

补肾活血类中成药治疗膝骨性关节炎的有效性和安全性网状 Meta 分析

尹润宇, 杨东元, 王世坤, 李远栋*

天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 目的 运用网状 Meta 分析系统评价补肾活血类中成药治疗膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 的有效性和安全性。方法 运用计算机检索中、英文数据库包括中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、PubMed、Web of Science、Cochrane 图书馆, 搜索所有与补肾活血类中成药治疗 KOA 有关的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 时间限定为各库建库至 2022 年 10 月。基于频率学派使用 Stata13.0 和 Review Manager 5.4 软件进行分析。结果 最终纳入 37 篇文献, 涉及 13 种干预措施和 3955 例患者。系统分析结果表明: ①在降低视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 方面, 最好的前 3 种治疗方案为藤黄健骨类中成药+化学口服药 (oral medicine, OM)、抗骨增生类中成药+OM、仙灵骨葆胶囊+OM; ②在降低血清白介素-6 方面, 最好的前 3 种治疗方案是金乌骨通胶囊+OM、独活寄生丸+OM、抗骨增生类中成药+OM; ③在降低血清肿瘤坏死因子- α 方面, 最好的前 3 种治疗方案是抗骨增生类中成药+OM、藤黄健骨类中成药+OM、金乌骨通胶囊+OM; ④在不良反应发生率方面, 安全性最高的前 3 种治疗方案是抗骨增生类中成药+OM、独活寄生丸、金乌骨通胶囊。结论 在治疗 KOA 有效性方面, 补肾活血类中成药联合 OM 效果较好, 在安全性方面, 最安全的治疗方案是抗骨增生类中成药+OM。受纳入的各种中成药研究质量及数量的限制, 所得结论仍待更高质量的临床研究进一步验证。

关键词: 膝骨性关节炎; 中成药; 补肾活血; 网状 Meta 分析; 金乌骨通胶囊; 仙灵骨葆胶囊; 壮骨关节类中成药; 藤黄健骨类中成药; 独活寄生丸; 抗骨增生类中成药

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)13-4266-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.13.019

Effectiveness and safety of Chinese patent medicines for reinforcing kidney and activating blood circulation in treatment of knee osteoarthritis: A network Meta-analysis

YIN Run-yu, YANG Dong-yuan, WANG Shi-kun, LI Yuan-dong

National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of different Chinese patent medicines for reinforcing kidney and activating blood circulation in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) by network Meta-analysis. **Methods** Chinese and English databases including CNKI, VIP, PubMed, Wanfang, Cochrane Library and Web of Science were searched by computer to gather randomized controlled trials (RCTs) on related Chinese patent medicines for reinforcing kidney and activating blood circulation in the treatment of KOA from their inception to October 2022. Based on frequentists, Stata13.0 software and Review Manager 5.4 were used for analysis. **Results** A total of 37 RCTs involving 13 interventions and 3955 patients eventually. The results of network Meta-analysis showed that: ①In terms of reducing visual analogue scale (VAS) score, the optimal first three therapeutic schedule were Tenghuang Jiangu Chinese patent medicines (藤黄健骨类中成药)+ oral medicine (OM), Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines (抗骨增生类中成药)+ OM, Xianling Gubao Capsule (仙灵骨葆胶囊)+ OM; ②In terms of reducing serum interleukin-6, the optimal first three therapeutic schedule were Jinwu Gutong Capsule (金乌骨通胶囊)+ OM, Duhuo Jisheng Pill (独活寄生丸)+ OM, Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines+OM; ③In terms of reducing serum tumor necrosis factor- α , the optimal first three therapeutic schedule were Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines + OM, Tenghuang Jiangu Chinese patent medicines + OM, Jinwu Gutong Capsule + OM; ④In terms of adverse reaction incidence, Kanggu Zengsheng Chinese patent

收稿日期: 2023-02-24

基金项目: 天津市中医中西医结合科研课题 (2021105)

作者简介: 尹润宇 (1998—), 在读硕士研究生, 研究方向为中医药防治脊柱关节疾病的临床与基础研究。E-mail: yry9517@163.com

*通信作者: 李远栋 (1980—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中医药防治脊柱关节疾病的临床与基础研究。

E-mail: 33724755@qq.com

medicines + OM, Duhuo Jisheng Pill, Jinwu Gutong Capsule may be the safest top three therapeutic schedule. **Conclusion** In the treatment of KOA, Chinese patent medicines for reinforcing kidney and activating blood circulation combined with OM has better effect. In terms of safety, Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines + OM may be the safest treatment method. The conclusions of this study need to be further verified by higher quality studies due to the quality and quantity of the included studies.

Key words: knee osteoarthritis; Chinese patent medicine; reinforcing kidney and activating blood circulation; network Meta-analysis; Jinwu Gutong Capsule; Xianling Gubao Capsule; Zhuanggu Guanjie Chinese patent medicines; Tenghuang Jiangu Chinese patent medicines; Duhuo Jisheng Pill; Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科临床常见疾病之一,是全世界致残的主要原因之一^[1]。KOA好发于中老年人群,随着人口逐渐老龄化,其发病率也在逐年升高。美国健康协会研究表明,50岁以上的中老年人群中KOA患病率高居第2,60岁以上者约20%具有KOA的影像学表现,其中更是有高达40%~60%出现临床症状^[2]。该病的致残率与治疗费用严重影响患者的生活质量^[3]。《中藏经》曰:“骨痹者,乃嗜欲不节,伤于肾……肾气内消……则精气日衰……邪气妄入”,认为肾精亏虚是骨痹邪气得以侵入的原因。邪气侵犯经脉、经筋累及关节,筋骨失衡,最终筋骨同病。邪气久痹经络,瘀血内生,致使膝关节活动受限^[4]。KOA病属中医“痹症”“骨痹”等范畴,主要的临床表现是膝关节疼痛、活动受限,严重时出现关节畸形^[5]。

化学药治疗KOA主要使用非甾体类抗炎药、阿片类镇痛药、改善病情类药物(如双醋瑞因、氨基葡萄糖)等,但不良反应较多,诸如消化道不适、心律失常和肾脏病变,甚至成瘾性发生率较高^[5]。因此,在中医药宝库中挖掘疗效显著且安全的治疗方法是必要的。

目前市场上已存在多种治疗KOA的中成药,虽有直接证据^[6-7]证明某些补肾活血类中成药治疗KOA确有优势,但仅限于中成药与化学药或安慰剂的比较,各种补肾活血类中成药之间的最佳用药方案尚不能确定,且中成药与化学药或安慰剂相比其安全性存在争议。本研究采用网状Meta分析方法,通过探究临床上治疗KOA常用的补肾活血类中成药单用或与化学口服药联合应用的疗效和安全性,以期为临床治疗KOA提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 依据国内权威组织制订的膝骨性关节炎诊断标准确诊为KOA的患者,年龄、种族、

性别、病程不限。

1.1.3 干预措施 试验组干预措施包括口服补肾活血类中成药(明确具有补肾、活血功效)联用(与对照组化学口服药一致)或不联用化学口服药;对照组干预措施包括化学口服药或口服另一种补肾活血类中成药。

1.1.4 结局指标 ①疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS); ②血清白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6); ③血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); ④不良反应事件发生率。

1.2 排除标准

①重复发表的研究;②数据资料不全或有错误;③未排除其他合并症的研究;④未报道本研究中结局指标的研究;⑤试验组和对照组治疗时间不同。

1.3 检索策略

通过中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、PubMed、Cochrane Library和Web of Science数据库检索临床治疗KOA的RCT。使用主题词与自由词结合检索,检索时间从建库开始至2022年10月。中文检索词包括膝骨关节炎、膝骨关节病、膝退行性关节炎、膝退变性关节炎、膝退化性关节炎、补肾活血类中成药及纳入的补肾活血类中成药的名称。中文数据库以CNKI为例,检索式为SU=('膝骨关节炎'+ '膝骨性关节炎'+ '膝骨关节病'+ '膝退行性关节炎'+ '膝退变性关节炎'+ '膝退化性关节炎') AND ('补肾活血类药物'+ '补肾活血'+ '中成药'+ '补肾活血类中成药') AND ('随机'+ '随机对照'+ 'RCT'),具体检索过程:将知网检索式输入知网专业检索得到609篇,对其中涉及到的具有补肾活血功效的中成药逐一进行检索,总共得到1885篇。英文检索词包括knee osteoarthritis、knee osteoarthritis、osteoarthritis of knee、osteoarthritis of the knee、Bushen Huoxue、invigorate the circulation of blood、tonifying kidney及中成药的英文名称等。英文数据库以PubMed为例,检索策略:("osteoarthritis, knee"

[Mesh] OR “knee osteoarthritides” [Title/Abstract] OR “knee osteoarthritis” [Title/Abstract] OR “osteoarthritis of knee” [Title/Abstract] OR “osteoarthritis of the knee” [Title/Abstract]) AND (“Bushen Huoxue” [Title/Abstract] OR “invigorate the circulation of blood” [Title/Abstract] OR “tonifying kidney” [Title/Abstract]) AND (“randomized controlled trial” [Title/Abstract] OR “controlled clinical trial” [Title/Abstract] OR “randomized” [Title/Abstract] OR “controlled” [Title/Abstract] OR “trial” [Title/Abstract])”, 具体检索过程: 按照 PubMed 检索策略检索得到 3 篇, 再逐一输入中文检索得到的 7 种中成药的英文名称进行检索, PubMed 中总共得到 52 篇。

1.4 质量评价

由 2 名评价员对文献质量独立进行评价, 采用 Review Manager 5.4 软件对纳入文献进行风险偏倚评价, 完成以后交叉核对。风险偏倚包括随机序列的产生、分配隐藏、实施者与参与者双盲、结局评估中的盲法、不全的结局数据、选择性发表偏倚、其他偏倚。

1.5 文献筛选与资料提取

根据上述筛选标准, 由 2 名研究者独立筛选, 核对过程中如有问题, 参考第 3 位研究者的意见共同决定。检索到的文献导入 EndnoteX9 软件后进行初筛查重, 通过阅读文献标题和摘要删除不符合纳入标准的文献, 最后仔细阅读全文将符合标准的文献纳入。将文献作者名称、各组病例数及纳入病例平均年龄、性别、干预措施、疗程、结局指标提取至 Excel 表备用。

1.6 统计学分析

采用比值比 (odds ratio, OR) 作为二分类数据的效应量, 标准化均数差 (standardized mean difference, SMD) 作为连续性数据的效应量, 95% (credibility interval, CI) 置信区间; $P < 0.05$ 为具有统计学差异。将数据输入 Review Manager 5.4 进行传统 Meta 分析, 根据森林图中的 Q 检验和 I^2 检验评估研究间的异质性。当森林图中 $I^2 < 50\%$, 表明各研究间异质性小, 可采用固定效应模型分析; 当 $I^2 \geq 50\%$, 异质性较大则采用随机效应模型分析。异质性较大需进行敏感性分析和亚组分析, 若仍不能降低研究间异质性, 仅对得到的结果进行描述性分析。网状 Meta 分析部分采用 Stata13.0 软件 network 组命令包进行, 绘制各指标证据网络图及倒三角图, 各指标根据效应概率排序得到曲线下面积 (surface under

cumulative ran-king, SUCRA), 排序后绘制成图。各指标证据网络图中圆点大小代表参与该干预措施的病例数, 线条的粗细代表纳入研究数量的多少^[8-9]。用百分比表示 SUCRA 大小, SUCRA 越大说明干预措施越有效或不良反应发生率越低^[10-11]。证据网络图中出现闭合环时使用节点拆分法进行不一致检验。绘制“比较-校正”漏斗图检验小样本效应。

2 结果

2.1 文献检索结果

检索得到 3026 篇文献, 经过筛选后最终纳入 37 篇^[12-48], 其中 2 篇^[40,42]为 3 臂试验, 35 篇为双臂试验, 筛选流程见图 1。涉及 3955 例符合 KOA 诊断的患者, 其中试验组 2043 例, 对照组 1912 例; 涉及 6 种中成药, 包括金乌骨通胶囊、仙灵骨葆胶囊、壮骨关节类中成药 (壮骨关节胶囊、壮骨关节丸)、藤黄健骨类中成药 (藤黄健骨丸、藤黄健骨片、藤黄健骨胶囊)、独活寄生丸、抗骨增生类中成药 (抗骨增生胶囊、抗骨增生片); 涉及 11 种口服化学药 (oral medicine, OM), 包括塞来昔布、双醋瑞因、双氯芬酸钠、盐酸氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖、布洛芬、依托考昔、艾瑞昔布、钙尔奇 D1、美洛昔康、洛索洛芬钠; 涉及 13 种干预措施, 包括 OM 单用、金乌骨通胶囊+OM、金乌骨通胶囊单用、仙灵骨葆胶囊联合+OM、仙灵骨葆胶囊单用、壮骨关节类中成药+OM、壮骨关节类中成药单用、藤黄健骨类中成药+OM、藤黄健骨类中成药单用、独活寄生丸+OM、独活寄生丸单用、抗骨增生类中成药+OM、抗骨增生类中成药单用。纳入研究的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价

纳入研究均为中文文献。关于随机序列的产生, 17 项^[12-13,16,18-21,23,26,30,33,34,38,40-41,46-47]采用随机数字表法, 1 项^[35]采用随机数字信封法, 1 项^[39]采用红色球法进行随机分配, 评为低风险; 1 项^[22]根据患者自愿、1 项^[28]按照就诊顺序奇偶数进行随机分配, 评为高风险; 其余 16 项仅提到随机。仅 1 项研究^[44]提及双盲, 其余研究均未提及实施盲法。所有研究均未告知分配隐藏。所有研究均报道了本研究所涉及的结局指标, 其中 1 项研究^[22]脱落率较高, 评为高风险。所有研究均未提及其他偏倚。结果见图 2。

2.3 VAS 评分

2.3.1 证据网络 16 项^[15,18,20-25,28-29,31,33-34,39,43,47]研究报道了 VAS 评分, 均为双臂研究, 涉及 8 种干预措施, 证据网络总体以 OM 为中心形成互相比较, 见图 3。

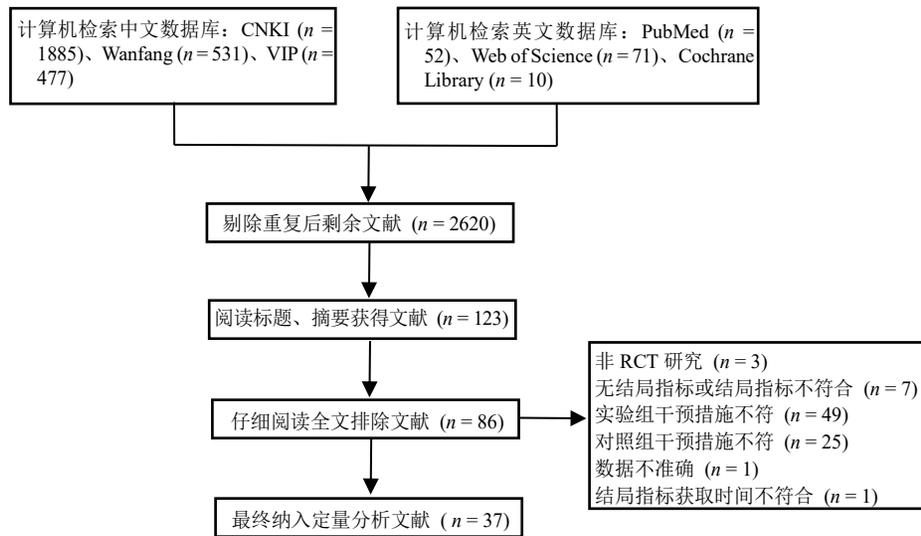


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	平均年龄/岁		性别 (男/女)/例		n/例		干预措施		疗程	结局指标
	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照		
袁慎时等 ^[12] 2021	61.32±5.47	62.59±6.16	19/32	20/31	51	51	JWGT+OM	OM	4周	2、3、4
李育红等 ^[13] 2017	63.27±6.98	62.78±7.36	47/51	46/51	98	97	JWGT	OM	4周	4
夏启水等 ^[14] 2017	46.02±11.81	45.96±11.62	21/25	20/26	46	46	JWGT+OM	OM	4周	2、3
牛强卫 ^[15] 2016	59.88±2.41	58.64±2.32	45/60	44/61	105	105	JWGT	OM	8周	1
张春光等 ^[16] 2016	58.5±6.2	58.5±6.2	NM	NM	80	76	JWGT+OM	OM	12周	3、4
肖恩 ^[17] 2006	55.8	57.4	13/17	9/11	30	20	JWGT	OM	4周	4
周海涛等 ^[18] 2019	62.1±5.5	61.5±5.1	18/30	21/27	48	48	JWGT+OM	OM	12周	1、2、3、4
陶阳等 ^[19] 2018	59.4±5.2	59.1±5.5	17/23	18/22	40	40	JWGT+OM	OM	12周	2、3
何胜利等 ^[20] 2022	58.43±6.22	60.12±7.21	24/16	22/18	40	40	XLGB+OM	OM	4周、8周	1、2、3、4
肖鸿智等 ^[21] 2022	61.51±13.26	59.32±15.74	26/26	28/24	52	52	XLGB+OM	OM	8周	1、3、4
侯宝生等 ^[22] 2017	49.92±10.98	50.76±11.99	36/47	26/36	71	55	XLGB+OM	OM	2周、4周、 8周	1
许科铭等 ^[23] 2022	60.31±1.52	57.52±1.45	28/27	33/22	55	55	XLGB+OM	OM	6周	1、2、3、4
蔡峰等 ^[24] 2020	58.91±6.91	57.71±7.81	7/27	5/29	34	34	XLGB+OM	OM	8周	1、4
唐小军 ^[25] 2017	57.5±11.2	58.3±11.4	22/23	25/20	45	45	XLGB+OM	OM	8周	1、4
吴大华 ^[26] 2015	59.2±10.1	57.2±10.4	24/26	23/27	50	50	XLGB+OM	OM	8周	4
刘文红 ^[27] 2014	58.24±5.23	55.63±4.85	10/24	9/22	33	31	XLGB+OM	OM	12周	4
侯学涛等 ^[28] 2018	61.42±6.39	60.93±7.12	23/19	23/20	42	43	XLGB+OM	OM	12周	1、2、3、4
许素燕等 ^[29] 2018	51.32±6.1	52.67±4.8	28/32	26/34	60	60	XLGB+OM	OM	4周	1、3、4
陈兴剑等 ^[30] 2022	57.17±7.39	57.73±7.90	25/23	21/27	48	48	XLGB+OM	OM	6周	4
胡滨 ^[31] 2015	58.5±5.6	55.6±6.3	12/18	15/15	30	30	ZGGJ	OM	4周	1、4
罗钧君等 ^[32] 2019	51.2±12.1	52.±11.3	22/24	23/24	46	47	ZGGJ+OM	OM	4周	4
徐振华等 ^[33] 2022	53.74±7.24	54.26±7.16	24/21	23/22	45	45	THJG	OM	8周	1、4
何浩等 ^[34] 2021	55.10±3.88	55.48±4.23	25/31	23/33	56	56	THJG+OM	OM	8周	1

续表 1

纳入研究	平均年龄/岁		性别 (男/女)/例		n/例		干预措施		疗程	结局指标
	试验	对照	试验	对照	试验	对照	试验	对照		
张康 ^[35] 2022	70.05±1.69	70.19±1.28	20/29	31/18	49	49	THJG+OM	OM	12周	2、3、4
李西要 ^[36] 2019	48.79±5.25	48.50±3.80	44/32	42/34	76	76	THJG+OM	OM	6周	4
付宇等 ^[37] 2021	59.92±5.76	58.28±6.16	25/14	22/17	39	39	THJG	OM	7、14、28 d	4
胡新阳 ^[38] 2014	54.5±3.8	55±3.5	24/36	22/38	60	60	THJG	OM	4周	4
王建成等 ^[39] 2021	55.64±3.24	55.35±3.82	13/25	12/26	38	38	THJG+OM	OM	4周	1、3、4
钟超等 ^[40] 2016	①63.94±10.24 ②64.29±9.57	62.45±9.20	①25/35 ②26/34	22/38	①56 ②56	60	①THJG ②THJG+OM	OM	12周	4
郑业虎 ^[41] 2017	82.19±4.36	83.04±4.19	19/30	20/29	49	49	DHJS+OM	OM	6周	2
姬登高等 ^[42] 2014	①56.0±2.0 ②56.5±2.0	56.0±2.0	①22/24 ②24/24	25/22	①46 ②48	47	①DHJS ②DHJS+OM	OM	4周	4
李国伟等 ^[43] 2021	NM	NM	NM	NM	75	75	KGZS+OM	OM	12周	1、2、4
周凯等 ^[44] 2015	58.6±4.7	61.8±5.7	23/27	27/23	50	50	KGZS	OM	4周	3、4
孙红伶等 ^[45] 2011	46~64	46~65	2/50	3/49	51	51	KGZS	OM	8周	4
程仲武 ^[46] 2020	63.46±2.60	62.50±2.50	9/16	11/14	25	25	KGZS+OM	OM	12周	3
莫兴骊 ^[47] 2018	58.94±12.1	58.4±11.6	26/34	25/35	60	60	KGZS+OM	OM	12周	1、4
任少海等 ^[48] 2006	59	65	34/26	32/28	60	60	KGZS	XLGB	4周	4

OM-化学口服药 JWGT-金乌骨通胶囊 XLGB-仙灵骨葆胶囊 ZGGJ-壮骨关节类中成药 THJG-藤黄健骨类中成药 DHJS-独活寄生丸 KGZS-抗骨增生类中成药, 下图表同; 1-VAS 评分 2-血清 IL-6 水平 3-血清 TNF-α 水平 4-不良反应发生率 NM-未提及

OM-oral medicine JWGT-Jinwu Gutong Capsule XLGB-Xianling Gubao Capsule ZGGJ-Zhuanggu Guanjie Chinese patent medicines THJG-Tenghuang Jiangu Chinese patent medicines DHJS-Duhuo Jisheng Pill KGZS-Kanggu Zengsheng Chinese patent medicines, same as below; 1-visual analogue scale 2-serum interleukin-6 level 3-serum tumor necrosis factor-α level 4-adverse reaction rate NM-not mentioned

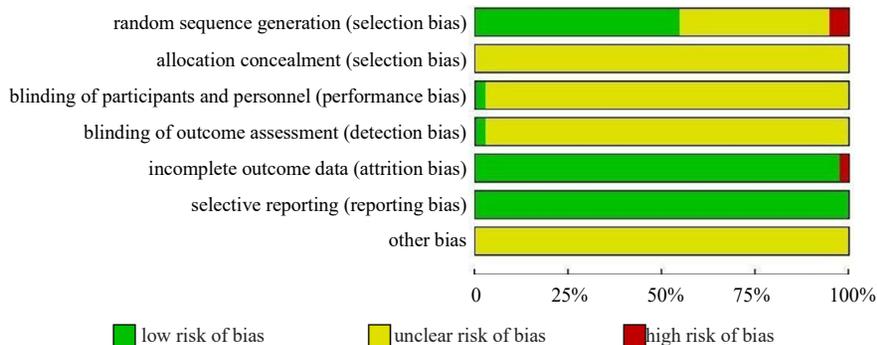


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Risk assessment of bias in included studies

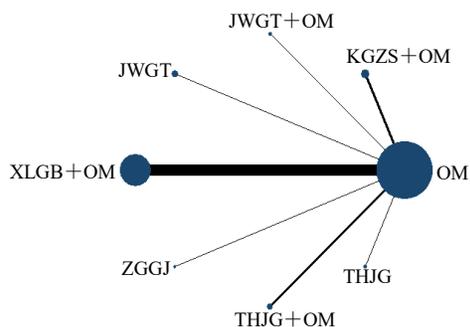


图 3 VAS 评分的证据网络

Fig. 3 Evidence network of VAS

2.3.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 全部为中成药、中成药+OM 与 OM 之间的直接比较, 传统 Meta 分析共涉及 5 种中成药, 结果显示所有研究间异质性较高, 通过实施亚组分析和敏感性分析, 异质性仍然较高, 所以仅对结果进行描述性分析。所有中成药单用或联合 OM 与 OM 相比, 均可以降低 VAS 评分, 差异具有统计学意义, 见图 4。

2.3.3 网状 Meta 分析 共形成 36 个相互比较, 网状 Meta 分析结果显示, 降低 VAS 评分方面, 仙灵骨葆胶囊+OM [SMD=-1.63, 95%CI (-2.68, -0.58)] 效果优于 OM, 差异具有统计学意义。见表 2。

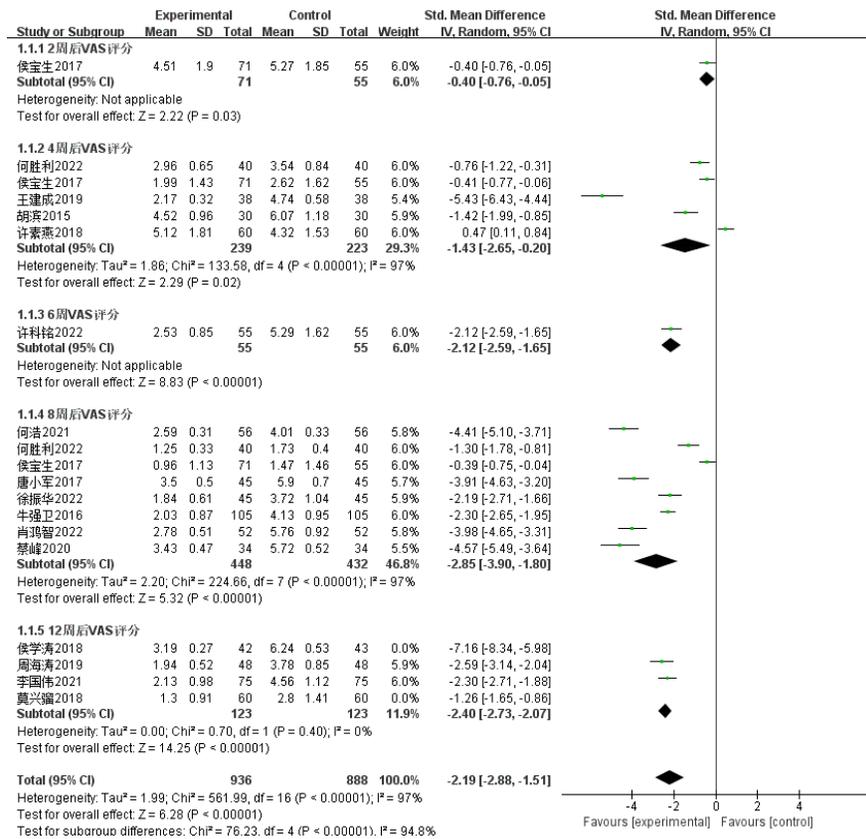


图 4 VAS 评分亚组分析森林图

Fig. 4 Forest plot of VAS score subgroup analysis

表 2 VAS 评分的网状 Meta 分析

Table 2 Network Meta-analysis of VAS

干预措施	SMD (95%CI)							
	KGZS+OM	JWGT+OM	JWGT	XLGB+OM	ZGGJ	THJG+OM	THJG	OM
KGZS+OM	0							
JWGT+OM	-0.24(-4.48, 4.00)	0						
JWGT	-0.41(-4.64, 3.81)	-0.17(-5.06, 4.72)	0					
XLGB+OM	-0.20(-2.86, 2.46)	0.04(-3.58, 3.66)	0.21(-3.39, 3.82)	0				
ZGGJ	-0.59(-4.84, 3.67)	-0.34(-5.25, 4.57)	-0.17(-5.07, 4.72)	-0.39(-4.02, 3.25)	0			
THJG+OM	0.31(-3.16, 3.77)	0.55(-3.70, 4.80)	0.72(-3.51, 4.95)	0.51(-2.16, 3.18)	0.89(-3.36, 5.15)	0		
THJG	-0.34(-4.58, 3.90)	-0.10(-5.00, 4.80)	0.07(-4.82, 4.96)	-0.14(-3.76, 3.48)	0.24(-4.67, 5.16)	-0.65(-4.90, 3.60)	0	
OM	-1.82(-4.27, 0.62)	-1.58(-5.05, 1.88)	-1.41(-4.86, 2.03)	-1.63(-2.68, -0.58)	-1.24(-4.72, 2.24)	-2.13(-4.59, 0.32)	-1.48(-4.95, 1.98)	0

2.4 血清 IL-6 水平

2.4.1 证据网络 10 项^[12,14,18-20,23,28,35,41,43]研究报道了血清 IL-6 水平, 均为双臂研究, 涉及 6 种干预措施, 证据网络以 OM 为中心形成相互比较, 见图 5。

2.4.2 传统 Meta 分析 传统 Meta 分析共涉及 5 种中成药, 均为中成药+OM 与 OM 之间的直接比较。结果显示所有研究间异质性较高, 通过实施亚组分析和敏感性分析, 异质性仍然较高, 所以仅对结果进行描述性分析。与 OM 相比, 所有中成药联合 OM 均可降低 IL-6 水平, 差异有统计学意义, 见图 6。

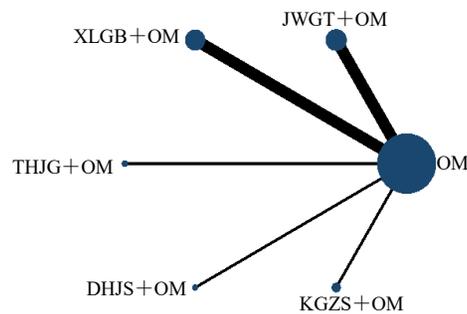


图 5 血清 IL-6 水平的证据网络

Fig. 5 Evidence network of serum IL-6 level

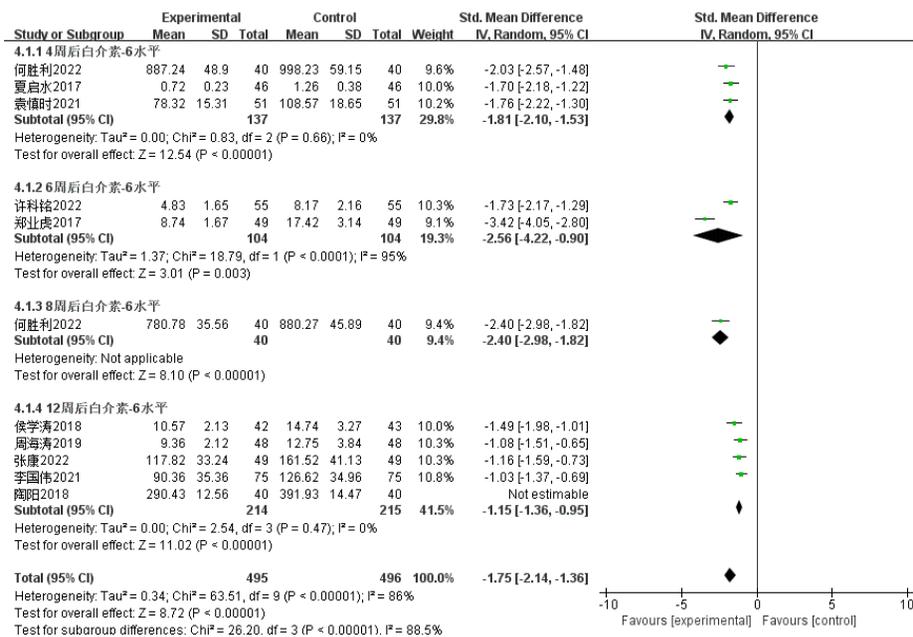


图 6 血清 IL-6 水平亚组分析森林图

Fig. 6 Forest plot of serum IL-6 level subgroup analysis

2.4.3 网状 Meta 分析 共形成 21 个相互比较。网状 Meta 分析结果显示，在降低 IL-6 水平方面，金乌骨通胶囊+OM [SMD=-2.20, 95%CI (-4.01, -0.40)] 效果优于 OM，差异具有统计学意义。见表 3。

2.5 血清 TNF-α 水平

2.5.1 证据网络 14 项^[12,14,16,18-21,23,28-29,35,39,44,46] 研究报道了血清 TNF-α 水平，均为双臂研究，涉及 6 种干预措施，证据网络总体以 OM 为中心形成相互比较，见图 7。

表 3 血清 IL-6 水平的网状 Meta 分析

Table 3 Network Meta-analysis of serum IL-6 level

干预措施	SMD (95%CI)					
	JWGT+OM	THJG+OM	XLGB+OM	DHJS+OM	KGZS+OM	OM
JWGT+OM	0					
THJG+OM	-1.39 (-3.93, 1.15)	0				
XLGB+OM	-1.20 (-5.21, 2.80)	0.19 (4.18, -3.81)	0			
DHJS+OM	-0.01 (-4.03, 4.01)	1.38 (-2.63, 5.39)	1.19 (-3.87, 6.26)	0		
KGZS+OM	-1.17 (-5.17, 2.82)	0.22 (-3.77, 4.21)	0.03 (-5.02, 5.09)	-1.16 (-6.22, 3.90)	0	
OM	-2.20 (-4.01, -0.40)	-0.81 (-2.60, 0.98)	-1.00 (-4.57, 2.58)	-2.19 (-5.78, 1.40)	-1.03 (-4.60, 2.54)	0

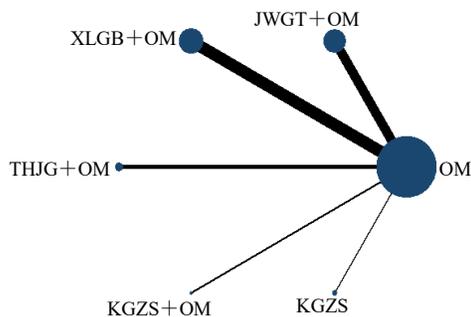


图 7 血清 TNF-α 水平的证据网络

Fig. 7 Evidence network of serum TNF-α level

2.5.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知，为中成药、中成药+OM 与 OM 之间的直接比较，传统 Meta 分析共涉及 4 种中成药。结果显示所有研究间异质性较高，通过实施亚组分析和敏感性分析，异质性仍然较高，所以仅对结果做描述性分析。所有中成药、中成药+OM 与 OM 相比，均能降低血清 TNF-α 水平，差异有统计学意义，见图 8。

2.5.3 网状 Meta 分析 共形成 21 个互相比。网状 Meta 分析结果显示，在降低血清 TNF-α 水平方面，金乌骨通胶囊+OM [SMD=-1.06, 95%CI

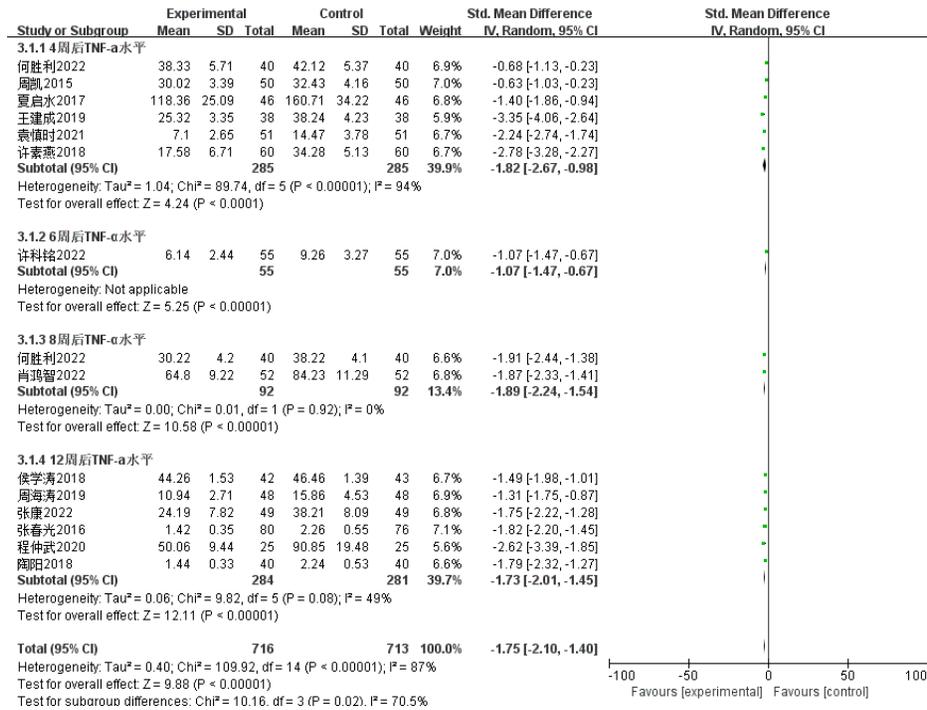


图 8 血清 TNF-α 水平亚组分析森林图

Fig. 8 Forest plot of serum TNF-α level subgroup analysis

(-1.50, -0.63)]、藤黄健骨类中成药+OM [SMD = -2.55, 95%CI (-3.30,-1.80)]、仙灵骨葆胶囊+OM [SMD = -0.90, 95%CI (-1.30,-0.51)]、抗骨增

生类中成药+OM [SMD = -2.57, 95%CI (-3.72,-1.41)] 效果优于 OM, 上述措施均具有统计学意义。见表 4。

表 4 血清 TNF-α 水平的网状 Meta 分析

Table 4 Network Meta-analysis of serum TNF-α level

干预措施	SMD (95%CI)					
	JWGT+OM	THJG+OM	XLGB+OM	KGZS+OM	KGZS	OM
JWGT+OM	0					
THJG+OM	-0.16 (-0.75, 0.43)	0				
XLGB+OM	1.49 (0.62, 2.36)	1.65 (0.80, 2.50)	0			
KGZS+OM	1.50 (0.27, 2.74)	1.66 (0.44, 2.89)	0.02 (-1.37, 1.40)	0		
KGZS	-0.55 (-1.60, 0.50)	-0.39 (-1.43, 0.64)	-2.04 (-3.26, -0.82)	-2.06 (-3.56, -0.55)	0	
OM	-1.06 (-1.50, -0.63)	-0.90 (-1.30, -0.51)	-2.55 (-3.30, -1.80)	-2.57 (-3.72, -1.41)	-0.51 (-1.47, 0.45)	0

2.6 不良反应发生率

2.6.1 证据网络 30 项^[12-13,16-18,20-21,23-33,35-40,42-45,47-48] 研究报道了不良反应发生率, 有 2 篇^[40,42] 为 3 臂研究, 其余为双臂研究, 包括 13 种干预措施, 证据网络总体以 OM 为中心形成相互比较, 出现 2 个闭环, 见图 9。

2.6.2 传统 Meta 分析 根据网络证据图可知, 大多数研究为中成药、中成药+OM 与 OM 之间的比较, 少数研究为中成药+OM 与中成药之间的比较, 存在中成药与中成药之间的比较。传统 Meta 分析共涉及 6 种中成药, 各研究之间异质性较低, 采用

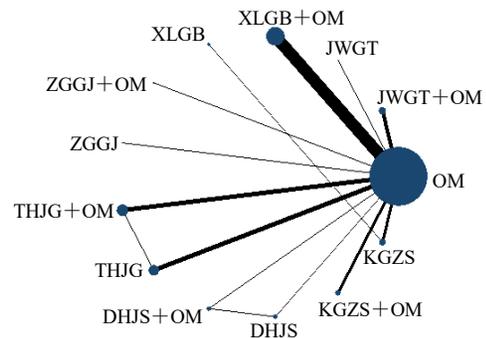


图 9 不良反应发生率的证据网络

Fig. 9 Evidence network of adverse reaction rate

固定效应模型分析。结果显示，除仙灵骨葆胶囊+OM与OM、藤黄健骨类中成药+OM与OM、藤黄健骨类中成药与OM比较差异有统计学意义外，其余中成药联合OM或中成药单用与OM相比，差异均无统计学意义。

2.6.3 网状 Meta 分析 30 项研究报道了结局指标

不良反应发生率，包括 13 种干预措施，共形成 91 个相互比较。不一致性检验及节点拆分法结果显示一致性良好，研究间无异质性出现 ($P>0.05$)。网状 Meta 分析显示，在不良反应发生率方面，差异均无统计学意义，见表 5。在纳入的参考文献中整体来看，大多数试验组的不良反应发生率低于对照组。

表 5 不良反应发生率的网状 Meta 分析
Table 5 Network Meta-analysis of adverse reaction rate

干预措施	OR (95% CI)												
	JO	J	XO	X	ZO	Z	TO	T	DO	D	KO	K	OM
JO	0												
J	0.86	(0.07, 0 10.93)											
XO	3.53	(0.44, 4.11 28.34)	(0.61, 0 27.75)										
X	1.43	(0.03, 1.66 74.04)	(0.03, 0.40 79.35)	(0.01, 0 14.55)									
ZO	3.99	(0.05, 4.63 295.63)	(0.07, 1.13 318.29)	(0.02, 2.79 59.95)	(0.02, 0 507.01)								
Z	13.76	(0.22, 16.00 843.97)	(0.28, 3.89 905.42)	(0.09, 9.64 168.31)	(0.06, 3.45 1497.33)	(0.02, 712.60)							
TO	3.10	(0.33, 3.61 29.08)	(0.45, 0.88 28.92)	(0.20, 2.17 3.92)	(0.06, 0.78 85.89)	(0.01, 0.23 45.03)	(0.00, 0 10.65)						
T	4.25	(0.43, 4.94 42.32)	(0.58, 1.20 42.13)	(0.25, 2.98 5.85)	(0.07, 1.07 122.01)	(0.02, 0.31 63.72)	(0.01, 1.37 15.10)	(0.27, 0 6.91)					
DO	0.66	(0.02, 0.77 28.25)	(0.02, 0.19 30.07)	(0.01, 0.47 5.43)	(0.00, 0.17 53.88)	(0.00, 0.05 26.07)	(0.00, 0.21 6.43)	(0.01, 0.16 6.82)	(0.00, 0 5.18)				
D	0.64	(0.01, 0.74 27.04)	(0.02, 0.18 28.78)	(0.01, 0.45 5.19)	(0.00, 0.16 51.56)	(0.00, 0.05 24.94)	(0.00, 0.20 6.15)	(0.01, 0.15 6.53)	(0.00, 0.96 4.96)	(0.05, 0 17.98)			
KO	0.47	(0.03, 0.54 8.52)	(0.03, 0.13 8.87)	(0.01, 0.33 1.44)	(0.01, 0.12 20.06)	(0.00, 0.03 10.14)	(0.00, 0.15 2.44)	(0.01, 0.11 1.88)	(0.01, 0.70 1.45)	(0.01, 0.73 35.66)	(0.01, 0 37.30)		
K	3.01	(0.15, 3.50 59.91)	(0.20, 0.85 62.51)	(0.07, 2.11 10.27)	(0.16, 0.76 27.85)	(0.01, 0.22 69.28)	(0.00, 0.97 16.74)	(0.07, 0.71 13.34)	(0.05, 4.54 10.27)	(0.08, 4.74 245.52)	(0.09, 6.48 256.81)	(0.26, 0 161.01)	
OM	1.33	(0.20, 1.54 8.72)	(0.28, 0.38 8.45)	(0.16, 0.93 0.91)	(0.03, 0.33 29.97)	(0.01, 0.10 16.04)	(0.00, 0.43 3.76)	(0.13, 0.31 1.43)	(0.08, 2.00 1.17)	(0.08, 2.09 51.27)	(0.08, 2.86 53.64)	(0.31, 0.44 26.26)	(0.04, 0 4.51)

JO-JWGT+OM J-JWGT XO-XLGB+OM X-XLGB ZO-ZGGJ+OM Z-ZGGJ TO-THJG+OM T-THJG DO-DHJS+OM D-DHJS KO-KGZS+OM K-KGZS

2.7 SUCRA 值与排序结果

各结局指标的 SUCRA 值与排序结果见表 6，SUCRA 值越大提示干预措施越有效或越安全。

2.8 发表偏倚

采用 Stata13.0 对各结局指标进行小样本效应的检测，绘制“比较-校正”漏斗图，见图 10。VAS 评分和 IL-6 的漏斗图对称性较好，表明存在发表偏倚

的可能性较小，TNF-α 和不良反应发生率的漏斗图对称性较差，表明可能存在发表偏倚。

3 讨论

《素问-长刺节论》曰：“病在骨，骨重不可举，骨髓酸痛，寒气至，名曰骨痹。”而中医又认为“肾主骨”。KOA 外由风寒湿邪侵袭，内由肝肾亏虚，筋脉失养所致，日久引起气血痰瘀凝滞于膝骨关节

表 6 网状 Meta 分析 SUCRA 值和排序
Table 6 SUCRA values and rank of network Meta-analysis

干预措施	VAS 评分		IL-6		TNF- α		不良反应发生率	
	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序	SUCRA	排序
OM	13.9	8	17.9	6	2.9	6	60.6	6
JWGT+OM	53.3	4	75.9	1	51.2	3	64.9	5
JWGT	49.8	6					68.9	3
XLGB+OM	57.0	3	42.5	5	41.4	4	30.3	11
XLGB							55.2	7
ZGGJ+OM							36.4	9
ZGGJ	46.4	7					17.4	13
THJG+OM	67.2	1	46.7	4	89.8	2	34.6	10
THJG	52.2	5					26.8	12
DHJS+OM			69.6	2			68.7	4
DHJS							69.3	2
KGZS+OM	60.2	2	47.3	3	89.9	1	79.5	1
KGZS					24.7	5	37.4	8

JO-JWGT+OM J-JWGT XO-XLGB+OM X-XLGB ZO-ZGGJ+OM Z-ZGGJ TO-THJG+OM T-THJG DO-DHJS+OM D-DHJS KO-KGZS+OM K-KGZS

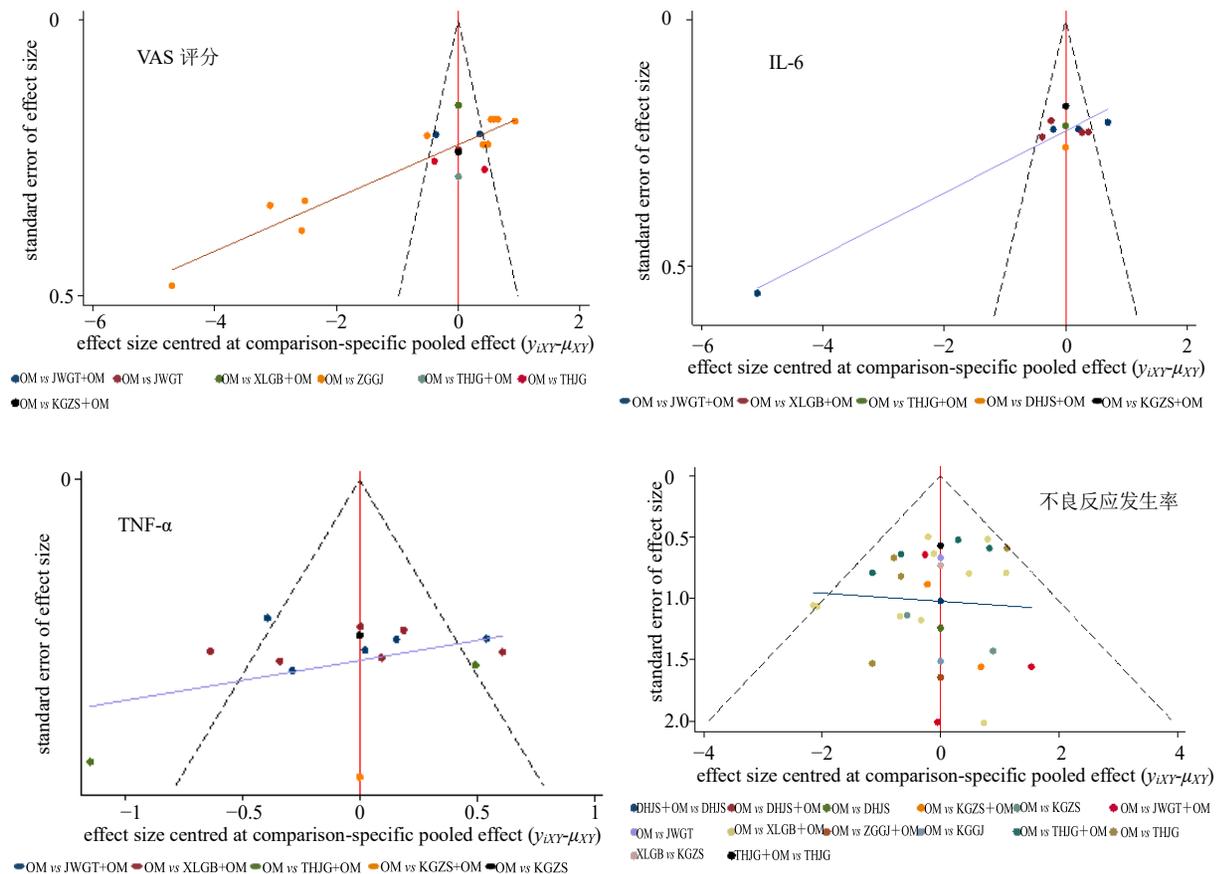


图 10 各结局指标的比较-校正漏斗图

Fig. 10 Comparison-correction funnel plot of each outcome indicators

处, 发为“骨痹”^[49]。有研究表明补肾活血类中药能够调控转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)/骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路间接抑制软骨细胞被破坏, 影响 TGF- β 1、BMP-4 和 BMP-7 的分泌, 能够保护受损的软骨细胞, 改善 KOA 症状^[50]。与传统的化学药物比较, 补肾活血类中药可以抑制血清 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路活化, 改善 KOA 患者的血液高凝状态及异常炎症免疫反应, 并且不良反应较小^[51]。过去的研究多为单种补肾活血类中成药与传统西医化学药物比较, 为了给出各个药物之间的相互对比结果, 本研究采用网状 Meta 分析比较不同的补肾活血类中成药治疗 KOA 的疗效, 给出疗效最好和最安全的治疗方案, 为临床用药提供循证医学依据。

本研究评价了 6 种补肾活血类中成药, 经过网状 Meta 分析 SUCRA 排序后, 不同结局指标下, 不同的药物各有其优势, 在降低 VAS 评分方面, 藤黄健骨类中成药+OM 可能是最优方案; 在降低血清 IL-6 水平方面金乌骨通胶囊+OM 可能是最优方案; 在降低血清 TNF- α 水平方面, 抗骨增生类中成药+OM 可能是最优方案; 在安全性方面, 以抗骨增生类中成药+OM 为首, 纳入的参考文献中显示大部分治疗组的不良反应发生率均低于对照组, 但本研究的倒三角图结果显示, 补肾活血类中成药单用或联用 OM 的不良反应发生率与单独使用 OM 之间并无统计学差异, 这可能是由于纳入研究的疗程时间参差不齐且中成药剂型不统一导致的。

本研究的局限性: ①纳入研究文献质量高低不齐, 可能会影响结果的证据等级; 所有研究仅 19 篇提及了随机分配的方法, 仅有 1 篇虽提及盲法, 但未指出具体实施内容, 可能存在实施偏倚风险; ②本研究未纳入英文文献, 可能存在选择性报告的偏倚风险; ③各个药物的临床试验中纳入的病例数有一定差距, 可能会造成结果具有不稳定性。以上局限性可能是各研究间异质性的来源。今后仍待更大样本量、更高质量的随机对照试验加以补充验证。

综上所述, 抗骨增生类中成药+OM 改善 KOA 整体效果最好, 可作为首选药物。如患者以疼痛作为最突出的临床表现时, 可根据情况选择金乌骨通胶囊, 且应与化学口服药配合应用。临床上应结合患者不同的疾病情况给出相应的治疗措施, 概率排

序结果仅供临床医生参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cross M, Smith E, Hoy D, *et al*. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(7): 1323-1330.
- [2] Cooper C. Occupational activity and the risk of osteoarthritis [J]. *J Rheumatol Suppl*, 1995, 43: 10-12.
- [3] 于伯泉, 陈静宏, 王伟. 膝关节骨性关节炎的发病因素研究进展 [J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(8): 128-129.
- [4] 韩清民, 张罡瑜, 郭斯印, 等. 膝关节关节炎经筋辨证研究进展 [J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(3): 447-452.
- [5] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南 (2020 年版) [J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- [6] 文静, 杨兴华, 尹美花, 等. 金乌骨通胶囊治疗关节骨性关节炎的 Meta 分析 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(1): 119-125.
- [7] 闫乾, 陈锋, 孙海林, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗膝骨性关节炎的有效性和安全性系统评价 [J]. *中国药房*, 2014, 25(35): 3333-3338.
- [8] 田金徽, 李伦, 赵晔, 等. 网状 Meta 分析的撰写与报告 [J]. *中国药物评价*, 2013, 30(6): 321-323.
- [9] 张天嵩, 董圣杰, 周支瑞. 高级 Meta 分析方法: 基于 Stata 实现 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2015: 383.
- [10] Piccolo R, Galasso G, Piscione F, *et al*. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of different strategies for the treatment of drug-eluting stent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(9): 1339-1346.
- [11] Zhang D, Wu J R, Liu S, *et al*. Network meta-analysis of Chinese herbal injections combined with the chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(21): e7005.
- [12] 袁慎时. 金乌骨通胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎患者的效果 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(20): 27-29.
- [13] 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.
- [14] 夏启水, 邓平征, 陆桂珍. 盐酸氨基葡萄糖与金乌骨通胶囊对患者膝骨性关节炎的疗效及其对炎症因子水平的影响 [J]. *抗感染药学*, 2017, 14(9): 1784-1786.
- [15] 牛强卫. 金乌骨通胶囊治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(24): 3327-3329.
- [16] 张春光, 石振东. 盐酸氨基葡萄糖联合金乌骨通胶囊治疗膝骨性关节炎患者的疗效及对血清炎症因子的影响 [J]. *中国民康医学*, 2016, 28(6): 95-96.
- [17] 肖恩. 金乌骨通胶囊治疗膝骨性关节炎 50 例疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2006, 6(1): 69-70.
- [18] 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性关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(5): 1458-1463.

- [19] 陶阳, 于男, 胡思彦. 金乌骨通胶囊对膝关节炎患者疗效及血清 IL-1、IL-6、TNF- α 影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(12): 112-113.
- [20] 何胜利, 杨宁, 常东军. 盐酸氨基葡萄糖联合仙灵骨葆胶囊治疗膝关节炎的临床疗效研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(6): 676-679.
- [21] 肖鸿智, 李乐. 仙灵骨葆胶囊联合西药治疗膝关节炎的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(4): 821-825.
- [22] 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关节炎的疗效比较 [J]. 现代医学, 2017, 45(7): 941-945.
- [23] 许科铭, 靳清, 张顺忠, 等. 仙灵骨葆胶囊联合双醋瑞因治疗退行性骨关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7): 1570-1574.
- [24] 蔡峰, 张杰, 周少杰, 等. 仙灵骨葆胶囊联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(2): 82-84.
- [25] 唐小军. 仙灵骨葆胶囊治疗膝骨性关节炎临床观察 [J]. 现代临床医学, 2017, 43(3): 199-200.
- [26] 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.
- [27] 刘文红. 仙灵骨葆胶囊的骨关节炎治疗疗效观察 [J]. 生物技术世界, 2014, 11(9): 85.
- [28] 侯学涛, 曹博, 郭跃进. 塞来昔布联合仙灵骨葆胶囊治疗膝骨性关节炎的疗效 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1217-1219.
- [29] 许素燕, 张红艳, 李国峰, 等. 双氯芬酸钠联合仙灵骨葆治疗骨性膝关节炎的临床效果 [J]. 包头医学院学报, 2018, 34(10): 93-94.
- [30] 陈兴剑, 宋赞. 仙灵骨葆胶囊联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎临床研究 [J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(6): 1013-1014.
- [31] 胡滨. 壮骨关节胶囊治疗膝骨性关节炎 60 例临床研究 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(23): 201-203.
- [32] 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性关节炎临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(12): 146-148.
- [33] 徐振华, 袁付成, 岳春彦. 藤黄健骨胶囊治疗膝骨性关节炎临床研究 [J]. 新中医, 2022, 54(16): 108-111.
- [34] 何浩, 于凯, 刘海燕, 等. 藤黄健骨胶囊联合艾瑞昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2107-2110.
- [35] 张康. 藤黄健骨胶囊联合塞来昔布胶囊治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(1): 95-98.
- [36] 李西要. 藤黄健骨丸联合洛索洛芬钠治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(1): 169-172.
- [37] 付宇, 林崧崧, 邓浩庆. 藤黄健骨片治疗膝骨性关节炎肾虚血瘀型临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(6): 1170-1174.
- [38] 胡新阳. 藤黄健骨胶囊治疗膝骨性关节炎疗效观察 [J]. 浙江创伤外科, 2014, 19(2): 225-226.
- [39] 王建成, 崔建峰, 李鹏, 等. 藤黄健骨胶囊联合盐酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨性关节炎的临床观察 [J]. 健康之家, 2021(22): 135-136.
- [40] 钟超, 叶华, 涂豫建. 盐酸氨基葡萄糖联合藤黄健骨片治疗膝骨性关节炎的临床疗效评价 [J]. 华西医学, 2016, 31(7): 1181-1184.
- [41] 郑业虎. 独活寄生丸联合塞来昔布对老年膝骨性关节炎患者炎症因子、内皮功能及膝关节功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2513-2515.
- [42] 姬登高, 张国强, 张伟. 盐酸氨基葡萄糖联合独活寄生丸治疗膝骨性关节炎临床疗效观察 [J]. 中外医学研究, 2014, 12(31): 10-12.
- [43] 李国伟, 李文霞, 仝允辉, 等. 抗骨增生胶囊联合双醋瑞因胶囊对膝骨性关节炎患者血清 Chemerin、TWEAK 的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(4): 663-669.
- [44] 周凯, 陈雷, 郎俊哲, 等. 抗骨增生胶囊治疗膝骨性关节炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1249-1251.
- [45] 孙红伶, 张利珍. 盐酸氨基葡萄糖胶囊及抗骨增生片治疗骨性关节炎的疗效比较 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(16): 105.
- [46] 程仲武. 抗骨质增生胶囊对膝骨性关节炎患者髌关节功能及血清 IL-1 β 、VEGF、TNF- α 水平的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4(14): 55-56.
- [47] 莫兴骊. 抗骨质增生胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的疗效观察 [J]. 江西医药, 2018, 53(12): 1404-1406.
- [48] 任少海, 李运海, 段泽敏, 等. 仙灵骨葆与抗骨增生胶囊合用治疗骨关节病 60 例临床观察 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(18): 1549-1550.
- [49] 苏奇, 张文贤, 王斌, 等. 膝骨性关节炎的中医治疗进展 [J]. 甘肃科技, 2022, 38(8): 128-131.
- [50] 杨帆, 徐江喜, 常冰, 等. 补肾活血法对膝骨性关节炎兔的 TGF- β /BMPs 信号通路的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5401-5405.
- [51] 钟义兰, 刘尚丽, 梁翼. 补肾活血方加减治疗膝骨性关节炎合并骨质疏松的疗效及对血清 Toll 样受体/核因子 κ B 信号通路的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 808-812.

[责任编辑 潘明佳]