

指南与共识

膝骨关节炎糖皮质激素注射应用专家共识

中国老年保健协会骨关节保护与健康分会,国家骨科医学中心北京积水潭医院保膝联盟

通信作者:黄野,Email:huangyesteve@aliyun.com;刘培来,Email:gklpl@163.com

摘要:膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是一种退行性疾病,不仅致使患者身体机能下降、生活质量降低,而且给家庭、医疗体系和社会带来沉重负担。阶梯化治疗是 KOA 治疗的基本原则,其中,注射糖皮质激素(glucocorticoids,GCs)可快速有效缓解疼痛,已广泛应用于临床。然而,目前缺乏对 GCs 进行详细推荐的指南或专家共识,导致临床实践中存在使用不规范的问题。为此,国内 KOA 领域相关专家基于当前循证医学证据,结合我国具体临床实践编写本共识,经专家组反复讨论后共形成了 23 条推荐意见,涉及 GCs 的选择、使用时机、注射频次、操作方法、注意事项和禁忌证等,以期临床注射 GCs 治疗 KOA 提供科学、规范的指导。

关键词:膝骨关节炎;阶梯化治疗;注射;糖皮质激素;疼痛缓解

文章编号:1008-5572(2024)10-0865-11

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

中图分类号:R68

文献标识码:B



Expert Consensus on Glucocorticoids Injection for Knee Osteoarthritis

Chinese Geriatric Health Care Association Bone and Joint Protection and Health Branch,
National Orthopaedic Medicine Center Beijing Jishuitan Hospital Knee Alliance

Corresponding author: Huang Ye, Email: huangyesteve@aliyun.com; Liu Peilai, Email: gklpl@163.com

Abstract: Knee osteoarthritis(KOA) is an aging-related disease. It impairs the physical function and reduces the quality of life, and causes a severe burden on families, healthcare systems, and society. Stepwise treatment is the basic principle of KOA treatment, in which injection of glucocorticoids(GCs) can relieve pain quickly and effectively, and has been widely used. However, there is a lack of guidelines or consensus providing the detailed recommendations for GCs, leading to non-standard use in clinical practice. Therefore, the experts in the field of KOA in China compile this consensus, based on current medical evidence and combined with the specific situation of clinical practice in China. After discussions of the expert group, a total of 23 recommendations were formed, involving the selection of GCs, timing of GCs use, frequency of injection, operation methods, attentions and contraindications. It is hoped to provide scientific and standardized guidance for clinical injection of GCs in the treatment of KOA.

Key words: knee osteoarthritis; stepwise treatment; injection; glucocorticoids; pain relief

1 共识制定背景

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是一种膝关节退行性疾病,不仅导致膝关节疼痛、畸形、活动受限,甚至残疾^[1],还显著增加了心血管事件、静脉血栓栓塞、骨折及全因死亡等风险^[2];同时,KOA 还给患者家庭和社会造成沉重的经济负担^[3]。中国骨关节炎(osteoarthritis,OA)现患病例数达 1.328 1 亿例^[4],其中约 1.081 2 亿人受 KOA 困扰^[5],且 KOA 患病率伴随着我国人口老龄化程度的不断加剧有逐渐上升趋势,女性患病率明显高于男性^[6]。

根据现有指南/共识^[2,7]提出的阶梯化分级治疗策略,KOA 治疗分成 4 个治疗阶段,其中药物治疗阶段中的糖皮质激素(glucocorticoids,GCs)作为一种疼痛缓解用药,可通

过关节腔内注射、关节周围注射等微创介入技术在 KOA 患者药物治疗、修复性治疗及重建治疗阶段精准作用于病灶,实现快速消炎、缓解或消除疼痛的治疗效果^[8]。随着 GCs 药物种类的不断更新,医生在应用 GCs 治疗 KOA 的临床实践中面临多种选择,且 GCs 的具体应用时机、适用人群、应用方法、禁忌证等问题尚无相关指南/专家共识进行明确解答^[9],存在药物使用不规范现象^[10]。本共识聚焦注射 GCs 治疗 KOA 的临床实践,基于当前循证医学证据,对注射用 GCs 的种类选择、适应证、注射频次、操作方法及注意事项等进行了推荐,旨在为临床医生提供较为翔实、准确、实用的指导,以期达到最佳临床效果的同时减少因 GCs 使用不规范造成的病情延误、医药资源浪费、药源性疾病和医疗不良事件。

中国老年保健协会骨关节保护与健康分会,国家骨科医学中心北京积水潭医院保膝联盟.膝骨关节炎糖皮质激素注射应用专家共识[J].实用骨科杂志,2024,30(10):865-875.

2 非甾体类抗炎药物与注射 GCs 治疗膝骨关节炎的相关临床问题

2.1 问题 1 在药物治疗阶段,适用非甾体类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)镇痛的 KOA 患者有哪些指征?

2.1.1 推荐意见

(1)推荐意见 1:推荐关节疼痛部位较固定、合并胃肠疾病、肾功能不全的 KOA 患者在接受药物治疗时首选局部外用 NSAIDs 缓解疼痛(证据等级:1a;推荐等级:A)。

(2)推荐意见 2:推荐轻中度 KOA 患者在接受药物治疗时可优先选择起效快、作用时间长的环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2 选择性抑制剂,但需警惕心血管和肾功能不良事件风险(证据等级:1a;推荐等级:A)。

2.1.2 证据概述 NSAIDs 是 KOA 药物治疗阶段常用的镇痛药物之一,其通过局部外用或口服方式用于 KOA 患者疼痛缓解、关节功能改善。现有研究表明,局部外用和口服 NSAIDs 在关节功能改善方面疗效相当,但局部外用的胃肠道和肾脏不良事件风险较低,尤其适用于合并胃肠疾病、肾功能不全的患者^[11-12]。

当外用 NSAIDs 疗效不佳时,可联合或序贯口服 NSAIDs(见表 1,部分数据来源于 2022 年 11 月 17 日版依托考昔片说明书)。口服 NSAIDs 包括选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 NSAIDs(同时抑制 COX-1、COX-2)。多项研究显示,选择性 COX-2 抑制剂相比于非选择性 NSAIDs,可降低胃肠道副作用,且镇痛效力较强^[13-14]。其中,选择性 COX-2 抑制剂依托考昔的镇痛作用在服药后 24 min 即可起效,并维持长达 24 h。由于所有 NSAIDs 有增加心血管事件的风险^[11-12,15],因此有心血管不良事件风险的患者谨慎使用 NSAIDs^[16]。本共识推荐,轻中度 KOA 患者可优先选择起效快、作用时间长的选择性 COX-2 抑制剂,但需警惕心血管和肾功能不良事件风险。

2.2 问题 2 在药物治疗阶段,适用关节腔内注射 GCs 的 KOA 患者有哪些指征?

2.2.1 推荐意见

(1)推荐意见 3:推荐关节腔内注射 GCs 可作为 NSAIDs 止痛效果不佳时的联合或序贯用药(证据等级:1a;推荐等级:A)。

(2)推荐意见 4:推荐 KOA 患者在口服 NSAIDs 不耐受(如心血管、胃肠道风险等)的情况下可选择关节腔内注射 GCs 来缓解关节疼痛症状(证据等级:5;推荐等级:D)。

(3)推荐意见 5:推荐 KOA 疼痛急性发作的患者可选择关节腔内注射 GCs 迅速缓解疼痛(证据等级:1a;推荐等级:A)。

表 1 部分口服 NSAIDs 药物的对比^[17]

药物	分类	起效时间(h)	半衰期(h)	用法用量
依托考昔	COX-2 选择性抑制剂	0.4	约 22.0	60.0 mg, 1 次/d
艾瑞昔布	COX-2 选择性抑制剂	2.0	约 20.0	100.0 mg, 2 次/d
塞来昔布	COX-2 选择性抑制剂	2.0~3.0	8.0~12.0	200.0 mg, 1 次/d
双氯芬酸	非选择性 NSAIDs	0.3~1.0	约 2.0	50.0 mg, 3 次/d
醋氯芬酸	非选择性 NSAIDs	1.5~3.0	约 4.0	100.0 mg, 2 次/d
布洛芬	非选择性 NSAIDs	1.0~2.0	1.8~3.5	200.0 mg, 3 次/d
吲哚美辛	非选择性 NSAIDs	0.5~2.0	约 2.0	50.0 mg, 3 次/d
酮洛芬	非选择性 NSAIDs	0.5~2.0	1.5~2.5	50.0 mg, 3 次/d
萘普生	非选择性 NSAIDs	2.0~4.0	10.0~18.0	250.0 mg, 3 次/d
洛索洛芬	非选择性 NSAIDs	0.5	1.0~1.5	60.0 mg, 3 次/d
美洛昔康	非选择性 NSAIDs	4.9~6.0	约 20.0	7.5 mg, 2 次/d
吡罗昔康	非选择性 NSAIDs	3.0~5.0	30.0~60.0	10.0 mg, 2 次/d

(4)推荐意见 6:推荐重度疼痛(疼痛视觉模拟评分 ≥ 7 分)的 KOA 患者可选择关节腔内注射 GCs 缓解疼痛(证据等级:1a;推荐等级:A)。

(5)推荐意见 7:推荐伴有滑膜炎/关节腔积液的 KOA 患者可选择关节腔内注射 GCs 缓解疼痛(证据等级:1b;推荐等级:A)。

2.2.2 证据概述 疼痛缓解不足是 KOA 治疗中非常普遍的问题,使用镇痛药(65.1%为 NSAIDs, 39.6%为扑热息痛)治疗的 KOA 患者中,仍有 54%存在持续性中至重度疼痛,严重影响患者生活质量^[18]。该事实表明,NSAIDs 作为最常用的 KOA 镇痛药物无法满足大多数患者的需求。一项纳入 43 项随机对照试验(randomised controlled trials, RCTs)的网状 Meta 分析发现^[19],GCs 在 KOA 疼痛管理方面疗效最佳。鉴于 GCs 起效迅速,短期(4~6 周内)缓解疼痛效果显著^[20-22],可较快改善关节功能,目前关节腔内注射 GCs 已成为公认的暂时缓解 OA 疼痛的治疗方法^[23],而且被意大利骨科和创伤学会推荐为急性疼痛的一线用药^[24]。故推荐关节腔内注射 GCs 可作为 NSAIDs 止痛效果不佳时的联合或序贯用药,也可作为口服 NSAIDs 不耐受(如心血管、胃肠道风险等)的 KOA 患者用药。

与轻中度疼痛的 OA(包括 KOA 和髋关节 OA)患者相比, Van Middelkoop 等^[20]的分析表明,重度疼痛(疼痛视觉模拟评分 ≥ 7 分)的 OA 患者接受关节腔内注射 GCs 后的短期(4 周)镇痛效果显著。

早期 RCT 研究报道,与无关节腔积液的患者相比,存在关节腔积液的 KOA 患者在接受关节腔内注射曲安奈德治疗 1 周后,疼痛缓解效果显著^[25]。而且有研究表明,KOA 患者滑液中白细胞数量越高,患者接受关节腔内注射甲泼尼龙后疼痛缓解程度越大^[26]。

2.3 问题 3 在药物治疗阶段,接受关节腔内注射的 KOA

患者是否推荐 GCs 与其他药物联合注射以缓解疼痛?

2.3.1 推荐意见

推荐意见 8:推荐 KOA 患者接受关节腔内注射治疗时,可联合使用 GCs 和玻璃酸钠(hyaluronic acid, HA)以快速、持久缓解疼痛(证据等级:1a;推荐等级:A)。

2.3.2 证据概述 除 GCs 外,关节腔内注射药物还包括 HA、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)等^[16],其中 HA 和 GCs 的应用较为广泛。KOA 患者选择关节腔内注射治疗时,能否将 GCs 与其他药物联合使用以优化疼痛缓解效力? 文献调研结果显示,GCs 通常不与 PRP 联合注射^[27],但常与 HA 联合注射。已有多项研究显示^[28-32],与单用 HA 或单用 GCs 相比,HA 联合 GCs 在治疗后 1 周即表现出明显的镇痛效果和关节功能改善效果,并可持续至 24~52 周;进一步分析显示,HA 联合 GCs 连续注射 4~5 周(1 次/周)后的抗炎效应明显优于单用 HA 和单用 GCs。

2.4 问题 4 在药物治疗阶段,KOA 患者接受关节腔内注射 GCs 缓解疼痛时应如何进行选择?

2.4.1 推荐意见

推荐意见 9:推荐 KOA 患者在接受关节腔内注射 GCs 缓解疼痛时,应选择有关节腔内注射适应证的、起效迅速、作

用时间长、不良反应小的 GCs(证据等级:1b;推荐等级:A)。

2.4.2 证据概述 目前临床常用的 GCs 包括泼尼松龙、曲安奈德、复方倍他米松及倍他米松磷酸钠、地塞米松等,其适应证、作用时效及不良反应不尽相同(见表 2~3,数据来源于 2017 年 3 月 23 日版注射用氢化可的松琥珀酸钠说明书、2013 年 12 月 24 日版醋酸泼尼松龙注射液说明书、2015 年 12 月 1 日版醋酸曲安奈德注射液说明书、2019 年 5 月 1 日版醋酸地塞米松注射液说明书、2020 年 11 月 17 日版地塞米松棕榈酸酯注射液说明书、2023 年 2 月 28 日版复方倍他米松注射液说明书)。其中,复方倍他米松和倍他米松磷酸钠的基团不同,倍他米松磷酸钠不能通过关节腔内注射给药。药代研究显示,关节腔内注射复方倍他米松的血浆浓度达峰时间低至 30 min(曲安奈德为 6 h),末端消除半衰期长达 6.3 d(曲安奈德为 3.02 d),提示关节腔内注射复方倍他米松起效快,作用时间长^[33-34]。第 3 腰椎横突综合征^[35]和关节周围炎^[36]的治疗结果表明,复方倍他米松作用时间较泼尼松龙、曲安奈德持久。另外,与复方倍他米松和地塞米松相比,曲安奈德易产生大的聚集体($>500\ \mu\text{m}$),可能导致重要血管甚至是动脉堵塞,而且注射部位不适发生率高,长期大剂量使用会引起组织黏连,不宜反复多次注射^[8,37-38]。

表 2 常用 GCs 类药物的药理特性比较^[8,39]

GCs	以作用时间分	以作用强度分	剂型	等效剂量(mg)	抗炎强度(比值)	作用持续时间(h)	半衰期(min)
泼尼松龙	中效	中效	混悬剂型	5.00	4.0	12~36	200
曲安奈德	中长效	中效	混悬剂型、粉针剂型	4.00	5.0	36~54	>200
地塞米松	中长效	强效	水溶剂型、乳糜剂型	0.75	30.0	36~54	100~300
倍他米松	长效	强效	混悬剂型、水溶剂型	0.60	25.0~30.0	36~54	100~300

注:等效剂量以氢化可的松为标准计;抗炎强度比值以氢化可的松为 1 计。

表 3 有关节腔内注射适应证的 GCs 药物

GCs 药物通用名	适应证
注射用氢化可的松琥珀酸钠	软组织或关节腔内注射,用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、腱鞘炎、肌腱劳损等
醋酸泼尼松龙注射液	主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。现多用于活动性风湿、类风湿性关节炎、红斑狼疮、严重支气管哮喘、肾病综合征、血小板减少性紫癜、粒细胞减少症、各种肾上腺皮质功能不足症、严重皮炎、急性白血病等,也用于某些感染的综合治疗
醋酸曲安奈德注射液	活动性风湿性疾病、类风湿性关节炎等短期辅助治疗
醋酸地塞米松注射液	主要用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病。如结缔组织病、类风湿性关节炎、严重的支气管哮喘、皮炎等过敏性疾病、溃疡性结肠炎、急性白血病、恶性淋巴瘤等
地塞米松棕榈酸酯注射液	类风湿性关节炎
复方倍他米松注射液	关节腔内注射适应证:类风湿性关节炎、骨关节炎、滑囊炎、强直性脊柱炎、上髁炎、脊神经根炎、尾骨痛、坐骨神经痛、腰痛、斜颈、腱鞘囊肿、外生骨疣、筋膜炎

2.5 问题 5 在药物治疗阶段,KOA 患者接受关节腔内注射 GCs 的频次如何确定?

2.5.1 推荐意见

(1)推荐意见 10:推荐接受关节腔内注射 GCs 缓解疼痛的 KOA 患者,应根据 GCs 缓解疼痛的持续时间和患者症状

改善情况确定给药间隔,可选择低剂量多次重复注射(证据等级:1b;推荐等级:A)。

(2)推荐意见 11:推荐膝关节腔内注射 HA 时联用 GCs 至少 1 次,有需要者可联用 2 次以快速、持久缓解疼痛(证据等级:1a;推荐等级:A)。

2.5.2 证据概述 关于关节腔内注射 GCs 的适当次数,暂无明确的循证医学建议。目前普遍接受的使用频率是避免在同一关节注射超过 2~4 次/年^[2,8,17];但有 1 项 Meta 分析纳入的 4 项 RCTs 中,注射 GCs(甲泼尼龙或曲安奈德)频次为 1 次/周,连续使用 2~5 周均可有效缓解疼痛,且耐受性良好^[21]。而且有研究表明,关节腔内注射曲安奈德时,10 mg/次的镇痛效果非劣效于 40 mg/次^[40],提示关节腔内注射 GCs 缓解 KOA 疼痛时可选择低剂量多次重复注射^[28,41]。以复方倍他米松为例,因其缓解疼痛的持续时间在 4 周以上(见表 4,数据来源于 2017 年 3 月 23 日版注射用氢化可的松琥珀酸钠说明书,2013 年 12 月 24 日版醋酸泼尼松龙注射液说明书,2015 年 12 月 1 日版醋酸曲安奈德注射液说明书,2019 年 5 月 1 日版醋酸地塞米松注射液说明书、2020 年 11 月 17 日版地塞米松棕榈酸酯注射液说明书、2023 年 2 月 28 日版复方倍他米松注射液说明书),故而可间隔 4 周进行重复注射以巩固疗效。

临床上,关节腔内注射 HA 的常用方法为每周注射 1

次,连续 3~5 周为 1 个疗程^[42-43]。尽管 HA 联合 GCs 可获得良好的疼痛缓解效果^[28-32],但最佳联用方案尚无统一意见。宋萍等^[32]的 Meta 分析旨在比较 HA 联合复方倍他米松与单用 HA 治疗 KOA 的疗效,共纳入 24 项 RCTs,其中的联用方案各不相同:有 14 项研究采用 5 剂 HA 联合 1 剂复方倍他米松,有 1 项研究采用 4 剂 HA 联合 1 剂复方倍他米松,有 1 项研究采用 3 剂 HA 联合 1 剂复方倍他米松,有 5 项研究采用 5 剂 HA 联合 2 剂复方倍他米松,有 1 项研究采用 3 剂 HA 联合 2 剂复方倍他米松,还有 2 项研究采用 5 剂 HA 联合 3 剂复方倍他米松。并且,近年来发表的多项研究还出现了 3 剂 HA 联合 3 剂 GCs^[28]或 4 剂 HA 联合 4 剂 GCs 的联用方案^[29]。总体而言,HA 联合复方倍他米松治疗方式以 5 剂 HA 联合 1 剂复方倍他米松最为常见,建议可于第 1 次注射 HA 时联合注射复方倍他米松。鉴于复方倍他米松作用时间可持续 4 周,考虑在 HA 注射第 4 周加用 1 次复方倍他米松以提升疗效。需要注意的是,HA 与 GCs 联合使用时,建议分管先后注射^[42]。

表 4 关节腔内注射 GCs 时的用法用量

GCs 药物通用名	规格	注射剂量	注射频次
注射用氢化可的松琥珀酸钠	50 mg(按氢化可的松计算)/支	临用前,用生理氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液稀释后使用;每次 1~2 mL(25 mg/mL)	—
醋酸泼尼松龙注射液	25 mg/mL, 5 mL/支	一日 0.4~1.6 mL,必要时可加量	—
醋酸曲安奈德注射液	40 mg/mL, 1 mL/支	一般一次 0.062 5~0.125 0 mL	必要时隔 2 周重复注射
醋酸地塞米松注射液	5 mg/mL, 1 mL/支	一次 0.16~1.20 mL	间隔 2 周 1 次
地塞米松棕榈酸酯注射液	4 mg/mL, 1 mL/支	按关节大小每次用量为 0.5~2.0 mL	必要时隔 2~4 周再注射 1 次巩固疗效
复方倍他米松注射液	7 mg/mL, 1 mL/支	大关节(膝、髋、肩)1.0~2.0 mL,中等关节(肘、腕、踝)0.5~1.0 mL,小关节(足、手、胸)0.25~0.50 mL	缓解的持续时间为 4 周以上

注:复方倍他米松注射液的规格为 1 mL 含有 5 mg 二丙酸倍他米松(以倍他米松计)和 2 mg 倍他米松磷酸钠(以倍他米松计);—表示无相应信息。

2.6 问题 6 在药物治疗阶段,KOA 患者接受关节腔内注射 GCs 的最佳操作方法是什么?

2.6.1 推荐意见

(1)推荐意见 12:推荐盲法关节腔内注射 GCs 治疗 KOA 时可选择腿伸直、上外侧穿刺入路(尤其适合伴有关节腔积液的患者)或屈膝 90°、前外侧穿刺入路(证据等级:2a;推荐等级:B)。

(2)推荐意见 13:推荐超声等影像引导注射提高膝关节腔内注射的准确性(证据等级:1b;推荐等级:A)

2.6.2 证据概述 膝关节作为最主要的 OA 部位,行关节腔内注射治疗时可以选择腿伸直或屈膝 90°姿势选择上外/内侧入路、髌中外/内侧入路、前外/内侧入路等多种穿刺位点^[44-45]。其中,腿伸直、上外侧入路使用频率相对较高^[44,46],其综合准确率可在 87%以上,高于同体位的上内侧

入路(82%)、髌中外侧入路(84%以上)、髌中内侧入路(64%),也高于屈膝位时的前外侧入路(67%以上)和前内侧入路(72%以上)^[45-47]。需要指出的是,腿伸直、上外侧入路也是抽吸关节滑液最有效的入路方式^[47]。针对难以采用腿伸直、上外侧入路穿刺的老年、肥胖、坐轮椅、膝关节挛缩症以及穿刺过程中不受控制的收缩股四头肌的患者,可采用屈膝 90°的前外侧入路,且当使用外压支架对髌上滑囊和髌股关节进行持续机械压迫时,该入路的穿刺成功率和积液抽吸量可与腿伸直、上外侧入路水平相当^[47]。

与盲法注射相比,影像引导注射的准确性较高^[45,48]。综合分析 8 项直接比较超声引导注射和盲法注射准确性的研究后发现,超声引导进行膝关节注射的准确率为 91%~100%,而盲法注射的准确率为 77.30%~95.74%^[48];且超声引导注射患者的满意度评分显著高于盲法注射^[49]。

2.7 问题7 在药物治疗阶段,KOA患者接受关节腔内注射GCs的注意事项有哪些?

2.7.1 推荐意见

(1)推荐意见14:推荐接受关节腔内注射GCs,特别是长期连续关节腔内注射GCs的KOA患者需关注软骨退变风险(证据等级:1b;推荐等级:A)。

(2)推荐意见15:推荐在糖尿病患者中,尤其是血糖控制不佳的患者,需监测关节腔内注射GCs后第1~3天的血糖水平,餐前和餐后血糖控制目标分别为 $<7.0\text{ mmol/L}$ 、 $<10.0\text{ mmol/L}$ (证据等级:1b;推荐等级:A)。

2.7.2 证据概述 长期多次行关节腔内注射GCs有加速关节软骨退变风险^[2],所以目前普遍接受的疗程不超过2年^[8]。一项为期2年的重复膝关节腔内注射(1次/3个月)曲安奈德或生理盐水的RCT研究显示,与生理盐水组相比,关节腔内注射曲安奈德会造成伴滑膜炎KOA患者软骨明显损失^[50]。然而,Samuels等^[51]对包括该研究在内的诸多研究进行叙述性回顾,认为每3个月接受1次关节腔内注射GCs的KOA患者,连续注射2年所造成的软骨损失(0.11 mm)占健康股骨软骨厚度(约4 mm)的比例极小,且注射后的软骨损失可能是KOA症状改善、活动量增大而引起的关节软骨正常磨损。此外,有早期RCT研究表明,与注射生理盐水组相比,KOA患者持续接受关节腔内注射曲安奈德2年(1次/3个月),关节间隙宽度无显著变化^[52]。

糖尿病患者接受关节腔内注射GCs后可能出现一过性血糖升高^[53]。一项系统综述纳入的7项研究均显示关节腔内注射GCs后血糖水平升高,但许多患者的血糖升高出现在关节腔内注射GCs后24~72 h内^[54]。所以,伴有糖尿病的KOA患者需要留意关节腔内注射GCs后1~3 d的血糖。中国现有指南建议,长期应用GCs的糖尿病患者血糖控制目标为餐前血糖 $<7.0\text{ mmol/L}$ 、餐后血糖 $<10.0\text{ mmol/L}$ ^[55]。

2.8 问题8 在药物治疗阶段,KOA患者接受关节腔内注射GCs的禁忌证有哪些?

2.8.1 推荐意见

推荐意见16:KOA患者接受关节腔内注射GCs的禁忌证包括注射部位明显皮肤破损、关节内或注射部位骨软骨骨折、全身性或关节局部感染性疾病、消化系统活动性溃疡、严重的精神系统疾病及癫痫、严重的高血压和糖尿病等(证据等级:5;推荐等级:D)。

2.8.2 证据概述 关节腔内注射始终采用无菌技术,以防止关节感染性并发症的发生。但关节腔内注射GCs仍可能会造成感染,感染性关节炎是关节腔内注射GCs的一种潜在严重但极其罕见的并发症^[56]。本共识建议关节疼痛与局部水

肿明显加重、关节活动进一步受限、发热和不适的患者行关节腔内注射时对关节液进行检查,排除化脓性感染的可能。

此外,关节腔内注射GCs的禁忌证还包括注射部位明显皮肤破损、关节内或注射部位骨软骨骨折、全身性或关节局部感染性疾病(如菌血症、败血症、蜂窝织炎、骨髓炎等)、消化系统活动性溃疡、严重的精神系统疾病及癫痫、严重的高血压和糖尿病等^[8,24,51,57]。

2.9 问题9 在关节镜手术阶段,注射GCs的应用时机有哪些?

2.9.1 推荐意见

(1)推荐意见17:推荐关节镜手术结束时、关节冲洗后行关节腔内注射GCs,可有效缓解术后疼痛,改善关节功能(证据等级:1b;推荐等级:A)。

(2)推荐意见18:推荐关节镜手术后仍存在持续疼痛的KOA患者,若需关节腔内注射GCs,应间隔至少1个月,以降低感染风险(证据等级:2b;推荐等级:B)。

2.9.2 证据概述 在KOA患者关节镜手术中进行关节腔内注射GCs可减轻术后疼痛,改善关节功能。国外两项RCTs研究显示,膝关节镜手术结束时、关节冲洗后行关节腔内注射GCs可明显缓解术后疼痛,有效延长术后镇痛时间,减少术后3 d内镇痛药物消耗^[58-59]。另有3项关于KOA关节镜手术的RCTs研究表明,关节镜手术结束时、关节冲洗后向关节腔内注射GCs可有效减轻术后疼痛,显著改善膝关节功能^[60-62]。

接受关节镜手术的KOA患者仍可能会经历术后持续疼痛和炎症反应,如需通过关节腔内注射GCs来缓解术后疼痛并改善功能时,需要注意感染风险。Cancienne等^[63]分析单纯膝关节镜术后同侧GCs注射时机与感染之间的关系时发现,在术后2周、4周、6周和8周接受GCs注射后的感染发生率分别为3.4%、3.2%、0.2%和0.3%(医疗保险数据库)。尽管KOA患者关节镜术后行关节腔内注射GCs的有效性和安全性证据有限,但本共识制定专家工作组建议,关节镜手术后仍存在持续疼痛的KOA患者,若需关节腔内注射GCs,应间隔至少1个月。

2.10 问题10 在人工关节置换术阶段,注射GCs的应用时机有哪些?

2.10.1 推荐意见

(1)推荐意见19:推荐预行人工膝关节置换术的KOA患者,至少在GCs注射后3个月方可进行,以降低术后感染发生率(证据等级:2a;推荐等级:B)。

(2)推荐意见20:推荐KOA患者在全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)、膝关节单髁置换术

(unicompartmental knee arthroplasty, UKA)中使用含长效 GCs 的关节周围混合药物注射 (periarticular multimodal drug injection, PMI) 用于预防和缓解术后疼痛 (证据等级: 1a; 推荐等级: A)。

(3) 推荐意见 21: 推荐 TKA 术后依然疼痛的 KOA 患者, 若行关节腔内注射 GCs 缓解不明原因术后疼痛, 必须充分评估以排除假体周围关节感染 (periprosthetic joint infections, PJIs) (证据等级: 3b; 推荐等级: B)。

2.10.2 证据概述 关节腔内注射 GCs 镇痛效果不佳而需进行 TKA、UKA 时, 术后 PJIs 的潜在风险增加。因此, 明确关节腔内注射 GCs 与手术的安全间隔尤为重要。多项系统综述发现, TKA 术前 3 个月内行关节腔内注射 GCs 可显著增加 PJIs 风险^[64-65]。所以, 关节腔内注射 GCs 与人工膝关节置换术间隔不足 3 个月时, 应考虑推迟手术。

PMI (又称“鸡尾酒”注射) 是膝关节置换术 (TKA、UKA) 术中预防性镇痛的常用措施。研究表明, PMI 配方中添加 GCs 可显著降低术后 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症分子水平, 缓解术后疼痛, 减少术后吗啡用量, 改善术后关节活动度, 且不增加术后感染、恶心呕吐等并发症风险^[66-69]。而且, 《中国全膝关节置换术围手术期疼痛管理指南》中明确指出, 对于无禁忌证的患者, 推荐在 PMI 药物配方中添加长效 GCs 以减轻 TKA 术后疼痛, 并不增加围手术期并发症发生率^[66]。

行 TKA 的 KOA 患者术后接受假体关节腔内注射 GCs, 有触发感染的潜在风险。Mills 等^[70] 回顾性分析了 736 例 TKA 术后患者未经感染筛查即行关节腔内注射 GCs (共计 1 845 次) 的情况下, 每次关节腔内注射 GCs 后 3 个月内 PJIs 发生率为 0.16%。另一项在排除感染 (通过红细胞沉降率和 CRP) 后行关节腔内注射 GCs 的全膝关节假体患者中开展的调查研究显示, 患者在 TKA 术后 2.1~23.4 个月 (中位时间 5.3 个月) 内接受假体关节腔内注射 GCs, 可有效减轻疼痛和肿胀, 增加关节活动度, 且 GCs 注射后 1 年内无患者发生 PJIs^[71]。

2.11 问题 11 在人工关节置换术阶段, KOA 患者行 PMI 注射的配方、剂量和位置如何选择?

2.11.1 推荐意见

(1) 推荐意见 22: 推荐一个“鸡尾酒”单位 (40 mL) 的基本成分通常含有长效局麻药 (如罗哌卡因 100 mg) 和长效 GCs (如复方倍他米松 0.5 mL) (证据等级: 1b; 推荐等级: A)。

(2) 推荐意见 23: 推荐人工膝关节置换术中应选择痛觉感受器分布较密集的关节区域进行 PMI 多点注射, 通常将“鸡尾酒”注射到关节囊、副韧带周围和切口周围 (证据等级:

1b; 推荐等级: A)。

2.11.2 证据概述 尽管 PMI 是关节置换术中常用的预防性镇痛措施, 但现有 PMI 配方的组成成分及比例差异很大, 尚无统一的配伍方案^[69, 72-74]。配方中常规包括长效局部麻醉药和长效 GCs, 根据具体情况可以添加 NSAIDs、吗啡等阿片类药物、肾上腺素类药物。本共识制定专家工作组总结了已发表的配方, 同时综合考虑了我国具体临床实践, 推荐一个“鸡尾酒”单位 (40 mL) 中通常含有长效局麻药 (如罗哌卡因 100 mg) 和长效 GCs (如复方倍他米松 0.5 mL), 可选成分包括 NSAIDs、吗啡、肾上腺素等。人工膝关节置换术围术期 PMI 的注射剂量和位置也无统一标准, 但 PMI 注射应集中在痛觉感受器丰富的区域^[75]。基于多项研究中提供的信息, 本共识推荐将“鸡尾酒”注射到关节囊、副韧带周围和切口周围^[69, 72-74]。由于肾上腺素注射到皮肤和皮下层可造成皮肤坏死^[75], 所以, 本共识认为切口周围应避免注射含有肾上腺素的“鸡尾酒”。

3 共识制定方法

3.1 共识的目标人群 本共识目标人群为疑似或已确诊的 KOA 患者。

3.2 共识使用者 本共识适用人群为各级医疗机构的骨科、风湿科、疼痛科、老年病科、康复科的医生及护士。

3.3 共识发起单位和讨论专家选择 本共识由中国老年保健协会发起, 国内 KOA 领域相关专家共同参与制定。

3.4 利益冲突声明与处理 参与本共识制定的专家组成员对本共识有关的任何利益关系进行了无利益冲突声明, 并填写了利益冲突声明表。

3.5 证据评价说明 本共识采用英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准对相关证据质量和推荐意见等级进行分级 (见表 5)。

表 5 英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准

推荐意见	证据等级	描述
A	1a	基于 RCTs 的系统综述 (systematic review, SR) (有同质性)
	1b	单个 RCT 研究
	1c	“全或无” (有治疗前, 所有患者都死亡; 有治疗后, 有患者能存活, 或者在有治疗前, 一些患者死亡; 有治疗后, 无患者死亡)
B	2a	基于队列研究的 SR (有同质性)
	2b	单个队列研究或低质量 RCT
	2c	社会学研究
	3a	基于病例对照研究的 SR (有同质性)
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例报告或低质量队列研究或低质量病例对照研究
D	5	专家意见或评论

3.6 临床问题的确定与遴选 本共识在全国多个省市、不同级别医院的各级别医生中开展开放性问卷调研,共收集了17份问卷,通过对收集到的临床问题进行汇总、去重和删减,最终确定了纳入本共识的11个临床问题。

3.7 临床问题解构与证据检索 对纳入的临床问题,按照人群、干预措施、对照、结局指标进行解构。根据解构后的问题进行证据检索:(1)检索数据库:Pubmed、万方、CNKI数据库;(2)检索研究类型:优先检索10年内已发表的系统评价、

Meta分析、Cochrane综述、RCT、队列研究、病例对照研究、OA相关指南/专家共识。当最新证据不足或证据质量不高时,将文献检索时间延伸至10年以上;(3)检索时间:建库至2024年3月26日。

3.8 共识的传播与更新 本共识的推荐意见综合现有证据和专家意见完成(见表6)。共识发表后,将通过骨科学术会议、KOA学习班、相关文章解读或视频等方式进行传播。本共识制定专家工作组计划每3~5年对共识进行一次更新。

表6 膝骨关节炎 GCs 注射应用专家共识推荐意见汇总表

推荐意见	推荐内容	证据等级	推荐等级
推荐意见 1	推荐关节疼痛部位较固定、合并胃肠疾病、肾功能不全的 KOA 患者在接受药物治疗时首选局部外用 NSAIDs 缓解疼痛	1a	A
推荐意见 2	推荐轻中度 KOA 患者在接受药物治疗时可优先选择起效快、作用时间长的 COX-2 选择性抑制剂,但需警惕心血管和肾功能不良事件风险	1a	A
推荐意见 3	推荐关节腔内注射 GCs 可作为 NSAIDs 止痛效果不佳时的联合或序贯用药	1a	A
推荐意见 4	推荐 KOA 患者在口服 NSAIDs 不耐受(如心血管、胃肠道风险等)的情况下可选择关节腔内注射 GCs 来缓解关节疼痛症状	5	D
推荐意见 5	推荐 KOA 疼痛急性发作的患者可选择关节腔内注射 GCs 迅速缓解疼痛	1a	A
推荐意见 6	推荐重度疼痛(疼痛视觉模拟评分 ≥ 7 分)的 KOA 患者可选择关节腔内注射 GCs 缓解疼痛	1a	A
推荐意见 7	推荐伴有滑膜炎/关节腔积液的 KOA 患者可选择关节腔内注射 GCs 缓解疼痛	1b	A
推荐意见 8	推荐 KOA 患者接受关节腔内注射治疗时,可联合使用 GCs 和 HA 以快速、持久缓解疼痛	1a	A
推荐意见 9	推荐 KOA 患者在接受关节腔内注射 GCs 缓解疼痛时,应选择有关节腔内注射适应证、起效迅速、作用时间长、不良反应小的 GCs	1b	A
推荐意见 10	推荐接受关节腔内注射 GCs 缓解疼痛的 KOA 患者,应根据 GCs 缓解疼痛的持续时间和患者症状改善情况确定给药间隔,可选择低剂量多次重复注射	1b	A
推荐意见 11	推荐膝关节腔内注射 HA 时联用 GCs 至少 1 次,有需要者可联用 2 次以快速、持久缓解疼痛	1a	A
推荐意见 12	推荐盲法关节腔内注射 GCs 治疗 KOA 时可选择腿伸直、上外侧穿刺入路(尤其适合伴有关节腔积液的患者)或屈膝 90°、前外侧穿刺入路	2a	B
推荐意见 13	推荐超声等影像引导注射提高膝关节腔内注射的准确性	1b	A
推荐意见 14	推荐接受关节腔内注射 GCs,特别是长期连续关节腔内注射 GCs 的 KOA 患者需关注软骨退变风险	1b	A
推荐意见 15	推荐在糖尿病患者中,尤其是血糖控制不佳的患者,需监测关节腔内注射 GCs 后第 1~3 天的血糖水平,餐前和餐后血糖控制目标分别为 <7.0 mmol/L、 <10.0 mmol/L	1b	A
推荐意见 16	KOA 患者接受关节腔内注射 GCs 的禁忌证包括注射部位明显皮肤破损、关节内或注射部位骨软骨骨折、全身性或关节局部感染性疾病、消化系统活动性溃疡、严重的精神系统疾病及癫痫、严重的高血压和糖尿病等	5	D
推荐意见 17	推荐关节镜手术结束时、关节冲洗后行关节腔内注射 GCs,可有效缓解术后疼痛,改善关节功能	1b	A
推荐意见 18	推荐关节镜手术后仍存在持续疼痛的 KOA 患者,若需关节腔内注射 GCs,应间隔至少 1 个月,以降低感染风险	2b	B
推荐意见 19	推荐预行人工膝关节置换术的 KOA 患者,至少在 GCs 注射后 3 个月方可进行,以降低术后感染发生率	2a	B
推荐意见 20	推荐 KOA 患者在 TKA、UKA 中使用含长效 GCs 的 PMI,用于预防和缓解术后疼痛	1a	A
推荐意见 21	推荐 TKA 术后依然疼痛的 KOA 患者,若行关节腔内注射 GCs 来缓解不明原因术后疼痛,必须充分评估以排除 PJI	3b	B
推荐意见 22	推荐一个“鸡尾酒”单位(40 mL)的基本成分通常含有长效局麻药(如罗哌卡因 100 mg)和长效 GCs(如复方倍他米松 0.5 mL)	1b	A
推荐意见 23	推荐人工膝关节置换术中应选择痛觉感受器分布较密集关节区域进行 PMI 多点注射,通常将“鸡尾酒”注射到关节囊、副韧带周围和切口周围	1b	A

4 总结和展望

随着 GCs 治疗 KOA 相关研究的不断深入和高质量临床循证证据的逐渐积累,本共识将适时进行更新。临床医生在参考本共识时,应结合所在医院实际情况和 KOA 患者具体意愿选择 GCs 进行治疗。

鉴于 GCs 注射的合理频次、剂量缺乏循证证据,GCs 与 HA 的最佳联合方案、GCs 的最佳注射操作方法等方面缺乏充足的高质量证据,本共识制定专家工作组认为,未来亟需开展相关方面的高质量研究。

《膝关节炎糖皮质激素注射应用专家共识》

编写委员会成员名单

顾问:

蒋协远 北京积水潭医院

共识制定专家(以姓氏拼音为序):

曹光磊 首都医科大学宣武医院

陈德生 天津市天津医院

陈 晶 航天中心医院

丁 勇 西安市红会医院

关振鹏 首钢医院有限公司

黄 野 北京积水潭医院

蒋利锋 浙江大学医学院附属第二医院

康庆林 上海交通大学医学院附属第六人民医院

刘培来 山东大学齐鲁医院

刘国彬 河北医科大学第一医院

刘 庆 北京积水潭医院

柳 剑 北京积水潭医院

沙 宇 河南省直第三人民医院

孙厚义 山东大学齐鲁医院

张 民 山西医科大学第二医院

张文明 福建医科大学附属第一医院

朱 晨 中国科学技术大学附属第一医院

参考文献:

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,北京大学关节病研究所.中国膝关节炎基层诊疗与康复指南(2022版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2022,16(6):651-658.
- [2] 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.
- [3] 王锴,董雪,林剑浩.膝骨关节炎患者疾病医疗费用的调查[J].中华医学杂志,2017,97(1):29-32.

- [4] Long H, Liu Q, Yin H, *et al.* Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the global burden of disease study 2019 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(7):1172-1183.
- [5] Wang L, Ye Y. Trends and projections of the burden of osteoarthritis disease in China and globally: A comparative study of the 2019 global burden of disease database [J]. *Prev Med Rep*, 2024(37):102562.
- [6] Chen H, Wu J, Wang Z, *et al.* Trends and patterns of knee osteoarthritis in China: A longitudinal study of 17.7 million adults from 2008 to 2017 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(16):8864.
- [7] 中华医学会骨科分会关节外科学组,吴阶平医学基金会骨科学专家委员会.膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2019,13(1):124-130.
- [8] 马柯.糖皮质激素在疼痛微创介入治疗中的应用——中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2017,23(6):401-404.
- [9] Xing D, Wang Q, Yang Z, *et al.* Evidence-based guidelines for intra-articular injection in knee osteoarthritis: formulating and evaluating research questions [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(8):1533-1542.
- [10] 张晓盈,彭嘉婧,刘传慧,等.骨关节炎患者用药治疗现状的全国多中心大样本现场调查[J].北京大学学报(医学版),2018,50(6):1044-1048.
- [11] 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.
- [12] Zeng C, Wei J, Persson MSM, *et al.* 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 [J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(10):642-650.
- [13] 何方舟,张伟滨.非甾体类抗炎药对中国骨关节炎患者疗效及胃肠道不良反应的 Meta 分析[J].中华关节外科杂志(电子版),2018,12(1):69-76.
- [14] Huang H, Luo M, Liang H, *et al.* Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis [J]. *Pain Med*, 2021, 22(2):352-362.
- [15] Martin Arias LH, Martin Gonzalez 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.

- [16] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,解放军总医院第四医学中心骨科医学部,国家骨科与运动康复临床医学研究中心.中国膝关节炎非手术治疗专家共识(2023年版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2024,18(2):151-159.
- [17] 赵彦萍,林志国,林书典,等.骨关节炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(10):1136-1143.
- [18] Conaghan PG, Peloso PM, Everett SV, *et al.* Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(2): 270-277.
- [19] Han SB, Seo IW, Shin YS. Intra-articular injections of hyaluronic acid or steroids associated with better outcomes than platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stromal cells, or placebo in knee osteoarthritis: A network meta-analysis [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(1): 292-306.
- [20] Van Middelkoop M, Arden NK, Atchia I, *et al.* The OA Trial Bank: meta-analysis of individual patient data from knee and hip osteoarthritis trials show that patients with severe pain exhibit greater benefit from intra-articular glucocorticoids [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(7): 1143-1152.
- [21] He WW, Kuang MJ, Zhao J, *et al.* Efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2017(39): 95-103.
- [22] 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.
- [23] Hunter CW, Deer TR, Jones MR, *et al.* Consensus guidelines on interventional therapies for knee pain (STEP Guidelines) from the American society of pain and neuroscience [J]. *J Pain Res*, 2022 (15): 2683-2745.
- [24] Pesare E, Vicenti G, Kon E, *et al.* Italian orthopaedic and traumatology society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. *J Orthop Traumatol*, 2023, 24(1): 47.
- [25] Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra-articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: Factors influencing the clinical response [J]. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54(5): 379-381.
- [26] McCabe PS, Parkes MJ, Maricar N, *et al.* Brief report: Synovial fluid white blood cell count in knee osteoarthritis: Association with structural findings and treatment response [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1): 103-107.
- [27] 中国输血协会临床输血管理专业委员会.自体单采富血小板血浆关节腔注射治疗膝骨关节炎的专家共识[J].中国输血杂志,2022,35(12):1187-1194.
- [28] Wang CP, Lee WC, Hsieh RL. Effects of repeated co-injections of corticosteroids and hyaluronic acid on knee osteoarthritis: A prospective, double-blind randomized controlled trial [J]. *Am J Med*, 2022, 135(5): 641-649.
- [29] 殷臣竹,杨波,胡浩,等.膝关节腔内注射玻璃酸钠联合复方倍他米松对高原地区膝关节滑膜炎患者疼痛症状及膝关节功能的影响[J].药物流行病学杂志,2023,32(1):36-43.
- [30] Wang SZ, Wu DY, Chang Q, *et al.* Intra-articular, single-shot co-injection of hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 1928-1934.
- [31] Smith C, Patel R, Vannabouathong C, *et al.* Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(6): 1974-1983.
- [32] 宋萍,王小荣,黎一页,等.玻璃酸钠联合复方倍他米松对比玻璃酸钠治疗膝关节骨关节炎疗效的 Meta 分析[J].中国药房,2019,30(16):2274-2278.
- [33] Derendorf H, Mollmann H, Gruner A, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1986, 39(3): 313-317.
- [34] Kraus VB, Conaghan PG, Aazami HA, *et al.* Synovial and systemic pharmacokinetics (PK) of triamcinolone acetonide (TA) following intra-articular (IA) injection of an extended-release microsphere-based formulation (FX006) or standard crystalline suspension in patients with knee osteoarthritis (OA) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(1): 34-42.
- [35] 姜彦,郑海涛,王继红.复方倍他米松与泼尼松龙治疗第三腰椎横突综合征对比分析[J].中国误诊学杂志,2006,6(9):1688-1689.
- [36] Verstraete A, Deckers Y, Dequeker J. Treatment of periarthritis a single blind evaluation of two injectable corticosteroids [J]. *Clinical Trials*, 1985, 22(6): 471-476.
- [37] 陈德松.用得宝松局封治疗 33 例临床观察[J].上海医药,1996,(7):11-12.
- [38] Orduna-Valls JM, Cedeno DL, Nebreda-Clavo C, *et al.* Microscopic study of injectable steroids: effects of postmixing time on particle aggregation [J]. *Pain Physician*, 2020, 23(4): E417-E424.
- [39] 杨宝峰.药理学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:332-339.

- [40] Utamawatin K, Phruetthiphat OA, Apinyankul R, *et al.* The efficacy of intra-articular triamcinolone acetonide 10 mg vs. 40 mg in patients with knee osteoarthritis: A non-inferiority, randomized, controlled, double-blind, multicenter study [J]. *BMC MusculoskeletDisord*, 2023, 24(1): 92.
- [41] Skwara A, Peterlein CD, Tibesku CO, *et al.* Changes of gait patterns and muscle activity after intra-articular treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A prospective, randomised, double blind study [J]. *Knee*, 2009, 16(6): 466-472.
- [42] 中国医师协会骨科医师分会运动医学专业委员会. 玻璃酸钠在骨科和运动医学相关疾病中的应用专家共识(2017年修订版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(11): 前插 1; 1-8.
- [43] Concoff A, Sancheti P, Niazi F, *et al.* The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC MusculoskeletDisord*, 2017, 18(1): 542.
- [44] Fuentes-Braesch M, Tuijthof GJM, Emans PJ, *et al.* The preferred technique for knee synovium biopsy and synovial fluid arthrocentesis [J]. *Rheumatol Int*, 2023, 43(10): 1767-1779.
- [45] Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, *et al.* Where and how to inject the knee—a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43(2): 195-203.
- [46] Hermans J, Bierma-Zeinstra SM, Bos PK, *et al.* The most accurate approach for intra-articular needle placement in the knee joint: A systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2011, 41(2): 106-115.
- [47] Yaqub S, Sibbitt WL, Jr., Band PA, *et al.* Can diagnostic and therapeutic arthrocentesis be successfully performed in the flexed knee? [J]. *J Clin Rheumatol*, 2018, 24(6): 295-301.
- [48] Fang WH, Chen XT, Vangsness CT Jr. Ultrasound-guided knee injections are more accurate than blind injections: A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Arthrosc Sports Med Rehabil*, 2021, 3(4): e1177-e1187.
- [49] 吉冬梅, 徐小青, 史传岗. 超声引导膝关节腔注射对患者满意度、关节功能和生活质量的影响 [J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(10): 1040-1044.
- [50] Mcalindon TE, Lavalley MP, Harvey WF, *et al.* Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(19): 1967-1975.
- [51] Samuels J, Pillinger M H, Jevsevar D, *et al.* Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(1): 8-16.
- [52] Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, *et al.* Safety and efficacy of long-term intra-articular steroid injections in osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2): 370-377.
- [53] Russell SJ, Sala R, Conaghan PG, *et al.* Triamcinolone acetonide extended-release in patients with osteoarthritis and type 2 diabetes: A randomized, phase 2 study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(12): 2235-2241.
- [54] 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.
- [55] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [56] Petersen SK, Hansen I, Andreasen RA. Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection [J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(5): 393-397.
- [57] Oo WM, Liu X, Hunter DJ. Pharmacodynamics, efficacy, safety and administration of intra-articular therapies for knee osteoarthritis [J]. *Expert Opin Drug MetabToxicol*, 2019, 15(12): 1021-1032.
- [58] Moeen SM, Ramadan IK, Elkady HA. Dexamethasone and dexmedetomidine as an adjuvant to intra-articular bupivacaine for postoperative pain relief in knee arthroscopic surgery: A randomized trial [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(7): 671-680.
- [59] Bhattacharjee DP, Biswas C, Halder P, *et al.* Efficacy of intra-articular dexamethasone for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2014, 30(3): 387-390.
- [60] Koyonos L, Yanke AB, McNickle AG, *et al.* A randomized, prospective, double-blind study to investigate the effectiveness of adding DepoMedrol to a local anesthetic injection in postmeniscectomy patients with osteoarthritis of the knee [J]. *Am J Sports Med*, 2009, 37(6): 1077-1082.
- [61] 张英波, 金琦. 关节镜下清理术联合得宝松治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. *中国药业*, 2012, 21(23): 48-49.
- [62] 李劼若, 查振刚, 刘宁, 等. 关节镜清理术联合关节腔药物注射治疗膝骨关节炎的临床疗效 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(11): 1051-1053.
- [63] Cancienne JM, Kew ME, Smith MK, *et al.* The timing of corticosteroid injections following simple knee arthroscopy is associated with infection risk [J]. *Arthroscopy*, 2019, 35(6): 1688-1694.

- [64] Baums MH, Aquilina J, Perez-Prieto D, *et al.* Risk analysis of periprosthetic knee joint infection (PJI) in total knee arthroplasty after preoperative corticosteroid injection: A systematic review: A study performed by the Early-Osteoarthritis group of ESSKA-European Knee Associates section[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143(5): 2683-2691.
- [65] Lai Q, Cai K, Lin T, *et al.* Prior intra-articular corticosteroid injection within 3 months may increase the risk of deep infection in subsequent joint arthroplasty: A meta-analysis[J]. Clin Orthop Relat Res, 2022, 480(5): 971-979.
- [66] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 北京医学会骨科专业委员会关节外科学组. 中国全膝关节置换术围手术期疼痛管理指南(2022)[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(6): 965-985.
- [67] Deng Z, Li Y, Storm GR, *et al.* The efficiency and safety of steroid addition to multimodal cocktail periarticular injection in knee joint arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7031.
- [68] Li Z, Li Z, Cheng K, *et al.* The efficacy and safety of glucocorticoid on periarticular infiltration analgesia in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Arthroplasty, 2021, 36(9): 3340-3350.
- [69] Wang Q, Tan G, Mohammed A, *et al.* Adding corticosteroids to periarticular infiltration analgesia improves the short-term analgesic effects after total knee arthroplasty: A prospective, double-blind, randomized controlled trial[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2021, 29(3): 867-875.
- [70] Mills ES, Elman MB, Foran JRH. The risk of acute infection following intra-articular corticosteroid injection into a pre-existing total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2018, 33(1): 216-219.
- [71] Klement MR, Luzzi AJ, Siddiqi A, *et al.* Intra-articular corticosteroid injection following total knee arthroplasty: Is it effective? [J]. J Arthroplasty, 2019, 34(2): 303-308.
- [72] Oshima A, Hatayama K, Terauchi M, *et al.* The comparison of dexamethasone and triamcinolone periarticular administration in total knee arthroplasty: Retrospective cohort study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2022, 23(1): 120.
- [73] Luo Z, Zeng W, Chen X, *et al.* Cocktail of ropivacaine, morphine, and diprospan reduces pain and prolongs analgesic effects after total knee arthroplasty: A prospective randomized controlled trial[J]. Int J Clin Pract, 2024(2024): 3697846.
- [74] Peng H, Wang W, Lin J, *et al.* Local efficacy of corticosteroids as an adjuvant for periarticular cocktail injection in simultaneous bilateral total knee arthroplasty: A prospective randomized double-blind controlled trial [J]. Pain Res Manag, 2021 (2021): 5595095.
- [75] Ross JA, Greenwood AC, Sasser P, 3rd, *et al.* Periarticular injections in knee and hip arthroplasty: Where and what to inject[J]. J Arthroplasty, 2017, 32(9S): S77-S80.

收稿日期: 2024-07-31