

· 临床论著 ·

## 滑膜炎颗粒治疗膝关节骨关节炎的临床试验

张晓阳, 王建朝, 邵德成, 黄晓丹, 肖相令, 陈百成\*

(河北医科大学第三医院, 河北石家庄 050000)

**摘要:** [目的] 评价滑膜炎颗粒治疗膝关节骨关节炎的有效性和安全性。[方法] 467例单膝骨性关节炎患者纳入本研究, 随机分为两组。其中, 用药组350例, 口服滑膜炎颗粒1袋/次, 3次/d; 含夏枯草、女贞子、功劳叶、黄芪、防己、薏苡仁、土茯苓、丝瓜络、泽兰、丹参、当归、川牛膝、豨莶草13味药中药; 对照组117例, 口服滑膜炎颗粒模拟剂, 1袋/次, 3次/d, 其外观、性状、气味与滑膜炎颗粒基本一致, 不含任何有效成份。两组患者疗程均为24周。比较两组临床、超声检测与血液检测结果。[结果] 试验过程中, 不良反应率用药组为2.0%, 对照组为2.6%; 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。随时间推移, 两组患者膝关节周径、WOMAC评分和VAS评分均显著减少 ( $P<0.05$ ), 综合有效率均显著增加 ( $P<0.05$ )。治疗前两组间上述指标差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 但是, 治疗后12周, 用药组膝关节周径 [(36.6±2.8) mm vs (37.4±2.9) mm,  $P<0.001$ ]、WOMAC评分 [(27.0±21.5) vs (46.5±28.9),  $P<0.001$ ]、VAS评分 [(3.0±2.4) vs (4.9±2.9),  $P<0.001$ ] 和综合有效率 (92.2% vs 60.4%,  $P<0.001$ ) 均显著优于对照组 ( $P<0.05$ )。随访期间患者症状加重率, 用药组为7.1%, 对照组为29.1%, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。超声检测方面, 治疗12周后, 用药组髌上囊积液深度 [(4.0±2.5) mm vs (4.9±2.7) mm,  $P<0.001$ ] 和髌上滑膜厚度 [(1.6±1.7) mm vs (1.9±1.8) mm,  $P<0.001$ ] 均显著小于对照组。检测方面, 治疗后12周, 用药组的CTX-II [(6.9±2.2) μg/L vs (8.2±4.0) μg/L,  $P=0.001$ ] 和IL-6 [(32.8±2.7) pg/ml vs (50.0±5.6) pg/ml,  $P<0.001$ ] 均显著低于对照组。[结论] 此滑膜炎颗粒可以减轻膝关节骨关节炎的关节肿胀和疼痛, 改善运动功能障碍, 不良反应少, 安全性好。

**关键词:** 膝关节, 骨关节炎, 滑膜炎颗粒, 临床试验

**中图分类号:** R681.57      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2023) 15-1380-06

**A clinical trial of Huamoyan granules for treating knee osteoarthritis // ZHANG Xiao-yang, WANG Jian-zhao, SHAO De-cheng, HUANG Xiao-dan, XIAO Xiang-ling, CHEN Bai-cheng. The Third Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China**

**Abstract: [Objective]** To evaluate the clinical efficacy and safety of Huamoyan granules in the treatment of knee osteoarthritis. **[Methods]** A total of 467 patients with unilateral osteoarthritis were included in this study and randomly divided into two groups. Among them, 350 patients in the trial group were given Huamoyan granules orally 1 bag/time and 3 times/day, which contained 13 medicinal herbs including Prunella, Ligustrum, Herba leaf, Astragalus, tetrandrhexis, Coix seed, Tuckahoe, loofah, Zeilan, Salvia miltiorrhiza, Angelica sinensis, Achyrantes Herba Siegesbeckiae, while the 117 patients in the control group received the granule simulation agent orally 1 bag/time and 3 times/day, which was similar with the Huamoyan granules in appearance, character and odor without any active ingredients. The treatment course was lasted for 24 weeks in both groups, and the clinical, ultrasonic and blood test data were compared between the two groups. **[Results]** The adverse reaction rate during the treatment was 2.0% in the trial group, while 2.6% in the control group, which was not statistically significant ( $P>0.05$ ). The knee circumference, WOMAC score and VAS score for pain decreased significantly ( $P<0.05$ ), while the comprehensive effective rates were significantly increased in both groups over time ( $P<0.05$ ). Although there were no significant differences in the abovesaid items between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ), the trial group proved significantly superior to the control group in terms of knee circumference [(36.6±2.8) mm vs (37.4±2.9) mm,  $P<0.001$ ], WOMAC score [(27.0±21.5) vs (46.5±28.9),  $P<0.001$ ] and VAS score [(3.0±2.4) vs (4.9±2.9),  $P<0.001$ ] and comprehensive efficiency (92.2% vs 60.4%,  $P<0.001$ ) 12 weeks after treatment. During the follow-up period, the rate of symptom aggravation was 7.1% in the trial group, whereas 29.1% in the control group, which was statistically significant ( $P<0.05$ ). Regarding ultrasound, the trial group was significantly better than the control group in terms of depth of effusion in suprapatellar bursae [(4.0±2.5) mm vs (4.9±2.7) mm,  $P<0.001$ ] and suprapatellar synovial thickness [(1.6±1.7) mm vs (1.9±1.8) mm,  $P<0.001$ ] 12 weeks after treatment. As results of blood test, the trial group also proved significantly superior to the control group in CTX-II [(6.9±2.2) μg/L vs (8.2±4.0) μg/L,  $P=$

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2023.15.07

**作者简介:** 张晓阳, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 膝、髌、肩等关节的损伤与退行性病变的诊断及治疗, (电话) 18533112823, (电子信箱) zhangxy722@hotmail.com

\* **通信作者:** 陈百成, (电话) 13313012818, (电子信箱) chenbch2001@sohu.com

0.001] and IL-6 [(32.8±2.7) pg/ml vs (50.0±5.6) pg/ml,  $P<0.001$ ] 12 weeks after treatment. [Conclusion] This Huamoyan granule does relieve the joint swelling and pain of knee osteoarthritis, improve the motor dysfunction with less adverse reactions, while good safety.

**Key words:** knee joint, osteoarthritis, Huamoyan granules, clinical trial

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的慢性退行性病变导致的关节炎症<sup>[1]</sup>。膝关节骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是骨关节炎中发病率最高的一种, 据统计, 约有 1/3 的老年人会罹患此病, 并且发病人数在不断增加<sup>[2]</sup>, 临床表现以膝关节的疼痛、肿胀、变形及功能障碍为主<sup>[3]</sup>。目前临床上的 KOA 治疗仍以改善症状为主, 缺乏根治 OA 的有效方法<sup>[4]</sup>, 尤其是没有能够影响关节结构的干预措施<sup>[5]</sup>。在我国, 中医药及其相关治疗方法也是治疗关节炎的重要手段<sup>[6]</sup>, 中医认为, 膝骨关节炎属于中医学“膝痹”, 其核心病机为“本虚标实”和“本痿标痹”<sup>[7, 8]</sup>, 中医治疗 KOA 以“急则治标, 缓则治本”为基本治疗原则, 用舒筋活血、温经祛寒、通络止痛等法治标, 以多用补益肝肾、强筋健骨、益气养血等法治本<sup>[8]</sup>。

值得注意的是, 有相当一部分骨关节炎患者会出现关节肿胀、疼痛、积液等滑膜炎的临床表现。西医治疗一般包括限制活动量、口服非甾体类抗炎药物、必要时穿刺抽取积液等治疗。中医治疗以活血行气、利水消肿、通利关节为主, 目前临床中用来治疗膝关节滑膜炎的中草药制剂较多, 且多为外用贴剂, 口服药多为中药汤剂, 但汤剂存在制作和服用方面的局限性。滑膜炎颗粒是将中药治疗特色与现代工艺相结合的药物, 具有清热利湿, 活血通络的作用, 可以改善 KOA 症状<sup>[9-11]</sup>。本研究根据《药品注册管理办法》、《药物临床试验质量管理规范》、《中药新药临床研究指导原则》(2002 版) 等, 结合滑膜炎颗粒的功能主治、相关临床研究结果拟定, 目的是评价滑膜炎颗粒治疗膝关节骨关节炎的有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 符合膝关节骨关节炎诊断标准; (2) 膝关节影像学检查提示有关节积液和/或滑膜炎症; (3) 年龄≥40 岁, 性别不限; (4) 同意参加本临床试验并自愿签署知情同意书。

排除标准: (1) 膝关节骨关节炎 Kellgren-Lawrence X 线分级 IV 级患者; (2) 类风湿关节炎、创伤性关节炎、痛风性关节炎、结核或变态反应性关节

炎; (3) 合并感染、骨折、脱位、韧带断裂、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、血友病性关节炎等可引起关节疼痛、肿胀及功能障碍的疾病; (4) 合并心、肝、肾、造血系统等重要器官和系统严重原发性疾病; ALT、AST>正常值上限 1.5 倍, Cr>133 μmol/L; (5) 关节疼痛程度评价任一项 VAS 评分≥7 分; (6) 有药物滥用史、酗酒史或精神病史; (7) 妊娠、哺乳期及近期有生育计划的女性; (8) 对本试验药已知成分过敏及过敏体质; (9) 入选前 3 个月内参加过其他临床试验。

### 1.2 一般资料

本研究为前瞻性研究, 共 467 例患者符合上述标准, 纳入本研究。按照中心分层随机方法, 分为用药组 350 例, 对照组 117 例。本试验于 2017 年 4 月—2021 年 11 月由河北医科大学第三医院、哈励逊国际和平医院、石家庄市第三医院等 22 个试验中心协同完成。研究方案经过河北医科大学第三医院医学伦理委员会的审批, 所有受试者均自愿参加并签署书面知情同意书。

两组患者的一般资料见表 1, 患者在性别、年龄、体重、WOMAC 量表评分等基线方面的分布均衡, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 1 两组患者治疗前一般资料与比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups before treatment

指标	用药组 (n=350)	对照组 (n=117)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	59.2±8.1	58.7±8.2	0.577
性别 (例, 男/女)	69/281	17/100	0.210
体重 (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	65.9±10.1	67.5±10.1	0.126
侧别 (例, 左侧/右侧)	164/186	58/59	0.611
WOMAC 量表总分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	66.4±27.0	66.9±25.8	0.863

### 1.3 治疗方法

用药组: 口服滑膜炎颗粒, 由夏枯草、女贞子、功劳叶、黄芪、防己、薏苡仁、土茯苓、丝瓜络、泽兰、丹参、当归、川牛膝、豨莶草 13 味药组成; 1 袋/次, 3 次/d。

对照组: 滑膜炎颗粒模拟剂口服, 1 袋/次, 3 次/d。疗程均为 24 周。滑膜炎颗粒模拟剂的外观、性状、气味与滑膜炎颗粒基本一致, 不含任何有效成份。

解救用药 (临时止痛药) 为布洛芬胶囊, 1 粒/次。用药条件: 关节疼痛难忍 (VAS 评分≥7 分, 影

响睡眠时)。

### 1.4 评价指标

观察试验过程不良事件和不良反应情况。采用软尺经髌骨中点测量膝部周径反映膝关节肿胀程度，采用 WOMAC 量表总评分和膝关节疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 评价临床效果。综合疗效判定标准参考《中药新药临床研究指导原则》(2002 版)，治愈为肿胀疼痛消失，关节活动正常；好转为肿胀疼痛程度降低，关节活动功能改善；总有效率=治愈率+好转率。

超声检查髌上囊积液及滑膜厚度情况。检测外周血液白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、II 型胶原羧基端端肽 (C-terminal crosslinking telopeptide of type II collagen, CTX-II)。

### 1.5 统计学方法

采用 SAS 9.1.3 统计学软件进行数据处理；计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述。资料呈正态分布时，两组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内两时间点比较采用配对 *T* 检验或单因素方差分析；资料呈非正态分布时，采用秩和检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。等级资料两组比较采用 Mann-whitney *U* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床结果

两组患者临床结果评估资料见表 2。试验过程中，用药组不良反应发生 7 例，发生率为 2.0%；包括腹部不适 3 例 (0.9%)，胃肠气胀 1 例 (0.3%)，腹胀 1 例 (0.3%)，腹泻 2 例 (0.6%)。对照组不良反应发生 3 例，发生率 2.6%；包括腹泻 2 例 (1.7%)，上腹痛 1 例 (0.9%)。不良反应均未予特殊处理或停药对症治疗好转或消失，两组间不良反应发生率的差异无统计学意义 (*P*>0.05)。两组均未发生死亡等严重不良事件。

随时间推移，两组患者膝关节周径、WOMAC 评分和 VAS 评分均显著减少 (*P*<0.05)，综合有效率均显著增加 (*P*<0.05)。治疗前两组间膝关节周径、WOMAC 评分和 VAS 评分的差异均无统计学意义 (*P*>0.05)，但是用药组在治疗后 8 周和 12 周的膝关节周径和 VAS 评分，以及治疗后 4~12 周的 WOMAC 评分均显著优于对照组 (*P*<0.05)。治疗后 4~12 周，治疗组的综合有效率均显著高于对照组 (*P*<0.05)。

随访期间患者症状加重率，用药组为 7.1%，对照组为 29.1%，差异有统计学意义 (*P*<0.05)。

表 2 两组患者临床资料与比较  
Table 2 Comparison of clinical data between the two groups

指标	时间点	用药组 (n=350)	对照组 (n=117)	<i>P</i> 值
不良反应 [例 (%)]		7 (2.0)	3 (2.6)	0.997
膝关节周径 (mm, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前	37.7±3.2	38.1±3.0	0.471
	治疗 4 周	37.3±3.0	37.8±3.0	0.064
	治疗 8 周	36.9±2.7	37.7±3.1	<b>0.004</b>
	治疗 12 周	36.6±2.8	37.4±2.9	<b>&lt;0.001</b>
	<i>P</i> 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
WOMAC 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前	66.4±27.0	66.9±25.8	0.863
	治疗 4 周	49.7±24.8	56.2±28.8	<b>0.011</b>
	治疗 8 周	37.7±23.5	51.8±27.4	<b>&lt;0.001</b>
	治疗 12 周	27.0±21.5	46.5±28.9	<b>&lt;0.001</b>
	<i>P</i> 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
膝痛 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	治疗前	7.1±2.7	7.2±3.0	0.613
	治疗 4 周	5.6±2.8	6.1±3.2	0.078
	治疗 8 周	4.1±2.2	6.2±3.2	<b>&lt;0.001</b>
	治疗 12 周	3.0±2.4	4.9±2.9	<b>&lt;0.001</b>
	<i>P</i> 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
综合有效 [例 (%)]	治疗 4 周	295 (84.3)	74 (63.3)	<b>&lt;0.001</b>
	治疗 8 周	293 (86.9)	62 (54.9)	<b>&lt;0.001</b>
	治疗 12 周	309 (92.2)	67 (60.4)	<b>&lt;0.001</b>
	<i>P</i> 值	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
随访期症状加重 (例, 否/是)		310/25	76/34	<b>&lt;0.001</b>

## 2.2 超声检测结果

两组患者膝关节超声检查结果见表 3。与治疗前相比,治疗 12 周后用药组髌上囊积液深度和髌上滑膜厚度均显著减少 ( $P<0.05$ ),而对照组的髌上囊积液深度和髌上滑膜厚度均无显著变化 ( $P>0.05$ )。治疗前两组间髌上囊积液深度和髌上滑膜厚度的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),治疗 12 周后,用药组在髌上囊积液深度和髌上滑膜厚度均显著小于对照组 ( $P<0.05$ )。

表 3 两组患者超声检查资料 ( $\bar{x}\pm s$ ) 与比较

Table 3 Comparison of ultrasound data between the two groups

指标	时间点	用药组 (n=350)	对照组 (n=117)	P 值
髌上囊积液深度 (mm)	治疗前	6.4±5.5	5.6±5.8	0.167
	治疗 12 周	4.0±2.5	4.9±2.7	<0.001
	P 值	<0.001	0.054	
髌上滑膜厚度 (mm)	治疗前	2.2±1.0	2.1±1.4	0.076
	治疗 12 周	1.6±1.7	1.9±1.8	<0.001
	P 值	<0.001	0.060	

## 2.3 血液检测结果

血液检测结果见表 4。与治疗前相比,治疗后 12 周用药组的 CTX-II 和 IL-6 均显著下降 ( $P<0.05$ ),而对照组的 CTX-II 和 IL-6 均显著升高 ( $P<0.05$ )。治疗前两组间的 CTX-II 和 IL-6 的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗后 12 周,用药组的 CTX-II 和 IL-6 均显著低于对照组 ( $P<0.05$ )。

表 4 两组患者检验资料 ( $\bar{x}\pm s$ ) 与比较

Table 4 Test data and comparison between the two groups

指标	时间点	用药组 (n=350)	对照组 (n=117)	P 值
CTX-II ( $\mu\text{g/L}$ )	治疗前	8.0±4.2	7.1±3.2	0.153
	治疗 12 周	6.9±2.2	8.2±4.0	<0.001
	P 值	0.004	0.027	
IL-6 (pg/ml)	治疗前	41.7±5.5	42.1±9.5	0.290
	治疗 12 周	32.8±2.7	50.0±5.6	<0.001
	P 值	0.002	<0.001	

## 3 讨论

KOA 患者常见的症状体征为关节肿胀、疼痛、功能受限等,严重者甚至会引致致残和丧失劳动力,近年来越来越多的研究发现,滑膜炎在 OA 的发生发展当中起着重要的作用通过,提示通过改善滑膜病变治疗 OA 是可能的<sup>[12]</sup>。滑膜炎颗粒由夏枯

草、女贞子、功劳叶、黄芪、防己、薏苡仁、土茯苓、丝瓜络、泽兰、丹参、当归、川牛膝、豨莶草 13 味药组成,功能主治清热利湿、活血通络,用于急、慢性滑膜炎及膝关节术后的患者。方中,夏枯草、薏苡仁、防己、泽兰、黄芪可促进积液的吸收;土茯苓、丝瓜络可改善关节的活动度;川牛膝、丹参、当归可以消肿止痛;女贞子、功劳叶可以强壮关节。本研究中滑膜炎颗粒使用 4、8、12 周后, KOA 患者的 WOMAC 量表总评分、VAS 疼痛程度均较用药前有明显改善,表明滑膜炎颗粒可以减轻疼痛,并明显改善关节功能。超声显示用药组的膝关节髌上囊积液深度和髌上滑膜厚度均显著优于对照组,表明滑膜炎颗粒可以有效促进关节积液吸收、减轻关节肿胀、改善滑膜增厚。用药 4、8、12 周的总有效率用药组均显著高于对照组,随访 24 周后,滑膜炎复发率用药组显著低于对照组,表明滑膜炎颗粒不仅可以有效治疗 KOA,改善关节症状和功能,还能有效减低滑膜炎的复发。

目前接受较广的观点是, KOA 的病理基础是关节软骨退变,进而引起软骨下骨硬化、骨囊肿及骨赘形成、滑膜炎、关节囊及周围软组织平衡紊乱等病理改变<sup>[13]</sup>,有越来越多证据表明 KOA 是一种低度炎性关节疾病<sup>[14]</sup>, KOA 患者关节液、软骨组织及血浆中的炎性因子表达显著增高<sup>[15-17]</sup>。炎症可以导致软骨细胞合成和分解代谢失衡,引起软骨细胞凋亡<sup>[18]</sup>。有研究表明白细胞介素-1 (interleukin 1, IL-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 等炎症因子在 KOA 患者软骨组织、关节液及滑膜组织中具有不同程度的高表达, IL-6 在血浆中的表达水平随着 KOA 的 Kellgren-Lawrence 分级的进展而逐渐升高<sup>[19-22]</sup>。IL-6 能使免疫细胞增殖分化,从而导致持续的炎症反应<sup>[23]</sup>。本研究中,用药组持续治疗 12 周后, IL-6 较治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ),提示滑膜炎颗粒可下调 KOA 患者的 IL-6 水平,有抑制炎症的作用。有研究表明 KOA 患者的关节炎症会抑制软骨细胞合成 II 型胶原,造成关节软骨表面缺损、软骨层变薄<sup>[24]</sup>。CTX-II 是关节软骨 II 胶原纤维的主要降解产物之一,其含量在 OA 患者中明显增高,并与滑膜炎程度呈正相关<sup>[25, 26]</sup>,本试验用药组治疗 12 周后,血清 CTX-II 较治疗前显著降低 ( $P<0.05$ ),对照组治疗前后无统计学差异,提示滑膜炎颗粒可抑制 KOA 患者软骨细胞外基质降解,且用药组治疗后滑膜厚度值较治疗前明显减少,提示滑膜炎颗粒可减

轻关节软骨损伤。

本研究显示滑膜炎颗粒在治疗急、慢性膝关节炎方面，可以有效减轻膝关节炎患者的关节肿胀及疼痛，明显改善运动功能障碍，不仅促进膝关节炎患者关节积液的吸收，抑制炎症，改善滑膜增厚，还可减低骨关节炎患者滑膜炎复发率。因此，滑膜炎颗粒治疗膝关节炎临床疗效确切，安全性好，值得在临床上推广使用。

### 参考文献

- [1] Russo S, Landi S, Landa P. Management of knee osteoarthritis in Italy: a cost-utility analysis of platelet-rich-plasma dedicated kit versus hyaluronic acid for the intra-articular treatment of knee OA [J]. SSRN Electr J, 2017. DOI:10.2139/ssrn.3022733.
- [2] 帖小佳, 郑如庚, 赵梦, 等. 中国中老年人膝关节炎患病率的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22 (4): 650-656. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0105.
- Zhan XJ, Zheng RG, Zhao M, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in the middle-aged and elderly in China: a Meta-analysis [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2018, 22 (4): 650-656. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0105.
- [3] 《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. DOI:10.7661/j.cjim.20210225.104. 《Guidelines for Clinical Application of Chinese Patent Medicine in the Treatment of Dominant Diseases》Standardization Project Group. Guidelines for Clinical application of Chinese patent medicine in the treatment of knee osteoarthritis (2020) [J]. Chin J Integr Med, 2021, 41 (5): 522-533. DOI:10.7661/j.cjim.20210225.104.
- [4] Dembic Z, Sestan B, Mihelic R, et al. Emerging pathways and promising agents with possible disease modifying effect in osteoarthritis treatment [J]. Curr Drug Targets, 2014, 15 (6): 635-661. DOI:10.2174/1389450115666140306153115.
- [5] McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317 (19): 1967-1975. DOI:10.1001/jama.2017.5283.
- [6] 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. DOI:10.1142/S0192415X16500373.
- [7] 王雷, 周明旺, 王晓萍, 等. 李盛华基于“肾虚邪侵”辨治膝骨关节炎撷菁 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (2): 825-827. Wang L, Zhou MW, Wang XP, et al. LI Sheng-hua's experience in treating knee osteoarthritis based on 'kidney deficiency and pathogenic invasion' [J]. Chin J Trad Chin Medi Pharm, 2022, 37 (2): 825-827.
- [8] 许学猛, 刘文刚, 许树柴, 等. 膝关节炎 (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. DOI:10.3969/j.issn.1006.
- Xu XM, Liu WG, Xu SC, et al. Clinical practice guidelines for knee osteoarthritis in integrated traditional Chinese and western medicine [J]. J Pract Med, 2021, 37 (22): 2827-2833. DOI:10.3969/j.issn.1006.
- [9] 郑昱新, 詹红生, 莫文, 等. 滑膜炎颗粒治疗膝关节炎滑膜炎湿热阻络证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究 [J]. 中医正骨, 2015, 27 (12): 29-36. Zheng YX, Zhan HS, Mo W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, clinical trial of Huamoyan Keli for treatment of gonarthromeningitis with dampness-heat block collaterals syndrome [J]. J Trad Chin Orthop Traumatol, 2015, 27 (12): 29-36.
- [10] 陈百成, 王飞, 孙然, 等. 滑膜炎颗粒治疗急、慢性膝关节炎的临床疗效观察 [J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7 (3): 226-230. DOI:10.3969/j.issn.1674-1439.2014.03-011. Chen BC, Wang F, Sun R, et al. Clinical efficacy of Hua-mo-yan granule in treating acute and chronic knee synovitis [J]. Chin J Bone Joint Surg, 2014, 7 (3): 226-230. DOI:10.3969/j.issn.1674-1439.2014.03-011.
- [11] 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. DOI:10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.02.024. Zhang YT, Liang H. Clinical study of Huamoyan Keli in the treatment of knee reactive arthritis with dampness and heat blocking collaterals [J]. Guiding J Trad Chin Med Pharmacol, 2019, 25 (2): 92-94. DOI:10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2019.02.024.
- [12] 江攀, 李大鹏, 毛良浩, 等. 滑膜在骨关节炎发病机制及治疗中的作用 [J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28 (5): 430-434. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2020.05.10. Jiang P, Li DP, Mao LH, et al. Roles of synovium in pathogenesis and treatment of osteoarthritis [J]. Orthop J Chin, 2020, 28 (5): 430-434. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2020.05.10.
- [13] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (6): 1697-1707. DOI:10.1002/art.34453.
- [14] Robinson WH, Lepus CM, Qian W, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nature Rev Rheumatol, 2016, 12 (10): 580. DOI:10.1038/nrrheum.2016.136.
- [15] Zhang Q, Yin ZS, Zhang FW, et al. CTHRC1 mediates IL-1 $\beta$ -induced apoptosis in chondrocytes via JNK1/2 signaling [J]. Int J Molecular Med, 2018, 41 (4): 2270-2278. DOI:10.3892/ijmm.2018.3403.
- [16] Weng LH, Wang CJ. Inflammation induction of Dickkopf-1 mediates chondrocyte apoptosis in osteoarthritic joint [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17 (7): 933-943. DOI:10.1016/j.joca.2008.12.008.
- [17] Sun HY, Hu KZ, Yin ZS. Inhibition of the p38-MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocyte [J]. Cytokine, 2017, 90 (2): 135-143. DOI:10.1016/j.cyto.2016.11.002.

- [18] 黄威, 尹宗生. 炎症与骨关节炎软骨退变 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (5) : 448-452. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.  
Huang W, Yin ZS. Inflammation and cartilage degeneration in osteoarthritis [J]. Orthop J Chin, 2019, 27 (5) : 448-452. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.05.14.
- [19] Farahat MN, Yanni G, Poston R, et al. Cytokine expression in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. Ann Rheumatic Dis, 1993, 52 (12) : 870-875. DOI: 10.1136/ard.52.12.870.
- [20] Melchiorri C, Meliconi R, Frizziero L, et al. Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxide synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis [J]. Arthritis Rheumatism, 1998, 41 (12) : 2165. DOI:10.1002/1529-0131 (199812)41:123.0.CO;2-O.
- [21] Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E (2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2002, 10 (6) : 491-500. DOI:10.1053/joca.2002.0528.
- [22] Livshits G, Zhai G, Hart DJ, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford Study [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60 (7) : 2037-2045. DOI:10.1002/art.24598.
- [23] 孔颖, 王国栋, 孟纯阳. 膝关节骨性关节炎血清炎症因子与血管生成因子的关系 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (10) : 916-920. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.11.  
Kong Y, Wang GD, Meng CY. Relationship between serum inflammatory factors and angiogenesis factors in knee osteoarthritis [J]. Orthop J Chin, 2019, 27 (10) : 916-920. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.10.11.
- [24] 钟培瑞, 周君, 廖源, 等. 帕瑞昔布对膝关节炎大鼠关节软骨及软骨下骨的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27 (15) : 1404-1409. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.15.13.  
Zhong PR, Zhou J, Liao Y, et al. Effect of parecoxib on articular cartilage and subchondral bone in the rat model of knee osteoarthritis [J]. Orthop J Chin, 2019, 27 (15) : 1404-1409. DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2019.15.13.
- [25] 李贵斌, 刘军, 吴歌, 等. II型胶原 C 端肽诊断膝关节炎的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37 (7) : 1735-1736. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.072.  
Li GB, Liu J, Wu G, et al. Value of C-telopeptide of type II collagen in the diagnosis of knee osteoarthritis [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37 (7) : 1735-1736. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.07.072.
- [26] 李正南, 卫小春, 张志强, 等. 膝关节液中生物学标记物 II 型胶原羧基端肽的检测及临床意义 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2008, 2 (2) : 45-49. DOI: 10.3969/j.issn.1674-134X.2008.02.014.  
Li ZN, Wei XC, Zhang ZQ, et al. Measurement and clinical significance of CTX-II level in synovial fluid of the knee [J]. Chin J Surg (Electronic version), 2008, 2 (2) : 45-49. DOI:10.3969/j.issn.1674-134X.2008.02.014.

(收稿:2023-04-25 修回:2023-07-07)

(同行评议专家: 步建立 李西成 于晓光)

(本文编辑: 郭秀婷)