

[文章编号] 1007-7669(2004)07-0455-04

氨基葡萄糖治疗骨关节炎的现状

戴 冽*

(中山大学附属第二医院 风湿免疫科, 广东 广州 510120)

[关键词] 骨关节炎; 随机对照试验; 关节疾病; 氨基葡萄糖

[摘要] 骨关节炎(OA)是临床上最常见的一种关节炎,目前尚无根治疗法,治疗主要是通过各种措施减轻疼痛和改善关节功能,尚不能延缓或阻断病情进展。新近临床试验结果显示硫酸氨基葡萄糖对OA不仅具有肯定的症状改善作用,而且能延缓OA的关节结构改变,可望成为第一个治疗OA的病情改善药。其总体安全性较好,主要是胃肠道及皮肤的不良反应,对血糖和动脉粥样硬化的影响尚待进一步观察。

[中图分类号] R977.4; R684.3

[文献标识码] A

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是临床上最常见的一种关节炎。目前OA尚无根治疗法,治疗主要是通过病人教育(如减肥)、锻炼、药物及骨科手术等各种措施减轻疼痛和改善关节功能。新近美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿联盟(EULAR)^[1]将治疗OA的药物分为症状改善药(symptom-modifying drugs)和结构改善药(structure-modifying drugs),症状改善药要求能减轻疼痛和改善关节功能,结构改善药要求能够延缓关节间隙变窄。止痛药和非甾类抗炎药(NSAIDs)是目前临床上治疗OA最常用的非特异性的症状改善药。

氨基葡萄糖是一种天然的氨基单糖,是软骨基质和滑液中聚氨基葡萄糖的成分。外源性的氨基葡萄糖可以刺激软骨细胞合成蛋白多糖,补充软骨基质的丢失成分,并可抑制基质金属蛋白酶的表达,从而促进软骨的修复。临床试验结果显示氨基葡萄糖不仅对OA具有症状改善作用,而且还具有病情控制作用。

氨基葡萄糖对骨关节炎的疗效

1 症状改善作用 TOWHEED^[2]采用Cochrane系统回顾法分析了16个氨基葡萄糖治疗OA的随机

对照临床试验(RCTs)。总体上讲氨基葡萄糖治疗OA安全有效,13个与安慰剂对照的RCTs中12个疗效优于安慰剂,4个与NSAIDs比较的RCTs[3个与布洛芬比较,1个与吡罗昔康(piroxicam)比较]中2个优于NSAIDs,2个疗效相近,氨基葡萄糖缓解疼痛的总体疗效优于NSAIDs(标准化平均差异为0.86,95%CI为0.58~1.14)^[2,3]。

上述临床试验对象主要是膝和髋关节OA。FORESTER等^[4]观察了硫酸氨基葡萄糖(glucosamine sulfate, GS)对颈、腰OA的疗效和安全性,结果发现GS治疗6wk后51.2%的病人症状改善或明显改善,而安慰剂组仅28.6%, $P=0.034$ 。GS组病人疼痛较安慰剂组明显减轻,并且停药4wk后仍有此作用,另外GS组病人活动受限、晨僵及日常生活影响等指标也明显改善并较安慰剂作用明显,提示GS对脊柱OA也有症状改善作用。然而也有临床试验结果不支持GS具有症状改善作用的报道^[5,6]。作者推测阴性结果的原因可能与样本量小及入选对象不同有关。这2个阴性试验的入选对象多为年龄较大、体重较肥胖、OA病程长、放射学关节病变程度较严重的病人。

2 结构改善作用 最近发表的2个长期的前瞻性随机对照双盲试验^[7,8]结果显示GS能延缓OA的关节结构改变及改善症状。REGINSTER和PAVELKA等分别观察了212例和202例年龄在45a以上的膝OA(符合ACR标准)病人长期(3a)口服GS(1500mg·d⁻¹)对症状及结构改变的影响。病人治疗前及治疗后1,3a分别采用标准化方法摄站立时膝关节完全伸展的前后位X光片,采用数字图像分析计算胫股关节内侧的平均关节间隙,用放大镜和肉眼测量最小关节间隙,症状评分采用WOMAC(the Western Ontario and McMaster Uni-

[收稿日期] 2004-03-22 [接受日期] 2004-04-30

[作者简介] 戴 冽(1967-),女,江苏盐城人,副主任医师,医学博士,硕士生导师,从事风湿病学研究。

[联系人] 戴 冽。Phn: 86-20-8133-2572。Fax: 86-20-8133-2629。E-mail: dailie2002@21cn.com

*现在美国宾夕法尼亚大学医院风湿科做访问学者

versities) 关节炎指数或 Lequesne 指数。REGIN-STER 等^[7] 发现安慰剂组 106 例病人 3 a 后关节间隙逐渐变窄, 平均关节间隙宽度变化 -0.31 mm, 95 %CI 为 $-0.48 \sim -0.13$ mm (负号表示变窄), 最小关节间隙宽度变化 -0.40 mm, 95 % CI 为 $-0.56 \sim -0.24$ mm; 而 GS 组 106 例病人关节间隙无明显变窄, 平均关节间隙宽度变化 -0.06 mm, 95 %CI 为 $-0.22 \sim 0.09$ mm, 最小关节间隙宽度变化 -0.07 mm, 95 %CI 为 $-0.22 \sim 0.07$ mm, P 值分别为 0.043 和 0.003。3 a 后安慰剂组和 GS 组出现严重关节间隙变窄 (即关节间隙变窄 > 0.5 mm) 的发生率分别为 30 % 和 15 %, 总的 WOMAC 指数改变百分率分别为 9.8 % 和 -11.7 % ($P=0.02$), 即安慰剂组病人 3 a 后症状加重, 而 GS 组治疗后症状改善。PAVELKA 等^[8] 也发现 3 a 后安慰剂组病人关节间隙逐渐变窄, 最小关节间隙宽度变化 -0.19 mm, 95 %CI 为 $-0.29 \sim -0.09$ mm, 而 GS 组关节间隙无明显变窄, 最小关节间隙宽度变化 -0.04 mm, 95 %CI 为 $-0.06 \sim 0.14$ mm, $P=0.001$ 。GS 组出现严重关节间隙变窄的发生率较安慰剂组明显减少, 分别为 5 % 和 14 %, $P=0.05$, GS 组症状改善达 20 % ~ 25 %, 且 Lequesne 指数、总 WOMAC 指数及疼痛、功能、关节僵硬的评分均较安慰剂组有显著差异, 提示 GS 可以延缓 OA 的关节结构改变及改善症状, 对 OA 病情具有控制作用。作者提出 GS 是第 1 个经过长期临床试验证实的治疗 OA 的结构改善药。进一步^[9] 分析膝 OA 病人 X 线病变严重程度对 GS 治疗后关节间隙变窄疗效的影响发现, 平均关节间隙 > 6.2 mm 的轻度 OA 病人 GS 治疗 3 a 后关节间隙变窄 6.0 %, 安慰剂组则为 14.9 % ($P=0.10$), 平均关节间隙 < 4.5 mm 的严重 OA 病人 GS 治疗 3 a 后关节间隙增加 6.2 %, 安慰剂组增加 3.8 % ($P=0.70$), 与轻度 OA 病人相比, 严重 OA 病人 3 a 后出现关节间隙变窄 0.5 mm 的相对危险度为 0.42 (0.17 ~ 1.01), 提示 GS 对结构的修复作用可能在轻度 OA 病人更明显。

3 临床试验方法学质量的评价 有学者强调目前氨基葡萄糖的临床试验存在许多方法学上的不足, 包括试验设计、入选对象及评估指标的标准等, 因此对氨基葡萄糖是否是治疗 OA 的结构改善药下结论尚为时过早。

目前评估 OA 病情改善的方法主要是根据标准 X 线平片观察关节间隙变窄情况, 即通过关节间隙宽度反映关节软骨厚度来判断病情严重程度和进展

情况。膝 OA 病人由于疼痛影响关节伸展, 有可能影响对关节间隙改变的判断。

PAVELKA 等^[10] 进一步分析了 GS 治疗 3 a 后疼痛改善的病人关节间隙宽度的变化情况, 结果安慰剂组为 -0.21 mm, GS 组为 $+0.15$ mm, $P=0.003$, 其中治疗前膝关节疼痛严重或极度严重疼痛者 3 a 后关节间隙变化安慰剂组为 -0.28 mm, GS 组为 $+0.21$ mm, $P=0.014$, 也就是说, 安慰剂组病人 3 a 后疼痛有改善, 但关节间隙仍在变窄, 说明关节疼痛缓解并不是 GS 结构改善疗效的混杂因素, GS 的结构修复作用并不是药物单纯的改善症状作用, 而可能是反映了真正的病情缓解作用。

氨基葡萄糖治疗骨关节炎的安全性 总体上讲, 无论是大规模的临床试验还是药品上市后的使用情况均显示 GS 的安全性较好, 无明显的不良反应。12 个随机对照临床试验中 1 486 例 GS 治疗的病人仅 48 例出现 GS 相关的不良反应, 其中仅 7 例需停药^[11]。其不良反应主要是胃肠道反应 (包括上腹痛、烧心感、腹泻等) 以及皮肤瘙痒、脸红及乏力等, 停药后均好转。但近年以下几个问题也正引起人们的注意。

1 对血糖的影响^[12-13] 截止目前, 无论在动物还是人体均未见报道口服氨基葡萄糖对胰岛素敏感性有影响, 临床试验结果也显示 GS 对空腹血糖无明显影响。因此糖尿病病人是否应慎重使用 GS 以及长期使用 GS 是否需监测血糖尚有待进一步观察。

2 对动脉粥样硬化的影响^[14] GS 能刺激软骨细胞合成蛋白多糖, 因此有学者推测它可能也会刺激动脉血管壁平滑肌细胞合成蛋白多糖, 引起致动脉粥样硬化的脂蛋白成分的增加, 从而促进动脉粥样硬化的进程, 另外, 它可以降低动脉斑块中基质金属蛋白酶的产生, 使动脉粥样斑块稳定不易破裂。但目前临床上尚未发现使用 GS 后出现动脉粥样硬化及心血管事件的报道。

3 其他 临床发现有病人使用 GS 后指 (趾) 甲生长速度增加 2 倍, 并且指甲变硬。

氨基葡萄糖的种类 上述氨基葡萄糖的临床试验绝大多数使用的是 GS, 在欧共体国家 GS 均作为处方药使用, 而在北美如美国、加拿大则作为食品补充的 OTC 制剂。RUSSELL 等^[15] 采用高效液相色谱法检测了 14 种 GS 商品的实际成分, 结果发现氨基葡萄糖的实际含量与商品标明的含量相差 59 % ~ 138 %, 基质成分含量相差 41 % ~ 108 %。

另外, 氨基葡萄糖制剂除了硫酸盐外, 还有盐酸

氨基葡萄糖。HOUP T 等^[16]观察了盐酸氨基葡萄糖对膝OA病人疼痛及功能障碍的疗效,结果发现治疗8 wk后 WOMAC 疼痛指数与治疗前及安慰剂组比较无明显差异,并且盐酸氨基葡萄糖组49%病人觉治疗后有改善,而安慰剂组则为40%, $P=0.58$ 。

GS 通过刺激关节软骨氨基多糖的合成发挥治疗OA作用。然而即使口服大剂量GS,血清氨基葡萄糖的浓度也没有明显改变,结合临床上氨基葡萄糖的非硫酸盐疗效不佳,有学者^[17]推测GS的治疗作用可能是硫酸根而不是氨基葡萄糖介导的。HOFFER 等^[17]给7例正常人口服1.0 g GS,3 h后血清硫酸根浓度为 $(375 \pm 17) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,服药前为 $(331 \pm 21) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$ 。同时口服GS与对乙酰氨基酚(paracetamol)3 h后血清硫酸根浓度为 $(290 \pm 19) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,服药前为 $(325 \pm 19) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $P < 0.05$ 。口服硫酸钠不影响血清硫酸根浓度,提示对乙酰氨基酚硫酸化代谢过程中消耗硫酸根,可能会影响GS的疗效。

结语 总之,目前临床试验的结果已经表明GS对OA不仅具有肯定的症状改善作用,而且可能还具有结构改善作用。

另外,RUSSELL^[18]在治疗OA时发现,每日3 g或以上的GS可以加速伤口愈合、缓解慢性血管性头痛、改善炎症性肠病的症状。因此氨基葡萄糖可望在将来应用于OA以外的其他疾病的治疗。

[参考文献]

[1] PENDLETON A, ARDEN N, DOUGADOS M, *et al.* EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for Intern Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2000, 59(12): 936-944.

[2] TWOHEED TE. Current status of glucosamine therapy in osteoarthritis[J]. *Arthritis Research*, 2003, 49(4): 601-604.

[3] MATHESON AJ, PERRY CM. Glucosamine: a review of its use in the management of osteoarthritis[J]. *Drugs Aging*, 2003, 20(14): 1041-1060.

[4] FO R E S T E R K K, S C H M I D K, R O V A T I L C, *et al.* Efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the lumbar spine: a placebo-controlled, randomized, double-blind study[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 Suppl 9: S335.

[5] R I N D O N E J B, H I L L E R D, C O L L A C O T T E, *et al.* Randomized controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee[J]. *West J Med*, 2000, 172(2): 91-94.

[6] H U G H E S R, C A R R A. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in os-

teoarthritis of the knee[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(3): 279-284.

[7] R E G I N S T E R J Y, D E R O I S Y R, R O V A T I L C, *et al.* Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9252): 251-256.

[8] P A V E L K A K, G A T T E R O V A J, O L E J A R O V A M, *et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18): 2113-2123.

[9] B R U Y E R E O, H O N O R E A, E T H G E N O, *et al.* Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from 3-year prospective placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(1): 1-5.

[10] P A V E L K A K, B R U Y E R E O, R O V A T I L C, *et al.* Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2003, 11(10): 730-737.

[11] T W O H E E D T E, A N A S T A S S I A D E S T P. Glucosamine therapy for osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 1999, 26(11): 2294-2297.

[12] M O N A U N I T, Z E N T I M G, C R E T T I A, *et al.* Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans[J]. *Diabetes*, 2000, 49(6): 926-935.

[13] C H A N N N, B A L D E W E G S, T A N T M, *et al.* Glucosamine sulfate and osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2001, 357(9272): 1618-1619.

[14] G O L D S T E I N M R. Glucosamine sulfate and osteoarthritis[J]. *Lancet*, 2001, 357(9268): 1617-1618.

[15] R U S S E L L A S, A G H A Z A D E H - H A B A S H I A, J A M A L I F. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate product[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(11): 2407-2409.

[16] H O U P T J B, M C M I L L A N R, W E I N 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.

[17] H O F F E R L J, K A P L A N L N, H A M A D E H M J, *et al.* Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate[J]. *Metabolism*, 2001, 50(7): 767-770.

[18] R U S S E L L A L. Glucosaminoglycan (GAG) deficiency in protective barrier as an underlying primary cause of ulcerative colitis, Crohn's disease, interstitial cystitis and possible Reiter's syndrome[J]. *Med Hypotheses*, 1999, 52(4): 297-301.

An update on glucosamine therapy on osteoarthritis

DAI Lie *

(Division of Rheumatology and Immunology, the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou GUANGDONG 510120, China)

[KEY WORDS] osteoarthritis; randomized con-

trolled trials; joint diseases; glucosamine

[**ABSTRACT**] AIM: Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis. There is absence of a therapy for the disease. The current available therapies are primarily aimed at reducing pain and improving joint function, which can't delay the natural progression of OA. Recent clinical trials of long-term oral administration of glucosamine sulfate (GS) demonstrate both symptomatic improvement and a significant slowing of radiographic progression of OA. GS, therefore, is the first disease-improving agent for the treatment of osteoarthritis. Overall GS is quite safe

and the most frequent adverse reactions include gastrointestinal tract and skin. The potential effects of long-term glucosamine therapy on glucose homeostasis and the development of atherosclerosis are further observed.

[REFERENCES]

[1]-[18] See above

* Visiting scholar, *Division of Rheumatology, Department of Medicine, Hospital of University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104 USA*

[文章编号] 1007-7669(2004)07-0458-04

来氟米特在肾脏病中的应用

刘维萍^{*}, 林海英

(河北医科大学附属第三医院 肾内科, 河北 石家庄 050051)

[**关键词**] 肾移植; 狼疮肾炎; 肾小球肾炎; 肾炎, 间质性; 来氟米特

[**摘要**] 来氟米特是一种新型选择性抑制 T 细胞和 B 细胞增殖的免疫调节剂, 它在治疗类风湿关节炎方面有可靠疗效。目前尝试将它用于肾移植、狼疮肾炎、肾小球肾炎、间质性肾炎中, 并取得良好效果。本文将它在肾脏领域中的应用及其不良反应做一综述。

[**中图分类号**] R979.5; R971.1; R692

[**文献标识码**] A

来氟米特 (leflunomide) 是一种新型免疫调节剂, 是第一个专门针对改善类风湿关节炎 (RA) 病程的药, 具有独特的作用机制。国内外临床试验指出, 来氟米特对 RA 有很好的治疗效果, 可以有效的控制疾病进展, 防止骨质破坏, 改善病人的生活质量。而很多肾脏病如肾小球肾炎, 肾移植后的免疫排斥反应的发生均与免疫机制有关, 故最近一些学者开展了将来氟米特应用于肾脏领域的研究, 取得了让人鼓舞的结果, 并展示了良好的前景。现将来氟米

特在肾脏病中的研究进展及其不良反应做一综述。在肾脏领域的应用研究

1 在肾移植中的应用 肾移植是治疗终末期尿毒症的方法之一, 成功的肾脏移植病人比透析病人生活质量明显提高。为了提高肾移植的存活率, 预防排斥反应的发生, 新的免疫抑制剂不断应用于临床。各种免疫抑制剂在发挥其独特免疫抑制作用的同时, 又都有一定的不良反应。因此, 为了寻找更有效、更低毒的新药, 人们将来氟米特应用于肾移植。将不同剂量的来氟米特用于大型动物狗肾移植模型, 发现来氟米特 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 能有效防止急性排异反应, 在 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的非毒性剂量下可以使狗的存活期延长至 16 d, 低浓度的来氟米特 ($4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 与环孢素 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 联合用药, 可以使所有的狗保持肾功能正常及体重正常超过 30 d。即使来氟米特达 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 也未观察到病毒及细菌感染^[1]。这些结果对来氟米特在

[收稿日期] 2003-03-18 [接受日期] 2003-08-11

[作者简介] 刘维萍 (1971-), 女, 河北保定人, 主治医师, 研究生, 主要从事肾内专业的研究。

[联系人] 刘维萍。Phn: 86-31-702-7951, ext 3105

* 原保定市第二医院