

关于膝骨关节炎病因的中西医研究进展

巫红利¹, 杨 浩¹, 黎嘉濠¹, 李 统¹, 蒋雷鸣¹, 张 弛^{2*}

¹成都中医药大学附属医院骨伤科, 四川 成都

²成都中医药大学养生康复教研室, 四川 成都

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月27日

摘 要

膝骨关节炎(KOA)是最常见的慢性疾病之一, 好发于老年群体, 该疾病以疼痛、功能丧失为主要特点, 严重影响患者生活质量。目前学术界对该疾病的认识已经具备一定高度, 但无论从临床、学术角度而言, 攻克KOA仍有很长一段距离。中医古籍从正邪出发, 阐述正邪之间关系是引起疾病的重点; 而在西医上解剖、性别或者说激素水平、衰老、创伤或者术后、社会因素如工作、受教育程度等都是KOA的致病因素。另外, 近年来如软骨硬化、肠道菌群、软骨细胞的衰老等理论提出, 又进一步提高了学术界对KOA的认知水平。总的来说, KOA病因的中西医研究进展的必要性在于: 尽可能总结现有学术界对该疾病的认识, 在现有的基础上更好、更深入地攻克KOA。

关键词

膝骨关节炎, 膝痛, 病因, 研究进展

Progress in Traditional Chinese and Western Medicine Research on the Etiology of Knee Osteoarthritis

Hongli Wu¹, Hao Yang¹, Jiahao Li¹, Tong Li¹, Leiming Jiang¹, Chi Zhang^{2*}

¹Department of Orthopedics and Injury, Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

²Department of Health and Rehabilitation, Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 20th, 2024; published: May 27th, 2024

Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is one of the most common chronic diseases, which occurs in the elderly.

*通讯作者。

文章引用: 巫红利, 杨浩, 黎嘉濠, 李统, 蒋雷鸣, 张弛. 关于膝骨关节炎病因的中西医研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1619-1626. DOI: 10.12677/acm.2024.1451596

The disease is mainly characterized by pain and loss of function, which seriously affects the quality of life of patients. At present, the academic community has a certain degree of understanding of this disease, but there is still a long way to conquer KOA from both clinical and academic perspectives. The ancient books of TCM had expounded the relationship between Healthy Qi and Pathogenic Qi which is the key to causing diseases. In western medicine, anatomy, gender and hormone level, aging, trauma, postoperative, social factors such as work and education are the pathogenic factors of KOA. In addition, in recent years, theories such as cartilage sclerosis, intestinal flora and aging of chondrocytes have been put forward, which has further improved the cognitive level of KOA in the academic circle. In general, the necessity of the research progress of traditional Chinese and western medicine on the cause of KOA is to summarize the existing academic understanding of the disease as much as possible, and to better and further conquer KOA on the existing basis.

Keywords

Knee Osteoarthritis, Knee Pain, Etiology, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝关节炎(knee osteoarthritis)属于慢性疾病范畴,是中年以后最常见的关节性疾病之一。KOA 以关节软骨退变、骨质增生为主要特征;其主要表现为进行性关节疼痛,僵硬和运动受限[1][2],该疾病进展到后期时会导致畸形、残疾这样严重的后果[3];同时 KOA 归属于骨关节炎范畴,会显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓栓塞等风险[4]。2008 年李宁华等采用分层多阶段整群随机抽样方法对广州等中国六城市行 X 线膝 OA 调查,发现我国 40 岁以上人群中男性患病率约达 23.5%,女性患病率约达 32.8% [5];张莹莹等在一项 meta 分析中发现,我国 40 岁以上人群膝关节炎患病率大致为 20.50%,其中女性的患病率为 25.14%,男性为 18.99% [6];胥少汀等发现我国 60 岁以上人群中,50%人群在 X 片上有骨性关节炎表现[7]。Felson 等通过流行病学研究发现有 30%的成年人有骨关节炎放射学体征,8.9%的成年人有膝关节炎或髌关节炎的临床症状[8];同时在美国,膝关节炎是引起女性第四位和男性第八位劳动力丧失的主要原因;有 10%的美国人深受 KOA 影响[1][9]。Haan MN 等人通过一项针对墨西哥裔美国人的大型队列研究发现:患有 OA 的人其日常生活障碍次数是未有 OA 人的 1.12~1.35 倍[10]。该疾病显著降低患者的生活质量。同时,Chen H 等学者运用归因理论、Sullivan 法对中国残疾调查数据进行分析,证实骨关节炎会造成患者预期寿命损失[11];Llopart-Carles 等学者发现,OA 不仅加重了西班牙老年患者群体生活负担,并且导致该部分群体预期寿命下降[12]。2019 年我国 60 岁及以上人口占全国总人口的 17.9% [13];到了 2022 年末,我国 60 岁及以上人口占据总人口的 19.8% [14]。冯晓晴等基于 GBD 数据库对我国膝关节炎变化趋势进行分析,发现 KOA 患病率、发病率均呈上升状态[15],并且诸多学者认为膝关节炎的发病与年龄成正比关系[1][3][9]。随着生活水平的不断提升,人群预期寿命随之延长[7],可以预测在未来,KOA 对我国健康事业的影响会越来越大。因此,进一步完善膝关节炎相关性研究、系统总结现阶段 KOA 的中西医机制研究进展是很有必要的。

2. 中医上的膝关节炎

在中医学中并没有明确提出“膝关节炎”这一病名,然而中医关于膝骨关节炎症状表现、治疗该

疾病之历史却可追溯至几千年前。从中医学来看,膝骨关节炎当属“痹证”“膝痛”“鹤膝风”范畴。

《素问·脉要精微论篇》:“膝者筋之府,屈伸不能,行则僂附,筋将惫矣。”《中藏经》曰:“或痛,或痒,或淋,或急,或缓而不能收持,或拳而不能舒张,或行立艰难……或四肢拳缩……或能行步而不能言语,或能言语而不能行步……种种诸症,皆出于痹也。”徐春甫道:“肘膝肿痛,臂细小,名曰鹤膝风”。《证治汇补》也论述有“风湿多侵于上,肩背麻木,手腕硬痛;寒湿多侵于下,脚腿木重,足膝疼酸。”(这条论述同样也见于《医学入门》《医学心统》等古籍中。)到了现代,国医大师娄多峰最早提出“膝痹”这一称名;之后娄玉钤在《中国风湿病学》中对膝痹进行了补充[16][17]。现如今,膝痹已经成为临床常用的诊断名称,并且已经具备相当系统化的证治分型了[18]。

2.1. “风寒湿热痰瘀”是膝骨关节炎的外因

中医认为疾病产生是正气、邪气相互抗争的结果,百病产生的两大要素是正气亏虚与外邪侵袭[19];膝骨关节炎的产生也不外乎内外两个因素。

膝骨关节炎的发生与“风寒湿痰瘀”这一类的外来邪气关系密切。在《素问·至真要大论》有:“太阳在泉,寒复内余……股胫足膝中痛。”指出寒邪是膝痛的致病因素。巢元方提出:“……受于风寒湿,停于腿膝”;补充风、湿邪与膝痹的发生关系密切。《太平圣惠方》曰:“……风邪乘虚,乃攻搏于筋脉,流注脚膝,故令疼痛也”;阐述风邪侵袭是膝痛的外因,而筋脉、脚膝则是膝痹的病位。李东垣在《兰室秘典》中写道:“苍术汤,治湿热腰腿疼痛”。《杂病源流犀烛》记载着:“受三气兼挟痰涎宿饮,故……膝冷成痹也”;在强调风寒湿三气同时加入痰这一致病因素[16]。傅青云:“腿痛,身不离床褥,伛偻之状可掬,乃寒湿之气侵也”、“胸背手足颈项腰膝痛,筋骨牵引,坐卧不得,时时走易不定,此是涎伏在心膈上下”;提出寒湿之气、痰涎会导致腿痛、腰膝痛。《医统大全》写道:“两膝肿大,皮肤拘挛,不能屈伸,腿枯细,俗谓之鼓槌风,要皆不过风寒湿之流注而为病也。”论述膝关节功能受限的病理机制是风寒湿流注于膝部。王清任道:“总逐风寒、去湿热,已凝之血,更不能活”;指出瘀血在腿痛、痹症中是不可忽视的一个因素等等。

2.2. “肝脾肾亏虚”是膝骨关节炎的内因

对于疾病,中医认为邪气是发病之标,是发病的条件,而正气是其发生之本,是发病的关键[19]。“治病必求于本”,“知标与本,用之不失”;膝骨关节炎的发病也当以内因为主,外因为次。

巢元方提出:“肾气衰少,脾肾肝三经受于风寒湿,停于腿膝”;提出膝痹的发生与肝脾肾三脏三经关系密切。《太平圣惠方》阐述肝、脾、肾亏虚是膝痹的内因,风邪侵袭是其外因,而筋脉、脚膝则是膝痹的病位。记载有:“肝气久虚,肾脏衰冷,则风邪乘虚,乃攻搏于筋脉,流注脚膝,故令疼痛也”;“若脏腑不足,阴阳虚微,风冷所侵,伤于足少阴之经,经络既虚,为邪所搏,久而不除,流注腰脚,故令疼痛也”;“风脾脚疼痛冷痹,筋骨无力,宜服牛膝丸方”等。严用和云:“夫肾者,足少阴之经……方其虚也,虚则生寒,寒则腰背切痛,不能俯仰,足胫酸弱……骨节烦疼”。认为少阴肾亏虚、命门之火不足则会发腰背切痛、骨节烦疼;著有蠲痹汤以“治疗身体烦疼,项背拘急,或痛或重,举动艰难,及手足冷痹,腰腿沉重”。李杲从肝肾入手,运用补益肝肾丸治疗“行步不正,两足欹侧,卧而多惊,脚膝无力,腰以下消瘦”等。

中医认为疾病是一个连续的、整体的过程,《医宗金鉴·杂病心法要诀》有言:“痹在筋骨痛难已,留连皮脉易为功,痹久入脏中虚死,脏实不受复还生。”因此,在临床保守治疗膝骨关节炎时,应以“痹在皮脉则受邪浅”为抓手,初期积极予以治疗,及时截断疾病传导过程,以防止 KOA 进一步传变。

3. 西医上的膝骨关节炎

KOA 的发生发展可以从年龄、性别、种族等原发性因素做出解释,同时创伤、术后、肥胖、生活方式等继发性因素也是不可忽视的[7] [20] [21] [22] [23]。Andrianakos AA 等在一项横断面研究中发现[20]:农村居民 KOA 发病率(7.0%)要高于郊区居民(5.8%)和城市居民(4.6%);性别(特别是女性)、年龄 ≥ 50 岁、肥胖、低教育水平与膝骨关节炎之间有统计学意义($p < 0.05$)。值得一提的是,衰老导致 KOA,这可能与激素水平有关,但病检证实年龄增大可能只是增加了发生骨性关节炎的风险性,并不是衰老一定会导致骨性关节炎[7]。关于低教育水平与膝骨关节炎之间的关联,可能在于这部分公民有更大概率从事高频率体力劳动。有意思的是,这项研究发现具有吸烟史的志愿者反而与膝骨关节炎之间呈负向关联;Andrianakos、Gullahorn 等认为这可能与尼古丁可以上调关节软骨细胞的糖胺聚糖和胶原合成有关[20] [21];但目前学术界就“吸烟是否保护膝骨关节”这一论题尚未形成共识。

当下已有研究证明“细胞因子的促炎作用”在 OA 早期、关节损伤进程中起至关重要的作用[22]。Michael JW 等学者提出:当各种负面因素作用于膝关节时,肌体首先会尝试修复局部损伤。当修复失败后,软骨基质便会开始降解,从而导致滑膜炎[23]。局部组织在炎性浸润等病理状态下分泌炎症因子(胰岛素样生长因子 I 和 II、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子、干扰素、蛋白酶等)参与免疫应答;炎症介质的扩散会致使 KOA 的局部形态、结构改变[24],从而发生为进行性 KOA。

3.1. 局部解剖因素

骨关节炎(osteoarthritis)是一种以疼痛为主要症状的慢性退行性疾病,其病理特征是关节软骨变性与丢失、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生滑膜病变等[7] [25];OA 进展过程中是伴随着局部形态改变的。这种局部结构改变即是 OA 阶段性结果;也是 OA 的启动、加重因素;同时还是 KOA 的诊断依据之一:明显骨赘形成,关节间隙轻度狭窄意味着骨关节病必然存在[26]。KOA 病变部位除关节软骨、软骨下骨外,还涉及到滑膜、髌骨下脂肪垫、半月板和前交叉韧带等[27]。胥少汀等提出膝关节的活动受韧带、关节囊、股骨髁与胫骨平台关节面的匹配性、半月板、相关神经肌肉与神经共同完成;若上述组织失去动能作用,或者膝关节长期静止不动均会导致 KOA [7]。David Hunter 等通过一项病例对照研究证实:在轻中度 KOA 患者中,24 个月内膝关节骨面积、膝关节形状的改变与这些患者 48 月内疼痛感受、影像学进展存在相关性[28]。Seçilay Güneş、Peter Simkin、P G Conaghan 等学者认为静脉系统疾病也是骨关节炎发展过程中的一环——这大概是静脉系统疾病通过影响骨内微环境从而参与 OA 当中的。这些学者的学术团队认为骨的血管改变继发性引起骨内高压,从而改变骨的机械性能并降低骨骼“减震器”功能。这一过程可导致骨微裂纹,从而致使骨吸收和形成,骨愈合失败[29] [30] [31]。并且这些学术团队认为从时间维度上而言,软骨下骨硬化要早于关节软骨受损的。Aaron RK 的团队则提出静脉回流障碍在时间上和空间上与骨重塑和软骨退行性变的严重程度相吻合,认为静脉回流障碍导致骨内压升高、灌注减少、缺氧;这些生理上、病理上的因素改变了成骨细胞细胞因子的表达,最终导致软骨变性与退化、骨的重塑[24]。

另外从力学等角度来说,肥胖与 KOA 之间存在关系。KOA 的患病率是随着体重指数的增加而上升的[32]。这种联系呈强相关,Jiang L 等通过一项 meta 分析发现,体重指数每增加 5 个单位,患 KOA 的风险将会增加 35% [33]。上文指出,“细胞因子的促炎作用”是骨关节炎早期关节损伤的基本机制[22];KOA 的局部形态、结构改变的激发因素是炎症介质扩散[24]。有意思的是,脂肪组织现在越来越被认为是一种产生各种炎症细胞因子和脂肪因子的内分泌器官[34],在膝关节,髌下脂肪垫这种独特的脂肪组织库则可通过产生炎症介质从而介入 KOA 病理生理当中[35]。Burda B 等发现男性和女性的髌下脂肪垫体积与体重之间存在统计学上显著的正相关($r = 0.55, p < 0.0001$)。虽然 Burda B 的团队发现随着体重指数的增

加, 髌下脂肪垫更多地向内侧和外侧扩展, 而并不是增加厚度; 但这并不妨碍这样一种猜想: 体重指数增加导致髌下脂肪垫体积增加, 扩大了髌下脂肪垫通过内分泌途径产生炎性细胞因子、炎性介质, 进而导致一系列 KOA 症状[36]。不过这种猜想的证实还需要实验数据、临床数据的支持。

3.2. 性别因素

目前学术界普遍认为 KOA 更好发于女性群体。前文指出, 体重指数每增加 5 个单位, 膝骨关节炎风险增加 35%。除此之外, Jiang L 等还证实了女性群体“体重增加意味着 KOA 患病风险提高”的关联显著强于男性(男性 RR: 1.22; 95%CI: 1.19~1.25; 女性 RR: 1.38; 95%CI: 1.23~1.54; $p = 0.04$) [33]。Andrianakos、Michael 等发现 60 至 64 岁男性的膝关节骨关节炎在右膝更常见, 在女性中两膝关节发病几率相当; 在 70 至 74 岁人群中 KOA 发病率高达 40% [20] [23]。Jin X 等从内源性激素角度出发, 通过一项多中心随机对照试验发现在女性患者中, 内源性激素缺乏与 KOA 关节结构异常存在关联: 黄体酮水平与软骨体积之间呈正比, 而雌二醇、体重指数与软骨体积呈负相关; 但该团队没有得到相关数据去支撑激素水平降低与男性 KOA 患者关节结构变化之间存在相关性[37]。不只是激素, Curry 等提出骨密度降低、肌肉质量和肌腱力量下降、疼痛感知的变化深刻影响着患有 KOA 的更年期妇女群体, 提出功能锻炼是该群体患者管理的重中之重, 同时加强营养、解决睡眠方面的障碍能够有效提高患者生活质量[38]。

3.3. 社会因素

Leigh F Callahan 等发现人种因素似乎在膝骨关节炎发病过程中扮演重要角色, 该学术团队发现黑人下肢骨关节炎的患病率、严重程度较白人高[39]; 并且赞同抑郁状态[40]、心理压力承受能力[41]能够解释这种现象。有意思的是, Veronese N 等学者通过纵向队列研究对 3491 名受试者进行分析, 发现 KOA 患者有更大几率出现抑郁症状; 并且患病部位越多, 发生抑郁症状的几率更高[42]。正如上文所述, KOA 会带来运动功能上的障碍、疼痛、畸形、经济压力等, 从“生物 - 心理 - 社会”医学模式来看, Veronese N 的研究发现也是处于意料之中的。

3.4. 软骨硬化

Élie Abed 等则认为 KOA 发生过程中, 软骨细胞硬化是关键, 并且发现 Sirtuin1 (SIRT1)作为一种新型骨调节剂, 可抑制软骨细胞中的硬化素(SOST)水平: 在骨关节炎状态下, 软骨的成骨细胞中较低的 SIRT1 水平增加了转化生长因子(TGF- β 1)和 SOST 的表达。因此 Élie Abed 团体提出: OA 状态下 SIRT1 抑制性表达致使 SOST 水平的升高[43], 最终带来软骨细胞矿化这般病理变化。Daniel Bianco 等同样将软骨硬化摆在中心位置, 来自骨关节炎膝关节和髌关节的非硬化性和硬化性软骨下小梁骨组织的祖细胞具有相似的克隆生成性; 并且发现骨关节炎在克隆水平上的成骨潜力大约是髌骨的两倍, 证实来自 OA 软骨下骨的祖细胞在体内骨形成过程中会表现出较低的骨液蛋白(BSP)表达水平, 进一步提出软骨下骨的祖细胞可能会是治疗 OA 的一个靶点[44]。

3.5. 肠道菌群

Xu 等以丁酸梭菌为突破口, 发现酪酸梭菌活菌片显著提高 Chao1、Shannon 和 Pielou 的均匀度值, 可能通过维持肠道菌群稳态促进关节修复, 改善 OA 的相关症状, 因此提出: “米雅”通过肠 - 肌 - 关节轴改善骨关节炎的症状[45]; Brendan Gleason 等提出肠道菌群是治疗骨关节炎的一个新靶点, 提倡膳食调节或补充益生菌、益生元从而对 OA 产生积极影响[46]; 目前关于“肠道菌群如何介入于 KOA 发展、治疗进程”尚有争议, 但临床上已经有应用肠道菌群去改善 KOA 症状的相关报道了。也许在未来肠道菌群会成为治愈 KOA 的一个突破口。

4. 讨论

在查阅文献的过程中发现, KOA 始终是研究热点之一, 因此在整理相关文献时发现很多问题依然是值得深思的。比如众所周知肥胖是 KOA 的诱导因素之一, 而 MBI 是衡量超重和肥胖的有用指标, 那么按照 Gandhi R 的学术观点(脂肪是一种产生各种炎性细胞因子的内分泌器官)和 Burda B 的观察(髌下脂肪垫是脂肪的组织库, 体重指数越大、髌下脂肪垫体积越大)去思考, 可以认为 BMI 指数越高的 KOA 患者, 在病理状态下炎性细胞因子的水平就会越高, 局部症状就越重; 不过在正常生理状态下, 身高与髌下脂肪垫体积也必然存在联系, 这就引出了另外一种思考: 越矮的 KOA 患者, 局部症状就越轻[34] [36]。这可能需要一种除疼痛评分、功能评分外更为客观的评价方式; 除 CT、MRI 外更为灵敏, 更为廉价的诊断方式。另外, 中医药途径在改善症状、提高 KOA 患者生活质量方面已经得到证明, 但从循证医学、全球化医学的角度出发, 中医药在治疗 KOA 过程中也需要一种更为客观的方式去证明其疗效。

本文具有一定局限性, 比如并没有列举出手术等创伤对 KOA 的影响。事实上学术界广泛赞同创伤是 KOA 的因素之一, 有意思的是在收集文献过程中我们发现, 胆囊切除术与 KOA 是存在联系的, 而这种联系的实现途径与牢靠程度也需要进一步探讨[47]。另外, 糖尿病等基础疾病、高龄、生活习惯等也被公认为是引起 KOA 的因素。值得一提的是, 并不是说年龄上的衰老一定会导致 KOA, 导致 KOA 的“高龄”可能是软骨细胞[48]。并且, 临床上确实已经有通过肠道菌群、肠-肌-关节轴调控、改善 KOA 症状的报道, 这种学说的最终确立, 可能还需要更多数据支撑。

参考文献

- [1] 陆艳红, 石晓兵. 膝关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [2] Chen, H., Zheng, X., Huang, H., Liu, C., Wan, Q. and Shang, S. (2019) The Effects of a Home-Based Exercise Intervention on Elderly Patients with Knee Osteoarthritis: A Quasi-Experimental Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2521-4>
- [3] Kan, H.S., Chan, P.K., Chiu, K.Y., Yan, C.H., Yeung, S.S., Ng, Y.L., Shiu, K.W. and Ho, T. (2019) Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis. *Hong Kong Medical Journal*, 25, 127-133. <https://doi.org/10.12809/hkmi187600>
- [4] 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), 中华骨科杂志编辑部. 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.
- [5] 李宁华, 薛庆云, 张毅, 等. 中国六城市中老年人 X 线膝骨关节炎流行病学分析[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(16): 2887-2888. <https://doi.org/10.3969/J.Issn.1006-5725.2008.16.074>
- [6] 张莹莹, 李旭东, 杨佳娟, 等. 中国 40 岁及以上人群骨关节炎患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 407-414.
- [7] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学[M]. 第 4 版修订本. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019: 1676-1679.
- [8] Felson, D.T., Zhang, Y., Anthony, J.M., Naimark, A. and Anderson, J.J. (1992) Weight Loss Reduces the Risk for Symptomatic Knee Osteoarthritis in Women: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*, 116, 535-539. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-7-535>
- [9] 吕苏梅, 张瑞丽. 中老年膝骨关节炎的流行病学研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 4133-4135.
- [10] Haan, M.N., Lee, A., Odden, M.C., Aiello, A.E., To, T.M. and Neuhaus, J.M. (2016) Gender Differences in the Combined Effects of Cardiovascular Disease and Osteoarthritis on Progression to Functional Impairment in Older Mexican Americans. *The Journals of Gerontology: Series A*, 71, 1089-1095. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw014>
- [11] Chen, H., Wang, H., Crimmins, E.M., et al. (2014) The Contributions of Diseases to Disability Burden among the Elderly Population in China. *Journal of Aging and Health*, 26, 261-282. <https://doi.org/10.1177/0898264313514442>
- [12] Llopart-Carles, N., García-López, S. and Rejas-Gutierrez, J. (2021) Disability-Adjusted Life Expectancy Lost Due to Pain Severity and Usual Analgesic Treatment among Older Adults with Osteoarthritis in Spain. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33, 1285-1295. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01630-z>
- [13] 陈嵘, 张源, 侯小琦, 魏淋, 王剑波. 上海市徐汇区徐家汇街道中老年人膝骨性关节炎流行病学研究[J]. 上海

- 医药, 2021, 42(6): 39-43.
- [14] 国家统计局. 王萍萍: 人口总量略有下降城镇化水平继续提高[EB/OL]. http://www.stats.gov.cn/sj/sjjd/202302/t20230202_1896742.html, 2023-03-19.
 - [15] 冯晓晴, 蔡道章, 余星磊, 周诗杰, 姜雯. 基于 GBD 大数据中国膝骨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.
 - [16] 李满意, 刘红艳, 陈传榜, 王颂歌, 杨英, 娄玉铃, 张攀科, 刘传慧. 膝痹的证治[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(9): 40-42+58.
 - [17] 李满意, 娄玉铃. 膝痹的源流及相关历史文献复习[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(11): 49-55.
 - [18] 中华中医药学会骨伤科分会膝痹病(膝骨关节炎)临床诊疗指南制定工作组. 中医骨伤科临床诊疗指南·膝痹病(膝骨关节炎) [J]. 康复学报, 2019, 29(3): 1-7.
 - [19] 陈广坤, 高宏杰, 张磊, 等. 从《黄帝内经》致“百病”内涵探讨中医发病机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1563-1565. <https://doi.org/10.19945/J.Cnki.Issn.1006-3250.2022.10.001>
 - [20] Andrianakos, A.A., Kontelis, L.K., Karamitsos, D.G., Aslanidis, S.I., Georgountzos, A.I., Kaziolas, G.O., Pantelidou, K.V., Vafiadou, E.V., Dantis, P.C. and ESORDIG Study Group (2006) Prevalence of Symptomatic Knee, Hand, and Hip Osteoarthritis in Greece. The ESORDIG Study. *The Journal of Rheumatology*, **33**, 2507-2513.
 - [21] Gullahorn, L., Lippiello, L. and Karpman, R. (2005) Smoking and Osteoarthritis: Differential Effect of Nicotine on Human Chondrocyte Glycosaminoglycan and Collagen Synthesis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **13**, 942-943. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.03.001>
 - [22] Chow, Y.Y. and Chin, K.-Y. (2020) The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 8293921. <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>
 - [23] Michael, J.W., Schlüter-Brust, K.U. and Eysel, P. (2010) The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Deutsches Arzteblatt International*, **107**, 152-162.
 - [24] Aaron, R.K., Racine, J. and Dyke, J.P. (2017) Contribution of Circulatory Disturbances in Subchondral Bone to the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, **19**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0660-x>
 - [25] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
 - [26] Kellgren, J.H. and Lawrence, J.S. (1957) Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **16**, 494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
 - [27] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1): 50-58.
 - [28] Hunter, D., Nevitt, M., Lynch, J., Kraus, V.B., Katz, J.N., Collins, J.E., Bowes, M., Guermazi, A., Roemer, F.W., Losina, E. and FNIH OA Biomarkers Consortium (2016) Longitudinal Validation of Periarticular Bone Area and 3D Shape as Biomarkers for Knee OA Progression? Data from the FNIH OA Biomarkers Consortium. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **75**, 1607-1614. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207602>
 - [29] Güneş, S., Şchim, K., Cüneyt, K., Gökmen, D. and KüçüKdeveci, A.A. (2020) Is There a Relationship between Venous Insufficiency and Knee Osteoarthritis? *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, **66**, 40-46. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.5110>
 - [30] Simkin, P.A. (2004) Bone Pain and Pressure in Osteoarthritic Joints. In: Chadwick, D.J. and Goode, J., Eds., *Osteoarthritic Joint Pain: Novartis Foundation Symposium*, Vol. 260, Wiley, Hoboken, 179-186. <https://doi.org/10.1002/0470867639.ch12>
 - [31] Conaghan, P.G., Vanharanta, H. and Dieppe, P.A. (2005) Is Progressive Osteoarthritis an Atheromatous Vascular Disease? *Annals of the Rheumatic Diseases*, **64**, 1539-1541. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.039263>
 - [32] Maurel, B., Le Corroller, T., Cohen, M., Acid, S., Bierry, G., Parratte, S., Flecher, X., Argenson, J.N., Petit, P. and Champsaur, P. (2010) Le corps adipeux infra-patellaire: Carrefour antérieur du genou. *Journal de Radiologie*, **91**, 841-855. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(10\)70127-X](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(10)70127-X)
 - [33] Jiang, L., Tian, W., Wang, Y., Rong, J., Bao, C., Liu, Y., Zhao, Y. and Wang, C. (2012) Body Mass Index and Susceptibility to Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Joint Bone Spine*, **79**, 291-297. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.015>
 - [34] Gandhi, R., Takahashi, M., Virtanen, C., Syed, K., Davey, J.R. and Mahomed, N.N. (2011) Microarray Analysis of the Infrapatellar Fat Pad in Knee Osteoarthritis: Relationship with Joint Inflammation. *The Journal of Rheumatology*, **38**, 1966-1972. <https://doi.org/10.3899/jrheum.101302>
 - [35] Klein-Wieringa, I.R., Kloppenburg, M., Bastiaansen-Jenniskens, Y.M., Yusuf, E., Kwekkeboom, J.C., El-Bannoudi, H., Nelissen, R.G., Zuurmond, A., Stojanovic-Susulic, V., Van Osch, G.J., Toes, R.E. and Ioan-Facsinay, A. (2011)

- The Infrapatellar Fat Pad of Patients with Osteoarthritis Has an Inflammatory Phenotype. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **70**, 851-857. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.140046>
- [36] Burda, B., Steidle-Kloc, E., Dannhauer, T., Wirth, W., Ruhdorfer, A. and Eckstein, F. (2017) Variance in Infra-Patellar Fat Pad Volume: Does the Body Mass Index Matter?—Data from Osteoarthritis Initiative Participants without Symptoms or Signs of Knee Disease. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, **213**, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.04.004>
- [37] Jin, X., Wang, B.H., Wang, X., Antony, B., Zhu, Z., Han, W., Cicuttini, F., Wluka, A.E., Winzenberg, T., Blizzard, L., Jones, G. and Ding, C. (2017) Associations between Endogenous Sex Hormones and MRI Structural Changes in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **25**, 1100-1106. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.015>
- [38] Curry, Z.A., Beling, A. and Borg-Stein, J. (2022) Knee Osteoarthritis in Midlife Women: Unique Considerations and Comprehensive Management. *Menopause*, **29**, 748-755. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001966>
- [39] Callahan, L.F., Cleveland, R.J., Allen, K.D. and Golightly, Y. (2021) Racial/Ethnic, Socioeconomic, and Geographic Disparities in the Epidemiology of Knee and Hip Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics*, **47**, 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2020.09.001>
- [40] Bartley, E.J., Hossain, N.I., Gravlee, C.C., Sibille, K.T., Terry, E.L., Vaughn, I.A., Cardoso, J.S., Booker, S.Q., Glover, T.L., Goodin, B.R., Sotolongo, A., Thompson, K.A., Bulls, H.W., Staud, R., Edberg, J.C., Bradley, L.A. and Fillingim, R.B. (2019) Race/Ethnicity Moderates the Association between Psychosocial Resilience and Movement-Evoked Pain in Knee Osteoarthritis. *ACR Open Rheumatology*, **1**, 16-25. <https://doi.org/10.1002/acr2.1002>
- [41] Vina, E.R., Ran, D., Ashbeck, E.L. and Kwoh, C.K. (2018) Natural History of Pain and Disability among African-Americans and Whites with or at Risk for Knee Osteoarthritis: A Longitudinal Study. *Osteoarthritis and Cartilage*, **26**, 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.01.020>
- [42] Veronese, N., Stubbs, B., Solmi, M., Smith, T.O., Noale, M., Cooper, C. and Maggi, S. (2017) Association between Lower Limb Osteoarthritis and Incidence of Depressive Symptoms: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Age and Ageing*, **46**, 470-476. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw216>
- [43] Abed, É., Couchourel, D., Delalandre, A., Duval, N., Pelletier, J.P., Martel-Pelletier, J. and Lajeunesse, D. (2014) Low Sirtuin 1 Levels in Human Osteoarthritis Subchondral Osteoblasts Lead to Abnormal Sclerostin Expression Which Decreases Wnt/ β -Catenin Activity. *Bone*, **59**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.10.020>
- [44] Bianco, D., Todorov, A., Čengić, T., Pagenstert, G., Schären, S., Netzer, C., Hügler, T. and Geurts, J. (2018) Alterations of Subchondral Bone Progenitor Cells in Human Knee and Hip Osteoarthritis Lead to a Bone Sclerosis Phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 475. <https://doi.org/10.3390/ijms19020475>
- [45] Xu, T., Yang, D., Liu, K., Gao, Q., Liu, Z. and Li, G. (2022) Miya Improves Osteoarthritis Characteristics via the Gut-Muscle-Joint Axis according to Multi-Omics Analyses. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 816891. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.816891>
- [46] Gleason, B., Chisari, E. and Parvizi, J. (2022) Osteoarthritis Can also Start in the Gut: The Gut-Joint Axis. *Indian Journal of Orthopaedics*, **56**, 1150-1155. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00473-8>
- [47] Zeng, L.-Y., Yang, S.-Y., Zhang, Z.-Q., Wang, T., Wang, Y.-Z. and Wei, X.-C. (2020) Effect of Cholecystectomy on the Occurrence of Knee Osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*, **12**, 756-760. <https://doi.org/10.1111/os.12671>
- [48] Jiang, W., Chen, H., Lin, Y., Cheng, K., Zhou, D., Chen, R., Song, C., Zeng, L. and Yu, H. (2023) Mechanical Stress Abnormalities Promote Chondrocyte Senescence—The Pathogenesis of Knee Osteoarthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **167**, Article 115552. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115552>