

骨关节炎的药物治疗

盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的临床研究

向成浩, 蒋从斌, 杨万波, 余鹏, 刘勇

【摘要】 目的 观察盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。方法 2010年5月-2012年7月将130例经膝关节镜清术后的KOA患者随机分成A、B两组,每组65例。A组联合口服盐酸氨基葡萄糖胶囊750mg,2次/d,6周为1个疗程,治疗3个疗程;B组联合口服尼美舒利胶囊0.1g,2次/d,服用12周。采用Lequesne指数作为疗效评定指标,观察治疗前后膝关节体征及症状变化,休息痛、运动痛、压痛、肿胀、晨僵和行走能力的改善情况。结果 B组患者在治疗早期症状改善优于同期A组,且在第3个月有统计学意义($P < 0.05$),随着治疗时间的延长,A组患者总有效率在1、3、6个月分别为70.8%、76.9%和92.3%,均呈逐渐上升趋势,且第6个月疗效较前2个时间点差异有统计学意义($P < 0.05$)。分别停药后继续随访至1年,两组患者总有效率均有所下降,但A组疗效仍优于B组,且有统计学意义($P < 0.05$)。A组出现不良反应2例,B组4例,均较轻微,无严重不良事件发生。结论 盐酸氨基葡萄糖在改善OA患者膝关节症状等方面效果肯定,且疗效较稳定,安全性良好;但远期疗效仍需随访观察。

【关键词】 盐酸氨基葡萄糖;骨关节炎,膝;膝关节镜;临床研究

【文献标识码】 A

Clinical Study on Glucosamine Hydrochloride in the Treatment of Knee Osteoarthritis XIANG Cheng-hao, JIANG Cong-bing, YANG Wan-bo, YU Peng, LIU Yong. Department 1 of Orthopedics Surgery, Armed Police Corps Hospital in Hubei Province, Wuhan, Hubei 430060, P. R. China

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy of glucosamine hydrochloride in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Between May 2010 and July 2012, 130 KOA patients after arthroscopic knee debridement were randomized evenly into group A and group B. Patients in group A took glucosamine hydrochloride capsules (0.75 g, twice per day) for 18 weeks, including 3 periods of treatment; patients in group B took glucosamine hydrochloride capsules (0.1 g, twice per day) for 12 weeks. Lequesne Index was used as evaluation indicators of the efficacy in order to observe the patients' knee signs and symptoms, including the status of rest pain, motion pain, tenderness, swelling, morning stiffness and capacity. **Results** In the early stage, the effective rate of group B showed more obvious improvement than group A and the difference was statistically significant in the 3rd month ($P < 0.05$). As the period of treatment extended, an increasing effective rate was shown in group A, with the 1st month being 70.8%, the 3rd month 76.9% and the 6th month 92.3%, which showed prominent effectiveness ($P < 0.05$). Within a year since the patients from both groups stopped taking the capsules, the effective rate of group A was higher than group B, which was statistically significant ($P < 0.05$). There were two patients from group A and 4 from group B who had slight adverse reactions and no medical negligence was caused. **Conclusion** Glucosamine hydrochloride capsules are safe and stable in the long term and effective in the treatment of KOA.

【Key words】 Glucosamine hydrochloride; Osteoarthritis, knee; Arthroscopic knee debridement; Clinical study

骨关节炎(OA)是临床上最常见的关节疾病,主要以软骨退行性改变和骨质增生为病理变化的慢性关节疾病。因膝关节负重较大,是OA中最易受累的关

节之一^[1]。据统计,美国65岁以上的人群中90%的女性和80%的男性患有该病^[2]。目前临床应用广泛的非甾体抗炎药(NSAID)可较迅速缓解OA,减轻疼痛及关节肿胀,但不能阻止OA的病理发展,有报道长期服用可导致软骨损伤及不同程度的胃肠道副反应^[3]。盐酸氨基葡萄糖与NSAID作用机制不同,它能够减缓疾病发展、促进关节软骨基质和关节软骨蛋白多糖的生物合成,抑制损伤软骨的基质金属蛋白酶

【作者单位】 武警湖北省总队医院骨外一科(武汉,430060)

【作者简介】 向成浩(1985-),男,湖北恩施人,住院医师,硕士, E-mail:65628325@qq.com

【网络出版时间】 2012-12-14 17:33

【网络出版地址】 <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1356.R.20121214.1733.012.html>

细胞因子生长^[4],目前作为关节软骨保护剂已广泛应用于临床治疗 OA 并被认可。我科自 2010 年 5 月 - 2012 年 7 月,针对符合 OA 膝关节镜手术指征^[5]的手术后患者,分别采取术后配合口服盐酸氨基葡萄糖和 NSAID 药物尼美舒利治疗,对其进行临床观察研究,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

获得完整随访资料的 130 例 KOA 患者,男 52 例(60 个膝关节),女 78 例(95 个膝关节)。年龄 45 ~ 70 岁,平均 59.2 岁;病程 3 个月 ~ 18 年。全部患者符合美国风湿学会提出的 KOA 诊断标准^[6]:

近 1 个月内膝关节反复疼痛; X 线片提示骨赘形成; 符合下列条件之一:晨僵在 30 min 之内,运动时关节有摩擦音,年龄 > 45 岁。

患者均有不同程度膝关节反复疼痛、肿胀及功能受限,关节摩擦感、打软腿、绞锁、弹响等症状。术前常规摄患膝负重正侧位及髌骨轴位 X 线片,根据 Kellgren-Lawrence 分级标准^[7]:0 度,未见膝关节有异常者(8 例); 度,可疑膝关节内骨赘,关节间隙正常(27 例); 度,肯定膝关节内骨赘,可疑关节间隙狭窄(40 例); 度,少量膝关节内骨赘、硬化,肯定关节间隙狭窄(43 例); 度,膝关节内多发骨赘、硬化、囊性变,关节间隙严重狭窄或消失(12 例)。

1.2 膝关节镜手术方式及术后处理

膝关节镜技术以其微创性、直观性及准确性等诸多优点,在诊断和治疗 OA 疾病方面的价值已经得到了很好的证实^[6],且针对早期、轻中度患者疗效满意度较高,A、B 两组共 130 例 KOA 患者均符合膝关节镜手术指征^[5]。

手术方式:手术采用硬膜外麻醉,应用电动气囊止血带,压力 35 ~ 45 kPa,术区严格消毒铺巾,关节腔内 3 000 mL 林格液 + 肾上腺素 1 mg 持续关节腔灌洗,通过膝关节镜标准入口置入关节镜器械,按常规顺序探查关节腔各间室,根据关节内病变情况进行相应处理,包括滑膜皱襞切除、半月板修整成形或部分切除、游离体摘除、髌下脂肪垫成形、髌间窝成形、破损软骨磨削及软骨成形、软骨下骨钻孔术等,清理完毕并持续灌洗后给予切口缝合,弹力绷带加压包扎。术后 24 h 内局部冷敷,第 2 天开始床上股四头肌功能锻炼,第 3 天适当下地负重,2 周后弃拐负重行走,逐渐恢复关节功能。

关节镜下软骨改变分度,根据 Ogilvie-Harris 等^[8]标准: 度,探针可触及膝关节软骨软化,少量表面纤

维化,闭合性的软骨分离及泡状改变; 度,大量的膝关节软骨纤维束样改变,呈蟹肉样外观; 度,膝关节软骨坏死脱落,软骨下骨外露并出现“象牙化”。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准,患者要求治疗并积极配合相应治疗方案及临床观察、随访,且 1 个月内未行其他药物治疗或服用其他药物保守治疗者。

排除标准: 存在严重心、脑、肺、肝、肾、血液系统等严重内科疾病; 患膝及周围皮肤存在破溃、皮肤缺损等; 典型膝内、外翻畸形或关节强直者; 膝关节骨折、类风湿、结核、肿瘤、痛风及化脓性感染; 对氨基葡萄糖及尼美舒利(NSAID)过敏; 术后未按规定用药无法判断疗效者等。

1.4 分组及治疗方法

所有患者随机分为两组,每组 65 例。A 组:患膝关节镜下清理术 + 口服盐酸氨基葡萄糖胶囊(商品名:奥泰灵)治疗,750 mg/次,2 次/d,饭中或饭后服用,6 周为 1 个疗程,治疗 3 个疗程;B 组:患膝关节镜下清理术 + 口服尼美舒利胶囊(商品名:力美松)治疗,0.1 g/次,2 次/d,饭中或饭后服用,服用 12 周。治疗前,两组患者年龄、性别、病程及临床症状(Lequesne 指数)差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.5 疗效评定

采用国际 OA 的 Lequesne 评分标准指数: 膝关节休息痛:正常为 0 分;轻度疼痛、不影响工作为 1 分;较重、不影响睡眠为 2 分;重、影响睡眠为 3 分。

膝关节运动痛:正常为 0 分;上下楼有症状、屈伸无影响为 1 分,上下楼有症状、下蹲疼痛为 2 分;行走时疼痛为 3 分。 压痛:正常为 0 分;重压时疼痛为 1 分;中度压力疼痛为 2 分;轻压疼痛为 3 分。

肿胀:正常为 0 分;稍肿、膝眼清楚为 1 分;软组织肿胀、膝眼不太清楚为 2 分,膝眼不清、浮髌试验(+)为 3 分。 晨僵:正常为 0 分;屈伸僵硬但很快恢复(< 10 min)为 1 分;僵硬、短时可恢复(10 ~ 30 min)为 2 分;僵硬、较长时间才恢复(> 30 min)为 3 分。

行走能力:没有限制为 0 分;超过 1 km 但受限制为 1 分;大约 1 km 或步行 15 min 为 2 分;500 ~ 900 m 或 8 ~ 15 min 为 3 分;300 ~ 500 m 为 4 分;100 ~ 300 m 为 5 分;< 100 m 为 6 分;使用单拐加 1 分,使用双拐加 2 分。

经膝关节镜关节腔清理术后,自 A、B 两组同时规律按疗程服药治疗开始后至 1 年观察期内,分别于第 1、3、6、12 个月,评定上述 6 项症状评分,以 6 项评分之和为 Lequesne 指数,总分变化 = (基础值 - 终点值) / 基础值 × 100%。总分变化 > 70% 为显效,

20% ~ 70% 为有效, < 20% 为无效。总有效率(%) = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计数资料采用例数(百分比)表示, 率的比较采用 χ^2 检验 P 值 < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组疗效

B 组患者在第 1、3 个月治疗总有效率明显高于同期 A 组, 且在第 3 个月有统计学意义 ($P < 0.05$), A 组患者在第 6、12 个月治疗总有效率相比同期 B 组有统计学意义 ($P < 0.05$)。A 组总有效率在第 1、3、6 个月分别为 70.8%、76.9% 和 92.3%, 呈逐渐上升趋势, 且第 6 个月达最高值, 较同组 1、3 个月比较, 指标改善率均有统计学意义 ($P < 0.05$), 第 12 个月 A 组总有效率较第 6 个月稍有下降, 无统计学意义。B 组总有效率在第 3 个月效果较显著, 治疗开始后第 6、12 个月总有效率呈逐渐下降趋势。见表 1。

表 1 两组治疗后各时段疗效

组别	疗效(例)			总有效率 (%)	χ^2 值	P 值
	无效	有效	显效			
第 1 个月						
A 组	19	31	15	70.8	1.492	0.222
B 组	13	23	29	80.0		
第 3 个月						
A 组	15	34	16	76.9	4.600	0.032
B 组	6	23	36	90.8		
第 6 个月						
A 组	5	26	34	92.3	4.993	0.025
B 组	14	24	27	78.5		
第 12 个月						
A 组	9	26	30	86.2	4.552	0.033
B 组	19	28	18	70.8		

2.2 治疗期间不良反应

治疗期间 A 组 2 例服药后出现轻度胃肠道不适、饱胀感; B 组有 2 例患者口服药物后出现轻度腹泻, 2 例轻度胃肠道不适、饱胀感。所有患者均未经特殊处理, 继续用药约 1 周后症状消失。A、B 组不良反应发生率分别为 3.1% 和 6.2%, 两组不良反应率无明显差异 ($P > 0.05$)。全部患者治疗前后血压、脉率、血常规、尿常规、大便潜血、生化指标等均无明显改变。

3 讨论

OA 目前确切病因仍未最终明确, 相关学说认为

与年龄因素、机械磨损与撞击、免疫反应、自由基、骨内压增高和细胞因子等因素相关(前两者是公认的相关因素之一, 后者仍在进一步研究之中), 最终导致以关节软骨变性、丢失及关节边缘和软骨下骨骨质再生后为特征的慢性关节炎疾病, 该病的始发部位在软骨。针对大量 OA 患者行膝关节镜手术治疗中发现, 以关节软骨退行性磨损和剥脱为主要病理特征, 伴随滑膜组织增生和半月板磨损^[9]。软骨损伤后, 对机械性、积累性、反复的微小撞击的抵抗能力下降, 可加重关节软骨的退变, 导致软骨表面或深层损伤, 由此形成恶性循环, 使损伤进一步加重^[9]。

目前针对 OA 的治疗分为保守和手术治疗两种, 但尚无根治手段。大部分患者初始应进行保守治疗^[10](物理治疗、NSAID、氨基葡萄糖等), 由于本病会逐渐发展, 许多 KOA 患者最终都需要手术治疗(膝关节镜下清理术、骨软骨或软骨细胞移植术、胫骨高位截骨术、膝关节置换术等)。许多学者提出膝关节镜下清理术治疗 KOA 有较多优点, 绝大多数成功率在 70% 左右, 其不但能去除机械性和化学性刺激因素, 而且医师还可以直接进行膝关节检查, 故其在诊断和治疗 KOA 疾病方面的价值已经得到较好验证, 适用于早期、轻中度 KOA 患者^[9]。

尼美舒利属临床常用的 NSAID 类药物, 能通过选择性抑制炎症性前列腺素合成酶环氧合酶(COX)-2 的活性, 抑制并清除自由基, 抑制蛋白水解酶, 抑制组胺释放而达到抗炎、减轻疼痛, 从而缓解临床症状^[11], 但对 KOA 只能起到缓解疼痛的作用, 并不能延缓和阻止疾病的发展及演变。据文献表明, 长期口服此类药物可致关节软骨蛋白多糖和透明质酸合成减少, 且可加重心血管疾病、消化道疾病的风险^[12]。通过本研究观察 A 组停药后可见总有效率逐渐下降, 表明针对改善症状持续时间较短, 不能改变 OA 根本病理变化, 需长期服用改善。盐酸氨基葡萄糖能抑制某些破坏软骨的酶, 如胶原酶和磷脂酶 A2, 减少损伤细胞的内毒性因子及炎性递质(缓激肽、前列腺素等)的释放, 从而能减轻 OA 症状^[13]; 且其是由甲壳素经盐酸水解得到的一种氨基单糖, 可直接补充软骨基质, 减缓软骨降解, 还可以刺激软骨细胞产生生理需要的蛋白多糖, 抑制胶原酶、磷脂酶 A2 和超氧化物自由基的产生, 防止软骨损伤, 保护关节软骨和促进软骨再生修复的作用^[14], 从而有效的改善关节活动, 缓解疼痛, 延缓骨性关节炎病理退变的过程, 且其副作用小^[15]。

本研究结果显示, 两组患者分别经膝关节镜清理术后 B 组患者在减轻膝关节疼痛、压痛、肿痛、晨僵、

步行能力等临床症状和关节功能的改善,在早期疗效方面比 A 组好,尤其在治疗第 3 个月时 A 组疗效较显著。A 组早期膝关节症状改善情况相对于 B 组较缓,但随着治疗时间的延长,其疗效呈逐渐上升趋势,在治疗第 6 个月时达高峰。两组患者分别在停药后继续随访至 1 年,目的在于观察两组患者在停药后症状的改善及与治疗的关系,结果表明 B 组患者在停药后症状有逐渐加重趋势,停药时间越长,患者症状越明显,疗效逐渐下降,而 A 组患者,在停药后至 1 年观察期间,其总有效率虽较第 6 个月高峰期略有下降,但仍高于早期治疗总有效率,故我们认为服用盐酸氨基葡萄糖能很好维持疗效,且具有长期效果。

综上所述,盐酸氨基葡萄糖治疗 KOA 有效、安全和方便,但其远期疗效及对控制疾病发展的详细机制仍有待进一步观察及研究。

4 参考文献

[1] 江相保,高李侠. 盐酸氨基葡萄糖治疗膝退行性骨性关节炎的临床观察 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(1): 29-31.
 [2] Mithoefer K, Williards RJ, Warren RF, *et al.* The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee[J]. J Bone Joint Surg Am, 2005, 8(6): 1911-1920.
 [3] Gaby AR. Natural treatments for osteoarthritis[J]. Altern Med Rev, 1999, 4(5): 330-341.
 [4] Bliddal H, Christensen RD, Kristensen PK, *et al.* Glucosamine effectiveness in the treatment of knee osteoarthritis. Presentation of a

Cochrane analysis with the perspective on the GAIT trial[J]. Ugeskr Laeger, 2006, 168(50): 4405-4409.
 [5] 崔宝甲,于庆巍,张明磊,等. 膝关节骨性关节炎关节镜清理术手术时机的选择 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(1): 127-129.
 [6] 施桂英. 关节炎概要 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 442-443.
 [7] Felson DT, Naimark A, Anderson J, *et al.* The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly[J]. Arthritis Rheumatism, 1987, 30(8): 914-918.
 [8] Ogilive-Harris DJ, Jackson RW. The arthroscopic treatment of chondromalacia patellae[J]. J Bone Joint Surg Br, 1984, 66(5): 660-665.
 [9] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 259-1339
 [10] Canale ST. 坎贝尔骨科手术学 [M]. 11 版. 王岩, 主译. 北京: 人民军医出版社, 2011: 803
 [11] 金伟,李义贵. 尼美舒利(力美松)治疗骨关节炎的临床研究 [J]. 中华医药杂志, 2004, 4(10): 245.
 [12] 韩贵和,顾军,魏威. 盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2010, 9(3): 245-247.
 [13] Houpt JB, Mcmillan R, Wein C, *et al.* Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee[J]. J Rheumatol, 1999, 26(11): 2423-2430.
 [14] Nakamura H, Shibakawa A, Tanaka M, *et al.* Effects of glucosamine hydrochloride on the production of prostaglandin E2, nitric oxide and metalloproteases by chondrocytes and synoviocytes in osteoarthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(3): 293-299.
 [15] 李雪武,谷彬,杨益民,等. 盐酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的临床疗效分析 [J]. 中国骨肿瘤骨病, 2010, 9(2): 160-163.

(收稿:2012-09-10 修回:2012-12-04)
 (本文编辑:孙艳梅/俞军)

· 消 息 ·

美国费城儿童医院眼科专家来四川大学华西医院开展培训工作

按奥比斯项目合作计划,四川大学华西医院眼科及奥比斯项目组于 2012 年 11 月 18 日 - 25 日,安排接待了美国费城儿童医院眼科专家 Dr. Monte Mills,进行了为期 1 周的手术观摩教学及学术交流活动。

Dr. Mills 在院期间,共筛查了 17 名小儿斜视患者,最后选出 6 名患者分别于 11 月 20 日、21 日和 22 日上午进行了手术。在 6 台手术指导中,共 30 人次观摩了手术。手术指导之余,Dr. Mills 对手术中遇到的病例有针对性地开展专题讲座,内容涉及小儿斜视、小儿白内障及小儿青光眼等内容。1 周内共举办 9 个专题讲座,内容丰富,数据翔实,图文并茂,吸引了许多眼科医生和学生前来参加,累计参加讲座的达 130 人次。

11 月 23 日,国际奥比斯项目在四川大学华西医院为期 1 周的手术观摩培训及学术交流在办公楼三会议室召开。总结会由项目协调人伍经平主持,刘陇黔教授就此次培训进行了总结。Dr. Mills 肯定了华西医院为此次培训的成功开展所做的努力,并对项目工作给予了高度好评。

本次培训除四川大学华西医院师生外,还有来自绵阳市第三人民医院、乐山市人民医院和达州市中心医院等 3 个分中心的医务人员。学员们纷纷表示开阔了眼界,受益良多。

四川大学华西医院