

桃红四物汤及其加减方干预膝骨关节炎临床疗效与药理作用的研究进展

梁 铎^{1,2}, 刘晗笑¹, 田 盛¹, 顾海立¹, 金连峰^{3*}
(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院骨二科, 辽宁 沈阳 110032; 3. 辽宁中医药大学附属第四医院骨科, 辽宁 沈阳 110103)

摘要: 桃红四物汤源自《医宗金鉴》, 包含桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、芍药 6 味中药, 该方作为经典方剂, 在促进血管生成、治疗骨科疾病等方面应用广泛, 其最主要的功效为活血化瘀、调节骨代谢, 故临床上常用于膝骨性关节炎的治疗, 具有双向调节作用, 但其作用机制还有待进一步研究。此外, 桃红四物汤不同加减方表现出对不同证型患者的针对性治疗。本文对桃红四物汤及其加减方治疗膝骨关节炎的临床疗效与药理作用进行综述, 以期为该方进一步开发利用提供参考。
关键词: 桃红四物汤; 加减方; 膝骨关节炎; 临床疗效; 药理作用
中图分类号: R285. 5; R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3366-05
doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2025. 10. 028

膝骨关节炎是一种以骨炎症破坏和增生为特征的慢性关节骨病, 主要表现为膝关节疼痛和活动受限, 严重者可导致肢体瘫痪, 给患者的生活质量和心理健康带来巨大压力, 也给社会带来严重的经济负担^[1]。我国流行病学研究表明, 女性膝骨关节炎的患病率为 8. 1%, 总残疾率为 53%^[2]。膝骨关节炎的发生发展受到多种因素的影响, 包括衰老、创伤、肥胖引起的关节生物力学改变, 代谢综合征引起的骨代谢异常, 细胞因子和相关酶的作用, 血浆脂联素引起的遗传和生化异常等^[3-4]。目前相关临床治疗手段分为口服药物、关节腔注射药物、静脉注射药物等保守疗法^[5-8]和关节镜清术、人工关节置换术等手术^[9-11], 然而药物治疗长期疗效不佳, 手术治疗恢复期长, 并发症多。

膝骨关节炎属于中医“骨痹”范畴, 指的是风寒湿邪内搏于骨所致骨节疼痛^[12], 可分为气滞血瘀、湿热痹阻、寒湿痹阻、肝肾不足、气血虚弱^[13]。其中以气滞血瘀证最为常见, 其核心在于血瘀, 治疗应采用祛瘀中药。桃红四物汤是活血化瘀经典方剂之一, 始载于《医宗金鉴》, 由桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、芍药组成, 可通过抑制炎症反应、抗氧化应激、抗纤维化、改善血液流变学等机制改善患者膝骨关节功能^[14-15]。本文对桃红四物汤及其加减方治疗膝骨关节炎的临床疗效及作用机制进行综述, 以期桃红四物汤临床应用提供参考。

1 临床疗效

1.1 疼痛症状缓解 缓解疼痛症状是膝骨关节炎患者的核心诉求, 目前临床主流认为, 疼痛相关机制有膝关节软骨

损伤导致骨与骨之间摩擦产生疼痛; 反复的创伤导致软骨下骨微骨折; 滑膜周围产生大量骨赘, 骨赘反复刺激摩擦引发疼痛; 滑膜刺激引发炎症反应, 形成腔内积液引发疼痛^[16-17]。疼痛限制了身体活动, 而身体活动减少会导致膝盖疼痛, 形成恶性循环, 此外膝骨关节炎患者更容易因慢性疼痛而出现抑郁症状^[18]。方小林等^[19]使用臭氧联合桃红四物汤(桃仁、红花、当归、白芍、熟干地黄各 15 g, 川芎 6 g)治疗 48 例老年膝骨关节炎患者, 每天 1 剂, 连续 21 d, 治疗后疼痛症状、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)得到改善, 相较于单用臭氧下降更明显; 治疗后 3 个月, 臭氧联合桃红四物汤组膝关节功能(Lysholm 评分)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 水平改善更明显。膝骨关节炎患者大多为气滞血瘀型, 不通则痛, 而桃红四物汤为活血化瘀经典方剂, 具有养血、活血、化瘀、止痛之效, 因此临床上中医诊疗考虑使用该方剂缓解该类型患者的疼痛, 表现出良好的缓解效果, 可能与减轻局部炎症反应、改善局部循环有关, 具体机制仍需进一步探讨。

1.2 膝关节功能恢复 膝关节作为人体最大的承重关节之一, 极易损伤, 膝骨关节炎患者出现骨质增生、关节积液、关节肿胀等现象, 会造成其活动受限, 肌肉力量减退, 甚至软骨、关节间隙消失^[20]。王东伟等^[21]使用五痹汤合桃红四物汤加减(附子 8 g, 姜黄、萆薢各 9 g、羌活、威灵仙、川芎、红花、桃仁各 10 g, 防己 12 g, 全蝎 6 g, 生黄芪、白芍各 30 g, 赤芍、连翘、骨碎补、延胡索各 20 g, 炒白术、熟地黄、牛膝、当归、车前子各 15 g, 甘草 6 g)

联合温针灸治疗 62 例膝关节炎患者，每天 1 剂，给药 28 d，治疗后关节僵硬症状（WOMAC 评分）、膝关节功能（Lysholm 评分）得到改善，相较于盐酸氨基葡萄糖胶囊更明显。对于膝关节功能指标而言，部分学者观察短期疗效认为桃红四物汤能提高膝关节功能恢复效果，而在长期疗效观察中并没有表现出更优效果，但仍能提高短期指标^[22]，提示桃红四物汤及其加减方改善膝关节功能指标的原因是通过改善炎症、氧化应激反应来加快恢复速度，同时缓解疼痛有助于早期康复运动的进行。

1.3 炎症反应改善 膝骨关节炎是一种慢性无菌性、炎症性疾病，其炎症反应发生与关节软骨、软骨下骨、滑膜等关节组织病变相关。与膝骨关节炎有关的促炎介质主要包括促炎细胞因子、趋化因子、生长因子等，由不同类型的细胞产生，如固有或浸润的免疫细胞等，炎症介质刺激伤害感受器，使后者激活和敏化，是膝骨关节炎疼痛的主要原因^[23]。俸道荣等^[24]纳入 90 例膝骨关节炎患者，随机分为单用桃红四物汤组（桃仁、当归、赤芍、熟地黄各 10 g，红花、川芎各 6 g）、单用高压氧组、桃红四物汤与高压氧联合治疗组，发现联合治疗组疗效显著优于其他 2 组，能降低炎症指标 IL-6、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α ，TNF- α ）水平，提示桃红四物汤及其加减方中部分成分具有良好的抗炎效果，通过特定的成分-通路-靶点发挥抗炎作用，从而改善膝骨关节炎患者炎症指标。

1.4 氧化应激反应改善 膝骨关节炎患者的氧化应激反应是炎症反应过程中产生的自由基和氧化应激产物引起，会损伤软骨细胞，并导致软骨细胞内抗氧化酶的失衡和脂质过氧化物的积累，使得抗氧化能力进一步下降。同时还会升高炎症因子水平，进而加剧炎症反应^[25]。研究指出，膝骨关节炎进展与抗氧化应激能力有关，在病情晚期，患者抗氧化应激能力衰退更为显著。超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）属于自由基清除剂，具有清除炎症反应过程中产生的有害物质的作用，是反映组织氧化应激程度的重要指标；丙二醛（malondialdehyde，MDA）属于氧化终产物，具有细胞毒性，可参与机体氧化应激过程，反映过氧化程度^[26]。王利云等^[27]使用桃红四物汤（桃仁 20 g，红花、白芍、熟地、补骨碎各 15 g，当归、川芎各 10 g，体虚者加生黄芪 30 g，肾阳虚者加补骨脂 15 g，气短无力、食欲不振者加党参 15 g）治疗 65 例膝骨关节炎患者，每天 1 剂，早晚分服，连续 14 d，治疗后 SOD、MDA 水平均得到改善，与抗炎、调节免疫力、抗氧化作用相关，方中桃仁具有抗血栓、增强免疫力、抗炎、抗氧化等作用；当归具有调节免疫、抑制中枢、镇痛等作用；生黄芪具有免疫调节、抗氧化、抗衰老、抗炎等作用，其有效成分能发挥保护细胞线粒体、抗内质网应激、调节细胞自噬机制的功效；熟地能益精填髓、滋阴补血，用于腰膝酸软、血虚等症；补骨碎能补肾强骨，起到续伤、止痛之功；白芍、川芎等药材抗炎作用明显，可改善膝骨关节炎患者的氧化应激反应。

1.5 骨代谢指标改善 骨代谢指的是骨细胞代谢，各细胞之间相互作用而发挥各项生物功能，包含骨重建等^[28]，其紊乱会导致骨密度降低，进一步加剧膝关节疼痛，此外还会伴随肿胀、僵硬等症状，加剧膝关节活动受限^[29]。许季等^[30]使用小针刀松解术、盐酸氨基葡萄糖胶囊及双氯芬酸钠缓释片治疗 47 例对照组膝骨关节炎患者，在此基础上加用桃红四物汤（桃仁 20 g，红花、赤芍、熟地黄、当归各 15 g，川芎 10 g），每天 1 剂，早晚分服，连续 2 个月，治疗 56 例观察组膝骨关节炎患者，结果显示，观察组骨代谢指标（骨钙素、骨特异性碱性磷酸酶、I 型胶原 C 端肽）显著改善，这是因为桃红四物汤及其加减方在活血通瘀基础上还可益肾壮骨，加速患者恢复。瘀、痰在中医学中同出一源，是阴阳平衡失调、脏腑功能紊乱引起的产物，肝肾渐衰、脾失健运易致痰浊血瘀留滞关节，桃红四物汤及其加减方能改善患者脏腑功能，活血化瘀，通络止痛，从而改善骨代谢指标^[31]。

1.6 血流动力学指标改善 血液流变学包括血管的流变性，血液的流动性黏度、变形性、凝固性等，血瘀所致血管内皮细胞分泌障碍会影响其迁移^[32]。杨波等^[33]在针灸基础上加用桃红四物汤（熟地黄、桃仁、当归、白芍、川芎、红花、葛根、桂枝、乳香各 10 g），每天 1 剂，早中晚分服，连续 8 周，结果显示，联合使用桃红四物汤后患者血流动力学指标（全血高切黏度、血浆黏度、全血低切黏度、红细胞沉降率）得到改善。与其他学者所用方剂不同，复方桃红四物汤加入葛根、桂枝，葛根性凉，味甘、辛，可改善微循环、降低血管阻力、增加血流量；桂枝举阳气，鼓舞机体正气上升，津液布行，同时现代药理学研究表明，葛根中的黄酮可降低血管阻力，作用温和，不会产生降压作用^[34]；桂枝辛、甘，温，可温通经脉，助化阳气，具有扩张血管、抗菌、抗病毒等作用^[35]。因此，桃红四物汤经典方剂对膝骨关节炎患者血流动力学指标的改善效果仍需进一步探讨，不同加减方并无广泛性。

2 药理作用

2.1 膝骨关节炎发病机制 膝骨关节炎是通过多种复杂机制诱发的疾病，包括关节软骨进行性侵蚀、蛋白聚糖降解、胶原网络破坏，相关药物包含镇痛剂和非甾体抗炎药，但目前均针对主要症状而非潜在原因。因此，寻找膝骨关节炎潜在病理机制来开发逆转、延缓病情的相关药物非常重要^[36]。

2.2 桃红四物汤有效成分-通路-靶点 在膝骨关节炎靶点药物设计研究中发现，桃红四物汤能改善内皮细胞损伤，并通过改善血清一氧化氮、内皮素-1 等相关因子水平来改善动脉内皮舒张功能，从而改善血瘀^[37-38]。吴彦欣等^[39]解析桃红四物汤成分及其配伍作用，发现黄酮类、香豆素类、萜类 7 类成分群可参与调节炎症反应，黄酮类、氰苷类、生物碱类等 7 类成分群可参与调节氧化应激反应，苯酚类、萜类、有机酸类等 6 类成分群可调节细胞活化，以黄酮类、萜类、有机酸类为主，通过调节炎症、氧化应激反应，从

而改善血瘀。

杜克群等^[40]分析桃红四物汤促进骨折愈合的主要成分和通路,发现该方可通过多通路、多成分、多靶点促进骨折愈合,其成分主要为萜类、黄酮类,通路主要包含晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGE) /晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等,靶点主要包含骨形态发生蛋白 (bone morphogenesis protein, BMP) -2、BMP-4、线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) -2、Akt。细胞外基质是关节软骨的重要组成部分,可为关节软骨提供结构支撑、增强关节表面光滑程度并维持生物力学特性,其降解、重塑的失衡是引起膝关节炎患者软骨退变的中心环节。MMP 过度表达是促进细胞外基质降解的主要因素之一,其中 MMP-2 能促进软骨蛋白聚糖和胶原降解,加剧炎症反应,破坏细胞外基质生成和降解的平衡^[41]。

2.3 桃红四物汤基础研究 马泽冰等^[42]研究发现,桃红四物汤对股骨头坏死大鼠骨代谢、血管新生效果明显,尤其在血管密度以及股骨头形态中,股骨头坏死大鼠血管密度、骨组织血管内皮生长因子 (avascular endothelial growth factor A, VEGFA)、Delta 样蛋白 4 (Delta-like ligand 4, DLL4) 蛋白表达升高,并呈剂量依赖性,VEGFA、DLL4 是促进血管生成的特异性生长因子,可增强血管通透性,促进血管形成,两者蛋白表达升高可激活 VEGF/Notch 信号通路促进骨代谢;组织形态学观察时可见,桃红四物汤低剂量组大鼠股骨头恢复及血供较差,中剂量组大鼠股骨头恢复及血供良好但可见明显空骨陷窝,高剂量组大鼠股骨头恢复以及血供良好且空骨陷窝较少,与健康正常大鼠股骨头形态结构接近。

Chang 等^[43]研究发现,桃红四物汤可抑制动脉粥样硬化的发展,降低血浆中炎性细胞因子水平,改善大鼠动脉粥样硬化,其机制可能是通过调节 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /髓样分化因子 88 (recombinant myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路来抑制炎症反应。TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路是经典的炎症和免疫调节通路,TLR4 是一种细胞外病原体识别受体,可调节炎症信号并参与免疫相关反应;NF- κ B 信号通路被认为是典型的促炎信号通路,也是调节炎症反应和细胞因子产生的重要转录因子,包含 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 。桃红四物汤对 NF- κ B 信号通路的调节作用为抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,降低炎症反应对软骨退变造成的膝关节损伤,维持软骨细胞的结构和功能^[44];IL 诱导的环氧化酶 2 等过度表达会促进致痛物质的生成,加重膝关节炎患者关节疼痛、肿胀等症状表现,其中 IL-1 β 能够通过一系列级联反应激

活炎症信号通路,加剧机体炎症反应,导致软骨细胞破坏,进一步损伤软组织^[45]。因此,调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路能降低 IL 水平,有助于缓解膝关节炎的症状反应。

膝关节是人体重要的负重关节,会随着患者的年龄、日常劳作等因素逐渐出现局部循环异常,诱发关节内高压、静脉血管瘀阻等病理现象,进而引起血流动力学改变。受血流动力学异常影响,关节组织供氧量会随之减少,导致滑膜分泌的酸性滑膜液堆积,损伤关节软组织,而且高凝血状态导致的血管瘀阻会减少软组织的营养供给,抑制软骨细胞生成,延缓损伤修复,进一步加快软骨降解速度^[46]。He 等^[47]研究发现,桃红四物汤对血虚证大鼠血小板聚集率和凝血功能有显著影响,大鼠体质量增长率降低,血小板和白细胞数量减少,造血相关因子粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、IL-3、IL-6 水平降低。此外,血虚证大鼠脾脏损伤,血浆、全血黏度增加,凝血功能被抑制,桃红四物汤干预后,大鼠血清中造血相关因子 GM-CSF、M-CSF、IL-3、IL-6 水平升高,凝血指标增加,进一步阐明该方可改善血虚血瘀证相关功能指标。

邓晶晶等^[48]探讨了桃红四物汤异病同治作用机制,发现对血瘀证尤为适宜;血虚可分为不同部位,例如脑梗死头部血虚、冠心病胸部血虚,膝关节炎为肢体经络血虚,桃红四物汤中的化学成分通过 VEGF、MAPK、NF- κ B 等信号通路调节相关靶点,起到活血化瘀之功。动脉粥样硬化与膝关节炎均属于慢性炎症性疾病,在中医中均属血瘀证相关疾病,基于异病同治理论,桃红四物汤及其加减方通过抑制炎症反应改善动脉粥样硬化的抗炎机制与在膝关节炎中的类似。

邱勇^[49]研究发现,与未经干预的肝纤维化大鼠相比,桃红四物汤干预后炎症细胞浸润减少,胶原纤维间隔疏松,表明该方能有效减轻肝组织炎症;免疫组化结果进一步显示,桃红四物汤干预后大鼠肝组织中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原蛋白 (collagen type I, Col1) mRNA 表达降低,而且 α -SMA 阳性表达由广泛分布于汇管区转为主要局限于血管壁,提示肝组织炎症反应得到改善,其作用机制可能与桃红四物汤所含成分提升抗氧化能力,清除自由基及氧化应激产物,从而减轻细胞损伤密切相关。基于“异病同治”理论,桃红四物汤可增强抗氧化能力,调节膝关节炎软骨细胞内抗氧化酶系统平衡,清除脂质过氧化物,降低促炎因子水平,从而改善局部炎症反应,具有潜在的临床应用价值。

3 结语与展望

膝关节炎病理机制复杂,尚未完全明确,患者面临长期困扰,导致生活质量严重下降,现阶段临床疗效尚未达到理想水平,仍有待提高。桃红四物汤是中医治疗血虚血瘀证的名方,广泛用于血虚血瘀所致的妇科疾病,如月

经不调、经血阻滞、月经黏稠、腹痛、腹胀等，同时基于该方在血虚血瘀证中的作用，它及其加减方在临床上也被广泛用于骨科疾病、术后血栓形成、冠心病、心绞痛、乳腺癌、糖尿病等，能以相同原则治疗不同疾病（在中医体系中，相同的症状可能导致不同的疾病，这些疾病可以用相同的治疗原则用单一的配方来治疗，即异病同治）。桃红四物汤及其加减方治疗膝骨关节炎是近年来取得的新突破，然而其潜在机制尚未阐明，本文对现有相关文献进行综述，以期分析该方治疗膝骨关节炎的多组分、多靶点、多途径机制，对提高临床疗效和开发新型方案具有重要意义。

参考文献：

[1] Cai G, Li X, Zhang Y, *et al.* Knee symptom but not radiographic knee osteoarthritis increases the risk of falls and fractures; results from the osteoarthritis initiative[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(3): 436-442.

[2] 朱立国, 周帅琪, 魏 戊, 等. 中药治疗膝骨关节炎的临床研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(5): 973-977.

[3] Lv X F, Liang F Q, Liu S S, *et al.* Causal relationship between diet and knee osteoarthritis: A mendelian randomization analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0297269.

[4] Giorgino R, Albano D, Fusco S, *et al.* Knee osteoarthritis; epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells; what else is new? An update[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6405.

[5] 周忠良, 朱俊琛, 苏国宏. 痹祺胶囊联合关节腔内臭氧注射治疗膝骨性关节炎的疗效评价[J]. *中草药*, 2023, 54(6): 1879-1885.

[6] Sconza C, Di Matteo B, Queirazza P, *et al.* Ozone therapy versus hyaluronic acid injections for pain relief in patients with knee osteoarthritis; preliminary findings on molecular and clinical outcomes from a randomized controlled trial[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8788.

[7] Mautner K, Gottschalk M, Boden S D, *et al.* Cell-based versus corticosteroid injections for knee pain in osteoarthritis: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2023, 29 (12): 3120-3126.

[8] 李 莉, 詹红生. 参蝎止痛胶囊联合董氏奇穴对寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2024, 46(3): 821-825.

[9] 王景靓, 徐晓峰, 张家国. 艾瑞昔布联合关节镜清理术治疗膝骨性关节炎的效果[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(27): 85-88.

[10] 牛小育, 黄遂柱, 许 飞, 等. 全膝关节置换术与单髁置换术治疗膝关节炎骨性关节炎的疗效比较[J]. *临床骨科杂志*, 2020, 23(6): 810-813.

[11] 刘发泰, 杨进顺, 钟伟斌. 3D 截骨导板在合并股骨畸形膝关节炎骨性关节炎患者膝关节置换中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(15): 2312-2316.

[12] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南（2023 年版）[J]. *中医正骨*, 2023, 35(6): 1-10.

[13] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南（2020 年版）[J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.

[14] 朱兰妃, 韩 平, 黄秀锦. 桃红四物汤治疗膝骨性关节炎气滞血瘀证的临床研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(11): 2702-2704.

[15] 石许群, 王华禹. 网络药理学联合 GEO 测序数据探究桃红四物汤治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(11): 1-10.

[16] Zhang W, Zhang L L, Yang S, *et al.* Electroacupuncture ameliorates knee osteoarthritis in rats *via* inhibiting NLRP3 inflammasome and reducing pyroptosis[J]. *Mol Pain*, 2023, 19: 17448069221147792.

[17] 王 权, 邵 强, 王勇刚. 塞来昔布联合双氯芬酸钠治疗膝关节炎患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(15): 2169-2173.

[18] 张 力. 踝关节屈伸锻炼对膝关节炎病人膝关节功能和抑郁情绪的影响[J]. *安徽医药*, 2021, 25 (6): 1220-1224.

[19] 方小林, 周 斌. 臭氧联合桃红四物汤治疗老年膝骨性关节炎临床观察[J]. *医学综述*, 2016, 22(3): 623-625.

[20] 聂 勇, 朱俊琛, 马幸福, 等. 针刀疗法治疗膝骨关节炎的疗效及对患者膝关节功能的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(2): 193-196.

[21] 王东伟, 王军涛. 五痹汤合桃红四物汤加温针灸治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *世界中医药*, 2021, 16(4): 653-657.

[22] 孟维娜, 明朝戈, 王自方, 等. 关节镜联合 OWHTO 配合中药内服治疗膝关节内翻型骨性关节炎的短期疗效[J]. *实用外科杂志*, 2023, 37(1): 135-137.

[23] 王 波, 史 达, 韩秀伟. 中药熏洗配合针刺对气滞血瘀型膝骨关节炎患者疼痛症状、膝关节功能以及炎症状态的影响研究[J]. *贵州医药*, 2024, 48(2): 271-272.

[24] 俸道荣, 盘晓荣, 覃一珏. 桃红四物汤和高压氧对膝关节炎骨性关节炎患者血清 TNF- α 及 IL-6 含量的影响[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2017, 5(30): 171-172.

[25] 尚 娟, 王德贞. 独活寄生汤结合雷火灸治疗膝骨性关节炎风寒湿痹阻证的疗效及对炎症反应、氧化应激的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(8): 150-153.

[26] 王翠平, 梁 翼, 余文景, 等. 消增强骨片联合西药治疗对膝骨关节炎患者疼痛症状、关节功能及氧化应激的影响[J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(6): 732-735.

[27] 王利云, 李明艳, 葛灵利. 桃红四物汤对膝关节炎骨性关节炎临床疗效、炎症因子及氧化应激的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(6): 47-50.

[28] He Q, Yang J Z, Pan Z F, *et al.* Biochanin A protects against iron overload associated knee osteoarthritis *via* regulating iron levels and NRF2/System xc-/GPX4 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 113915.

[29] Hu N, Zhang J, Wang J, *et al.* Biomarkers of joint metabolism and bone mineral density are associated with early knee osteoarthritis in premenopausal females[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(3): 819-829.

[30] 许季, 赵长伟, 许翰勋, 等. 桃红四物汤配合小针刀松解术治疗膝骨性关节炎[J]. 吉林中医药, 2022, 42(1): 103-106.

[31] 黄永红, 黄建国, 胡春祥, 等. 桃红四物汤对桡骨远端骨折患者腕关节功能恢复、疼痛程度及骨代谢指标水平的影响[J]. 吉林中医药, 2023, 43(9): 1051-1054.

[32] Wang Y Y, Meng T, Ruan G F, *et al.* Associations of blood pressure and arterial stiffness with knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(10): 4748-4754.

[33] 杨波, 王宏, 谭翊能, 等. 桃红四物汤联合针灸对膝关节炎性关节炎症反应及血液流变学的影响[J]. 反射疗法与康复医学, 2024, 5(5): 25-28.

[34] 张敬周, 刘金豹, 许波, 等. 基于网络药理学探讨葛根桂枝牛膝汤治疗痛风性关节炎作用机制[J]. 陕西中医, 2023, 44(4): 519-523.

[35] 姜帆, 李慧敏, 林婉娜, 等. 基于网络药理学探究黄芪桂枝五物汤治疗类风湿性关节炎的机制[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(4): 49-58.

[36] Liu Y, Du G Y. Blood pressure is associated with knee pain severity in middle-aged and elderly individuals with or at risks for osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, 25(1): 536.

[37] 毛华晋, 涂刚城, 邱静, 等. 桃红四物汤对股骨干骨折术后炎症因子和血液流变学的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(5): 419-421; 497.

[38] 唐 偲, 邓 鑫, 方 芳, 等. 桃红四物汤对骨质疏松性股骨干骨折术后骨折愈合、炎症因子及预后的影响研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(5): 651-654.

[39] 吴彦欣, 李如萍, 杜克群, 等. 基于“成分群协同”与“生物过程网络”解析桃红四物汤抗血栓作用机制[J]. 中草药, 2024, 55(21): 7365-7380.

[40] 杜克群, 江华娟, 李敏敏, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap/MS 和网络药理学的桃红四物汤促进骨折愈合潜在药效物质及作用机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 633-643; 668.

[41] Li T, Peng J, Li Q Q, *et al.* The mechanism and role of ADAMTS protein family in osteoarthritis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(7): 959.

[42] 马泽冰, 冯海波, 熊 辉, 等. 基于 VEGF/DLL4 信号研究桃红四物汤对创伤性股骨头坏死大鼠的作用及机制[J]. 吉林中医药, 2023, 43(5): 572-577.

[43] Chang F J, Zhou P, Li G Y, *et al.* Taohong Siwu decoction ameliorates atherosclerosis in rats possibly through toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response protein 88/nuclear factor- κ B signal pathway[J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 44(1): 103-112.

[44] Fang Y Q, Lou C, Lv J L, *et al.* Sipeimine ameliorates osteoarthritis progression by suppression of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis through inhibition of PI3K/AKT/NF- κ B pathway: An *in vitro* and *in vivo* study[J]. *J Orthop Translat*, 2024, 46: 1-17.

[45] Han X F, Lin D M, Huang W W, *et al.* Mechanism of NLRP3 inflammasome intervention for synovitis in knee osteoarthritis: A review of TCM intervention[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1159167.

[46] 张 燕, 田 颺, 陈 博, 等. 石氏熏洗方药浴对膝关节炎家兔股动脉血流动力学的影响及温度探索[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(3): 78-83; 93.

[47] He Y, Jiang H J, Du K Q, *et al.* Exploring the mechanism of Taohong Siwu Decoction on the treatment of blood deficiency and blood stasis syndrome by gut microbiota combined with metabolomics[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 44.

[48] 邓晶晶, 江华娟, 兰 兴, 等. 基于网络药理学和分子对接探究经典名方桃红四物汤异病同治作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(10): 3018-3029.

[49] 邱 勇. 桃红四物汤对 CCl₄ 诱导肝纤维化小鼠治疗作用及其机制研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(12): 1673-1675; 1813.