

· 综述 ·

中药外用治疗膝骨关节炎的临床应用及药理机制研究进展

郑健^{1,2}, 张艳云¹, 周新红³ (1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 北京大学, 北京 100871; 3. 广东司法警官职业学院, 广东 广州 510520)

摘要: 膝骨关节炎(KOA)是一种慢性骨关节退行性病变, 严重影响患者的生活质量。近年来, 以熏洗、热敷、贴敷等形式的中药外用疗法在治疗不同中医证型 KOA 中取得较好疗效, 能够缓解患者关节僵硬、疼痛和肿胀程度, 促进关节功能恢复, 安全性较高。药理研究发现, 中药外用能通过抑制炎症反应与软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、调节细胞外基质的降解与合成等途径改善 KOA。该文系统总结了中药外用治疗 KOA 临床应用及药理机制的研究进展, 可为防治 KOA 提供更多参考。

关键词: 膝骨关节炎; 中药外用; 临床研究; 药理机制

中图分类号: R274.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2025)05-0836-07

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.05.019

Research Progress on the Clinical Application and Pharmacological Mechanism of External Application of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Knee Osteoarthritis

ZHENG Jian^{1,2}, ZHANG Yanyun¹, ZHOU Xinhong³ (1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Peking University, Beijing 100871, China; 3. Guangdong Justice Police Vocational College, Guangzhou 510520 Guangdong, China)

Abstract: Knee osteoarthritis (KOA) is a chronic degenerative joint disease that significantly impacts patients' quality of life. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) external therapies, such as fumigation, hot compress, and topical application, have shown promising efficacy in treating KOA of different TCM syndrome types. These therapies can alleviate joint stiffness, pain, and swelling, promote joint function recovery, and demonstrate high safety. Pharmacological studies have revealed that TCM external application improves KOA by inhibiting inflammatory responses and chondrocyte apoptosis, promoting chondrocyte proliferation, and regulating the degradation and synthesis of the extracellular matrix. This article systematically summarizes the research progress on the clinical application and pharmacological mechanisms of external application of TCM in treating KOA, aiming to provide more references for the prevention and treatment of KOA.

Keywords: knee osteoarthritis; external application of traditional Chinese medicine; clinical research; pharmacological mechanisms

膝骨关节炎(KOA)是临床以关节疼痛、肿胀、僵硬、活动受限及关节畸形等为主要表现的一种慢性骨关节病, 严重者可导致关节功能障碍甚至残疾, 对患者身心造成极大困扰, 给患者家庭和社会带来

沉重负担^[1-2]。现代西方医学治疗 KOA 常采用药物治疗, 严重者采取关节镜手术、膝关节置换术等手术治疗^[3-4], 但这些疗法疗效单一, 不能有效阻止 KOA 的发展, 且存在费用高、副作用明显等问题, 不利

收稿日期: 2024-10-20

作者简介: 郑健, 男, 硕士, 教授, 研究方向: 传统保健功法与健康促进。Email: zhengjian@gzucm.edu.cn。通信作者: 周新红, 女, 硕士, 讲师, 研究方向: 中医运动处方。Email: 15989119187@163.com。

基金项目: 广东省教育科研项目(2023GXJK097)。

于 KOA 的长期治疗^[5]。因此,寻找安全、有效、简便、性价比高的治疗方法至关重要。近年来,以熏洗、热敷、贴敷等形式的中药外用法在临床中被广泛应用,因其规避了口服药物的首次效益及消化道不良反应,具有安全无创、简便廉验、毒副作用小等优点^[6],形成了更系统、温和的治疗体系,得到广大患者普遍认可。中药外用法还被各大权威学会、指南和专家共识列为 KOA 诊疗的一线治疗措施^[7-9],对 KOA 的规范诊疗起到了积极作用。本文对近年来中药外用治疗 KOA 的相关研究内容进行梳理,以期对中药外治 KOA 的诊疗方案与科学研究提供更多参考。

1 KOA 中药外用临床应用

中药外用是指在中医理论指导下,用中草药或中药制剂以熏洗、热敷、贴敷等形式作用于皮肤、黏膜、腔道和局部病变组织等部位,起到清热解毒、祛风除湿、活血祛瘀、通痹止痛的作用,从而达到防治疾病的目的^[10]。中医认为 KOA 是一种筋骨共病、痿痹共存的疾病,将其归属于“骨痹”“筋痹”等范畴^[7]。经筋受损是 KOA 发病的主要病因, KOA 的病机特点是“本虚标实”,以肝肾亏虚为本,瘀血阻痹为标,风寒湿邪为发病诱因,治疗当从虚、瘀论治^[11]。目前多将 KOA 辨证分为气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证和气血虚弱证 5 种证型^[7],前三种证型特征是以邪实为主,后两个证型特征则是以正虚为主。对各证型 KOA 的中药外用治疗研究内容进行总结。

1.1 气滞血瘀型 气滞血瘀型是发作期 KOA 最常见证型,常因外伤或筋骨劳损引发,脉络受损,经络受阻,风寒湿邪侵袭关节,导致气滞血瘀,筋骨不能养,临床常以活血化瘀、通络止痛为治则^[12]。临床上发现,以通经活络、理气活血化瘀为主要功效的中药熏洗疗法对于气滞血瘀型 KOA 有较好疗效。例如,红桂洗剂熏洗治疗能够减轻轻、中度气滞血瘀型 KOA 患者的疼痛程度,且不良反应少^[13]。红花化瘀汤熏洗对于气滞血瘀型 KOA 的术后治疗有显著疗效,可改善患者术后中医证候、膝关节功能,从而使整体疗效得到提高^[14]。有研究发现,相较于单纯西药治疗,膝痹方熏蒸联合西药治疗气滞血瘀型 KOA,能提高临床疗效,更有效地减轻患者疼痛,降低患者白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子水平^[15]。多项临床研究发现,中药贴敷疗法较常规西医疗法有更好的临床疗效,可以在一定程度上减少西药治疗的毒副作用。如伤柏膏贴剂贴敷较口服塞来昔布,其治疗气滞血瘀型 KOA 的临床

效果更好,可恢复患者关节活动度和减轻疼痛等临床症状^[16]。临床上也发现,强膝祛痛方外敷与依托考昔片联合治疗,能更有效地减轻气滞血瘀型 KOA 患者的疼痛程度,减少依托考昔片的使用量,具有“增效减副”的优势^[17]。还有研究发现,外敷石氏三色敷药可以有效治疗早、中期 KOA 瘀血阻滞证,且在改善关节活动度、疼痛和躯体功能方面较外涂双氯芬酸二乙胺乳胶剂的疗效更好^[18]。

1.2 湿热痹阻型 中医认为湿热痹阻型 KOA 患者多因正气不足,湿热或寒湿侵袭,使内热生,或患者偏好于肥甘厚味,使湿热内盛,湿浊热毒流注关节,致关节经络痹阻,引发此病,故以清热除湿、通络止痛法为基本治则^[19]。湿热痹阻型 KOA 关节红肿疼痛,触之灼热,中药外用能健脾祛湿、清热解毒、活血通络,有效减缓其临床症状^[20],其还具有直达病所、起效快速、安全性高的优势。董宏生等^[21]使用蒲公英、紫花地丁等中药泡洗剂治疗此类疾病的急性期,相较于单纯西药口服治疗,其缓解关节疼痛和肿胀效果更好,安全性高,毒副作用少。还有研究者使用黄柏、佩兰、大黄等中药组成的中药热奄包外敷联合加味通苓散内服治疗急性湿热痹阻型 KOA,可明显降低患者疼痛视觉模拟评分(VAS)、中医症状评分,其作用机制与调节关节液尿酸(JUA)、尿酸(BUA)、Nod 样受体蛋白(NLRP)3、TNF- α 、IL-1 β 水平来减轻炎症反应有关^[22]。在中药贴敷方面,外敷四黄膏与清热利湿通络法结合治疗急性湿热痹阻型 KOA 的疗效也明显优于口服依托考昔片治疗,能有效减轻患者关节疼痛、肿胀以及机体急性炎症反应,且安全性较好^[23]。此外,有临床研究发现,与外涂双氯芬酸二乙胺相比,双柏散冷敷治疗湿热痹阻型 KOA 具有更好的镇痛效果,能有效减轻炎症反应,促进局部组织代谢、再生及修复,无毒副作用^[24]。双柏散外敷与针灸联合应用相较于布洛芬缓释胶囊治疗,其干预 KOA 急性期的效果更加显著,能显著降低患者 VAS 评分,快速缓解患者疼痛,明显减轻炎症反应^[25]。

1.3 寒湿痹阻型 中药外用治疗寒湿痹阻 KOA 具有不良反应少、安全性高的优势。中医认为,寒湿之邪侵袭是寒湿痹阻型 KOA 的病因,外有寒湿之邪侵袭,内因肝肾亏虚,经久寒湿痹阻经络关节,因而以温经散寒、养血通脉法为该型基本治则^[26]。中药熏洗和中药热敷在寒湿痹阻型 KOA 的临床应用较多,临床疗效较好。研究发现其机制可能与其在热效和药效的双重作用下,能促进患处血液循环,减轻炎症及疼痛,缓解肌肉痉挛,利于膝关节功能恢复有

关^[27]。健步通络熏洗方具有祛风除湿、温经止痛的功效,其中药熏洗治疗与口服萘普生缓释胶囊治疗的疗效相当,能够通过抑制炎症因子TNF- α 、IL-1的表达,从而起到抑制炎症、减轻疼痛的作用,安全性高^[28]。有学者用海桐皮汤熏洗治疗寒湿痹阻型KOA,发现其在改善疼痛、畏寒等症状及关节功能方面优于外用扶他林,且无不良反应^[29]。此外,相较于氟比洛芬凝胶贴膏,通痹熏洗汤治疗寒湿痹阻型KOA效果更好,能有效缓解患者疼痛和降低炎症因子水平,具有长期效应,无明显不良反应^[30]。在中药热敷疗法方面,以当归、乳香、红花、没药等活血化瘀中药热敷与微针刀浅筋膜层松解术联合治疗寒湿痹阻型KOA,研究发现该治疗方法具有温经散寒、活血化瘀、通痹止痛、强筋健骨的效果,可有效减轻患者炎症损伤^[31]。王静文等^[32]研究认为,寒湿痹方热敷结合运动疗法治疗寒湿痹阻型KOA相较于单一的运动疗法,可有效改善膝关节矢状面力矩及动态稳度,减轻跨越障碍时的疼痛。此外,在中药贴敷疗法方面,三花膏外敷联合塞来昔布口服,较单纯口服塞来昔布能更加有效的改善寒湿痹阻型KOA患者的局部冷痛、肿胀症状和关节活动度^[33]。范忠庆等^[34]使用温阳祛寒、祛风止痛、活血通络功效的温通止痛膏外敷与股四头肌功能锻炼联合治疗早期寒湿痹阻型KOA,研究发现其相较于与单纯双氯芬酸钠缓释片口服治疗,其安全性良好,还能有效改善膝关节的疼痛和关节活动度。

1.4 肝肾亏虚型 肝肾亏虚型KOA多因肝肾不足、筋骨失养,外加风寒湿邪侵袭,导致筋骨失养,局部气滞血瘀,进而出现关节僵硬、疼痛,临床以补益肝肾、强健筋骨法为基本治则^[35]。目前,临床对肝肾亏虚型KOA治疗的中药外用研究多为中药外用联合药物内服治疗,且研究成果成熟,治疗效果确切。尤其是中药外用联合中药内服不仅具有确切疗效,而且远期效益显著,适合长期使用,彰显出中医“内外合用,标本兼治”的优势。如在中药熏洗疗法方面,舒筋接骨汤熏洗加外敷联合盐酸氨基葡萄糖口服治疗肝肾亏虚型KOA,相较于单纯西药口服,在减轻关节疼痛,抑制关节IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平方面效果更优,且该方疗效确切^[36]。有研究者比较独活寄生汤联合通络祛瘀膏膏摩法与口服盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗肝肾亏虚型KOA的疗效,发现前者在降低VAS评分和西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评分方面更显著,且疗效肯定,远期疗效更好^[37]。在中药贴敷疗法方面,临床发

现,风湿痹痛膏外敷联合西药口服治疗肝肾亏虚型KOA,能够有效改善患者僵硬、疼痛程度,提高生活质量,疗效安全确切^[38]。曹慎等^[39]使用丁桂散外敷结合壮骨健步膏内服治疗肝肾亏虚型KOA,较氟比洛芬巴布膏结合壮骨健步膏治疗表现出更低的VAS评分、WOMAC骨关节炎指数,具有远期疗效的优势。还有研究者将强筋益肾健骨膏外敷与益肾健骨丸内服联合治疗,发现其较常规西医治疗能更有效减轻患者疼痛、僵硬等临床症状,改善关节功能和提高患者生活质量^[40]。

1.5 气血虚弱型 气血虚弱型是骨痹的主要证型^[41],在老年患者中气血虚弱证占比高,临床表现也较为严重^[42-43]。气血虚弱型KOA患者,其气血两虚、筋肉失养,清阳不升,外邪侵袭,使经络壅塞,故以补血活血、益气健脾法为基本治则^[44]。有学者使用黄芪加生姜汁和南星止痛膏分别对气血虚弱KOA患者的阿是穴、外膝眼、内膝眼、血海、阳陵泉、阴陵泉等穴进行贴敷,发现两者均能有效缓解KOA患者僵硬、疼痛、功能障碍等临床表现^[45]。另外一项研究表明,恒古骨伤愈合剂治疗气血虚弱型KOA疗效显著,能有效改善患者的疼痛和关节活动度^[46]。目前中药外用治疗气血虚弱型KOA相关研究较少,而内服中药方剂是该型KOA的主要治疗方法,如:养血方^[47]、加味黄芪桂枝五物汤^[48]、十全大补汤^[49]。其中当归、黄芪、白术、白芍、甘草、桂枝、茯苓、川芎等是该型KOA的常用药物^[50-51]。

现代临床研究证明中药外用治疗KOA疗效确切,不仅能改善各种证型KOA的临床症状,还具有不良反应少、安全性高的优点。此外,中药外用与其他多种治疗方法的联合应用下,能够发挥各自功效,弥补单一疗法的不足,可进一步增强KOA的整体疗效,促进膝关节功能恢复和改善身体功能障碍,在临床实践中具有广泛应用的潜力。

2 KOA 中药外用药理机制

中药外用治疗膝骨关节具有多成分、多靶点、多通路的特点^[52]。其作用机制与抑制炎症反应与软骨细胞凋亡、促进软骨细胞增殖、调节细胞外基质(ECM)的降解与合成等途径,改善局部微循环、减轻骨内高压,从而延缓关节损伤、改善膝关节功能有关。

2.1 抑制炎症反应 KOA发病机制与机体的炎性因子表达水平密切相关,通过抑制炎症反应可以有效地改善KOA^[53]。有学者采用自拟舒筋逐痹热敷方热敷联

合全膝关节置换术治疗 KOA 患者,发现其可显著减少 IL-6、TNF- α 、基质金属蛋白酶(MMP)-3 水平,降低 P 物质(SP)、缓激肽(BK)、前列腺素 E2(PGE2)等炎性致痛物质^[54]。罗浮山风湿膏外敷^[55]、三色散挥发油贴敷^[56]、膝痹方熏蒸^[15]等也具有类似的效果,能减少多种炎症细胞因子和疼痛相关介质水平。研究发现,贝母中提取物的(西贝母碱)、消骨散、独活寄生汤等中药外用,主要通过抑制磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/核因子 κ B(NF- κ B)信号通路、抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)的活化,下调 IL、TNF- α 等表达水平来延缓炎症反应引起的软骨退变造成的膝关节损伤,维持软骨细胞正常结构和功能^[57-59]。研究发现,IL 诱导环氧酶 2(COX-2)等过度表达,会促进生成 PGE2 等致痛物质,进而加重 KOA 患者的疼痛、肿胀等临床症状^[60]。尤其是 IL-1 β 通过一系列级联反应,能激活多种炎症信号通路,加重炎症反应,导致关节软骨破坏^[61],因而降低 IL 水平有利于有效缓解 KOA 的病症表现。彭红玉等^[62]研究发现,外涂筋骨止痛凝胶能够下调 KOA 大鼠滑膜组织中 NLRP3、IL-1 β 、PGE2 的表达水平,抑制关节炎进展。

2.2 促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡 KOA 特征性病理改变是关节软骨变性,而软骨细胞的增殖与凋亡的失衡是膝关节软骨退变的关键因素^[63]。一方面,有 KOA 动物模型实验证实,中药外用可通过调控 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)/门冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)信号通路,上调抗凋亡因子 Bcl-2,下调促凋亡因子 Bax 和 Caspase-3 的表达来减少骨细胞凋亡,稳定骨组织^[64]。如李田洋等^[65]将骨炎消巴布剂外敷治疗 KOA 模型兔,不仅能有效降低炎症因子,还能增加 Bcl-2 的表达、下调 Bax 水平,保护软骨细胞,延缓关节炎的发展。还有学者发现,陈元膏摩法干预阳虚寒凝型 KOA 模型兔也有相同的作用机制,具有抗软骨细胞凋亡、促进软骨修复的作用^[66]。另一方面,中药外用通过提升胰岛素样生长因子 1(IGF-1)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)等软骨修复因子水平来促进软骨细胞的增殖分化。如闻胜月等^[67]使用 40 °C 石氏熏洗方药浴 KOA 模型兔,研究发现其作用机制与促进 TGF- β 1、IGF-1 表达和抑制软骨寡聚基质蛋白(COMP)表达有关,对 KOA 的治疗效果明显。IGF-1 是一种重要的软骨合成代谢因子,具有调控软骨细胞的增殖、代谢和分解活动的作用,可维持细胞内环境的稳态^[68],还能与 TGF- β 1 等产生协同作用,增强对软骨形成的整体影响^[69]。有学者将独活寄生汤内服联合中药熏洗

(海风藤、伸筋草、络石藤等)治疗 KOA 患者,较单纯独活寄生汤内服能明显降低关节炎症因子,增加 IGF-1、成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)等蛋白表达,具有促进关节功能恢复的功效^[70]。虽然有研究表明 IGF-1 通过调控 PI3K/AKT、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、NF- κ B 来促进软骨重建^[71],但中药外用治疗 KOA 的 IGF-1 调控路径尚不清楚,有待进一步探索。而 TGF- β 1 具有刺激合成蛋白多糖和胶原蛋白的作用^[72],其表达水平与软骨组织的修复能力呈正相关^[73]。如李东东等^[74]使用骨痹散治疗 KOA 兔,结果显示,治疗后兔软骨组织 p-Smad、TGF- β 1 等蛋白表达升高, p-p38、p-ERK 等蛋白表达下降,其机制与促进 TGF- β /Smad 通路和降低 ERK/P38 通路的活性有关。

2.3 调节 ECM 的降解与合成 ECM 存在于关节软骨中,可为关节软骨提供结构支撑和生物力学特性,增强关节表面光滑,而 KOA 患者软骨退变的中心环节是 ECM 重塑与降解的失衡^[75]。MMP 的过度表达是 ECM 降解的最重要因素,其中 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 是导致 ECM 降解的核心蛋白酶,可以促进软骨蛋白聚糖与胶原降解,推动炎症反应,破坏 ECM 生成和分解平衡^[76-77]。研究发现 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路是 KOA 病理发展过程的关键角色^[78-79]。如李亮亮等^[80]用敦煌苁苁膏治疗 KOA 大鼠,结果发现,敦煌苁苁膏能抑制 p38 MAPK 信号通路,降低 MMP-13 的合成和含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)5 蛋白的表达,有效抑制 ECM 的降解,延缓 KOA 的进展。此外,ADAMTS 也是调节 ECM 的重要因素,其催化结构域与 MMP 相似,其中 ADAMTS4 和 ADAMTS5 的表达主要负责降解 ECM 中的聚集蛋白聚糖,能导致关节软骨被破坏^[81-82]。药理研究发现,苏红汤凝胶外用治疗 KOA 模型兔,可通过下调 IL-6 的表达水平来抑制酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号转导与转录激活因子(STAT3)通路,进而抑制软骨降解酶(ADAMTS4、MMP-9 和 MMP-13)的产生,减少 ECM 的降解,对关节软骨起到保护作用^[83]。

2.4 改善局部微循环,减轻骨内高压 膝关节作为人体主要的负重关节,患者的年龄、过度劳累等因素会导致膝关节局部循环异常,逐渐诱发骨内高压和静脉瘀积等病理现象,使血流动力学也因此发生改变,进而供氧不足促使滑膜分泌的酸性滑液堆积,引发关节软骨损伤;加之血流量减少,软骨缺乏营养,进一步加速软骨的降解^[84-85]。如刘芬之等^[86]使用淫羊藿、骨碎补、川牛膝等中药熏洗治疗 KOA 患者,

发现其能有效改善血液流变学指标,表现为血浆黏度、血小板聚集率、全血黏度、全血还原黏度等指标在治疗后均显著下降,从而有利于促进血液循环。改善局部血液循环、降低膝关节骨内压是治疗KOA的重要机制。有研究发现KOA患者的血液黏滞度显著升高,而血液流变学与KOA的相关性强,通过改善血液流变学,可减少血液黏滞性,具有改善微循环的作用^[87]。动物实验发现,骨痛膏外敷能够使KOA家兔的膝关节血液流变学状态和骨内压等逐渐恢复到正常水平,从而改善关节局部微循环,减轻关节骨内高压^[88]。另外,有学者使用骨痛膜和通络祛痛膏干预KOA家兔,也发现两者均能够降低KOA家兔骨内压,使血液流变学指标接近正常^[89]。研究发现,中药熏蒸法和热敷法治疗,可以通过高温使皮肤血管充血扩张,有利于药物渗透直达病所,在药效和热效的双重作用下能有效促进膝关节血液循环,进而缓解静脉瘀滞现象,减轻骨内高压,增加骨细胞的营养和代谢^[90]。如40℃的石氏熏洗方药浴干预KOA模型家兔,能显著改善家兔股动脉血流动力学,可使血管扩张,减少血管阻力,加快局部血液循环,降低骨内高压,使膝关节的损伤与退变得以减缓^[91]。

3 小结

综上所述,中药外用治疗KOA展现出了诸多积极效果。从临床研究来看,多种中药外用制剂,可以通过熏洗、热敷、贴敷等方法应用于气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证、肝肾亏虚证和气血虚弱证等多种证型KOA患者的治疗,在缓解KOA患者的僵硬、疼痛、肿胀等方面有着确切疗效,且中药外用与其他疗法或药物的联合应用下,相较于单一的治疗方法优势明显,为治疗KOA提供了专业的指导与依据。药理研究发现,中药外用治疗KOA能抑制炎症反应、促进软骨细胞增殖、抑制软骨细胞凋亡、调节细胞外基质的降解与合成来改善局部微循环、减轻骨内高压,从而延缓关节损伤,促进关节恢复。但目前多数中药外用治疗KOA的临床研究样本量相对较小,缺乏多中心、大样本的随机对照试验,这使得研究结果的说服力受到一定影响。从机制研究角度看,虽然已经发现中药能够调节多种信号通路,但对于中药中具体成分的作用靶点和相互作用关系还不是十分明确。后续应进一步开展中药外用治疗KOA的临床与机制研究,为中医药治疗KOA提供更充分、更深入、更全面的理论依据和实践指导。

参考文献:

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:852-855.
- [2] LOHMANDER L S, ATLEY L M, PIETKA T A, et al. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis[J]. Arthritis & Rheumatism, 2003, 48(11): 3130-3139.
- [3] KAWAGUCHI H. Current status of treatments administered by intra-articular injection for knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2024, 32(11): 1353-1355.
- [4] 樊子娟,王桂杉,李川,等.《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》解读和评价[J].中国循证医学杂志,2022,22(6):621-627.
- [5] 刘特,陶冶,宋俊雷,等.初次人工全膝关节置换术中髌骨置换与否对中远期疗效影响的比较研究[J].中国修复重建外科杂志,2024,38(12):1451-1457.
- [6] 曹坤燕,郭珈宜,李峰,等.中药外治法治疗膝关节关节炎的临床研究现状[J].中医药通报,2022,21(6):57-60.
- [7] 陈卫衡.膝关节关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J].中医正骨,2020,32(10):1-14.
- [8] ZENG L, ZHOU G, YANG W, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with integrative medicine based on traditional Chinese medicine[J]. Frontiers in Medicine, 2023, 10: 1260943.
- [9] CHEN W, LIU X, TONG P, et al. Diagnosis and management of knee osteoarthritis: Chinese medicine expert consensus (2015)[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2016, 22(2): 150-153.
- [10] 苗明三,刘浩哲,彭孟凡,等.中药外用的现状、存在问题及未来发展思考[J].南京中医药大学学报,2022,38(11):961-969.
- [11] 韩伟富.温针疗法联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节炎临床研究[J].新中医,2019,51(12):242-245.
- [12] 谢斌,何海军,闫波,等.恒古骨伤愈合剂联合特定电磁波治疗气滞血瘀型膝关节炎的多维度疗效分析[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(13):130-136.
- [13] 覃波,扶世杰,刘洋,等.红桂洗剂熏洗治疗轻中度膝关节炎的临床研究[J].中医外治杂志,2023,32(3):45-47.
- [14] 刘颜华,胡艳昭,崔丽红,等.红花化瘀汤熏洗对气滞血瘀型膝关节炎关节清理术后患者血管相关生成因子的影响[J].河北中医,2022,44(2):220-224.
- [15] 王亚,孟习惠,边雪梅,等.膝痹方熏蒸联合西药治疗膝关节炎临床研究及对血清IL-1 β 、TNF- α 的影响[J].浙江中医杂志,2022,57(5):350-351.
- [16] 梁伟春,曾焰辉,彭映.伤柏膏贴剂外敷治疗气滞血瘀型骨性关节炎临床研究[J].新中医,2015,47(2):83-84.
- [17] 田盛.强膝祛痛方外敷联合依托考昔片治疗膝关节炎(气滞血瘀证)发作期疼痛的临床疗效观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022.
- [18] 郭天旻,李浩钢,吴军豪,等.石氏三色敷药外敷治疗早中期膝关节炎瘀血阻滞证的临床研究[J].中医正骨,2018,30(11):21-27.
- [19] 张志文,蔡雪,李宇丹.中药内外兼治急性痛风性关节炎并高尿酸血症临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):58-61.
- [20] 张云华,王钢,彭仕波,等.中草药辨证外治膝关节炎的研究

- 进展[J/OL]. 中医临床研究, 1-5 [2024-10-22]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5895.R.20240930.1609.010.html>.
- [21] 董宏生, 董占斌, 王宽宇. 中药外用泡洗治疗痛风性关节炎急性期的临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(5): 652-654.
- [22] 王平, 杜敏, 李明珠, 等. 加味通苓散联合中药热奄包治疗急性痛风性关节炎的疗效及对NLRP3炎症体的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(3): 564-568.
- [23] 陈群群, 崔俊英, 李朋, 等. 四黄膏外敷结合清热利湿通络法治急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2020, 29(2): 323-325.
- [24] 钟柳娥. 双柏散冷敷对湿热痹阻型膝关节炎的镇痛效果观察[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(1): 93-95.
- [25] 向珍瑛, 叶敏谊, 邓钰敏, 等. 双柏散外敷联合针灸治疗急性痛风性关节炎临床疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(9): 1699-1702.
- [26] 中华中医药学会. 中医骨伤科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 57.
- [27] 赵永钦. 伤筋痹痛散热敷联合针刀疗法治疗寒湿痹阻型膝关节炎[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(10): 67-68.
- [28] 王涛, 王钢, 王佳, 等. 中药熏洗联合西药治疗寒湿痹阻型膝关节炎的临床观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(4): 506-510.
- [29] 万田豪. 海桐皮汤熏洗治疗寒湿痹阻型膝关节炎的临床观察[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [30] 罗春艳. 通痹熏洗汤治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎的临床研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [31] 王旭伟, 崔改琴, 程斌. 中药热敷联合微针刀浅筋膜层松解术治疗膝骨性关节炎寒湿痹阻型疗效观察[J]. 实用中医杂志, 2024, 40(4): 765-767.
- [32] 王静文, 刘伟, 高博, 等. 中药热敷结合运动疗法对老年膝关节炎患者跨越障碍物时疼痛、关节力矩和动态稳度的作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(5): 1091-1096.
- [33] 张宇飞, 张高魁, 郝阳泉, 等. 长安郭氏骨伤学术流派经方三花膏联合塞来昔布治疗早期寒湿痹阻型膝关节炎的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 157-159.
- [34] 范忠庆, 卢陈勇, 谢国栋, 等. 温通止痛膏联合股四头肌功能锻炼治疗早期寒湿痹阻型膝关节炎45例临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(8): 18-21, 37.
- [35] 何名江, 张洪美, 单鹏程, 等. 补肾除湿方治疗早期肝肾亏虚型膝关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 2109-2113.
- [36] 郭永忠, 胡文斌. 舒筋接骨汤熏洗加外敷治疗肝肾亏虚型膝关节炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(10): 1035-1039.
- [37] 苏志超, 杜鑫, 闫华琼, 等. 独活寄生汤联合膏摩法治治疗膝骨性关节炎风寒湿痹兼肝肾亏虚证35例临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(3): 217-221.
- [38] 孙大芳, 黄莉华, 镇东鑫, 等. 风湿痹痛膏联合西药治疗肝肾亏虚型膝关节炎临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(9): 1749-1752.
- [39] 曹慎, 曹谦, 杨韵琴, 等. 丁桂散结合壮骨健步膏治疗肝肾亏虚证膝关节炎的临床研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 109-112.
- [40] 柴喜平, 李盛华, 柳海平, 等. 益肾健骨丸内服联合强筋益肾健骨膏外敷治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10): 37-41.
- [41] 熊浪平, 肖琴, 邓慧如, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗气血虚弱型手骨关节炎的疗效及对炎症指标水平的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(9): 1475-1478.
- [42] 代李嘉, 潘胜杰, 杨君. 老年膝骨关节炎中医证型与骨代谢指标及炎症因子相关性研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6): 98-101.
- [43] 许曼珊. 膝骨关节炎现况调查和秦氏消痹凝胶贴膏干预的临床研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [44] 颜雷雷, 于国胜. 中医药联合关节镜清术治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 光明中医, 2023, 38(19): 3889-3892.
- [45] 王德浩. 黄芪加生姜汁穴位敷贴治疗气血虚弱型膝关节炎疗效观察[D]. 成都: 成都体育学院, 2018.
- [46] 白林寒, 熊逸啸, 何瀚威, 等. 匡建军基于脏腑经筋理论内外联动治疗膝骨关节炎经验[J]. 中医药导报, 2024, 30(5): 180-183, 191.
- [47] 刘铭柏, 刘少津, 乔荣勤, 等. 口服养血方联合蜡疗治疗膝骨关节炎气血虚弱证的疗效观察及作用机制分析[J]. 中医正骨, 2018, 30(9): 67-69, 72.
- [48] 熊浪平, 肖琴, 邓慧如, 等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗气血虚弱型手骨关节炎的疗效及对炎症指标水平的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(9): 1475-1478.
- [49] 黄伟军, 黄杰烽, 赵凯, 等. 十全大补汤联合耳穴疗法治疗轻中度膝骨关节炎气血虚弱证的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(3): 40-42.
- [50] 韦仕许, 孔德忠, 苏军. 基于数据挖掘及网络药理学的益气活血法治治疗膝骨关节炎的机制研究[J]. 中医临床研究, 2024, 16(2): 1-9.
- [51] 于琦. 基于“五脏一体观”的膝痹文献研究与Pytorch神经网络智能证治模型构建[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [52] 姜楚洋, 王兆南, 李家豪, 等. 基于网络药理学及实验验证分析黄五甘附膏缓解膝骨关节炎疼痛作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(1): 20-28.
- [53] 袁颖超, 廖秋菊. 炎症细胞因子与膝骨关节炎诊断及治疗的最新研究进展[J]. 药学实践杂志, 2018, 36(1): 9-12.
- [54] 焦小振, 张军荣. 中药热敷联合全膝关节置换术对膝骨性关节炎患者疼痛介质水平及膝关节功能的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(28): 70-73.
- [55] 沈凌, 韩菲. 罗浮山风湿膏药联合硫酸氨基葡萄糖治疗风寒湿痹型膝骨关节炎临床观察[J]. 药物评价研究, 2024, 47(4): 823-830.
- [56] 廖太阳, 张力, 张峰晟, 等. 基于NLRP3炎症小体活化探讨“三色散”挥发油减轻膝骨关节炎滑膜炎的机制[J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2335-2341.
- [57] FANG Y Q, LOU C, LV J L, et al. Sipeimine ameliorates osteoarthritis progression by suppression of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through inhibition of PI3K/AKT/NF- κ B pathway: An in vitro and in vivo study[J]. Journal of Orthopaedic Translation,

- 2024, 46: 1–17.
- [58] ZHANG X Y, CHEN R A, LIAO Z L, et al. The Xiaogu San attenuates pain and cartilage damage in rats with Monosodium Iodoacetate induced Osteoarthritis[J]. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2022, 25(11): 1914–1951.
- [59] HAN X F, LIN D M, HUANG W W, et al. Mechanism of NLRP3 inflammasome intervention for synovitis in knee osteoarthritis: A review of TCM intervention[J]. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1159167.
- [60] SANCHEZ-LOPEZ E, CORAS R, TORRES A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2022, 18(5): 258–275.
- [61] WOJDASIEWICZ P, PONIATOWSKI Ł A, SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators of Inflammation*, 2014, 2014(1): 561459.
- [62] 彭红玉, 刘婧, 李璐, 等. 基于NLRP3/IL-1 β 通路探讨筋骨止痛凝胶治疗膝骨性关节炎的作用机制[J]. *中草药*, 2023, 54(8): 2502–2508.
- [63] LEE S W, SONG Y S, SHIN S H, et al. Cilostazol protects rat chondrocytes against nitric oxide-induced apoptosis in vitro and prevents cartilage destruction in a rat model of osteoarthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008, 58(3): 790–800.
- [64] ZHANG Y B, CAI W S, HAN G T, et al. Panax notoginseng saponins prevent senescence and inhibit apoptosis by regulating the PI3K-AKT-mTOR pathway in osteoarthritic chondrocytes[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2020, 45(4): 1225–1236.
- [65] 李田洋, 高小凤, 王宝娟, 等. 骨炎消巴布剂对膝骨关节炎家兔软骨细胞凋亡及Bcl-2、Bax表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(8): 1647–1652.
- [66] 古来撒尔·艾克拜尔, 刘俊昌, 王忆葑, 等. 陈元膏摩法对阳虚寒凝型膝骨性关节炎模型兔关节软骨细胞凋亡、基质金属蛋白酶及血清炎症因子的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(22): 2154–2161.
- [67] 闻胜月, 张旻, 杜国庆, 等. 石氏熏洗方药浴保护膝骨关节炎模型的关节软骨[J]. *中药材*, 2022, 45(9): 2234–2239.
- [68] ZHAO R L, ZHANG X M, JIA L N, et al. pNNS-conjugated chitosan mediated IGF-1 and miR-140 overexpression in articular chondrocytes improves cartilage repair[J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019(1): 2761241.
- [69] ENGSTROM A, GILLESBERG F S, GROEN S S, et al. Intermittent dynamic compression confers anabolic effects in articular cartilage[J]. *Applied Sciences*, 2021, 11(16): 7469.
- [70] 李勇. 中药内外兼治对早期膝骨性关节炎骨代谢和炎症反应的影响[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(2): 237–240.
- [71] HOSSAIN M A, ADITHAN A, ALAM M J, et al. IGF-1 facilitates cartilage reconstruction by regulating PI3K/AKT, MAPK, and NF- κ B signaling in rabbit osteoarthritis[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2021, 14: 3555–3568.
- [72] KURAKAZU I, AKASAKI Y, HAYASHIDA M, et al. FOXO1 transcription factor regulates chondrogenic differentiation through transforming growth factor β 1 signaling[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(46): 17555–17569.
- [73] LI X L, REN X Y, LI S S, et al. Morphological, immunocytochemical, and biochemical studies of rat costal chondrocytes exposed to IL-1 β and TGF- β 1[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2017, 2017(1): 9747264.
- [74] 李东东, 李晓明, 吴雪莲, 等. 骨痹散通过调节TGF- β /Smad信号通路减轻兔膝关节炎损伤[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(7): 100–107.
- [75] 李辉, 李宁, 谢兴文, 等. 中医药干预基质金属蛋白酶表达治疗膝骨性关节炎研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1): 120–123, 138.
- [76] 罗媚, 杜信眉, 周学东. 基质金属蛋白酶与骨关节炎发生发展关系的研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(1): 77–82.
- [77] LI T, PENG J, LI Q, et al. The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 959.
- [78] KUHN K, SHIKHMAN A R, LOTZ M. Role of nitric oxide, reactive oxygen species, and p38 MAP kinase in the regulation of human chondrocyte apoptosis[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2003, 197(3): 379–387.
- [79] HAN F, JIANG H, QU W, et al. KLF11 protects chondrocytes via inhibiting p38 MAPK signaling pathway[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2020, 24(12): 6505–6516.
- [80] 李亮亮, 李爽, 杜胤芹, 等. 敦煌芮草膏防治大鼠膝骨关节炎的作用机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(11): 1346–1355.
- [81] 雷宁波, 顾玉彪, 闫文, 等. 细胞外基质与核因子- κ B信号通路的联系及其对骨性关节炎影响的研究进展[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2023, 38(3): 331–333.
- [82] JI Q B, XU X J, ZHANG Q, et al. The IL-1 β /AP-1/miR-30a/ADAMTS-5 axis regulates cartilage matrix degradation in human osteoarthritis[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2016, 94(7): 771–785.
- [83] 黄法森. 苏红汤凝胶耦合下体外冲击波治疗膝骨关节炎的临床观察及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [84] RAMASAMY S K. Structure and functions of blood vessels and vascular niches in bone[J]. *Stem Cells International*, 2017, 2017(1): 5046953.
- [85] 张云航, 冼小立, 叶树强. 中药热奄包外用治疗膝骨关节炎的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(17): 272–273.
- [86] 刘芬之, 郭珈宜, 李峰, 等. 中药熏洗联合西药治疗骨关节炎疗效及对患者IL-6、TNF- α 的影响[J]. *陕西中医*, 2020, 41(4): 474–476.
- [87] 韩平, 朱兰妃, 刘洪波. 血液流变学在膝骨性关节炎中的应用进展[J]. *海南医学*, 2011, 22(17): 124–126.
- [88] 曾俊华, 张方建, 白书臣, 等. 骨痛膏局部外敷对膝关节炎家兔的骨内压及血液流变学的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2011, 19(6): 9–11.
- [89] 吴飞, 白书臣, 闻后均, 等. 骨痛膜对日本大耳白兔膝骨性关节炎骨内高压和血液流变学作用的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2009, 17(4): 11–13.
- [90] 黄代富, 祝乾清. 中药热奄包治疗膝骨性关节炎致不良反应原因及对策[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(23): 136–137.
- [91] 张燕, 田飏, 陈博, 等. 石氏熏洗方药浴对膝骨关节炎家兔股动脉血流动力学的影响及温度探索[J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(3): 78–83, 93.