

六联强化加序贯治疗高龄骨质疏松症合并骨关节炎

梁兴伦 朱敏洁 陈缵绅 袁爱梅 李琛 周文锐 陆媛

中图分类号: R681.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)12-0908-05

摘要:目的 观察六联强化加序贯治疗对老年骨质疏松症合并骨关节炎患者的疗效,并探讨机理。方法 对患者采用早期强化,后期序贯治疗的方法。即早期使用透明质酸钠关节内注射,鲑鱼降钙素注射,鹿瓜多肽静滴,后期使用鲑鱼降钙素喷鼻、骨化三醇、中药骨疏灵口服等治疗,分别观察对疼痛评分,关节功能,拐杖使用情况,骨密度,血液及关节液生化指标等进行观察,并设对照组。结果 治疗后发现患者疼痛及关节功能障碍迅速缓解,拐杖等使用情况好转,血液生化指标改善,关节炎性指标降低,骨密度显著提高,并与对照组比较差异有显著性。结论 六种药物相互配合,中西医结合,内外并用,标本兼治是治疗骨关节炎的有效方法,而保护软骨,抗炎,补肾壮骨是其机理。

关键词: 强化治疗;序贯治疗;骨关节炎;骨质疏松症

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.12.010

Study on the effect of six medicines with intensive & sequential therapy on aged osteoporosis osteoarthritis

LIANG Xinglun, ZHU Minjie, CHEN Zuanshen, et al. Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200090, China

Abstract: **Objective** To observe the effects of six medicines with intensive & sequential therapy on aged osteoporosis osteoarthritis. **Methods** Intensive therapy with Hyluronan Gel, Salcatonin injection and Lugua Polypeptide Injection were used at early two weeks, serial therapy with Calcitriol pill, Salcatonin Nasal Spray, and Gushuling compounds were used at following ten weeks. Some items such as pain's Numerical rating scale, joint's functional assessment, stick's using state, blood biochemical item and bone density, etc were observed. **Results** The patient's pains, joint's function were relieved rapidly; stick's using amount and frequency were decreased too. The bone density and blood biochemical items were improved and the difference was significant compared with the control group ($P < 0.05-0.01$). **Conclusion** The combined medicines which were both western medicine and traditional Chinese medicine, and combined therapy which was given oral and injection was effective and rapid ways to treat osteoporosis osteoarthritis.

Key words: Intensive therapy; Sequential therapy; Osteoarthritis; Osteoporosis

骨质疏松症是非常常见的老年代谢疾病,因其骨痛、骨折等症状而影响患者的生活质量。若合并骨关节炎,其疼痛、功能障碍的出现将严重影响患者日常生活能力。而本病的治疗是一个需要多种因素共同干预的综合治疗,费用高,周期长,环节多,长期治疗依从性低。如何能快速有效地缓解症状,增强骨密度,降低骨折风险,经我们对多种药物的药理、药效、药物代谢的反复比较,发现采用六联强化加序贯

治疗将显著提高临床疗效,改善预后。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择年龄在 65 ~ 85 岁之间,平均年龄(76.5 ± 4.8)岁,男女不限,共 90 例离休住院患者,患者来自某医院干部保健科。诊断标准:骨质疏松症按中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会《原发性骨质疏松症诊治指南》^[1]标准,骨关节炎诊断按中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》^[2]。

凡骨质疏松症患者伴有髌或膝关节中 1 个或以

上关节疼痛,行走或活动障碍,X光示病变关节非对称性关节间隙变窄,软骨下骨硬化和(或)囊性变,关节边缘增生和骨赘形成或伴有不同程度的关节积液,或/和关节内见游离体或关节变形,即可诊断为骨质疏松症合并骨关节炎。

符合条件的患者经由医生将诊治方案告知后,患者自主选择治疗方案,并签署告知书。

治疗方案分成两组,其中治疗组 59 例,对照组 31 例。两组患者年龄、性别、病情严重程度治疗前没有显著性差异。根据开始治疗前后分别测定血电解质、甲状旁腺功能、血炎性因子、腰椎 CT 测定骨密度等,并进行疼痛评分和关节功能评分。合并关节积液者分别于治疗前后抽取关节积液并作关节液 CRP、IL-6 检查。

1.2 治疗方法

1.2.1 一般治疗:饮食及运动疗法:多食富含钙及蛋白质的食品,少服用含碳酸饮料及咖啡,多晒太阳,鼓励患者每日适当活动。

1.2.2 分组治疗 治疗组治疗方法:治疗分两阶段,即早期强化治疗阶段(前 2 周),主要目的在于尽早缓解疼痛,改善关节功能,提高生活质量;后期序贯治疗阶段(后 10 周),主要目的在于补肾壮骨,提高骨密度,改善骨质量,促进骨形成。整个疗程共 12 周。

(1)早期强化治疗阶段:强化治疗药物①:透明质酸钠(由上海昊海生物科技有限公司生产)关节腔内注射。选择疼痛为主的膝关节或髋关节中疼痛最显著、功能最受限的关节,常规消毒后,于关节腔内注射透明质酸钠 2.5 ml,若有关节内渗液者,加曲安奈德 5~10 mg,同时以利多卡因 50 mg 关节腔内注射,于治疗开始的第 1~2 周注射,每周 1 次。强化治疗药物②:鲑鱼降钙素(由北京诺华制药公司生产)皮下注射。于治疗开始的第 1 周每日 1 次,每次 50 IU,第 2 周每周 2 次,每次 50 IU,共计使用 2 周。强化治疗药物③:鹿瓜多肽(由黑龙江江世公司生产)静脉滴注。以鹿瓜多肽 16 mg 加入 0.9%生理盐水中 250 ml 中静脉滴注,于治疗开始每日 1 次,疗程 2 周。(2)后期序贯治疗阶段:序贯治疗①:自第 3 周开始,以鲑鱼降钙素鼻喷剂鼻腔内喷雾(由北京诺华制药公司生产),每日 1 次,每次 20 IU,疗程 10 周。序贯治疗②:骨化三醇,治疗第 3 周开始,每日 1 次,每次 0.25μg,口服,疗程 10 周。序贯治疗③:中药骨疏灵口服。主要成份淫羊藿 15g,杜仲 10g,骨碎补 10g,续断 9g,熟地 6g,枸杞子 12g,寄生 10g,

伸筋草 6g,威灵仙 10g,赤芍 6g。浓煎成 120ml,袋装,由上海荣庆堂药店加工生产。于疗程第 3 周开始,每日服用 1 剂,共 10 周。

对照组治疗方法:除饮食及运动疗法外,使用缓释双氯芬酸钠 75 mg,每日 2 次,在治疗开始的前 6 周使用,鲑鱼降钙素皮下注射,治疗的第 1 周每日 1 次,每次 50 IU,第 2 周每周 2 次,每次 50 IU,第 3 周至第 12 周改为鼻喷剂外用,每日 1 次,每次 20 IU;骨化三醇,每日 1 次,每次 0.25 μg,疗程 12 周。

2 结果

2.1 近期疗效:强化加序贯治疗对患者关节疼痛主观评分的影响

分别于治疗前、治疗第 2 天、第 7 天及第 14 天用数字评分法(Numerical rating scale, NRS)对患者的最主要的疼痛关节进行疼痛评估^[3]。“0”分表示无痛,“10”分代表难以忍受的最剧烈的疼痛。治疗结果见表 1。

表 1 强化加序贯治疗对患者关节疼痛主观评分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 2 天	第 7 天	第 14 天
治疗组	59	5.4±1.2	2.3±1.1**#	2.1±0.9*##	2.0±0.4***
对照组	31	5.3±1.1	4.2±1.0	3.6±1.3*	3.4±0.5*

注:与治疗前比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$,与对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$

由表 1 可见,随着治疗时间的延长,二组疼痛评分均逐渐下降,但对照组下降幅度均不如相应治疗组显著($P<0.05$)。治疗组在第 2 天疼痛评分即下降显著,与治疗前相比差异有显著性($P<0.01$),并且与其后各次疼痛评分相比差异无显著性,说明强化治疗起效迅速,第 2 天即达到最优止痛效果,而对对照组第 2 天时积分有所下降,但无统计学差异,第 7 天起评分有显著下降并有统计学差异($P<0.05$)。

2.2 近期疗效:强化加序贯治疗对患者疼痛关节的功能评价

分别于治疗前、治疗第 2 天、第 7 天及第 14 天用功能评价量表对疼痛最显著的关节进行功能评价^[4]。评分方法为:0=无痛;1=可以忍受,也不影响任何活动;2=可以忍受,影响一些活动;3=不可以忍受,但可以使用电话,看电视或者看书;4=不可以忍受也不能使用电话,看电视或者看书;5=疼到无法交流的地步或必须卧床或服药治疗。两组结果见表 2。

表 2 强化加序贯治疗对患者疼痛关节的功能评价($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	第 2 天	第 7 天	第 14 天
治疗组	59	3.2±0.5	2.0±0.3**##	1.0±0.3**##	1.0±0.4**##
对照组	31	3.3±0.7	3.1±0.4	2.6±0.3	2.3±0.4

注 :与治疗前比较 : ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$;与对照组比较 , ## $P < 0.01$

由表 2 可见 ,治疗组经治疗后患者疼痛关节功能显著改善 ,与治疗前相比差异有显著性($P < 0.05$) ;且治疗组在第 2 天即下降显著($P < 0.05$) ,随着疗程延长 ,积分继续下降($P < 0.01$) 。而对照组评分虽有所下降 ,但各组与治疗前相比无统计学差异($P > 0.05$) ,组间相比 ,治疗组积分优于同期对照组 ,差异有显著性($P < 0.01$) 。

2.3 强化加序贯治疗对拐杖等助行器使用频率的影响

分别于治疗前后对患者使用拐杖等助行器情况进行记录 ,并分 4 种情况 :不用 ,偶尔使用(每周使用 3 天以内) ,经常使用(每周使用 4 天以上) ,必须使用(每次活动均需要使用或因关节疼痛而必须卧床) 。结果见表 3。

表 3 强化加序贯治疗对拐杖等助行器使用频率的影响

组别	治疗前				治疗后			
	不用	偶尔使用	经常使用	必须使用	不用	偶尔使用	经常使用	必须使用
治疗组	41	2	8	8	52	4	2	1**#
对照组	22	1	5	3	25	1	2	3

注 :与治疗前比较 : ** $P < 0.01$;与对照组比较 , # $P < 0.05$

由表 3 可见 ,经治疗后 ,Radit 分析显示 ,治疗组使用拐杖等助行器状况明显改善 ,差异有显著性($P < 0.01$) 。而对照组治疗前后无统计学差异($P > 0.05$) ,治疗后治疗组与对照组相比 ,助行器使用状况经统计学处理差异有显著性($P < 0.05$) 。

2.4 强化加序贯治疗对关节积液治疗效果的影响

分别在治疗前后经 B 超或 MRI 测定疼痛关节内有无积液 ,并统计积液关节数量 ,治疗组对有积液关节加曲安奈德关节内注射 ,而对照组不加关节内给药。结果见表 4。

表 4 强化加序贯治疗对关节积液数量的影响

组别	例数	治疗前		治疗后	
		无积液人数	有积液人数	无积液人数	有积液人数
治疗组	59	45	14	57	2**#
对照组	31	23	8	26	5

注 :与治疗前比较 : ** $P < 0.01$;与对照组比较 , # $P < 0.05$

由表 4 可见 ,经治疗后 ,卡方检验显示 ,治疗组治疗后关节积液数量显著下降 ,差异有显著性($P <$

0.01) 。对照组治疗前后无统计学差异($X^2 = 0.88$, $P > 0.05$) ;治疗后治疗组与对照组相比 ,关节积液数量变化差异有显著性($P < 0.05$) 。

2.5 对血液生化等指标的影响

分别于治疗前后对骨质疏松症和骨关节炎相关指标(甲状旁腺激素 PTH、血清钙离子 Ca^{2+} 、碱性磷酸酶 AKP、肿瘤坏死因子 $TNF\alpha$)进行测定 ,结果见表 5。

表 5 强化加序贯治疗对血液生化等指标的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组			治疗组		
	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后
PTH	31	27.2±10.3	24.2±8.21*	59	26.5±8.56	20.3±9.3**
Ca^{2+}	31	3.45±0.16	3.21±0.12	59	3.51±0.11	3.18±0.21
AKP	31	92.5±11.0	86.1±10.4**	59	96.3±12.5	80.7±10.5**
$TNF\alpha$	31	4.43±1.07	4.05±1.03	59	4.29±1.23	3.05±0.91*#

注 :与治疗前比较 : * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组比较 , # $P < 0.05$

由表 5 可见 ,治疗组经治疗后 PTH、AKP 和 $TNF\alpha$ 水平显著下降 ,与治疗前相比差异有显著性($P < 0.05$) ,而对照组治疗后 AKP 和 PTH 有所下降并有统计学差异($P < 0.05$) ,组间相比 ,治疗组治疗后 AKP 及 $TNF\alpha$ 值低于对照组 ,并有显著性差异($P < 0.05$) ,其他指标经 T 检验 ,无论治疗前后还是组间比较差异均无显著性。

2.6 强化加序贯治疗对关节积液内炎性介质的影响

对合并关节积液的患者 ,分别在治疗前后于无菌操作下抽取关节内积液 ,测定 C 反应蛋白、白细胞介素 6 水平 ,了解炎症反应情况。结果见表 6。

表 6 强化加序贯治疗对关节内炎性介质的影响($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前($n = 8$)	治疗后($n = 3$)	治疗前($n = 14$)	治疗后($n = 2$)
CRP	11.5±3.3	8.1±2.1*	12.4±2.2	5.1±1.4**#
IL-6	24.5±7.4	14.3±6.2*	23.3±9.1	10.4±3.9**

注 :与治疗前比较 : * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组比较 , # $P < 0.05$

由表 6 可见 ,治疗组经治疗后关节内 CRP 及 IL-6 水平显著下降 ,并与治疗前相比差异有显著性($P < 0.01$) ,而对照组治疗后上述指标也有所下降且差异有统计学($P < 0.05$) ,组间相比 ,治疗组治疗后 CRP 值低于对照组 ,且差异有显著性($P < 0.05$) ,而 IL-6 无统计学差异。

2.7 强化加序贯治疗对腰椎 CT 骨密度的影响

分别于治疗前后测定腰椎 CT 的骨密度 ,结果见表 7。

表 7 强化加序贯治疗对腰椎骨密度的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	59	- 3.4 ± 0.6	- 2.1 ± 0.4**#
对照组	31	- 3.3 ± 0.6	- 2.8 ± 0.5

注 :与治疗前比较 :** $P < 0.01$;与对照组比较 ,# $P < 0.05$

由表 7 可见 ,治疗组经治疗后患者骨密度显著提高 ,与治疗前相比差异有显著性($P < 0.01$) ,而对对照组治疗后骨密度中有所提高但无统计学差异 ,组间相比 ,治疗组治疗后骨密度改善优于同期对照组 ,差异有显著性($P < 0.05$)。

3 讨论

原发性骨质疏松症的病理特点主要是骨量减少 ,骨微结构破坏 ,骨脆性增加 ,发生原因与年龄密切相关 ,骨关节炎是指关节软骨纤维化、皲裂、溃疡、脱失而导致的关节疾病 ,病因与年龄、肥胖、创伤及遗传因素等有关^[1,2]。老年患者由于骨质疏松症的存在 ,骨关节炎的发生率更高。以上两种病变合并存在并相互影响 ,可造成多关节的疼痛和功能障碍 ,如膝、脊柱(颈椎和腰椎)、髌、踝、手等关节受损。60 岁以上的人群患病率可达 50% ,75 岁的人群则达 80% ,而其致残率可高达 53%^[5,6]。

对于上述疾病的治疗 ,除了治疗原发性骨质疏松症外 ,即重点提高骨密度 ,防止骨折外 ,还要尽快缓解关节疼痛的症状 ,恢复关节功能并祛除致病因子。《原发性骨质疏松症诊治指南》和《骨关节炎诊治指南》给出了很多种物理和化学的方法。我们依据指南精神 ,根据临床实践 ,并结合老年人特点 ,采用六联强化加序贯治疗 ,即早期用药深入 ,直达病所 ,迅速缓解症状 ,防止扩散 ;后期与前期相互配合 ,巩固战果 ,治病求本 ,既可以迅速缓解疼痛症状 ,又从临床上改善关节功能状态 ,减少拐杖等助行器使用率 ,还从根本上治疗了原发病症 ,提高了骨密度。强化加序贯治疗疗效机理分析如下。

3.1 透明质酸钠关节内注射 ,抑制关节内炎症因子释放 ,保护关节软骨面 ,避免损伤加重

骨关节炎的病理特点为关节软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变等 ,通过关节内直接注射透明质酸钠 ,一方面可作为填充剂 ,充分润滑关节 ,改善了关节的功能 ,同时在关节软骨面形成一层黏弹性保护膜 ,防止炎症因子扩散 ,保护软骨 ;另外促进关节内透明质酸的合成 ,对抗缓激肽等炎症因子的致痛作用 ,减少化学物质对痛觉感受器的刺激 ,由于关节疼痛缓解 ,关节活动度增加 ,后者又促进了滑液的

回流 ,使局部的炎性介质、组织代谢产物得以清除 ,从而进一步改善关节内环境 ,缓解和阻断了关节局部病变的恶性循环^[7,8]。对于骨关节炎合并渗液的患者 ,同时注射少量曲安奈德 ,可发挥其强效抗炎作用 ,促进积液尽快吸收 ,抑制致炎因子扩散 ,降低关节及血液内炎性介质 ,利于关节早日康复^[9-11]。本研究揭示 ,通过关节内给药 ,显著地抑制血液内的炎症因子 ,降低了关节内的炎性介质 ,促进了关节积液的吸收 ,快速缓解了临床症状 ,减少了助行器等的使用次数与人数 ,提高了患者的活动能力和生存质量。

3.2 鲑鱼降钙素抑制破骨细胞活性 ,降低骨吸收 ,缓解骨质疏松性骨痛

鲑鱼降钙素由 32 个氨基酸组成的单链 ,能有效地抑制破骨细胞的活性和数量 ,调节成骨细胞的活性 ,抑制骨吸收 ,促进骨矿化 ,另外增加肠钙吸收 ,同时本药可作用中枢痛觉感受区的特异性受体 ,抑制局部组织内前列腺素及刺激内源性镇痛物质 β 内啡肽的释放 ,是目前快速有效的缓解骨质疏松症关节疼痛的药物^[12]。我们采取早期连续注射的方法 ,一般单独连续应用注射 3 ~ 5 天即可起效 ;后期采用外用鼻喷剂的方法 ,一方面巩固注射剂的疗效 ,另一方面使用方便 ,操作性好 ,依从性强 ,价格适中。本研究证实 ,经治疗后患者 AKP 活性 ,PTH 值有所下降 ,也降低血钙浓度 ,说明本药一方面辅助透明质酸钠缓解关节疼痛 ,同时抑制骨分解 ,降低骨转换 ,促进骨无机物沉积 ,进而提高了骨密度。

3.3 鹿瓜多肽含有多因子 ,促进骨代谢 ,协助抗炎

本药来源于鹿科动物梅花鹿的骨骼和葫芦科植物甜瓜的干燥成熟种子 ,经分别提取后制成的灭菌水溶液。主要含有骨诱导多肽类生物因子、甜瓜籽提取物、多种游离氨基酸、有机钙和磷等成分。药理作用 :①骨诱导多肽类生物因子可有效促进机体内骨源性生长因子的合成 ,包括骨形成发生蛋白 (BMPs)、B 转化因子 (TGF- β)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等 ,从而具有多种生物活性。对于成骨细胞 ,TGF- β 可促进其合成 I 型胶原 ,同时 ,TGF- β 对淋巴细胞和巨噬细胞的作用表明 ,它既能缓解炎症反应的破坏性 ,又能协助巨噬细胞来源的某些细胞因子在组织修复中发挥作用 ;②骨关节软骨细胞的病变与滑膜和骨细胞中 $TNF\alpha$ 、IL-6 等炎性介质生成有关 ,这些因子是造成软骨被破坏的原因之一 ,而鹿瓜多肽注射对 $TNF\alpha$ 、IL-6 等细胞因子具有一定的调节作用 ,能缓解血管的增生、扩张以及关节的破坏 ,减少炎症细胞的浸润 ,减轻软骨和骨的破坏 ,从而阻止

骨性关节炎的发病进程,③有机钙、磷离子可参与钙磷代谢,维持骨容量^[13,14]。

有学者以Ⅱ型胶原(CⅡ)诱导的免疫性关节炎(CIA)大鼠为 RA 动物模型,观察鹿瓜多肽注射液对其的治疗效果,并取膝关节滑膜切片进行原位杂交。结果:与模型组比较,鹿瓜多肽组大鼠踝关节肿胀程度和病理损伤计分均明显减轻^[15]。

在本强化加序贯治疗方案中,先使用静脉滴注的鹿瓜多肽,既利于清除体内存留的某些毒邪即炎性介质,又为后续的口服的补肾中药提供了壮骨的物质基础,提高了血液中某些营养成分的含量,又使口服的中药更利于发挥作用,起到了承前启后的作用,所谓祛瘀才能生新,祛腐才能生精。

3.4 骨化三醇促进钙吸收,促进骨矿化,增强肌力和神经肌肉协调性,并可对抗关节内注射的少量曲安奈德对骨质疏松症的可能不良影响。

对于合并关节内积液的患者,通过注射曲安奈德,有快速促进积液吸收的作用,但本药半衰期长,是否会造成骨损害见解各一。有研究证实,加用骨化三醇将有效对抗肾上腺皮质激素对骨形成的不良影响,提高骨转换^[16,17]。

另外,鉴于用鲑鱼降钙素有可能引起血钙降低,血磷升高,配合骨化三醇将有助于促进肠道对钙的吸收,避免上述副作用的发生,相当于佐药的作用。

3.5 中药补肾固本,壮骨生髓

祖国医学认为:骨质疏松症多因肾虚精亏而致,病变在肾,与脾胃关系密切。骨疏灵是一种滋补肝肾、强骨健身的中药制剂,适当配合少量活血化瘀药物,在疗程后期应用,具有固本培元,调节免疫、骨骼、神经内分泌和生殖系统的功能与作用,并可改进关节部位的血液循环,促进损伤的修复,大量临床研究证实对骨质疏松症有良好的作用,尤其受到老年患者的欢迎^[18-20]。

综上所述,六联药物强化加序贯治疗,充分体现了标本兼顾,急缓统筹,中西医结合,内外同治,防治并举,前后衔接的特点,取得了显著的临床疗效。

3.6 强化加序贯治疗问题与展望

尽管本研究发现强化加序贯治疗对骨质疏松症合并骨关节炎的患者取得了一定疗效,并从机理上作了初步探讨,但对骨关节内软骨的变化,对骨重构

及骨内有机物、矿物含量的变化,对长期骨折发生率的影响,以及分子机制方面的影响等还需要做大规模、随机、对照的进一步研究。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(讨论稿).中华全科医师杂志 2006, 28(8):455-457.
- [2] 中华医学会骨科学分会.骨关节炎诊治指南(2007 年版).中级医刊 2007, 42(12):30-32.
- [3] 张娅男,张晓明.住院老年人的疼痛评估.国际护理学杂志, 2006, 25(8):587-590.
- [4] 熊根玉,曾秀娟,张学学,等.疼痛评估记录的临床应用研究.实用疼痛学杂志 2008, 4(1):31-34.
- [5] WHO:Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998, Geneva.
- [6] Genant H, Engelke K. Noninvasive assessment of bone mineral and structure. J Bone Miner Res 1996, 11(6):707.
- [7] 李海鹤,刘玉杰.透明质酸在治疗老年骨关节炎中的作用.中国老年多器官疾病杂志 2008, 18(1):69-72.
- [8] 王余山.透明质酸钠与糖皮质激素治疗膝骨性关节炎的疗效分析.实用临床医药杂志 2007, 11(5):138-139.
- [9] 吉恺,林雪芬.透明质酸钠在骨关节疾病治疗中的应用进展.山东医药 2008, 48(24):115-116.
- [10] 汤建平,吕征,曹晓建.透明质酸钠治疗骨性关节炎的临床与实验研究.免疫学杂志 2000, 16(1):55-57.
- [11] 严滢.透明质酸钠临床应用的新概念.上海生物医学工程杂志 2001, 22(1):43-46.
- [12] 杨惠光,唐天驷,李忠泽,等.鲑鱼降钙素治疗老年骨质疏松症的临床研究.中国骨质疏松杂志 2008, 14(10):751-753.
- [13] 刘国辉,杨述华,杜靖远,等.鹿瓜多肽临床应用的疗效评价.中国骨与关节损伤杂志 2005, 20(11):783-784.
- [14] 赵正旭,郝毅,茹选良.鹿瓜多肽注射液治疗原发性骨质疏松症疗效观察.中国骨与关节损伤杂志 2006, 21(6):500-501.
- [15] 鞠大宏,贾红伟,吴皓,等.鹿瓜多肽注射液对 CII 诱导的免疫性关节炎大鼠血清 TNF- α , IL-6 以及 CII 抗体活性的影响.中国中医基础医学杂志 2003, 9(11):17-20.
- [16] Nuti R, Bonucci E, Brancaccio D, et al. 骨化三醇在骨质疏松症治疗中的作用.现代康复 2001, 5(9):21-23.
- [17] 杜平.降钙素联合骨化三醇治疗骨质疏松症的疗效观察.实用临床医学 2006, 7(9):60-62.
- [18] 唐长华,陈波,许彦来.中医治疗膝骨关节炎研究进展.江苏中医药 2008, 40(6):87-89.
- [19] 贺宪,魏春山,蔡智刚.膝骨性关节炎的病机和防治机制探讨.山东中医杂志 2005, 24(2):73-75.
- [20] 刘庆思.中西医结合诊治骨质疏松症.北京:中国中医药出版社 2001:166-201.

(收稿日期:2007-07-01)