

本文引用:梁 健,冯 晶,乔 杰,戴希勇.阳和汤加味对早期胸腰椎结核患者炎症因子和骨代谢的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(10): 1772-1776.

阳和汤加味对早期胸腰椎结核患者 炎症因子和骨代谢的影响

梁 健¹,冯 晶^{2*},乔 杰³,戴希勇⁴

(1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065;2.武汉市中西医结合医院,湖北 武汉 430022;
3.湖北省中医院,湖北 武汉 430061;4.武汉市肺科医院,湖北 武汉 430030)

〔摘要〕 **目的** 观察阳和汤加味辅助抗结核药物治疗胸腰椎结核的疗效及对血清炎症因子水平和骨代谢标志物的影响。**方法** 纳入 2019 年 6 月至 2022 年 2 月在武汉市中西医结合医院脊柱外科和武汉市肺科医院外科就诊的 60 例早期胸腰椎结核患者,随机分为 2 组,每组 30 例,对照组给予常规抗结核药物治疗,观察组在对照组的基础上给予阳和汤加味,均干预 3 个月。观察 2 组患者临床症状:背部疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)、Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)评分;细胞因子水平:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10);骨代谢标志物水平:I 型前胶原 N 端前肽(procollagen type 1 amino-terminal propeptide, PINP)、I 型胶原交联 C-末端肽(β -crosslaps, β -CTX)。**结果** (1)观察组 27 例,对照组 28 例完成本次研究,最终纳入统计分析;(2)临床疗效比较:治疗后,两组 NRS、ODI 评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),观察组 ODI 评分低于对照组($P<0.05$),观察组 NRS 评分低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);(3)细胞因子水平比较:治疗后,观察组 TNF- α 、IL-10 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),IFN- γ 水平较治疗前明显升高($P<0.05$);对照组 TNF- α 水平较治疗前降低($P<0.05$),IFN- γ 、IL-10 水平与治疗前比较无明显变化。治疗后,观察组 TNF- α 、IL-10 水平低于对照组($P<0.05$),IFN- γ 水平高于对照组($P<0.05$);(4)骨代谢标志物水平比较:治疗后,观察组 PINP 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), β -CTX 水平较治疗前明显降低($P<0.05$);对照组 PINP 水平较治疗前无显著变化, β -CTX 水平较治疗前降低($P<0.05$)。治疗后,观察组 PINP 水平高于对照组($P<0.05$), β -CTX 水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阳和汤加味辅助抗结核药物治疗胸腰椎结核,可显著缓解患者疼痛,改善患者腰背部功能障碍,其作用机制可能与减轻脊柱结核患者炎症反应并调控成骨破骨细胞代谢有关。

〔关键词〕 脊柱结核;阳和汤;中医药;临床疗效;细胞因子;骨代谢标志物

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.10.030

Effects of Modified Yanghe Decoction on inflammatory factors and bone metabolism markers of thoracolumbar tuberculosis in early stage

LIANG Jian¹, FENG Jing^{2*}, QIAO Jie³, DAI Xiyong⁴

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Wuhan Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430022, China; 3. Hubei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China; 4. Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the clinical effects of Modified Yanghe Decoction with auxiliary antituberculosis drugs in the treatment of thoracolumbar tuberculosis in early stage and to investigate the effects of the therapy on inflammatory factors levels

〔收稿日期〕 2022-06-23

〔基金项目〕 湖北省卫健委科研项目(WJ2017Z022);湖北省卫健委中医药科研项目(ZY2019F025);武汉市医学科研项目(WX21M02)。

〔第一作者〕 梁 健,男,博士研究生,研究方向:中西医结合治疗骨关节疾病。

〔通信作者〕 *冯 晶,男,硕士,副主任医师,E-mail:14590568@qq.com。

and bone metabolism markers. **Methods** Sixty patients with early thoracolumbar tuberculosis were enrolled and randomly divided into 2 groups, each with 30 cases. Control group was treated with conventional antituberculosis drugs, and observation group was treated with Modified Yanghe Decoction with auxiliary antituberculosis drugs on the basis of the control group, both for 3 months. Observe the clinical symptoms of 2 groups of patients: back pain numerical rating scale (NRS), Oswestry disability index (ODI); cytokines levels: tumor necrosis factor- α (TNF- α), gamma interferon (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10); bone metabolism markers levels: type I procollagen N-terminal propeptide (PINP) and type I collagen cross-linked C-terminal peptide (β -CTX). **Results** (1) The study was completed by 27 cases in observation group and 28 cases in control group and all the results were finally included in the statistical analysis; (2) Comparisons of the clinical efficacy before and after treatment: After treatment, the NRS and ODI scores of two groups significantly decreased ($P<0.05$), the ODI score of observation group was lower than control group ($P<0.05$), and the NRS score of observation group was lower than control group, but the differences were not statistically significant; (3) Comparisons of cytokines levels before and after treatment: After treatment, the levels of TNF- α and IL-10 in observation group significantly decreased ($P<0.05$), and the level of IFN- γ significantly increased ($P<0.05$); the level of TNF- α in the control group decreased ($P<0.05$), and the levels of IFN- γ and IL-10 did not change significantly. After treatment, the levels of TNF- α and IL-10 in observation group were lower than those in control group ($P<0.05$), and the level of IFN- γ was higher than that in control group ($P<0.05$); (4) Comparisons of bone metabolism markers levels before and after treatment: after treatment, the level of PINP in observation group significantly increased ($P<0.05$), and the level of β -CTX significantly decreased ($P<0.05$). After treatment, the PINP level in control group did not change significantly, and the level of β -CTX decreased than that before treatment ($P<0.05$). After treatment, the PINP level of observation group was higher than that in control group ($P<0.05$), and the β -CTX level was lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Modified Yanghe Decoction with auxiliary antituberculosis drugs in treating thoracolumbar tuberculosis can significantly relieve pain and improve the dysfunction of the lumbar dorsal regions. The possible mechanism was related to the decreased inflammation response of spinal tuberculosis and the metabolism regulation of osteoblast and osteoclast in patients.

[**Keywords**] spinal tuberculosis; Yanghe Decoction; TCM; clinical efficacy; cytokine; bone metabolism marker

脊柱结核是由结核分枝杆菌感染引起的,以进行性椎骨破坏为主要病理特征的一种感染性疾病,是最常见的肺外结核之一。其发病率占全身骨结核的50%以上,其中胸椎和腰椎最为常见,约占90%,颈椎和骶椎则不到10%^[1]。脊柱结核早期症状较轻,进展缓慢,主要表现为病变部位疼痛,伴有全身乏力或有轻度低热,如治疗不及时,出现椎旁或椎管内脓肿形成、椎体破坏则可能出现脊柱失稳、后凸畸形、脊髓功能障碍甚至截瘫等严重并发症,危害极大^[2]。研究显示,早期脊柱结核多数可通过正规抗结核药物治疗获得痊愈^[3]。然而抗结核治疗周期长,药物不良反应较多,加之耐药结核病的流行等因素,导致本病早期难以获得有效控制^[4]。中医学认为本病多因素体阳虚,痰浊凝聚,痹阻筋骨血脉所致,属于“骨痹”“流痰”范畴,统属“阴疽”,治宜温阳补血、散寒通滞、祛痰通络为法^[5]。清代医家王洪绪在其所著《外科证治全生集卷四·阴疽篇》中对阴疽进行了详尽的论述,并创立了一系列经典方剂,其中将阳和汤作为治疗一切阴疽的总方,原文主治“鹤膝风,贴骨疽,及一切阴疽”。后世医家多将阳和汤运用于脊柱结核的治疗中,文献报道阳和汤治疗骨与脊柱结核

可明显缓解症状,减轻炎症反应,促进病灶愈合^[6]。现代研究表明,阳和汤对于乳腺癌及其骨转移亦有显著疗效,体外实验证明阳和汤含药血清能够促进骨形成和抑制骨破坏^[7],这与阳和汤在骨脊柱结核治疗中具有共同效应。骨代谢指标是反应骨形成和骨吸收的血清学指标,目前尚未见骨代谢指标在阳和汤治疗骨结核中的相关报道,本研究以早期非手术脊柱结核患者作为研究对象,予以阳和汤加味联合抗结核药物治疗,观察患者用药后效果、血清细胞因子和骨代谢标志物的水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

将2019年6月至2022年2月在武汉市中西医结合医院脊柱外科和武汉市肺科医院外科确诊为胸腰椎结核的60例患者作为研究对象,其中武汉市中西医结合医院完成24例,武汉市肺科医院完成26例。按照年龄和性别匹配法根据入院先后顺序分为观察组与对照组,每组30例。其中,观察组:男16例,女14例;年龄32~70(45.2±14.5)岁;病程1~14(7.21±4.23)个月;病变部位上胸段(T1-9)7例、胸腰

段(T10-L2)15例、下腰段(L3-S1)8例;累及椎间隙小于2个24例,2~3个6例;其中2例不能坚持口服中药,在服中药2周后退出研究,1例患者服药1个月后改服其他中药,最终完成27例。对照组:男13例,女17例,年龄36~69(44.2±16.2)岁;病程1~15(7.74±5.11)个月;病变部位上胸段(T1-9)9例、胸腰段(T10-L2)14例、下腰段(L3-S1)7例;累及椎间隙小于2个26例,2~3个4例;对照组脱落2例,在服药1个月左右时因为肝功能异常需改变化疗方案,最终完成28例。两组患者性别、年龄、病程、病变部位、累及间隙数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经武汉市中西医结合医院伦理委员会审批通过(武卫一院伦理[2019]32号),并在武汉市肺科医院伦理委员会备案,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准^[8] (1)临床病史、查体、影像学和实验室检查确诊为胸腰椎脊柱结核;(2)年龄为25~70岁;(3)无窦道形成,未见明显脓肿、较大的死骨以及空洞;(4)脊柱稳定性好,缺损较小、后凸畸形 $<20^\circ$;(5)无神经功能障碍;(6)无脊柱结核手术史。

1.2.2 排除标准^[8] (1)合并有其他部位活动性结核;(2)合并有严重心、肝、肾或血液系统疾病;(3)妊娠期或哺乳期女性。

1.2.3 剔除及终止试验标准 (1)严重化疗不良反应者或病情恶化需紧急处理者;(2)治疗过程中未按规定服药者;(3)随访后资料收集不全者。符合其中1条即予以剔除或终止。

1.3 治疗方法

两组观察周期为3个月,治疗期间均同时配合护肝药物,并加强营养支持。

1.3.1 对照组 采用3HRZS/9HRZ标准化疗方案^[9],即前3个月使用异烟肼(isoniazid, INH)、利福平(rifampicin, RFP)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)、链霉素(streptomycin, SM)进行强化治疗,然后INH、RFP、PZA巩固治疗至少9个月。用量为INH 300 mg、RFP 450 mg、PZA 750 mg晨起空腹服,SM 750 mg肌肉注射。

1.3.2 观察组 在对照组化疗方案基础上加用阳和汤:熟地黄30 g,麻黄3 g,肉桂3 g,鹿角胶(烊化)10 g,白芥子6 g,炮姜3 g,生甘草6 g。气血不足可加黄芪、党参、当归等;肝肾亏虚可加用枸杞子、山茱萸、牛膝等;疼痛剧烈加桃仁、三七、红花;食欲不

振者加焦神曲、焦麦芽等。具体药量根据患者病势、体质、年龄随证加减。水煎取汁300 mL,分早晚2次温服。中药饮片由武汉市中西医结合医院中药房负责配送及代煎。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效指标 于治疗前、治疗3个月后,采用疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS)进行疼痛评分,分值0~10表示疼痛从无痛到剧痛。采用Oswestry功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)评分进行胸腰椎功能评定:包括疼痛的程度、日常自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动、郊游10个选项,每项0~5分;计分方法为:实际得分/50×100%,若有一个问题未回答,则记分方法为:实际得分/45×100%,分值越高表明功能障碍越严重。

1.4.2 细胞因子和骨代谢标志物水平 于治疗前、治疗3个月后,取清晨空腹外周静脉血5 mL,离心15 min(转速3000 r/min,离心半径13.5 cm,温度2~8℃),取上清,置于-80℃冰箱内保存备用,后统一送武汉市肺科医院实验室进行检测,ELISA法检测血清细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)表达水平,采用电化学发光免疫法检测血清骨代谢标志物:I型前胶原N端前肽(procollagen type I amino-terminal propeptide, PINP)、I型胶原交联C-末端肽(β -crosslaps, β -CTX)的表达水平,具体操作方法遵照试剂盒说明书。

1.4.3 不良反应观察 观察患者服药期间的不良反应,定期监测患者血常规、肝肾功能及红细胞沉降率、C反应蛋白的变化情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 23.0软件对所得数据进行统计处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间独立样本间比较采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状评分比较

治疗前,两组患者的胸腰背部NRS及ODI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗3个月后,两组NRS、ODI评分均较治疗前明显降低($P<0.05$);观察组ODI评分明显低于对照组($P<0.05$),两组NRS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表1。

表 1 两组患者治疗前后临床症状评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	NRS 评分		ODI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27	5.6±1.2	1.7±0.6*	63.6±7.1	15.7±6.3**
对照组	28	5.4±1.5	2.1±0.7*	62.9±8.4	19.1±7.7*
t 值		0.87	1.26	0.92	1.58
P 值		0.43	0.21	0.53	0.04

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

2.2 两组患者细胞因子水平比较

治疗前,两组患者 TNF- α 、IFN- γ 、IL-10 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后,观察组 TNF- α 、IL-10 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),IFN- γ 水平较治疗前明显升高($P<0.05$);对照组 TNF- α 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),IFN- γ 、IL-10 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组 TNF- α 、IL-10 水平明显低于对照组($P<0.05$),IFN- γ 水平明显高于对照组($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	TNF- α		IFN- γ		IL-10	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27	20.6±7.2	10.7±4.6**	243.6±45.3	323.6±47.5**	11.2±2.4	3.7±1.2**
对照组	28	19.4±6.5	14.1±5.2*	232.9±48.4	244.9±53.2	10.2±2.8	9.3±1.7
t 值		0.65	2.16	0.73	1.87	0.85	3.21
P 值		0.54	0.00	0.69	0.00	0.64	0.00

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

2.3 两组患者骨代谢标志物水平比较

治疗前,两组患者 PINP、 β -CTX 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 3 个月后,观察组 PINP 水平较治疗前明显升高($P<0.05$), β -CTX 水平较治疗前明显降低($P<0.05$);对照组 PINP 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$), β -CTX 水平低于治疗前($P<0.05$);观察组 PINP 水平高于对照组($P<0.05$), β -CTX 水平低于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后骨代谢标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	PINP		β -CTX	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	27	40.3±8.4	85.6±5.3**	0.66±0.15	0.36±0.10**
对照组	28	49.6±8.9	44.7±4.8	0.69±0.14	0.49±0.12*
t 值		0.57	3.26	0.83	1.13
P 值		0.16	0.00	0.73	0.02

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

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间观察组 2 例出现轻度肝功能异常,对

照组出现 2 例轻度肝功能异常、1 例胃肠道不适反应,经护肝、护胃对症治疗后缓解,其余无严重不良反应。

3 讨论

骨结核属中医学“阴疽”范畴,中医古籍亦称之为“附骨疽”“流注”“虚劳”等,至清代《疡科心得集》后,一般称为“流痰”或“骨癆”^[10]。阳和汤出自清代医家王洪绪的《外科证治全生集》,原方由熟地黄、鹿角胶、炮姜炭、肉桂、麻黄、白芥子、生甘草组成,原文主治“鹤膝风,贴骨疽,及一切阴疽”。大量文献报道阳和汤在骨关节和脊柱结核辅助治疗中疗效确切^[6,9,11],然而其作用机制尚不明确。

本研究中,我们根据脊柱结核骨质破坏的临床特征,对阳和汤进行加味,在原方基础上加用骨碎补、续断增其补肾生骨之效,黄芩、地骨皮制其温燥之性。为避免手术对机体造成的应激反应而对相关指标造成偏倚,我们将研究对象限定于早期的具备保守治疗指征的胸腰椎脊柱结核患者,在常规标准化疗的基础上加用阳和汤加味,进行为期 3 个月的辅助治疗。研究结果显示,治疗 3 个月后,两组 NRS 评分和 ODI 评分均较治疗前明显降低,观察组 ODI 评分低于对照组,证明阳和汤加味改善脊柱结核患者腰背部功能上,较单纯化疗效果更好,这与国内文献报道结果相似^[6,9,11]。

在抗结核免疫应答中,密切相关的细胞因子分为两类:一类具有促进结核分枝杆菌清除的作用,如 TNF- α 、IFN- γ 属于 Th1 类;另一类具有抑制结核分枝杆菌清除的作用,如 IL-10 属于 Th2 类。Th1 细胞与 Th2 细胞之间的细胞因子平衡紊乱是结核发病的一个重要病因^[12],Th1 细胞因子虽然有利于促进结核杆菌的清除,但过度表达会造成机体的病理性损害。PATIL 等^[13]在骨结核患者的血清和脑脊液中,检测到 Th1、Th2 和 Treg 细胞因子表达异常。徐震超等^[14]研究表明,脊柱结核患者的血清 IFN- γ 低表达, TNF- α 浓度高表达。许斌等^[9]观察到加味阳和汤治疗脊柱结核后,IL-1 β 、IL-17 及 TNF- α 水平均低于常规组,认为加味阳和汤联合常规西药抗结核药物治疗脊柱结核能够降低炎症因子水平。杨国强^[11]在西药基础上联用阳和汤加减治疗,发现与对照组比较,治疗组的 TNF- α 、IL-6、CRP、ESR 水平均明显降低。本研究结果发现,阳和汤加味干预后,患者血清

TNF- α 、IL-10 水平显著降低,同时血清 IFN- γ 水平显著增高,与上述文献报道结果相似,证明阳和汤加味可以通过免疫网络多靶点调节机体抗结核免疫,维持 Th1/Th2 细胞平衡,减轻机体炎症反应。

骨代谢指标可及时反映骨转换状态,其中 PINP、 β -CTX 是临床上最具有参考价值的指标^[15],常用于评价成骨细胞和破骨细胞活性,目前广泛用于骨质疏松症、骨肿瘤、骨坏死以及代谢性骨病的临床诊断与疗效判定^[16-17],而在骨结核中尚未见报道。结核分枝杆菌的热休克蛋白 Cpn10 能促进破骨细胞的趋化,并在病变局部浸润,同时抑制成骨细胞前体的增殖,增强骨吸收,骨结核患者的组织病理学可见破骨细胞在局部非正常激活导致骨质破坏^[18]。黄立中等^[19]研究显示,阳和汤能抑制体外培养的破骨前体细胞增殖,降低破骨前体细胞 TRAP 活性,对成骨细胞的增殖有促进作用。在进一步的研究中发现,阳和汤可不同程度地促进 OPG 表达,抑制 RANKL 表达,并调节 OPG/RANKL 比值,恢复 OPG/RANKL 的相对平衡,使骨微环境向抑制破骨细胞的方向发展,减少骨吸收,从而达到治疗乳腺癌骨转移的目的。因此,本研究拟通过骨代谢指标水平来评价阳和汤在脊柱结核治疗中对骨转换的相关影响。本结果显示,阳和汤治疗 3 个月后, PINP 水平显著升高且高于对照组; β -CTX 水平则显著下降且低于对照组,说明阳和汤可促进骨结核患者的骨形成并抑制骨破坏。

综上所述,阳和汤加味辅助抗结核药物治疗胸腰椎结核,可显著缓解患者疼痛症状,改善患者腰背部功能障碍,其作用机制可能与减轻脊柱结核患者炎症反应,促进骨形成,抑制骨破坏有关。本研究尚有不足之处,如样本量较少,其次骨代谢标志物易受患者年龄、脏器功能等因素的影响,可能导致研究结果产生偏倚,今后需进行多中心、大样本、更长随访周期的临床研究来进一步探讨阳和汤治疗脊柱结核的临床疗效。

参考文献

[1] SHI T, ZHANG Z H, DAI F, et al. Retrospective study of 967 patients with spinal tuberculosis[J]. Orthopedics, 2016, 39(5): e838-e843.

[2] 沈兴利,张子凡,孙柏峰,等.脊柱结核手术治疗研究进展[J].脊柱外科杂志,2018,16(4):253-257.

[3] REID M J A, ARINAMINPATHY N, BLOOM A, et al. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 393(10178): 1331-1384.

[4] 赵誉洁,闫凯,陈金瓯,等.耐多药肺结核患者生命质量及其影响因素分析[J].中国防痨杂志,2019,41(1):88-94.

[5] 刘宇飞,安甜,王春晖,等.阳和汤的临床应用现状[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4554-4556.

[6] 黄埔.阳和汤加减辅助治疗脊柱结核的疗效及对血清 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-17 的影响[J].四川中医,2020,38(9):146-149.

[7] 冯磊,毛丹,陈州华,等.基于 RANK/RANKL/OPG 系统探讨阳和汤对阳虚证乳腺癌骨转移裸鼠模型的影响[J].北京中医药,2017,36(1):27-32.

[8] 商移卷,周森英.单纯应用抗结核药物治疗早期脊柱结核的效果分析[J].中国地方病防治杂志,2019,34(3):344.

[9] 许斌,王子华.加味阳和汤治疗脊柱结核临床研究[J].河南中医,2019,39(8):1209-1212.

[10] 李涛,江蓉星,王敏,等.基于中医理论探讨骨关节结核病因病机[J].亚太传统医药,2017,13(16):73-75.

[11] 杨国强,张靳,杨静,等.阳和汤加味联合西药对骨结核患者外周血炎症因子及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中药药理与临床,2020,36(2):234-237.

[12] DOMINGO-GONZALEZ R, PRINCE Q, COOPER A, et al. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Microbiology Spectrum, 2016, 4(5): 872-879.

[13] PATIL T, GARG R K, JAIN A, et al. Serum and CSF cytokines and matrix metalloproteinases in spinal tuberculosis[J]. Inflammation Research, 2015, 64(2): 97-106.

[14] 徐震超,王锡阳,刘政,等. IFN- γ 、IL-12 及 TNF- α 在脊柱结核病人血清和病灶中的表达以及对疾病的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(16):3057-3061,3051.

[15] SZULC P, NAYLOR K, HOYLE N R, et al. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(9): 2541-2556.

[16] 谷敬欣,赵振军,左惠芬,等.雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎合并骨质疏松患者血清骨代谢标志物水平及炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(22):2424-2428.

[17] 陈杰,黄少春,刘海昌,等.骨折一号汤联合微创手术治疗肱骨干中段骨折疗效及对患者术后创伤指标和骨代谢指标的影响[J].陕西中医,2020,41(10):1446-1448.

[18] HOSHINO A, HANADA S, YAMADA H, et al. Mycobacterium tuberculosis escapes from the phagosomes of infected human osteoclasts reprograms osteoclast development via dysregulation of cytokines and chemokines[J]. Pathogens and Disease, 2014, 70(1): 28-39.

[19] 黄立中,王云丹,田莎,等.阳和汤体外对大鼠成骨细胞及破骨细胞增殖的影响[J].中国中医急症,2012,21(9):1430-1432.