

论著·基础研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.14.006

# 高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇毒中毒大鼠肾保护作用研究<sup>\*</sup>

贺东坡<sup>1</sup>, 谢智慧<sup>2△</sup>, 喻安永<sup>1</sup>, 李 沫<sup>1</sup>  
(遵义医学院附属医院:1. 急诊科;2. 高压氧科, 贵州遵义 563000)

**[摘要]** **目的** 探讨高压氧(HBO)辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇毒中毒大鼠肾的保护作用。**方法** 将 96 只健康成年雄性 SD 大鼠随机分为对照组(A 组)、蛇毒中毒组(B 组)、血清治疗组(C 组)、血清联合 HBO 治疗组(D 组), 每组 24 只。B、C、D 组大鼠经尾静脉注射五步蛇毒 0.8×LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub>=1.594 mg/kg) 建立中毒模型, 观察五步蛇毒中毒后肾组织的病理变化。C 组于建模成功后即从尾静脉注射抗蛇毒血清(0.8×78 U/kg), D 组于注射抗蛇毒血清后 0、4、11、23 h 予以 HBO 治疗 1 次, A 组不予任何处理。**结果** B、C、D 组静脉注射蛇毒后大鼠出现明显的中毒症状。与 B 组比较, C、D 组大鼠肾功能、凝血功能明显改善( $P<0.05$ ), 且 D 组优于 C 组( $P<0.05$ )。B 组大鼠出现肾小球出血、肾小囊扩张, 周围毛细血管存在不同程度的充血, 肾小管管腔扩张, 可见细胞低平, 刷状缘脱落, 肾小管上皮细胞空泡化, 肾间质组织炎性细胞浸润。随着中毒时间的延长肾出血减少, 炎性细胞浸润增加。C、D 组大鼠以上病变明显改善。**结论** 五步蛇毒中毒可导致大鼠肾损伤; 采用 HBO 辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇毒中毒大鼠肾损伤有保护作用, 并且越早采用其保护效应越好。

**[关键词]** 高压氧; 抗蛇毒血清; 五步蛇; 肾损伤  
**[中图法分类号]** R459.7      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2018)14-1862-04

## Study of renal protective effect of antivenom therapy assisted with hyperbaric oxygen in agkistrodon acutus poisoning rat

HE Dongpo<sup>1</sup>, XIE Zhihui<sup>2△</sup>, YU Anyong<sup>1</sup>, LI Mo<sup>1</sup>

(1. Department of Emergency; 2. Department of Hyperbaric Oxygen, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the renal protective effect of antivenom therapy assisted with hyperbaric oxygen(HBO) in agkistrodon acutus poisoning rat. **Methods** Ninety-six healthy adult male Sprague-Dawley rats were randomized into the control group(group A), snake venom poisoning group(group B), antivenom treatment group(group C) and antivenom+HBO treatment group(group D), 24 cases in each group. The group B,C and D were injected with agkistrodon acutus toxin 0.8×LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub>=1.594 mg/kg) by tail vein for establishing the poisoning model. The renal tissue pathological changes after agkistrodon acutus poisoning were observed. In the antivenom treatment group, antivenom(0.8×78 U/kg) was injected by tail vein after successfully constructing model, the group D was given once HBO treatment at 0,4,11 23 h after antivenom injection, while the group A was not given any treatment. **Results** The rats appeared obvious poisoning symptoms after snake venom intravenous injection. Compared with the group B, the rat renal function and coagulation functions in the group C and D were significant improved, more over the group D was better than the group C( $P<0.05$ ). The rats of the group B appeared glomerular hemorrhage, renal capsule expansion, different degrees of congestion in peripheral blood capillaries, renal tubular cavity dilation, cellular fatness, falling of brush border, vacuolation of renal tubular epithelial cells and inflammatory cells infiltration in renal interstitial tissue. Along with time lapse, the renal hemorrhage was decreased and inflammatory cells infiltration was increased. The above lesions in the group C and D were significantly improved. **Conclusion** The Agkistrodon acutus poisoning can lead to renal damage in rats; the antivenom treatment assisted with HBO has the protective effect on renal injury in agkistrodon acutus poisoning rat, moreover early adopting has better protective effect.

**[Key words]** hyperbaric oxygenation; antivenom; agkistrodon acutus; renal injury

五步蛇又称尖吻蝮蛇,在我国主要分布于南方,蛇毒含血循环毒素、酶类及少量神经毒素等。被咬伤

<sup>\*</sup> 基金项目:贵州省科技厅[黔科合 SY 字(2013)3067 号]。 作者简介:贺东坡(1987—),住院医师,在读硕士,主要从事高压氧在危重症中的应用研究。 △ 通信作者, E-mail: xiezhihui71@126.com。

后可出现患者肢体肿胀、肾功能受损、急性化脓性感染甚至弥散性血管内凝血(DIC)危及生命。毒蛇咬伤后约 1/3 的毒素经肾脏排泄。因此,蛇咬伤后需注重肾功能的影响。高压氧(HBO)可使血氧含量增加、增加局部病变的供氧、通过抑制炎症介质的释放减轻炎症反应,而蛇咬伤后肾脏处于缺血、缺氧状态、炎症介质大量合成和释放、过多活性氧自由基产生,理论上通过 HBO 的治疗可改善肾损伤。故本实验拟在动物实验的基础上通过研究五步蛇咬伤后大鼠肾损伤的变化,以及蛇咬伤后在抗蛇毒血清治疗的同时给予 HBO 辅助治疗,进一步探讨 HBO 的辅助治疗对五步蛇中毒大鼠肾保护的作用,为 HBO 辅助治疗毒蛇咬伤提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 实验动物:健康成年雄性 SD 大鼠 96 只,体质量( $250.00 \pm 20.00$ )g,分批购自陆军军医大学西南医院实验动物中心。试剂:五步蛇蛇毒,购买自安徽黄山祁门蛇伤研究所。

## 1.2 方法

**1.2.1 静脉注射五步蛇蛇毒致大鼠肾损伤模型的建立** 参考相关文献[1-3]及预实验结果,使用稀释好的五步蛇蛇毒[(半数致死量)LD<sub>50</sub> = 1.594 mg/kg],在大鼠的尾部消毒后从尾静脉注射五步蛇毒,剂量为鼠 0.8×LD<sub>50</sub>,以生理盐水溶解成 1.594 mg/mL 的浓度注射,根据体质量计算出注射剂量。如大鼠注射蛇毒后出现立毛、喜静少动、食欲量差、体质量下降、耳郭周边有散在的出血点、血尿、大小便失禁等即可判断造模成功。在造模的过程中出现动物死亡,或未达到中毒模型标准的予以剔除,再重新补充 SD 大鼠,重新造模。

**1.2.2 动物分组** 将健康成年雄性 SD 大鼠 96 只分为对照组(A组)、蛇毒中毒组(B组)、血清治疗组(C组)、血清联合 HBO 治疗组(D组),每组 24 只。B、C、D 组大鼠经尾静脉注射五步蛇蛇毒建立中毒模型,C 组于建模成功后即从尾静脉注射抗蛇毒血清,D 组于注射抗蛇毒血清后 0、4、11、23 h 将动物置于动物实验用 HBO 舱(型号 JB150-98)内,加压 5 min 至 0.12 MPa,同时纯氧洗舱,之后 5 min 加至 0.2 MPa,稳压吸氧 40 min,减压 10 min,舱内氧浓度保持在 95%以上;A 组不予任何处理。

**1.2.3 血清肌酐(Cr)、凝血功能检测** 将 A、B、C、D 组分别于模型建立后 1、5、12、24 h 分别取 3 只大鼠用 10%水合氯醛经腹腔充分麻醉,乙醇消毒、备皮、铺巾,无菌剪自腹中线自下而上逐层打开腹腔、移开肠管、找到腹主动脉,用一次性注射器抽出 5 mL 血后用止血钳夹闭腹主动脉,将抽出的血 3 mL 注入生化管,待其凝固后在 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min,取上

清液 400 μL 送化验室检测 Cr。剩余 2 mL 注入加有枸橼酸钠的 EP 管中,在 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min,用于检测凝血功能,包括活化部分凝血活酶(APTT)、凝血酶原时间(PT)和纤维蛋白原(FIB)。

**1.2.4 病理学观察** A、B、C、D 组分别于模型建立后 1、5、12、24 h 分别取 3 只大鼠先用生理盐水经左心室灌注,待灌注液清亮后,再加入多聚甲醛继续灌注从而固定肾组织,并取右肾上极实质部分行 HE 染色光镜下观察病理变化。

**1.3 统计学处理** 数据采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,采用单因素方差分析,多组计数资料采用非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

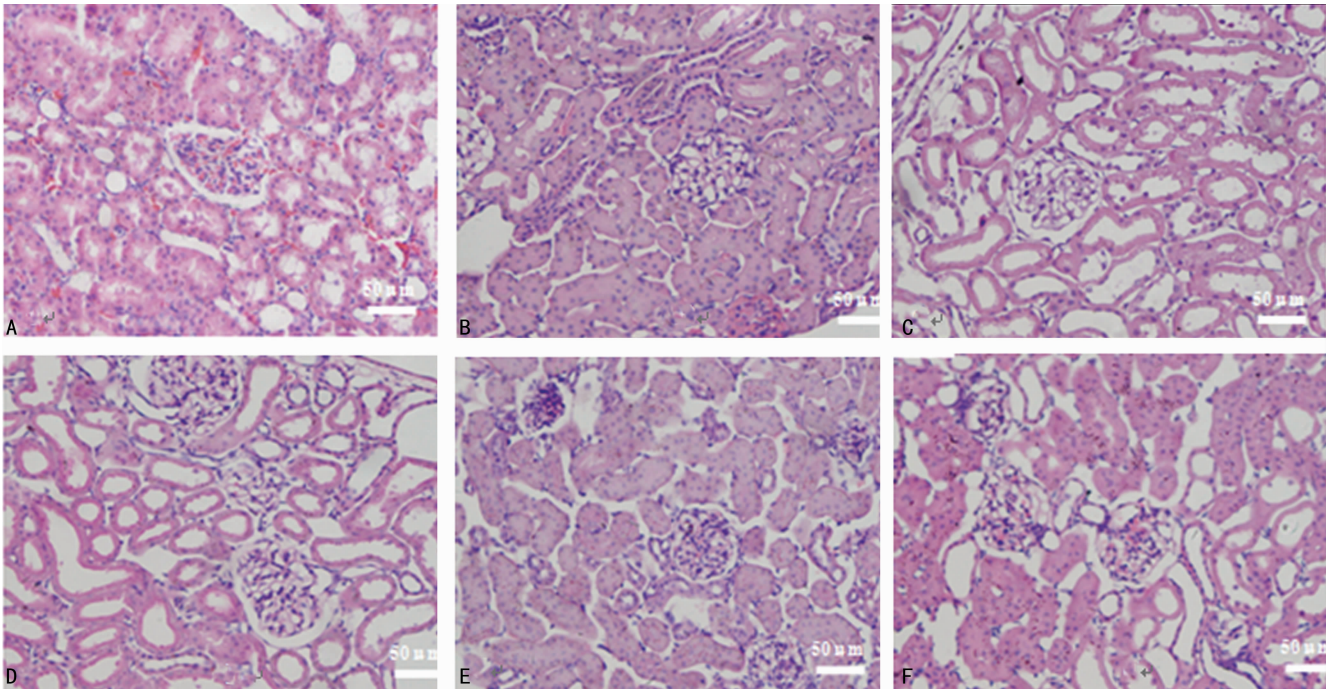
## 2 结果

**2.1 五步蛇毒中毒模型建立成功后一般表现** 中毒后大鼠表现出立毛、喜静少动、食欲量差、体质量下降、耳郭周边有散在的出血点、血尿、大小便失禁,肉眼观察肾脏出现明显的充血情况。

**2.2 各组大鼠肾组织病理改变** B 组大鼠出现肾小球出血、肾小囊扩张,周围毛细血管充血,肾小管扩张,可见细胞低平,刷状缘脱落,肾小管上皮细胞空泡化,肾间质组织炎性细胞浸润。随着中毒时间的延长肾出血减少,炎性细胞浸润增加。C 组治疗后 1 h 大鼠肾小球圆形,曼氏囊壁狭窄,肾小管上皮细胞空泡化及脱落细胞,小管周围有出血。D 组治疗后 1 h 大鼠肾小球圆稍充血,肾小管上皮细胞空泡化及脱落细胞减轻,小管周围少量出血。B 组大鼠中毒 5 h 后肾小球椭圆形略充血,肾小管略扩张,小管周围有出血,周围有炎性细胞浸润。C 组治疗 5 h 后大鼠肾小球圆形周围少量充血,外表规整,肾小管周围出血减少,有少量炎性细胞浸润,肾小囊无扩张。D 组治疗 5 h 后大鼠肾小球椭圆形周围充血减少,外表规整,肾小管周围出血减少,有炎性渗出,肾小囊无扩张,见图 1。

**2.3 各组大鼠各时间点 Cr 水平比较** 与 A 组比较,B 组各时间点的血 Cr 水平明显升高( $P < 0.05$ )。与 B 组比较,C、D 组在治疗 1 h 后血 Cr 水平明显降低( $P < 0.05$ ),且 D 组血 Cr 水平明显低于 C 组( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.4 各组大鼠各时间点凝血功能比较** 与 A 组比较,B 组各时间点的 APTT、PT 均明显升高( $P < 0.05$ )。与 B 组比较,C、D 组 APTT 水平均明显降低。在注毒 1、5 h 后 D 组 APTT 水平又明显低于 C 组( $P < 0.05$ )。C、D 组 PT 水平各时间点比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 A 组比较,B 组 FIB 于注毒后 1 h 明显降低( $P < 0.05$ ),予以血清、血清+HBO 治疗后明显上调,但 C、D 组组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2~4。



A: B 组中毒 1 h; B: C 组治疗 1 h; C: D 组治疗 1 h; D: B 组中毒 5 h; E: C 组治疗 5 h; F: D 组治疗 5 h

图 1 B、C、D 组大鼠不同时间肾脏病理学改变

表 1 各组大鼠各时间点 Cr 水平比较(̄x±s, n=6, μmol/L)

组别	1 h	5 h	12 h	24 h
A 组	19.40±2.50	19.40±2.50	19.40±2.50	19.40±2.50
B 组	40.30±3.20 <sup>a</sup>	29.30±7.78 <sup>a</sup>	25.80±2.10 <sup>a</sup>	24.60±4.10 <sup>a</sup>
C 组	30.00±1.80 <sup>ab</sup>	25.70±5.60 <sup>a</sup>	24.60±2.90 <sup>a</sup>	24.30±2.80 <sup>a</sup>
D 组	25.30±1.50 <sup>abc</sup>	25.30±2.90 <sup>a</sup>	23.30±3.40 <sup>a</sup>	26.20±3.80 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同时点 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与同时点 B 组比较; <sup>c</sup>: P<0.05, 与同时点 C 组比较

表 2 各组大鼠 APTT 水平比较(̄x±s, n=6, s)

组别	1 h	5 h	12 h	24 h
A 组	17.10±1.50	17.10±1.50	17.10±1.50	17.10±1.50
B 组	173.30±5.20 <sup>a</sup>	50.00±7.40 <sup>a</sup>	42.80±5.80 <sup>a</sup>	27.20±5.10 <sup>a</sup>
C 组	41.40±5.40 <sup>ab</sup>	37.60±11.70 <sup>ab</sup>	19.60±2.40 <sup>b</sup>	18.60±3.80 <sup>b</sup>
D 组	29.20±3.90 <sup>abc</sup>	19.70±3.00 <sup>bc</sup>	18.70±2.20 <sup>b</sup>	15.70±1.80 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同时点 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与同时点 B 组比较; <sup>c</sup>: P<0.05, 与同时点 C 组比较

表 3 各组大鼠 PT 水平比较(̄x±s, n=6, s)

组别	1 h	5 h	12 h	24 h
A 组	9.20±0.30	9.20±0.30	9.20±0.30	9.20±0.30
B 组	108.30±9.80 <sup>a</sup>	10.90±0.90 <sup>a</sup>	10.40±0.90 <sup>a</sup>	10.00±1.10
C 组	10.00±0.40 <sup>b</sup>	10.00±0.90	10.00±0.80	9.00±0.60
D 组	10.00±0.40 <sup>b</sup>	10.00±0.40	9.60±0.90	9.30±0.30

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同时点 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与同时点 B 组比较

表 4 各组大鼠各时间点纤维蛋白原 FIB 水平比较(̄x±s, n=6, g/L)

组别	1 h	5 h	12 h	24 h
A 组	1.70±0.30	1.70±0.30	1.70±0.30	1.70±0.30
B 组	0.20±0.10 <sup>a</sup>	1.20±0.80	2.50±1.20	1.40±0.90
C 组	1.50±0.60 <sup>b</sup>	1.70±0.50	2.50±1.40	2.10±0.80
D 组	1.70±0.60 <sup>b</sup>	1.20±0.20	2.50±0.40	3.0±0.30

<sup>a</sup>: P<0.05, 与同时点 A 组比较; <sup>b</sup>: P<0.05, 与同时点 B 组比较

3 讨 论

五步蛇属血循环类毒蛇,蛇毒含血循毒素、酶类及少量神经毒素等<sup>[4-5]</sup>。被咬伤后可出现患者肢体肿胀、肾功能受损、急性化脓性感染甚至 DIC 危及生命。因肾脏是蛇毒排泄的重要途径之一,肾损伤是五步蛇咬伤常见的并发症<sup>[6-9]</sup>,因此,保护肾脏尤为重要。

经查阅相关文献,目前比较认同的毒蛇咬伤导致肾功能异常具体机制有以下几种:(1)毒蛇咬伤后肾脏出现缺血、缺氧,炎症细胞被激活、炎症介质的合成和释放<sup>[10]</sup>。蛇咬伤后有大量炎症细胞侵入后引起的肾脏病理改变<sup>[11]</sup>,PETRICEVICH 等<sup>[12]</sup>通过静脉给小鼠注射蝮蛇毒,在小鼠的血清中检测到血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1(IL-1)均有所升高。(2)蛇毒中毒后机体内生成活性氧自由基增多。(3)蛇毒对红细胞有溶解作用,其释放出的血红蛋白可引起肾小管的栓塞,从而导致肾损伤。(4)机体凝血系统被毒素破坏,导致凝血异常,引起肾出血。(5)活化磷脂酶 A(PLA),活化后的 PLA 形成的卵磷脂可引起血管内的溶血<sup>[13-14]</sup>,COSTA 等<sup>[15]</sup>证实蛇毒中的 PLA-2 可升高人体血清 TNF-α、IL-1。(6)类组胺的作用,蛇毒进入血液循环直接干扰类组胺的释放和循环,可导致肾血流量的减少,肾小管收缩,肾小球滤过率(GRF)下降,最终引起肾功能的损伤。(7)肾小管上皮细胞直接受损。(8)横纹肌的溶解。总之,以上各因素最终导致肾血流量减少,肾小管收缩而使肾脏缺血缺氧,从而引起肾损伤。

近年来 HBO 作为肾损伤的辅助治疗已成为一个热点研究,并被大家逐渐认可。其主要作用机制有以下几方面:(1)通过 HBO 治疗,可以增加血氧含量、提



高血氧分压、使血氧弥散距离增加,从而改善病变部位的氧供;(2)改善组织微循环障碍;(3)抗氧化性损伤,HBO 的治疗在一定程度上增加了机体的抗氧化能力,使受损组织氧化损伤减少;(4)抑制炎症介质的释放、减轻炎症反应;(5)加快组织损伤的自我修复。本课题组前期研究已证实,HBO 可以通过减少 TNF- $\alpha$  的生成和抗组织脂质过氧化,从而减轻肾缺血再灌注损伤(IRI)及发挥保护肾功能的作用<sup>[5]</sup>。

抗蛇毒血清在蛇咬伤中的治疗作用仍为首选治疗,也是目前对毒蛇咬伤最有效的治疗,且其治疗时间越早越好。但关于 HBO 辅助抗蛇毒血清治疗五步蛇咬伤的实验报道甚少。

通过本实验发现,经静脉注射五步蛇毒的中毒大鼠中出现血尿,肉眼观察到中毒大鼠肾脏有明显水肿、充血。肾 HE 染色观察,注毒后 1 h 的 B 组中可看到有肾小球的出血,肾小管上皮细胞空泡化、上皮刷状缘脱落,管腔内的出血,炎症细胞的浸润等。以上表现提示通过静脉注射五步蛇毒可造成肾脏损伤。而蛇毒中毒后的大鼠在通过抗蛇毒血清治疗(C、D 组)后的 1、5 h 肾损伤的程度逐渐减轻,肾小球表现为圆形,外表规整,肾小管的扩张程度、空泡化及脱落细胞较 B 组减轻,但在注毒后 12、24 h 时肾出血的程度及浸润炎症细胞数量的多少改善不明显。D 组各时间点肾损伤的程度较 C 组减轻更明显,其肾小球表现为圆形,外表规整,肾小管出血的程度及炎症浸润的面积减少,以上结果表示,HBO 早期干预对五步蛇毒中毒大鼠肾损伤有保护作用。

血 Cr 水平可反映肾小球的滤过功能,在被五步蛇咬伤中毒后,可引起 GRF 的下降,因此测定 Cr 水平对于评估蛇伤后肾损伤的严重程度有一定指导意义。与 A 组比较,B、C、D 组各时间点的血 Cr 水平明显升高( $P<0.05$ )。与 B 组比较,C、D 组在 1 h 血 Cr 水平明显降低( $P<0.05$ ),但在 5 h 之后差异无统计学意义( $P>0.05$ )。提示注毒 1 h 后中毒大鼠的肾功能出现了异常,并在经抗蛇毒血清治疗后得到了改善,5 h 之后再进行治疗效果不明显。D 组血 Cr 水平在 1 h 也明显低于 C 组( $P<0.05$ ),5 h 之后 B、C、D 组 Cr 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示抗蛇毒血清联合 HBO 治疗效果优于单纯使用抗蛇毒血清,且越早使用 HBO 治疗效果越好。

在凝血功能方面,B 组各时间点的 APTT 值与 A 组相同时间点比较均明显延长( $P<0.05$ )。随着时间延长 APTT 值虽有下降趋势,但与 A 组比较仍明显升高( $P<0.05$ )。B 组各时间点 PT 值与 A 组相同时间点比较均明显延长( $P<0.05$ ),而其他各组各时间点数值的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。B 组的 FIB 数值在 1 h 明显低于 A 组( $P<0.05$ ),而随时间延长,注射毒素后 5 h 其值逐渐变为正常;其他各组各时间点比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。以上结

果提示在五步蛇毒中毒后会引引起机体 FIB 大量破坏,进一步发生凝血系统破坏,影响血液凝固,促进出血的发生,最终导致凝血功能的异常。血清治疗后 APTT 值较治疗前有下降趋势( $P<0.05$ ),虽然 PT、FIB 改善不明显,但仍提示抗蛇毒血清治疗有临床意义。经血清联合 HBO 治疗后,APTT 值下降趋势较单纯血清治疗改善更明显( $P<0.05$ ),特别是注射毒素 5 h 之内,这提示 HBO 治疗可改善凝血功能,且越早干预机体预后越佳。凝血功能变化与血 Cr 水平的变化同步,均为在 1 h 时血清联合 HBO 治疗效果最明显。提示监测凝血功能的变化对于判断肾功能变化有一定的意义。

综上所述,本实验在大鼠五步蛇毒中毒模型建立成功的基础上,通过肾脏病理变化的观察,检测肾功能、凝血功能指标,进一步来探讨血清联合 HBO 治疗效果,实验结果证实 HBO 辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇毒中毒大鼠肾损伤的恢复起到了积极的作用,治疗时间越早效果越明显。对临床中出现的肾损伤,HBO 的辅助治疗有望成为一种新的治疗手段。

## 参考文献

- [1] DAMICO D C, NASCIMENTO J M, LOMONTE B, et al. Cytotoxicity of Lachesis muta muta snake (bushmaster) venom and its purified basic phospholipase A2 (LmTX-I) in cultured cells[J]. Toxicon, 2007, 49(5): 678-692.
- [2] BRAGA M D, MARTINS A M, AMORA D N, et al. Purification and biological effects of C-type lectin isolated from bothrops insularis venom[J]. Toxicon, 2006, 47(8): 859-867.
- [3] FERREIRA T, CAMARGO E A, RIBELA M T, et al. Inflammatory oedema induced by Lachesis muta (Surucucu) venom and Lm TX- I in the rat paw and dorsal skin[J]. Toxicon, 2009, 53(1): 69-77.
- [4] 李清平, 周文忠, 刘治昆. 五步蛇咬伤临床研究进展[J]. 蛇志, 2012, 24(1): 58-61.
- [5] 谢智慧, 曹瑞, 陈宗平, 等. HBO 干预对大鼠肾缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(2): 98-101.
- [6] FERNANDES C M, ZAMUNER S R, ZULIANI J P, et al. Inflammatory effects of Ba P1 metalloproteinase isolated from bothrops asper snake venom: leukocyte recruitment and release of cytokines[J]. Toxicon, 2006, 47(5): 549-559.
- [7] KANJANABUCH T, SITPRIJA V. Snakebite nephrotoxicity in Asia[J]. Semin Nephrol, 2008, 28(4): 363-372.
- [8] SITPRIJA V. Snakebite nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2006, 11(5): 442-448.
- [9] RUCAVADO A, ESCALANTE J M, GUTIERREZ T. Effect of the metalloproteinase inhibitor batimastat in the systemic toxicity induced by Bothrops asper snake venom: understanding the role of metalloproteinases in envenomation[J]. Toxicon, 2004, 43(6): 417-424.
- [10] 张友其, 邓立普. 蛇毒毒素致肾损伤研(下转第 1869 页)

个重要诱因。由于本研究在疗效评定,生物力学评估方面,以及存在样本量小,随机、对照应用的缺陷等,有待扩大样本量,总结分析大样本的试验,并观察远期的疗效,对其作用机制等因素进行深入探讨。

综上所述,刃针松解法治疗 KOA 的临床疗效突出,VAS 评分、Tegner 评分及生物力学指标均改善,值得临床推广。

参考文献

[1] 口锁堂. 伏针敷贴治疗退行性膝关节病的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(2): 457-458.

[2] MURRAY A M, THOMAS A C, ARMSTRONG C W, et al. The associations between quadriceps muscle strength, power, and knee joint mechanics in knee osteoarthritis: A cross-sectional study[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2015, 30(10): 1140-1145.

[3] 梁超, 崔家铭, 徐斌. 温针灸配合新型膝关节艾灸箱治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3344-3347.

[4] 董亚威, 李石良, 王海龙, 等. 针刀治疗膝关节骨性关节炎研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4663-4665.

[5] 喻强, 赵婷. MRI 和 X 线摄影检查膝关节退行性骨关节病的临床应用分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(9): 1793-1794.

[6] GONZALEZ E B. ACP journal club. review: glucosamine (sulfate or hydrochloride) does not reduce pain in knee or hip osteoarthritis[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(12): JC8.

[7] GUSTAFSON J A, GORMAN S, FITZGERALD G K, et al. Alterations in walking knee joint stiffness in individuals with knee osteoarthritis and self-reported knee instability[J]. Gait Posture, 2016, 43(2): 210-215.

[8] GARDNER J K, KLIPPLE G, STEWART C, et al. Acute effects of lateral shoe wedges on joint biomechanics of patients with medial compartment knee osteoarthritis during stationary cycling[J]. J Biomech, 2016, 49(13): 2817-2823.

[9] 王素霞, 张占修, 李志远. 中药熏蒸联合关节镜清理治疗膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34

(4): 1075-1077.

[10] FARROKHI S, VOYCHECK C A, KLATT B A, et al. Altered tibiofemoral joint contact mechanics and kinematics in patients with knee osteoarthritis and episodic complaints of joint instability[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2014, 29(6): 629-635.

[11] ADOUNI M, SHIRAZI-ADL A. Partitioning of knee joint internal forces in gait is dictated by the knee adduction angle and not by the knee adduction moment[J]. J Biomech, 2014, 47(7): 1696-1703.

[12] 戴中, 柳洪胜, 王少杰, 等. 膝关节骨性关节炎患者标准化针刺疗效的影响因素分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 3107-3110.

[13] 肖丽娜, 肖汶希. 三联序贯特色疗法联合中医康复对老年膝骨性关节炎患者关节功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1183-1184.

[14] OKANO T, FILIPPUCCI E, CARLO M D, et al. Ultrasonographic evaluation of joint damage in knee osteoarthritis: feature-specific comparisons with conventional radiography[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(11): 2040-2049.

[15] WELLSANDT E, GARDINIER E S, MANAL K, et al. Decreased knee joint loading associated with early knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury[J]. Am J Sports Med, 2016, 44(1): 143-151.

[16] 付海燕, 高汉义, 张学玲, 等. 膝骨性关节炎中医手法与功能锻炼后的生物力学分析[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(33): 5351-5355.

[17] RUTHERFORD D, MORESIDE J, WONG I. Knee joint motion and muscle activation patterns are altered during gait in individuals with moderate hip osteoarthritis compared to asymptomatic cohort[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2015, 30(6): 578-584.

[18] 谢洪波. 推拿配合功能锻炼治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(4): 367-370.

[19] 朱光宇, 田向东, 薛志鹏, 等. 膝骨关节炎关节镜下表现与中医证候相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(6): 826-829.

(收稿日期: 2017-08-25 修回日期: 2018-01-28)

(上接第 1865 页)

究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(2): 266-268.

[11] GAY C C, MARUÑAK S L, TEIBLER P, et al. Systemic alterations induced by a bothrops alternatus hemorrhagic metalloproteinase (baltergin) in mice[J]. Toxicon, 2009, 53(1): 53-59.

[12] PETRICEVICH V L, TEIXEIRA C F, Tambourgi D V, et al. Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with bothrops asper and bothrops jararaca snake venoms[J]. Toxicon, 2000, 38(9): 1253-1266.

[13] 姜海云. 蝮蛇咬伤并肾功能损害抢救体会[J]. 实用临床

医药杂志, 2004, 8(6): 84-86.

[14] RABENHORST A, HARTMANN K. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2014, 14(4): 423-429.

[15] COSTA L A, FORNARI M C, BERARDI V E, et al. In vivo effect of snake phospholipase A2 (crotoxin + cardiotoxin) on serum IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  and IL-1ra level in humans[J]. Immunol Lett, 2001, 75(2): 137-141.

(收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2018-01-23)