

推拿治疗膝骨关节炎相关作用机制的研究进展

谢兵^{1,2*}, 罗建^{2#}

¹成都中医药大学针灸推拿学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院推拿科, 四川 成都

收稿日期: 2023年9月1日; 录用日期: 2023年10月7日; 发布日期: 2023年10月18日

摘要

从国内目前临床研究出发, 介绍临床常见的骨关节退行性疾病, 膝骨性关节炎的基本概念, 指出临床推拿治疗KOA的良好效果。首先, 分别介绍推拿治疗膝骨性关节炎的中西医学作用机制, 为推拿治疗膝骨性关节炎奠定临床基础。随后从KOA发病机制分点详细论述推拿治疗KOA的研究进展。最后指出目前推拿治疗KOA相关研究方面的不足, 并对推拿疗法在相关研究方面提出建议。

关键词

推拿, 膝骨关节炎, KOA, 研究进展

Research Progress on the Mechanism of Action of Tuina Related to the Treatment of Knee Osteoarthritis

Bing Xie^{1,2*}, Jian Luo^{2#}

¹School of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Tuina, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: Sep. 1st, 2023; accepted: Oct. 7th, 2023; published: Oct. 18th, 2023

Abstract

From the current clinical research in China, we introduce the basic concept of the common clinical degenerative disease of bone and joint, knee osteoarthritis, and point out the good effect of clinical

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谢兵, 罗建. 推拿治疗膝骨关节炎相关作用机制的研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(10): 2964-2969.

DOI: 10.12677/tcm.2023.1210446

tui-na treatment of KOA. Firstly, the mechanism of action of Chinese and Western medicine in the treatment of knee osteoarthritis by Tuina is introduced respectively, which lays the clinical foundation for the treatment of knee osteoarthritis by Tuina. Subsequently, the research progress of Tuina treatment of KOA is discussed in detail in terms of KOA pathogenesis. Finally, we point out the shortcomings of the current research related to the treatment of KOA by Tuina, and make suggestions for Tuina therapy in related research.

Keywords

Tuina, Knee Osteoarthritis, KOA, 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

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以下肢膝关节疼痛作为早期症状,反复发作、迁延难愈的慢性退行性关节疾病,往往同时伴随炎症、软骨改变、骨赘形成[1]和下肢肌力改变等症状,最终甚至会导致功能障碍或者致残等结果。调查显示该患病率女性高于男性[2],在65岁以上人群患病率高达1/3[3]。随着人口老龄化,该病患者数量将逐渐增多[4],并将引起大众关注,因此提高对KOA的治疗效果,改善该病患者关节功能及预后生活质量,成为亟待解决的问题。目前现代治疗KOA的治疗方案多样,包括药物、手术、针灸、针刀等多种治疗方式,目前的治疗方式主要以改善症状为主,暂无特别有效的治愈方法。目前国内已将推拿作为KOA的基础治疗之一[5]。认为推拿治疗该病效果良好,能降低改善患者疼痛,恢复功能,故在此总结近年相关文献,分别从中医及西医两方面论述其治疗KOA的作用机制。

2. 中医学病因病机

膝骨关节炎属中医学“骨痹”范畴。《素问·痹论》载:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”[6],《灵枢·四时气》载:“著痹不去,久寒不已,卒取其三里骨为干”,《素问·长刺节论》载:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”[7]。中医学认为膝骨关节炎病因病机在于本虚标实,肝肾亏虚,外感风寒湿邪气,痹阻经脉,气血运行不畅,筋骨失去濡养,故引起关节疼痛,气血瘀滞于关节,最终导致关节屈伸不利。故该病的治疗关键在于疏通经络,活络气血,调整阴阳。

3. 推拿作用机制

推拿是以中医的脏腑、经络学说为理论基础,并结合西医的解剖和病理诊断,而用手法作用于人体体表的特定部位以调节机体生理、病理状况的治疗方法。《黄帝内经》里说:“经络不通;病生于不仁,治之以按摩”,说明推拿(按摩)有疏通经络的作用,从现代医学角度来看,推拿可通过刺激末梢神经,促进血液、淋巴循环及组织间的代谢过程,以协调各组织、器官间的功能,使机能的新陈代谢水平有所提高。《灵枢·经脉》载:“骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙”,体现了膝关节筋骨系统之间的生理关系[8]。故现代推拿治疗KOA主要从整体观念出发,以经络学说为指导,按照调整阴阳、推行气血、筋骨并重的治疗原则[9],认为KOA多呈现“筋出槽,骨错缝”[10]的病理状态,故多遵循“从筋论治”,以手法缓解筋急,放松下肢膝关节周围肌肉、缓解筋膜痉挛,增强关节的稳定性。不同推拿流派及不同

医生治疗该病其手法、操作部位、取穴、力度、时间、频率多有不同。王翠平等[11]通过点穴揉筋推拿法治疗 KOA, 具体手法为: 1) 点按并指揉膝周穴位内膝眼、外膝眼、鹤顶、阳陵泉、血海、阴陵泉等穴 30 s; 2) 揉筋法分别操作胫骨两侧边缘, 膝胫、腓侧副韧带, 腓肠肌内侧头及外侧头各 2 min; 3) 筋骨推拿法按压冲击腘窝 30s, 牵拉活动患侧膝关节 10 s。发现点穴揉筋法能有效改善 KOA 伸直障碍。何氏骨伤推拿通过整体治疗, 以腰背部推拿结合膝部分筋手法治疗观察 KOA 患者 160 例, 遵循辨证施治、辨筋施治、循经取穴的原则, 其总有效率为 95.83% [12]。王海梁等[13]通过对比以痛为腧推拿(按揉治疗患者膝周痛点, 每次 20 分钟, 每周 3 次)并结合少林内功马裆势和单纯以痛为腧推拿发现, 推拿结合功法训练能更有效改善患者 WOMAC 总分、VAS、压痛值评分, 并增强患者下肢肌力, 恢复患者正常生活能力。据最新技术规范[14]其标准化手法流程为揉、拿、滚法等放松手法, 结合点穴血海、梁丘、鹤顶、犊鼻、阳陵泉等膝周穴及阿是穴、理髌、调筋及活动关节等手法作业于局部相关软组织, 每周 2 次, 每次约 10 min, 共 20 次为总疗程。最终达到缓解疼痛、恢复肌肉弹性、促进组织修复、改善功能活动的疗效。

4. 西医学作用机制

KOA 是一种退行性关节疾病, 其发病机制较复杂, 常常是多种因素共同发挥作用所造成的结果, 目前普遍认可的是软骨细胞凋亡、软骨下骨内高压、自由基氧化损伤和生物力学失衡等[15]。

4.1. 软骨细胞凋亡学说

关节软骨由胶原纤维、糖蛋白、透明质酸酯构成, 具有吸收和分散所承受的负重和机械力量的功能。膝骨关节炎的退行性病变与关节软骨细胞的凋亡存在重要关系[16]。现代研究普遍认为关节软骨的损伤与修复与细胞因子和趋化因子密切相关, 包括: IL (白细胞介素)-6、IL-1 β [17]、TNF (肿瘤坏死因子)- α [18]、MMPs (基质金属蛋白酶)-13 [19]、NF(血清核因子)- κ B [20]等相关炎症因子。IL-6 和 IL-1 β 能诱导机体免疫系统的激活, 促进生成 MMPs 和前列腺素 E2, 抑制软骨基质降解, 促进软骨细胞凋亡, 介导 KOA 炎症反应的发展。TNF- α 大量表达会增加血管内皮细胞通透性, 激活 NF- κ B 通路。同时和白细胞介素类似, 也会抑制软骨基质的降解与合成, 破坏软骨细胞, 加重 KOA 的病情进展[21]。研究[22]表明推拿可以通过降低 KOA 局部软组织张力, 促进血液循环等因素抑制炎症反应, 起缓解疼痛、改善功能受限等正向干预作用。刘姣[23]等通过对膝骨关节炎大鼠局部用一指禅推法发现, 推拿可以降低 IL、TNF- α 、MyD88 等炎症因子和蛋白的表达, 延缓 KOA 病情, 从而对膝骨关节炎的修复起积极作用。王春林研究 KOA 兔模型, 发现推拿能明显改善膝骨关节的关节活动度, 修复发生退行性变化的软骨组织, 可能是通过降低关节液中的 IL-1 β 、TNF- α 浓度, 从而抑制软骨基质降解和阻止关节软骨破坏, 修复软骨损伤[24]。

4.2. 软骨下骨内高压学说

静脉淤滞引起骨内高压是 KOA 发病因素之一[25]。研究表明当静脉淤滞引起骨关节内高压, 血管活性降低、渗透性增加, 引起血管扩张、局部水肿, 血流动力学改变, 代谢产物堆积, 局部组织缺氧而引起关节退行性改变[26]。中医认为膝骨关节炎属“骨痹”范畴, 痹阻经络, 气血运行不畅, 则骨失所养, 筋失濡润, 筋不束骨, 则枢机不利, 故关节受损行动不便。符合现代骨内高压学说机制。丁海涛[27]等依照“逐层推拿”理念使用七步推拿法治疗 KOA, 发现可以有效恢复纤维组织的弹性, 增强其稳定性, 减小膝骨关节内压力, 促进局部新陈代谢, 改善关节炎症状。戴七一[28]等通过揉髌手法按摩模型兔局部下肢后发现, 推拿可以有效改善局部肌肉紧张, 松解软组织粘连, 降低骨关节高压。其原因可能是改善膝骨关节局部及周围组织的血液循环, 促进软管组织代谢, 同时该改变对全身血液动力学各项指标无明显影响。黄文杰等[29]通过临床治疗观察发现, 早期 KOA 患者经过系统推拿治疗后下肢静脉淤滞情况可得到

明显缓解, 痛阈提高, 关节粘连明显减轻, 促进静脉血液回流, 同时还可保持关节腔关节液产生与重吸收的动态平衡, 进而改善恢复膝关节正常功能, 提高患者的生存质量。但对于后期 KOA 患者, 其膝关节受损严重, 关节活动度明显减小, 因此通过单纯的手法治疗已经不能有效改善其症状, 故而强调对该病需要早诊断, 早治疗。

4.3. 自由基氧化损伤学说

自由基是具有高度反应活性的带不成对电子物质[30], 在机体中常常攻击生物膜。自由基对关节软骨的损害早有认识[31] [32], 氧自由基在软组织细胞微环境中处于稳态平衡, 对于维持关节形态结构和生理功能具有重要意义[33]。骨关节炎患者在发病过程中, 常有巨噬细胞及中性白细胞聚集, 诱导大量氧自由基产生[34], 从而引起脂质过氧化反应, 增加 LPO 含量, 攻击细胞膜, 诱导炎症因子, 形成恶性循环。同时氧自由基可与透明质酸反应, 形成胶原氧化损害, 直接抑制透明质酸中多糖的合成[35], 造成透明质酸解聚和降解, 软骨基质水分减少, 软骨逐渐干涩失去弹性, 进而诱导软骨细胞的凋亡[36]。SOD 是机体自由基清除剂, MDA 是脂质过氧化反应产物, 两者常常作为检测骨关节炎治疗的客观指标。研究[37] [38]发现, 通过抱揉髌骨和被动屈伸膝关节等治疗手法, 可以有效松解粘连、改善循环和滑利关节, 进而提高软骨滑膜 SOD 活性并降低 MDA 含量, 避免氧自由基对局部的损害, 有助于缓解兔子膝关节炎的进程。

4.4. 生物力学失衡学说

下肢关节和肌力减退所引起的力学失衡是 KOA 发病和发展的关键因素[39]。De Zwart Arjan H [40]等通过研究也认为 KOA 发病与下肢肌力之间存在联系。通过 MRI 和 X 线检查, 发现下肢股四头肌肌力与膝关节炎的严重程度之间存在必要联系[41]。研究[42]发现保护性抑制和废用性萎缩是下肢骨骼肌群(包括股四头肌、缝匠肌、腓绳肌、腓骨长肌等)肌力减退的主要原因。骨骼肌由肌纤维组成, 肌纤维根据收缩速度, 通常分为 I 型和 II 型, II 型肌纤维是 KOA 发展过程中的主要物质基础[43]。杨智杰[42]等通过观察治疗前后患者下肢肌力的变化, 认为结合下肢膝周肌肉解剖及生理活动功能的经筋推拿治疗能有效改善下肢肌(纤维)群的功能, 提高患者下肢肌群肌力, 同时能提高膝关节肌力及爆发力, 纠正骨骼肌力学平衡, 从而改善 KOA 患者下肢僵硬, 疼痛的症状, 更好的改善预后。房敏[44]等基于髌-膝-踝共轭理论设计推拿手法配合功法训练, 认为能更有效改善下肢生物力学, 减轻患者疼痛, 恢复生理功能和影响生活质量。龚利[45]认为, 推拿滚法能影响下肢腓肠肌肌张力, 从而改善肌肉状态, 增强其“束骨利机关”的作用。

5. 小结

综上所述, 尽管目前西医学对 KOA 研究较为深入, 提出多种发病机制学说, 但其具体发病仍不明确。临床上西医治疗该病主要以口服止痛或抗炎药物为主, 严重者施加手术治疗。其治疗方式作用慢, 易反复, 费用高, 风险大[46]。因此寻找一种经济简便, 安全性高, 不良反应小, 效果显著的治疗方式成为越来越多患者的共识。故以整体治疗, 筋骨并重, 动静结合为特点的推拿治疗逐渐受到大众认可。其对 KOA 的治疗效果有目共睹, 目前关于中医推拿治疗 KOA 的相关研究仍主要集中于临床观察, 着眼于对疼痛、活动度的改善。机制研究多集中于炎症因子、软骨细胞、生物力学等方面, 然而相关高质量研究仍略显不足, 相关机制仍不明确, 故应加大对推拿疗法的研究力度, 希冀能推出更多推拿治疗相关疾病的高质量报告, 规范专业手法, 便于推广推拿疗法作用于临床。

基金项目

川财社(2021) 31 号文中医药活态传承及人才队伍建设 2100601——中医(民族医)药专项。

参考文献

- [1] 张程, 吴忠书, 李子祺, 等. 膝骨关节炎与骨质疏松症的相关性研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(4): 618-624.
- [2] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [3] Hawker, G.A. (2019) Osteoarthritis Is a Serious Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **37**, 3-6.
- [4] 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.
- [5] 王波, 余楠生. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [6] 李蓉, 于卫珍, 和高汝, 等. 中医外治法治疗膝骨关节炎临床概况[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(22): 121-124.
- [7] 谷海洋, 孙静. 范炳华推拿治疗膝骨关节炎经验[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(18): 34-35.
- [8] 李西海, 刘献祥. 基于筋骨理论探讨膝骨关节炎筋骨失衡的治疗策略[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3344-3346.
- [9] 韩杰, 柴源, 章晓云. 中医外治法治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 114-117.
- [10] 胡零三, 张玉民, 詹红生. 石氏伤科论治慢性筋骨病的经验[J]. 中医正骨, 2016, 28(9): 70-71.
- [11] 王翠平, 梁翼, 余文景, 等. 点穴揉筋推拿法治治疗膝骨关节炎伸直障碍的临床疗效及力学机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(8): 1080-1085.
- [12] 吴佳航, 张弛, 董思佳, 等. 何氏骨伤推拿适宜技术治疗膝骨关节炎 120 例临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(11): 65-66.
- [13] 王海梁, 李正祥, 易文静, 等. 推拿联合功能锻炼干预早中期膝骨关节炎的临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(11): 809-810.
- [14] 中医推拿治疗膝骨关节炎技术规范研究课题组, 张政, 谢利民, 等. 膝骨关节炎中医推拿治疗技术规范专家共识[J]. 中医杂志, 2020, 61(16): 1469-1472.
- [15] 邵盛, 龚利, 孙武权, 等. 基于经筋理论的膝骨性关节炎下肢生物力学研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6589-6591.
- [16] 成雪, 张永萍, 徐剑. 中药外治法治疗膝骨关节炎作用机制研究进展[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(9): 180-183.
- [17] 熊翔, 魏小雨, 许建中, 等. 碘乙酸单钠诱导 SD 大鼠膝骨关节炎后 HIF-1 α 、OPN、IL-1 β 、TNF- α 、MMP-13 和 NGF 蛋白表达及意义[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(5): 643-652.
- [18] 石嘉颖, 王宇秀, 王凤春, 等. 桂枝附子汤加味治疗阳虚寒凝型膝骨关节炎临床疗效及对血清 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-3 水平的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(7): 159-163.
- [19] 江润, 张涛, 段骏, 等. 不同证型膝骨关节炎 CTX-I、TRACP、ADAMTS-4、MMPs-3 表达及相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(23): 1781-1785.
- [20] 叶超, 陈婧, 刘向春, 等. 膝骨关节炎不同证候患者核因子- κ B、影像学特点及其与证候程度间的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5200-5202.
- [21] 贺娟娟, 颜春鲁, 安方玉, 等. 炎症因子与炎症因子相关信号通路在膝骨关节炎中的调控机制研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1308-1311.
- [22] Lee, N., Kim, G., Heo, I., et al. (2017) Chuna (or Tuina) Manual Therapy for Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, **2017**, Article ID: 8218139. <https://doi.org/10.1155/2017/8218139>
- [23] 刘姣, 曲崇正, 谢平金, 等. 膝骨性关节炎模型大鼠接受推拿治疗后软骨 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 信号转导通路的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 3019-3024.
- [24] 王春林, 向勇, 田启东, 等. “拔伸松动手法”对膝骨性关节炎白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 环球中医药, 2014, 7(2): 85-88.
- [25] 何小华, 郑晓霞, 黄艳妮, 等. 兔膝骨性关节炎模型建立的现状[J]. 医学综述, 2020, 26(3): 525-529.
- [26] 王响, 贾松涛, 李丽, 等. 缺氧诱导因子-1 α 在大鼠膝骨关节炎模型中表达及靶向干预效果[J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(4): 708-711.
- [27] 丁海涛, 唐学章, 陈剑. 七步推拿法治治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 3025-3027.

- [28] 戴七一, 谢智光, 黎强, 等. 揉髌手法对兔膝关节骨关节炎模型血液流变学的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 604-607.
- [29] 黄文杰, 张国超, 简松胜, 等. 手法改善膝骨关节炎患者生存质量的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(7): 1216-1217.
- [30] 汪芳, 李玉彬, 刘婷, 等. 活血软膏对膝骨关节炎兔血清中氧自由基的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(13): 133-136.
- [31] Wei, X., Wright, G.J. and Sokoloff, L. (1986) The Effect of Sodium Selenite on Chondrocytes in Monolayer Culture. *Arthritis & Rheumatology*, **29**, 660-664. <https://doi.org/10.1002/art.1780290511>
- [32] 金涛, 刘林, 朱晓燕, 等. 骨关节炎与线粒体异常[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(9): 1452-1458.
- [33] Thoms, B.L., Dudek, K.A., Lafont, J.E., et al. (2013) Hypoxia Promotes the Production and Inhibits the Destruction of Human Articular Cartilage. *Arthritis & Rheumatism*, **65**, 1302-1312. <https://doi.org/10.1002/art.37867>
- [34] Tudorachi, N.B., Totu, E.E., Fifere, A., et al. (2021) The Implication of Reactive Oxygen Species and Antioxidants in Knee Osteoarthritis. *Antioxidants (Basel)*, **10**, Article No. 985. <https://doi.org/10.3390/antiox10060985>
- [35] 潘朝旺, 杨家林, 辑丹菊, 等. 金荞麦提取物对膝骨关节炎模型大鼠氧自由基的影响[J]. 鄂州大学学报, 2020, 27(5): 106-108.
- [36] Liu, L., Luo, P., Yang, M., et al. (2022) The Role of Oxidative Stress in the Development of Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Research Review. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 1001212. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1001212>
- [37] 黄剑, 卓廉士, 王永渝. 推拿加功能训练对膝骨关节炎兔模型关节液中自由基的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(4): 800-802.
- [38] Huang, J., Zhuo, L.S., Wang, Y.Y., et al. (2008) Effects of Electroacupuncture on Synovia Free Radicals in Rabbits with Knee Osteoarthritis. *Acupuncture Research*, **33**, 116-119.
- [39] Shetty, A.A., Kim, S.J., Ahmed, S., et al. (2018) A Cost-Effective Cell- and Matrix-Based Minimally Invasive Single-Stage Chondroregenerative Technique Developed with Validated Vertical Translation Methodology. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, **100**, 240-246. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0223>
- [40] de Zwart, A.H., Dekker, J., Lems, W., et al. (2018) Factors Associated with Upper Leg Muscle Strength in Knee Osteoarthritis: A Scoping Review. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **50**, 140-150. <https://doi.org/10.2340/16501977-2284>
- [41] 康知然, 龚利, 戴大城. 股四头肌结构功能改变在膝骨关节炎发病中的研究进展[J]. 实用老年医学, 2021, 35(10): 1067-1071.
- [42] 杨智杰, 陈剑峰, 张亚峰. 经筋推拿治疗膝骨关节炎的疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(21): 2590-2592.
- [43] 黄钰颖, 闵红巍, 刘克敏. 骨骼肌影响膝骨关节炎的研究进展[J]. 实用骨科杂志, 2022, 28(12): 1089-1092.
- [44] 张昊, 房敏, 刘峰, 等. 基于髌-膝-踝共轭理论优化膝骨关节炎的推拿治疗[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1496-1499.
- [45] 李建华, 龚利, 房敏, 等. 推拿对膝骨关节炎患者膝屈伸肌肌张力的影响[J]. 中国骨伤, 2011, 24(7): 575-577.
- [46] Lee, Y.H. (2022) Efficacy of Hydroxychloroquine for Knee Osteoarthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **37**, 51-52. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.524>