

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.05.001

• 临床研究 •

补肾活血方干预绝经后膝骨关节炎血清学炎症指标与 MRI 半定量评分相关性研究*

陶 帅¹ 姜 宏² 戴 瑜¹ 王 铠¹ 印红兵¹ 龚华惠¹¹南京中医药大学泰州附属医院骨伤科,江苏泰州 225300²南京中医药大学苏州附属医院骨伤科,江苏苏州 215009

摘要 目的 探讨补肾活血方干预绝经后膝骨关节炎患者的血清学炎症指标与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)半定量评分的相关性。**方法** 选取绝经后膝骨关节炎患者 70 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,最终 67 例完成研究。2 组均给予基础治疗,在此基础上,治疗组($n=33$)采用补肾活血方治疗,对照组($n=34$)采用塞来昔布胶囊治疗,2 组疗程均为 4 周。比较 2 组治疗前后血清学基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)、Ⅱ型胶原 C 端肽(C-telopeptide of type Ⅱ collagen, CTX-Ⅱ)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等指标的变化,并分析其与膝关节 MRI 半定量评分的相关性。**结果** 干预后,治疗组血清学指标 MMP-13、CTX-Ⅱ、IL-1β 的表达较前下降($P<0.01$),但治疗组上述指标高于对照组($P<0.01$)。2 组软骨下骨髓水肿、关节腔积液等 MRI 半定量评分均较前降低($P<0.01$),但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前 MMP-13、CTX-Ⅱ、IL-1β 与软骨损伤评分呈良好正相关($r=0.569, P<0.01$; $r=0.579, P<0.01$; $r=0.416, P<0.01$),但治疗组仅有 MMP-13 治疗前后变化与关节腔积液评分变化呈弱正相关($r=0.391, P<0.05$),对照组仅有 MMP-13 变化与软骨下骨髓水肿评分变化呈弱正相关($r=0.347, P<0.05$),其余均无明显相关性($P>0.05$)。**结论** 补肾活血方可抑制炎症反应,改善软骨下骨髓水肿和关节腔积液的 MRI 半定量评分,且炎症指标的降低程度或不能预测 MRI 影像的改善情况。

关键词 补肾活血方; 绝经; 膝骨关节炎; 血清炎症指标; MRI 半定量评分**中图分类号** R274.9 **文献标志码** A

Study on Correlation Between Serological Inflammation Indexes and MRI Semi-quantitative Scores of Postmenopausal Knee Osteoarthritis under the Intervention of Bushen Huoxue Recipe

TAO Shuai¹, JIANG Hong², DAI Yu¹, WANG Kai¹, YIN Hongbing¹, GONG Huahui¹¹Department of Orthopedics and Traumatology, Taizhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China²Department of Orthopedics and Traumatology, Suzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215000, China

Abstract Objective To explore the correlation between serological inflammation indexes and semi-quantitative scores of magnetic resonance imaging(MRI)in postmenopausal patients with knee osteoarthritis under the intervention of Bushen Huoxue recipe. **Methods** Seventy patients with postmenopausal knee osteoarthritis were selected and divided into treatment group and control group by random number table method, and 67 patients were finally enrolled. Both groups were given basic treatment. On this basis, the treatment group($n=33$)was treated with Bushen Huoxue recipe, and the control group($n=34$)was treated with celecoxib capsule. The treatment course in the two groups were four weeks. The changes of serum matrix metalloproteinase-13(MMP-13), C-telopeptide of

* 江苏省泰州市科技支撑计划(社会发展)项目(No. TS201909)

type II collagen(CTX-II) and interleukin-1 β (IL-1 β) in the two groups were compared before and after treatment, and their correlation with semi-quantitative scores of MRI of the knee were analyzed. **Results** After intervention, the expression of serological indexes MMP-13, CTX-II and IL-1 β in the treatment group were decreased compared with those before treatment ($P < 0.01$), but the above indexes in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). The MRI semi-quantitative scores of subchondral bone marrow edema and joint cavity effusion in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.01$). But there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There were positive correlations between MMP-13, CTX-II and IL-1 β and cartilage injury scores before treatment ($r = 0.569, P < 0.01$; $r = 0.579, P < 0.01$; $r = 0.416, P < 0.01$). But there was a weak positive correlation between the changes of MMP-13 and joint cavity scores in the treatment group ($r = 0.391, P < 0.05$), and a weak positive correlation between the changes of MMP-13 and subchondral bone marrow edema scores in the control group ($r = 0.347, P < 0.05$). And the rest had no significant correlation ($P > 0.05$). **Conclusion** Bushen Huoxue recipe could inhibit inflammatory response, improve the MRI semi-quantitative scores of subchondral bone marrow edema and joint cavity effusion. Moreover, the reduction degree of inflammatory indicators may not predict the improvement of MRI.

Key words Bushen Huoxue recipe; menopause; knee osteoarthritis; serological inflammatory indexes; MRI semi-quantitative scoring

绝经后膝骨关节炎的发生发展往往伴随着血清学炎症指标的变化,若能找到这些变化指标与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像特征的相关性并将其用于临床,对提高临床试验效率、降低临床研究成本有积极意义。本课题组既往研究认为绝经后膝骨关节炎临床辨证可从“天癸理论”入手,其以肝肾亏虚为本,瘀血内阻为标,治以补益肝肾佐以活血化瘀、祛风湿之品。基于此意,课题组由《备急千金要方》中的经典古方“独活寄生汤”化裁得到补肾活血方,并将其用于绝经后膝骨关节炎的治疗,临床获益颇佳^[1]。本研究将进一步观察补肾活血方干预下的绝经后膝骨关节炎患者血清学炎症指标变化和全器官磁共振成像评分^[2]系统中关节软骨、软骨下骨髓水肿、关节面下囊肿、半月板变性及损伤及关节腔积液共5个项目的评分变化,探讨血清学炎症指标与MRI影像特征是否存在关联性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年11月—2020年11月于南京中医药大学泰州附属医院骨伤科门诊就诊的绝经后膝骨关节炎患者70例进行前瞻性研究,根据随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组35例,最终有67例完成临床试验,治疗组33例,对照组34例。脱落患者中治疗组脱落2例:1例因失访而脱落,另1例因治疗1周后疼痛症状改善不明显主动退出(改为手术治疗);对照组脱落1例:因首次服药后便感觉胃部不适,主

动要求退出试验。本研究已通过本院伦理委员会批准(批件号:2019-032-01)。

治疗组年龄50~77岁,平均年龄(59.24 ± 7.25)岁;绝经年限1~25年,平均绝经年限(9.23 ± 6.90)年;单膝膝骨关节炎26例,双膝膝骨关节炎7例(双膝患者仅纳入症状较重侧);身体质量指数(body mass index, BMI) $20.4 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$,平均BMI(24.74 ± 2.20) kg/m^2 ;K-L分级:I级14例,II级16例,III级3例。对照组年龄50~73岁,平均年龄(60.59 ± 7.81)岁;绝经年限1~23年,平均绝经年限(10.06 ± 7.07)年;单膝膝骨关节炎26例,双膝膝骨关节炎8例;BMI $20.8 \sim 27.5 \text{ kg/m}^2$,平均BMI(24.50 ± 1.73) kg/m^2 ;K-L分级:I级14例,II级18例,III级2例。2组患者年龄、绝经年限、BMI、K-L分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

①中医诊断标准参照《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[3]中辨证属肝肾亏虚者。②西医诊断标准参照中华医学会骨科学分会制定的《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[4]膝关节骨关节炎部分。③放射学诊断标准参照骨性关节炎放射学病情分级标准K-L(Kellgren-Lawrence)X线分级。

1.3 纳入标准

①符合中医及西医诊断标准,且视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)2~7分;②影像学X线分级属I~III级,MRI存在相关影像学表现(如半月板损伤变性、软骨厚度变薄甚至缺损、局部骨髓水肿、关节积液

及腘窝囊肿等其一或以上),若为双膝患者仅纳入症状较重侧;③停经≥1年,BMI 18.5~28.0 kg/m²;④患者同意治疗方案,并能配合检查,坚持完成随访。

1.4 排除标准

①膝关节存在严重机械变形(内/外翻>15°);②膝关节存在类风湿关节炎、膝关节结核、痛风性关节炎等其它炎性疾病;③近3个月内接受过膝骨关节炎相关的治疗,包括口服药物(如非甾体类抗炎药、雌激素、中成药、中药汤剂等),关节腔内注射药物(如中药提取物、透明质酸、糖皮质激素等),非药物治疗(物理治疗、针刺、艾灸、中药熏洗等)和关节镜手术治疗等;④合并精神疾病以及严重肝肾、心脑血管、肿瘤、血液等内科系统疾病者;⑤对本研究涉及的中药汤剂及非甾体类药物过敏者;⑥长期使用其它影响疗效和安全性判定的药物者;⑦存在MRI检查禁忌(如装有起搏器、植入式除颤器、外科手术夹、人工耳蜗、胰岛素泵及不到3周的支架等)或不能耐受、配合完成MRI检查者(如帕金森病、震颤、恐惧症等)。

1.5 治疗方法

2组均给予基础治疗,基础治疗包含健康教育、运动疗法及行动辅助工具等。在此基础上,对照组给予塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字J20140072)口服,1次/d,1粒/次。治疗组给予补肾活血方口服,补肾活血方主要以怀牛膝20 g,熟地黄15 g,川续断15 g,当归10 g,川芎10 g,独活10 g,白芍15 g,甘草6 g等中药为底方组成,治疗时根据临床症状适当加减:兼有气短乏力、精神疲倦等气虚表现者,加黄芪、党参、白术等;兼有手足不温、小便频数等阳虚表现者,加制附子、肉桂等;兼有关节酸痛重着、遇寒痛甚、得温则舒等寒湿表现者,加薏苡仁、桂枝、干姜等;兼有关节肿胀热痛、触之灼热等湿热表现者,加黄柏、知母、金银花等。1剂/d,早晚温服。2组疗程均为4周。

分别于治疗前及治疗4周后对2组患者的患侧膝关节进行MRI扫描检查,由于MRI预约的不确定性,治疗4周后的MRI复查可放宽至第5周开始的3天内完成。

1.6 观察指标与疗效评定标准

临床血清学指标检测:采集2组患者治疗前后晨起空腹外周静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法分别检测血清中基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13,MMP-13)、Ⅱ型胶原C端肽(C-terminal peptide of type II collagen,CTX-II)、白介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)等因子含量,操作方法按照相应试剂盒提供的说明书进行。

膝关节MRI半定量评分:本研究应用德国SIEMENS MAGNETOM Skyra 3.0 T 超导磁共振成像系统,患者取仰卧、膝自然伸直、足先进正常解剖体位,以膝关节专用线圈中心线对准患者髌骨下缘进行MRI扫描,主要包含4个扫描序列:矢状位T1自旋回波序列、矢状位PD快速自旋回波压脂序列、冠状位PD快速自旋回波压脂序列及轴位T2刀锋压脂序列。采用全器官磁共振成像评分系统作为膝关节MRI半定量评分工具,具体参照2004年国际骨关节炎研究会发布的标准^[2],共涉及15个评分亚区及关节软骨、软骨下骨髓水肿、关节面下囊肿、骨磨损、骨赘、半月板、韧带、关节腔积液等8个评分项目,总分共计332分,评分时根据各项目的严重程度进行计分。

其中膝关节表面按区域划分的15个评分亚区为:髌股关节(patello femoral joint,PFJ)包括MP、LP、MFa 和 LFa 亚区;外侧胫股关节(lateral tibiofemoral joint,LFTJ)由LFC、LFp、LTA、LTC 和 LTP 等亚区组成。内侧胫股关节(medial tibiofemoral joint,MFTJ)由MFC、MFp、MTA、MTC 和 MTp 等亚区组成;剩余一亚区为S区域。详见图1。

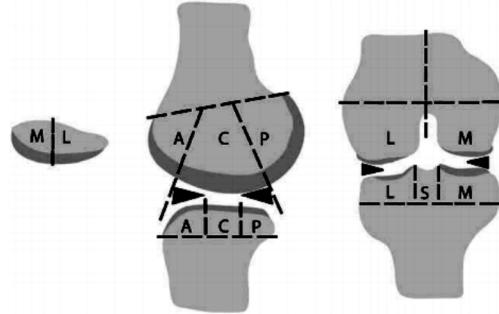


图1 膝关节的区域划分方法(以右膝为例)

评分项目细则:本研究选取其中的5个项目进行观察,分别是关节软骨、软骨下骨髓水肿、关节面下囊肿、半月板变性及损伤及关节腔积液,其中关节软骨占总分的比重最大,达84分,关节腔积液最高仅有3分,占比最小;具体细则如下。

①关节软骨:对14个关节软骨覆盖区域(不包括S区域)的软骨信号和形态学进行评分,分为0~6分8个等级:0分=正常;1分=T2压脂图像正常厚度但信号增高;2分=关节软骨非全层缺损但最大宽度<1 cm;2.5分=关节软骨全层缺损但最大宽度<1 cm;3分=关节软骨多发(2.0级)缺损与正常厚度区域混杂,或软骨缺损宽度>1 cm但<75%区域;4分=弥漫性软骨非全层缺损但≥75%的区域;5分=多发(2.5级)缺损,或软骨缺损宽度>1 cm但<75%区域;6分=弥漫性软骨全层缺损但≥75%区域。详见图2。

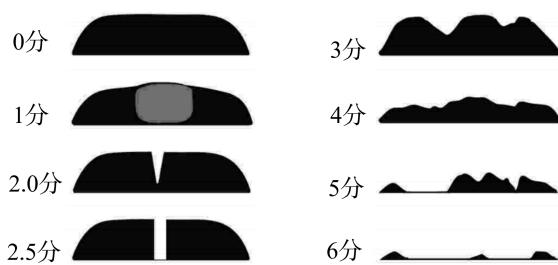


图 2 关节软骨 8 个等级评分方法

②软骨下骨髓水肿:软骨下骨髓水肿为正常骨髓信号中强度增加的游离水信号呈边界不清的区域,通常在 15 个关节亚区域均会发生,磁共振 PDWI 或 T2WI 显示为高信号,T1WI 显示为低信号,根据区域受累程度分为 0~3 分(4 级):0 分=无;1 分=<25%;2 分=25%~50%;3 分=>50%。详见图 3。

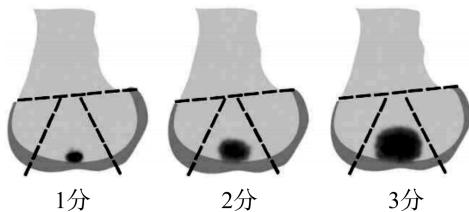


图 3 软骨下骨髓水肿 4 个等级评分方法

③关节面下囊肿:关节面下囊肿通常被识别为关节下骨信号明显增加的呈类圆形、边界清晰且没有骨髓组织或骨小梁迹象的病灶。在 15 个关节亚区域均会发生,根据区域受累程度分为 0~3 分(4 级):0 分=无;1 分=<25%;2 分=25%~50%;3 分=>50%。详见图 4。

④半月板变性及损伤:根据矢状面和冠状面图像,对半月板内外侧的前角、体部和后角分别进行 0~4 级分级:0 级=完好;1=轻微放射状撕裂或鹅嘴嘴状

撕裂;2 级=无移位性撕裂或既往手术修复;3 级=移位性撕裂或部分切除;4 级=完全浸渍/破坏或完全切除。0 分=所有 0 级;1 分=>1 个区域 1 级;2 分=仅有 1 个区域 2 级;3 分=>2 个区域 2 级;4 分=>1 个区域 3 级;5 分=仅有 1 个区域 4 级;6 分=>2 个区域 4 级。

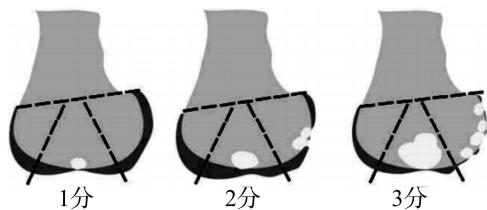


图 4 关节面下囊肿 4 个等级评分方法

⑤关节腔积液:按滑膜腔最大可膨胀程度评分,分为 0~3 分(4 级):0 分=正常;1 分=轻度(<33%);2 分=中度(33%~66%);3 分=重度(>66%)。

1.7 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;MRI 影像学半定量评分与血清学炎症指标变化的相关性采用 Spearman 相关性分析进行评价;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清学 MMP-13、CTX-II、IL-1 β 指标变化

治疗后,2 组 MMP-13、CTX-II、IL-1 β 均较治疗前明显降低($P < 0.01$),但治疗组上述指标均明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 MMP-13、CTX-II、IL-1 β 比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	MMP-13	CTX-II	IL-1 β
对照组	34	治疗前	63.35±9.74	44.10±4.04	114.67±5.66
		治疗后	23.12±7.80**	16.03±2.57**	57.82±5.50**
治疗组	33	治疗前	61.37±22.33	43.64±3.51	116.58±7.42
		治疗后	29.24±5.10**△△	23.45±2.63**△△	78.23±4.66**△△

与治疗前比较 ** $P < 0.01$; 与对照组比较 △△ $P < 0.01$

2.2 2 组膝关节 MRI 半定量评分比较

治疗后,2 组软骨下骨髓水肿评分、关节腔积液评分均较治疗前降低($P < 0.01$),且 2 组治疗后上述评分比

较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。此外,2 组在关节软骨损伤、关节面下囊肿、半月板变性及损伤等评分方面治疗前后比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后膝关节各观察项目 MRI 半定量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	关节软骨 损伤评分	软骨下骨髓 水肿评分	关节面下囊肿 评分	半月板变性 及损伤评分	关节腔 积液评分
对照组	34	治疗前	10.79±6.20	3.06±2.84	0.29±0.63	3.15±2.02	1.32±0.94
		治疗后	10.71±6.16	1.18±1.40**	0.24±0.55	3.15±2.02	0.47±0.61**
治疗组	33	治疗前	9.47±5.29	3.70±3.88	0.36±0.82	3.55±1.80	1.42±0.75
		治疗后	9.36±5.15	1.30±1.49**	0.33±0.74	3.58±1.84	0.55±0.51**

与治疗前比较 ** $P < 0.01$

2.3 血清学炎症指标与软骨损伤评分的相关性分析

治疗前 MMP-13、CTX-II、IL-1 β 分别与软骨损伤评分进行 Spearman 相关性分析显示, MMP-13、CTX-II、IL-1 β 与软骨损伤评分均呈良好正相关 ($r = 0.569, P < 0.01$; $r = 0.579, P < 0.01$; $r = 0.416, P < 0.01$)。见表 3。

2.4 2 组治疗前后血清学炎症指标变化与 MRI 半定量评分变化的相关性分析

对 2 组患者治疗前后血清 MMP-13、CTX-II 及 IL-1 β 的变化值分别与软骨下骨髓水肿、关节腔积液的 MRI 半定量评分变化值进行 Spearman 相关性分析,

表 4 2 组治疗前后血清学炎症指标变化与 MRI 半定量评分变化的相关系数 r 和 P 值

变化值	治疗组			对照组		
	MMP-13	CTX-II	IL-1 β	MMP-13	CTX-II	IL-1 β
软骨下骨髓水肿	r	0.221	-0.009	0.103	0.347	0.275
	P	0.216	0.959	0.570	<0.05	0.115
关节腔积液	r	0.391	0.285	-0.042	-0.066	-0.012
	P	<0.05	0.108	0.814	0.713	0.948

3 讨论

膝骨关节炎的关键病理特征是软骨细胞和软骨基质降解, 导致关节软骨退变。研究^[5]发现, 中草药(如威灵仙提取物)可以防止蛋白多糖和胶原蛋白的流失, 并加速软骨细胞的增殖; 同时有研究^[6]证实中药治疗膝骨关节炎能显著影响多种炎症相关因子水平。绝经后女性卵巢功能处于衰竭状态, 雌激素长期处于低值缺乏水平, 因此绝经后女性膝骨关节炎的发病率及严重性均显著提高; 反之外源性雌激素的介入可抑制骨关节炎的进展, 对软骨具有保护作用^[7-8]。有研究^[9]报道从某些中药及食物中提取的植物雌激素, 其化学结构和药理学活性类似于雌激素; 且目前研究^[10]认为具有雌激素样活性的中药多集中在补益药和活血化瘀药。现代药理研究发现, 临幊上常用于治疗关节痹痛的中药如牛膝、当归、白芍等均含有不同种类的植物雌激素成分^[11]。Zou Y 等^[12]研究证实植物雌激素金雀异黄素增加了关节软骨中胶原蛋白 II 和聚集蛋白聚糖的表达水平, 并降低了 TNF- α 和 IL-1 β 的水平, 从而减轻了软骨退化。前期研究^[1]已得出补肾活血方可适当提高绝经后膝骨关节炎患者血清中 E₂ 的表达, 且 E₂ 水平处于绝经后女性的正常范围, 因此结合本研究结果可以推测补肾活血方治疗绝经后膝骨关节炎一方面可能直接通过相关机制抑制炎症反应来保护软骨, 另一方面可能通过发挥类雌

结果显示治疗组治疗前后仅有 MMP-13 变化与关节腔积液评分变化呈弱正相关 ($r = 0.391, P < 0.05$), 对照组治疗前后仅有 MMP-13 变化与软骨下骨髓水肿评分变化呈弱正相关 ($r = 0.347, P < 0.05$), 其余均无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血清学炎症指标与软骨损伤评分

相关性的相关系数 r 和 P 值

血清学指标	相关系数 r	P 值
MMP-13	0.569	<0.01
CTX-II	0.579	<0.01
IL-1 β	0.416	<0.01

表 4 2 组治疗前后血清学炎症指标变化与 MRI 半定量评分变化的相关系数 r 和 P 值

变化值	治疗组			对照组		
	MMP-13	CTX-II	IL-1 β	MMP-13	CTX-II	IL-1 β
软骨下骨髓水肿	r	0.221	-0.009	0.103	0.347	0.275
	P	0.216	0.959	0.570	<0.05	0.115
关节腔积液	r	0.391	0.285	-0.042	-0.066	-0.012
	P	<0.05	0.108	0.814	0.713	0.948

激素样作用来下调 TNF- α 、IL-1 β 、MMP-13 等促炎细胞因子的释放, 进而发挥保护软骨的作用。

在临床研究中, 更好地理解膝骨关节炎 MRI 影像特征与生化标记物之间的关系是有利的。原因在于:首先, 核磁共振检查费用昂贵且资源短缺, 若能找出与 MRI 影像特征相对应或有极高相关性的血液或尿液生化标记物, 对简化临床研究流程、降低研究成本大有益处。其次, 如果有某种生物化学标记物可以预测膝关节 MRI 特征的变化, 并最终成为干预的目标, 这将有助于临床试验中患者表型的筛选和潜在分层。

目前研究^[13]已证明一些生化标志物与骨关节炎发生和进展有关, 且有研究^[14]支持了活化的巨噬细胞生物标志物与膝骨关节炎早期滑膜炎症的 MRI 成像之间存在联系, 并认为该联系与先天免疫的激活有关。Deveza LA 等^[15]发现尽管骨转换生化标志物与 MRI 影像学特征存在一些统计学上的关联, 但大多数关联的强度较弱, 这些系统性生化标记物本身并不能预测 MRI 中骨髓水肿、骨赘等病理变化。

本研究中治疗前 MMP-13、CTX-II 和 IL-1 β 与关节软骨损伤评分呈良好正相关, 可以看出绝经后雌激素缺乏时, 其抑制 IL-1、TNF- α 等炎症因子表达的作用明显减退, 在多种炎症及免疫调节因子作用下, 细胞外基质降解和软骨细胞凋亡, 进而关节软骨遭到破坏^[16]。可以看出, 关节软骨损伤评分可以较为准确地评估膝骨关节炎病情严重程度, 从而监测疾病的进

展。同时,本研究发现治疗组除 MMP-13 变化值与关节腔积液评分变化值呈弱正相关外,其余均未发现明显关联性,可以推测 MMP-13、CTX-II 及 IL-1 β 等血清学指标的降低程度或许不能预测 MRI 影像中软骨下骨髓水肿和关节腔积液的改善情况。

然而,本研究结果可能受到以下因素干扰:①本研究为单中心研究,研究病例较少且随访时间短,可能存在选择偏倚,从而对结果造成影响;②患者采取的健康教育、运动疗法及行动辅助等基础治疗措施也可能对本研究结果存在一定的影响;③本研究中使用的全器官磁共振成像评分系统通常只是对 MRI 病变的某个范围给出相应的评分,缺乏量化的精准性;④本研究对象均为绝经后女性,而血液标本通常反映全身状况,其可能受到绝经这种正常衰老状态的影响。因此,今后仍需要设计更加完善的试验对本研究的结果加以验证。

参 考 文 献

- [1] 陶帅,姜宏,戴瑜,等.基于天癸理论的补肾活血方治疗绝经后膝骨关节炎的临床疗效观察[J].中国中医骨伤科杂志,2021,29(10):22-27.
- [2] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score(WORMS)of the knee in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3): 177-190.
- [3] 中国中医药研究促进会骨伤科分会.膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J].中医正骨,2020,32(10):1-14.
- [4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [5] Wang Z, Huang J, Zhou S, et al. Anemonin attenuates osteoarthritis progression through inhibiting the activation of IL-1 β /NF- κ B pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12):3231-3243.
- [6] Li H, Peng Y, Wang X, et al. Astragaloside inhibits IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes and ameliorates the progression of osteoarthritis in mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(4):497-503.
- [7] Toda T, Sugioka Y, Koike T. Soybean isoflavone can protect against osteoarthritis in ovariectomized rats [J]. J Food Sci Technol, 2020, 57(9):3409-3414.
- [8] Ge Y, Zhou S, Li Y, et al. Estrogen prevents articular cartilage destruction in a mouse model of AMPK deficiency via ERK-mTOR pathway[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14):336.
- [9] Basu P, Maier C. Phytoestrogens and breast cancer: in vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107:1648-1666.
- [10] 蔡心银,张紫佳.植物雌激素药理作用及相关中药的研究进展[J].现代中药研究与实践,2020,34(2):75-78.
- [11] 刘启明,罗统富,董黎强,等.植物雌激素类中药延缓关节软骨细胞退变的研究进展[J].中医正骨,2017,29(5):27-30.
- [12] Zou Y, Liu Q, Guo P, et al. Antichondrocyte apoptosis effect of genistein in treating inflammation-induced osteoarthritis[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3):2032-2042.
- [13] van Spil WE, DeGroot J, Lems WF, et al. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(5):605-612.
- [14] Rajandran SN, Ma CA, Tan JR, et al. Exploring the association of innate immunity biomarkers with MRI features in both early and late stages osteoarthritis [J]. Front Med, 2020, 7:554669.
- [15] Deveza LA, Kraus VB, Collins JE, et al. Association between biochemical markers of bone turnover and bone changes on imaging: data from the osteoarthritis initiative [J]. Arthritis Care Res, 2017, 69(8):1179-1191.
- [16] OBrien J, Finlayson K, Kerr G, et al. Evaluating the effectiveness of a self-management exercise intervention on wound healing, functional ability and health-related quality of life outcomes in adults with venous leg ulcers: a randomised controlled trial[J]. Int Wound J, 2017, 14(1):130-137.

(收稿日期:2022-05-09)