

# 膝骨性关节炎的非手术治疗进展

李昊阳<sup>1,2</sup>, 孙水<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>山东大学, 山东 济南

<sup>2</sup>山东省立医院, 山东 济南

<sup>3</sup>山东大学附属省立医院骨关节科, 山东 济南

<sup>4</sup>山东第一医科大学附属省立医院骨关节科, 山东 济南

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月17日; 发布日期: 2023年2月24日

## 摘要

膝骨性关节炎是以软骨退行性改变和软骨下骨重塑为特征的常见骨关节疾病。随着老龄人口的不断增加, 膝骨性关节炎的患病人数也不断攀升。并且疾病早期的疼痛、晨僵等症状随着疾病进展逐渐发展为活动障碍, 乃至残疾。对于晚期症状严重的膝骨性关节炎患者, 人工全膝关节置换术是首选的治疗方案, 但对于中早期或无法手术的患者, 非手术治疗方案值得考虑, 但是非手术治疗方案的不良反应及有效性问题仍需解决, 因此非手术治疗方案的应用频次、强度、浓度、有效性及安全性评估等问题尤为重要。本文对膝骨性关节炎的患者自我管理和健康教育、药物治疗、关节内注射等非手术治疗方案进行综述, 以期为患者及医疗工作者提供新的选择。

## 关键词

膝骨性关节炎, 非手术治疗, 研究进展

# Research Progress in Non-Surgical Therapy of Knee Osteoarthritis

Haoyang Li<sup>1,2</sup>, Shui Sun<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Shandong University, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

<sup>3</sup>Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

<sup>4</sup>Department of Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 24<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

Knee osteoarthritis is a common osteoarthropathy characterized by degenerative changes of cartilage and remodeling of subchondral bone. With the increasing number of elderly people, the number of knee osteoarthritis is also rising. In addition, the symptoms of pain and morning stiffness in the early stage of the disease gradually develop into activity disorders and even disabilities as the disease progresses. Total knee arthroplasty is the preferred treatment for patients with advanced and severe symptoms of knee osteoarthritis. However, non-surgical therapy is worth considering for patients in the early stages or inoperable, but the adverse reactions and effectiveness of non-surgical therapy still need to be resolved. Therefore, it is particularly important to evaluate the application frequency, intensity, concentration, effectiveness and safety of non-surgical therapy. In this paper, self-management, health education, drug therapy, intra-articular injection and other non-surgical therapy options for patients with knee osteoarthritis are reviewed, in order to provide new options for patients and medical workers.

## Keywords

Knee Osteoarthritis, Non-Surgical Therapy, Research Progress

Copyright © 2023 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

膝骨性关节炎是一种年龄相关的慢性退行性疾病,是最常见的骨科疾病之一。以膝关节的软骨退行性改变、软骨下骨重塑和周围骨赘形成为特征。膝骨性关节炎的发病病因和危险因素有很多,肥胖、性别、关节创伤、关节使用过度、骨密度下降、肌肉萎缩等因素都能促进膝骨性关节炎的发展[1]。骨性关节炎的患病率极高,全球有超过5亿人患有骨性关节炎,占全球人口的7%,并且随着老龄人口逐渐增多,骨性关节炎的患病率不断增高[2]。膝关节承受人体大部分重量,因此膝关节在骨性关节炎中的发病率极高[3]。近30%年龄大于45岁的人有膝骨性关节炎的影像学证据,其中约一半有疼痛、晨僵、活动度受限等症状[4]。并且随着病情发展,会逐渐出现膝关节变形、活动障碍,乃至残疾,严重影响患者生活质量。

## 2. 国内外治疗及研究现状

目前膝骨性关节炎的治疗方案主要包括手术治疗和非手术治疗,对于晚期膝骨性关节炎患者,全膝关节置换术是首选的有效治疗方案,但全膝关节置换术仍存在一些挑战,首先患者本身需耐受手术、满足手术条件,其次关节假体本身使用寿命可能会导致二次手术,另外假体周围感染、假体无菌性松动、下肢深静脉血栓等并发症的存在可能会导致再次入院治疗、再次手术甚至死亡等不良结局,对5662名全膝置换患者进行了6个月的随访发现53.6%的置换术后患者存在并发症,其中6%的患者需要再次入院治疗,2.5%的患者需要进行再次手术,关节置换死亡率为0.2% [5]。因此对于中早期膝骨性关节炎患者以及无法耐受或不愿选择手术的患者,全膝关节置换术并非最优策略。临床实践以及各项研究表明非手术治疗方案可以改善症状,并降低了手术治疗带来的不良结局的概率[6],为无法或不愿接受手术治疗的患

者提供了额外的选择。

### 3. 自我管理和健康教育

#### 3.1. 体重管理

体重过大是膝骨性关节炎的主要危险因素之一[1]。众多国际指南推荐超重或肥胖的膝骨性关节炎患者减轻体重。研究表明减轻体重有利于改善膝骨性关节炎患者的症状, 并且收益随着体重减轻变多而增加, 随着体重减轻 5%~10%、10%~20% 和 >20%, 膝骨性关节炎患者的收益逐渐增加[7]。并且减轻体重对于膝骨性关节炎的改善不仅仅在于减轻膝关节压力, 也在于改善新陈代谢和心血管功能, 转变生活方式等带来的综合提升。

#### 3.2. 运动疗法

运动疗法是成熟的非药物治疗方案, 许多证据表明多种运动疗法对膝骨性关节炎有治疗作用, 包括: 有氧运动、肌肉强化训练、身心锻炼、水上运动等。但目前的证据不足以推荐最佳的运动疗法, 对于膝骨性关节炎患者的运动方式的选择, 美国风湿病学会/关节炎基金会推荐向患者提供的运动方案应侧重于患者的个人偏好、获取途径和负担能力, 为患者提供适合自己的个性化运动方案[6]。其中快走、跑步和骑自行车等常见的有氧运动, 适合于多数膝骨性关节炎患者。强化训练主要针对膝关节周围肌肉群, 包括等长、等张、等速、神经肌肉训练等, 有利于增强肌肉力量和对膝关节控制能力[8]。水上运动尤其适用于因疼痛无法进行负重运动的患者, 水产生的自然浮力和阻力, 在降低患者负重的同时可以起到很好的肌肉抗阻锻炼, 并且研究表明水上运动有利于改善患者疼痛、降低关节炎的致残率[9]。太极作为中国的传统运动, 是结合了运动、呼吸技巧和冥想的身心锻炼方法, 对患者的肌肉力量、平衡能力和心理健康都有改善[10]。同样的, 瑜伽和气功等身心锻炼方式也起到了相似的作用。

### 4. 物理疗法和辅助器械

#### 4.1. 物理治疗

膝骨性关节炎患者可考虑电磁场、超声波、电刺激、激光、冷热疗法等物理因子治疗方案, 物理疗法主要通过电光热、电磁场、超声波等物理介质, 对肌肉和骨骼系统起到一定的治疗作用。超声波是一种高频率的声波, 深入肌肉和骨骼深部, 利用机械效应和热效应减轻炎症反应、减轻水肿、改善疼痛等症状。经皮神经电刺激是一种通过不同频率电流刺激皮下神经纤维, 从而缓解疼痛的疗法。激光疗法一般采用低强度的光照照射骨骼肌肉组织产生治疗效果。冷热疗法是将不同温度通过浅表组织传递给深层组织, 从而缓解疼痛等症状, 起到治疗作用, 但是研究表明, 膝骨性关节炎患者对热、冷或对比疗法有个人偏好, 女性倾向于热疗法, 然而男性更喜欢冷疗法或对比疗法[11]。但是以上物理疗法目前缺乏高质量的统计学证据支持, 并且物理疗法的参数强度、治疗时间等也没有统一的标准, 如 >50 Hz 的高频电刺激、<10 Hz 的低频电刺激以及交流电刺激的选择上并没有准确的答案, 所以以上问题限制了其在膝骨性关节炎治疗中的应用[12]。

#### 4.2. 辅助器械

力学因素是 OA 发展的因素之一, OA 患者下肢力线往往受到影响, 因此通过改善下肢力线治疗膝骨性关节炎近年来得到了更多的关注, 包括矫形鞋垫、膝关节支具、手杖等。美国医师学会指南推荐使用手杖和膝关节支具, 可以改善下肢的生物力学和步态, 从而减轻疼痛, 改善患者行动能力, 但反对使用

矫形鞋垫, 认为现有研究证据无法证明矫形鞋垫的有效性[13]。

## 5. 药物治疗

### 5.1. 非甾体类抗炎药

目前非甾体类抗炎药是各个指南推荐的一线药物[13], 主要通过抑制环氧酶, 减少前列腺素和血栓素等炎症物质的产生, 起到消炎镇痛作用[14]。但是很大部分膝骨性关节炎患者为老年患者, 易合并其他基础疾病, 口服非甾体类抗炎药在心血管、消化和泌尿等系统的副作用会限制其的使用。尽管口服非甾体类抗炎药有一些不良反应, 但是其效果较为稳定显著, 对于长期疼痛的 OA 患者, 与其他药物联合应用并加强监测可有效降低不良事件的发生率。Zeng 等人[15]对 43 项关于局部应用非甾体类抗炎药疗效和安全性的研究进行了网络荟萃分析, 发现双氯芬酸、吲哚美辛等常见局部应用的非甾体抗炎药并未增加局部或全身不良反应。

### 5.2. 阿片类药物

阿片类药物主要通过结合阿片受体, 抑制乙酰胆碱、去甲肾上腺素、多巴胺以及 P 物质的释放, 从而起到镇痛作用[14]。但众多指南并不推荐常规应用阿片类药物, 主要用于重症 OA 患者和其他药物禁忌或无效的疼痛控制, Abdel 等人[16]对阿片类药物治疗骨关节炎的疗效、安全性和剂量依赖性相关文献进行系统回顾和荟萃分析, 发现阿片类药物在治疗开始三个月后对 OA 患者的疼痛改善较小, 并且不能降低 OA 患者的致残率, 但会增加胃肠道和中枢神经系统不良事件的发生率。因此需要谨慎选择阿片类药物使用的患者人群。

### 5.3. 对乙酰氨基酚

对乙酰氨基酚是一种广泛使用的镇痛药物, 对轻中度疼痛的缓解有显著作用[17]。其作用机制复杂, 包括在中枢神经系统和外周组织抑制环氧酶、一氧化氮合酶和 T 型 Cav3.2 钙离子通道, 直接或间接激活大麻素 CB1 受体等[14] [18]。对乙酰氨基酚安全性高于非甾体类抗炎药及阿片类药物, 但是大剂量的对乙酰氨基酚容易导致肝损害, 因此对于患有肝脏疾病以及营养不良患者, 使用对乙酰氨基酚应严格控制剂量和掌握适应症[19]。

### 5.4. 膳食补充剂

最常见的膳食补充剂有葡萄糖胺和软骨素, Liu 等人[20]的一项系统回顾和荟萃分析表明一定剂量的葡萄糖胺和软骨素摄入对缓解疼痛有积极作用。药物的安全性方面, Zhu 等人[21]的研究表明葡萄糖胺和软骨素的安全性没有争议, 所有的 meta 分析和系统回顾都认为其安全性极好, 无明显不良反应。但是膝骨性关节炎相关的国际指南认为现有证据不足以支撑其治疗效果和安全性优于安慰组, 不推荐使用葡萄糖胺和软骨素[22]。

## 6. 关节腔内注射

### 6.1. 透明质酸

透明质酸是关节腔内注射的常用药物, 可以润滑软骨、减少粘连和减震缓冲, 从而缓解患者疼痛和活动障碍, 可以短期内改善症状[23]。然而关节腔内注射透明质酸操作不当容易导致关节感染、水肿等并发症, 目前玻璃酸钠的使用仍饱受争议。但是对于口服药物应用困难和无法接受手术的患者, 注射透明质酸可以在短期内对减轻疼痛起到很好的疗效, 并且全身反应较少, 可以考虑应用[24]。

## 6.2. 皮质类固醇

关节内注射皮质类固醇目前仍是关节炎短期镇痛的有效方式之一可快速缓解疼痛, 其阻断炎性细胞因子和促炎基因的表达, 并通过下调免疫功能和减少炎症细胞和炎性介质, 起到很好的消肿止痛作用[25]。研究表明皮质类固醇通常在给药的第一周内缓解疼痛效果最好, 3个月内效果逐渐减弱至轻微减轻症状, 6个月后疼痛恢复至基线[26]。皮质类固醇注射常见的局部并发症是注射类固醇后出现 2~5 天的关节疼痛加剧, 其余轻微局部并发症包括皮疹、软组织萎缩和皮肤色素变化[27]。其余潜在的局部严重并发症包括骨坏死、软骨下功能不全骨折、骨性关节炎加速等, 但这些严重并发症比较罕见[28]。因此关节内注射皮质类固醇应严格把握适应症。

## 6.3. 富血小板血浆

富血小板血浆是自体来源的含高浓度血小板和大量生长因子的血浆[29]。Akhlaque 等人[30]的研究表明富血小板血浆显著改善了 OA 患者在应用 6 周时的疼痛, 并且疼痛的减轻与性别、年龄、BMI 和 KOA 分级无关。但是富血小板血浆作用机制有待研究, 现有研究认为富血小板血浆在治疗中释放多种生长因子, 促进了软骨细胞增殖、并减少凋亡、促进软骨基质的合成, 从而改善 OA 症状[31]。近年来大量证据表明富血小板血浆在缓解疼痛和改善膝关节功能方面优于透明质酸, 关节腔注射富血小板血浆可减轻膝关节疼痛等症状, 并改善膝关节功能。Di Martino 等人[32]进行了 5 年的双盲随机对照试验, 对比富血小板血浆和透明质酸的治疗效果, 两年内两者均有较好的治疗效果, 短期应用效果富血小板血浆更佳, 五年的长期随访显示两者治疗效果均出现下降, 治疗效果相差不大。并且富血小板血浆为自体血产品回输, 安全性较高, 极少发现严重不良反应。

## 7. 结论和展望

全膝关节置换术是晚期膝骨性关节炎的有效治疗方案, 但是对于无法手术治疗以及中早期膝骨性关节炎的患者来说, 非手术治疗是一种不可缺少的治疗方案, 但是现有非手术治疗方案主要为缓解疼痛和改善膝关节功能, 无法有效的延缓骨性关节炎的发展, 并且现有的单一非手术疗法存在的不良反应及有效性问题也亟需解决[33]。现有研究表明单一的治疗方案往往受限, 多种治疗方式联合应用, 如多模式镇痛[17], 往往能起到更好的疗效, 并降低不良反应。并且随着研究的深入, 新的非手术治疗方案也被逐渐关注, 如中草药等天然产物[34]、干细胞移植[35]、生物治疗[36]、单克隆抗体[37]等, 但是这些新的非手术治疗方案缺乏高质量的证据支持, 仍需要开展后续研究。总体而言, 现有非手术治疗方案为无法手术或不愿接受手术以及中早期膝骨性关节炎患者提供了新的选择, 是有效的关节置换手术替代方案。

## 致 谢

感谢家人、导师和师兄弟们在生活和精神上的无私帮助及包容, 帮我度过这段焦虑的时光, 难关难过关关过!

## 参考文献

- [1] Jang, S., Lee, K. and Ju, J.H. (2021) Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 2619. <https://doi.org/10.3390/ijms22052619>
- [2] Hunter, D.J., March, L. and Chew, M. (2020) Osteoarthritis in 2020 and Beyond: A Lancet Commission. *The Lancet*, **396**, 1711-1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32230-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32230-3)
- [3] Hall, M., et al. (2022) How Does Hip Osteoarthritis Differ from Knee Osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage*, **30**, 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.09.010>

- [4] Katz, J.N., Arant, K.R. and Loeser, R.F. (2021) Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*, **325**, 568-578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>
- [5] Heo, S.M., et al. (2020) Complications to 6 Months Following Total Hip or Knee Arthroplasty: Observations from an Australian Clinical Outcomes Registry. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **21**, 602. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03612-8>
- [6] Bruhn, S.M., et al. (2021) Disentangling Treatment Pathways for Knee Osteoarthritis: A Study Protocol for the TREA-Triight Study Including a Prospective Cohort Study, a Qualitative Study and a Cost-Effectiveness Study. *BMJ Open*, **11**, e048411. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048411>
- [7] Messier, S.P., et al. (2018) Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients with Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, **70**, 1569-1575. <https://doi.org/10.1002/acr.23608>
- [8] Raposo, F., Ramos, M. and Lucia, C.A. (2021) Effects of Exercise on Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Musculoskeletal Care*, **19**, 399-435. <https://doi.org/10.1002/msc.1538>
- [9] Bartels, E.M., et al. (2016) Aquatic Exercise for the Treatment of Knee and Hip Osteoarthritis. *Cochrane Database Systematic Reviews*, **3**, CD005523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005523.pub3>
- [10] Hu, X., Lai, Z. and Wang, L. (2020) Effects of Taichi Exercise on Knee and Ankle Proprioception among Individuals with Knee Osteoarthritis. *Research in Sports Medicine*, **28**, 268-278. <https://doi.org/10.1080/15438627.2019.1663520>
- [11] Denegar, C.R., et al. (2012) Responses to Superficial Heating and Cooling Differ in Men and Women with Knee Osteoarthritis. *Physiotherapy Theory and Practice*, **28**, 198-205. <https://doi.org/10.3109/09593985.2011.586097>
- [12] Letizia, M.G., et al. (2021) Physical Agent Modalities in Early Osteoarthritis: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*, **57**, 1165. <https://doi.org/10.3390/medicina57111165>
- [13] Brophy, R.H. and Fillingim, Y.A. (2022) AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **30**, e721-e729. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-21-01233>
- [14] D'Arcy, Y., et al. (2021) Treating Osteoarthritis Pain: Mechanisms of Action of Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Opioids, and Nerve Growth Factor Antibodies. *Postgraduate Medicine*, **133**, 879-894. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1949199>
- [15] Zeng, C., et al. (2018) 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. *British Journal of Sports Medicine*, **52**, 642-650. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098043>
- [16] Abdel, S.C., et al. (2022) Efficacy, Safety, and Dose-Dependence of the Analgesic Effects of Opioid Therapy for People with Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Medical Journal of Australia*, **216**, 305-311. <https://doi.org/10.5694/mja2.51392>
- [17] Freo, U., et al. (2021) Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, 3420. <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
- [18] Garrido-Suarez, B.B., et al. (2021) Synergistic Interaction between Amitriptyline and Paracetamol in Persistent and Neuropathic Pain Models: An Isobolographic Analysis. *Neurochemistry International*, **150**, Article ID: 105160. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105160>
- [19] Hayward, K.L., et al. (2016) Can Paracetamol (Acetaminophen) Be Administered to Patients with Liver Impairment? *British Journal of Clinical Pharmacology*, **81**, 210-222. <https://doi.org/10.1111/bcp.12802>
- [20] Liu, X., et al. (2018) Dietary Supplements for Treating Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Sports Medicine*, **52**, 167-175. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097333>
- [21] Zhu, X., et al. (2018) Effectiveness and Safety of Glucosamine and Chondroitin for the Treatment of Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **13**, 170. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
- [22] Arden, N.K., et al. (2021) Non-Surgical Management of Knee Osteoarthritis: Comparison of ESCEO and OARSI 2019 Guidelines. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 59-66. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>
- [23] Webner, D., Huang, Y. and Hummer, C.R. (2021) Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better than Others? *Cartilage*, **13**, 1619S-1636S. <https://doi.org/10.1177/19476035211017320>
- [24] Filatova, Y.S. and Soloviev, I.N. (2022) Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis of Various Localization: A Review. *Terapevticheskii arkhiv*, **94**, 1014-1019. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201790>
- [25] Testa, G., et al. (2021) Intra-Articular Injections in Knee Osteoarthritis: A Review of Literature. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, **6**, 15. <https://doi.org/10.3390/jfkm6010015>
- [26] Juni, P., et al. (2015) Intra-Articular Corticosteroid for Knee Osteoarthritis. *Cochrane Database Systematic Reviews*, **2015**, CD005328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>

- 
- [27] Stone, S., Malanga, G.A. and Capella, T. (2021) Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*, **24**, S233-S246. <https://doi.org/10.36076/ppj.2021.24.S233-S246>
- [28] McAlindon, T.E., *et al.* (2020) Intra-Articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Dangerous as They Want You to Believe? *Radiology*, **295**, 249-250. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200050>
- [29] Everts, P., *et al.* (2020) Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- [30] Akhlaque, U., Ayaz, S.B. and Akhtar, N. (2020) Efficacy of Intra-Articular Autologous Platelet Rich Plasma Injection in Primary Knee Osteoarthritis: A Quasi-Experimental Study. *Journal of Pakistan Medical Association*, **70**, 2143-2146. <https://doi.org/10.47391/JPMA.1131>
- [31] Berney, M., *et al.* (2021) Platelet-Rich Plasma Injections for Hip Osteoarthritis: A Review of the Evidence. *Irish Journal of Medical Science*, **190**, 1021-1025. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02388-z>
- [32] Di Martino, A., *et al.* (2019) Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, **47**, 347-354. <https://doi.org/10.1177/0363546518814532>
- [33] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [34] Liang, Y., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Phytomedicine*, **100**, Article ID: 154029. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154029>
- [35] Harrell, C.R., *et al.* (2019) Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy of Osteoarthritis: Current Knowledge and Future Perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 2318-2326. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.099>
- [36] Delanois, R.E., *et al.* (2019) Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *The Journal of Arthroplasty*, **34**, 801-813. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.12.001>
- [37] Gruen, M.E., *et al.* (2021) Frunevetmab, a Felinized Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody, for the Treatment of Pain from Osteoarthritis in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **35**, 2752-2762. <https://doi.org/10.1111/jvim.16291>