

· 临床研究 ·

阿法骨化醇软胶囊治疗膝关节
骨性关节炎的疗效观察

王银河 翁文杰 朱丽华 任杰 李文 陆涛 邱勇

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)02-0142-04

摘要: 目的 探讨阿法骨化醇(法能)对膝关节骨性关节炎的疗效。方法 对门诊 37 例膝关节骨性关节炎的患者给予阿法骨化醇软胶囊(法能)结合非甾体止痛药治疗并观察其疗效。结果 37 例按 WOMAC 骨关节炎指数评分结合 5 点口述评分法评价疗效,优良率 78.37% (29/37),显著效果 29.73% (11/37),经采用该治疗方法后其典型症状均明显改善。服药期间未发现不良反应。结论 采用法能结合非甾体止痛药治疗膝关节骨性关节炎,可有效改善患者的疼痛及活动受限症状,效果满意。

关键词: 骨性关节炎; 膝关节; 阿法骨化醇软胶囊(法能); 门诊治疗

Clinical observation of the effect of alpha-calcidol on treatment of osteoarthritis of the knee WANG Yinhe, WENG Wenjie, ZHU Lihua, et al. Department of Orthopedics, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: QIU Yong, Email: milkyway199@hotmail.com

Abstract: Objective To explore the efficacy of alpha-calcidol on treatment of osteoarthritis of the knee (KOA). **Methods** Thirty-seven patients of KOA in the outpatient department were administered with oral alpha-calcidol soft capsules combined with NSAIDs to observe the drug efficacy. **Results** The efficacy of the treatment was evaluated with WOMAC Osteoarthritis Index Guide and VRS-5. After a course of alpha-calcidol combined with NSAIDs treatment, the total effectiveness was 78.37% (29/37), and the obvious effectiveness was 29.73% (11/37). The typical symptoms were released after the treatment. No adverse effect was found during the treatment. **Conclusion** Using alpha-calcidol combined with NSAIDs treatment for KOA could release the pain and limitation of activity of the patients. The effect was satisfied.

Key words: Osteoarthritis; Knee; Alpha-calcidol; Outpatient treatment

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)已成为危害老年人身心健康的慢性退行性疾病,其中以膝关节(KOA)最为多见。骨关节炎的治疗从对症治疗到对因治疗已经发展了几十年,传统的保守治疗方法包括非甾体抗炎药(NSAIDs)对骨关节炎的治疗效果多不满意,因此,需要寻找更有效的治疗药物和方法,目标是力求改善甚至逆转骨关节炎的病程。

自 2009 年 3 月 ~ 2009 年 11 月,作者对 37 例膝骨性关节炎患者使用阿法骨化醇(法能)口服,结合非甾体抗炎药—双氯芬酸(英太清)治疗。随访结果显示:疗效满意率为 78.37%,结果满意。为进

一步评价其疗效,对 37 例病人进行了分组临床观察,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 一般资料

本组 37 例,男 17 例,女 20 例;年龄最小 45 岁,最大 73 岁,平均 55 岁;病程最短 1 个月,最长 20 年;双膝 13 例,单膝 24 例,右膝 24 例,左膝 26 例,共 50 个膝。随访时间 6 个月以上。

1.2 诊断标准

依据骨关节炎诊治指南(2007 版)^[1]制定。

膝关节 OA 诊断标准:(1)近 1 个月内反复膝关节疼痛;(2)X 线片(站立或负重位)示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和(或)囊性变、关节缘骨赘形成;

作者单位: 210008 南京,南京大学医学院附属鼓楼医院骨科
通讯作者: 邱勇, Email: milkyway199@hotmail.com

(3) 关节液(至少 2 次)清亮、黏稠, WBC < 2000 个/mL; (4) 中老年患者(≥40 岁); (5) 晨僵 ≤ 3 min; (6) 活动时有关节摩擦音(感)。

经综合临床、实验室及 X 线检查, 符合(1) + (2) 条或(1) + (3) + (5) + (6) 条或(1) + (4) + (5) + (6) 条, 可诊断膝关节 OA。

1.3 治疗方法

明确诊断后, 嘱患者近期减少活动。

治疗组: 给予阿法骨化醇软胶囊(法能) 0.5 μg, 2 次/日, 连用 3 月, 每月检测血钙水平在正常范围(预防高血钙的发生), 另加用双氯芬酸钠(英太青) 50 mg, 2 次/日, 2 w 症状减轻后停双氯芬酸钠。

对照组, 仅服用双氯芬酸钠(英太青) 50 mg, 2 次/日, 用药 4 w(防治用药时间过长, 出现消化道副作用)。

1.4 分组

表 1 两组一般情况比较

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)
	男	女		
治疗组	19	18	56 ± 3.4	12 ± 7.7
对照组	20	17	57 ± 3.5	11 ± 6.8

注: 性别: $P > 0.05$; 年龄: $P > 0.05$; 病程: $P > 0.05$, 两组之间差异无统计学意义, 具有可比性

1.5 临床疗效评价

(1) 主要疗效参数: 20 m 步行痛(VAS 法)。(2) 次要疗效参数: ① 关节触痛(VAS 法); ② WOMAC (Western Ontario and Macmaster Universities) 骨关节炎指数^[2]; 分为疼痛、僵硬和功能评价 3 部分。结合中国人的生活标准, 采用 WOMAC 骨关节炎指数 C(功能评价) 部分, 评价膝关节生理功能, 比较其总平均分的变化。

参照《中医病证诊断疗效标准》^[3], 按 WOMAC 骨关节炎指数评分^[4]结合 5 点口述评分法(VRS)进行疗效评价评估^[4]。显效: 疼痛评估 0 级, 膝部肿胀、疼痛完全消失, 膝关节功能活动正常, 基本恢复正常生活。有效: 疼痛评估 1~3 级, 膝部肿胀大部分消失, 关节活动受限大部分消失, 关节功能大致正常。无效: 关节肿胀疼痛无减轻, 治疗前后无明显变化。

2 结果

治疗组和对照组对膝骨性关节炎均有较好疗效, 用药 4 周后, 两组患者的临床症状与体征均有明显改善。

万方数据

表 2 两组治疗前后疗效比较(例)

分组	总例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	37	11	28	6	78.37
对照组	37	7	11	19	48.64

注: 总有效率: 治疗组和对照组之间有效率有明显差异($P < 0.05$)

表 3 两组临床症状疗效比较(例)

项目	治疗组			对照组		
	治疗前	治疗 4 周	治疗 3 月	治疗前	治疗 4 周	治疗 3 月
疼痛	7.13 ± 0.34	4.77 ± 0.43*	2.46 ± 0.33*	7.25 ± 0.25	4.19 ± 1.32*	4.43 ± 2.32*
压痛	5.54 ± 0.33	3.31 ± 0.32*	2.15 ± 0.32	5.78 ± 1.31	4.14 ± 0.36*	4.21 ± 2.13
功能障碍	7.76 ± 1.23	2.15 ± 0.53*	2.31 ± 0.23	7.64 ± 1.26	5.36 ± 1.19*	5.13 ± 1.92

注: 治疗组前后比较: *疼痛 $P < 0.05$, 压痛 $P < 0.05$, 功能障碍: $P < 0.05$; 对照组前后比较: *疼痛 $P < 0.05$, 压痛 $P < 0.05$, 功能障碍: $P < 0.05$

3 讨论

膝骨性关节炎(KOA)是骨科常见的渐进性退化性疾病, 是中老年人临床常见的慢性进展性关节疾病, 其症状主要以疼痛、关节肿胀、活动受限为主。研究表明, 骨关节炎在 40 岁人群的患病率为 10%~17%, 60 岁以上则达 50%, 而在 75 岁以上人群中, 80% 患有骨关节炎。该病的最终致残率为 53%。我国 60 岁以上者 KOA 发病率高达 49%^[5]。该疾病所导致的疼痛、关节功能障碍, 严重影响了中老年人的生活质量, 且增加了患者的医疗费用, 因而备受重视。治疗的目的在于缓解疼痛、阻止和延缓疾病的发展及保护关节功能。

OA 是力学和生物学因素共同作用下是一种以关节软骨的变性、破坏及骨质增生或疏松为特征的慢性关节病, 病理特点为关节软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生、滑膜增生、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩、肌肉萎缩无力等。而膝关节受累在临床上又最为常见。

KOA 发病机理目前尚不完全明确, 现代医学认为机械因素和生物学因素的影响是其发病的主要原因。关于 KOA 时膝关节骨密度降低^[6], 软骨下骨骨转换提高^[7], 以及骨吸收抑制剂对 OA 的有效治疗^[8]等方面报道有很多。McCarthy 等^[9]、Fransen 等^[10]通过等速测试仪和肌电图研究发现, KOA 患者股四头肌力下降, 肌耐力同样下降, 四头肌的本体感觉也下降, 患者平衡功能亦多下降, 容易跌倒。

目前 KOA 治疗以对症治疗为主, 目的是缓解疼痛、缓解症状、保护关节功能。包括药物治疗和非药

物治疗。常用于 KOA 治疗的 NSAIDs 药物通过抑制炎症局部和中枢环氧化酶,减少前列腺素的生成,解除急性炎症症状,缓解疼痛^[11]。但只能作为对症治疗的手段。

阿法骨化醇软胶囊(法能, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$)是治疗骨质疏松症的药物, $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化为活性形式 1,25 二羟维生素 D_3 ($1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$), 与其受体-维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 结合形成激素-受体复合物, 再与细胞核的 VitD 反应元件相结合, 激活或抑制含有 VitD 反应元件的基因, 从而发挥其生物学作用。

研究发现 VitD 及其活化物具有广泛的重要的生理功能, 它促进肠道对钙的吸收并调节骨的矿化, 包括对骨骼中成骨细胞活性的刺激作用, 调节钙、磷代谢; 同时还对免疫系统有广泛的调节作用^[12], 称之为 VitD 内分泌系统。

维生素 D 及活化物是维持骨骼肌功能的重要激素之一, 骨骼肌细胞含有 VDR, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与 VDR 结合后, 诱导肌细胞合成许多蛋白质, 这些蛋白质均是执行骨骼肌功能的重要组分。老年人常合并有维生素 D 缺乏, 可引起各种肌肉病变, 出现严重的顽固性肌痛, 肌力明显下降, 机体平衡能力差, 而骨骼肌功能异常又可导致或加重老年性骨质疏松情况^[13]。

研究表明 VitD 及活化物能经免疫细胞的 VDR 介导而发挥免疫调节作用, 能下调 NF- κ B 活性, 增加 IL-10 含量、降低 IL-6、IL-12、INF- γ 、TNF- α 的产生^[14,15], 发挥抗炎、镇痛作用。能抑制巨噬细胞活性, 新近研究表明 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能调节组织金属基质蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 表达, 而此酶是炎症反应中激活的巨噬细胞分泌的。在 VitD 缺乏的人群中, 血 MMP9 与 VitD 水平呈负相关。多因素线性回归分析表明 VitD 是 C 反应蛋白、MMP9 唯一的独立的决定因素。当静脉注射 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 3 月和 1 年后, 平均 MMP9、C 反应蛋白水平明显回落, 提示 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能抑制损伤中炎症反应的多个环节^[16] 同时刺激转化生长因子- β (TGF- β) 的生成, 其可刺激软骨基质物质的形成促进软骨修复。有报道证实, vitamin D 缺乏可以导致 KOA 的病情进展^[17]。

为进一步明确阿法骨化醇(法能)治疗 OA 的作用机制, 笔者选择了临床常用治疗 OA 的 NSAID 进行观察, 并与治疗组进行对照。临床观察表明, 双氯芬酸(英太青)联合阿法骨化醇(法能)的总有效率

(78.37%) 优于单纯双氯芬酸(英太青)(48.64%), 且能更明显改善患者的临床症状和体征 ($P < 0.05$), 进一步证明了阿法骨化醇(法能)对 OA 患者有明显的治疗作用。

尽管本实验的样本很少, 但仍然可以得出结论: 阿法骨化醇(法能)确实能明显控制 OA 患者临床症状和体征, 值得临床推广。针对 OA 慢性反复发作特点, 治疗应提倡个体化, 其中阿法骨化醇(法能)和小剂量非甾体抗炎药联合使用, 不失为一种可行的治疗方法。但阿法骨化醇(法能)的服药剂量、减量、停药的时间间隔仍有待进一步探讨, 其大样本仍在进一步的观察中。

阿法骨化醇的治疗作用机理可总结为: ①促进肠道对钙的吸收, 促进肾脏对钙的重吸收; ②增加转化生长因子 B (TGF-B) 和胰岛素生长因子-I (IGF-I) 合成, 促进骨胶原和骨基质, 增加骨量, 增加骨关节活动性, 改善骨结构; ③抑制甲状旁腺激素的过度分泌, 抑制钙吸收; ④调节肌肉钙代谢, 增强肌力, 增加神经肌肉协调性; ⑤下调炎症因子, 减轻疼痛; ⑥改善软骨发育, 促进软骨修复。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版). 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [2] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsm CH, et al. Validation study of Womac: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to an rheumatic drub therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheum, 1988, 15: 1833-1840.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 2YPT001. 12001. 92 94. 南京: 南京大学出版社, 1994: 30.
- [4] 李仲廉. 临床疼痛治疗学. 天津: 天津科技出版社, 1995. 385.
- [5] 张乃峰, 施金旺, 张雪哲, 等. 膝关节关节炎的流行病学调查. 中华内科杂志, 2005, 34(2): 84.
- [6] Karvonen RL, Miller PR, Nelson DA, et al. Periaricular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol, 1998, 25(11): 2187-2194.
- [7] Huebner JL, Hanes MA, Beekman B, et al. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10(10): 758-767.
- [8] Behets C, Williams JM, Chappard D, et al. Effects of calcitonin on subchondral trabecular bone changes and on osteoarthritic cartilage lesions after acute anterior cruciate ligament defi ciency. J Bone Miner Res, 2004, 19(11): 1821-1826.

(下转第 157 页)

经验。笔者根据自身的经验并查阅大量的相关资料提出以上观点,有不到之处还希望广大同仁一起加以探讨。作为一个医务工作者面对着我国老龄人口与骨质疏松症的逐渐增多,我们应该将大部分精力放在骨质疏松症的防治上面,准确地为病人提供 BMD 信息,以减少钙流失、预防骨质疏松症为主。在治疗中为确实有必要治疗的患者进行系统治疗,做到合理检查,准确、规范用药,从而努力提高我国国民的身体素质。

【参 考 文 献】

- [1] 程晓光(译),刘忠厚(校). 国际临床骨密度学会共识文件(2005 年版). 中国骨质疏松杂志,2006,12(2):205-209.
- [2] 余卫. 骨质疏松诊断及相关问题探讨. 中华医学杂志,2005,85(11):725-727. [3] 丘红,曾玉红,刘峰. 237 例门诊男性股骨近端骨密度测定结果分析. 实用医学影像杂志,2006,7(4):234-236.
- [4] 高建华,郑健辉,张瑞平,等. 广东江门地区 2454 人骨密度测定及骨质疏松症患病情况调查. 中国全科医学,2008,9(3):395-397.
- [5] 潘海林,苏宏业,黎英荣,等. 广西南宁地区成年女性骨密度与年龄关系的研究. 广西医科大学学报,2007,24(6):884-885.
- [6] 桂继琼,刘兴党,高光琦. 健康中青年男性体检者骨密度现状研究. 中国骨质疏松杂志,2008,14(10):729-732.
- [7] 白孟海,葛宝丰,白洁,等. 兰州地区正常人群骨密度及骨质疏松检出率结果分析. 中国骨质疏松杂志,2008,14(10):736-737.
- [8] 吴玉洁,赵方,靖涛. 辽宁地区正常成年人不同部位骨密度测量分析. 中国骨质疏松杂志,2008,14(6):422-424.
- [9] 陈超,邢学农,叶山东,等. 合肥地区 1162 例正常人群骨密度的分析研究. 中国骨质疏松杂志,2008,14(6):419-421.
- [10] 刘德军,冯彦林,陈润钊. 佛山市 1899 例健康体检者腰椎及左侧髌部骨密度测定结果分析. 中国骨质疏松杂志,2008,14(2):109-113.
- [11] 张巧,周世菊,申欢. 贵阳地区 1123 例健康成人骨密度调查. 中国骨质疏松杂志,2007,13(7):490-492.
- [12] 明庆华,徐勉,周起敬,等. 昆明地区女性腰椎双能 X 线骨密度调查分析. 云南医药,2004,25(4):277-279.
- [13] 杨爱红,曲宁,肖淑欣,等. 青岛地区 1206 例骨密度调查研究. 中国骨质疏松杂志,2005,11(3):337-338.
- [14] 耿力,姚珍薇,骆建云,等. 重庆地区 1435 例成年女性腰椎峰值骨量分析. 重庆医科大学学报,2007,32(4):376-380.
- [15] 赵昕,金明爱,张秀敏. 吉林省部分地区人群原发性骨质疏松症患病率的研究. 中国现代医学杂志,2008,18(8):1084-1086.
- [16] 常冰岩,孟庆才,吕安坤. 乌鲁木齐地区 2711 例骨密度调查研究. 中国骨质疏松杂志,2005,11(2):212-214.
- [17] 张勤,李力,谭雯文,等. 股骨颈上部区域与腰椎及双侧股骨上端骨密度的相关性研究. 实用医技杂志,2006,13(20):3695-3697.
- [18] 毛宾尧,王岱生,应忠追,等. 宁波地区居民 2088 例骨矿水平检测报告. 中国矫形外科杂志,2004,12(11):858-860.
- [19] 廖二元,伍贤平,邓小戈,等. 中国长沙地区女性多骨骼部位骨密度参考值横断面调查. 中国骨质疏松杂志,2002,8(2):97-101.
- [20] 虞进波,章振林,张浩,等. 上海市女性骨量变化与骨质疏松检出率. 中国骨质疏松杂志,2008,14(4):258-262.
- [21] 周久贤,刘浩,蒋森,等. 沈阳地区 2288 例骨密度测定及骨质疏松症发病率分析. 中国临床医学影像杂志,2008,19(2):121-124.
- [22] 龚发阔,徐颖,何涛. 攀枝花地区 449 例城镇健康男性骨密度结果分析. 中国中医药现代远程教育,7(5):16-17.
- [23] Coggon D, Reading I, Croft P, et al. Knee osteoarthritis and obesity. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001,25(5):622-627.

(收稿日期:2010-05-20)

(上接第 144 页)

- [9] McCarthy CJ, Callaghan MJ, Oldham JA. The reliability of isometric strength and fatigue measures in patients with knee osteoarthritis. Man Ther, 2008, 13(2): 159-164.
- [10] Franssen M, Crosbie J, Edmonds J. Isometric muscle force measurement for clinicians treating patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum, 2003, 49(1): 29-35.
- [11] 王平,顾振纶. 新型非甾体类抗炎药-美洛昔康. 中国新药与临床杂志,2000,19(6):499.
- [12] Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. J Cell Biochem, 2003, 88(2): 296-307.
- [13] Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. Am J Clin Nutr, 2002,75(4):611.
- [14] Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. Trends Mol Med, 2002, 8(4): 174-179.
- [15] Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. Nat Med, 2002, 8(11):1235-1242.
- [16] Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorder? QJM, 2002, 95(12): 787-796.
- [17] McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. Ann Intern Med, 1996, 125:353-359.

(收稿日期:2010-09-08)

阿法骨化醇软胶囊治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察

作者: [王银河](#), [翁文杰](#), [朱丽华](#), [任杰](#), [李文](#), [陆涛](#), [邱勇](#)
作者单位: [南京大学医学院附属鼓楼医院骨科, 南京, 210008](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (2)

参考文献(17条)

1. [McAlindon TE;Felson DT;Zhang Y](#) [Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study](#) 1996
2. [Timms PM;Mannan N;Hitman GA](#) [Circulating MMPg, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype:mechanisms for inflammatory damage in chronic disorder](#)[外文期刊] 2002(12)
3. [Li AC;Gloss CK](#) [The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention](#)[外文期刊] 2002(11)
4. [Mathieu C;Adorini L](#) [The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D\(3\)analogs as immunomodulatory agents](#)[外文期刊] 2002(04)
5. [Janssen HC;Samson MM;Verhaar HJ](#) [Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people](#) 2002(04)
6. [Holick MF](#) [Vitamin D:a millennium perspective](#)[外文期刊] 2003(02)
7. [王平;顾振纶](#) [新型非甾体类抗炎药-美洛昔康](#) 2000(06)
8. [Fransen M;Crosbie J;Edmonds J](#) [Isometric muscle force measurement for clinicians treating patients with osteoarthritis of the knee](#)[外文期刊] 2003(01)
9. [McCarthy C J;Callaghan M J;Oldham JA](#) [The reliability of isometric strength and fatigue measures in patients with knee osteoarthritis](#)[外文期刊] 2008(02)
10. [Behets C;Williams JM;Chappard D](#) [Effects of calcitonin on subchondral trabecular bone changes and on osteoarthritic cartilage lesions after acute anterior cruciate ligament deficiency](#)[外文期刊] 2004(11)
11. [Huebner JL;Hanes MA;Beekman B](#) [A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis](#)[外文期刊] 2002(10)
12. [Karvonen RL;Miller PR;Nelson DA](#) [Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee](#) 1998(11)
13. [张乃峥;施金旺;张雪哲](#) [膝关节炎的流行病学调查](#) 2005(02)
14. [国家中医药管理局](#) [中医病证诊断疗效标准. 2YPT001. 12001. 92 94](#) 1994
15. [Bellamy N;Buchanan WW;Goldsm CH](#) [Validation study of Womac:a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to an rheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee](#) 1988
16. [中华医学会骨科学分会](#) [骨关节炎诊治指南\(2007年版\)](#)[期刊论文]-[中华骨科杂志](#) 2007(10)
17. [李仲廉](#) [临床疼痛治疗学](#) 1995