

· 临床论著 ·

调髓补中法辅助治疗膝骨关节炎的临床观察

范梦强¹ 吕帅洁² 金红婷² 童培建²

摘要 **目的** 评估具有调髓补中作用的骨健口服液辅助治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。**方法** 100例均为2016年5月—2019年3月浙江省中医院KOA患者, Kellgren-Lawrence分级1~3级。根据治疗方式不同分为对照组50例(口服西乐葆2周+硫酸氨基葡萄糖6周)、试验组50例(口服西乐葆2周+硫酸氨基葡萄糖6周+骨健口服液6周)。采用视觉模拟评分(VAS)、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数、软骨损伤评分系统(CaLs)、全膝关节核磁共振成像积分(WORMS)、双(多)能X线评估治疗前及治疗后6周及3、6、12个月的临床表现、关节损伤影像学表现及骨量情况。**结果** 所有患者均完成12个月随访。治疗及随访期间未见不良反应。与本组治疗前比较, 试验组治疗后6周及3、6、12个月VAS及WOMAC评分均较治疗前下降($P<0.05$); 对照组治疗后6周及3、6个月VAS评分及治疗后6周及3个月WOMAC评分亦下降($P<0.05$); 与对照组同期比较, 试验组VAS、WOMAC评分下降幅度更大($P<0.05$, $P<0.01$)。两组治疗前及治疗后6个月CaLs深度及形态评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组3例患者治疗后膝关节MRI提示有软骨修复。试验组治疗后6个月骨密度(T值)较治疗前及对照组同期更小($P<0.05$, $P<0.01$)。试验组出现骨髓水肿21例, 对照组24例, 两组均未作特殊处理, 试验组治疗后6个月骨髓水肿评分(WORMS评分)较治疗前及对照组同期下降($P<0.05$)。**结论** 常规西药治疗基础上加服有调髓补中作用的骨健口服液, 可有效改善早中期KOA患者临床症状, 延缓患者膝关节软骨的破坏, 一定程度促进软骨再生及骨髓水肿的吸收, 提高患者骨量。

关键词 调髓补中法; 骨健口服液; 膝骨关节炎; 软骨; 骨髓水肿

Clinical Observation of Tiaosui Buzhong Method (Invigorating Bone Marrow and Supplementing Wei-qi) Assisted Treatment for Knee Osteoarthritis FAN Meng-qiang¹, LU Shuai-jie², JIN Hong-tong², and TONG Pei-jian² 1 First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 2 Department of Traumatic Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310006)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the clinical effect of Gujian Oral Liquid [GOL, with the actions of Tiaosui Buzhong (invigorating bone marrow and supplementing Wei-qi)] in the adjuvant treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 100 KOA patients were recruited from Zhejiang Provincial Hospital of TCM, May 2016 to March 2019. They were graded as 1-3 by Kellgren-Lawrence grading. According to different treatment methods, they were assigned to a control group (50 cases, Celebrex for 2 weeks + Glucosamine Sulfate for 6 weeks) and an experimental group (50 cases, Celebrex for 2 weeks+Glucosamine Sulfate for 6 weeks+GOL for 6 weeks). Visual analogue scale (VAS), Western Ontario and McMaster University (WOMAC), cartilage lesion score (CaLs), whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) and dual- (multiplex) X-ray were used to evaluate the clinical manifestations, imaging manifestations of joint injury, and bone mass before treatment and at 6 weeks after treatment, at 3, 6, and 12 months after treatment. **Results** All patients were followed-up for 12 months. No adverse reactions were observed during treatment and follow-up. Compared with the same group before treatment, VAS and WOMAC scores of the experimental group were lower after

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (No. 2021ZZ014)

作者单位: 1. 浙江中医药大学第一临床医学院 (杭州 310053); 2. 浙江中医药大学附属第一医院骨伤中心 (杭州 310006)

通讯作者: 童培建, Tel: 0311-87998114, E-mail: tongpeijian@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20210208.129

treatment, at week 6 after treatment, and at month 3, 6, and 12 after treatment ($P<0.05$). The decrease in VAS and WOMAC was more in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). There was no significant difference in the depth and morphological scores of CaLs between the two groups before treatment and at month 6 after treatment ($P>0.05$). MRI of the knee joint after treatment indicated that the cartilage was repaired in 3 patients of the experimental group. The bone mineral density (T value) of the experimental group at month 6 after treatment was lower than that before treatment and the same time point in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). Bone marrow edema occurred in 21 cases in the experimental group and 24 cases in the control group. No special treatment was given to both groups. The bone marrow edema score (WORMS score) of the experimental group was lower than that before treatment and at the same period in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** On the basis of conventional Western medicine treatment, GOL effectively improved the clinical symptoms of early and middle KOA patients, delayed the destruction of KOA patients, promoted the regeneration of cartilage to some extent and the absorption of bone marrow edema, and improved bone mass.

KEYWORDS Tiaosui Buzhong Method (Invigorating Bone Marrow and Supplementing Wei-qi); Gujian Oral Liquid; knee osteoarthritis; cartilage; bone marrow edema

膝关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种常见的慢性退行性关节疾病, 属中医学“骨痹”范畴, 其主要特征包括进行性软骨退变、软骨下骨重塑、半月板损伤、骨髓损伤和滑膜炎, 疼痛和关节活动障碍是其主要症状表现^[1]。中医学素有“骨者髓之府”的说法,《素问·痿论》云:“肾气热, 则腰脊不举, 骨枯而髓减, 发为骨痿。”髓藏骨中, 濡养骨骼, 骨骼得到髓的滋养, 则生长发育正常, 保持其坚刚之性。若骨骼失去髓的滋养, 就会出现骨骼脆弱无力, 或发育不良等。胡雪琴等^[2, 3]提出 KOA 发病的一个重要病机就是“骨枯髓减”, 髓的代谢异常会引起骨系细胞阴阳失衡, 骨与关节组织内环境失稳态, 从而导致骨与关节的病损。笔者分析了 2016 年 5 月—2019 年 3 月在治疗 KOA 常规治疗加服骨健口服液的早中期 KOA 患者的临床疗效, 现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 KOA 诊断标准 参照 1995 年美国风湿病协会修订的《膝关节骨关节炎分类标准》^[4]。

1.2 Kellgren-Lawrence (K/L) 分级标准 参照文献^[5]为 I~III 级。

1.3 中医辨证分型标准 参考《中医病证疗效诊断标准》^[6]中“骨痹”的诊断标准。

2 纳入标准 (1) 符合 KOA 诊断标准; (2) 符合中医学“骨痹”诊断标准; (3) 口服骨健口服液时间 >6 周; (4) 治疗前后同意并拍摄膝关节 X 片、MRI 及骨密度测定; (5) 随访时间 >12 个月。

3 排除标准 曾接受过关节腔内注射药物治疗或接受过关节镜、人工关节置换术。

4 一般资料 100 例均为 2016 年 5 月—2019 年 3 月在浙江省中医院骨伤科门诊就诊的早中期 KOA 的非手术患者, 根据治疗方式分为试验组和对照组, 每组各 50 例。试验组 50 例中男性 24 例, 女性 26 例; 年龄 39~69 岁, 平均 (51.12 ± 8.05) 岁; BMI 为 (21.76 ± 2.51) kg/m², 病程 1~25 个月, 平均 (8.22 ± 5.82) 个月, K/L 分级: I 级 27 例, II 级 14 例, III 级 9 例; 对照组 50 例中男性 19 例, 女性 31 例, 年龄 38~72 岁, 平均 (51.72 ± 9.55) 岁, BMI (22.02 ± 2.80) kg/m², 病程 1~26 个月, 平均 (8.36 ± 6.07) 个月, K/L 分级: I 级 25 例, II 级 17 例, III 级 8 例。两组患者年龄、性别、BMI、病程及 K/L 分级比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究通过浙江中医药大学第一附属医院伦理委员会审批 (No. 2021-K-398-01)。

5 治疗方法 对照组患者口服塞来昔布胶囊 (西乐葆, 辉瑞制药有限公司, 批号: 20160413; 20170604、20180309、20190219), 每次 1 粒, 每天 2 次, 2 周; 硫酸氨基葡萄糖胶囊 (伊索佳, 浙江海正药业股份有限公司, 批号: 20160409、20170503、20181105), 每次 2 粒, 每日 3 次, 6 周。试验组在对照组治疗基础上加服骨健口服液 (由黄芪 20 g 丹参 20 g 杜仲 15 g 当归 20 g 菟丝子 10 g 延胡索 10 g 组成, 为院内制剂, 批号: 20160103、20170306、20180506、20190102), 每次 20 mL, 每天 2 次, 6 周。

6 观察指标及检测方法

6.1 疼痛改善情况 采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)^[7]。

6.2 僵硬、疼痛及关节功能改善情况 采用

西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster University, WOMAC) 评估量表^[8], 每项内容分为 0 分: 正常; 1 分: 轻度; 2 分: 中度; 3 分: 重度; 4 分: 极重度。

6.3 软骨损伤情况 采用软骨损伤评分系统 (cartilage lesion score, CaLs)^[9] 进行评分。1 分: 深度低于 50% 的浅表缺损评分; 2 分: 超过 50%: 3 分: 全层的软骨缺损; 0.5 分: 深度最大的缺损部分不超过整个缺损直径的 50%; 1 分: 深度最大的缺损部分超过直径的 50%。

6.4 骨髓水肿情况 采用全膝关节核磁共振成像积分 (whole-organ magnetic resonance imaging score, WOMS)^[10] 将膝关节分为 14 个关节面亚区和 1 个胫骨棘下胫骨亚区, 根据骨髓水肿在每个亚区所占的百分比分 0~3 级 (0 级: 无骨髓水肿; 1 级: 骨髓水肿区域 <25% 亚区; 2 级: 骨髓水肿区域 25%~50% 亚区; 3 级: 骨髓水肿区域 >50% 亚区), 1 级计 1 分。

6.5 骨密度测定 采用双 (多) 能 X 线可直接测得 T 值。正常: T 值 >-1 SD; 骨量减少: T 值为 -1 SD~-2.5 SD; 骨质疏松: T 值 <-2.5 SD。

6.6 不良反应 检测血、尿常规及肝、肾功能。

7 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料采用率 (%) 表示, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 性别、K/L 分级比较采用 χ^2 检验; 组内不同时间比较采用重复测量方差分析, 各时点与治疗前比较采用配对样本 *t* 检验, 同一时点组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 VAS、WOMAC 评分比较 (表 1) 与本组治疗前比较, 试验组治疗后 6 周及 3、6、12 个月 VAS 及 WOMAC 评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$); 对照组治疗后 6 周及 3、6 个月 VAS 评分及治疗后 6 周及 3 个月 WOMAC 评分亦下降 ($P < 0.05$); 与对照组同期比较, 试验组治疗后 3、6、12 个月 VAS、WOMAC 评分下降幅度更大 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 两组治疗前后 CaLs 深度及形态评分比较 (表 2) 两组治疗前及治疗后 6 个月 CaLs 深度及形态评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组 3 例患者治疗后膝关节 MRI 提示有软骨修复 (图略)。

3 两组治疗前后 WOMS 评分比较 (表 3) 试

表 1 两组治疗前后不同时段 VAS、WOMAC 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS	WOMAC 评分
试验	50	治疗前	4.04 ± 1.55	39.02 ± 16.78
		治疗后 6 周	2.66 ± 1.68*	29.86 ± 17.18*
		治疗后 3 个月	2.46 ± 1.39* [△]	26.64 ± 13.93* [△]
		治疗后 6 个月	2.18 ± 1.28* [△]	21.46 ± 11.96* ^{△△}
		治疗后 12 个月	2.32 ± 1.24* ^{△△}	25.04 ± 15.73* ^{△△}
对照	50	治疗前	3.96 ± 1.48	39.98 ± 17.10
		治疗后 6 周	2.78 ± 1.49*	31.76 ± 16.75*
		治疗后 3 个月	3.12 ± 1.64*	32.86 ± 16.64*
		治疗后 6 个月	2.86 ± 1.56*	35.92 ± 16.11
		治疗后 12 个月	4.06 ± 1.78	41.54 ± 19.25

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

表 2 两组治疗前后 CaLs 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CaLs 评分	
			深度	形态
试验	50	治疗前	2.02 ± 0.68	0.80 ± 0.24
		治疗后 6 个月	2.04 ± 0.63	0.80 ± 0.26
对照	50	治疗前	1.98 ± 0.65	0.80 ± 0.25
		治疗后 6 个月	2.12 ± 0.68	0.80 ± 0.22

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

验组出现骨髓水肿 21 例, 对照组 24 例, 两组均未作特殊处理, 试验组治疗后 6 个月 WOMS 评分较治疗前及对照组同期下降 ($P < 0.05$)。

4 两组治疗前后骨密度比较 (表 3) 两组治疗前骨密度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 试验组治疗后 6 个月骨密度 (T 值) 较治疗前及对照组同期更小 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后 WOMS 及骨密度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WOMS (分)	骨密度 (SD)
试验	21	治疗前	3.38 ± 1.84	-2.64 ± 0.60
		治疗后 6 个月	2.10 ± 0.81* [△]	-2.42 ± 0.50* ^{△△}
对照	24	治疗前	3.46 ± 1.71	-2.71 ± 0.64
		治疗后 6 个月	4.04 ± 1.95	-2.81 ± 0.62

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组同期比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

5 不良反应 两组治疗过程中未见过敏反应及药物引起的肝肾损害。

讨 论

KOA 作为骨科常见疾病, 控制患者临床症状及通过非手术方式促使受损软骨修复和再生成为关注的

重点^[11, 12]。其中干细胞因其能够诱导关节软骨分化, 促进软骨修复, 形成接近天然的透明软骨, 并且具有较好的功能性和持久性^[13], 也越来越多的应用于临床。而笔者认为, 中医学之“髓”与现代医学之干细胞可能存在某种内在联系。髓可分为广义之髓与狭义之髓。广义之髓是脑髓、骨髓、脊髓的统称^[14]。狭义之髓即为骨髓, 主要分布于骨骼之中, KOA 的发病机制主要由于患者骨枯髓减, 肾虚则骨弱髓空, 不能束骨而利关节也, 关节软骨也由之变得脆弱, 软骨因承受不均匀压力出现破坏, 加之起居失调, 关节活动过多导致 KOA 的发病, 而胡雪琴等^[2, 3]将这一类骨病概括为“髓系骨病”。有研究表明, 骨健口服液可延缓股骨头坏死的进展, 促进骨髓水肿的吸收, 一定程度上对软骨进行修复^[15]。

骨健口服液重用黄芪益气调髓补中, 是为君药; 以杜仲补肾壮骨益髓, 丹参活血祛瘀, 为臣药; 更佐以当归活血养血、通络止痛, 菟丝子补益肝肾益髓调髓; 取延胡索活血行气, 化瘀以止痛。诸药合用, 共奏益气调髓, 补肾调髓、活血化瘀、通络止痛之功。现代药理学研究发现, 黄芪及其活性成分可以有效促进干细胞体外增殖, 也能够诱导其向成骨和成脂、神经样细胞和心肌样细胞方向分化^[16, 17], 杜仲可诱导干细胞向成骨分化防止骨质疏松的作用^[18, 19], 菟丝子可用于干细胞增殖^[20]。益髓中药具有类性激素样作用, 主要机制是调节下丘脑—垂体—靶腺—骨系细胞轴的功能^[21], 有报道认为肾气丸、六味地黄丸等均有不同程度地促进骨髓间充质干细胞成骨分化与矿化的能力^[21]。杜仲、菟丝子、淫羊藿、肉苁蓉等可促进成骨细胞增殖的作用, 可通过多环节、多途径调节骨生成与骨吸收^[22-27]。

西乐葆通过消炎镇痛作用改善 KOA 患者疼痛等症状在临床已经得到大量的应用^[27-29], 硫酸氨基葡萄糖因其可促进膝关节软骨修复改善 KOA 患者症状的作用, 也被广泛应用^[30-32]。两组患者的临床疗效在随访 6 个月后呈下降趋势, 但对照组的下降趋势更加显著, 骨健口服液组方中杜仲、当归等益髓调髓、通络止痛的作用。

膝关节的软骨修复再生仍是目前一大难题^[33-36], 硫酸氨基葡萄糖可一定程度的保护软骨破坏, 促进软骨修复^[30-33], Sun Y 等^[31]在研究中发现, 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔可有效促进膝关节软骨修复, Apostu D 等^[33]也指出, 硫酸氨基葡萄糖在减少软骨损伤中发挥积极的作用。本观察发现, CaLs 评分(评价 KOA 患者膝关节软骨情况), 试验组患者在治疗后

的第 6 个月的 CaLs 深度及形态评分优于对照组, 虽然两组在治疗后 6 个月评分均劣于治疗前, 但试验组评分上升速度更慢, 并且在试验组中发现了 3 例软骨得到一定程度修复的患者, 对照组中未观察到这一现象。

骨髓水肿的概念是在 20 世纪 80 年代首次提出^[37], 骨髓水肿在 MRI 表现为 T1 加权像低信号, T2 加权像高信号, 近年来, 越来越多的研究表明退变性 KOA 中骨髓水肿的存在与骨关节炎的严重程度以及临床恶化密切相关^[37-39], 严重的骨髓水肿甚至需要手术介入^[37]。本研究中将 WORMS 骨髓水肿评分被用来评估 KOA 患者骨髓水肿情况, 试验组在治疗后的第 6 个月的 WORMS 骨髓水肿评分优于治疗前, 并且优于对照组。

骨质疏松目前已经被作为 KOA 的一个重要病因^[40-42], 并且有研究表明, KOA 患者膝关节局部骨密度也会降低^[43], 中医药在治疗骨质疏松相关性膝骨关节炎的治疗中, 有确切的疗效^[44, 45]。骨健口服液中, 杜仲和菟丝子具有补益肝肾, 益髓壮骨的作用, 通过多环节、多途径调节骨生成与骨吸收^[22-27], 从而提高患者骨量, 减少 KOA 的发生率。

利益冲突: 无。

参 考 文 献

- [1] Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of osteoarthritis: current knowledge and future perspectives[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2318-2326.
- [2] 胡雪琴, 金红婷, 肖鲁伟, 等. “浙派中医”骨伤学家肖鲁伟辨治“髓系骨病”的学术经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1071-1073, 1082.
- [3] 胡雪琴, 金红婷, 施振宇, 等. 髓病理论及其在骨病学中的应用[J]. 中医正骨, 2018, 30(11): 39-42.
- [4] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(11): 1541-1546.
- [5] Kohn MD, Sassoan AA, Fernando ND. Classifications in brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016, 474(8): 1886-1893.
- [6] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年

- 版) [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27 (10): 793-796.
- [7] Kooistra BW, Sprague S, Bhandari M, et al. Outcomes assessment in fracture healing trials: a primer [J]. J Orthop Trauma, 2010, 24 (Suppl 1): S71-S75.
- [8] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee [J]. J Rheumatol, 1988, 15 (12): 1833-1840.
- [9] Alizai H, Virayavanich W, Joseph GB, et al. Cartilage lesion score: comparison of a quantitative assessment score with established semiquantitative MR scoring systems [J]. Radiology, 2014, 271 (2): 479-487.
- [10] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12 (3): 177-190.
- [11] Kon E, Filardo G, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use [J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2011, 19 (4): 516-527.
- [12] Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? [J]. Sports Health, 2010, 2 (3): 203-210.
- [13] Dahlin RL, Kinard LA, Lam J, et al. Articular chondrocytes and mesenchymal stem cells seeded on biodegradable scaffolds for the repair of cartilage in a rat osteochondral defect model [J]. Biomaterials, 2014, 35 (26): 7460-7469.
- [14] 李慧, 何晓娟, 贾良良, 等. 肾主骨生髓与膝关节炎筋骨失养的关系 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8 (2): 48-51.
- [15] 成立, 童培建, 肖鲁伟. 骨健口服液治疗股骨头缺血性坏死疗效观察——附 136 例病例报告 [J]. 中医正骨, 2008, 20 (5): 14-15.
- [16] 石特, 王杨凯. 黄芪对间充质干细胞增殖及分化的影响 [J]. 解剖学杂志 (社会科学版), 2019, 42 (2): 194-196.
- [17] 刘晓丹, 丁煌, 邓常清. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对 OGD/R 大鼠骨髓间充质干细胞增殖、凋亡、迁移及神经分化的影响 [J]. 中草药, 2019, 50 (23): 5795-5801.
- [18] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 杜仲及其有效成分防治骨质疏松症研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (1): 126-129.
- [19] 林奇生, 邹学农, 曾瑞芬, 等. 杜仲醇提取物通过 RhoA/ROCK 信号通路调控大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21 (2): 26-30.
- [20] 黄进, 张进, 徐志伟. 菟丝子含药血清促进骨髓间充质干细胞增殖的效应及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26 (4): 818-822.
- [21] 程志安, 韩凌, 危建安, 等. 六味地黄丸、金匱肾气丸及健骨二仙丸含药血清对 BMscs 成脂、成骨细胞分化相关基因的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33 (2): 261-265.
- [22] Qi S, Zheng H, Chen C, et al. Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) Cortex Extract alleviates lead acetate-induced bone loss in rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 187 (1): 172-180.
- [23] Zhang S, Feng P, Mo G, et al. Icariin influences adipogenic differentiation of stem cells affected by osteoblast-osteoclast co-culture and clinical research adipogenic [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 436-442.
- [24] Li TM, Huang HC, Su CM, et al. *Cistanche deserticola* extract increases bone formation in osteoblasts [J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64 (6): 897-907.
- [25] Gao JM, Li R, Zhang L, et al. *Cuscuta chinensis* seeds water extraction protecting murine osteoblastic MC3T3-E1 cells against tertiary butyl hydroperoxide induced injury [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148 (2): 587-595.
- [26] Wang L, He YJ, Han T, et al. Metabolites of curculigoside in rats and their antiosteoporotic activities in osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Fitoterapia, 2017, 117: 109-117.
- [27] Zhang XL, 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, 2016, 129 (8): 891-897.
- [28] Limberg AK, Tibbo ME, Salib CG, et al. Reduction of arthrofibrosis utilizing a collagen membrane drug-eluting scaffold with celecoxib and subcutaneous injections with ketotifen [J]. J Orthop Res, 2020, doi: 10.1002/jor.24647.

- [29] Dehghan M, Asgharian S, Khalesi E, et al. Comparative study of the effect of *Thymus daenensis* gel 5% and diclofenac in patients with knee osteoarthritis[J]. Biomedicine (Taipei), 2019, 9 (2): 9.
- [30] Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 45 (4 Suppl): S12-S17.
- [31] Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15 (1): 150.
- [32] Chattopadhyay H, Auddy B, Sur T, et al. Transdermal co-delivery of glucosamine sulfate and diacerein for the induction of chondroprotection in experimental osteoarthritis[J]. Drug Deliv Transl Res, 2020, 10 (5): 1327-1340.
- [33] Apostu D, Lucaciu O, Mester A, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis[J]. Drug Metab Rev, 2019, 51 (4): 498-523.
- [34] Koh YG, Jo SB, Kwon OR, et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis [J]. Arthroscopy, 2013, 29 (4): 748-755.
- [35] Kim YS, Choi YJ, Lee SW, et al. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24 (2): 237-245.
- [36] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial[J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5 (7): 847-856.
- [37] Ververidis AN, Paraskevopoulos K, Tilkeridis K, et al. Surgical modalities for the management of bone marrow edema of the knee joint[J]. J Orthop, 2019, 17: 30-37.
- [38] Geith T, Stellwag AC, E Müller P, et al. Is bone marrow edema syndrome a precursor of hip or knee osteonecrosis? Results of 49 patients and review of the literature[J]. Diagn Interv Radiol, 2020, 26 (4): 355-362.
- [39] Tsintzas D, Mahesh S, Vithoulkas G. Individualized treatment of bone marrow edema of the knee with the aid of classical homeopathy: a report of 2 cases[J]. Clin Med Insights Case Rep, 2020, 13: 1179547620904896.
- [40] Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49 (3): 337-350.
- [41] Kasher M, Williams FMK, Freidin MB, et al. An in-depth study of the associations between osteoarthritis- and osteoporosis-related phenotypes at different skeletal locations[J]. Osteoporos Int, 2020, doi: 10.1007/s00198-020-05504-y.
- [42] Yoon C, Chang MJ, Chang CB, et al. Bone mineral density around the knee joint: correlation with central bone mineral density and associated factors[J]. J Clin Densitom, 2020, 23 (1): 82-91.
- [43] 张毅, 郭万首, 张启栋, 等. 膝骨关节炎患者膝关节骨密度测量研究现状 [J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13 (6): 513-517.
- [44] 朱瑶, 李建民. 骨松宝颗粒治疗伴发骨质疏松症的膝关节骨性关节炎的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (6): 2477-2479.
- [45] 陈海霞, 张开伟, 马文娟, 等. 补肾活血汤干预骨质疏松并骨关节炎模型兔软骨多种细胞因子 mRNA 的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22 (32): 5123-5132.
- (收稿: 2020-09-14 在线: 2021-04-09)
责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶