

퇴행성 슬관절염의 한약제제 치료에 대한 체계적 문헌고찰

김지훈* · 윤영석[†] · 이원준[‡] · 고흥제[‡] · 김선종*

동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실*, 자생한방병원 한방재활의학과[†], 동신대학교 목포한방병원 침구과[‡]

A Systematic Review of Herbal Medicine Treatment for Knee Osteoarthritis

Ji-Hoon Kim, K.M.D.*, Young-Suk Yoon, K.M.D.[†], Won-Jun Lee, K.M.D.[‡], Hong-Je Ko, K.M.D.[‡],
Seon-Jong Kim, K.M.D.*

Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongshin University*, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Jaseng Hospital of Korean Medicine[†], Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongshin University Mokpo Korean Medicine Hospital[‡]

This research was supported by the Dongshin University research grants.

RECEIVED September 11, 2019

REVISED October 10, 2019

ACCEPTED October 14, 2019

CORRESPONDING TO

Seon-Jong Kim, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongshin University, Mokpo Oriental Hospital of Dongshin University, 313, Baengnyeong-daero, Mokpo 58665, Korea

TEL (061) 280-7905

FAX (061) 280-7788

E-mail mofoster@hanmail.net

Copyright © 2019 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives This study reviewed recent clinical research trends regarding the effectiveness of herbal medicine treatments for knee osteoarthritis.

Methods We reviewed 4 different online databases (PubMed, China National Knowledge Infrastructure [CNKI], National Digital Science Library [NDSL], Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System [OASIS]) from January 1, 2015 to August 31, 2019.

Results Thirty-two randomized controlled trial papers were selected in this review. Most of them were conducted during 12 weeks, used Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index. In 22 of the papers, the effectiveness in the intervention groups was significantly higher than that in the control groups statistically ($p < 0.05$). 5 studies reported intervention group was not inferior to the control group.

Conclusions Most of studies showed herbal medicine treatments were statistically effective to knee osteoarthritis. More scientific and systematic clinical studies should be actively conducted in the future, and the results of this study could be used as basic data in the future clinical studies on herbal medicine treatment for knee osteoarthritis.

(J Korean Med Rehabil 2019;29(4):47-60)

Key words Herbal medicine, Systematic review, Traditional Medicine, Knee osteoarthritis

서론»»»»

골관절염은 관절의 만성적인 통증과 강직감, 관절 변성과 불안정성, 운동 범위의 제한과 근력의 약화를 일으키는 퇴행성 질환이며, 무릎관절이나 고관절처럼 체중 부하가 많은 관절에서 주로 나타난다. 전 세계적으로 2억 5,000만 명의 사람들이 퇴행성 슬관절염을 호소하고 있으며 65세 이상 인구 중 80% 정도가 방사선학적 소견

을 가지고 있으며, 그중 60% 정도가 증상을 가지고 있다¹⁾. 고령화 사회로 진입함에 따라 퇴행성 슬관절염의 유병률은 증가하는 추세이고 점점 더 심해질 것으로 보인다.

약물치료로서 통증 완화와 운동능력 향상을 위해 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 진통제, 관절 내 스테로이드 주사를 시행하고 있다²⁾. 통증 완화 및 운동능력 향상에 유효성이

있는 것으로 밝혀져 있으나 장기간 사용하게 되면 소화기, 비뇨기, 심혈관계의 부작용을 초래한다는 보고가 있다^{3,5)}. 심한 관절 변성 및 통증으로 인해 삶의 질 수준이 극심하게 떨어질 경우 수술적 처치를 고려하기도 한다.

국내외에서 퇴행성 슬관절염의 한약제제에 대한 다양한 연구가 활발하게 진행되고 있는데, 증례보고(case report), 무작위 배정 비교임상 연구(randomized controlled trials), 체계적 문헌고찰(systematic review) 등의 다양한 형태의 연구 방법으로 진행되고 있다.

다양한 한약제제들이 치료 효과가 있으며 부작용을 줄이는 것으로 보고되었고⁶⁾, 레일라정(PG201; 한국피엠지제약, 안산, 한국), 조인스정(SKI306X; SK케미칼, 성남, 한국)처럼 현재 퇴행성 슬관절염 치료제로 상용되고 있는 한약제제들도 존재한다. 이에 저자는 최근 5년간 국내외에서 연구되고 있는 한약제제들의 퇴행성 슬관절염에 대한 유효성에 대한 근거를 국내외 데이터베이스를 이용하여 무작위 배정 비교임상시험 연구(randomized controlled trial, RCT)만을 선별하여 살펴보았으며 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

연구방법 >>>>

1. 연구대상

논문 검색은 총 4개의 국내외 데이터베이스(PubMed, China National Knowledge Infrastructure [CNKI], National Digital Science Library [NDSL], Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System [OASIS]) 를 통해서 2015년 1월부터 2019년 8월까지 게재된 논문으로 하였으며 검색어로는 국내 논문에서는 “관절염”, “골관절염”, “슬관절염”, “슬관절증”, “관절증”, “골관절증”, “퇴행성”, “무릎”, “osteoarthritis”, “knee”, “degenerative”, “한약”, “herbal”, “medicine”, “herbal medicine”, “plant”, “extract”, “plant extract”, “추출물”, “한약제제” 등의 검색어를 통해 검색하였으며 PubMed와 CNKI에서는 각각의 검색식을 통해 검색하였다: PubMed - ((osteoarthritis, knee or (knee and (osteoarth* or degenerative arthritis or (osteoarth* and deformans)))) and ((Drugs, Chinese Herbal or Medicine, Chinese Traditional) and (Herbal Medicine or Medicine,

Korean Traditional) or Medicine, Kampo or Medicine, Herbalor plant or plant extract)) CNKI - (TI = ‘关节炎’ OR TI = ‘关节症’ OR TI = ‘骨关节症’ OR TI = ‘膝关节’) AND (TI = ‘中药’ OR TI = ‘中医药’ OR TI= ‘提取物’) AND (TI = ‘临床’). 검색의 민감도를 높이기 위해 복수형 표현도 고려하였으며, 각 데이터베이스의 환경에 맞추어 언어를 수정 및 변화시켜 검색하였다. 각 데이터베이스별 검색식은 Appendix I과 같다.

2. 문헌 선정 / 제외 기준

1) 선정 기준

퇴행성 슬관절염과 관련된 무작위 대조 연구 중 한약, 중약 제제를 oral intake한 경우만을 중재로 설정한 문헌으로 선정하였다. 연구마다 사용한 지표가 다르기 때문에 평가 지표에는 제한을 두지 않았다.

2) 제외 기준

증례 보고, 체계적 문헌고찰, 동물 대상으로 한 실험 연구는 제외하였으며 여러 중재를 복합적으로 사용한 연구도 제외하였다.

3. 비뚤림 위험 평가

선정 기준을 만족하는 연구를 선택하여 두 명의 평가자가 독립적으로 데이터를 평가하고 추출하였다. 불일치가 있을 경우 제3자의 재평가를 거쳤다. 무작위 대조 연구의 비뚤림 위험 평가는 Cochrane risk of bias tool (RoB) 을 이용하였다.

4. 자료의 분석과 관리

서지 관리 프로그램 Endnote X8.2 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)를 통해 검색된 문헌들을 관리하고 분류하였으며, Excel 프로그램(Microsoft, Redmond, WA, USA)을 이용하여 문헌 내용 및 결과를 추출 및 분석하였다. 상기 프로그램을 사용하여 정리한 자료를 통해 문헌고찰을 시행하였다.

결과»»»»

1. 문헌 선정 결과

총 756편의 논문이 4개의 온라인 데이터베이스에서 검색되었으며, 검색된 756편의 논문 중 PubMed 163편, CNKI 364편, NDSL 208편, OASIS 21편이 검색되었다. 일차적으로 검색된 논문의 제목과 초록을 통해 검토한 후 중복된 논문과 기준을 벗어난 논문을 배제하였으며 이후 전문을 확인한 후 선별하였다. 총 32편의 RCT 논문을 최종 선정하였다(Fig. 1).

2. 선정 문헌의 특성 및 결과 분석

선정 문헌의 개괄적인 특성과 결과는 Tables I, II⁷⁻³⁸⁾과 같다.

1) 논문 개요

32편의 논문이 각각 2015년 7편, 2016년 8편, 2017년 6편, 2018년 10편, 2019년 1편 연구가 수행되었으며, 중국, 이란, 한국, 인도 등 다양한 국가에서 발표되었다. 국내에서 진행된 연구는 3편이었다.

2) 연구 대상자 수

각 연구에서 실험군과 대조군을 합한 총 연구 대상자 수는 최소 17명에서 최대 454명이었으며, 50명 미만 4

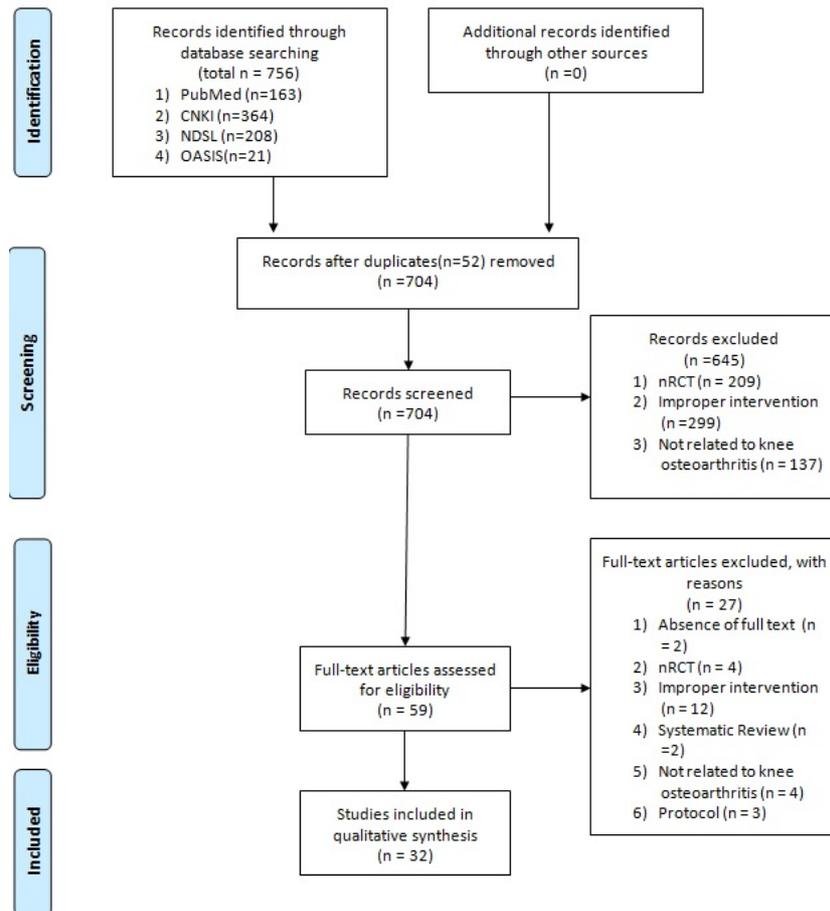


Fig. 1. Flow diagram according to the diagram of PRISMA. CNKI: China National Knowledge Infrastructure, NDSL: National Digital Science Library, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, nRCT: non-randomized controlled trial, PRISMA: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses.

Table I. Data of Included Studies

First author (year)	Sample size	Intervention	Control	Outcome measurements	Results	Adverse events
Ha (2016) ⁷⁾	124	PG201 (63)	SKI306X (61)	(1) VAS (2) WOMAC (3) EQ-5D	(1) NSD (2) NSD (3) NSD	I: 12 C: 19
Wang (2018) ⁸⁾	454	Xianlinggubao (XLGB) (230)	Conservative (224)	(1) NRS (2) WOMAC	(1) I>C (p<0.001) (2) I>C (p<0.001)	I: 25
Stebbing (2016) ⁹⁾	42	ART low dose (14) / ART high dose (14)	Placebo (14)	(1) WOMAC (2) VAS	(1) I ₁ >C>I ₂ (p=0.0159) (2) I ₁ >C>I ₂ (p=0.0082)	I ₁ : 6 I ₂ : 9 C : 7
May (2018) ¹⁰⁾	80	Momordica charantia (40)	Placebo (40)	(1) KOOS (2) EQ-5D	(1) I>C (p<0.001) (2) I>C (p<0.001)	NR
Chen (2015) ¹¹⁾	100	Huqian Wan (50)	Votalin (50)	(1) VAS (2) WOMAC (3) SF36	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05)	NR
Lao (2015) ¹²⁾	92	Huo-Luo-Xiao-Ling (HLXL)-Dan (47)	Placebo (45)	(1) WOMAC (2) PGA (3) VAS	(1) NSD (2) NSD (3) NSD	I : 35 C : 29
Hashempur (2018) ¹³⁾	50	Camellia sinensis+ Diclofenac (25)	Diclofenac (25)	(1) VAS (2) WOMAC	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05)	I: 0 C: 1
Chang (2018) ¹⁴⁾	143	GMGHT (70)	Placebo (73)	(1) WOMAC (2) PGA	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05)	I: 14 C: 16
Zuo (2015) ¹⁵⁾	79	Decumbent corydalis rhizome (41)	Diclofenac (38)	(1) Total efficacy rate (2) Pain on walking 20 m (3) WOMAC (4) SF-36	(1) NSD (2) NSD (3) NSD (4) NSD	I: 13 C: 23
Srivastava (2016) ¹⁶⁾	160	Curcuma longa (78)	Placebo (82)	(1) VAS (2) WOMAC (3) IL-1β (4) ROS (5) MDA	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05) (4) I>C (p<0.05) (5) I>C (p<0.05)	I: 2 C: 4
Schell (2017) ¹⁷⁾	17	Strawberry (8)	Placebo (9)	(1) VAS (2) ICOAP (3) HAQ-DI (4) IL-6 (5) IL-1β (6) MMP-3	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05) (4) I>C (p<0.05) (5) I>C (p<0.05) (6) I>C (p<0.05)	NR
Salimzadeh (2017) ¹⁸⁾	110	Nigella sativa (55)	Placebo (55)	(1) KOOS (2) VAS	(1) NSD (2) NSD	I: 24 C: 23
Salimzadeh (2018) ¹⁹⁾	76	Galic (39)	Placebo (37)	(1) BMI (2) WOMAC	(1) NSD (2) NSD	None
Ross (2016) ²⁰⁾	367	Curcumin extract (185)	Ibuprofen (182)	(1) WOMAC (2) 6 minute walking distance	(1) NSD (2) NSD	C: many gastrointestinal AEs occur
Nirvanashetty (2018) ²¹⁾	50	Curene (25)	Placebo (25)	(1) VAS (2) WOMAC	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05)	I: 3 C: 2
Panahi (2016) ²²⁾	99	EA extract 300 mg (33) / EA extract 600 mg (33)	Ibuprofen 800 mg (33)	(1) VAS (2) LPFI (3) WOMA (4) PGA	(1) NSD (2) NSD (3) NSD (4) NSD	NR
Nash (2018) ²³⁾	122	Cucumis sativa (61)	Glucosamine-Chondrotin (61)	(1) VAS (2) WOMAC (3) LFI	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05)	NR

Table I. Continued

First author (year)	Sample size	Intervention	Control	Outcome measurements	Results	Adverse events
Mozaffari-Khosravi (2016) ²⁴⁾	120	Ginger (60)	Placebo (60)	(1) TNF- α (2) IL-1 β	(1) I>C (p<0.001) (2) I>C (p<0.001)	None
Moré (2017) ²⁵⁾	92	MA212 (46)	Placebo (46)	(1) WOMAC (2) SF-12	(1) I>C (p<0.001) (2) I>C (p<0.001)	I: 11 C: 16
Lopez (2017) ²⁶⁾	105	AF 250 mg (35) / AF 500 mg (35)	Placebo (35)	(1) KOOS (2) VAS	(1) I ₁ >I ₂ >C (p<0.05) (2) I ₁ >I ₂ >C (p<0.05)	None
Haghighian (2015) ²⁷⁾	50	Sesame 40 g (25)	Placebo 40g (25)	(1) MDA (2) TAC (3) hs-CRP (4) IL-6	(1) NSD (2) NSD (3) NSD (4) I>C (p<0.05)	None
Karimifar (2017) ²⁸⁾	75	Elaeagnus (23) / Elaeagnus+Boswel lia (26)	Ibuprofen (26)	(1) VAS (2) LPFI (3) PGA	(1) NSD (2) NSD (3) NSD	I ₁ : 2 I ₂ : 3 C : 4
Kakuo (2018) ²⁹⁾	53	Guava (27)	Placebo (26)	(1) JKOM	(1) NSD	None
Ghoochani (2016) ³⁰⁾	39	Pomegranate (19)	Conservative (20)	(1) WOMAC (2) MMP1 (3) MMP13	(1) NSD (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05)	None
Du (2019) ³¹⁾	63	Blueberry (33)	Placebo (30)	(1) WOMAC (2) Gait performance (3) Inflammatory biomarkers	(1) NSD (2) NSD (3) NSD	None
Dehghani (2018) ³²⁾	80	Galic (40)	Placebo (40)	(1) Resistin (2) TNF- α (3) VAS	(1) NSD (2) NSD (3) I>C (p<0.05)	None
Belcaro (2018) ³³⁾	56	Phytoproflex (24)	Placebo (32)	(1) Pain score (2) Fitness score (3) Pain free walking distance (4) Karnofsky Scale	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05) (3) I>C (p<0.05) (4) I>C (p<0.05)	None
Naderi (2016) ³⁴⁾	120	Ginger (60)	Placebo (60)	(1) NO (2) CRP	(1) I>C (p<0.001) (2) I>C (p<0.001)	None
Zhang (2015) ³⁵⁾	184	Bushen gu jin fang (92)	Meloxicam capsules (92)	(1) Serum IL-1 & iNOS (2) Synovial fluid IL-1 & iNOS	(1) I>C (p<0.05) (2) I>C (p<0.05)	None
Li (2015) ³⁶⁾	62	Jiawei si wu tang (32)	Meloxicam capsules (30)	(1) Total efficacy rate	(1) I>C (p<0.05)	None
Guo (2017) ³⁷⁾	40	Bushen yi qi zhong yao (20)	Glucosamine- hydrochloride (20)	(1) Total efficacy rate	(1) I>C (p<0.05)	None
Kim (2015) ³⁸⁾	72	Mulberry extract (35)	Placebo (37)	(1) VAS (2) K-WOMAC	(1) I>C (p<0.05) (2) NSD	NR

I: intervention group, C: control group, ART: artemisia annua, EA: elaeagnus angustifolia, AF: AyuFlex, VAS: visual analog scale, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, EQ-5D: EuroQol five dimension scale, NRS: numeral rating scale, KOOS: knee injury and osteoarthritis outcome score, SF-36: the short form (36) health survey, PGA: patient's global disease assessment, IL: interleukin, ROS: reactive oxygen species, MDA: malon dialdehyde, ICOAP: measures of intermittent and constant osteoarthritis pain, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability index, MMP: matrixmetalloproteinase, BMI: body mass index, LPFI: Lequesne's Pain-Function index, LFI: Lequesne's Function index, TNF: tumor necrosis factor, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, TAC: total antioxidant capacity, JKOM: Japanese knee osteoarthritis measure, GPX: glutathione peroxidase, NO: nitrogen monoxide, iNOS: inducible nitric oxide synthase, NSD: not significantly differences, NR: not report.

Table II. Characteristics of Intervention

First author (year)	Length of study	Composition of intervention	Type of dosage
Ha (2016) ⁷⁾	12 ws	<i>Chaenomeles sinensis</i> Koehne, fructus, <i>Achyranthes japonica</i> Nakai,radix, <i>Acanthopanax sessiliflorus</i> Seem, cortex, <i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl, cortex, <i>Gentiana macrophylla</i> Pall., radix, <i>Clematis chinensis</i> Osbeck, radix, <i>Angelica gigas</i> Nakai,radix, <i>Cnidium officinale</i> Makino,rhizoma, <i>Gastrodia elata</i> Blume, rhizoma, <i>Carthamus tinctorius</i> L., flos, <i>Saposhnikovia divaricata</i> Schischk, radix, <i>Dipsacus asperoides</i> C.Y.Cheng&T.M.Ai, radix	Tablet
Wang (2018) ⁸⁾	6 ms	Herba Epimedii (<i>Epimedium brevicornum</i> Maxim, Yinyanghuo) (70%), Radix Dipsaci (root of <i>Dipsacus asper</i> Wall. ex C. B. Clarke, Xuduan) (10%), Radix Salviae Miltiorrhizae (root and rhizome of <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge, Danshen) (5%), Rhizoma Anemarrhenae (rhizome of <i>Anemarrhena asphodeloides</i> Bunge, Zhimu) (5%), Fructus Psoraleae (fruit of <i>Psoralea corylifolia</i> L., Buguzhi) (5%), and Radix Rehmanniae (root of <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) DC, Dihuang) (5%)	Capsule
Stebbing (2016) ⁹⁾	12 ws	<i>Artemisia annua</i>	Capsule
May (2018) ¹⁰⁾	3 ms	<i>Momordica charantia</i>	Capsule
Chen (2015) ¹¹⁾	16 ws	Huangbai (<i>Cortex Phellodendri Amurensis</i>) 12 g, Zhimu (<i>Rhizoma Anemarrhenae</i>) 9 g, Guijia (<i>Carapax et Plastrum Testudinis</i>) 10 g, Shudihuang (<i>Radix Rehmanniae Praeparata</i>) 10 g, Baishao (<i>Radix Paeoniae Alba</i>) 10 g, Suoyang (<i>Herba Cynomorii Songarici</i>) 9 g, Niuxi (<i>Radix Achyranthis Bidentatae</i>) 9 g, Duzhong (<i>Cortex Eucommiae</i>) 9 g, Danggui (<i>Radix Angelicae Sinensis</i>) 9 g, Chenpi (<i>Pericarpium Citri Reticulatae</i>) 6 g, and Ganjiang (<i>Rhizoma Zingiberis</i>) 6 g	decoction
Lao (2015) ¹²⁾	8 ws	(1) Ruxiang (<i>Boswellia carterii</i> Birdw., 17.8%) (gum resin), (2) Qianghuo (<i>Notopterygium incisum</i> Ting ex H.T. Chang., 9.5%) (root & rhizome), (3) Danggui (<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels., 11.6%) (root), (4) Baishao (<i>Paeonia lactiflora</i> Pall., 10.0%) (root, rootlets, bark), (5) Gancao (<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch., 9.7%) (root), (6) Yanhusuo (<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang., 1.8%) (root), (7) Danshen (<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bge., 1.8%) (root), (8) Chuanxiong (<i>Ligusticum chuanxiong</i> S.H. Qiu., 9.2%) (root), (9) Qinjiao (<i>Gentiana macrophylla</i> , Pall, 10%) (root), (10) Guizhi (<i>Cinnamomum cassia</i> Presl, 4.1%) (root), (11) Duhuo (<i>Angelica pubescens</i> axim., 14.4%) (root)	Pill
Hashempur (2018) ¹³⁾	4 ws	<i>Camellia sinensis</i>	Tablet
Chang (2018) ¹⁴⁾	6 ws	<i>Angelicae Koreanae Radix</i> , <i>Peucedani japonicae Radix</i> , <i>Cnidii Rhizoma Angelicae fahuricae Radix</i> , <i>Atractylodis Rhizoma</i> , <i>Scutellariae Radix</i> , <i>Rehmanniae Radix</i> , <i>Asiasari Radix</i> , <i>Glycyrrhize Radix</i>	Granule
Zuo (2015) ¹⁵⁾	12 ws	<i>Decumbent Corydalis Rhizome</i>	Tablet
Srivastava (2016) ¹⁶⁾	120 ds	<i>Curcuma longa</i>	Capsule
Schell (2017) ¹⁷⁾	12 ws	<i>Rubus coreanus Miquel</i>	Beverage
Salimzadeh (2017) ¹⁸⁾	12 ws	<i>Nigella Sativa</i>	Capsule
Salimzadeh (2018) ¹⁹⁾	12 ws	<i>Allium sativum Linné</i>	Tablet
Ross (2016) ²⁰⁾	12 ws	<i>Curcuma longa</i>	Capsule
Nirvanashetty (2018) ²¹⁾	60 ds	<i>Curcuma longa</i>	Capsule
Panahi (2016) ²²⁾	7 ws	<i>Elaeagnus Angustifolia</i>	Syrup
Nash (2018) ²³⁾	180 ds	<i>Cucumis sativa</i>	Capsule
Mozaffari-Khosravi (2016) ²⁴⁾	3 ms	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	Capsule
Moré (2017) ²⁵⁾	12 ws	rosehip (<i>Rosa canina</i> L.) puree/juice concentrate, nettle (<i>Urtica dioica</i> L.) leaf extract, and devil's claw (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn. or <i>Harpagophytum zeyheri</i> Decne.) root extract	Beverage

Table II. Continued

First author (year)	Length of study	Composition of intervention	
Lopez (2017) ²⁶⁾	12 ws	<i>Terminalia chebula</i>	Capsule
Haghighian (2015) ²⁷⁾	2 ms	<i>Sesamum indicum</i> Linné	Powder
Karimifar (2017) ²⁸⁾	4 ws	<i>Elaeagnus Angustifolia</i>	Capsule
Kakuo (2018) ²⁹⁾	12 ws	<i>Psidium guajava</i>	Capsule
Ghoochani (2016) ³⁰⁾	6 ws	<i>Punica granatum</i> Linné	Beverage
Du (2019) ³¹⁾	4 ms	<i>Vaccinium myrtillus</i> Linné	Powder
Dehghani (2018) ³²⁾	12 ws	<i>Allium sativum</i> Linné	Tablet
Belcaro (2018) ³³⁾	4 ws	An extract containing resin of <i>Boswellia serrata</i> (200 mg), rhizome of <i>Curcuma longa</i> (100 mg), resin of <i>Commiphora wightii</i> (100 mg), and resin of <i>Valeriana officinalis</i> (25 mg)	Capsule
Naderi (2016) ³⁴⁾	3 ms	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Capsule
Zhang (2015) ³⁵⁾	8 ws	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 12 g, <i>Chaenomelis Fructus</i> 8 g, <i>Taxilli Ramulus</i> 12 g, <i>Eucommiae Cortex</i> 8 g, <i>Achyranthes Radix</i> 12 g, <i>Salviae Mitiorrhizae Radix</i> 10 g, <i>Psoraleae Semen</i> 10 g, <i>Sinomenium acutum</i> 12 g	decoction
Li (2015) ³⁶⁾	4 ws	<i>Gingiberis Rhizoma Crudus</i> 10 g, <i>Salviae Mitiorrhizae Radix</i> 20 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> 10 g, <i>Osterici Radix</i> 10 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> 12 g, <i>Alpiniae Officinari Rhizoma</i> 12 g, <i>Gentianae Macrophyllae Radix</i> 15 g, <i>Paeoniae Radix Alba</i> 12 g, <i>Acanthopanax Cortex</i> 8 g, <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 12 g, <i>Drynariae Rhizoma</i> 8 g, <i>Chaenomelis Fructus</i> 20 g	decoction
Guo (2017) ³⁷⁾	4 ws	<i>Rehmanniae Radix Preparata</i> 15 g, <i>Astragali Radix</i> 15 g, <i>Epimedii Herba</i> 15 g, <i>Drynariae Rhizoma</i> 15 g, <i>Achyranthes Radix</i> 10 g, <i>Cistanches Herba</i> 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> 6 g	decoction
Kim (2015) ³⁸⁾	8 ws	<i>Morus alba</i> Linné	Tablet

d: day, w: week, m: month.

편, 50명 이상 100명 미만 16편, 100명 이상 150명 미만 8편, 150명 이상 200명 미만 2편, 350명 이상 연구가 2편 있었다.

3) 실험군 치료 기간

실험군 치료 기간은 최소 4주에서 최대 6개월까지 다양하였다. 12주 연구가 11편으로 가장 많았다(Table II).

4) 연구 목적

Placebo 약과 비교한 연구가 19편으로 가장 많았으며, 양약과 비교한 논문 10편, 다른 한약제제와 비교한 논문 1편, 보존적 치료를 한 연구가 2편으로 보고되었다.

5) 진단 기준

각 연구마다 다양한 슬관절염에 대한 진단 기준 및 피시험자 선별 기준이 활용되었는데 그 중 미국류마티

스학회(The American College of Rheumatology, ACR)의 임상 진단 기준(clinical criteria)을 가장 많이 활용하였다. 상기 기준은 다음 조건(연령 50세 이상, 조조강직 30분 미만, 활동 시 골 마찰음, 골성 압통 골성 비후 축진되지 않는 열감) 중 3개 이상을 충족시키는 경우 임상적으로 슬관절염으로 진단할 수 있다고 명시하였다³⁹⁾. 임상기준 이외에도 X-ray에서 Kellgren-Lawrence grade (K-L grade) 2단계 이상 3단계 이하의 환자 군이 가장 많이 선정되었다.

6) 사용 약재 및 구성

32편의 연구에는 각각 다양한 약재들이 사용되었으며 Table II에 정리하였다.

7) 제형

연구마다 다른 제형을 통해 환자들에게 복용시켰으며

capsule, tablet, granule, powder, syrup, decoction, pill 등으로 다양하였다. Capsule 제형 14편, tablet 6편, decoction 4편, beverage 3편, powder 2편, pill, granule, syrup이 각각 1편씩 있었다. 각 논문별로 사용된 제형은 Table II에 정리하였다.

8) 평가 지표

32편의 논문에서 다양한 평가 지표가 이용되었지만, visual analog scale (VAS)와 Western Ontario and McMaster Universities Arthritis (WOMAC) index가 높은 빈도로 사용되었다. VAS는 환자의 주관적인 통증 강도를 평가하는 도구이며, WOMAC index는 환자의 무릎관절의 통증 및 기능 상태를 평가하는 설문 도구이다. 무릎관절의 통증 및 기능 상태뿐 아니라 관절의 염증반응을 촉진하는 성분의 증감에 대하여 연구한 논문도 있었다. 각 논문에 대한 평가 지표는 Table I에 정리하였다.

9) 치료 효과

연구목적에 따라 다양한 결과가 보고되었음을 확인할 수 있었다. Placebo 약과의 대조 연구에서는 대부분 실험군이 대조군에 비해 각 평가결과 역시 유의미한 실험 결과($p < 0.05$)를 보고하였다. Stebbings 등의 연구⁹⁾에서는 고용량 artemisia annua 투여군이 대조군에 비해 유의미한 효과를 내지 못하였으며, Yao 등⁶⁾, Salimzadeh 등^{18,19)}, Kakuo 등²⁹⁾, Du 등³¹⁾의 연구에서는 대조군에 비해 유의미한 효과가 보고되지 않았다. 하지만 실험군의 baseline에 비해 평가 지표들이 호전되는 양상을 보였다. 양약과의 대조 연구에서는 양약에 비해 각 평가 지표에

서 유의미한 효과를 보고한 논문이 발표되었으며, 안정성 평가에서도 대조군에 비해 adverse events가 적게 보고되었다. Ha 등의 연구⁷⁾는 기존에 슬관절염의 통증 개선 및 운동기능을 향상시켜주는 것으로 보고된 SKI306X (조인스정)⁴⁰⁾과의 비교 연구를 통해 PG201 (레일라정) 역시 슬관절염에 효과적인 제제라는 결론을 도출하였다.

10) 이상반응 보고

32편의 연구 중 19편의 연구에서 이상반응 보고가 있었고, 6편은 실험군, 대조군 모두 이상반응이 없었다. 나머지 13편의 연구에서는 이상반응에 대한 언급이 없었다. 대부분 연구에서 moderate 수준 이하의 adverse events가 발생하였으며 그중 대부분이 gastrointestinal disorder였으나 Ha 등의 연구⁷⁾에서 serious adverse events가 대조군에서 5건, Wang 등의 연구⁸⁾에서 실험군에서 2건 보고되었다.

3. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 32편의 RCT 문헌을 코크란 비뚤림 위험 평가표(RoB)를 이용하여 평가하였다(Figs. 2, 3).

1) 무작위 배정 순서 생성(random sequence generation)

선정된 논문의 15편(46.88%)에서 low risk로 난수표를 이용한 논문 2편, 컴퓨터프로그램을 이용한 논문 12편, 무작위 배정 웹사이트를 통해 배정한 논문 1편이 보고되었다. High risk는 1편(3.12%)이 있었고 병록번호 순으로

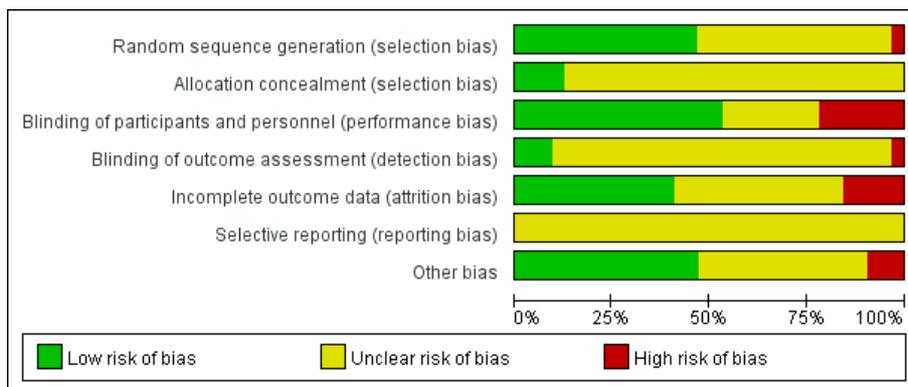


Fig. 2. Risk of bias graph (randomized controlled trial).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
01. Ha 2016	?	?	?	?	-	?	?
02. Wang 2018	+	?	-	?	-	?	?
03. Stebbings 2016	+	?	+	?	-	?	+
04. MAY 2018	?	?	-	?	?	?	+
05. Qiqing 2015	+	?	-	?	?	?	?
06. Lao 2015	+	+	+	?	?	?	+
07. Hashempur 2018	+	?	?	?	-	?	?
08. Chang 2018	-	?	-	?	-	?	-
09. Zuo 2015	?	?	?	-	+	?	+
10. Srivastava 2016	+	?	?	?	?	?	+
11. Schell 2017	+	?	-	?	-	?	?
12. Salimzadeh 2017	?	?	+	?	?	?	-
13. Salimzadeh 2018	+	?	+	?	+	?	?
14. Ross 2016	?	?	?	?	?	?	?
15. Nirvanashetty 2018	+	?	+	?	?	?	?
16. Panahi 2016	+	+	+	?	?	?	+
17. Nash 2018	+	-	-	?	?	?	?
18. Mozaffari-Khosravi 2016	?	?	+	?	?	?	+
19. Moré 2017	+	+	+	?	?	?	-
20. Lopez 2017	+	?	-	?	-	?	+
21. Haghghian 2015	?	?	?	+	+	?	+
22. Karimifar 2017	?	?	?	?	+	?	+
23. Kakuo 2018	?	?	-	?	-	?	?
24. Ghoochani 2016	?	?	-	?	?	?	+
25. Du 2019	?	?	+	?	+	?	?
26. Dehghani 2018	?	?	+	?	+	?	+
27. Belcaro 2018	?	?	?	?	?	?	?
28. Naderi 2016	+	?	+	+	?	?	?
29. 张冲 2015	?	?	-	+	+	?	+
30. 李健 2015	?	?	-	?	+	?	+
31. 郭小兰 2017	?	?	-	?	+	?	+
32. Kim 2015	+	?	+	?	+	?	?

Fig. 3. Risk of bias summary (randomized controlled trial). (+): low risk of bias, (-): high risk of bias, (?): unclear risk of bias.

배정하여 high risk로 판단하였다. 그 외 16편(50%)의 논문은 무작위 배정 방법에 대한 언급이 없었다.

2) 배정 순서 은폐(allocation concealment)

Low risk는 4편(12.5%)이 있었고 2편은 제3자에 의한 무작위 배정 통제를 하였고, 1편은 웹사이트를 이용한 은폐가 있었으며 1편은 식별이 불가능한 용기에 담아 보관하였다. 나머지 28편(87.5%)의 논문에서는 배정 순서 은폐에 대한 내용 및 방법에 대하여 언급이 없거나 판단의 근거가 부족하여 unclear risk로 분류하였다.

3) 연구 참여자·연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel)

Low risk는 17편(53.13%)으로 실험군과 대조군의 제형 및 성상이 비슷하여 참여자와 연구자 모두 구분할 수 없고 연구결과에 영향을 미치지 않았을 것으로 판단하였다. High risk는 7편(21.88%)로 1편은 open label study, 1편은 single blinded study, 5편은 실험군과 대조군의 중재의 제형이 달라 눈가림이 되지 않은 경우였다. 8편(25%)의 연구는 참여자와 연구자에 대한 눈가림을 판단할 근거가 부족하거나 언급이 없어 unclear risk로 분류하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment)

Low risk는 3편(9.38%)이 있었고 모두 결과 평가에 대하여 눈가림이 시행되었고, 결과 평가자에 의해 눈가림이 깨질 요소가 없어 low risk로 판단하였다. High risk는 1편(3.13%)이 있었고 결과 평가에 대한 눈가림이 시행되지 않은 논문으로 high risk로 판단하였다. 나머지 28편(87.5%)은 결과평가에 대한 눈가림에 대한 언급이 없어 unclear risk로 판단하였다.

5) 불충분한 결과 자료(incomplete outcome data)

13편(40.63%)의 논문을 low risk로 판단하였다. 결측값이 없는 논문 9편, 결측값이 존재하였으나 실험군과 대조군에서 동일하게 발생하였으며 결측된 원인을 상세히 밝힌 논문이 4편이 있었다. High risk로 5편(15.63%)의 논문이 있었고, 대조군 수의 오타로 인해 결과에 유의한 영향을 미칠 연구 1편, Per Protocol Group만의 결

과만 보고한 논문 4편이 있었다. 14편(43.75%)의 연구는 결과 평가의 결측에 대한 원인 보고가 없었다.

6) 선택적 보고(selective reporting)

선정된 32개의 문헌에서 모두 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 unclear risk로 분류하였다.

7) 그 외 비뒤림(other bias)

Unclear risk는 14편(43.75%)이 있었으며 결괏값에 영향을 미칠 요소가 있지만 배제하지 않아서 잠재적 비뒤림이 발생할 수 있을 것으로 보인다. High risk로 판단한 논문은 3편(9.38%) 있었고, 2편은 처음 모집단 선정 과정에서 유의성이 나타났으며, 1편은 대조군과 시험군 간 순응도 차이가 심하였다. 15편(46.88%)의 연구에서 추가적인 비뒤림이 없을 거라 판단하여 low risk로 분류하였다.

고찰»»»»»

퇴행성 슬관절염은 골관절염 중에서 가장 흔한 형태이고 건강과 삶의 질에 중요한 영향을 미친다. 발병 양상은 초기에는 서서히 통증이 발현되고 활동 시 통증을 호소하다가 병이 진행됨에 따라 휴식 시에도 극심한 통증을 호소하게 된다⁴¹⁾. 그 외 강직감, 운동 제한 장애, 근력의 약화 등의 증상을 수반하기도 한다. 이에 Osteoarthritis Research Society International (OARSI)에서는 비수술적 처치로 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs), acetaminophen 등을 복용하도록 권장하고 있다. 그러나 장기간 복용하였을 때 수반하는 소화기, 순환 기계에 미치는 부작용으로 인해 권장량 이상 복용은 금지하고 있다⁴²⁾.

본 연구는 한약제제의 퇴행성 슬관절염에 대한 영향을 보고한 논문들을 4개의 국내외 데이터베이스(PubMed, CNKI, NDSL, OASIS)를 이용하여 정리 분석하였다.

연구목적에 따라 분류해보면 placebo 대조군과 비교한 논문은 19편(59.38%)을 차지하였으며, 양약과 비교한 논문은 10편(31.25%)이 있었다. 대조군으로 votalin, diclofenac, ibuprofen, glucosamine-chondrotin, meloxicam, glucosamine-hydrochloride가 사용되었으며, 그중 ibuprofen이 3편으로 가장 많았다.

평가 지표로 통증, 운동성, 삶의 질 등의 요소를 평가하는 WOMAC, VAS, EuroQol five dimension scale, knee injury and osteoarthritis outcome score, the short form health survey, Lequesne's pain-function index가 있었다. 또한 관절 변성 및 염증 반응을 일으키는 매개 물질인 tumor necrosis factor- α , interleukin- β , -6, matrixmetalloproteinase-3을 평가하기도 하였다. 통증의 척도, 운동성, 삶의 질을 평가하는 항목은 주관적인 요소가 많이 개입되어 있으며, 환자의 순응도에 따라 변화할 수 있을 것으로 보인다. 그러나 염증 매개 물질량의 변화가 퇴행성 슬관절염의 호전도를 평가할 수 있다고는 생각되지 않는다.

22편의 논문(68.75%)에서 대조군에 비해 실험군이 평가지표에 대하여 유효한 효과를 보고하였으며($p < 0.05$), Ha 등⁷⁾, Zuo 등¹⁵⁾, Ross²⁰⁾, Panahi 등²²⁾, Karimifar 등²⁸⁾의 연구에서는 대조군과의 비열등성 및 안정성을 보고하였다. Lao 등¹²⁾, Salimzadeh 등^{18,19)}, Kakuo 등²⁹⁾, Du 등³¹⁾의 연구에서는 placebo 대조군에 비해 유효한 효과($p < 0.05$)를 보고하지 못하였지만 모두 평가 전 baseline에 비해서는 유효한 효과가 있음을 보고하였다.

32편의 논문 중 19편(59.38%)의 논문에서만 이상반응에 대한 보고가 있었고, 그중 6편에서는 이상반응이 없다고 보고하였다. 대부분 변비, 속 쓰림, 설사, 소화불량과 같은 소화기계의 반응이었으며, 간혹 불면, 피부 발진과 같은 반응이 보고되기도 하였다. 13편의 논문(40.63%)에서는 이상반응에 대한 언급이 없었으나, 약물로 복용하기 때문에 우리 몸의 대사에 영향을 미칠 수 있는 물질인만큼 지속적인 추적 관찰이 필요하리라 생각된다.

코크란 비뒤림 위험 평가 도구(RoB tool)를 통해 분석한 결과 상당히 많은 항목에서 unclear risk로 분류되었다. 32편 모두 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 선택적 보고 항목에서 모두 unclear risk로 분류하였고, 28편(87.5%)의 논문에서 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없어 unclear risk로 분류하였다. 또한 결과 평가에 대한 눈가림 항목에서 27편(84.38%)의 논문을 unclear risk로 분류하였는데, 이는 27편의 논문에서 평가 지표들이 환자의 주관적인 통증의 변화 및 만족도를 평가하여 제대로 눈가림이 되지 않았을 것으로 판단하였기 때문이다.

본 연구를 통해 일부 한약제제의 복용이 퇴행성 무릎

관절염에 통계적으로 유효한 효과가 있는 것으로 확인되며, 일부 제제는 이미 시판되어 상용되고 있는 약물과 비교했을 때 통계적으로 유효한 효과가 있지는 않지만, 부작용이 적고 상응하는 효과를 내는 것으로 확인하였다. 그러나 평가 지표를 고찰해보면 평가자의 주관 이 배제될 수 없는 지표들을 빈용하고 있어 평가 결과의 신뢰성이 떨어질 수 있다는 한계점이 존재했다. 또한 국내에서 시행된 연구는 3편으로 한약제제에 대한 무작위 대조 연구수가 부족하다는 걸 알 수 있었다. 본 연구를 통해 객관적인 평가 지표의 개발과 국내 퇴행성 무릎 관절염에 대한 무작위 대조 연구가 지속적으로 이루어지는 기초가 되길 바란다.

결론»»»»

4개의 검색 데이터베이스(PubMed, CNKI, NDSL, OASIS)를 통해 한약제제가 퇴행성 무릎 관절염에 미치는 영향에 대한 최근 5개년 동안의 임상 연구 32편을 비교 분석하여 다음과 같은 결과를 도출하였다.

- 1) 32편의 연구 모두 무작위 대조 연구(RCT)로 진행되었다.
- 2) 연구 대상자수는 50명 이상 100명 미만 연구, 실험군 치료기간은 12주, 진단 기준으로는 미국류마티스학회(ACR)의 임상 진단기준(clinical criteria)을, 평가지표로는 WOMAC index가 가장 많이 사용하였다.
- 3) 대부분의 연구에서 대조군과 비교하였을 때 통계적 유효성($p < 0.05$)을 보고하였으며, 대조군과 비교한 5편의 논문에서 비열등성과 안정성을 보고하였다.

이와 같은 결과로 볼 때 다음과 같은 결론을 도출해 내었다. 평가 지표를 고찰하였을 때 객관적인 평가 지표가 필요하리라 생각되고, 평가 기준 개발을 위한 질 높은 임상연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 본 연구를 통해 국내에서 퇴행성 무릎 관절염 치료를 위한 다양한 제형, 제제가 개발될 수 있기를 바란다.

References»»»»

1. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. Korean Rehabilitation Medicine. 4th ed. Paju:Koonja Publishing. 2015:115-6.
2. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:994-1071
3. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014;22(3):363-88.
4. National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoarthritis: care and management in adults. London:National Institute for Health and Care Excellence (UK). 2014:304-12.
5. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. 2nd ed. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2013;21(9):577-9.
6. Yao S, Zhang J, Wang D, Hou J, Yang W, Da J, Cai L, Yang M, Jiang B, Liu X, Guo DA, Wu W. Discriminatory components retracing strategy for monitoring the preparation procedure of Chinese patent medicines by fingerprint and chemometric analysis. PloS One. 2015;10(3):e0121366.
7. Ha CW, Park YB, Min BW, Han SB, Lee JH, Won YY, Park YS. Prospective, randomized, double-blinded, double-dummy and multicenter phase IV clinical study comparing the efficacy and safety of PG201 (Layla) and SKI306X in patients with osteoarthritis. Journal of Ethnopharmacology. 2016;181:1-7.
8. Wang F, Shi L, Zhang Y, Wang K, Pei F, Zhu H, Shi Z, Tao T, Li Z, Zeng P, Wang X, Ji Q, Qin L, Xue Q. A traditional herbal formula xianlinggubao for pain control and function improvement in patients with knee and hand osteoarthritis: a multicenter, randomized, open-label, controlled trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018;2018:1827528.
9. Stebbings S, Beattie E, McNamara D, Hunt S. A pilot randomized, placebo-controlled clinical trial to investigate the efficacy and safety of an extract of Artemisia annua administered over 12 weeks, for managing pain, stiffness, and functional limitation associated with osteoarthritis of the hip and knee. Clinical Rheumatology. 2016;35(7):1829-36.
10. Soo May L, Sanip Z, Ahmed Shokri A, Abdul Kadir A, Md Lazin MR. The effects of Momordica charantia (bitter melon) supplementation in patients with primary knee osteoarthritis: a single-blinded, randomized con-

- trolled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2018;32:181-6.
11. Qiqing C, Hongting J, Bin H, Liang W, Luwei X, Peijian T. Effect of huqian wan on liver-yin and kidney-yin deficiency patterns in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Traditional Chinese Medicine* 2015;35(4):417-21.
 12. Lao L, Hochberg M, Lee DYW, Gilpin AMK, Fong HHS, Langenberg P, Chen K, Li EK, Tam LS, Berman B. Huo-Luo-Xiao-Ling(HLXL)-Dan, a Traditional Chinese Medicine, for patients with osteoarthritis of the knee: a multi-site, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(12):2102-8.
 13. Hashempur MH, Sadrneshin S, Mosavat SH, Ashraf A. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):85-90.
 14. Chang SH, Song YK, Nah SS. The clinical efficacy and safety of gumiganghwal-tang in knee osteoarthritis: a phase ii randomized double blind placebo controlled study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;2018:1-8.
 15. Zuo C, Yin G, Cen XM, Xie QB. Controlled clinical study on compound decumbent corydalis rhizome and diclofenac in treatment of knee osteoarthritis. *China Journal of Chinese Materia Medica*. 2015;40(1):149-53.
 16. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2016;24(6):377-88.
 17. Schell J, Scofield RH, Barrett JR, Kurien BT, Betts N, Lyons TJ, Zhao YD, Basu A. Strawberries improve pain and inflammation in obese adults with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *Nutrients*. 2017;9(9):949.
 18. Salimzadeh A, Ghourchian A, Choopani R, Hajimehdipoor H, Kamalinejad M, Abolhasani M. Effect of an orally formulated processed black cumin, from Iranian traditional medicine pharmacopoeia, in relieving symptoms of knee osteoarthritis: A prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;20(6):691-701.
 19. Salimzadeh A, Alipoor E, Dehghani S, Yaseri M, Hosseini M, Feinle-Bisset C, Hosseinzadeh-Attar MJ. The effect of 12-week garlic supplementation on symptom relief in overweight or obese women with knee osteoarthritis. *International Journal of Clinical Practice*. 2018;72(6): e13208.
 20. Ross SM. Turmeric (*Curcuma longa*): Effects of curcuma longa extracts compared with ibuprofen for reduction of pain and functional improvement in patients with knee osteoarthritis. *Holistic Nursing Practice*. 2016;30(3):183-6.
 21. Nirvanashetty S, Panda SK, Parachur VA, Mohanty N, Swain T. A randomized, double blind, placebo controlled, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of Curene® versus placebo in reducing symptoms of knee OA. *BioMed Research International*. 2018;2018:5291945.
 22. Panahi Y, Alishiri GH, Bayat N, Hosseini SM, Sahebkar A. Efficacy of *elaegnus angustifolia* extract in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *EXCLI Journal*. 2016;15:203-10.
 23. Nash RJ, Azantsa BK, Sharp H, Shanmugham V. Effectiveness of *cucumis sativus* extract versus glucosamine-chondroitin in the management of moderate osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:2119-26.
 24. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Fallah Huseini H. Effect of ginger supplementation on proinflammatory cytokines in older patients with osteoarthritis: outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*. 2016;35(3):209-18.
 25. Moré M, Gruenwald J, Pohl U, Uebelhack R. A *rosa canina-urtica dioica* combination significantly reduces gonarthrosis symptoms in a randomized, placebo-controlled double-blind study. *Planta Medica*. 2017;83(18):1384-91.
 26. Lopez HL, Habowski SM, Sandrock JE, Raub B, Kedia A, Bruno EJ, Ziegenfuss TN. Effects of dietary supplementation with a standardized aqueous extract of *Terminalia chebula* fruit (AyuFlex®) on joint mobility, comfort, and functional capacity in healthy overweight subjects: a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2017;17(1):475.
 27. Khadem Haghghian M, Alipoor B, Malek Mahdavi A, Eftekhari Sadat B, Asghari Jafarabadi M, Moghaddam A. Effects of sesame seed supplementation on inflammatory factors and oxidative stress biomarkers in patients with knee osteoarthritis. *Acta Medica Iranica*. 2015;53(4):207-13.
 28. Karimifar M, Soltani R, Hajhashemi V, Sarrafchi S. Evaluation of the effect of *Elaeagnus angustifolia* alone and combined with *Boswellia thurifera* compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(8):1849-53.
 29. Kakuo S, Fushimi T, Kawasaki K, Nakamura J, Ota N. Effects of *Psidium guajava* Linn. leaf extract in Japanese subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel pilot study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2018;30(11):1391-8.
 30. Ghoochani N, Karandish M, Mowla K, Haghghizadeh MH, Jalali MT. The effect of pomegranate juice on clin-

- ical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2016;96(13):4377-81.
31. Du C, Smith A, Avalos M, South S, Crabtree K, Wang W, Kwon YH, Vijayagopal P, Juma S. Blueberries improve pain, gait performance, and inflammation in individuals with symptomatic knee osteoarthritis. *Nutrients*. 2019;11(2):290.
 32. Dehghani S, Alipoor E, Salimzadeh A, Yaseri M, Hosseini M, Feinle-Bisset C, Hosseinzadeh-Attar MJ. The effect of a garlic supplement on the pro-inflammatory adipocytokines, resistin and tumor necrosis factor-alpha, and on pain severity, in overweight or obese women with knee osteoarthritis. *Phytotherapy*. 2018;48:70-5.
 33. Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Hosoi M, Ledda A, Feragalli B, Hu S, Ganguly A, Eggenhoffner R, Corti A, Giacomelli L. Phytoproflex®: supplementary management of osteoarthritis: a supplement registry. *Minerva Med*. 2018;109:88-94.
 34. Naderi Z, Mozaffari-Khosravi H, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Huseini HF. Effect of ginger powder supplementation on nitric oxide and C-reactive protein in elderly knee osteoarthritis patients: A 12-week double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2016;6(3):199-203.
 35. Zhang C, Gao H, Huang Y, Wang N, Li S, Liu YL. Effect and clinical significance of traditional Chinese medicine Bushen Gujin Recipe on IL-1 and iNOS levels in middle-aged and elderly patients with knee osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*. 2015;21(7):780-3.
 36. Li J. Clinical observation of traditional Chinese medicine Jiawei Siwu decoction in treating osteoarthritis[J]. *Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine*. 2015; 34(12):10.
 37. Guo X, Dong B, Yao J. Clinical study on treatment of knee osteoarthritis with Bushen Yiqi Chinese Medicine[J]. *Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine*. 2017; 36(16):1.
 38. Kim JG, Ha JG, Lee H, Jeong JM. Animal and clinical study of the efficacy of mulberry extract complex on degenerative arthritis. *The Korea Journal of Herbology*. 2015;30(3):25-34.
 39. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(8): 1039-49.
 40. Kim JH, Ryu KH, Jung KW, Han CK, Kwak WJ, Cho YB. SKI306X suppresses cartilage destruction and inhibits the production of matrix metalloproteinase in rabbit joint cartilage explant culture. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2005;98(3):298-306.
 41. American Academy of Orthopedic Surgeons. *Essentials of musculoskeletal care*. 4th ed. Seoul:Hanwoori. 2009:324.
 42. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(9):981-1000.

Appendix 1. Search Strategy of PubMed, CNKI, NDSL, OASIS

1. PubMed

#1: Search (Osteoarthritis [TW] OR Osteoarthritis [TW] OR Osteoarthritis [TW] OR Osteoarthrosis [TW] OR Osteoarthroses [TW] OR “Arthritis, Degenerative” [TW] OR “Arthritides, Degenerative” [TW] OR “Degenerative Arthritides” [TW] OR “Degenerative Arthritis” [TW] OR “Osteoarthrosis Deformans” [TW] OR “Knee Osteoarthritis” [TW] OR “Knee Osteoarthritis” [TW] OR “Osteoarthritis, Knee” [TW] OR “Osteoarthritis Of Knee” [TW] OR “Knee, Osteoarthritis Of” [TW] OR “Knees, Osteoarthritis Of” [TW] OR “Osteoarthritis Of Knees” [TW] OR “Degenerative joint disease” [TW] OR “Knee joint” [TW] OR “Knee pain” [TW] OR Knee [TW] OR Osteoarthritis [MeSH] OR “Osteoarthritis, Knee” [MeSH])

#2: Search (“Drugs, Chinese Herbal” [TW] OR “Medicine, Chinese Traditional” [TW] OR “Herbal Medicine” [TW] OR “Medicine, Korean Traditional” [TW] OR “Medicine, Kampo” [TW] OR “Medicine, Herbal or plant” [TW] OR “plant extract” [TW])

#3: #1 AND #2

2. CNKI

TI = ('关节炎'+ '关节症'+ '骨关节症'+ '膝关节') AND

TI = ('中药'+ '中医药'+ '提取物') AND TI = '临床'

3. NDSL & OASIS

“관절염”, “골관절염”, “슬관절염”, “슬관절증”, “관절증”, “골관절증”, “퇴행성”, “무릎”, “osteoarthritis”, “knee”, “degenerative”, “한약”, “herbal”, “medicine”, “herbal medicine”, “plant”, “extract”, “plant extract”, “추출물”, “한약제제”