

· 综 述 ·

# 中成药治疗膝骨关节炎的研究进展

李雪枫<sup>1</sup>, 袁普卫<sup>1</sup>, 康武林<sup>2</sup>, 杨威<sup>3</sup>, 杜龙龙<sup>1</sup>, 高启萌<sup>1</sup>

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000;

3. 广州中医药大学第三临床医学院, 广东 广州 510405)

**摘 要** 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年人常见的一种骨关节病,严重影响着患者的日常生活质量。现代医学对早中期 KOA 缺乏有效的治疗手段,而中医药在治疗该病方面具有独特的优势,已被广泛应用于临床。近年来,作为中医药重要组成部分的中成药被广泛应用于 KOA 的治疗中,但中成药的使用存在对病不对证、联合用药不当等诸多问题。本文将治疗 KOA 的中成药按其功效分为活血止痛类、清热祛湿类、温经散寒类、滋补肝肾类和补气养血类,并从这 5 个方面对中成药治疗 KOA 的研究进展进行了综述,以期能为临床规范使用中成药治疗 KOA 提供参考。

**关键词** 骨关节炎;膝;中成药;辨证论治;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种慢性退行性关节病,主要以关节软骨丢失、关节边缘骨增生、骨赘形成、软骨下骨硬化为病变特征<sup>[1]</sup>。我国人口中约 3% 的人会罹患 OA,其中膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)占 OA 患者的 70% ~ 80%,且症状性 KOA 的患病率为 8.1%<sup>[2]</sup>。年龄是 KOA 发病的高危因素之一<sup>[3]</sup>。随着社会老龄化进程的加快, KOA 的发病率也急剧升高,给家庭和社会带来沉重的负担,因此安全有效地治疗 KOA 是医患共同面临的一大挑战。国际骨关节炎研究学会推荐的 KOA 一线治疗方案仍是药物治疗<sup>[4]</sup>。KOA 的药物治疗主要以口服非甾体抗炎药、氨基葡萄糖为主,这些药物虽能缓解部分症状,但长期应用可能会引起诸多不良反应<sup>[5]</sup>。

中医学将 KOA 归属于“痹证”“膝痹”等范畴<sup>[6]</sup>,认为气血、肝肾亏虚为致病之本,风、寒、湿、热、瘀阻为致病之标。中成药作为中医药不可或缺的一部分,在治疗 KOA 方面具有独特的优势<sup>[7-8]</sup>。但是,如何合理对证使用中成药成为困扰临床医师的一大难题。根据《中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020 年)》<sup>[9]</sup>、《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》<sup>[10]</sup>、《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南》<sup>[11]</sup>、《膝

骨关节炎中医诊疗专家共识(2015 年版)》<sup>[12]</sup>中 KOA 的辨证分型,我们将 KOA 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,以指导 KOA 的临床辨证论治。为方便临床医师辨证选药,针对上述证型我们将治疗 KOA 的中成药按其功效分为活血止痛类、清热祛湿类、温经散寒类、滋补肝肾类和补气养血类。现就中成药治疗 KOA 的研究进展综述如下,以期能为临床规范使用中成药治疗 KOA 提供参考。

## 1 活血止痛类中成药

治疗 KOA 常用的活血止痛类中成药有痹祺胶囊<sup>[13-15]</sup>、恒古骨伤愈合剂<sup>[16]</sup>、活血止痛胶囊<sup>[17]</sup>、盘龙七片<sup>[18-21]</sup>和奇正消痛贴膏<sup>[22-25]</sup>等。这些中成药主要由活血类与行气类中药配伍而成,具有补气活血、化瘀止痛等功效,主要针对 KOA 气滞血瘀证。此证候表现为关节疼痛如刺,痛有定处,休息不减,关节活动不利,面色晦暗,舌质紫暗,或有瘀斑,脉沉涩<sup>[10]</sup>。

李芳等<sup>[13]</sup>研究认为,痹祺胶囊治疗 KOA 疗效确切,可以更好地改善膝关节功能,但对不同中医证型 KOA 患者的疗效存在差异,以瘀血阻滞证者最为适宜。王琪等<sup>[14]</sup>研究认为,痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊口服和玻璃酸钠关节腔内注射治疗 KOA 具有较好的临床疗效,可以降低膝关节炎性反应、缓解膝关节疼痛、改善膝关节功能,其疗效优于单纯氨基葡萄糖胶囊口服和玻璃酸钠关节腔内注射治疗。夏璇等<sup>[15]</sup>的研究结果显示,痹祺胶囊可以缓解膝关节僵

基金项目:陕西省中医学学术流派传承工作室(建设)项目(陕中医医药发[2018]40 号);陕西省中医药管理局重点实验室建设项目(陕中医医药发[2018]32 号);咸阳市二〇一九年重点研发计划项目(2019k01-53)

通讯作者:袁普卫 E-mail:spine\_surgeon@163.com

硬。此外,还有研究通过 Meta 分析,客观系统地评价了痹祺胶囊治疗 KOA 的有效性和安全性<sup>[26]</sup>。王柏公等<sup>[27]</sup>通过多中心随机对照临床试验证实,痹祺胶囊对 KOA 气滞血瘀证、肝肾亏虚证均有明显的疗效。吴继昆<sup>[16]</sup>采用恒古骨伤愈合剂治疗 157 例 KOA 患者,结果显示总有效率为 96.8%;认为恒古骨伤愈合剂能有效改善患者的临床症状和关节功能,且无不良反应,值得临床推广应用。Ling 等<sup>[28]</sup>通过动物实验研究发现,恒古骨伤愈合剂经转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad 通路可延缓软骨降解和软骨下骨硬化,促进成骨细胞分泌 TGF- $\beta$ 1,从而防止 KOA 的发生。李远栋等<sup>[17]</sup>研究认为,活血止痛胶囊联合依托考昔口服治疗 KOA 具有较好的临床疗效,能减轻膝关节疼痛和改善膝关节功能,降低患膝红外热成像温度。李凌汉等<sup>[18]</sup>的实验结果显示,KOA 患者外周血 Th17 中细胞比例以及细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-1 和 IL-6 的含量与盘龙七片的疗效有关。王璐等<sup>[19]</sup>采用网络药理学研究的方法,对盘龙七片的配伍进行了探讨,结果显示盘龙七片各药物相互协同配合具有合理性。马瑞等<sup>[20]</sup>的研究结果显示,口服盘龙七片和塞来昔布胶囊能有效缓解 KOA 患者的关节疼痛和僵硬,促进关节功能恢复,其疗效优于单纯口服盘龙七片,且安全性高。孟祥东等<sup>[21]</sup>通过动物实验研究发现,盘龙七片能够抑制糖原合成酶激酶 3 $\beta$  活性,延迟软骨细胞凋亡。赵晓<sup>[22]</sup>研究认为,采用脉冲磁疗治疗 KOA 时,配合奇正消痛贴膏,不仅操作简单,而且可增强疗效,降低治疗成本。贾勇<sup>[23]</sup>研究认为,奇正消痛贴膏可有效减轻膝关节肿胀,降低滑膜厚度,减少关节积液量。冯毅<sup>[24]</sup>的研究结果表明,奇正消痛贴膏对 KOA 具有较好的临床疗效。郭庆华等<sup>[25]</sup>研究认为,奇正消痛贴膏与透明质酸钠合用治疗 KOA,不仅能起到保护软骨的作用,还可以消除关节周围组织炎症。此外,还有研究证明,壮骨关节丸<sup>[29]</sup>、桃仁膝康丸<sup>[30]</sup>等中成药联合非甾体抗炎药治疗 KOA 气滞血瘀证,可缓解膝关节疼痛,提高膝关节活动度,改善膝关节功能。

由上可知,活血止痛类中成药治疗 KOA 疗效确切,可延缓 KOA 的进程。KOA 的主要症状为疼痛。中医认为,若经脉循行受到阻滞后就有可能出现疼痛的症状,即“不通则痛”。活血行气药一方面可促进微循环,使骨内血液流变学指标趋于正常<sup>[31]</sup>;另一方面

可行气,气行则血畅,血畅则瘀除,骨内循环通畅则疼痛缓解。

## 2 清热祛湿类中成药

治疗 KOA 常用的清热祛湿类中成药有四妙丸<sup>[32-34]</sup>、滑膜炎颗粒<sup>[35-36]</sup>、湿热痹片<sup>[37]</sup>、清痹颗粒<sup>[38]</sup>等。这类中成药由清热燥湿类与舒经止痛类中药配伍而成,具有清热除湿、舒经止痛等功效<sup>[39]</sup>,主要针对 KOA 湿热痹阻证。此证候表现为关节肿胀疼痛,局部发热,发热,口渴不欲饮,烦闷不安,舌质红,苔黄腻,脉濡数或滑数<sup>[10]</sup>。

四妙丸是清热利湿的经典名方之一。许晓彤等<sup>[32]</sup>通过随机对照试验研究证实,四妙丸联合氨基葡萄糖胶囊治疗早期 KOA 湿热蕴阻证,可以明显减轻膝关节疼痛及改善膝关节活动度。朱佳骥<sup>[33]</sup>研究发现,四妙汤加减治疗 KOA 湿热蕴阻证具有较好的临床疗效。Shen 等<sup>[34]</sup>研究发现,四妙丸可调节自分泌运动因子-溶血磷脂酸和丝裂原活化蛋白激酶相关通路,抑制促炎细胞因子的产生,减轻软骨和骨损伤。张意侗等<sup>[35]</sup>研究发现,滑膜炎颗粒联合布洛芬口服治疗 KOA 湿热阻络证,可明显减轻膝关节肿胀和疼痛,改善膝关节功能。蒋维海等<sup>[36]</sup>采用口服滑膜炎颗粒和塞来昔布治疗 102 例 KOA 湿热蕴阻证患者,结果显示该方法的临床疗效优于单纯口服塞来昔布。此外,还有研究证实,湿热痹片<sup>[37]</sup>、清痹颗粒<sup>[38]</sup>均可以改善 KOA 湿热痹阻证患者的临床症状,减轻滑膜增生,减少膝关节积液量,且安全性高。

此类中成药对急性期 KOA 患者的疗效最为显著。但治疗时应谨慎选用温热类或滋补类中药,以免加重关节红肿热痛;同时还需重视患者自身的体质特性,若患者属虚寒体质则应缩短此类中成药的口服疗程,可配合采用中医外治法或关节腔穿刺术治疗。

## 3 温经散寒类中成药

治疗 KOA 常用的温经散寒类中成药有独活寄生合剂<sup>[40-42]</sup>、尕痹片<sup>[43]</sup>、黑骨藤追风活络胶囊<sup>[44-45]</sup>和复方南星止痛膏<sup>[46-47]</sup>等。此类中成药由祛风寒类与温经活血类中药配伍而成,具有祛风除湿、温经通络等功效,主要针对 KOA 寒湿痹阻证。此证候表现为关节冷痛重着,遇阴冷天气加重,得温痛减,关节活动不利,腰身重痛,舌质淡,苔白腻,脉濡缓<sup>[10]</sup>。

独活寄生汤是中医药治疗 KOA 寒湿痹阻证的传统药方。Chen 等<sup>[48]</sup>通过动物实验研究证实,独活寄

生汤可抑制血管内皮生长因子、缺氧诱导因子  $1\alpha$  的表达,从而改善 KOA 的临床症状。张莹等<sup>[40]</sup>的研究结果表明,独活寄生合剂不仅可以降低软骨代谢标志物含量,还可以减轻膝关节损害。张永辉等<sup>[41-42]</sup>研究发现,加味独活寄生合剂可抑制炎症因子的分泌,促进软骨细胞的增殖分化,缓解 KOA 风寒湿痹证患者的临床症状。陈璐等<sup>[43]</sup>研究认为,尪痹片治疗 KOA 疗效确切,可以明显地改善膝关节功能。古金华等<sup>[44]</sup>的研究结果显示,黑骨藤追风活络胶囊可明显降低 KOA 风寒湿痹证患者的血清红细胞变形指数和刚性指数。黑骨藤追风活络胶囊与中药外治法联用治疗 KOA,可明显抑制炎症细胞因子的释放,提高修复性细胞因子的活性,改善关节局部的氧化应激状态,有利于软骨修复<sup>[45]</sup>。Wang 等<sup>[46]</sup>的研究结果显示,复方南星止痛膏治疗 KOA 疗效确切,尤能明显改善患者畏寒症状。李德彬等<sup>[47]</sup>研究认为,复方南星止痛膏外敷联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗 KOA 的临床疗效优于单纯采用玻璃酸钠关节腔内注射或复方南星止痛膏外敷治疗。此外,还有研究证实,附桂骨痛胶囊<sup>[49]</sup>、复方雪莲胶囊<sup>[50]</sup>、祛风止痛胶囊<sup>[51]</sup>等也可治疗 KOA 寒湿痹阻证,能提高膝关节活动度、缓解患者冷痛感。

《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”风寒湿为诱发 KOA 的重要条件,寒湿痹阻证为该病的常见证型。治疗该证型的 KOA 患者时,应嘱咐患者避免膝关节受凉,注意保暖。

#### 4 滋补肝肾类中成药

治疗 KOA 常用的滋补肝肾类中成药有金天格胶囊<sup>[52-58]</sup>、金乌骨通胶囊<sup>[59-63]</sup>、仙灵骨葆胶囊<sup>[64-68]</sup>、壮骨关节胶囊<sup>[69-70]</sup>、藤黄健骨片<sup>[71]</sup>、抗骨增生胶囊<sup>[72]</sup>等。此类中成药主要由补肝肾类与强筋骨类中药配伍而成,具有补益肝肾、强筋健骨等功效,主要针对 KOA 肝肾亏虚证。此证候表现为关节隐隐作痛,腰膝酸困无力,疼痛不适,劳累加重,舌质红,少苔,脉沉细无力<sup>[10]</sup>。

口服金天格胶囊联合口服美洛昔康<sup>[52]</sup>、口服依托考昔<sup>[53]</sup>、关节腔内注射玻璃酸钠<sup>[54]</sup>或单纯口服金天格胶囊<sup>[55-58]</sup>治疗 KOA,均能减轻膝关节疼痛、促进膝关节功能的恢复。口服金乌骨通胶囊联合口服药物<sup>[59-60]</sup>、外涂双氯芬酸二乙胺乳胶<sup>[61]</sup>、关节腔内注射玻璃酸钠<sup>[62]</sup>或单纯口服金乌骨通胶囊<sup>[63]</sup>治疗 KOA,均可明显减轻炎症反应、缓解患者疼痛症状、改

善膝关节功能。口服仙灵骨葆胶囊联合口服氨基葡萄糖片<sup>[64]</sup>、艾瑞昔布<sup>[65]</sup>或关节腔内注射透明质酸钠<sup>[66]</sup>、阿霉素<sup>[67]</sup>、医用臭氧<sup>[68]</sup>治疗 KOA,均可有效改善 KOA 患者的临床症状。Zhang 等<sup>[69]</sup>通过多中心、随机、双盲、双模拟、平行对照试验研究证实,口服壮骨关节胶囊和塞来昔布治疗 KOA 的临床疗效优于单纯口服塞来昔布治疗。王志强等<sup>[70]</sup>研究认为,壮骨关节胶囊治疗 KOA,可有效保护关节功能,减轻疼痛。沈枫等<sup>[71]</sup>采用口服藤黄健骨片治疗 135 例 KOA 患者,结果显示治疗后患者的膝部疼痛视觉模拟量表评分、西安大略和麦克马斯特大学评分均低于治疗前;认为口服藤黄健骨片能够明显减轻患者疼痛症状、促进膝关节功能恢复。李国伟等<sup>[72]</sup>研究证实,抗骨增生胶囊可明显降低患者血清及关节液中趋化素的表达,从而减轻疼痛。另外,还有研究证明,口服地黄骨痛康胶囊<sup>[73]</sup>、龙鳖胶囊<sup>[74]</sup>、尪痹片<sup>[75]</sup>、健步虎潜丸<sup>[76]</sup>等也可治疗 KOA 肝肾亏虚证,且疗效确切。

《张氏医通》曰:“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者。”说明肝肾亏虚为 KOA 病机之本,此证型患者多为中老年人,且大多病程较长,迁延难愈。滋补肝肾类中成药可缓解疼痛,营养筋骨,从而防止 KOA 肝肾亏虚证的进一步发展。

#### 5 补气养血类中成药

KOA 证属气血虚弱证者,证候表现为:关节酸痛不适,倦怠乏力,不耐久行,头晕目眩,心悸气短,面色少华,舌淡,苔薄白,脉细弱<sup>[10]</sup>。

通过大量阅读整理文献,未收集到针对治疗 KOA 气血亏虚证的中成药,只有部分中成药将气血亏虚以兼症的形式纳入治疗范围。气血亏虚证 KOA 患者一般体质虚弱,而且还兼杂其他证型,因而在辨证时需结合该病本虚标实的特点,根据主要证型选用中成药<sup>[77]</sup>。《素问·太阴阳明论》曰:“四肢皆禀气于胃。”脾胃为后天之本,水谷五味滋生人体的精神气血,四肢若得不到水谷精气的滋养,则筋骨肌肉困乏无力。因此,对 KOA 气血虚弱证,应以“顾护脾胃,营养气血”为治疗法则,这也为新药研发提供新的思考。

#### 6 小 结

目前临床治疗 KOA 的中成药达 190 多种<sup>[8]</sup>,但在应用过程中,存在以下问题:①部分临床医师对中医辨证施治理论缺乏系统的了解,且不能准确收集四诊信息,不能辨明疾病证型,而根据一些通俗易懂的

药名望文生义地选取药物。②临床治疗 KOA 寒湿痹阻证、肝肾亏虚证的中成药多见,但是细查其药物组成发现,滋补肝肾类中成药中多以祛湿除寒、舒筋通络药物为主,补益肝肾药物相对较少。③KOA 患者的临床症状复杂多变,较少出现单一症状或单一证型,一般为多证型混合出现,因此单纯采用一种中成药是否可以针对多种证型或选择几种中成药叠加应用是否影响药物发挥疗效、出现不良反应等临床实际问题,尚需要开展相关研究加以解决。④国内 KOA 中医诊疗指南中 KOA 的证型存在差异,一定程度上造成临床应用中成药较为混乱。鉴于上述问题,临床医师应结合临床实际,规范四诊信息的收集,恪守辨证论治的原则,紧扣患者的首要证候表现,注重从病因、病位、体质等多角度、多层次综合辨证,并辅现代医学检查手段,如检测红细胞免疫复合物<sup>[78]</sup>、关节镜下组织病理变化<sup>[79]</sup>,判定 KOA 的中医证型,并以此为主要依据选用中成药。

但是,我国现代中医疗效评价研究的开展相对滞后,多数临床研究存在研究方法设计不规范、样本量少、受试者纳入不严格、缺乏长期随访资料等不足<sup>[80]</sup>。目前中成药的药理机制研究也主要集中在降低炎症因子表达、抑制软骨细胞破坏及改变局部关节血液循环等方面。为进一步推广中医药和推动中成药产业的发展,今后需整合制定高质量的中医临床指南,严格选取标准统一的中医证候积分、疼痛积分等试验结局指标,深入开展中成药循证医学评价,形成具有高级别循证证据支持的 KOA 重点中成药品种。

### 参考文献

- [1] 蔡静玉,韩卫雨,丁长海. 骨关节炎的队列研究现状[J]. 中华疾病控制杂志,2017,21(6):539-545.
- [2] 王斌,邢丹,董圣杰,等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(2):134-142.
- [3] PEREIRA D, PELETEIRO B, ARAUJO J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review[J]. Osteoarthritis cartilage, 2011, 19(11):1270-1285.
- [4] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBRUT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis cartilage, 2019, 27(11):1578-1589.
- [5] HAN Y, HUANG H, PAN J, et al. Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis[J]. Pain Med, 2019, 20(7):1418-1429.
- [6] YANG M, JIANG L, WANG Q, et al. Traditional Chinese Medicine for knee osteoarthritis: an overview of systematic review[J]. PloS One, 2017, 12(12):e0189884.
- [7] CHEN B, ZHAN H, MARSZALEK J, et al. Traditional Chinese Medications for knee osteoarthritis pain: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(4):677-703.
- [8] 高欢欢,薛志鹏,李泰贤,等. 治疗膝骨关节炎的中成药的组方规律分析[J]. 中国药房, 2019, 30(15):2096-2100.
- [9] 《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.
- [10] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10):1-14.
- [11] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(45):3653-3658.
- [12] 中国中医药研究促进会骨科专业委员会, 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会关节工作委员会. 膝骨关节炎中医诊疗专家共识(2015年版)[J]. 中医正骨, 2015, 27(7):4-5.
- [13] 李芳,姚建华,任秀英,等. 痹祺胶囊对不同证型膝骨关节炎患者血清脂联素与软骨寡聚基质蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(8):2016-2018.
- [14] 王琪,王昊,王景贵,等. 痹祺胶囊联合氨基葡萄糖胶囊和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4):1147-1152.
- [15] 夏璇,王焕锐,吕媛,等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价[J]. 中草药, 2020, 51(13):3518-3522.
- [16] 吴继昆. 恒古骨伤愈合剂治疗 157 例骨关节炎疗效总结[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(24):196-197.
- [17] 李远栋,苏瑾,刘爱峰,等. 活血止痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4):1157-1161.
- [18] 李凌汉,何虹,林勇,等. 盘龙七片对膝骨关节炎患者疗效与外周血 Th17 细胞及相关细胞因子的关系[J]. 中国医药科学, 2017, 7(13):9-12.
- [19] 王璐,徐颖,刘春芳,等. 基于网络药理学探讨盘龙七片治疗骨性关节炎配伍的合理性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18):166-174.
- [20] 马瑞,王伟,王坤正. 盘龙七片联合塞来昔布胶囊治疗早期膝骨关节炎的有效性及安全性[J]. 现代中西医结合

- 杂志, 2020, 29(16): 1781-1785.
- [21] 孟祥东, 冯宇, 李福龙, 等. 盘龙七片对膝骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡的抑制及其作用机理[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(2): 1-4.
- [22] 赵晓. 奇正消痛贴膏联合脉冲磁疗治疗膝骨关节炎的疗效及成本分析[J]. 中国当代医药, 2011, 18(30): 137-139.
- [23] 贾勇. 奇正消痛贴膏治疗膝骨性关节炎性滑膜炎的临床研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(26): 106-107.
- [24] 冯毅. 奇正消痛贴膏对早中期膝骨性关节炎关节液 NO 和 MMP-13 的影响研究[J]. 中国当代医药, 2011, 18(30): 97-98.
- [25] 郭庆华, 卢向东, 李平, 等. 奇正消痛贴膏与透明质酸钠合用治疗膝骨关节炎 116 例疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(9): 1035-1037.
- [26] 贾建云, 黄传兵, 杨秀丽, 等. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎临床研究的 Meta 分析[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(8): 1153-1156.
- [27] 王柏公, 王丽萍, 白人骁. 痹祺胶囊治疗膝骨性关节炎的多中心随机对照临床试验[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3840-3843.
- [28] LING H, ZENG Q, GE Q, et al. Osteoking decelerates cartilage degeneration in DMM-induced osteoarthritic mice model through TGF- $\beta$ /smad-dependent manner[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 678810.
- [29] 罗钧君, 骆勇全, 闫惠鹏. 壮骨关节丸联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗气滞血瘀型膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(12): 146-148.
- [30] 王啸, 李无阴. 桃仁膝康丸合塞来昔布治疗膝骨性关节炎 45 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(2): 63-65.
- [31] 申震. 通络壮骨丸对兔激素性股骨头坏死血液流变学影响的实验研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [32] 许晓彤, 谢心军, 张雄. 四妙丸加味治疗早期湿热蕴阻型膝骨关节炎临床观察[J]. 广西中医药, 2020, 43(1): 17-19.
- [33] 朱佳骥. 探讨四妙丸汤加减的不同剂型治疗膝骨关节炎的临床疗效及机制[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(2): 42-43.
- [34] SHEN P, TU S, WANG H, et al. Simiao pill attenuates collagen-induced arthritis in rats through suppressing the ATX-LPA and MAPK signalling pathways[J/OL]. Evid Based complement Alternat Med, 2019[2021-11-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31001354/>.
- [35] 张意侗, 梁晖. 滑膜炎颗粒治疗膝反应性关节炎湿热阻络证的临床研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(2): 92-94.
- [36] 蒋维海, 孙微. 滑膜炎颗粒联合塞来昔布对老年膝骨性关节炎患者疗效及对细胞因子、骨代谢和膝关节功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(22): 4807-4810.
- [37] 郭明阳, 刘德芳, 张俊, 等. 湿热痹片治疗湿热痹阻型骨关节炎的临床观察[J]. 西南军医, 2011, 13(1): 32-34.
- [38] 刘若实, 刘妍彤, 张杰. 基于肌骨超声的清痹颗粒外治膝骨关节炎(湿热痹阻证)临床疗效评价[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(11): 97-100.
- [39] 雍晨. 清热除湿、化瘀解毒法治疗活动性类风湿关节炎的临床观察及其对细胞因子的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [40] 张莹, 周小莉, 吴斌, 等. 独活寄生合剂对老年膝骨关节炎核磁共振成像积分和血清软骨代谢标志物的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 154-157.
- [41] 张永辉, 欧梁, 邝高艳, 等. 加味独活寄生合剂促进膝骨关节炎软骨修复疗效及作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(1): 28-32.
- [42] 谭开云, 卢敏. 加味独活寄生合剂治疗风寒湿痹、肝肾亏虚型膝骨关节炎临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 425-427.
- [43] 陈璐, 阎小萍, 鄢泽然, 等. 祛痹片治疗膝骨性关节炎有效性及安全性的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3366-3369.
- [44] 古金华, 吴娅琳, 赵平. 黑骨藤追风活络胶囊治疗风寒湿痹型膝骨关节炎 40 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(2): 75-76.
- [45] 张麟, 涂峰, 张晨. 中药内服熏蒸二联疗法治疗膝骨性关节炎的疗效观察与机制研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(5): 29-32.
- [46] WANG X, CAO Y, PANG J, et al. Traditional chinese herbal patch for short-term management of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. Evid Based complement Alternat Med, 2012[2021-11-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22454655/>.
- [47] 李德彬, 罗梅. 复方南星止痛膏联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎 25 例[J]. 中国药业, 2013, 22(18): 91-92.
- [48] CHEN C W, SUN J, LI Y M, et al. Action mechanisms of du-huo-ji-sheng-tang on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis[J/OL]. Evid Based complement Alternat Med, 2011[2021-11-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792361/>.
- [49] 张留安. 附桂骨痛胶囊联合塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1718-1721.
- [50] 倪爽爽, 陈英, 姜泉. 复方雪莲胶囊和葡立胶囊治疗膝骨关节炎(寒湿痹阻证)的临床对比研究[J]. 新疆中医药, 2016, 34(4): 6-8.

- [51] 赵治友, 郭亚军. 祛风止痛胶囊联合美洛昔康片治疗寒湿痹阻型膝关节炎临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(12): 1031-1033.
- [52] 包芸, 高小明, 包毅敏. 金天格胶囊联合美洛昔康治疗膝关节炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2434-2437.
- [53] 李蓉, 殷芳霞, 钱康. 金天格胶囊联合西药治疗膝关节炎的疗效观察及其对 IL-1 $\beta$ 、MMP-1 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(3): 253-255.
- [54] 李昱鸿, 黄竞敏, 李冬超, 等. 金天格胶囊联合玻璃酸钠注射液治疗膝关节炎的临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2016, 39(2): 63-65.
- [55] 曹建刚, 王天仪, 王磊, 等. 金天格胶囊治疗膝关节炎的临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(1): 84-87.
- [56] 彭杰威, 黄子奇, 黄伟彦, 等. 金天格胶囊对膝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.
- [57] 张东亮, 张伟, 王磊, 等. 金天格胶囊治疗膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 95-98.
- [58] 林剑, 王胜. 从 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路探讨金天格胶囊防治膝骨关节炎临床研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(8): 936-939.
- [59] 周海涛, 李永磊, 闫志刚, 等. 金乌骨通胶囊联合依托考昔治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1458-1463.
- [60] 吴晨, 李欣, 施丹. 金乌骨痛胶囊联合阿法骨化醇治疗膝骨关节炎合并骨质疏松症的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(1): 38-39.
- [61] 李育红, 朱浩, 廖秋霞. 金乌骨通胶囊联合双氯芬酸二乙胺乳胶剂治疗膝骨性关节炎 98 例临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(24): 55-57.
- [62] 茅凌宇, 严相俊, 张冉. 透明质酸钠联合金乌骨通胶囊治疗膝骨关节炎疗效分析[J]. 当代医学, 2013, 19(18): 132-133.
- [63] 韩广敬, 衣玉胜, 周凯, 等. 金乌骨通胶囊对肾虚血瘀型退行性膝骨性关节炎的治疗及对骨代谢指标的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 168-172.
- [64] 吴大华. 仙灵骨葆胶囊联合盐酸氨基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎效果探究[J]. 新中医, 2015, 47(6): 115-116.
- [65] 侯宝生, 姜婷, 金立, 等. 艾瑞昔布单独应用及与仙灵骨葆胶囊联合治疗膝骨关节炎的疗效比较[J]. 现代医学, 2017, 45(7): 941-945.
- [66] 朱晓波. 仙灵骨葆胶囊联合透明质酸对膝骨性关节炎患者血清炎症因子水平的影响及疗效观察[J]. 新中医, 2016, 48(3): 104-106.
- [67] 王玉慧, 龚真, 刘子贵, 等. 仙灵骨葆胶囊联合阿霉素局部注射治疗骨性关节炎疼痛的临床价值[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(1): 37-40.
- [68] 牛玉祥. 仙灵骨葆胶囊联合医用臭氧对膝骨性关节炎患者疼痛及膝关节功能影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(28): 3168-3170.
- [69] ZHANG X L, YANG J, YANG L, et al. Efficacy and safety of Zhuanggu Joint Capsules in combination with celecoxib in knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, and parallel controlled trial[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(8): 891-897.
- [70] 王志强, 许丹, 冯创. 壮骨关节胶囊联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 126-129.
- [71] 沈枫, 刘昆鹏, 彭李华, 等. 藤黄健骨片治疗肾虚血瘀型膝骨关节炎临床疗效观察[J]. 中南药学, 2019, 17(2): 291-293.
- [72] 李国伟, 李文霞, 全允辉, 等. 抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊对膝骨关节炎患者血清 Chemerin、TWEAK 的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 663-669.
- [73] 赵颖林, 裴瑞霞, 王茜, 等. 地黄骨痛康胶囊治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(7): 20-22.
- [74] 潘建科, 杨伟毅, 刘军, 等. 龙鳖胶囊治疗膝骨关节炎临床疗效及其对生活质量的影響[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 558-561.
- [75] 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.
- [76] 张晓晨, 王哲享, 冯帅华, 等. 健步虎潜丸联合盐酸氨基葡萄糖片治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎 45 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(1): 54-56.
- [77] 袁普卫. 李氏四辨思想在膝骨关节炎防治中的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 782-783.
- [78] 李芳, 姚建华, 段哲萍, 等. 不同证型膝骨关节炎患者红细胞免疫功能变化及痹祺胶囊的干预效果研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(24): 2939-2942.
- [79] 朱光宇, 田向东, 薛志鹏, 等. 膝骨关节炎关节镜下表现与中医证候相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(6): 826-829.
- [80] 孙鑫, 张俊华, 王雯, 等. 制定中国中成药真实世界研究技术指导原则, 促进中成药临床研究向决策证据转化[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(9): 993-999.

(收稿日期: 2021-12-26 本文编辑: 时红磊)