

·标准与规范·

早期膝骨关节炎诊断与非手术治疗指南 (2024 版)

中国老年保健协会骨关节分会

通信作者:童培建,浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科),杭州 310006, Email: tongpeijian@163.com; 柴伟,解放军总医院骨科医学部关节外科,北京 100048, Email: chawei301@163.com

【摘要】 膝骨关节炎(KOA)常见于中老年人群,其典型症状为膝关节疼痛、畸形和活动受限。早期 KOA(EKOA)概念模糊,临床诊疗常被忽视。EKOA 的诊断和有效防治有助于延缓病情进展,降低中晚期 KOA 的发生率。为规范 EKOA 的临床诊疗,中国老年保健协会骨关节分会启动了 EKOA 非手术诊疗指南的制订工作,遴选出临床医师最为关注的专业问题,包括 EKOA 的定义、诊断、非手术治疗及策略,最终形成了 13 条推荐意见,旨在提高 EKOA 诊疗的水平和科学性,进而延缓 EKOA 患者病情的进展,提高患者生活质量,减轻社会疾病负担。

【关键词】 骨关节炎,膝; 早期膝骨关节炎; 诊断; 非手术治疗; 循证医学; 指南

基金项目:国家自然科学基金(82274547)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN905)

Guideline for diagnosis and non-surgical treatment of early-stage knee osteoarthritis (2024 edition)

Osteoarthritis Committee of Chinese Aging Well Association

Corresponding authors: Tong Peijian, Department of Orthopedics and Traumatology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of Chinese Medicine), Hangzhou 310006, China, Email: tongpeijian@163.com; Chai Wei, Adult Joint Reconstruction and Replacement Department, Senior Department of Orthopedics, PLA General Hospital, Beijing 100048, China, Email: chawei301@163.com

【Abstract】 Knee osteoarthritis (KOA) is common in middle-aged and elderly populations, with typical symptoms including knee joint pain, deformity, and restricted movement. The concept of early KOA (EKOA) is ambiguous, and clinical diagnosis and treatment are often overlooked. The diagnosis and effective prevention of EKOA can help delay the progression of the disease and reduce the incidence of mid-to-late stage KOA. To standardize the clinical diagnosis and treatment of EKOA, the Osteoarthritis Committee of Chinese Aging Well Association has initiated the development of non-operative treatment guidelines for EKOA, selecting key clinical issues of concern to clinicians, including the definition, diagnosis, and non-operative treatment and strategies for EKOA. Ultimately, a total of 13 recommendations were formulated with the aim of raising the level and scientificity of EKOA diagnosis and treatment, thereby delaying the progression of EKOA in patients, improving their quality of life, and reducing the societal burden of the disease.

【Key words】 Osteoarthritis, knee; Early-stage knee osteoarthritis; Diagnosis; Non-surgical treatment; Evidence-based medicine; Guideline

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82274547)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240503-01035

收稿日期 2024-05-03 本文编辑 霍永华

引用本文:中国老年保健协会骨关节分会. 早期膝骨关节炎诊断与非手术治疗指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志. 2024. 104(31): 2895-2909. DOI: 10.3760/cma.i.cn112137-20240503-01035.



Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency
(PREPARE-2023CN905)

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是中老年人群的常见疾病, KOA 主要临床表现为膝关节疼痛、肿胀及活动受限, 主要病理表现为膝关节软骨的纤维化、磨损、剥脱等, 伴发滑膜充血水肿及骨赘形成等。随着社会老龄化的加剧, 在未来数十年, 该病引起的社会和家庭负担将进一步加重^[1-3]。早期 KOA (early-stage KOA, EKOA) 是 KOA 病程的早期阶段, 其特点是骨、软骨下骨等组织破坏的程度相对较轻。对于 EKOA 的重视和治疗, 有助于减缓、停止或逆转疾病进展。通常将 Kellgren-Lawrence 分级(K-L 分级) 0~II 级或 0~I 级作为 EKOA 的依据, 但其定义一直存在争议^[4-7], 临床运用因此受到限制。同时, MRI 等技术的快速发展和普及, 也为 EKOA 的定义及诊断提供了支持^[8]。

相较于中晚期 KOA, EKOA 的诊疗重点在于及时诊断、缓解疼痛和恢复功能, 同时需特别关注膝关节软骨、软骨下骨等组织损伤, 促进其修复, 达到延缓、阻止甚至逆转 EKOA 进展的目的。目前, 国内外对于 EKOA 的诊治还未引起足够的重视, 非手术治疗是 EKOA 的主要治疗手段, 包括基础治疗、外用药、口服药、关节腔注射和生物疗法等。近年来, 具有潜在修复作用的生物疗法得到进一步的开展和研究, 这也使得 EKOA 的诊疗理念和思路有所更新。为了优化 EKOA 诊疗策略, 规范非手术治疗等诊疗行为, 中国老年保健协会骨关节分会组织国内骨科及相关领域专家, 根据近年来 EKOA 诊疗的最新研究进展, 并参考国内外相关的指南, 制订了《早期膝骨关节炎诊断与非手术治疗指南(2024 版)》。

第一部分 指南制订过程

一、指南适用人群

可供骨科、骨伤科、风湿免疫科、疼痛科、针灸科、康复科医师以及相应的专科护士等医护人员参考。

二、指南制订方法

本指南的制订遵循指南研究与评价工具(Appraisal of Guidelines Research and Evaluation, AGREE II)以及世界卫生组织(WHO)指南制订手册对于临床实践指南构建的概念与过程框架。制订过程严格按照预先制订的计划书开展, 报告过程参考国际实践指南报告规范(Reporting Items for

Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)。本指南已于国际实践指南注册与透明化平台注册(注册号: PREPARE-2023CN905)。本指南制订自 2023 年 4 月启动, 2024 年 5 月定稿, 历时 13 个月。

三、指南发起单位

本指南由中国老年保健协会骨关节分会发起, 来自全国各地几十位临床专家参与了指南制订, 北京大学第三医院临床流行病学研究中心专家提供了指南制订方法学和循证医学证据评价方面专业的指导和支持。

四、利益冲突声明与处理

指南任务启动会议前, 所有专家均做出利益关系声明, 签署、完成利益声明表, 并一致同意在指南中发表此声明。

五、临床问题确定与遴选

本指南的编写组严格按照人群、干预措施、对照和结局原则(Population, Intervention, Control 和 Outcome, PICO)构建问题, 并选择了相关的结局指标。编写组通过调研、咨询、收集和讨论临床问题, 并运用兰德/加州大学洛杉矶分校法(RAND/UCLA)进行 3~4 轮问卷专家匿名反馈和专家意见逐一群体讨论。对于存在异议的问题, 进行了深入的探讨和分析。

六、证据检索

针对纳入的临床问题, 按照 PICO 原则和纳入排除标准进行证据检索: (1) 检索数据库, 中文数据库(中国知网和万方)和外文数据库(PubMed、Web of science、Embase 和 Cochrane Library), 采用主题词和自由词相结合的方式检索相关文献, 检索时间为建库至 2023 年 6 月 30 日。(2) 检索研究类型, 优先检索系统综述、荟萃分析、临床对照研究、队列研究及病例对照研究等。(3) 在指南正文成稿前, 草拟专家对最近发表的证据进一步检索, 更新检索的时间为 2023 年 9 月 15 日。共检索到文献 9 013 篇文献, 剔除重复文献 1 694 篇, 排除非相关文献 6 267 篇, 阅读全文后最后纳入文献 286 篇。

七、证据评价

依据 WHO 指南制订指导手册专家推荐意见分级评估、制订及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法(<http://www.grade-workinggroup.org/>)对证据体

的证据质量和推荐意见的推荐强度进行分级(表1、2),其中推荐强度根据专家咨询意见增加了“专家共识(GPS)”强度,是指基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐。

表1 本指南中涉及的推荐强度分级与定义

推荐强度分级	定义
强推荐(1)	明确显示干预措施利大于弊
弱推荐(2)	利弊不确定或干预措施可能利大于弊
专家共识(GPS)	基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐

表2 本指南中涉及的证据质量分级与定义

证据质量分级	定义
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大,对观察值有中等把握
低(C)	观察值可能与真实值有很大差别,对观察值的把握有限
极低(D)	观察值与真实值可能有极大差别,对观察值几乎没有把握

八、推荐意见形成

指南制订小组按证据评价结果,初步形成21条推荐意见。先后经过一轮启动会、三轮改良德尔菲法共识会以及一轮终审会后,最终确定了13条推荐意见强度和推荐方向。

九、指南外审

本指南在发布前进行了同行评议,并对评审意见进行了修改和回复。

十、专家指南发布和更新

该指南的形成与发表严格按照 RIGHT 的要求规范、系统、透明地进行。同时,制订小组计划每3年进行更新。

十一、专家指南传播、实施和评价

指南出版后,将通过中国老年保健协会骨关节分会进行传播和推广。具体方式包括:(1)指南将以中文方式传播,并出现在学会相关网站;(2)在各级骨科相关会议或学习班上持续传播3年;(3)以报纸、期刊、手册、小册子等形式出版传播;(4)通过网络线上、手机 App 课程等进行传播。同时,对指南的传播情况、专业人员的掌握情况、临床结局的改变及经济效益进行评价和总结。

第二部分 EKO A 的定义、诊断、分型及鉴别诊断

一、EKO A 的定义

推荐意见 1: EKO A 的定义满足:(1)膝关节疼

痛时间>1个月。(2)以负重(站立)位膝关节 X 线片 K-L 分级 0~Ⅱ级。(3)MRI 表现至少满足以下 1 项:①全器官磁共振成像评分(WORMS)软骨形态评分 1~5 分;②WORMS 骨髓水肿评分 2~3 分。(推荐强度:1,证据等级:B)

证据概述:EKO A 的定义存在界定不清的问题。目前,对于 EKO A 的定义元素包括 X 线影像学参数 K-L 分级、MRI 影像学软骨、软骨下骨骨髓损伤、症状、体征等。X 线是许多定义 EKO A 的重要元素之一,以负重(站立)位的膝关节正侧位 X 线片为依据,用 K-L 进行分级(表 3)^[9]。根据本指南工作组检索文献显示,2018 至 2023 年共 4 项涉及 EKO A 的荟萃分析,其中 54 项研究将 K-L 分级作为 EKO A 的定义^[10-13]。关于 EKO A 的文献 286 篇中,有 110 篇将 K-L 分级作为 EKO A 的定义,其中 54 篇将 K-L 分级 0~Ⅱ级作为 EKO A 的定义,10 篇将 K-L 分级Ⅱ级作为 EKO A 的定义,19 篇将 K-L 分级 0~Ⅰ级作为 EKO A 的定义。为了统一辨识、便于推广,本指南建议 K-L 0~Ⅱ级作为 EKO A 的定义之一。

表3 膝关节关节炎 Kellgren-Lawrence 分级^[9]

分级	描述
0级	正常
I级	关节间隙可疑狭窄,可能有骨赘
II级	明确的骨赘,关节间隙正常或可疑狭窄
III级	中等量骨赘,关节间隙明确狭窄,软骨下骨部分硬化,可能有畸形
IV级	大量骨赘,关节间隙明确狭窄,软骨下骨严重硬化,明确的畸形

近年来 MRI 的快速发展为 EKO A 的精准定义创造了条件,相比于传统的 X 线检查,MRI 能进一步探明软骨、半月板、骨髓、髌下脂肪垫、滑膜等组织结构信号改变。在基于 MRI 的评分中,WORMS 评分是较常见的评分之一^[14-15],该评分包含了软骨、软骨下骨骨髓及半月板等评分。考虑到半月板损伤可作为一个独立的疾病存在,而软骨和骨髓病变是 KOA 的重要征象,因此将软骨损伤和软骨下骨骨髓水肿作为定义 EKO A 的元素之一^[16]。WORMS 评分详细描述了软骨损伤和软骨下骨骨髓损伤的评分标准,并且具有较好的可靠性^[17-18]。WORMS 评分将膝关节分为 15 个区域,其主要根据软骨形态进行软骨损伤情况的评分(图 1),骨髓范围的大小进行软骨下骨骨髓损伤情况的评分(图 2)。同时,笔者结合目前文献意见,综合目前的研究意见,本指南将 MRI 上显示的软骨损伤退

变、骨髓水肿等作为 EKO A 的定义之一,并用 WORMS 评分对软骨形态、骨髓水肿评分。

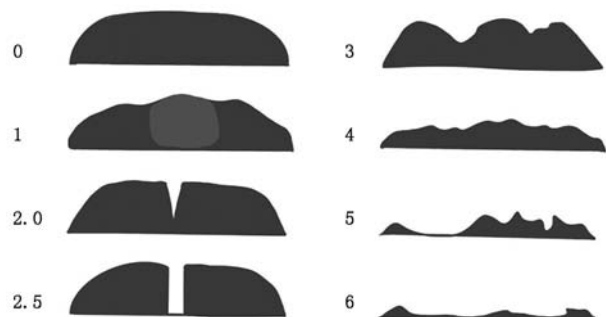


图1 全器官磁共振成像评分(WORMS)软骨形态评分^[19]
0分:正常;1分:软骨正常厚度,局部T₂加权像增强;2.0分:部分软骨缺损,宽度<1 cm;2.5分:全层软骨缺损,宽度<1 cm;3分:多个部位软骨缺损,与正常厚度区域混合,或是部分软骨缺损,宽度>1 cm但小于区域的75%;4分:弥漫性(≥75%的区域)部分软骨缺损;5分:多个部位软骨全部缺损,或全层软骨缺损,宽度>1 cm但小于该区域的75%;6分:弥漫性全层软骨缺损(大于该区域的75%)

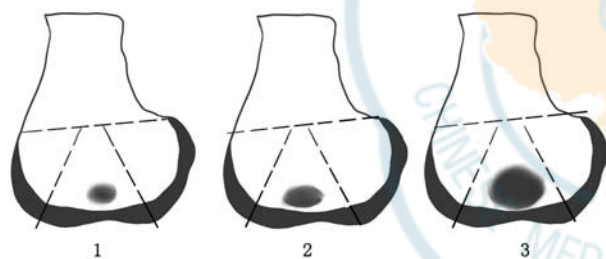


图2 全器官磁共振成像评分(WORMS)骨髓水肿评分^[19]
0分:正常;1分:软骨下骨骨髓水肿范围≤25%;2分:25%<软骨下骨骨髓水肿范围<50%;3分:软骨下骨骨髓水肿范围≥50%

二、EKO A 的诊断及诊断依据

本指南提出的 EKO A 诊断标准参考美国风湿病学会(ACR)标准^[20]、欧洲抗风湿联盟(EULAR)诊断建议^[21]、日本 EKO A 学会^[22]及国际骨关节炎研究学会(OARSI)的影像学研究^[23],具体见表4。

表4 早期膝骨关节炎(EKO A)诊断标准

序号	条件
1	超过1个月反复膝关节疼痛
2	年龄≥40岁
3	关节僵硬≤30 min、蹲下站起痛、上下楼梯痛
4	活动时骨摩擦音(感)、关节间隙压痛
5	负重(站立)位X线片示关节内未见明显改变,或有骨赘和(或)关节间隙有可疑的狭窄
6	MRI示出现局限性或弥漫性软骨损伤(范围≤75%),或任意区域内软骨下骨骨髓水肿(范围≥25%)

注:满足诊断标准1+2+3+4+5或1+6即可诊断EKO A

根据患者的病史、症状、体格检查以及影像学检查可诊断EKO A。EKO A通常以慢性劳损为主,问诊时需要了解患者的年龄、职业习惯、运动习惯、身高、体重等情况。年龄、肥胖或者超重、女性等是EKO A的风险因素^[24]。针对EKO A患者的年龄界限,目前国内外文献都无明确的年龄设定,多数定义EKO A的文章患者年龄在40岁以上^[4, 25-26]。一项系统综述显示,相比于久坐的职业,需要长期负重的职业群体更容易患EKO A^[27]。

膝关节疼痛是EKO A的主要症状之一^[28-32],同时常伴随活动受限、肿胀等。疼痛通常于活动后加重,休息后缓解,蹲下站起、上下楼梯痛等症状,大部分研究显示疼痛持续时间>1个月^[4, 33-37]。除了膝关节疼痛,还有伴随关节僵硬(<30 min)症状。

体格检查中关节间隙压痛和骨摩擦感(音)是最常见的体征。在对膝关节疼痛患者进行的队列研究中,发现关节间隙压痛可预测KOA的发生^[22]。有多项研究显示,髌股关节炎的发生往往早于胫股关节炎,而骨摩擦感(音)是髌股关节炎的相关体征^[38-39]。此外,有研究显示爬梯试验阳性(SCT)可早于膝关节影像学改变2~3年出现^[30],有助于识别EKO A^[35, 40]。

影像学检查以X线检查和MRI检查为主。X线检查以负重(站立)位膝关节正侧位片,临床医师可根据X线观察骨赘、膝关节间隙等进行K-L分级。MRI检查可观察到膝关节的软骨厚度、缺损、骨髓水肿、关节积液以及膝关节半月板变性等情况,对于EKO A的临床诊断具有额外价值,可用于EKO A的鉴别诊断和临床研究^[41]。超声因经济、无辐射等优势,已作为临床诊断的重要工具之一。超声检查可观察到关节边缘骨赘、软骨退变、滑膜炎、关节积液、腘窝囊肿及半月板膨出等病理改变^[42-44]。由于超声检查对骨赘和滑膜炎的敏感性较高,因此在EKO A的诊断以及相关滑膜炎的评价中,超声检查具有重要的临床参考价值。然而,目前超声检查尚缺乏特定的标准用以区分EKO A和中晚期KOA。CT上EKO A通常表现为软骨下骨硬化、骨赘等,站立式CT(如锥形束CT)可检测负重位下的膝关节,相比于传统CT具有一定的应用前景^[41-45]。实验室检查不是诊断的必要条件,但在症状不典型时,可作为鉴别诊断的依据。

三、鉴别诊断

推荐意见2: EKO A需与外伤性膝关节损伤、

类风湿关节炎、感染性膝关节炎、痛风性关节炎及慢性软组织劳损性等疾病进行鉴别。(推荐强度:GPS)

证据概述:对于 EKO A 的诊断,需要与其他引起膝关节疼痛的疾病进行鉴别,特别是一些疾病的早期阶段。常见的鉴别诊断包括外伤性膝关节损伤、类风湿关节炎、感染性膝关节炎、痛风性关节炎和慢性软组织劳损等。外伤性膝关节损伤通常有明确的外伤史,急性起病,常见的损伤包括前交叉韧带断裂、半月板撕裂等^[46-47]。类风湿关节炎多发生于中青年,早期症状可能与 EKO A 的症状相似,好发于双手小关节,也可以发生于膝关节,特点为多对称性,晨僵时间常超过 1 h,实验室检查可发现类风湿因子阳性,红细胞沉降率和血清 C 反应蛋白升高等改变^[48-49]。感染性膝关节炎通常起病较急,疼痛较剧烈,表现为短时间内出现红、肿、热、痛,并有活动受限,可有全身症状,如高热、寒战等,实验室检查可发现感染性指标升高,如红细胞沉降率、血清 C 反应蛋白、降钙素原、关节液炎症指标和中性粒细胞等^[50]。痛风性关节炎最常发生第一跖趾关节,膝关节也可发生,主要表现为红、肿、热、痛,通常为非对称性的,急性发作时疼痛较剧烈,实验室检查可发现高尿酸血症^[51]。慢性软组织劳损包括鹅足滑囊炎、髌腱炎等,此类疾病在鹅足或髌腱处有明显的压痛,且常伴膝关节其他病变,结合 MRI 进行鉴别^[52]。

四、EKO A 中医分期、辨证分型和治法

EKO A 的辨证分型参考现有 KOA 分型^[53-54],经改良德尔菲法,并结合专家讨论,将 EKO A 分为气滞血瘀证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证及肾虚髓减证。

1. 气滞血瘀证型:主要因长期劳损或外力直接损伤筋骨,表现以膝关节刺痛为主,面色晦暗或黧黑,舌质紫暗,或有瘀斑,脉弦涩面色,治宜活血化瘀,通络止痛。

2. 寒湿痹阻证型:主要因机体外感寒湿之邪,表现为膝关节冷痛,同时腰身重痛,舌质淡,苔白腻,脉紧或沉,治宜散寒祛湿止痛。

3. 湿热痹阻证型:主要因机体外感湿热之邪,或病变日久,郁而化热,表现为膝关节热痛,同时口渴烦闷,舌质红、苔黄,脉滑数,治宜清热利湿,通络止痛。

4. 肾虚髓减证型:主要因机体肾气不足,精髓亏减,表现为膝关节酸痛,同时腰膝酸软无力,劳累后加重,舌质红,少苔,有瘀斑,脉沉细无力,治宜益肾调髓。

第三部分 EKO A 的非手术治疗及策略

一、基础治疗

推荐意见 3:推荐对 EKO A 患者进行健康教育与自我管理、体重控制、运动疗法、物理治疗以及使用膝关节辅具等基础治疗。(推荐强度:1,证据等级:A)

证据概述:健康教育的途径包含讲座、门诊宣教、媒体(影音、图文)、社交工具等方式。健康教育的内容包含 EKO A 疼痛产生的机制、疾病的预后转归、疾病进展的风险因素,同时指导患者管理生活方式、改变不良的生活及工作习惯,如避免长时间跑、跳、蹲,同时减少或避免爬楼梯、爬山等^[1, 55]。

体重控制是 EKO A 的重要基础治疗方式之一,肥胖(体质指数 $>28\text{ kg/m}^2$)可加速 EKO A 的进展,加重患者的症状^[56]。有研究显示,减重可延缓 EKO A 膝关节影像学进展^[57]。同时,另一项荟萃分析显示,每减轻 1% 体重,可降低 2% 的疼痛、功能和僵硬相关评分^[58]。

运动疗法可缓解 EKO A 的疼痛,改善关节活动度,增加膝关节周围肌肉力量,提高膝关节稳定性,改善本体感觉并延缓疾病进程^[59-60]。一项纳入 152 项随机对照试验的荟萃分析显示,运动疗法的止痛作用与口服非甾体抗炎药(NSAIDs)相当^[61]。运动方式包含有氧运动、抗阻运动以及有氧和抗阻运动结合^[59]。运动形式可以是居家自主运动或者是有监督下的运动^[62-63]。目前,尚无足够的证据推荐最佳运动方式,可选择的运动包括但不限于步行、膝关节周围肌肉力量训练、膝关节非负重训练、水上运动等^[64-66]。中医与运动疗法相对应的方式称为练功或导引。练功或导引不仅能改善 EKO A 患者的疼痛以及功能,还可以改善患者的心理情绪。目前主要的练功或导引方法包含太极拳、八段锦、易筋经等^[67-69]。运动疗法的强度建议循序渐进、规律锻炼、逐步加强,以达到适合个人的运动量。

物理治疗可改善局部血液循环、减轻炎症反应,达到减轻关节疼痛、缓解关节僵硬的目的。物理治疗包含热疗、水疗、泥浴等疗法^[70-72]。

膝关节辅具如手杖、拐杖、助行器、膝关节减压支具可用来分担关节应力,特别是针对减重效果不佳而导致膝关节压力过大的 EKO A 患者,可辅助缓解膝关节症状^[60, 73-75]。针对下肢力线异常的 EKO A 患者,通过楔形鞋垫等改变负重力线治疗 EKO A 的

效果尚存争议,需要进一步研究^[76-77]。

二、局部外用药物

推荐意见 4: 推荐使用局部外用 NSAIDs 作为 EKO A 的一线用药。也推荐根据辨证论治局部外用中药。(推荐强度:1,证据等级:A)

证据概述: EKO A 处于 KOA 的早期阶段,起病早,病程短,局部外用 NSAIDs 可作为一线治疗方案优先选用。外用 NSAIDs 有不同制剂,如凝胶、乳霜、喷雾或贴片配方应用于患处^[78]。外用 NSAIDs 总体安全性好,胃肠道、心血管等不良事件发生率比口服 NSAIDs 药物低。有部分患者会出现皮肤反应,研究显示使用贴片或外用药物载体中含有二甲亚砜者不良事件发生率增高^[79]。一项基于真实世界的荟萃分析显示,外用 NSAIDs 药物止痛及改善功能的效果比对乙酰氨基酚好,但不及口服 NSAIDs^[80]。但也有研究显示,部分外用 NSAIDs 药物如洛索洛芬钠凝胶贴膏、酮洛芬凝胶贴膏等有效性与口服 NSAIDs 相当^[79, 81-83]。

外用中药,包含中成药贴膏、膏药或药膏,辨证施药,效果更好。中药成分能够透过局部皮肤被吸收,直接在关节及其周围组织产生作用,发挥局部镇痛、抗炎及改善微循环的功效,有助于减轻关节周围软组织的肿胀。外用中药根据不同的症状、体征辨证为相应的证型进行药物的选择,如寒湿痹阻证可用复方南星止痛膏、骨通贴膏等,肾虚髓减证或肾虚筋脉瘀滞证可用筋骨止痛凝胶等^[84-87]。

三、口服药物

推荐意见 5: 对持续性膝关节疼痛或外用药物无效的 EKO A 患者,推荐口服 NSAIDs 药物作为缓解疼痛的一线口服药物;阿片类镇痛药列为二线口服药物。(推荐强度:1,证据等级:B)

推荐意见 6: 推荐酌情使用改善 EKO A 病情的慢作用药物。(推荐强度:1,证据等级:B)

推荐意见 7: 对于 EKO A,口服中药需辨证论治。(推荐强度:2,证据等级:B)

证据概述:口服药物治疗是疼痛管理的重要治疗手段之一,包括 NSAIDs 止痛药,阿片类止痛药,改善病情的慢作用药物和中药等。

口服 NSAIDs 止痛药包括非选择性 NSAIDs 和选择性环氧合酶 2(COX-2)抑制剂。口服 NSAIDs 类药物有潜在的胃肠道、心血管和肾脏系统等不良反应^[88-92]。OARSI、ACR 等多个学会建议,NSAIDs 使用过程中出现胃肠道反应的患者,推荐使用选择性 COX-2 抑制剂,或非选择 NSAIDs 类药物和质子

泵抑制剂联用。不建议慢性肾病 IV 和 V 期患者使用 NSAIDs, III 期患者使用 NSAIDs 需要进行评估^[93]。NSAIDs 可增加心血管不良事件风险,使用前应评估心血管风险^[94-95]。研究表明镇痛药物汉防己甲素具有 COX-2 选择性抑制和心脏保护作用^[53, 96],是有心血管风险患者可选药物。

阿片类药物止痛效果较强,但有一定的不良反应,包括头痛、头晕、嗜睡和可能的成瘾性等^[97-98]。与 NSAIDs 药物相比,弱阿片类药物可能会增加死亡、血栓和骨折的风险^[99-101],因此建议列为二线口服止痛药。

改善病情的慢作用药物包括氨基葡萄糖、硫酸软骨素、双醋瑞因等,可延缓进展缓解关节疼痛^[102-104]。但也有研究发现,上述治疗方式未能减轻关节疼痛或延缓疾病进展^[104]。目前该类药物的作用尚存争议,可进行酌情使用。

中医将 EKO A 归为“痹证”范畴,其口服中药治疗分为中草药汤剂和中成药。中草药汤剂和中成药都需要对患者进行准确诊断和辨证论治,根据辨证论治确定相应的治法和方药。中草药汤剂主要包括用于气滞血瘀证的血府逐瘀汤(《医林改错》),寒湿痹阻证的蠲痹汤(《医学心悟》),湿热痹阻证的四妙散(《成方便读》),肾虚髓减证的左归丸、右归丸(《景岳全书》)或调髓方等^[53, 105],同时根据不同的症状进行化裁加减药物。中成药包括可用气滞血瘀证的瘀血痹片、恒古骨伤愈合剂,肾虚髓减证的尪痹胶囊、金天格胶囊、复方杜仲健骨颗粒、骨健口服液等^[105-110]。虽有部分研究证明中草药汤剂和中成药可起到改善疼痛、修复软骨损伤、延缓疾病进展的作用,但其机制和疗效仍需长期随访、大样本临床研究进行探究与证实。

四、关节腔注射

推荐意见 8: 关节腔注射玻璃酸钠,可改善 EKO A 的病情,减少口服止痛药的用量。(推荐强度:2,证据等级:B)

推荐意见 9: EKO A 急性发作疼痛明显,或伴明显积液,可使用关节腔注射糖皮质激素,但频繁注射该类物质有软骨、软骨下骨损伤的可能,建议同一部位每年注射不应超过 3 次。(推荐强度:1,证据等级:A)

推荐意见 10: EKO A 关节腔注射治疗是侵入性治疗,存在关节感染的风险,必须由专业人员在专门处置室进行严格无菌规范操作。(推荐强度:1,证据等级:B)

证据概述:关节腔药物注射是EKO A的一种治疗方式,通过将药物直接作用于病变部位,达到治疗目的。玻璃酸钠是一种高分子量黏多糖,是构成软骨基质和滑液的重要成分,其主要作用是通过补充关节内透明质酸的含量,起到润滑的物理作用,保护关节软骨,从而减轻疼痛和改善功能。虽然目前玻璃酸钠可改善关节疼痛和功能,但在软骨保护和延缓疾病进程中的作用尚存争议^[111-112]。一般认为,越高的分子量,作用时间将会越长,可减少注射的频次^[113-114]。玻璃酸钠的经典注射疗法是每个疗程3~5次,每年1~2次。高分子量玻璃酸钠如丁甘交联玻璃酸钠,单次注射可达成相似的疗效,可降低感染风险^[115-118]。关节腔注射玻璃酸钠的整体安全性高,同时可减少NSAIDs使用,减少胃肠道、心血管风险等^[119]。医用几丁糖也可作为关节腔注射疗法的选择,具有良好生物学活性,恢复关节滑液流变性,可缓解疼痛,改善关节功能,保护软骨^[120]。

糖皮质激素通过减轻组织充血、渗出及炎性细胞浸润,在一定程度上缓解疼痛、肿胀和改善功能,但作用时间较短,且对疾病进展并无延缓作用^[121]。糖皮质激素长期使用有软骨破坏作用^[122]。对于EKO A,除一些急性发作疼痛持续,或伴明显肿胀、持续疼痛无法缓解的情况外,不建议使用糖皮质激素。同时,每年同一部位注射次数不应超过3次,每次注射间隔时间不短于3~6个月^[122]。

需注意的是,关节腔注射技术是有创性治疗,存在感染风险,临床医师应在专门处置室内进行操作,在操作过程中需严格按照无菌规范操作^[122]。

五、生物疗法

推荐意见 11:当其他治疗疗效不佳时,可推荐生物疗法进行EKO A治疗。(推荐强度:2,证据等级:B)

证据概述:生物疗法是指利用新的生物制备技术,将人体细胞、生物活性因子等作为治疗药物的治疗方式,主要包括富血小板血浆(PRP)、间充质干细胞(MSCs)和相关细胞因子等。理论上,这些生物疗法可以改善关节退变组织结构的代谢,促进包括退变软骨在内的修复^[123]。

PRP由少量血浆和高浓度的自体血小板组成,需通过血液离心制备而成^[124-125]。多数研究证实,PRP的持续作用时间在6~12个月以上^[13, 121],同时一个疗程3次PRP注射的效果更好^[13, 124]。

MSCs可从多种组织中分离出来,包括骨髓液、

脂肪组织、脐带血和滑膜组织等^[126-127]。研究证实,关节腔注射脂肪MSCs 6个月内,EKO A患者疼痛症状和关节功能显著改善^[128]。有研究报道,自体脂肪MSCs或脂肪间充质血管成分还有一定的促进软骨再生能力^[129]。

生物疗法还有相关细胞因子如自体脂肪微片段(MFAT)。MFAT是通过对自体脂肪组织进行处理,保留完整的血管基质成分,提取物包含丰富功能的细胞和生长因子,起到减轻疼痛、改善关节功能、促进组织修复的作用,目前正逐步应用到临床治疗,且取得较好的临床效果^[130-133]。

总体来讲,生物疗法有一定应用前景,但仍需更多高质量、证据充分、有说服力的临床研究。同时,需要对相关生物疗法进行标准化和规范化,有助于科学、准确地判断治疗效果。目前对生物疗法的使用比较谨慎,部分生物疗法还在临床试验阶段。一般在其他治疗效果不佳时,可考虑使用生物疗法。

六、中医适宜技术

推荐意见 12:EKO A的中医适宜技术包含针灸、针刀、耳穴压豆、推拿手法等适宜技术。(推荐强度:2,证据等级:B)

证据概述:中医适宜技术通常指安全有效、成本低廉、简便易学的中医药技术,如针灸、针刀、耳穴压豆、推拿手法等。

针灸治疗EKO A以辨证取穴为要,根据不同的证型选取相应的穴位,达到扶正祛邪、调和阴阳、温通经络等作用。针灸分为针刺、艾灸以及温针灸等,能减轻EKO A患者疼痛,改善膝关节活动度,有潜在的临床疗效优势^[134-139]。

针刀疗法通过切割、分离、剥铲等方式,调节和松解肌腱韧带等软组织,对膝关节周围包含髌上囊、髌下脂肪垫、内外膝眼、胫骨侧内外侧韧带、髌胫束、鹅足等组织进行松解,可缓解膝关节疼痛,改善膝关节功能^[140-143]。

耳穴压豆是指通过刺激耳廓上相应的反应点及穴位,起到防病治病的作用,尤其在于止痛方面,有较好的疗效,在中国已经使用了2 000余年^[144-145]。有文献报道,耳穴压豆可用于治疗EKO A,其镇痛作用可有效减少NSAIDs的用量,且安全性较好^[146-148]。

推拿手法是通过点按、按摩、拿捏、屈伸、拔伸等基本手法组成的多种理筋、整骨手法,达到舒筋活络、活血化瘀、松解关节等作用,可改善膝关节的疼痛、肌力以及活动度等。目前推拿手法种类繁多,但对于EKO A起效的作用效果相当^[149-152]。

中医适宜技术虽然总体的临床文献支撑相对较少,但其临床应用实践悠久,随着更多的临床研究开展,其疗效不断地被进一步证实。

七、EKOA 的非手术治疗策略

推荐意见 13: 临床医师可根据 EKOA 患者情况提供个性化治疗方案。推荐基础治疗贯穿整个治疗全程,当单一治疗方法未达到理想效果,可采用联合治疗方案。(推荐强度:1,证据等级:B)

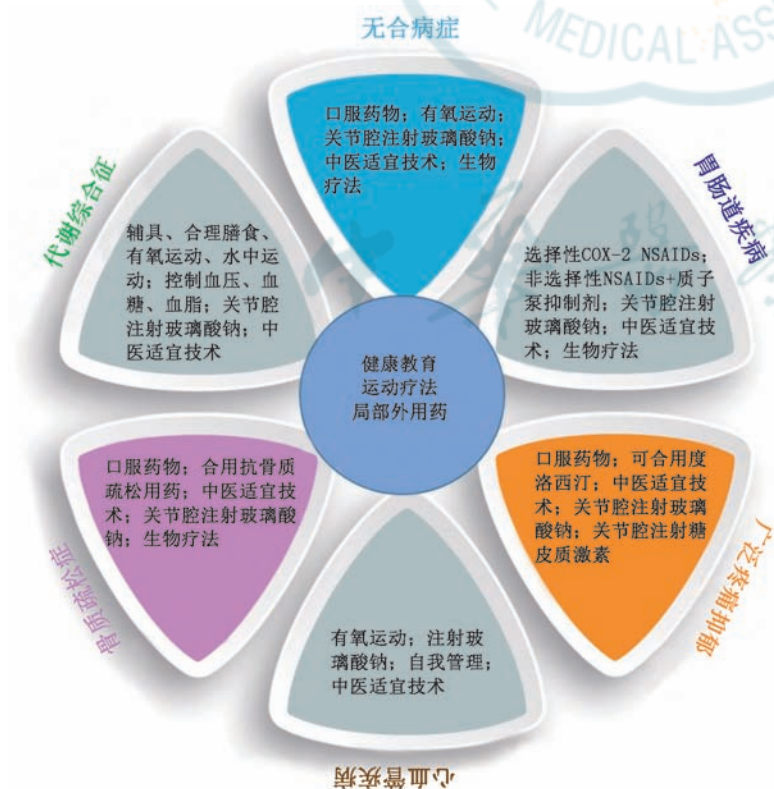
证据概述:EKOA 的非手术治疗策略总体坚持“个性化”治疗,可根据患者疗效采用“联合”疗法,以起到“中西医协同”作用。基础治疗是 EKOA 的重要方法之一,特别是健康教育、自我管理、运动疗法等,其相对经济,获益高,不良反应少,建议将基础治疗贯穿治疗全程。

针对 EKOA 患者,可以根据其个体情况提供个性化治疗方案,这已成为当前 EKOA 治疗的趋势之一。考虑到患者病情的复杂性和可合并多种其他疾病,治疗方案应根据不同个体的特征进行调整(图3)。合并胃肠道疾病的 EKOA 患者,可以优先考虑外用药物或局部关节腔注射等治疗措施,若疗效不佳,则可口服选择性 NSAIDs 或非选择性 NSAIDs 联合质子泵抑制剂药物。存在广泛疼痛或合并焦

虑的 EKOA 患者,可视情况适当使用抗焦虑药物^[153]。合并心血管疾病的患者,可首先考虑局部外用药物或关节腔注射玻璃酸钠等治疗措施。合并骨质疏松症的患者,应在相应治疗的基础上结合抗骨质疏松症药物,以取得更好的疗效。合并代谢综合征的 EKOA 患者,可采取针对性的减重治疗,控制血糖、血压,合理膳食、有氧运动、使用辅助支具如减压支具等。

当单一治疗方案未能达到预期效果时,可考虑采用“联合”治疗策略。“联合”治疗指的是将具有不同治疗作用的药物或方法联合应用,但不建议同时使用具有相同作用机制的药物。可将外用药物和口服药物结合,或者将局部用药方案和整体用药方案相结合。目前临床研究中提供了多种联合用药方案的选择,如患者膝关节有紧绷感,伴有一定的活动受限,可联合使用肌松剂如盐酸乙哌立松,有助于恢复关节功能,增加止痛效果^[154-155]。如果疼痛缓解不明显,同时有膝关节的肿胀、局部压痛、功能受限等可联合口服离子通道抑制剂如草乌甲素片^[156-157]。NSAIDs 可联合玻璃酸钠^[158],也可与慢作用药物、中医适宜技术等联合使用^[159],既可提高止痛效果,又可促进关节功能恢复。中药和西药也可以联合使用,增加疗效,减轻西药的不良反应^[160]。有研究表明,采用电针、中药熏洗和中医导引等三联疗法治疗 EKOA 可改善疼痛和肿胀,增强膝关节屈曲和活动,从而提高患者的生活质量^[161]。此外,EKOA 疼痛急性期和缓解期可交替中西医治疗,即急性期服用以 NSAIDs 为代表的药物,缓解期根据不同的证型服用中药,达到增加疗效、减少复发的目的。

本指南结合了最新的临床研究成果和临床实践情况,重点介绍了 EKOA 的定义、诊断、非手术治疗及策略,旨在推动 EKOA 的诊疗规范以及最新成果的临床运用,改善患者的预后。总体而言,对于 EKOA 的研究,目前需要继续推进高质量多中心的临床随机对照试验,特别是具有修复潜力的生物疗法的临床研究,为 EKOA 的治疗提供更广泛的空间。本指南是基于文献和专家的意见制订,不具有法律效力,其内容也将随着医学证据的演进而不断更新,实施



注:COX 为环氧合酶;NSAIDs 为非甾体抗炎药

图3 早期膝骨关节炎(EKOA)不同合并症的治疗策略花瓣图

时应结合临床具体情况综合考虑。

本指南制订专家委员会名单

顾问:王坤正(西安交通大学第二附属医院关节外科);马信龙(天津大学天津医院骨科)

牵头专家:童培建[浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科)];柴伟(解放军总医院骨科医学部关节外科)

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):陈国茜[浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科)];孔祥朋(解放军总医院骨科医学部关节外科);李睿(解放军总医院骨科医学部关节外科);吕帅洁[浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科)];毛金平[浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科)]

审稿专家(按姓氏汉语拼音排序):柴伟(解放军总医院骨科医学部关节外科);关振鹏(北京大学首钢医院骨科);吕松岑(哈尔滨医科大学附属第二医院骨科);田华(北京大学第三医院关节外科);王飞(河北医科大学第三医院关节外科);肖骏(华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科);许鹏(西安市红会医院关节外科);杨佩(西安交通大学第二附属医院关节外科);詹思延(北京大学第三医院临床流行病学研究中心)

参与制订专家(按姓氏汉语拼音排序):白志刚(宁夏回族自治区人民医院骨科);曹光磊(首都医科大学宣武医院骨科);陈坚锋(佛山市中医院关节外科);陈伟(河北医科大学第三医院骨科);陈云苏(上海市第六人民医院关节外科);陈仲育(厦门市第五医院骨科);程飏(同济大学附属同济医院关节与运动医学科);程千(上海交通大学医学院附属同仁医院骨科);程实(哈尔滨医科大学附属第二医院骨科);程文丹(安徽医科大学第二附属医院关节外科);刁乃成(首都医科大学附属北京友谊医院骨科);方心俞(福建医科大学第一附属医院关节外科);房玉利(哈尔滨市第五医院运动医学科);郇玉忠(锦州医科大学附属第一医院骨科);巩利(忻州市人民医院骨科);郭常安(复旦大学附属中山医院骨科);郝辉(北京市石景山医院骨科);何川(上海交通大学医学院附属瑞金医院骨科);何龙(濮阳市中医院骨科);侯效正(阳煤集团总医院关节外科);黄添隆(中南大学湘雅二医院骨科);黄小强(西安市第五医院骨科);黄勇(成都中医药大学附属医院骨科);姜永辰(内蒙古国际蒙医医院骨科);康鹏德(四川大学华西医院骨科);李博(渭南市骨科医院骨科);李海峰(解放军总医院骨科医学部骨科);李慧武(上海交通大学医学院附属第九人民医院关节外科);李金华(山东省泗水人民医院骨科);李立松(苏州大学附属第一医院骨科);李炜明(福州市第二总医院关节外科);李晓明(河北省沧州中西医结合医院骨科);李子剑(北京大学第三医院骨科);廉永云(哈尔滨医科大学附属第四医院关节外科);梁堂钊(中山大学附属第三医院关节外科);刘保一(大连大学附属中山医院骨科);刘军(天津大学天津医院骨科);刘亮(首都医科大学附属北京潞河医院骨科);刘强(咸阳市

中心医院骨科);刘文刚(广东省第二中医院骨科);刘迅[(浙江中医药大学附属第一医院骨伤科(浙江省中医院骨伤科)];刘雅克(南通大学附属医院骨科);吕帅洁(浙江中医药大学附属第一医院骨伤科 浙江省中医院骨伤科);马元琛(广东省人民医院关节外科);毛新展(中南大学湘雅二医院骨科);穆晓红(北京中医药大学东直门医院骨科);彭笏宸(遵义医科大学附属医院骨科);彭锦辉[海军军医大学第二附属医院骨科(上海长征医院骨科)];钱文伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院骨科);邱小明(浙江大学医学院附属邵逸夫医院骨科);邵宏翔(北京积水潭医院骨科);沈龙祥(上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科);司文腾(郑州市骨科医院关节外科);孙立(贵州省人民医院骨科);孙水(山东省立医院骨科);邵东旭(辽宁中医药大学附属医院骨科);陶崑(宁波市第六医院关节外科);田丰德(大连大学附属中山医院骨科);万里(黄石市第二医院骨科);王邦军(襄阳市中心医院骨科);王广积(海南省人民医院运动医学关节外科);王国华(大连市第二人民医院关节与运动医学科);王昊(联勤保障部队第983医院骨科);王弘毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院关节外科);王慧声(辽宁省人民医院运动医学关节外科);王剑(北京市房山区第一医院关节外科);王锴(北京大学人民医院骨关节科);王林(北京医院骨科);王汝江(阳煤集团总医院关节外科);王世坤(首都医科大学良乡教学医院骨科);王炜(中国医学科学院北京协和医院骨科);王卫国(中日友好医院关节外科);王文波(哈尔滨医科大学附属第一医院骨科);王现海(北京市昌平区医院骨科);温亮(首都医科大学附属北京朝阳医院骨科);许杰(中山大学孙逸仙纪念医院关节外科);许珂(西安市红会医院关节外科);许伟华(华中科技大学同济医学院附属协和医院关节外科);颜景涛(北京市昌平区医院骨科);杨德金(北京积水潭医院矫形骨科);杨国跃(天津市第三中心医院骨科);杨济洲(北京中医药大学东直门医院骨科);杨礼跃(芜湖市中医医院关节骨科);杨勇(华中科技大学同济医学院附属同济医院关节外科);于鹏(海南医学院第一附属医院关节外科);余方圆(解放军总医院第四医学中心关节外科);袁普卫(陕西中医药大学附属医院骨病科);曾超(中南大学湘雅医院关节外科);张纯(西安交通大学第二附属医院骨科);张道俭(北京大学第一医院骨科);张冠宏(胜利油田中心医院骨科);张洪美(中国中医科学院望京医院关节外科);张民(山西医科大学第二医院关节外科);张鹏(苏州大学附属第二医院关节外科);张鹏举(北京市密云区医院骨科);张启栋(中日友好医院骨科);张向鑫[南京医科大学附属苏州医院关节外科(苏州市立医院关节外科)];张轶超(首都医科大学附属北京同仁医院骨科);张振(大连医科大学附属第一医院关节外科);张志奇(中山大学附属第一医院关节外科);赵凤龙(北京市延庆区医院骨科);郑文标(台州市立医院骨科);周锦春(南京医科大学第一附属医院关节外科);周军(苏州大学附属第一医院骨科);朱晨

(安徽省立医院关节外科);朱裕昌(上海市第十人民医院关节外科);祝晓忠(上海市同济医院骨科);庄华烽(福建医科大学附属第二医院关节外科)

学术秘书(按姓氏汉语拼音排序):陈国茜[浙江中医药大学附属第一医院骨科(浙江省中医院骨科)];孔祥朋(解放军总医院骨科医学部关节外科);李睿(解放军总医院骨科医学部关节外科);吕帅洁[浙江中医药大学附属第一医院骨科(浙江省中医院骨科)];毛金平[浙江中医药大学附属第一医院骨科(浙江省中医院骨科)]

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sharma L. Osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1):51-59. DOI: 10.1056/NEJMcP1903768.
- [2] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3.
- [3] 冯晓晴,蔡道章,余星磊,等.基于GBD大数据中国膝关节关节炎疾病负担现状与趋势分析[J].现代预防医学,2022,49(10):1753-1760.
- [4] Liew JW, King LK, Mahmoudian A, et al. A scoping review of how early-stage knee osteoarthritis has been defined [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(9):1234-1241. DOI: 10.1016/j.joca.2023.04.015.
- [5] Shimozaaki K, Nakase J, Asai K, et al. Usefulness of ultrasonography for dynamic evaluation of medial meniscus hoop function in early knee osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20091. DOI: 10.1038/s41598-021-99576-3.
- [6] Pirayeh N, Shaterzadeh-Yazdi MJ, Negahban H, et al. Examining the diagnostic accuracy of static postural stability measures in differentiating among knee osteoarthritis patients with mild and moderate to severe radiographic signs[J]. Gait Posture, 2018, 64: 1-6. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.04.049.
- [7] Baert IA, Jonkers I, Staes F, et al. Gait characteristics and lower limb muscle strength in women with early and established knee osteoarthritis[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2013, 28(1): 40-47. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2012.10.007.
- [8] Hare KB, Stefan Lohmander L, Kise NJ, et al. Middle-aged patients with an MRI-verified medial meniscal tear report symptoms commonly associated with knee osteoarthritis [J]. Acta Orthop, 2017, 88(6): 664-669. DOI: 10.1080/17453674.2017.1360985.
- [9] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis[J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4):494-502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
- [10] Tayfur B, Charupongsang C, Morrissey D, et al. Neuromuscular joint function in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2023, 66(2): 101662. DOI: 10.1016/j.rehab.2022.101662.
- [11] Heikkinen R, Waller B, Munukka M, et al. Impact or no impact for women with mild knee osteoarthritis: a bayesian meta-analysis of two randomized controlled trials with contrasting interventions[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2022, 74(7): 1133-1141. DOI: 10.1002/acr.24553.
- [12] Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Sports Med, 2021, 49(1): 249-260. DOI: 10.1177/0363546520909397.
- [13] Chou SH, Shih CL. Efficacy of different platelet-rich plasma injections in the treatment of mild-moderate knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(6): e14068. DOI: 10.1111/ijcp.14068.
- [14] Hunter DJ, Lo GH, Gale D, et al. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(2): 206-211. DOI: 10.1136/ard.2006.066183.
- [15] Conaghan PG, Tennant A, Peterfy CG, et al. Examining a whole-organ magnetic resonance imaging scoring system for osteoarthritis of the knee using Rasch analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14 Suppl A: A116-A121. DOI: 10.1016/j.joca.2006.03.011.
- [16] Huang J, Chen X, Xia M, et al. West Lake staging: a new staging system orchestrated by X-ray and MRI on knee osteoarthritis[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2021, 29(3): 23094990211049587. DOI: 10.1177/23094990211049587.
- [17] Felson DT, Lynch J, Guermazi A, et al. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part II. Longitudinal assessment of knee MRIs for osteoarthritis and suggested approach based on their performance: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(11):1402-1407. DOI: 10.1016/j.joca.2010.06.016.
- [18] Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, et al. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010, 18(11): 1393-1401. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.017.
- [19] Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WOMBS) of the knee in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12(3): 177-190. DOI: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
- [20] 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. DOI: 10.1002/art.1780381104.
- [21] Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(3):483-489. DOI: 10.1136/ard.2009.113100.
- [22] Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 47(4): 457-463. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006.
- [23] Demehri S, Kasaian A, Roemer FW, et al. Osteoarthritis year in review 2022: imaging[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2023, 31(8):1003-1011. DOI: 10.1016/j.joca.2023.03.005.

- [24] Madry H, Kon E, Condello V, et al. Early osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016, 24(6):1753-1762. DOI: 10.1007/s00167-016-4068-3.
- [25] Srinivasan V, Ethiraj P, Agarawal S, et al. Comparison of various modalities in the treatment of early knee osteoarthritis: an unsolved controversy[J]. *Cureus*, 2023, 15(1):e33630. DOI: 10.7759/cureus.33630.
- [26] Naili JE, Broström EW, Clausen B, et al. Measures of knee and gait function and radiographic severity of knee osteoarthritis-A cross-sectional study[J]. *Gait Posture*, 2019, 74:20-26. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.08.003.
- [27] Wang X, Perry TA, Arden N, et al. Occupational risk in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(9): 1213-1223. DOI: 10.1002/acr.24333.
- [28] Wink AE, Gross KD, Brown CA, et al. Varus thrust during walking and the risk of incident and worsening medial tibiofemoral MRI lesions: the Multicenter Osteoarthritis Study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(6): 839-845. DOI: 10.1016/j.joca.2017.01.005.
- [29] Case R, Thomas E, Clarke E, et al. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case-control study using data from the Osteoarthritis Initiative[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1083-1089. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.026.
- [30] Hensor EM, Dube B, Kingsbury SR, et al. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(1):40-47. DOI: 10.1002/acr.22418.
- [31] Wesseling J, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, et al. Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(1): 180-188. DOI: 10.1093/rheumatology/kes288.
- [32] Kastelein M, Luijsterburg PA, Belo JN, et al. Six-year course and prognosis of nontraumatic knee symptoms in adults in general practice: a prospective cohort study[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(9): 1287-1294. DOI: 10.1002/acr.20522.
- [33] Tseveendorj N, Sindel D, Arman S, et al. Efficacy of mesotherapy for pain, function and quality of life in patients with mild and moderate knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2023, 23(1):52-60.
- [34] Zhang X, Sun X, Chen G. Effect of the combinative use of acupotomy therapy and ultrasonic drug penetration in treating knee joint osteoarthritis[J]. *QJM*, 2022, 115(1): 12-16. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa278.
- [35] Iijima H, Eguchi R, Shimoura K, et al. Stair climbing ability in patients with early knee osteoarthritis: defining the clinical hallmarks of early disease[J]. *Gait Posture*, 2019, 72:148-153. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.06.004.
- [36] Kheshie AR, Alayat MS, Ali MM. High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2014, 29(4): 1371-1376. DOI: 10.1007/s10103-014-1529-0.
- [37] Li LC, Lineker S, Cibere I, et al. Capitalizing on the teachable moment: osteoarthritis physical activity and exercise net for improving physical activity in early knee osteoarthritis[J]. *JMIR Res Protoc*, 2013, 2(1): e17. DOI: 10.2196/resprot.2553.
- [38] Pazzinatto MF, de Oliveira Silva D, Faria NC, et al. What are the clinical implications of knee crepitus to individuals with knee osteoarthritis? An observational study with data from the Osteoarthritis Initiative[J]. *Braz J Phys Ther*, 2019, 23(6): 491-496. DOI: 10.1016/j.bjpt.2018.11.001.
- [39] Schiphof D, van Middelkoop M, de Klerk BM, et al. Crepitus is a first indication of patellofemoral osteoarthritis (and not of tibiofemoral osteoarthritis) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(5): 631-638. DOI: 10.1016/j.joca.2014.02.008.
- [40] Iijima H, Shimoura K, Eguchi R, et al. Concurrent validity and measurement error of stair climb test in people with pre-radiographic to mild knee osteoarthritis[J]. *Gait Posture*, 2019, 68: 335-339. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.12.014.
- [41] Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(6):568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- [42] Oo WM, Linklater J, Bennell KL, et al. Inflammatory ultrasound features as prognostic factors of pain and functional outcomes following intra-articular platelet-rich plasma in knee osteoarthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(8): 1540-1546. DOI: 10.1111/1756-185X.14781.
- [43] Jo NG, Ko MH, Won YH, et al. The efficacy of low-intensity pulsed ultrasound on articular cartilage and clinical evaluations in patients with knee osteoarthritis[J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2022, 35(6): 1381-1389. DOI: 10.3233/BMR-210357.
- [44] Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2):402-407. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206289.
- [45] Kaneda K, Harato K, Oki S, et al. Increase in tibial internal rotation due to weight-bearing is a key feature to diagnose early-stage knee osteoarthritis: a study with upright computed tomography[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1): 253. DOI: 10.1186/s12891-022-05190-3.
- [46] Luvsannyam E, Jain MS, Leitao AR, et al. Meniscus tear: pathology, incidence, and management[J]. *Cureus*, 2022, 14(5):e25121. DOI: 10.7759/cureus.25121.
- [47] Frobell RB, Roos EM, Roos HP, et al. A randomized trial of treatment for acute anterior cruciate ligament tears[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(4): 331-342. DOI: 10.1056/NEJMoa0907797.
- [48] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- [49] 世界中医药学会联合会骨质疏松专业委员会, 上海中医药大学附属龙华医院, 中日友好医院, 等. 类风湿关节炎中西医结合诊疗专家共识 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(7): 923-928, 935. DOI: 10.3969/j. issn. 1673-7202.2023.07.006.

- [50] Earwood JS, Walker TR, Sue G. Septic arthritis: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(6): 589-597.
- [51] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2023, 64(1): 98-106. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2023.01.019.
- [52] 代净, 孙辉, 彭波, 等. 膝关节鹅足滑囊炎 MRI 表现[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(9): 1504-1507, 1516. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.015.
- [53] 中国中西医结合学会骨伤科专业委员会. 膝关节炎中西医结合诊疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(45): 3653-3658. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.45.005.
- [54] 齐晓凤, 王腾腾, 梁倩倩, 等. 膝关节炎中医证型的研究现状[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(11): 1879-1882. DOI: 10.11842/wst.2016.11.008.
- [55] Conaghan PG, Dickson J, Grant RL. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2008, 336(7642): 502-503. DOI: 10.1136/bmj.39490.608009.AD.
- [56] Atukorala I, Makovey J, Lawler L, et al. Is there a dose-response relationship between weight loss and symptom improvement in persons with knee osteoarthritis? [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(8): 1106-1114. DOI: 10.1002/acr.22805.
- [57] Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC, et al. Is weight loss associated with less progression of changes in knee articular cartilage among obese and overweight patients as assessed with MR imaging over 48 months? Data from the Osteoarthritis Initiative[J]. *Radiology*, 2017, 284(2): 508-520. DOI: 10.1148/radiol.2017161005.
- [58] Panunzi S, Maltese S, De Gaetano A, et al. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: a network meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(8): e13230. DOI: 10.1111/obr.13230.
- [59] Kan HS, Chan PK, Chiu KY, et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis[J]. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(2): 127-133. DOI: 10.12809/hkmj187600.
- [60] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- [61] Weng Q, Goh SL, Wu J, et al. Comparative efficacy of exercise therapy and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol for knee or hip osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Sports Med*, 2023, 57(15): 990-996. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105898.
- [62] Thorstensson CA, Henriksson M, von Porat A, et al. The effect of eight weeks of exercise on knee adduction moment in early knee osteoarthritis--a pilot study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(10): 1163-1170. DOI: 10.1016/j.joca.2007.03.012.
- [63] Petrella RJ, Bartha C. Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial[J]. *J Rheumatol*, 2000, 27(9): 2215-2221.
- [64] Bell EC, Wallis JA, Goff AJ, et al. Does land-based exercise-therapy improve physical activity in people with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analyses[J]. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022. 30(11): 1420-1433. DOI: 10.1016/j.joca.2022.07.008.
- [65] Rewald S, Lenssen A, Emans PJ, et al. Aquatic cycling improves knee pain and physical functioning in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020, 101(8): 1288-1295. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.12.023.
- [66] Munukka M, Waller B, Rantalainen T, et al. Efficacy of progressive aquatic resistance training for tibiofemoral cartilage in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a randomised controlled trial[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(10): 1708-1717. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.007.
- [67] Zhou X, Kong L, Ren J, et al. Effect of traditional Chinese exercise combined with massage on pain and disability in patients with lumbar disc herniation: a multi-center, randomized, controlled, assessor-blinded clinical trial[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 952346. DOI: 10.3389/fneur.2022.952346.
- [68] Zhang S, Guo G, Li X, et al. The effectiveness of traditional Chinese Yijinjing Qigong Exercise for the patients with knee osteoarthritis on the pain, dysfunction, and mood disorder: a pilot randomized controlled trial[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 792436. DOI: 10.3389/fmed.2021.792436.
- [69] Wang C, Schmid CH, Iversen MD, et al. Comparative effectiveness of Tai Chi versus physical therapy for knee osteoarthritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 77-86. DOI: 10.7326/M15-2143.
- [70] Antonelli M, Donelli D, Fioravanti A. Effects of balneotherapy and spa therapy on quality of life of patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38(10): 1807-1824. DOI: 10.1007/s00296-018-4081-6.
- [71] Lei C, Chen H, Zheng S, et al. The efficacy and safety of hydrotherapy in patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3): 1711-1722. DOI: 10.1097/JIS9.0000000000000962.
- [72] Mennuni G, Fontana M, Perricone C, et al. A meta-analysis of the effectiveness of mud-bath therapy on knee osteoarthritis[J]. *Clin Ter*, 2021, 172(4): 372-387. DOI: 10.7417/CT.2021.2343.
- [73] 彭建平, 邱纪方. 支具治疗膝关节内侧单间室骨关节炎的随访观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(3): 340-342. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.03.017.
- [74] Nagai K, Yang S, Fu FH, et al. Unloader knee brace increases medial compartment joint space during gait in knee osteoarthritis patients[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(7): 2354-2360. DOI: 10.1007/s00167-018-5274-y.
- [75] Lamberg EM, Streb R, Werner M, et al. The 2-and 8-week effects of decompressive brace use in people with medial compartment knee osteoarthritis[J]. *Prosthet Orthot Int*, 2016, 40(4): 447-453. DOI: 10.1177/0309364615589537.
- [76] Khosravi M, Babaee T, Daryabor A, et al. Effect of knee braces and insoles on clinical outcomes of individuals with medial knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Assist Technol*, 2022, 34(5): 501-517. DOI: 10.1080/10400435.2021.1880495.
- [77] Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, et al. Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with

- medial knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2013, 310(7):722-730. DOI: 10.1001/jama.2013.243229.
- [78] Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1):59-66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
- [79] Wolff DG, Christophersen C, Brown SM, et al. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Phys Sportsmed*, 2021, 49(4): 381-391. DOI: 10.1080/00913847.2021.1886573.
- [80] Zeng C, Doherty M, Persson M, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(9): 1242-1251. DOI: 10.1016/j.joca.2021.06.004.
- [81] Zeng C, Wei J, Persson M, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies[J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(10): 642-650. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098043.
- [82] Mu R, Bao CD, Chen ZW, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1):165-173. DOI: 10.1007/s10067-014-2701-4.
- [83] 李敏, 康晓芳, 李婷婷, 等. 酮洛芬巴布膏治疗膝关节炎的临床研究[J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(9):1349-1351. DOI: 10.11655/zgwyylc2016.09.049.
- [84] Wang Y, Li D, Lv Z, et al. Efficacy and safety of Gutong Patch compared with NSAIDs for knee osteoarthritis: a real-world multicenter, prospective cohort study in China [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 197: 106954. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106954.
- [85] 郑昱新, 葛继荣, 刘文刚, 等. 痛宁凝胶外用治疗轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究[J]. *中医正骨*, 2022, 34(6):17-24. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6015.2022.06.003.
- [86] Zhao Y, Shen ZB, Ge JR, et al. Efficacy and safety of tongning gel for knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blinded, parallel, placebo-controlled, clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:8707256. DOI: 10.1155/2020/8707256.
- [87] 殷书梅, 林新艳, 徐超, 等. 复方南星止痛膏治疗寒湿瘀阻证 336 例随机对照研究[J]. *中国药业*, 2014, 23(12):48-49.
- [88] Swan JT, Rizk E, Duong PY, et al. Specification, validation, and adherence of quality indicators to optimize the safe use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis pain in the primary care setting[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 761. DOI: 10.1186/s12891-023-06904-x.
- [89] Schjerning AM, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):574-584. DOI: 10.1038/s41569-020-0366-z.
- [90] Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? [I]. *Drugs Aging*, 2019, 36(Suppl 1): 15-24. DOI: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- [91] Hunter LJ, Wood DM, Dargan PI. The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose[J]. *Open Access Emerg Med*, 2011, 3:39-48. DOI: 10.2147/OAEM.S22795.
- [92] Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(10):1296-1304. DOI: 10.1136/ard.2006.068650.
- [93] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4): 465-474. DOI: 10.1002/acr.21596.
- [94] Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2013, 95(20):1885-1886. DOI: 10.2106/00004623-201310160-00010.
- [95] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18):1291-1314. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424.
- [96] Wu SJ, Ng LT. Tetrandrine inhibits proinflammatory cytokines, iNOS and COX-2 expression in human monocytic cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(1): 59-62. DOI: 10.1248/bpb.30.59.
- [97] Osani MC, Lohmander LS, Bannuru RR. Is there any role for opioids in the management of knee and hip osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(10): 1413-1424. DOI: 10.1002/acr.24363.
- [98] Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(6): 962-972. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
- [99] Li L, Marozoff S, Lu N, et al. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):85. DOI: 10.1186/s13075-022-02764-3.
- [100] Xie J, Strauss VY, Martinez-Laguna D, et al. Association of tramadol vs codeine prescription dispensation with mortality and other adverse clinical outcomes[J]. *JAMA*, 2021, 326(15): 1504-1515. DOI: 10.1001/jama. 2021. 15255.
- [101] Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis[J]. *JAMA*, 2019, 321(10): 969-982. DOI: 10.1001/jama.2019.1347.
- [102] Shakya Shrestha S, Tamrakar S, Shrestha R, et al. Comparative efficacy and safety of diacerein in patients with knee osteoarthritis: a pilot study[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2021, 19(74):260-264.

- [103] Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis[J]. *Rheumatology* (Oxford), 2020, 59(12): 3858-3868. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072.
- [104] Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4675.
- [105] 范梦强, 吕帅洁, 金红婷, 等. 调髓补中法辅助治疗膝关节炎的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(7): 784-789. DOI: 10.7661/j.cjim.20210208.129.
- [106] Chen Z, Xu H, Wang K, et al. The efficacy and safety of bionic tiger bone powder for the treatment of knee osteoarthritis in early stage: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(6):370-376.
- [107] 徐涛涛, 郑凌歆, 孙岩, 等. 恒古骨伤愈合剂治疗膝骨性关节炎的临床疗效及安全性评价[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2022, 30(2):8-12.
- [108] 程晏, 石文俊, 张磊, 等. 瘀血痹片联合抗骨质疏松症药物对膝骨关节炎的临床疗效及膝关节功能评分的影响研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6):882-885, 889. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.06.019.
- [109] 宋寿龙, 刘超. 旭痹胶囊联合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗膝骨关节炎[J]. *中医药临床杂志*, 2020, 32(5):952-954. DOI: 10.16448/j.cjctcm.2020.0537.
- [110] 王和鸣, 葛继荣, 殷海波, 等. 复方杜仲健骨颗粒治疗膝关节骨性关节炎 400 例临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(6): 489-491. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2005.06.002.
- [111] Zhou Y, Li H, Cao S, et al. Clinical efficacy of intra-articular injection with P-PRP versus that of L-PRP in treating knee cartilage lesion: a randomized controlled trial[J]. *Orthop Surg*, 2023, 15(3):740-749. DOI: 10.1111/os.13643.
- [112] Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature[J]. *Can Fam Physician*, 2004, 50:249-256.
- [113] Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1040-1047. DOI: 10.1056/NEJMc1215534.
- [114] Gomis A, Pawlak M, Balazs EA, et al. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(1):314-326. DOI: 10.1002/art.11421.
- [115] 中国医师协会骨科医师分会运动医学专业委员会. 玻璃酸钠在骨科和运动医学相关疾病中的应用专家共识(2017 年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(11):前插 1, 1-8. DOI: 10.12037/YXQY.2017.11-01.
- [116] Lee JK, Choi CH, Oh KJ, et al. Safety and efficacy of bi-annual intra-articular LBSA0103 injections in patients with knee osteoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(11): 1807-1815. DOI: 10.1007/s00296-017-3803-5.
- [117] Ha CW, Park YB, Choi CH, et al. Efficacy and safety of single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs. three injections of high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: a double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 223. DOI: 10.1186/s12891-017-1591-4.
- [118] Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11): 1957-1962. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.
- [119] Vangsness CT, Adamson TC, Daley MJ. Consequences on private insurance coverage: the AAOS clinical practice guidelines and hyaluronic acid injections[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2020, 102(10): 920-926. DOI: 10.2106/JBJS.19.00272.
- [120] 邢丹, 吴海山, 余楠生. 医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018 版)[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(2):290-292.
- [121] Huang Y, Liu X, Xu X, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: a prospective randomized controlled study[J]. *Orthopade*, 2019, 48(3): 239-247. DOI: 10.1007/s00132-018-03659-5.
- [122] Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(10):1299-1305. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220266.
- [123] Delanois RE, Sax OC, Chen Z, et al. Biologic therapies for the treatment of knee osteoarthritis: an updated systematic review[J]. *J Arthroplasty*, 2022, 37(12): 2480-2506. DOI: 10.1016/j.arth.2022.05.031.
- [124] Filardo G, Previtali D, Napoli F, et al. PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cartilage*, 2021, 13(1_suppl):364S-375S. DOI: 10.1177/1947603520931170.
- [125] Tang JZ, Nie MJ, Zhao JZ, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):403. DOI: 10.1186/s13018-020-01919-9.
- [126] 熊依林, 雷光华. 骨关节炎的生物治疗年度进展 2022[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(16):1247-1252. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221220-02683.
- [127] Sensebé L, Bourin P. Mesenchymal stem cells for therapeutic purposes[J]. *Transplantation*, 2009, 87(9 Suppl):S49-S53. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a28635.
- [128] Zhang Y, Yang H, He F, et al. Intra-articular injection choice for osteoarthritis: making sense of cell source-an updated systematic review and dual network meta-analysis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 260. DOI: 10.1186/s13075-022-02953-0.
- [129] Kim KI, Kim MS, Kim JH. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stem cells or stromal vascular fractions: are they effective for patients with knee osteoarthritis? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Sports Med*, 2023, 51(3): 837-848. DOI: 10.1177/03635465211053893.
- [130] Li W, Guo H, Wang C, et al. Autologous micro-fragmented adipose tissue in the treatment of atherosclerosis patients with knee osteoarthritis in geriatric population: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2023, 18(8): e0289610. DOI: 10.1371/journal.pone.0289610.
- [131] Bąkowski P, Kaszyński J, Baka C, et al. Patients with stage II of the knee osteoarthritis most likely benefit from the

- intra-articular injections of autologous adipose tissue-from 2 years of follow-up studies[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143(1): 55-62. DOI: 10.1007/s00402-021-03979-w.
- [132] Wu CZ, Shi ZY, Wu Z, et al. Mid-term outcomes of microfragmented adipose tissue plus arthroscopic surgery for knee osteoarthritis: a randomized, active-control, multicenter clinical trial[J]. World J Stem Cells, 2023, 15(12): 1063-1076. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i12.1063.
- [133] Anz AW, Plummer HA, Cohen A, et al. Bone marrow aspirate concentrate is equivalent to platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis at 2 years: a prospective randomized trial[J]. Am J Sports Med, 2022, 50(3):618-629. DOI: 10.1177/03635465211072554.
- [134] Lam WC, Au KY, Qin Z, et al. Superficial needling acupuncture vs sham acupuncture for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. Am J Med, 2021, 134(10): 1286-1294. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.05.002.
- [135] 张弘, 宋丰军, 叶必宏, 等. 针刺联合塞来昔布与氨基葡萄糖治疗早中期膝骨关节炎 49 例[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(1):99-100.
- [136] 秦伟凯, 张宽, 吴林, 等. 针刺股四头肌肌腹筋结点治疗髌股关节炎疗效观察[J]. 中国针灸, 2020, 40(8):823-826. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190810-0001.
- [137] 罗溪, 侯学思, 田紫煜, 等. 针刺干预早期膝骨性关节炎:随机对照试验[J]. 针刺研究, 2019, 44(3):211-215. DOI: 10.13702/j.1000-0607.180677.
- [138] 马晓蓉, 柴臻, 刘飞燕, 等. 艾灸治疗膝骨关节炎的系统性评价及 Meta 分析[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(9):19-23. DOI:10.16305/j.1007-1334.2017.09.005.
- [139] Kim TH, Kim KH, Kang JW, et al. Moxibustion treatment for knee osteoarthritis: a multi-centre, non-blinded, randomised controlled trial on the effectiveness and safety of the moxibustion treatment versus usual care in knee osteoarthritis patients[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101973. DOI: 10.1371/journal.pone.0101973.
- [140] 中华中医药学会针灸医学分会制定工作组, 修忠标, 陈长贤, 等. 膝骨关节炎针刀临床诊疗指南[J]. 康复学报, 2023, 33(3):193-201. DOI: 10.3724/SPJ.1329.2023.03001.
- [141] 李晓乐, 李无阴, 曹向阳, 等. 针刀疗法治疗膝骨关节炎临床疗效的 Meta 分析[J]. 中医学报, 2022, 37(11): 2478-2486. DOI: 10.16368/j. issn. 1674-8999.2022.11.441.
- [142] Zhang X, Sun X, Chen G. Effect of the combinative use of acupotomy therapy and ultrasonic drug penetration in treating knee joint osteoarthritis[J]. QJM, 2022, 115(1): 12-16. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa278.
- [143] 梁朝, 蔡静怡, 闫立, 等. 针刀疗法改善膝骨关节炎早期疼痛症状的疗效评价[J]. 中医正骨, 2015, 27(9):9-14.
- [144] Crawford PF, Moss DA, Hawks MK, et al. Integrative medicine: acupuncture[J]. FP Essent, 2021, 505:18-22.
- [145] Krusche-Mandl I, Kaider A, Starlinger J, et al. Implementation of electrical auricular acupuncture and low frequency modulated electric current therapy in pain management of patients with knee osteoarthritis: a randomized pilot trial[J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1229. DOI: 10.3390/jcm8081229.
- [146] Zhang X, He B, Wang H, et al. Auricular acupressure for treating early stage of knee osteoarthritis: a randomized, sham-controlled prospective study[J]. QJM, 2022, 115(8): 525-529. DOI: 10.1093/qjmed/hcab230.
- [147] 黄毅, 袁家骏, 童培建. 耳穴压豆联合中药熏洗治疗早中期膝骨关节炎 60 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(3): 55-56.
- [148] 沈佳怡, 金红婷, 徐涛涛, 等. 补肾活血方联合耳穴疗法治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(3): 477-479. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-745X. 2016.03.032.
- [149] 陈泓颖, 赵勇, 秦伟凯, 等. 理筋动髌手法联合关节腔注射玻璃酸钠注射液治疗早期轻中度膝骨关节炎疗效观察[J]. 河北中医, 2022, 44(2): 284-287, 340. DOI: 10.3969/j. issn.1002-2619.2022.02.023.
- [150] 庄金钢, 王圆圆, 陈冬, 等. “以筋代骨”六步手法推拿治疗早期骨性膝关节炎临床观察[J]. 北京中医药, 2020, 39(2): 174-177. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2020.02.021.
- [151] 刘雪洁, 朱贵芹, 刘辉, 等. 滑动按压髌尖粗面治疗原发性早期膝下脂肪垫损害性膝前痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(4): 269-273. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-9852. 2018.04.007.
- [152] Dwyer L, Parkin-Smith GF, Brantingham JW, et al. Manual and manipulative therapy in addition to rehabilitation for osteoarthritis of the knee: assessor-blind randomized pilot trial[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2015, 38(1): 1-21.e2. DOI: 10.1016/j.jmpt.2014.10.002.
- [153] Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review[J]. JAMA, 2021, 325(6):568-578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- [154] 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(12):881-887. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.12.001.
- [155] 蔡谓, 冯常智, 缪力, 等. 非甾体抗炎药联合肌松剂治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(1):30-33. DOI: 10.3760/j.issn:1007-7480.2004.01.009.
- [156] Ma K, Cheng Z, Jiang H, et al. Expert consensus on ion channel drugs for chronic pain treatment in China[J]. J Pain Res, 2024, 17:953-963. DOI: 10.2147/JPR.S445171.
- [157] Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition) [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(19): 1213. DOI: 10.21037/atm-20-4665.
- [158] 吴锋, 叶劲, 翁永前, 等. 艾瑞昔布联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的早期疗效分析[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(12): 973-977. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-9958.2019.12.07.
- [159] 杨立群, 周继和, 马江, 等. 硫酸氨基葡萄糖糖胶囊联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎的疗效与安全性系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(6):731-736. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.020.
- [160] 孙京涛, 魏瑄, 蔡松涛. 桃红四物汤联合非甾体抗炎药治疗早期膝骨关节炎 33 例临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(1): 19-21, 25. DOI: 10.3969/j. issn. 2095-4174. 2021.01.005.
- [161] Guo JM, Xiao Y, Cai TY, et al. Chinese medicine involving triple rehabilitation therapy for knee osteoarthritis in 696 outpatients: a multi-center, randomized controlled trial[J]. Chin J Integr Med, 2021, 27(10): 729-736. DOI: 10.1007/s11655-021-3488-6.