

· 文献研究 ·

不同药物关节内注射治疗膝骨关节炎疗效的网状 Meta 分析

王煜东, 汪利合, 孙明帅, 李艺鸣, 高瑞永

(河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要 目的:评价不同药物关节内注射治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的疗效。方法:应用计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、Cochrane Library,搜集关于关节内注射治疗 KOA 的随机对照试验文献,检索时间范围均为 2016 年 1 月至 2021 年 1 月。经过文献筛选、数据提取及偏倚风险评价后,采用 Stata14 软件绘制网状关系图和比较-校正漏斗图,采用 ADDIS1.16.6 软件对治疗有效率、膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分进行网状 Meta 分析,并按照每个干预措施成为最佳干预措施的概率(Rank1 概率)进行疗效排序。结果:共检索到 3123 篇文献,经过逐层筛选,最终纳入 40 项随机对照试验,涉及糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、臭氧(ozone, O₃)、玻璃酸钠(sodium hyaluronate, SH)、富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)、PRP + SH、O₃ + SH、SH + GC、酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine, KT) + SH、MSC + PRP 共 10 种关节内注射药物和药物组合,以及作为安慰剂的生理盐水(normal saline, NS)。在治疗有效率方面,各种关节内注射药物的疗效排序为 PRP + SH(Rank1 概率 = 0.38) > O₃ + SH(Rank1 概率 = 0.34) > SH + GC(Rank1 概率 = 0.18) > MSC + PRP(Rank1 概率 = 0.05) > KT + SH(Rank1 概率 = 0.03) > PRP(Rank1 概率 = 0.02) > SH(Rank1 概率 = 0.00) = O₃(Rank1 概率 = 0.00) = GC(Rank1 概率 = 0.00);在改善膝关节疼痛 VAS 评分方面,各种关节内注射药物的疗效排序为 PRP + SH(Rank1 概率 = 0.43) > O₃ + SH(Rank1 概率 = 0.25) > O₃(Rank1 概率 = 0.12) > KT + SH(Rank1 概率 = 0.07) > MSC(Rank1 概率 = 0.06) > MSC + PRP(Rank1 概率 = 0.04) > SH + GC(Rank1 概率 = 0.02) > GC(Rank1 概率 = 0.01) > PRP(Rank1 概率 = 0.00) = SH(Rank1 概率 = 0.00);在改善 WOMAC 评分方面,各种关节内注射药物的疗效排序为 PRP + SH(Rank1 概率 = 0.42) > O₃ + SH(Rank1 概率 = 0.20) > MSC + PRP(Rank1 概率 = 0.18) > MSC(Rank1 概率 = 0.12) > KT + SH(Rank1 概率 = 0.04) > 生理盐水(Rank1 概率 = 0.03) > PRP(Rank1 概率 = 0.00) = SH(Rank1 概率 = 0.00) = GC(Rank1 概率 = 0.00)。结论:现有的证据表明,采用关节内注射治疗 KOA 时应优先选择联合用药,其中 SH 联合 PRP 或 O₃ 疗效较好。

关键词 骨关节炎;膝;注射;关节内;网状 Meta 分析

Clinical efficacy of knee intra-articular injection of different drugs for treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis

WANG Yudong, WANG Lihe, SUN Mingshuai, LI Yiming, GAO Ruiyong

The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, Henan, China

ABSTRACT **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of knee intra-articular injection of different drugs for treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** All the randomized controlled trial (RCT) articles about knee intra-articular injection of different drugs for treatment of KOA included from January 2016 to January 2021 were retrieved from the China National Knowledge Internet, Wanfang Database, Vip Database, PubMed and Cochrane Library through computer. The articles were screened and the information was extracted according to the inclusion and exclusion criteria, and the bias risk of the research in the articles was evaluated using Cochrane bias risk assessment tools independently by two researchers. If any disagreement was found between them, they would ask for another researcher for making a final decision. The network relationship diagrams and comparison-correction funnel plots were drawn by using Stata14.0 software, and then a network meta-analysis on clinical effective rate, knee pain visual analogue scale (VAS) score and Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) score was conducted by using ADDIS1.16.6 software, furthermore, the efficacies of the interventions were ranked in accordance with the probability of being the best intervention (Rank1 probability). **Results:** Three thousand one hundred and twenty-three articles were searched out. After screening, 40 articles were included in the final analysis, involving glucocorticoid (GC),

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2017ZY2044, 2019ZYBJ06)

通讯作者:汪利合 E-mail:wanglihe0222@sina.com

ozone(O_3), sodium hyaluronate(SH), platelet rich plasma(PRP), mesenchymal stem cell(MSC), PRP + SH, O_3 + SH, SH + GC, ketorolac tromethamine(KT) + SH, MSC + PRP and normal saline(NS) that used as placebo. The clinical effective rate was reported in 22 researches, involving 9 interventions. Their efficacies for treatment of KOA were ranked from best to worst in accordance with the clinical effective rate, and the results of ranking revealed that the PRP + SH(Rank1 probability = 0.38) behaved best in treatment of KOA, followed by O_3 + SH(Rank1 probability = 0.34), SH + GC(Rank1 probability = 0.18), MSC + PRP(Rank1 probability = 0.05), KT + SH(Rank1 probability = 0.03), PRP(Rank1 probability = 0.02), SH(Rank1 probability = 0.00), O_3 (Rank1 probability = 0.00) and GC(Rank1 probability = 0.00)(in no particular order for the last three). The knee pain VAS score was reported in 29 researches, involving 10 interventions. Their efficacies for treatment of KOA were ranked from best to worst in accordance with the knee pain VAS scores, and the results of ranking revealed that the PRP + SH(Rank1 probability = 0.43) behaved best in treatment of KOA, followed by O_3 + SH(Rank1 probability = 0.25), O_3 (Rank1 probability = 0.12), KT + SH(Rank1 probability = 0.07), MSC(Rank1 probability = 0.06), MSC + PRP(Rank1 probability = 0.04), SH + GC(Rank1 probability = 0.02), GC(Rank1 probability = 0.01), PRP(Rank1 probability = 0.00) and SH(Rank1 probability = 0.00)(in no particular order for the last two). The WOMAC score was reported in 16 researches, involving 9 interventions. Their efficacies for treatment of KOA were ranked from best to worst in accordance with the WOMAC scores, and the results of ranking revealed that the PRP + SH(Rank1 probability = 0.42) behaved best in treatment of KOA, followed by O_3 + SH(Rank1 probability = 0.20), MSC + PRP(Rank1 probability = 0.18), MSC(Rank1 probability = 0.12), KT + SH(Rank1 probability = 0.04), NS(Rank1 probability = 0.03), PRP(Rank1 probability = 0.00), SH(Rank1 probability = 0.00) and GC(Rank1 probability = 0.00)(in no particular order for the last three).

Conclusion: Available evidences suggest that the combined drugs should be used firstly for knee intra-articular injection in treatment of KOA, and SH combined with PRP or O_3 behaves better in efficacy.

Keywords osteoarthritis, knee; injections, intra-articular; network meta-analysis

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病。随着人口老龄化的不断加剧,我国 KOA 的发病率有逐渐上升的趋势^[1]。目前 KOA 的非手术疗法包括口服药物、物理治疗、中医药治疗及关节内注射药物等^[2],其中关节内注射药物治疗可使药物直接进入病变关节,药效发挥较快,不良反应比口服药物少。用于关节内注射治疗 KOA 的药物较多,常用的药物有糖皮质激素(glucocorticoid, GC)^[3]、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、臭氧(ozone, O_3)、玻璃酸钠(sodium hyaluronate, SH)^[4]、富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)、间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)^[5]及中药注射液^[6]等。因此,评价不同药物关节内注射治疗 KOA 的疗效,对于规范 KOA 的关节内注射治疗具有重要意义。为此,本研究采用网状 Meta 分析探讨了不同药物关节内注射治疗 KOA 的疗效,现总结报告如下。

1 资料和方法

1.1 文献检索 应用计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、PubMed、Cochrane Library,搜集关于关节内注射治疗 KOA 的随机对照试验文献,检索时间范围均为 2016 年 1 月至 2021 年 1 月。中文检索词包括膝骨关节炎、膝关节炎、膝关节骨性关节炎、膝骨

关节病、注射、关节穿刺、激素、倍他米松、曲安奈德、臭氧、玻璃酸钠、透明质酸、干细胞、富血小板血浆、酮咯酸氨丁三醇,英文检索词包括 knee osteoarthritis, intra-articular, glucocorticoid, hyaluronic, ozone, stem cells, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma。

1.2 文献筛选 先将检索到的文献导入 Endnote X7 软件,删除重复文献,再通过阅读题名和摘要排除不符合要求的文献,最后通过阅读剩余文献全文,确定最终入选文献。由 2 位研究者分别依据上述步骤进行文献筛选,出现分歧时,请第 3 位研究者共同判断。

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型为随机对照试验;②研究对象为 KOA 患者,且文中有明确的诊断标准;③试验组和对照组的干预措施均为关节内注射;④结局指标包括治疗有效率、膝关节疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分^[7]中的 1 种。

1.2.2 文献排除标准 ①非中、英文文献;②干预措施包括除关节内注射以外的其他方法者;③无法获取全文的文献;④研究数据不完整的文献。

1.3 数据提取和纳入研究的偏倚风险评价 由 2 位研究者分别对纳入的研究进行数据提取和偏倚风险

评价,出现分歧时,请第 3 位研究者共同判断。多臂试验需拆分成所有可能组合的两臂试验。偏倚风险评价采用 Cochrane 偏倚风险评价工具。

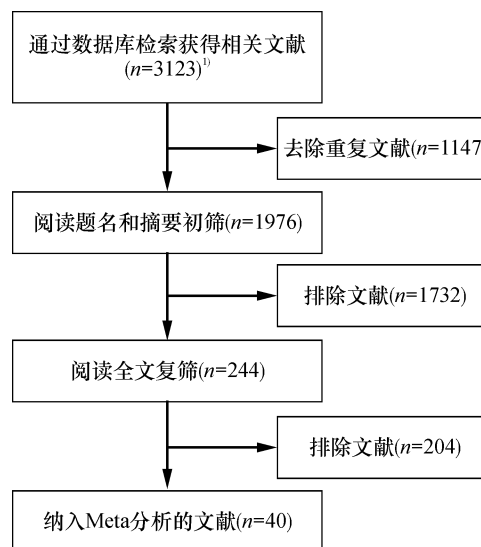
1.4 数据统计 采用 ADDIS1.16.6 软件进行网状 Meta 分析。治疗有效率以 *OR* 作为效应指标,膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分均以 *MD* 作为效应指标。膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分均将数据转化为治疗前后的变化量进行比较,均数和标准差参照 Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (V5.1.0) 中的方法^[8]进行计算。采用 Node Split Model 进行非一致性检验,若差异无统计学意义 ($P > 0.05$),采用一致性模型进行网状 Meta 分析;反之则采用非一致性模型进行分析,并分析其非一致性来源;潜在的标尺缩减因子 (potential scale reduced factor, PSRF) 接近或等于 1 说明收敛性好,一致性模型分析的结论可信度高^[9]。按照每个干预措施成为最佳干预措施的概率 (Rank1 概率) 进行疗效排序。以 Stata14 软件绘制网状关系图和比较 - 校正漏斗图。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 3123 篇文献,经过逐

层筛选,最终纳入 40 篇文献^[10-49],其中中文文献 36 篇、英文文献 4 篇 (图 1)。



1) 3123 篇文献分别来源于万方数据库 ($n = 788$)、中国知网 ($n = 891$)、维普网 ($n = 730$)、PubMed ($n = 237$)、Cochrane Library ($n = 477$)。

图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量/例		关节内注射药物种类		疗程	结局指标 ²⁾
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Lin 2019 ^{[10]1)}	31	27	富血小板血浆	生理盐水	3 周	①
	29	27	玻璃酸钠	生理盐水	3 周	①
Louis 2018 ^[11]	24	24	富血小板血浆	玻璃酸钠	1 次	①②
Lu 2019 ^[12]	26	26	间充质干细胞	玻璃酸钠	4 周	①②
Su 2018 ^[13]	25	30	富血小板血浆	玻璃酸钠	4 周	①②
曾佳森 2020 ^[14]	39	38	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	①②
刘步云 2017 ^[15]	26	34	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	②③
杨茂修 2018 ^[16]	234	234	玻璃酸钠	糖皮质激素	5 周	①③
孟涛 2018 ^{[17]1)}	46	46	臭氧	玻璃酸钠	5 周	②③
	46	46	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③
谭志韵 2016 ^[18]	37	37	玻璃酸钠	糖皮质激素	5 周	③
蔺伟 2018 ^[19]	64	68	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	②
魏军营 2020 ^[20]	46	46	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③
赖子云 2017 ^[21]	45	44	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	玻璃酸钠	5 周	③
张言言 2019 ^[22]	50	50	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	玻璃酸钠	5 周	②③
梁本高 2017 ^[23]	42	42	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	玻璃酸钠	5 周	②③
柯陈荣 2016 ^{[24]1)}	50	50	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	①
	50	50	富血小板血浆 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	①
袁林 2016 ^[25]	63	63	富血小板血浆	玻璃酸钠	3 周	①②
岳石锁 2016 ^[26]	60	60	玻璃酸钠	糖皮质激素	5 周	③
陆斌 2018 ^{[27]1)}	42	42	臭氧	玻璃酸钠	5 周	②③
	42	42	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③
李明 2019 ^[28]	40	40	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	①③

续表 1

纳入研究	样本量/例		关节内注射药物种类		疗程	结局指标 ²⁾
	试验组	对照组	试验组	对照组		
刘大辉 2020 ^[29]	44	44	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	玻璃酸钠	3 周	②
姜波 2020 ^{[30]1)}	35	35	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	①
	35	35	富血小板血浆 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	①
	43	43	间充质干细胞	糖皮质激素 + 玻璃酸钠	5 周	②
哈承志 2018 ^{[31]1)}	44	43	富血小板血浆	糖皮质激素 + 玻璃酸钠	5 周	②
	45	43	间充质干细胞 + 富血小板血浆	糖皮质激素 + 玻璃酸钠	5 周	②
	25	25	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	②③
冯方 2017 ^[32]	25	25	富血小板血浆	玻璃酸钠	3 周	②③
马驰蛟 2018 ^[33]	40	40	富血小板血浆	玻璃酸钠	36 d	②
贺承伟 2019 ^[34]	61	61	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	①②③
宋雪 2017 ^[35]	26	25	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③
呼宏莉 2019 ^[36]	34	33	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	3 个月	①②③
程文丹 2019 ^[37]	20	20	间充质干细胞 + 富血小板血浆	玻璃酸钠	4 周	③
王建刚 2018 ^[38]	30	30	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	糖皮质激素	4 周	②
郑安祥 2016 ^[39]	40	40	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②
孙晓飞 2020 ^[40]	35	35	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	6 周	②
吴迪 2019 ^[41]	46	46	臭氧 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	2 周	①②
周强 2020 ^{[42]1)}	20	18	富血小板血浆	糖皮质激素	2 周	①②
	18	18	玻璃酸钠	糖皮质激素	5 周	②③
孙晓辉 2018 ^[43]	38	38	玻璃酸钠 + 糖皮质激素	玻璃酸钠	5 周	①②
张忠良 2017 ^[44]	24	23	富血小板血浆	玻璃酸钠	4 周	①
谢磊 2018 ^[45]	20	20	富血小板血浆	玻璃酸钠	5 周	①②③
闫亚璞 2019 ^[46]	29	28	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	③
叶晓歌 2019 ^[47]	41	41	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③
赵新亮 2018 ^[48]	62	62	富血小板血浆 + 玻璃酸钠	富血小板血浆	5 周	②③
张雷 2019 ^[49]	42	42	富血小板血浆 + 玻璃酸钠	玻璃酸钠	5 周	②③

1) 多臂试验; 2) 中①为西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分, ②为膝关节疼痛视觉模拟量表评分, ③为治疗有效率。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果 纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

2.4 证据网络和非一致性检验结果 治疗有效率、膝关节疼痛 VAS 评分及 WOMAC 评分的证据网络见图 3。非一致性检验结果显示, 此次纳入研究的直接比较和间接比较的一致性均较好, 故采用一致性模型进行分析。PSRF 值接近 1, 提示网状 Meta 分析结果稳定。

2.5 网状 Meta 分析结果

2.5.1 治疗有效率 22 项研究报告了治疗有效率, 涉及 9 种关节内注射药物或药物组合。在治疗有效率方面, 关节内注射 SH、SH + GC、酮咯酸氨丁三醇 (ketorolac tromethamine, KT) + SH、MSC + PRP、O₃、O₃ + SH、PRP、PRP + SH 的效果均优于 GC, SH + GC、KT + SH、O₃ + SH、PRP、PRP + SH 的效果均优于 SH, SH + GC、KT + SH、O₃ + SH、PRP、PRP + SH 的效果均优于 O₃; 其余干预措施两两比较, 差异均无统计学意义 (表 2); 疗效排序为 PRP + SH (Rank1 概率 = 0.38) > O₃ + SH (Rank1 概率 = 0.34) > SH + GC

(Rank1 概率 = 0.18) > MSC + PRP (Rank1 概率 = 0.05) > KT + SH (Rank1 概率 = 0.03) > PRP (Rank1 概率 = 0.02) > SH (Rank1 概率 = 0.00) = O₃ (Rank1 概率 = 0.00) = GC (Rank1 概率 = 0.00)。

2.5.2 膝关节疼痛 VAS 评分 29 项研究报告了膝关节疼痛 VAS 评分, 涉及 10 种关节内注射药物或药物组合。在改善膝关节疼痛 VAS 评分方面, 关节内注射 SH + GC、KT + SH、O₃、O₃ + SH、PRP、PRP + SH 的效果均优于 SH, O₃ + SH 的效果优于 PRP; 其余干预措施两两比较, 差异均无统计学意义 (表 3); 疗效排序为 PRP + SH (Rank1 概率 = 0.43) > O₃ + SH (Rank1 概率 = 0.25) > O₃ (Rank1 概率 = 0.12) > KT + SH (Rank1 概率 = 0.07) > MSC (Rank1 概率 = 0.06) > MSC + PRP (Rank1 概率 = 0.04) > SH + GC (Rank1 概率 = 0.02) > GC (Rank1 概率 = 0.01) > PRP (Rank1 概率 = 0.00) = SH (Rank1 概率 = 0.00)。

2.5.3 WOMAC 评分 16 项研究报告了 WOMAC 评分, 涉及 9 种关节内注射药物或药物组合。在改善

WOMAC 评分方面,关节内注射 PRP、PRP + SH 的效果均优于 GC,PRP + SH 的效果优于 SH;其余干预措施两两比较,差异均无统计学意义(表 4);疗效排序为 PRP + SH (Rank1 概率 = 0.42) > O₃ + SH (Rank1 概率 = 0.20) >

MSC + PRP (Rank1 概率 = 0.18) > MSC (Rank1 概率 = 0.12) > KT + SH (Rank1 概率 = 0.04) > 生理盐水 (Rank1 概率 = 0.03) > PRP (Rank1 概率 = 0.00) = SH (Rank1 概率 = 0.00) = GC (Rank1 概率 = 0.00)。

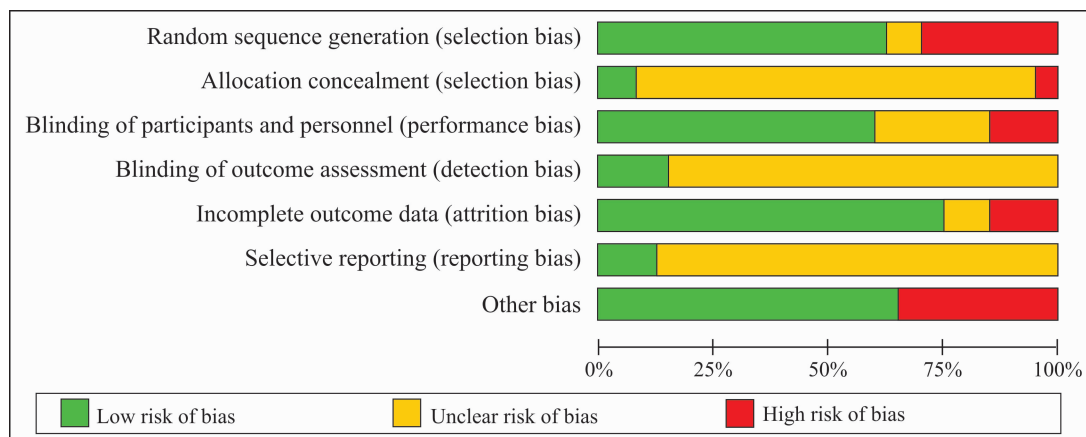


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

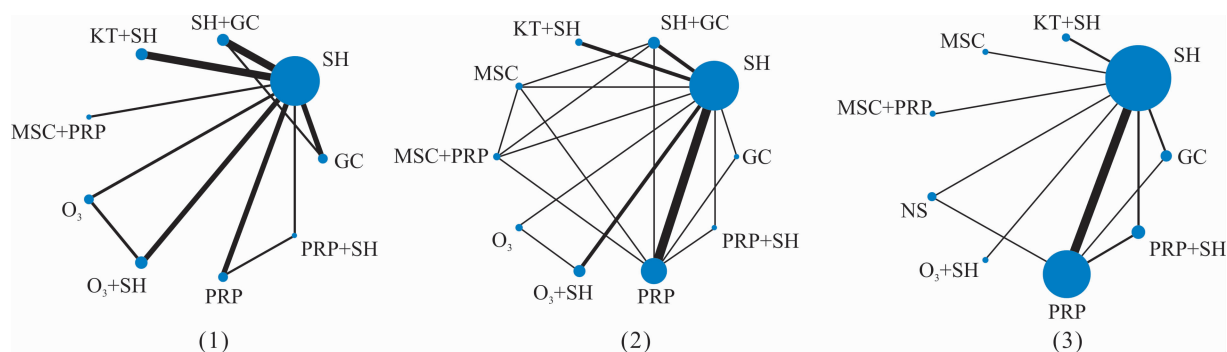


图 3 不同干预措施的网状关系图

注:(1)治疗有效率的网状关系图,(2)膝关节疼痛视觉模拟量表评分的网状关系图,(3)西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分的网状关系图;O₃为臭氧,SH为玻璃酸钠,MSC为间充质干细胞,PRP为富血小板血浆,GC为糖皮质激素,KT为酮咯酸氨丁三醇,NS为生理盐水。

表 2 治疗有效率的网状 Meta 分析结果

糖皮质激素								
0.29 (0.17,0.52)	玻璃酸钠							
0.05 (0.02,0.10)	0.16 (0.07,0.32)	玻璃酸钠 + 糖皮质激素						
0.07 (0.03,0.20)	0.25 (0.10,0.57)	1.62 (0.50,5.16)	酮咯酸氨丁三 醇 + 玻璃酸钠					
0.13 (0.02,0.63)	0.45 (0.09,1.96)	2.95 (0.50,15.18)	1.81 (0.29,9.94)	间充质干细胞 + 富血小板血浆				
0.33 (0.14,0.86)	1.14 (0.55,2.39)	7.45 (2.52,21.61)	4.51 (1.47,14.82)	2.64 (0.48,15.78)	臭氧			
0.04 (0.01,0.12)	0.14 (0.04,0.35)	0.89 (0.21,2.96)	0.55 (0.12,2.04)	0.30 (0.04,2.35)	0.12 (0.03,0.32)	臭氧 + 玻璃酸钠		
0.07 (0.02,0.19)	0.25 (0.08,0.54)	1.62 (0.53,4.88)	1.00 (0.31,3.19)	0.57 (0.06,3.89)	0.22 (0.07,0.67)	1.84 (0.42,8.08)	富血小板血浆	
0.04 (0.01,0.12)	0.13 (0.04,0.37)	0.82 (0.23,3.10)	0.51 (0.13,1.94)	0.28 (0.05,1.94)	0.11 (0.03,0.44)	0.94 (0.22,4.87)	0.51 (0.18,1.33)	富血小板血 浆 + 玻璃酸钠

治疗措施下单元格内的数据代表对应列和对应行治疗措施有效率比较的 OR(95% CI),95% CI 不包含 1 表明差异有统计学意义,95% CI 包含 1 表明差异无统计学意义;OR > 1 表明列治疗措施的疗效优于行治疗措施,OR < 1 表明列治疗措施的疗效劣于行治疗措施。

表 3 膝关节疼痛视觉模拟量表评分的网状 Meta 分析结果

糖皮质激素									
0.18 (-1.43, 1.80)	玻璃酸钠								
-0.90 (-2.71, 0.94)	-1.08 (-1.92, -0.26)	玻璃酸钠 + 糖皮质激素							
-1.07 (-2.96, 0.83)	-1.25 (-2.20, -0.30)	-0.17 (-1.41, 1.12)	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠						
-0.77 (-2.92, 1.26)	-0.97 (-2.30, 0.33)	0.12 (-1.33, 1.52)	0.28 (-1.37, 1.88)	间充质干细胞					
-0.76 (-2.82, 1.30)	-0.96 (-2.22, 0.31)	0.12 (-1.26, 1.53)	0.29 (-1.29, 1.85)	0.01 (-1.58, 1.62)	间充质干细胞 + 富血小板血浆				
-1.19 (-3.23, 0.88)	-1.37 (-2.54, -0.12)	-0.29 (-1.73, 1.18)	-0.12 (-1.65, 1.43)	-0.39 (-2.16, 1.39)	-0.41 (-2.16, 1.38)	臭氧			
-1.51 (-3.37, 0.35)	-1.70 (-2.53, -0.83)	-0.61 (-1.78, 0.58)	-0.45 (-1.70, 0.83)	-0.73 (-2.29, 0.86)	-0.75 (-2.24, 0.80)	-0.33 (-1.53, 0.88)	臭氧 + 玻璃酸钠		
-0.42 (-2.06, 1.22)	-0.60 (-1.14, -0.07)	0.48 (-0.45, 1.44)	0.65 (-0.44, 1.74)	0.37 (-0.97, 1.73)	0.36 (-0.96, 1.66)	0.77 (-0.57, 2.08)	1.10 (0.09, 2.10)	富血小板血浆	
-1.63 (-3.74, 0.49)	-1.80 (-3.18, -0.44)	-0.73 (-2.29, 0.88)	-0.55 (-2.23, 1.10)	-0.83 (-2.71, 1.05)	-0.86 (-2.65, 0.99)	-0.44 (-2.26, 1.39)	-0.12 (-1.70, 1.48)	-1.21 (-2.60, 0.17)	富血小板血浆 + 玻璃酸钠

治疗措施下单元格内的数据代表对应列和对应行治疗措施膝关节疼痛视觉模拟量表评分比较的 $MD(95\% CI)$, $95\% CI$ 不包含 0 表明差异有统计学意义, $95\% CI$ 包含 0 表明差异无统计学意义; $MD > 0$ 表明列治疗措施的疗效优于行治疗措施、 $MD < 0$ 表明列治疗措施的疗效劣于行治疗措施。

表 4 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分的网状 Meta 分析结果

糖皮质激素									
-7.43 (-15.36, 1.20)	玻璃酸钠								
-10.41 (-22.61, 2.38)	-2.94 (-11.88, 5.98)	酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠							
-10.08 (-27.78, 7.53)	-2.65 (-18.42, 12.99)	0.31 (-17.74, 18.40)	间充质干细胞						
-12.48 (-28.87, 3.85)	-5.19 (-19.57, 8.88)	-2.24 (-19.20, 14.64)	-2.42 (-23.36, 18.76)	间充质干细胞 + 富血小板血浆					
-13.97 (-28.68, 1.47)	-6.44 (-19.27, 6.29)	-3.41 (-18.97, 11.89)	-3.85 (-23.77, 16.25)	-1.28 (-20.45, 17.70)	臭氧 + 玻璃酸钠				
-9.60 (-18.05, -0.45)	-2.12 (-6.44, 2.07)	0.82 (-9.06, 10.85)	0.55 (-15.73, 16.83)	3.03 (-11.98, 17.95)	4.35 (-9.18, 17.44)	富血小板血浆			
-17.39 (-28.57, -5.64)	-9.93 (-18.22, -1.71)	-6.99 (-18.91, 5.15)	-7.30 (-24.73, 10.48)	-4.80 (-21.51, 12.01)	-3.50 (-18.51, 11.61)	-7.85 (-15.97, 0.33)	富血小板血浆 + 玻璃酸钠		
-6.53 (-21.86, 9.31)	0.94 (-12.51, 14.57)	4.02 (-12.69, 20.19)	3.63 (-16.98, 24.46)	6.03 (-13.75, 25.86)	7.53 (-11.08, 25.72)	3.13 (-10.38, 16.53)	10.99 (-4.70, 26.35)	生理盐水	

治疗措施下单元格内的数据代表对应列和对应行治疗措施西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分比较的 $MD(95\% CI)$, $95\% CI$ 不包含 0 表明差异有统计学意义, $95\% CI$ 包含 0 表明差异无统计学意义; $MD > 0$ 表明列治疗措施的疗效优于行治疗措施、 $MD < 0$ 表明列治疗措施的疗效劣于行治疗措施。

2.6 发表偏倚分析结果 基于治疗有效率的比较 - 校正漏斗图中,各研究点分布对称,均在三角形之内[图 4(1)];基于膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分的比较 - 漏斗图中,各研究点分布对称,但均有部分点在三角形外[图 4(2)、图 4(3)],但相关研究在方法学方面均不存在严重缺陷。

3 讨论

KOA 是一种多因素导致的全关节疾病,病因尚不明确,其发生多与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传等因素有关^[50]。KOA 的病理改变主要为关节软骨破坏、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生、滑膜病变、关节囊挛缩、肌肉萎软无力等。关节内注射药物是临床常用的 KOA 治疗方案,可有效缓解疼痛、改善关节功能,但该方法属于侵入性治疗,可能会增加感染的风险,必须严格按照规范操作^[51]。GC、

NSAID、O₃、SH、PRP、MSC 及中药注射液等常用的关节内注射药物各有不同的疗效及特色,为 KOA 的非手术治疗提供了多种选择。

本研究纳入了 40 项研究,其中 4 项研究质量较高,其余研究总体质量偏低;不同研究之间的基线资料不一致,但同一研究基线资料均具有可比性。在发表偏倚分析中,膝关节疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分的漏斗图提示可能存在发表偏倚。经过分析,其原因包括 2 个方面:①部分研究的样本量较小;②不同研究之间的基线资料、干预周期、随访时间并不一致。非一致性检验的 P 值均大于 0.05,且 PSRF 接近 1。由此可见,网状 Meta 分析的结果稳定可靠。

本研究的局限性包括:①纳入的多数研究均未在分配隐藏、样本量计算及盲法方面做出详细描述;②本研究纳入的 40 项随机对照试验涉及 11 种关节内

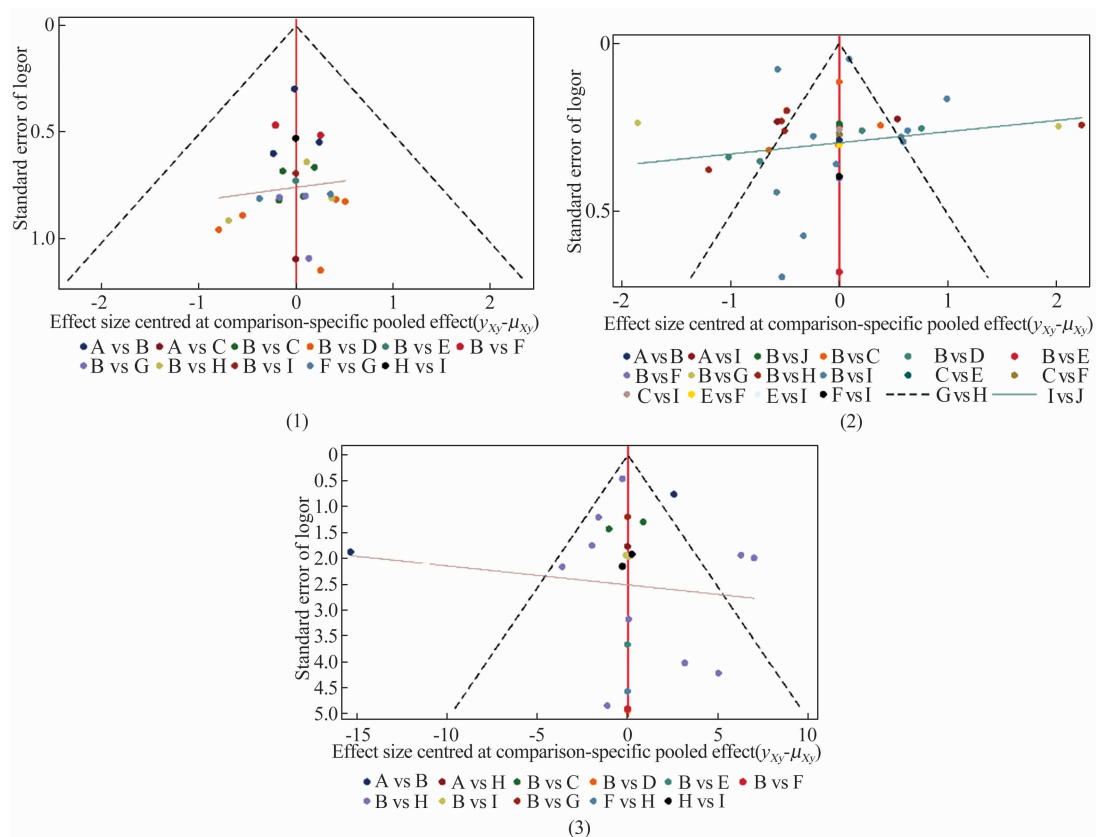


图 4 比较 - 校正漏斗图

注:(1)基于治疗有效率的比较 - 校正漏斗图,A 为糖皮质激素、B 为玻璃酸钠、C 为玻璃酸钠 + 糖皮质激素、D 为酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠、E 为间充质干细胞 + 富血小板血浆、F 为臭氧、G 为臭氧 + 玻璃酸钠、H 为富血小板血浆、I 为富血小板血浆 + 玻璃酸钠;(2)基于膝关节疼痛视觉模拟量表评分的比较 - 校正漏斗图,A 为糖皮质激素、B 为玻璃酸钠、C 为玻璃酸钠 + 糖皮质激素、D 为酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠、E 为间充质干细胞、F 为间充质干细胞 + 富血小板血浆、G 为臭氧、H 为臭氧 + 玻璃酸钠、I 为富血小板血浆、J 为富血小板血浆 + 玻璃酸钠;(3)基于西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分的比较 - 校正漏斗图,A 为糖皮质激素、B 为玻璃酸钠、C 为酮咯酸氨丁三醇 + 玻璃酸钠、D 为间充质干细胞、E 为间充质干细胞 + 富血小板血浆、F 为生理盐水、G 为臭氧 + 玻璃酸钠、H 为富血小板血浆、I 为富血小板血浆 + 玻璃酸钠。

注射药物或药物组合,但由于纳入和排除标准的限制,本研究尚不能涵盖所有的关节内注射用药;③本次研究在统计药物种类时将不同糖皮质激素类药物注射视为同一类药物,将不同来源的 MSC 视为同一类药物,未考虑其中可能存在的疗效差异;④本研究纳入的关节内注射药物治疗方案在穿刺点、注射剂量、PRP 制备过程、疗程等方面均存在差异,随访时间也不完全一致。

现有的证据表明,采用关节内注射治疗 KOA 时应优先选择联合用药,其中 SH 联合 PRP 或 O₃ 疗效较好。今后开展关节内注射治疗 KOA 的临床研究时,应针对现有研究存在的问题进行改进,严格按照循证医学规范开展试验,提高研究结果的可信度。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [2] 赵晓明,张银刚,李艳艳. 膝骨关节炎的阶梯化治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(30):3410-3415.
- [3] JÜNI P, HARI R, RUTJES A W, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(10):5328.
- [4] FELLER J. Platelet-rich plasma injections were not better than hyaluronic acid injections for knee joint degeneration[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(4):315.
- [5] PAS H I, WINTERS M, HAISMA H J, et al. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature[J]. Br J Sports Med, 2017, 51(15):1125-1133.
- [6] 杜一峰,杨永菊,关雪峰. 膝骨性关节炎关节腔内注射治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6):133-136.
- [7] 陈蔚,郭燕梅,李晓英,等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数的重测信度[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(1):23-24.
- [8] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 5.1.0 [EB/OL]. (2011-03-01) [2022-01-01]. <https://handbook-5-1.cochrane.org>.
- [9] SMITH T C, SPIEGELHALTER D J, THOMAS A. Bayesian approaches to random-effects meta-analysis: a comparative study[J]. Stat Med, 1995, 14(24):2685-2699.
- [10] LIN K Y, YANG C C, HSU C J, et al. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial [J]. Arthroscopy, 2019, 35(1):106-117.
- [11] LOUIS M L, MAGALON J, JOUVE E, et al. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation [J]. Arthroscopy, 2018, 34(5):1530-1540.
- [12] LU L, DAI C, ZHANG Z, et al. Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):143.
- [13] SU K, BAI Y, WANG J, et al. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5):1341-1350.
- [14] 曾佳森,张亚勤,周亮,等. 富血小板血浆对膝骨关节炎相关细胞因子的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2020, 14(2):137-143.
- [15] 刘步云,孙育良,何本祥,等. 关节腔注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的疗效比较[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(1):71-73.
- [16] 杨茂修. 玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎探讨[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(19):46-49.
- [17] 孟涛,苏晨. 玻璃酸钠联合臭氧治疗膝关节骨性关节炎的近期临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2018, 47(24):3184-3187.
- [18] 谭志韵. 玻璃酸钠关节腔注射对膝关节骨性关节炎患者预后的影响[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(7):976-977.
- [19] 蒯伟,李瑞欣,宋振,等. PRP 与玻璃酸钠注射治疗膝骨性关节炎的对比研究[J]. 双足与保健, 2018, 27(19):131-132.
- [20] 魏军营. 玻璃酸钠联合酮咯酸氨丁三醇关节腔内注射对膝骨性关节炎的疗效[J]. 河南医学研究, 2020, 29(7):1274-1275.
- [21] 赖子云,李广海,黄浩. 玻璃酸钠与复方倍他米松关节腔内给药对膝关节骨性关节炎患者的疗效及其对膝关节功能的影响[J]. 抗感染药学, 2017, 14(1):230-232.
- [22] 张言言,李梦霞,杨春燕. 玻璃酸钠联合复方倍他米松注射液治疗膝关节骨性关节炎的临床效果观察[J]. 临床

- 合理用药杂志, 2019, 12(17): 85-86.
- [23] 梁本高. 玻璃酸钠联合复方倍他米松对膝关节骨性关节炎患者膝关节功能的影响[J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(4): 463-465.
- [24] 柯陈荣, 张睿, 薛继鑫. 富血小板血浆联合透明质酸关节腔内注射治疗膝骨关节炎疗效分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(11): 1810-1812.
- [25] 袁林, 郭燕庆, 于洪波, 等. 富血小板血浆治疗Ⅱ-Ⅲ期膝骨关节炎的疗效评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(4): 386-392.
- [26] 岳石锁. 关节腔注射疗法治疗膝骨性关节炎的临床疗效比照观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(23): 166-167.
- [27] 陆斌, 李建武, 杨艳, 等. 臭氧联合玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者膝关节功能及疼痛症状的改善效果观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(11): 1186-1189.
- [28] 李明, 倪建龙. 臭氧联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎疗效研究[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(9): 1216-1219.
- [29] 刘大辉. 复方倍他米松注射液联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎患者的疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(10): 1630-1631.
- [30] 姜波. 富血小板血浆联合玻璃酸钠关节内注射对膝骨关节炎膝关节功能及疼痛的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(7): 841-842.
- [31] 哈承志, 李伟, 任少达, 等. 富血小板血浆联合间充质干细胞治疗膝骨关节炎的疗效[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2018, 12(5): 644-652.
- [32] 冯方, 孙育良. 关节内注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎 25 例[J]. 中国临床研究, 2017, 30(10): 1378-1380.
- [33] 马驰蛟. 关节腔内注射富血小板血浆与透明质酸治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(17): 2083-2085.
- [34] 贺承伟. 关节腔注射富血小板血浆对膝骨性关节炎的治疗效果[J]. 特别健康, 2019(19): 231.
- [35] 宋雪, 杨大伟, 毕春强, 等. 酮咯酸氨丁三醇关节腔内注射对膝骨性关节炎患者镇痛作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(11): 1528-1531.
- [36] 呼宏莉. 酮咯酸氨丁三醇联合透明质酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎患者的临床研究[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(21): 64.
- [37] 程文丹, 徐生林, 吴小三, 等. 自体骨髓间充质干细胞复合富血小板血浆治疗早期膝骨关节炎疗效观察[J]. 中华全科医学, 2019, 17(10): 1652-1655.
- [38] 王建刚. 玻璃酸钠与曲安奈德腔内注射对骨性关节炎患者功能康复的影响观察[J]. 中外医学研究, 2018, 16(30): 162-163.
- [39] 郑安祥, 黄林升. 臭氧灌注联合透明质酸钠注射对膝骨关节炎患者疼痛程度及关节液中相关介质的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(35): 61-62.
- [40] 孙晓飞, 田军涛, 王世臣. 臭氧联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎的疗效评估[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(4): 52-53.
- [41] 吴迪, 苏云, 邱士超, 等. 臭氧配合玻璃酸钠关节腔注射治疗对膝骨关节炎患者关节功能、疼痛程度及前列腺素 E2、白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国药物经济学, 2019, 14(3): 90-92.
- [42] 周强, 刘凯凯, 李娜. 富血小板血浆、透明质酸钠或曲安奈德治疗膝骨关节炎的疗效分析[J]. 心理月刊, 2020, 15(17): 210-211.
- [43] 孙晓辉, 闫宏林, 任浩, 等. 关节腔内注射倍他米松和玻璃酸钠治疗老年膝骨关节炎的临床疗效[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(33): 74-75.
- [44] 张忠良, 林俊宏. 关节腔内注射自体富血小板血浆治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(11): 951-954.
- [45] 谢磊, 刘佳, 王华军, 等. 关节腔注射透明质酸及富血小板血浆对老年膝骨关节炎的治疗作用比较[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(5): 1129-1131.
- [46] 闫亚璞. 酮咯酸氨丁三醇联合透明质酸钠关节腔内注射对膝骨性关节炎患者 VAS 评分及生活质量的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(9): 1439-1440.
- [47] 叶晓歌, 尤良军. 酮咯酸氨丁三醇联合透明质酸钠关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(3): 473-474.
- [48] 赵新亮. 透明质酸钠注射配合自体富血小板血浆注射治疗膝骨关节炎的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(25): 37-38.
- [49] 张雷. 自体富血小板血浆(PRP)联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎的临床疗效分析[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(9): 47-49.
- [50] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
- [51] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.

(收稿日期: 2022-01-14 本文编辑: 李晓乐)