

中国膝骨关节炎临床药物治疗专家共识 (2023)

中国医师协会风湿免疫科医师分会骨关节炎学组

通信作者: 张志毅, 哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科, 哈尔滨 150001, Email: zhangzhiyi2014@163.com; 曾小峰, 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科, 北京 100730, Email: zengxfpumc@163.com

【摘要】 骨关节炎(OA)是一种以关节软骨损害为主要病理改变,可累及滑膜、韧带、软骨下骨及周围骨组织的全关节、异质性疾病,膝骨关节炎(KOA)是OA最常见的一个类型,以疼痛、肿胀、僵硬和功能障碍为主要临床表现,其致残率高,给个人及社会带来沉重的负担。药物干预在KOA的整体管理中占据重要地位,但如何给予KOA患者规范治疗,如何针对患者精准、规范地选择药物仍是临床亟待解决的问题。中国医师协会风湿免疫科医师分会骨关节炎学组依据共识制定国际规范,参考国内外最新的研究证据、相关指南及共识,并综合各领域专家的意见,制定了本共识,涵盖了KOA的预防、治疗目标、临床分型、治疗药物、随访与评估及共病人群的用药六个方面,提出了27条推荐意见,旨在为临床医生安全规范地使用药物提供指引,以提高KOA的诊治水平,使患者获益。

【关键词】 骨关节炎,膝; 药物治疗; 共识

Consensus on clinical drug therapy for knee osteoarthritis in China (2023)

Osteoarthritis Group of the Rheumatology and Immunology Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Zhang Zhiyi, Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China, Email: zhangzhiyi2014@163.com; Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: zengxfpumc@163.com

【Abstract】 Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous disease that involves structural alterations in the articular cartilage, synovium, ligaments, subchondral bone, and the surrounding bone tissue. Among the various types of OA, knee osteoarthritis (KOA) is the most prevalent, presenting with symptoms such as joint pain, swelling, stiffness, and functional limitations. And its high disability rate places a significant burden on both individuals and society. Pharmacological intervention plays a crucial role in the comprehensive management of KOA. However, the establishment of standardized treatment protocols for the accurate and appropriate selection of medications for patients remain pressing clinical challenges. The Osteoarthritis Group of the Rheumatology and Immunology Physicians Branch of the Chinese Medical Doctor Association has developed this expert consensus by drawing upon current research findings, relevant guidelines, and consensus statements from both domestic and international sources. This consensus adheres to international standards for consensus development and incorporates input from a diverse panel of experts. The consensus encompasses six aspects: disease prevention, treatment goals, clinical typing, therapeutic drugs, follow-up and evaluation, and medication for comorbid populations. A total of 27

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240402-00215

收稿日期 2024-04-02 本文编辑 胡朝晖

引用本文: 中国医师协会风湿免疫科医师分会骨关节炎学组. 中国膝骨关节炎临床药物治疗专家共识 (2023)[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(6): 560-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20240402-00215.



recommendations are put forward, aiming to provide clinicians with guidance for the safe and standardized use of drugs, thereby improving the diagnosis and treatment level of KOA and benefiting patients.

【Key words】 Osteoarthritis, knee; Pharmacological intervention; Consensus

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种全关节、异质性疾病,以关节软骨损害为主要病理改变,可累及滑膜、韧带、软骨下骨及周围骨组织。膝关节是OA最常受累关节。膝骨关节炎(KOA)主要表现为受累关节疼痛、僵硬和活动受限,部分患者伴有关节肿胀,伴发焦虑、抑郁情绪及睡眠障碍,最终导致患者生活质量下降及身体残疾。在我国,仅症状性KOA的发病率就高达8.1%,由此引发的伤残损失寿命年(YLDs)达968人年/10万,是我国中老年人伤残的重要原因,亦给个人和社会带来了沉重的负担^[1]。

药物治疗贯穿于KOA治疗的全程,临床医生需根据患者病情、需求和偏好,参考药物作用机制及循证医学证据,同时充分考虑药物的不良反应,采取早期、个体化及有针对性的治疗策略,以实现科学、合理用药。然而,目前仍缺乏全面、客观的KOA药物治疗指南或共识,给临床实践带来一定困难。鉴于此,由中国医师协会风湿免疫科医师分会骨关节炎学组牵头,参考国内外最新研究证据、相关指南及共识,制定了本共识,旨在引导临床医生规范合理使用药物,确保用药安全,并提升医生、患者及社会公众对KOA的认识。

共识制定

1. 共识制定工作组:由来自风湿免疫科、骨科、运动医学领域的专家组成,并由兰州大学健康数据科学研究院提供方法学支持。工作组根据职责下设指导委员会、共识专家组、证据组、秘书组和外审组。指导委员会:由2名首席临床专家和1名首席方法学专家组成,负责确定共识的主题、监督共识制订过程;审核并批准推荐意见与共识全文。共识专家组:由36名多学科(风湿免疫科、骨科)临床专家组成,负责提出临床问题,并对临床问题重要性及初拟推荐意见进行投票,形成共识全文。证据组:由19名具备循证医学及风湿免疫病或骨科知识及能力的专业人员组成,负责证据检索、评价、合成和分级。秘书组:由4名具备循证医学或风湿病知识及能力的专业人员组成,负责起草共识计划

书;组织推荐意见共识讨论会;记录共识制定过程,撰写初稿。外审组:为2名未直接参与本共识制定的临床专家,负责评审最终版共识;对共识提出反馈和建议。所有工作组成员均签署利益冲突声明,确认不存在任何与本共识相关的潜在利益冲突。

2. 共识注册与撰写:本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册并提交计划书(注册号:PREPARE-2023CN161)^[2]。共识的设计与制定严格遵循《世界卫生组织指南制定手册(第2版)》及中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[3-4],并参考卫生保健实践指南报告规范(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)进行共识撰写^[5]。

3. 使用者与目标人群:本共识适用于风湿免疫科、骨科、康复科、全科医师及涉及KOA诊疗与管理的相关专业人士,目标诊治人群为KOA患者。

4. 临床问题的遴选和确定:在指导委员会明确共识的主题和范围后,秘书组通过对共识专家组成员的调研,形成了初始的临床问题列表,经过去重及合并处理后,初拟了34个临床问题。随后进行临床问题重要性调研,根据临床问题的重要性打分结果及专家意见,最终确定了本共识拟解决的14个临床问题。

5. 证据检索与筛选:证据组遵循人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome, PICO)原则对纳入的临床问题进行解构,并依据解构结果,使用“骨关节炎”“药物”“治疗”等检索词,系统检索了中国知网、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Cochrane Library及Web of Science等中英文数据库。检索时间自数据库建立至2023年6月,语言为中文或英文。根据临床问题,主要纳入相关的指南、共识、系统评价、随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究等证据,排除重复发表的文献、述评、社论、信件等。优先选择系统评价、RCT等证据等级较高的研究。

6. 证据质量评价:针对纳入研究,证据组采用系统评价偏倚风险评价工具(a measurement tool to assess systematic reviews II, AMSTAR II)(针对系



统评价和 Meta 分析)、Cochrane 偏倚风险评价工具 (risk of bias, ROB)(针对 RCT)、诊断准确性研究的质量评价工具 (quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS-2)(诊断准确性试验)、纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS)(观察性研究)对纳入研究进行偏倚风险评价^[6-9]。评估过程由两人独立完成,若出现分歧,则开展共同讨论或寻求第三方意见以达成共识。

7. 证据分级和推荐强度标准:依据 2009 版牛津大学循证医学中心制订的证据分级和推荐强度标准(OCEBM-2009)(表 1),对推荐意见的证据级别和推荐强度进行分级^[10]。

表 1 2009 版牛津大学循证医学中心制订的证据分级与推荐强度标准

推荐强度	证据级别	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单个随机对照试验(可信区间窄)
	1c	“全或无”的病例系列研究
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
	2c	结果研究或生态学研究
	3a	同质病例-对照研究的系统评价
	3b	单个病例-对照研究
C	4	病例系列研究(包括低质量队列研究或病例-对照研究)
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见或评论或基础实验

8. 推荐意见的形成:在充分考虑证据组提供的证据总结表的基础上,兼顾我国患者的偏好、价值、干预措施的成本和利弊等因素,拟定了初步的推荐意见。共识专家组分别于 2023 年 6 月和 2023 年 10 月进行两轮德尔菲调查,第一轮德尔菲调查 14 个临床问题的 37 条推荐意见,21 条达成共识,第二轮德尔菲调查完善后的 14 个临床问题的 27 条推荐意见,14 个临床问题的 27 条推荐意见达成共识(标准为专家共识率>75%)。

9. 推荐意见外审和批准:本共识全文参考 RIGHT 规范撰写。共识初稿经指导委员会审议后提交外审组进行审阅,并根据外审组的反馈意见对共识进行修改后提交指导委员会批准。

10. 传播与更新:共识发布后,工作组将通过多种方式传播和推广本共识,以确保临床医师及其他

相关群体充分了解并正确应用本共识。具体方式如下:(1)出版,包括期刊、手册等;(2)通过 OA 相关会议及临床医生培训班传播;(3)利用微信和相关网站等途径宣传。此外,工作组将持续关注该领域的相关研究,计划在 3~5 年内按照国际指南/共识更新要求,启动共识的更新工作^[5]。

共 识

问题 1:KOA 的治疗目标为何? 是否可采用达标治疗策略?

推荐意见 1:KOA 的总体目标是减轻患者疼痛,改善关节功能和生活质量,延缓关节结构进展,避免关节畸形和残疾,保证用药安全,避免过度治疗(5,D)

KOA 的治疗应基于患者与临床医生间的共同决策,遵循个体化的原则,最终达到减轻患者疼痛、改善关节功能和生活质量、延缓关节结构进展、避免关节畸形和残疾、保证用药安全及避免过度治疗的目标^[11-12]。

推荐意见 2:建议临床医生在 KOA 的治疗管理中引入达标治疗策略,治疗目标为实现临床改善,尽快达到并维持患者可接受的症状状态(PASS)(5,D)

达标治疗(treat-to-target)强调以患者需求为核心,通过预设治疗目标、基于标准化的动态评估,严格控制、适时调整治疗方案,从而达到疾病缓解。在类风湿关节炎等慢性疾病中,达标治疗策略的实施显著改善了患者的治疗效果与预后。

达标治疗策略的核心是确立可实现的治疗目标。在 KOA 的临床试验中,临床改善是评估药物疗效的主要研究终点,亦是目前大多数患者可实现的治疗目标,而疼痛视觉模拟量表(VAS)、骨关节炎指数(WOMAC)疼痛评分、骨关节炎指数(WOMAC)功能评分和医生对病情的整体评价(PGA)是评估改善的常用的结局指标^[13]。上述指标在治疗前后的比较是否具有统计学意义,通常用于衡量干预措施是否有效。然而,这种统计学层面的比较,并不一定具有临床意义,因此应将患者报告结局作为 OA 药物治疗的临床结局指标以对干预措施进行更准确的评价。患者可接受的症状状态(patient acceptable symptom state, PASS)是患者自觉当前症状已达到良好的状态,是一种与个人体验(患者满意度和对症状的适应)密切相关的临床结

局指标。当结局指标 \leq PASS 截断值时,即达到 PASS。与其他患者报告结局指标,如最小临床重要性差值(minimum clinically important difference, MCID)和最小临床重要改善值(minimum clinically important improvement, MCII)等比,PASS 不受患者年龄、病程、性别等因素及指标基线值的影响,且在不同研究中的变化较小,因此适合作为 OA 达标治疗策略的结局指标^[14-18]。

2019 年欧洲一项骨关节炎共识首次提出,KOA 的治疗目标应为达到并维持 PASS,并提出将归一化 WOMAC 疼痛评分(项目总分/问卷项目数量,0~10 分)、归一化 WOMAC 功能评分、PGA \leq 4 分作为 PASS 的截断值^[19]。参考该共识和既往研究结果^[16-17],本共识建议将归一化 WOMAC 疼痛评分 \leq 4 分、归一化 WOMAC 功能评分 \leq 4 分、PGA \leq 4 分定义为 PASS,即达到 KOA 的治疗目标。

问题 2: KOA 患者治疗前是否需进行临床分型?如何分型与评估?

推荐意见 3: KOA 患者治疗前,临床医生应对其进行临床分型,并有针对性地实施个体化治疗。推荐患者接受膝关节磁共振成像(MRI)检查,并依据快速骨关节炎磁共振程度评分(ROAMES)区分炎症型、软骨下骨型、半月板/软骨型、萎缩型和肥厚型五种结构亚型(4,C)

由于疾病的高异质性,单一的治疗方法很难有效地治疗所有类型的 OA^[20]。因此,类似于其他异质性疾病,行之有效的分型能帮助临床医生选择更有针对性的药物。疾病分型亦是未来 KOA 治疗的基本流程。现阶段,KOA 的分型主要依据疾病风险因素、临床症状、影像学、生物标志物等区分临床表型,或依据疾病的分子特征区分内型(endotype)^[21]。在已有的分型中,骨驱动型、滑膜驱动型、损伤或软骨驱动型是三种已达成共识的内型,这些亚型的症状或影像学进展各不相同,不同 OA 的亚型可能亦需要特定的治疗药物^[22]。

对应这三种分子内型,2020 年由 Roemer 等^[23]提出的快速骨关节炎磁共振程度评分(rapid osteoArthritis MRI eligibility score, ROAMES),依据 MRI 的关节组织改变将 KOA 分为炎症型、软骨下骨型、半月板/软骨型、萎缩型和肥厚型 5 种结构亚型。ROAMES 具有较高的可靠性,相较于常用的 MRI 骨关节炎膝关节评分(MOAKS),评价更为简便,单膝关节评估时间平均仅需 10~15 min,因此适宜临床推广。ROAMES 亦是目前公认的最具临床

可行性的方法,且在 KOA 的队列研究中已得到验证。基于此,建议临床医生推荐 KOA 患者在治疗前行膝关节 MRI 检查,并依据 ROAMES 进行分型:

1. 炎症型:基于 MOAKs 评分的 Hoffa 滑膜炎或积液型滑膜炎的最高评分为 2 分或 3 分,并且两个特征评分总和为 5 分或 6 分;或积液型滑膜炎评分为 3 分,Hoffa-滑膜炎评分为 0 分或 1 分。

2. 半月板/软骨型:内侧和/或外侧间室的半月板(即任何形式的半月板基底缺失或浸渍)评分为 3 分,另一间室的半月板(即任何形式的半月板撕裂)评分为 1 分,且同间室的软骨损伤,评分为 2.1 分(基于 MOAKS 软骨评级)。

3. 软骨下骨型:在膝关节的 3 个间室中至少有一个次区域的骨髓损伤,评分为 3 分。

4. 萎缩型:股股关节区内所有位置的骨赘评分 \leq 1 分,且股股关节区的 1 个或 2 个间室中至少有一个次区域的软骨损伤,评分为 3 分。

5. 肥厚型:在内侧或外侧股股关节区和髌骨关节区中至少存在一个骨赘,评分为 3 分;股股关节区同一间室的任何次区域的软骨损伤,评分不超过 1 分。

炎症型 KOA 的主要特征为大量关节腔积液及 Hoffa 滑膜炎,其与 KOA 患者的非负重性疼痛、夜间痛或持续性疼痛密切相关^[24]。大量滑膜积液或重度 Hoffa 滑膜炎亦与软骨丢失密切相关^[25],同时亦是加速型 KOA 和全膝关节置换术的风险因素^[26-27]。因此,炎症型应为 KOA 药物治疗重点关注的亚型。尽管炎症型 KOA 亦可通过关节超声评估,但由于超声仅能检测骨骼表面组织,不能评估软骨下骨髓病变及囊肿的情况,故不适用于 KOA 的分型评估。软骨下骨型 KOA 的特征是 MRI 示膝关节软骨下骨的骨髓损伤,其与疼痛,尤其是负重性疼痛具有较高相关性^[28]。软骨下骨骨髓损伤面积与两年内软骨丢失呈负相关,同时亦是导致 KOA 患者行全膝关节置换术的比例升高的风险因素^[29]。萎缩型或肥厚型 KOA 的研究有限,其与临床症状和预后的关联尚不明确。对半月板/软骨型 KOA,除目前仍在临床研究阶段的重组人成纤维细胞生长因子 18(FGF-18)被证明可促进关节软骨细胞增殖、延缓软骨退化外,目前尚无药物有效改善半月板/软骨型 KOA^[22]。因此,综合当前的研究证据、药物可及性和药物干预与临床预后的相关性,本共识重点关注炎症型 KOA 和软骨下骨型 KOA。

问题 3: 哪些是 KOA 的高危人群? 预防措施

为何?

推荐意见 4: 存在下述一项及以上危险因素者为 KOA 高危人群, 包括女性、年龄 ≥ 40 岁、超重或肥胖, 有膝关节损伤史、伸膝肌群无力及长期从事负重劳动者 (2a, B)

随着年龄的增长, KOA 的患病率逐步攀升, 其中女性患者的发病率显著高于男性^[30]。一项回顾我国症状性 KOA 流行病学数据的系统评价和 Meta 分析显示, 我国 40 岁以上人群的症状性 KOA 患病率呈近似线性增长趋势, 女性高于男性 ($Z=-2.436$, $P=0.015$), 且随年龄升高, 女性患病率的增幅大于男性。亚组分析显示, 农村地区症状性 KOA 发病率高于城市地区 ($Z=-2.087$, $P=0.037$), 但我国北方与南方的发病率比较差异无统计学意义, 我国肥胖人群症状性 KOA 患病率为 28%, 超重人群为 21.1%^[31]。提示, 肥胖和超重是 KOA 发生的重要危险因素。一项系统性评价回顾了与 OA 发病相关的生活方式危险因素的研究, 结果显示, 体重指数对 KOA 的发生具有显著的正因果效应 ($OR_{IVW-random\ effects}=1.49$, $95\%CI\ 1.23\sim 1.80$)^[32]。

有膝关节损伤史的人群患 KOA 的风险将增加, 一项系统评价和 Meta 分析总结了膝关节损伤人群发生 KOA 的潜在危险因素, 结果显示, 前交叉韧带重建伴软骨损伤 ($OR=2.31$, $95\%CI\ 1.35\sim 3.94$)、前交叉韧带重建伴部分半月板切除术 ($OR=1.87$, $95\%CI\ 1.45\sim 2.42$)、前交叉韧带重建联合全内侧半月板切除术 ($OR=3.14$, $95\%CI\ 2.20\sim 4.48$) 均可能增加影像学 KOA 的风险。十字韧带、副韧带、半月板、软骨、髌骨、胫股关节等部位的单一和多结构损伤会增加症状性 KOA 的患病率^[33]。一项评估膝关节损伤后 KOA 发生风险的系统评价和 Meta 分析显示, 前交叉韧带损伤后, 患者患 KOA 的风险增加 4~6 倍。且在膝关节损伤后, 随着年龄的增长, KOA 的患病风险亦相应提高^[34]。

伸膝肌群无力 ($OR=1.65$, $95\%CI\ 1.23\sim 2.21$)、长期从事负重劳动 (如搬运、关节重复性运动、举重、跪下和/或下蹲及爬行 ≥ 2 h/d) 亦是 KOA 的风险因素 ($OR=2.20$, $95\%CI\ 1.42\sim 3.40$)^[35-36]。然而目前尚无确凿证据表明, 娱乐性跑步、步行会增加症状性或影像学 KOA 的风险^[37]。

推荐意见 5: 针对 KOA 的高危人群, 需明确可控危险因素, 并适时实施预防性干预。具体措施包括减重 (4, C), 避免膝关节损伤和过度使用关节, 及伸膝肌群功能训练 (5, D)

在 KOA 发生前, 通过早期筛查和风险评估, 实现及时预警、明确可控危险因素, 并根据需要对高危人群实施预防性干预, 将有助于延缓或避免 KOA 的发生。

在上述危险因素中, 超重或肥胖是 KOA 发生的可控危险因素。一项评价减重对 KOA 的长期影响的 RCT 虽显示, KOA 患者在平均随访 6.6 年后, 控制饮食联合运动计划对 KOA 的发病率无显著影响。但事后分析显示, 第一年体重减轻 5 kg 或较基线减轻 5% 的体重者, 可有效降低 6.6 年后 KOA 的发生率 ($OR=0.10$, $95\%CI\ 0.02\sim 0.41$)^[38]。另一项回顾性队列研究评价了减重对症状性 KOA 发病的影响, 结果显示, 减重约 5.1 kg 可降低 10 年内症状性 KOA 的发生风险 ($OR=0.46$, $95\%CI\ 0.24\sim 0.86$)^[39]。因此, 对超重或肥胖的人群进行体重管理应作为 KOA 的预防策略。

由膝或踝关节创伤引发的 OA 在所有症状性 OA 患者中占 12%, 绝大多数患者的膝关节损伤发生在运动中或源于关节的过度使用, 因此, 对有膝关节损伤史或长期从事负重劳动的患者实施早期干预, 可作为 KOA 的一级和二级防控策略。伸膝肌群功能训练对姿势控制、肌肉激活、肌肉力量和协调性均有帮助, 可提高股四头肌力量, 改善臀部、膝盖和足部相互之间的协调运动以获得良好的运动效果, 有助于减少膝关节损伤事件及 KOA 的发生。尽管目前尚无直接证据证实肌肉训练能降低 KOA 的发病风险, 但评估运动损伤影响 KOA 发生的 Meta 分析显示, 神经肌肉和本体感受训练能成功预防约 50% 的前交叉韧带损伤^[40]。另一项评价预防运动损伤措施有效性的系统评价和 Meta 分析亦显示, 力量、拉伸、本体感觉及神经肌肉训练等干预措施, 能显著降低膝关节损伤的风险 ($OR=0.74$, $95\%CI\ 0.55\sim 0.89$)^[41]。

问题 4: KOA 的基础治疗措施为何?

推荐意见 6: 基础治疗是所有 KOA 患者的核心治疗方式, 治疗措施应包括患者教育、运动治疗 (1a, A), 及必要时 (体重指数 ≥ 25 kg/m²) 减轻至少 10% 的初始体重并维持 (1b, A)

基础治疗是所有 OA 患者的核心治疗方式, 无论年龄与病情轻重, 均应贯穿于 OA 治疗的始终。已发表的 KOA 指南或专家共识一致推荐, 患者教育、运动治疗及减重是基础治疗措施^[42]。

患者教育的目的在于建立 OA 患者的认知, 可由不同的医疗保健从业人员或其他人员以不同的



形式提供,建议内容涵盖 OA 的病因、风险因素、病程、主要干预措施的获益、风险和实际疗效、关节保护措施、运动频率、锻炼方法,以及培训患者的自我管理技能(如问题解决、目标设定、行为认知疗法)^[42-43]。患者教育是 OA 治疗的首要环节,但不推荐将其作为一项独立措施用于 OA 治疗。多项系统性评价分析了患者教育对 KOA 患者症状与功能的影响,结果显示,患者教育仅可适度改善 KOA 患者的关节疼痛($SMD=-0.35$, $95\%CI -0.56\sim 0.14$)和关节功能($SMD=-0.31$, $95\%CI -0.62\sim 0.00$),但与运动疗法相结合时,患者的疼痛($SMD=-0.44$, $95\%CI 0.19\sim 0.69$)和功能($SMD=-0.81$, $95\%CI 0.54\sim 1.08$)改善更佳^[44-46]。

运动治疗是利用患者自身力量或借助器械,通过某些特定的运动方式,改善身体运动或感觉功能的治疗方法。多项运动对 KOA 症状的影响的临床研究均证实,运动治疗可有效改善 KOA 患者疼痛、关节功能及生活质量,尤其是在缓解疼痛方面,运动治疗的疗效相当或甚至优于非甾体抗炎药(NSAIDs)或阿片类药物^[47-49]。运动治疗的疗效通常在干预后的 2 个月达峰值,随后逐渐减弱,年龄 < 60 岁或无需接受关节置换术的 KOA 患者可能从中获益更多^[50]。KOA 的运动治疗方式多样,包括有氧运动、力量训练、神经肌肉及平衡训练、传统运动疗法(如太极、瑜伽等)、水中运动等^[42-43, 46-49, 51]。然而,不同方式运动的疗效在临床研究中存在差异,一项比较不同运动类型对 KOA 影响的网状 Meta 分析显示,水中运动减轻 KOA 患者疼痛 VAS 评分($SUCRA=77.2\%$, $WMD=0.04$, $95\%CI -1.86\sim 1.95$)、KOOS 疼痛评分($SUCRA=64.0\%$; $WMD=3.10$, $95\%CI -6.67\sim 12.88$)最为有效;而瑜伽更能改善 KOA 患者关节僵硬($SUCRA=90.6\%$, $WMD=-1.40$, $95\%CI -2.45\sim -0.34$)、患肢功能($SUCRA=77.4\%$, $WMD=-0.49$, $95\%CI -0.95\sim -0.02$)和生活质量($SUCRA=79.1\%$, $WMD=-1.07$, $95\%CI 0.11\sim 2.03$)^[48]。一项比较不同运动对 KOA 疼痛、关节功能和生活质量影响的网状 Meta 分析显示,有氧运动对疼痛的改善最为显著($ES=1.11$, $95\%CI 0.69\sim 1.54$),心身运动对关节功能的改善作用更大($ES=0.81$, $95\%CI 0.27\sim 1.36$)^[52]。因此针对 KOA 患者,不应仅局限于某一特定类型的运动措施,而需全面考虑患者的病情、基本运动能力、治疗目标、运动方式的可及性和患者依从性,制定个性化运动处方。在避免相关不良事件的同时,实现疗效的最大化。

减重与 KOA 的结局存在显著的剂量效应关系。两项评估减重对 KOA 影响的 Meta 分析显示,体重减轻 5%~10% 可适度缓解伴有肥胖的轻~中度 KOA 患者的关节疼痛($ES=0.33$, $95\%CI 0.17\sim 0.48$),减少自我报告的残疾($ES=0.42$, $95\%CI 0.25\sim 0.59$),改善躯体功能相关生活质量($ES=0.39$, $95\%CI 0.24\sim 0.54$)^[53-54]。另一项 Meta 分析评价了不同减重方式对 KOA 症状及关节功能的改善作用,结果显示,体重每减轻 1%,WOMAC 疼痛评分、功能和僵硬评分可减少约 2%。依据国际风湿病学-骨关节炎研究学会(OMERACT-OARSI)制订的 OA 临床研究应答标准,患者减重 10% 即可达到 KOA 临床意义改善^[55]。一项减重对 KOA 影响的 RCT 显示,肥胖/超重的 KOA 患者体重减轻与疼痛、关节功能、6 分钟步行距离、躯体功能、精神健康相关的生活质量改善及降低白细胞介素(IL)-6 水平均具有显著的剂量效应关系,减重 ≥ 20% 对 KOA 结局的改善优于减重 ≥ 10%^[56]。

问题 5: KOA 患者接受药物治疗后再次随访需间隔多长时间? 如何评价 KOA 的病情进展?

推荐意见 7: 建议 KOA 患者于药物治疗后的 4 周进行首次随访,随后依病情每 3~6 个月随访一次,直至达到预期治疗目标。此后继续随访,并根据情况调整随访时间(5, D)

定期随访能提高患者的治疗意愿和依从性,同时亦是实现达标治疗的必要条件。前期对 KOA 患者的预调查显示,大部分 KOA 患者表示愿在就诊后 1 个月或更长时间内接受再评估。在评价 OA 药物治疗疗效的临床研究中,4 周或 6 周、12 周、24 周是 KOA 干预后常规观察周期。其中,NSAIDs 或其他镇痛药物起效快,一般在 2 至 4 周内即可达到最佳疗效,4 周时会出现药物相关不良反应,因此临床观察周期通常较短^[57]。而对其他大部分药物(如硫酸氨基葡萄糖、双醋瑞因等)或非药物治疗措施(如运动疗法、减重等),在 12 周前通常无法达到最佳的临床疗效,因此需设定较长的观察周期^[13, 58]。欧洲一项骨关节炎达标治疗共识和我国膝骨关节炎运动治疗临床实践指南建议,每 3~6 个月对 KOA 患者随访一次^[19, 59]。综上,本共识建议 KOA 患者药物治疗后 4 周进行首次随访,并以 3~6 个月为疗效评价及是否更改治疗方案的时间点。

推荐意见 8: KOA 患者在 OA 药物治疗中的定期随访应包括药物治疗反应评估、影像学评估、共病评估、可控风险因素评估及疼痛类型评估。其

中,药物治疗反应评估和影像学评估有助于评价 OA 的病情进展(3a,B)

1. 药物治疗反应评估:对药物治疗反应的评估有助于评价 KOA 的病情进展,评估内容应包括(1)疼痛评估:包括 VAS、WOMAC 疼痛量表;(2)功能评估:采用 WOMAC 功能评分量表;(3)疾病整体评价:PGA 评分;(4)药物依从性与安全性评估^[13, 19, 60]。

2. 影像学评估:(1)膝关节 X 线检查:用于基线时评价患者的膝关节结构损伤,亦可用于评价 KOA 的结构进展;(2)关节超声:可通过膝关节内滑膜厚度与彩色血流、髌上囊积液深度、髌间软骨厚度、软骨损伤分级、半月板外突程度及是否存在骨赘、腘窝囊肿评估 KOA,尤其适用于炎症型 KOA 患者治疗后的疗效评价;(3)膝关节 MRI:可早期发现膝关节局部改变,用于疾病分型,且适用于炎症型、软骨下骨型 KOA 患者的治疗后评价^[22]。

3. 共病评估:建议筛查代谢综合征、心血管疾病、肾脏疾病、胃肠道疾病,此外亦应注意是否合并焦虑抑郁状态、衰弱等^[61-62]。

4. 其他:(1)可控风险因素评估:主要包括超重或肥胖、膝关节损伤史及伸膝肌群无力;(2)疼痛类型评估:可利用疼痛识别问卷(painDetect questionnaire, PD-Q 量表)、DN4 神经病理性疼痛量表(douleur neuropathique 4 questions)、ID 疼痛量表(ID pain)等区分伤害性疼痛与神经性疼痛,尤其适用于 NSAIDs 治疗后疼痛缓解不充分的 KOA 患者^[63]。

问题 6:存在共病的 KOA 患者药物治疗原则为何?

推荐意见 9:存在共病的 KOA 患者应首先考虑减重、运动疗法等非药物治疗,应尽量简化药物治疗方案,严格控制用药种类,并需关注药物间的相互作用(5,D)

KOA 患者可能伴有多种疾病,以代谢综合征(肥胖、血脂异常、高血压、高血糖)和心血管疾病最为常见^[63-64]。OA 患者的共病及共病种类的增加,与 OA 症状加重、止痛药物的使用频率增加、生活质量、活动水平和步行速度下降,及广泛疼痛相关,亦是导致患者多重用药的主要原因^[65]。多重用药既可导致药物不良反应增加,亦与 OA 患者体力活动下降、虚弱密切相关^[66-67]。因此,对存在共病的 OA 患者,应首先以非药物治疗为主,尽量简化药物治疗方案,优先选择获益大、不良反应小的治疗药物,

并需关注药物间的相互作用。

推荐意见 10:合并糖尿病的 KOA 患者,尤其是 1 型糖尿病、存在胰岛素依赖和/或血糖控制不佳(糖化血红蛋白>7.0%)的糖尿病患者,局部注射糖皮质激素后 1 至 10 日内应监测血糖,必要时调整降糖药物(2b,B)

关节腔注射糖皮质激素可能导致患者血糖升高,糖尿病患者血糖升高的更多(平均 125~320 mg/dl)。与药物相关的血糖升高多发生在糖皮质激素注射后 1 至 5 日内,并在 1 至 10 日内恢复至基线水平。对血糖控制良好的糖尿病患者,血糖升高的持续时间较短。然而,对 1 型糖尿病、存在胰岛素依赖和/或血糖控制不佳(糖化血红蛋白>7.0%)的患者,局部注射糖皮质激素后血糖升高的持续时间较长^[68-69]。因此,该类患者在注射后应特别关注血糖,并适时调整降糖药物。

推荐意见 11:伴有心血管疾病的 KOA 患者,应首先考虑局部外用 NSAIDs,谨慎口服 NSAIDs(1a,A),如需口服 NSAIDs 者,应选择最短持续时间和最低有效剂量的药物。对胃肠道出血风险较低的 KOA 患者,优先考虑非选择性 NSAIDs(如萘普生、布洛芬等);如胃肠道出血风险高,推荐使用发生心血管事件风险较低的选择性 NSAIDs,如塞来昔布、艾瑞昔布等(1a,A)

对伴有心血管疾病的 OA 患者进行药物治疗时,应重点关注 NSAIDs,因其可增加高血压、心力衰竭、心肌梗死、心律失常等心血管事件的风险,同时亦需关注消化道不良反应^[70-71]。NSAIDs 导致心血管事件的风险与其对环氧合酶-2 的选择性、药物剂量和使用时间有关^[70-72]。一项 NSAIDs 导致心血管不良事件的 Meta 分析显示,口服罗非昔布的患者心血管事件发生风险最高($RR=1.39$, $95\%CI$ 1.31~1.47),其他依次为双氯芬酸钠、依托考昔、布洛芬、萘普生和塞来昔布,应用 NSAIDs 的总体心血管事件发生风险增加($RR=1.24$, $95\%CI$ 1.19~1.28)^[70]。两项评价不同 NSAIDs 治疗关节炎患者心血管安全性的前瞻性研究证实,对合并心血管疾病或伴有心血管风险因素的 OA 或类风湿关节炎患者,塞来昔布的推荐剂量(约 200 mg/d)在心血管安全性方面与萘普生或布洛芬相当^[73-74]。相较于口服 NSAIDs,OA 或类风湿关节炎患者局部外用 NSAIDs 的心血管事件风险较低(随访 1 年时, $HR=0.73$, $95\%CI$ 0.63~0.85)^[75]。因此,对伴有心血管疾病的 KOA 患者,应首先考虑局部外用 NSAIDs。



推荐意见 12:伴有高血压、糖尿病等共病的 OA 患者给予 NSAIDs 前应评估肾脏功能[估算肾小球滤过率(eGFR)]及基线离子水平,并了解合并用药。如情况允许,在应用 NSAIDs 的同时,应避免同时使用利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)类药物。对 $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者应避免使用 NSAIDs(1a, A)

NSAIDs 可能导致急性肾损伤、慢性肾脏病进展、电解质紊乱、高血容量等肾脏不良事件。因此,当 KOA 患者 $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时,不应长时间使用 NSAIDs; $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时应避免使用。肾功能正常的 KOA 患者通常对 NSAIDs 耐受性良好,但伴有高血压、心力衰竭或糖尿病的 OA 患者,口服 NSAIDs 后,肾脏不良事件风险可能会增加^[76-77]。此外,高血压或心力衰竭的患者常口服 ACEI/ARB 类药物和/或利尿剂,这两类药物与 NSAIDs 联合应用亦可能增加急性肾损伤风险($RR=1.31$, $95\%CI$ 1.12~1.53),尤其在联用的前 30 天内,故应尽量避免同时使用^[78]。

问题 7: NSAIDs 治疗 KOA 应按时服用抑或按需服用?

推荐意见 13:对伴有轻中度疼痛或疼痛急性发作的 KOA 患者,应首先考虑局部外用 NSAIDs(1, A),建议依据治疗反应按需或按时应用(5, D)。对口服 NSAIDs 仍有疼痛的 KOA 患者,局部 NSAIDs 可作为额外的镇痛措施按需应用(5, D)

局部外用或口服 NSAIDs 是 KOA 的一线治疗药物,但目前尚无比较 NSAIDs 按需治疗(依据自身的症状缓解需求服药)或按时治疗(根据医生预定的治疗剂量和用药疗程规律服药)优劣的研究。

外用 NSAIDs 在缓解急性肌肉、骨骼疼痛及轻、中度 OA 疼痛的效果与口服 NSAIDs 相当^[75, 79]。相较于口服 NSAIDs,外用 NSAIDs 全身不良事件更少。故对伴有轻中度疼痛或疼痛急性发作的 KOA 患者,建议首选外用 NSAIDs,如外用双氯芬酸钠制剂、洛索洛芬钠凝胶贴膏、酮洛芬凝胶贴膏等。临床医生根据患者的治疗反应决定是否按需或按时使用外用 NSAIDs^[80]。外用 NSAIDs 与口服 NSAIDs 联合用于治疗 OA 时,可减少口服 NSAIDs 的平均用量,进而减少不良事件的发生^[81]。故建议,将外用 NSAIDs 作为 KOA 治疗中的额外镇痛措施^[62],尤其适用于口服 NSAIDs 后仍有疼痛的 KOA 患者。

推荐意见 14:对伴有中重度疼痛、慢性疼痛或

炎症型 KOA 患者,建议在短期内(3 个月内)按时口服 NSAIDs,以达到更好的症状缓解或控制炎症,如规律应用 NSAIDs 治疗 2 周仍未达到预期疗效时,应再次评估并及时调整药物剂量或换用其他不同类别的 NSAIDs(5, D)

在缓解中重度、慢性疼痛方面,外用 NSAIDs 疗效有限^[75, 79]。故对外用 NSAIDs 疗效不佳,伴有中重度疼痛、慢性疼痛及具有炎症表型的 KOA 患者,应给予口服 NSAIDs,以达到更好的症状或炎症控制^[62]。口服 NSAIDs 通常在用药 2~3 h 后达到最大血浆峰值浓度,用药几小时内即可缓解 OA 的疼痛,但需用药 2~3 周时,疼痛和功能的改善作用达高峰^[82-83]。一项评价 NSAIDs 治疗 OA 疗效的 Meta 分析显示,随着 NSAIDs 使用时间的延长,OA 患者获得较高水平的疼痛缓解($\geq 50\%$ 或 $\geq 70\%$)比例增加。除布洛芬外,依托考昔、塞来昔布和萘普生均可在 2~12 周的治疗周期内保持稳定的疗效^[84]。故建议,伴有中重度疼痛、慢性疼痛或炎症型 KOA 患者,应按时服用 NSAIDs,以达到更好的症状缓解或炎症控制^[85-86]。鉴于目前 NSAIDs 的临床试验观察周期通常不超过 3 个月,服用 NSAIDs 4 周即出现胃肠道和心血管不良事件,且长期服用 NSAIDs 并不能改善患者长期疼痛、关节功能,抑制关节结构进展^[83, 87],故推荐 NSAIDs 应尽可能在短期内(3 个月)以最低有效剂量使用。

问题 8: KOA 患者能否通过抗焦虑/抗抑郁药物缓解疼痛和改善关节功能? 适应证为何?

推荐意见 15:度洛西汀(2a, B)或普瑞巴林(2b, B)可用于缓解 KOA 患者疼痛、改善关节功能,推荐用于伴有慢性、广泛性疼痛,或伴有焦虑/抑郁的 KOA 患者

KOA 患者的疼痛具有异质性,主要包括外周感受性疼痛和中枢敏化性疼痛。外周感受性疼痛的主要机制源于局部炎性介质的释放,而中枢敏化性疼痛的主要机制为中枢敏化。各类研究中, KOA 患者中枢敏化的发生率约为 20% 至 62%。对存在中枢敏化的患者,使用 NSAIDs 治疗通常效果较差,且这类患者的疼痛和功能状态的下降更为严重^[88]。

抗焦虑/抗抑郁药物可通过中枢镇痛机制缓解慢性肌肉骨骼疼痛,2019 年美国风湿病学会/关节炎基金会关于手、腕和膝关节炎管理指南有条件推荐,度洛西汀为症状性 OA 的治疗药物^[89]。疗效方面,一项评价度洛西汀治疗 KOA 疗效的系统性评价和 Meta 分析显示,度洛西汀能有效降低伴有



慢性疼痛的 KOA 患者的平均疼痛评分 ($MD=-0.74$, $95\%CI -0.92\sim -0.57$), 改善患者躯体功能 ($MD=-4.22$, $95\%CI -5.14\sim -3.30$), 提高 PGA ($MD=-0.76$, $95\%CI -0.96\sim -0.56$)、患者整体印象评分 (PGI-I) ($MD=-0.48$, $95\%CI -0.58\sim -0.37$)、临床严重程度整体印象评分 (CGI-S) ($MD=-0.34$, $95\%CI -0.44\sim -0.24$)^[90]。另一项评价度洛西汀治疗 OA 的疗效和安全性的系统性评价和 Meta 分析显示, 随访 12~14 周, 度洛西汀 (60~120 mg/d) 虽可显著改善 KOA 患者的关节疼痛 ($SMD=-0.38$, $95\%CI -0.48\sim -0.28$), 改善关节功能 ($SMD=-0.35$, $95\%CI -0.46\sim -0.24$), 但疗效未能优于 NSAIDs^[91]。一项由 Cochrane 工作组发起的有关抗抑郁药治疗膝、髌关节 OA 疗效的研究虽显示, 使用抗抑郁药 (主要为度洛西汀) 虽仅可轻度减轻 KOA 患者的疼痛 ($MD=-0.59$, $95\%CI -0.88\sim -0.31$)、改善关节功能 ($MD=-5.65$, $95\%CI -7.08\sim -4.23$), 但仍有 45.2% 的患者在服用抗抑郁药后疼痛症状减轻 50% 或以上^[92]。一项度洛西汀治疗 KOA 疼痛的事后分析显示, 度洛西汀对伴有多个 (3~5 个) 部位疼痛的 KOA 患者更为有效^[93]。综上, 推荐度洛西汀用于慢性、广泛性疼痛的 KOA 患者。安全性方面, 两项评价度洛西汀治疗 KOA 疗效与安全性的系统性评价和 Meta 分析显示, 度洛西汀治疗可增加便秘、食欲减退、腹泻、头晕、口干等不良事件风险, 但在治疗相关严重不良事件的发生率上, 度洛西汀与安慰剂比无显著差异^[92-93]。普瑞巴林 (γ -氨基丁酸衍生物) 作为治疗慢性疼痛的常用药物在 2018 年的《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识》推荐用于 KOA 患者关节置换术后的慢性疼痛治疗。一项对比度洛西汀和普瑞巴林缓解 KOA 疼痛疗效的 RCT 显示, 使用度洛西汀或普瑞巴林均可有效减轻 KOA 患者的疼痛, 尤其是神经病理性疼痛, 同时亦能有效改善患者的关节功能和生活质量^[94]。与 NSAIDs 联用时, 患者疼痛症状及关节功能改善更佳, 且未观察到不良事件发生^[95]。

抗焦虑/抗抑郁药物不仅能缓解慢性疼痛, 亦能改善由此引发的焦虑、抑郁情绪或睡眠障碍。故对伴有睡眠障碍、焦虑抑郁状态的 KOA 患者, 采用度洛西汀或普瑞巴林治疗, 可能在情绪和睡眠方面具有额外获益。

问题 9: KOA 患者能否通过关节腔注射药物缓解疼痛和改善关节功能? 使用频率多少?

推荐意见 16: 临床医生可根据 KOA 患者个体

情况酌情应用关节腔注射黏弹补充剂治疗 KOA (1a, B)。目前尚无充足证据提示, 黏弹补充剂的合适注射次数和频率

关节腔注射黏弹补充剂 (如透明质酸或其衍生物、医用几丁糖等) 具有改善滑液黏弹性、抑制促炎途径的作用, 亦可有效诱导内源性透明质酸的产生。尽管有许多系统性评价或 Meta 分析评价了关节腔注射黏弹补充剂治疗 KOA 的有效性, 但其在软骨保护和症状改善中的作用仍存争议。一项评价黏弹补充剂治疗 KOA 疗效和安全性的系统性评价和 Meta 分析 (21 163 例 KOA 患者) 显示, 与关节腔注射安慰剂比, 关节腔注射黏弹补充剂仅能轻度降低 KOA 患者的疼痛强度 ($SMD=-0.08$, $95\%CI -0.15\sim -0.02$)、改善关节功能 ($SMD=-0.11$, $95\%CI -0.18\sim -0.05$), 但未达组间最小临床重要性差异 (MCID), 且增加了不良事件的风险 ($RR=1.49$, $95\%CI 1.12\sim 1.98$), 故不建议将关节腔注射黏弹补充剂广泛用于 KOA 患者的治疗^[96]。然而, 该研究未能排除部分 OA 患者从注射黏弹补充剂治疗中获益的可能性。2006 年 Cochrane 工作组评价黏弹补充剂治疗 OA 有效性的研究则表明, 关节腔注射黏弹补充剂可有效减轻 KOA 患者的关节疼痛, 改善关节功能及患者对病情的总体评价, 尤其是在注射后的 5~13 周内^[97]。一项评价关节内注射透明质酸治疗 KOA 的系统性评价显示, 关节腔注射黏弹补充剂 (透明质酸) 是治疗 KOA 的有效干预措施之一, 且安全性良好^[98]。一项评价关节腔注射透明质酸治疗 KOA 的系统性评价显示, 关节腔注射透明质酸可能减少 NSAIDs、阿片类药物的使用, 延长行膝关节置换手术的时间, 与 NSAIDs、止痛剂、糖皮质激素治疗比, 具有更高的成本效益^[99]。因此, 综合考虑现有证据及专家组意见, 本共识建议临床医生可根据患者个体情况酌情使用关节腔注射黏弹补充剂, 但关于使用次数和注射频率, 目前尚无充足的证据。

推荐意见 17: 对伴有重度膝关节疼痛或关节腔积液的 KOA 患者, 推荐关节腔内注射糖皮质激素, 但不建议短期内重复注射 (2a, B)

糖皮质激素可诱导免疫细胞凋亡并抑制促炎介质表达, 从而有效抑制关节炎症。两项关于关节腔注射糖皮质激素治疗 KOA 的 Meta 分析显示, 与安慰剂比, 关节腔注射糖皮质激素短期内 (≤ 6 周) 对关节疼痛 (SMD 为 $-0.61\sim -0.41$)、关节功能 (SMD 为 $-1.02\sim -0.36$) 有小至中度的益处, 尤其在用药后



1~2 周时效应最大,随后疗效逐渐减弱^[100-101]。关节腔注射糖皮质激素的疗效与药物种类、剂量及是否超声引导或局部麻醉剂无关,但基线时存在重度疼痛或关节腔积液的患者,短期内症状改善可能更多^[101-102]。故对有重度膝关节疼痛或伴积液的 KOA 患者,可考虑关节腔内注射糖皮质激素,因其可帮助患者短期内缓解疼痛和改善关节功能。

关节腔注射糖皮质激素的最佳注射频次,目前尚无充足的证据,仅 2022 年的一项评价关节腔重复注射糖皮质激素的 Meta 分析显示,关节腔重复注射糖皮质激素后 3 个月和 24 个月,疼痛、关节僵硬、功能、生活质量虽较基线有所改善,但远期疗效相当或未优于其他关节腔注射药物(如透明质酸、富血小板血浆、安慰剂)^[103]。且长期反复多次应用糖皮质激素,存在加速膝关节软骨丢失的风险,故不建议关节腔重复注射糖皮质激素。目前大多数 OA 指南或专家共识建议,同一关节每年注射最多不超过 2~3 次,注射间隔时间不应短于 3~6 个月。

问题 10: KOA 患者能否通过抗骨质疏松药物治疗缓解疼痛和改善功能?

推荐意见 18: 不推荐双膦酸盐类药物 (1a, A)、降钙素类药物 (3a, B)、雌激素替代疗法 (3a, B) 用于 KOA 的治疗

软骨下骨是负重关节软骨重要的结构支撑和营养来源,其代谢状态和微结构改变是软骨损伤的关键发病机制,是 KOA 发生和进展的特征,干预软骨下骨病变亦是 KOA 的治疗策略之一^[22, 29]。

双膦酸盐类药物可诱导破骨细胞凋亡,并抑制破骨细胞活性,具有抗骨吸收的作用。一项评价静脉注射双膦酸盐类药物治疗症状性 KOA 或合并骨髓损伤的 KOA 的有效性 Meta 分析显示, KOA 患者使用双膦酸盐类药物治疗 3 个月能适度改善关节功能 ($SMD=-0.22$, $95\%CI -0.43 \sim -0.01$), 减少软骨下骨的骨髓损伤大小 ($SMD=-0.52$, $95\%CI -0.89 \sim -0.14$)。然而在缓解 KOA 疼痛方面,阿仑膦酸盐仅在短期内(3 个月)有效,而使用唑来膦酸盐治疗与安慰剂比无显著差异^[104]。一项评价双膦酸盐类药物治疗 KOA 疗效的 Meta 分析亦显示,双膦酸盐类药物治疗 KOA 对关节症状和结构无改善作用,但亚组分析显示,双膦酸盐类药物对软骨下骨转换率高的 KOA 患者有益^[105]。一项旨在评价双膦酸盐类药物对 KOA 影像学进展的长期影响的 RCT 显示,双膦酸盐类药物可能抑制早期 KOA (OA 病情严重性的影像学评价标准 KL 分级 < 2), 特别是

非超重患者的膝关节影像学进展,但对 KL 分级 ≥ 2 的晚期 KOA 患者或有较重关节负荷的患者无效^[106]。综上,基于现有证据,本共识暂不推荐 KOA 患者使用双膦酸盐类药物减轻关节疼痛和改善关节功能。然而,对早期或软骨下骨型的 KOA 患者,双膦酸盐类药物可能具有潜在益处,但仍需高质量的证据支持。

降钙素类药物亦具有抑制破骨细胞活性的作用,并可减少急性骨丢失并减轻骨痛。一项评价降钙素类药物辅助治疗 KOA 的 Meta 分析显示,降钙素类药物辅助治疗对未合并骨质疏松的 KOA 患者有适度地改善关节疼痛及功能的作用^[107]。但由于该分析所纳入的 RCT 研究质量较低,且其中样本量最大的一篇 RCT (2 197 例症状性 KOA 患者) 得出了阴性结论^[108], 因此,降钙素类药物治疗 KOA 仍需进一步研究。雌激素亦可抑制破骨细胞激活,诱导破骨细胞凋亡,从而调控软骨下骨微环境平衡,对 OA 可能具有一定的治疗作用。然而,雌激素替代疗法用于治疗 KOA 尚缺乏确凿的临床证据,一项总结雌激素替代疗法与 KOA 风险的 Meta 分析显示 (2 573 164 例 KOA 患者), 雌激素替代疗法与 KOA 风险增加有关 ($HR=1.40$, $95\%CI 1.16 \sim 1.68$)^[109]。因此不建议将其用于 KOA 的治疗。其他抗骨质疏松药物,如维生素 K、特立帕肽、核因子- κB 受体激活因子配体单克隆抗体在 KOA 中的治疗尚缺乏临床研究证据,本共识暂不做讨论。

推荐意见 19: 建议 KOA 患者进行维生素 D 补充治疗,尤其是对伴有维生素 D 缺乏的 KOA 患者 (3a, B)

维生素 D 是抗骨质疏松治疗的基础用药,在钙磷代谢稳态中具有重要作用。一项分析维生素 D 水平与 OA 关联的系统性评价和 Meta 分析显示, 25(OH) 维生素 D 的血清浓度与影像学 OA 的发生、进展及膝关节间隙狭窄无显著关联,但亚组分析显示,低维生素 D 水平 [血清 25(OH) D 浓度低于 50 nmol/L] 与 KOA 进展显著关联^[110]。且维生素 D 作为补充剂用于 KOA 治疗的 Meta 分析显示,维生素 D 补充剂能适度缓解 KOA 患者的关节疼痛 ($SMD=-0.32$, $95\%CI -0.63 \sim -0.02$)、改善关节功能 ($SMD=-0.34$, $95\%CI -0.60 \sim -0.08$)、缓解关节僵硬程度 ($SMD=-0.13$, $95\%CI -0.26 \sim -0.01$)^[111]。

问题 11: KOA 患者能否通过口服氨基葡萄糖缓解疼痛和改善关节功能?

推荐意见 20: 建议将处方药结晶型硫酸氨基

葡萄糖(pCGS)作为 KOA 长期管理的基础治疗药物。不推荐使用其他氨基葡萄糖制剂(1a, A)

氨基葡萄糖和硫酸软骨素是关节软骨合成糖蛋白和糖胺聚糖所必需的重要成分。口服氨基葡萄糖作为缓解 OA 症状的慢作用药物已广泛用于临床。然而对这类药物的疗效仍存争议,不同指南对其推荐程度亦不相同。可能与未明确区分处方药 pCGS 与其他类型氨基葡萄糖制剂有关。

一项比较不同药物治疗 KOA 长期疗效的网状 Meta 分析显示, pCGS 与 KOA 患者疼痛的长期缓解($SMD=-0.29$, $95\%CI -0.49\sim -0.09$)、关节功能($SMD=-0.32$, $95\%CI -0.52\sim -0.12$)与结构的持续改善($SMD=-0.42$, $95\%CI -0.65\sim -0.19$)相关。且基于累积排序曲线下面积(SUCRA), pCGS 成为最佳长期治疗的概率最高(SUCRA=0.92)。其他任何非 pCGS 的氨基葡萄糖制剂未能证明具有改善疼痛和功能的作用^[87]。在不区分 pCGS 与其他氨基葡萄糖制剂的情况下, 一项回顾氨基葡萄糖制剂治疗 KOA RCT 的系统评价和 Meta 分析显示, 口服氨基葡萄糖制剂仅能轻微降低 KOA 患者的关节疼痛 VAS 评分($SMD=-0.19$, $95\%CI -0.36\sim -0.03$), 但对 WOMAC 疼痛和功能评分无改善作用^[112]。一项评估髌关节 OA 或 KOA 患者口服氨基葡萄糖制剂有效性的系统评价和个体患者数据的 Meta 分析显示, 非 pCGS 氨基葡萄糖制剂治疗 KOA 的短期(3 个月)和长期(24 个月)随访中, 对患者疼痛或功能改善与安慰剂比无显著差异^[113]。评价 OA 治疗药物的研究结果亦显示, pCGS 能减少 36% 的 NSAIDs 使用($OR=0.64$, $95\%CI 0.45\sim 0.92$), 而其他氨基葡萄糖制剂未能为患者带来此项获益^[114]。因此对 KOA 的治疗, 选用合适的氨基葡萄糖制剂非常重要。尽管不同类型的氨基葡萄糖制剂在疗效方面有所不同, 但安全性未显示出明显差异, 并且与安慰剂相当^[115], 为这类药物的长期应用提供了依据。

问题 12: KOA 患者能否通过口服双醋瑞因缓解疼痛和改善关节功能?

推荐意见 21: 双醋瑞因可用于缓解 KOA 患者的疼痛, 改善关节功能(2a, B), 并可作为存在 NSAIDs 禁忌患者的一种潜在的替代治疗策略(5, D)

双醋瑞因能通过抑制 IL-1 β 及其下游信号通路, 减轻滑膜炎, 抑制软骨降解, 促进软骨合成, 同时亦可改善软骨下骨重塑。一项评价双醋瑞因治疗 KOA 的疗效、安全性及维持效应的 Meta 分析

显示, 对 KOA 患者, 双醋瑞因在改善关节疼痛和功能方面与 NSAIDs 相当, 且相较于 NSAIDs, 双醋瑞因在停药后疗效具有显著的维持效应($SMD=-0.53$, $95\%CI -0.81\sim -0.24$)^[116]。一项比较双醋瑞因与 NSAIDs 治疗 KOA 疗效及安全性的系统性评价和 Meta 分析显示, 双醋瑞因在降低疼痛 VAS 评分和提高 WOMAC 总体评分方面与 NSAIDs 相当。但双醋瑞因在停药后 4 周仍能维持疗效, 且在改善研究者对患者病情整体评价和患者对病情总体评价方面, 双醋瑞因优于 NSAIDs(研究者: $OR=2.18$, $95\%CI 0.99\sim 4.81$, $P=0.05$; 患者: $OR=1.97$, $95\%CI 1.18\sim 3.29$, $P=0.01$)^[117]。安全性方面, 与 NSAIDs 比, 双醋瑞因具有较好的胃肠道耐受性, 且长期服用不增加心血管事件风险^[117-118]。因此对存在有 NSAIDs 禁忌的 OA 患者, 双醋瑞因提供了一种潜在的替代治疗策略。除此之外, 双醋瑞因亦能抑制 IL-1 诱导的促动脉粥样硬化作用, 因此对合并心血管疾病的 OA 患者, 双醋瑞因可能兼具心血管保护作用^[119]。

腹泻是双醋瑞因最常见的不良反应($RR=1.95$, $95\%CI 1.03\sim 2.47$)^[116]。双醋瑞因引发的腹泻多于用药后的 2 周内, 通常为轻度至中度。停药后, 腹泻可以缓解, 且大多数患者在持续用药后腹泻可逐渐减轻。因此建议, 患者在用药初期(2~4 周内)口服半剂量双醋瑞因(50 mg/d), 以降低腹泻的风险。然而对既往有腹泻病史的患者, 使用双醋瑞因时应谨慎^[118]。

问题 13: KOA 患者能否通过改善病情抗风湿药(DMARDs)治疗缓解关节疼痛和改善关节功能?

推荐意见 22: 推荐使用甲氨蝶呤(2b, B)、艾拉莫德(3a, B)治疗中重度或炎症型 KOA。不推荐硫酸羟氯喹(2a, B)用于 KOA 的治疗

炎症与 KOA 疼痛密切相关, 亦是 OA 关节结构进展的重要驱动因素。DMARDs 具有抗炎和抑制免疫的作用, 对类风湿关节炎等炎症性关节炎有良好的疗效, 对 OA 亦具有改善关节症状和关节结构的潜力, 尤其适用于炎症型 KOA。

甲氨蝶呤具有抑制滑膜炎、预防关节骨侵蚀的作用。一项评估甲氨蝶呤在中重度 KOA 患者控制疼痛和改善生活质量的 RCT 显示, 使用甲氨蝶呤(最高剂量 15 mg/周)治疗 KOA 3 至 6 个月, 能显著减轻中重度 KOA 患者的关节疼痛, 缓解关节僵硬, 改善关节功能。提高患者生活质量^[120]。一项评价甲氨蝶呤治疗 KOA 患者疼痛疗效的开放标签试验



研究亦显示,甲氨蝶呤(最高剂量 20 mg/周)治疗 KOA 24 周,可显著减轻患者的关节疼痛,改善关节功能,其镇痛作用与 NSAIDs 或阿片类药物相当^[121]。艾拉莫德是我国自主研发的小分子 DMARDs,具有抗炎、抑制免疫及骨保护作用。一项评价艾拉莫德治疗 KOA 的疗效的队列研究显示,相较于安慰剂,艾拉莫德(25 mg, 2 次/d)治疗 KOA 16 周,能显著缓解患者的关节疼痛,改善关节功能,尤对炎症指标升高的患者疗效显著^[122]。一项关于艾拉莫德治疗 KOA 疗效和作用机制的队列研究显示,艾拉莫德治疗 KOA 可明显减轻患者的关节疼痛,改善关节功能,同时降低血清中 IL-6、肿瘤坏死因子- α 浓度,且不良反应较小^[123]。硫酸羟氯喹的研究主要集中于手 OA。一项 Meta 分析显示,无论是手 OA 抑或 KOA,硫酸羟氯喹治疗均未能有效减轻患者的关节疼痛,亦无法改善关节功能^[124]。

推荐意见 23: 对中重度或炎症型 KOA 患者,推荐应用肿瘤坏死因子- α 抑制剂(依那西普、阿达木单抗)(2b, B)

肿瘤坏死因子- α 与 OA 软骨破坏及滑膜炎密切相关。一项评价依那西普治疗 KOA 疼痛疗效的前瞻性对照研究显示,关节腔注射依那西普可有效缓解中重度 KOA 患者的关节疼痛^[125]。一项评价皮下注射阿达木单抗治疗 KOA 疗效的开放标签 RCT 和一项评价关节腔注射阿达木单抗治疗 KOA 疗效的开放标签观察性研究显示, KOA 患者皮下或关节腔注射阿达木单抗,能显著减轻中重度或炎症型 KOA 患者的关节疼痛、关节僵硬程度,并改善关节功能^[126-127]。

问题 14: 其他药物治疗 KOA 的疗效如何?

推荐意见 24: 对需要药物治疗的 KOA 患者,一些口服中药可考虑联合使用,如祛风止痛胶囊(3b, B)、正清风痛宁(3a, B)等

中医学将 OA 归于“痹证”范畴,是一种筋骨共患、痿痹并存的疾病。运用中医辨证施治,对其具有一定的疗效。目前,已有一些中成药开展了系统的循证医学研究。祛风止痛胶囊主要用于治疗风、寒、湿邪闭阻及肝肾亏虚引发的痹病,在《中国骨关节炎诊断与治疗指南(2019 年版)》中推荐其为 OA 的治疗药物^[11]。一项评价祛风止痛胶囊治疗 KOA 疗效的 RCT 研究显示,祛风止痛胶囊能显著降低 KOA 患者静息状态的疼痛 VAS 评分、改善膝关节损伤及 KOA 评分量表的各维度评分^[128]。与

NSAIDs 单药治疗比,祛风止痛胶囊联合 NSAIDs 用在缓解 KOA 患者关节疼痛、改善关节功能、降低血清炎症因子浓度方面效果显著,且不良反应发生率无显著差异^[129-131]。正清风痛宁中的主要成分青风藤碱具有镇痛、抗炎及免疫调节的作用。一项关于正清风痛宁治疗 KOA 的疗效和安全性的系统性评价和 Meta 分析显示,正清风痛宁治疗 KOA 能减轻患者的关节疼痛($SMD=-0.87$, $95\%CI -1.08\sim -0.66$),改善关节僵硬($SMD=-0.53$, $95\%CI -0.86\sim -0.20$)和关节功能($SMD=-0.76$, $95\%CI -0.97\sim -0.55$)^[132]。

推荐意见 25: 推荐锆亚甲基二膦酸盐(3b, B)、草乌甲素(4, C)用于 KOA 的治疗

锆亚甲基二膦酸盐作为含有双膦酸盐的一种核素类药物,能够靶向浓聚在有异常骨代谢的骨组织,发挥其抗炎镇痛、调节免疫及抗骨质疏松的作用,目前我国已广泛用于类风湿关节炎的治疗。一项评估锆亚甲基二膦酸盐治疗 KOA 疗效的队列研究显示,锆亚甲基二膦酸盐与玻璃酸钠联用能更有效地缓解 KOA 患者关节疼痛,改善关节功能,降低血清炎症因子浓度($P<0.05$)^[133]。

草乌甲素是一种从中药中提取的生物碱单体,有较强的镇痛和抗炎作用。相较于 NSAIDs 或其他镇痛药物,草乌甲素的胃肠道和心血管不良反应发生率较低,且无药物依赖和成瘾性,《离子通道药物治疗神经病理性疼痛专家共识》《非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南》中推荐,用于治疗慢性肌肉骨骼疼痛,尤其是伴有神经病理性疼痛的患者^[134-135]。一项评价草乌甲素治疗 KOA 疗效的病例对照研究显示, KOA 患者连续服用草乌甲素片 2 周后,关节肿胀数、压痛数和 WOMAC 评分均有显著改善,且疗效不劣于双氯芬酸钠^[136]。

推荐意见 26: 不推荐 KOA 患者使用曲马多治疗(1a, A)

曲马多是一种较弱的 μ 阿片受体激动剂,具备一定的镇痛效果,相较于其他阿片类药物,其成瘾和呼吸抑制的风险较低。但一项关于曲马多治疗 KOA 或髌关节 OA 疗效和安全性的系统性评价及网状 Meta 分析显示,与安慰剂比,100~300 mg/d 曲马多治疗 KOA 患者的疼痛仅有轻微改善($SMD=-0.16\sim -0.30$),仅在大剂量(300 mg/d)时才有关节功能改善作用($SMD=-0.24$, $95\%CI -0.47\sim -0.03$)。而大剂量使用曲马多会导致胃肠道不良反应增多($RR=6.02$, $95\%CI 3.22\sim 11.1$),且随药物剂量增加,

中枢神经系统不良事件的发生率亦随之上升^[137]。

推荐意见 27: 不推荐秋水仙碱(2a, B)、IL-1 抑制剂(2b, B)、神经生长因子(NGF)抑制剂(1a, A)用于 KOA 的治疗

IL-1 在 OA 的发生发展中具有重要作用。秋水仙碱通过抑制 IL-1 等炎性因子起到抗炎作用。两项关于秋水仙碱治疗 KOA 的疗效和安全性的 Meta 分析显示,相较于安慰剂,秋水仙碱在缓解 KOA 患者疼痛和改善关节功能方面并无益处,且不良事件发生率较高^[138-139]。而有关 IL-1 抑制剂,多项随机、双盲、安慰剂对照临床研究显示,无论是使用 IL-1 α /IL-1 β 双抗抑或 IL-1 受体拮抗剂,均无法有效改善 KOA 患者的疼痛^[140-142]。

靶向结合并抑制神经生长因子的单克隆抗体,在临床试验中显示出了缓解 OA 症状的良好疗效,尤其是他尼珠单抗^[143]。一项评价他尼珠单抗治疗 OA 疗效的 Meta 分析显示,他尼珠单抗可有效减轻髌关节 OA 或 KOA 患者的疼痛($MD=-0.91$, $95\%CI -1.10 \sim -0.72$),改善关节功能($MD=-0.93$, $95\%CI -1.10 \sim -0.75$)。然而,该药可能引发快速进展型 OA($RR=9.2$, $95\%CI 2.59 \sim 32.71$),且不良反应发生率随药物剂量的增加而上升,这使得其在临床应用受到限制^[144-145]。

本共识立足于我国本土,面向基层,综合当前最佳循证医学证据与多学科专家经验,从 KOA 的预防、治疗目标、临床分型、治疗药物、随访与评估、共病人群用药等六个方面,提出了切实可行的临床建议,为临床医生安全规范地使用药物提供指引,提高 KOA 的诊治水平,最终让患者获益。值得注意的是,当前许多 KOA 临床用药仍缺乏高质量循证医学证据支持,我国在 KOA 药物治疗方面的研究数据亦相对有限。期待未来开展更多的临床研究,形成我国使用 KOA 药物治疗的疗效与安全性证据。

共识工作组成员名单

首席临床专家: 张志毅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);曾小峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

首席方法学专家: 陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院)

执笔: 代思明(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科)

共识专家组名单(按姓氏汉语拼音排序): 陈娟(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);代思明;丁长海(南方医科大学

珠江医院临床研究中心);董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科);杜蕙(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科);段新旺(南昌大学第二附属医院风湿免疫科);何岚(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);侯勇(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);黄慈波(深圳大学附属华南医院风湿免疫科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);李忆农(福建中医药大学附属第三人民医院风湿病科);李英楠(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科);厉小梅(中国科学技术大学附属第一医院 安徽省立医院风湿免疫科);林剑浩(北京大学人民医院骨关节科);林进(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科);刘毅(四川大学华西医院风湿免疫科);梅轶芳(深圳市第三人民医院风湿免疫科);任立敏(北京大学人民医院风湿免疫科);史晓飞(河南科技大学第一附属医院风湿免疫科);宋慧(首都医科大学附属北京积水潭医院风湿免疫科);孙红胜(山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科);谈文峰(南京医科大学附属江苏省人民医院风湿免疫科);汤建平(同济大学附属同济医院风湿免疫科);王书雅(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);吴振彪(空军军医大学附属唐都医院风湿免疫科);杨娉婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);曾小峰;詹锋(海南省人民医院风湿免疫科);张海宏(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张娟(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);张学武(北京大学人民医院风湿免疫科);张志毅;赵令(吉林大学第一医院风湿免疫科);赵彦萍(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);朱晓颖(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科)

证据组名单(按姓氏汉语拼音排序): 关尚琪(深圳市第三人民医院风湿免疫科);蔡邵哲(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科);陈明(天津医科大学总医院风湿免疫科);程瑞娟(四川大学华西医院风湿免疫科);方迎(吉林大学第一医院风湿免疫科);顾立扬(上海交通大学医学院附属仁济医院风湿免疫科);侯云飞(北京大学人民医院骨关节科);胡楠(西安交通大学第一附属医院风湿免疫科);雷红韦(哈尔滨医科大学附属第二医院风湿免疫科);李艳梅(天津医科大学总医院风湿免疫科);刘文平(首都医科大学附属北京积水潭医院风湿免疫科);路寒亚(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);刘一平(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);石连杰(北京大学首钢医院风湿免疫科);孙文天(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科);吴凌云(南京医科大学附属江苏省人民医院风湿免疫科);武新峰(河南科技大学第一附属医院风湿免疫科);尹茹雪(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科);于惠铭(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科)

秘书组: 王玲;贺洪峰(兰州大学公共卫生学院);汪威言;边芮(哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科)



外审专家: 赵东宝 (海军军医大学第一附属医院风湿免疫科); 李梦涛 (中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院风湿免疫科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu Q, Wang S, Lin J, et al. The burden for knee osteoarthritis among Chinese elderly: estimates from a nationally representative study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(12): 1636-1642. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.019.
- [2] 郭强强, 荀杨芹, 刘辉, 等. 临床实践指南的注册[J]. *协和医学杂志*, 2023, 14(1): 203-208. DOI: 10.12290/xhyzxx.2022-0521.
- [3] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014.
- [4] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [5] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 2017, 127-1283-10. DOI: 10.1016/j.zefq.2017.10.008.
- [6] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: 10.1136/bmj.j4008.
- [7] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [8] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536. DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- [9] Wells GA, Wells G, Shea B, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[EB/OL]. [2013]. [2023-11-13]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [10] 陈耀龙, 史乾灵, 赵俊强, 等. 从知到行: 跨越指南理论与实践的鸿沟[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(6): 746-753. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2020.06.020.
- [11] Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition) [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1213. DOI: 10.21037/atm-20-4665.
- [12] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424.
- [13] Kim JS, Borges S, Clauw DJ, et al. FDA/Arthritis foundation osteoarthritis drug development workshop recap: assessment of long-term benefit[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2022, 56: 152070. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152070.
- [14] Deckey DG, Verhey JT, Gerhart CRB, et al. There are considerable inconsistencies among minimum clinically important differences in TKA: a systematic review[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2023, 481(1): 63-80. DOI: 10.1097/corr.0000000000002440.
- [15] Raman R, Henrotin Y, Chevalier X, et al. Decision algorithms for the retreatment with viscosupplementation in patients suffering from knee osteoarthritis: recommendations from the EUROpean VIScosupplementation CONsensus Group (EUROVISCOS) [J]. *Cartilage*, 2018, 9(3): 263-275. DOI: 10.1177/1947603517693043.
- [16] Kvien TK, Heiberg T, Hagen KB. Minimal clinically important improvement/difference (MCII/MCID) and patient acceptable symptom state (PASS): what do these concepts mean? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(Suppl 3): iii40-41. DOI: 10.1136/ard.2007.079798.
- [17] Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the patient acceptable symptom state [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(1): 34-37. DOI: 10.1136/ard.2004.023028.
- [18] MacKay C, Clements N, Wong R, et al. A systematic review of estimates of the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index in patients who underwent total hip and total knee replacement[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(10): 1408-1419. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.002.
- [19] Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019, 11: 1759720x19893800. DOI: 10.1177/1759720x19893800.
- [20] Mobasheri A, van Spil WE, Budd E, et al. Molecular taxonomy of osteoarthritis for patient stratification, disease management and drug development: biochemical markers associated with emerging clinical phenotypes and molecular endotypes[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(1): 80-89. DOI: 10.1097/bor.0000000000000567.
- [21] Deveza LA, Melo L, Yamato TP, et al. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): 1926-1941. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.009.
- [22] Oo WM, Hunter DJ. Repurposed and investigational disease-modifying drugs in osteoarthritis (DMOADs) [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2022, 14: 1759720x221090297. DOI: 10.1177/1759720x221090297.
- [23] Roemer FW, Collins J, Kwok CK, et al. MRI-based screening for structural definition of eligibility in clinical DMOAD trials: Rapid OsteoArthritis MRI Eligibility Score (ROAMES) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(1): 71-81. DOI: 10.1016/j.joca.2019.08.005.
- [24] Wang X, Jin X, Han W, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between knee joint effusion synovitis and knee pain in older adults[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(1): 121-130. DOI: 10.3899/jrheum.150355.
- [25] Wang X, Hunter DJ, Jin X, et al. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis: current evidence from



- imaging assessments and clinical trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(2): 165-174. DOI: 10.1016/j.joca.2017.11.015.
- [26] Davis JE, Ward RJ, MacKay JW, et al. Effusion-synovitis and infrapatellar fat pad signal intensity alteration differentiate accelerated knee osteoarthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(3): 418-426. DOI: 10.1093/rheumatology/key305.
- [27] Nielsen FK, Egund N, Jørgensen A, et al. Risk factors for joint replacement in knee osteoarthritis; a 15-year follow-up study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 510. DOI: 10.1186/s12891-017-1871-z.
- [28] Aso K, Shahtaheri SM, McWilliams DF, et al. Association of subchondral bone marrow lesion localization with weight-bearing pain in people with knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative[J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 35. DOI: 10.1186/s13075-021-02422-0.
- [29] Shi X, Mai Y, Fang X, et al. Bone marrow lesions in osteoarthritis: from basic science to clinical implications [J]. *Bone Rep*, 2023, 18101667. DOI: 10.1016/j.bonr.2023.101667.
- [30] Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(2): 184-195. DOI: 10.1016/j.joca.2021.04.020.
- [31] Li D, Li S, Chen Q, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7304. DOI: 10.3389/fmed.2020.00304.
- [32] Ho J, Mak CCH, Sharma V, et al. Mendelian randomization studies of lifestyle-related risk factors for osteoarthritis: a PRISMA review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11906. DOI: 10.3390/ijms231911906.
- [33] Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus[J]. *Br J Sports Med*, 2022, 56(24): 1406-1421. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105496.
- [34] Poulsen E, Goncalves GH, Bricca A, et al. Knee osteoarthritis risk is increased 4-6 fold after knee injury-a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2019, 53(23): 1454-1463. DOI: 10.1136/bjsports-2018-100022.
- [35] Øiestad BE, Juhl CB, Culvenor AG, et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women[J]. *Br J Sports Med*, 2022, 56(6): 349-355. DOI: 10.1136/bjsports-2021-104861.
- [36] Hulshof CTJ, Pega F, Neupane S, et al. The effect of occupational exposure to ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury[J]. *Environ Int*, 2021, 150106349. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106349.
- [37] White DK, Jakiela J, Bye T, et al. Stepping forward: a scoping review of physical activity in osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(5): 611-616. DOI: 10.3899/jrheum.220728.
- [38] de Vos BC, Landsmeer MLA, van Middelkoop M, et al. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(8): 1326-1334. DOI: 10.1093/rheumatology/kex145.
- [39] Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(7): 535-539. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535.
- [40] Gagnier JJ, Morgenstern H, Chess L. Interventions designed to prevent anterior cruciate ligament injuries in adolescents and adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(8): 1952-1962. DOI: 10.1177/0363546512458227.
- [41] Grimm NL, Jacobs JC Jr, Kim J, et al. Anterior cruciate ligament and knee injury prevention programs for soccer players: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(8): 2049-2056. DOI: 10.1177/0363546514556737.
- [42] Bowden JL, Hunter DJ, Deveza LA, et al. Core and adjunctive interventions for osteoarthritis: efficacy and models for implementation[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(8): 434-447. DOI: 10.1038/s41584-020-0447-8.
- [43] Gay C, Chabaud A, Guilley E, et al. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2016, 59(3): 174-183. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.02.005.
- [44] Goff AJ, De Oliveira Silva D, Merolli M, et al. Patient education improves pain and function in people with knee osteoarthritis with better effects when combined with exercise therapy: a systematic review[J]. *J Physiother*, 2021, 67(3): 177-189. DOI: 10.1016/j.jphys.2021.06.011.
- [45] Sinatti P, Sánchez Romero EA, Martínez-Pozas O, et al. Effects of patient education on pain and function and its impact on conservative treatment in elderly patients with pain related to hip and knee osteoarthritis: a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(10): 6194. DOI: 10.3390/ijerph19106194.
- [46] Sasaki R, Honda Y, Oga S, et al. Effect of exercise and/or educational interventions on physical activity and pain in patients with hip/knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0275591. DOI: 10.1371/journal.pone.0275591.
- [47] Kraus VB, Sprow K, Powell KE, et al. Effects of physical activity in knee and hip osteoarthritis: a systematic umbrella review[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(6): 1324-1339. DOI: 10.1249/mss.0000000000001944.
- [48] Mo L, Jiang B, Mei T, et al. Exercise therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Orthop J Sports Med*, 2023, 11(5): 23259671231172773. DOI: 10.1177/23259671231172773.
- [49] Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar effects of exercise therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioids for knee osteoarthritis pain: a systematic review with network meta-analysis[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2022, 52(4): 207-216. DOI: 10.2519/jospt.2022.10490.
- [50] Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Efficacy and potential determinants of exercise therapy in knee and



- hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(5): 356-365. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.04.006.
- [51] Marriott KA, Birmingham TB. Fundamentals of osteoarthritis. Rehabilitation: exercise, diet, biomechanics, and physical therapist-delivered interventions[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(10): 1312-1326. DOI: 10.1016/j.joca.2023.06.011.
- [52] Goh SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Relative efficacy of different exercises for pain, function, performance and quality of life in knee and hip osteoarthritis: systematic review and network meta-analysis[J]. *Sports Med*, 2019, 49(5): 743-761. DOI: 10.1007/s40279-019-01082-0.
- [53] Chu IJH, Lim AYT, Ng CLW. Effects of meaningful weight loss beyond symptomatic relief in adults with knee osteoarthritis and obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(11): 1597-1607. DOI: 10.1111/obr.12726.
- [54] Daugaard CL, Hangaard S, Bartels EM, et al. The effects of weight loss on imaging outcomes in osteoarthritis of the hip or knee in people who are overweight or obese: a systematic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(1): 10-21. DOI: 10.1016/j.joca.2019.10.013.
- [55] Panunzi S, Maltese S, De Gaetano A, et al. Comparative efficacy of different weight loss treatments on knee osteoarthritis: a network meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(8): e13230. DOI: 10.1111/obr.13230.
- [56] Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(11): 1569-1575. DOI: 10.1002/acr.23608.
- [57] Magni A, Agostoni P, Bonezzi C, et al. Management of osteoarthritis: expert opinion on NSAIDs[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2): 783-808. DOI: 10.1007/s40122-021-00260-1.
- [58] Oo WM, Little C, Duong V, et al. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:2921-2945. DOI: 10.2147/dddt.S295224.
- [59] 膝骨关节炎运动治疗临床实践指南编写组. 膝骨关节炎运动治疗临床实践指南 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(15): 1123-1129. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191219-02772.
- [60] Smith TO, Hawker GA, Hunter DJ, et al. The OMERACT-OARSI core domain set for measurement in clinical trials of hip and/or knee osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(8): 981-989. DOI: 10.3899/jrheum.181194.
- [61] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 363-388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- [62] Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 337-350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- [63] McAlindon TE, Driban JB, Henrotin Y, et al. OARSI clinical trials recommendations: design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(5): 747-760. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.005.
- [64] Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(7): 991-1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
- [65] Muckelt PE, Roos EM, Stokes M, et al. Comorbidities and their link with individual health status: a cross-sectional analysis of 23, 892 people with knee and hip osteoarthritis from primary care[J]. *J Comorb*, 2020, 10: 2235042x20920456. DOI: 10.1177/2235042x20920456.
- [66] Ernst R, Fischer K, de Godoi Rezende Costa Molino C, et al. Polypharmacy and kidney function in community-dwelling adults age 60 years and older: a prospective observational study[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(2): 254-259. e251. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.07.007.
- [67] Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Polypharmacy is associated with higher frailty risk in older people: an 8-year longitudinal cohort study[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(7): 624-628. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.02.009.
- [68] Choudhry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood glucose levels following intra-articular steroid injections in patients with diabetes: a systematic review[J]. *JBJS Rev*, 2016, 4(3): e5. DOI: 10.2106/jbjs.Rvw.0.00029.
- [69] Waterbrook AL, Balcik BJ, Goshinska AJ. Blood glucose levels after local musculoskeletal steroid injections in patients with diabetes mellitus: a clinical review[J]. *Sports Health*, 2017, 9(4): 372-374. DOI: 10.1177/1941738117702585.
- [70] Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, et al. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(1): 55-73. DOI: 10.1002/jcph.1302.
- [71] Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894): 769-779. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60900-9.
- [72] Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data[J]. *BMJ*, 2017, 357:j1909. DOI: 10.1136/bmj.j1909.
- [73] Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (prospective randomized evaluation of celecoxib integrated safety versus ibuprofen or naproxen ambulatory blood pressure measurement) trial[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3282-3292. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx508.
- [74] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26): 2519-2529. DOI: 10.1056/NEJMoa1611593.
- [75] Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee



- osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(9): 1242-1251. DOI: 10.1016/j.joca.2021.06.004.
- [76] Hsu CC, Wang H, Hsu YH, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in subjects with hypertension: nationwide longitudinal cohort study[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3): 524-533. DOI: 10.1161/hypertensionaha.114.05105.
- [77] Zhang X, Donnan PT, Bell S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 256. DOI: 10.1186/s12882-017-0673-8.
- [78] Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study[J]. *BMJ*, 2013, 346: e8525. DOI: 10.1136/bmj.e8525.
- [79] Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults-an overview of cochrane reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5): Cd008609. DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
- [80] Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary guidelines for the rational use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for musculoskeletal pain (2022) [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4): 1544. DOI: 10.3390/jcm12041544.
- [81] Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4 Suppl): S18-21. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
- [82] Moskowitz RW, Sunshine A, Hooper M, et al. An analgesic model for assessment of acute pain response in osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(11): 1111-1118. DOI: 10.1016/j.joca.2006.05.004.
- [83] Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(5): 641-651. DOI: 10.1002/acr.23884.
- [84] Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2): 374-379. DOI: 10.1136/ard.2009.107805.
- [85] Karabis A, Nikolakopoulos S, Pandhi S, et al. High correlation of VAS pain scores after 2 and 6 weeks of treatment with VAS pain scores at 12 weeks in randomised controlled trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: meta-analysis and implications[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(7): 1873. DOI: 10.1186/s13075-016-0972-7.
- [86] Bingham CO 3rd, Smugar SS, Wang H, et al. Early response to COX-2 inhibitors as a predictor of overall response in osteoarthritis: pooled results from two identical trials comparing etoricoxib, celecoxib and placebo[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(9): 1122-1127. DOI: 10.1093/rheumatology/kep184.
- [87] Gregori D, Giacobelli G, Minto C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2018, 320(24): 2564-2579. DOI: 10.1001/jama.2018.19319.
- [88] Previtali D, Capone G, Marchettini P, et al. High prevalence of pain sensitization in knee osteoarthritis: a meta-analysis with meta-regression[J]. *Cartilage*, 2022, 13(1): 19476035221087698. DOI: 10.1177/19476035221087698.
- [89] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(2): 149-162. DOI: 10.1002/acr.24131.
- [90] Chen B, Duan J, Wen S, et al. An updated systematic review and meta-analysis of duloxetine for knee osteoarthritis pain[J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(11): 852-862. DOI: 10.1097/ajp.0000000000000975.
- [91] Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(5): 966-973. DOI: 10.3904/kjim.2018.460.
- [92] Leaney AA, Lyttle JR, Segan J, et al. Antidepressants for hip and knee osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 10(10): Cd012157. DOI: 10.1002/14651858.CD012157.pub2.
- [93] Itoh N, Tsuji T, Ishida M, et al. Efficacy of duloxetine for multisite pain in patients with knee pain due to osteoarthritis: an exploratory post hoc analysis of a Japanese phase 3 randomized study[J]. *J Orthop Sci*, 2021, 26(1): 141-148. DOI: 10.1016/j.jos.2020.02.013.
- [94] Illeez OG, Oktay KNK, Aktas I, et al. Comparison of the effects of duloxetine and pregabalin on pain and associated factors in patients with knee osteoarthritis[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2022, 68(3): 377-383. DOI: 10.1590/1806-9282.20211047.
- [95] Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis [J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(5): 1253-1258. DOI: 10.3349/yjmj.2013.54.5.1253.
- [96] Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 378: e069722. DOI: 10.1136/bmj-2022-069722.
- [97] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 2006(2): Cd005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
- [98] Xing D, Wang B, Liu Q, et al. Intra-articular hyaluronic acid in treating knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant systematic review of overlapping meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32790. DOI: 10.1038/srep32790.
- [99] Mordin M, Parrish W, Masaquel C, et al. Intra-articular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee in the united states: a systematic review of economic evaluations[J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2021, 14: 11795441211047284. DOI: 10.1177/11795441211047284.
- [100] Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, et al. Efficacy of



- intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(4): 105198. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105198.
- [101] Jüni P, Hari R, Rutjes AW, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(10): Cd005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
- [102] Maricar N, Callaghan MJ, Felson DT, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injections in knee osteoarthritis--a systematic review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6): 1022-1032. DOI: 10.1093/rheumatology/kes368.
- [103] Donovan RL, Edwards TA, Judge A, et al. Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: a systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(12): 1658-1669. DOI: 10.1016/j.joca.2022.07.011.
- [104] Zhang X, Cai G, Jones G, et al. Intravenous bisphosphonates do not improve knee pain or bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(6): 2235-2242. DOI: 10.1093/rheumatology/keab786.
- [105] Vaysbrot EE, Osani MC, Musetti MC, et al. Are bisphosphonates efficacious in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(2): 154-164. DOI: 10.1016/j.joca.2017.11.013.
- [106] Hayes KN, Giannakeas V, Wong AKO. Bisphosphonate use is protective of radiographic knee osteoarthritis progression among those with low disease severity and being non-overweight: data from the osteoarthritis initiative[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(12): 2318-2326. DOI: 10.1002/jbmr.4133.
- [107] 韩金昌, 李禄, 杨莹, 等. 降钙素辅助治疗膝关节骨性关节炎的荟萃分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(21): 1968-1971. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2020.21.11.
- [108] Karsdal MA, Byrjalsen I, Alexandersen P, et al. Treatment of symptomatic knee osteoarthritis with oral salmon calcitonin: results from two phase 3 trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4): 532-543. DOI: 10.1016/j.joca.2014.12.019.
- [109] Hou WY, Zhu CY, Gu YE, et al. Association of hormone replacement therapy and the risk of knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(51): e32466. DOI: 10.1097/md.00000000000032466.
- [110] Yu Y, Liu D, Feng D, et al. Association between vitamin D and knee osteoarthritis: a PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Z Orthop Unfall*, 2021, 159(3): 281-287. DOI: 10.1055/a-1098-8815.
- [111] Zhao ZX, He Y, Peng LH, et al. Does vitamin D improve symptomatic and structural outcomes in knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(9): 2393-2403. DOI: 10.1007/s40520-020-01778-8.
- [112] Ogata T, Ideno Y, Akai M, et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2479-2487. DOI: 10.1007/s10067-018-4106-2.
- [113] Runhaar J, Rozendaal RM, van Middelkoop M, et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1862-1869. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211149.
- [114] Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the pharmaco-epidemiology of gonarthrosis (PEGASus) study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(4 Suppl): S34-41. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009.
- [115] Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(Suppl 1): 65-99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z.
- [116] Li G, Zhang Z, Ye Y, et al. Efficacy, residual effectiveness and safety of diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(46): e31700. DOI: 10.1097/md.00000000000031700.
- [117] Zeng F, Wang K, Duan H, et al. Diacerein versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 308. DOI: 10.1186/s13018-023-03786-6.
- [118] Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. an opinion-based report from the ESCEO[J]. *Drugs Aging*, 2016, 33(2): 75-85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
- [119] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 中国骨关节炎疼痛管理临床实践指南(2020年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2020, 40(20): 469-476. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200403-00215.
- [120] Enteshari-Moghaddam A, Isazadehfar K, Habibzadeh A, et al. Efficacy of methotrexate on pain severity reduction and improvement of quality of life in patients with moderate to severe knee osteoarthritis[J]. *Anesth Pain Med*, 2019, 9(3): e89990. DOI: 10.5812/aapm.89990.
- [121] Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(5): 888-892. DOI: 10.1093/rheumatology/kes386.
- [122] 刘淑毓. 艾拉莫德治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. *中国保健营养*, 2020, 30(9): 237-238.
- [123] 曾惠琼, 罗国辉, 卢小平, 等. 艾拉莫德对膝骨关节炎的疗效及作用机制初探[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2019, 25(2): 216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2019.02.016.
- [124] Singh A, Kotlo A, Wang Z, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Korean J Intern Med*, 2022, 37(1): 210-221. DOI: 10.3904/kjim.2020.605.
- [125] Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, et al. Efficacy of direct injection of etanercept into knee joints for pain in moderate and severe knee osteoarthritis[J]. *Yonsei Med J*, 2015, 56(5): 1379-1383. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.5.1379.
- [126] Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5): R206. DOI: 10.1186/ar4044.
- [127] Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by

intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: an open-label randomized controlled trial [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(1): 326-334. DOI: 10.1177/0300060517723182.

[128] 黄慈波, 吴振彪, 姜泉, 等. 祛风止痛胶囊对膝关节炎患者疼痛及膝关节功能评分的影响[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(23): 2860-2864. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2019.23.012.

[129] 陈铭琪, 李学涛, 侯亮楠, 等. 祛风止痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(6): 1315-1318. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.026.

[130] 王洪江, 李文建, 王权, 等. 祛风止痛胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(7): 1440-1443. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.020.

[131] 赵治友, 郭亚军. 祛风止痛胶囊联合美洛昔康片治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎临床观察[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(12): 1031-1033. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2018.12.015.

[132] Huang Z, Mao X, Chen J, et al. The efficacy and safety of zhengqing fengtongning for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:2768444. DOI: 10.1155/2022/2768444.

[133] 周影, 潘卫民, 孙雯, 等. 云克和玻璃酸钠治疗膝骨关节炎合并滑膜炎的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(5): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.05.021.

[134] Xiao H, Ma K, Huang D, et al. Expert consensus of the Chinese association for the study of pain on ion channel drugs for neuropathic pain[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(9): 2100-2109. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i9.2100.

[135] 中国国家卫生健康委能力建设和继续教育中心疼痛病诊疗专项能力提升项目专家组. 非阿片类镇痛药治疗慢性疼痛病中国指南[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(39): 3088-3102. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876.

[136] 徐宁, 刘蕊. 草乌甲素片治疗骨关节炎效果和安全性评价[J]. *中国医药*, 2013, 9(8): 1170-1173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2014.08.024.

[137] Zhang X, Li X, Xiong Y, et al. Efficacy and safety of tramadol for knee or hip osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, 75(1): 158-165. DOI: 10.1002/acr.24750.

[138] Singh A, Molina-Garcia P, Hussain S, et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of intervention trials [J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(3): 889-902. DOI: 10.1007/s10067-022-06402-w.

[139] Liu W, Wang H, Su C, et al. The evaluation of the efficacy and safety of oral colchicine in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 2381828. DOI: 10.1155/2022/2381828.

[140] Fleischmann RM, Bliddal H, Blanco FJ, et al. A Phase II trial of lutikizumab, an anti-interleukin-1 α / β dual variable domain immunoglobulin, in knee osteoarthritis patients with synovitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1056-1069. DOI: 10.1002/art.40840.

[141] Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(3): 344-352. DOI: 10.1002/art.24096.

[142] Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(4): R125. DOI: 10.1186/ar3430.

[143] Cao Z, Zhou J, Long Z, et al. Targeting nerve growth factor, a new option for treatment of osteoarthritis: a network meta-analysis of comparative efficacy and safety with traditional drugs[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 13(1): 1051-1070. DOI: 10.18632/aging.202232.

[144] Zhang B, Tian X, Qu Z, et al. Relative efficacy and safety of tanezumab for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(12): 914-924. DOI: 10.1097/ajp.0000000000000986.

[145] Berenbaum F, Schnitzer TJ, Kivitz AJ, et al. General safety and tolerability of subcutaneous tanezumab for osteoarthritis: a pooled analysis of three randomized, placebo-controlled trials[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(6): 918-928. DOI: 10.1002/acr.24637.

• 消息 •

《中华内科杂志》2024 年征订

《中华内科杂志》2024 年为月刊, 全年 12 期, 出版日每月 1 日, 订价 40 元/册, 全年 480 元。

• 微信订阅:

关注微信公众号“菁医汇”(微信号“cmayouth”)
 点击底部菜单:“商城”进入菁医汇商城订阅
 或扫描右侧二维码
 进入菁医汇商城《中华内科杂志》订阅页面

- 网站订阅: 登录中华医学期刊网 <http://medjournals.cn/>, 首页导航栏“期刊商城”
- 邮局订阅: 邮发代号 2-58



微信公众号:
菁医汇

