

· 临床研究 ·

关节腔注射帕瑞昔布治疗早期膝骨关节炎的临床疗效分析

鲁璐¹, 黄晓文², 谢榆¹, 汪悦¹

(1. 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029)

【摘要】 目的: 观察并评价早期膝骨关节炎患者进行关节腔注射帕瑞昔布的临床效果。方法: 自 2016 年 9 月至 2017 年 8 月治疗早期膝骨关节炎患者 107 例, 男 50 例, 女 57 例; 年龄 45~64 (51.9±4.2) 岁; 分为基础治疗+口服氨基葡萄糖组(A 组)36 例, 口服塞来昔布+基础治疗+口服氨基葡萄糖(B 组)36 例, 关节腔注射帕瑞昔布+基础治疗+口服氨基葡萄糖组(C 组)35 例。3 组患者治疗前性别、年龄、BMI、临床分期(Kellgren-Lawrence 分级)比较差异无统计学意义。比较 3 组患者治疗前后 VAS 评分、HSS 评分和患者满意度, 并对 3 组患者治疗前后关节液中炎症细胞因子水平进行测定。结果: 所有病例获得随访, 时间 (15.2±2.6) 个月。每组患者治疗后 VAS 评分、HSS 评分均较治疗前改善 ($P < 0.001$)。3 组患者治疗后的 VAS 评分、HSS 评分, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$), C 组临床疗效优于 A、B 两组 ($P < 0.001$), B 组优于 A 组 ($P < 0.001$); C 组患者满意度最高 ($P < 0.001$)。每组患者治疗后关节液中促炎因子 TNF- α 、IL-6 浓度均较治疗前下降 ($P < 0.001$), 抑炎因子 IL-10 浓度较治疗前上升 ($P < 0.001$)。3 组患者治疗后关节液中 TNF- α 、IL-6、IL-10 浓度, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。结论: 对于早期膝骨关节炎患者, 通过关节腔注射帕瑞昔布可以显著改善临床症状, 避免长期口服 NSAIDs 药物的不良反应, 是一种有效治疗手段。

【关键词】 骨关节炎, 膝; 关节腔注射; 帕瑞昔布

中图分类号: R684.3

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2019.05.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical efficacy of intra-articular parecoxib injection for the treatment of early knee osteoarthritis LU Lu, HUANG Xiaowen, XIE Yu, and WANG Yue*. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

ABSTRACT Objective: To observe and evaluate the clinical effect of intra-articular injection of parecoxib in patients with early knee osteoarthritis. **Methods:** From September 2016 to August 2017, 107 patients with early knee osteoarthritis were treated, including 50 males and 57 females, aged 45 to 64 (51.9±4.2) years. They were divided into basic therapy+oral glucosamine group (group A) 36 cases, oral celecoxib+basic therapy+oral glucosamine group (group B) 36 cases, intra-articular injection of parecoxib+basic therapy+oral glucosamine group (group C) 35 cases. There was no significant difference in gender, age, BMI and clinical stage (Kellgren-Lawrence classification) between the three groups before treatment. VAS score, HSS score and patient satisfaction were compared before and after treatment in the three groups. The levels of inflammatory cytokines in synovial fluid were measured before and after treatment in the three groups. **Results:** All cases were followed up for (15.2±2.6) months on average. The VAS score and HSS score of each group were improved after treatment ($P < 0.001$). There were significant differences in VAS and HSS scores among the three groups after treatment ($P < 0.001$). The clinical efficacy of group C was better than that of group A and B ($P < 0.001$), group B was better than that of group A ($P < 0.001$), and group C had the highest satisfaction ($P < 0.001$). After treatment, the concentration of proinflammatory factor TNF- α and IL-6 in the synovial fluid of each group decreased ($P < 0.001$) and the concentration of anti-inflammatory factor IL-10 increased ($P < 0.001$). After treatment, the concentrations of TNF- α , IL-6 and IL-10 in the synovial fluid of the three groups were significantly different ($P < 0.001$). **Conclusion:** For patients with early knee osteoarthritis, intra-articular injection of parecoxib can significantly improve clinical symptoms and avoid adverse reactions of long-term oral NSAIDs, which is an effective treatment.

KEYWORDS Osteoarthritis, knee; Intra-articular injection; Parecoxib

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81774274)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (No.81774274)

通讯作者: 汪悦 E-mail: wangyuephd@126.com

Corresponding author: WANG Yue E-mail: wangyuephd@126.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种老年退行性关节疾病^[1]。OA 的早期临床表现为关节疼痛,活动受限,晚期造成关节畸形。目前 OA 的发病率逐年增高,严重影响患者生活质量,并造成严重的经济和精神负担。OA 的治疗方法主要包括早期通过改变不良生活和运动方式,加强关节周围肌肉和关节功能训练,物理治疗以及口服和外用非甾体抗炎镇痛药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)等缓解症状,晚期需行关节置换术治疗。虽然选择性 COX-2 抑制剂的 NSAIDs 药物(如塞来昔布、依托考昔等)^[1-2]目前在临床上广泛运用,但是消化不良反应发生率仍较高,同时口服 NSAIDs 药物的心血管风险仍不能低估,且长期口服药物患者依从性较差。而外用药物止痛效果较差,皮肤不良反应时有发生。因此通过关节腔内给药是一种可以尝试的治疗策略。帕瑞昔布是一种新型的 NSAIDs 药物,可通过静脉注射,选择性抑制 COX-2 通路,抑制前列腺素(PG)的合成,从而抑制炎症反应。既往临床上常用于麻醉科和外科的术后镇痛^[3-4]。通过对骨关节炎患者关节腔内注射帕瑞昔布阻断炎症级联反应达到治疗早期 OA 的方法,国内外文献报道较少^[5-7]。自 2016 年 9 月至 2017 年 8 月治疗 107 例早期膝骨关节炎患者,回顾性分析比较其临床疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准:(1)膝骨关节炎诊断标准依据中华医学学会的《骨关节炎诊疗指南(2018 版)》^[1];(2)首次就医,病史<6 个月,既往未行相关骨关节炎治疗,肌骨超声排除关节中等量以上积液。(3)临床分期:X 线片的 Kellgren-Lawrence 分级(K-L 分级)0-Ⅱ级。(4)年龄>45 岁。(5)既往无膝关节严重关节创伤、韧带断裂病史,骨和韧带结构完整。(6)膝关节至少有 100°活动度,内外翻畸形均<5°。(7)同意疗程中行关节腔穿刺检查。

排除标准:(1)膝关节炎炎症性病变,如类风湿关节炎、反应性关节炎、痛风、强直性脊柱炎等。(2)感

染性关节炎。(3)严重骨质疏松症。(4)既往有膝关节手术病史。(5)磺胺类药物过敏。(6)患有严重的神经精神疾病或心肝肾等器质性疾病。(7)依从性差,无法配合随访。

1.2 一般资料

回顾性分析 2016 年 9 月至 2017 年 8 月在骨科和风湿科门诊治疗的膝骨关节炎患者,根据纳入及排除标准,共发现早期膝骨关节炎患者共 107 例,男 50 例,女 57 例,年龄 45~64(51.9±4.2)岁。按治疗方法分为基础治疗+口服氨基葡萄糖组(A 组)36 例,口服塞来昔布+基础治疗+口服氨基葡萄糖(B 组)36 例,关节腔注射帕瑞昔布+基础治疗+口服氨基葡萄糖组(C 组)35 例。所有患者已详细询问病史,行 X 线检查和肌骨超声检查并均签署了关节腔穿刺治疗同意书。3 组患者一般临床资料(性别、年龄、K-L 分级、病程、BMI 指数)比较,差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。

1.3 治疗方法

A 组患者 36 例予以基础治疗,包括:健康宣教,建议患者改变不良的生活及工作习惯,避免长时间跑、跳、蹲,同时减少或避免爬楼、爬山等活动,并减轻体重等。同时予以硫酸氨基葡萄糖(维固力, Rotapharm Ltd., 国药准字 H20090797)口服,每日给药 3 次,每次于餐时口服 0.5 g,连续治疗 12 周。

B 组患者 36 例予以基础治疗,具体内容同 A 组。同时予以塞来昔布口服(西乐葆,辉瑞制药有限公司,国药准字 J20140072)每日给药 2 次,每次 0.2 g,给药 12 周。并同时予以硫酸氨基葡萄糖口服,用法同 A 组。

C 组患者 35 例予以基础治疗,具体内容同 A 组。在签署知情同意书和风险告知书后均予以关节腔注射帕瑞昔布(特耐,辉瑞制药有限公司,国药准字 J20130044)40 mg。注射前用 3 ml 生理盐水将 40 mg 帕瑞昔布溶解备用。指导患者取仰卧位并使患侧下肢自然伸直,常规碘伏消毒,无菌铺单后,取髌旁外侧作为穿刺点,穿刺时应使针尖向中央倾斜

表 1 各组早期膝骨关节炎患者基线资料比较

Tab.1 Comparison of baseline data of patients with early knee osteoarthritis among three groups

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	Kellgren-Lawrence 分级(例)			病程($\bar{x}\pm s$, 月)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
		男	女		0 级	I 级	II 级		
A 组	36	16	20	52.1±4.8	5	20	11	4.9±1.0	24.8±1.2
B 组	36	19	17	51.6±3.5	8	19	9	4.8±1.0	25.0±1.3
C 组	35	15	20	52.1±4.2	6	18	11	4.9±0.9	24.8±0.9
检验值		$\chi^2=0.815$		$F=0.140$	$\chi^2=1.074$			$F=0.130$	$F=0.220$
P 值		0.665		0.874	0.898			0.879	0.802

进针,待成功穿刺入关节腔后可将少量关节液抽出,随后向关节腔内注射 40 mg 帕瑞昔布,注射结束后,活动膝关节使药液均布分布。帕瑞昔布予以每 2 周关节腔注射 1 次,每次 40 mg,共 3 次。同时予以硫酸氨基葡萄糖口服,用法同 A 组。

所有患者在治疗前和治疗后 3 个月行关节腔穿刺抽取关节液送检。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 VAS 评分 记录 3 组患者治疗前和治疗后随访 12 个月的 VAS 评分,由 2 名高年资医师分别评估患者上下楼或下蹲时 VAS 评分。

1.4.2 HSS 评分 记录 3 组患者治疗前和治疗后随访 12 个月的膝关节 HSS 评分(Hospital for Special Surgery Knee Score,美国特种外科医院膝关节评分)^[8],从疼痛(30 分)、功能(22 分)、活动度(18 分)、肌力(10 分)、屈曲畸形(10 分)、稳定性(10 分)等方面进行评价,总分 100 分,≥85 分为优,70~84 分为良,60~69 分为中,<60 分为差。由 2 名高年资医师分别评估患者的膝关节功能。

1.4.3 关节液炎症性细胞因子水平测定 对 3 组患者治疗前和治疗后 3 个月抽取的关节液分别进行炎症性细胞因子浓度的测定,包括 TNF-α,IL-6,IL-10。应用酶联免疫吸附法(ELISA 法)进行检测,所用试剂盒由美国 R&D Systems 公司购入,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4.4 患者满意度 记录 3 组患者运用 3 种不同方法治疗 12 个月后的满意度。

1.5 统计学处理

采用 STATA 15.0 软件进行统计分析,3 组满足正态分布连续数值变量行方差分析,组间比较采用

Bonferroni 法。同组患者治疗前后比较行配对 *t* 检验,检验水准 α=0.05。

2 结果

3 组患者均获得随访,平均时间(15.2±2.6)个月,无失访病例。每组患者治疗后 VAS 评分均较治疗前下降(见表 2),HSS 评分均较治疗前提高(见表 3),关节液中促炎因子 TNF-α,IL-6 浓度(见表 4)均较治疗前下降,抑炎因子 IL-10 浓度(见表 4)均较治疗前上升,差异具有统计学意义(*P*<0.001),说明每种治疗方法对早期膝骨关节炎均有一定疗效。3 组患者治疗后的 VAS 评分,HSS 评分,关节液中炎症性细胞因子 TNF-α,IL-6,IL-10 浓度,组间比较差异具有统计学意义(*P*<0.001),C 组较 A、B 两组差异具有统计学意义(*P*<0.001),B 组较 A 组差异具有统计学意义(*P*<0.001),说明 C 组临床疗效优于 A、B 组,B 组优于 A 组。患者满意度 3 组比较差异具有统计学意义(*P*<0.001),C 组满意度最高。

表 2 各组早期膝骨关节炎患者治疗前后 VAS 评分和患者满意度比较

Tab.2 Comparison of VAS score and patient satisfaction before and after treatment in three groups of patients with early knee osteoarthritis

组别	例数	VAS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		患者满意度(例)	
		治疗前	治疗后	满意	不满意
A 组	36	4.1±0.6	3.3±0.6	8	28
B 组	36	4.0±0.6	1.8±0.6	33	3
C 组	35	4.1±0.7	0.8±0.5	34	1
检验值		<i>F</i> =0.93	<i>F</i> =170.81	$\chi^2=59.56$	
<i>P</i> 值		0.398	<0.001	<0.001	

表 3 各组早期膝骨关节炎患者治疗前后 HSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

Tab.3 Comparison of HSS scores before and after treatment in three groups of patients with early knee osteoarthritis ($\bar{x}\pm s$,score)

组别	例数	治疗前							治疗后						
		疼痛	功能	活动度	肌力	屈曲畸形	稳定性	总分	疼痛	功能	活动度	肌力	屈曲畸形	稳定性	总分
A 组	36	16.8±2.4	20.1±0.6	14.5±1.0	10	8.4±0.8	9.7±0.8	79.6±2.9	19.0±2.0	20.6±0.9	14.8±0.9	10	8.4±0.8	9.7±0.8	82.5±2.5
B 组	36	16.9±2.5	20.1±0.5	14.5±1.2	10	8.6±0.9	9.8±0.6	79.9±3.3	22.4±4.1	21.3±1.0	14.9±1.1	10	8.6±0.9	9.8±0.6	86.9±4.7
C 组	35	17.1±2.5	20.2±0.6	14.3±1.0	10	8.4±0.8	9.7±0.8	79.7±3.3	27.9±2.5	21.5±0.9	15.2±1.0	10	8.4±0.8	9.7±0.8	92.6±3.3
<i>F</i> 值		0.17	0.39	0.65		0.44	0.31	0.10	78.78	11.74	1.12		0.44	0.31	69.47
<i>P</i> 值		0.847	0.679	0.522	1	0.646	0.735	0.903	<0.001	<0.001*	0.329	1	0.646	0.735	<0.001

注:治疗后 HSS 单项功能评分,组间比较:B、C 两组与 A 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),B、C 两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)

Note: HSS single function score after treatment, comparisons between groups: B and C groups compared with group A had significant difference (*P*<0.05), B and C groups had no significant difference (*P*>0.05)

表 4 各组早期膝关节炎患者治疗前后关节液中炎性细胞因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Tab.4 Comparison of inflammatory cytokine levels in synovial fluid of three groups of patients with early knee osteoarthritis before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

组别	例数	IL-6		TNF- α		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	36	418.5 \pm 28.1	384.1 \pm 25.4	3.65 \pm 0.39	3.04 \pm 0.28	5.47 \pm 0.32	6.03 \pm 0.49
B 组	36	415.7 \pm 28.6	212.7 \pm 23.7	3.53 \pm 0.48	2.06 \pm 0.33	5.52 \pm 0.31	7.46 \pm 0.45
C 组	35	412.8 \pm 37.6	136.7 \pm 28.6	3.56 \pm 0.54	1.45 \pm 0.26	5.42 \pm 0.43	8.74 \pm 0.59
F 值		0.29	849.85	0.60	263.93	0.93	245.99
P 值		0.749	<0.001	0.549	<0.001	0.399	<0.001

3 讨论

3.1 口服和外用 NSAIDs 药物的限制及不足

目前 2018 版的骨关节炎诊疗指南^[1]已经详细的介绍了 OA 的阶梯式治疗策略,包括基础治疗、药物治疗、手术治疗和中医药治疗^[9-12]。其中药物治疗以 NSAIDs 药物治疗为主,包括外用和口服 NSAIDs 药物^[1-2]。指南指出了外用 NSAIDs 药物存在起效慢,皮肤不良反应等并发症,这与临床实际基本吻合。因此口服 NSAIDs 药物仍是治疗早期 OA 的主流选择,但由于患者大多是中老年人群,常合并多种内科基础疾病,特别是消化道、心脏以及肝肾疾病,对于药物的选择和用量上要格外慎重。用药前须评估危险因素,关注用药安全性,以尽量减少不良反应。如果患者心血管疾病危险性较高,应慎用 NSAIDs 类药物,包括选择性 COX-2 抑制剂(如塞来昔布等)。临床实际中对于合并内科疾病,特别是心脏和消化道疾病的患者常常出现 NSAIDs 药物无法口服的局面,患者疼痛无法有效缓解,疗效较差。同时长期口服 NSAIDs 药物即使是选择性 COX-2 抑制剂,对消化道仍有一定损伤。并且口服药物患者依从性较差,难以坚持治疗,长期口服药物经济负担较重,使得病情反复,迁延加重,患者满意率较低,迫切的需要临床医生寻找新的给药途径解决上述问题。

3.2 关节腔注射药物的选择和疗效分析

关节腔注射药物^[1,13]是一种直接的治疗方法,通过关节腔注射,使得药物在局部富集,可有效缓解疼痛,改善关节功能。但该方法是侵入性治疗,可能会增加关节感染的风险。目前指南^[1]推荐了几种方法包括糖皮质激素、玻璃酸钠、几丁糖和富血小板血浆等。激素治疗虽然直接抗炎作用强,但对关节软骨有着不可逆的损伤,远期效果较差。关于玻璃酸钠治疗,2013 年版 AAOS 膝关节 OA 指南强烈不推荐使用玻璃酸钠关节腔注射,2014 年版 OARSI 膝关节 OA 指南认为其疗效不确定,因此只能是二线治疗方案。几丁糖和富血小板血浆等经济花费较高,临床疗

效尚在探索中。因此上述药物均与临床需求存在一定的差距。临床治疗上需要抗炎疗效明确,无明显不良反应,花费较低的药物进行关节腔注射,作者尝试了将新型选择性 COX-2 抑制剂帕瑞昔布引入关节腔注射治疗。

帕瑞昔布是选择性 COX-2 抑制剂,既往常用于静脉和肌肉注射,临床安全性可靠。对于用于关节腔注射,国内外文献只有少量报道^[5-7]。帕瑞昔布在体内局部注射后水解成划地昔布,进而在局部阻断花生四烯酸合成前列腺素,发挥抗炎镇痛作用,它对 COX-2 的抑制作用是 COX-1 的 28 000 倍,可以强效抗炎镇痛。在骨关节炎的发病机制上,炎性细胞因子参与了全过程的调节,随着炎症的产生和疼痛刺激, TNF- α 被多种细胞分泌,随后 TNF- α 与其受体迅速结合后启动并激活 NF- κ B 信号通路,通过一系列信号转导,使细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8 等一系列促炎因子,出现炎症的级联反应和炎症网络,并且显著的抑制 IL-4、IL-10、IL-13 等抑炎因子的产生和释放。其中 IL-6 是急性期炎症反应的主要促炎因子,与骨关节炎的疼痛和滑膜水肿等炎症症状直接相关^[14]。既往报道^[15-16]已经证实帕瑞昔布不仅能通过抑制前列腺素的合成,产生强大的抗炎镇痛效果,同时帕瑞昔布还可以通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化,在转录水平抑制 IL-6 生成,达到减轻炎症反应的作用。此外既往研究^[16]提示前列腺素可以抑制 IL-10 的合成,帕瑞昔布可以通过抑制前列腺素的合成,达到促进 IL-10 的释放,减轻炎症反应。这些抗炎机制的研究同本研究治疗前后炎性细胞因子浓度的测定结果相一致,这从基础研究的角度解释了关节腔注射帕瑞昔布治疗早期膝关节炎临床疗效较好的原因。

本研究通过比较治疗前后 VAS 评分和 HSS 评分以及患者满意度,初步证实了关节腔注射帕瑞昔布治疗早期膝关节炎的临床疗效达到并优于口服塞来昔布的效果。由于关节腔注射后,短期内关节腔

蓄积了大量药物,局部药物浓度高,直达患处,而膝关节腔内血管分布较少,药物经血液吸收代谢缓慢,可以较长时间发挥抗炎,镇痛功效。局部用药对全身影响极小,避免了患有心脑血管疾病和消化道疾病的老年 OA 患者无药可用的局面,且无需长期口服,显著增加了患者的依从性和减少了长期口服药物的经济负担,有着较大的临床应用优势。

但本研究也有一系列不足,如临床样本量较少,随访时间仍较短,更长期的随访结果有待关注。此外需特别强调关节腔注射为侵入性的有创操作,存在一定的关节感染概率,尤其对于患有糖尿病等基础疾病的高龄患者,关节感染的风险不能忽视。由于目前国内相关报道较少,在关节腔注射帕瑞昔布的给药剂量和给药频率还需进一步探索。局部高浓度的 NSAIDs 药物是否会引发关节其他的并发症等,可否和玻璃酸钠联合给药均需进一步研究。

参考文献

- [1] 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. Joint Surgery Group, Orthopedic Society of Chinese Medical Association. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of osteoarthritis(2018 Editon)[J]. Zhonghua Gu Ke Za Zhi, 2018, 38(12):705-715. Chinese.
- [2] 张晨, 马骏, 党晓谦, 等. 非甾体抗炎药治疗骨关节炎的研究进展[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017, 11(2):66-69. ZHANG C, MA J, DANG XQ, et al. Research progress of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis treatment[J/CD]. Zhonghua Guan Jie Wai Ke Za Zhi (Dian Zi Ban), 2017, 11(2):66-69. Chinese.
- [3] Bian YY, Wang LC, Qian WW, et al. Role of parecoxib sodium in the multimodal analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blinded controlled trial[J]. Orthop Surg, 2018, 10(4):321-327.
- [4] Essex MN, Choi HY, Bhadra BP, et al. A randomized study of the efficacy and safety of parecoxib for the treatment of pain following total knee arthroplasty in Korean patients[J]. J Pain Res, 2018, 11:427-433.
- [5] 邓玫, 杨云丽, 陈璧, 等. 膝关节镜手术后帕瑞昔布钠关节腔内注射的镇痛效果观察[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(3):50-53. DENG M, YANG YL, CHEN B, et al. Effect of Intra-articular parecoxib sodium injection on postoperative analgesia for arthroscopic knee surgery[J]. Kun Ming Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2014, 35(3):50-53. Chinese.
- [6] 刘成龙. 关节腔内注射帕瑞昔布钠对兔膝关节骨性关节炎合并滑膜炎的干预[D]. 南京大学, 2013. LIU CL. Intra-articular injection of parecoxib sodium intervention rabbit knee osteoarthritis merge synovitis[D]. Nanjing University, 2013. Chinese.
- [7] Jean YH, Wen ZH, Chang YC, et al. Intra-articular injection of the cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib attenuates osteoarthritis progression in anterior cruciate ligament-transected knee in rats: role of excitatory amino acids[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(6):638-645.
- [8] Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses[J]. J Bone Joint Surg Am, 1976, 58(6):754-765.
- [9] 闫安, 张宽, 秦伟凯, 等. 基于从筋治骨理论的康复锻炼对膝骨关节炎的疗效观察[J]. 中国骨伤, 2017, 30(8):731-734. YAN A, ZHANG K, QIN WK, et al. Clinical effects of rehabilitation exercise in the treatment of knee osteoarthritis based on the theory of "treating muscle for bone"[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2017, 30(8):731-734. Chinese with abstract in English.
- [10] 王庆甫, 王玉峰, 殷岳杉. 重新认识膝骨性关节炎的诊断和防治[J]. 中国骨伤, 2016, 29(9):779-781. WANG QF, MA YF, YIN YS. A new understanding of the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(9):779-781. Chinese with abstract in English.
- [11] 张辉, 黄强民, Tham Nguyen Thi, 等. 灭活筋膜疼痛触发点治疗膝骨性关节炎 108 例疗效观察[J]. 中国骨伤, 2016, 29(9):782-786. ZHANG H, HUANG QM, Tham Nguyen Thi, et al. Clinical observation of effectiveness in the treatment of senile knee osteoarthritis with the inactivation of myofascial trigger points-108 cases reports[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(9):782-786. Chinese with abstract in English.
- [12] 江岩, 刘益杰, 褚立希. 有氧运动对膝骨性关节炎作用机制研究进展[J]. 中国骨伤, 2016, 29(9):866-869. JIANG Y, LIU YJ, CHU LX. Mechanisms involved in the effect of aerobic exercise on knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2016, 29(9):866-869. Chinese with abstract in English.
- [13] 刘成龙, 郭亭, 赵建宁. 关节腔内用药治疗膝关节炎的探讨[J]. 中国骨伤, 2012, 25(10):877-879. LIU CL, GUO T, ZHAO JN. Investigation of articular cavity medicating for treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2012, 25(10):877-879. Chinese with abstract in English.
- [14] Panina SB, Krolevets IV, Milyutina NP, et al. Circulating levels of proinflammatory mediators as potential biomarkers of post-traumatic knee osteoarthritis development[J]. J Orthop Traumatol, 2017, 18(4):349-357.
- [15] 张娜, 冯泽国, 王汝欢, 等. 胆碱与帕瑞昔布纳的协同镇痛作用及其机制[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(11):1536-1540. ZHANG N, FENG ZG, WANG RH, et al. Synergistic analgesic effect of choline and parecoxib sodium in mice and the mechanism [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2016, 36(11):1536-1540. Chinese.
- [16] Zhu Y, Wang S, Wu H, et al. Effect of perioperative parecoxib on postoperative pain and local inflammation factors PGE2 and IL-6 for total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(3):395-401.

(收稿时间:2019-03-11 本文编辑:王玉蔓)