

中医药治疗骨关节炎研究进展*

涂荣丹^{1,2}, 何婷², 冷文飞²

1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属垫江中医院, 重庆 408399

摘要: 中医药治疗骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的方法包括中药内服、中药外用、针灸、推拿、针刀及穴位注射等。中医药运用不同的治疗方法, 通过不同靶点与通路作用于 OA, 但回顾中医药治疗骨关节炎的相关进展, 均倾向于临床疗效观察或实验研究, 缺乏更多复合型研究, 应结合临床研究、相关药理学研究以及实验验证, 将现代病理学研究 with 中医病因病机结合互补, 以更好地阐述中医药作用的机理。另外, 中医药相关研究仍存在样本量较小, 多为单中心研究等问题, 且越来越多的研究涉及中医内治与外治相结合, 或中西医结合治疗 OA, 缺乏多中心、大样本量研究, 各个研究之间缺乏统一的治疗方案、观察指标以及预后评估, 导致数据汇总或 Meta 分析时可纳入的标准研究证据不足。因此, 中医药治疗 OA 需要更多的指南与专家共识支持, 进一步规范中医治疗方案与疗效评估, 使中医普遍、规范、系统地应用于 OA 的临床研究。

关键词: 骨关节炎; 中药内服; 中药外用; 针灸疗法; 推拿疗法; 针刀疗法; 穴位注射

DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2023.08.0252

中图分类号: R274.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-5028(2023)08-1280-07

Research Progress in the Treatment of Osteoarthritis with TCM

TU Rongdan¹, HE Ting², LENG Wenfei²

1. Chongqing Medical University, Chongqing, China, 400016; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital Dianjiang Chongqing
Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, China, 408399

Abstract: The methods of TCM in treating osteoarthritis (OA) include Chinese medicinals for oral administration, Chinese medicinals for external application, acupuncture and moxibustion, massage, acupotomy, acupoint injection, etc. TCM uses different methods to act on OA through different targets and pathways. However, the review of relevant progress on OA treatment with TCM tends to be limited to clinical efficacy observation or experimental research, lacking more complex research. That's why it is necessary to combine clinical research, relevant pharmacological research and laboratory verification, and connect modern pathology research with TCM etiology and pathogenesis to better explain the mechanism of TCM. In addition, TCM-related research still has problems such as small sample size, mostly single-center research. More and more research involves the combination of internal and external treatments of TCM, or the combined treatment of traditional Chinese and Western medicine for OA, and lacks multi-center and large sample size research, and unified treatment plan, observation indicators and prognosis assessment among various research. This results in insufficient evidence from standard research that can be included in data aggregation or Meta-analysis. Therefore, TCM treatment of OA needs more guidelines and expert consensus support, and it is necessary to further standardize TCM treatment plans and efficacy evaluation, so that TCM can be widely standardized and systematically applied to OA clinical research.

Keywords: osteoarthritis (OA); Chinese medicinals for oral administration; Chinese medicinals for external application; acupuncture and moxibustion; massage; acupotomy; acupoint injection

* **基金项目:** 重庆市卫生健康委员会中医药科研项目 (2019ZY023377); 垫江县科技项目 (dj kxj m2020shmskycxyw011); 重庆市卫生健康委员会中医痹病学重点学科建设项目 [渝中医 (2021) 16 号]

骨关节炎 (osteoarthritis, OA), 是一种常见于老年人的关节退行性疾病, 临床表现为关节疼痛与关节活动受限, 其特征包括关节软骨的侵蚀、边缘骨增生、软骨下硬化以及滑膜和关节腔的一系列生化和形态学改变^[1]。通过对 4 461 项研究进行回顾性总结发现^[2], OA 的研究热点聚焦于疾病负担、疼痛与软骨损伤关联度、非甾体类抗炎药使用情况、新型药物的随机对照实验等方面, 在降低患者经济负担的同时, 提高疗效是不断优化 OA 治疗方案的目的之一^[3]。中国最新版骨关节炎指南指出, OA 的治疗应以阶梯化与个体化治疗为原则^[4], 与中医提倡的因人制宜、辨证论治理念相合, 且中医治疗方案丰富, 可满足 OA 患者各个阶段的不同需求, 费用较低, 疗效确切。现对近年来有关中医治疗 OA 的临床与实验研究、相关机制研究进展综述如下。

1 指南推荐

《膝骨关节炎 (膝痹) 中西医结合临床实践指南》^[5]将膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 辨证论治分为 5 个证型, 分别为: 湿热痹阻证, 以四妙散为基础方加减; 寒湿痹阻证, 以蠲痹汤为基础方加减; 气滞血瘀证, 以血府逐瘀汤为基础方加减; 肝肾亏虚证, 以左归丸 (偏阴虚) 或右归丸 (偏阳虚) 为基础方加减; 气血虚弱证, 以八珍汤为基础方加减。除口服药物外, 非药物治疗包括: 肌力锻炼、关节活动度训练、有氧运动、传统功法锻炼等, 中医特色外治法推荐: 推拿、针灸、针刀等疗法。《骨关节炎病证结合诊疗指南 (2021)》^[6]将 OA 分为 4 个证型: 肝肾亏虚证, 方用独活寄生汤、左归丸、右归丸; 寒湿痹阻证, 方用乌头汤、当归四逆汤; 湿热痹阻证, 方用四妙散、当归拈痛汤; 痰瘀痹阻证, 方用小活络丹、身痛逐瘀汤。外用方药推荐: 祖师麻膏药、奇正消痛贴、复方南星止痛膏等。中医外治法推荐: 针灸、针刀、推拿、中药熏蒸疗法、穴位贴敷、中药泡洗、熏治及离子导入、蜡疗等。《2021 年美国骨科学会膝骨关节炎非关节置换治疗推荐意见 (第 3 版)》^[7]中提出, 口服中药姜黄制剂以及生姜提取物可缓解 OA 疼痛。

2 中药内服

2.1 临床试验 中药口服治疗 OA 的临床疗效观察多采用随机对照的试验方法, 试验组以口服中药或中药联合其他外治法为主, 结果表明, 口服中药安全性高且临床疗效较好。杨慧文等^[8]将 112 例 KOA 患者进行随机分组, 通过临床对照试验得出, 加用中药益肾健骨荣筋方 (熟地黄、杜仲、木瓜、桑

寄生各 15 g, 骨碎补、补骨脂、肉苁蓉、鹿衔草、续断、川牛膝、当归、白芍、丹参、三七各 12 g, 炙甘草 9 g) 联合治疗有利于改善关节功能, 其相关机制可能与抑制患者体内胱天蛋白酶 (Caspase) - 3 和 Caspase - 9 水平有关。黄金燕等^[9]在穴位按摩的基础上, 加用口服散寒除湿通痹方 (伸筋草、鸡血藤、牛膝、海风藤各 15 g, 独活、木瓜、苏木、红花各 10 g, 威灵仙、苍术、桂枝、五加皮、川芎各 9 g, 炙甘草 6 g) 治疗, 结果表明, 该方治疗寒湿痹阻型 OA 疗效较好。刘皓月^[10]对 80 例 KOA 患者进行随机对照试验得出, 琥珀丸联合针刺治疗相较于单纯针刺治疗, 患者视觉模拟评分法 (visual analogues scale, VAS) 评分、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) - 3、白细胞介素 (inter leukin, IL) - 1 水平较治疗前下降明显, 表明联合治疗效果更好。

2.2 动物实验 Jin 等^[11]对 50 只大鼠进行 KOA 建模, 针对不同姜黄提取物进行分组并测量大鼠软骨的钙离子浓度, 分别进行蛋白质印记分析, 结果表明, 姜黄素治疗 OA 通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP - activated protein kinase, AMPK) 等通路, 激活软骨细胞有丝分裂, 减轻软骨退行性病变, 促进软骨细胞增殖, 具有抗感染、抗氧化等作用^[12]。小檗碱可从黄连、姜黄等中药中提取, Li 等^[13]对 96 只小鼠进行创伤后 OA 建模, 并在实验组中使用小檗碱进行干预, 结果表明, 小檗碱通过激活 AMPK 减少软骨降解、滑膜炎和骨赘形成来限制 OA 的进展, 起到软骨保护的作用。Wang 等^[14]对进行过 OA 膝关节置换术患者的软骨细胞进行体外培养, 研究表明, 紫草中提取的紫草素可以促进软骨细胞的细胞外基质合成, 防止 OA 软骨退行性病变。高志^[15]探索不同浓度人参活性成分人参皂苷 Rb1 对 OA 大鼠的影响, 结果显示, 人参皂苷能下调大鼠关节软骨组织中的金属蛋白酶表达, 从而抑制软骨降解, 减少 OA 的骨破坏, 缓解大鼠关节症状。徐翀等^[16]同样进行 OA 大鼠模型的实验, 使用当归多糖进行干预, 研究得出, 其作用机制为通过 Wnt/ β - catenin 信号通路抑制骨关节炎软骨细胞的氧化应激损伤与炎症反应。易南星等^[17]认为, 加味独活寄生汤具有保护 OA 关节的作用, 通过对小鼠进行相关建模与分组实验得出, 中药作用机制可能与调节小鼠相关肠道菌群、保护肠道黏膜、降低炎症相关。白荣闯等^[18]使用甘姜苓术汤治疗 OA 白兔, 结果表明, 甘姜苓术汤能有效降低兔关节腔内的 MMP - 3 和转化生长因子 - β 1 的水平。胡锋等^[19]将大鼠分为 4 组, 观察大鼠关节肿胀程度以及关节炎症指标, 研究表明, 三仁汤能降低软骨组织 NLRP3 及核内因子 (nuclear factor,

NF) - κ B p65 蛋白的表达,通过下调 NF - κ B/NL-RP3 通路降低 OA 软骨损伤。

2.3 网络药理学研究 王馨苑等^[20]运用网络药理学研究得出,桃红四物汤治疗 OA 是通过 IL - 17、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路、MAP、Toll 样受体等信号通路保持促凋亡和抗凋亡信号之间的平衡,减少炎症细胞因子水平,从而延缓或改善骨关节软骨的退变。刘小沛等^[21]研究得出,右归丸中含有活性成分 158 个,涉及治疗 OA 的靶点 76 个,通过 IL - 17、TNF 等相关通路抑制炎症反应,减弱氧化应激,促进软骨细胞增殖,达到治疗 OA 的效果。基于网络药理学和分子对接的研究,Chen 等^[22]制备大鼠 OA 模型并结合网络药理学研究得出,附子煎通过作用于 PI3K - Akt 信号通路改善 OA 大鼠疼痛和软骨变性。王俊峰等^[23]总结中药治疗 OA 的通路包括 Wnt/ β - catenin 信号通路、NF - κ B 信号通路、TNF 信号通路、PERK/Bip 信号通路、Toll 样受体信号通路等。

综上,中药提取物治疗 OA 主要通过作用于相关酶及靶点来延缓 OA 软骨损伤,通过动物实验可阐释中药作用于疾病的相关机制,辅助中药新药开发。而中药复方涉及多成分、多靶点、多通路,可通过控制炎症、调控软骨细胞的合成及代谢、减缓软骨细胞蜕变等机制参与 OA 的发病与缓解。

3 中药外用

中药外用方法包括:中药外洗、中药熏蒸、中药热敷、中药熨烫、中药贴敷、中药离子导入等。相关研究以中药外用联合西药治疗以及联合其他中医疗法为主。杨涛等^[24]对纳入的 60 例 KOA 患者进行随机对照试验,研究得出,活血通络方(五加皮、白芷、威灵仙等各 15 g)熏蒸配合患者主动运动治疗后,患者股骨胫骨角和胫骨关节间隙角均明显变小,中药外用配合运动可有效缓解患者症状。张脉青等^[25]对 60 例气滞血瘀型 KOA 患者进行随机分组,将普通针刺治疗与针刺治疗加用中药熏洗方(白芍、鸡血藤各 20 g,当归尾、羌活、桂枝、红花、川芎、木瓜各 10 g,制川乌、制草乌各 6 g)治疗效果进行比较,结果显示,治疗 1 月后,针刺加中药熏洗方治疗组患者疼痛评分及关节评分,C - 反应蛋白、肿瘤坏死因子 - α 、IL - 6 等水平改善情况优于普通针刺,表明加用中药熏洗疗效更佳。刘洪^[26]对比 117 例 KOA 患者西药治疗与推拿联合中药热敷治疗效果,结果显示,使用中药热敷联合治疗可有效改善患者的膝关节功能,缓解膝关节疼痛与肿胀。杨楠等^[27]对 KOA 大鼠进行干预,使用清代名医方三色散外

敷,结果显示,三色散外敷可明显降低 KOA 小鼠关节炎症。王亚等^[28]运用中药熏蒸方(牛膝、当归、伸筋草、透骨草各 30 g,杜仲、续断、桑寄生、骨碎补各 15 g,川芎、川椒、乳香、没药、红花、威灵仙各 12 g,防风、甘草各 10 g)治疗 48 例 KOA 患者,结果显示,该方具有镇痛抗感染的良好疗效。刘艳霞^[29]通过研究 68 例 KOA 患者得出,中药熏洗联合穴位敷贴治疗 KOA 的机制可能为降低 IL - 6 炎症因子表达,并调高 IL - 10、超氧化物歧化酶因子的表达。徐文飞^[30]通过数据挖掘结合临床疗效观察得出,中药涂擦、烫熨加贴敷疗法降低 OA 患者早中期膝关节疼痛的机制可能为降低血清中 5 - 羟色胺、前列腺素 E₂ 及 P 物质的含量。

基于数据挖掘的研究方法总结得出,使用频次较高的中药为红花、透骨草、伸筋草、独活、牛膝等,药物功效以活血通络、祛风除湿药为主,兼顾补虚^[31]。中药外敷治疗 OA 具有较好的临床疗效,无论是单独使用或者联合使用均能有效缓解患者关节症状,其相关机制为改善 OA 局部血液循环、抑制相关炎症因子水平、保护关节软骨等。

4 针灸疗法

针灸疗法包括针刺疗法与艾灸疗法,针刺治疗 OA 主要为局部针刺手法与远端穴位配合,针刺方法包括毫针、火针、温针灸、腹针等,常配合其他中医疗法治疗,对改善患者关节症状疗效明确。Tu 等^[32-33]对 442 例 OA 患者行针灸治疗后得出,针灸治疗能有效改善患者关节疼痛。Atalay^[34]对 100 例 KOA 患者进行为期 6 周的针灸治疗得出,针灸总体疗效优于普通物理疗法。李胜等^[35]和 Wang 等^[36]通过数据挖掘的方式分别纳入 186 条、444 条处方,均得出针灸治疗 OA 的常用穴位涉及:犊鼻、内膝眼、阳陵泉、足三里、血海、梁丘等。穴位归经以足阳明胃经、足经外奇穴、足少阳胆经及太阴脾经为主,使用频率依次递减。Fu 等^[37]选取梁丘、血海、内膝眼、犊鼻、阳陵泉和阿是穴进行火针治疗,结果显示,火针能有效缓解患者关节僵硬、疼痛等症状,降低患者血清炎症因子。胡益华等^[38]使用电针及雷公藤红素治疗 40 只 KOA 小鼠,结果显示,电针联合雷公藤红素组小鼠炎症指标下降明显,小鼠滑膜中基质金属蛋白酶水平升高,可能通过转化生长因子 β 信号通路产生作用。武永利等^[39]通过制备兔 KOA 模型研究认为,温针灸治疗兔 KOA 是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增强 Bcl - 2 基因的表达,抑制 Bax 表达,从而抑制 KOA 软骨细胞过度凋亡,达到修复损伤软骨,延缓软骨退行性病变的作用。谈倩等^[40]的

OA 大鼠研究同样证实,温针灸可通过抑制 KOA 软骨组织氧化应激损伤和炎症反应达到治疗效果。Hei 等^[41]研究认为,针灸可通过上调 KOA 兔的护骨因子(osteoprotegerin,OPG)表达、下调软骨下骨组织中 NF- κ B 配体受体激活蛋白配体(receptor activator of NF- κ B ligand,RANKL)和 NF- κ B 受体激活剂表达,改善关节运动功能,而 Qin Luxue^[42]认为,针灸通过抑制 OPG/RANKL 的比率来抑制 KOA 兔软骨下骨的异常形成。

Wang 等^[43]和 Cui 等^[44]认为,艾灸能有效改善 KOA 患者的膝关节疼痛、膝关节功能、炎症反应、氧化应激反应。Liu 等^[45]使用艾灸治疗 KOA 兔结果显示,艾灸能调节炎症和软骨降解相关细胞因子的表达,从而有效降低 KOA 兔的软骨侵蚀,减轻软骨退化,此外,有研究表明,艾灸能有效调节 KOA 大鼠的肠道菌群功能,增加益生菌,减少致病菌,降低促炎因子水平,提高抗炎因子水平^[46]。

总体而言,针灸治疗能有效缓解 OA 的关节疼痛与关节活动受限,在作用机制上,通过抑制相关炎症通路抑制炎症因子的活性,减少炎症物质的吸收;调节软骨的代谢,降低骨与软骨的骨侵蚀,抑制异常骨的生成,最终达到延缓关节损伤,减缓疾病进程的目的。

5 针刀疗法

针刀疗法是通过 OA 关节局部进行切割、分离、铲剥,调节和松解肌腱韧带等相应软组织,达到恢复关节生物力学平衡的目的^[47]。陈付艳等^[48]对 90 例 KOA 患者进行对照试验得出,射频针刀联合臭氧注射能有效降低患者血清炎症因子水平。刘存斌等^[49]选取髌上囊、内外侧副韧带、内外膝眼、髌韧带等五个位点对 KOA 患者进行针刀治疗,结果表明,“五点定位法”针刀治疗短期疗效较好。陈宇等^[50]在一项涉及 130 例 KOA 患者的临床疗效观察试验中得出,穴位贴敷联合小针刀可明显升高患者血清骨特异性碱性磷酸酶、骨钙素水平,降低抗酒石酸盐酸性磷酸酶异构体水平,改善患者骨代谢。卢曼等^[51]对大鼠进行 OA 建模并进行针刀治疗,结果表明,针刀干预可以通过上调自噬因子抑制 mTOR 并促进 ULK1、Beclin-1 的表达,进而激发软骨细胞自噬泡形成,有利于软骨细胞生存,缓解软骨损伤与退行性病变,促进退变关节软骨的修复。伍闲等^[52]研究认为,针刀能通过影响 NF- κ B 信号通路促进 KOA 兔骨软骨保护。在另一项兔 KOA 实验中,刘晶等^[53]对比针刀组与非针刀组的 KOA 兔股直肌组织形态及超微结构得出,针刀能有效松解股四头肌

经筋病灶点,由此改变 KOA 兔股直肌组织病理形态和结构,促进骨骼肌慢性损伤的修复和重建,同时有研究证明,针刀治疗能增强患侧软骨下骨的承受压缩载荷和抗变形的能力^[54],促进异常骨重塑^[55],调整骨代谢,减缓疾病进程。综上可知,针刀治疗 OA 在于在改变关节周围软组织的生物力学特性,降低相关炎症因子水平,改善局部血液循环状态,并促进软骨与骨骼肌的修复。

6 推拿疗法

OA 的推拿手法主要在于松解关节两侧支持带紧张挛缩所致的条索或筋结,由此减轻关节症状,手法包括局部理筋手法、松解、按揉、点穴、推拉复位辅助回旋手法^[56]等,也包括“腰-髋-膝-踝”整体推拿^[57],可使关节滑动从而解除交锁状态,减轻局部疼痛。常配合针灸、中药外敷使用以减轻患者症状。古来撒尔·艾克拜尔等^[58]基于数据挖掘的方法对 281 条处方,共涉及 43 种推拿手法治疗 KOA 的选穴规律进行分析得出,临床治疗膝骨关节炎最常用手法为:点按法、揉法、按揉法,选穴遵从就近选穴,常用穴位包括:血海、内膝眼、外膝眼、阳陵泉、梁丘、委中、足三里等,推拿手法配合穴位选取,共奏调节气血、通络镇痛、荣养筋脉之效。王春林等^[59]对兔 KOA 进行建模,以推拿筋骨并重理论为基础,对模型兔的相关附属肌肉进行松解,予以股胫关节、髌股关节被动运动,结果表明,拔伸松动法可降低兔膝关节液中的 IL-1 水平以及 TNF- α 水平,对 KOA 损伤的关节软骨细胞具有修复的作用。

7 其他疗法

中医其他疗法还包括:中药离子导入、中药关节腔冲洗、穴位注射、刺络拔罐、穴位埋线等外治法,以及太极拳、八段锦、易筋经等传统中医功法^[60]。杨静舒等^[61]研究认为,运用中成药通络蠲痹液对 OA 患者进行关节腔冲洗,能有效缓解 OA 滑膜炎,改善关节微循环。研究表明,易筋经功法能有效提高下肢肌群的协调激活能力,提高膝关节的稳定性^[62],而太极拳有利于增强患者肌肉力量,减轻关节机械应力,改善本体感觉^[63]。上述疗法均可作为配合方法辅助 OA 的治疗与调养。

8 中成药

《中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南》^[64]指出,KOA 不同阶段可使用不同中成药制剂,发作期:可使用消痛贴膏、痹祺胶囊、复方南星止痛膏、炆痹片等;缓解期:可使用仙灵骨葆胶囊、消痛贴膏、金天

格胶囊、藤黄健骨片、尪痹片等;康复期:可使用仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊、藤黄健骨片等。《尪痹片治疗类风湿关节炎/膝骨关节炎临床应用专家共识》^[65]中也提出,尪痹片可用于 OA 的发作期、缓解期与康复期。在临床研究中,许科铭等^[66]、费熙等^[67]、解金三等^[68]分别使用仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因,罗浮山风湿膏药联合美洛昔康,蠲痹抗生丸联合美洛昔康进行临床对照试验,均得出中成药联合西药能有效降低患者血清炎症水平,缓解患者症状。研究证明,苍膝通痹胶囊能有效治疗寒湿痹阻和痰湿阻络型 OA^[69]。张奇先等^[70]研究得出,仙灵骨葆胶囊通过 NF- κ B 信号通路治疗 OA,付宇等^[71]对大鼠进行急性期 OA 建模,并使用藤黄健骨片进行干预得出,该中成药的作用机制为调节大鼠的骨代谢,抑制 NF- κ B 以及细胞间黏附分子-1 的表达,从而控制炎症。

9 结语

中医治疗 OA 包含中药口服及外用、针灸、推拿、针刀、穴位注射等内外治法,无论是单一使用中医治法、配合多种中医疗法、或与西医联合治疗,均能运用于 OA 的发作期、缓解期、恢复期,体现出中医的临床价值。中医运用不同的治疗方法,通过不同靶点与通路作用于 OA,总结相关机制包括:改善局部血液循环、降低或限制炎症因子表达、减缓软骨损伤、促进软骨修复等,通过上述作用机制,最终达到缓解患者关节症状,降低全身炎症水平,延缓疾病进程,促进关节功能恢复的治疗效果。

回顾中医治疗骨关节炎的相关进展,均倾向于临床疗效观察或实验研究,缺乏更多复合型研究,由于中医药治疗 OA 体现的是整体思维,其机制较为复杂,作用贯穿于骨侵蚀与骨生成的整个动态过程,涉及炎症、骨软骨保护等多种发病与缓解机制,应结合临床研究、相关药理学研究以及实验验证,将现代病理学研究与中医病因病机结合互补,以更好地阐述中医药作用的机理。另外,中医药相关研究仍存在样本量较小,多为单中心研究等问题,且越来越多的研究涉及中医内治与外治相结合,或中西医结合治疗 OA,缺乏多中心、大样本量研究,各个研究之间缺乏统一的治疗方案、观察指标以及预后评估,导致数据汇总或 Meta 分析时可纳入的标准研究证据不足。因此,中医药治疗 OA 需要更多的指南与专家共识支持,进一步规范中医治疗方案与疗效评估,使中医普遍、规范、系统地应用于 OA 的临床研究。

参考文献:

[1] ALLEN K D, THOMA L M, GOLIGHTLY Y M. Epidemi-

ology of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2):184-195.

[2] QUICKE J G, CONAGHAN P G, CORP N, et al. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2):196-206.

[3] HAWKER G A, KING L K. The burden of osteoarthritis in older adults[J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(2):181-192.

[4] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.

[5] 许学猛,刘文刚,许树柴,等.膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J].实用医学杂志,2021,37(22):2827-2833.

[6] 姜泉,罗成贵,巩勋,等.骨关节炎病证结合诊疗指南[J].中华中医药杂志,2021,36(2):929-933.

[7] 张晓盈,任立敏.2021年美国骨科学会膝骨关节炎非关节置换治疗推荐意见[J].中华风湿病学杂志,2022,26(4):285-286.

[8] 杨慧文,梁小娟,胡华平,等.益肾健骨荣筋方联合关节清理术治疗膝骨性关节炎的临床效果[J].中国老年学杂志,2021,41(13):2738-2741.

[9] 黄金燕,金昕.散寒除湿通痹方口服联合穴位按摩治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中国中医药科技,2022,29(3):410-412.

[10] 刘皓月.琥珀丸联合针刺治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中国民间疗法,2022,30(4):75-77.

[11] JIN Z Z, CHANG B H, WEI Y L, et al. Curcumin exerts chondroprotective effects against osteoarthritis by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Biomedicine Pharmacother, 2022, 151:113092.

[12] FATHIMATH MUNEESA M, BARKI R R, SHAIKH S B, et al. Curcumin intervention during progressive fibrosis controls inflammatory cytokines and the fibrinolytic system in pulmonary fibrosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 449:116116.

[13] LI J, WANG Y, CHEN D, et al. Oral administration of berberine limits post-traumatic osteoarthritis development and associated pain via AMP-activated protein kinase (AMPK) in mice[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(1):160-171.

[14] WANG A Q, FANG S, ZHONG L, et al. Shikonin, a promising therapeutic drug for osteoarthritis that acts via autophagy activation[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106:108563.

[15] 高志.药用植物人参活性成分人参皂苷 Rb1 对大鼠骨关节炎炎症和蛋白多糖降解的作用[J].分子植物育种,2022,20(14):4800-4806.

[16] 徐翀,申利民,苑文杰.当归多糖通过 Wnt/ β -catenin

信号通路抑制骨关节炎软骨细胞氧化应激损伤与炎症反应[J]. 陕西中医,2022,43(6):700-703,770.

[17] 易南星,米倚林,许晓彤,等. 加味独活寄生合剂缓解小鼠膝关节炎过程中肠道菌群的参与机制[J]. 中国药理学通报,2022,38(4):625-632.

[18] 白荣闯,安帅,朱龙,等. 甘姜苓术汤对兔膝关节炎模型关节液中 TGF-β₁ 和 MMP-3 表达水平的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2022,24(6):18-22.

[19] 胡锋,胡小军,李建伟,等. 三仁汤调控骨关节炎大鼠关节疼痛和软骨损伤机制研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(6):1348-1350.

[20] 王馨苑,黄夏冰,李娟,等. 桃红四物汤“异病同治”类风湿性关节炎和骨关节炎的网络药理学及分子对接分析[J]. 中国组织工程研究,2022,26(15):2419-2425.

[21] 刘小沛,谭从娥,沈霞,等. 基于网络药理学和分子对接方法研究右归丸治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 西安交通大学学报(医学版),2022,43(3):451-461.

[22] CHEN Z X,ZHOU L,GE Y Z,et al. Fuzi Decoction ameliorates pain and cartilage degeneration of osteoarthritic rats through PI3K-Akt signaling pathway and its clinical retrospective evidence [J]. Phytomedicine,2022,100:154071.

[23] 王俊峰,关雪峰,杨永菊. 中医药对骨关节炎信号通路研究进展[J]. 海南医学院学报,2021,27(1):75-80.

[24] 杨涛,王景靓,徐晓峰. 活血通络方熏蒸配合主动运动对膝关节炎性关节患者功能活动及 X 射线下生物力学指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(1):77-80.

[25] 张脉青,朱建华,张桂林. 中药熏洗配合针刺对气滞血瘀型膝骨关节炎患者疼痛症状、膝关节功能以及炎症状态的影响[J]. 中国中医药科技,2022,29(2):224-226.

[26] 刘洪. 推拿联合中药热敷治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医,2022,54(2):161-164.

[27] 杨楠,刘子修,张力,等. 三色散凝胶贴膏剂的基质处方优化及其对 KOA 大鼠滑膜炎症的干预效应观察[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(1):32-39.

[28] 王亚,孟习惠,边雪梅,等. 膝痹方熏蒸联合西药治疗膝骨关节炎临床研究及对血清 IL-1β、TNF-α 的影响[J]. 浙江中医杂志,2022,57(5):350-351.

[29] 刘艳霞,胡仕祥. 穴位贴敷联合中药熏洗治疗膝关节炎性关节炎的疗效及对 VAS、WOMAC、SF-36 评分和 IL-6、IL-10、SOD 水平的影响[J]. 中医研究,2022,35(5):17-21.

[30] 徐文飞. 中药涂擦、烫熨加贴敷疗法对早中期 KOA 患者血清致痛因子表达的影响[D]. 南宁:广西中医药大学,2021.

[31] 张潇斌,马玉宁,颜晓,等. 基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用[J]. 中草药,2022,53(5):1483-1493.

[32] TU J F,YANG J W,SHI G X,et al. Efficacy of intensive acupuncture versus sham acupuncture in knee osteoarthritis:a randomized controlled trial[J]. Arthritis Rheumatol,2021,73(3):448-458.

[33] TU J F,WANG L Q,SHI G X,et al. Effect of acupuncture on knee injury and osteoarthritis outcome score in patients with knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Zhen Jiu,2021,41(1):27-30.

[34] ATALAY S G,DURMUS A,GEZGINASLAN Ö. The effect of acupuncture and physiotherapy on patients with knee osteoarthritis:a randomized controlled study [J]. Pain Physician,2021,24(3):E269-E278.

[35] 李胜,李金松,阎伟. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗膝骨关节炎的选穴规律[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2021,19(3):210-216.

[36] WANG R,XUE P,XING H J,et al. Complex network analysis on regularities of acupoint combinations and application characteristics of acupuncture and moxibustion in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhen Ci Yan Jiu,2022,47(1):65-70.

[37] FU Y B,CHEN J W,LI B,et al. Effect of fire needling on mild to moderate knee osteoarthritis and related serum inflammatory cytokines[J]. Zhongguo Zhen Jiu,2021,41(5):493-497.

[38] 胡益华,阳春华,卢圆圆,等. 电针联合雷公藤红素干预膝骨关节炎模型小鼠滑膜和滑膜液中转化生长因子 β 的表达变化[J]. 中国组织工程研究,2022,26(14):2252-2258.

[39] 武永利,刘娣,王铎,等. 温针灸调控膝骨关节炎模型兔关节软骨中 PI3K/Akt 信号通路的变化[J]. 中国组织工程研究,2022,26(35):5596-5601.

[40] 谈倩,李佳,李柏村,等. 温针灸减轻膝骨性关节炎大鼠软骨组织的氧化损伤和炎症反应[J]. 针刺研究,2022,47(4):321-328.

[41] HEI X Y,XU J F,ZHU S Q,et al. Effect of internal heat-type acupuncture needle on the expression of osteoprotegerin,receptor activator of NF-κB ligand and receptor activator of NF-κB of subchondral bone in knee osteoarthritis rabbits [J]. Zhen Ci Yan Jiu,2021,46(8):656-662.

[42] QIN L X,GUO C Q,ZHAO R L,et al. Acupotomy inhibits aberrant formation of subchondral bone through regulating osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-κB ligand pathway in rabbits with knee osteoarthritis induced by modified Videman method [J]. Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan,2022,42(3):389-399.

[43] WANG Y,YAN T Q,MU X J,et al. Effects of moxibustion combined with ultrashort wave on pain and oxidative stress in elderly patients with knee osteoarthritis [J].

Comput Math Methods Med,2022,2022:3921021.

[44] CUI L L,BAI Z L. Effect of moxibustion instrument combined with intermediate frequency electrostatic therapy on pain and joint function in elderly patients with cold - dampness knee arthritis [J]. Comput Math Methods Med,2022,2022:2613901.

[45] LIU D,WU Y L,LI C,et al. Warming moxibustion attenuates inflammation and cartilage degradation in experimental rabbit knee osteoarthritis[J]. J Tradit Chin Med, 2021,41(6):959 - 967.

[46] JIA Y J,LI T Y,HAN P,et al. Effects of different courses of moxibustion treatment on intestinal flora and inflammation of a rat model of knee osteoarthritis[J]. J Integr Med,2022,20(2):173 - 181.

[47] 方丽娜,李上封,袁红丽,等. “膝六”“膝七”点针刀松解对早中期膝骨关节炎的疗效研究[J]. 中国医药导报,2022,19(18):27 - 32.

[48] 陈付艳,周鑫,吴帮启. 射频针刀联合臭氧注射治疗膝骨性关节炎的临床疗效[J]. 实用医学杂志,2022,38(3):335 - 339.

[49] 刘存斌,李韬,耿凯,等. 五点定位法针刀治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 安徽中医药大学学报,2022,41(1):50 - 53.

[50] 陈宇,邓小磊,王有雪. 穴位贴敷联合小针刀治疗膝关节炎性骨关节炎疗效及对患者骨代谢炎症因子的影响[J]. 陕西中医,2022,43(3):363 - 366.

[51] 卢曼,黄小双,孟德鸿,等. 针刀对膝关节骨关节炎大鼠 mTOR/Atg/ULK1/Beclin - 1 轴及软骨细胞自噬的影响[J]. 中国针灸,2022,42(1):59 - 65.

[52] 伍闲,宋小鸽,卢曼,等. 基于 lncRNA/miRNA/NF - κ B 通路探讨针刀对膝骨关节炎兔的软骨保护作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(6):603 - 611.

[53] 刘晶,林巧璇,卢莉铭,等. 针刀干预对膝骨关节炎兔股直肌组织形态及超微结构的影响[J]. 中国骨伤, 2022,35(3):281 - 286.

[54] 王军美,秦露雪,陈烯琳,等. 针刀干预对中期膝骨关节炎兔软骨下骨压缩力学性能的影响[J]. 中国中医急症,2022,31(5):781 - 784,792.

[55] 刘聪,郭妍,秦露雪,等. 针刀对中晚期膝骨关节炎兔软骨下骨重塑的影响[J]. 中国中医急症,2022,31(4):595 - 599.

[56] 黄媛华,李聪聪,李安安,等. 许学猛基于肌骨同治采用内外调和法治岭南膝骨关节炎的思路[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(1):202 - 206.

[57] 李超,张贤,邵家豪,等. “腰 - 髋 - 膝 - 踝”整体性推拿手法治疗膝骨关节炎的可行性[J]. 中医正骨, 2022,34(2):57 - 59.

[58] 古来撒尔·艾克拜尔,卢旭昇,刘俊昌,等. 基于数据挖掘的推拿治疗膝骨关节炎手法及选穴规律分析[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(5):23 - 29.

[59] 王春林,向勇,艾健,等. “拔伸松动法”对早中晚期膝骨性关节炎模型兔关节软骨超微结构的影响[J]. 云南中医中药杂志,2022,43(3):67 - 71.

[60] 邹连玉,郑丽维,陈舜,等. 我国中医传统功法治疗膝骨性关节炎的研究现状及热点[J]. 老年医学研究, 2021,2(5):15 - 19.

[61] 杨静舒,王东雁,李兰霞,等. 中药通络罍痹液离子导入与关节腔冲洗治疗膝骨关节炎合并积液的临床研究[J]. 中医临床研究,2022,14(13):108 - 111.

[62] 李宇涛,叶银燕,牛晓敏,等. 易筋经功法对膝骨关节炎患者下肢肌群协调激活能力的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(4):2380 - 2385.

[63] ZHUANG S Z,CHEN P J,HAN J,et al. Beneficial effects and potential mechanisms of Tai Chi on lower limb osteoarthritis:a biopsychosocial perspective[J]. Chin J Integr Med,2023,29(4):368 - 376.

[64] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020 年)[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(5):522 - 533.

[65] 陈卫衡,翁习生,阎小萍,等. 尪痹片治疗类风湿关节炎/膝骨关节炎临床应用专家共识[J]. 中国中药杂志,2021,46(17):4569 - 4574.

[66] 许科铭,靳清,张顺忠,等. 仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(7):1570 - 1574.

[67] 费熙,曹磊,夏同林,等. 罗浮山风湿膏药联合美洛昔康治疗骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022,37(6):1305 - 1309.

[68] 解金三,陈锋,梁磊,等. 罍痹抗生丸联合美洛昔康治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022,37(5):1061 - 1065.

[69] 王象鹏,毕亦飞,谢文鹏,等. 膝关节骨关节炎中医证型分布规律及苍膝通痹胶囊的临床治疗研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(3):639 - 642.

[70] 张奇先,丁爽,吴前. 仙灵骨葆胶囊对大鼠膝骨关节炎的治疗作用及机制[J]. 解剖科学进展,2022,28(1):100 - 103,108.

[71] 付宇,林崧崧,邓浩庆,等. 藤黄健骨片对膝骨关节炎急性发作期模型大鼠骨代谢、行为学及 NF - κ B,ICAM - 1 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2022,29(2):195 - 199.

收稿日期:2023 - 02 - 05
作者简介:涂荣丹(1995 -),女,重庆人,硕士研究生。
通信作者:冷文飞,E-mail:25321744@ qq. com
(编辑:张锦莹)