

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

吴俊, 潘锁花, 王莉芹, 李莹(解放军南京军区南京总医院骨科, 江苏省南京市 210001)

文章亮点:

- 1 在膝关节骨性关节炎患者的关节腔内注射高浓度、高黏弹性、高分子量的透明质酸, 可有效缓解关节腔内的炎症反应过程, 发挥生理活性作用, 促进软骨愈合及再生, 促进膜内骨化和软骨固化, 实现缓解疼痛、保护关节功能的重要作用。
- 2 复方倍他米松为复方制剂, 其组分为二丙酸倍他米松及倍他米松磷酸钠, 将其应用于膝关节骨性关节炎的腔内治疗, 主要目的是发挥其作为缓释型糖皮质激素的抗炎作用, 减轻关节内的炎症反应、降低基质金属蛋白酶的细胞外基质分解代谢作用。
- 3 试验观察透明质酸与复方倍他米松联合关节腔内注射治疗中期膝关节骨性关节炎的临床疗效及对关节功能的保护效果, 发现膝关节骨性关节炎腔内生物制剂联合注射治疗可降低炎症反应, 减轻疼痛, 营养关节软骨, 提高关节功能。

关键词:

生物材料; 软骨生物材料; 透明质酸; 复方倍他米松; 膝关节; 骨性关节炎; 关节腔内注射; 临床疗效

主题词:

透明质酸; 倍他米松; 骨关节炎, 膝

摘要

背景: 采用透明质酸或复方倍他米松治疗膝关节骨性关节炎, 均能减轻关节内的炎症反应, 缓解疼痛, 保护膝关节功能。

目的: 观察透明质酸与复方倍他米松联合关节腔内注射治疗中期膝关节骨性关节炎的临床疗效及对关节功能的保护效果。

方法: 纳入II、III期膝关节骨性关节炎患者100例, 采用随机数字表法均分为2组治疗, 对照组膝关节腔内注射透明质酸溶液2 mL, 试验组膝关节腔内注射透明质酸2 mL+复方倍他米松1 mL的混合液, 1次/周, 连续5周完成治疗。对比治疗前后的膝关节目测类比评分、Lysholm膝关节评分及静脉血沉指标。

结果与结论: 两组治疗后1, 3, 6个月的膝关节目测类比评分、Lysholm膝关节评分及静脉血沉均较治疗前明显改善($P < 0.05$)。试验组治疗后1, 3, 6个月的膝关节目测类比评分、Lysholm膝关节评分及静脉血沉均优于对照组($P < 0.05$), 两组均未发生严重的全身不良反应。表明针对中期膝关节骨性关节炎患者, 透明质酸与复方倍他米松联合关节腔内注射可降低炎症反应, 减轻疼痛, 营养关节软骨, 提高关节功能。

吴俊, 潘锁花, 王莉芹, 李莹. 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.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.34.029

Intra-articular injection of biological agents for treatment of osteoarthritis: effects on the articular cartilage and its function

Wu Jun, Pan Suo-hua, Wang Li-qin, Li Ying (Department of Orthopedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Hyaluronic acid or compound betamethasone for treatment of knee osteoarthritis can reduce inflammatory reactions in the joints, relieve pain, and protect the function of the knee joint.

OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy of intra-articular injection of hyaluronic acid combined with compound betamethasone on middle-stage knee osteoarthritis as well as protective effect on joint function.

METHODS: A total of 100 patients with II, III knee osteoarthritis were randomly divided into two groups: intra-articular injection of hyaluronic acid (2 mL) as control group and intra-articular injection of hyaluronic acid (2 mL) combined with compound betamethasone (1 mL) as testing group. The intra-articular injection was carried out once a week, totally for consecutive 5 weeks. Visual analog scale score, Lysholm knee joint score and erythrocyte sedimentation rate were compared between two groups before and after treatment.

RESULTS AND CONCLUSION: After treatment, the visual analog scale score, Lysholm knee joint score and erythrocyte sedimentation rate were improved significantly in the two groups as compared with those before treatment ($P < 0.05$); in addition, these parameters were all better in the testing group than the control group ($P < 0.05$). No systemic adverse reactions occurred in the two groups. These findings indicate that the intra-articular injection of hyaluronic acid combined with compound betamethasone can reduce inflammatory reactions, relieve

吴俊, 女, 1973年生, 安徽省金寨县人, 汉族, 主管护师, 主要从事骨科伤口处理及骨科门诊治疗研究。

通讯作者: 李莹, 主管护师, 解放军南京军区南京总医院骨科, 江苏省南京市 210001

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)34-05566-06

稿件接受: 2015-05-30

http://www.crter.org

Wu Jun, Nurse in charge, Department of Orthopedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Li Ying, Nurse in charge, Department of Orthopedics, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210001, Jiangsu Province, China

Accepted: 2015-05-30

pain, and improve joint function.

Subject headings: Hyaluronic Acid; Betamethasone; Osteoarthritis, Knee

Wu J, Pan SH, Wang LQ, Li Y. Intra-articular injection of biological agents for treatment of osteoarthritis: effects on the articular cartilage and its function. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(34):5566-5571.

0 引言 Introduction

由于早期膝关节骨性关节炎症状较轻, 影像学提示不典型, 不易引起人们的重视。但部分人群病情进展迅速, 预后不佳, 当出现明显的疼痛及关节功能障碍时, 已造成了膝关节结构的破坏, 此时采用保守治疗多不能逆转或者控制局部病变扩散化趋势, 在中远期病变患者中多采取关节置换方法进行治疗^[1-5]。目前临床上治疗骨性关节炎的基础治疗是采用非类固醇类抗炎药物处理, 部分学者支持采用关节腔内注射生物活性药物进行干预性治疗。膝关节骨性关节炎是一种多因素引起的膝关节软骨受损或破坏及滑膜继发性炎症反应改变的疾病, 在局部病理机制中重要的一个环节是关节软骨细胞不能生成有效剂量的透明质酸, 同时不能促进短链蛋白多糖聚合物从胶原网状结构中逸出, 后续出现软骨失去弹性、软骨基质软化, 导致其生物学活性丧失, 诸如软骨硬化、囊性变、骨赘形成, 患者出现关节疼痛、肿胀、活动受限, 后期表现为关节畸形和功能丧失^[6-10]。

透明质酸又名玻璃酸钠, 是乙酰氨基己糖和葡萄糖醛酸构成的双糖单位聚合黏多糖, 是人体正常关节滑液中的主要成分, 也是构成关节软骨基质的重要成分之一。将外源性透明质酸注射到膝关节的关节腔内, 可以起到润滑作用, 减少组织间的摩擦, 发挥一定的弹性作用, 缓冲应力对关节软骨的作用, 补充内源性关节液的生理学作用。在膝关节骨性关节炎患者的关节腔内注射高浓度、高黏弹性、高分子量的透明质酸, 可有效缓解关节腔内的炎症反应过程, 发挥生理活性作用, 促进软骨愈合及再生, 促进膜内骨化和软骨固化, 实现缓解疼痛、保护关节功能的重要作用^[11-13]。

复方倍他米松为复方制剂, 其组分为二丙酸倍他米松及倍他米松磷酸钠, 每支含二丙酸倍他米松按倍他米松计为5 mg和倍他米松磷酸钠按倍他米松计为2 mg, 并含有灭菌缓冲剂和防腐剂^[14-15]; 非活性成分包括二水磷酸氢二钠、氯化钠, 依地酸二钠、吐温80、苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇3350及注射用水, 其规格1 mL内为: 二丙酸倍他米松(以倍他米松计)5 mg与倍他米松磷酸钠(以倍他米松计)2 mg。将其应用于膝关节骨性关节炎的腔内治疗, 主要目的是发挥其作为缓释型糖皮质激素的抗炎作用, 减轻关节内的炎症反应、降低基质金属蛋白酶的细胞外基质分解代谢作用。

将上述两种生物制剂进行混合关节腔内注射, 主要目的是针对中期以前的膝关节骨性关节炎患者进行关节腔内局部生物活性药物干预, 在保护关节软骨的同时抑制炎症反应过程, 实现下调骨性关节炎进程速度的目的。本研究对联合注射和单一药物注射进行对比研究, 对关节腔内注

射药物方案进行优选和比较。

1 对象和方法 Subjects and methods

设计: 前瞻设计, 随机分组对照研究。

时间及地点: 于2014年1至12月在解放军南京军区南京总医院骨科门诊完成。

对象: 纳入2014年1至6月解放军南京军区南京总医院骨科门诊确诊为膝关节骨性关节炎的患者共100例, 采用随机数字方法, 分别纳入至对照组(透明质酸关节腔注射)和试验组(透明质酸联合复方倍他米松注射), 每组50例。所有入组患者经过膝关节X射线确诊为膝关节骨性关节炎病程为II、III期患者。对于入组患者若为双膝骨性关节炎患者, 各种评分指数采取双膝平均值代入统计分析研究。

膝关节骨性关节炎分期标准: ① I期: 关节炎的发生前期, 关节在活动后稍有不适, 活动增加后伴有关节疼痛及肿胀, 在X射线及MRI检查上看不到明显软骨损害迹象。② II期: 关节炎改变的早期, 活动多后有明显疼痛, 休息后减轻, X射线观察改变较少, 只有MRI可见软骨轻度损害, 同位素检查破坏关节可见凝聚现象。③ III期: 骨关节炎的进展期, 骨软骨进一步损害, 造成关节畸形, 功能部分丧失, X射线可见关节间隙变窄, 关节周围骨的囊性变, 有时有游离体出现。④ IV期: 骨关节炎的晚期, 骨增生、软骨剥脱严重, 关节功能完全丧失, 关节畸形明显, X射线示关节间隙变窄, 增生严重, 关节变得粗大, 甚至造成骨塌陷。选择改变早期和进展期的患者进行关节腔穿刺治疗具有一定的意义, 对于IV期患者本研究组医师意见还是选择行手术治疗为优先。

纳入标准: ①经过2名医师确诊为膝关节骨性关节炎者。②经过医师和治疗护士共同确认为膝关节骨性关节炎II、III期病程患者。③排除基础的严重心、脑血管疾病患者, 可以接受门诊关节腔穿刺治疗的患者。④患者对治疗方案知情同意, 并经过医院伦理委员会批准同意。

排除标准: ①类风湿关节炎、强直性脊柱炎及其他免疫系统疾病所致关节病变患者。②不能接受门诊膝关节穿刺治疗患者。③有神经系统疾病患者。④合并严重的基础疾病, 譬如糖尿病、高血压及心脑血管疾病患者。

材料: ①透明质酸: 为山东福瑞达医药集团公司生产的施沛特玻璃酸钠注射液, 主要成分为玻璃酸钠, 辅料含氯化钠, 磷酸氢二钠, 磷酸二氢钠。玻璃酸钠是广泛存在于人体内的生理活性物质, 是一个由葡萄糖醛酸和乙酰氨基己糖组成双糖单位聚合而成的一种黏多糖。②复方倍他米松注射液: 由上海先灵葆雅制药有限公司生产, 商品名为得宝松注

射剂, 为复方制剂, 其组分为二丙酸倍他米松及倍他米松磷酸钠。每支含二丙酸倍他米松按倍他米松计为5 mg和倍他米松磷酸钠按倍他米松计为2 mg, 并含有灭菌缓冲剂和防腐剂。非活性成分包括二水磷酸氢二钠、氯化钠, 依地酸二钠、吐温80、苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇3350及注射用水。

方法: 所有患者均采用基础口服非类固醇消炎镇痛药物治疗, 本研究中常规口服辉瑞公司生产的塞来昔布0.2 g, 2次/d。根据患者的具体情况选择合适的注射入路, 将注射器刺入关节腔内, 先做回抽处理, 若有关节积液必须抽取干净后, 再注射强内生物制剂治疗, 对照组单纯注射透明质酸2 mL, 试验组注射透明质酸2 mL+复方倍他米松1 mL的混合液, 拔针后用敷料贴敷穿刺针眼处理, 嘱患者24 h内保持针眼清洁干燥。让患者反复屈伸膝关节数次, 以利于生物制剂均匀分布在关节间隙中。治疗1次/周, 连续治疗5周。

主要观察指标: 于治疗前、治疗后1个月、治疗后3个月、治疗后6个月对患者进行门诊随访, 主要评估膝关节日测类比分、Lysholm膝关节评分及静脉血沉指标, 同时记录治疗过程中的不良事件, 譬如注射部位的肿胀、皮疹、胃肠道不适、头晕、过敏、休克等。

目测类比分: 该法比较灵敏, 有可比性。具体做法是: 在纸上面划一条10 cm的横线, 横线的一端为0, 表示无痛; 另一端为10, 表示剧痛; 中间部分表示不同程度的疼痛。让患者根据自我感觉在横线上划一记号, 表示疼痛的程度。

Lysholm膝关节评分: Lysholm膝关节评分标准由Lysholm、Gillquist于1982年创办。Lysholm评分的可靠性、有效性和敏感性已被国际文献所证实。Lysholm膝关节评分系统由疼痛、不安定度、闭锁感、肿胀度、跛行、楼梯攀爬、蹲姿、使用支撑物8项问题组成, 分值为0-100分。积分95分以上为优秀, 94-85分为良好, 84-65分为尚可, 小于65分为差。

统计学分析: 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料采用例数(n)表示。计量资料组间的比较采用两样本t检验, 或重复测量设计的方差分析及单个时间点的比较采用两样本t检验。计数资料组间的比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 100例患者均完成6个月随访, 进入结果分析。

2.2 随机分组流程图 见图1。

2.3 两组基线资料比较 两组基线资料比较差异无显著性意义, 具有可比性, 见表1。

2.4 两组膝关节日测类比分 分析与治疗前比较, 两组

患者治疗后的疼痛指数明显下降并能有效维持(表2), 两组之间比较趋势图可见试验组更具有优势(图2)。

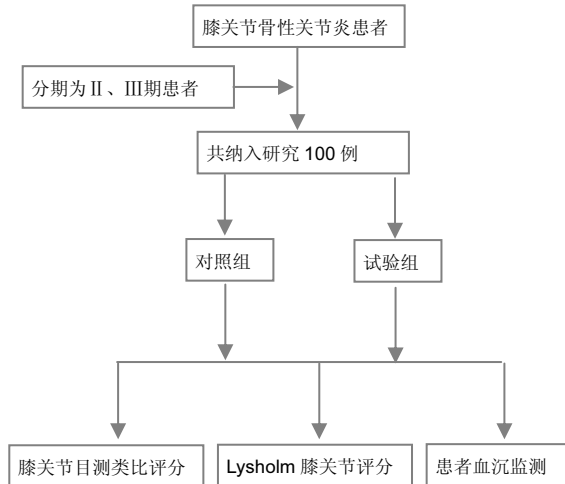


图1 研究流程图

Figure 1 Experimental flowchart

表1 两组患者基线资料

Table 1 Baseline data of patients in the two groups

组别	男/女(n)	单侧/双侧(n)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	体质指数($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)
对照组	25/25	45/5	64.5±6.4	28.2±1.8
试验组	27/23	44/6	63.8±7.2	27.9±1.9
χ^2/t	0.208	0.105	0.514	0.811
P	0.648	0.745	0.609	0.420

表2 两组治疗前后膝关节日测类比评分的比较 ($\bar{x}\pm s$, n=50, 分)

Table 2 Comparison of visual analog scale scores between two groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月	F	P
对照组	7.3±1.5	3.1±1.2	2.7±1.1	2.5±1.2	75.685	<0.001
试验组	7.2±1.7	2.5±0.9	2.2±0.7	2.1±0.6	89.447	<0.001
t	0.312	2.828	2.712	2.108		
P	0.756	0.006	0.008	0.038		

表注: 主效应: $F_{组别}=11.75, P=0.001$; $F_{时间}=414.700, P < 0.001$; 交互效应: $F_{组别\times时间}=0.857, P=0.464$ 。

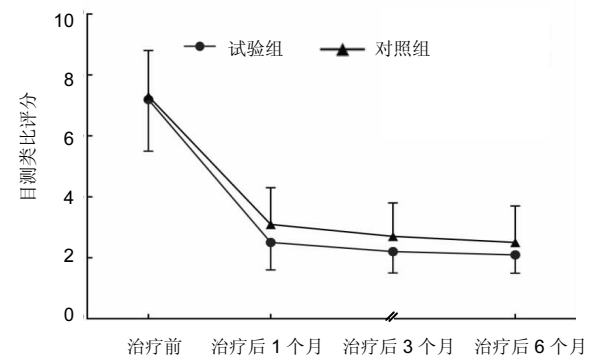


图2 两组治疗前后的目测类比评分趋势图

Figure 2 Tendency chart of visual analog scale scores in the two groups before and after treatment

2.5 两组 Lysholm 膝关节评分分析 与治疗前比较, 两组患者治疗后的 Lysholm 膝关节评分明显改善并能有效维持(表 3), 两组之间比较趋势图可见联合治疗组更具有优势(图 3)。

2.6 两组患者静脉血沉指标分析 与治疗前比较, 两组患者治疗后的血沉明显下降并能有效维持(表 4), 两组之间比较趋势图可见联合治疗组更具有优势(图 4)。

2.7 不良事件 在治疗过程中, 所有患者均未发生严重的全身不良反应事件, 对照组有 2 例出现关节注射部位肿痛不适, 患者休息后二三天自行缓解。两组间不良反应发生率比较差异无显著性意义($\chi^2=2.041, P=0.495$)。

表 3 两组治疗前后 Lysholm 膝关节评分的比较 ($\bar{x}\pm s, n=50$, 分)
Table 3 Comparison of Lysholm scores between two groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	F	P
对照组	56.2±11.3	80.3±7.8	83.4±5.8	83.7±7.1	45.763	< 0.001
试验组	58.1±10.5	88.5±5.8	89.3±6.2	89.7±5.7	49.236	< 0.001
t	0.871	5.965	4.914	4.660		
P	0.386	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

表注: 主效应: $F_{组别}=49.650, P<0.001$; $F_{时间}=338.900, P<0.001$; 交互效应: $F_{组别\times时间}=2.826, P=0.039$ 。

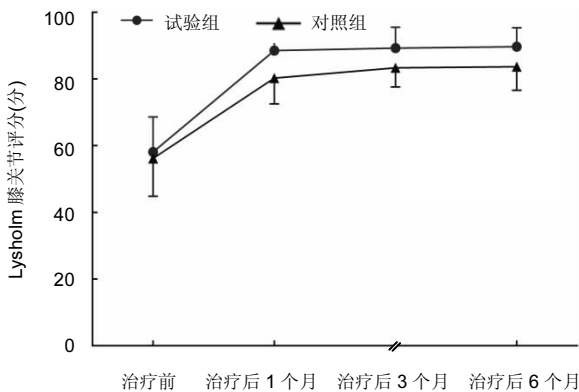


图 3 两组治疗前后膝关节 Lysholm 膝关节评分趋势图
Figure 3 Tendency chart of Lysholm scores in the two groups before and after treatment

表 4 两组患者治疗前后血沉监测 ($\bar{x}\pm s, n=50$, mm/h)
Table 4 Blood sedimentation monitoring in the two groups before and after treatment

组别	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	F	P
对照组	65.2±12.8	35.4±9.7	33.8±11.7	31.9±8.3	81.106	< 0.001
试验组	63.8±10.2	28.6±11.3	26.8±8.5	27.4±7.8	105.824	< 0.001
t	0.605	3.229	3.423	2.794		
P	0.547	0.002	0.001	0.006		

表注: 主效应: $F_{组别}=23.420, P<0.001$; $F_{时间}=277.500, P<0.001$; 交互效应: $F_{组别\times时间}=1.644, P=0.179$ 。

3 讨论 Discussion

骨性关节炎主要累及髌、膝关节, 引起老年人群的慢

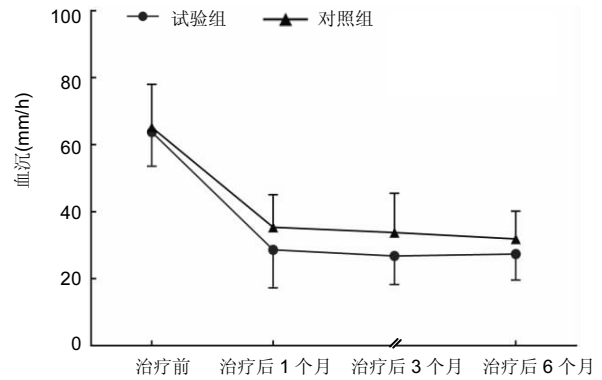


图 4 两组患者治疗前后的血沉趋势图
Figure 4 Tendency chart of erythrocyte sedimentation rate in the two groups before and after treatment

性进行性残疾, 关节软骨退变与体质量、遗传、代谢、基因、环境等多种因素密切相关。早期的关节退变主要发生在关节软骨, 继而累及软骨下骨、滑膜组织, 最终因为关节囊的纤维变性、软骨坏死、骨赘增生等, 导致关节畸形、关节功能障碍等发生。透明质酸又名玻璃酸钠, 是构成关节软骨基质和滑液最重要的组成成分, 主要功能是对关节软骨进行润滑, 减轻组织间摩擦及营养软骨的作用。正常含量和浓度的透明质酸钠可以起稳定关节机械屏障、抗炎镇痛、调节关节滑膜细胞反应等多种生理作用^[16-21]。病理机制研究表明, 当发生膝关节骨性关节炎时, 滑膜合成玻璃酸钠功能下降, 滑液中玻璃酸钠的浓度明显下降, 滑液的润滑作用、关节机械应力承载等功能明显下降, 导致关节软骨易受到力学损伤和破坏, 继而诱发骨赘形成, 逐渐由进展期骨性关节炎发展为终末期骨性关节炎。如果在进展期以前即骨性关节炎 II、III 期进行外源性的玻璃酸钠(透明质酸钠)治疗, 将膝关节内的玻璃酸钠浓度恢复至正常, 抑制炎性递质的释放和扩散, 清除炎性递质和组织代谢产物, 有利于改善关节内环境, 减少关节软骨之间的摩擦应力刺激。合适浓度的关节滑液在力学作用下转化为弹性体, 可有效缓冲关节压力作用, 促进关节软骨损伤的修复重建和再生及营养代谢, 阻断关节骨性关节炎的局部病变级联放大和恶性循环, 延迟骨性关节炎发展至终末期。关节间隙软骨表面有效浓度的玻璃酸钠可以维持软骨的完整性, 并且可屏障细菌、毒素及免疫复合物扩散^[22-27]。关节液内具有功能效应的玻璃酸钠分子网, 可有效保护关节腔内的痛觉感受器、缓解关节疼痛, 改善关节腔内内源性玻璃酸钠合成细胞周围的环境, 促进关节功能修复。由于外源性玻璃酸钠具有可靠的生物相容性, 可以在体内完成代谢, 无毒、无趋化作用, 安全性高, 不良事件发生率低, 是一种理想的关节腔内注射生物制剂^[28-32]。

复方倍他米松是一种复合激素制剂, 是集长效、速效、强力抗炎作用于一体的局部使用糖皮质激素。关节腔内注射复方倍他米松后, 可有效缓解局部损伤组织的充血, 减轻水肿, 发挥抗炎作用, 避免后期出现关节腔内的局部粘

连;并且该局部长效激素的使用,可在较长时间内稳定的发挥作用,降低因局部穿刺增加的潜在感染风险。关节腔内局部长效激素的使用,可阻止炎性递质的产生和炎症反应的级联扩大效应,防止骨性关节炎造成的关节结构的进行性破坏,在治疗过程中也可以缓解疼痛并改善关节功能^[33-35]。复方倍他米松作为一种微晶体结构,具有良好的吸收性,明显降低注射过程中的不适感,并且可以减轻因为关节局部注射生物制剂造成的局部不良反应,在本研究中得以体现。总体说来,本研究中提示试验组患者的依从性和治疗效果更优。

通过本研究可以说明,对于膝关节骨性关节炎Ⅱ、Ⅲ期患者,采取关节腔内生物制剂注射是一种有效的治疗方法,可使患者获得直接的局部改善。在本研究中,联合注射生物制剂方法可在提高关节局部有效润滑液玻璃酸钠浓度的同时,通过局部激素使用改善组织回流,减轻炎症反应及代谢产物的生物学作用,改善关节内环境和滑膜炎病情,为玻璃酸钠修复重建关节软骨提供一定的内环境条件^[36-40]。与对照组比较,试验组膝关节疼痛目测类比分、Lysholm膝关节评分及静脉血沉都具有明显优势并能长期维持。因此对于非终末期的骨性关节炎患者,尤其是下肢负重大关节膝关节的骨性关节炎治疗中,采取局部关节腔内生物制剂的联合治疗具有良好的临床疗效。

对于关节腔连续注射透明质酸混合复方倍他米松治疗操作需要注意的是,不要在同一个位置进行多次注射,建议选择内、外侧膝关节间隙的不同注射点,这样可以获得药物在整个关节腔内的均匀分布,也避免局部多次侵袭形成的瘢痕化或者感染风险。值得注意的是,对于操作过程必须采用严格的无菌操作,穿刺前需要彻底地抽吸干净关节腔内的炎性积液,必要时采用无菌手套保护下局部挤压的方法,穿刺注射药物后对于穿刺点注意予以保护。对于5次连续的关节腔内注射操作,注意操作的位置、穿刺前的积液处理、穿刺操作的关节腔内定位及操作前后的无菌处理,就能有效提高治疗效果,降低术后操作造成的感染风险。

对于关节腔内生物制剂的联合治疗,尚需要大样本、多中心的随机对照试验进行长期的验证,本研究提供了临床上关节腔局部注射生物制剂的治疗选择方案,并且通过对比研究分析了治疗的有效性,但两种药物如何配比及选择合适时机需要进一步的分析和探讨。

作者贡献: 第一作者及通讯作者参与设计课题,通讯作者指导下完成,所有作者完成实验的执行、随访及量表的填写,第一作者完成统计并成文,通讯作者参与成文。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 参与试验的患者自愿参与,对试验过程完全知情同意,在充分了解治疗方案的前提下签署“知情同意书”,干预及治疗方案获得医院伦理委员会批准。

学术术语: 透明质酸-又名玻璃酸钠,是乙酰氨基己糖和葡萄

醛构成的双糖单位聚合黏多糖,是人体正常关节滑液中的主要成分,也是构成关节软骨基质的重要成分之一。将外源性透明质酸注射到膝关节的关节腔内,可以起到润滑作用,减少组织间的摩擦,发挥一定的弹性作用,缓冲应力对关节软骨的作用,补充内源性关节液的生理学作用。

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] Young H,Hirsh J,Hammerberg EM,et al.Dental disease and periprosthetic joint infection.J Bone Joint Surg Am.2014;96(2): 162-168.
- [2] Rodriguez-Merchan EC.Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Other Drugs in the Knee Joint.HSS J.2013;9(2): 180-182.
- [3] Conteduca F,Iorio R,Mazza D,et al.Patient-specific instruments in total knee arthroplasty.Int Orthop.2014 ;38(2): 259-265.
- [4] Buchbinder R,Richards B,Harris I.Knee osteoarthritis and role for surgical intervention: lessons learned from randomized clinical trials and population-based cohorts.Curr Opin Rheumatol.2014;26(2):138-144.
- [5] Hochfelder J, Fetto J. Phialophora verrucosa as a cause of deep infection following total knee arthroplasty.Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2013;42(11):515-518.
- [6] Ollivier M,Abdel MP, Parratte S,et al. Lateral unicondylar knee arthroplasty (UKA): contemporary indications, surgical technique, and results.Int Orthop.2014;38(2): 449-455.
- [7] Shengelia R,Parker SJ,Ballin M,et al.Complementary therapies for osteoarthritis: are they effective?Pain Manag Nurs.2013;14(4):e274-288.
- [8] Dowsey MM,Choong PF.The utility of outcome measures in total knee replacement surgery.Int J Rheumatol.2013;2013: 506518.
- [9] Lim YZ,Wang Y,Wluka AE,et al.Association of obesity and systemic factors with bone marrow lesions at the knee: a systematic review.Semin Arthritis Rheum.2014;43(5): 600-612.
- [10] Chang KV,Hung CY,Aliwarga F,et al.Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis.Arch Phys Med Rehabil.2014; 95(3):562-575.
- [11] Tietze DC,Geissler K,Borchers J.The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis:a systematic review. Phys Sportsmed.2014;42(2):27-37.
- [12] Chandra R,Mahajan S.Role of viscosupplementation in osteo-arthritis of knee joint.J Indian Med Assoc.2013;111(5): 337-340,342.
- [13] Rivera F. Can viscosupplementation be used in the hip? An Italian perspective. Orthopedics. 2014;37(1):48-55.
- [14] Segaert S,Duvold LB.Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis.J Dermatolog Treat.2006;17(6): 327-337.
- [15] van de Kerkhof P,de Peuter R,Ryttov J,et al.Mixed treatment comparison of a two-compound formulation (TCF) product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate with other topical treatments in psoriasis vulgaris. Curr Med Res Opin. 2011;27(1):225-238.

- [16] Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(5):635-649.
- [17] Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Other Drugs in the Knee Joint. *HSS J.* 2013;9(2):180-182.
- [18] 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.* 2014;22(6):718-725.
- [19] Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, et al. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(11 Suppl 3):S108-21
- [20] Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014;5(3):351-361.
- [21] Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3):562-575.
- [22] Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy.* 2013;29(12):2037-2048.
- [23] Demange MK, Sisto M, Rodeo S. Future trends for unicompartmental arthritis of the knee: injectables & stem cells. *Clin Sports Med.* 2014;33(1):161-174.
- [24] Dold AP, Zywił MG, Taylor DW, et al. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clin J Sport Med.* 2014;24(1):31-43.
- [25] Ray TR. Using viscosupplementation to treat knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed.* 2013;41(4):16-24.
- [26] Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):593-599.
- [27] Reid MC. Viscosupplementation for osteoarthritis: a primer for primary care physicians. *Adv Ther.* 2013;30(11):967-986.
- [28] Roque V, Agre M, Barroso J, et al. Managing knee osteoarthritis: efficacy of hyaluronic acid injections. *Acta Reumatol Port.* 2013;38(3):154-161.
- [29] Edouard P, Rannou F, Coudeyre E. Animal evidence for hyaluronic acid efficacy in knee trauma injuries. Review of animal-model studies. *Phys Ther Sport.* 2013;14(2):116-123.
- [30] Axe JM, Snyder-Mackler L, Axe MJ. The role of viscosupplementation. *Sports Med Arthrosc.* 2013;21(1):18-22.
- [31] Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, et al. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *Bio Drugs.* 2012;26(4):257-268.
- [32] Cheng OT, Souzdalnitcki D, Vrooman B, et al. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med.* 2012;13(6):740-753.
- [33] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD005328.
- [34] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005328.
- [35] de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, et al. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD007261.
- [36] Colen S, Haverkamp D, Mulier M, et al. Hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis in all joints except the knee: what is the current evidence? *BioDrugs.* 2012;26(2):101-112.
- [37] Abate M, Schiavone C, Salini V. Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2):277-281.
- [38] Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther.* 2012;14(1):201.
- [39] Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012;85(1):49-56.
- [40] Kon E, Filardo G, Drobnic M, et al. Non-surgical management of early knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):436-449.