

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.028

臭氧与透明质酸治疗膝骨性关节炎安全性和有效性的 Meta 分析

胡炳炎¹,艾金伟^{2,3},刘楚繁³,陈琼³,姚忠军^{1△}

(1. 十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院显微骨科,湖北十堰 442000;2. 湖北医药学院附属医院襄阳医院骨科,湖北襄阳 441000;3. 湖北医药学院附属襄阳医院循证医学中心,湖北襄阳 441000)

[摘要] 目的 运用 Meta 分析的方法,比较臭氧(O₃)与透明质酸(HA)治疗膝骨性关节炎(KOA)的安全性和有效性。方法 系统检索 PubMed、Cochrane Library(2016 年第 1 期)、Embase、CNKI、CBM、VIP、Wan-Fang 数据库中相关临床随机对照试验(RCT),检索时限为各数据库建库至 2016 年 1 月 23 日。两名研究者独立筛选文献、提取数据,并行研究方法学质量评价。运用 RevMan5.3 和 Stata13.0 进行统计分析。结果 纳入 20 个 RCT,合计 2 136 例 KOA 患者。与 HA 治疗 KOA 比较,O₃ 治疗有效率较高[比值比(OR)=2.78,P<0.01];缓解疼痛效果更佳[治疗后 1、3、6 个月:均数差(MD)=-0.25、-0.71、-1.70,均 P<0.01]。二者并发症比较差异无统计学意义(OR=0.84,P=0.56)。结论 当前证据显示 O₃ 对 KOA 近期疗效优于 HA,安全性二者相当。

[关键词] 骨关节炎;膝;臭氧;透明质酸;Meta 分析**[中图分类号]** R684.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)09-1240-06

Safety and effectiveness of ozone versus hyaluronic acid for treating knee osteoarthritis: a Meta analysis

Hu Bingyan¹, Ai Jinwei^{2,3}, Liu Chufan³, Cheng Qiong³, Yao Zhongjun^{1△}

(1. Department of Microscopic Orthopedics, Taihe Hospital/Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. Department of Orthopedics, Affiliated Xiangyang Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei, 441000, China; 3. Evidence-Based Medicine Center, Affiliated Xiangyang Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei, 441000, China)

[Abstract] **Objective** To compare the safety and effectiveness between ozone (O₃) and hyaluronic acid (HA) in treating knee osteoarthritis(KOA) by using the meta analysis method. **Methods** The relevant randomized controlled trials(RCTs) in PubMed, Cochrane Library (issue 1, 2016), Embase, CNKI, CBM, VIP, and Wan-Fang databases were retrieved from their establishment to January 23, 2016. Two reviewers independently screened the literatures, extracted the data and evaluated the quality of the included RCTs. The results were performed the statistical analysis by using the RevMan5.3 and Stata13.0 software. **Results** Twenty RCTs involving 2 136 KOA patients were included. Compared with the HA treatment of KOA, the O₃ treatment had higher treatment effective rate[odds ratio(OR)=2.78, P<0.01], and better pain relief effect[at 1, 3, 6 month after treatment: mean difference(MD)=-0.25, -0.71, -1.70, P<0.01]. There were no statistically significant differences in complications between the two treatment methods[OR=0.84, P=0.56]. **Conclusion** Current evidences indicate that the short-term therapeutic effect of O₃ for KOA is superior to HA, and the safety is similar.

[Key words] osteoarthritis, knee; ozone; hyaluronic acid; Meta-analysis

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)占全身各部位骨性关节炎的首位,是中老年人群膝关节常见病。它以关节软骨破坏、软骨下硬化或囊性变、软骨内骨质增生及骨赘形成为特点,临床症状上主要表现为关节肿痛、活动受限^[1]。KOA 的发病率随年龄增长而上升,有研究报道 40 岁及以上人群发病率为 10%~17%,60 岁以上人群高达 50%^[2]。随着人口老龄化, KOA 成为威胁中老年人健康、影响生活质量的公众健康问题,是仅次于心血管疾病的第二大致残性疾病^[3]。现主要治疗方法有:物理疗法、口服药物、关节腔内注射及手术治疗等。这些治疗方法均不能改变 KOA 的病情进展,治疗目的仍以延缓病情、缓解疼痛为主^[4]。透明质酸(hyaluronic acid, HA)是由滑膜 B 型细胞和成纤维细胞产生并分泌到关节的高分子黏多糖,是软骨基质主要成分,在关节内起到润滑、减震、抑制炎症等作用^[5]。KOA 患者膝关节内 HA 水平及分子量降低,炎性因子和氧自由基升高,使其生理功能减弱^[6]。因此, KOA 发

病及症状与 HA 水平、分子量降低有关。大量临床试验表明,关节腔内补充外源性 HA 可以减少关节摩擦、缓解疼痛、增加关节活动度,并且外源性 HA 还可改善滑膜细胞局部微环境,促进内源性 HA 的合成^[8-9]。该疗法近期疗效确切、安全性良好,是被多个临床实践指南推荐的治疗措施^[10-12]。臭氧(ozone, O₃)是一种强氧化剂,具有抗炎、镇痛、调节关节液渗透压及酸碱度平衡等作用。关节腔内注射 O₃ 可促进关节软骨修复,加速炎症消退,使关节液、软骨、滑膜代谢恢复良性循环^[13]。O₃ 制备容易,成本较低,已被广泛运用于椎间盘突出症、腰肌劳损及肩周炎等疾病的治疗。多项临床试验表明 O₃ 对减轻疼痛、改善膝关节功能具有良好的效果,且无明显并发症^[14-15]。然而它的安全性和有效性是否优于 HA,现有研究结论存在较大争议,并缺乏相应循证医学证据。因此,本研究通过 Meta 分析方法,比较 O₃ 和 HA 关节腔内注射治疗 KOA 的安全性和有效性,以期对 KOA 治疗的临床实践提供科学依

据。文章遵照国际系统评价和 Meta 分析优先报告条目 (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses, PRISMA) 进行报告。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 Pub Med、Cochrane Library (2016 年第 1 期)、Embase、CNKI、CBM、VIP、Wan-Fang 数据库检索时限为各数据库建库至 2016 年 1 月 23 日的临床随机对照试验 (randomized clinical trial, RCT)。采用主题词与自由词相结合的方式,英文检索词主要包括“Osteoarthritis, knee”、“Knee osteoarthritis”、“Knee osteoarthritides”、“Osteoarthritis of knee *”、“Knee OA”、“KOA”、“Ozone”、“Oxygen-ozone”、“O₂-O₃”、“O₃”、“Hyaluronic acid”、“Hyaluronan”、“Sodium hyaluronate”、“HA”等,中文检索词主要包括“骨性关节炎,膝”、“膝骨性关节炎”、“膝骨关节炎”、“膝关节炎”、“膝关节炎退行性变”、“臭氧”、“超氧”、“O₃”、“透明质酸”、“玻璃酸钠”等。并对纳入文献、综述、相关 Meta 分析的参考文献进行检索。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入和排除标准 纳入标准:均为 KOA 患者,(1)近 1 个月内反复膝关节疼痛;(2)X 线片显示关节间隙变窄,软骨下硬化和(或)囊性变,关节缘骨赘形成;(3)关节液(至少 2 次)清亮,白细胞数小于 2 000 个/mL;(4)中老年患者(≥ 40 岁);(5)晨僵小于或等于 3 min;(6)活动时有关节摩擦音。需同时满足 1、2 或 1、3、5、6 或 1、4、5、6 条。Kellgren-Lawrence II~III 级。同一研究不同治疗措施组在年龄、性别、病程及病情严重程度无明显失衡,具有可比性。排除标准:(1)未报告结局指标观察时间的文献;(2)重复发表的文献;(3)会议论文;(4)数据错误或不全,联系作者无果的研究。

1.2.2 干预措施 O₃ 治疗组为关节腔内注射 O₃, HA 治疗组为关节腔内注射 HA 作为对照。在治疗期间除研究的干预措施外,停用其他有关辅助药物。

1.2.3 结局指标 (1)有效率的评价标准:优为膝关节疼痛完全消失,活动自如,关节积液彻底消除;良为膝关节肿痛基本消失,活动基本不受限制,关节积液基本消除;可为膝关节肿痛减轻,关节积液较治疗前减少,活动仍受限;差为治疗后无任何好转或症状加重。优、良、可定义为有效,差定义为无效。(2)疼痛缓解情况:以视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 方法进行评价。(3)安全性:比较两种治疗措施并发症发生情况。

1.2.4 文献筛选、资料提取 由两名研究者按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料,并交叉核对,如遇分歧交由第三方裁定。提取内容主要包括:(1)纳入研究的基本信息,包括第一作者、发表年份、国家等;(2)研究对象的基本特征,包括病例组和对照组的人数、性别组成、平均年龄、KOA 分级、干预措施具体细节;(3)研究设计类型和偏倚风险评价的关键要素;(4)研究所关注的结局指标和结果测量数据等。

1.2.5 纳入研究的偏倚风险评价 纳入研究偏倚风险评价运用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版 RCT 偏倚风险评估工具进行。评价条目包括:(1)随机序列产生(选择偏倚);(2)分配隐藏(选择偏倚);(3)研究和受试者盲法(实施偏倚);(4)结果评价者盲法(测量偏倚);(5)结果数据的完整性(减员偏倚);(6)选择性报告(报告偏倚);(7)其他来源偏倚。逐条按“低风险”、“不清楚”、“高风险”回答。由两名研究者独立完成,并交叉核对,如遇分歧交由第三方裁定。

1.3 统计学处理 运用 RevMan 5.3 和 Stata 13.0 软件进行

Meta 分析。二分类资料采用比值比 (odds ratio, OR),连续型变量资料采用均数差 (mean difference, MD) 为合并效应量,并计算各自 95% 可信区间 (confidence interval, CI)。纳入研究结果间异质性采用 χ^2 检验和 I^2 统计量进行评价:若 $I^2 < 50\%$ 且 $P \geq 0.1$,说明研究间异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则在排除临床异质性的前提下,运用随机效应模型;若研究间存在明显的临床异质性,则对结果仅行定性描述。运用逐一排除法进行敏感性分析,如果纳入研究数量足够,绘制 Egger's 漏斗图并行 Egger's 检验识别发表偏倚。除 χ^2 检验 $\alpha = 0.1$ 外,其余检验水准均设定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果 各数据库初检出文献 380 篇,NoteExpress 3.1 软件排重后获文献 188 篇,经标题、摘要初筛及阅读全文复筛,最终纳入 20 个 RCT^[16-35],均为中文文献。文献筛选流程及结果,见图 1。

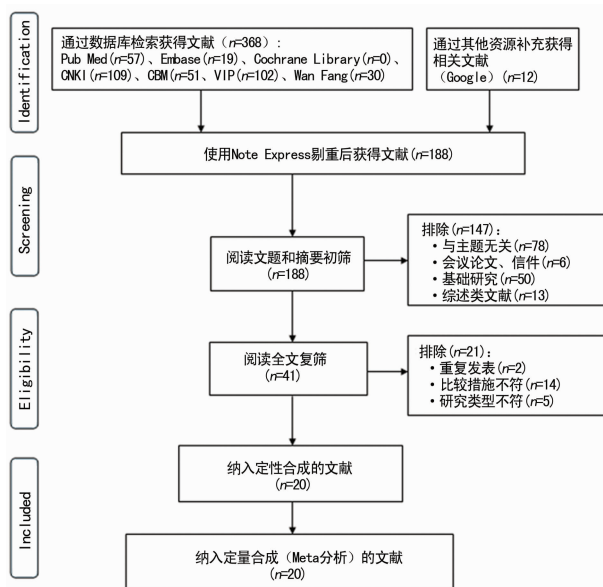


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征 20 篇文献均为 RCT,均以中国人群为研究对象,共计 KOA 患者 2 136 例,Kellgren-Lawrence II~III 级。O₃ 治疗组 1 111 例,HA 治疗组 1 025 例。样本量介于 40~512 例,两组年龄、性别、病程、病情严重程度等具有可比性。O₃ 浓度多为 30~35 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最小为 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最大为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。HA 多为 10 mg/mL \times 2 mL,用药频率均为每周 1 次,给药次数为 4~5 次,随访时间为 1~12 个月。纳入文献基本特征,见表 1。

2.3 纳入文献偏倚风险评价 20 篇文献^[16-35] 均描述为“随机”,仅 9 篇文献^[16,18-19,23-24,28-29,31,33] 描述了随机序列产生方法。其中,4 篇文献^[18,29,31,33] 描述为“随机数字表法”,评价为“低风险”;5 篇文献^[16,19,23-24,28] 描述为“按入院顺序”、“病历单双号”随机,评价为“高风险”;其余研究未描述,评价为“不清楚”。均未描述运用盲法,1 篇文献^[35] 描述了失访病例,其余均无失访。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 治疗有效率 14 篇文献^[16-28,31] 报道了治疗有效率,合计样本量 1 300 例,O₃ 治疗组 693 例,HA 治疗组 607 例。Meta 分析结果显示 O₃ 与 HA 治疗有效率比较,差异有统计学意义 [$I^2 = 32\%$, $OR = 2.78$, 95% $CI: 1.76 \sim 4.37$, $P < 0.01$],见图 2。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	O ₃ 治疗组				结局指标
	n(男/女)	年龄(岁)	药物浓度/剂量	给药频率/疗程	
孙海涛等 ^[16] 2009	170(70/100)	48~81	45 μg/mL×60~80 mL	每周 1 次×5 周①	
王清霞 ^[17] 2015	30	65.8±7.2	30 μg/mL×40~60 mL	每周 1 次×4 周	①
李清等 ^[18] 2015	40	61.7±8.1	20 μg/mL×15 mL	每周 1 次×5 周	①
梁荣班 ^[19] 2012	40	48~81	20 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①
程维等 ^[20] 2014	32(18/14)	56.2±6.8	35 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①
王洪飞等 ^[21] 2016	90	41~79	50 μg/mL×10 mL	每周 1 次×5 周	①
孙建平 ^[22] 2008	30	—	30 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①
任芹等 ^[23] 2006	24(9/15)	45~70	40 μg/mL×40 mL	每周 1 次×2 周	①
曾凡特 ^[24] 2009	35(16/19)	38~85	30 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①
叶雷等 ^[25] 2013	30	56.3±2.2	35 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①
张家富等 ^[26] 2010	40(15/25)	41~75	35 μg/mL×15 mL	每周 1 次×3 周	①
曾云等 ^[27] 2010	33(19/14)	45~69	40 μg/mL×40 mL	每周 1 次×2 周	①
李建等 ^[28] 2013	30(13/17)	58.7±8.4	30 μg/mL×20 mL	每周 1 次×5 周	①②③
王俊文等 ^[29] 2008	256(75/181)	42~68	40 μg/mL×40 mL	每周 1 次×2 周	①③
周友龙等 ^[30] 2011	48(23/25)	45~67	30 μg/mL×30 mL	每周 1 次×4 周	②
田辰绯 ^[31] 2014	100(40/60)	45~82	45 μg/mL×20~30ml	每周 1 次×5 周	③
吴纯西等 ^[32] 2010	20	45~72	35 μg/mL×15~60 mL	每周 1 次×5 周	②
李朝晖等 ^[33] 2012	30	41~73	35 μg/mL×20ml	每周 1 次×2 周	③
陶剑芳等 ^[34] 2015	40	48~82	35 μg/mL×15 mL	每周 1 次×3 周	②
杨俊峰等 ^[35] 2015	30	42~50	30 μg/mL×20 mL	每周 1 次×2 周	③

续表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	HA 治疗组				结局指标
	n(男/女)	年龄(岁)	药物浓度/剂量	给药频率/疗程	
孙海涛等 ^[16] 2009	110	50~80	10 mg/mL×2 mL	每周 1 次×5 周	①
王清霞 ^[17] 2015	30	65.8±7.2	10.0 mg/mL×2.5 mL	每周 1 次×4 周	①
李清等 ^[18] 2015	40	61.7±8.1	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
梁荣班 ^[19] 2012	48	48~81	10.0 mg/mL×2.0mL	每周 1 次×5 周	①
程维等 ^[20] 2014	32(17/15)	56.5±7.2	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
王洪飞等 ^[21] 2016	90	41~79	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
孙建平 ^[22] 2008	30	—	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
任芹等 ^[23] 2006	24(7/17)	42~68	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
曾凡特 ^[24] 2009	35(17/18)	42~81	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
叶雷等 ^[25] 2013	30	56.3±2.2	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
张家富等 ^[26] 2010	40(14/26)	42~76	12.5 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①
曾云等 ^[27] 2010	32(17/15)	43~70	10.0 mg/mL×2.5 mL	每周 1 次×5 周	①
李建等 ^[28] 2013	30(12/18)	52.2±9.6	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①②③
王俊文等 ^[29] 2008	256(77/179)	45~70	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	①③
周友龙等 ^[30] 2011	48(21/27)	47~70	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	②
田辰绯 ^[31] 2014	100(45/55)	45~82	12.5 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	③
吴纯西等 ^[32] 2010	20	45~72	10.0 mg/mL×2.5 mL	每周 1 次×5 周	②
李朝晖等 ^[33] 2012	30	41~73	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	③
陶剑芳等 ^[34] 2015	40	48~82	12.5 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	②
杨俊峰等 ^[35] 2015	30	42~50	10.0 mg/mL×2.0 mL	每周 1 次×5 周	③

①效率;②VSS 疼痛评分;③不良反应

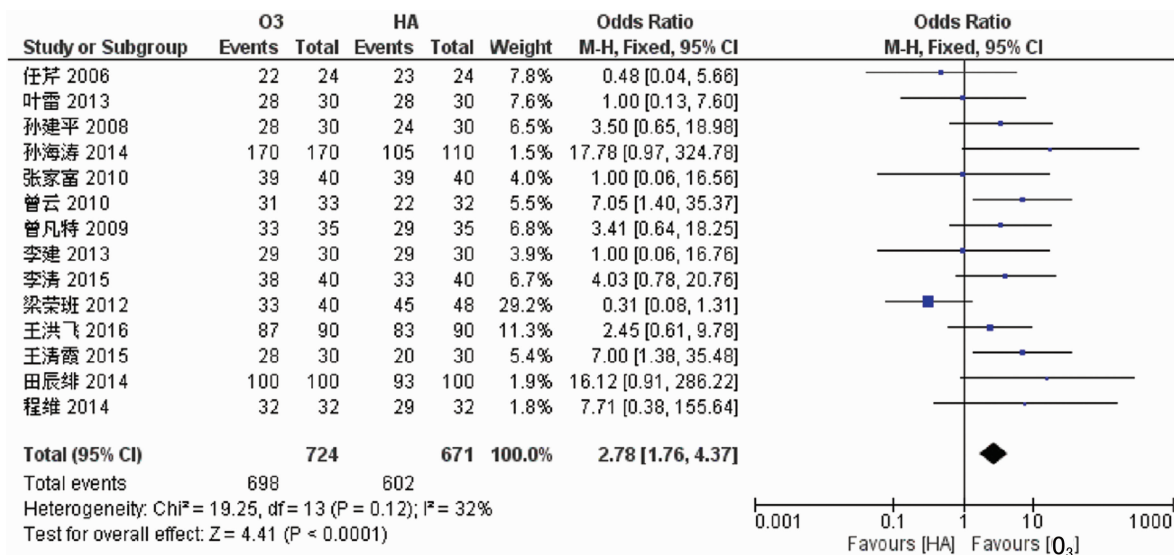


图 2 有效率森林图

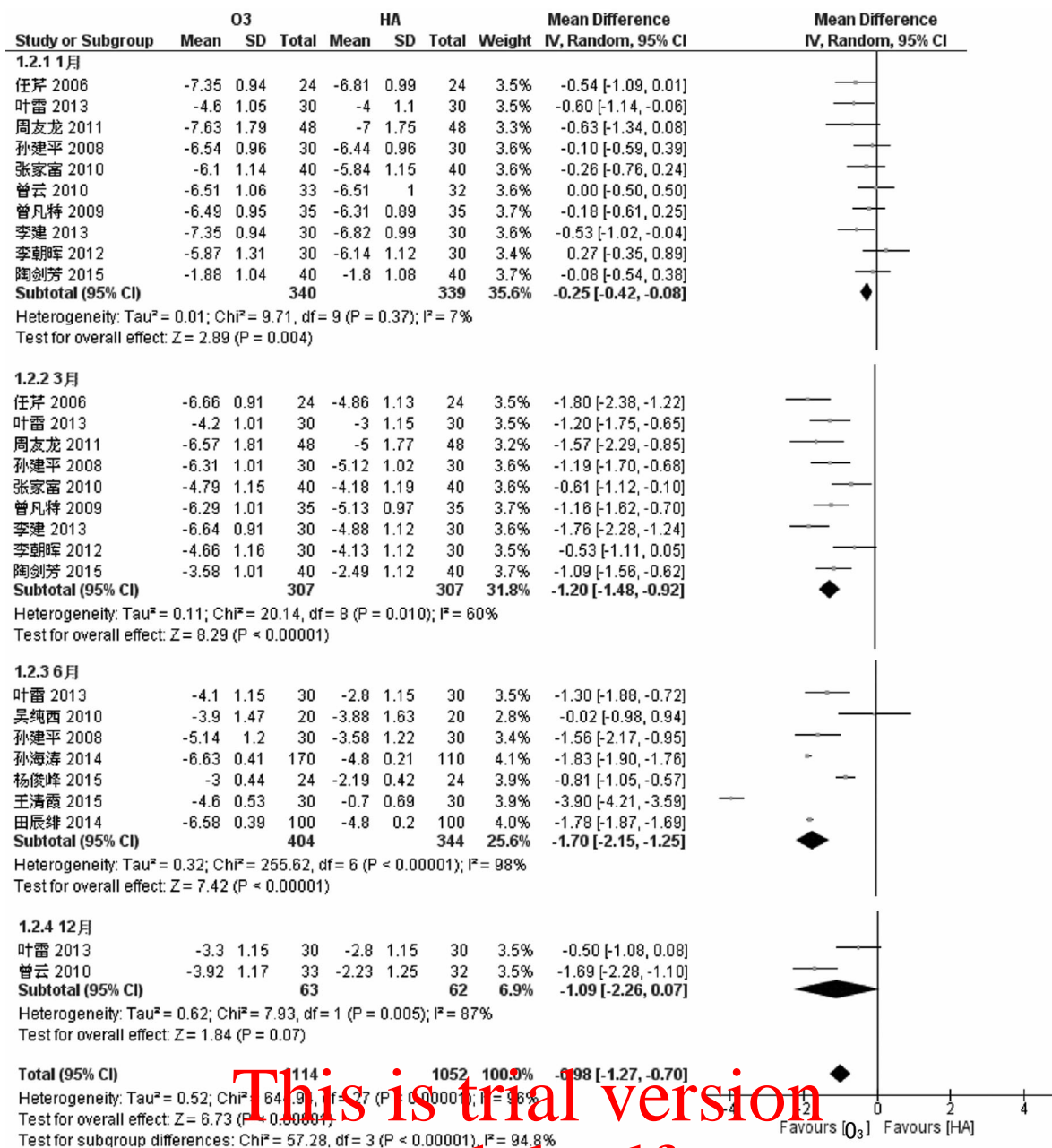


图 3 降低疼痛评分森林图

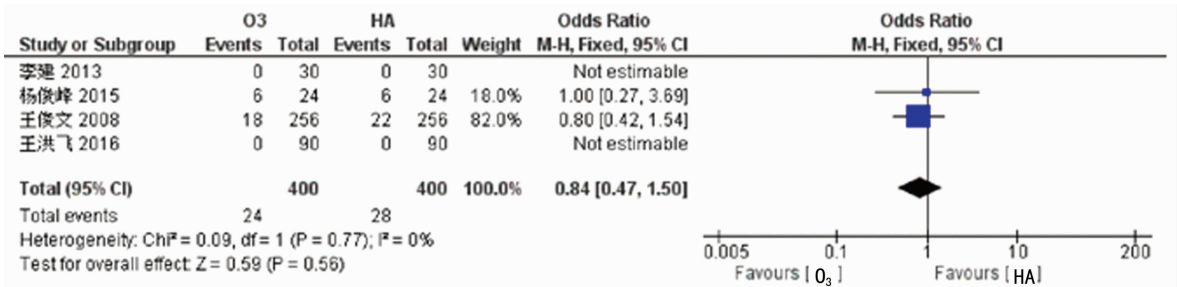


图 4 不良反应发生率森林图

2.4.2 VAS评分 12 篇文献^[22-28,30-34]报道了两组治疗前后 VAS 评分变化情况。其中,10 篇文献^[22-28,30,33-34]报道了随访 1 个月的 VAS 评分,仅 2 篇文献^[25,27]报道了随访 12 个月的 VAS 评分。Meta 分析结果显示,与 HA 治疗比较,O₃ 关节腔内注射治疗后 1、3、6 个月 VAS 评分,在降低患者膝关节疼痛方面效果更佳,其中 9 篇文献^[22-26,28,30,33-34]报道了随访 3 个月评分,7 篇文献^[16-17,22,25,31-32,35]报道了随访 6 个月评分[1 个月: I² = 7%, MD = -0.25, 95% CI (-0.42 ~ -0.08), P < 0.01; 3 个月: I² = 60%, MD = -1.20, 95% CI (-1.48 ~ -0.92), P < 0.01; 6 个月: I² = 98%, MD = -1.70, 95% CI (-2.15 ~ -1.25), P < 0.01]。但随访至 12 个月时疗效比较,差异无统计学意义 [I² = 87%, MD = -1.09, 95% CI (-2.26 ~ 0.07), P = 0.07], 见图 3。

2.4.3 不良反应发生率 4 篇文献^[21,25,27,29]报道了两种治疗措施治疗过程中不良事件发生率。Meta 分析结果显示,O₃ 治疗组 KOA 不良事件发生率与 HA 治疗组比较,差异无统计学意义 [I² = 0%, OR = 0.84, 95% CI (0.47 ~ 1.50), P = 0.56], 见图 4。

2.5 发表偏倚分析 对各结局指标分别绘制漏斗图行 Egger's 检验识别发表偏倚,结果发现各漏斗图基本对称,Egger's 检验均 P > 0.05,提示本研究存在发表偏倚可能性小。

2.6 敏感性分析 对各结局指标运用逐一排除法进行敏感性分析,评价结果的稳定性。即每次排除 1 个研究,对剩余研究重新 Meta 分析,观察单个研究对总体合并效应量的影响。结果显示,各结局指标合并结果均未发生明显变化。

3 讨论

KOA 是中老年人常见骨骼、肌肉系统疾病,常导致关节肿痛、僵硬,严重影响患者的生活质量^[3]。现有的治疗方案均不能阻止 KOA 病情进展,治疗仍以缓解关节疼痛、改善关节功能为主^[4]。关节腔内注射 HA 是目前临床上最常用的治疗手段之一,其近期疗效确切,被多个临床实践指南推荐^[10-12]。O₃ 是近 10 年兴起的 KOA 治疗手段,大量临床试验表明 O₃ 疗效显著,但是否优于 HA,现有研究结论不一致^[14-16]。因此,本研究通过 Meta 分析的方法比较 O₃ 与 HA 对 KOA 的疗效,结果表明 O₃ 在治疗有效率、缓解关节疼痛方面短期疗效优于 HA,二者不良反应率及远期疗效无明显差别。

O₃ 是一种强氧化剂,又称“活性氧”,参与氧化还原反应最终产物为 O₂。O₃ 具有灭菌、抗炎、镇痛和免疫调节等作用。并且起效迅速,注射入关节腔后,3~5 min 即可发挥作用^[36]。O₃ 中含过氧化氢,可诱导抗氧化酶过度表达,中和炎症反应中产生的超氧化物,拮抗炎性因子 (IL-1、IL-6、TNF- α 等),从而起到抗炎作用。O₃ 也可直接作用于神经末梢,抑制中间神经元合成与释放前列腺素、缓激肽及致痛复合物等,使疼痛因子生成减少,达到镇痛效果。此外,它还可通过调整关节液的透

透压、酸碱平衡,改善关节液微环境,从而加速炎症消除和肿胀消退^[37]。因此,在 KOA 治疗中,O₃ 能快速起到缓解疼痛、改善膝关节功能的目的。

然而,对于 O₃ 给药频次、剂量及最佳安全、有效浓度,现有研究结论不一。纳入的研究,给药频率均为每周 1 次,但最少给药次数为 2 次,最多为 5 次,浓度最低为 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最高为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,单次剂量最低为 10 mL,最高达 80 mL (表 1)。O₃ 给药方式差异较大,这也可能是研究结论存在争议原因之一,也是本研究异质性的主要来源之一。有研究认为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 治疗效果优于 20、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[38-39],也有研究显示 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 优于 20、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[40] 或优于 20、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[41],还有研究发现浓度越高,镇痛越迅速、效果越好,但高于 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 易致关节软骨损害^[42]。相关动物试验也发现浓度高于 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$,免膝软骨出现超氧化损伤^[43]。国外在 KOA 治疗中运用 O₃ 较国内保守,浓度为 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$,剂量为 7~20 mL^[44-45]。最近国际臭氧科学委员会 (International Scientific Committee of ozone therapy, ISCO₃) 推荐在 KOA 治疗中,O₃ 可每周 1 次约 3 周,浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 起,若首次效果不佳,可在第 2 次增加浓度,直至 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 左右,单次剂量不超过 20 mL。然而,现有的证据仅基于病例报告及动物试验,对于临床治疗而言,其最佳给药浓度、剂量、频次仍需开展大量高质量 RCT 予以明确,这也是今后 O₃ 治疗 KOA 重点研究方向之一。

VAS 是现公认的评价疼痛的量化指标,已被广泛运用于关节疼痛程度的测量及治疗效果的评价。本研究显示,在 O₃ 关节腔内注射治疗后 1 个月和 3 个月 VAS 下降较 HA 明显,各研究间无明显异质性 (I² = 0%),然而随访 6 个月,研究结果间的差异较大,但各研究均显示 O₃ 优于 HA,因此,O₃ 与 HA 相比短期缓解疼痛疗效好的结论是可靠的。但长期疗效上,两者无明显差异,可能由于随时间的延长,O₃ 及 HA 的代谢、消耗,其抗炎、镇痛等作用效果减弱或消失,使关节炎症状再次出现,反映出 O₃ 与 HA 一样均不能改变 KOA 的发病本质和阻止 KOA 进展。纳入的研究中,4 项研究报告了治疗过程中不良反应例数,表现为膝关节肿胀、疼痛,均自行或经短暂处理症状消失,未见严重并发症,说明了 O₃ 治疗 KOA 的安全性。

本研究主要存在以下方面不足:(1) 尽管进行了全面的数据库检索,但符合纳入标准的文献量较少,有些结局指标或其亚组仅有 1~2 个研究,这可能影响到结论的稳定性;(2) 治疗 KOA 的英文文献多为病例报告,研究类型不符,仅有 1 篇 RCT^[46] 用德语发表,未能纳入(这些研究结论均与本研究结果相符)。不排除有研究发表于其他语言,因此本研究有存在语言偏倚的风险;(3) 纳入研究的方法学质量较低,这可能对本研究结果产生一定影响。然而,本研究无明显发表偏倚,敏感性分析各结局指标均未发生明显变化,因此,本研究的结论是可靠的。本研究还指出了现有研究存在的不足,为未来的研究指

明了方向,具有一定的临床和科研指导价值。

综上所述, O_3 治疗 KOA 在有效率、缓解疼痛症状方面短期疗效优于 HA,但长期疗效有待于进一步研究明确,两种治疗方法在治疗不良反应率上无明显差别。 O_3 是一种安全、有效的治疗方法,值得临床推广。基于当前研究的缺陷,本研究结论仍需开展大量高质量、长期随访的 RCT 予以证实。

参考文献

- [1] Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11):1040-1047.
- [2] Pourcho A, Smith J, Wisniewski S, et al. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2015, 93(11 Suppl 3):S108-121.
- [3] Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, et al. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 44(6):611-617.
- [4] Hunter D, Altman R, Cicuttini F, et al. OARSI clinical trials recommendations: knee imaging in clinical trials in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(5):698-715.
- [5] Ray TR. Using viscosupplementation to treat knee osteoarthritis[J]. *Phys Sportsmed*, 2013, 41(4):16-24.
- [6] Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, et al. Is local viscosupplementation injection clinically superior to other therapies in the treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review of overlapping meta-analyses[J]. *Arthroscopy*, 2015, 31(10):1218-1229.
- [7] Cianflocco AJ. Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(1):97-105.
- [8] Conrozier T, Balblanc JC, Richette PA, et al. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(5):679-685.
- [9] Roque V, Agre M, Barroso J, et al. Managing knee osteoarthritis: efficacy of hyaluronic acid injections[J]. *Acta Reumatol Port*, 2013, 38(3):154-161.
- [10] 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.
- [11] Hauk L. Treatment of knee osteoarthritis: a clinical practice guideline from the AAOS[J]. *Am Fam Physician*, 2014, 89(11):918-920.
- [12] Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people[J]. *Age Ageing*, 2013, 42(1):11-57.
- [13] Moretti M. Effectiveness of treatment with oxygen-ozone and hyaluronic acid in osteoarthritis of the knee[J]. *Int J Ozone Ther*, 2010, 9(1):25-29.
- [14] Seyman D, Ozen NS, Inan D, et al. Pseudomonas aeruginosa septic arthritis of knee after intra-articular ozone injection[J]. *New Microbiol*, 2012, 35(3):345-348.
- [15] Thakkar V, Thakkar HO. (O_3): an excellent adjunctive tool in medical and surgical management of patient[J]. *Int J Res Med Sci*, 2014, 2(4):1257-1261.
- [16] 孙海涛, 关家文, 贾逢爽, 等. 关节腔内臭氧浴法治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2009, 15(3):183-185.
- [17] 王清霞. 关节腔注射臭氧治疗老年膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *数理医药学杂志*, 2015, 28(4):541-543.
- [18] 李清, 李林. 玻璃酸钠关节腔内注射与臭氧治疗膝骨性关节炎的效果比较[J]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(5):30-32.
- [19] 梁荣班. 医用臭氧与玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎疗效对比分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2012, 33(16):2184-2185.
- [20] 程维, 张玉辉. 臭氧注射治疗对膝骨性关节炎关节滑液中 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. *西南国防医药*, 2014, 24(4):417-419.
- [21] 王洪飞, 夏栋才. 臭氧关节腔内注射治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. *人民军医*, 2016, 59(2):156-157.
- [22] 孙建平, 何农, 刘野, 等. 低浓度臭氧治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(11):2563-2564.
- [23] 任芹, 赵序利, 万燕杰. 医用臭氧治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *实用疼痛学杂志*, 2006, 2(2):67-69.
- [24] 曾凡特. 臭氧和透明质酸钠在治疗膝关节炎的疗效比较[J]. *现代医药卫生*, 2009, 25(21):3301-3301.
- [25] 叶雷, 陆丽娟, 张中军, 等. 臭氧联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床疗效[J]. *江苏医药*, 2013, 39(3):293-295.
- [26] 张家富, 战祥青, 胡宏伟, 等. 臭氧联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *中国矫形外科杂志*, 2010, 18(5):362-365.
- [27] 曾云, 熊敏, 余化龙, 等. 医用臭氧与玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎疗效对比分析[J]. *临床外科杂志*, 2010, 18(8):565-567.
- [28] 李建, 樊刘伟, 周志宏, 等. 医用低浓度臭氧关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. *中国医师杂志*, 2013, 15(8):1083-1085.
- [29] 王俊文, 勘武生, 焦竞. 臭氧与透明质酸钠治疗膝骨性关节炎的疗效比较[J]. *中华实验外科杂志*, 2008, 25(4):538.
- [30] 周友龙, 张欣, 冀逢贵, 等. 医用臭氧关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *中医学报*, 2011, 26(5):626-628.
- [31] 田辰维. 臭氧疗法在膝骨性关节炎治疗的临床研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(11):1595-1596.
- [32] 吴纯西, 包梅芳, 杜建龙, 等. 臭氧联合玻璃酸钠治疗老年骨性膝关节炎[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(3):383-384.
- [33] 李朝晖, 梁珍, 邓焯, 等. 医用臭氧联合玻璃酸钠局部注射治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35(S):72-73.
- [34] 陶金芳, 谢仁甫, 周友孜, 贾小梅, 等. 臭氧玻璃酸钠及两者联合治疗膝骨性关节炎临床疗效的对比研究[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(4):530-531. (下转第 1248 页)

患者的治疗效果^[11]。从本研究中可以看出,观察组的治疗效果明显优于对照组,提示展筋活血方可以从宏观大幅提升临床治疗的有效性,发挥了很好的辅助疗效,且两组术后均无严重不良反应及脱落情况,提示该方法具有较高的安全性。

胸腰椎压缩性骨折患者最主要的临床症状是疼痛及运动功能障碍,保守治疗的最主要目的也是减轻患者痛苦及增加躯体活动度以保障正常生活^[12]。本研究中,观察组患者的疼痛、活动能力及止痛药评分均低于对照组患者,与卢志胜^[13]报道基本相似,提示辅助应用展筋活血方可以有效缓解患者的临床症状,提升患者生活质量。由于胸腰椎压缩性骨折的病因多数骨质疏松,本次研究最后评价了患者的 BMD 及 JOA 评分,结果显示:观察组患者接受治疗后的 BMD 及 JOA 评分值均明显高于对照组患者,提示展筋活血方有助于改善患者骨质疏松程度,提高上下肢运动功能。

综上所述,展筋活血方配合塔形垫自然牵引法有助于缓解单纯性胸腰椎压缩性骨折患者疼痛症状,改善骨质疏松程度,增强运动功能,提高治疗效果。但本研究存在一定的缺陷,没有对疼痛、活动能力、止痛药评分及 BMD、JOA 评分进行动态观察,仍然需要长时间、更大样本容量的研究来为临床治疗提供科学可靠的依据,可将其作为今后的重点研究方向。

参考文献

- [1] 郭杰坤,陈沐吉,何文英,等. 鲑鱼降钙素预防老年性骨质疏松患者发生胸腰椎压缩性骨折的研究[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版),2011,6(5):784-788.
- [2] 张大通. 疏筋活血方联合射频热凝消融术治疗腰椎间盘突出症临床研究[J]. 中医学报,2015,43(2):118-121.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京中医药大学出版社,2004:176.
- [4] O'Brien JP, Sims JT, Evans AJ. Vertebroplasty in patients with severe vertebral compression fractures; a technical report[J]. Am J Neuroradiol, 2000, 21(8):1555-1558.

- [5] Majkowska L, Waliko E, Moleda P, et al. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus—the role of low bone mineral density[J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(7):816. e5-7.
- [6] Kherad M, Mellström D, Rosengren BE, et al. The number and characteristics of prevalent vertebral fractures in elderly men are associated with low bone mass and osteoporosis[J]. Bone Joint J, 2015, 97(8):1106-1110.
- [7] 何升华,马笃军,余伟吉,等. 过伸牵引弹性按压法联合经皮椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的临床研究[J]. 中医正骨,2014,26(3):25-29.
- [8] 张磊. 加味桃仁承气汤治疗胸腰椎压缩性骨折后腹胀便秘的疗效观察[J]. 成都中医药大学学报,2014,37(3):82-83,115.
- [9] 张春江. 舒筋逐痹膏热敷治疗腰椎间盘突出症的临床疗效观察[J]. 中国医药导刊,2013,15(9):1481-1482.
- [10] 刘瑾,隋在云,王爱洁,等. 舒胸胶囊微粉对血瘀大鼠全血黏度及血小板活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(24):181-184.
- [11] Bierry G, Venkatasamy A, Kremer S, et al. Dual-energy CT in vertebral compression fractures: performance of visual and quantitative analysis for bone marrow edema demonstration with comparison to MRI[J]. Skeletal Radiol, 2014, 43(4):485-492.
- [12] 朱明喜,朱琳,闫晓霞. Wiltse 入路小切口椎弓根螺钉内固定治疗胸腰椎骨折研究[J]. 现代仪器与医疗,2015,21(4):78-80.
- [13] 卢志胜. 补肾健骨汤辅助治疗骨质疏松性压缩骨折 46 例临床观察[J]. 中医药导报,2012,18(7):51-52.

(收稿日期:2016-07-28 修回日期:2016-11-26)

(上接第 1245 页)

- [35] 杨俊锋,华臻,顾晓林,等. 膝关节腔内臭氧注射治疗髌股关节炎中期疗效评估[J]. 中医学报,2015,30(3):436-438.
- [36] Bocci V. Ozone as Janus; this controversial gas can be either toxic or medically useful[J]. Mediators Inflamm, 2004, 13(1):3-11.
- [37] Camelia C, Madalina I, Tatiana M, et al. The role of ozone therapy in maintaining the articular function and in relieving the pain for patients with knee osteoarthritis[J]. Ars Med Tomitana, 2014, 20(1):25-29.
- [38] 蒋宗滨,方懿,何睿林,等. 不同浓度医用臭氧联合玻璃酸钠治疗骨性膝关节炎的临床研究[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(10):998-1000.
- [39] 方懿. 不同浓度医用臭氧联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨性关节炎的临床研究[D]. 南宁:广西医科大学,2011.
- [40] 徐清榜. 不同浓度医用臭氧治疗膝骨性关节炎的临床研究[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [41] 刘利,王爱巧,颜继英,等. 不同浓度臭氧联合玻璃酸钠与

曲安奈德关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的疗效比较[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(4):87-88.

- [42] 徐恒,庾俊雄,谭永星,等. 关节腔内注射医用臭氧对兔膝骨性关节炎的影响[J]. 海南医学,2011,22(1):1-4.
- [43] Yu B, Lin QR, Wang BW, et al. Effect of intra-articular ozone injection on degenerative knee cartilage in rats[J]. Int J Ozone Ther, 2010, 9(1):14-20.
- [44] Samper BD, Rovira DG, Moneris TM, et al. Gonalgia by ozone therapy intraarticular knee osteoarthritis[J]. Rev Soc Esp Dolor, 2013, 20(3):107-112.
- [45] Milanés JR, Rivera WA, Ayala ET, et al. The ozonotherapy/results of the treatment in patients with symptomatic degenerative arthrosis of the knee[J]. Dolor Clinica Terapi, 2009, 6(4):18-24.
- [46] Bernal S, Duplaa G, Tabasco M, et al. Gonalgia by ozone therapy intraarticular knee osteoarthritis[J]. Rev Soc Esp Dolor, 2013, 20(3):107-112.

(收稿日期:2016-07-29 修回日期:2016-11-27)