麝香活血化瘀膏治疗膝骨关节炎的临床效果观察

杭明辉[1,2]，林 越[3]，邵渝博[1,2]，汪敏杰[1]，张 霆[3]，徐 浩[1]*
（1. 上海中医药大学附属龙华医院脊柱病研究所，上海 200032；2. 上海中医药大学附属龙华医院推拿科，上海 200032；
3. 上海中医药大学附属龙华医院骨伤科，上海 200032）

摘要：目的 评价麝香活血化瘀膏治疗膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）的效果及安全性。**方法** 选取2020年9月至2022年12月于全国11个医院骨伤科门诊就诊的KOA患者1 600例，按3∶1比例将其随机分为研究组（n = 1 200，麝香活血化瘀膏治疗）和对照组（n = 400，双氯芬酸二乙胺乳胶剂治疗），两组疗程均为14 d。比较两组西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario and McMaster universities arthritis index，WOMAC）评分、视觉模拟疼痛评分（visual analogue scale，VAS）、中医证候积分量表及膝关节肿胀量表评分等，并观察不良反应发生情况。**结果** 研究组治疗总有效率高于对照组（86.75% *vs* 76.50%，P < 0.05）。两组WOMAC评分、VAS、中医证候积分量表及膝关节肿胀量表评分较前均明显改善，且研究组中医证候积分量表及膝关节肿胀量表评分改善程度优于对照组（P < 0.05）。治疗期间，两组均未出现药物中毒或肝肾功能损伤等不良反应。**结论** 麝香活血化瘀膏能有效改善KOA患者临床症状，效果确切且安全性高。

关键词：麝香活血化瘀膏；膝骨关节炎；外治法
中图分类号：R246.9；R684.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)09-0950-007
引用：杭明辉, 林越, 邵渝博, 等. 麝香活血化瘀膏治疗膝骨关节炎的临床效果观察[J]. 世界临床药物, 2024, 45(9): 950-956.
DOI：10.13683/j.wph.2024.09.009

Observation on clinical effect of muscovite-infused blood circulation and blood stasis ointment on knee osteoarthritis

HANG Minghui[1,2], LIN Yue[3], SHAO Yubo[1,2], WANG Minjie[1], ZHANG Ting[3], XU Hao[1]*
(*1. Institute of Spinal Disease, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;
2. Department of Massage, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;
3. Department of Orthopedics, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of muscovite-infused blood circulation and blood stasis ointment in the treatment of knee osteoarthritis(KOA). ***Methods*** A total of 1 600 KOA patients treated in orthopedics and traumatology departments of 11 hospitals across the country from September 2020 to December 2022 were selected and randomly divided into experimental group(n=1 200, treated with muscovite-infused blood circulation and blood stasis ointment) and control group (n=400, treated with diclofenac diethylamine emulgel) according to a ratio of 3∶1. The course of treatment in both groups was 14 days. Western Ontario and McMaster universities arthritis index(WOMAC) score, visual analogue scale(VAS), traditional Chinese medicine(TCM) syndrome score scale and knee swelling scale score, etc., and the occurrence of adverse reactions were observed in both groups. ***Results*** The total effective rate of the experimental group was higher than that of the control group(86.75% *vs* 76.50%, P<0.05). The scores of WOMAC, VAS, TCM syndrome score scale and knee swelling scale in both groups were significantly improved, and the improvement of TCM syndrome score scale and knee swelling scale in the experimental group were better than those in the control

收稿日期：2024-05-18
作者简介：杭明辉，住院医师，博士，研究方向：中医药防治膝骨性关节炎临床研究。
通信作者：徐浩，副研究员，博士，研究方向：中医药防治慢性筋骨病基础与临床研究。

group（$P<0.05$）. During the treatment period, there were no adverse reactions such as drug poisoning or liver and kidney function injury in both groups. ***Conclusion*** Muscovite-infused blood circulation and blood stasis ointment can effectively improve the clinical symptoms of KOA patients, with accurate effect and high safety.

Key words: muscovite-infused blood circulation and blood stasis ointment; knee osteoarthritis; external treatment

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是一种多病因的慢性致残性疾病，是膝关节疼痛的主要原因，目前全球患者约有 6.54 亿例[1]。KOA 临床表现为膝关节疼痛、关节畸形及活动受限，残疾率高，影响患者生活质量，增加家庭和社会经济负担[2—3]。我国 KOA 整体患病率为 18%，女性患病高于男性，且不同地域、不同年龄段患病率有所区别[4]。随着人口老龄化趋势加重，KOA 发病率呈上升趋势[5]。

目前，KOA 暂无明确治疗药物，临床治疗原则主要为控制炎症、缓解疼痛及延缓疾病进展，终末期予手术治疗[6—7]。因此，为 KOA 患者寻找更多安全、有效、方便的治疗方案尤为重要。中医药在 KOA 治疗中具有独特优势[5]，中药外用治疗 KOA 操作便捷、疗效确切且安全性较佳。其中，麝香活血化瘀膏具有活血化瘀、消肿止痛之效，可有效缓解 KOA 患者关节肿胀[8—9]，但目前尚缺乏有效的循证医学证据支持麝香活血化瘀膏对 KOA 的确切作用。由此，现拟开展随机、对照、多中心研究，对麝香活血化瘀膏治疗 KOA 的疗效及安全性进行客观评价，旨在为临床用药提供一定参考，报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 9 月至 2023 年 12 月在上海中医药大学附属龙华医院、上海市中医医院、上海市光华中西医结合医院、北京中医药大学东直门医院等 11 家医院骨伤科门诊就诊的符合本研究纳排标准的 KOA 患者 1 600 例为研究对象。本研究获 11 家医院伦理委员会审批，组长单位上海中医药大学附属龙华医院的伦理批号为 2021LCSY102。

1.1.1 样本量计算

使用 GPower3.1 软件，以西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数（Western Ontario and McMaster universities arthritis index，WOMAC）评分为主要疗效指标，设研究组 WOMAC 评分为（7.0±7.9）分，对照组（9.0±8.2）分，Ⅰ类错误 $\alpha = 0.025$，Ⅱ类错误 $\beta = 0.1$，参考文献[10]采用非劣效界限值为 $\Delta = 0.57$，按照研究组和对照组 3 ∶ 1 设计，计算得入组病例数为 $n \approx 116$，考虑 20% 失访率和中心效应，拟招募研究组 1 200 例，对照组 400 例，合计 1 600 例。

1.1.2 诊断标准

根据 1995 年美国风湿病学会推荐的 KOA 临床诊断标准[11]：①近 1 个月内大多时间有膝痛。②X 线片示有骨赘形成。③关节液检查符合骨性关节炎。④≥ 40 岁。⑤晨僵≤ 30 min。⑥有骨摩擦音。满足上述①②或①③⑤⑥或①④⑤⑥，可诊断为 KOA。

病情分级标准利用 Kellgren-Lawrance（K-L）X 线分级[12]，该标准分为 0 ～Ⅳ级、共 5 个等级：0 级为正常；Ⅰ级为未见显著狭窄，怀疑有增生；Ⅱ级：骨赘较多，关节腔略窄，但有明显骨赘；Ⅲ级及以上有中量骨赘，关节腔狭窄程度更明显，软骨下骨质硬化程度更轻，但幅度更小；Ⅳ级：有大量骨赘，并蔓延至软骨表面，关节间隙狭窄，变化非常显著，关节肥大，变形显著。

1.1.3 纳排标准

纳入标准：①符合 KOA 西医诊断标准的门诊患者。② 50 ～ 75 岁。③ K-L 分级标准Ⅰ～Ⅲ级。④至少 6 个月的膝关节疼痛，且膝关节 7 d 内视觉

模拟疼痛评分（visual analogue scale，VAS）大于 40 分。⑤ Lysholm 肿胀评分≤ 6 分。⑥前 4 周未口服、肌肉注射、关节注射或软组织注射糖皮质激素。⑦签署知情同意书，并保证依从性。

排除标准：①前 6 个月内该部位有创伤或行外科手术，或该部位有 3 次及以上创伤或外科手术史。②并发症影响到关节，如梅毒性神经病、褐黄病、牛皮癣等。③合并心血管、脑血管、肝、肾与造血系统等严重原发性疾病、严重糖尿病及精神疾病。④合并感染性疾病或恶性肿瘤。⑤关节间隙显著狭窄，或关节间形成骨桥连接而呈骨性强直，以及有明显膝关节内外翻畸形及患肢有血管神经损伤史者及 K-L 分级Ⅳ级、具有膝关节置换指征。⑥腰椎管狭窄症、强直性脊柱炎等，或风湿性关节炎、类风湿性关节炎，类风湿因子阳性者及抗“O”检查异常者。⑦妊娠期、哺乳期。⑧过敏体质，或对本药已知成分过敏，或对同类药物过敏。⑨长期服用其他相关治疗药物，不能立即停药者，或入组前 3 个月内曾参加或正在参加其他临床研究者。

1.2 分组方法

本研究共招募 1 600 例受试者，共 11 家中心参加，采用竞争入组方式进行。为防止数据偏移，规定每家中心纳入有效病例不低于 90 例。采用分层区段随机化方法，借助 SAS9.1 统计软件编程，给定种子数和区段长度，将研究组和对照组的 1 600 例受试者按 3 ∶ 1 比例进行随机分组安排。编程过程设定的种子数和区段长度等参数记录于盲底。数据收录与统计由各自不同的人负责，随访者和数据分析人员均不知道分组及具体操作流程。另外数据采集、保存和分析由经培训的专人负责，治疗操作者不参与此项工作。最后研究组分得 1 200 例，对照组 400 例。

1.3 治疗方法

研究组予麝香活血化瘀膏外敷（贵州联盛药业有限公司，210602），依据痛点贴于患处，1 次 1 贴，每贴不超过 48 h；对照组予双氯芬酸二乙胺乳胶剂外用（中美天津史克制药有限公司，X64C），将乳胶剂适量、均匀地外涂于膝关节膝眼和痛点，涂抹至完全吸收，剂量统一为 1 cm 药段，一日 3 次。两组均以每 7 d 为 1 个治疗周期，共治疗 2 个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 主要结局指标

WOMAC 评分。在访视时间点（基线）、用药后 D7、D14 各访视 1 次，共 3 次。参考《中药新药临床研究指导原则（试行）》[13] 疗效判定标准：临床治愈：主要症状消失，膝关节无明显疼痛，无肿胀，不影响生活及工作，WOMAC 积分值减少≥ 95%；显效：主要症状明显改善，能正常工作和生活，持续步行超过 500 米可诱发疼痛者，WOMAC 积分值减少≥ 70% 且＜ 95%；有效：主要症状有所缓解，膝关节疼痛有所好转，肿胀减轻，活动有一定影响，步行 500 m 内即诱发疼痛，WOMAC 积分值减少≥ 30% 且＜ 70%；无效：主要症状无明显改善，甚至加重，WOMAC 积分值减少＜ 30%。总有效率＝治愈率＋显效率＋有效率。

1.4.2 次要结局指标

VAS、中医证候积分量表及膝关节肿胀量表评分。在访视时间点（基线）、用药后 D7、D14 各访视 1 次，共 3 次。安全性评价、药物不良反应在基线及每个治疗周期完成后观察记录 1 次。

1.4.2.1 VAS

测量：横线一端为 0，表示无痛；另一端为 10，表示剧痛；中间部分表示不同程度疼痛。让患者根据自我感觉（过去 24 h 内多数情况下）在横线上划在相应数字上打“×”，并填写具体数值，表示疼痛程度。

1.4.2.2 中医证候积分量表

参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》[13]，采用中医证候评分表进行评分。治疗前后分别记录，其中症状包括关节疼痛、关节肿胀、关节僵硬、关

节活动功能按照正常、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分关节冷痛、喜暖恶寒、关节灼热、关节酸软乏力、关节变形、头晕耳鸣、骨蒸烦热、面色无华、心悸气短、舌苔、脉象按照正常或有相关症状分别记 0 或 1 分，总计 21 分，积分越高表明症状越重

1.4.2.3 膝关节肿胀量表评分

根据关节肿胀程度、浮髌试验级别分级、关节液冲击试验根据正常、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。在关节液冲击试验过程中，若积液太多致不能将其从膝关节内侧挤出，可计 4 分，总分 10 分，分数越高说明肿胀程度越严重。

1.4.2.4 安全性指标

采用列表法对研究药品和对照药品组各项不良反应发生率、总发生率作对比，研究过程中观察一般生命体征，以及根据药品说明书观察可能出现的如丘疹、皮肤发红、水肿等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 来描述，非正态分布则采用中位数 M(P25，P75) 来描述。符合正态分布且方差齐条件的连续性变量采用两独立样本 t 检验，否则采用 Mann-Whitney U 检验。本研究中所有涉及多时间点结局指标均同时进行重复测量方差分析检验，采用 Bonferroni 法进行组别、时间比较。若不符合球形检验，则以 Greenhouse-Geisser 校正结果为准。计数资料以 n(%) 表示，比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

研究组中，男 358 例，女 842 例，年龄 50 ～ 75 岁；对照组中，男 122 例，女 278 例，年龄 50 ～ 75 岁。两组性别、年龄、WOMAC 评分等基线资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	研究组 (n=1 200)	对照组 (n=400)	F值	P值
年龄/岁	64.25±8.11	62.44±9.08	1.213	0.227
性别(男/女)/n(%)	358(29.83)/842(70.17)	122(30.50)/278(69.50)	0.063	0.801
WOMAC评分/分	88.56±15.49	87.4±16.00	1.265	0.205
VAS/分	6.20±1.42	6.21±1.38	−0.163	0.871
中医证候量表评分/分	6.70±2.65	6.69±3.53	0.079	0.936
肿胀量表评分/分	8.39±2.55	8.29±2.56	0.717	0.473

2.2 临床疗效比较

研究组治愈 257 例 (21.42%)，显效 337 例 (28.08%)，有效 447 例 (37.25%)，无效 159 例 (13.25%)，总有效 1 041 例 (86.75%)；对照组治愈 67 例 (16.75%)，显效 80 例 (20.00%)，有效 159 例 (39.75%)，无效 94 例 (23.50%)，总有效 306 例 (76.50%)。研究组治疗总有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($\chi^2=8.001$，$P<0.05$)。

2.3 WOMAC 评分比较

结果显示，时间主效应有统计学意义 ($F=29.292$，$P<0.05$)，表明两组 WOMAC 评分随时间推移而发生显著变化。治疗 14 d 行组间比较，组间 WOMAC 评分差异不显著 ($P>0.05$)，见表 2，其中经球形检验，$P<0.05$；$F_{交互}=0.736$，$P=0.479$；$F_{分组}=1.819$，$P=0.178$；$F_{时间}=29.292$，$P<0.001$。

表 2 两组 WOMAC 评分比较 $(\bar{x}\pm s$，单位：分)

Table 2 Comparison of WOMAC scores between the two groups $(\bar{x}\pm s$, unit: score)

组别	基线	治疗7 d	治疗14 d	F值	P值
研究组 (n=1 200)	88.56±15.49	85.64±15.54	83.64±15.58	60.601	<0.01
对照组 (n=400)	87.42±16.00	85.84±15.75	82.52±16.49	59.003	<0.01
F值	1.265	0.213	1.275	–	–
P值	0.205	0.831	0.202	–	–

2.4 VAS 比较

结果显示，两组间时间主效应差异显著 ($F=$

1 297.862，$P < 0.05$），表明两组 VAS 随时间推移而发生显著变化。治疗 14 d 行组间比较，两组间 VAS 差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3，其中经球形检验，$P < 0.05$；$F_{交互} = 0.020$，$P = 0.980$；$F_{分组} = 0.091$，$P = 0.763$；$F_{时间} = 1\ 297.862$，$P < 0.001$。

表 3 两组 VAS 比较（$\bar{x} \pm s$，单位：分）

Table 3 Comparison of VAS between the two groups（$\bar{x} \pm s$, unit: score）

分组	基线	治疗7 d	治疗14 d	*F*值	*P*值
研究组（n=1 200）	6.20±1.42	4.74±1.43	3.22±0.04	5.491	0.03
对照组（n=400）	6.21±1.38	4.74±1.36	3.25±0.07	5.532	0.03
*F*值	−0.163	0.041	0.312	–	–
*P*值	0.871	0.968	0.755	–	–

2.5 中医证候积分比较

结果显示，两组间时间主效应差异显著（$F = 31.936$，$P < 0.01$），表明两组中医证候积分会随时间推移而发生显著变化。治疗 14 d 后两组间中医证候积分差异显著（$P < 0.05$），表明两组均有明显疗效，且研究组中医证候评分改善程度优于对照组（$P < 0.001$），见表 4，其中经球形检验，$P < 0.05$；$F_{交互} = 29.958$，$P < 0.001$；$F_{分组} = 9.510$，$P = 0.002$；$F_{时间} = 31.936$，$P < 0.001$。

表 4 两组中医证候积分比较（$\bar{x} \pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome integral between the two groups（$\bar{x} \pm s$, unit: score）

分组	基线	治疗7 d	治疗14 d	*F*值	*P*值
研究组（n=1 200）	6.70±2.65	6.61±2.65	5.12±2.65	12.032	0.007
对照组（n=400）	6.69±3.53	6.20±3.34	6.44±3.43	45.527	0.005
*F*值	0.079	2.545	7.935	–	–
*P*值	0.936	0.435	<0.001	–	–

2.6 肿胀量表评分比较

结果显示，两组间时间主效应差异显著（$F = 243.601$，$P < 0.01$），组间主效应差异显著（$F = 45.48$，$P < 0.01$）。治疗 14 d 组间比较，两组间肿胀量表评分差异显著（$P < 0.01$），且研究组肿胀改善优于对照组，见表 5，其中经球形检验，$P < 0.05$；$F_{交互} = 45.477$，$P < 0.001$；$F_{分组} = 127.104$，$P < 0.001$；$F_{时间} = 234.601$，$P < 0.001$。

表 5 两组肿胀量表评分比较（$\bar{x} \pm s$，单位：分）

Table 5 Comparison of swelling scale scores between the two groups（$\bar{x} \pm s$, unit: score）

分组	基线	治疗7 d	治疗14 d	*F*值	*P*值
研究组（n=1 200）	8.40±2.55	6.59±2.59	5.09±2.65	7.020	0.020
对照组（n=400）	8.29±2.56	7.73±2.59	6.99±2.64	20.459	0.002
*F*值	0.718	7.592	12.432	–	–
*P*值	0.473	<0.01	<0.01	–	–

3 讨论

我国人口老龄化进展快速，KOA 是影响老年人群健康的主要疾病之一，关注其防治具有重要的学术探索价值[4—5]。KOA 可归类为祖国医学“痹证”和“骨痹”范畴，又称“鹤膝风”和“历节病”，其主要病机与肝肾亏虚、风寒湿等实邪阻滞经络有关。近年来，中医药尤其是中医外治法在 KOA 治疗中效果显著、费用低廉且不良反应较少[14—15]，包括针灸、中药熏洗及膏药贴敷等，其中膏药贴敷使用方便且无创，患者接受度更高。

本研究中，研究组临床有效率高于对照组（$P < 0.05$）；组间 WOMAC 评分、VAS 无显著差异，组间中医证候积分、肿胀量表评分差异显著（$P < 0.05$），表明两组均有明显疗效，且研究组优于对照组（$P < 0.05$）。基于此，得出麝香活血化瘀膏在减少关节肿胀、改善中医证候方面表现更优，可能因两种疗法作用机制不同。麝香活血化瘀膏中，麝香可镇痛、抗炎、抗氧化等[16]；三七中的邻苯二甲酸二丁酯可抑制破骨细胞及相关血管、神经生成，阻止 OA 进展[17]，可散瘀止血、消肿定痛，常被用

于骨关节炎、骨质疏松症及骨折等疾病的治疗；红花可通过抑制核因子 -κB 信号通路，改善软骨细胞基质降解和炎症状态，具有活血通经、散瘀止痛之效[18]；丹参中的活性化合物丹参酮具有显著抗血管生成特性，可有效抑制软骨下骨异常血管生成[19]，亦可阻止 OA 进展；血竭可能通过刺激毛细血管扩张，促进血液循环，并清除有害代谢产物，从而有效减少膝关节炎对软组织损害[20]。双氯芬酸二乙胺乳胶剂作为一种非甾体抗炎药，主要通过抑制炎症介质生成，有效缓解 KOA 症状，但对疾病的生物学进程影响可能较小。因此，虽然双氯芬酸二乙胺乳胶剂在短期内可有效缓解临床症状，但因本研究为多维度观察 KOA 疾病进展，故麝香活血化瘀膏在 KOA 疾病进程调控和综合生理影响方面更全面。

然而，本研究治疗周期、随访期时间较短，且结果指标大部分以主观性量表为主，缺乏客观指标作为评估依据。未来研究应进一步探索麝香活血化瘀膏长期疗效，继续探讨该药的作用机制，以促进其临床应用推广和发展，为 KOA 综合治疗提供更深入的科学依据。

4 结论

麝香活血化瘀膏能有效改善 KOA 患者 WOMAC 评分、VAS、中医症候积分及肿胀量表积分，疗效确切，安全性高，可能为 KOA 的治疗提供新的思路。我们亦期待未来开展更多深层次的机制研究以阐明其作用机理，促进临床应用推广和发展。

参考文献：

[1] Duong V, Oo WM, Ding C, *et al*. Evaluation and treatment of knee pain: a review[J]. Jama, 2023, 330(16): 1568-1580.

[2] Du X, Liu ZY, Tao XX, *et al*. Research progress on the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. Orthop Surg, 2023, 15(9): 2213-2224.

[3] Thirumaran AJ, Deveza LA, Atukorala I, *et al*. Assessment of pain in osteoarthritis of the knee[J]. J Pers Med, 2023, 13(7): 1139.

[4] 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.

[5] 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]. Front Med(Lausanne), 2023, 10: 1260943.

[6] Geng R, Li J, Yu C, *et al*. Knee osteoarthritis: current status and research progress in treatment(review)[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(4): 481.

[7] Mo L, Jiang B, Mei T, *et al*. Exercise therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Orthop J Sports Med, 2023, 11(5): 23259671231172773.

[8] 陈智, 林自华, 王志安. 麝香活血化瘀硬膏的初步临床观察[J]. 第三军医大学学报, 1987, 3: 278-279.

[9] 徐建斌. 麝香酮促进滑膜巨噬细胞M2极化治疗膝骨关节炎的实验研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.

[10] 许怀来. 定痛膏治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

[11] Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, *et al*. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part Ⅱ. Osteoarthritis of the knee. American college of rheumatology[J]. Arthritis Rheum, 1995, 38(11): 1541-1546.

[12] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.

[13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73-77.

[14] 朱亮亮, 常裕绅, 叶子丰, 等. 中医外治法治疗风寒湿痹型膝骨关节炎的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2022, 44(11): 52-55.

[15] Atalay SG, 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.

[16] Liu K, Xie L, Deng M, *et al*. Zoology, chemical composition, pharmacology, quality control and future perspective of musk(Moschus): a review[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 46.

[17] Fang C, Guo JW, Wang YJ, *et al*. Diterbutyl phthalate attenuates osteoarthritis in ACLT mice via suppressing

ERK/c-fos/NFATc1 pathway, and subsequently inhibiting subchondral osteoclast fusion[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(5): 1299-1310.

[18] 揭立士, 时孝晴, 刘子修, 等. 桃仁-红花通过抑制NF-κB信号通路改善IL-1β诱导的软骨炎症和降解[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 936-947.

[19] Li HZ, Han D, Ao RF, *et al*. Tanshinone ⅡA attenuates osteoarthritis via inhibiting aberrant angiogenesis in subchondral bone[J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 753: 109904.

[20] 周旭生, 谢琴. 龙血竭内服外敷治疗创伤性膝关节炎临床疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(3): 432.

（编辑：虞　瑛）

