

透明质酸治疗肩袖损伤疗效的 Meta 分析

<https://doi.org/10.12307/2021.075>赵国源¹, 胡伟坚¹, 郭斯印¹, 魏合伟², 万雷², 郑维蓬², 刘治军², 廖志浩², 陈胜²

投稿日期: 2020-06-13

送审日期: 2020-06-17

采用日期: 2020-07-23

在线日期: 2020-12-10

中图分类号:

R453; R363; R641

文章编号:

2095-4344(2021)28-04573-07

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△组织工程学在治疗肩袖损伤中扮演了重要的角色, 主要通过调控生长因子的表达来促进损伤肩袖的愈合及预防粘连;

△目前, 关于透明质酸注射治疗的文献主要集中在膝关节, 其他关节的研究相对较少; 对于肌腱病如肩袖损伤的研究更是缺乏, 尽管有研究报道了透明质酸在促进肌腱-骨愈合方面的有效性, 但由于方法、随访和研究设计的局限性, 仍然有许多运动医学医师对透明质酸治疗肩袖损伤的临床效果存在争议和怀疑。

透明质酸治疗肩袖损伤疗效的 Meta 分析

干预措施:

- (1) 试验组肩峰下注射透明质酸;
- (2) 对照组常规治疗或生理盐水。

结论:

透明质酸治疗肩袖损伤是安全有效, 可减轻疼痛, 增加活动功能及改善日常生活质量; 其短期缓解疼痛效果尤为明显。

观察指标:

- (1) 目测类比分;
- (2) Constant 评分;
- (3) 患者满意度;
- (4) 加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分。

文题释义:

肩袖: 指围绕在肱骨头周围的一组肌腱复合体, 包括前方的肩胛下肌腱、上方的冈上肌腱、后方的冈下肌腱和小圆肌腱, 这些肌腱将肱骨头稳定于肩胛盂上, 使肩关节可完成旋内、旋外和上举活动, 主要负责维持肩关节的稳定和活动。

透明质酸: 是细胞外基质的主要成分, 是一种高分子多糖, 主要分布于关节软骨、滑膜中, 具有调节生化因子、提供支持和润滑的功效, 在维持关节的正常功能方面具有重要的作用。

摘要

目的: 尽管有研究报道了透明质酸在促进肌腱-骨愈合方面的有效性, 但由于方法、随访和研究设计的局限性, 仍然有许多运动医学医师对透明质酸治疗肩袖损伤的临床效果存在争议和怀疑。文章通过 Meta 分析系统评估透明质酸对比常规治疗或生理盐水对照治疗肩袖损伤的有效性及其安全性。

方法: 利用 Cochrane 图书馆、EMBASE、PubMed、万方、中国知网和维普数据库搜索并收集采用透明质酸对比常规治疗或空白对照治疗肩袖损伤的临床随机对照试验。分别由 2 名评价者通过 Cochrane 评价手册及 Jadad 评分对纳入的研究进行独立的质量评价, 并进行数据提取和互相核对, 运用 RevMan 5.3 软件对收集的相关数据进行 Meta 分析; 分析的主要结局指标有连续型变量, 如目测类比疼痛评分(目测类比分)、Constant 评分和加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表(UCLA)评分; 还有二分类变量, 如满意度。

结果: ①经过筛选共选择了 8 篇临床随机对照试验进行 Meta 分析, 其中有 3 篇一般质量文献, 有 5 篇中、高质量文献, 共 541 例患者, 其中肩峰下注射透明质酸治疗 255 例, 常规治疗或空白对照治疗 286 例; ②Meta 分析结果显示: 透明质酸组治疗后 1, 2, 3, 4 周的目测类比疼痛评分均优于对照组($MD=-1.34$, $95\%CI: -1.73$ 至 -0.95 , $P < 0.05$; $MD=-1.80$, $95\%CI: -2.28$ 至 -1.32 , $P < 0.05$; $MD=-0.70$, $95\%CI: -1.12$ 至 -0.29 , $P < 0.05$; $MD=-2.55$, $95\%CI: -5.00$ 至 -0.09 , $P < 0.05$); 透明质酸组治疗后 12, 24 周的目测类比疼痛评分与对照组无显著差异($MD=-2.09$, $95\%CI: -4.52$ 至 -0.35 , $P > 0.05$; $MD=-0.04$, $95\%CI: -0.36$ 至 -0.29 , $P > 0.05$); 透明质酸组治疗后 2, 12 周的 Constant 评分均优于对照组($MD=3.23$, $95\%CI: 2.34$ 至 4.11 , $P < 0.05$; $MD=20.28$, $95\%CI: 0.54$ 至 40.03 , $P < 0.05$); 透明质酸组治疗后 24 周的加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表(UCLA)评分均优于对照组($MD=0.69$, $95\%CI: 0.20$ 至 1.18 , $P < 0.05$); 透明质酸组治疗后末次随访患者满意度与对照组无显著差异($OR=1.82$, $95\%CI: 0.93$ 至 3.55 , $P > 0.05$)。

结论: 透明质酸治疗肩袖损伤可减轻疼痛、增加活动功能及改善日常生活质量, 且短期内缓减疼痛效果尤为明显; 综合考虑透明质酸治疗肩袖损伤是有效的、安全的, 但还需要更多大规模多中心的高质量随机对照试验来验证。

关键词: 软组织; 透明质酸; 肩袖损伤; 腱骨; 愈合; 疼痛; 生活质量; Meta 分析

Meta-analysis of hyaluronic acid in the treatment of rotator cuff injury

Zhao Guoyuan¹, Hu Weijian¹, Guo Siyin¹, Wei Hewei², Wan Lei², Zheng Weipeng², Liu Zhijun², Liao Zhihao², Chen Sheng²¹The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China; ²Department of Sports Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong Province, China¹广州中医药大学第三临床医学院, 广东省广州市 510006; ²广州中医药大学第三附属医院运动医学科, 广东省广州市 510240

第一作者: 赵国源, 男, 1996 年生, 山西省人, 汉族, 广州中医药大学在读硕士。

通讯作者: 魏合伟, 博士, 主任医师, 广州中医药大学第三附属医院运动医学科, 广东省广州市 510240

<https://orcid.org/0000-0002-0698-5504> (赵国源)

基金资助: 广东省中医药局科研项目 (20203011), 项目负责人: 魏合伟

引用本文: 赵国源, 胡伟坚, 郭斯印, 魏合伟, 万雷, 郑维蓬, 刘治军, 廖志浩, 陈胜. 透明质酸治疗肩袖损伤疗效的 Meta 分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(28):4573-4579.



Zhao Guoyuan, Master candidate, The Third Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Corresponding author: Wei Hewei, MD, Chief physician, Department of Sports Medicine, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510240, Guangdong Province, China

Abstract

OBJECTIVE: Although studies have reported the efficacy of hyaluronic acid in promoting tendon-bone healing, many sports medicine physicians are still controversial and skeptical about the clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of rotator cuff injuries due to limitations in methods, follow-up, and study design. The efficacy and safety of hyaluronic acid in the treatment of rotator cuff injury compared with conventional treatment or saline control were evaluated by meta-analysis.

METHODS: The Cochrane Library, EMBASE, PubMed, Wanfang, CNKI and VIP databases were used to search and collect randomized controlled clinical trials of hyaluronic acid *versus* conventional treatment or blank control treatment for rotator cuff injuries. Two reviewers independently evaluated the quality of the included studies through the Cochrane Evaluation Manual and the Jadad score, extracted and cross-checked the data, and meta-analyzed the collected data using RevMan 5.3 software. The main outcome indicators analyzed were continuous variables, such as visual analogue scale score, Constant score, and University of California at Los Angeles score; dichotomous variables, such as satisfaction.

RESULTS: (1) A total of eight randomized controlled clinical trials were selected for meta-analysis, including three of general quality, five of medium quality and high quality. A total of 541 patients were selected, including 255 patients treated with subacromial injection of hyaluronic acid for supplementary treatment and 286 patients treated with conventional or blank control. (2) Meta-analysis results showed that visual analogue scale pain scores of the hyaluronic acid group were better than those of the control group at 1, 2, 3 and 4 weeks after treatment ($MD=-1.34$, $95\%CI:-1.73$ to -0.95 , $P < 0.05$; $MD=-1.80$, $95\%CI:-2.28$ to -1.32 , $P < 0.05$; $MD=-0.70$, $95\%CI:-1.12$ to -0.29 , $P < 0.05$; $MD=-2.55$, $95\%CI:-5.00$ to -0.09 , $P < 0.05$). There was no significant difference in visual analogue scale pain score between the hyaluronic acid group and the control group at 12 and 24 weeks after treatment ($MD=-2.09$, $95\%CI:-4.52$ to -0.35 , $P > 0.05$; $MD=-0.04$, $95\%CI:-0.36$ to -0.29 , $P > 0.05$). Constant scores of the hyaluronic acid group at 2 and 12 weeks after treatment were better than those of the control group ($MD=3.23$, $95\%CI:2.34$ to 4.11 , $P < 0.05$; $MD=20.28$, $95\%CI:0.54$ to 40.03 , $P < 0.05$). The University of California at Los Angeles scores of the hyaluronic acid group at 24 weeks after treatment were all better than that in the control group ($MD=0.69$, $95\%CI:0.20$ to 1.18 , $P < 0.05$). There was no significant difference in patient satisfaction in the last follow-up after treatment between the hyaluronic acid group and the control group ($OR=1.82$, $95\%CI:0.93$ to 3.55 , $P > 0.05$).

CONCLUSION: The treatment of rotator cuff injury with hyaluronic acid could reduce pain, increase activity function and improve daily life quality, and the pain relief effect was particularly obvious in the short term. It is effective and safe to treat rotator cuff injury with hyaluronic acid. However, more large-scale, multi-center, high-quality randomized controlled trials are needed to verify this.

Key words: soft tissue; hyaluronic acid; rotator cuff injury; tendon and bone; healing; pain; quality of life; meta-analysis

Funding: the Scientific Research Project of Guangdong Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. 20203011 (to WHW)

How to cite this article: ZHAO GY, HU WJ, GUO SY, WEI HW, WAN L, ZHENG WP, LIU ZJ, LIAO ZH, CHEN S. Meta-analysis of hyaluronic acid in the treatment of rotator cuff injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(28):4573-4579.

0 背景 Background

近年来, 组织工程和再生医学的发展极大地丰富了骨科临床治疗策略^[1]。生物学已成为骨科近年来的发展趋势, 包括利用生物材料(如透明质酸)、干细胞和生长因子(如富血小板血浆)改善或再生不同的肌肉骨骼组织。在这里, 文章将主要研究使用透明质酸(HA)治疗肩袖损伤的临床研究, 以探讨其疗效及有效性。

肩袖损伤是一种在运动医学、康复医学等医学学科中常见的肌腱病, 是临床上肩关节疼痛的常见原因^[2], 病因多见于肩关节慢性病变或不当运动导致的外伤, 临床表现以肩关节持续疼痛和活动功能受限为主, 且随着人口老龄化的进展, 肩袖损伤逐渐成为世界医疗体系中一个越来越大的问题^[3]。目前对于大型及巨大型肩袖撕裂, 一般采用开放式手术或关节镜下修补, 但对于小型、中型肩袖撕裂的治疗方案仍有争议^[4], 很少有研究关注小到中型肩袖损伤的保守治疗及疗效测评, 临床治疗以缓减疼痛及改善功能为主。

透明质酸可分为内源性透明质酸与外源性透明质酸^[5]。内源性透明质酸

即人体内分泌的透明质酸, 广泛分布在细胞基质外, 主要参与形成关节软骨基质; 外源性透明质酸是一种高分子的多糖生物制剂, 通过调控多种白细胞从而发挥抗炎作用^[6]。目前国内外关于透明质酸的文献多见于膝关节, 对于肩关节尤其是肩袖损伤患者的文献报道相对较少, 暂缺少相对应的文献 Meta 分析。文章立足临床工作中透明质酸治疗肩袖损伤的应用, 参照 Cochrane 系统评价方法针对透明质酸治疗肩袖损伤的疗效及有效性进行评价, 为临床治疗的决策提供循证学依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索策略

1.1.1 检索者 第一作者(赵国源)。

1.1.2 资料库 Cochrane 图书馆、PubMed、EMBASE、万方、中国知网、维普数据库。

1.1.3 检索词 中文检索词:“(肩袖损伤)+(透明质酸)/(玻璃酸钠)”。英文检索词:“Rotator Cuff Tears, Acid, Sodium Hyaluronate”。

1.1.4 检索时间范围 各数据库建库至 2020-04-01。

1.1.5 文献检索策略 PubMed 检索策略见图 1。

```
#1 Rotator Cuff Tears [MeSH]
#2 Acid, Hyaluronic [MeSH]
#3 ((Rotator Cuff Injuries[MeSH Terms]) OR Cuff Injury, Rotator OR Injuries, Rotator Cuff OR Injury, Rotator Cuff OR Rotator Cuff Injury OR Rotator Cuff Tears OR Rotator Cuff Tear OR Tear, Rotator Cuff OR Tears, Rotator Cuff OR Rotator Cuff Tendinosis OR Rotator Cuff Tendinosis OR Tendinosis, Rotator Cuff OR Rotator Cuff Tendinitis OR Rotator Cuff Tendinitides OR Tendinitis, Rotator Cuff OR Glenoid Labral Tears OR Glenoid Labral Tear OR Labral Tear, Glenoid OR Labral Tears, Glenoid OR Tear, Glenoid Labral OR Tears, Glenoid Labral)) [Title/Abstract]
#4 (Acid, Hyaluronic[MeSH Terms]) OR Amo Vitrox OR Vitrox, Amo OR Biolon OR Etamucine OR Hyaluronan OR Hyvisc OR Luronit OR Sodium Hyaluronate OR Hyaluronate, Sodium OR Hyaluronate Sodium OR Amvisc OR Healon) [Title/Abstract]
#5 #3 AND #4
```

图 1 | PubMed 检索策略

Figure 1 | PubMed retrieval strategy

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①透明质酸钠治疗肩袖损伤的临床随机对照试验, 语种仅限于中文或英文, 分配隐藏及盲法不限; ②研究对象: 肩袖损伤患者, 种族、年龄、性别、地点及临床分期不限; ③干预措施: 试验组以关节腔内注射透明质酸钠为治疗手段, 对照组行常规治疗或生理盐水对照; ④结局判定指标: 目测

类比评分 (VAS), Constant 评分, 满意度, 加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分。

1.2.2 排除标准 ①无法获取全文、数据结果不全的研究以及综述、述评及系统分析类研究; ②重复发表文献和动物实验。

1.3 数据提取 由第一作者根据关键词检索文献, 用 Endnote 文献管理软件剔除重复文献, 再由 2 名评价员分别根据文献的纳入、排除标准独立阅读、筛选, 在排除明显不符合纳入标准的文献后, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文。由 2 名评价员阅读全文后独立提取表格, 完成数据提取。

1.4 文献质量评价 根据 Cochrane 评价手册及 Jadad 量表对文章进行评分^[8-9], 而后交叉核对, 意见不一致时通过讨论或征求第 3 方意见解决。根据 Cochrane 系统评价手册推荐的评价标准评价纳入研究的质量, 包括随机分配方法、分配隐藏、盲法实施、结果数据的完整性、选择性报告研究成果和其他偏倚来源等。Jadad 评分 1, 2 分视为低质量文献, 3-5 分视为高质量文献。

1.5 结局指标 包括发表时间、作者、样本人数、年龄、治疗时间、干预措施、随访时间、目测类比疼痛评分、Constant 评分、满意度及 UCLA 评分。

1.6 统计学分析 采用 RevMan 5.3 软件对结果指标进行 Meta 分析。对于连续数据, Meta 分析结果为平均差 (MD) 和 95% 可信区间 (95%CI)。对于分类数据, Meta 分析的结果为比值比 (OR) 和 95%CI。该项研究中, 目测类比疼痛评分、Constant 评分、加州大学洛

杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分采用平均差 (MD) 和 95%CI 进行分析; 满意度采用比值比 (OR) 和 95%CI 进行分析。应用 I^2 指数评价数据异质性。当 $I^2 > 50\%$ 时, 通常认为是异质性较大, 宜采用随机效应模型, 对异质性来源采用逐篇剔除文献的方法进行敏感性分析; 相反当 $I^2 < 50\%$, 认为异质性可以接受, 可用固定效应模型。若数据不能进行 Meta 分析, 则描述性评价。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果及基本信息 共检索到 317 篇文献, 其中 PubMed 数据库 41 篇, Cochrane 数据库 25 篇, EMBASE 数据库 154 篇, 中国知网数据库 73 篇, 万方数据库 13 篇, 维普数据库 11 篇, 其他来源 0 篇, 详细的检索步骤见图 2, 最终纳入 8 篇随机对照试验^[10-17], 共 541 例患者, 透明质酸关节腔局部应用组 (试验组) 255 例, 常规治疗或生理盐水对照组 (对照组) 286 例, 6 篇英文文献^[10-15], 2 篇中文文献^[16-17], 8 项随机对照试验资料见表 1。

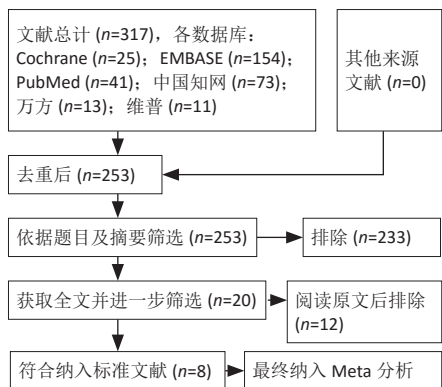


图 2 | 文献筛选流程图

Figure 2 | Flow chart of literature screening

表 1 | 纳入透明质酸与常规治疗对肩袖损伤疗效比较文献的基本特征

Table 1 | Basic characteristics of the literature concerning the comparison of curative effects of hyaluronic acid and conventional treatment for rotator cuff injury

作者	发表年份	样本量 (试验组/对照组, n)	性别 (男/女, n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		治疗时间	随访时间	干预剂量	干预方式	不良反应	结局指标	Jadad 评分
			试验组	对照组	试验组	对照组							
ALIREZAD 等 ^[10]	2013	20/20	8/12	6/14	未描述	未描述	3 周	12 周	20 mg	关节腔注射	无	①②	5
CHOU 等 ^[11]	2010	25/26	16/9	16/10	51.0±7.8	52.4±9.0	5 周	33 个月	25 mg	关节腔注射	无	①②	5
MEROLLA 等 ^[12]	2013	25/23	14/11	12/11	49.0±2.4	51.0±2.64	2 个月	24 周	12 mg	关节腔注射	无	①②	4
CHUNG 等 ^[13]	2011	40/40	20/20	19/21	59.2±8.1	60.2±8.3	1 周	12 个月	未描述	关节腔注射	无	②	4
YOZO 等 ^[14]	2001	38/40	27/21	28/12	59.5±9.1	62.4±8.6	5 周	24 周	25 mg	关节腔注射	无	③④	2
ALBERTO 等 ^[15]	2010	30/60	10/20	26/34	72.0±6.2	71.0±6.1	2 周	6 个月	未描述	关节腔注射	未描述	①②	2
王登峰等 ^[16]	2018	49/49	30/19	26/23	未描述	未描述	1 周	6 个月	25 mg	关节腔注射	未描述	①④	3
蒋小东等 ^[17]	2019	28/28	18/10	20/8	54.0±7.1	54.6±7.5	5 周	未描述	25 mg	关节腔注射	未描述	①③	2

表注: 结局指标中①目测类比疼痛评分 (VAS); ② Constant 评分; ③患者满意度; ④加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分

2.2 纳入文献的偏倚风险评价 根据 Cochrane 协作网的偏倚风险评估方法, 对纳入的 8 篇随机对照试验进行评估, 文献研究对象基础水平可比, 但具有不同程度的偏倚, 所纳入 8 篇文献的纳入风险偏倚图见图 3, 4。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 各组目测类比疼痛评分差异 有 5 篇文献报道了治疗后目测类比疼痛评分^[10-12, 15-16], 其中 3 篇文献报道了治疗后 1 周的目测类比评分结果^[10-11, 16]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=65\%$), 宜采用随机效应模型。进行敏感性分析减少异质性, 有 1 篇文献被剔除^[11]。Meta 分析结果见图 5, 结果显示两组比较差异有显著性意义 ($MD=-1.34$, 95%CI: -1.73 至 -0.95, $P < 0.05$; $I^2=0\%$)。

纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后 2 周的目测类比评分结果^[10-12]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=79\%$), 宜采用随机效应模型。进行敏感性分析减少异质性, 有 1 篇文献被剔除^[11], 异质性较前明显降低 ($I^2=44\%$)。Meta 分析结果见图 6, 结果显示两组比较差异有显著性意义 ($MD=-1.80$, 95%CI: -2.28 至 -1.32, $P < 0.05$; $I^2=44\%$)。

纳入的 3 篇文献报道了治疗后 3 周的目测类比评分结果^[10-11, 16]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=89\%$), 宜采用随机效应模型。进行敏感性分析减少异质性, 有 1 篇文献被剔除^[10]。Meta 分析结果见图 7, 结果显示两组比较差

异有显著性意义 ($MD=-0.70$, $95\%CI: -1.12$ 至 -0.29 , $P<0.05$; $I^2=0\%$)。

纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后 4 周的目测类比评分结果^[11-12, 15]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=97\%$), 宜采用随机效应模型。经敏感性分析后, 异质性没有明显降低, 异质性来源主要与治疗时间、试验组透明质酸剂量及对照组干预措施有关; Meta 分析结果见图 8, 结果显示两组比较差异有显著性意义 ($MD=-2.55$, $95\%CI: -5.00$ 至 -0.09 , $P<0.05$; $I^2=97\%$)。

纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后 12 周的目测类比评分结果^[12, 15-16]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=98\%$), 宜采用随机效应模型。经敏感性分析后, 异质性没有明显降低, 异质性来源主要与治疗时间及试验组透明质酸剂量有关; Meta 分析结果见图 9, 结果显示两组比较差异无显著性意义 ($MD=-2.09$, $95\%CI: -4.52$ - 0.35 , $P>0.05$; $I^2=98\%$)。

纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后 24 周的目测类比评分结果^[12, 15-16]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献不存在统计学异质性 ($I^2=0\%$), 采用固定效应模式分析, Meta 分析结果见图 10, 结果显示两组结果差异无显著性意义 ($MD=-0.04$, $95\%CI: -0.36$ - 0.29 , $P>0.05$; $I^2=0\%$)。

2.3.2 各组 Constant 评分差异 有 3 篇文献报道了治疗后 Constant 评分^[11-12, 15]。纳入研究的 2 篇文献报道了治疗后 2 周的 Constant 评分结果^[11-12], 异质性检验提示纳入研究的文献不存在统计学异质性 ($I^2=34\%$), 采用固定效应模式分析, Meta 分析结果见图 11, 两组结果比较差异有显著性意义 ($MD=3.23$, $95\%CI: 2.34$ - 4.11 , $P<0.05$; $I^2=34\%$)。

纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后 12 周的 Constant 评分结果^[11-12, 15]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献具有异质性 ($I^2=100\%$), 宜采用随机效应模型。经敏感性分析后, 异质性未明显降低, 异质性来源包括治

疗时间、试验组剂量和对照组干预措施; Meta 分析结果见图 12, 结果显示两组比较差异有显著意义 ($MD=20.28$, $95\%CI: 0.54$ - 40.03 , $P<0.05$)。

2.3.3 各组满意度差异 纳入研究的 3 篇文献报道了治疗后末次随访患者满意度^[13-14, 17]。对 3 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献不存在统计学异质性 ($I^2=43\%$), 采用固定效应模式分析, Meta 分析结果见图 13, 结果显示两组比较差异无显著性意义 ($OR=1.82$, $95\%CI: 0.93$ - 3.55 , $P>0.05$)。

2.3.4 各组加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分差异 纳入研究的 2 篇文献报道了治疗后 24 周的 UCLA 评分结果^[14, 16]。对 2 篇文献行 Meta 分析, 异质性检验提示纳入研究的文献不存在统计学异质性 ($I^2=0\%$), 采用固定效应模式分析, Meta 分析结果见图 14, 结果显示两组比较差异有显著性意义 ($MD=0.69$, $95\%CI: 0.20$ - 1.18 , $P<0.05$)。

2.4 发表偏倚分析 对文献进行 Meta 分析时, 使用 RevMan 软件漏斗图对纳入文献进行发表偏倚评价, 且要求纳入的研究数不应少于 10 篇文献, 否则会导致漏斗图的检验能力下降, 从而无法判断不对称性的真实性。此次研究仅纳入 8 篇文献, 因而未进行发表偏倚漏斗图分析。

3 讨论 Discussion

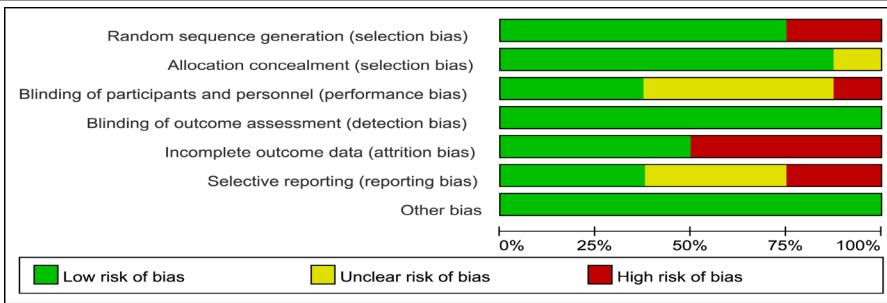
此 Meta 分析共纳入 8 项随机对照研究, 评估了 541 例患者, 并直接比较了肩关节肩峰下注射与非注射透明质酸患者的临床疗效。汇总数据表明, 两组的 Constant 评分、UCLA 评分及 1, 2, 3, 4 周的目测类比评分有显著差异, 12, 24 周日测类比评分及患者满意度无明显差别。

肩关节是人体活动度最大、最不稳定、属于典型的球窝关节。肩袖由冈上肌、冈下肌、肩胛下肌和小圆肌组成, 形成一个半环形腱膜结构, 使肱骨头贴紧关节盂, 对维持肩关节的动态稳定起着极其重要的作用。肩袖损伤常见的临床表现有疼痛、功能活动受限, 夜间疼痛明显, 甚至影响睡眠, 严重损害患者身心健康及日常生活质量。既往

研究发现, 肩袖损伤发病率随着年龄增长而增加, 40 岁以下人群发病率为 4%, 40-60 岁人群发病率为 28%, 60 岁以上人群发病率为 54%。随着中国老龄化社会的进程, 肩袖损伤也愈来愈成为亟待解决和关注的问题。

3.1 各组疼痛和功能评分结果分析 文章主要评估了目测类比疼痛评分 (目测类比评分)、Constant 评分及 UCLA 评分。目测类比疼痛评分评估患者总体疼痛程度; Constant 评分评估患者疼痛、关节活动度及日常活动功能; 加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评估患者疼痛、力量及满意度。1-4 周日测类比疼痛评分、Constant 评分和 UCLA 评分有显著差异, 其镇痛机制可能主要是通过覆盖、润滑、缓冲关节软骨应力, 减轻炎症关节炎反应, 促进内源性透明质酸分泌从而达到加快关节活动功能恢复的目的^[18-19]。最近 1 项研究评估了透明质酸注射治疗肩袖损伤有效的假设^[20], 并与皮质类固醇进行比较, 结果发现透明质酸与皮质类固醇均可以显著改善患者临床评分及活动范围, 且组间无差异, 但皮质类固醇会导致比透明质酸更多的不良反应。

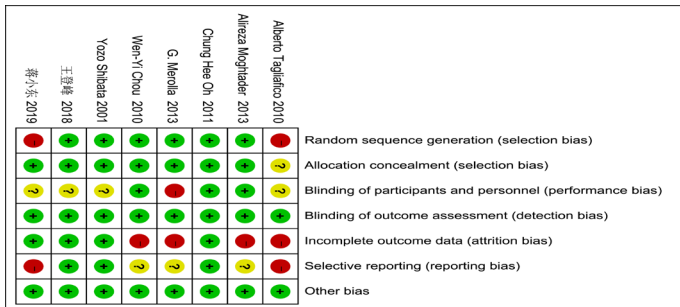
文章 Meta 分析结果显示, 透明质酸同样可以改善患者功能活动, 提高患者生活质量, 其作用机制可能与透明质酸减少肌腱粘连、改善关节僵硬, 同时促进肌腱愈合、增强肩袖肌腱生物力学负荷有关。有研究表明透明质酸可在肌腱周围形成假鞘, 其作为生物屏障, 还可通过减少渗出物机化从而降低粘连风险, 增加患者功能活动^[21]。王伟等^[22]在一项大鼠动物实验中发现, 透明质酸可通过双向调控肌腱组织中表皮生长因子、血小板源性生长因子、转化生长因子 β 及碱性成纤维细胞生长因子的表达来促进肩袖损伤修复。HONDA 等^[23]在兔肩袖损伤模型中发现, 透明质酸通过增强肌腱-骨界面软骨样结构的形成和肌腱的成熟度, 从而达到更好的肌腱-骨愈合效果, 这一结果与同类研究的研究结果相一致^[24-26]。FLORES 等^[27]在一项临床试验中发现透明质酸可加速肌腱愈合, 缩短康复时间。VALENCIA 等^[28]



图注：■表示低风险，■表示未知风险，■表示高风险

图3 | 纳入研究的偏倚风险图

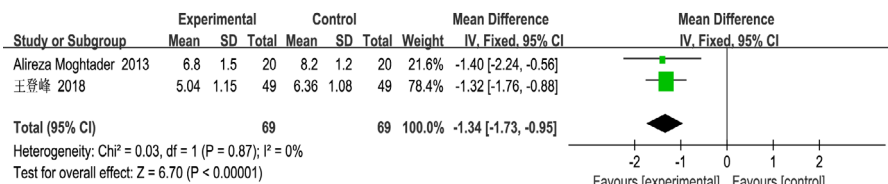
Figure 3 | Risk bias of the included studies



图注：“?”代表不明确偏倚的风险，“+”代表低偏倚风险，“-”代表高偏倚风险

图4 | 偏倚风险总结图

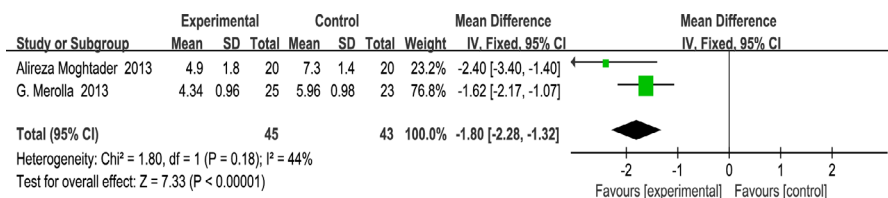
Figure 4 | Summary of bias risk



图注：透明质酸治疗后1周目测类比分优于对照组 ($P < 0.05$)

图5 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后1周的目测类比分疼痛评分的Meta分析森林图

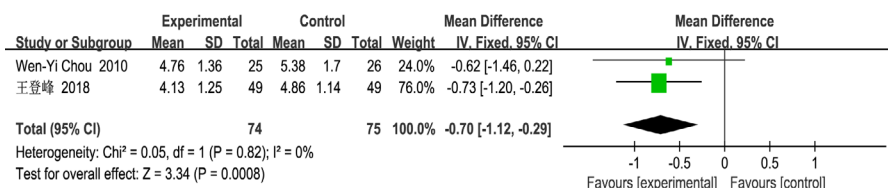
Figure 5 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 1 week after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后2周目测类比分优于对照组 ($P < 0.05$)

图6 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后2周的目测类比分疼痛评分的Meta分析森林图

Figure 6 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 2 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后3周目测类比分优于对照组 ($P < 0.05$)

图7 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后3周的目测类比分疼痛评分的Meta分析森林图

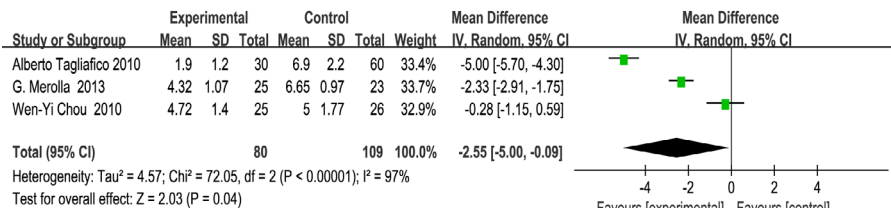
Figure 7 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 3 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury

提出骨髓间质干细胞与肩袖损伤后肌腱-骨愈合密切相关。HONDA等^[23]在体外实验发现，透明质酸通过促进骨髓间质干细胞向软骨细胞分化，增加软骨形成，增强肩袖肌腱的生物力学强度。

3.2 各组满意度结果分析 文章结果显示，患者治疗后满意度无明显差异。患者满意度评价是在完成治疗后末次随访统计得到的结果，由于纳入文献随访时间的不同，对结果评估具有一定的影响。万富贵等^[29]通过临床研究表明透明质酸会促进肌腱损伤后的修复，提高治愈率，减少住院时间，提高患者满意度，这与该Meta结论相反，表明仍需要大量类似的高质量研究来提高结论的稳定性。已有研究发现透明质酸在关节腔完全代谢一般需要1-3 d^[30]，患者满意度Meta结果可能与透明质酸已完全代谢，对炎症细胞及疼痛受体的抑制功能减弱有关；其次，不同职业的患者其治疗后满意度也有差别，在治疗不满意患者中，从事重体力劳动患者的比例最高^[14]；此外，不同的注射治疗时间、注射浓度也会影响到患者满意度。

3.3 各组不良反应结果分析 目前已知透明质酸最常见的不良反应包括：注射局部疼痛、肿胀及发热，发生率为1%-15%，患者一般可耐受；主要受医师注射技巧、注射部位、患者依从性及不同种类的透明质酸影响。一些学者建议，将透明质酸注射到盂肱关节、肩峰下滑囊^[31-32]，可能是治疗由多种原因导致肩痛的安全、有效的方法。此外，目前肩袖损伤的保守治疗包括非类固醇抗炎药、关节腔注射、运动和理疗。与透明质酸注射相比，长期服用非类固醇类抗炎药会导致严重的肠胃疾病^[33]；皮质类固醇注射会增加肌腱脆性和关节炎改变的风险^[34]。透明质酸治疗骨关节炎和持续性肩痛是有效的，且耐受性良好^[35]。文章中有5项随机对照研究提及观察不良反应指标如局部感染、关节腔出血及滑膜炎等^[10-14]，但均未发现病例；可能与研究纳入样本量较少有关，从而无法发现其临床及统计学差异性。

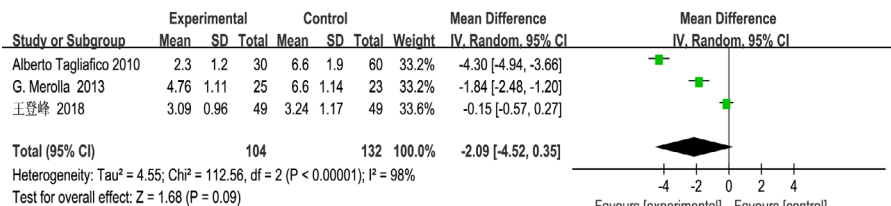
3.4 前景及展望 透明质酸从1934年被发现^[36]，到1974年PEYRON等^[37]



图注：透明质酸治疗后 4 周目测类比评分优于对照组 (P < 0.05)

图 8 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 4 周的目测类比疼痛评分的 Meta 分析森林图

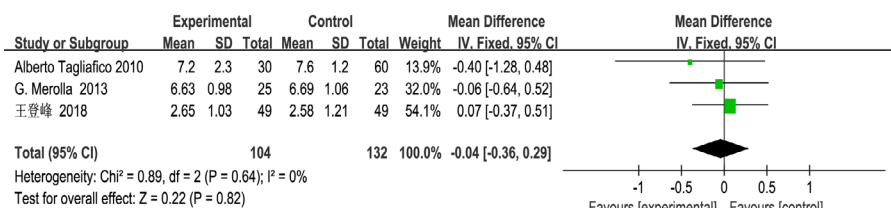
Figure 8 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 4 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后 12 周目测类比评分与对照组差异无显著性意义 (P > 0.05)

图 9 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 12 周的目测类比疼痛评分的 Meta 分析森林图

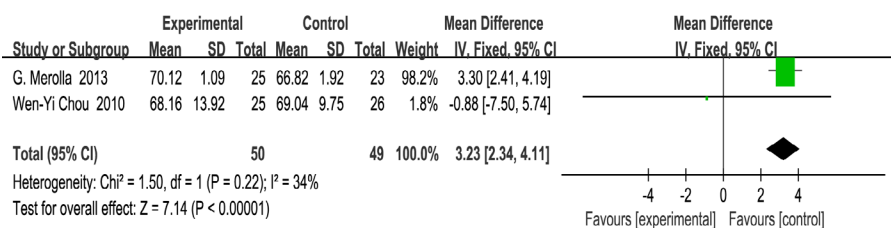
Figure 9 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 12 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后 24 周目测类比评分与对照组差异无显著性意义 (P > 0.05)

图 10 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 24 周的目测类比疼痛评分的 Meta 分析森林图

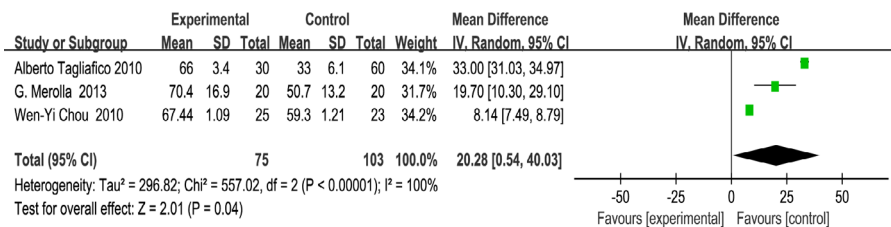
Figure 10 | Forest plot of meta-analysis of visual analogue scale score 24 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后 2 周 Constant 评分优于对照组 (P < 0.05)

图 11 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 2 周的 Constant 评分的 Meta 分析森林图

Figure 11 | Forest plot of meta-analysis of Constant score 2 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后 12 周 Constant 评分优于对照组 (P < 0.05)

图 12 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 12 周的 Constant 评分的 Meta 分析森林图

Figure 12 | Forest plot of meta-analysis of Constant score 12 weeks after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury

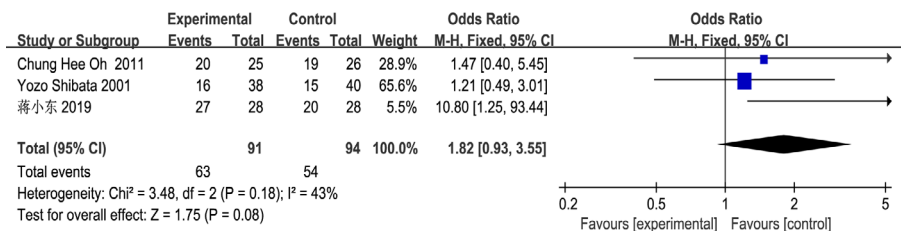
首次提出并应用向关节腔内注射外源性的透明质酸，用于治疗关节炎，并取得了良好疗效，逐渐发展到现在在创面愈合、血管生成、肌腱修复以及癌症转移治疗等广泛用途^[24]。随着现代医学交叉学科的发展，透明质酸及其衍生物可与组织工程中支架材料、靶向载体及药物缓释媒介相结合，用于治疗肩袖损伤及前交叉韧带损伤等肌腱病，通过延缓降解和增强生长因子保留的作用，达到一种可长时间消炎止痛、促进肌腱修复的效果，有着良好的应用研发前景。

3.5 文章局限性

文章存在几个局限性，①不同撕裂大小的患者没有分层，无法进行亚组分析；因为纳入标准在不同的试验中并不一致，且纳入的研究在不同的结果方面有明显的异质性，反映出患者从肩峰下注射获得的益处不一致；②全部文献虽均采用随机分组，但多数未详细描述随机方法、是否隐藏及盲法选择，可能导致结果受到主观因素影响而出现信息偏倚；③此次研究搜集纳入的文献为中文或英文，对于其他语种的文献未纳入研究，可能会导致语言偏倚发生；④纳入文献少，研究样本量小，可能导致结论的稳定性低。

3.6 结论

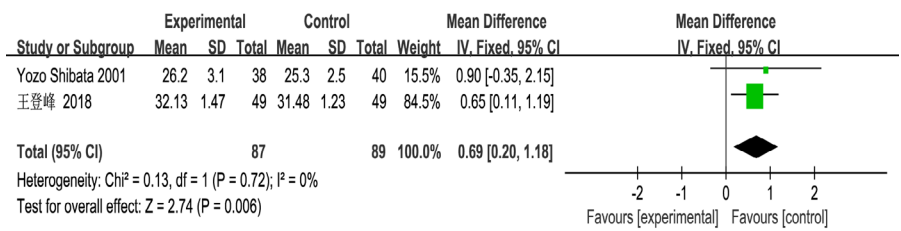
该 Meta 研究分析中，透明质酸短期效果明显，长期效果与对照组无明显差异，考虑与透明质酸半衰期短，药物持续时间短相关。Meta 结果证明透明质酸肩峰下注射治疗肩袖损伤患者可减轻疼痛、增加活动功能及改善日常生活质量，且短期缓解疼痛的效果尤为明显，综合考虑透明质酸治疗肩袖损伤是有效的、安全的。透明质酸干预后 1-4 周效果明显，并可持续长达 24 周及以上。由此可见，相较于非类固醇药物、皮质类固醇等需要长期服用或有明显不良反应的治疗方式，透明质酸肩峰下注射治疗肩袖损伤通过持续注射四五周为 1 个周期，其治疗作用可持续到 24 周及以上，且具有治疗费用低、经济效应高及不良反应少等优点，在临床上有良好的应用前景，但鉴于纳入研究的局限性，还需要更多大规模多中心的高质量随机对照试验来进一步验证此结论，从而得到更客观更可靠的临床证据。



图注：透明质酸治疗后患者满意度与对照组差异无显著性意义 ($P > 0.05$)

图 13 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后患者满意度的 Meta 分析森林图

Figure 13 | Forest plot of meta-analysis of patient satisfaction after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury



图注：透明质酸治疗后 24 周加州大学洛杉矶分校肩关节评定量表 (UCLA) 评分优于对照组 ($P < 0.05$)

图 14 | 透明质酸治疗与常规治疗肩袖损伤后 UCLA 评分的 Meta 分析森林图

Figure 14 | Forest plot of meta-analysis of University of California at Los Angeles score after hyaluronic acid treatment and conventional treatment of rotator cuff injury

作者贡献：文章设计为赵国源和魏合伟。资料收集为胡伟坚和郭斯印。数据分析为赵国源、万雷、郑维莲、刘治军、廖志浩和陈胜。赵国源撰写论文。通讯作者魏合伟审核。

经费支持：该文章接受了“广东省中医药局科研项目 (20203011)”的资助。所有作者声明，该经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

写作指南：该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。

生物统计学分析：该研究经过广州中医药大学生物统计学专家核实。

文章查重：文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审：文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

文章版权：文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其他任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] PEREIRA H, SOUSA DA, CUNHA A, et al. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:137-153.

[2] BYTOMSKI JR, BLACK D. Conservative treatment of rotator cuff injuries. *J Surg Orthop Adv*. 2006; 15(3):126-131.

[3] YAMAGUCHI K, DITSIOS K, MIDDLETON WD, et al. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(8):1699-1704.

[4] CAI YU, SUN Z, LIAO B, et al. Sodium hyaluronate and platelet-rich plasma for partial-thickness rotator cuff tears. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(2):227-233.

[5] 刘岩, 余曦, 何红晨, 等. 肩袖损伤修复中的生物治疗 [J]. *中国组织工程研究*, 2019,23(20): 3248-3254.

[6] ANNASWAMY TM, GOSAI EV, JEVSEVAR DS, et al. The Role of Intra-articular Hyaluronic Acid in Symptomatic Osteoarthritis of the Knee. *PM R*. 2015;7(9):995-1001.

[7] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339: b2535.

[8] HIGGINS J, GREEN SE. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1. 2008. [Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)]

[9] JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.

[10] MOGHADDERI A, SAJADIYEH S, KHOSRAWI S, et al. Effect of subacromial sodium hyaluronate injection on rotator cuff disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Adv Biomed Res*. 2013;2(1):89.

[11] CHOU W, KO J, WANG F, et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19(4):557-563.

[12] MEROLLA G, BIANCHI P, PORCELLINI G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy. *Musculoskelet Surg*. 2013;97 Suppl 1:49-56.

[13] OH CH, OH JH, KIM SH, et al. Effectiveness of subacromial anti-adhesive agent injection after arthroscopic rotator cuff repair: prospective randomized comparison study. *Clin Orthop Surg*. 2011;3(1):55.

[14] SHIBATA Y, MIDORIKAWA K, EMOTO G, et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate for the treatment of patients with rotator cuff tear. 2001;10(3):209-216.

[15] TAGLIAFICO A, SERAFINI G, SCONFIENZA LM, et al. Ultrasound-guided viscosupplementation of subacromial space in elderly patients with cuff tear arthropathy using a high weight hyaluronic acid: prospective open-label non-randomized trial. *Eur Radiol*. 2011;21(1):182-187.

[16] 王登峰, 康汇. 关节镜下肩袖修补术联合玻璃酸钠局部注射与传统关节镜下肩袖修补术治疗肩袖损伤的随机前瞻性研究 [J]. *美中国际创伤杂志*, 2018,17(2):1-4,16.

[17] 蒋小东. 肩峰下注射玻璃酸钠治疗肩袖部分损伤的疗效观察 [J]. *海峡药学*, 2019,31(3):152-153.

[18] MORELAND LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67.

[19] GHOSH P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol*. 1994;12(1):75-82.

[20] LIM TK, KOH KH, SHON MS, et al. Intra-articular injection of hyaluronate versus corticosteroid in adhesive capsulitis. *Orthopedics*. 2014;37(10): e860-e865.

[21] 张祥, 胡柯军, 孔祥丽. 显微外科技术联合透明质酸钠治疗手指屈伸肌腱损伤 68 例临床观察 [J]. *安徽医药*, 2019,23(7):1459-1461.

[22] 王伟, 韦民, 臧危平, 等. 肩袖损伤模型大鼠肌腱组织中 4 种生长因子表达及皮质激素和透明质酸的干预 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008,12(42):8331-8336.

[23] HONDA H, GOTOH M, KANAZAWA T, et al. Hyaluronic acid accelerates tendon-to-bone healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med*. 2017;45(14):3322-3330.

[24] LI H, CHEN Y, CHEN S. Enhancement of rotator cuff tendon-bone healing using bone marrow-stimulating technique along with hyaluronic acid. *J Orthop Translat*. 2019;17:96-102.

[25] OSTI L, BERARDOCCO M, DI GIACOMO V, et al. Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:284.

[26] KOVACEVIC D, RODEO SA. Biological augmentation of rotator cuff tendon repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(3):622-633.

[27] FLORES C, BALIUS R, ALVAREZ G, 等. 透明质酸治疗冈上肌肌腱炎 [J]. *中国康复*, 2018,33(1):22.

[28] VALENCIA MM, RUIA IM, DIAZ HJ, et al. Stem cell therapy in the management of shoulder rotator cuff disorders. *World J Stem Cells*. 2015;7(4):691-699.

[29] 万富贵, 蔡青, 吕凌云. 手部屈肌肌腱断裂修复术后应用透明质酸钠的效果观察 [J]. *西南国防医药*, 2019,29(1):47-49.

[30] NODA T, OKUDA T, MIZUNO R, et al. Two-step sustained-release plga/hyaluronic acid gel formulation for intra-articular administration. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(6):937-943.

[31] BLAINE T, MOSKOWITZ R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(5):970-979.

[32] CONSTANT CR, GERBER C, EMERY R J, et al. A review of the Constant score: modifications and guidelines for its use. *J Shoulder Elbow Surg*. 2008;17(2):355-361.

[33] KURTH T, HENNEKENS CH, STURMER T, et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1903-1909.

[34] 范智荣, 苏海涛, 江涛, 等. 肩关节镜术后关节腔内注射皮质类固醇激素安全性的系统评价与 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(24):3931-3936.

[35] CUMMINS CA, SASSO LM, NICHOLSON D. Impingement syndrome: temporal outcomes of nonoperative treatment. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009;18(2):172-177.

[36] MEYER K, THOMPSON R, PALMER JW, et al. The nature of lysozyme action. *Science*. 1934; 79(2038):61.

[37] PEYRON JG, BALAZS EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)*. 1974; 22(8):731-736.

(责任编辑: WJ, ZN, TXY)