

口服盐酸氨基葡萄糖和注射透明质酸钠以及两者联合治疗膝关节骨性关节炎的临床研究

姜丹生

摘要 **目的** 评价口服盐酸氨基葡萄糖和注射透明质酸钠以及两者联合治疗膝关节骨性关节炎的疗效。**方法** 采用随机对照临床研究方法,将 162 例诊断为膝骨性关节炎的患者随机分为 3 组,口服组、注射组、联合用药组各 54 例,分别给予口服盐酸氨基葡萄糖 480 毫克/次,每天口服 3 次,关节内注射 2 毫升/次,每周 1 次。共治疗 5 周。停药后观察 2 周。收集 3 组患者治疗期间 Lequesne 指数评分和 VAS 评分,来评估治疗前后膝关节症状变化程度。**结果** 治疗 5 周后,口服组、注射组、联合用药组 Lequesne 总指数比治疗前均有明显下降,分别为 3.3 ± 1.6 、 3.1 ± 1.3 、 2.8 ± 1.3 。联合用药组和其他两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。VAS 评分治疗 5 周后口服组、注射组、联合用药组分别下降为 1.77 ± 0.91 、 1.66 ± 1.21 、 1.53 ± 1.13 。与治疗前相比均具有统计学差异 ($P < 0.05$)。**结论** 口服盐酸氨基葡萄糖和关节内注射透明质酸钠均对膝骨性关节炎具有良好的疗效,两者联合治疗方式效果优于单独用药治疗方式。

关键词 膝 骨性关节炎 氨基葡萄糖 透明质酸

A Randomized Controlled Clinical Trial of Glucosamine Hydrochloride, Hyaluronic Acid and Combined Use in the Treatment of Knee Osteoarthritis Jiang Dansheng. Department of Orthopaedics of Jinhua Center Hospital, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To evaluate the efficacy of glucosamine hydrochloride, hyaluronic acid and combined use of the two drugs in the treatment of patients with knee osteoarthritis. **Methods** Totally 162 patients suffering from knee osteoarthritis were random divided into 3 groups, and were treated with glucosamine hydrochloride, hyaluronic acid and combined of above two therapies. Patients received medicine 3 times daily with total 480mg/d for glucosamine hydrochloride group, intra-articular injection of hyaluronic acid one time a week with 2ml per time and two treatments combined for combined group. Lequesne index and VAS score were recorded at 1, 2, 3, 4, 5 weeks during therapy and 1, 2 weeks after therapy. **Results** Lequesne index were obviously decreased at 5 weeks for 3 groups. It was 3.3 ± 1.6 , 3.1 ± 1.3 , 2.8 ± 1.3 , respectively. VAS scores were 1.77 ± 0.91 , 1.66 ± 1.21 , 1.53 ± 1.13 at 5 weeks for 3 groups. **Conclusion** Glucosamine hydrochloride, hyaluronic acid were effective in the treatment of knee osteoarthritis. Combined these two therapies was more effective than such treatment.

Key words Knee; Osteoarthritis; Glucosamine hydrochloride; Hyaluronic acid

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,常发病于膝关节^[1]。临床上以中老年发病最常见,女性多于男性。病理特点为局灶性关节软骨的退行性变,软骨下骨质硬化,边缘性骨软骨骨赘形成和关节畸形^[2]。膝关节骨性关节炎主要症状为肿胀、疼痛、畸形和关节功能障碍等。目前药物治疗膝关节骨性关节炎主要针对减轻疼痛、改善关节功能等方面。非甾体类抗炎药能够快速缓解关节症状在被临床上被广泛使用。然而它对关节软骨基质蛋白聚糖合成有抑制作用,而且不能够阻止骨关节炎的病理发展。此类抗炎药长期服用有较多的不良反应,例如肝肾功能损害、消化道出血、神经系统病变等。能否长期安全

的使用有待进一步的研究证实。与此类抗炎药物作用方式不同的是盐酸氨基葡萄糖,它是一种天然的氨基单糖,是蛋白多糖合成的前体物质,可以刺激软骨细胞产生有正常多聚体结构的蛋白多糖,提高软骨细胞的修复能力,抑制损伤软骨的酶如胶原酶和磷脂酶 A_2 ,并可防止损伤细胞的超氧化自由基的产生,促进软骨基质的修复和重建,从而可延缓骨关节疼痛的病理过程和疾病的进程,改善关节活动,缓解疼痛^[3-6]。许多临床试验也证实此药长期用药安全性和疗效良好。透明质酸是由葡萄糖醛酸和乙酰氨基组成的双糖单元聚合而成的一种黏多糖。主要作用为保护和润滑关节,减少组织间的摩擦,增加关节活动度能在软骨表面形成黏弹性保护膜,重新建立已破坏的自然屏障,防止软骨基质进一步破坏、流失。本研究采用随机对照方法评估口服盐酸氨基葡萄糖与关节内注

射透明质酸钠以及两者联合治疗膝骨性关节炎的有效性和安全性。

资料与方法

1. 临床资料:2006年4月~2010年9月在笔者医院骨科就诊的门诊患者中,选择年龄在43~69岁有膝骨性关节炎的病例共162例(162膝),随机分为口服组(盐酸氨基葡萄糖组)、注射组(关节内注射透明质酸钠组)和联合治疗组(口服盐酸氨基葡萄糖+关节内注射透明质酸钠组)患者有两膝骨关节炎分期不同的,取较严重的一次选入各分析组。入选标准参考美国风湿病学会推荐的膝关节炎的6条诊断标准。排除标准为:(1)代谢性骨病、急性创伤合并症累及膝关节者。(2)合并严重的原发疾病及精神疾病。(3)严重的膝关节挛缩畸形。(4)关节内外翻。口服组54例,男性7例,女性47例,平均年龄 58.4 ± 9.3 岁,平均病程 7.2 ± 1.9 年,骨关节炎分期为Ⅰ期21例,Ⅱ期23例,Ⅲ期10例。注射组54例,男性8例,女性46例,平均年龄 57.4 ± 8.7 岁,平均病程 7.6 ± 2.3 年,骨关节炎分期为Ⅰ期25例,Ⅱ期18例,Ⅲ期11例。联合治疗组54例,男性3例,女性51例,平均年龄 57.9 ± 9.7 岁,平均病程 8.1 ± 1.5 年,骨关节炎分期为Ⅰ期23例,Ⅱ期25例,Ⅲ期6例。3组患者性别、年龄、病程以及症状评价差异均无统计学意义($P > 0.05$),各组骨关节炎分期差异也无统计学意义($P > 0.05$)。资料具有可比性。

2. 实验设计:采用随机对照研究方法,将笔者医院2006年4月~2010年9月收治的162例膝骨性关节炎随机分为口服组、注射组、联合治疗组。口服组所口服药物为盐酸氨基葡萄糖胶囊(240毫克/粒),由浙江诚意药业有限公司生产,患者每日口服3次,每次2粒。注射组所用药物为透明质酸钠(山东正大福瑞达制药有限公司生产),患者取平卧位,膝关节微屈,局部进行碘伏消毒,在内、外侧膝眼处用注射器进行穿刺,抽吸无血后,关节腔内注射透明质酸钠2ml。注射后弹力绷带加压包扎。每周1次。联合治疗组采用口服和注射两种方式进行治疗。实验观察时间为服药期5周,停药后2周,共7周。3组患者在治疗期间禁止使用其他影响关节炎治疗的方式。

3. 疗效评估:分别于治疗前,治疗1、2、3、4和5周,以及停止治疗后1和2周评定各组Lequesne指数和VAS评分。

Lequesne指数是国际骨关节炎常用的评分标准,有以下6大项目:(1)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。(2)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。(3)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。(4)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3分。(5)晨僵:正常为0分;屈伸僵硬但很快恢复($< 10\text{min}$)为1分;僵硬、短时可恢复($10 \sim 30\text{min}$)为2分;僵硬、较长时间才恢复($> 30\text{min}$)为3分。(6)行走能力:没有限制为0分;超过1km,但受限制为1分;大约1km或步行15min

为2分;500~900m或8~15min为3分;300~500m为4分;100~300m为5分;少于100m为6分;使用单拐加1分;使用双拐加2分。6项评分之和为Lequesne总指数,降低表明症状改善,变化 $< 30\%$ 被认为无效, $> 30\%$ 被认为改善。

疼痛直观模拟标度尺(VAS),该评估方法可以较为准确地掌握疼痛的程度,利于评估控制疼痛的效果。它采用一线形图,分为10个等级,数字越大,表示疼痛强度越大,疼痛评估时用直尺量出疼痛强度数值即为疼痛强度评分;

4. 统计学方法:统计学处理采用SPSS 13.0软件包。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示。治疗前后组内疗效评价采用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

3组患者性别、年龄、病程以及症状评价差异均无统计学意义($P > 0.05$),各组骨关节炎分期差异也无统计学意义($P > 0.05$)。资料具有可比性。在治疗期间,因为不良事件发生,导致口服组脱落1例,注射组脱落1例,联合治疗组脱落3例。因失访注射组脱落2例,联合治疗组脱落2例。故口服组最后完成实验53例,注射组完成实验51例,联合治疗组完成实验49例。

1. Lequesne指数:从治疗第1周开始,3组患者症状均开始缓解,Lequesne总指数随治疗时间延长呈下降趋势。3组治疗第2周Lequesne总指数较治疗前有明显下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗第5周口服组、注射组、联合治疗组的Lequesne总指数分别为 3.3 ± 1.6 、 3.1 ± 1.3 、 2.8 ± 1.3 ,与治疗前相比差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。停药2周后联合治疗组的Lequesne总指数较口服组和注射组低,但是组间比较无统计学差异。治疗5周后,3组患者运动痛、肿胀、晨僵、休息痛、行走能力得到明显改善。口服组Lequesne总指数从 9.3 ± 1.2 降到 3.3 ± 1.6 ,注射组Lequesne总指数从 9.3 ± 1.5 降到 3.1 ± 1.3 ,联合治疗组Lequesne总指数 9.5 ± 1.8 降到 2.8 ± 1.3 (表1)。停药2周后,3组Lequesne总指数并未出现明显升高。治疗第5周时口服组、注射组分别与联合治疗组相比(表2),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 治疗前后VAS评分:治疗前后数据经过D检验,属于正态分布。治疗2周后3组膝关节VAS评分较治疗前有所下降,治疗5周后,VAS评分较治疗前有明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表3)。治疗5周后,口服组、注射组、联合治疗组VAS评分分别为 1.77 ± 0.91 、 1.66 ± 1.21 、 1.53 ± 1.13 。口服组和注射组第5周VAS评分相比无统计学差异,而注射组和联合治疗组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 治疗期间及停药后 2 周 Lequesne 总指数的变化

组别	完成例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周	治疗 3 周	治疗 4 周	治疗 5 周	停药 2 周
口服组	53	9.3 ± 1.2	8.2 ± 1.4	5.1 ± 1.3 *	4.6 ± 1.5 *	3.6 ± 1.2 *	3.3 ± 1.6 *	3.2 ± 1.6
注射组	51	9.3 ± 1.5	8.2 ± 1.2 *	5.3 ± 1.4 *	4.2 ± 1.3 *	3.2 ± 1.3 *	3.1 ± 1.3 *	2.9 ± 1.1 *
联合治疗组	49	9.5 ± 1.8	8.3 ± 1.1 *	5.1 ± 1.3 *	4.2 ± 1.1 *	3.1 ± 1.6 *	2.8 ± 1.3 *	2.7 ± 1.2 *

* P < 0.05

表 2 治疗期间及停药后 2 周各临床症状 Lequesne 指数变化

组别	时间	休息时痛	运动时痛	关节压痛	关节肿胀	关节晨僵	行走能力
口服组	治疗前	1.0 ± 0.7	2.3 ± 0.3	1.5 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.5	2.6 ± 1.1
	治疗 5 周	0.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.5 ± 0.3	0.2 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.3
	停药 2 周	0.1 ± 0.2	1.2 ± 0.5	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.5
注射组	治疗前	0.9 ± 0.5	2.4 ± 0.4	1.4 ± 0.6	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.3	2.4 ± 0.9
	治疗 5 周	0.1 ± 0.3	1.0 ± 0.5	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	1.2 ± 0.6
	停药 2 周	0.1 ± 0.2	1.0 ± 0.4	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.2	1.0 ± 0.4
联合治疗组	治疗前	0.9 ± 0.6	2.3 ± 0.8	1.3 ± 0.5	0.8 ± 0.7	0.9 ± 0.4	2.5 ± 0.7
	治疗 5 周	0.1 ± 0.1	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	1.0 ± 0.3
	停药 2 周	0.1 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.9 ± 0.4

表 3 治疗期间及停药后 2 周 VAS 评分变化

分组	完成例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 5 周	P
口服组	53	7.82 ± 1.03	5.21 ± 1.16	1.77 ± 0.91 *	<0.05
注射组	51	7.86 ± 1.16	5.13 ± 1.43	1.66 ± 1.21 *	<0.05
联合治疗组	49	7.79 ± 1.26	4.83 ± 1.37	1.53 ± 1.13 *	<0.05

* P < 0.05

3. 不良反应:本实验研究病例 153 例,口服组 3 例出现轻度胃肠道不适,注射组最初接受治疗后绝大多数患者主诉膝关节处有胀或轻微疼痛不适,2 天后均消失,未出现明显全身毒性不良反应。2 例出现药物注入关节腔外而引起局部组织肿胀,4 天后消失。联合治疗组 1 例出现便秘,1 例有轻度胃肠不适,1 例出现皮下出血,7 天后吸收消失。临床化验显示 3 组病例的血压、脉搏、生化指标、心电图等治疗前后没有临床意义上的改变。

讨 论

膝骨性关节炎是一种慢性关节疾病,它的主要改变是关节软骨面的退行性变和继发性的骨质增生。主要表现是关节疼痛和活动不灵活,X 线表现关节间隙变窄,软骨下骨质致密,骨小梁断裂,有硬化和囊性变。关节边缘有唇样增生。后期骨端变形,关节面凹凸不平。关节内软骨剥落,骨质碎裂进入关节,形成关节内游离体。骨性关节炎实际并非炎症,主要为退行性变,属关节提前老化,特别是关节软骨的老化。因此保护关节软骨,促进关节软骨修复是治疗膝骨性关节炎的关键。

目前的常规非手术治疗包括药物、注射疗法、理

疗等。美国风湿病学会将骨性关节炎的用药分为症状改善药和结构改善药。前者主要包括一些非甾体类抗炎药,不良反应较大。而盐酸氨基葡萄糖是软骨基质的主要成分之一,可以刺激软骨细胞合成蛋白多糖,修复关节软骨。抑制损伤软骨的酶如基质金属蛋白酶、胶原酶和磷脂酶 A₂ 的活性,阻止一氧化氮的产生,阻止软骨进一步退化。透明质酸广泛存在于人体内,是由葡糖糖醛酸和乙酰氨基己糖组成双糖单位聚合而成的一种黏多糖。它也是关节液的主要组成部分,由滑膜细胞分泌产生,具有润滑关节、抗感染、参与软骨修复等多种生理过程。关节内注射高分子质量、高浓度、高黏弹性的透明质酸,能够明显改善组织炎症反应,提高关节液的黏稠和润滑作用,促进关节愈合,缓解疼痛,增加关节活动度^[7,8]。行走时,滑液具有黏性可以减少组之间摩擦,跑步时可以缓冲关节的撞击,负重时可以转变成一个凝胶状弹性体,减轻关节受力^[9~11]。骨性关节炎患者关节液中透明质酸降解,含量下降,失去了其对关节软骨的保护和润滑作用,加速软骨退化^[12~14]。

本实验评估了口服氨基葡萄糖、关节内注射透明质酸、两种治疗联合等 3 种治疗形式有效性和安全性。本研究采用的盐酸氨基葡萄糖是临床中常用的给药方式,在 5 周的治疗过程中,口服组患者 Lequesne 总指数随着治疗时间的延长,明显下降。而且在停药 2 周后,还能够维持这种效果,这也说明盐酸氨基葡萄糖具有良好的遗留效应。本研究中的注射组的 Lequesne 总指数在治疗后 5 周也出现明显下降。这也说明关节内注射透明质酸钠具有良好的治

疗作用,但是这两种治疗方式的 Lequesne 总指数在治疗后 5 周相比,无统计学差异。而采用联合治疗方案的患者,Lequesne 总指数在治疗后 5 周略低于其他两组,分别于口服组和注射组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。VAS 评分也更加验证了 3 组治疗效果的差异。联合治疗组要略优于其他两组,并且差异具有统计学意义。然而本短期临床研究仅仅涉及盐酸氨基葡萄糖和透明质酸钠对骨关节炎患者症状的减轻和短期的低毒性不良反应^[15~17]。长期联合治疗是否科学合理,是否能够对关节软骨的结构的改善和保护具有有效作用有待进一步的研究论证。目前仍需要更多的长期临床实验来评价口服盐酸氨基葡萄糖和注射透明质酸钠以及两种联合治疗方案的长期效应和经济效益。

参考文献

- Xing R, Liu S, Guo Z, *et al.* The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride *in vitro*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(6):1706 - 1709
- Nguyen P, Mohamed SE, Gardiner D, *et al.* A randomized double - blind clinical trial of the effect of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride on temporomandibular joint disorders: a pilot study[J]. *Cranio*, 2001, 19(2):130 - 139
- Deniz M, Oegema TR, Jr., Schiffman EL, *et al.* The effect of exogenous glucosamine hydrochloride on the proteoglycan concentration of the articular disc of the rabbit temporomandibular joint[J]. *J Orofac Pain*, 2003, 17(3):251 - 253
- Foot M and Mulholland M. Classification of chondroitin sulfate A, chondroitin sulfate C, glucosamine hydrochloride and glucosamine 6 sulfate using chemometric techniques[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38(3):397 - 407
- Xing R, Liu S, Guo Z, *et al.* The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride *in vitro*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(6):1706 - 1709
- 王晓东,赵育,松董霞. 透明质酸钠治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效观察. *医学研究杂志*, 2003, 32(5):35 - 36
- Neo H, Ishimaru JI, Kurita K, *et al.* The effect of hyaluronic acid on experimental temporomandibular joint osteoarthritis in the sheep[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 55(10):1114 - 1119
- Kim CH, Lee BJ, Yoon J, *et al.* Therapeutic effect of hyaluronic acid on experimental osteoarthritis of ovine temporomandibular joint[J]. *J Vet Med Sci*, 2001, 63(10):1083 - 1089
- Matsuno H, Nakamura H, Katayama K, *et al.* Effects of an oral administration of glucosamine - chondroitin - quercetin glucoside on the synovial fluid properties in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(2):288 - 292
- Gonzalez - Fuentes AM, Green DM, Rossen RD, *et al.* Intra - articular hyaluronic acid increases cartilage breakdown biomarker in patients with knee osteoarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(6):619 - 624
- Lee YH, Woo JH, Choi SJ, *et al.* Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta - analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(3):357 - 363
- Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long - term outcomes from a naturalistic primary care experience[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2005, 84(4):278 - 283; quiz 284, 293
- Petrella RJ and Petrella M. A prospective, randomized, double - blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy of intraarticular hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(5):951 - 956
- Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, *et al.* Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1):34 - 40
- Black C, Clar C, Henderson R, *et al.* The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13(52):1 - 148
- Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, *et al.* Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2 - year results from GAIT[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8):1459 - 1464
- Wangroongsub Y, Tanavalee A, Wilairatana V, *et al.* Comparable clinical outcomes between glucosamine sulfate - potassium chloride and glucosamine sulfate sodium chloride in patients with mild and moderate knee osteoarthritis: a randomized, double - blind study[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(7):805 - 811

(收稿:2011-03-30)

(修回:2011-04-07)

《医学研究杂志》2012 年征订征稿启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11-5453/R,ISSN1673-548X。《医学研究杂志》为大 16 开,150 页,80g 铜版纸。杂志信息量大,装帧精美。每册定价:10 元,全年 120 元(含邮费)。国内外公开发售,邮发代号:2-590。编辑部电话:010-52328677,52328678,52328679;传真:010-65230946。E-mail:xyz85637883@126.com。投稿网址:htp://www.xxyjzz.cn。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(邮编:100020)医科院信息所 306、307 房间。