

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.11.015

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220129.1117.006.html\(2022-01-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220129.1117.006.html(2022-01-29))

玻璃酸钠联合吲哚美辛巴布膏治疗老年 KOA 的临床研究*

张慧峰, 余江, 许淑娣, 白跳, 李莱, 李德成[△]

(陕西省西安市第九医院药剂科 710054)

[摘要] **目的** 探讨玻璃酸钠联合吲哚美辛巴布膏治疗老年膝骨性关节炎(KOA)的效果及其对关节液细胞因子的影响。**方法** 将2019年10月至2020年3月该院收治的KOA患者141例按照随机数字表法分为A、B、C3组,每组各47例,A组给予玻璃酸钠治疗,B组给予吲哚美辛巴布膏治疗,C组给予玻璃酸钠联合吲哚美辛巴布膏治疗。记录3组患者膝关节疼痛缓解时间、膝关节活动度、膝关节肿胀程度,采用视觉模拟评分(VAS)、美国特种外科医院膝关节评分(HSS)对膝关节疼痛及功能进行评价;比较各组患者治疗前后患侧膝关节液中细胞因子表达水平。**结果** 治疗前3组患者相关指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,C组患者关节活动度高于A、B组,肿胀程度低于A、B组,疼痛缓解时间短于A、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$);C组患者总有效率高于A、B组(93.62% vs. 78.23%, $P<0.05$);治疗后及随访1个月,C组患者VAS及HSS得分均优于A、B组($P<0.05$);C组患者患侧膝关节液白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平及磁共振成像(MRI)T₂值均低于A、B组($P<0.05$);A、B组患者上述指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 玻璃酸钠联合吲哚美辛巴布膏能提高KOA患者的临床疗效,可明显减轻患者疼痛及改善膝关节功能。

[关键词] 玻璃酸钠;吲哚美辛巴布膏;膝关节;骨性关节炎;细胞因子**[中图分类号]** R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)11-1876-05

Clinical study of sodium hyaluronate combined with indomethacin ointment in treatment of senile knee osteoarthritis*

ZHANG Hui Feng, SHE Jiang, XU Shu Di, BAI Tiao, LI Mo, LI De Cheng[△]

(Department of Pharmacy, Xi'an Municipal Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of sodium hyaluronate combined with indomethacin ointment in the treatment of senile knee osteoarthritis (KOA) and its influence on the cytokines in the articular fluid. **Methods** A total of 141 patients with KOA admitted to this hospital from October 2019 to March 2020 were divided into the group A, B and C according to the random number table method, 47 cases in each group. The group A was given sodium hyaluronate, the B group adopted indomethacin ointment, and the group C was treated with sodium hyaluronate combined with indomethacin ointment. The knee joint pain relief time, knee joint mobility and knee joint swelling were recorded in the three groups. The pain and function of knee joint were evaluated by the VAS and HSS scores. The expression levels of cytokines in the knee joint fluid before and after treatment were compared among the groups. **Results** The related indexes before treatment had no statistical differences among the groups ($P>0.05$). After treatment, the joint activity of the group C was higher than that of the group A and B, the degree of swelling was lower than that of the group A and B, the pain relief time was shorter than that of the group A and B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of the group C was higher than that of the group A and B (93.62% vs. 78.23%, $P<0.05$). After treatment and 1-month follow up, the VAS pain score and HSS score in the group C were better than those in the group A and B ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β , IL-6, IL-

* 基金项目:陕西省卫生健康科研基金项目(2018D060)。 作者简介:张慧峰(1986-),主管药师,本科,主要从事疼痛药物治疗学及慢病管理方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:3179839083@qq.com。

17, TNF- α and MRI T2 value in the group C were lower than those in the group A and B ($P < 0.05$); there was no significant difference in the above indexes between the group A and B ($P > 0.05$). **Conclusion** Sodium hyaluronate combined with indomethacin ointment can improve the clinical efficacy of the patients with KOA, significantly reduce pain and improve the knee function.

[Key words] sodium hyaluronate; indomethacin ointment; knee joint; osteoarthritis; cytokines

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是膝关节一种退行性病变,临床主要表现为关节肿痛、僵硬,活动受限等症状^[1-2],病理改变主要表现为关节增生肥大、间隙变窄,软骨损伤等。KOA 随着年龄的增长发病率升高,在我国 60 岁以上人群中, KOA 发病率高达 78.5%, 不仅增加了患者的痛苦和残障度,也给社会与家庭造成负担^[3]。目前临床关于 KOA 发病机制中较常见的为炎症反应,主要包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等。吡罗昔美辛巴布膏是一种新型的外用制剂,具有抗炎、解热、镇痛的功效^[4-5],其在急性软组织损伤、肱骨外上髁炎等疾病中发挥较好作用。本研究采用玻璃酸钠联合吡罗昔美辛巴布膏治疗老年 KOA,取得了满意的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 10 至 2020 年 3 月本院收治的 KOA 患者 141 例为研究对象,纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁。(2)符合中华医学会骨科学分会《骨关节诊治指南》^[6]中 KOA 诊断标准,单侧发病。(3)临床表现,关节疼痛,发病缓慢,疼痛逐渐加重;上下楼梯或久坐起立时疼痛加重;屈伸膝关节可有摩擦感;局部多无红肿灼热;X 线片 K-L 分级 I ~ III 级患者。(4)签署知情同意书。排除标准:(1)伴有精神障碍或老年性痴呆者;(2)有严重心、肝、肾功能等重要器官功能不全者;妊娠或哺乳期妇女;(3)急性期损伤、化脓性膝关节炎或合并感染症状者;(4)膝关节肿瘤、结核等引起关节疼痛者。按照随机数字表法将 141 例 KOA 患者分为 A、B、C 3 组,每组 47 例。A 组:男 27 例,女 20 例;年龄 60~85 岁,平均(69.98 \pm 5.07)岁;病程 3~19 年,平均(10.31 \pm 3.23)年;K-L 分级 II 级 20 例, III 级 27 例。B 组:男 24 例,女 23 例;年龄 60~85 岁,平均(70.33 \pm 5.19)岁;病程 3~19 年,平均(10.34 \pm 3.22)年;K-L 分级 II 级 22 例, III 级 25 例。C 组:男 25 例,女 22 例;年龄 60~86 岁,平均(70.27 \pm 5.15)岁;病程 3~20 年,平均(10.25 \pm 3.19)年;分级 II 级 21 例, III 级 26 例。3 组患者年龄、病程、性别等组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

采用前瞻性随机对照研究法。3 组研究对象入院后均给予常规治疗,口服硫酸氨基葡萄糖钾片,每次

0.25 g, 3 次/天;塞来昔布胶囊,每次 0.1 g, 2 次/天;连续用药 2 周。同时以卧床休息为主,指导床上股四头肌等长、等张运动等功能锻炼增强膝关节稳定性,避免下床过度站立、行走及膝关节剧烈运动。A 组患者给予玻璃酸钠注射液(佰备)2.5 mL, 关节腔注射,每周 1 次,连续 2 周。B 组患者给予吡罗昔美辛巴布膏(日本尼普洛,注册证号:H20181259)外敷于患侧膝关节,1 次/天,持续 6~8 h, 2 周为 1 个疗程。C 组患者给予玻璃酸钠注射液加吡罗昔美辛巴布膏治疗,方法同 A、B 组。

1.2.2 观察指标

(1)膝关节疼痛缓解时间:从治疗开始至膝关节疼痛减轻的所需时间。(2)膝关节活动度:测量治疗前后膝关节活动范围。(3)膝关节肿胀程度:测量治疗前后膝关节周径(伸膝状态髌骨上极缘)。

1.2.3 疗效评价标准

(1)临床疗效:临床治愈为关节疼痛、肿胀等症状消失,关节功能恢复正常;显效为关节疼痛、肿胀等症状明显减轻,行走或活动时关节偶有轻度疼痛;好转为关节疼痛、肿胀症状减轻,关节障碍改善 10%,未愈为关节疼痛及肿胀无变化,活动障碍加重^[7]。总有效率=临床治愈率+显效率。(2)疼痛程度:采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[8]比例尺评分方案对治疗前后及 1 个月后随访时膝部活动相关性疼痛程度进行评价,0 mm 表示无疼痛,100 mm 表示无法忍受的疼痛。(3)膝关节功能:通过美特种外科医院膝关节评分(hospital for special surgery knee score, HSS)评价系统^[9]对 3 组患者治疗前后及 1 个月后随访时的膝关节功能进行观察,评定功能改善程度。HSS 评价系统是 1 个百分制系统,疼痛 30 分,功能活动 22 分,关节活动度 18 分,肌力 10 分,无畸形 10 分,无不稳定 10 分。使用拐杖或有关节伸直受限时减分。(4)检测关节液中细胞因子水平:分别于治疗前后抽取患者患侧膝关节液 1~2 mL,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定膝关节液中 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 水平。(5)影像学评价:磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI) T₂-maPPing 成像中选取感兴趣区域(region of interest, ROI),分别在治疗前后测量胫骨内侧髁、外侧髁,股骨内侧髁、外侧髁和髌骨 5 处软骨的 T₂ 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS Statistics 17.0 统计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; 计数资料以率表示, 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 3组患者治疗前后相关指标比较

治疗前 3 组患者关节活动度、肿胀程度比较, 差

异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 3 组患者关节活动度及肿胀程度均明显改善 ($P < 0.05$); 且 C 组关节活动度高于 A、B 组, 肿胀程度低于 A、B 组, 疼痛缓解时间短于 A、B 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); A、B 组间上述指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$)

组别	活动度(°)		肿胀程度(cm)		疼痛缓解时间(d)
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
A 组	85.33 ± 9.64	103.65 ± 5.47 ^{ab}	37.42 ± 2.57	30.35 ± 2.01 ^{ab}	5.46 ± 0.51 ^b
B 组	85.43 ± 9.73	105.22 ± 5.43 ^{ab}	38.05 ± 2.40	30.29 ± 2.05 ^{ab}	5.43 ± 0.46 ^b
C 组	85.72 ± 9.81	133.28 ± 4.16 ^a	37.68 ± 2.31	25.63 ± 1.84 ^a	3.29 ± 0.48

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组治疗后比较。

2.2 3 组患者临床疗效比较

A、B、C 组总有效率分别为 78.23%、78.23%、93.62%, C 组总有效率明显高于 A、B 组 ($\chi^2 = 4.374$, $P = 0.036$), A、B 组总有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 3 组患者临床疗效比较 [n (%), $n = 47$]

组别	临床治愈	显效	好转	未愈	总有效率
A 组	5(10.64)	32(68.09)	7(14.89)	3(6.38)	37(78.23) ^a
B 组	5(10.64)	33(70.21)	6(12.77)	3(6.38)	37(78.23) ^a
C 组	10(21.28)	34(72.34)	3(6.38)	0	44(93.62)

^a: $P < 0.05$, 与 C 组比较。

2.3 3 组患者治疗前后 VAS 比较

治疗前 3 组患者 VAS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后及 1 个月后随访时, 3 组患者 VAS 明显降低 ($P < 0.05$); 且 C 组患者 VAS 明显低于 A、B 组 ($P < 0.05$); A、B 组患者 VAS 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 3 组患者治疗前后 HSS 比较

治疗前 3 组患者 HSS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后及 1 个月后随访时, 3 组患者 HSS 明显提高 ($P < 0.05$); 且 C 组患者 HSS 明显高于 A、B 组 ($P < 0.05$); A、B 组患者 HSS

比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 3 3 组患者治疗前后 VAS 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$, 分)

组别	治疗前	治疗后	1 个月后
A 组	6.59 ± 1.12	4.11 ± 1.04 ^{ab}	3.24 ± 0.75 ^{ab}
B 组	6.51 ± 1.11	4.13 ± 1.02 ^{ab}	3.35 ± 0.76 ^{ab}
C 组	6.47 ± 1.14	2.57 ± 0.89 ^a	2.20 ± 0.84 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与同期 C 组比较。

2.5 3 组患者治疗前后患侧膝关节液细胞因子水平比较

治疗前 3 组患者患侧膝关节液 IL-1 β 、IL-6、IL-17 及 TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后 3 组患者上述指标均明显降低 ($P < 0.05$); 且 C 组患者患侧膝关节液 IL-1 β 、IL-6、IL-17 及 TNF- α 水平均明显低于 A、B 组 ($P < 0.05$); A、B 组患侧膝关节液 IL-1 β 、IL-6、IL-17 及 TNF- α 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 4 3 组治疗前后患者 HSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47$, 分)

组别	治疗前	治疗后	1 个月后
A 组	60.42 ± 11.09	67.48 ± 13.17 ^{ab}	75.45 ± 13.16 ^{ab}
B 组	60.51 ± 11.23	68.36 ± 13.41 ^{ab}	74.39 ± 13.41 ^{ab}
C 组	60.83 ± 12.25	72.63 ± 15.26 ^a	84.26 ± 11.83 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与同期 C 组比较。

表 5 3 组患者治疗前后患侧膝关节液细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47, \mu\text{g/L}$)

项目	A 组		B 组		C 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-1 β	22.60 ± 2.67	14.35 ± 2.58 ^{ab}	22.70 ± 2.69	13.81 ± 2.64 ^{ab}	25.20 ± 2.69	10.30 ± 2.24 ^a
IL-6	32.44 ± 8.63	17.17 ± 5.02 ^{ab}	33.42 ± 8.59	16.85 ± 4.99 ^{ab}	35.65 ± 9.31	10.73 ± 3.14 ^a
IL-17	37.42 ± 2.57	21.35 ± 2.01 ^{ab}	37.52 ± 2.64	22.03 ± 2.11 ^{ab}	37.68 ± 2.31	15.63 ± 1.84 ^a
TNF- α	112.25 ± 28.55	99.17 ± 18.42 ^{ab}	112.33 ± 28.46	97.42 ± 17.09 ^{ab}	115.15 ± 27.35	79.78 ± 11.63 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组治疗后比较。

2.6 3 组患者治疗前后影像学 MRI T₂ 值比较

治疗前 3 组患者影像学 MRI T₂ 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 A、C 组患者 MRI T₂ 值明显降低 ($P < 0.05$);且 C 组患者 MRI T₂ 值明显低于 A、B 组 ($P < 0.05$),而 A、B 组患者影像学 MRI T₂ 值比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 6。

表 6 3 组患者治疗前后 MRI T₂ 值比较 ($\bar{x} \pm s, n = 47, ms$)

组别	治疗前	治疗后
A 组	41.13 ± 10.36	29.73 ± 12.54 ^{ab}
B 组	41.37 ± 10.17	38.15 ± 11.41 ^b
C 组	40.59 ± 9.94	22.46 ± 9.61 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与 C 组治疗后比较。

3 讨 论

KOA 是老年群体常见的慢性、退行性关节病变^[10-11],对患者的日常生活及生活质量均产生严重影响。对于 KOA 的治疗,目前临床主要采取非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、骨营养药等药物治疗,物理疗法及手术疗法等。其中 NSAIDs 药物治疗临床应用最为广泛,但长期应用 NSAIDs 药物治疗可能会给患者带来一定的不良反应,加重老年患者的肝、肾功能损害^[12]。膝关节腔注射玻璃酸钠,因玻璃酸钠半衰期较短,维持时间不长,且长期使用局部易形成包裹性结晶,部分注射后诱发急性滑膜炎^[13-14];物理治疗,虽能够改善缓解患者疼痛症状,但效果不明显,药力持续时间短,也无法从患者病因上解决问题。手术治疗的费用较高、恢复慢,具有一定的风险性,部分患者合并有多种基础疾病,无法进行手术治疗,且多数老年患者从精神上 and 自身健康状况上出发均不愿意采取手术治疗。因此,探讨新的更有效安全的方法治疗 KOA 具有重要意义。

NSAIDs 是治疗 KOA 的首选药物,但其口服局部利用率低且有胃肠道不良反应,长期应用易导致患者出现胃肠道不适,加重肝、肾功能负担。故能通过外用药物局部渗透起效比较理想,吡罗美辛巴布膏是一种新型的外用制剂,通过巴布技术明显提高了药物通过皮肤屏障的能力,可局部较好的发挥作用,减轻临床不良反应^[15-16]。本研究结果显示,3 组患者关节活动度、肿胀程度、疼痛程度改善情况及 VAS、HSS 均优于治疗前,但 C 组患者治疗总有效率、关节活动度、肿胀程度、VAS、HSS 均明显优于 A、B 组,表明玻璃酸钠及吡罗美辛巴布膏治疗 KOA 有效,且二者联合用药后疗效更好,关节活动度明显增加,肿胀程度明显减轻,疼痛评分明显降低,膝关节功能明显改,这与范世闻等^[17]研究结果报道一致。炎症因子是诱发

KOA 的重要影响因素,与患者疼痛程度息息相关。IL-6 是一种反应急性时相的血浆蛋白,是慢性炎症反应发生及进程中关键的因子之一。有研究报道显示,IL-6 在膝关节炎、肩周炎等多种疾病患者血清中水平呈升高状态^[18-19]。TNF- α 是一种促炎反应因子,在多种疾病炎症反应中起核心作用。IL-1 β 是常见的促炎因子,在关节软骨破坏中发挥重要作用。IL-17 是 T 细胞诱导的炎症反应的早期启动因子,可促进前炎症因子的分泌,从而加重炎症反应。本研究结果显示,IL-6、IL-17 等炎症因子表达上调,而治疗后,各因子水平下降,C 组下降更加明显,表明玻璃酸钠与吡罗美辛巴布膏可下调 KOA 患者的炎症因子水平。目前关节内注射玻璃酸钠远期获益仍存在争议,并不做广泛推荐。大型高质量的双盲试验的证据表明,与关节内注射安慰剂相比,关节内注射玻璃酸钠有较小的益处,但无临床意义。

综上所述,吡罗美辛巴布膏联合玻璃酸钠可提高 KOA 患者的临床疗效,并明显减轻患者疼痛,改善膝关节功能。其作用可能与下调炎症因子水平有关。本研究认为,吡罗美辛巴布膏联合玻璃酸钠在 KOA 患者中的应用前景良好,二、三级医院均可推广应用。但本研究也存在一定的不足,主要是纳入样本量较少,且观察时间较短,并未长期随访 3 组患者不良反应的发生情况,故还需要增加样本量,延长随访时间,更好地评价吡罗美辛巴布膏联合玻璃酸钠的安全性及有效性。

参考文献

- [1] 卓映宏,章晓云,陈跃平. 膝关节骨性关节炎外科治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(28):3189-3192.
- [2] HUSSAIN S M, NEILLY D W, BALIGA S, et al. Knee osteoarthritis: a review of management options[J]. Scott Med J, 2016, 61(1):7-16.
- [3] 王晶,向福胜,刘丽,等. 膝关节骨性关节炎的中西医结合治疗进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(6):35-38, 48.
- [4] SUN G, BA C L, GAO R, et al. Association of IL-6, IL-8, MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility in the Chinese Han population[J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): BSR20181346.
- [5] LAAVOLA M, LEPPÄNEN T, HÄMÄLÄINEN M, et al. IL-6 in osteoarthritis: effects of pine stilbenoids[J]. Molecules, 2018, 24(1):109.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10):793-796.
- [8] 范续, 庄汝杰, 王雨婷. 佩戴肢具膝关节骨性关节炎患者VAS疼痛评分的临床研究[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(5):832-833.
- [9] 彭杰威, 黄子奇, 黄伟彦, 等. 金天格胶囊对膝关节骨性关节炎患者关节软骨及膝关节功能的作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2):393-395.
- [10] 林璐璐, 孙宁, 王雪蕊, 等. 膝关节骨性关节炎常用评价量表的比较与分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(2):135-139.
- [11] 林基勇, 庞宇舟, 方刚, 等. 玻璃酸钠联合氨基葡萄糖治疗膝关节骨性关节炎临床疗效的 meta 分析[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(16):3913-3916.
- [12] 臧晓鹭, 桂文, 王江. 不同药物关节腔给药治疗膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9):2264-2265.
- [13] 孟涛, 苏晨. 玻璃酸钠联合臭氧治疗膝关节骨性关节炎的近期临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(24):3184-3187.
- [14] 包先昌, 谢伟青. 玻璃酸钠联合复方倍他米松治疗膝关节骨性关节炎疗效评价[J]. 中国药业, 2018, 27(11):61-63.
- [15] 李雪寒, 葛站勇, 张秀丽. 跌打七厘片联合吡罗美辛巴布膏治疗急性软组织损伤的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7):2123-2126.
- [16] 李敏, 郑晓, 李婷婷, 等. 吡罗美辛辣椒巴布膏治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(8):1174-1176.
- [17] 范世闻, 邬波, 柳椰, 等. 艾叶散熏洗联合吡罗美辛巴布膏治疗急性期肱骨外上髁炎临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(2):182-185.
- [18] DEL GIUDICE M, GANGESTAD S W. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters [J]. Brain Behav Immun, 2018, 70(3):61-75.
- [19] 曾惠琼, 黄新民, 伍少霞, 等. 膝骨关节炎与外周血 IL-4、IL-6、IL-17A 的相关性分析[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(6):17-19, 23.

(收稿日期:2021-08-12 修回日期:2022-01-26)

(上接第 1875 页)

- [10] CARROUEL F, VIENNOT S, SANTAMARIA J, et al. Quantitative molecular detection of 19 major pathogens in the interdental biofilm of periodontally healthy young adults [J]. Front Microbiol, 2016, 7:840.
- [11] ILIE O, VAN TURNHOUT A G, VAN L M, et al. Numerical modelling of tooth enamel sub-surface lesion formation induced by dental plaque [J]. Caries Res, 2014, 48(1):73-89.
- [12] AMIN L. Biological assessment of ozone therapy on experimental oral candidiasis in immunosuppressed rats [J]. Biochem Biophys Rep, 2018, 15:57-60.
- [13] NARDI G M, CESARANO F, PAPA G, et al. Evaluation of salivary matrix metalloproteinase (MMP-8) in periodontal patients undergoing non-surgical periodontal therapy and mouth-wash based on ozonated olive oil: a randomized clinical trial [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(18):6619.
- [14] GANDHI K K, CAPPETTA E G, PAVASKAR R. Effectiveness of the adjunctive use of ozone and chlorhexidine in patients with chronic periodontitis [J]. BDJ Open, 2019, 5:17.
- [15] TASDEMIR Z, OSKAYBAS M N, ALKAN A B, et al. The effects of ozone therapy on periodontal therapy: a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. Oral Dis, 2019, 25(4):1195-1202.
- [16] UGAZIO E, TULLIO V, BINELLO A, et al. Ozonated oils as antimicrobial systems in topical applications. their characterization, current applications, and advances in improved delivery techniques [J]. Molecules, 2020, 25(2):334.

(收稿日期:2021-10-28 修回日期:2022-02-08)