

骨关节炎诊疗现状及研究进展

易梦君^{1*}, 李江涛^{2#}

¹成都医学院临床医学院, 四川 成都

²宜宾市第一人民医院风湿免疫科, 四川 宜宾

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘要

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种常见的慢性关节疾病, 它的特点是关节软骨的进行性破坏和慢性疼痛的发展, 构成了相当大的社会经济负担。通常体格检查(关节疼痛、变形)及影像学指标结果(包括边缘骨赘和关节间隙狭窄)有助于诊断, 一些实验室检查及影像学方法可能对早期骨关节炎有识别作用。目前, 其治疗目标主要是缓解与炎症和疼痛相关的OA症状。疾病修饰OA药物(DMOAD)、再生治疗、抗衰老药物或基因治疗是目前的研究热点及新兴战略, 为骨关节炎的治疗提供了新的思路和途径。

关键词

骨关节炎, 诊断, 治疗, 软骨细胞, 炎症, 研究进展

Current Status and Research Progress in Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis

Mengjun Yi^{1*}, Jiangtao Li^{2#}

¹College of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan

²Department of Rheumatology and Immunology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a common chronic joint disease characterized by the progressive destruction of articular cartilage and the development of chronic pain, which constitutes a considerable socio-economic burden. Physical examination (joint pain, deformity) and imaging index findings (including

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 易梦君, 李江涛. 骨关节炎诊疗现状及研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 767-774.

DOI: 10.12677/acm.2024.14102725

osteophytes at the edges and joint space stenosis) are usually helpful, and some laboratory tests and imaging methods may be useful for the identification of early osteoarthritis. At present, its therapeutic goal is mainly to relieve the symptoms of OA associated with inflammation and pain. Disease-Modifying OA Drugs (DMOAD), regenerative therapy, anti-aging drugs or gene therapy are the current research hotspots and emerging strategies, which provide new ideas and approaches for the treatment of osteoarthritis.

Keywords

Osteoarthritis, Diagnosis, Treatment, Chondrocyte, Inflammation, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是全球最常见的慢性退行性关节疾病,其致病性及致残性对人们日常生活、生产造成了严重影响,极大地增加了社会的经济负担。据统计,在发达国家,由此造成的社会经济负担很大,占国内生产总值的1.0%至2.5% [1]。截至2020年,估计在全球范围内有5.95亿人患有骨关节炎,相当于世界人口的7.6%,预计到2050年,骨关节炎病例将持续增加[2]。

2. 骨关节炎的病因、危险因素及主要特点

骨关节炎是一种复杂的慢性疾病,其病因目前尚不完全明确。过去它被认为是软骨退化导致解剖学和功能关节损伤的结果,但近几十年来,逐渐被认为是滑膜、软骨和软骨下骨产生炎症介质最终导致软骨损伤[3]。该疾病首先表现为分子紊乱,主要表现为异常的关节组织代谢;然后是解剖学或生理紊乱,主要以软骨退化为特征,出现骨重塑、骨赘形成,关节炎和正常关节功能的丧失,最终可能导致该疾病[4]。

由于人口老龄化的加剧以及各种可能造成骨关节炎的风险因素的增加,尤其是肥胖和久坐不动的不良生活方式,骨关节炎的患病率正在逐渐增加[5]。在全球范围内,OA的流行病例增加了113.25%,从1990年的2.4751亿例增加到2019年的5.2781亿例[6]。目前认为,骨关节炎的危险因素可分为个人层面因素(年龄、性别、遗传和肥胖)和关节层面因素(损伤、错位和异常负荷),它们以复杂的方式相互作用[5]。其中,肥胖和关节损伤是临床和公共卫生层面最有望减轻的风险因素[7]。

骨关节炎可影响一个或同时累及多个关节,临床上常见于手关节、膝关节、髋关节、踝关节、脊柱受累,其主要临床表现为受累关节的疼痛、短暂晨僵(通常在30分钟内改善)、活动受限[8]。与已确诊OA的关节疼痛相比,早期骨关节炎的关节疼痛是散发和自限性的,常于剧烈运动后出现间歇性弥漫性关节疼痛,可伴关节捻发音或关节肿胀[9]。OA的疾病演变通常是缓慢的,可能需要几年的时间才能发展。

骨关节炎的诊断主要依靠体格检查(关节疼痛、变形)及影像学指标结果(包括边缘骨赘和关节间隙狭窄)[10]。目前,骨关节炎的治疗目标主要旨在缓解与炎症和疼痛相关的骨关节炎症状。疾病修饰骨关节炎药物(DMOAD)、再生治疗、RNA疗法以及抗衰老药物是目前的研究热点及新兴治疗战略[11]。迄今为止,OA的治疗仍然具有局限性和挑战性。

3. 骨关节炎的诊断

骨关节炎起病隐匿,病情进展缓慢。在临床上,骨关节炎主要通过临床表现及影像学指标来诊断。

骨关节炎与其他可引起关节疼痛的疾病有许多相同或相似症状, 在临床诊疗过程中注意鉴别, 包括炎症性关节炎(如类风湿和银屑病)、感染性和结晶性关节炎(如痛风、假性痛风)以及软组织病变(如滑囊炎、肌腱炎和半月板撕裂)。炎症性关节炎的晨僵通常持续大于半个小时。感染性关节炎和结晶性关节炎的疼痛通常是急性的。骨关节炎受累关节腔通常无或少量积液, 而在炎性、感染性和结晶性关节炎中, 膝关节通常有温暖、易触及的积液。实验室检查及影像学检查结果可进一步加以鉴别。

3.1. 骨关节炎的分类诊断标准

目前, 国际通用的骨关节炎分类诊断标准是由美国风湿病学会(ACR)制定的标准。大多数首次出现髌部疼痛的患者符合临床或联合 ACR 标准, 40%不符合这些 ACR 标准的患者将在 5 年后根据临床或联合 ACR 标准发生髌关节骨关节炎。在膝关节疼痛的首次就诊者中, 高达 92%的患者已经符合临床或联合 ACR 标准[12]。在一项对不同膝关节骨关节炎分类标准的诊断准确性的横断面研究中显示, ACR 的放射学骨关节炎标准表现出最佳性能, 敏感性和特异性分别为 51%和 96.7% [13]。

3.2. 骨关节炎的放射学诊断

X 线片可显示骨特征, 包括边缘骨赘、软骨下硬化和与骨关节炎相关的软骨下囊肿, 并可间接估计软骨厚度和半月板完整性, 临床上常用于确定骨关节炎的结构诊断并监测疾病的进展。骨关节炎的影像学评估主要依赖于骨赘和关节间隙狭窄的评估; 骨赘, 即关节边缘的骨生长, 通常在关节间隙变窄的早期发展; 骨关节炎严重程度的评估主要依赖于关节间隙狭窄和伴随的软骨下骨病变[14]。由于纵向评估变化的中等敏感性骨关节炎的病理特征和症状可在 X 线片上出现骨赘之前出现, 因此, 正常 X 线检查不能排除骨关节炎。

MRI 在了解疾病的自然史和指导未来的治疗方面发挥着至关重要的作用, 因为它能够将膝关节成像为一个整体器官, 并直接和三维地评估软骨形态和组成。Li 等人通过对基于 MRI 的髌下脂肪垫异常三维纹理分析是否有助于预测事件放射学膝骨关节炎的研究中发现, 基于 MRI 的髌下脂肪垫质构可分析预测膝关节骨关节炎发病[15]。成分 MRI 可以检测软骨形态丢失开始阶段软骨变性最早阶段软骨组成和超微结构的变化[14]。

超声在临床上骨关节炎相关性滑膜炎的诊断和随访治疗中起着重要作用。超声检查能够直接显示软骨和半月板的结构变化, 以及灵敏地检测积液和滑膜炎, 因此具有检测小或早期结构病变的潜力[14]。有研究提示, 肌肉骨骼超声对膝关节骨关节炎具有较高的诊断价值, 能尽快发现病灶, 可用于评估保守治疗效果[16]。

CT 多用于骨关节炎的鉴别诊断和关节置换术前评估, 也通常被应用于研究骨关节炎相关变化的研究[17], 包括骨小梁重塑、软骨下囊肿和软骨下骨硬化, 除了软骨下骨变化外, CT 还可用于检测和量化相关组织矿化, 例如软骨钙质沉着症, 软骨钙质沉着症被认为在疾病的发生和进展中起作用。CT 对骨关节炎诊断的作用不大, 但仍在继续发展中。

3.3. 实验室检查意义及研究进展与应用

骨关节炎患者的实验室检查结果通常是正常的, 但是在诊断不确定时可能有助于缩小鉴别诊断范围。C 反应蛋白水平和红细胞沉降率可用于评估全身炎症状况和自身免疫性疾病。尿酸水平可能有助于评估痛风的存在[18]。

尚未发现单一的骨关节炎生物标志物是杰出的金标准或已被充分验证并用于临床应用。在各种骨关节炎生物标志物中, II 型胶原的尿 C 端肽(uCTX-II)和血清软骨低聚蛋白(COMP)有可能成为早期膝关节骨关节炎的存在、发生和进展的指标[9]。最新研究表明, 细胞外囊泡(EV)可以携带供体细胞的遗传物质

并介导细胞通路, 具有长时间保留在血液等体液中、反映供体细胞状态的属性[19], 可用作骨关节炎早期诊断、病理分型和严重程度评估的生物标志物。但仍需要大量实验室研究及临床研究来证实其有效性和可行性。未来, 通过实验室检查诊断早期骨关节炎及无症状性骨关节炎或将成为可能。

4. 骨关节炎的治疗

骨关节炎的早期治疗包括一般治疗、药物治疗, 以及近年来兴起的再生疗法; 对于保守治疗无效的晚期骨关节炎患者最终通常只能采取手术治疗。综合治疗比单一治疗效果更佳。

4.1. 一般治疗

骨关节炎的一般治疗是骨关节炎患者的首选治疗, 可有效缓解症状、改善关节功能、延缓疾病进展、改善患者生活质量。包括健康教育、控制体重、适当运动、理疗、针灸等方法。

已有足够的证据表明, 骨关节炎最重要的可改变危险因素是肥胖和关节损伤[7]。美国风湿病学会和关节炎基金会也推荐将体重管理、运动疗法、某些类型的支具(胫股)和患者教育作为下肢骨关节炎的一线干预措施; 在非药物治疗类型中, 最常用的是适度的体育锻炼和减肥[20]。Messier 等人通过研究发现, 通过 18 个月的运动及饮食干预措施, 其平均 WOMAC 疼痛评分为 5, 而对照组相应的平均 WOMAC 疼痛评分为 5.5 ($p = 0.02$) [21]。在一项关于评估家庭运动(HBE)计划在治疗膝关节骨关节炎中的作用的研究中发现, 运动组和对照组的骨关节炎指数(WOMAC)评分有所下降, 但运动组的临床症状有更显著的改善; 膝关节损伤和骨关节炎结局评分(KOOS)仅在运动组中增加, 而在对照组中没有增加[22]。

理疗主要是通过促进局部血液循环、减轻炎症反应, 达到减轻关节疼痛目的的一种常用的非药物治疗方法, 如水疗、冷疗、热疗、泥浴疗法、经皮神经电刺激疗法、脉冲超声疗法、冷却射频消融术等[23]。有研究表明, 接受物理治疗的膝关节骨关节炎患者在治疗 1 年时的疼痛和功能障碍比明显改善[24]。目前物理治疗对骨关节炎的疗效和安全性研究主要集中于膝关节炎, 因此需要更多高质量临床研究明确相关疗法是否适用于治疗其他部位关节炎。

2021 年中国骨关节炎诊疗指南建议可有条件地将针灸治疗应用于髋、膝关节骨关节炎患者, 能有效改善关节疼痛和关节功能, 且安全性较高[25]。与传统针刺丝状针相比, 火针点刺法安全有效, 在改善膝关节功能、缓解关节疼痛、提高生活质量等方面作用更佳[24]。

4.2. 药物治疗

药物治疗是目前常用疗法, 临床实践中常用非甾体抗炎药(口服或外用)、外用辣椒素、关节腔内注射糖皮质激素和透明质酸注射液或其他镇痛药[20]。在我国, 中成药在治疗骨关节炎方面也有显著疗效, 可局部外用和口服, 且安全性较高[25]。

非甾体药是目前临床上应用最广泛的治疗, 通过抑制环加氧酶水平上的前列腺素的生物合成从而达到抗炎和镇痛效果, 但其带来的不良反应不可忽视, 包括胃肠道反应、心血管事件和氮质血症伴肾血流量减少[26]。外用非甾体抗炎药的胃肠道毒性及心血管不良事件发生率通常低于口服非甾体抗炎药, 且治疗有效性相近[27]。对于患有心血管、胃肠道及肾脏基础疾病的骨关节炎患者应慎用[28]。

对于使用服用非甾体抗炎药后效果欠佳或因患有可致不良反应的基础疾病的患者, 可以尝试关节内注射皮质类固醇及透明质酸, 通常对单个较大的受累关节腔效果明显, 可缓解疼痛数周[29]。但有研究表明, 长期关节腔内注射糖皮质激素有关节软骨丢失风险[30], 因此不予长期使用。关节内注射透明质酸治疗膝关节骨关节炎的临床推荐往往不如糖皮质激素注射; 但与单独注射任一药物相比, 重复联合注射皮质类固醇加透明质酸能更有效地减轻疼痛并改善身体机能和身体机能表现[31]。

4.3. 手术治疗

骨关节炎晚期患者, 关节功能丧失, 经药物治疗不能改善, 只能通过手术治疗。放射影像学确认的骨关节炎的症状进展可以通过关节镜干预、关节保存技术或骨融合手术来解决, 而关节置换优先用于严重和终末期疾病[32]。手术治疗旨在减轻疼痛和残疾, 同时恢复天然生物力学。

关节镜检查可详细观察关节内部解剖结构, 可进行清创、暴露骨微骨折、异物清除、软骨生成手术、软骨修复、自体软骨细胞植入技术和自体基质诱导的软骨形成[33]。关节镜清创术治疗骨关节炎的有效性有限, 但对于某些膝关节及肘关节骨关节炎患者, 关节镜清创术仍然是短期缓解症状的良好选择[34][35]。

对于需要更多膝关节保留的相对年轻的患者, 膝关节周围的截骨术带来的手术创伤和翻修率低, 保留了正常的解剖结构, 并使膝关节获得了良好的功能恢复[35]。膝关节周围的截骨技术包括抗内翻畸形和抗外翻畸形截骨术, 旨在重新分配膝关节间室中的力。通过选择下肢的手术部分, 膝关节周围的截骨术可以实现机械轴的矫正, 例如胫骨高位截骨术(HTO)、腓骨近端截骨术(PFO)和股骨远端截骨术(DFO)[36]。

关节置换是改善中重度骨关节炎患者生活质量结局的最有效医疗措施之一[37], 预计随着人口老龄化, 未来关节置换的需求会增加。我国人口老龄化程度较高, 且有较高的膝关节骨关节炎发病率[38], 随着手术数量的增加, 膝关节置换术也日趋优化及成熟。根据膝关节内疾病的类型、位置和严重程度, 可以考虑多种选择, 包括部分和全部关节置换术。膝关节置换术分为单髁关节置换术及全膝关节置换术(TKA), 单髁关节置换术(UKA)是治疗单间室骨关节炎的重要手段, 是保留内在关节稳定结构以及健康关节隔室的首选, 主要适用于 60 岁以上膝关节轻中度畸形、体重较轻的单间室病变患者[39]。与 TKA 相比, UKA 手术创伤小、出血少, 患者术后主观感受更好、恢复更快[40]。

关节置换对踝关节骨关节炎也同样适用。年龄 ≥ 75 岁终末期踝关节骨关节炎患者踝关节置换术后和踝关节固定术后的临床结局显著改善, SAFE-Q 的疼痛和疼痛相关分量表的评分在全踝关节置换术后患者中提高了 37 分($p < 0.001$), 在踝关节固定术后患者中提高了 35 分($p < 0.001$) [41]。

4.4. 新兴疗法及研究现状

骨关节炎的治疗仍存在局限性和挑战性, 还处于不断探索和研究中。近年来, 新兴的治疗疾病包括修饰骨关节炎药物(DMOADs)、抗衰老药物以及再生疗法等, 为骨关节炎的治疗提供了新的可能。

骨关节炎病理过程的核心标志是关节组织的生物、结构和机械性质和功能的逐渐恶化, 有效的药物治疗应具有延迟甚至停止这些过程的能力, 这种药物通过阻止关节结构变化和改善症状来改变疾病进展的自然史, 即疾病修饰骨关节炎药物(DMOAD)[42]。根据美国 FDA 于 2018 年发布的关于 OA 结构终点的行业指南草案[42], 目前用于 DMOAD 开发管道的 OA 试验需要满足临床上有意义的症状改善和伴随的结构益处, 但迄今为止尚未取得监管成功。有三种主要类型的重新利用药物(骨驱动型、滑膜炎驱动型和软骨驱动型)已进入 II 期和 III 期临床试验的研究[43]。越来越多的数据表明, 关节软骨细胞的衰老与 OA 的形成和进展之间存在明显的关系。抑制细胞衰老可能有助于识别具有 DMOAD 特性的新药物[44]。一项在小鼠骨关节炎模型的试验研究表明, 抗衰老药物通过减少外周伤害性信号传导而不改变自发性骨关节炎的关节组织损伤来缓解疼痛[45]。试验的结果令人鼓舞, 但需要更多的研究来证实这些药物的有效性、安全性和不良反应。

再生疗法是目前的研究热点, 包括关节腔内注射富血小板血浆(PRP)、间充质干细胞(MSC)治疗及基因治疗。富血小板血浆为其中血小板浓度高于外周血平均值的血浆, 含有多种生长因子、趋化因子、细胞因子[46]。一项随机对照试验的荟萃分析表明, 这种治疗可以减轻疼痛并改善生活质量[47]。在一项比较关节内注射纯富血小板血浆或假盐水治疗膝关节骨关节炎的长期临床疗效的临床随机对照实验中发现, 富血小板血浆在长期治疗膝骨关节炎方面优于假盐水, 其安全性与生理盐水相当[48]。间充质干细胞

是多能祖细胞,能够在正确的微环境中转化其他细胞类型,能保持所有组织的持续更新和功能维持,其免疫调节能力也可能影响破骨形成[49]。一些临床试验已经证明了来源于骨髓、脂肪组织和脐带血的间充质干细胞在治疗骨关节炎方面的潜在疗效[50]。有研究发现[51], B 细胞易位基因 2 (BTG2)、Abelson 相关基因(ABL2)和血管内皮生长因子 A (VEGFA)被确定为具有良好预测性能的中心基因,与 OA 中的免疫细胞浸润显著相关,反映在活化的树突状细胞(aDC)下降以及 B 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 T 辅助细胞含量升高,可被视为 OA 的潜在预测和治疗生物标志物,可能指导 OA 的临床治疗。一种基于干细胞归巢水凝胶的 miR-29b-5p (一种与衰老相关的 miRNA)递送通过抑制骨关节炎大鼠模型中的衰老的策略可促进软骨再生,可作为 OA 治疗手段的可行替代方案[52]。

5. 总结与展望

随着对骨关节炎的病理生理学的不断深入认识,其诊断及治疗也逐渐进入了新时代。在 OA 的早期阶段进行干预以预防其进展将是一种更有效的策略,可以获得更好的结果。因此,如何早期明确疾病诊断并及时进行有效、安全且能阻止疾病进展的干预措施,是未来研究的重要方向。

参考文献

- [1] Hiligsmann, M., Cooper, C., Arden, N., Boers, M., Branco, J.C., Luisa Brandi, M., *et al.* (2013) Health Economics in the Field of Osteoarthritis: An Expert's Consensus Paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **43**, 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.07.003>
- [2] Steinmetz, J.D., Culbreth, G.T., Haile, L.M., *et al.* (2023) Global, Regional, and National Burden of Osteoarthritis, 1990-2020 and Projections to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, **5**, e508-e522.
- [3] Motta, F., Barone, E., Sica, A. and Selmi, C. (2022) Inflammaging and Osteoarthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **64**, 222-238. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08941-1>
- [4] Kraus, V.B., Blanco, F.J., Englund, M., Karsdal, M.A. and Lohmander, L.S. (2015) Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis and Cartilage*, **23**, 1233-1241. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.036>
- [5] Palazzo, C., Nguyen, C., Lefevre-Colau, M., Rannou, F. and Poiraudeau, S. (2016) Risk Factors and Burden of Osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, **59**, 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>
- [6] Long, H., Liu, Q., Yin, H., Wang, K., Diao, N., Zhang, Y., *et al.* (2022) Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis from 1990 to 2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 1172-1183. <https://doi.org/10.1002/art.42089>
- [7] Allen, K.D., Thoma, L.M. and Golightly, Y.M. (2022) Epidemiology of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 184-195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>
- [8] Martel-Pelletier, J., Barr, A.J., Cicuttini, F.M., Conaghan, P.G., Cooper, C., Goldring, M.B., *et al.* (2016) Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
- [9] Madry, H., Kon, E., Condello, V., Peretti, G.M., Steinwachs, M., Seil, R., *et al.* (2016) Early Osteoarthritis of the Knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **24**, 1753-1762. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4068-3>
- [10] Katz, J.N., Arant, K.R. and Loeser, R.F. (2021) Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*, **325**, 568-578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>
- [11] Cho, Y., Jeong, S., Kim, H., Kang, D., Lee, J., Kang, S., *et al.* (2021) Disease-Modifying Therapeutic Strategies in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Experimental & Molecular Medicine*, **53**, 1689-1696. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00710-y>
- [12] Damen, J., van Rijn, R.M., Emans, P.J., Hilberdink, W.K.H.A., Wesseling, J., Oei, E.H.G., *et al.* (2019) Prevalence and Development of Hip and Knee Osteoarthritis According to American College of Rheumatology Criteria in the CHECK Cohort. *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1785-7>
- [13] Miguel, R.d.C.C., Machado, L.A., Costa-Silva, L., Telles, R.W. and Barreto, S.M. (2018) Performance of Distinct Knee Osteoarthritis Classification Criteria in the Elsa-Brasil Musculoskeletal Study. *Clinical Rheumatology*, **38**, 793-802. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4347-0>

- [14] Roemer, F.W., Guermazi, A., Demehri, S., Wirth, W. and Kijowski, R. (2022) Imaging in Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **30**, 913-934. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.018>
- [15] Li, J., Fu, S., Gong, Z., Zhu, Z., Zeng, D., Cao, P., *et al.* (2022) Mri-Based Texture Analysis of Infrapatellar Fat Pad to Predict Knee Osteoarthritis Incidence. *Radiology*, **304**, 611-621. <https://doi.org/10.1148/radiol.212009>
- [16] Pan, Y., Wang, L. and Zhou, L. (2022) The Investigation of the Application Value of Musculoskeletal Ultrasound in the Diagnosis and Conservative Treatment of Knee Osteoarthritis. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 9660067. <https://doi.org/10.1155/2022/9660067>
- [17] Aresti, N., Kassam, J., Nicholas, N. and Achan, P. (2016) Hip Osteoarthritis. *BMJ*, **354**, i3405. <https://doi.org/10.1136/bmj.i3405>
- [18] Abramoff, B. and Caldera, F.E. (2020) Osteoarthritis. *Medical Clinics of North America*, **104**, 293-311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
- [19] Liu, Z., Zhuang, Y., Fang, L., Yuan, C., Wang, X. and Lin, K. (2023) Breakthrough of Extracellular Vesicles in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis. *Bioactive Materials*, **22**, 423-452. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.10.012>
- [20] Kolasinski, S.L., Neogi, T., Hochberg, M.C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., *et al.* (2020) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 220-233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
- [21] Messier, S.P., Beavers, D.P., Queen, K., Mihalko, S.L., Miller, G.D., Losina, E., *et al.* (2022) Effect of Diet and Exercise on Knee Pain in Patients with Osteoarthritis and Overweight or Obesity. *JAMA*, **328**, 2242-2251. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.21893>
- [22] Wang, J., Xie, D., Cai, Z., Luo, M., Chen, B., Sun, Y., *et al.* (2022) Does a Home-Based Exercise Program Play Any Role in the Treatment of Knee Osteoarthritis? a Meta-Analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **31**, 1187-1196. <https://doi.org/10.17219/acem/151753>
- [23] Forestier, R., Erol Forestier, F.B. and Francon, A. (2016) Spa Therapy and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, **59**, 216-226. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.010>
- [24] Deyle, G.D., Allen, C.S., Allison, S.C., Gill, N.W., Hando, B.R., Petersen, E.J., *et al.* (2020) Physical Therapy versus Glucocorticoid Injection for Osteoarthritis of the Knee. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1420-1429. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1905877>
- [25] 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.
- [26] Crofford, L.J. (2013) Use of NSAIDs in Treating Patients with Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, Article No. S2. <https://doi.org/10.1186/ar4174>
- [27] Zeng, C., Wei, J., Persson, M.S.M., Sarmanova, A., Doherty, M., Xie, D., *et al.* (2018) Relative Efficacy and Safety of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials and Observational Studies. *British Journal of Sports Medicine*, **52**, 642-650. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098043>
- [28] Wei, J., Wood, M.J., Dubreuil, M., Tomasson, G., LaRochelle, M.R., Zeng, C., *et al.* (2020) Association of Tramadol with Risk of Myocardial Infarction among Patients with Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **28**, 137-145. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.10.001>
- [29] Bannuru, R.R., Natov, N.S., Obadan, I.E., Price, L.L., Schmid, C.H. and McAlindon, T.E. (2009) Therapeutic Trajectory of Hyaluronic Acid versus Corticosteroids in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research*, **61**, 1704-1711. <https://doi.org/10.1002/art.24925>
- [30] Zeng, C., Lane, N.E., Hunter, D.J., Wei, J., Choi, H.K., McAlindon, T.E., *et al.* (2019) Intra-Articular Corticosteroids and the Risk of Knee Osteoarthritis Progression: Results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis and Cartilage*, **27**, 855-862. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.01.007>
- [31] Wang, C., Lee, W. and Hsieh, R. (2022) Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Medicine*, **135**, 641-649. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.11.016>
- [32] Brumat, P., Kunšič, O., Novak, S., Slokar, U., Pšenica, J., Topolovec, M., *et al.* (2022) The Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Life*, **12**, Article 982. <https://doi.org/10.3390/life12070982>
- [33] Jamil, M., Dandachli, W., Noordin, S. and Witt, J. (2018) Hip Arthroscopy: Indications, Outcomes and Complications. *International Journal of Surgery*, **54**, 341-344. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.08.557>
- [34] Shin, C.S. and Lee, J.H. (2012) Arthroscopic Treatment for Osteoarthritic Knee. *Knee Surgery & Related Research*, **24**, 187-192. <https://doi.org/10.5792/ksrr.2012.24.4.187>

- [35] Desmoineaux, P., Carlier, Y., Mansat, P., Bleton, R., Rouleau, D.M. and Duparc, F. (2019) Arthroscopic Treatment of Elbow Osteoarthritis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, **105**, S235-S240. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.09.003>
- [36] Peng, H., Ou, A., Huang, X., Wang, C., Wang, L., Yu, T., et al. (2021) Osteotomy around the Knee: The Surgical Treatment of Osteoarthritis. *Orthopaedic Surgery*, **13**, 1465-1473. <https://doi.org/10.1111/os.13021>
- [37] Hart, J.A.L. (2004) Joint Replacement Surgery. *Medical Journal of Australia*, **180**, S27-S30. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05910.x>
- [38] Zhang, L., Lin, C., Liu, Q., Gao, J., Hou, Y. and Lin, J. (2021) Incidence and Related Risk Factors of Radiographic Knee Osteoarthritis: A Population-Based Longitudinal Study in China. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 474. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02577-1>
- [39] 陶可, 林剑浩, 李虎. 单髁关节置换术治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2019, 12(2): 150-155.
- [40] 姜嵩, 李广恒, 林博文, 等. 全膝关节置换与单髁膝关节置换治疗膝内侧骨关节炎疗效的对比观察[J]. 骨科临床与研究杂志, 2023, 8(4): 246-250.
- [41] Amaha, K., Yamaguchi, S., Teramoto, A., Kawasaki, Y., Shiko, Y. and Kitamura, N. (2023) Clinical Outcomes of Surgical Treatment for End-Stage Ankle Osteoarthritis in Patients Aged ≥ 75 Years: A Multicenter, Retrospective Study. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **18**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03734-4>
- [42] FDA (2018) Osteoarthritis: Structural Endpoints for the Development of Drugs, Devices, and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. FDA.
- [43] Oo, W.M., Little, C., Duong, V. and Hunter, D.J. (2021) The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (Dmoads): The Evidence to Date. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 2921-2945. <https://doi.org/10.2147/dddt.s295224>
- [44] Zhang, X., He, S., Liang, X., Li, W., Li, T. and Li, D. (2021) Aging, Cell Senescence, the Pathogenesis and Targeted Therapies of Osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 728100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.728100>
- [45] Gil, T., Zheng, H., Lee, H.G., Shin, J., Hwang, S.W., Jang, K., et al. (2022) Senolytic Drugs Relieve Pain by Reducing Peripheral Nociceptive Signaling without Modifying Joint Tissue Damage in Spontaneous Osteoarthritis. *Aging*, **14**, 6006-6027. <https://doi.org/10.18632/aging.204204>
- [46] Siddiq, M.A.B., Clegg, D., Jansen, T.L. and Rasker, J.J. (2022) Emerging and New Treatment Options for Knee Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reviews*, **18**, 20-32. <https://doi.org/10.2174/157339711766621116111738>
- [47] Filardo, G., Previtalli, D., Napoli, F., Candrian, C., Zaffagnini, S. and Grassi, A. (2020) PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage*, **13**, 364S-375S. <https://doi.org/10.1177/1947603520931170>
- [48] Chu, J., Duan, W., Yu, Z., Tao, T., Xu, J., Ma, Q., et al. (2022) Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma Decrease Pain and Improve Functional Outcomes than Sham Saline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **30**, 4063-4071. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-06887-7>
- [49] Ibáñez, L., Guillem-Llobat, P., Marín, M. and Guillén, M.I. (2022) Connection between Mesenchymal Stem Cells Therapy and Osteoclasts in Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4693. <https://doi.org/10.3390/ijms23094693>
- [50] Li, H., Xiang, D., Gong, C., Wang, X. and Liu, L. (2023) Naturally Derived Injectable Hydrogels with Ros-Scavenging Property to Protect Transplanted Stem Cell Bioactivity for Osteoarthritic Cartilage Repair. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 1109074. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1109074>
- [51] Li, Z., Chen, Z., Wang, X., Li, Z., Sun, H., Wei, J., et al. (2022) Integrated Analysis of miRNAs and Gene Expression Profiles Reveals Potential Biomarkers for Osteoarthritis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 814645. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.814645>
- [52] Zhu, J., Yang, S., Qi, Y., Gong, Z., Zhang, H., Liang, K., et al. (2022) Stem Cell-Homing Hydrogel-Based Mir-29b-5p Delivery Promotes Cartilage Regeneration by Suppressing Senescence in an Osteoarthritis Rat Model. *Science Advances*, **8**, eabk0011. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abk0011>