

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.01.002

温阳益髓方联合富血小板血浆治疗早中期膝骨关节炎的疗效及对血清 S100B、CTX-II 水平的影响*

沈建成, 刘 壮, 阮安民, 张洪美, 何剑全
北京市隆福医院骨一科, 北京 100010

摘 要:目的 分析温阳益髓方联合富血小板血浆(PRP)治疗早中期膝骨关节炎(KOA)的疗效及对血清 S100B、II 型胶原 C 端肽(CTX-II)水平的影响。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 1 月该院收治的 150 例早中期 KOA 患者作为研究对象,根据随机数字表法将其分为观察组和对照组,各 75 例。对照组给予 PRP 治疗,观察组在对照组基础上联合温阳益髓方治疗。对比两组临床疗效、不良反应总发生率、复发率,治疗前、治疗 1 个月后 Lysholm 膝关节功能量表(LKS)评分,血清 S100B、CTX-II 水平,以及治疗前、治疗 1 周、1 个月后视觉模拟评分法(VAS)评分。结果 观察组总有效率高于对照组,复发率低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 个月后两组 LKS 评分高于治疗前,且观察组 LKS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重复测量方差分析显示,两组治疗期间 VAS 评分变化有交互效应($F = 20.132, P = 0.030$),故进一步做单独交应分析,对照组和观察组治疗 1 周、1 个月后的 VAS 评分均低于治疗前,且治疗 1 个月后的 VAS 评分低于治疗 1 周后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多变量方差分析结果显示,治疗 1 周、1 个月后观察组 VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 1 个月后两组血清 S100B、CTX-II 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 温阳益髓方联合 PRP 治疗早中期 KOA 患者的临床效果显著,可有效缓解疼痛症状,改善血清 S100B、CTX-II 水平,促进膝关节功能康复,降低疾病复发率,值得临床推广。

关键词:膝骨关节炎; 温阳益髓方; 富血小板血浆; S100B; II 型胶原 C 端肽

中图法分类号:R274.32;R243

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)01-0007-05

Effect of warming yang and nourishing marrow formula combined with platelet-rich plasma on the levels of serum S100B and CTX-II in the treatment of early and middle stage knee osteoarthritis*

SHEN Jiancheng, LIU Zhuang, RUAN Anmin, ZHANG Hongmei, HE Jianquan
Department of Osteology, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effect of warming yang and nourishing marrow formula combined with platelet rich plasma (PRP) in the treatment of early and middle stage knee osteoarthritis (KOA) and its effect on serum S100B and C-terminal peptide of type II collagen (CTX-II) levels. **Methods** A total of 150 patients with early and middle KOA admitted to this hospital from April 2021 to January 2023 were selected as the study objects and were divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 75 patients in each group. The clinical efficacy, incidence of total adverse reactions, recurrence rate, Lysholm Knee Function Scale (LKS) score and serum S100B, CTX-II levels before treatment and 1 month after treatment, as well as Visual Analog Scale (VAS) score before treatment, 1 week after treatment and 1 month after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group, and the recurrence rate of the observation group was lower than that of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After 1 month of treatment, the LKS score of the two groups was higher than that before treatment, and the LKS score of the observation group was higher than that of the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Repeated measures analysis of variance showed that there was an interaction effect between the changes of VAS scores during the treatment in the two groups ($F = 20.132, P = 0.030$), so further separate effect analysis was performed. VAS scores of the control group and the observation group after 1 week and 1 month of treatment were lower than

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82004433);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A02005)。

作者简介:沈建成,男,副主任医师,主要从事老年骨折创伤、退行性骨关节病方向的研究。

before treatment, and VAS scores of 1 month after treatment were lower than after 1 week of treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After 1 month of treatment, serum S100B and CTX-II levels in two groups were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Warming yang and nourishing marrow formula combined with PRP can effectively relieve pain symptoms, improve serum S100B and CTX-II levels, promote functional rehabilitation of knee joint and reduce the recurrence rate of the disease, which is worthy of clinical promotion.

Key words: knee osteoarthritis; warming yang and nourishing marrow formula; platelet rich plasma; S100B; C-terminal peptide of type II collagen

膝骨关节炎(KOA)为常见的慢性退行性关节疾病,多发于软骨、下骨及周围滑膜组织,典型表现为膝关节功能限制、疼痛、肿胀、僵硬等^[1]。若不及时治疗将加重膝关节结构损伤,对患者生活质量造成严重影响,增加骨折等并发症发生风险^[2]。临床首选保守治疗策略,更有利于达到理想的临床结局^[3]。富血小板血浆(PRP)为高浓缩自体血液制品,具有浓缩血小板、活性蛋白、调节生长因子等功能,可减缓软骨基质降解^[4-5]。但单一选用PRP的疗效仍有待提高^[6]。中药汤剂内服为中医疗法常用内治策略,以药物君臣佐使相互配伍,可实现多靶点治疗^[7]。其中温阳益髓方为肝肾亏虚证 KOA 对症方,具有抑制软骨基质降解,保护关节软骨功效^[8]。但目前该方联合 PRP 治疗的具体作用机制尚未完全明确,仍有待更多试验论证。基于此,本研究分析了温阳益髓方联合 PRP 治疗 KOA 的疗效及对血清 S100B、II 型胶原 C 端肽(CTX-II)水平的影响,旨在为患者提供更理想的治疗策略。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 4 月至 2023 年 1 月本院收治的 150 例早中期 KOA 患者作为研究对象,根据随机数字表法将其分为观察组和对照组,各 75 例。纳入标准:(1)符合《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南》^[9]中 KOA 的诊断标准,经 X 线片检查证实存在关节间隙变窄;(2)具有肝肾亏虚证,症状表现为关节隐痛、腰膝酸软无力,舌脉象表现为舌红少苔,脉沉细无力等;(3)Kellgren-Lawrence 等级为 I~III 级。排除标准:(1)近期服用糖皮质激素及其他相关药物治疗;(2)合并恶性肿瘤、血液系统、免疫系统疾病及肝、肾衰竭等;(3)既往有膝关节手术史;(4)对本研究使用的药物不耐受。观察组男 31 例,女 44 例;年龄 41~75 岁,平均(55.23±7.18)岁;病程 1~7 年,平均(4.37±1.42)年;Kellgren-Lawrence 等级:I 级 25 例,II 级 37 例,III 级 13 例。对照组男 27 例,女 48 例;年龄 40~73 岁,平均(55.14±7.38)岁;病程 1~6 年,平均(4.31±1.49)年;Kellgren-Lawrence 等级:I 级 23 例,II 级 39 例,III 级 13 例。两组患者年龄、性别、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(20230127),且所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予 PRP 治疗,抽取患者肘正中静脉血 15 mL,置于自体 PRP 制备器中,并将其置于离心机中,以 1 500 r/min 离心 5 min,离心半径为 15 cm,取出血浆制备器,并采用注射器连接制备器弃上层血浆和下层红细胞,再以 3 500 r/min 离心 10 min,弃 3/4 上清液,剩余部分即为 PRP。引导患者取仰卧位,充分暴露膝关节(保持屈膝角度为 90°),选取患膝外侧关节间隙处,将连接的制备器穿刺入关节腔,缓慢注入 PRP。注射完毕后拔除针头,并外敷创面防水敷料,治疗后 2 d 内尽量保持制动,避免洗浴操作,每周 1 次,连续治疗 1 个月。观察组在对照组基础上联合温阳益髓方治疗,处方构成:制附子 12 g,熟地 15 g,菟丝子 10 g,山萸肉 12 g,补骨脂 10 g,杜仲、炒白术各 9 g,茯苓 12 g,泽泻、丹皮各 10 g,川芎 6 g,生姜 10 g,炙甘草 6 g。取上述药材以水煎煮至 400 mL,分早晚服用,每次 200 mL,连续治疗 1 个月。

1.2.2 临床疗效评估 根据《膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南》^[10]分为治愈、显效、有效、无效 4 个等级。治愈:疼痛、肿胀等临床症状完全消失,行走及上下楼梯无不适感;显效:静息行走无疼痛、肿胀等症状,活动偶有疼痛但不影响日常生活及工作;有效:疼痛时有发生,行走或上下楼梯存在轻度疼痛或不便,关节活动稍受限;无效:膝盖疼痛、肿胀,活动时疼痛等症状无明显改善。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.2.3 膝关节功能评估 于治疗前、治疗 1 个月后采用 Lysholm 膝关节功能量表(LKS)^[11]评估患者膝关节功能,量表包括疼痛、不安定度、闭锁感、肿胀感等 8 个维度,总分为 0~100 分,得分越高表明膝关节功能越好。

1.2.4 疼痛程度评估 于治疗前、治疗 1 周、1 个月采用视觉模拟评分法(VAS)^[12]评估患者疼痛程度,总分为 0~10 分,得分越高表明疼痛程度越高。

1.2.5 血清细胞因子水平检测 采集患者治疗前、治

疗 1 个月后空腹静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验试剂盒(购自美国 Abnova 公司)检测血清 SI00B、CTX-II 水平。

1.2.6 不良反应及复发情况统计 记录治疗期间患者发生的不良反应事件,并于治疗 6 个月后采用面对面复诊或电话方式随访,统计患者随访期间是否存在复发情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析,若不存在交互效应则采用主效应检验来评价处理因素的效应,若存在交互效应,则进一步做单独效应分析,采用单因素重复测量方差分析组内效应,事后比较采用 LSD- t 检验;不同时间点两组间比较采用多变量方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率为 94.67%,高于对照组的 82.67% ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	75	38(50.67)	10(13.33)	23(30.67)	4(5.33)	71(94.67)
对照组	75	30(40.00)	12(16.00)	20(26.67)	13(17.33)	62(82.67)
χ^2						5.374
<i>P</i>						0.020

2.2 两组治疗前、治疗 1 个月后 LKS 评分比较 重复测量方差分析显示,治疗前两组 LKS 评分变化比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 1 个月后两组 LKS 评分高于治疗前,且观察组 LKS 评分高于对照

组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 1 个月后 VAS 评分比较 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 1 个月后 VAS 评分存在时间、组间、交互效应 ($P < 0.05$),故进一步做单独效应分析。见表 3。对照组和观察组治疗 1 周、1 个月后的 VAS 评分均低于治疗前,且治疗 1 个月后的 VAS 评分低于治疗 1 周后,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多变量方差分析结果显示,治疗 1 周、1 个月后观察组 VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组治疗前、治疗 1 个月后血清细胞因子水平比较 治疗前两组血清 SI00B、CTX-II 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 1 个月后两组血清 SI00B、CTX-II 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组不良反应总发生率及复发率比较 两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组复发率低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 2 两组治疗前、治疗 1 个月后 LKS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 个月后
观察组	75	57.41±4.28	81.41±5.34 [*]
对照组	75	57.32±4.54	73.28±5.57 [*]
<i>t</i>		0.125	9.125
<i>P</i>		0.901	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 1 个月后 VAS 评分的重复测量方差分析结果

统计量	时间效应	组间效应	交互效应
<i>F</i>	165.547	6.578	20.132
<i>P</i>	<0.001	0.011	0.030

表 4 两组治疗前、治疗 1 周、治疗 1 个月后 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 1 周后	治疗 1 个月后	<i>F</i>	<i>P</i>
观察组	75	7.65±1.25	5.12±1.06 [*]	1.54±0.21 ^{*#}	776.720	<0.001
对照组	75	7.63±1.28	5.61±1.14 [*]	2.48±0.32 ^{*#}	647.350	<0.001
<i>F</i>		0.097	2.726	21.269		
<i>P</i>		0.923	0.007	<0.001		

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同组治疗 1 周后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 5 两组治疗前、治疗 1 个月后血清细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SI00B(ng/mL)		CTX-II(μg/L)	
		治疗前	治疗 1 个月后	治疗前	治疗 1 个月后
观察组	75	34.43±5.39	10.64±3.51 [*]	0.94±0.21	0.41±0.14 [*]
对照组	75	34.15±5.21	13.78±3.67 [*]	0.92±0.26	0.64±0.19 [*]
<i>t</i>		0.324	-5.355	0.518	-8.440
<i>P</i>		0.747	<0.001	0.605	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 6 两组不良反应总发生率及复发率比较[n(%)]						
组别	n	胃肠道不适	注射局部红肿	血小板减少	总不良反应	复发
观察组	75	3(4.00)	2(2.67)	1(1.33)	6(8.00)	1(1.33)
对照组	75	0(0.00)	3(4.00)	2(2.67)	5(6.67)	9(12.00)
χ^2					0.098	6.857
P					0.754	0.009

3 讨 论

KOA 发病机制目前尚未完全明确,临床认为可能涉及关节软骨、细胞因子、创伤生物力学改变等病理过程^[13]。PRP 为新型生物制剂,可刺激细胞增殖、分化,促进组织修复,并广泛应用于骨关节疾病治疗中^[14-15]。其作用机制是通过 PRP 内富含的多种生长因子,诱导分化为软骨细胞,并促使软骨细胞、成骨细胞增殖,调节生长因子表达及抑制炎症因子等,进而促进软骨损伤修复。朱凯等^[16] 研究报道,早中期 KOA 患者接受膝关节腔内及周围痛点 PRP 注射治疗,可明显缓解疼痛症状,加速膝关节功能恢复,且该策略治疗早期 KOA 患者疗效优于中期患者。单一 PRP 治疗对于早期 KOA 患者疗效显著,但对于中期患者疗效仍有待提高,近年来中医治疗效果及安全性获得诸多学者认可,中西医结合治疗逐渐成为临床治疗 KOA 的主流方法^[17-18]。

中医将 KOA 纳入“骨痹”“膝痹”等范畴,讲究辨证论治,肝肾亏虚证为常见证候亚型,肝主筋,膝为筋之府;肾主骨生髓,骨连筋,肝肾亏虚则筋骨失养,关节活动不利。针对该证候类型患者应以补肝肾、强筋骨为主^[19-20]。温阳益髓方基于温补肾阳、益髓健骨理论,是由右归丸发展而来的有效方剂,对于保护关节软骨、维持正常胶原表型有着确切疗效^[21]。其方中制附子为君,起驱寒逐经、通关逐瘀之功;熟地、菟丝子、山萸肉为臣,熟地起填精于骨、助骨生髓之功,菟丝子、山萸肉起益精助阳、补益肝肾之功;佐以茯苓、补骨脂、杜仲、炒白术、泽泻、丹皮、生姜、川芎等药,其中茯苓起健脾益气之功,补骨脂、杜仲起补肝肾、强筋骨之功,炒白术起健脾益气之功,泽泻起渗湿泄浊之功,丹皮起活血行滞之功,生姜起辛散助阳、促进气化之功,川芎行血中之滞气,炙甘草为使调和而补中,共奏温阳散寒、补益精血之功。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组($P<0.05$),说明温阳益髓方联合 PRP 治疗的疗效优于 PRP 单独治疗,分析原因在于 PRP 中富含血小板、纤维蛋白等物质,当血小板被激活后,可释放多种生物活性因子,促使机体软骨细胞增生及修复,疗效确切,且无免疫排斥反应,安全性较强,而中药治疗可通过多途径、多靶点、全身性调节患者病理机制,经全身流通,温经散寒,祛风除湿,补肾益肝,调理病机。联合治疗可从不同靶点纠正病理状态,更有助于提高疗

效。对照组和观察组治疗 1 周、1 个月后的 VAS 评分均低于治疗前,且治疗 1 个月后的 VAS 评分低于治疗 1 周后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多变量方差分析结果显示,治疗 1 周、1 个月后观察组 VAS 评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明温阳益髓方联合 PRP 治疗改善疼痛症状效果显著。分析其原因在于温阳益髓方可以通过多种活性成分对靶点基因及信号通路同时调节,发挥骨重塑及抑制和调控细胞凋亡、软骨基质降解、炎症反应的作用,加速膝关节功能康复,同时影响治病机制,改善相关细胞因子水平,有效降低 VAS 评分,延缓 KOA 发生及进展。

治疗 1 个月后两组血清 S100B、CTX-II 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明温阳益髓方联合 PRP 治疗改善血清 S100B、CTX-II 水平效果显著。胶原及非胶原蛋白为机体关节软骨主要构成物质,其中 CTX-II 对于评估关节软骨受损情况有着重要价值,其水平降低反映了破骨细胞活性被抑制^[22-23]。S100B 为 S100B 钙结合蛋白家族成员之一,与 KOA 病理机制存在密切关系,参与了机械磨损引起的软骨细胞凋亡机制,还可通过成纤维细胞生长因子受体 1 信号传导调节骨关节炎期间的炎症反应^[24-27]。分析原因在于 PRP 中富含大量生长及修复因子,可促进软骨再生,抑制或减缓 KOA 炎症反应,继而改善血清 S100B、CTX-II 水平。而温阳益髓方中各药材具有抗氧化、成骨、抗炎症、提高机体免疫力等药理作用,可有效抑制软骨细胞凋亡及基质降解,加强移植部位软骨的稳定性,增加移植软骨与周围软骨生长密合度,进一步改善血清 S100B、CTX-II 水平。

治疗 1 个月后两组 LKS 评分高于治疗前,且观察组 LKS 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明温阳益髓方联合 PRP 治疗可进一步促进膝关节功能康复。张鹏等^[28] 研究报道,温阳益髓方联合自体骨软骨移植治疗患者 LKS 评分明显高于单一自体骨软骨移植治疗患者,与本研究结果基本一致。分析原因在于温阳益髓方一方面可以抑制 KOA 病情进展,为膝关节功能恢复创造有利条件;另一方面可标本兼顾,可起益髓充骨、温阳散寒、扶正祛邪、利湿泄浊之功,使瘀血去、新血生,充精养筋,生血壮骨,促进膝关节功能快速恢复。此外,两组不良反应

总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而观察组复发率低于对照组($P<0.05$),说明中医联合 PRP 治疗更有利于预防疾病复发,且不良反应发生率低。分析原因在于中医疗法注重整体调理,通过调节改善患者整体健康及免疫功能,降低疾病复发风险,且中药为天然生长,安全性较强。

综上所述,温阳益髓方联合 PRP 应用于早中期 KOA 患者中临床效果显著,可有效缓解临床疼痛,改善 S100B、CTX-II 水平,促进膝关节功能康复,降低疾病复发率,值得临床推广。

参考文献

[1] VITALONI M, BOTTO-VAN BEMDEN A, SCIORTINO CONTRERAS R M, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2019, 20(1): 493.

[2] 郝聪,李潇骁,贺新宁,等. 中国中老年人群症状性膝骨关节炎与髌骨骨折的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 95-100.

[3] ALLAEYS C, ARNOUT N, VAN O S, et al. Conservative treatment of knee osteoarthritis[J]. Acta Orthop Belg, 2020, 86(3): 412-421.

[4] 孙勇伟,李萍,余婷. 自体富血小板血浆对早中期膝骨关节炎疗效的临床研究[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(10): 926-929.

[5] 黄小华,钟亮,金会铭. 富血小板血浆治疗膝骨关节炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1316-1319.

[6] 艾奇,荆琳,张洪美,等. 补肾除湿方联合自体富血小板血浆技术治疗中老年早中期膝骨关节炎的效果[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1395-1399.

[7] 寇龙威,郭艳幸,郭珈宜. 中医药治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中医药通报, 2019, 18(6): 71-73.

[8] 单鹏程,何名江,张洪美,等. 温阳益髓中药干预兔膝骨关节炎软骨基质金属蛋白酶的表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7): 997-1002.

[9] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45): 3653-3658.

[10] 许学猛,刘文刚,许树柴,等. 膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(22): 2827-2833.

[11] LYSHOLM J, GILLQUIST J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. Am J Sports Med, 1982, 10(3): 150-154.

[12] FAIZ K W. VAS: visuellt analog skala (VAS: visual analog scale) [J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323.

[13] 马偲铭,王连成,张伟业. 膝骨关节炎的发病机制及中医康复研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 194-197.

[14] 邢亨特,邱波. 富血小板血浆注射治疗在膝骨关节炎中的应用进展[J]. 生物技术进展, 2021, 11(2): 163-169.

[15] 郑赛磊,冷子宽,尚春风,等. 富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效对比[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(1): 165-168.

[16] 朱凯,陈红梅,张燕,等. 膝关节腔内及周围痛点注射富血小板血浆治疗 Kellgren-Lawrence II、III 级膝骨关节炎疗效观察[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(10): 923-926.

[17] 刘倩,李海波,张琪,等. 中西医结合外治法治疗早中期膝骨关节炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(6): 790-794.

[18] 黄岩石. 独活寄生汤口服联合富血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 1-11.

[19] 万盈盈,张宏,张春艳,等. 基于数据挖掘技术分析《中华医典》治疗膝骨关节炎的组方用药规律[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(4): 394-397.

[20] 范元赫,杨永菊,关雪峰. 基于中医传承辅助系统的膝骨关节炎组方用药规律分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(25): 2788-2792.

[21] 荆琳,郭志坤,张洪美,等. 软骨 II 型胶原和蛋白多糖变化与温阳益髓方干预的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015(24): 3798-3802.

[22] 贾博,林福庆. 膝骨关节炎关节镜下病变特征与血清 CTX-II 和 COMP 水平的相关性[J]. 临床骨科杂志, 2018, 21(2): 185-189.

[23] ARUNRUKTHAVON P, HEEBTHAMAI D, BENCHASIRILUCK P, et al. Can urinary CTX-II be a biomarker for knee osteoarthritis[J]. Arthroplasty, 2020, 2(1): 6.

[24] ISHIJIMA M, NAKAMURA T, SHIMIZU K, et al. Different changes in the biomarker C-terminal telopeptides of type II collagen (CTX-II) following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis: a multi-center randomized controlled study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(6): 852-861.

[25] CHENG H, HAO B, SUN J, et al. C-terminal cross-linked telopeptides of type II collagen as biomarker for radiological knee osteoarthritis: a Meta-analysis[J]. Cartilage, 2020, 11(4): 512-520.

[26] ZHU L F, WENG Z, SHEN P C, et al. S100B regulates inflammatory response during osteoarthritis via fibroblast growth factor receptor 1 signaling[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 4855-4864.

[27] 王金锋,李春胜,毕前航,等. 钙结合蛋白 S100B 对骨性关节炎模型兔软骨损伤修复中炎症递质表达影响[J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(2): 141-145.

[28] 张鹏,荆琳,邸冬雪,等. 关节镜下自体骨软骨移植并服温阳益髓方修复膝骨关节炎的软骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26): 4135-4140.