

关节腔内注射透明质酸治疗膝骨关节炎康复效果的 Meta 分析

刘静^a, 李伦兰^a, 单文山^b, 甘玉云^b, 戴晴^a

(安徽医科大学第一附属医院, a 护理部, b 关节外科, 安徽 合肥 230032)

摘要:目的 评价关节腔内注射透明质酸对膝骨关节炎功能康复和生活质量效果,为临床应用提供指导依据。**方法** 计算机检索中文数据库(CNKI、CBM、维普和万方)和英文数据库(PubMed、Web of Science、Cochrane Library、SCIE、ScienceDirect、BP)中关于关节腔内注射透明质酸治疗膝骨关节炎的随机对照试验,检索年限均为2007年2月至2017年2月。由2名研究者按照纳入排除标准进行文献筛选、资料提取、质量评价,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析,以WOMAC 6周疼痛指数、僵硬、日常生活能力为结局指标的漏斗图提示存在发表偏倚。**结果** 共纳入9篇文章,共有1404例患者,透明质酸组702例,盐水组702例。Meta分析的结果显示:透明质酸组与盐水组在WOMAC疼痛指数[6周:MD = -0.02, 95% CI: (-0.62 ~ 0.59), $P=0.95$; 12周:MD = -0.43, 95% CI: (-1.17 ~ 0.31), $P=0.25$; 24周:MD = 3.15, 95% CI: (-2.42 ~ 8.73), $P=0.27$]、WOMAC僵硬指数[6周:MD = 0.05, 95% CI: (-0.21 ~ 0.30), $P=0.70$; 12周:MD = -0.11, 95% CI: (-0.73 ~ 0.51), $P=0.73$; 24周:MD = 0.87, 95% CI: (-0.16 ~ 1.90), $P=0.10$]、WOMAC日常生活自理指数[6周:MD = 0.30, 95% CI: (-0.82 ~ 1.41), $P=0.60$; 12周:MD = 0.41, 95% CI: (-2.20 ~ 3.02), $P=0.76$]、50 m步行试验[6周:MD = 1.16, 95% CI: (-2.11 ~ 4.44), $P=0.49$; 12周:MD = 1.30, 95% CI: (-1.85 ~ 4.45), $P=0.42$]、VAS[6周:MD = -0.09, 95% CI: (-0.62 ~ 0.44), $P=0.74$; 12周:MD = 0.39, 95% CI: (-0.43 ~ 1.21), $P=0.35$]中比较均差异无统计学意义,WOMAC改善日常生活自理能力优于盐水组[24周:MD = 6.85, 95% CI: (6.39 ~ 7.31), $P<0.0001$],有统计学意义。**结论** 关节腔内注射透明质酸对提高长期生活质量作用明显;然而缓解膝骨关节炎的疼痛、僵硬程度和提高中短期生活质量效果不明显,这可能与样本量大小以及随访时间的设置有一定联系,该结论尚需增大样本量和设置相同随访时间进行研究论证。

关键词: 骨关节炎; 膝; 透明质酸; 随机对照试验; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.043

Intra-articular injection of hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis meta analysis of rehabilitation effect

LIU Jing^a, LI Lunlan^a, SHAN Wenshan^b, GAN Yuyu^b, DAI Qing^a

(a. Nursing Department, b. Joint Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract: Objective Literature of the hyaluronic acid in the treatment of knee were analyzed by Meta analysis to evaluation of intra-articular injection of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee joint functional recovery and quality of life, which provide guidance for clinical application. **Methods** The computer were taken to retrospective analyze Chinese database (CNKI, CBM, VIP and Wanfang) and English database (PubMed, web of Science, Cochrane Library, SCIE, ScienceDirect, BP) of intra-articular injection of hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis with randomized controlled trial from February 2007 to February 2017. The literature analysis, data extraction and quality evaluation were carried out according to the inclusion exclusion criteria by 2 researchers, and the Meta analysis was performed by RevMan 5.3 software, Funnel plot of WOMAC 6 week pain index, stiffness, and daily living ability was used to indicate the presence of publication bias. **Results** Total of 9 articles were included in this study. There were a total of 1404 patients with hyaluronic acid in the treatment group ($n=702$) and saline group ($n=702$). The results of Meta analysis showed that the hyaluronic acid group and the saline group in WOMAC pain index [6 weeks: MD = -0.02, 95% CI: (-0.62, 0.59), $P=0.95$; 12 weeks: MD = -0.43, 95% CI: (-1.17, 0.31), $P=0.25$; 24 weeks: MD = 3.15, 95% CI: (-2.42, 8.73), $P=0.27$], WOMAC stiffness index [6 weeks: MD = 0.05, 95% CI: (-0.21, 0.30), $P=0.70$; 12 weeks: MD = -0.11, 95% CI: (-0.73, 0.51), $P=0.73$; 24 weeks: MD = 0.87, 95% CI: (-0.16, 1.90), $P=0.10$] WOMAC daily life index [6 weeks: MD = 0.30, 95% CI: (-0.82, 1.41), $P=0.60$; 12 weeks: MD = 0.41, 95% CI: (-2.20, 3.02), $P=0.76$]; 50m walking test [6 weeks

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1508085MH183)

通信作者:李伦兰,女,主任护师,硕士生导师,研究方向为骨科关节方面和护理管理, E-mail: lilunlan@aliyun.com

: MD = 1.16, 95% CI: (-2.11, 4.44), $P = 0.49$]; 12 weeks: MD = 1.30, 95% CI: (-1.85, 4.45), $P = 0.42$; VAS [6 weeks: MD = -0.09, 95% CI: (-0.62, 0.44), $P = 0.74$; 12 weeks: MD = 0.39, 95% CI: (-0.43, 1.21), $P = 0.35$] in comparison; There were no significant differences. WOMAC self-care ability of daily life compared with the saline group had improved [24 weeks: MD = 6.85, 95% CI: (6.39, 7.31), $P < 0.0001$]. **Conclusion** The effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the improvement of the quality of life in the long term is obvious, with no obvious effect on relieving pain, stiffness and improving the quality of life. It may have certain connection with sample amount and the follow-up time settled, which need further study.

Key words: Osteoarthritis, knee; Hyaluronic acid; Randomized controlled trial; Meta-analysis

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是中老年人常见的慢性多发退行性关节疾病,患病率较高,以膝关节疼痛、膝关节肿胀、活动受限及继发性骨质增生为主要临床表现^[1]。临床上常采用非甾体类抗炎药、镇痛药治疗,对缓解关节疼痛、僵硬,改善日常生活自理能力,恢复健康有一定效果^[2-4]。美国骨科医师学会(AAOS)骨关节炎指南中,对骨关节炎患者关节腔注射透明质酸不予推荐,其不良反应会影响临床骨关节炎治疗,而目前临床大量研究证明膝关节腔注射透明质酸钠可有效缓解膝骨关节炎的症状与体征^[5-6],本文就关节腔内注射透明质酸对膝骨关节炎治疗随机对照试验进行 Meta 分析,旨在评价注射透明质酸治疗骨关节炎的康复效果,为临床治疗提供相应证据。

1 资料和方法

1.1 检索策略 本系统评价检索中文、英文公开发表的关节腔内注射透明质酸治疗膝骨关节炎的随机对照试验相关文献。英文检索词“Osteoarthritis OR OA OR Osteoarthritides OR Degenerative Arthritides OR Degenerative Arthritis OR Osteoarthrosis hyaluronic acid OR Hyaluronan OR HA OR viscosupplementation OR Hyaluronate”,计算机检索 Pubmed、The Cochrane Library、SCIE、ScienceDirect、BP。以中文关键词“骨关节炎 OR 骨性关节炎 OR 骨关节病 OR 退行性关节病 OR 老年性关节炎 OR 肥大性关节炎 OR OA 透明质酸 OR 玻尿酸 OR 糖醛酸 OR HA”检索中文数据库 CBM、WEIPU、WANFANG 和 CNKI,所有数据库检索年限均为 2007 年 2 月至 2017 年 2 月。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入文献 (1)研究类型:涵盖所有局部关节腔内注射透明质酸治疗膝骨性关节炎的随机对照试验;(2)研究对象类型:所有入组患者均为影像学确诊为膝骨关节炎;(3)干预措施:对照组采用盐水或安慰剂治疗,观察组注射透明质酸(HA)进行治疗。

1.2.2 排除文献 (1)全文内容不符合纳入标准,

无法获取全文;(2)数据资料错误或不完整的,文献统计数据无法转为本研究所需数据和资料的;(3)综述、个案、动物实验或者重复发表的文献等。

1.2.3 结局指标 有效性指标:① 西安大略麦克马斯特骨关节炎 OA 指数量表(Western Ontario McMaster Osteoarthritis OA index, WOMAC OA index)疼痛指数;② WOMAC 僵硬;③ WOMAC 日常生活能力;④ 疼痛视觉模拟评分(the visual analogue scale, VAS)评分;⑤ 关节活动范围;⑥ 患者总体评价或满意度;⑦ 肌肉紧张度;⑧ 50 m 步行试验;⑨ Lequesne 指数评分(Lequesne algofunctional indices)。

1.3 文献质量评价和资料提取 2 名研究生按照 Cochrane 协作网按照随机对照试验的真实性评价标准^[4]分别独立评价:① 随机顺序的产生;② 对随机方案的分配隐藏;③ 对研究对象及干预者采用盲法测量偏倚;④ 对结果测评者采取盲法失访偏倚;⑤ 结局指标完整性(失访情况)作报告偏倚;⑥ 选择性报告研究结果的可能性其他偏倚;⑦ 其他方面的偏倚来源。各自独立评价完成后,针对有偏差的商讨论并同第三方达成共识,再决定是否纳入或排除该文献。由 2 名研究人员按照统一资料提取表提取文献资料:包括作者年份、例数、干预措施、透明质酸、剂量浓度、注射频率、给药时间、随访时间、测量工具和上述结局指标。

1.4 偏倚状况分析 使用倒漏斗图检验是否存在发表偏倚。

1.5 统计学方法 使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。WOMAC 和 VAS 评分为计量资料,若是相同测量工具得到的数值变量资料,使用加权均数差(WMD)进行分析;若相同的连续性变量资料采用不同的测量工具,使用标准化均数差(SMD)进行分析,二者均以 95% 可信区间(CI)表示。首先通过 χ^2 检验,确定研究间是否存在异质性,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,则多个同类研究具有同质性,选用固定效应模式进行;若 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$,判断各组间无临床异质性,选择随机效应模型进行,若 $P < 0.1$,且无法判断异质性来源,不采用 Meta 分析,采用描述性

研究。

2 结果

2.1 文献检索与删选 所有数据库搜索相关文献 878 篇,查重剔重后获得文献 765 篇,使用 EndNote 软件进行摘要筛选英文文献,NoteExpress 筛选中文文献,阅读标题和摘要初筛 37 篇,进一步阅读全文,排除综述、未找到全文、重复发表、结果报告不全等,纳入 13 篇,最后针对 Cochrane 协作网对随机对照试验的真实性评价标准最终纳入英文文献 9 篇^[5-13],Cochrane bias 评估图形见图 1,共计 1 404 例膝关节炎患者,其中试验组 702 例,对照组 702 例,文献筛选和纳入流程见图 2。

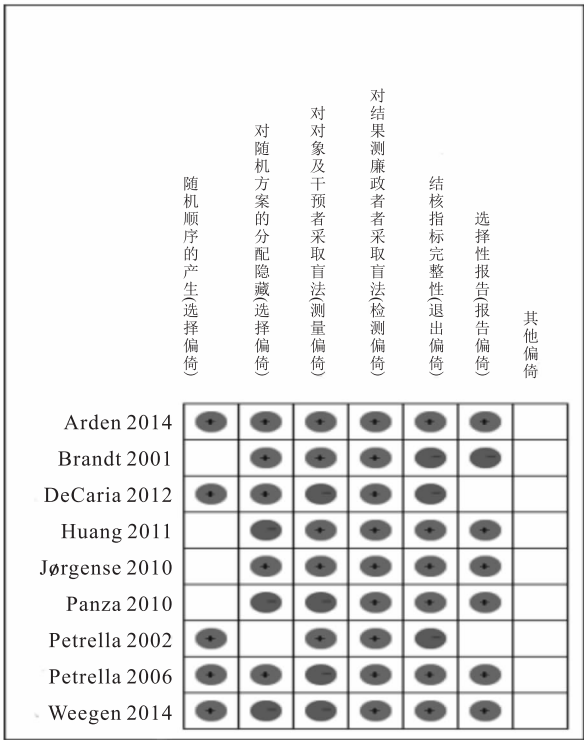
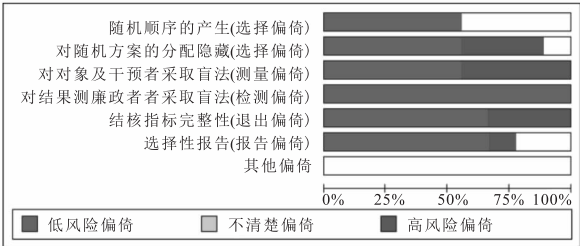


图1 纳入文献 Cochrane bias 评估图形

2.2 纳入研究基本特征 对文献进行质量评价,一般资料表包括:作者年份、例数、干预措施、透明质酸、剂量浓度、注射频率、给药时间、随访时间、测量工具、结局指标,详细文献信息见表 1。

偏倚风险评价指标包括:① 随机顺序的产生;

② 对随机方案的分配隐藏;③ 对研究对象及干预研究者采取盲法测量偏倚;④ 对结果测评者采取盲法失访偏倚;⑤ 结局指标完整性(包括失访情况)报告偏倚;⑥ 选择性报告研究结果的其他偏倚;⑦ 其他方面的偏倚来源详细具体评价指标和结果见表 2。

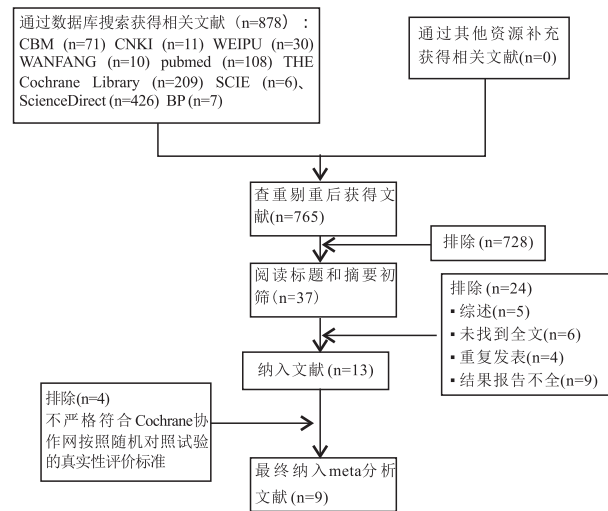


图2 文献筛选流程及结果

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 WOMAC 疼痛指数 7 篇 RCT^[7-8,10,12-15] 报告了 6 周 WOMAC 骨关节炎疼痛,5 篇 RCT^[7,10-11,14-15] 报告了 12 周 WOMAC 骨关节炎疼痛,3 篇 RCT^[12,14-15] 报告了 24 周 WOMAC 骨关节炎疼痛。固定效应 Meta 分析结果:6 周:MD = -0.02,95% CI: (-0.62 ~ 0.59), P = 0.95;12 周:MD = -0.43,95% CI: (-1.17 ~ 0.31), P = 0.25,随机效应 Meta 分析结果:24 周:MD = 3.15,95% CI: (-2.42 ~ 8.73), P = 0.27,WOMAC 骨关节炎疼痛方面差异无统计学意义,可知,关节腔内注射透明质酸(HA)治疗骨性关节炎疼痛优势不明显。见图 3。

2.3.2 WOMAC 僵硬指数 8 篇 RCT^[7-10,13-15] 报告了 6 周 WOMAC 骨关节炎僵硬指数,6 篇 RCT^[7,9-10,13-15] 报告了 12 周 WOMAC 骨关节炎僵硬指数,4 篇 RCT^[9,11,14-15] 报告了 24 周 WOMAC 骨关节炎僵硬指数。固定效应 Meta 分析结果:6 周:MD = 0.05,95% CI: (-0.21 ~ 0.30), P = 0.70;随机效应 Meta 分析结果:12 周:MD = -0.11,95% CI: (-0.73 ~ 0.51), P = 0.73;24 周:MD = 0.87,95% CI: (-0.16 ~ 1.90), P = 0.10,均差异无统计学意义。可看出,关节腔内注射透明质酸(HA)治疗骨关节炎僵硬程度无明显优势。见图 4。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	例数(T/C)	干预措施 (T/C)	透明质酸 浓度 剂量	注射次数 (次/周)	给药时间 (周)	随访时间 (周)	测量工具	结局指标
Petrella 2006 ^[7]	106(53/53)	HA/盐水	20 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	1	3	12	WOMAC、VAS、SF-36	①②③④⑤⑥⑦
Arden 2014 ^[8]	218(110/108)	HA/盐水	60 mg·mL ⁻¹ 3.0 mL	—	—	6	WOMAC	①②③⑨
Brandt 2001 ^[9]	226(114/112)	HA/盐水	15 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	1	2	27	WOMAC	①②③⑧
Petrella 2002 ^[10]	53(25/28)	HA/盐水	10 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	1	3	12	WOMAC、VAS	①②③④
Jørgensen 2010 ^[11]	337(167/170)	HA/盐水	10 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	1	5	52	NHP、VAS	④⑧
Huang 2011 ^[12]	200(100/100)	HA/盐水	20 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	1	5	25	WOMAC、VAS	①②③④⑥
Panza 2010 ^[13]	48(25/23)	HA/盐水	15 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	3	4	14	WOMAC、VAS	①②③④
Weegen 2014 ^[14]	186(93/93)	HA/盐水	15 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	3	—	24	WOMAC、VAS	①②③④⑧
Decaria 2012 ^[15]	30(15/15)	HA/盐水	20 mg·mL ⁻¹ 2.0 mL	3	—	24	WOMAC	①②③⑨

注:① WOMAC 骨关节炎疼痛指数;② WOMAC 骨关节炎僵硬指数;③ WOMAC 日常生活能力指数;④ 疼痛 VAS 评分;⑤ 关节活动范围;⑥ 患者总体评价或满意度;⑦ 肌肉紧张度;⑧ 50 m 步行试验;⑨ Lequesne 指数评分

表 2 纳入文献评价标准和结果

纳入研究	随机	分配隐藏	盲法 1 (患者与研究者)	盲法 2 评估者	结局数据 完整性	选择性报告 研究结果	其它偏倚来源
Petrella 2006 ^[7]	随机数列	密封包装	患者	是	完整	低风险	不清楚
Arden 2014 ^[8]	随机数列	密封信封	患者与研究者	是	完整	低风险	不清楚
Brandt 2001 ^[9]	不清楚	密封包装	患者与研究者	是	高风险	高风险	不清楚
Petrella 2002 ^[10]	计算机	不清楚	患者与研究者	是	高风险	不清楚	不清楚
Jørgense 2010 ^[11]	不清楚	密封包装	患者与研究者	是	完整	低风险	不清楚
Huang 2011 ^[12]	不清楚	高风险	患者与研究者	是	完整	低风险	不清楚
Panza 2010 ^[13]	不清楚	高风险	患者	是	完整	低风险	不清楚
Weegen 2014 ^[14]	随机数列	高风险	患者	是	完整	低风险	不清楚
Decaria 2012 ^[15]	随机数列	密封包装	患者	是	高风险	不清楚	不清楚

2.3.3 WOMAC 日常生活自理能力指数 7 篇 RCT^[8-10,12-15] 报告了 6 周 WOMAC 骨关节炎日常生活自理能力,6 篇 RCT^[7,9-10,13-15] 报告了 12 周 WOMAC 骨关节炎日常生活自理能力,4 篇 RCT^[9,12,14-15] 报告了 24 周 WOMAC 骨关节炎日常生活自理能力。固定效应 Meta 分析结果:6 周:MD = 0.30,95% CI: (- 0.82 ~ 1.41), P = 0.60; 随机效应 Meta 分析结果 12 周:MD = 0.41,95% CI: (- 2.20 ~ 3.02), P = 0.76;24 周:MD = 5.18,95% CI: (2.65 ~ 7.72), P < 0.0001,差异有统计学意义。可看出,关节腔内注射透明质酸(HA)治疗骨关节炎在中短期提升生活质量不明显,但长期生活自理能力改善优于对照组。见图 5。

2.3.4 50 m 步行试验 3 篇 RCT^[9-10,14] 报告了 6 周和 12 周 50 m 步行试验,固定效应 Meta 分析结果:6 周:MD = 1.16,95% CI: (- 2.11 ~ 4.44), P = 0.49;12 周:MD = 1.30,95% CI: (- 1.85 ~ 4.45), P = 0.42,差异无统计学意义。关节腔内注射透明质酸(HA)治疗骨关节炎 50 m 步行试验效果不明显。见图 6。

2.3.5 VAS 5 篇 RCT^[7,10,12-14] 报告了 6 周 VAS,6 篇 RCT^[7,10-14] 1 报告了 12 周 VAS,固定效应 Meta 分析结果:6 周:MD = - 0.09,95% CI: (- 0.62 ~ 0.44), P = 0.74;随机效应 Meta 分析结果:12 周:MD = 0.39,95% CI: (- 0.43 ~ 1.21), P = 0.35,差异无统计学意义。关节腔内注射透明质酸(HA)治疗骨关节炎 VAS 效果不明显。见图 7。

2.3.6 发表偏倚 本文系统评价以 WOMAC 疼痛、僵硬、日常生活能力 6 周为结局指标观察发表偏倚,其中、大部分研究在倒漏斗的中上部,呈不对称分布,存在一定的发表偏倚,其中,WOMAC 疼痛和日常生活能力不对称较明显,偏倚程度较大,见图 8。

3 讨论

3.1 纳入文献的方法学评价 本文共纳入 9 个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文章,观察组与对照组的基线特征均一致,具有可比性。9 篇^[7-15] RCT 均采用盲法,文献质量总体中等偏上水平,主要存在的问题有:(1)4 篇^[9,11-13] RCT,只提及“随机”两字,并未说明机体随机分配原则如随机

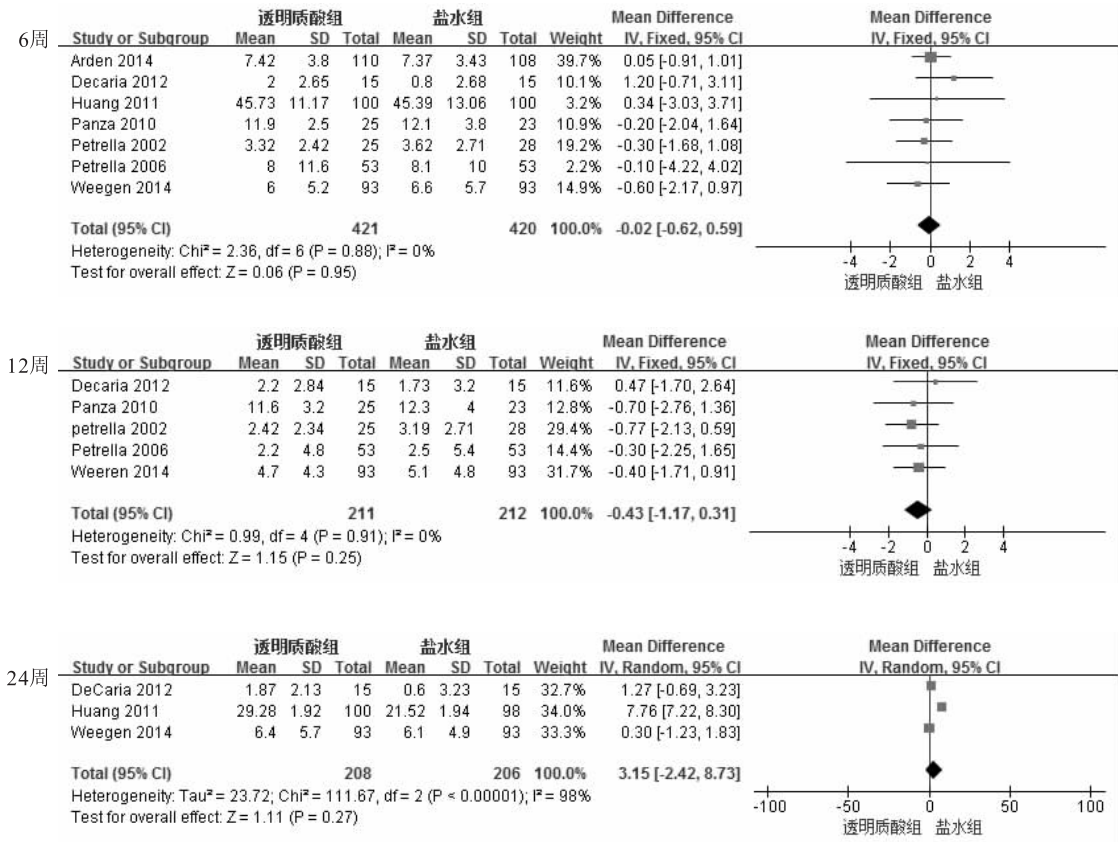


图3 透明质酸组与盐水组 WOMAC 疼痛(6、12、24 周) Meta 分析

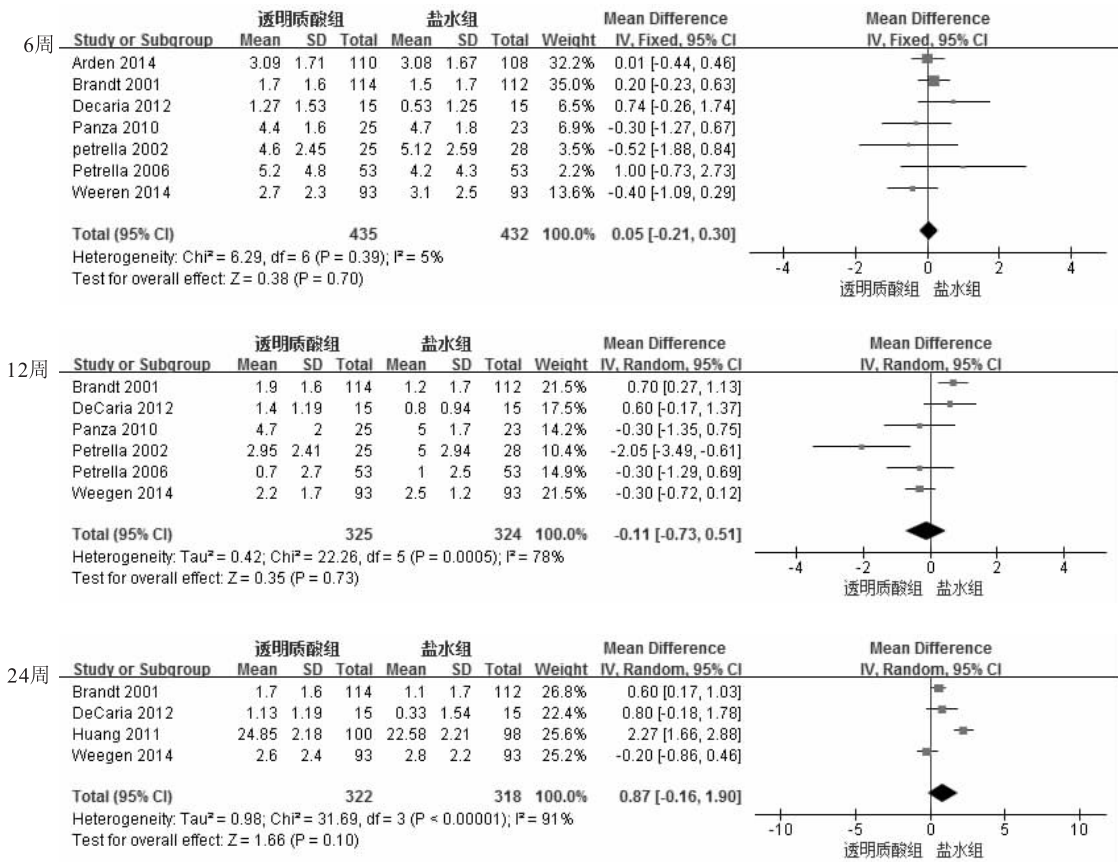


图4 透明质酸组与盐水组 WOMAC 僵硬(6、12、24 周) Meta 分析

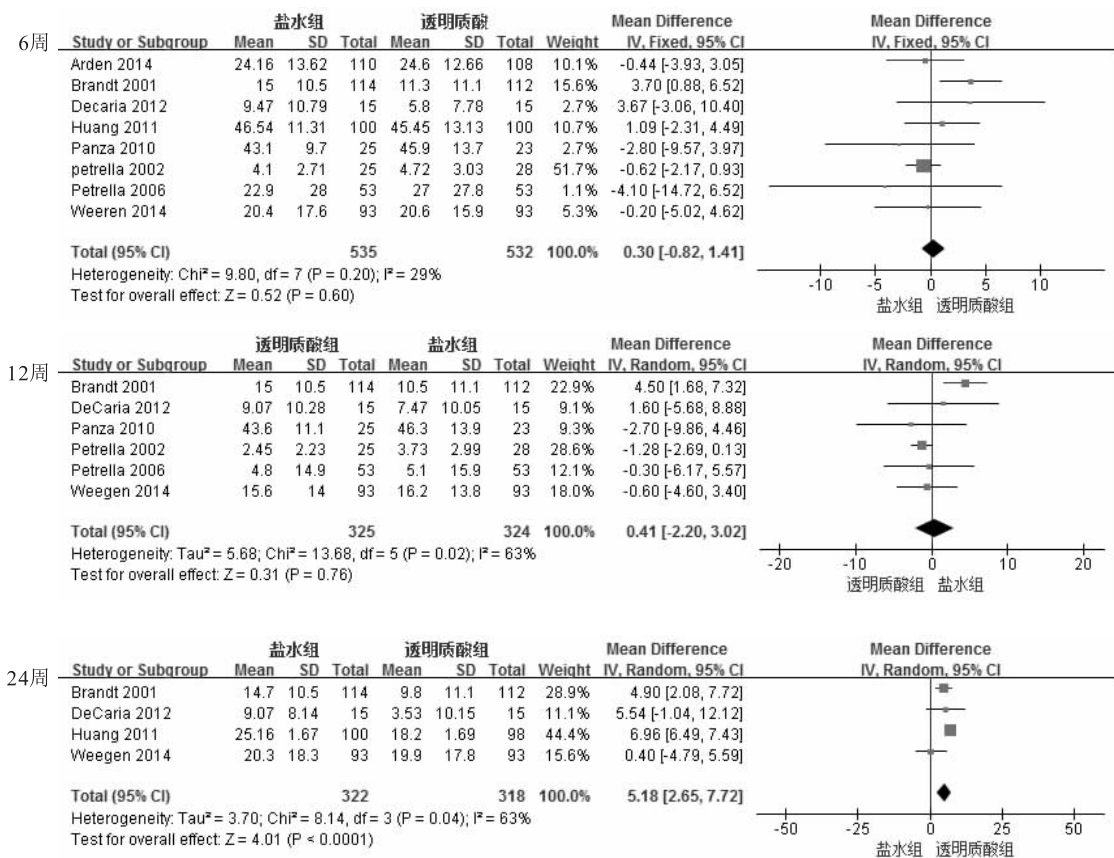


图5 透明质酸组与盐水组 WOMAC 日常生活能力(6、12、24周) Meta 分析

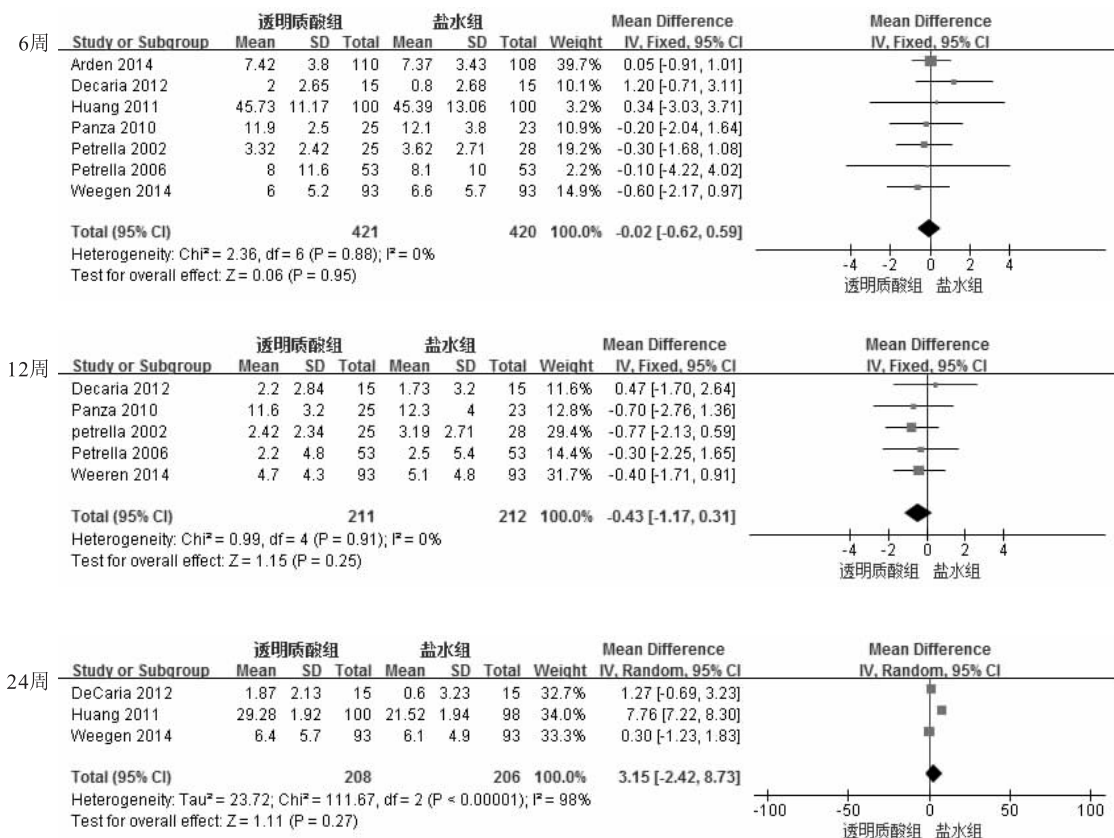


图6 透明质酸组与盐水组 50 m 步行试验(6、12周) Meta 分析

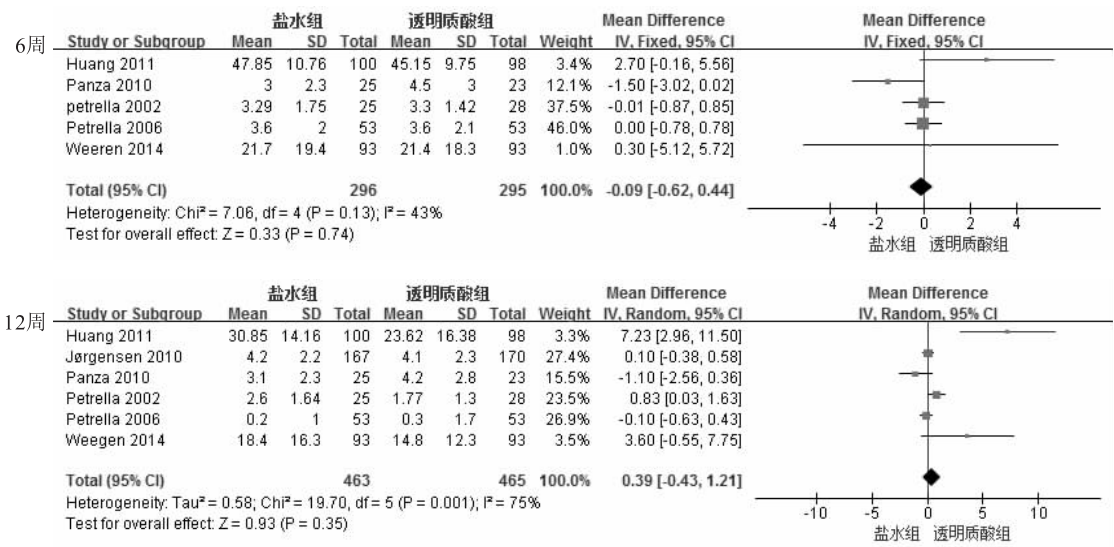


图7 透明质酸组与盐水组VAS评分(6、12周)Meta分析

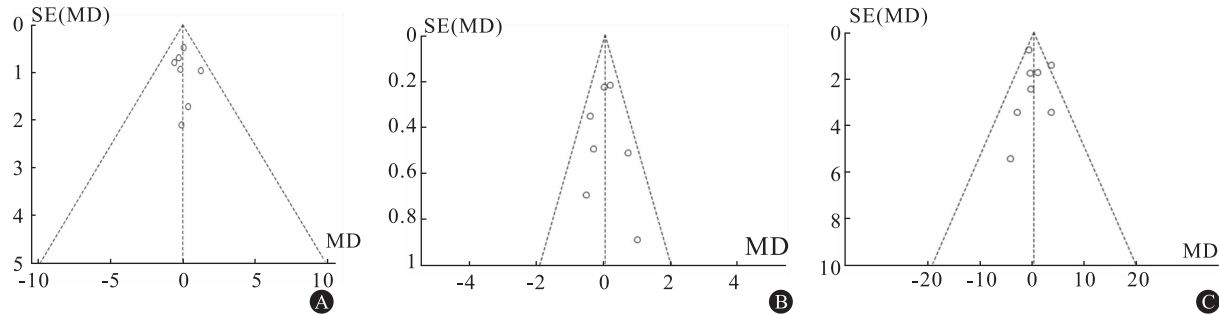


图8 以 WOMAC 6 周疼痛(8A)、僵硬(8B)、日常生活(8C)为结局指标的漏斗图

数列、计算机分配等方法;(2)4篇^[10,12-14]RCT未交代是否采用分配隐藏;(3)3篇^[9-10,15]RCT文未说明是否使用意向性分析,也没说明结果是否完整,有无样本丢失情况;(4)其他偏倚来源未解释清楚。

3.2 注射透明质酸临床意义 透明质酸是临床上预防和减缓关节腔内退行性改变常用的注射药物^[16],长期应用保守治疗骨关节炎,疗效确切^[17-19]。透明质酸能够减轻患者疼痛,并提高关节润滑程度,增强关节活动范围^[20-22],从而延缓关节软骨退行性变的进程。详细介绍作用机制如下:(1)缓解疼痛:透明质酸是关节组织重要的组成部分,主要作用时润滑关节软骨,减轻组织摩擦,关节腔内注射透明质酸,并维持正常的浓度和含量,起到稳定机械屏障、抗炎镇痛的作用^[23],此外,关节腔内具有功能效应透明质酸分子网,可保护关节腔内痛觉感受器,从而缓解疼痛^[24];(2)改善关节功能:关节腔内注射透明质酸,通过局部激素改善组织回流,减轻炎症反应,可改善关节腔内内源性透明质酸合成细胞周围的环境,为关节修复创造稳定适合的内环境^[25],促进关

节功能修复,减少关节僵硬;(3)提高生活质量:透明质酸对膝骨关节炎患者关节疼痛症状、关节僵硬程度有较好的疗效,能更加全面的提高患者生活质量,这与本研究结果一致。

本研究结果显示,关节腔内注射透明质酸在疼痛、僵硬、50 m 步行试验和 VAS 均差异无统计学意义,说明透明质酸在减轻疼痛、僵硬,提高短期日常生活自理能力治疗效果不明显,可能与做对照研究的安慰剂有关系。有研究发现,安慰剂用于关节腔内注射治疗,有较大的心理安慰效应,自身有效性可高达 60%^[26],所以与透明质酸治疗效果水平相差不大,因而差异无统计学意义。可能与样本量大小以及随访时间的设置有一定联系,需要在疼痛、僵硬程度以及中短期提升日常生活能力方面需要做深入研究。

3.3 局限性及展望 可能存在以下局限性:(1)各纳入研究透明质酸、剂量浓度、注射频率、给药时间、随访时间、测量工具、结局指标不完全相同,可能导致临床异质性增加;(2)漏斗图的分析结果显示本

Meta 分析存在发表偏倚;(3)存在语种差异,文献可能收录不全,不能纳入到 Meta 分析,部分结局指标可能存在发表偏倚;(4)受原始资料限制,患者的体质量、并发症、耐受力等无法进行对比。可能与样本量大小以及随访时间的设置有一定联系,该结论尚需增大样本量和设置随访时间进行研究论证。

4 展望

(1)不同剂量、生产地、注射浓度等都会对结局指标有影响,可以统一以上指标或者研究某一种透明质酸的安全性和有效性。(2)今后研究可行大样本多中心随机对照研究验证,随访时间基本一致来研究其效果,对关节腔内生物制剂的治疗。(3)可对结局指标所采用的调查工具行亚组分析。

参考文献

- [1] 王玉冰,庞子轩,张亮,等. 膝关节关节炎关节镜清理术预后影响因素及防治措施分析[J]. 安徽医药,2014,18(12):2343-2344.
- [2] O'HANLON CE, NEWBERRY SJ, BIITH M, et al. Hyaluronic acid injection therapy for osteoarthritis of the knee: concordant efficacy and conflicting serious adverse events in two systematic reviews[J]. Syst Rev,2016,5(1):186-197.
- [3] MCALINDON TE, BANNURU RR, SULLIVAN MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. IEEE Trans Aerosp Electron Syst, 2014, 22(3): 363-388.
- [4] DU SOUICH P. Comments on "OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis" [J]. Osteoarthritis Cartilage,2014,22(6):888-889.
- [5] WEICK JW, BAWA HS, DIRSCHL DR. Hyaluronic acid injections for treatment of advanced osteoarthritis of the knee: utilization and cost in a national population sample[J]. J Bone Joint Surg Am,2016,98(17):1429-1435.
- [6] MISKOWIEC K, GADEK A, JURECKA A, et al. Effectiveness and safety of intra-articular use of hyaluronic acid (suplasyn i-shot) in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Przegl Lek,2016,73(4):221-223.
- [7] PETRELLA RJ, PETRELLA M. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee[J]. J Rheumatol,2006,33(5):951-956.
- [8] ARDEN NK, KERMARK C, ANDERSSON M, et al. A randomized saline-controlled trial of NASHA hyaluronic acid for knee osteoarthritis[J]. Current Curr Med Res Opin,2014,30(2):279-286.
- [9] BRANDT KD, BLOCK JA, MICHALSKI JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001 (385):130-143.
- [10] PETRELLA RJ, DISILVESTRO MD, HILDEBRAND C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Arch Intern Med, 2002,162(3):292-298.
- [11] JORGENSEN A, STENGAARD-PEDERSEN K, SIMONSEN O, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year[J]. Ann Rheum Dis,2010,69(6):1097-1102.
- [12] HUANG TL, CHANG CC, LEE CH, et al. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population[J]. BMC Musculoskeletal Disord,2011, 12: 221-229.
- [13] KUL-PANZAE, BERKER N. IS hyaluronate sodium effective in the management of knee osteoarthritis? A placebo-controlled double-blind study[J]. Minerva Med,2010,101(2):63-72.
- [14] van der WEEGEN W, WULLEMS JA, BOS E, et al. No difference between intra-articular injection of hyaluronic acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial[J]. J Arthroplasty,2015, 30(5):754-757.
- [15] DECARIA JE, MONTERO-ODASSO M, WOLFE D, et al. The effect of intra-articular hyaluronic acid treatment on gait velocity in older knee osteoarthritis patients: a randomized, controlled study [J]. Arch Gerontol Geriatr,2012,55(2):310-315.
- [16] 杨骁,周建林,彭昊. 透明质酸治疗膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. 安徽医药,2016,20(2):209-213.
- [17] CHEN WH, LO WC, HSU WC, et al. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy[J]. Biomaterials, 2014,35(36):9599-9607.
- [18] CHEN WH, LIN CM, HUANG CF, et al. Functional recovery in osteoarthritic chondrocytes through hyaluronic acid and platelet-rich plasma-inhibited infrapatellar fat pad adipocytes [J]. Am J Sports Med,2016,44(10):2696-2705.
- [19] NELSON FR, ZVIRBULIS RA, ZONCA B, et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc?) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses [J]. Rheumatol Int,2015,35(1):43-52.
- [20] REID MC. Viscosupplementation for osteoarthritis: a primer for primary care physicians[J]. Adv Ther,2013,30(11):967-986.
- [21] OZLEM NISBET H, OZAK A, YARDIMCI C, et al. Evaluation of bee venom and hyaluronic acid in the intra-articular treatment of osteoarthritis in an experimental rabbit model [J]. Res Vet Sci, 2012,93(1):488-493.
- [22] ZHANG FJ, GAO SG, CHENG L, et al. The effect of hyaluronic acid on osteopontin and CD44 mRNA of fibroblast-like synovio-cytes in patients with osteoarthritis of the knee[J]. Rheumatol Int, 2013,33(1):79-83.
- [23] YU FF, XIA CT, FANG H, et al. Evaluation of the therapeutic effect of treatment with intra-articular hyaluronic acid in knees for Kashin-Beck disease: a meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage [J], 2014,22(6):718-725.
- [24] 吴俊,潘锁花,王莉芹,等. 关节腔内注射生物制剂修复膝关节骨性关节炎:对关节软骨及功能的影响[J]. 中国组织工程研究,2015,19(34):5566-5571.
- [25] SINUSAS K. Osteoarthritis:diagnosis and treatment. Am fam physician [J],2012,85(1):49-56.
- [26] CLEGG DO, REDA DJ, HARRIS CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis[J]. N Engl J Med,2006,354:795-808.

(收稿日期:2017-3-27,修回日期:2018-3-19)