doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.05.010

高选择性神经射频消融联合富血小板血浆治疗 中重度膝骨关节炎的疗效分析

王丽娜 ¹ 彭 欣 ¹ 董珉光 ¹ 李 航 ² 高 翔 ² 孙婧璇 ¹ 陈軻鑫 ¹ 陈建平 ^{2 \triangle} (¹ 山西医科大学麻醉学院,太原 030001; ² 山西医科大学第三医院 (山西白求恩医院 山西医学科学院) 疼痛科,太原 030032)

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种 病因不明、病情进行性发展的慢性退行性疾病, 多表现为关节疼痛、僵硬,严重者可致残疾。流 行病学调查显示, 我国症状性 KOA 的总体患病率 为14.6%,40岁以后呈线性增长,女性多见[1]。早 期 KOA 病人的治疗多注重缓解局部疼痛,未改变 关节腔内的疾病恶化因素, 当进展至中重度时传统 的治疗方法收益较少且不良反应多见; 而全膝关节 置换术 (total knee arthroplasty, TKA) 常是临床治疗 的最后一步, 但仍有部分病人并不具备手术条件。 因而对于中重度 KOA 病人的治疗方案仍需要进一 步探索。目前有研究表明关节腔注射富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 与三氧疗效显著、安全性 高[2,3],可改变关节腔内的病理状态,多在轻中度 病人保守治疗无效时作为首选: 高选择性外周神经 射频消融术治疗中重度病人疗效确切[4],然而当单 独使用射频或关节腔注射时仍有部分病人由于关 节退变或关节腔内损伤严重而难以获得满意的疗 效,两者联合使用可延长疗效维持时间,延迟关节 退行性变,提高病人生活质量。目前射频消融联合 关节腔注射治疗 KOA 的研究报道较少,尚未有研 究提出两者联合使用的最佳方案。本研究旨在通过 回顾性分析高选择性外周神经射频消融分别联合 关节腔注射 PRP 与三氧治疗 KOA 的疗效,通过两 者疗效比较为中重度 KOA 病人的治疗方案提供新 思路。

方 法

1. 一般资料

本研究通过山西医科大学第三医院伦理委员会 审核(伦理批号 YXLL-2023-104),回顾性分析山 西医科大学第三医院疼痛科自 2020 年 4 月至 2022 年12月收治的70例 KOA 病人临床资料,根据治疗方法不同分为两组,其中行外周神经射频消融联合关节腔注射三氧组(A组)35例,外周神经射频消融联合关节腔注射PRP组(B组)35例。70例病人中有3例停用原有联系方式、2例不愿意参与本试验、2例在随访期内行其他治疗而剔除,其中A组3例,B组4例,最终A组纳入32例,B组31例。两组病人的一般资料比较差异无统计学意义(见表1)。

纳入标准:①符合中华医学会骨科学分会关节外科学组《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》KOA的诊断标准^[5];②常规口服药物治疗效果不佳或长期使用药物产生消化道等不良反应导致病人不能耐受;③ K-L 分级 II-III 级;④单侧患病;⑤病人积极配合完成随访。

排除标准: ①合并非 KOA 导致的膝关节功能 障碍或疼痛; ②合并严重精神障碍影响随访; ③有 膝关节手术史、严重创伤者; ④膝关节骨折、肿瘤、 结核、化脓、感染等; ⑤中途退出者。

2. 仪器与方法

(1) A 组为高选择性外周神经射频消融联合关节腔注射三氧:入院完善检查后第2天、第5天各进行1次关节腔三氧注射(使用 Medozon compact三氧治疗仪):病人取仰卧位,患膝屈曲90°,彩色多普勒超声探头于膝关节内(或外)膝眼显示关节间隙,消毒铺巾,持穿刺针垂直进针,遇落空感后,回抽无血,若有关节腔积液则先抽尽积液后注入10 ml 三氧(20 μg/ml),完毕拔出穿刺针,无菌敷料贴覆盖穿刺点,适当活动病人膝关节,使三氧充分分布于关节腔内。入院第8天行高选择性外周神经射频消融(通用电气医疗系统(中国)有限公司生产的超声及北京北琪医疗科技有限公司生产的R-2000B A1 射频控温热凝器):病人入治疗室,

2024疼痛5期内文00.indd 384

[△] 通信作者 陈建平 sxcjp2011@163.com

建立静脉通路, 行心电图、脉搏血氧饱和度及袖带 血压监测。病人取侧卧位,膝关节稍屈曲,首先根 据病人的疼痛部位使用彩色多普勒超声寻找支配该 区域的外周神经, 如疼痛位于膝关节内侧, 则选取 隐神经髌下支、股神经股内侧肌支关节支和股中间 肌支关节支, 若疼痛位于膝关节外侧, 则选取股神 经股外侧肌支关节支和股中间肌支关节支, 若疼痛 位于整个膝关节,则选取隐神经髌下支、股神经股 内侧肌支关节支、股中间肌支关节支和股外侧肌支 关节支[6]。以1%利多卡因进行局部麻醉,使用特 殊穿刺器套管针进行穿刺,股内侧肌支关节支:将 高频超声探头沿长轴放置于股骨内上髁,沿平面内 进针,显示针尖位于股骨内上髁与股骨干交界处; 股中间肌支关节支:将高频超声探头沿横轴放置于 髌上囊上部水平的股骨,沿平面内进针,显示针 尖位于股四头肌肌腱与髌上囊之间; 股外侧肌支 关节支:将高频超声探头放置于股骨外上髁和股 二头肌止点部位,沿平面内进针,显示针尖位于 股骨和股外侧肌之间; 隐神经髌下支: 将高频超 声探头沿长轴放置于股骨内侧髁,沿平面内进针, 显示针尖位于股骨内侧髁与内侧副韧带止点的中 点,调整针尖位置,连接射频控温热凝器,予以 感觉测试 (50 Hz, 0.1 V), 复制出原来疼痛区域, 予以运动测试 (2 Hz, 1 V),未诱发出膝关节周围肌 肉运动, 行神经射频热凝 50℃ (60 s)、60℃ (60 s)、 70°C (60 s)、80°C (60 s),射频过程中病人未诉不适, 完毕拔出穿刺针,按压止血,无菌敷料贴覆盖穿刺 点(见图1)。射频术后即行第3次关节腔三氧注 射治疗(方法同上)。

(2) B 组为高选择性外周神经射频消融联合关 节腔注射 PRP: 入院完善检查后于第2天行关节腔 注射 PRP (使用山东威高高分子医用材料有限公司 制备套装,制备的PRP 经送检证明所含血小板浓度 为全血的4~6倍):严格消毒后抽取病人静脉血 20 ml, 先后进行 2 次离心制备 PRP 共 5 ml, 制备 过程严格无菌操作。制备好后嘱病人仰卧位, 膝关 节90°屈曲,显露膝关节,彩色多普勒超声探头于 膝关节内(或外)膝眼定点显示关节间隙并做标记, 然后消毒铺无菌巾, 持穿刺针垂直进针, 遇落空感 后,回抽无血,若有关节腔积液则先抽尽积液后注 入 PRP 5 ml, 完毕拔出穿刺针, 无菌敷料贴覆盖穿 刺点,缓慢多次屈伸病人膝关节,使 PRP 充分分布 于关节腔内。入院第8天行高选择性外周神经射频 消融术(方法同上),射频术后即行第2次关节腔 PRP 注射治疗(方法同上)。



图1 膝骨关节炎病人行射频热凝手术

3. 观察指标

- (1) 采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 (0 为无痛,10 为剧烈疼痛) ,记录每例病人治疗前 (T_0) 、第 1 次关节腔注射治疗后 1 天 (T_1) 、射频术后 1 天 (T_2) 、1 个月 (T_3) 、3 个月 (T_4) 、6 个月 (T_5) 的疼痛评分来评估病人膝关节疼痛控制情况。
- (2) WOMAC 评分量表包括疼痛、僵硬和关节功能三方面。关节功能部分包括下楼梯,上楼梯,由坐着站起来,站立,向地面弯腰,在平坦的地面上行走,上下车,出门购物,穿袜子,从床上起来,脱袜子,躺在床上,进出浴缸,坐着的时候,坐到马桶上或从马桶上站起来,做繁重的家务,做轻松的家务等 17 个条目。采用李克特量表 (likert scale)评分法,用数字 $0\sim 4$ 表示症状的严重程度,数字越小程度越轻,共 68 分,分值越小症状越轻。记录每例病人治疗前 (T_0) 、第 1 次关节腔注射治疗后 1 天 (T_1) 、射频术后 1 天 (T_2) 、1 个月 (T_3) 、3 个月 (T_4) 、6 个月 (T_5) 的 WOMAC 评分评估病人的膝关节功能改善情况。
- (3) 记录每例病人治疗前 (T_0) 、射频术后 6 个月 (T_5) 时间点红外热成像图(杭州新瀚光电科技有限公司)患侧病变区域与健侧对称区域皮肤温度差值 (ΔT) 。
- (4) 记录治疗期间和治疗后发生的并发症和不良反应。

4. 统计学分析

数据采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm SD$) 表示,组间比较采用两独立样本的 t 检验,计数资料采用频数(百分比)进行描述,组间比较采用卡方检验;两组不同时间点 VAS 评分和 WOMAC 评分比较采用重复测量方差分析检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2024疼痛5期内文00.indd 385 2024/5/15 12:25:18

结 果

1. 两组一般资料比较

两组病人年龄、性别、病程、患病侧别及 K-L 分级比较差异无统计学意义(见表 1)。

2. 两组 VAS 评分比较

与治疗前 (T_0) 相比,A组 VAS评分在 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时均降低 (P < 0.05);B组 VAS评分在 T_1 时差异无统计学意义,在 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时均降低 (P < 0.05)。与A组相比,B组 VAS评分在 T_1 、 T_2 时高于A组 (P < 0.01), T_3 时两组差异无统计学意义, T_4 、 T_5 时低于A组 (P < 0.01)。表明在射频术后 1 个月两组疗效差异无统计学意义,在此之前的各时间点,A组疗效均优于B组,之后的各时间点 B组疗效稳定,而A组评分逐渐回升,疗效减退,但随访至 6 个月时仍优于治疗前(见图 2)。

3. 两组 WOMAC 评分比较

与治疗前 (T_0) 相比,A组 WOMAC 评分在 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时均降低 (P < 0.05);B组 WOMAC 评分在 T_1 时差异无统计学意义,在 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 时均降低 (P < 0.01)。与A组相比,B组 WOMAC 评分在 T_1 、 T_2 时高于A组 (P < 0.05), T_3 时两组差异无统计学意义, T_4 、 T_5 时低于A组 (P < 0.01)。

表明在射频术后1个月两组疗效差异无统计学意义,在此之前的各时间点,A组疗效均优于B组,之后的各时间点B组疗效稳定,而A组评分逐渐升高,疗效减退,但随访至6个月时仍优于治疗前(见图3)。

4. 两组红外热成像图患侧病变区域与健侧对称 区域皮肤温度差值 (Δ T) 比较

与治疗前 (T_0) 相比,两组病人在 T_5 时 Δ T 均减小 (P < 0.05)。与 A 组相比,B 组 Δ T 在 T_5 时低于 A 组 (P < 0.001)。表明两组均可以有效缓解 KOA 患处的炎症,而 B 组缓解更佳(见图 $4 \sim 6$)。

5. 两组不良反应及并发症比较

两组行关节腔注射治疗过程中均有不同程度的局部注射痛或憋涨感,其中A组2例,B组4例;射频治疗后均有不同程度的局部感觉异常,其中A组2例,B组1例;无关节血肿、感染、膝关节运动功能损伤等不良反应发生,两组不良反应及并发症比较差异无统计学意义(见表2)。

讨 论

膝骨关节炎 (KOA) 病人多数为长期重体力劳动的老年人,随着平均预期寿命的延长,KOA 所引起的疼痛和功能障碍造成严重的经济和社会负担。

表 1 两组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)

	>< 1110 DC (11 ===)				
组别	年龄(岁)	性别(男/女)	侧别(左/右)	病程 (年)	K-L 分级 (II/III)
A组(n=32)	63.9 ± 4.5	14/18	16/16	7.4 ± 2.1	15/17
B组(n=31)	63.4 ± 5.0	15/16	18/13	7.3 ± 2.3	17/14
t/\mathcal{X}^2	-0.45	0.14	0.41	-0.20	0.40
P	0.65	0.71	0.52	0.84	0.53

$$\vdash \bigcirc \neg A \text{ group } (n = 32) \qquad \vdash \blacktriangle \neg B \text{ group } (n = 31)$$

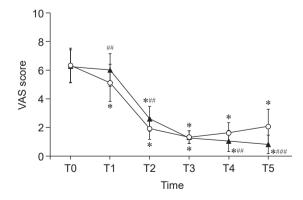


图 2 两组病人 VAS 评分比较 *P < 0.05,与 T0 相比; ***P < 0.01, *****P < 0.001,与 A 组相比



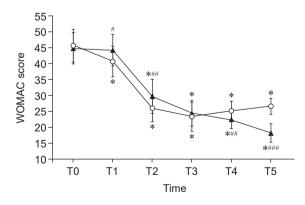


图 3 两组病人 WOMAC 评分比较 *P < 0.05, 与 T0 相比; *P < 0.05, *P < 0.01, **** P < 0.00, 与 A 组相比

2024疼痛5期内文00.indd 386 2024/5/15 12:25:19

中重度 KOA 病人常伴有活动范围缩小的剧烈疼痛,并随着时间的推移而加重,最终导致残疾,KOA 是一种常见的致残性疾病^[7]。膝关节软骨无血管神经分布,损伤后自我恢复能力极差,特别是中重度病人由于局部炎症、软骨磨损、骨赘增生、滑液分泌减少,以及老龄或增龄等因素,使得软骨自身修复速度远远小于磨损速度,导致软骨层逐渐变薄甚至缺损,引起病人疼痛不适^[8]。如果不能及时有效的治疗,可能会导致病人的关节功能障碍慢性残疾,因而消除关节腔内炎症、促进软骨细胞增殖或修复进而改善病人预后成为近年来治疗的重点。

本研究选定相关神经支后在超声引导下定位穿刺,通过射频控温热凝器的运动感觉刺激最终找到并靶向热凝目标神经,使神经组织变性而阻断膝关节疼痛信号的传导,抑制患处因疼痛而发生的病理生理变化,消除局部的炎症反应,达到迅速控制疼痛的目的。两组病人在射频术后1天 VAS 评分及WOMAC 评分下降幅度最大,充分说明其早期缓解疼痛、改善功能效果确切。单纯射频治疗后可能仍残余部分疼痛,并且由于未改变关节腔内的疾病环境,加上部分毁损后的神经再生,从而导致病人疼痛反复发作,功能受限^[9],而本研究中随访3个月、6个月时病人疼痛及功能评分仍低于治疗前,且联



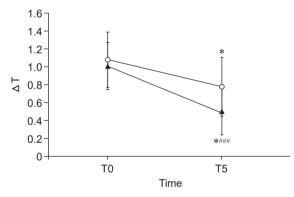


图 4 两组病人红外热成像图患侧与健侧皮肤温度差值
(△T)比较

*P<0.05,与 T0 相比; ###P<0.001,与 A 组相比

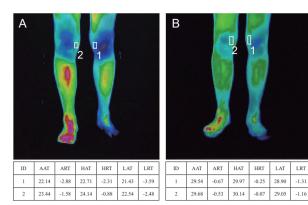


图 5 左侧膝骨关节炎病人红外热成像图

方框 1: 患侧膝关节测温区; 方框 2: 健侧膝关节测温区。

(A) 治疗前, 患侧与健侧皮肤温度差值 (△T) 为 1.30℃; (B) 治疗后, △T 为 0.14℃

AAT: 区域内平均绝对温度; ART: 平均相对温度; HAT: 最高绝对温度; HRT: 最高相对温度; LAT: 最低绝对温度; LRT: 最低相对温度; HRT=HAT-人体平均温度; LRT=LAT-人体平均温度

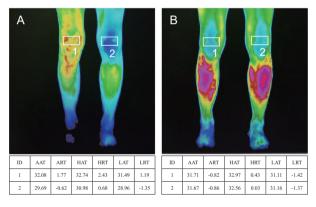


图 6 右侧膝骨关节炎病人红外热成像图

方框 1: 患侧膝关节测温区; 方框 2: 健侧膝关节测温区

(A) 治疗前, 患侧与健侧皮肤温度差值 ($^{\Delta}$ T) 为 2.39 $^{\circ}$ C; (B) 治疗后, $^{\Delta}$ T 为 0.04 $^{\circ}$ C

AAT: 区域内平均绝对温度; ART: 平均相对温度; HAT: 最高绝对温度; HRT: 最高相对温度; LAT: 最低绝对温度; LRT: 最低相对温度; HRT=HAT-人体平均温度; LRT=LAT-人体平均温度

表 2 两组病人不良反应发生率比较 (%)

组别	例数	注射痛	感觉异常	总计
A 组	32	2 (6.3%)	2 (6.3%)	4 (12.5%)
В组	31	4 (12.9%)	1 (3.2%)	5 (16.1%)
χ^2		0.82	0.32	0.17
P		0.37	0.57	0.68

 2024疼痛5期内文00.indd
 387

合 PRP 组评分优于三氧组,说明射频联合 PRP 治疗 KOA 中远期疗效优异且稳定,病人预后较好,但关节腔内注射 PRP 后关节内炎症的改变及组织的病理变化尚有待于进一步研究。

从本研究数据来看,A组病人VAS评分、 WOMAC 评分在第1次关节腔注射治疗后1天即下 降,分析其原因可能是 KOA 病人的疼痛感主要来 源于炎性因子, 三氧不仅能够通过其强氧化性抑制 炎症介质,减少前列腺素的合成,减少关节内氧化 应激,还能影响人的神经末梢,促使脑啡肽的分泌, 早期控制疼痛^[10]。A 组疼痛及功能评分在射频术后 3个月开始逐渐回升,可能是因为关节腔注射三氧 的时效性依赖于其强氧化抗炎作用而并非改善局部 组织结构, 随着溶解的三氧逐渐从滑膜中吸收或清 除,三氧的疗效逐渐消退[11]。Arias-Vázquez等[12] 的研究显示单纯三氧治疗后6个月与治疗前相比差异 无统计学意义,而本研究中6个月时A组疼痛及功能 评分仍低于治疗前, 考虑与联合射频治疗有关, 两者 协同作用使得疗效延迟消失。Gaballa等[13]研究显示 三氧在注射后第1个月与 PRP 相似,但在随访第3个 月,接受三氧治疗的病人 WOMAC 评分更高,这与 本研究结果相符,因而射频联合关节腔注射三氧治疗 控制疼痛迅速, 短期疗效突出但长期疗效欠佳。

与治疗前相比, B组病人行第1次关节腔注射 PRP 治疗后1天 VAS 评分、WOMAC 评分差异无 统计学意义,可能是因为 PRP 中的白细胞诱导核转 录因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号在与 成纤维细胞和成骨细胞的作用下有维持炎性反应的 作用,注射早期甚至加重机体的炎症反应,因而治 疗后 1 天时 A 组疼痛及功能评分优于 B 组。射频术 后1天至6个月期间的各随访时间点, B组疼痛及 功能评分均较治疗前下降,可能是射频热凝相关神 经阻断疼痛传导,同时 PRP 中的生长因子等发挥促 进成骨细胞趋化、增殖,抑制破骨细胞形成,促进 新生血管生成,形成软骨修复环境有关[14,15],一方 面减缓软骨分解代谢,另一方面抑制脂肪细胞因子 介导的炎症过程, 共同作用从而延缓关节退行性变。 此外, PRP 中的生长因子可在软骨表面形成一层润 滑薄膜,减轻病人活动时关节间的摩擦,阻断关节 局部病变的恶性循环,这可能是 PRP 远期疗效稳定 的主要原因。而乔长峰等[16]的研究指出三氧治疗 KOA 可能会增加病人关节液中基质金属蛋白酶 13 (matrix metro politanate 13, MMP-13) 的含量而导致 关节软骨损伤,故射频术后3个月、6个月PRP组 疗效均优于三氧组。Raeissadat 等[17] 研究发现单纯 行关节腔注射 PRP 治疗(2 次,间隔 3 周)的病人随访 6 个月时 VAS 评分平均值为 3.30,而本研究中PRP 组(2 次,间隔 1 周)平均值为 0.8,这可能是因为联合射频热凝,也可能与 PRP 的注射间隔、用量及制备方法等有关。进一步随访发现,关节腔注射 PRP 时个别病人有短暂的注射痛或憋涨感,专家共识指出 [18] 认为可能与操作者技巧和熟练程度有关,也有学者 [16] 认为是由于滑膜内压力升高或是 PRP 内含的多种抗炎因子刺激引起局部疼痛有关,多在 2~3 天后自行消退。

吴思等[19] 对大量 KOA 病人进行红外热成像检 查分析,发现病变越严重,双侧相同区域温差越大, 可用于客观的评价治疗效果。最近的1篇系统的文 献综述也强调了皮肤表面温度与关节炎症和退行性 疾病之间的相关性[20]。本研究中两组病人在治疗 前 ΔT 无显著性差异,射频术后6个月均降低,表 明两种治疗方案均可以减轻患侧病变区域的炎症反 应,而B组降低的幅度更大,原因可能是PRP的 有效成分包括血小板衍生生长因子等各类小分子物 质及蛋白[21],在联合射频热凝时发挥抑制炎症、促 进组织修复作用;另一方面 PRP 中含有丰富的血小 板和白细胞, 可通过激活细菌的自溶系统和吞噬病 原微生物协同发挥抗菌效应[22,23],有效防止关节腔 内感染的发生。然而关节腔注射三氧虽然可以短期 迅速控制疼痛,但由于其过早清除,作用消退较快, 尽管联合了射频治疗,炎症反应也不能完全清除。

本研究结果表明,射频热凝疗效显著,关节腔注射三氧可迅速控制疼痛,但疗效较早消退,而关节腔注射 PRP 临床起效缓慢,但远期疗效稳定,因此考虑三者联合治疗中重度 KOA 可能会获得更好的临床疗效,有待进一步的研究。本研究不足之处在于样本量较小,仅随访至射频术后 6 个月,尚需更大样本及更高质量的观察研究以明确其远期疗效。

综上所述,高选择性神经射频消融分别联合关节腔注射 PRP 或三氧治疗中重度 KOA 病人均可获得满意的疗效,但由于三氧组远期疗效减退,而射频联合 PRP 组中长期疼痛控制及功能改善疗效更佳,效果稳定,推荐临床优先使用。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参考文献

[1] Li D, Li S, Chen Q, et al. The prevalence of sympto-matic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in china: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7:304.

- [2] Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5492.
- [3] Oliviero A, Giordano L, Maffulli N. The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis[J]. Br Med Bull, 2019, 132(1):33-44.
- [4] Xiao L, Shu F, Xu C, et al. Highly selective peripheral nerve radio frequency ablation for the treatment of severe knee osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5):3973-3977.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志,2018,38(12):705-715
- [6] 李君,张挺杰,冯艺.超声引导下个体化膝关节感觉神经射频治疗膝关节疼痛[J].中国疼痛医学杂志, 2018,24(4):304-306.
- [7] 苗羽,林鹋,朱谦,等.多模式膝神经射频消融术对比膝关节注射治疗顽固性膝骨关节炎的临床疗效及安全性分析[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(12):923-933.
- [8] 章晓云,曾浩,孟林.膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2023,29(1):50-58.
- [9] 杨文荣,艾登斌,谢平,等.膝周痛点射频热凝治疗膝关节骨性关节炎疼痛的临床观察[J].中国疼痛医学杂志,2017,23(7):515-517,523.
- [10] 罗少勇,郑玉劲,吴庆德,等.不同浓度医用臭氧联合玻璃酸钠关节腔内注射治疗膝关节骨关节炎的效果[J].海南医学,2022,33(3):331-334.
- [11] de Sire A, Stagno D, Minetto MA, *et al*. Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee osteo-arthritis: a randomized single-blind extension study[J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2020, 33(3):347-354.
- [12] Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, *et al.* Short-term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: a meta-analysis[J]. PM R, 2019, 11(8):879-887.
- [13] Gaballa NM, Mohammed YA, Kamel LM, et al. Therapeutic efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma and ozone therapy in patients with

- primary knee osteoarthritis[J]. Egypt Rheumatol, 2019, 41(3):183-187.
- [14] Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Sports Med, 2021, 49(1):249-260
- [15] 杜薇,崔洪鹏,付本升,等.关节腔内及膝周痛点注射富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎[J].中国骨伤,2020,33(3):209-213.
- [16] 乔长峰,杨振玲,张学良. 臭氧联合玻璃酸钠对骨性关节炎患者关节液中 MMP-13 的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(8):572-575.
- [17] Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, et al. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2021, 22(1):134.
- [18] 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会.富血小板血浆在骨关节外科临床应用专家共识(2018年版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2018,12(5):596-600.
- [19] 吴思,邓书童,张红安.膝骨性关节炎红外热像表现及膝关节痛点分布规律分析 [J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(1):30-33.
- [20] Schiavon G, Capone G, Frize M, *et al.* Infrared thermography for the evaluation of inflammatory and degenerative joint diseases: a systematic review[J]. Cartilage, 2021, 13(2 suppl):1790S-1801S.
- [21] 国家卫生健康委能力建设与继续教育中心疼痛病诊疗专项能力培训项目专家组. 富血小板血浆在慢性肌肉骨骼疼痛疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43):3528-3533.
- [22] 杨薏帆,钟志芳,刘益鸣,等.富血小板血浆治疗神经病理性疼痛的应用进展[J].中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1):19-27.
- [23] 刘炎,何颖雨,刘磊,等.富血小板血浆的抑菌作用及其机制的研究进展[J].临床血液学杂志,2023,36(6):452-456.