

· 文献研究 ·

氨基葡萄糖联合塞来昔布口服
治疗膝骨关节炎的临床疗效系统评价

李明, 周富根, 曹武, 姚峰, 周宏毓, 肖坚

(嘉善县第一人民医院, 浙江 嘉善 314100)

摘要 目的:对氨基葡萄糖联合塞来昔布口服治疗膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的临床疗效进行系统评价。方法:通过计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普医药信息资源系统、万方数据库、PubMed 及 EMBase 数据库从 1995 年 1 月至 2018 年 12 月收录的有关氨基葡萄糖联合塞来昔布口服(治疗组)和单纯塞来昔布口服(对照组)治疗 KOA 的随机对照临床研究文献,筛选文献、提取资料,并采用 Jadad 量表对文献质量进行评价后,进行 Meta 分析。结果:初检共检索到相关文献 94 篇,筛选后最终纳入文献 9 篇,均为中文文献。纳入文献均为单中心随机对照临床试验,共纳入 KOA 患者 882 例。9 篇文献 Jadad 量表评分均 ≤ 2 分,文献质量偏低。Meta 分析结果显示,治疗组治疗有效率高于对照组[$OR = 8.51, 95\% CI(4.10, 17.64)$],治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数和疼痛视觉模拟量表评分均低于对照组[$WMD = -1.59, 95\% CI(-2.16, -1.03)$; $WMD = -1.55, 95\% CI(-2.27, -0.83)$]。结论:氨基葡萄糖联合塞来昔布口服是治疗 KOA 的有效方法,其疗效优于单纯塞来昔布口服。但由于研究所纳入的文献质量不高,该疗法的疗效还需多中心、大样本的临床随机对照试验进一步证实。

关键词 骨关节炎,膝;药物疗法,联合;Meta 分析;氨基葡萄糖;塞来昔布

Clinical curative effects of oral applications of glucosamine and celecoxib for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review

LI Ming, ZHOU Fugen, CAO Wu, YAO Feng, ZHOU Hongyu, XIAO Jian

The First People's Hospital of Jiashan County, Jiashan 314100, Zhejiang, China

ABSTRACT **Objective:** To systematically review the clinical curative effects of oral applications of glucosamine and celecoxib for treatment of knee osteoarthritis(KOA). **Methods:** All the randomized controlled trial(RCT) articles about combination therapy of oral applications of glucosamine and celecoxib(treatment group) versus monotherapy of oral application of celecoxib(control group) for treatment of KOA included from January 1995 to December 2018 were retrieved from China national knowledge internet, Chinese biomedical literature database, VMIS, WanFang Database, PubMed and EMBase Database through computer. The RCT articles were screened and the information was extracted. The methodological quality of research in the articles was evaluated by using Jadad scale and a Meta-analysis was conducted. **Results:** Ninety-four articles were searched out. After screening, 9 Chinese single-center RCT articles(882 patients with KOA) were included in the final analysis. The Jadad scores of the 9 articles were ≤ 2 points, and it suggested that the quality of these articles was poor. The results of Meta-analysis demonstrated that the effective rates were higher and the posttreatment Lequesne knee osteoarthritis severity index and pain visual analogue scale scores were lower in treatment group compared to control group($OR = 8.51, 95\% CI(4.10, 17.64)$; $WMD = -1.59, 95\% CI(-2.16, -1.03)$; $WMD = -1.55, 95\% CI(-2.27, -0.83)$). **Conclusion:** The combination therapy of oral applications of glucosamine and celecoxib is an effective method for treatment of KOA, and it surpasses the monotherapy of oral application of celecoxib in the clinical curative effect. However, its clinical curative effect need to be further verified by multi-center, large sample, high-quality RCTs.

Keywords osteoarthritis, knee; drug therapy, combination; meta-analysis; glucosamine; celecoxib

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节疼痛、畸形、活动受限为主要表现的疾病,其主要病理表现为关节软骨的慢性炎症反应^[1]。随着人

口老龄化的加剧, KOA 发病率明显上升。李宁华等^[2]的调查显示,我国 6 大城市(西安、石家庄、上海、广州、哈尔滨、成都)常住居民老年人群中 KOA 的发病率平均为 15.6%,其中广州高达 30.5%。KOA 的治疗目的主要是减轻和缓解症状、延缓病情进展、保

护关节功能^[3]。KOA 的治疗方法主要包括非手术与手术 2 大类,其中药物治疗是最常用的非手术治疗方式,常用药物包括非甾体类消炎药、激素、软骨保护剂、玻璃酸钠等^[4]。然而由于 KOA 的致病因素较多、发病机制尚不明确,采用单一的非手术方式治疗,疗效并不满意^[5]。因此,临床上 KOA 的非手术治疗多为多种方法联合应用,其中应用较为广泛的是特异性环氧化酶抑制剂和软骨保护剂的联合应用,但其疗效及安全性尚缺乏足够的循证医学依据。为探讨氨基葡萄糖联合塞来昔布口服治疗 KOA 的临床疗效,笔者收集相关临床研究文献进行系统评价,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 ①研究类型为随机对照临床试验;②文献语种为中、英文;③干预措施为治疗组采用氨基葡萄糖联合塞来昔布口服,对照组采用单纯塞来昔布口服;④研究对象符合 2010 年中华医学会风湿病学分会研究制定的《骨关节炎诊断及治疗指南》中 KOA 诊断标准^[6];⑤有明确的疗效评价标准,疗效评价指标至少包括治疗有效率、Lequesne 骨关节炎严重度指数^[7]、疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分中的 1 项。

1.2 文献排除标准 ①重复文献;②动物实验、会议论文、综述、个人医案或经验总结等文献;③文献内容不全。

1.3 文献检索 通过计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普医药信息资源系统、万方数据库、PubMed 及 EMBase 数据库从 1995 年 1 月至 2018 年 12 月收录的相关文献。中文检索词包括“膝骨性关节炎”“塞来昔布”“硫酸氨基葡萄糖”“盐酸氨

基葡萄糖”,英文检索词包括“knee osteoarthritis”“celecoxib”“glucosamine hydrochloride”“glucosamine sulfate”。

1.4 文献筛选与质量评价 由 2 名研究人员严格按照文献纳入标准、排除标准独立完成对文献的筛选和资料提取。文献质量评价采用 Jadad 量表,从是否随机、是否双盲、对退出和失访有无处理 3 个方面进行评价。Jadad 量表评分满分为 5 分,≥3 分为高质量文献,<3 分为低质量文献。

1.5 数据统计 采用 RevMan5.3 软件进行数据分析。采用 I^2 法对各项研究结果进行异质性检验, $I^2 \leq 50\%$,表明各项研究间异质性较小,采用固定效应模型进行 Meta 分析; $I^2 > 50\%$,表明各项研究间异质性较大,采用随机效应模型进行 Meta 分析。治疗有效率以 OR 作为综合效应量,95% CI 的上下限均 >1 或均 <1 为差异有统计学意义;治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数和疼痛 VAS 评分以 WMD 作为综合效应量,95% CI 的上下限均 >0 或均 <0 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索及质量评价结果 初检共检索到相关文献 94 篇,严格按照纳入、排除标准筛选后最终纳入文献 9 篇^[8-16],均为中文文献。纳入文献均为单中心随机对照临床试验,共纳入 KOA 患者 882 例。在纳入的 9 篇文献中,1 篇文献^[8]仅描述了采用随机数字表;8 篇文献^[9-16]仅提到随机,未详细说明方法;1 篇文献^[16]仅提及使用盲法;均未提及隐藏方法、随访方法。Jadad 量表评分显示文献质量偏低。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 9 篇纳入文献的基本特征

第 1 作者	发表年份	样本量(例)		干预措施		不良反应(例)	评价指标	Jadad 量表评分(分)
		治疗组	对照组	治疗组	对照组			
于慧静 ^[8]	2015	112	112	硫酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	0	①	2
夏志林 ^[9]	2014	45	45	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	未提及	①②	1
孙跃先 ^[10]	2016	45	45	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	11	①②	1
刘怀鸿 ^[11]	2015	27	27	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	11	①②	1
黎艳东 ^[12]	2012	32	32	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	20	②	2
王利敏 ^[13]	2017	30	30	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	19	②	1
刘智英 ^[14]	2014	54	54	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	未提及	②③	1
陈家贵 ^[15]	2018	36	36	盐酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	未提及	②③	1
王光勇 ^[16]	2006	60	60	硫酸氨基葡萄糖 + 塞来昔布	塞来昔布	未提及	③	2

①治疗有效率;②Lequesne 骨关节炎严重度指数;③疼痛视觉模拟量表评分

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 治疗有效率 4 篇文献^[8-11]对 2 组 KOA 患者的治疗有效率进行了比较,各项研究间异质性较小($I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析,治疗组治疗有效率高于对照组 [$OR=8.51, 95\% CI(4.10, 17.64)$]。见图 1。

2.2.2 治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数 7 篇文献^[9-15]对 2 组 KOA 患者治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数进行了比较,但有 3 篇文献^[10,12-13]只有单项评分,最终合并 4 篇文献^[9,11,14-15]进行分析。各项研究间异质性较高($I^2=83\%$),采用随机效应模型分析,治疗组治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数低于对照组 [$WMD=-1.59, 95\% CI(-2.16, -1.03)$]。见图 2。

2.2.3 治疗后患膝疼痛 VAS 评分 3 篇文献^[14-16]对 2 组 KOA 患者治疗后患膝疼痛 VAS 评分进行了比较,各项研究间异质性较高($I^2=88\%$),采用随机效应模型分析,治疗组治疗后患膝疼痛 VAS 评分低于

对照组 [$WMD=-1.55, 95\% CI(-2.27, -0.83)$]。见图 3。

3 讨论

KOA 是中老年常见病,中老年人群的发病率可达 50% 以上^[17],我国 55 岁以上人群中约 60% 的人有 KOA 的 X 线表现^[18]。KOA 的主要病理改变为关节软骨的破坏及软骨下骨赘形成,长期炎性疼痛和关节功能障碍是其最主要的临床表现,二者可相互叠加进而影响患者健康^[3]。治疗 KOA 的方法有多种,主要包括健康宣教、物理治疗、中西药治疗、功能锻炼、手术治疗、基因治疗等,主要治疗目的是减轻疼痛、改善生活质量^[19]。氨基葡萄糖是关节软骨组织的自然构成成分,也是促进软骨细胞形成的一种营养素,具有减轻关节炎引起的疼痛、缓解关节僵硬和肿胀、润滑关节、维护关节功能的作用^[20-21]。薛铮等^[22]的研究表明盐酸氨基葡萄糖能提高关节腔内超氧化物歧化酶水平、降低丙二醛水平,从而抑制炎症的氧化应激反应。塞来昔布是特异性环氧酶-2 抑制剂,具有消

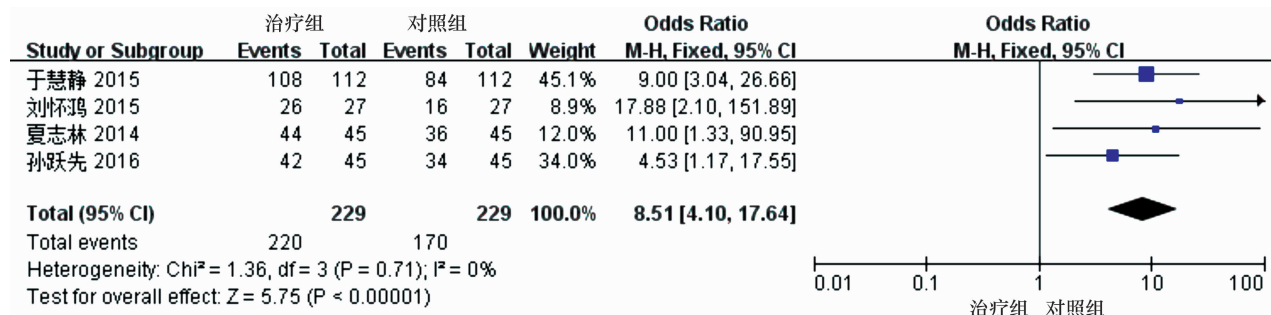


图 1 氨基葡萄糖联合塞来昔布口服和单纯塞来昔布口服治疗膝骨关节炎的治疗有效率森林图

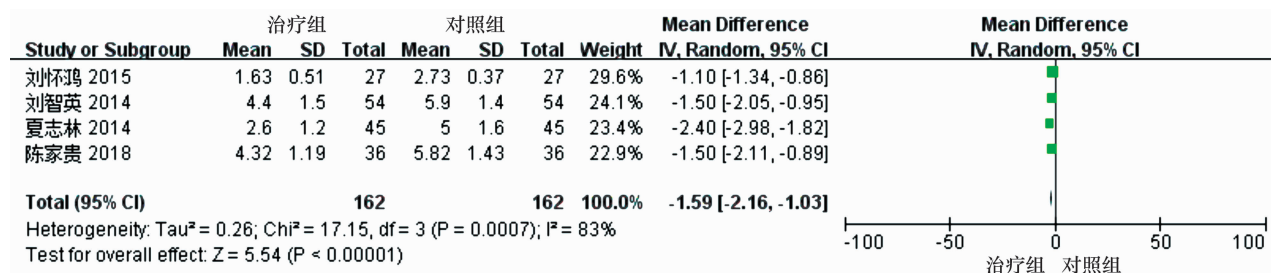


图 2 氨基葡萄糖联合塞来昔布口服和单纯塞来昔布口服治疗膝骨关节炎的治疗后患膝 Lequesne 骨关节炎严重度指数评分森林图

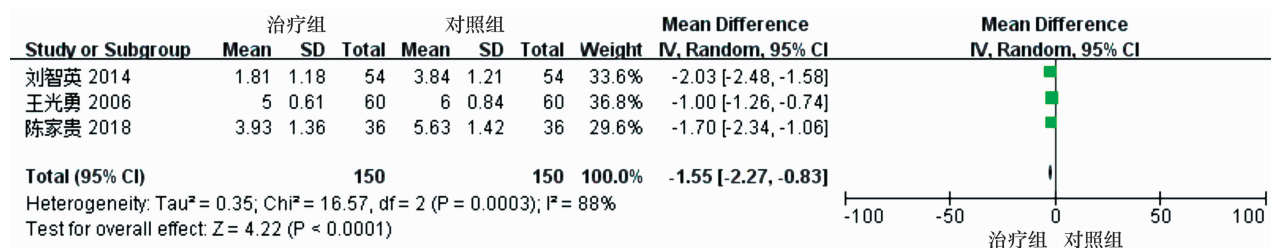


图 3 氨基葡萄糖联合塞来昔布口服和单纯塞来昔布口服治疗膝骨关节炎的治疗后患膝疼痛视觉模拟量表评分森林图

(下转第 43 页)