

泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的荟萃分析

邓桢翰, 杨拓, 李辉, 张屹, 李宇晟, 雷光华(中南大学湘雅医院骨科, 湖南省长沙市 410008)

文章亮点:

- 1 近年来, 一些研究试图证实泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性, 但目前一直存在争议, 本研究首次汇总近 20 年国内外公开发表的有关随机对照试验进行荟萃分析, 评估泥浴疗法的有效性。
- 2 结果显示, 泥浴疗法治疗后可明显降低膝骨关节炎患者 WOMAC 疼痛评分或目测类比疼痛评分, 对于今后广大骨科医师开展泥浴疗法治疗骨关节炎具有指导意义。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 疼痛; 泥疗法; 膝关节; 骨关节炎; 荟萃分析

主题词:

骨关节炎; 膝; 疼痛; 泥疗法; 循证医学

摘要

背景: 泥浴疗法治疗膝骨关节炎一直受到研究者的重视, 但其有效性在以往的各项研究中尚存在争议。

目的: 分析研究泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性。

方法: 计算机检索 Pubmed/Medline 数据库以及手工检索相关文献的参考文献。所有检索截止至 2013 年 3 月 9 日。收集国内外公开发表的有关泥浴疗法治疗膝骨关节炎的随机对照试验和前瞻性对照试验。

结果与结论: 纳入 Meta 分析的研究共 7 个, 累计研究对象 410 例。治疗组和对照组的目测类比疼痛评分(标准化标准差[SMD]-0.74)和 WOMAC 疼痛评分(标准化标准差[SMD]-0.30)组间差异有显著性意义。可见泥浴疗法可改善膝骨关节炎疼痛的症状。但此结论有待更多高质量的随机对照试验进一步证实。

邓桢翰, 杨拓, 李辉, 张屹, 李宇晟, 雷光华. 泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的荟萃分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(15):2455-2460.

邓桢翰, 男, 1989 年生, 湖南省常德市人, 汉族, 中南大学湘雅医院骨科在读硕士, 主要从事关节外科方面的研究。

通讯作者: 雷光华, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 中南大学湘雅医院骨科, 湖南省长沙市 410008

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.15.026
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)15-02455-06

稿件接受: 2014-02-13

A meta-analysis of mud therapy on knee osteoarthritis pain

Deng Zhen-han, Yang Tuo, Li Hui, Zhang Yi, Li Yu-sheng, Lei Guang-hua (Department of Orthopedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: As a therapy means of osteoarthritis, mud therapy has attracted great attention from the researchers, but its effectiveness still remains controversial in the previous studies.

OBJECTIVE: To analyze the effectiveness of mud therapy for relieving knee osteoarthritis pain.

METHODS: An online search through Pubmed/Medline database was performed, and the relevant literatures were manually retrieved. The retrieval deadline was set on March 9, 2013. Randomized controlled trials and prospective controlled trials addressing mud therapy of knee osteoarthritis were collected.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of seven studies of meta-analysis involving 410 cases were included. There was a significant difference between treatment group and control group in the visual analogue scale pain score (standardized mean difference: -0.74) and WOMAC pain score (standardized standard deviation: -0.30). Mud therapy can attenuate knee osteoarthritis pain. But this conclusion needs to be confirmed by more high-quality randomized controlled trials.

Subject headings: osteoarthritis, knee; pain; mud therapy; evidence-based medicine

Deng ZH, Yang T, Li H, Zhang Y, Li YS, Lei GH. A meta-analysis of mud therapy on knee osteoarthritis pain. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(15):2455-2460.

Deng Zhen-han, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Corresponding author: Lei Guang-hua, M.D., Professor, Chief physician, Doctoral supervisor, Department of Orthopedics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Accepted: 2014-02-13

0 引言 Introduction

骨关节炎是一种老年人常见的退行性疾病, 系由于增龄、肥胖、劳损、创伤、关节先天性异常、关节畸形等诸多因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生, 又称骨关节病、退行性关节炎、老年性关节炎、肥大性关节炎等。其病理改变与关节软骨退变密切相关^[1], 主要表现为关节疼痛和不同程度的功能障碍, 部分患者有关节肿胀, 严重的可能导致功能丧失。好发于负重较大的膝关节、髋关节、脊柱及手指等部位。膝关节为人体运动时负重最大的关节, 故为骨关节炎发病率最高的关节, 导致约10%的60岁以上老年人产生膝关节疼痛, 严重影响老年人的身心健康^[2-3]。治疗方法包括口服药、关节内注射药物, 物理治疗等, 关节置换为终极疗法^[4-5]。泥疗又称泥浴, 是将含有对人体有益的矿物质的泥抹于身体表面或者将整个身子浸浴于泥液之中, 以达到治疗和缓解疼痛症状的作用, 用于治疗风湿性疾病和骨骼肌肉痛的历史由来已久^[6], 目前是欧洲风湿病防治联合会推荐的治疗骨关节炎的保守治疗方法^[7]。在日本, 传统的浴疗就是在温泉中泡澡; 在欧洲, 浴疗包括在含矿物质的水中泡澡。国际水文组织将“泥”定义为一种包含多种有机物、无机物的有治疗作用的天然物质^[8]。泥的加热效应可以缓解肌痉挛和疼痛^[9]。泥浴疗法主要用于治疗骨关节炎、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、纤维肌痛综合征^[10-11]。早在1991年, Elkayman等^[12]就用实验证实了12例膝关节骨关节炎患者在接受2周的矿浴和泥浴后缓解了膝关节的夜间痛、被动运动痛、以及骨关节炎的严重程度等, 之后Nguyen等^[13]、Karagulle等^[14]开展了方法不同的试验, 都得出了相似的结论, 认为泥浴疗法不仅可以缓解膝关节骨关节炎的症状, 对身体其他部位的症状也有作用。后面的学者开展了更为规范和广泛的随机对照试验, 得出的结论始终无法统一, 泥浴疗法的疗效仍存在争议^[15-21]。本文采用荟萃分析方法探讨泥疗改善膝关节骨关节炎疼痛的有效性。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 分别以“mud, pelotherapy, peloid, osteoarthritis”等为检索词, 通过计算机联机检索Pubmed/Medline数据库, 检索截止至2013年3月9日国内外公开发表的有关泥浴疗法改善膝骨关节炎疼痛症状的随机对照试验和前瞻性对照试验, 然后用手查找相关研究的参考文献进行补充。必要的时候, 也通过联系作者来获取需要的数据。本文按照PRISMA指南指定的检索策略(<http://www.prisma-statement.org/statement.htm>)。

1.2 文献纳入标准 ①患者被诊断为骨关节炎。②有泥浴疗法和普通治疗或者安慰剂组、空白组的对照。③采用目测类比分或WOMAC疼痛评分。④报告了数据的平均值、标准差。⑤每组的样本量大于10。

1.3 文献排除标准 ①实验组包含了其他的治疗方法。②

综述。③非前瞻性对照研究。④无法提取数据。

1.4 数据提取和质量评估 两位研究者独立地提取纳入文献中的信息和数据, 包括: 研究类型(第一作者, 发表年份); 实验组和对照组的平均年龄、性别比; 方法学质量评价; 治疗信息; 随访期限。结果主要由目测类比分疼痛评分和WOMAC疼痛评分衡量。被选中研究的方法学质量评价分别由两位独立的研究员评估, 利用改良的JADAD量表来评价纳入研究的方法学质量^[22]。该量表总分为7分, 主要从4个方面来评价随机对照试验: 随机化方法、分配隐藏、盲法以及方法学质量时, 不被告知杂志的名字、作者的名字以及他们的单位。

1.5 统计学分析 采用STATA1 1.0统计软件进行数据分析。输入数据时实行双人核对以确保准确无误。各研究的异质性利用Q检验和 I^2 统计量进行衡量, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 并且以 $I^2 < 50\%$ 认为各研究之间不存在明显异质性。 I^2 检验值为0%表示没有异质性, 25%、50%、75%分别代表低、中、高异质性。随机效应模型应用于异质性显著的情况($P < 0.05$ 或 $I^2 > 50\%$)。经绘制漏斗图定性判定所纳入文献是否存在发表偏倚。

漏斗图的原理: 治疗效果的准确性随着研究样本的增加而增加, 在没有明显发表偏倚的情况下, 各点分布均匀, 呈对称的倒置的漏斗状。相反, 如果存在发表偏倚, 漏斗图即不对称^[22]。 $P < 0.05$ 被认为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果及质量评价 共检索出3 196篇可能符合纳入标准的文献。首先排除3 146篇不相关的文献, 另有29篇没有满足纳入标准的文献被排除。作者阅读剩下的21篇文献全文, 14篇文献被排除。最后剩余7篇文献进入最终研究($n=410$)^[15-21](图1)。表1是纳入文献的研究特征。

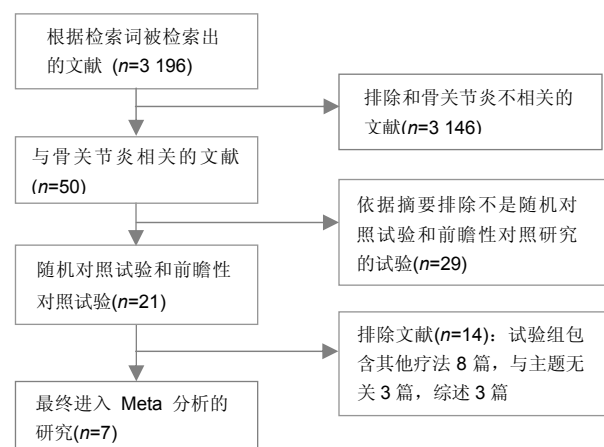


图1 入选泥浴改善膝骨关节炎疼痛症状的随机对照试验和前瞻性对照试验流程图

Figure 1 Flow diagram of randomized controlled trials and prospective controlled trials addressing mud therapy of knee osteoarthritis pain

表 1 泥浴疗法治疗骨关节炎患者膝关节疼痛相关研究的基本特征和质量评价

Table 1 Characteristics and quality evaluation of the included studies about mud therapy of knee osteoarthritis pain

研究(第一作者, 发表时间)	实验组, 样本量	对照组, 样本量	平均年龄(岁) (实验组/对照组)	性别比(女/男) 实验组, 对照组	质量评分	治疗时间	最近一次随访时间
Flusser D, 2002	矿物质丰富的泥, 40	不含矿物质的泥, 18	64.7/64.8	33/7,16/2	4 (1/0/2/1)	20 min/次, 5 次/周, 共 3 周	治疗后 3 个月
Gungen G, 2012	泥浴疗法, 23	热疗, 21	65.0/61.9	13/10,12/9	4 (2/1/0/1)	20 min/次, 6 次/周, 共 2 周	治疗后 3 个月
Mahboob N, 2009	泥浴疗法, 25	安慰剂, 25	未报道	未报道	3 (2/0/0/1)	20 min/次, 共 30 d	治疗后
Odabasi E, 2008	泥浴疗法, 30	尼龙包裹的泥疗, 3	69.2/69.0	28/2,27/3	4 (2/1/0/1)	30 min/次, 5 次/周, 共 3 周	治疗后 6 个月
Sarsan A, 2012	泥浴疗法, 15	热疗,12	52.4/53.6	未报道	6 (2/1/2/1)	20 min/次, 5 次/周, 共 2 周	治疗后 6 个月
Espejo Antunez L,2013	泥浴疗法, 61	常规药物治疗, 60	69.1/73.1	44/17,46/14	5 (2/2/0/1)	30 min/次, 共 11 次	治疗后
Evcik D, 2007	泥浴疗法, 25	热疗, 25	57.4/59.6	22/3,24/1	7(2/2/2/1)	20 min/次, 5 次/周, 共 2 周	治疗后 10 周

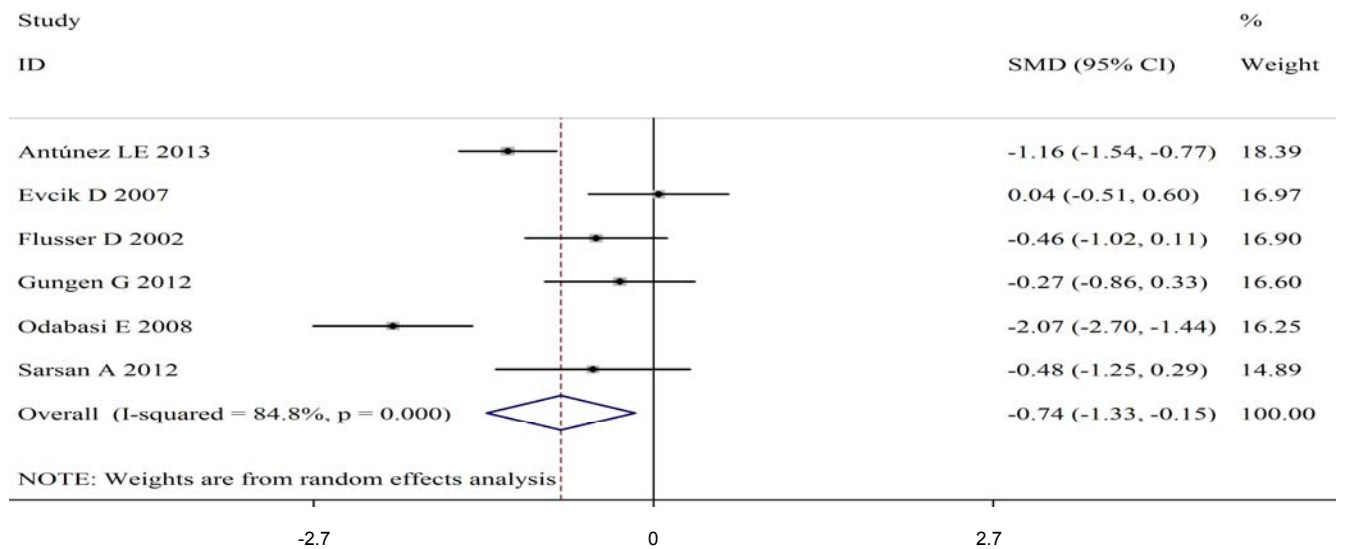


图 2 泥浴疗法治疗膝关节骨性关节炎的镇痛效果(目测类比疼痛评分)森林图

Figure 2 Forest plot of visual analog scale score for knee osteoarthritis pain after mud therapy

图注: 泥浴疗法与对照组相比能显著降低膝关节骨性关节炎患者的目测类比疼痛评分。

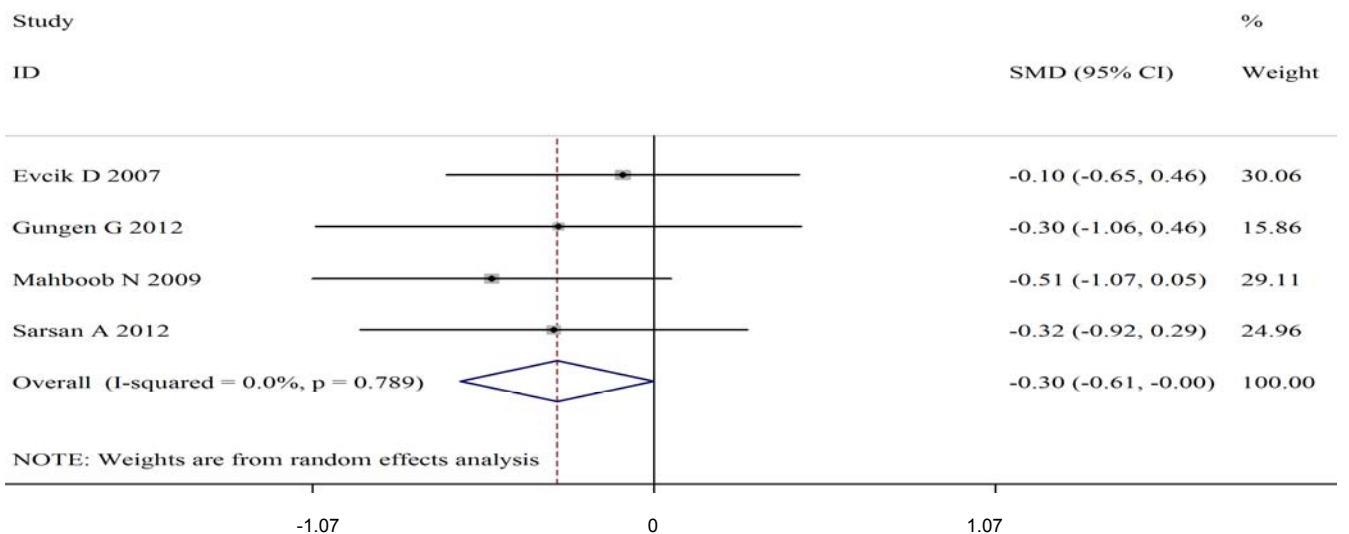


图 3 泥浴疗法治疗膝关节骨性关节炎的镇痛效果(WOMAC 疼痛评分)森林图

Figure 3 Forest plot of WOMAC score for knee osteoarthritis pain after mud therapy

图注: 泥浴疗法与对照组相比能显著降低膝关节骨性关节炎患者的 WOMAC 疼痛评分。

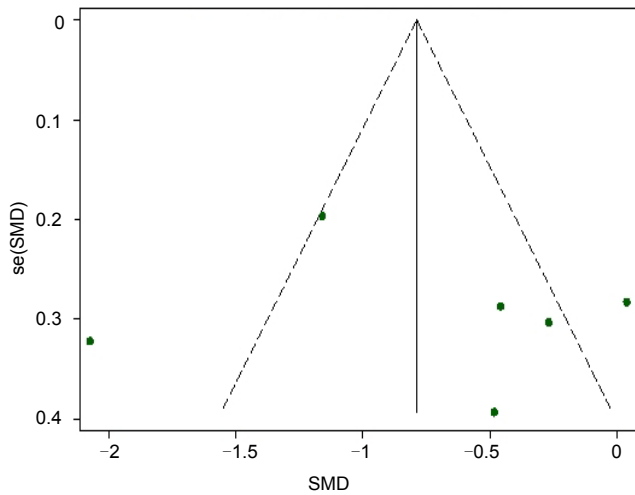


图4 泥浴疗法治疗膝骨关节炎的镇痛效果(目测类比疼痛评分)漏斗图

Figure 4 Funnel plot of visual analog scale score for knee osteoarthritis pain after mud therapy

图注: 漏斗图左右基本对称, 存在发表偏倚的可能性较小。

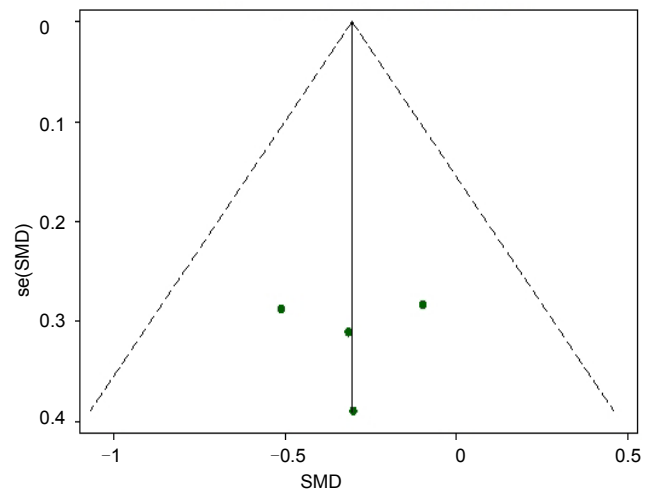


图5 泥浴疗法治疗膝骨关节炎的镇痛效果(WOMAC 疼痛评分)漏斗图

Figure 5 Funnel plot of WOMAC score for knee osteoarthritis pain after mud therapy

图注: 漏斗图左右基本对称, 存在发表偏倚的可能性较小。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 目测类比疼痛评分 6篇文献用目测类比疼痛评分评价了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性(图2)。总的来说, 泥浴疗法与对照组相比, 降低了膝骨关节炎患者的目测类比疼痛评分(标准化均值差-0.74; 95%可信区间: -1.33, -0.15; $P=0.01$), 但合并的结果存在明显的异质性($P < 0.000 01$; $I^2=84\%$)。

2.2.2 WOMAC疼痛评分 4篇文献用WOMAC疼痛评分评价了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性(图3)。合并的结果证实泥浴疗法与对照组相比, 显著降低了膝骨关节炎患者的WOMAC疼痛评分(标准化均值差-0.30; 95%可信区间: -0.61, -0.01; $P=0.05$)并且没有观察到明显的异质性($P=0.789$; $I^2=0\%$)。

以上结果表明, 不论是从目测类比疼痛评分, 还是WOMAC疼痛评分来看, 泥浴疗法对膝骨关节炎患者的疼痛症状存在明显的缓解作用。图4, 5表明存在发表偏倚的可能性较小。

3 讨论 Discussion

骨性关节炎的发病原因迄今为止尚不完全清楚, 其早期病理改变为关节软骨局部的软化、糜烂, 继而出现滑膜、关节囊及关节周围肌肉的改变。膝骨关节炎的治疗方法包括健康教育、鞋具矫正、药物治疗、运动、物理治疗和关节置换手术等。保守治疗很重要, 因为早期的骨关节炎不适合做手术, 而且大多数患者也不愿意接受^[22]。近年来, 治疗膝骨关节炎疼痛的非药物和非手术治疗越来越受到重视。本研究为泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性提供了科学依据。

泥浴疗法治疗膝骨关节炎的镇痛效果已在以往的系统综述和Meta分析中被验证过^[21], 但该研究纳入的部分

文献没有设置常规处理组、安慰剂组或空白对照组^[23-24], 因为具有一定的局限性, 结论也不一定可靠。特别是其中1篇纳入的研究讨论了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性, 不仅限于膝骨关节炎^[25]。此外, 泥疗还与矿疗、按摩等疗法一起被应用^[26-28]。本研究证实了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性, 具有一定的临床指导作用。

研究已经证实了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的有效性^[29-30]。有试验表明, 单纯的热疗疗效不如泥浴疗法, 这与泥中丰富的矿物质有关, 试验证实了含矿物质丰富的泥有更好地疗效^[31]。泥中含有钙、镁、钠、硫等物质, 被机体吸收后, 可影响体表散热, 可使体温一时性上升, 产生加热作用。一般的表面加热疗法如泥疗、矿浴、温泉疗法等, 它们的共同机制是通过影响感觉系统和肌肉神经末梢来镇痛和镇静^[32]。热效应刺激胶原丰富的组织的可延展性, 所以增大了关节活动度、减轻痛苦、缓解肌痉挛^[33-34]。热力的镇痛效果可以通过 β -内啡肽浓度的增加来解释^[35], 尽管它一般被认为分布在中枢神经系统, 有假说猜想皮肤也能释放相当数目的阿片肽, 热刺激或者紫外线刺激时也可以调节痛阈^[36]。此外还可能刺激了儿茶酚胺和皮质醇的分泌, 二者都具有抗炎作用^[37-38]。热力效应的作用已经广泛得到认可, 但是化学因素的影响还没有定论。细胞因子由滑膜和软骨组织产生, 尤其是白细胞介素1, 肿瘤坏死因子 α 在软骨退化中起到了重要作用, 白三烯和前列腺素也可能参与其中^[39]。有研究表明接受泥浴治疗的患者中白细胞介素1、肿瘤坏死因子 α 上升^[40-41], 前列腺素E2和白三烯B4下降, 这些细胞因子共同减少了炎症反应^[42]。

在泥浴疗法的热疗过程中被证实微生物群落的成熟过程参与其中^[43], Beer等^[44]报道了泥中的腐殖酸、棕腐酸、水溶化合物等刺激了肌肉组织的收缩活动, 并猜想香草酸、

原儿茶酸衍生物等也对泥产生了化学作用^[45], 人的皮肤对有益的物质进行选择, 让其进入体内发挥作用, 但是目前还不清楚到底是哪种元素或者有机质起到了关键作用。泥中还含有微量的氩, 有一定的放射治疗作用, 被皮肤的类脂体吸收后可增强细胞活力, 促进新陈代谢^[46]。泥疗可使作用部位的毛细血管扩张, 增强血液和淋巴循环, 改善组织营养供应, 促进吸收和再生能力, 故可使炎症、水肿、粘连、浸润、渗出物、瘢痕等消散吸收, 同时具有镇痛、消炎、解痉挛的作用^[47]。

关于泥浴疗法治疗骨关节炎的时间, 目前尚未达成共识。比较多的说法是15或者20 min^[5, 12]。目前研究表明泥浴疗法治疗2周, 10个疗程, 每个疗程20 min能有效缓解疼痛和改善关节功能。

图2显示了泥浴疗法治疗膝骨关节炎疼痛的总效应。纳入的6个研究中有两个证实了其缓解疼痛的有效性^[6, 10]。而其中的6个研究仅仅纳入基准状态为中度疼痛的患者, 仅1个研究包含了重度疼痛患者^[6]。另外, 这些研究中仅仅2个用了30 min的单次治疗时间(其余研究用了20 min的治疗时间), 导致了本研究无法得出泥浴疗法对于治疗膝骨关节炎疼痛是否具有剂量依赖性。这一问题应在往后的研究中予以重视。

现有荟萃分析的一个主要优势为纳入了6篇随机对照试验和1篇前瞻性对照试验, 因而减小了组间差异和降低了选择偏倚, 且排除了实验组或者对照组混有其他治疗的可能。本荟萃分析也存在着一些局限性: 第一, 纳入研究数量较少, 因此结论的可靠性尚需进一步验证; 第二, 敏感性分析显示目测类比特疼痛评分的合并结果具有较大的异质性; 第三, 最长的随访时间只有6个月, 泥浴疗法是否仅有短期疗效无法证实; 第四, 泥浴疗法的效果与多种影响因素相关, 如治疗时间、病情水平和泥浴中的因子等, 但由于本研究纳入的文献较少, 因此无法进行亚组分析, 尚需要更多的大样本循证医学证据出现来进一步证实。

综上所述, 本次随机对照试验和前瞻性对照试验的荟萃分析表明, 泥浴疗法是缓解膝骨关节炎疼痛的有效手段, 但目前尚缺乏足够的随机对照试验来进一步证实。由于实验存在诸多的局限性, 导致得出的结论不一定充分, 下结论时 also 需谨慎, 尚待更多高质量、大样本的循证医学证据出现, 来进一步证实这一结论。

作者贡献: 第一作者检索相关文献并作统计学处理, 第一作者与通讯作者阅读了所有检索出的引文和摘要, 并单独评估所有的文献是否符合纳入标准, 其余作者帮助完成后期工作。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 发表性偏倚-又称出版性偏倚, 是指在同类研究中, 阳性结果的论文(结果具有统计学意义的研究)比阴性结果的论文

(结果无统计学意义的研究)更容易(机会更大)被接受和发表的现象。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(5):641-646.
- [2] Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355-369.
- [3] Bijlsma JW, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(1):59-76.
- [4] Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, et al. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(385):36-45.
- [5] Pavelka K. Treatment of pain in osteoarthritis. *Eur J Pain.* 2000; 4 Suppl A:23-30.
- [6] Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int.* 2005;26(2):168-172.
- [7] Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):669-681.
- [8] Venialea F, Barberis E, Carcangiu G, et al. Formulation of muds for pelotherapy: effects of maturation by different mineral waters. *Appl Clay Sci.* 2004; 25: 135-148.
- [9] Bostan B, Sen U, Güneş T, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injections and mud-pack therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2010;44(1):42-47.
- [10] Wigler I, Elkayam O, Paran D, et al. Spa therapy for gonarthrosis: a prospective study. *Rheumatol Int.* 1995;15(2): 65-68.
- [11] Franke A, Reiner L, Pratzel HG, et al. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis--a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(8):894-902.
- [12] Elkayam O, Wigler I, Tishler M, et al. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(12):1799-1803.
- [13] Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow-up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):77-81.
- [14] Karagülle MZ, Karagülle M. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004;11(1):33-41.
- [15] Flusser D, Abu-Shakra M, Friger M, et al. Therapy with mud compresses for knee osteoarthritis: comparison of natural mud preparations with mineral-depleted mud. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(4):197-203.
- [16] Odabasi E, Turan M, Erdem H, et al. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med.* 2008; 14(5):559-565.

- [17] Mahboob N, Sousan K, Shirzad A, et al. The efficacy of a topical gel prepared using Lake Urmia mud in patients with knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*. 2009;15(11):1239-1242.
- [18] Güngen G, Ardic F, Findikoğlu G, et al. The effect of mud pack therapy on serum YKL-40 and hsCRP levels in patients with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(5):1235-1244.
- [19] Sarsan A, Akkaya N, Ozgen M, et al. Comparing the efficacy of mature mud pack and hot pack treatments for knee osteoarthritis. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2012;25(3):193-199.
- [20] Espejo Antúnez L, Caro Puértolas B, Ibáñez Burgos B, et al. Effects of mud therapy on perceived pain and quality of life related to health in patients with knee osteoarthritis. *Reumatol Clin*. 2013;9(3):156-160.
- [21] Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, et al. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2007;74(1):60-65.
- [22] van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, et al. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(12):1290-1299.
- [23] Cantarini L, Leo G, Giannitti C, et al. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: a randomized, single blind, controlled trial. *Rheumatol Int*. 2007;27(6):523-529.
- [24] Benedetti S, Canino C, Tonti G, et al. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin Biochem*. 2010;43(12):973-978.
- [25] Mika A, Dabal E, Mika L, et al. The efficacy of mud pack treatment on ailments related to gonarthrosis. *Med Rehabil*. 2006;10:57-66.
- [26] Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, et al. Short- and long-term effects of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010;89(2):125-132.
- [27] Fioravanti A, Tenti S, Giannitti C, et al. Short- and long-term effects of mud-bath treatment on hand osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Int J Biometeorol*. 2014;58(1):79-86.
- [28] Forestier R, Desfour H, Tessier JM, et al. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):660-665.
- [29] Bostan B, Sen U, Güneş T, et al. Comparison of intra-articular hyaluronic acid injections and mud-pack therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2010;44(1):42-47.
- [30] Ceccarelli F, Perricone C, Alessandri C, et al. Exploratory data analysis on the effects of non pharmacological treatment for knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2):250-253.
- [31] Elkayam O, Ophir J, Brenner S, et al. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int*. 2000;19(3):77-82.
- [32] Curković B, Vitulić V, Babić-Naglić D, et al. The influence of heat and cold on the pain threshold in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 1993;52(5):289-291.
- [33] Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatol Ther*. 2003;16(2):132-140.
- [34] Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. Balneotherapy in autoimmune disease. *Isr J Med Sci*. 1997;33(4):258-261.
- [35] Jezová D, Vígás M, Tatár P, et al. Rise in plasma beta-endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm Metab Res*. 1985;17(12):693-694.
- [36] Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, et al. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int*. 2005;25(3):220-224.
- [37] Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):346-348.
- [38] Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, et al. Anti-inflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6):763-766.
- [39] Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, et al. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1 Suppl 1):1-10.
- [40] Bellometti S, Giannini S, Sartori L, et al. Cytokine levels in osteoarthrosis patients undergoing mud bath therapy. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1997;17(4):149-153.
- [41] Bellometti S, Cecchetti M, Galzigna L. Mud pack therapy in osteoarthrosis. Changes in serum levels of chondrocyte markers. *Clin Chim Acta*. 1997;268(1-2):101-106.
- [42] Bellometti S, Cecchetti M, Lalli A, et al. Mud pack treatment increases serum antioxidant defenses in osteoarthrotic patients. *Biomed Pharmacother*. 1996;50(1):37.
- [43] Tolomio C, Ceschi-Berrini C, Moschin E, et al. Colonization by diatoms and antirheumatic activity of thermal mud. *Cell Biochem Funct*. 1999;17(1):29-33.
- [44] Beer AM, Junginger HE, Lukanov J, et al. Evaluation of the permeation of peat substances through human skin in vitro. *Int J Pharm*. 2003;253(1-2):169-175.
- [45] Beer AM, Sagorchev P, Lukanov J. Isolation of biologically active fractions from the water soluble components of fulvic and ulmic acids from peat. *Phytomedicine*. 2002;9(7):659-666.
- [46] 王子彬, 王惠芳, 李国平, 等. 膝关节功能评估表的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(2):103-104.
- [47] 张衍波, 陈士昌. 温泉泥、温泉水加磁疗治疗膝关节慢性滑膜炎疗效观察[J]. 中华保健医学杂志, 2008, 10(5):369-370.