

富血小板血浆联合透明质酸钠对兔膝关节软骨的影响

秦星星¹ 吴剑¹ 庞李贺¹ 黄亚辉^{1△} 房小凤^{1△}

[摘要] **目的:**探讨富血小板血浆+透明质酸钠对软骨细胞增殖的影响。**方法:**48 只新西兰大白兔随机分为空白组、富血小板血浆(Platelet Rich Plasma, PRP)组、透明质酸钠(Hyaluronic Acid, HA)组和富血小板血浆联合透明质酸钠(PRP+HA)组,每组 12 只。PRP 组、HA 组和 PRP+HA 组通过改良 Hulth 法复制兔左膝关节炎模型,空白组仅打开膝关节腔后缝合。改良 Hulth 法 6 周可建立标准的骨关节炎模型,PRP 组和 PRP+HA 组于造模后第 1 周取耳静脉血按 Aghaloo 法制备富血小板血浆,分别将 0.5 mL PRP 和 0.5 mL PRP+0.5 mL HA 行左膝关节腔注射,透明质酸钠组 0.5 mL HA 左膝关节腔注射,空白组注射等量生理盐水。1 周注射 1 次,连续注射 5 周后处死实验动物,取相应标本待检。分别对关节软骨行肉眼 Pelletier 评分,苏木精-伊红(HE)染色并进行 Mankin 评分,Masson 染色和甲苯胺蓝染色分别观测胶原纤维及蛋白多糖的变化,透射电镜观察软骨细胞形态变化,ELISA 检测关节液 II 型胶原羧基端肽(CTX-II)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)的表达情况。**结果:**PRP+HA 较单一 PRP 或 HA 对兔膝骨性关节炎有更好的治疗效果,可更好地改善 Pelletier 评分和 Mankin 评分,差异有统计学意义($P<0.05$);减少软骨组织中蛋白多糖及胶原纤维的降解,差异有统计学意义($P<0.05$);更好保护软骨细胞微观水平结构;减低关节液中 CTX-II 和 COMP 的浓度,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**富血小板血浆联合透明质酸钠对膝关节骨关节炎软骨病理损伤有一定的保护作用。

[关键词] 骨关节炎;富血小板血浆;透明质酸钠;关节软骨

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)08-0001-06

Efficacy of Platelet-Rich Plasma Combined with Hyaluronic Acid on Rabbit Knee Cartilage

QIN Xingxing¹ WU Jian¹ PANG Lihe¹ HUANG Yahui^{1△} FANG Xiaofeng^{1△}

¹ Xianning Central Hospital, The First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei China.

Abstract Objective: To investigate the efficacy of platelet-rich plasma + hyaluronic acid on the proliferation of chondrocytes. **Methods:** 48 New Zealand white rabbits were randomly divided into control group, platelet rich plasma (PRP) group, hyaluronic acid (HA) group and platelet rich plasma combined with sodium hyaluronate (PRP+HA) group with 12 rabbits in each group. The left knee osteoarthritis model of rabbit was established by the modified Hulth method in the PRP group, HA group and PRP+HA group. In the control group, the knee joint cavity of rabbit was opened and then sutured only. The standard osteoarthritis model can be established by the modified Hulth method for 6 weeks. In the PRP and PRP+HA group, the ear vein blood was collected in the first week after modeling to prepare platelet-rich plasma ac-

cording to the Aghaloo method. 0.5 mL PRP and 0.5 mL PRP+HA was injected into the left knee joint cavity of rabbit respectively; and the control group was injected with the same volume of normal saline. The animals were injected once a week, and the experimental animals were sacrificed after continuous injection for 5 weeks, and the corresponding specimens were taken for examination. The articular cartilage was subjected to Pelletier scores under the naked eye, HE staining and Mankin scores, Masson staining and toluidine blue staining were used to observe the changes of collagen

基金项目:湖北省卫计委资助项目(WJ2019M094)

咸宁市重点资助项目(XY2018Z53)

咸宁市中心医院重点项目

¹ 咸宁市中心医院,湖北科技学院第一附属医院
(湖北 咸宁,437100)

[△]通信作者 E-mail:124814778@qq.com(黄亚辉)
23539726@qq.com(房小凤)

并列第一作者:秦星星,吴剑

fibers and proteoglycans, and the morphological changes of chondrocytes was observed by transmission electron microscope. The expression levels of CTX-II and COMP in articular fluid were detected by ELASA. **Results:** Compared with single PRP or HA, PRP+HA had a better therapeutic efficacy on rabbit knee osteoarthritis, and could improve Pelletier scores and Mankin scores ($P<0.05$); reduce the proteoglycan and collagen fibers in cartilage tissue ($P<0.05$); better protection of the microscopic level structure of chondrocytes; the concentrations of CTX-II and COMP in articular fluid were decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid has a certain protective efficacy on cartilage pathological damage in knee osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis; platelet-rich plasma; hyaluronic acid; articular cartilage

膝骨关节炎(Osteoarthritis, OA)^[1-3]是一种退行性关节疾病,表现为膝关节疼痛、活动受限,软骨细胞损伤和软骨基质的降解是膝骨关节炎的主要病理改变。富血小板血浆(Platelet Rich Plasma, PRP)含丰富的细胞因子,笔者前期的实验研究发现 PRP 有减轻膝骨关节炎软骨病理损伤的作用。透明质酸钠(Hyaluronic Acid, HA)被膝骨关节炎防治指南推荐为改善症状的药物之一,但目前尚没有 PRP 联合 HA 治疗膝骨关节炎的报道。本研究的目的是探讨 PRP 联合 HA 对兔膝骨关节炎软骨损伤的修复作用,为临床应用提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 动物及分组

3~4 个月龄新西兰大白兔 48 只(武汉市万千佳禾实验动物养殖有限公司,合格证号为 0001647),体重为 2.0~3.0 kg,雄雌各半。随机将 48 只新西兰大白兔分为空白组、PRP 组、HA 组和 PRP+HA 组,每组 12 只。按 10 mg/kg 苯巴比妥麻醉后,PRP 组、HA 组和 PRP+HA 组通过改良 Hulth 法^[4]复制兔左膝骨关节炎模型,即做左膝前内侧切口,长约 3 cm,依次切开皮肤、皮下及深筋膜,打开关节囊,观察关节腔无原发病变和软骨损伤后切断前、后交叉韧带和内侧副韧带,沿关节囊边缘完全切除内侧半月板,彻底止血,无菌生理盐水冲洗关节腔,检查膝关节稳定性丧失后逐层缝合,无菌纱布包扎,不固定关节;对照组仅打开膝关节腔后缝合。术后每天 4×10^5 U/kg 青霉素肌注,连续 7 d 预防感染,隔天换药。根据关节超负荷疲劳活动易提前出现膝骨关节炎的发病特点^[5],手术后 1 周,每天驱赶动物强迫其活动 30 min,可重复典型的膝骨关节炎模型^[6]。术后第 1 周开始,PRP 组、HA 组和 PRP+HA 组分别将 0.5 mL PRP、0.5 mL HA 和 0.5 mL PRP+0.5 mL HA 行左膝关节腔注射;空白组注射等量生理盐水。连续给药 6 周。

1.2 PRP 的制备

按无菌原则使用 10 mL 带 18 号针头无菌注射器抽取 1 mL 10%枸橼酸钠润管,穿刺新西兰大白兔耳缘静脉血液至 10 mL。用 15 mL 离心管将静脉血离

心,按 Aghaloo 法制备 PRP^[7],即第 1 次离心 215g, 10 min,取离心后白膜层以上血浆置于另一 5 mL 离心管,进行第 2 次离心,条件为 863g, 10 min,收集离心管中上清液,移至另一 5 mL 离心管中,剩余 0.8 mL 吹打均匀即得 PRP($(1\ 958.33 \pm 316.41) \times 10^9$ /L)。

1.3 样本获取及指标检测

1.3.1 关节液 II 型胶原羧基端肽(CTX-II)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)检测 实验动物左膝关节脱毛,常规消毒,将 1 mL 无菌生理盐水注入关节腔并充分屈伸关节,反复冲洗后抽出,分装于 2 mL 离心管中, 9×10^4 g 离心 15 min,按 ELASA 检测试剂盒检测方法检测关节液中 CTX-II 和 COMP 的表达情况。并对 CTX-II 和 COMP 含量进行相关性分析。

1.3.2 Pelletier 评分^[5]和 Mankin 评分^[6] 做左膝关节前内侧切口,依次逐层切开打开关节腔,翻转髌骨,肉眼观察关节软骨行 Pelletier 评分做好记录。再取股骨内髌全层关节软骨,置于 10%甲醛溶液中固定,梯度酒精脱水、脱钙,包埋,切片。常规 HE 染色,光镜下对软骨进行观察并行 Mankin 评分。

1.3.3 Mason 染色及甲苯胺蓝染色 将取下股骨内髌全层关节软骨固定于 10%甲醛溶液中,梯度脱水、脱钙,石蜡包埋,切片,按 Mason 染色及甲苯胺蓝染色方法对软骨进行染色。Mason 染色中以胶原纤维被染成蓝色为参照,甲苯胺蓝染色中蛋白多糖被染成深蓝色为对照。Leica Qwin V3 图像分析软件对软骨中胶原纤维和蛋白多糖相对含量进行分析。每个关节软骨随机选取 5 张切片,以每张切片的空白进行校正,随机选取每张切片的 5 个高倍镜视野($\times 40$),测每个高倍视野下的平均积分光密度并计算平均值。

1.3.4 免疫组织化学检测软骨中 II 型胶原含量 将取下股骨内髌全层关节软骨固定于 10%甲醛溶液中,梯度脱水、脱钙,石蜡包埋,切片。梯度酒精脱水,滴 0.3% H_2O_2 3 滴室温下静置 10 min,中性 PBS 缓冲液洗涤 3 次,加 5%牛正常血清 1 滴静置 10 min,去除血清,加 1 滴 1:200 羊抗兔血清,4℃冷藏过夜,中性 PBS 缓冲液洗涤 3 次,加生物素化兔抗羊 IgG,37℃孵育 30 min,中性 PBS 缓冲液漂洗 3 次,加 1 滴辣根

过氧化物酶标记的链卵白素工作液,洗 3 次,加 DAB 显色剂 1 滴,洗涤干净,苏木精复染,中性树胶封片。Ⅱ型胶原被染成棕黄色颗粒。Leica Qwin V3 图像分析软件对软骨中Ⅱ型胶原相对含量进行分析。每个关节软骨随机选取 5 张切片,以每张切片的空白进行校正,随机选取每张切片的 5 个高倍镜视野($\times 40$),测定每张切片阳性反应平均积分光密度、Ⅱ型胶原阳性反应面积与所有胶原面积比值(阳性面积率)。

1.3.5 软骨细胞电镜观察 将取下的股骨内髌全层软骨修成 $0.2\text{ cm}\times 0.3\text{ cm}\times 0.3\text{ cm}$ 大小,缓冲液洗净——3%戊二醛固定——缓冲液冲洗 3 遍——锇酸固定——梯度脱水——环氧树脂包埋,按软骨纵向超薄切片,透射电镜观察。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.5 软件分析系统进行统计检验,计量资料结果用 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,采用单因素方差分析和

两两比较 q 检验,相关性采用 Spearman 检验。

2 结果

2.1 关节液Ⅱ型胶原羧基端肽、软骨寡聚基质蛋白含量及相关性

关节液Ⅱ型胶原羧基端肽(CTX-Ⅱ)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)含量及相关性见表 1 及图 1。

表 1 各组关节液 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	CTX-Ⅱ	COMP
空白组	21.42±2.03	4.73±1.54
PRP 组	65.45±3.66	13.88±1.48
HA 组	85.34±1.63	17.56±2.45
PRP+HA 组	46.43±2.69	9.78±1.33

注:与空白组比较,PRP 组、HA 组及 PRP+HA 组 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量升高, $P<0.05$;与 PRP 组和 HA 组比较,PRP+HA 组 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量降低, $P<0.05$ 。

图 1(a)为各组关节液Ⅱ型胶原羧基端肽及软骨寡聚基质蛋白含量情况,与空白组比较,PRP 组、HA

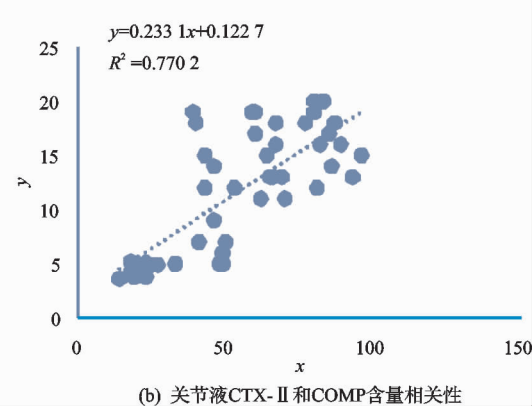
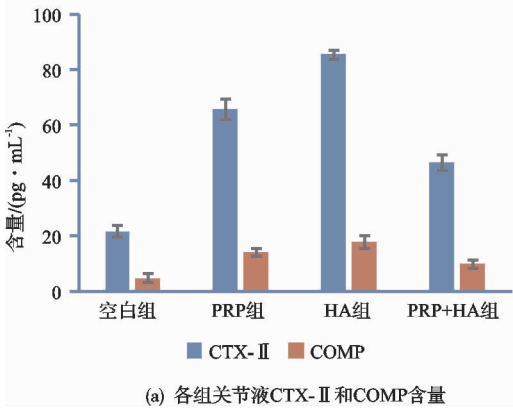


图 1 各组关节液 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量及相关性

组及 PRP+HA 组 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量升高, $P<0.05$;与 PRP 组和 HA 组比较,PRP+HA 组 CTX-Ⅱ 和 COMP 含量降低, $P<0.05$ 。图 1(b)为关节液Ⅱ型胶原羧基端肽含量与软骨寡聚基质蛋白含量相关性,关节液Ⅱ型胶原羧基端肽含量与软骨寡聚基质蛋白含量高度相关($r^2=0.7702$, $P<0.001$)。

2.2 关节软骨 Pelletier 评分和 Mankin 评分

关节软骨 Pelletier 评分和 Mankin 评分见表 2 及图 2。

表 2 各组关节软骨 Pelletier 评分和 Mankin 评分($\bar{x}\pm s$,分)

组别	Pelletier 评分	Mankin 评分
空白组	1.37±0.31	48.26±11.03
PRP 组	6.34±1.08	618.38±79.29
HA 组	8.67±1.22	985.54±112.68
PRP+HA 组	3.68±0.97	316.72±76.37

注:与空白组比较,PRP 组、HA 组及 PRP+HA 组 Pelletier 评分和 Mankin 评分升高, $P<0.05$;与 PRP 组和 HA 组比较,PRP+HA 组 Pelletier 评分和 Mankin 评分降低, $P<0.05$ 。

2.3 关节软骨胶原纤维和蛋白多糖表达情况

关节软骨胶原纤维和蛋白多糖表达情况见表 3 及图 3。

表 3 各组关节软骨胶原纤维和蛋白多糖表达情况($\bar{x}\pm s$,%)

组别	胶原纤维含量	蛋白多糖含量
空白组	0.327±0.030	0.287±0.023
PRP 组	0.150±0.019	0.197±0.044
HA 组	0.082±0.018	0.176±0.012
PRP+HA 组	0.203±0.037	0.209±0.034

注:与空白组比较,PRP 组、HA 组及 PRP+HA 组软骨胶原纤维和蛋白多糖降低, $P<0.05$;与 PRP 组和 HA 组比较,PRP+HA 组软骨胶原纤维和蛋白多糖升高, $P<0.05$ 。

2.4 关节软骨中Ⅱ型胶原含量

关节软骨中Ⅱ型胶原含量见表 4 及图 4。

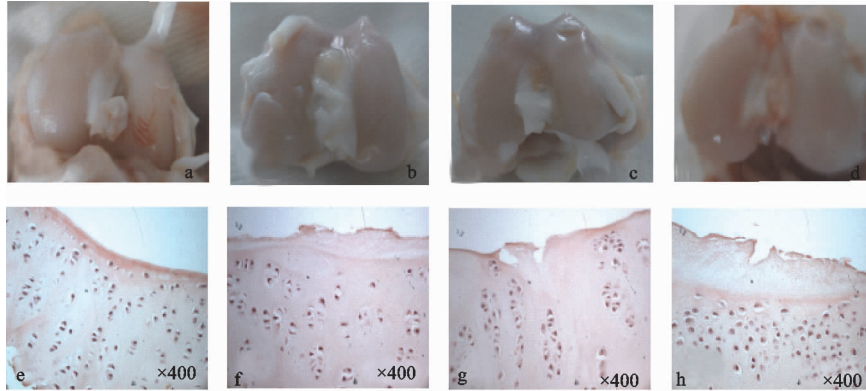
2.5 软骨细胞电镜观察

空白组软骨细胞膜完整,表面微绒毛丰富,核膜完整,细胞器丰富,粗面内质网存留于胞浆,基质无明显裸露,胶原纤维排列规整,蛋白多糖丰富(图 5a);PRP 组软骨细胞胞膜较完整,细胞器丰富,部分区域细胞表

表 4 各组关节软骨Ⅱ型胶原含量情况($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	阳性面积率	平均积分光密度
对照组	89.534 \pm 0.712	0.547 \pm 0.027
PRP组	39.135 \pm 2.716	0.196 \pm 0.012
HA组	27.417 \pm 2.071	0.154 \pm 0.036
PRP+HA组	59.820 \pm 4.120	0.287 \pm 0.023

注:与空白组比较,PRP组、HA组及PRP+HA组软骨Ⅱ型胶原含量降低, $P<0.05$;与PRP组和HA组比较,PRP+HA组软骨Ⅱ型胶原含量升高, $P<0.05$ 。



(a)(e) 空白组; (b)(f) PRP组; (c)(g) HA组; (d)(h) PRP+HA组; (k) 各组Pelletier和Mankin评分, 与空白组比较, PRP组、HA组及PRP+HA组 Pelletier评分和Mankin评分升高, $P<0.05$; 与PRP组和HA组比较, PRP+HA组 Pelletier评分和Mankin评分降低, $P<0.05$

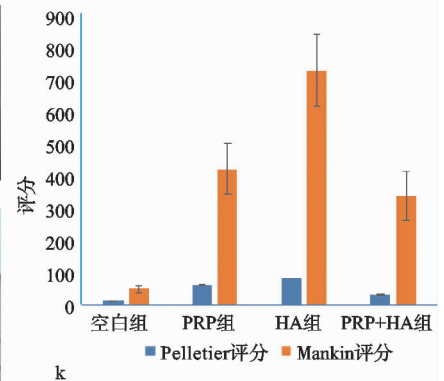
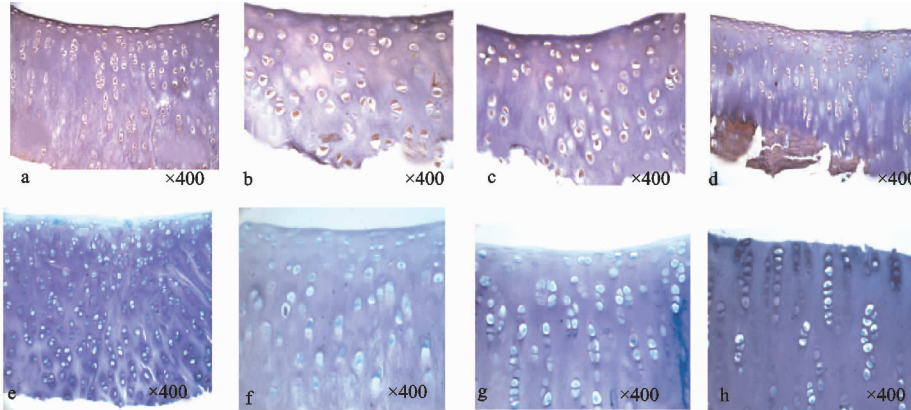


图 2 各组膝关节股骨髁的大体及镜下观



(a)(e) 空白组; (b)(f) PRP组; (c)(g) HA组; (d)(h) PRP+HA组; (k) 各组关节软骨胶原纤维和蛋白多糖表达, 与空白组比较, PRP组、HA组及PRP+HA组软骨胶原纤维和蛋白多糖降低, $P<0.05$; 与PRP组和HA组比较, PRP+HA组软骨胶原纤维和蛋白多糖升高, $P<0.05$

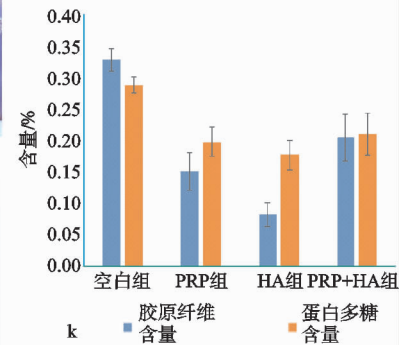
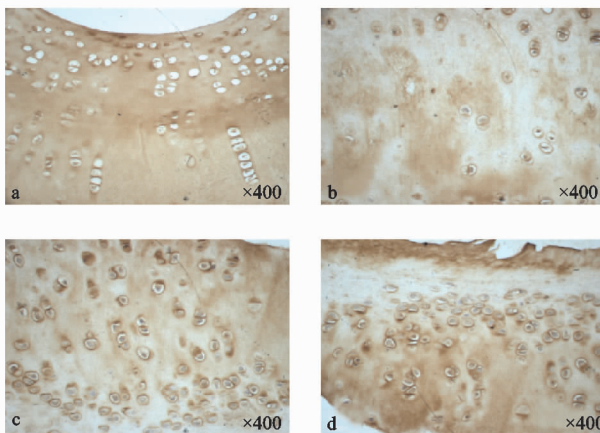


图 3 各组关节软骨胶原纤维和蛋白多糖表达情况



(a) 空白组; (b) PRP组; (c) HA组; (d) PRP+HA组; (k) 各组关节软骨Ⅱ型胶原含量情况; 与空白组比较, PRP组、HA组及PRP+HA组软骨Ⅱ型胶原含量降低, $P<0.05$; 与PRP组和HA组比较, PRP+HA组软骨Ⅱ型胶原含量升高, $P<0.05$

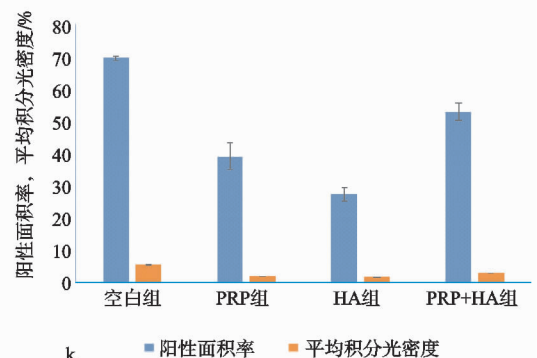
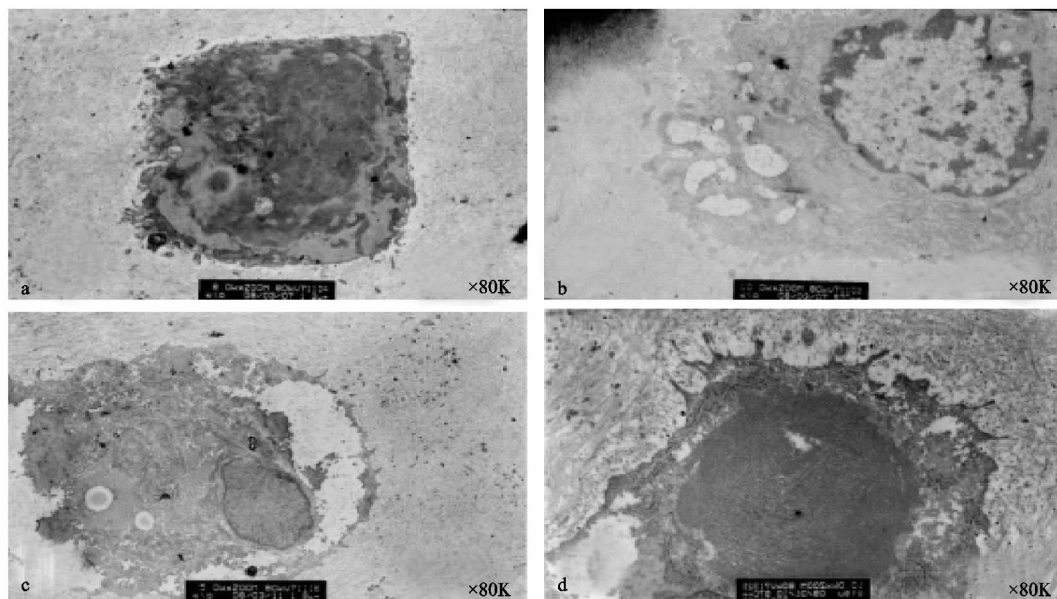


图 4 关节软骨中Ⅱ型胶原含量

圆形,线粒体完整,粗面内质网较丰富,软骨基质仅个别区域裸露,胶原纤维排列较规整,大量蛋白多糖存留

(图 5d)。

3 讨论



(a) 空白组; (b) PRP组; (c) HA组; (d) PRP+HA组

图 5 各组软骨细胞电镜观察

膝骨关节炎是运动系统较常见的慢性退行性疾病之一,慢性间隙性膝关节疼痛和活动受限是其主要临床症状^[1]。在骨关节炎的发生发展过程中有多种细胞因子和生物活性物质参与其间,导致软骨细胞的坏死或凋亡、软骨蛋白多糖和胶原纤维的降解,软骨细胞暴露于多种炎性细胞因子的环境中失去正常的生理活性,出现膝关节的肿胀,慢性滑膜炎,甚或骨赘形成,严重影响膝关节的功能^[2-3]。HA 广泛分布于细胞间质中,具抗炎活性和可降解性^[4],被骨关节炎防治指南推荐为改善症状的有效药物之一,但外源性 HA 只能在关节腔内存留数天,主要改善关节液的机械性能,其对骨关节炎的软骨损伤修复作用有限^[5]。PRP 对骨关节炎软骨有一定的修复作用^[6],然而还没有关于 PRP 联合 HA 治疗骨关节炎的报道,本研究显示与单纯应用 PRP 和 HA 组比较,PRP 联合 HA 组 Pelletier 评分和 Mankin 评分明显降低,差异有统计学意义,说明 PRP 和 HA 联合应用可减轻关节软骨损伤,可能是 HA 具有的抗炎活性短期内抑制关节腔的炎症反应,提供了 PRP 富含的活性细胞因子修复软骨细胞的条件。

关节软骨退变是膝骨关节炎的典型特征,关节软骨的过度降解释放出多种炎性细胞因子,这些细胞因子反过来又对软骨细胞进行分解破坏,形成恶性循环,如这个循环不被干预则表现为骨关节炎的持续状态,表现为关节滑膜炎并纤维化、骨髓水肿、软骨下骨硬化、骨赘形成等一系列退行性病变^[7-8]。目前公认软骨的分解代谢异常是骨关节炎的始动因素。关节腔中的

HA 能与软骨细胞上其介导的运动性受体结合,促软骨细胞的分化和迁移、调节软骨细胞对一系列生长因子的反应性,间接调控软骨基质^[9-10]。Ⅱ型胶原羧基端和软骨寡聚基质蛋白是软骨细胞和软骨基质破坏时释放的代谢产物,这些在关节腔聚集的代谢产物可诱发炎症细胞因子的释放和基质降解酶的产生而引起软骨的进行性损伤^[11-12]。本研究发现单用 PRP 或 HA 可减少Ⅱ型胶原羧基端和软骨寡聚基质蛋白在关节腔的含量。但联合应用 PRP+HA 时能更多减少关节腔中Ⅱ型胶原羧基端和软骨寡聚基质蛋白的含量,差异有统计学意义。在对关节腔中Ⅱ型胶原羧基端和软骨寡聚基质蛋白含量的相关性分析发现其具有明显的相关性,说明关节软骨的主要代谢产物Ⅱ型胶原羧基端和软骨寡聚基质蛋白在软骨细胞破坏崩解时同时释放入关节腔,对监测软骨细胞的破坏程度有一定的作用。

已有大量临床及基础研究文献证实 HA 应用于治疗骨关节炎的有效性^[13-14],刘俊阳等^[15]对 33 例膝关节炎患者行关节镜清理后关节腔注射 HA 可以明显缓解疼痛,减少关节腔积液和髌骨的摩擦感,功能较术前明显改善。在基础研究方面已有学者报道 HA 可以调控关节软骨细胞凋亡,在增加软骨细胞增殖的同时减少软骨细胞凋亡^[16]。研究证实 HA 可与关节腔中 CD44 结合,通过某一信号转导通路抑制炎症刺激因子 IL-1 β 和多种基质金属蛋白酶的表达,从而降低减少关节软骨内分解代谢酶的含量和活性,起到保护关节软骨的作用^[17]。PRP 含有多种生物合成所需的细胞生长因子,这些生长因子集体作用于关节

软骨可延缓骨关节炎的进展^[18],尤其在改善软骨基质和保护软骨细胞方面显示出了较好的作用。本研究在复制成功的骨关节炎动物模型上行关节腔局部注射 PRP+HA, 观察发现 PRP 和 HA 的联合应用较单用 PRP 或 HA 的疗效更好, 可以明显减少关节软骨基质中蛋白多糖和特定胶原纤维的降解, 电子透视镜观察也发现联合应用 PRP+HA 软骨细胞膜无明显破坏, 细胞器丰富, 细胞表面突起多存在, 胞质染色较均匀, 细胞核形态接近正常, 较单用 PRP 或 HA 对软骨细胞的保护作用更好。因此 PRP 和 HA 的联合应用可以更好的修复软骨并延缓 KOA 的进展, 这种协同作用主要改变炎症细胞因子在通过特定介质进行软骨细胞变性过程中的作用, 从而促进软骨再生并抑制炎症反应。临床上单独应用 PRP 和 HA 已证实有较好的有效性和安全性, 本研究显示在动物体内联合应用 PRP 和 HA 更多减轻软骨细胞和软骨基质的损伤, 这为临床联合应用 PRP 和 HA 治疗骨关节炎提供了理论基础。

参考文献

- [1] SHARMA L. Osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 51-59.
- [2] PRIMORAC D, MOLNAR V, ROD E, et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(8): 854.
- [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] ABATANGELO G, VINDIGNI V, AVRUSCIO G, et al. Hyaluronic acid; redefining its role[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1743.
- [5] 杨俊龙, 王艳娉, 张源, 等. 透明质酸治疗膝骨关节炎相关机制的研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(6): 451-454.
- [6] 吴开泽, 陈献聪, 康禹, 等. 富血小板血浆在膝关节骨关节炎治疗中的应用[J]. *国际骨科学杂志*, 2015, 36(6): 414-418.
- [7] VAN DEN BOSCH M. Osteoarthritis year in review 2020: biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(2): 143-150.
- [8] DEVEZA L A, MELO L, YAMATO T P, et al. Knee

- osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): 1926-1941.
- [9] SACITHARAN P K. Ageing and osteoarthritis[J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 123-159.
- [10] BAYER I S. Hyaluronic acid and controlled release: a review[J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2649.
- [11] WANG P, SONG J, QIAN D. CTX-II and YKL-40 in early diagnosis and treatment evaluation of osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 423-431.
- [12] DAGHESTANI H N, KRAUS V B. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11): 1890-1896.
- [13] COOPER C, RANNOU F, RICHETTE P, et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(9): 1287-1296.
- [14] ABATE M, VANNI D, PANTALONE A, et al. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(2): 199-202.
- [15] 刘俊阳, 张卓, 马连君, 等. 关节镜术后玻璃酸钠关节内注射治疗半月板损伤伴骨关节炎的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(23): 5327-5328.
- [16] MAHEU E, BANNURU R R, HERRERO-BEAUMONT G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: results of an extensive critical literature review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(4): 563-572.
- [17] 袁宇豪, 刘擎, 张方杰, 等. 骨桥蛋白-CD44 配体受体反应对人膝骨关节炎软骨细胞透明质酸表达的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(9): 1015-1023.
- [18] CHIAVARAS M M, JACOBSON J A, CARLOS R, et al. Impact of platelet rich plasma over alternative therapies in patients with lateral Epicondylitis (IMPROVE): protocol for a multicenter randomized controlled study: a multicenter, randomized trial comparing autologous platelet-rich plasma, autologous whole blood, dry needle tendon fenestration, and physical therapy exercises alone on pain and quality of life in patients with lateral epicondylitis[J]. *Acad Radiol*, 2014, 21(9): 1144-1155.

(收稿日期: 2022-02-07)