

中医贴敷治疗膝骨关节炎的研究进展

马振源, 莫蕙

(澳门科技大学中医药学院, 澳门 999078)

摘要:膝骨关节炎(KOA)是一类以膝关节软骨退变以及继发骨质增生为特征的慢性关节疾病,其发病机制尚不明确。大量的临床研究表明,贴敷疗法治疗 KOA 效果显著,无明显副作用,价格便宜,易于操作,值得深入研究。从中医贴敷治疗 KOA 的辨证思路、施治策略、疗效优势、作用机制四个方面展开综述,为 KOA 的临床诊治提供新思路。

关键词:膝骨关节炎;贴敷;研究进展

中图分类号:R244

文献标志码:A

文章编号:1672-0482(2020)06-0926-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2020.0926

引文格式:马振源,莫蕙.中医贴敷治疗膝骨关节炎的研究进展[J].南京中医药大学学报,2020,36(6):926-930.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Sticking Therapy in the Treatment of Knee Osteoarthritis

MA Zhen-yuan, MO Hui

(School of Traditional Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macao, 999078, China)

ABSTRACT: Knee osteoarthritis (KOA) is a kind of chronic joint disease characterized by articular cartilage degeneration and secondary bone hyperplasia. A large number of clinical studies showed that TCM external treatment such as sticking therapy had a significant effects on KOA without obvious side effects, low price and easy operation, and was worthy of in-depth study. This article will discuss the syndrome differentiation, treatment strategy, curative effect advantages and mechanism of TCM application in the treatment of KOA, so as to provide new ideas for clinical diagnosis and treatment of KOA.

KEYWORDS: knee osteoarthritis; sticking therapy; research progress

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)又被称作退行性膝关节炎,是一种以关节软骨的破坏、继发性滑膜和骨质增生为主要病理特征的退行性疾病,好发于中老年人群^[1]。常有膝关节僵硬、疼痛、肿胀、弹响和活动受限等临床特征^[2-3],极大地降低患者的生活质量。据世界卫生组织统计, KOA 在全球致残因素中排名第 11 位,我国约有 19.4% 的 60 岁以上人群患有 KOA,已成为引起关注的退行性疾病^[4-6]。KOA 病程长,发病快,其详细的病理生理学机制尚不明确。目前治疗 KOA 常使用阶梯式治疗策略。对于只有轻微症状的患者,首先从非药物治疗方案入手,包括患者教育、自我调理、户外锻炼、行走辅助等方式^[7]。若保守治疗效果不显,则首先考虑口服药物治疗,如止痛药、非甾体类药物以缓解症状、恢复膝关节功能。然而内服药物的不良反应时

有报道,如胃出血、胃溃疡穿孔和心血管疾病等。手术治疗常用于经药物治疗无效的 KOA 患者,但从临床实际出发,诸多手术方法创伤大,费用高,此外还会显著提高下肢深静脉血栓、感染等手术并发症的风险^[8]。因此,探寻一种安全便捷的 KOA 治疗方法很有必要。

KOA 在中医学中属于“痹证”“骨痹”范畴。治疗上,除了内治方法外,中医常用如熏蒸、针灸、中药离子介入、膏药贴敷等外治法进行治疗,其中贴敷疗法是应用较多的一种外治法,相比于内服药物,贴敷法经皮吸收,直达病所,没有明显的肝毒性,大大降低了胃肠道的反应及心血管疾病被诱发的风险概率。在治疗方面更加灵活,有明确的疗效和作用,不仅能凸显中医“辨证论治”的精髓,更能体现“个体化治疗”的论治思想。此外,其方法易于实施,用药安

收稿日期:2020-05-22

基金项目:国家自然科学基金(81774335)

第一作者:马振源,男,硕士研究生, E-mail: 906459075@qq.com

通信作者:莫蕙,女,教授,主要从事中医药防治劳损和退变性疾病研究, E-mail: hmo@must.edu.mo

全,不良反应较小;可与其他内治法联合治疗,无首过效应,疗效确切;成本低廉,简单方便,因此在临床上得到广泛应用。

1 KOA 的中医辨证思路

历代中医医家对关节疾病的认识积累了丰富的临床经验。早在《素问·脉要精微论》就有记载:“膝者,筋之府,屈伸不能,行将俛附,筋将惫矣”,可以看出我国古代人民已经十分注重膝关节的病变^[9]。此后,《张氏医通》云:“膝为筋之府,……膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿袭之”,首先提出了肝肾不足、骨髓失养,而后外邪乘而侵袭的病机^[10]。明清时期医家提出“痹有瘀血”“久病入络”等理论,提出肾虚为本,风寒血瘀等外邪内伤为标,本虚标实,合而为病,为后世中医辨证分型和诊疗奠定了基础^[11]。当代著名骨伤学家王和鸣^[12]结合前人经验,总结了KOA的病因病机,认为长期劳累易导致肝肾亏虚,且肝藏血、血养筋,筋能约束骨节,故关节不利;且中年以后人体天癸已进入衰退时期,肾气开始亏虚,肝气虚则血不养筋,肾虚髓减,故腰膝酸软;或劳累过度,筋骨受损,或气滞血瘀导致了筋脉的痹阻,致使筋骨失养,故行走不利。以上论述强调了肝肾不足、气血亏虚是导致KOA的根本原因。因此,肝肾亏虚是本病的发病基础,而风寒湿邪的侵袭、跌扑闪挫是本病发生的外部条件,故临床治疗上以补益肝肾之法治本,配合祛风除湿、活血化瘀等方法治标,以起到复元活血、强筋健骨之效,从根本上改善KOA的症状^[13-14]。

2 中医施治策略及贴敷治疗优势

鉴于以上病因病机,临床上中医常将KOA分为寒湿痹阻型、气滞血瘀型和肝肾亏虚型三种。贴敷疗法是将制作成膏剂、丸剂、饼剂等的药物贴敷于患者的患处或相应的治疗用穴上,来刺激皮肤表面的腧穴及相应的部位,通过相应经络的传导,来达到发挥药物效果,达到治疗疾病的作用。《理瀹骈文》曰“外治之药,即内治之药,所异者法尔”^[15]。在临床应用中,贴敷疗法治疗寒湿痹阻型、气滞血瘀型和肝肾亏虚型膝关节炎均取得了良好的疗效。贴敷药物的选择常以补益肝肾药物为主,再根据不同的证型,采用芥子、附子、川芎、茯苓等药物祛风除湿,温补中阳,采用乌头、乳香、没药、半夏等药物温经活血,消肿散结,并配合相应腧穴贴敷,将药物与穴位治疗有机结合,达到标本兼治、内外兼修的效果,可有效改善KOA症状。

2.1 贴敷法治疗寒湿痹阻型 KOA 的临床研究

寒湿痹阻型患者多有关节剧烈疼痛,遇冷加剧,得温则解的症状。其舌白腻,脉沉迟。此类患者多为本虚标实,寒邪与湿邪趁素体虚弱而入,侵袭经络和血脉,长期如此则成痹。临床上常用温经散寒、养血活血的药物进行治疗。为观察贴敷疗法对寒湿型KOA的作用,陈前琼等^[16]对30名寒湿痹阻型KOA患者采用艾灸同时联合中药穴位贴敷进行干预治疗。方选延胡索15g,白芥子15g,细辛12g,附子12g,杜仲12g,川牛膝10g,茯苓9g,川乌9g,大黄9g,混合后研细至末,用姜汁调制成糊状,选取患者鹤顶、曲泉、外膝眼、阿是穴处贴敷,每日敷1次。结果显示患者患处肌力、功能显著提升,疼痛显著减轻,纳入HSS评分对比后显示总有效率达到了90%,提示贴敷疗法对于寒湿型KOA具有良好的治疗效果。刘春雷等^[17]选用威灵仙20g,草乌20g,附子20g,透骨草20g,细辛20g,木瓜20g,川芎20g,姜黄20g,元胡20g,独活20g,牛膝20g,桂枝20g,冰片10g,白芥子10g,制备膏药贴敷,取阿是穴、内外膝眼、梁丘、血海、足三里、肾俞、阳陵泉,于健、患侧交替贴敷,采用疼痛视觉模拟评分评估患者疼痛程度,采用WOMAC量表评价患者膝关节功能。结果显示,患者关节肿胀明显减轻,关节运动趋向正常,总有效率达到90%。这些研究表明,通过中医辨证施治,选取脾、肾经之腧穴配合祛风除湿、养血活血之药进行贴敷,内可增强患者自身正气,提高对于外邪的抵御能力,外可祛风除湿,散邪止痛,对于寒湿痹阻型KOA具有理想的治疗效果。

2.2 贴敷法治疗气滞血瘀型 KOA 的临床研究

气滞血瘀型患者多以关节刺痛为主症,兼有舌暗、瘀斑,脉涩^[18]。人体骨骼表面有小孔分布,平时有骨络包绕,起到濡养骨骼的作用,若因各种原因导致血液难以濡养骨骼,则不荣则痛;寒湿痹阻也会导致气滞血瘀,瘀阻筋脉,故不通则痛^[19]。对于此证,中医常用活血化瘀、通络止痛的药物进行治疗。林婷婷等^[20]采用五方散药物对经络瘀阻型KOA患者进行贴敷治疗,方中含有消肿止痛之生半夏,散结消肿之生天南星,温经止痛之生草乌、生川乌,清热消肿之生狼毒等,结果显示KOA患者VAS评分及LKS评分得到极大提高,提示五方散可显著改善患者疼痛、活动受限的症状,具有较好的临床疗效。此外,王春波等^[21]采用温经活血的外用药对50例经络瘀阻型KOA患者穴位贴敷,观察患者的临床疗

效及血清 IL-4 和人可溶性 IL-4 受体水平的变化。结果显示,相较于对照组,穴位贴敷 28 d 后,患者膝关节活动受限得到明显改善,总有效率达到 80%。血清学检测表明,穴位贴敷治疗后,患者血清中 IL-4、SiH-4R 显著下降,表明贴敷温经活血类中药可有效减轻 KOA 的炎症反应。因此,在正确的辨证施治的前提下,合理运用活血化瘀、温经通络的药物进行贴敷治疗能达到缓解疼痛、改善膝关节功能和活动的作用。

2.3 贴敷法治疗肝肾亏虚型 KOA 的临床研究

肝肾两虚型患者关节疼痛主要以隐痛和酸痛为主,遇劳则甚,伴随腰膝酸软,心悸气短,头晕目眩,面色少华,自汗盗汗等,这些多是由于患者肝肾亏虚、气血虚弱所导致。目前临床上针对性地使用滋补肝肾的方药进行治疗。董泽顺^[22]将 80 例 KOA 肝肾亏虚证患者随机分为治疗组与对照组,治疗组采用白芥子、延胡索、胡椒、川乌、草乌、威灵仙、木瓜等药物敷于患者犊鼻、梁丘、血海、阳陵泉以及双侧肾俞治疗,对照组口服塞来昔布胶囊,2 组均连续治疗 2 周。结果显示,与对照组相比,治疗组患者均无消化道不适等不良反应发生。同时,治疗组患者关节活动受限明显好转,疼痛症状减轻,有效率与愈显率均高于对照组。因此,采用补益肝肾类中药配合相应穴位贴敷治疗肝肾两虚型 KOA 疗效显著,且可以有效规避西药带来的不良反应,具有安全经济,效果显著的优点。

3 贴敷法治疗 KOA 作用机制

目前认为软骨和滑膜代谢异常、韧带退变、半月板以及关节囊肥大等均会导致 KOA,其中软骨和滑膜代谢异常是 KOA 重要的病理生理学机制之一。细胞外基质在维持软骨组织形态、调控软骨代谢过程中起到关键作用,而机体的基质蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)的分泌平衡可直接影响细胞外基质的产生。MMPs 与 TIMPs 分泌的失衡就会影响细胞外基质,进而破坏膝关节软骨形态结构^[23-25]。随着软骨基质蛋白的破坏,大量代谢成分释放入膝关节滑液中,在巨噬细胞的作用下合成并介导进一步的炎症反应,导致膝关节滑膜炎的产生,后者又通过滑液扩散至软骨中,产生恶性循环^[26]。此外,软骨组织破坏后易产生诸如 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子,加重炎症的病理过程^[27-28]。以上多因素的共同作用导致 KOA 的发生发展,为临床治疗带来极大的挑战。研究表明,中医贴敷疗

法主要通过保护软骨组织、减轻滑膜炎症状等机制发挥治疗 KOA 作用。

3.1 保护软骨组织

抑制软骨破坏和促进软骨修复在治疗 KOA 过程中发挥重要作用。细胞外基质是维持软骨正常结构与生理功能的前提,其中 MMPs 及 TIMPs 分泌平衡在调节细胞外基质代谢稳定过程中发挥关键作用。相反,MMPs 及 TIMPs 分泌失衡将导致细胞外基质降解,从而引发软骨组织的缺失和破坏^[29-31]。此外,NF- κ B 信号通路在维持软骨细胞表型、软骨基质代谢平衡和软骨凋亡方面发挥重要作用^[32-34]。在病理状态下,该通路的激活与全身性炎症反应密切相关。动物实验显示,NF- κ B 的激活能够促进 TNF- α 、MMP-1、MMP-3、MMP-13 蛋白基因的表达,并损伤大鼠软骨细胞。因此,抑制 NF- κ B 信号通路的激活、降低 MMPs 及相对应的炎症因子对软骨组织的损伤是治疗 KOA 的重要策略之一。

研究表明,贴敷法通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活、降低 MMPs 分泌,抑制 KOA 动物模型软骨破坏和促进软骨形成^[35]。张智等^[35]通过建立 KOA 模型大鼠观察贴敷消瘀接骨散对 KOA 的效果,干预 4 周后,结果显示,与对照组相比,实验组大鼠膝关节炎性细胞浸润较少,周围血管增生情况改善明显。进一步检测发现,滑膜组织中 MMP-1、MMP-3 基因及蛋白表达水平显著降低,提示中药贴敷能够抑制 KOA 炎症发展、膝关节血管增生与软骨破坏,其机制可能是通过抑制 MMP-1 和 MMP-3 的表达,从而减少膝关节软骨的降解与破坏。茆军等^[36]采用“易层”贴敷膏干预 KOA 模型兔 2 周后发现,KOA 症状得到明显改善,治疗组家兔 MMP-1 与 MMP-13 mRNA 表达明显低于对照组,TLR-4、NF- κ B 及 P65 蛋白表达显著降低,提示“易层”贴敷可通过 NF- κ B 通路抑制软骨细胞外基质的降解,从而起到保护软骨的作用。因此,通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活、降低 MMPs 分泌,保护软骨组织是贴敷法改善 KOA 的重要机制之一。

3.2 减轻滑膜炎

滑膜纤维化和滑膜炎是 KOA 发病的重要启动环节。研究发现,Caspase-1/NLRP3 炎症小体在滑膜纤维化、滑膜炎及 KOA 炎症反应中发挥重要作用^[36-38]。因此,抑制 Caspase-1/NLRP3 和滑膜纤维化,减轻滑膜炎症状是预防和治疗 KOA 重要策略之一。

研究发现,使用“易层”贴敷后的 KOA 模型大鼠滑膜炎症状减轻,NLRP3、Caspase-1、ASC mRNA 及蛋白表达水平显著下降。而使用 Caspase-1 抑制剂干预 KOA 模型大鼠后得到了一致的结果,提示贴敷法可通过下调 NLRP3、Caspase-1 的表达抑制 KOA 滑膜炎炎症反应,其效果与 Caspase-1 抑制剂的抗炎效应相似^[39]。此外,通过“易层”贴敷干预 KOA 模型大鼠后发现,贴敷疗法可有效降低大鼠 IL-1 β 、TNF-1 α 基因表达,同时下调 HMGB1、 α -SMA、TIMP1、Collagen I、Collagen II 等与纤维化相关蛋白和基因的表达水平^[40]。表明贴敷疗法能够通过下调纤维化相关蛋白和炎症因子的表达,抑制滑膜纤维化和炎症反应,改善 KOA。进一步通过代谢组学技术分析发现,贴敷疗法可通过矫正 KOA 大鼠血清代谢物紊乱,改善 KOA 滑膜内的炎症浸润。综上所述,贴敷法通过抑制 Caspase-1/NLRP3 和滑膜纤维化,减轻滑膜炎症状,改善 KOA。

4 小结与讨论

KOA 病程长,发病反复,治疗难度大。临床上目前并无特效药治疗,传统的西药治疗仅起到缓解疼痛的作用,对于延缓 KOA 发病与膝关节软骨破坏并无作用,且西药治疗不良反应较多,经济负担巨大,给患者带来巨大的精神及经济负担。中医认为 KOA 病属“本虚标实”,以肝肾不足为本,经络痹阻为标,风寒湿皆为病因,通过判断疾病发展阶段,辨证施治,合理用药,结合贴敷的特殊用法,在 KOA 治疗方面具有极大的优势,其在治疗寒湿痹阻型、气滞血瘀型和肝肾亏虚型 KOA 均有良好疗效。现代医学研究发现,贴敷疗法能够通过抑制 NF- κ B 通路,减少 MMPs 分泌,下调 NLRP3、Caspase-1 炎症小体表达,进而减轻膝关节炎症反应,同时对关节软骨起到保护作用,但其更深层的作用机制需要更多的研究来证实。

尽管贴敷法可以有效、安全地治疗 KOA,但依然存在诸多不足。大量临床报道显示贴敷疗法可显著改善 KOA 症状。但在实际临床应用过程中,各医家所选用的药物缺乏统一性和科学性,也缺乏标准化、系统化、规范化的管理和认知,大大降低了实际临床诊治 KOA 的效率;其次,贴敷疗法一般使用中药复方配合对应穴位进行 KOA 的治疗,因此很难确定哪一味药或成分在起效,也难以明确复方配伍的内在联系,使得中医贴敷疗法产生了众多争议。再次,贴敷疗法的透皮吸收机制尚不清楚,其生物利

用度和安全性在国际上仍然得不到充分认可^[41-42]。针对以上问题,我们提出了一些途径来完善和解决目前贴敷疗法尚存的问题。首先,通过建立健全中医诊断标准与用药准则,规范贴敷的药物种类及制备方式,明确贴敷疗法的适应症及使用方法,极大提高贴敷治疗 KOA 的治疗效率,有利于向基层医疗单位推广使用;其次可通过网络药理学等统计分析手段对处方的潜在靶点及信号通路进行分析,明确药物大分子透皮吸收的机制,揭示复方在治疗 KOA 中发挥的确切作用,使得贴敷剂型更加有效安全;最后,可通过药物萃取等药理技术对复方药物进行更深入的药理学研究,有利于剂型的优化改良,并减少外用过敏等问题。通过更合理的实验设计以及长期的临床实践,相信在不久的将来,中医贴敷治疗 KOA 将会得到更多的认可和推广。

参考文献:

- [1] MIRUNALINI R, CHANDRASEKARAN M. Efficacy of chondroitin sulfate with glucosamine versus diacerein in grade II and III osteoarthritis knee: A randomized comparative study[J]. Asian J Pharm Clin Res, 2015, 8(4): 42-44.
- [2] 曹鹏飞, 何思君, 宋迎红, 等. 圣愈汤合五苓散加减治疗膝关节炎合并滑膜炎的临床观察[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(12): 42-43.
- [3] 周胜利, 储永良. 中药熏洗治疗膝关节骨关节炎 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(3): 23-25.
- [4] JOHNSON VL, HUNTER DJ. The epidemiology of osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(1): 5-15.
- [5] 刘康妍, 郑聪, 胡海澜. 骨关节炎流行病学研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2017, 11(3): 320-323.
- [6] COLLINS NJ, HART HF, MILLS KAG. Osteoarthritis year in review 2018: Rehabilitation and outcomes[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(3): 378-391.
- [7] HAUKE L. Treatment of knee osteoarthritis: A clinical practice guideline from the AAOS[J]. Am Fam Physician, 2014, 89(11): 918-920.
- [8] LESPASIO MJ, PIUZZI NS, HUSNI ME, et al. Knee osteoarthritis: A primer[J]. Perm J, 2017, 21: 166-183.
- [9] 黄帝内经素问[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 37.
- [10] 张璐. 张氏医通[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 994.
- [11] 何力, 苏凤哲. 膝骨关节炎中医治疗进展[J]. 中医临床研究, 2014, 6(21): 95-97.
- [12] 王和鸣. 中医骨伤科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 340.
- [13] 刘文成, 黄相杰. 中医药治疗膝骨性关节炎研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(12): 79-82.
- [14] 贾良良, 许丽梅, 陈达, 等. 筋骨失衡与膝骨关节炎疼痛的相关性探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(12): 54-57, 66.
- [15] 吴师机. 理瀉辨文[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997.

- [16] 陈前琼, 武莉. 艾灸联合穴位贴敷配合功能锻炼对早中期 KOA 的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2019, 11(26): 99-101.
- [17] 刘春雷, 齐鹏坤, 李可大, 等. 独活寄生汤联合穴位贴敷治疗寒湿痹阻型膝关节炎的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(8): 50-53.
- [18] 朱立国, 梁龙, 魏戎, 等. 膝关节炎中医证候研究述评[J]. 中医杂志, 2020, 61(6): 542-545.
- [19] 郭杨, 姚洁, 刘芳, 等. 膝骨性关节炎辨证施护的研究进展[J]. 现代养生, 2019, 19(4): 79-80.
- [20] 林婷婷, 何东仪. 中医药治疗膝骨性关节炎的临床研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(17): 126-128.
- [21] 王春波, 王丹, 曹名卓, 等. 温经活血外用穴位贴敷治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(12): 2216-2219.
- [22] 董泽顺. 补肾保膝汤联合穴位贴敷治疗膝骨关节炎肝肾亏虚证临床研究[J]. 新中医, 2017, 49(7): 101-103.
- [23] WEI B, ZHANG Y, TANG LX, et al. Protective effects of quercetin against inflammation and oxidative stress in a rabbit model of knee osteoarthritis[J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3): 360-367.
- [24] HAO HQ, ZHANG JF, HE QQ, et al. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(5): 726-736.
- [25] TAJIKA Y, MOUE T, ISHIKAWA S, et al. Influence of periostin on synoviocytes in knee osteoarthritis[J]. Vivo, 2017, 31(1): 69-78.
- [26] XIE JW, HUANG ZY, YU XJ, et al. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2019, 46: 36-44.
- [27] RUAN G, XU J, WANG K, et al. Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(8): 1063-1069.
- [28] 邬波, 柳柳, 焦递进, 等. 中医药疗法对膝骨关节炎相关因子影响的研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报[2020-10-27]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20200924.1159.014.html>.
- [29] ZHANG ZQ, XING XY, HENSLEY G, et al. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization[J]. Arthritis Rheumatol, 2010, 62(7): 1993-2003.
- [30] GRIFFIN TM, FERMOR B, HUEBNER JL, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(4): R130.
- [31] IMAGAWA K, DE ANDRES MC, HASHIMOTO K, et al. The epigenetic effect of glucosamine and a nuclear factor-kappa B (NF-kB) inhibitor on primary human chondrocytes: Implications for osteoarthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(3): 362-367.
- [32] ZHANG D, WANG QF, ZHANG XZ, et al. Expression and significance of β -catenin and NF- κ B signaling pathway in knee osteoarthritis synovial inflammation[J]. China J Orthop Traumatol, 2019, 32(8): 721-726.
- [33] 王学宗, 丁道芳, 薛艳, 等. TLR4/NF- κ B 通路参与大鼠膝骨关节炎滑膜早期病变的研究[J]. 中国骨伤, 2019, 25, 32(1): 68-71.
- [34] OECKINGHAUS A, HAYDEN MS, GHOSH S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways[J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 695-708.
- [35] 张智, 张建华. 中药外治法治疗膝关节滑膜炎研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(1): 179-181.
- [36] 茆军, 张立, 赵凌睿, 等. 易层贴敷疗法对兔膝骨性关节炎滑膜基质金属蛋白酶的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 134-137.
- [37] LIU D, ZENG X, LI X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(1): 5.
- [38] JIN CC, FRAYSSINET P, PELKER R, et al. NLRP3 inflammasome plays a critical role in the pathogenesis of hydroxyapatite-associated arthropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(36): 14867-14872.
- [39] 李晓辰, 邢润麟, 张农山, 等. “易层”贴敷抑制 NLRP3 炎症小体激活改善膝骨关节炎的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 741-745.
- [40] 吴鹏, 黄正泉, 邢润麟, 等. 基于 HMGB1 探讨“易层”贴敷对 KOA 大鼠滑膜纤维化的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 547-551.
- [41] 胡红艳, 朱坚. 中医外治法治疗膝骨关节炎现状[J]. 上海医药, 2016, 37(18): 26-29.
- [42] 韩廷成, 周临东, 董松林. 中医外治法治疗膝骨关节炎的现状与分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(5): 566-568.

(编辑: 董宇)