

硫酸氨基葡萄糖胶囊联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎的疗效与安全性系统评价^Δ

杨立群^{1*}, 周继和², 马江¹, 张晓蕊², 陶星宇², 何本祥¹ (1. 成都体育学院附属体育医院针灸推拿科, 成都 610041; 2. 成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041)

中图分类号 R971⁺.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0731-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.020



摘要 目的:评价硫酸氨基葡萄糖胶囊(GS)联合非甾体抗炎药(NSAID)治疗膝骨关节炎(KOA)的疗效和安全性。方法:检索MEDLINE、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库和维普数据库,纳入GS联合NSAID治疗KOA的随机对照试验(联合组患者接受GS与NSAID联合治疗,对照组患者接受安慰剂或GS或NSAID治疗),检索时限均为建库至2022年6月。按照纳入与排除标准筛选文献,进行方法学质量评价后提取相关资料,应用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结果:共纳入7项随机对照试验,其中6项为中文研究,1项为英文研究。涉及患者1 071例,其中联合组489例,对照组582例。(1)在西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数(WOMAC)评分方面,联合组患者低于GS对照组,差异有统计学意义($MD=-10.04$, $95\%CI=-17.31\sim-2.78$, $P=0.007$);联合组与NSAID对照患者的差异无统计学意义($MD=-0.25$, $95\%CI=-3.99\sim3.49$, $P=0.90$)。 (2)在视觉模拟评分法(VAS)评分方面,联合组患者低于GS对照组,差异有统计学意义($MD=-1.12$, $95\%CI=-1.23\sim-1.00$, $P<0.000\ 01$);联合组患者低于NSAID对照组,差异有统计学意义($MD=-2.40$, $95\%CI=-2.58\sim-2.22$, $P<0.000\ 01$)。 (3)在不良反应发生率方面,联合组患者高于GS对照组,差异有统计学意义($MD=3.17$, $95\%CI=1.06\sim9.50$, $P=0.04$);联合组与NSAID对照患者的差异无统计学意义($MD=0.31$, $95\%CI=0.06\sim1.60$, $P=0.16$)。结论:该研究证实了GS联合NSAID治疗KOA的疗效,且该方案在一定程度上优于其他治疗方案。从疗效、耐受性和经济成本等方面考虑,该方案在KOA治疗中值得推广应用。但也应考虑到一些胃肠道不良反应和其他潜在的长期影响,仍需谨慎用药。

关键词 硫酸氨基葡萄糖胶囊;非甾体抗炎药;膝骨关节炎;疗效;安全性;系统评价

Efficacy and Safety of Glucosamine Sulfate Capsules Combined with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug in the Treatment of Knee Osteoarthritis^Δ

YANG Liqun¹, ZHOU Jihe², MA Jiang¹, ZHANG Xiaorui², TAO Xingyu², HE Benxiang¹ (1. Dept. of Acupuncture and Massage, Affiliated Sports Hospital of Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China; 2. College of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of Glucosamine sulfate capsules (GS) combined with nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). **METHODS:** Randomized controlled trials on GS combined with NSAID in the treatment of KOA (the combined group was given GS combined with NSAID, while the control group was given placebo or GS or NSAID) were enrolled by retrieving MEDLINE, PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and VIP database, the retrieval time was from the establishment of database to Jun. 2022. Literature screening was performed according to the inclusion and exclusion criteria, data extraction was conducted after methodological quality assessment, and Meta-analysis was carried out by using RevMan 5.4 software. **RESULTS:** Totally 7 randomized controlled trials were enrolled, including 6 studies in Chinese and 1 study in English. A total of 1 071 patients were enrolled, including 489 cases in the combined group and 582 cases in the control group. (1) In terms of WOMAC score, patients in the combined group were lower than those in the GS control group, the difference was statistically significant ($MD=-10.04$, $95\%CI=-17.31\sim-2.78$, $P=0.007$); there was no significant difference between the combined group and NSAID control group ($MD=-0.25$, $95\%CI=-3.99\sim3.49$, $P=0.90$). (2) In terms of VAS score, patients in the combined group were lower than those in the GS control group, the difference was statistically significant ($MD=-1.12$, $95\%CI=-1.23\sim-1.00$, $P<0.000\ 01$); patients in the combined group were lower than those in the NSAID control group, the difference was statistically significant ($MD=-2.40$, $95\%CI=-2.58\sim-2.22$, $P<0.000\ 01$). (3) The incidence of adverse drug reactions in the combined group was higher than that in the GS control group, the

Δ 基金项目:四川省社会科学研究“十三五”规划2020年度项目(No. SC20B015)

* 主治中医师。研究方向:运动损伤防治。E-mail:412617161@qq.com

difference was statistically significant ($MD=3.17, 95\%CI=1.06-9.50, P=0.04$); there was no significant difference between the combined group and NSAID control group ($MD=0.31, 95\%CI=0.06-1.60, P=0.16$). **CONCLUSIONS:** This study confirms the efficacy of GS in combination with NSAID for KOA and that this regimen is somewhat superior to other treatment options. In terms of efficacy, tolerability and economic cost, this regimen is worthy of promotion and application in the treatment of KOA. However, some gastrointestinal adverse effects and other potential long-term effects should also be considered, and medication still needs to be used with caution.

KEYWORDS Glucosamine sulfate capsules; Nonsteroidal anti-inflammatory drug; Knee osteoarthritis; Efficacy; Safety; Systematic review

骨关节炎是一种以关节软骨退化和继发的软骨下骨增生为特征的慢性疾病,最常累及膝关节^[1]。膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)早期临床表现为关节疼痛、肿胀、僵硬,后期可出现关节畸形、功能障碍,导致生活质量下降,经济负担沉重^[2-3]。药物治疗是最广泛使用的骨关节炎治疗方法,主要包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)、糖皮质激素和软骨素、硫酸氨基葡萄糖胶囊(glucosamine sulfate capsules, GS)^[4-6]。尽管单独使用GS或NSAID的效果已被许多临床研究证实,但是显然上述2药单独使用都有优缺点^[7-8]。从理论上而言,如果GS与NSAID联合应用,既可以快速控制关节的疼痛,增强患者治疗的信心,又可以有效地控制骨关节炎的进展,减少NSAID的使用时长及频率,从而减少药品不良反应^[9-11]。GS与NSAID联合应用是否更具有临床意义,需要进行全面的研究来评估其循证信息。因此,本研究基于Meta分析方法,对GS联合NSAID治疗KOA的疗效和安全性进行系统评价,以进一步研究该联合用药在临床实践中的优势,促进临床合理用药。

1 资料与方法

本次Meta分析结果根据PRISMA声明^[12]的首选项目报告,并将计划书预先在PROSPERO平台(<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>)^[13]中注册,注册号为CRD42022340815。

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准:(1)研究类型,国内外公开发表的随机对照试验(RCT),语种限定为中文和英文。(2)研究对象,按照中华骨科学会《骨关节炎诊疗指南(2018年版)》^[14],临床诊断为KOA的患者,不限制其国籍、种族和性别。(3)干预措施,联合组患者接受GS与NSAID联合治疗;对照组患者接受安慰剂或GS或NSAID治疗。(4)结局指标,西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数(WOMAC)评分;视觉模拟评分法(VAS)评分;安全性评价通过药品不良反应发生率来衡量,使用比值比(OR)作为效应指标。

1.1.2 排除标准:(1)重复发表的文献;(2)非RCT研究;(3)综述、系统评价及Meta分析;(4)指南或会议纪要;(5)非临床研究,包括动物实验和分子机制研究;(6)只有摘要而无法获得全文的资料;(7)有其他干扰比较的干预措施的研究或患有其他膝关节疾病的患者;(8)联合组没有使用GS与NSAID联合给药,或非口服给药;(9)不是膝关节的病变,而是其他关节;(10)无法提取有效数据的文献。

1.2 检索策略

检索MEDLINE、PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库(VIP),

检索时限均为数据库建库至2022年6月20日。英文关键词为“osteoarthr”“osteoarthritis”“osteoarthrosis”“degenerative arthritis”“hypertrophiarthritis”“osteoarthrosis deformans”“OA”“nonsteroidal-anti-inflammatories”“NSAIDs”“acetaminophen”“indomethacin”“ibuprofen”“diclofenac”“nimesuride”“meloxicam”“etodolic acid”“celecoxib”“etocoxib”“rofecoxib”“naproxen”“naproxone”“glucosamin”“glucosamine”“chitosamine”“GS”“glucosamine sulfate”“randomized controlled trial”“controlled clinical trial”“RCT”和“clinical trial”。中文关键词为“膝骨关节炎”“膝骨性关节炎”“硫酸氨基葡萄糖胶囊”“非甾体抗炎药”“对乙酰氨基酚”“美洛昔康”“塞来昔布”“依托考昔”“罗非昔布”“双氯芬酸”和“随机”。

1.3 文献筛选及资料提取

2名研究人员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料并进行交叉核对,任何分歧都通过讨论或由第3名研究人员协助裁定。从文献中提取的信息包括作者姓名、发表日期、随访时间、样本量、患者年龄、干预措施、对照措施以及结果。

1.4 纳入研究的偏倚风险分析

运用Cochrane偏倚风险评估工具^[15]对纳入文献进行方法学质量评估,包括随机分配方法、是否实施分配隐藏、对参与者和实施者是否采用盲法、结局评价是否采用盲法、结果数据是否完整、是否存在选择性报告以及是否存在其他偏倚。评估由2名研究人员分别进行,任何分歧均通过讨论或由第3名研究人员协助裁定。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件对所得数据进行Meta分析,结果用森林图显示^[15]。连续性变量结果显示为加权均数差(WMD)和95%CI。在二分类变量中使用意向治疗分析,结果显示为OR和95%CI。如果某一指标的比较只包含1次研究,则数据无法汇总。所有的分析都将在随机效应模型下进行, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验评估异质性,显著性水平为 $\alpha=0.1$ 。用 I^2 测量异质性的程度^[16]。使用最小临床重要差异(MCID)来评估临床价值与统计学意义之间的联系^[17]。对于WOMAC评分、VAS评分的结果,将合并后的效应量与其MCID进行比较^[18]。根据之前的研究,WOMAC评分和VAS评分变化的MCID设定为20%^[19-21]。通过Excel软件绘制MCID与95%CI的森林图。若比较的差异有统计学意义,且95%CI下限>MCID,则结果具有临床相关性;如果95%CI与MCID重叠,那么临床相关性取决于结果是否具有统计学意义;如果95%CI的上限<MCID,则统计学结果与临床无关或为真正的阴性结果^[20]。通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索出相关文献 759 篇,剔除重复文献 148 篇;通过阅读题目和摘要初筛,剔除文献 561 篇;通过阅读全文复筛,剔除文献 43 篇;最终纳入文献 7 篇进行 Meta 分析,其中英文 1 篇,中文 6 篇,见图 1。

2.2 纳入文献的基本信息

7 篇文献^[10,22-27]均为 RCT 研究,其中 4 项研究为联合组与 GS 对照组,2 项研究为联合组与 NSAID 对照组,1 项研究为联合组、GS 对照组和 NSAID 对照组;涉及患者 1 017 例,其中联合组 489 例,对照组 528 例。纳入文献的基本信息见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价

纳入文献的质量评价结果见表 2;纳入研究的偏倚风险图见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 WOMAC 评分:6 项研究^[10,22-26]报告了 WOMAC 评分,

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Basic information of included literature

文献	组别	病例数	(男性/女性)/例	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程	干预措施	疗程	结局指标
Selvan 等(2012 年) ^[10]	联合组	39	18/21	48.95±8.94	—	GS 1 次 500 mg,1 日 3 次;任何一种常规的 NSAID(布洛芬或吡罗昔康)	3 个月	①②③
	对照组(GS)	43	14/29	47.96±5.09	—	GS 1 次 500 mg,1 日 3 次		
柴芳等(2019 年) ^[22]	联合组	46	25/21	52.40±6.70	3~14 年	GS 1 次 750 mg,1 日 2 次;依托考昔 1 次 60 mg,1 日 1 次	3 个月	①②③
	对照组(GS)	46	20/26	55.70±7.20	2~16 年	GS 1 次 750 mg,1 日 2 次		
王光勇等(2006 年) ^[23]	联合组	60	66/114	56±7	—	GS 1 次 250 mg,1 日 3 次;塞来昔布 1 次 200 mg,1 日 2 次	16 周	①
	对照组(GS)	60		55±6	—	GS 1 次 250 mg,1 日 3 次	16 周	
	对照组(NSAID)	60		57±8	—	塞来昔布 1 次 200 mg,1 日 2 次	10 周	
王华等(2014 年) ^[24]	联合组	177	124/231	58±6	5±4 年	GS 1 次 500 mg,1 日 3 次;双氯芬酸钠 1 次 75 mg,1 日 2 次	12 周	①②③
	对照组(GS)	178		57±6	5±3 年	GS 1 次 500 mg,1 日 3 次	12 周	
朱琳等(2020 年) ^[25]	联合组	66	14/52	61.58±10.24 (3.74±0.89)个月		GS 1 次 500 mg,1 日 3 次;依托考昔 1 次 60 mg,1 日 1 次	6 周	①
	对照组(NSAID)	40	9/31	62.07±11.32 (3.59±0.75)个月		依托考昔 1 次 60 mg,1 日 1 次		
胡家瑞等(2021 年) ^[26]	联合组	41	25/16	58.21±16.05	4~12 年	GS 1 次 240~480 mg,1 日 3 次;依托考昔 1 次 120 mg,1 日 1 次	3 个月	①②③
	对照组(GS)	41	23/18	57.39±15.20	3~12 年	GS 1 次 240~480 mg,1 日 3 次		
闵华等(2013 年) ^[27]	联合组	60	39/21	64.0±12.5 (3.8±1.8)年		GS 1 次 750 mg,1 日 2 次;双氯芬酸钠 1 次 50 mg,1 日 2 次	8 周	②③
	对照组(NSAID)	60	37/23	64.3±12.8 (3.9±1.9)年		双氯芬酸钠 1 次 50 mg,1 日 2 次		

注:“—”表示无法获得相关信息;①WOMAC 评分;②VAS 评分;③安全性评价

Note:“—” means the relevant information cannot be obtained; ①WOMAC score; ②VAS score; ③safety evaluation

表 2 纳入文献的质量评价结果

Tab 2 Quality assessment of included literature

文献	随机方法	分配隐藏	盲法	数据是否完整	选择性报告结果	其他
Selvan 等(2012 年) ^[10]	随机	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
柴芳等(2019 年) ^[22]	随机数字表	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
王光勇等(2006 年) ^[23]	随机	未提及	单盲	否	不清楚	不清楚
王华等(2014 年) ^[24]	随机	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
朱琳等(2020 年) ^[25]	随机	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
胡家瑞等(2021 年) ^[26]	随机	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚
闵华等(2013 年) ^[27]	随机	未提及	未提及	是	不清楚	不清楚

全部纳入 Meta 分析,合并分析选择的统计指标为 *WMD*。5 项研究为 GS 对照组,2 项研究为 NSAID 对照组,GS 亚组、NSAID 亚组中各研究间异质性较大, I^2 分别为 100%、86%,选择随机效应模型。Meta 分析结果显示,在 WOMAC 评分方面,联合组患者低于 GS 对照组,差异有统计学意义($MD = -10.04$, $95\%CI = -17.31 \sim -2.78$, $P = 0.007$);联合组与 NSAID 对照组的差异无统计学意义($MD = -0.25$, $95\%CI = -3.99 \sim 3.49$, $P = 0.90$),见图 3。联合组与 GS 对照组比较,总效应量与 MCID (-6.54)重叠,提示统计结果具有或者可能具有临床相关性。

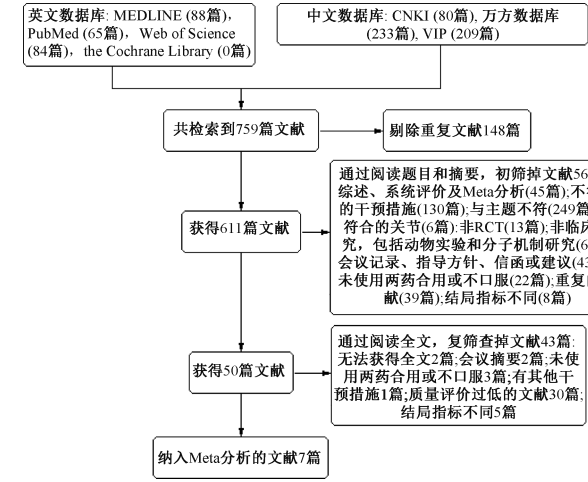
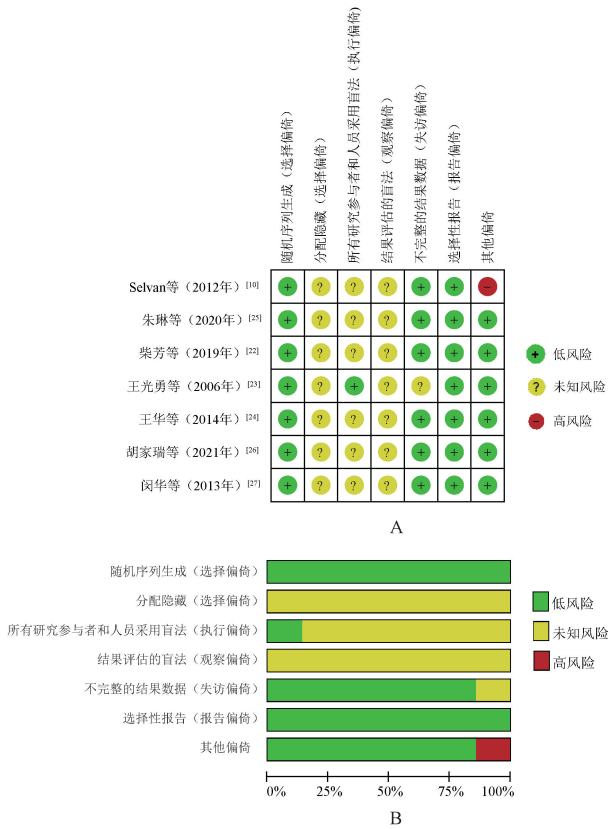


图 1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

虽然联合组与 NSAID 对照组比较,95% *CI* 的下限 > MCID (-7.78),但是差异没有统计学意义,说明联合用药可能并不优于单独使用 NSAID,见图 4。

2.4.2 VAS 评分:5 项研究^[10,22,24,26-27]报告了 VAS 评分,并全部纳入 Meta 分析,合并分析选择的统计指标为 *WMD*。4 项研究为 GS 对照组,1 项研究为 NSAID 对照组,GS 亚组中各研究间异质性较小($I^2 = 0\%$),选择随机效应模型。Meta 分析结果显示,在 VAS 评分方面,联合组患者低于 GS 对照组,差异有统计学意义($MD = -1.12$, $95\%CI = -1.23 \sim -1.00$, $P < 0.000\ 01$);



A. 纳入研究的偏倚风险总结;B. 纳入研究的偏倚风险评价图
A. risk of bias summary of included literature;B. risk of bias graph of included literature

图2 纳入研究的偏倚风险图

Fig 2 Risk of bias of included literature

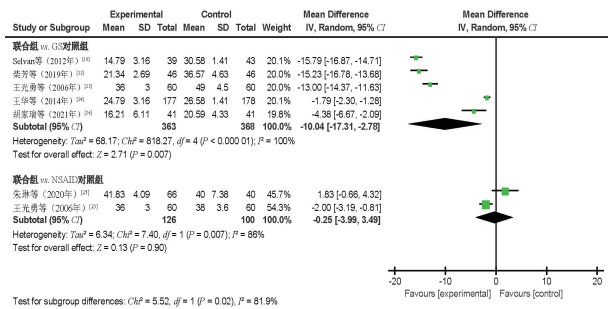


图3 两组患者 WOMAC 评分比较的 Meta 分析森林图
Fig 3 Meta-analysis of comparison of WOMAC score between two groups

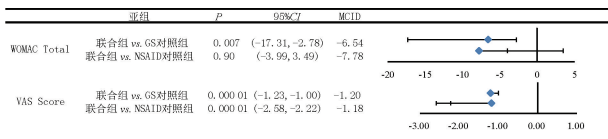


图4 GS亚组、NSAID亚组中两组患者 WOMAC 评分、VAS 评分的 MCID 与 95%CI 的森林图
Fig 4 Forest plots of MCID and 95%CI of WOMAC score and VAS score in GS subgroup and NSAID subgroup

联合组患者低于 NSAID 对照组, 差异有统计学意义 ($MD =$

$-2.40, 95\%CI = -2.58 \sim -2.22, P < 0.0001$), 见图 5。联合组与 GS 对照组比较, $95\%CI$ 与 MCID (-1.20) 重叠, 提示 Meta 分析统计结果与临床相关或者可能与临床相关。联合组与 NSAID 对照组比较, 虽然差异有统计学意义, 但是 $95\%CI$ 的上限 $< MCID (-1.18)$, 提示统计学结果与临床无关, 也不是真正的阳性结果, 说明联合用药可能并不优于单独使用 NSAID, 见图 4。

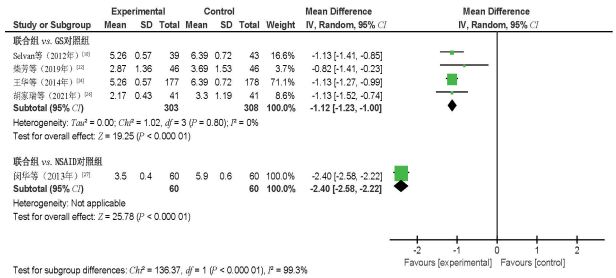


图5 两组患者 VAS 评分比较的 Meta 分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of comparison of VAS score between two groups

2.4.3 安全性评价: 5 项研究报告了药品不良反应发生情况, 并全部纳入 Meta 分析, 合并分析选择的统计指标为 OR 。4 项研究为 GS 对照组, 1 项研究为 NSAID 对照组, GS 亚组中各研究间异质性较小 ($I^2 = 26\%$), 选择随机效应模型。Meta 分析结果显示, 在药品不良反应发生率方面, 联合组患者高于 GS 对照组, 差异有统计学意义 ($MD = 3.17, 95\%CI = 1.06 \sim 9.50, P = 0.04$); 联合组与 NSAID 对照组患者的差异无统计学意义 ($MD = 0.31, 95\%CI = 0.06 \sim 1.60, P = 0.16$), 见图 6。

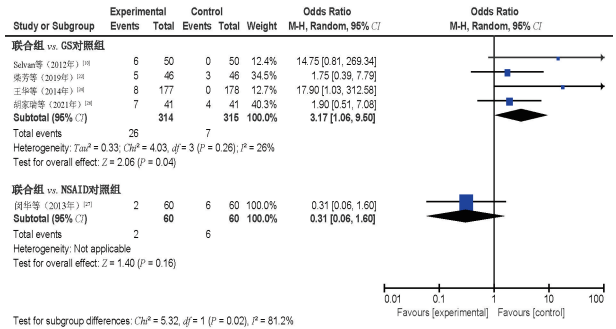


图6 两组患者药品不良反应发生率比较的 Meta 分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of comparison of the incidence of adverse drug reactions between two groups

2.4.4 敏感性分析: 本研究设定的主要结局指标为 WOMAC 评分、VAS 评分和药品不良反应发生率, 通过选择不同的效应模型和去除权重较大或较小的研究对上述指标进行敏感性分析。结果显示, 处理前后的分析结果基本一致, 说明 Meta 分析的结果较为稳健, 见表 3。

3 讨论

本研究针对 GS 联合 NSAID 治疗 KOA 的疗效与安全性进行了全面、系统的评估。

(1) 联合组与 GS 对照组比较: ①以 WOMAC 评分为结局指标进行评价, Meta 分析显示, 两组的差异有统计学意义

表 3 敏感性分析结果
Tab 3 Sensitivity analysis

结局指标	随机效应模型		固定效应模型		去除权重大的研究		去除权重小的研究	
	MD/OR(95%CI)	P	MD/OR(95%CI)	P	MD/OR(95%CI)	P	MD/OR(95%CI)	P
WOMAC 评分	-10.04(-17.31~-2.78)	0.007	-5.91(-6.33~-5.50)	<0.001	-12.21(-16.08~-8.34)	<0.000 01	-11.44(-19.93~-2.95)	0.008
VAS 评分	-1.12(-1.23~-1.00)	<0.000 01	-1.12(-1.23~-1.00)	<0.000 01	-1.09(-1.30~-0.88)	<0.000 01	-1.13(-1.25~-1.01)	<0.000 01
药品不良反应发生率	3.17(1.06~9.50)	0.04	3.76(1.65~8.56)	0.002	5.32(0.94~30.25)	0.06	2.46(0.84~7.22)	0.10

($P=0.007$),且总效应量的 95%CI(-17.31~-2.78)与 MCID(-6.54)重叠,说明统计学结果可能与临床相关,具有临床价值。WOMAC 评分从疼痛、僵硬和关节功能 3 个方面评价膝关节的功能,覆盖了整个骨关节炎的基本症状和体征,对于骨关节炎的评估有着较高的可靠性^[28]。MCID 被定义为平均患者认为重要的最小差异。相对于统计学意义,MCID 是临床解释中最常用的衡量标准^[29]。综上,GS 联合 NSAID 治疗 KOA,在缓解临床症状、改善体征及增强日常活动功能方面的疗效优于或者可能优于单独使用 GS。②以 VAS 评分从疼痛的角度反映 KOA 治疗的进展^[30-31]。Meta 分析结果显示,两组的差异有统计学意义($P<0.000\ 01$),且 95%CI(-1.23~-1.00)与 MCID(-1.20)重叠,提示 Meta 分析的统计学结果与临床相关或者可能与临床相关,可能具有临床价值,说明 GS 联合 NSAID 治疗 KOA 在缓解疼痛方面的疗效优于或者可能优于单独使用 GS。③以药品不良反应发生率为结局指标对用药安全性进行评价,Meta 分析结果显示,两组的差异有统计学意义($P=0.04$)。提示联合用药的胃肠道反应风险等不良反应发生率高于单独使用 GS。综上所述,联合用药较单独使用 GS 治疗 KOA,在减轻疼痛、缓解症状、改善体征及增强日常活动能力等多方面可以获得更好的治疗效果,但也存在相对较高的药品不良反应发生风险。

(2)联合组与 NSAID 对照组比较:①在 WOMAC 评分评价中,虽然两组比较的 95%CI 的下限>MCID(-7.78),但是差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合用药的疗效可能并不优于单独使用 NSAID。②在 VAS 评分评价中,虽然两组的差异有统计学意义($P<0.000\ 01$),但是 95%CI 的上限<MCID(-1.18),提示统计学结果与临床无关,也不是真正的阳性结果。③在用药安全性评价中,Meta 分析结果显示,两组的差异无统计学意义($P=0.16$)。综上所述,联合用药较单独使用 NSAID 治疗 KOA,虽然治疗后的评分低于对照组、药品不良反应发生率低于对照组,但是差异无统计学意义($P>0.05$)且无临床意义。原因可能是本研究纳入的单独使用 NSAID 的样本量不够,导致药品不良反应没有显示完整的结果。

虽然联合组患者药品不良反应发生率较 GS 对照组高,但低于 NSAID 对照组。NSAID 能够快速、有效地缓解患者的疼痛^[32]。疼痛是绝大多数 KOA 患者就诊过程中的第一主诉,缓解或最终消除疼痛是 KOA 治疗的终极目标之一^[33-34]。GS 为人体关节软骨基质中合成蛋白聚糖所必需的物质。在骨关节炎的治疗中,氨基单糖可刺激软骨细胞产生具有正常多聚体结构的糖蛋白,抑制一些可损害关节软骨的酶(如胶原酶),防止皮质激素及某些 NSAID 对软骨细胞的损害及减少损伤细胞的

内毒素因子的释放^[35]。在关节炎的发展进程中,补充外源性的 GS 可缓解骨关节炎的疼痛症状,改善关节功能,并可阻止骨关节炎病程的发展^[36]。但是,GS 是慢作用药物,显效缓慢^[32]。若单独使用 GS,部分患者会由于不能耐受疼痛而放弃治疗^[10]。GS 与 NSAID 联合应用,NSAID 快速有效止痛,患者对医师用药有效性的信心增强,依从性提高,从而促使患者能够按照医师建议继续按疗程服用 GS。长期服用 GS 的药物经济效益已在其他研究中得到证明,研究结果显示,患者同时使用 NSAID 的需求减少了 36%~50%,并减少了就医、检查等医疗资源的利用^[37-38]。

目前,世界范围内少有联合治疗 KOA 的临床研究。由于 Meta 分析需要高质量的文献,本研究在广泛深入地检索数据库后,仅发现并纳入了 7 篇英文和中文研究文献。因为没有选择其他语言的文献,所以存在选择偏差。并且纳入研究的设计方案、干预措施(如 NSAID 类别、GS 规格等)的不一致导致研究间存在较大异质性。此外,还纳入了一些质量不高的文献。纳入研究的样本量可能不够,影响本研究的可靠性。由于纳入研究的文献数量不够,无法绘制漏斗图,因此无法评估发表偏倚。

总之,随着人口的老齡化,KOA 越来越成为一种全球性疾病,寻找更有效的治疗方法迫在眉睫。本研究结果证实,GS 与 NSAID 联合治疗 KOA,在减轻疼痛、缓解症状、改善体征及增强日常活动能力等多方面可以获得更好的治疗效果。从疗效、耐受性和经济成本等方面考虑,该联合用药方案在 KOA 治疗中值得推广应用。但也应考虑到一些胃肠道不良反应和其他潜在的长期影响,不能忽视联合用药带来的风险,仍需谨慎用药。

参考文献

- ISHIJIMA M, KANEKO H, OKADA Y, et al. Cartilage/chondrocyte research and osteoarthritis. Current concept and future perspective for diagnosis and treatment of osteoarthritis of the knee[J]. Clin Calcium, 2018, 28(6): 749-759.
- SHARMA L. Osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51-59.
- TANG X, WANG S F, ZHAN S Y, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648-653.
- KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, 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.
- PERLMAN A, FOGERITE S G, GLASS O, et al. Efficacy and safety of massage for osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial[J]. J Gen Intern Med, 2019, 34(3): 379-386.

- [6] 任广宗, 卫小春. 氨基葡萄糖联合非甾体类抗炎药治疗膝骨性关节炎[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(22): 2418-2422.
- [7] MARTEL-PELLETIER J, BARR A J, CICUTINI F M, et al. Osteoarthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16072.
- [8] 张宏, 王旭昀, 郑伟康, 等. 药物治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(27): 38-41.
- [9] MCCARTY M F, O' KEEFE J H, DINICOLANTONIO J J. Glucosamine for the treatment of osteoarthritis: the time has come for higher-dose trials[J]. J Diet Suppl, 2019, 16(2): 179-192.
- [10] SELVAN T, RAJIAH K, NAINAR M S M, et al. A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis[J]. Scientific World Journal, 2012, 2012: 902676.
- [11] KONGTHARVONSKUL J, ANOTHASINTAWEE T, MCEVOY M, et al. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur J Med Res, 2015, 20(1): 24.
- [12] HUTTON B, SALANTI G, CALDWELL D M, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): 777-784.
- [13] RUANO J, GÓMEZ-GARCÍA F, GAY-MIMBRERA J, et al. Evaluating characteristics of PROSPERO records as predictors of eventual publication of non-Cochrane systematic reviews: a meta-epidemiological study protocol[J]. Syst Rev, 2018, 7(1): 43.
- [14] 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.
- [15] CUMPTON M, LI T J, PAGE M J, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: ED000142.
- [16] RHODES K M, TURNER R M, HIGGINS J P T. Empirical evidence about inconsistency among studies in a pair-wise meta-analysis[J]. Res Synth Methods, 2016, 7(4): 346-370.
- [17] 杨丽虹, 刘少南, 吴大嵘, 等. 最小临床意义差值的概念及其估算方法[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1345-1352.
- [18] MENG Z Y, LIU J K, ZHOU N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2023, 143(1): 409-421.
- [19] DOGANAY ERDOGAN B, LEUNG Y Y, POHL C, et al. Minimal clinically important difference as applied in rheumatology: an OMERACT Rasch working group systematic review and critique[J]. J Rheumatol, 2016, 43(1): 194-202.
- [20] KELLY M, AJA J, TURCOTTE J, et al. Effect of a PA-led arthritis center on hip and knee osteoarthritis care[J]. JAAPA, 2021, 34(12): 42-48.
- [21] CLEMENT N D, BARDGETT M, WEIR D, et al. What is the minimum clinically important difference for the WOMAC index after TKA? [J]. Clin Orthop Relat Res, 2018, 476(10): 2005-2014.
- [22] 柴芳, 周祥富, 邓黎黎, 等. 依托考昔治疗膝骨关节炎疗效及对 NLRP3、骨代谢的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(10): 695-699.
- [23] 王光勇, 方忠, 敦先礼. 塞来昔布联合氨基葡萄糖治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 医药导报, 2006, 25(12): 1280-1283.
- [24] 王华, 王宪英. 硫酸氨基葡萄糖联合非甾体抗炎药治疗中度骨关节炎的研究[J]. 河北医药, 2014, 36(8): 1159-1161.
- [25] 朱琳, 孙玄静, 陈鹏, 等. 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔对膝骨性关节炎软骨修复作用机制研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(5): 490-495.
- [26] 胡家瑞, 余来, 宋明. 依托考昔联合盐酸氨基葡萄糖治疗中重度膝骨关节炎的临床效果[J]. 中国医药科学, 2021, 11(18): 202-205, 234.
- [27] 闵华, 蒙珍. 双氯芬酸钠联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎 60 例[J]. 中国药业, 2013, 22(9): 31-32.
- [28] ATEEF M, ALQAHTANI M, ALZHRANI M, et al. A systematic review of psychometric properties of knee-related outcome measures translated, cross-culturally adapted, and validated in Arabic language[J]. Healthcare (Basel), 2022, 10(9): 1631.
- [29] 薛红红, 杨铮, 万崇华, 等. 基于量表得分的最小临床重要性差值(MCID)制定方法[J]. 中国卫生统计, 2019, 36(3): 436-440.
- [30] GOVAS P, KETCHUM A, KAZI R, et al. Pain intensity assessment scales for dermatologic surgery patients: a systematic review[J]. Dermatol Surg, 2022, 48(2): 232-238.
- [31] KARCIOGLU O, TOPACOGLU H, DIKME O, et al. A systematic review of the pain scales in adults: which to use? [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(4): 707-714.
- [32] HERMANN W, LAMBOVA S, MULLER-LADNER U. Current treatment options for osteoarthritis[J]. Curr Rheumatol Rev, 2018, 14(2): 108-116.
- [33] 王波, 余楠生. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(1): 124-130.
- [34] 王洪江, 李文建, 王权, 等. 祛风止痛胶囊联合塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(7): 1440-1443.
- [35] HARRISON-MUÑOZ S, ROJAS-BRIONES V, IRARRÁZAVAL S. Is glucosamine effective for osteoarthritis? [J]. Medwave, 2017, 17(Suppl 1): e6867.
- [36] YAMADA A L M, DO PRADO VENDRUSCOLO C, MARSIGLIA M F, et al. Effects of oral treatment with chondroitin sulfate and glucosamine in an experimental model of metacarpophalangeal osteoarthritis in horses[J]. BMC Vet Res, 2022, 18(1): 215.
- [37] SIMENTAL-MENDÍA M, SÁNCHEZ-GARCÍA A, VILCHEZ-CAVAZOS F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Rheumatol Int, 2018, 38(8): 1413-1428.
- [38] BERNETTI A, MANGONE M, VILLANI C, et al. Appropriateness of clinical criteria for the use of SYmptomatic slow-acting drug for OsteoArthritis (SYSADOA). A Delphi method consensus initiative among experts in Italy[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2019, 55(5): 658-664.

(收稿日期:2022-11-18 修回日期:2022-12-19)