

玻璃酸钠在骨关节炎治疗中的应用 专家共识（2012年版）

玻璃酸钠在骨关节炎治疗中的应用专家委员会

1 背景

为规范玻璃酸钠（hyaluronic acid, HA）在骨关节炎中的合理、正确应用，给临床医生提供较为详实、准确、实用的HA临床应用指导性意见，人民卫生出版社《中国医学前沿杂志（电子版）》曾在2010年1月9日，组织并邀请了全国17位知名骨科专家在北京召开了第一次“玻璃酸钠在骨科中的应用”专家研讨会，并发表会议纪要^[1]。会议纪要发表后经过两年多的临床应用和总结，受到广大骨科医生的好评。为进一步规范玻璃酸钠临床的应用，人民卫生出版社《中国医学前沿杂志（电子版）》编辑部于2012年9月16日，再次邀请了全国23位知名骨科专家，召开了第二次“玻璃酸钠在骨关节炎治疗中的应用”专家研讨会，并就其内容达成以下专家共识。

回顾文献，国内学者陈卫衡、滕学仁、王维山等分别对HA注射治疗髋、膝、踝等关节骨关节炎（osteoarthritis, OA）进行了临床研究，结论表明关节腔注射HA治疗髋、膝、踝轻中度OA能明显缓解疼痛，改善关节功能，并提高OA关节清理术后疗效^[2-7]。大量国外学者报道注射HA治疗OA的临床疗效观察、随机对照研究及回顾荟萃分析表明：关节腔注射HA治疗膝、髋、肩、踝等关节的轻中度OA能明显、持久缓解疼痛，减少口服非甾体抗炎药（non-steroid anti-inflammatory drugs,

NSAIDs）的用量；并在一定程度上改善关节功能；同时患者耐受较好，无明显严重不良反应^[8-21]。

美国疼痛学会在2004年3月15日颁布的《骨关节炎、类风湿关节炎、儿童慢性关节炎疼痛治疗指南》以及中华医学会骨科学分会修订的《骨关节炎诊治指南（2007版）》^[22]中均指出，OA使用口服药物如NSAIDs、环氧化酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）选择性抑制剂、对乙酰氨基酚等的同时或疗效不佳及无法使用时，可进行HA关节腔内注射。中华医学会风湿病学分会2010年《骨关节炎诊断及治疗指南》^[23]中建议：HA对减轻关节疼痛、增加关节活动度、保护软骨均有效，治疗效果可持续数月，对轻中度的OA具有良好的效果。

2 玻璃酸钠概述

1934年发现HA广泛分布于人和动物各组织的细胞外基质（如玻璃体、关节滑液、滑膜、软骨等），是一种高分子量多糖^[24]，相对分子量在20万~720万道尔顿。HA有内源性（即人体自身分泌的）和外源性（即外来补充的）两种，当内源性HA的产生和代谢发生异常，导致组织、器官的生物学功能障碍，产生临床症状时，可通过补充外源性HA达到治疗效果。2011年9月，国家食品药品监督管理局进行质量标准修订，明确用于骨

科玻璃酸钠分子量应为60万~150万道尔顿。

2.1 作用机制

(1) 玻璃酸钠可能通过润滑关节和缓冲切应力、降低关节腔内炎性介质浓度（如PEG2、ATP）、覆盖和钝化疼痛受体等几方面发挥缓解疼痛的作用^[25]。

(2) 通过与HA受体细胞黏附分子（cluster of differentiation 44, CD44）和透明质酸调节的运动受体（hyaluronan-mediated motility receptor, RHAMM）等结合减少炎性细胞的数量，调整细胞因子的表达；抑制炎症反应，减少白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）等的表达，减轻关节滑膜、软骨遭受炎症反应的破坏，对关节组织起保护作用^[26-31]。

(3) 通过促进内源性HA合成来改善病理性关节液的性状，达到持续缓解症状、延缓病情进展^[27,32-36]。

2.2 药物代谢动力学

大多数HA产品其半衰期不超过1天。注入关节腔的HA，2小时可渗入至滑膜组织、韧带、相邻的肌肉组织和肌间隙，6小时可进入软骨组织，3~8小时在血浆中可检测到，72小时在关节腔的残留量仅为投药量的10%^[37,38]。

关节组织内浓度：在关节液中几乎不代谢而渗入滑膜组织。高浓度分布于滑膜及韧带组织内，其次为半月板及关节软骨。

代谢：降解呈低分子化后进入血液，主要在

肝脏被代谢^[39]。

排泄：代谢产物大部分以二氧化碳形式由呼吸排出，一部分经尿和粪便排泄。

国内外众多HA治疗膝骨关节炎经验显示，HA对于关节疼痛、局部压痛、肿胀有长期疗效，玻璃酸钠注射后5~13周，疼痛改善11%~54%。与类固醇激素和口服镇痛药相比，HA虽然缓解疼痛起效较慢，但是对于疼痛的缓解能够持续数月^[26]。

2.3 安全性及不良反应

HA生物相容性良好，能在体内完全代谢，无毒、无菌、无趋化作用，不引起异物反应及不与细胞和蛋白相互作用，因而安全性良好^[40]。分子量50万~200万道尔顿的HA治疗OA具有较好的疗效及较少的不良反应^[28,35,41-49]。

常见的不良反应主要为注射局部和关节出现轻或中度疼痛和肿胀，偶尔伴有头痛、发热及药疹，患者一般能耐受，无需特殊处理，2~3天后症状消失^[35-48,50]。注射技巧、注射后患者活动以及产品纯度等均为影响局部不良反应发生的因素。

2.4 目前国内市场已有玻璃酸钠产品（见表1，以首字母排序）

3 HA在骨关节炎中的应用

3.1 适应证和禁忌证

3.1.1 适应证

(1) 大关节OA，常用于膝、踝、髋、肩、肘、腕等关节，尤其是轻、中度骨关节炎更为适用^[51-57]。

(2) OA关节镜下关节清理术术后的患者^[56-61]。

3.1.2 禁忌证

表1 目前国内市场已有产品概况

商品名	厂商	分子量（×10 ⁶ 道尔顿）	规格	注射次（次/周）	来源
Artz（阿尔治）	日本Seikagaku公司（昆明贝克诺顿制药有限公司）	0.8~1.2	25mg：2.5ml	5	提取法
佰备	上海景峰制药有限公司	0.6~1.5	25mg：2.5ml	5	提取法
3H玻璃酸钠	上海昊海生物科技股份有限公司	0.6~1.5	20mg：2ml 30mg：3ml	5	提取法
Sofast（施沛特）	山东博士伦福瑞达制药有限公司	0.6~1.5	20mg：2ml	5	发酵法
Synvisc（欣维可）	美国Genzyme公司[健赞（上海）生物医药咨询有限公司]	6.0	16mg：2ml	3	交联

(1) 关节内感染, 关节穿刺局部皮肤破溃感染。

(2) 凝血功能异常。

(3) 过敏体质患者慎用。

(4) 不能排除其他疾病引起的关节明显肿胀、积液的患者。

3.2 用法及用量

(1) 用法: HA治疗OA的用法为关节腔内注射, 不能注入软组织内。正确的关节穿刺技术, 保证药物注射入关节腔尤为重要。避免反复穿刺损伤软组织及关节软骨; 注射前有关节积液时应先抽除关节积液。

(2) 用量: 每个关节每次注射剂量为1支单位, 每周注射1次, 3~5周为1个疗程, 注射满5周为1个疗程的效果更好。

(3) 重复治疗: 患者接受HA治疗应根据病情进展而定, 如病情需要仍适合HA治疗, 一般可6~12个月后重复治疗^[45,62]。

(4) OA关节清理术后创伤反应肿胀消除后使用^[58-61]。

3.3 不良事件处理

(1) 注射局部反应: 个别患者可能有轻或中度疼痛和肿胀, 一般多能耐受, 无需特殊治疗, 也可对症处理; 2~3天后症状消失^[45-48,50,51,63-66]。

(2) 过敏反应: 很少见, 主要表现为荨麻疹、恶心、呕吐、发热、水肿(颜面、眼睑等)、颜面发红等, 偶见过敏性休克^[45]。如发现过敏反应立即停药, 并作相应抗过敏处理。对禽类及蛋类过敏的患者应慎重使用HA。

(3) 注射后引起关节化脓性感染: 较少见^[45,51], 如确定为关节感染则按感染性关节炎治疗。

结束语

HA可缓解疼痛、维护并改善关节功能, 减少口服止痛药物用量, 对于老年、既往有消化道溃疡史、出血史、心脑血管病史的患者, 降低其他药物带来的胃肠道不良反应及心血管不良事件

发生。综上, HA治疗骨关节炎安全、有效, 应严格把握HA用于治疗骨关节炎的指征, 选择适合的患者, 正确掌握使用方法、剂量, 以达到最佳临床应用效果。《玻璃酸钠在骨关节炎治疗中的应用专家共识》参考了国际、国内最新文献, 同时结合国内实际情况, 并将HA使用的安全性、有效性、实用性及经济性相结合, 提供我国规范使用HA的参考意见。

会议主席:

裴福兴(四川大学华西医院)

会议主持:

陈世益(复旦大学附属华山医院)

执笔人:

李箭(四川大学华西医院)

李棋(四川大学华西医院)

玻璃酸钠在骨关节炎治疗中的应用专家委员会名单: (按姓氏拼音排序)

柏立群(北京中医药大学东方医院), 陈百成(河北医科大学第三医院), 陈世益(复旦大学附属华山医院), 陈卫衡(中国中医科学院望京医院), 崔国庆(北京大学第三医院), 高忠礼(吉林大学中日联谊医院), 郭万首(卫生部中日友好医院), 金群华(宁夏医科大学附属医院), 李箭(四川大学华西医院), 刘宁(郑州市骨科医院), 刘玉杰(解放军总医院), 裴福兴(四川大学华西医院), 孙康(青岛大学医学院附属医院), 孙笑非(海军总医院), 王洪(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 文立成(北京大学第一医院), 伍骥(空军总医院), 邢更彦(武警总医院), 雪原(天津医科大学总医院), 薛庆云(卫生部北京医院), 姚建锋(西安红会医院), 查振刚(广州华侨医院), 周宗科(四川大学华西医院)

利益冲突声明: 本共识的制定过程中, 昆明贝克诺顿制药有限公司赞助了会议。

附件：常见关节穿刺药物注射部位及注意事项

1 肩关节穿刺（图1）

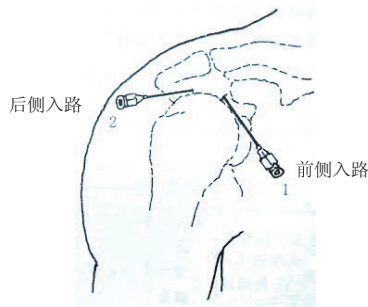


图1 肩关节穿刺

（1）前侧入路：是肩关节最简单、常用的穿刺途径。触知锁骨与其下方的喙突，穿刺针在喙突尖端的下方肱骨头中间的部位沿着关节间隙直接向背侧内侧刺入，进针约3 cm即进入关节腔。

（2）后侧入路：由于操作时远离患者视线，因此更具有人性化。患侧手臂内旋内收交叉过胸前搭至对侧肩部，可以使肩关节充分打开。针从肩峰后外侧角的下方（1~2 cm）向喙突顶端方向刺入，进针2~3 cm即进入关节腔。

（3）肩峰下滑囊入路：肩峰下滑囊是腱板与肩峰之间的滑液囊，具有帮助腱板滑行的功能，肩峰下滑液囊的大小因人而异，当上肢下垂时形成约1 cm的空隙。触知肩峰外缘与肩峰角，并确定与腱板之间的空隙，穿刺针以30°仰角从稍后方在肩峰的下面刺入，进针2~3 cm即进入肩峰下滑囊。肩关节积液波动多在前面较明显，故亦可从肩峰前面波动最明显处刺入。

2 肘关节穿刺（图2）

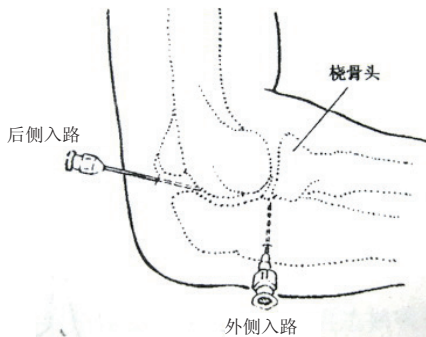


图2 肘关节穿刺

（1）后侧入路：当屈肘90°时，自尺骨鹰嘴顶端和肱骨外上髁之间向内前方刺入。

（2）外侧入路：前臂被动旋转，触到桡骨小头，在其近端与肱骨头之间自外侧刺入。

（3）鹰嘴上入路：屈肘45°，穿刺针自尺骨鹰嘴突近端穿过肱三头肌肌腱刺入鹰嘴窝即进入关节腔。

3 腕关节穿刺（图3）



图3 腕关节穿刺

（1）桡背侧入路：腕关节稍微掌屈并尺倾，自拇长伸肌腱与食指固有伸肌腱之间，或桡骨茎突远端“鼻烟窝”处垂直刺入。因桡动脉行经桡骨茎突远方，故最好不采用“鼻烟窝”处穿刺，以免损伤血管。

（2）尺侧入路：穿刺针在尺骨茎突侧面下方尺侧腕屈肌和尺侧腕伸肌之间垂直刺入。

4 髋关节穿刺（图4）

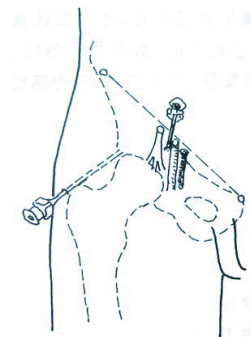


图4 髋关节前、外侧入路

（1）前侧入路：取仰卧位，双下肢伸直并稍微外旋，在髂前上棘与耻骨结节连线中点，腹股沟韧带下2 cm，触及股动脉搏动后，在外侧1 cm

处垂直刺入可达股骨头,稍后退针即可抽出关节液,或者在股动脉搏动点的外侧3 cm处,约在大转子的上缘水平,向后内倾斜约60°进针,当有明显突破感时即进入关节腔。

(2) 后侧入路:俯卧位,自股骨大粗隆中央与髂后上棘连线的中外1/3交界处垂直进针。

(3) 外侧入路:取下肢内收位,从股骨大转子上缘平行,经股骨颈向内上方刺入。

5 膝关节穿刺(图5)

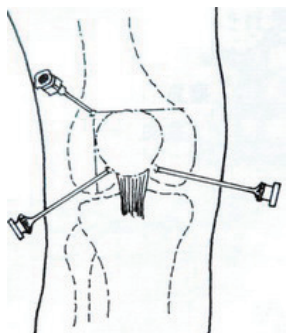


图5 膝关节穿刺

(1) 髌上入路:仰卧位,膝关节充分伸展、放松,以髌骨上缘的水平线与髌骨内外缘的垂直线的交点为穿刺点,经此两点各种方向均可刺入关节腔,以向下及向中心45°线为最佳。

(2) 髌旁入路:屈膝90°悬小腿位,经髌韧带的两侧紧贴髌骨下方向后进针。

6 踝关节穿刺(图6)

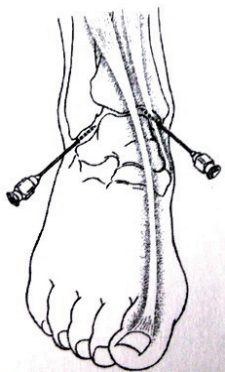


图6 踝关节穿刺

(1) 前外侧入路:踝关节轻度跖屈、内收,于外踝前上方约2 cm,伸趾肌腱外缘与外踝之间的凹陷处,向下内后方进针即可达关节腔。

(2) 前内侧入路:踝关节轻度跖屈、外翻,在内踝前方、胫前肌腱与内踝之间,穿刺针向外后方刺入即达关节腔。

7 注意事项

(1) 严格无菌操作,以免引起关节腔感染。

(2) 任何只要能进入关节腔的部位即为穿刺进针部位,应避免神经、血管及重要结构损伤。

(3) 进针时应避开明显的皮肤感染和皮肤病损区域,以减少发生关节感染的危险。

(4) 当抽取液体后,再稍稍将穿刺针进入少许,尽量抽尽关节腔内的积液。但穿刺不宜过深,以免损伤软骨及关节内其他结构。慎勿试图将关节积液抽尽最后一滴。

(5) 推药前应确保针尖在关节腔的空腔内,推注时无阻力,不可把药注入软组织内。

(6) 注射后要轻轻活动关节使药液分布均匀,建议患者24小时内避免剧烈活动。

参考文献

- [1] 李箭,裴福兴. 玻璃酸钠在骨科中的应用专家研讨会会议纪要[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(1):75-80.
- [2] 陈卫衡,于海洋,邹海鹏,等. 玻璃酸钠治疗髋关节疾病的临床疗效研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(5):322-323.
- [3] 汪利合. 玻璃酸钠关节腔注射与运动疗法治疗髋臼发育不良性髋关节骨关节炎[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2012, 14(29):5403-5406.
- [4] 滕学仁,胡光亮,赵永生,等. 林格氏液关节腔灌洗与欣维可腔内注射治疗膝关节骨性关节炎的对比[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(8):787-790.
- [5] 尹耕,谢其冰. 玻璃酸钠关节腔注射治疗膝骨关节炎临床分析[J]. 现代预防医学, 2008, 35(2):397-398.
- [6] 王维山,董金波,王永明,等. 关节镜清理术与关节镜清理术联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效对比[J]. 中国内镜杂志, 2011, 17(2):121-124.
- [7] 东海潮,杨梁. 玻璃酸钠治疗踝关节骨关节炎的临床观察[J]. 中国生化药物杂志, 2006, 27(4):239-240.
- [8] Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature[J]. Can Fam Physician, 2004, 50:249-256.
- [9] Witteveen AG, Sierevelt IN, Blankevoort L, et al. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: effects, safety and dose dependency[J]. Foot Ankle Surg, 2010, 16(4):159-163.
- [10] Saito S, Furuya T, Kotake S. Therapeutic effects of hyaluronate injections in patients with chronic painful shoulder: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arthritis Care Res

- (Hoboken), 2010, 62(7):1009-1018.
- [11] Migliore A, Granata M, Tormenta S, et al. Hip viscosupplementation under ultra-sound guidance reduces NSAID consumption in symptomatic hip osteoarthritis patients in a long follow-up. Data from Italian registry[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(1):25-34.
 - [12] Jørgensen A, Stengaard-Pedersen K, Simonsen O, et al. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6):1097-1102.
 - [13] Van Den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, et al. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2008, 128(8):815-823.
 - [14] Conrozier T, Jerosch J, Beks P, et al. Prospective, multicentre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2009, 129(3):417-423.
 - [15] Divine JG, Zazulak BT, Hewett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 455:113-122.
 - [16] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(12):1704-1711.
 - [17] Abate M, Pelotti P, De Amicis D, et al. Viscosupplementation with hyaluronic acid in hip osteoarthritis (a review)[J]. *Ups J Med Sci*, 2008, 113(3):261-277.
 - [18] Blaine T, Moskowitz R, Udell J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2008, 90(5):970-979.
 - [19] Silverstein E, Leger R, Shea KP. The use of intra-articular hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the shoulder: a preliminary study[J]. *Am J Sports Med*, 2007, 35(6):979-985.
 - [20] Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, et al. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(9):867-874.
 - [21] Karatosun V, Unver B, Ozden A, et al. Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long-term follow-up [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(2):288-294.
 - [22] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 16(10):254-256.
 - [23] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(6):416-419.
 - [24] Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor[J]. *J Biol Chem*, 1934, 107(3):629-634.
 - [25] Hlavacek M. The role of synovial fluid filtration by cartilage in lubrication of synovial joints[J]. *J Biomech*, 1993, 26(10):1151-1160.
 - [26] Huang MH, Yang RC, Lee CL, et al. Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 53(6):812-820.
 - [27] Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(2):54-67.
 - [28] Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, et al. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium[J]. *Arch Histol Cytol*, 1998, 61(2):125-135.
 - [29] Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1994, 12(1):75-82.
 - [30] Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells[J]. *Agents Actions*, 1992, 37(1-2):155-156.
 - [31] Monfort J, Nacher M, Montell E, et al. Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2005, 31(2):71-76.
 - [32] Monfort MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment[J]. *Rheumatol Int*, 1987, 7(3):113-122.
 - [33] McKee CM, Penno MB, Cowman M, et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages[J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(10):2403-2413.
 - [34] Seghezzi G, Patel S, Ren CJ, et al. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) induces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in the endothelial cells of forming capillaries: an autocrine mechanism contributing to angiogenesis[J]. *J Cell Biol*, 1998, 141(7):1659-1673.
 - [35] Homandberg GA, Hui F, Wen C, et al. Hyaluronic acid suppresses fibronectin fragment mediated cartilage chondrolysis. I. In vitro[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1997, 5(5):309-319.
 - [36] Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, et al. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(5):946-950.
 - [37] Hori K, Kikkawa M, Takaichi M, et al. Autoradiography of knee joint after intra-articular administration of ¹⁴C sodium hyaluronate (¹⁴C-SL-1010) in rabbits[J]. *Jpn Pharmacol Ther*, 1993, 21(supple2):201-222.
 - [38] Obara T, Yamaguchi T, Moriya Y, et al. Tissue distribution of fluorescein-labeled sodium hyaluronate in experimentally induced osteoarthritis[J]. *Jpn Pharmacol Ther*, 1993, 21(supple2):193-200.
 - [39] 凌沛学. 透明质酸[M]. 北京:中国轻工业出版社, 2007:250.
 - [40] 姜海, 梁晓军. 外源性玻璃酸钠治疗骨性关节炎机制研究进展[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2001, 16(6):475.
 - [41] Wenz W, Breusch SJ, Graf J, et al. Ultrastructural findings after intraarticular application of hyaluronan in a canine model of arthropathy[J]. *J Orthop Res*, 2000, 18(4):604-612.
 - [42] Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects

- molecular weight dependent?[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2002, 32(1):10-37.
- [43] Yanaki T, Yamaguchi T. Temporary network formation of hyaluronate under a physiological condition. Molecularweight dependence[J]. *Biopolymers*, 1990, 30(3-4):415-425.
- [44] Yamashita I, Atsuta Y, Shimazaki S, et al. Effects of prostaglandin E2 and sodium hyaluronate on bradykinin induced knee joint pain in rat[J]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1995, 69(9):735-743.
- [45] Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and Safety of Intraarticular Hylan or Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11):3610-3619.
- [46] Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee[J]. *J Rheumatol*, 1995, 22(7):1311-1314.
- [47] Martens PB. Bilateral symmetric inflammatory reaction to hylan G-F 20 injection[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(4):978-979.
- [48] Brown DJ, Wood EV, Hannah HM, et al. Prospective comparison of sodium hyaluronate and hylan G-F 20 in a clinical practice: comment on the concise communication by Martens[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(5):1697-1698.
- [49] Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(8):1410-1418.
- [50] 严滢. 透明质酸钠临床应用的新概念[J]. *上海生物医学工程*, 2001, 22(1):43-46.
- [51] David Evanich, Christopher J, Mark B, et al. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2001, 390(9):173-181.
- [52] Lomander LS, Dalen N, Englund G, et al. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: A randomized, double blind, placebo controlled multicenter trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(7):424-431.
- [53] Carmassi F, de Negri F, Morale M, et al. Fibrin degradation in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients: a model for extravascular fibrinolysis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1996, 22(6):489-496.
- [54] Chang X, Yamada R, Yamamoto K. Inhibition of antithrombin by hyaluronic acid may be involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7(2):R268-R273.
- [55] Chen-Liang Chou, Han-Wen Li, Si-Huei Lee1, et al. Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients with Knee Osteoarthritis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2008, 71(8):411-415.
- [56] 尚西亮, 陈世益, 李云霞. 透明质酸在运动医学中的应用 [J]. *上海医药*, 2012, 8:12-15.
- [57] 李棋, 唐新, 裴福兴, 等. 透明质酸在骨关节疾病中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(47):8835-8839.
- [58] Heybeli N, Doral MN, Atay OA, et al. Intra-articular sodium hyaluronate injections after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, controlled study[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2008, 42(4):221-227.
- [59] Li X, Shah A, Franklin P, Merolli R, et al. Arthroscopic debridement of the osteoarthritic knee combined with hyaluronic acid (Orthovisc(R)) treatment: A case series and review of the literature[J]. *J Orthop Surg Res*, 2008, 3(1):43.
- [60] Mathies B. Effects of Viscosel, a synovial fluid substitute, on recovery after arthroscopic partial meniscectomy and joint lavage[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2006, 14(1):32-39.
- [61] Hempfling H. Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two year study[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2007, 15(5):537-546.
- [62] Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada[J]. *J Rheumatol*, 1996, 23(9):1579-1585.
- [63] Waddell DD, Bricker D. Clinical experience with the effectiveness and tolerability of hylan G-F 20 in 1047 patients with osteoarthritis of the knee[J]. *J Knee Surg*, 2006, 19(1):19-27.
- [64] Alberto M, Mauro G. Intra-articular use of hualuronic acid in the treatment of osteoarthritis[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2008, 3(3):365-369.
- [65] Waddell DD, Bricker DC. Hylan G-F 20 tolerability with repeat treatment in a large orthopedic practice: a retrospective review[J]. *J Surg Orthop Adv*, 2006, 15(1):53-59.
- [66] Hamburger MI, Lakhanpal S, Mooar PA, et al. Intraarticular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 32(5):296-309.

收稿日期: 2012-10-15