

膝骨关节炎非手术治疗研究进展

张焮然, 鲁家宁, 牛 雄, 王群波*

重庆医科大学附属永川医院骨科, 重庆

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月23日

摘 要

膝骨关节炎是老年人常见疾病, 现阶段治疗的重点是阶梯化治疗, 延缓手术时间。近几年国内外各指南均指出基础治疗的重要性, 有临床研究证实细胞生物治疗的有效性。本文阐述了膝骨关节炎非手术治疗和现阶段国内外临床研究新进展。促进软骨修复和减轻膝关节炎症反应仍然是我们需要进一步努力的方向。

关键词

膝骨关节炎, 治疗, 临床研究

Research Progress in Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis

Xinran Zhang, Jianing Lu, Xiong Niu, Qunbo Wang*

Department of Orthopedics, Chongqing Medical University Yongchuan Hospital, Chongqing

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 23rd, 2023

Abstract

Knee osteoarthritis is a common disease in the elderly. At present, the focus of treatment is step-wise treatment to delay the operation time. In recent years, various guidelines at home and abroad have pointed out the importance of basic therapy, and clinical studies have confirmed the effectiveness of cell biotherapy. This article reviewed the nonoperative treatment of knee osteoarthritis and the recent progress in clinical research. Further efforts are needed to promote cartilage repair and reduce knee inflammation.

*通讯作者。

Keywords

Knee Osteoarthritis, Treatment, Clinical Research

Copyright © 2023 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(OA)是关节软骨机械性退化和一整个关节滑膜炎症;其主要病变在滑膜和关节周围韧带,还包括半月板的病变;最后导致整个患病关节的结构和功能变化[1]。研究表明全世界骨关节炎中绝大多数的患者为膝关节炎性骨关节炎(KOA) [2],我国60岁以上的人群中8.1%为有症状的OA患者,其中膝骨关节炎患者为大多数[3],高于欧美等发达国家[4] [5]。另外有研究显示,随着人群年龄增长,患病率也随之升高[6]。随着我国老龄化、高龄化进程不断加深[7],在可预见的将来,膝骨关节炎必将进一步的加重社会负担和医疗卫生支出。

膝骨关节炎是多种因素作用的结果,包括年龄、性别(女性)、超重、外伤史、体力劳动等[8]。膝骨关节炎主要临床症状以膝关节疼痛和僵硬为主,主要体征为关节活动度下降和肌力减退;随着长时间患病,可能会出现睡眠障碍、抑郁、活动量明显减少等,严重降低患者生活质量。疼痛通常是钝性疼痛,随着活动量的增加,疼痛会逐渐加重,适当休息后疼痛会有所缓解。随着疾病的发展,疼痛发作时间间隔缩短,甚至会出现夜间发作和晨僵。患膝会出现畸形、关节活动度明显下降、患膝周围明显的按压痛及局部炎症改变[1]。膝骨关节炎普通放射检查改变包括:骨赘形成、内侧关节间隙变窄和软骨硬化。虽然普通放射检查不能反映出软组织和关节下透明软骨情况,但是站立位片提示关节间隙变窄和骨赘形成是判断膝关节炎严重程度的重要指标[9]。目前常用Kellgren-Lawrence分级系统(K-L分级)对膝关节炎性骨关节炎进行分级。一共包括5个等级:0级为没有明确的影像学表现;1级有可疑新生骨赘形成,关节间隙可疑变窄;2级骨赘形成,关节间隙可能变窄;3级明显骨赘形成,关节间隙变窄,软骨下骨硬化表现;4级大量骨赘形成,关节间隙明确变窄,关节畸形和关节硬化[10]。实验室检查仅仅起到排除其他疾病的作用,如类风湿关节炎、痛风等。明确的诊断和合理的判断病情对膝骨关节炎的早期介入和挽救关节软骨尤为重要。

目前膝关节炎性骨关节炎的治疗可分为手术治疗和非手术治疗。手术治疗主要包括微创关节镜手术和人工关节置换术。微创关节镜手术包括:关节清理术、软骨修复术、胫骨高位截骨术等,目前对微创关节镜手术的临床疗效存在争议,其适应人群和远期疗效并没有得到广泛的共识[11]。人工关节置换术对于终末期膝骨关节炎患者疗效确切,并且目前手术成熟。特别对于改善患膝关节功能和减轻疼痛其效果明显[12],根据不同的适应症人群关节置换术可分为单髁置换术(UKA)和人工全膝关节置换术(TKA)。传统的非手术治疗主要针对膝关节疼痛症状,达到改善患者生活质量的目的。随着研究不断的深入和不断更新的治疗指南,生物工程和非药物治疗逐渐引起了人们的重视。因此,本文将对膝骨关节炎非手术治疗进行荟萃分析,为进一步研究和治疗提供参考。

2. 非药物治疗

2.1. 健康教育

医疗工作者有必要对患者科普膝骨关节炎的病理过程、病程转归、正确的治疗信息。帮助患者了解

和掌握更多的膝骨关节炎知识，树立正确的观念和养成良好的生活习惯，减少可能由于不合理的运动带来的膝关节负担。同时最新中国骨关节炎诊疗指南指出，膝关节骨关节炎的治疗应该依据患者的基本情况、疾病程度采取阶梯化和个性化的治疗方案[13]，达到减轻患者症状、提高生活质量和延缓疾病进程的目的。需要指出的是，临床工作繁重，患者和医生的共同参与具有积极作用。因此对患者进行良好的膝骨关节炎健康教育具有积极意义。

2.2. 体重控制

目前基本所有涉及膝骨关节炎的指南指出，体重控制在治疗过程中发挥着关键作用。肥胖不仅仅与众多疾病有关，而且有研究指出肥胖与膝骨关节炎的患病率上升 5 倍，超重使得风险增加 2 倍[14]。控制体重的主要方法为改变生活方式，养成健康的生活习惯。减少高热量饮食的摄入、适当的增加体育锻炼和抗肥胖药物都是可以接受的[15]。减少肥胖能起到改善关节功能和减轻疼痛目的。体重减轻程度和膝关节疼痛呈现负相关，体重减轻 10%，膝关节的疼痛症状会减轻 50% 以上；并且对于早期膝骨关节炎患者，体重减轻可降低相关症状的出现几率[16]。

2.3. 适当的体育锻炼

运动是膝骨关节炎治疗重要组成。在专科医生指导下，结合自身需求，制定个性化的运动计划，选择正确的低膝关节负担的运动方式，对于膝关节功能的改善和维持具体重要意义，能够达到延缓膝骨关节炎疾病进程的作用[17]。跑步机、慢跑和散步等低强度有氧运动能够改善膝关节功能和减轻患膝疼痛感；股四头肌收缩训练和加强训练、抗阻力训练等关节周围组织结构强化训练可以起到维持关节稳定性和加快局部血液循环的效果；膝关节的主动和被动活动有利于膝关节最大活动度的保持[18]。运动的重点在于通过渐进式的体育锻炼来减轻相关症状、改善肢体控制情况和维护关节功能的稳定性。有研究指出，打太极不但能够起到和理疗相当的作用，而且能够调整患者身心健康和提高生活质量[19]。相关指南指出每周保持不少于 150 分钟的中等以上体育锻炼，并减少久坐时间[20]。对于肥胖和超重的膝骨关节炎患者，应当先减轻重量，并且体重控制和运动相结合能够获得更大的益处[21]。

2.4. 行为辅助

近 5 年内相关指南均提出通过外辅助，减轻患膝负重起到缓解疼痛和改善患者生活质量。在专科医生指导下选择合适的辅助器械，不建议使用改变下肢负重力线的辅助器械(如外侧楔形鞋垫)。

2.5. 物理治疗

常用的物理治疗包括：红外线照射、经皮电刺激、磁疗等促进局部血液循环、减轻炎症刺激的方式。此外中医特色疗法手法按摩、针灸等目前其效果存在争议。

3. 药物治疗

3.1. 镇痛药物

临床上主要的镇痛药物包括非甾体抗炎药(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)、对乙酰氨基酚、选择性环氧酶抑制剂(Cyclooxygenase-2, COX-2)。目前应用最为广泛的为 NSAIDs，其局部外用时可避免胃肠道和心血管风险；长期口服会导致 35%~60% 的患者出现消化道症状，并且老年患者的风险更大[22]。而长期的使用对乙酰氨基酚和 COX-2 药物，研究表明会增加胃肠道反应、心血管风险和肾功能不全等[23]。另外一项研究指出，单独姜黄素在膝骨关节炎患者抗炎镇痛的作用与双氯芬酸类似，并且药物相关不良反应显著减少[24]。两者联合服用时，患者和医师对治疗的总体评估显示姜黄素复合物联

合双氯芬酸优于双氯芬酸[25]。姜黄素具有一定的胃粘膜保护和抗溃疡作用，相较于传统的药物其具有更好的安全性，从药物副反应和临床疗效等方面考虑，其值得进一步的研究，验证其有效性和适应症。

3.2. 延缓关节退变药物

这一类药物的代表是氨基葡萄糖，其作用机体内因为年龄增长而减少的无机硫酸，使加快软骨组织的蛋白多糖和胶原蛋白合成速率，降低软骨蛋白多糖和胶原蛋白的降解程度，进而达到延缓其病情进展的作用效果。相较于传统镇痛药物其胃肠道、心血管等副作用小。

4. 关节内注射治疗

4.1. 透明质酸

透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)，又名玻璃酸钠。其主要成分是粘多糖，具有一定的生物相容性、关节润滑性及抑制炎症反应。在改善患膝关节功能和缓解疼痛症状方面应用广泛。关节内注射治疗透明质酸是一种安全和有效的治疗方式。透明质酸可通过结合 CD44 相结合，在减少软骨细胞凋亡的同时，促进其增殖[26]，结合产生的 HA-CD44 可抑制 IL-1 β 产生，发挥抑制膝骨关节炎的作用。但是指南对于透明质酸推荐程度并不一致，原因在于其缺乏具有明确效果和安全性研究。另外有学者质疑其对关节软骨的保护作用，指出其并不能明确的延缓膝骨关节炎疾病进程[27]。最新的一项荟萃分析甚至指出透明质酸缓解疼痛与安慰剂对比，两者之间临床效果没有明显的差异；统计学结果表明透明质酸与严重不良事件相关性显著高于安慰剂组[28]。

4.2. 糖皮质激素

糖皮质激素(Glucocorticoids)是临床上广泛使用的一类具有抗炎、免疫抑制药物。2021 年中国骨关节炎诊疗指南指出，适用的主要人群为疼痛急性加重并且伴有关节积液的患者，糖皮质激素起效迅速，短期效果显著[13]；国外相关指南也对关节腔内注射糖皮质激素做出了相关建议。相关研究显示其抗炎作用抑制磷脂酶，导致细胞粘附分子表达减少以及促进炎症趋化因子和细胞因子释放，中断了炎症级联反应；从而起到抑制血管扩张、白细胞迁移和降低毛细血管通透性的作用[29]。部分研究显示糖皮质激素还能够通过改变基因转录和细胞复制发挥免疫抑制作用，但是其可能进一步导致额外的关节软骨丢失[30]。糖皮质激素少量少次关节腔内注射治疗，早期效果明确；长期重复注射治疗 McAlindon 等人发现于安慰剂相比，糖皮质激素治疗组关节软骨丢失增加[31]。Xing 等人还指出，在人工膝关节置换术前关节腔内注射治疗糖皮质激素，会增加手术深层软组织感染几率[32]。糖皮质激素在关节内半衰期短，注射治疗后 1 周效果最为明显，需要反复多次注射，但是其长期疗效并不明确，4 周后与透明质酸相比较效果差[33]；其长期使用所带来的关节下软骨降解、关节软组织破坏及关节感染等是现阶段的主要争议点。

4.3. 富血小板血浆

富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)其来源为患者外周血，经过多次离心获得的富含血小板的血浆浓缩物；其含有多种生物因子：血小板生长因子、血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子等[34]。目前关节腔内注射 PRP 治疗膝关节炎，其含有的多种因子可起到修复损伤软骨、调节炎症反应的作用，从而延缓膝骨关节炎疾病进程。其作用机制尚不明确，通过含有的生长因子，抑制关节腔内多种细胞的信号通路，减少炎症介质的合成，阻断级联炎症反应，从而延缓关节炎疾病进程和促进软骨修复；抑制细胞中的活性氧，保护关节软骨下骨的分解，促进软骨修复和血管组织生长；调节间充质干细胞的增殖分化，促进间充质干细胞向骨细胞和软骨细胞分化，促进损伤软骨修复。国内外指南对于富血小板血浆临床应用态度不一，国内最新指南明确指出其具有改善局部炎症反应的作用，但是缺少长期随访和

高质量的随机对照试验提供支持；OARSI 指南并不建议使用其治疗膝骨关节炎。Bennell 等的一项随访时间长达 12 个月的随机对照试验显示，在有症状的轻中度 K-L 分级膝骨关节炎患者中，与安慰剂相比较，关节腔内注射 PRP 不能够改善相关骨关节炎症状和重塑关节结构[35]。多项荟萃分析指出，PRP 与透明质酸相比注射治疗后可降低患者 WOMAC 骨关节炎指数，但依然指出需要高标准、高质量的研究进一步论证其效果。Belk 等指出，PRP 能够改善患者骨关节炎症状，此外低白细胞的 PRP 可能比高白细胞的 PRP 更适合治疗骨关节炎[36]。富血小板血浆目前已经处于临床应用阶段，其对于复杂的膝骨关节炎有积极作用，多项研究显示与透明质酸联合应用效果好于其单独应用，但其长期有效性有待进一步研究和论证。

4.4. 间充质干细胞

间充质干细胞(MSCs)具有强大的自我更新和多向分化潜能[37]，可以从多种组织中分离提取，包括骨髓、外周血、脂肪组织、脐带组织等[38] [39]，并且可以能够起到免疫调节作用，减轻炎症反应及其相关细胞的作用[40]。MSCs 目前已被应用于治疗多种疾病，如神经系统损伤、心肌细胞的修复等[41]。一方面 MSCs 可直接分化形成软骨组织填补缺损部位；还可以通过分泌相关活性因子促进软组织细胞再生，相关研究显示 MSCs 形成大量外泌体，以旁分泌的方式向软骨细胞分化；还可以通过调节 T 细胞介导的免疫反应进一步抑制骨关节炎。来源不同的 MSCs 具有不同的分化能力、不同的临床疗效和不同的培养特征，目前其主要来源为骨髓和脂肪组织。尽管目前 MSCs 相关临床研究存在来源细胞、植制备方式、注射计量等异质性，但都证实了其临床效果。Matas 等研究证明，重复注射脐带来源的 MSCs (2×10^7 个细胞，每半年一次)，治疗后 1 年随访发现在缓解疼痛和改善关节功能方面，效果优于单次注射组和透明质酸组[42]。Lamo-Espinosa 等研究证明，高剂量的骨髓 MSCs 与透明质酸联合应用可取得更大的临床疗效和功能改善[43]。关节腔内注射 MSCs 治疗膝骨关节炎作为一种新的细胞治疗方式，其不同来源的 MSCs 均有较好的效果，但是目前缺乏一个统一的指南和专家共识。

5. 总结

本文重点描述了膝骨关节炎非手术治疗的方法，膝骨关节炎的治疗原则为阶梯化和个性化，无论手术治疗还是非手术治疗，其前提条件都是对患者病情有充分了解并明确患者疾病所处阶段，在医生患者共同参与的情况下多方面地缓解疾病症状和延缓疾病进程。在最新的中华医师协会骨关节炎诊疗指南中(2021 版)，对非药物治疗的等级均为强推荐，并且越来越多的荟萃分析指出体重控制和运动疗法对于预防和治疗膝骨关节炎有显著意义。越来越多研究证实传统口服镇痛药物带来的胃肠道和心血管风险，但是目前对其替代药物的大样本随机对照实验较少。关节腔内注射治疗近几年有较大的变化，透明质酸从其进入临床以来，其有效性和作用机制并不明确，生物医学的进步给关节腔内治疗带来很大的改变。大量的荟萃分析说明了富血小板血浆和间充质干细胞的有效性和安全性，但是缺乏研究进一步证实的最有效计量和注射次数。

结合上述，随着全球老龄化和高龄化的进一步加深，膝骨关节炎必定会加重社会负担。越来越多的指南和研究指出体重控制和运动的有效性，并且强调治疗应当个性化和阶梯性。所以，目前膝骨关节炎治疗的重点在于延缓疾病进程，延缓人工膝关节置换术的到来时间。促进软骨修复和减轻膝关节炎炎症反应仍然是我们需要进一步努力的方向。

参考文献

- [1] Mobasheri, A. and Batt, M. (2016) An Update on the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, **59**, 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.004>

- [2] Vos, T., Allen, C., Arora, M., *et al.* (2016) Global, Regional and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 310 Diseases and Injuries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, **388**, 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- [3] Tang, X., Wang, S., Zhan, S., *et al.* (2016) The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in China: Results from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 648-653. <https://doi.org/10.1002/art.39465>
- [4] Guillemin, F., Rat, A.C., Mazieres, B., *et al.* (2011) Prevalence of Symptomatic Hip and Knee Osteoarthritis: A Two-Phase Population-Based Survey. *Osteoarthritis and Cartilage*, **19**, 1314-1322. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.004>
- [5] Ndrinakos, A.A., Kontelis, L.K., Karamitsos, D.G., *et al.* (2006) Prevalence of Symptomatic Knee, Hand and Hip Osteoarthritis in Greece. The ESORDIG Study. *The Journal of Rheumatology*, **33**, 2507-2513.
- [6] Michael, J.W.P., Schlüter-Brust, K.U. and Eysel, P. (2010) The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Deutsches Arzteblatt International*, **107**, 152-162. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0152>
- [7] 杨涵墨. 中国人口老龄化新趋势及老年人口新特征[J]. 人口研究, 2022, 46(5): 104-116.
- [8] Felson, D.T., Niu, J., Clancy, M., *et al.* (2007) Effect of Recreational Physical Activities on the Development of Knee Osteoarthritis in Older Adults of Different Weights: The Framingham Study. *Arthritis Care & Research*, **57**, 6-12. <https://doi.org/10.1002/art.22464>
- [9] 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>
- [10] Kohn, M.D., Sassoon, A.A. and Fernando, N.D. (2016) Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, **474**, 1886-1893. <https://doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>
- [11] Thorlund, J.B., Juhl, C.B., Roos, E.M., *et al.* (2015) Arthroscopic Surgery for Degenerative Knee: Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms. *BMJ*, **350**, h2747. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2747>
- [12] Shan, L., Shan, B., Suzuki, A., *et al.* (2015) Intermediate and Long-Term Quality of Life after Total Knee Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **97**, 156-168. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00372>
- [13] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 1291-1314. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424
- [14] Wluka, A.E., Lombard, C.B. and Cicuttini, F.M. (2013) Tackling Obesity in Knee Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, **9**, 225-235. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.224>
- [15] Kan, H.S., Chan, P.K., Chiu, K.Y., *et al.* (2019) Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis. *Hong Kong Medical Journal*, **25**, 127-133. <https://doi.org/10.12809/hkmj187600>
- [16] Vincent, H.K., Heywood, K., Connelly, J., *et al.* (2012) Obesity and Weight Loss in the Treatment and Prevention of Osteoarthritis. *Physical Medicine and Rehabilitation*, **4**, S59-S67. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.01.005>
- [17] Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A.R., *et al.* (2015) Exercise for Osteoarthritis of the Knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1. Article ID: CD004376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004376.pub3>
- [18] 周谋望, 岳寿伟, 何成奇, 等. 《骨关节炎的康复治疗》专家共识[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(12): 951-953.
- [19] Wang, C., Schmid, C.H., Iversen, M.D., *et al.* (2016) Comparative Effectiveness of Tai Chi Versus Physical Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **165**, 77-86. <https://doi.org/10.7326/M15-2143>
- [20] Dunlop, D.D., Song, J., Semanik, P.A., *et al.* (2011) Objective Physical Activity Measurement in the Osteoarthritis Initiative: Are Guidelines Being Met? *Arthritis & Rheumatism*, **63**, 3372-3382. <https://doi.org/10.1002/art.30562>
- [21] Hall, M., Castelein, B., Wittoek, R., Calders, P. and Van Ginckel, A. (2019) Diet-Induced Weight Loss Alone or Combined with Exercise in Overweight or Obese People with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **48**, 765-777. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.06.005>
- [22] Schnitzer, T.J., Tesser, J.R.P., Cooper, K.M. and Altman, R.D. (2009) A 4-Week Randomized Study of Acetaminophen Extended-Release vs Rofecoxib in Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **17**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.05.018>
- [23] Sengupta, K., Alluri, K.V., Satish, A.R., Mishra, S., Golakoti, T., VS Sarma, K., Dey, D. and Raychaudhuri, S.P (2008) A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Study of the Efficacy and Safety of 5-Loxin[®] for Treatment of Os-

- teoarthritis of the Knee. *Arthritis Research & Therapy*, **10**, Article No. R85. <https://doi.org/10.1186/ar2461>
- [24] Shep, D., Khanwelkar, C., Gade, P. and Karad, S. (2019) Safety and Efficacy of Curcumin versus dicloFenac in Knee Osteoarthritis: A Randomized Open-Label Parallel-Arm Study. *Trials*, **20**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3327-2>
- [25] Hochberg, M.C., Carrino, J.A., Schnitzer, T.J., *et al.* (2021) Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneous Tanezumab versus Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Hip or Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 1167-1177. <https://doi.org/10.1002/art.41674>
- [26] Brun, P., Zavan, B., Vindigni, V., Schiavinato, A., Pozzuoli, A., Iacobellis, C. and Abatangelo, G. (2012) *In Vitro* Response of Osteoarthritic Chondrocytes and Fibroblast - Like Synoviocytes to a 500-730 kDa Hyaluronan Amide Derivative. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, **100**, 2073-2081. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32771>
- [27] Nelson, A.E., Allen, K.D., Golightly, Y.M., Goode, A.P. and Jordan, J.M. (2014) A Systematic Review of Recommendations and Guidelines for the Management of Osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the US Bone and Joint Initiative. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **43**, 701-712. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.012>
- [28] Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., *et al.* (2022) Viscosupplementation for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*, **378**, e069722. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-069722>
- [29] Coutinho, A.E. and Chapman, K.E. (2011) The Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Effects of Glucocorticoids, Recent Developments and Mechanistic Insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **335**, 2-13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
- [30] Banuelos, J., Shin, S., Cao, Y., *et al.* (2016) BCL-2 Protects Human and Mouse Th17 Cells from Glucocorticoid-Induced Apoptosis. *Allergy*, **71**, 640-650. <https://doi.org/10.1111/all.12840>
- [31] McAlindon, T.E., LaValley, M.P., Harvey, W.F., *et al.* (2017) Effect of Intra-Articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **317**, 1967-1975. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.5283>
- [32] Xing, D., Yang, Y., Ma, X., Ma, J., Ma, B. and Chen, Y. (2014) Dose Intraarticular Steroid Injection Increase the Rate of Infection in Subsequent Arthroplasty: Grading the Evidence through a Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **9**, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13018-014-0107-2>
- [33] Bannuru, R.R., Natov, N.S., Obadan, I.E., *et al.* (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>
- [34] Dhillon, M.S., Patel, S. and Bansal, T. (2019) Improvising PRP for Use in Osteoarthritis Knee-Upcoming Trends and Futuristic View. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, **10**, 32-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.10.005>
- [35] Bennell, K.L., Paterson, K.L., Metcalf, B.R., *et al.* (2021) Effect of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection on Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients with Knee Osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **326**, 2021-2030. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415>
- [36] Belk, J.W., Kraeutler, M.J., Houck, D.A., *et al.* (2021) Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*, **49**, 249-260. <https://doi.org/10.1177/0363546520909397>
- [37] Coulson-Thomas, V.J., Coulson-Thomas, Y.M., Gesteira, T.F. and Kao, W.W.-Y. (2016) Extrinsic and Intrinsic Mechanisms by which Mesenchymal Stem Cells Suppress the Immune System. *The Ocular Surface*, **14**, 121-134. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.11.004>
- [38] Miki, T. (2018) Stem Cell Characteristics and the Therapeutic Potential of Amniotic Epithelial Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, **80**, e13003. <https://doi.org/10.1111/aji.13003>
- [39] Friedenstein, A.J., Chailakhyan, R.K. and Gerasimov, U.V. (1987) Bone Marrow Osteogenic Stem Cells: *In Vitro* Cultivation and Transplantation in Diffusion Chambers. *Cell Proliferation*, **20**, 263-272. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x>
- [40] Grässel, S. and Lorenz, J. (2014) Tissue-Engineering Strategies to Repair Chondral and Osteochondral Tissue in Osteoarthritis: Use of Mesenchymal Stem Cells. *Current Rheumatology Reports*, **16**, Article No. 452. <https://doi.org/10.1007/s11926-014-0452-5>
- [41] Contentin, R., Demoor, M., Concari, M., *et al.* (2020) Comparison of the Chondrogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow and Umbilical Cord Blood Intended for Cartilage Tissue Engineering. *Stem Cell Reviews and Reports*, **16**, 126-143. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09914-2>
- [42] Matas, J., Orrego, M., Amenabar, D., *et al.* (2019) Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) for

Knee Osteoarthritis: Repeated MSC Dosing Is Superior to a Single MSC Dose and to Hyaluronic Acid in a Controlled Randomized Phase I/II Trial. *Stem Cells Translational Medicine*, **8**, 215-224. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0053>

- [43] Lamo-Espinosa, J.M., Mora, G., Blanco, J.F., *et al.* (2016) Intra-Articular Injection of Two Different Doses of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial (Phase I/II). *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0998-2>