

· 专家共识 ·

中国膝骨关节炎关节腔注射治疗专家共识
(2026版)中华医学会骨科学分会关节外科学组 王坤正¹ 史占军² 曲铁兵³

【摘要】 随着我国人口老龄化趋势的发展,膝骨关节炎(KOA)逐渐成为我国中老年人群致残、致畸的主要病因之一。膝关节腔注射治疗作为 KOA 分级治疗原则中的重要手段之一,对缓解 KOA 症状,推迟手术治疗时机等具有关键作用。然而,随着膝关节腔注射治疗技术和认知的发展,目前国内外对 KOA 关节腔内注射治疗的临床应用仍存在诸多争议。如何给予 KOA 患者精准、规范、有效的膝关节腔内注射治疗是临床亟待解决的问题。鉴于此,本共识专家组参考国际规范和国内外最新研究证据、指南及共识,并结合多领域专家意见,制订了本共识。本共识旨在为临床医生安全规范地使用膝关节腔内注射药物提供指导,以提高 KOA 分级治疗中膝关节腔内注射治疗的诊治水平。本共识共提出了 10 条推荐意见,涵盖了 KOA 膝关节腔注射治疗的适用人群、治疗目标、注射药物选择、用药策略以及对新型关节腔内注射制剂的探索应用等方面。共识强调, KOA 患者的膝关节腔内注射治疗需在充分的个体评估基础上,根据实际临床情况规范实施。

【关键词】 骨关节炎,膝; 注射,关节内; 共识

Chinese expert consensus on intra-articular injection therapy for knee osteoarthritis in China (2026 edition) Joint Surgery Group of the Orthopaedic Society of the Chinese Medical Association, Wang Kunzheng¹, Shi Zhanjun², Qu Tiebing³. ¹The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; ²Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ³Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Wang Kunzheng, Email: wkzh1955@163.com; Shi Zhanjun, Email: arthroplastysshi@outlook.com; Qu Tiebing, Email: tiebing2024@163.com

【Abstract】 With the aging population trend, knee osteoarthritis (KOA) has gradually become one of the leading causes of disability and deformity among middle-aged and elderly people in China. As a key component of the stepped care approach for KOA, intra-articular injection (IA) plays a critical role in alleviating mild KOA and delaying the need for surgical intervention. However, despite advancements in intra-articular injection techniques and understanding, there remain numerous controversies regarding its clinical application both domestically and internationally. How to provide precise, standardized, and effective intra-articular injection therapy for KOA patients is an urgent clinical issue to address. In light of this, the expert panel of this consensus referred to international standards, the latest research evidence, guidelines, and consensus documents from China and abroad, integrating opinions from multidisciplinary experts to develop this consensus. The consensus aims to guide clinicians in the safe and standardized use of intra-articular injections, thereby improving the diagnosis and treatment level of intra-articular injection therapy within KOA stepped care. The consensus puts

DOI: 10. 3877/ cma. j. issn. 1674-134X. 2026. 01. 001

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82302733)

作者单位: 710004 西安交通大学第二附属医院¹; 510515 广州, 南方医科大学南方医院²; 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院³

通信作者: 王坤正, Email: wkzh1955@163.com; 史占军, Email: arthroplastysshi@outlook.com; 曲铁兵, Email: tiebing2024@163.com



中华医学电子音像出版社
CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

forward 10 recommendations, covering aspects such as the target population for KOA intra-articular injection therapy, treatment goals, selection of injectable drugs, medication strategies, and the exploration and application of new intra-articular injection biological agents. The consensus emphasizes that intra-articular injection therapy for KOA patients should be based on comprehensive individual assessment and implemented properly according to actual clinical circumstances.

【Key words】 Osteoarthritis, knee; Injections, intra-articular; Consensus

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种慢性退行性疾病,特征为关节软骨退变、滑膜炎、伴随疼痛和活动受限。我国中老年人群中,KOA的发病率高达25%^[1],是主要致残原因之一。根据中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)的数据,从2011年至2018年,中国45岁以上成年人中症状性KOA的患病率从9.86%上升至19.5%,翻了一倍^[2]。同时,我国的膝关节置换手术量也从2011年的53 880例快速增长至2019年的374 833例,增长了5.9倍^[3]。尽管膝关节置换手术一般可以给患者带来良好的治疗效果,但是老年患者往往合并多种慢性疾病,这些合并症进一步增加了手术的复杂性和风险,随着人口老龄化率和肥胖率上升以及预期寿命的延长,KOA的疾病负担会进一步加重,体现在该疾病不仅会影响患者生活质量,还会消耗大量医疗资源(手术资源、康复资源等),因此,科学、精准的分级诊疗有助于合理利用宝贵的医疗资源。

在KOA的分级诊疗背景下,口服药物干预对早期患者有效率较高,但对中重度KOA患者效果有限,常伴随胃肠道、肝肾或心血管等方面的副作用^[4-5]。膝关节置换等手术治疗也面临着围术期风险和康复困难等问题。因此,关节腔内注射治疗(intra-articular injection, IA)在KOA的综合管理中处于口服药物与手术干预之间的关键环节。该治疗方式应在循证基础上合理选择,旨在改善患者症状与功能,提高生活质量,并在一定程度上减轻医疗资源负担。

在临床实践中,医生应根据患者的病情特点、治疗目标及个人诉求,结合药物作用机制与循证医学证据,并充分权衡潜在不良反应,制订个体化和针对性的关节腔内注射治疗方案。然而,目前国内外对于KOA关节腔内注射治疗的临床应用仍存在一定争议,其长期疗效和获益尚缺乏高级别循证医学证据,且不同制剂间的疗效差异、适应证范围及

最佳给药时机仍未完全明确,这给实际临床治疗带来挑战。与此同时,新型生物制剂(如浓缩生长因子、间充质干细胞、外泌体、脂肪源基质血管组分)及联合治疗策略的不断涌现,拓展了关节腔内注射的治疗选择。因此,亟需在循证医学证据和临床实践经验的基础上,形成更新的共识与指南,以规范关节腔内治疗在KOA管理中的合理应用,明确其在治疗阶梯中的定位,并为未来新型疗法的临床转化提供参考。

本共识由中华医学会骨科学分会关节外科学组牵头制订,整合了国内外最新研究成果、相关指南及已有的专家共识,旨在为临床医生在关节腔内注射治疗手段不断发展的背景下,提供规范化、循证化的用药指导,确保关节腔内注射疗法的安全性与有效性;同时推动具有潜力的新型治疗方式在临床实践中的合理转化与应用,并促进医师、患者及社会公众对KOA分级诊疗理念的理解与认同。

在制订本共识过程中,专家组成员通过讨论确定KOA关节腔注射治疗的临床核心问题,系统检索相关循证医学证据并进行证据分级,经骨科及相关领域专家讨论后形成推荐意见并投票,根据证据级别和投票结果形成推荐强度。本共识系学术性指导文件,供临床参考,具体诊疗方案应结合患者实际情况制订。

本共识证据等级和推荐强度采用“推荐分级的评估、制订与评价”评价系统(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)(表1)。

临床问题1:在KOA的综合管理中,临床医生应综合考虑哪些因素,以筛选适合接受膝关节腔内治疗的患者,并据此制订个体化的治疗方案?

推荐意见1:临床医生应依据KOA的严重程度、症状与体征、功能状态、既往治疗反应、患者诉求,以及不同注射药物的作用机制并结合循证医学证据,综合评估后制订个体化注射方案。(证据

表1 推荐证据等级和推荐强度说明

级别	强推荐(1)	弱推荐(2)
高质量(A)	大多数情况下,推荐意见适用于大多数患者;非常有把握估计值接近真实值	最佳决策会因环境、患者和社会价值而不同;非常有把握估计值接近真实值
中等质量(B)	大多数情况下,推荐意见适用于大多数患者;对估计值有中等把握:估计值有可能接近真实值,但也有可能差别很大	在某些情况下,替代方案对某些患者有可能更好;对估计值有中等把握:估计值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低质量(C)	当有更高质量证据时,推荐意见有可能改变;对估计值的把握有限:估计值可能与真实值有很大差别	其他的替代方案同样合理;对估计值的把握有限:估计值可能与真实值有很大差别
极低质量(D)	当有更高质量证据时,推荐意见有可能改变;对估计值几乎没有把握:估计值与真实值极有可能有很大差别。	其他的替代措施同样合理;对估计值几乎没有把握:估计值与真实值极有可能有很大差别

等级:高;推荐强度:强)

证据概述:中国、美国、欧洲的相关临床指南均已将膝关节腔内注射治疗纳入KOA非手术治疗的重要分级治疗手段。大量系统性综述与专家共识为KOA患者行膝关节腔注射治疗的策略提供了循证医学支持,体现出国际间的广泛认可与实践一致性^[6]。总的来说,指南、共识以及荟萃分析均认为膝关节腔内注射治疗对缓解KOA的疼痛、改善关节功能、减少系统性药物的使用、提高保膝率具有积极作用^[7]。同时,各指南也提及关节腔内注射治疗KOA需要满足一定的适应证,才能使患者获益。除临床适应证和禁忌证外,个性化治疗原则也是临床医生筛选的一个重要准则,特别是患者的客观体征及主观意愿也应该纳入KOA患者关节腔内注射治疗的评价范围。应结合患者诉求、经济状况及治疗依从性,制订个体化治疗方案。因此,在已有的循证基础上,符合下述指征的KOA患者可能从膝关节腔注射治疗中获益,可以与患者充分沟通知情后行膝关节腔内注射治疗:(1)保守治疗无效的KOA患者;(2)经规范运动、休息、康复治疗 and 口服解热镇痛药效果不佳,仍存在持续关节疼痛和活动受限者,日常生活因膝关节症状明显受影响者;(3)外科手术暂不适宜或不愿接受者:包括高龄患者、心肺功能不全者,或主观上希望延缓膝关节置换手术、保留天然关节功能的患者群体;(4)局限性膝关节症状突出者:如关节积液、痛风发作等患者。同时,以下情况为KOA患者进行膝关节腔内注射治疗的禁忌证:(1)急性关节化脓性感染或全身有活动性感染;(2)重度关节畸形或完全丧失关节间隙的终末期KOA患者(可仅以改善症状为目的行相关姑息注射治疗,需充分知情沟通治疗目的);(3)关节腔周围存在开放性皮肤病变或脓肿;(4)对注射剂成分(如透明质酸、局部麻醉剂或抗凝剂等)具有已知过敏史或严重不耐受反应;(5)严重凝血功能障

碍或正在使用难以控制的抗凝/抗血小板药物,且难以在短期内调整至安全范围的患者;(6)合并活动性免疫介导性关节病(如类风湿性关节炎)的患者需谨慎评估;(7)计划在6个月内接受膝关节置换术(需评估感染风险);(8)对于主观症状较轻、未明显影响日常生活和工作功能的KOA患者,若其治疗意愿不强烈,应谨慎考虑是否实施关节腔内注射治疗。在此类人群中,临床医生应首先评估基础治疗(如生活方式干预、运动康复、口服药物等)的效果,并在充分告知关节腔内注射治疗的潜在获益与风险后,与患者进行充分沟通和共同决策。仅在患者明确知情同意、并在综合评估后认为可能获益时,方可实施该治疗。

综上,经生活方式干预、口服药物及物理锻炼无效的KOA患者是膝关节腔内注射治疗获益的主要适应人群。膝关节腔内注射治疗在KOA中的临床应用需严格遵循上述适应证与禁忌证,并结合患者的个体化特征进行综合评估。特别强调的是,除客观的影像学分级、临床体征和功能状态外,患者的主观症状感受、治疗意愿、期望目标、经济状况及依从性,同样应纳入决策考量。个体化治疗原则是临床医生筛选患者的重要准则,充分的医患沟通与共同决策是确保治疗安全性与有效性的关键。对于症状轻微或治疗意愿不强烈的患者,应谨慎决策,优先评估基础治疗效果,并在充分知情沟通后再行考虑。

临床问题2:基于最新的循证医学证据及临床实践经验,透明质酸(hyaluronic acid, HA)在KOA关节腔内注射治疗的应用策略为何?

推荐意见2:HA可作为KOA关节腔内注射治疗的初始选择,适用于非急性疼痛的患者,对于缓解急性疼痛效果有限。除符合适应证、排除禁忌证外,也应结合患者的个性化需求与具体情境进行综合评估和合理使用。(证据等级:高;推荐强

度:强)

证据概述:针对HA关节腔内注射治疗的建议,最新的欧洲黏弹性补剂共识小组(European Viscosupplementation Consensus Group, EUROVISCO)的共识(2024)依据不同年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、影像分期及疼痛评分,推荐HA用于Kellgren-Lawrence(KL)Ⅱ~Ⅲ级、早期KOA及合并代谢疾病的KOA患者,以及创伤性KOA、高龄、轻度内外翻、视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)3~7分的KOA患者^[8-9];最新一项发表于2024年《Arthroscopy》,纳入9 338例患者的荟萃分析提示与安慰剂和糖皮质激素相比,在第6个月随访时,HA与自体富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)和骨髓提取物(bone marrow aspirate concentrate, BMAC)在疼痛和功能改善方面的总体累积排序概率曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)评分优于安慰剂和糖皮质^[10]。另一项2024年发表的Meta分析纳入了18项随机对照试验,共3 851名患者,也提示相对于安慰组,膝关节腔内HA注射可在短期内(2~8周)减轻膝关节骨关节炎患者的疼痛(VAS静息评分),但对功能改善——即VAS活动评分及西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)评分的作用有限^[11]。

除临床治疗有效性外,安全性也是临床实践中推荐的重要考量因素。在感染方面,所有的关节腔操作均需要注意无菌原则。与激素类注射药物相比,HA不会对糖代谢、脂代谢、免疫系统、垂体-下丘脑-肾上腺轴造成影响,其适用人群范围相对更广。一项纳入35个随机对照临床试验共8 078名患者的Meta分析证实了HA注射与生理盐水注射关节腔的安全性相当,无严重不良风险^[12]。

部分早期国际指南因既往临床循证证据不足,研究一致性差,而对HA关节腔内注射持保留,有条件推荐或不推荐的态度,如美国骨科医师协会(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)2022年指南^[13],英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)2022年指南^[14]。仍有较大比例的国内外指南,推荐HA为KOA慢性期的治疗方案。如意大利骨科与创伤协会(Italian Society of Orthopaedics and Traumatology, SIOT)2023年指南中,提出将关节腔注射HA作为慢性KOA的治疗方法,注射

频率为每周1次,持续2~4周,可以在12个月后重复^[15]。国内的指南,例如2017的HA共识^[16],2021的KOA指南也提出,HA在急性症状缓解后应用更佳,每周注射1次,3~5周为1个疗程,6~12个月后重复治疗^[1]。临床医生需要认识到既往指南或共识的局限性。因此,基于最新的高质量随机对照试验、荟萃分析、专家共识以及亚洲人群的临床实践经验,HA在特定KOA患者人群中具有明确的临床获益,推荐HA作为部分KOA患者关节腔内注射治疗的初始治疗选择,其适应证如下:早期症状性的KOA患者(X线正常或KLⅠ级);放射学提示KOA的KL分级为Ⅱ~Ⅲ级、VAS评分3~7分的KOA患者;代谢性疾病(糖尿病)及中度至重度肥胖(BMI 30~40)的KOA患者,可在非甾体抗炎药或类固醇不适用时优先考虑;非急性发作的痛风患者;轻至中度膝关节积液,轻度膝关节内、外翻畸形患者;无明确年龄限制,高龄患者在上述适应证满足前提下也可注射。禁忌证及注意事项如下:(急性)炎性疼痛患者不适用(急性痛风发作,急性OA炎性发作期,类风湿导致的疼痛等);严重膝关节畸形患者,仅在无法手术或拒绝手术条件下使用;妊娠期、哺乳期、广泛中枢敏化性及神经病理性疼痛患者需酌情或有条件使用。

综上,HA关节腔内注射在KOA的分级治疗体系中是一种安全、循证支持充分的治疗手段,推荐作为符合适应证患者的初始治疗选择,但其临床应用必须严格把握适应证与禁忌证,并结合患者个体化特征与治疗意愿,方能实现最大化的临床获益。

临床问题3:在KOA关节腔内注射治疗中,不同分子量HA制剂的使用应关注哪些要点?

推荐意见3:根据不同分子量HA制剂的药代动力学特点并结合患者治疗的实际情况,制定个体化的治疗策略;如有减少注射频次、延长注射间隔的临床需求,可选择高分子量HA制剂。(证据等级:中;推荐强度:弱)

证据概述:HA注射后主要通过关节滑液被逐步降解和吸收,分子量越大,体内停留时间可能越长,但最终均会被代谢^[17]。有限的研究提示高分子量的HA单次注射可获得类似低分子量HA的多次注射的效果,但是大部分研究纳入的患者例数较少^[18],证据等级不足。2025年发表的一篇贝叶斯Meta分析,共纳入了66项随机对照试验,9 822名患者,结果显示,高分子量的HA注射在6个月后VAS评分下降最大,镇痛效果显著;但是低分子量

HA 镇痛效果差,低分子量组甚至出现6个月后治疗效果低于对照组^[17]。这些研究提示,高分子量的HA可以延缓降解速率,提供更好的粘弹缓冲效果,中远期效果较好^[19]。低分子量的HA可能会存在降解过快,甚至诱导炎症反应的潜在风险,短期可能有效,但是中长期效果较差^[20]。除了不同分子量HA的治疗效果外,还需要关注其安全性和注射相关不良反应。在临床实践中,部分患者在注射HA后会出现膝关节积液,肿胀感消退较慢的情况,这可能与HA在膝关节腔内降解的情况有关。从理论上,高分子量HA因在关节腔内停留时间更长,可能导致局部渗透压变化及炎性介质轻度聚集,从而延缓积液吸收;同时,患者个体差异(如滑膜通透性、炎症状态及关节液代谢能力)也会影响症状消退的速度。因此,临床医生在应用HA时应结合患者的关节状态、炎症水平及既往反应情况,合理选择剂型与注射间隔,并进行动态随访与对症处理,以确保疗效与安全性的平衡。

目前,主流研究结果提示HA的重复疗程可以持续带来疼痛缓解和功能改善,且疗效在后续疗程中得以维持甚至有所增强。例如,韩国一项纳入36 983名KOA患者的回顾性队列研究指出,HA注射疗程数与接受全膝关节置换的风险之间存在剂量依赖性关系:与非HA注射组相比,接受一个疗程注射者的风险比为0.67,而接受超过五个疗程注射者的风险比降至0.49^[21]。文献检索中大部分研究支持,对于小分子量HA,单次HA注射疗效有限;多次HA注射完成1个疗程治疗能改善患者疼痛及功能评分,并且大部分的研究对小分子量HA均采用间隔1周注射1次的治疗方案^[15]。对于高分子量交联HA,单次注射治疗即可获得显著的临床获益。

此外,高分子量HA的注射治疗应根据相应说明书采用比低分子量HA更长的注射间隔,在患者既往注射效果反馈良好,无明显注射副作用的情况下评估再次注射的必要性。对于规律注射依从性较差或不愿意接受多次HA注射治疗的患者,可在充分告知患者相关制剂风险后选择高分子量HA注射。由于不同医院、医疗机构使用的HA注射制剂制备工艺及成分不同,具体的制剂分子量选择,注射疗程,注射间隔等应结合患者情况和制剂特性个体化决策。

临床问题4:在KOA关节腔内注射治疗中,壳聚糖/医用几丁糖(chitosan,CS)及其类似物应采用什么应用策略?

推荐意见4:CS治疗KOA的作用原理与HA类似,可以作为关节液的补充成分,患者可在充分知情同意下使用CS。(证据等级:低;推荐强度:弱)

证据概述:当前国际及国内权威骨科或风湿病学临床实践指南未将CS关节腔内注射作为明确的推荐治疗选项,主要原因是循证临床证据有限,缺乏大规模多中心随机对照试验的结果。国际骨关节炎研究学会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)2019年指南评审组认为,尽管CS及其衍生物在早期临床研究中表现出一定的安全性和疗效,但随机对照试验规模较小、循证证据尚不充分,因此未将CS注射纳入正式推荐项^[22]。同样,在2022年AAOS发布的KOA非手术管理指南中,CS注射因缺乏大规模高质量随机对照临床试验的支持,被标注“证据级别低”^[13]。欧洲骨质疏松与骨关节炎经济学与临床学会(the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO)2021年指南侧重评价HA和皮质激素注射治疗,对CS相关制剂未作纳入,也未在评论中做正面或负面评价^[23]。2023年英国NICE指南也并未将CS纳入指南的推荐内容范围内^[14]。在中国,风湿免疫学会2022年专家共识指出,对于对HA注射无显著效的中重度KOA患者,可在严格知情同意和安全监测条件下,考虑使用羧甲基壳聚糖单次关节腔注射或与低剂量糖皮质激素联合应用^[6]。同时,国内的2018版医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识^[24],2021版中国骨关节炎临床药物治疗专家共识^[25]均提出CS其具有的黏弹性特征类似于透明质酸,可以作为关节液的补充成分,可作为关节腔注射的补充治疗方法。

除已有的指南和共识外,相关循证证据也相对有限。在一项名为PIONEER的多中心双盲随机对照试验中(Level I证据),104例因HA注射治疗失败或难治性KOA患者随机接受单次60 mg羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CM-CS)或高分子量HA注射,12个月随访结果显示,CM-CS组在WOMAC疼痛评分上较基线平均改善(73.5±24.1)%,与高分子量HA组的(62.0±30.8)%相比组间差异未达统计学显著性,CM-CS组的12个月膝关节置换手术率为8.3%,明显低于对照组的20.0%。德国一项观察性研究(Level II证据)共纳入49例KOA患者,单次60 mg CM-CS注射后随访36周,结果显示第1周的VAS疼痛评分由基线49.0 mm迅速

下降至 24.0 mm, 并于第 36 周维持在 18.0 mm; 膝关节损伤与骨关节炎结果评分 (knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS) 各亚量表均显著改进, 6 个月国际骨关节炎研究学会的风湿病临床试验预后评价 (Outcome Measures in Rheumatology Assessment of Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International, OMERACT-OARSI) 应答率为 72.7%, 提示了 CM-CS 注射的积极治疗效果, 无严重不良事件^[26]。此外, 意大利一项小规模先导研究 ($n=60$) 针对 HA 注射无反应的 KOA 患者, 将 CM-CS 与对照注射组进行了平行比较, 结果显示 CM-CS 组在 6 个月时的疼痛和功能改善优于对照组 ($P<0.05$)^[27]。

综上, 国际指南对 CS 关节腔内注射尚未给予明确推荐, 循证医学证据亦不足, 因此, 建议 CS 作为 HA 注射的一个潜在有益补充, 可在 HA 疗效欠佳时谨慎尝试。临床医生应充分告知患者其疗效存在不确定性, 并在治疗过程中实施严格的安全监测。

临床问题 5: 在 KOA 的关节腔内治疗中, 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 注射治疗应采用什么应用策略?

推荐意见 5: 在急性无菌性炎症期的 KOA 患者中可以使用 GC, 以快速缓解疼痛、抑制炎症反应并改善关节功能。临床应用时应坚持个体化评估原则, 遵循按需使用、最低有效剂量、最低有效频率及最短治疗周期的策略。(证据等级: 高; 推荐强度: 强)

证据概述: 多国指南和专家共识把 GC 关节腔内注射治疗作为缓解 KOA 急性炎症和疼痛的有效手段。2019 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 指南在推荐中指出, GC 注射适用于缓解中重度 KOA 急性疼痛发作, 尤其在保守治疗效果不佳时可作为短期疼痛控制手段; 推荐注射剂量以 40 mg 三甲基泼尼松龙或等效剂量为佳, 间隔时间建议不少于 3 个月, 1 年内不超过 4 次, 并指出超过此频率可能增加关节软骨损伤的风险^[28]。2018 年欧洲风湿病学会 (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) 基于系统评价总结 GC 注射在短期缓解疼痛及改善功能方面有明确证据, 但长期疗效尚不稳定, 不建议频繁使用, 在具有感染风险、未控制的糖尿病或严重骨质疏松患者中应慎用或禁用^[29]。OARSI 指南 (2019) 指出, 对于 KOA 急性疼痛加重或保守

疗法无效的患者, GC 腔内注射可作为短期 (4~6 周) 疼痛缓解手段, 但应谨慎限次使用; 仅当影像或临床证据显示关节内炎症活动明显且伴有积液时才予以注射; 推荐剂量为 40 mg 三甲基泼尼松龙或等效制剂, 注射后 4 周内可获得最大镇痛效应, 但在 12 周后疗效显著下降, 故不建议频繁重复, 注射间隔应至少 3 个月, 1 年内累计次数不超过 3~4 次。2022 年 AAOS 的指南指出, GC 对症状性 KOA 患者可以提供短期镇痛, 推荐强度为中等强度^[13]。总的来说, 膝关节腔内注射 GC 是治疗 KOA 急性疼痛的一种相对成熟、短期有效率较高、较为广泛应用的治疗方法。

GC 关节腔内注射治疗有其特定的作用特点, 临床医生需要了解以把握其使用原则。研究提示, 通常在 GC 注射后 24 至 72 h 内开始显现效果, 在 1 至 4 周达到最佳疗效, 单次 GC 注射的有效期通常为 4 周到 12 周, 但长期 (超过 6 个月) 控制症状的效果有限^[30], 且不能逆转或阻止骨关节炎的病理进程^[31]。较低剂量的 GC 可能与较高剂量具有相似的疗效, 且潜在的副作用更小^[32], 因此, 临床医生在应用关节腔内注射 GC 时, 应优先选择较低剂量方案。

针对目前临床常用的 GC 注射制剂, 注射制剂及剂量的推荐为复方倍他米松 1 ml 或曲安奈德 40 mg, 两者均为颗粒型长效制剂; 曲安奈德局部作用时间 2~3 周, 颗粒较大; 复方倍他米松为复方制剂, 具有速效与长效特点 (维持 4 周以上), 颗粒相对较小。一项复方倍他米松与曲安奈德治疗 KOA 的头对头随机对照临床研究 (randomized controlled trial, RCT) 显示: 在治疗随访的 6 个月内, 两者具有相似的疗效及安全性, 但复方倍他米松减少了其他辅助镇痛药物的使用剂量^[33]。

除了 GC 的禁忌证外, GC 关节腔注射的临床安全性顾虑主要包括关节腔注射操作引起的感染风险、软骨退变、糖尿病患者血糖升高、高剂量 GC 引起的继发性肾上腺抑制等。

关节腔内注射 GC 可能会导致关节局部不良反应。感染是所有关节穿刺操作的潜在风险, 主要与穿刺技术 (如是否无菌、是否影像引导) 相关, 与是否使用 GC 无直接因果关系^[34]。一项 Meta 分析显示, 关节内注射 GC、HA、PRP 与安慰剂相比, 均不会增加感染风险^[35]。需注意的是, 如计划行关节置换手术, 建议术前 3 个月内不进行关节腔注射 GC。目前多数指南均提出短期多次 GC 注射可能引起软

骨退变, GC 引起的软骨退变呈剂量依赖性。一项应用 MRI 评估、为期 2 年的每 3 个月注射曲安奈德或生理盐水治疗 KOA 的 RCT 研究显示, 曲安奈德会造成 KOA 患者软骨厚度损失 0.11 mm ^[36], 但两组的疼痛及功能差异无统计学意义; 文献也提出软骨损失 (0.11 mm) 占健康软骨厚度 (约 4 mm) 的比例极小, 且不排除与症状改善后活动量增大导致的关节软骨磨损增加相关^[37]。既往另一项使用 X 光片评估、2 年连续注射 GC 的 RCT 研究则表明, GC 组与生理盐水组的关节间隙改变无显著差异^[38]。动物研究显示, 治疗剂量的倍他米松每周连续注射, 在 1、2、4 周时不会诱导软骨退变, 而连续 6、8 周注射则可引起关节软骨退变^[39]。因此, 临床可采用“减量注射”的策略, 通过控制总剂量以降低软骨退变风险。

关节腔内注射 GC 也可能导致全身不良反应。部分糖尿病患者空腹血糖可能升高 $1.5\sim 2.0\text{ mmol/L}$, 需临时调整降糖方案, 但无需停用 GC^[40]。多数患者的血糖升高出现在注射后 $24\sim 72\text{ h}$ 内^[41]。所以, 伴有糖尿病的 KOA 患者需要关注注射后 1~3 d 的血糖。大剂量的 GC 注射可能引起肾上腺皮质功能抑制, 导致继发性肾上腺皮质分泌不足 (secondary adrenal insufficiency, SAI), 表现为疲劳、恶心、呕吐和低血压等症状。研究表明单次关节腔 GC 注射后约 25% 患者的内源性皮质醇降低, 可达 2~4 周, 且与剂量有关^[42]。

综上, 临床医生在关节腔内注射 GC 治疗 KOA 时应遵循以下原则: (1) 严格把握适应证: 主要适用于急性期、明确为炎性疼痛的或伴明显积液的 KOA 患者, 治疗目的为短期镇痛 (通常持续 ≤ 4 周); (2) 剂量、间隔、治疗周期与制剂的选择原则: 坚持按需使用、最低有效剂量、最低有效频率和最短治疗周期的原则, 常用曲安奈德 (40 mg/次) 或复方倍他米松 (1 mg/次) 等长效制剂, 并优先选择具有缓释效应的长效制剂; (3) 注射频率与间隔: 同一关节注射频率不超过每年 3~4 次, 两次注射间隔不少于 3 个月; (4) 感染控制: 严格排除感染风险较高的患者, 注射操作必须严格无菌; (5) 关节积液处理: 对于伴有关节积液的患者, 应先行穿刺抽液, 以利于药物均匀分布, 并以最低剂量实现最大治疗获益; (6) 个体化原则: 糖尿病或严重骨质疏松患者需谨慎评估后使用, 注射后应配合康复训练以巩固疗效; (7) 知情沟通: 在实施 GC 注射前, 临床医生应与患者充分沟通, 明确疗效预

期与潜在风险, 确保治疗的合理性与安全性。

临床问题 6: 在 KOA 的关节腔内治疗中, 自体富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 应采取何种应用策略?

推荐意见 6: PRP 关节腔内注射疗法在减轻疼痛症状、改善关节功能方面显示出良好的临床效果。PRP 的膝关节腔内注射治疗可用于 KL 分级 I~III 级的 KOA 患者。对于 KL 分级为 IV 级的 KOA 患者, 应在充分知情 PRP 可能疗效有限的前提下谨慎尝试。(证据等级: 高; 推荐强度: 强)

证据概述: 目前关于腔内 PRP 注射治疗 KOA 的指南推荐呈现出由谨慎到积极的演变趋势: 早期的 OARS (2019)^[22] 和 AAOS (2022) 指南^[43] 由于当时缺乏大规模高质量证据, 对 PRP 仅持中立或不推荐态度; ESCEO (2019) 也未将其纳入常规推荐, 而是更强调 HA 和短期 GC 的应用^[44]; 中国 2020 至 2023 年 PRP 注射疗法仅在部分专家共识中提及, 亦未形成强推荐。随着循证证据的积累, 2024 版《欧洲运动创伤学、膝关节外科与关节镜学会-骨关节炎研究与生物制剂治疗倡议 (the European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy-Osteochondral Regeneration and Bone Implant Technology, ESSKA-ORBIT)》将 PRP 定位为 KOA 的一线注射治疗 (证据等级高), 认为其疗效优于 HA (注射后 3~6 个月内) 和 GC (注射后 12 个月内), 安全性更高 (证据等级中)^[45]。可见, 旧版指南的不确定性主要源于当时证据不足, 而最新国际共识则基于更新的临床研究及基础研究, 开始明确支持 PRP 的临床应用。

当前, PRP 膝关节腔内注射治疗 KOA 已成为我国临床普遍开展的治疗手段, 多项国内指南和专家共识均将其列为推荐的治疗选择之一, 体现了其在非手术治疗体系中的重要地位^[46-47]。目前尚未发现 PRP 注射存在明确的特异性不良反应, 整体安全性较高。为了实现 PRP 治疗 KOA 的效益最大化, 临床医生在 PRP 治疗 KOA 的实际应用中也需要注意以下原则和注意事项: (1) 根据《膝骨关节炎阶梯治疗专家共识 (2018 年版)》, PRP 被放置在阶梯治疗的较高层级, 即应在基础治疗 (如健康教育、运动疗法) 和药物治疗 (如非甾体抗炎药、关节腔注射 HA 或 GC) 效果不佳时使用^[48]; (2) 需要注意 PRP 的制备质量: 中国输血协会临床输血管理专业委员会推荐使用自体单采技术制备 PRP, 关键质量控制指标包括: 血小板浓度 (为基线血液的

3~5倍,过高或过低的浓度都可能影响疗效),白细胞含量[倾向于使用贫白细胞的PRP(leukocyte-poor PRP, LP-PRP),避免潜在的炎症风险]^[49]; (3)避免影响PRP活性的可能因素:ESSKA-ORBIT(2024)共识提出,不建议PRP与GC或麻醉药混合同时注射,如需同时注射麻药,麻药不建议穿入关节腔;GC关节腔注射有利于控制炎症,间隔6周后可注射PRP^[45]; (4)多模式协同治疗:《中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023)》认为,PRP注射后必须配合肌力训练(如股四头肌强化)以巩固疗效(证据等级中)^[50]; (5)充分知情沟通:PRP注射治疗目前仍属于高价格自费治疗项目,需要与患者充分沟通治疗的成本-效益比。

综上,在基础物理治疗和药物治疗效果不佳时,推荐膝关节腔内注射PRP治疗KL分级I-Ⅲ级的KOA患者。注射的PRP需要满足血小板的浓度标准,推荐贫白细胞PRP,并配合肌力锻炼等综合治疗手段巩固治疗效果。具体的治疗疗程与注射间隔应依据不同PRP制剂的使用说明书,并结合患者的实际情况进行个体化制订。不推荐常规对KL分级为Ⅳ级的KOA患者进行PRP注射治疗,如患者强烈要求,需在患者充分知情治疗效果的前提下谨慎尝试。

临床问题7:自体浓缩生长因子(concentrated growth factor, CGF)在KOA关节腔内注射治疗中的循证疗效与安全性如何?如何在临床实践中应用?

推荐意见7:CGF作为新一代自体血小板生物制剂,其活性组分具有良好的抗炎和组织修复功能,可改善KOA的症状及功能,且安全性良好,是KOA关节腔内注射治疗中具有实际应用前景的新型生物制剂。CGF的适用人群是符合PRP治疗指征的KL分级为I-Ⅲ级KOA患者,与PRP关节腔内注射治疗方法类似,多次注射比单次注射效果更优。(证据等级:高;推荐强度:强)

证据概述:CGF是新一代自体血小板生物制剂,最早于2006年被提出和研制^[51],其逐步应用开始于2012年,迄今逾10年的发展,并在口腔种植^[52]、毛囊修复^[53]等多个领域得到了应用^[54]。CGF通过特定变速离心程序从自体静脉血中分离,全程不添加抗凝剂或外源添加剂,最终获得富含各种高浓度生长因子和纤维蛋白的凝胶状物质,纤维蛋白形成网络结构后能使生长因子得以在高水平上持久缓释^[55-56]。多项体外研究和临床随机对照试验证实,CGF注射治疗KOA能够显著缓解疼痛和改善关节

功能,展现出令人鼓舞的临床应用前景。

CGF采用新一代的无外源添加物富集技术进行制备,具有更高的生物安全性^[57]。具体体现如下:(1)临床试验均报告CGF组无严重不良事件;(2)制备安全性:CGF无需添加抗凝剂,制备过程全程密闭,避免了过敏和感染风险,具有比PRP更高的安全性;同时其白细胞含量较低,减少注射后炎症反应;(3)免疫相容性:CGF的自体来源特性彻底消除了免疫排斥风险。因此,CGF在KOA治疗中具有更理想的安全性,值得作为接受PRP治疗患者的另一个具有潜在优势的选项。

国内外均有CGF显著改善KOA症状与功能的循证证据:国外一项前瞻性随机对照临床研究表明,单次注射CGF在KLⅡ-Ⅲ级的KOA患者中能显著改善注射后1个月和6个月的疼痛VAS评分和关节功能WOMAC评分,改善程度显著优于注射PRP组($P<0.05$),患者满意度分数最高,无严重不良反应^[58]。国内一项前瞻性多中心随机对照临床试验(NCT06869200)入组104例KLⅡ-Ⅳ级KOA患者,随机接受PRP或者CGF关节腔内注射治疗,每周1次,连续3次,PRP组患者每次采血量为30 ml,CGF组患者每次采血量为20 ml。研究结果证实,CGF组患者在注射后1、2和3个月的关节功能WOMAC评分和疼痛VAS评分均显著优于PRP组,两组安全性指标相似^[57]。CGF在其他关节炎中的应用也有报道:在一项国外开展的随机对照临床试验中,60例颞下颌关节骨关节炎患者随机分为HA单用组与CGF联合HA组,结果显示CGF+HA在缓解关节疼痛、改善功能障碍及促进髁突骨修复方面均显著优于HA单用,提示CGF联合治疗方案具有更佳的临床疗效与骨修复潜力^[59]。

除缓解症状外,部分研究还报告了CGF组织修复能力。CGF中的CD34+细胞和高浓度生长因子(如血管内皮生长因子、转化生长因子- β 1)可促进软骨再生,例如在颞下颌缺损的CBCT评价中显示CGF组的骨皮质修复显著优于对照组($P<0.05$)^[59]。CGF因其致密的纤维蛋白网络结构,使负载的生长因子呈现出“快速初始释放(约1周)+缓慢持续释放(可超过2周)”的特点。因此,注射间隔可根据病情需要设定为1~2周,也可延长至3~4周以上^[60]。因此,在临床实践中可采用CGF多次注射方案,以期获得更大临床获益,尤其在软骨修复领域具有潜在价值。

综上,现有的基础研究和临床研究证据为CGF

在 KOA 治疗中的应用提供了积极的支持,肯定了其疗效优势和良好的安全性。CGF 作为一种新型治疗选择,是具有实际应用前景的新型生物制剂,值得在临床实践中予以关注和应用。同时,未来需要大样本真实世界研究,以更全面地评估其长期疗效,并进一步优化治疗策略。

临床问题 8: 现阶段是否推荐外泌体(exosome, EXOs)用于 KOA 的关节腔内注射治疗的探索尝试?

推荐意见 8: EXOs 治疗 KOA 的研究正处于转化阶段,在制备工艺、质量标准、成分标准及作用机制方面取得了一些研究成果,并初步显示了安全性和有效性,EXOs 作为无细胞靶向治疗产品对于 KOA 的治疗具有一定的应用前景。建议 EXOs 的膝关节腔内注射在规范监管框架内开展临床研究。(证据等级:低;推荐强度:弱)

证据概述: 当前,关于 EXOs 治疗 KOA 的临床循证证据处于研究阶段,EXOs(尤其是间充质干细胞来源 EXOs, MSC-Exos)关节腔注射能显著改善骨关节炎动物模型的软骨损伤、炎症反应及疼痛行为,具有良好的软骨保护和修复作用,可能成为骨关节炎治疗的潜在疗法^[61-63]。

EXOs 在 KOA 人体中的临床应用已有多个临床研究,取得较好研究结果,EXOs 相较于干细胞具有低免疫原性和高生物相容性的优势,2025 年国家药监局征求意见稿将 EXOs 纳入“先进治疗药品”的监管范畴,国家药监局医疗器械标准管理中心将部分在其他领域应用的含 EXOs 产品分类界定为“药械组合”。2025 年来自智利的一项研究首次将符合临床级标准的脐带间充质干细胞来源小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEV)从实验室推向临床应用^[64],建立了可复制的制备与质控流程,并在 1 例 KOA 患者中完成了首个人体关节腔注射验证。该研究不仅在体外实验中证实 sEV 能诱导巨噬细胞向抗炎 M2b 样表型极化、保护软骨细胞基质合成,还在动物模型中显示其可促进透明软骨再生、减轻滑膜炎症和骨质改变。该研究通过 12 个月随访,采用安全性观察、MRI 影像学评估、VAS 评分、WOMAC 评分等指标,结果显示无不良反应,且患者疼痛缓解、功能改善并伴随软骨信号改善^[64]。2025 年一项国内研究也报导了关节腔内注射人脐带间充质干细胞来源的 EXOs 治疗 KOA 的结果^[65],41 位 KOA 患者随机接受了(3×10^{11} 、 3×10^{11} 、 5×10^{11})低、中、高 3 种剂量的 EXOs 关节

腔注射治疗,注射周期为每 3 周 1 次,共 3 次,并进行了为期 9 个月的随访。结果显示:未见明显的不良反应,患者肝肾功能及血液指标稳定;尤其在高剂量组,患者在短短 21 d 后膝关节疼痛症状明显减轻,持续改善一直到随访结束。MRI 检查也发现,接受高剂量 EXOs 治疗的患者,软骨厚度有轻微增加,关节积液和滑膜炎症也有所减轻^[65]。当前,国际细胞外囊泡协会(International Society for Extracellular Vesicles, ISEV)编写的(minimal information for studies of extracellular vesicles, MISEV)2023 指南也对 EXOs 从临床前到临床转化研究进行了规范指导^[66],通过统一细胞外囊泡研究的命名、分离、表征与报告标准,确保研究结果的可比性、可重复性与临床转化的可追溯性。

国际上及国内进行了大量临床研究,2023 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准 Direct Biologics 进行一项 III 期试验,使用骨髓来源的外泌体 ExoFlo 治疗新冠肺炎引起的急性呼吸窘迫综合征;2024 年 1 月, FDA 批准 Aruna Bio 公司针对其候选药物 AB 126(一种未经修饰的神经细胞来源 EXOs)治疗急性缺血性脑卒中的研究性新药申请。中国目前 EXOs 干预研究都是 IIT 研究,还没有中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)批准的注册试验。EXOs 在 KOA 治疗中展现出较大的理论潜力,并有初步科学证据支持,处于从基础研究向临床应用的转化阶段。目前尚无正式临床指南或国际共识出台,实现进一步临床转化仍依赖于标准化的 EXOs 制备工艺、临床级产品的可靠生产、监管机构的批准以及高质量、设计严谨的临床试验将为进一步临床转化提供依据。

综上,EXOs 治疗 KOA 的研究正处于转化阶段,对于 KOA 的治疗具有一定的应用前景。现阶段其应用必须在规范监管的临床试验框架之下,患者需签署知情同意并接受长期随访。

临床问题 9: 现阶段干细胞注射治疗在 KOA 中的治疗前景如何? 应如何在临床实践中使用?

推荐意见 9: 现有循证证据提示,干细胞关节腔内注射在 KOA 治疗中具有一定的应用前景,但目前仍应在法律与监管框架内开展探索性实践。因此,其使用必须在严格的伦理审查、规范的监管流程以及充分的患者知情同意前提下实施。(证据等

级:高;推荐强度:强)

证据概述:目前我国干细胞治疗的法律与监管体系呈现“双轨制”模式,并正处于由“严格限制”向“规范化发展”的关键转型阶段。一方面,由 NMPA 主导的药品监管路径,将干细胞产品明确归类为“药品”,企业需依循药品研发与注册程序,经严格的临床试验验证并获批上市后方可进入临床应用,但是截至目前,尚无干细胞产品获得正式批准。另一方面,由国家卫生健康委员会主导的临床研究路径,将干细胞应用定位为“临床研究”,仅限于完成“双备案”的公立医疗机构开展,且必须遵循公益性和免费原则,严禁任何形式的收费。鉴于上述监管框架,临床医生在探索性应用干细胞治疗时,应充分理解并严格遵守相关法律法规与伦理要求,以确保研究的规范性与患者权益的保护。

现阶段,多项临床研究提示干细胞关节腔内注射治疗在骨关节炎中具有一定潜在获益,但其长期疗效与安全性证据仍亟需依赖更大样本量和更高质量的循证研究加以验证。最新高质量系统评价和多项随机对照试验显示,干细胞注射[主要为间充质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)]在 KOA 患者中可带来短期(3~12个月)疼痛缓解和功能改善,且短期内未见严重不良事件发生^[67-68]。在一项纳入 467 例 KL 分级为Ⅲ级 KOA 患者的多中心、Ⅲ期、随机、双盲、安慰剂对照试验中,研究者比较了关节腔注射自体培养扩增的脂肪来源间充质干细胞与安慰剂的疗效,结果显示干细胞注射治疗组在 WOMAC 评分等主要终点上较安慰剂显著改善,且未见严重不良事件^[69]。另外一项系统综述与荟萃分析共纳入 19 项研究(其中 15 项随机对照试验),涵盖 584 例 KOA 患者,结果显示 MSCs 关节腔注射可在 6~12 个月随访中显著降低 VAS 评分和 WOMAC 评分,改善膝关节功能,且不增加不良事件发生率,提示其为一种安全且具有潜力的治疗选择^[70]。

目前干细胞膝关节腔内注射治疗对软骨结构修复的直接证据有限,不同临床试验中 MRI 和关节镜下软骨再生改善的结果并不一致,多项高质量荟萃分析未发现显著软骨厚度或质量提升^[71-72]。

高质量系统评价和 Meta 分析显示,干细胞注射治疗在短期内(注射后 2 年内)是一种相对安全的膝关节炎治疗方法,不良事件主要为轻微、一过性的局部反应,未报告严重并发症^[70,73]。同时,文献提示 MSCs 注射与对照组(如 HA、安慰剂)在不良

事件发生率上无显著差异,且未见感染、肿瘤、栓塞、死亡等严重并发症^[74]。然而,安全性的前提是在规范、获批的医疗机构进行,使用符合质量标准的干细胞产品。干细胞注射的长期安全性数据仍有限,需要进一步的研究来确立其安全特征,特别是关于晚期并发症风险的信息。

综上,根据现阶段的循证证据,干细胞注射治疗 KOA 在临床试验框架下是展现出了令人鼓舞的治疗潜力。针对符合法律规定的干细胞注射治疗探索,干细胞治疗 KOA 的临床试验应在伦理委员会批准、严格监管和患者充分知情同意下进行,遵循 GCP 和相关法律法规,避免商业化、无监管的应用。

临床问题 10: 不同类型的关节腔内治疗制剂联合使用能否进一步增加临床获益?

推荐意见 10: 特定的联合治疗方案可能会比单一制剂治疗带来更多的临床获益,应在排除配伍禁忌后,综合考虑单一制剂治疗效果、多重病因病机、患者预期和经济情况的前提下,综合评估并个体化应用。(证据等级:中;推荐强度:弱)

证据概述:不同文献中对于多种膝关节腔内注射制剂的联合使用的定义存在分歧,多种制剂同期注射与序贯注射多被一起定义为“联合使用”,导致文献结论存在偏倚。HA+PRP 或 HA+GC 的联合使用是目前临床实践中最常见的注射方案,也是文献报道相对较多的注射方案。研究表明,HA 与 PRP 注射在改善膝关节疼痛和功能方面优于单独使用,且具有更持久的疗效。一项网络荟萃分析(37 项随机对照临床研究,纳入 5 089 例患者)显示,HA+PRP 注射在 1 年时的疼痛缓解和功能改善最优,其次为 PRP 单独注射、HA+CS、HA 单独注射,单独使用 GC 疗效最差^[7]。多项 Meta 分析提示,HA+PRP 注射在 6 个月和 12 个月随访时,VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 改善均优于单独注射,且安全性良好^[75-77]。HA+GC 治疗具有实现两种药物短期与长期效果互补的潜力:一项包含 8 项 RCT 的荟萃分析显示,HA+GC 注射在 2~4 周、24~26 周及 52 周时的疼痛缓解效果优于单独 HA 注射,且不增加不良反应风险^[78]。

根据已有文献证据,特定的联合治疗方案可能带来更好的临床获益,但这些证据的可靠性因已有研究的联合治疗方案概念存在混淆,仍需通过大规模、多中心的随机对照试验进一步确认最佳的联合治疗方案。对 KOA 患者行膝关节腔内联合注射治疗,应在排除配伍禁忌后,综合考虑单一制剂治疗

效果、多重病因与病机、患者预期和经济情况的前提下, 综合评估并个体化应用。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突关系。

《中国膝骨关节炎关节腔注射治疗专家共识(2026年版)》编写委员会

主审专家

王坤正(西安交通大学第二附属医院)

史占军(南方医科大学南方医院)

曲铁兵(首都医科大学附属北京朝阳医院)

钱齐荣(海军军医大学第二附属医院, 上海长征医院)

曹力(新疆医科大学第一附属医院)

共识专家组(以下按姓氏拼音排序)

白波(广州医科大学附属第一医院)

范卫民(江苏省人民医院, 南京医科大学第一附属医院)

胡懿邻(浙江大学医学院第一附属医院)

黄伟(重庆医科大学附属第一医院)

吕松岑(哈尔滨医科大学附属第二医院)

马信龙(天津大学天津医院)

钱东阳(广州医科大学附属第一医院)

孙立(贵州省人民医院)

孙水(山东第一医科大学附属省立医院)

田华(北京大学第三医院)

田晓滨(贵州医科大学附属医院)

王飞(河北医科大学第三医院)

王健(南方医科大学南方医院)

王昆(中山大学附属第三医院)

肖骏(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

邢丹(北京大学人民医院)

许建中(郑州大学第一附属医院)

严世贵(浙江大学医学院附属第二医院)

杨佩(西安交通大学第二附属医院)

叶招明(浙江大学医学院附属第二医院, 浙江大学骨科研究所)

余楠生(广州医科大学附属第一医院)

张文明(福建医科大学附属第一医院)

张先龙(上海交通大学医学院附属第六人民医院)

周建生(蚌埠医科大学第一附属医院)

周一新(首都医科大学附属北京积水潭医院)

周宗科(四川大学华西医院)

执笔者

张洋(南方医科大学南方医院)

潘信(南方医科大学南方医院)

参考文献

- [1] 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.
- [2] Wang R, Xiang J, Ren M, et al. Temporal trends of knee osteoarthritis prevalence over a 7-year period in Chinese adults: findings from the CHARLS study 2011-2018[J/OL]. Front Public Health, 2025, 13: 1593859. DOI:10.3389/fpubh.2025.1593859.
- [3] Feng B, Zhu W, Bian YY, et al. China artificial joint annual data report[J]. Chin Med J, 2020, 134(6): 752-753.
- [4] da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis[J/OL]. BMJ, 2021, 375: n2321. DOI:10.1136/bmj.n2321.
- [5] Primorac D, Molnar V, Matisić V, et al. Comprehensive review of knee osteoarthritis pharmacological treatment and the latest professional societies' guidelines[J/OL]. Pharmaceuticals, 2021, 14(3): 205. DOI:10.3390/ph14030205.
- [6] Pavone V, Vescio A, Turchetta M, et al. Injection-based management of osteoarthritis of the knee: a systematic review of guidelines[J/OL]. Front Pharmacol, 2021, 12: 661805. DOI:10.3389/fphar.2021.661805.
- [7] Gupta N, Khatri K, Lakhani A, et al. Long-term effectiveness of intra-articular injectables in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J/OL]. J Orthop Surg Res, 2025, 20(1): 227. DOI:10.1186/s13018-025-05574-w.
- [8] Conrozier T, Raman R, Diraçoğlu D, et al. EUROVISCO consensus guidelines for the use of hyaluronic acid viscosupplementation in knee osteoarthritis based on patient characteristics[J]. Cartilage, 2025, 16(4): 438-452.
- [9] Monfort J, Henrotin Y, Chevalier X, et al. EUROVISCO good medical practice recommendations for the use of viscosupplementation with hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis[J/OL]. Cartilage, 2025: 19476035241286578. DOI:10.1177/19476035241286578.
- [10] Jawanda H, Khan ZA, Warriar AA, et al. Platelet-rich plasma, bone marrow aspirate concentrate, and hyaluronic acid injections outperform corticosteroids in pain and function scores at a minimum of 6 months as intra-articular injections for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. Arthroscopy, 2024, 40(5): 1623-1636.e1.
- [11] Migliorini F, Maffulli N, Schäfer L, et al. Less pain with intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis compared to placebo: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J/OL]. Pharmaceuticals, 2024, 17(11): 1557. DOI:10.3390/ph17111557.
- [12] Miller LE, Bhattacharyya S, Parrish WR, et al. Safety of intra-articular hyaluronic acid for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized trials involving more than 8, 000

- patients[J]. *Cartilage*, 2021, 13(1_suppl): 351S - 363S.
- [13] Brophy RH, Fillingham YA. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee(nonarthroplasty), third edition[J/OL]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2022, 30(9): e721-e729. DOI:10.5435/JAAOS - D - 21 - 01233.
- [14] Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management[M/OL]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588843/>.
- [15] Pesare E, Vicenti G, Kon E, et al. Italian Orthopaedic and Traumatology Society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis[J/OL]. *J Orthop Traumatol*, 2023, 24(1): 47. DOI:10.1186/s10195 - 023 - 00729 - z.
- [16] 中国医师协会骨科医师分会运动医学专业委员会. 玻璃酸钠在骨科和运动医学相关疾病中的应用专家共识(2017年修订版) [J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(11): 1 - 8, 157.
- [17] Migliorini F, Maffulli N, Nijboer CH, et al. Comparison of different molecular weights of intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a level I Bayesian network meta-analysis[J/OL]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 175. DOI:10.3390/biomedicines13010175.
- [18] Bahrami MH, Ahmad Raeissadat S, Cheraghi M, et al. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 550. DOI:10.1186/s12891 - 020 - 03577 - 8.
- [19] Glinkowski W, Śladowski D, Tomaszewski W, et al. Molecular mechanisms and therapeutic role of intra-articular hyaluronic acid in osteoarthritis: a precision medicine perspective[J/OL]. *J Clin Med*, 2025, 14(8): 2547. DOI:10.3390/jcm14082547.
- [20] Ferkel E, Manjoo A, Martins D, et al. Intra-articular hyaluronic acid treatments for knee osteoarthritis: a systematic review of product properties[J]. *Cartilage*, 2023, 14(4): 424 - 432.
- [21] Lee JK, Choi C-H, Oh K-J, et al. Safety and efficacy of bi-annual intra-articular LBSA0103 injections in patients with knee osteoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(11): 1807 - 1815.
- [22] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2019, 27(11): 1578 - 1589.
- [23] Zhang Z, Huang C, Cao Y, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis-the Chinese viewpoint[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(8): 2141 - 2147.
- [24] 中国医师协会关节外科工作委员会. 医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018版) [J/OL]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(2): 290 - 292.
- [25] 中华医学会运动医疗分会, 中国医师协会骨科医师分会运动医学学组, 中国医师协会骨科医师分会关节镜学组. 骨关节炎临床药物治疗专家共识[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(7): 32 - 43.
- [26] Lynen NA, Eichhorn C, Portelange N, et al. Long-term efficacy following intra-articular injection of carboxymethyl-chitosan, a new product class for knee osteoarthritis: results from an observational study in Germany[J]. *Rheumatol Ther*, 2024, 11(3): 649 - 662.
- [27] Manocchio N, Ljoka C, Piacentini N, et al. Intra-articular injections with Carboxymethyl-Chitosan in patients affected by knee osteoarthritis non-responders to hyaluronic acid: a pilot study[J/OL]. *Eur J Transl Myol*, 2024, 34(3): 12413. DOI:10.4081/ejtm.2024.12413.
- [28] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 220 - 233.
- [29] Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(10): 1299 - 1305.
- [30] Bensa A, Albanese J, Boffa A, et al. Intra-articular corticosteroid injections provide a clinically relevant benefit compared to placebo only at short-term follow-up in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Knee Surg Phys Traumatol Arthrosc*, 2024, 32(2): 311 - 322.
- [31] Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, et al. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *Jt Bone Spine*, 2021, 88(4): 105198. DOI:10.1016/j.jbspin.2021.105198.
- [32] Utamawatin K, Phruetthiphat O-A, Apinyankul R, et al. The efficacy of intra-articular triamcinolone acetate 10 Mg vs. 40mg in patients with knee osteoarthritis: a non-inferiority, randomized, controlled, double-blind, multicenter study[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 92. DOI:10.1186/s12891 - 023 - 06191 - 6.
- [33] Wattanasirisombat K, Boontanapibul K, Pinitchanon P, et al. Betamethasone and triamcinolone acetate have comparable efficacy as single intra-articular injections in knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized controlled trial[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2026, 108(1): 35 - 44.
- [34] Petersen SK, Hansen I, Andreassen RA. Low frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra-articular glucocorticoid injection[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(5): 393 - 397.
- [35] Qiao X, Yan L, Feng Y, et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J/OL]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 926. DOI:10.1186/s12891 - 023 - 06925 - 6.
- [36] McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: a randomized clinical trial[J/OL]. *Jama*, 2017, 317(19): 1967. DOI:10.1001/jama.2017.5283.
- [37] Samuels J, Pillinger MH, Jevsevar D, et al. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2021, 29(1): 8 - 16.
- [38] Raynauld J-P, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(2): 370 - 377.
- [39] Albano MB, Skroch GP, Ioshii SO, et al. Computerized photocolometric analysis of the effects of intraarticular

- betamethasone on the proteoglycan concentration of leporine knee cartilage matrix: influence of the number of intraarticular injections[J]. *Rev Col Bras Cir*, 2009, 36(3): 256 – 260.
- [40] Russell SJ, Sala R, Conaghan PG, et al. Triamcinolone acetone extended-release in patients with osteoarthritis and type 2 diabetes: a randomized, phase 2 study[J]. *Rheumatology*, 2018, 57(12): 2235 – 2241.
- [41] Choudhry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood glucose levels following intra-articular steroid injections in patients with diabetes: a systematic review[J/OL]. *JBJS Rev*, 2016, 4(3): e5. DOI:10.2106/JBJS.RVW.O.00029.
- [42] Kamel SI, Rosas HG, Gorbachova T. Local and systemic side effects of corticosteroid injections for musculoskeletal indications[J/OL]. *AJR Am J Roentgenol*, 2024, 222(3): e2330458. DOI:10.2214/AJR.23.30458.
- [43] Dubin J, Leucht P, Murray M, et al. American academy of orthopaedic surgeons technology overview summary: platelet-rich plasma (PRP) for knee osteoarthritis[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2024, 32(7): 296 – 301.
- [44] Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCOE) [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 49(3): 337 – 350.
- [45] Laver L, Filardo G, Sanchez M, et al. The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: a European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma) [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2024, 32(4): 783 – 797.
- [46] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 解放军总医院第四医学中心骨科医学部, 国家骨科与运动康复临床医学研究中心. 中国膝骨关节炎非手术治疗专家共识(2023年版) [J/OL]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2024, 18(2): 151 – 159.
- [47] 邢丹, 余楠生, 张长青. 《关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018年版) 》推荐意见解读及方法学评价[J/OL]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(4): 6 – 10.
- [48] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版) [J/OL]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2019, 13(1): 124 – 130.
- [49] 黄象艳, 张强, 钟萍, 等. 自体单采富血小板血浆关节腔注射治疗膝骨关节炎的专家共识[J]. *中国输血杂志*, 2022, 35(12): 1187 – 1194.
- [50] 中华医学会物理医学与康复学分会, 四川大学华西医院, 杨霖, 等. 中国膝骨关节炎康复治疗指南(2023版) [J]. *中国循证医学杂志*, 2024, 24(1): 1 – 14.
- [51] Bernardi S, Mummolo S, Tecco S, et al. Histological characterization of Sacco's concentrated growth factors membrane[J]. *Int J Morphol*, 2017, 35(1): 114 – 119.
- [52] Malcangi G, Patano A, Palmieri G, et al. Maxillary sinus augmentation using autologous platelet concentrates (platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and concentrated growth factor) combined with bone graft: a systematic review[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(13): 1797. DOI:10.3390/cells12131797.
- [53] Gao J, Xiao Q, Lu Y, et al. Higher percentage of CD34+ stem cells and elevated efficacy in androgenetic alopecia treatment observed in CGF prepared from 640nm laser-pretreated blood: a preliminary study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2024, 23(6): 2249 – 2255.
- [54] Chen J, Jiang H. A comprehensive review of concentrated growth factors and their novel applications in facial reconstructive and regenerative medicine[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2020, 44(3): 1047 – 1057.
- [55] Lee HM, Shen EC, Shen JT, et al. Tensile strength, growth factor content and proliferation activities for two platelet concentrates of platelet-rich fibrin and concentrated growth factor[J]. *J Dent Sci*, 2020, 15(2): 141 – 146.
- [56] Calabriso N, Stanca E, Rochira A, et al. Angiogenic properties of concentrated growth factors (CGFs): the role of soluble factors and cellular components[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 635. DOI:10.3390/pharmaceutics13050635.
- [57] Hao C, Xinghua G, Weijun L, et al. A randomized controlled trial comparing a novel autologous concentrated growth factor preparation kit versus a commercial platelet-rich plasma kit for knee osteoarthritis[C]//OARSI 2026 World Congress on Osteoarthritis. American, 2026. <https://oarsi2026.abstractcentral.com/>
- [58] Ozcan S, Altun A. Efficacy of intra-articular concentrated growth factor, platelet-rich plasma, and hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a comparative analysis[J/OL]. *Ann Med Res*, 2024, 31(4): 304. DOI:10.5455/annalsmedres.2024.01.025.
- [59] Jia XY, Jing SL, Sun Y, et al. A randomized controlled clinical trial of concentrated growth factor combined with sodium hyaluronate in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1): 540. DOI:10.1186/s12903-024-04258-x.
- [60] Iao S, Ouyang X, Qiao J, et al. Growth factors release in concentrated growth factor and advanced platelet-rich fibrin sticky bone[J]. *Oral Dis*, 2025, 31(8): 2531 – 2539.
- [61] Kong Y, Wang Y, Yang Y, et al. Intra-articular injection of exosomes derived from different stem cells in animal models of osteoarthritis: a systematic review and meta- analysis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19(1): 834. DOI:10.1186/s13018-024-05227-4.
- [62] He L, He T, Xing J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis[J/OL]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 276. DOI:10.1186/s13287-020-01781-w.
- [63] Jin Y, Xu M, Zhu H, et al. Therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes on osteoarthritis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9281 – 9294.
- [64] Figueroa-Valdés AI, Luz-Crawford P, Herrera-Luna Y, et al. Clinical-grade extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells: preclinical development and first-in-human intra-articular validation as therapeutics for knee osteoarthritis[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 13. DOI:10.1186/s12951-024-03088-x.
- [65] Wang Y, Kong Y, Du J, et al. Injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells exosomes for the treatment of knee

- osteoarthritis: from preclinical to clinical research[J/OL]. J Transl Med, 2025, 23(1): 641. DOI:10.1186/s12967-025-06623-y.
- [66] Welsh JA, Goberdhan DCI, O' Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches[J/OL]. J Extracell Vesicles, 2024, 13(2): e12404. DOI:10.1002/jev2.12404.
- [67] Whittle SL, Johnston RV, McDonald S, et al. Stem cell injections for osteoarthritis of the knee[J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2025, 4(4): CD013342. DOI:10.1002/14651858.CD013342.pub2.
- [68] Tan SHS, Kwan YT, Neo WJ, et al. Intra-articular injections of mesenchymal stem cells without adjuvant therapies for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Sports Med, 2021, 49(11): 3113-3124.
- [69] Kim K I, Lee MC, Lee JH, et al. Clinical efficacy and safety of the intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Sports Med, 2023, 51(9): 2243-2253.
- [70] Song Y, Zhang J, Xu H, et al. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Translat, 2020, 24: 121-130.
- [71] Ha C-W, Park Y-B, Kim SH, et al. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair[J]. Arthroscopy, 2019, 35(1): 277-288.e2.
- [72] Maheshwer B, Polce EM, Paul K, et al. Regenerative potential of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis and chondral defects: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthroscopy, 2021, 37(1): 362-378.
- [73] Wang Y, Yi H, Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis[J/OL]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 545. DOI:10.1186/s13287-021-02609-x.
- [74] Jin WS, Yin LX, Sun HQ, et al. Mesenchymal stem cells injection is more effective than hyaluronic acid injection in the treatment of knee osteoarthritis with similar safety: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthroscopy, 2025, 41(2): 318-332.
- [75] Gopinath G. Efficiency of intraarticular injection of PRP and hyaluronic acid combination in osteoarthritis knee: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. J Orthop Rep, 2025, 4(2): 100554. DOI:10.1016/j.jorep.2025.100554.
- [76] Zhao J, Huang H, Liang G, et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 224. DOI:10.1186/s12891-020-03262-w.
- [77] Karasavvidis T, Totlis T, Gilat R, et al. Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid improves pain and function compared with hyaluronic acid alone in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthrosc J Arthrosc Relat Surg, 2021, 37(4): 1277-1287.e1.
- [78] Smith C, Patel R, Vannabouathong C, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(6): 1974-1983.

(收稿日期: 2026-01-09)

(本文编辑: 张姝江、陈晓玲)

中华医学会骨科学分会关节外科学组, 王坤正, 史占军, 等. 中国膝骨关节炎关节腔注射治疗专家共识(2026版)[J/OL]. 中华关节外科杂志(电子版), 2026, 20(1): 1-14.