

文章编号:1672-3384(2005)-03-0038-07

## 药物治疗治疗骨关节炎

【作者】 赵征 黄烽

解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R684.3;R453

【文献标识码】 B

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是最常见的关节炎,是导致老年人关节疼痛及功能障碍的主要原因。已有多种药物用于骨关节炎的治疗,而饮食疗法是否可以改变 OA 的自然病程,包括症状、功能状况及结构的完整性等,还值得争议。

### 1 通过饮食、锻炼及改变生活方式减轻肥胖

肥胖是可以避免及改变的危险因素。只需减轻 5kg 体重,就可以使妇女在随后的 10 年里发生 OA 的危险性降低 50%<sup>[1]</sup>。单独的减轻体重或是减轻体重联合运动,均可以减轻患者的疼痛及功能障碍,并改善患者的行走能力<sup>[2]</sup>。

现在还不清楚减轻体重是能够减慢膝 OA 患者疾病的发展速度还是仅能缓解症状,及减轻体重是怎样改善膝 OA 患者的预后的。至今仅有极少的临床试验 (或观察) 和一个随机对照研究的有限资料证实,节食加运动可以成功地使 OA 患者减轻体重。但由于研究甚少,目前还不清楚肥胖与 OA 之间是否有关。

Felson 等人的研究发现,老年妇女减轻体重达 5kg 时,可以使发生膝症状性 OA 的危险性降低 50%。Messier 等人的一项包括 24 名患有膝 OA 的肥胖老人的研究中发现,随机地让这些患者既节食又运动或是仅让其运动,在 6 个月后,患者膝关节的疼痛及功能均显著改善<sup>[3]</sup>。但是,节食加运动组比单独运动组多减轻体重 6.8kg,而且膝关节功能的改善更显著,不过结果尚未达统计学显著性<sup>[4]</sup>。在一项为期 3 个月的对亚洲肥胖及超重并伴有膝 OA 的人群的随机对照研究中,通过劝说患者节食,每周 3 次在专家指导下做有氧运动及进行耳穴针灸以刺激

饱食中枢等多种影响,可以使这些患者在短期内较治疗前体重减轻 9%<sup>[5]</sup>。所有这些研究都证明,OA 伴有膝痛超重的老年患者,可以通过有计划的节食加运动,在 3~6 个月内减轻 4.5~9.0kg 的体重,而且随着体重的下降,膝关节的疼痛及功能都可得到改善<sup>[4]</sup>。

最近,关节炎、饮食与鼓励运动临床试验 (A-DAPT) 报道了对 316 名肥胖、活动减少的老年膝 OA 患者为期 18 个月的随机、对照研究结果,按 2x2 因素设计为健康生活方式教育组、节食减体重咨询组、功能锻炼组 (每周 3 次,每次 60min) 及节食与锻炼联合减重组 4 组,以评价改变患者的生活方式及行为,看是否可以改善患者的体能、关节疼痛与功能障碍。其中节食组在 18 个月内减轻体重的目标是 5%。

### 2 维生素 D 与骨关节炎

骨的代谢与维生素 D 密切相关。低水平的维生素 D 对钙质的代谢、成骨细胞活性基质骨化与骨密度不利。Framingham 对 OA 患者进行队列研究,以了解维生素 D 的水平对膝 OA 的发病率和病情进展的影响,结果发现维生素 D 的低浓度、低摄入量似乎与膝 OA 进展的概率有关。

### 3 对 OA 疼痛的治疗

骨关节炎患者药物治疗的首要目的是缓解疼痛。传统上用非甾类抗炎药 (NSAIDs) 来治疗骨关节炎患者的疼痛,但是近来考虑到 NSAIDs 对关节软骨代谢可能有有害影响、滑膜炎在骨关节炎进程中起的作用以及老年患者长期使用 NSAIDs 有很高的毒性风险等,传统的 NSAIDs 治疗骨关节炎的主导地位有所

动摇。对乙酰氨基酚在骨关节炎止痛方面与 NSAIDs 具有相同疗效,而且对乙酰氨基酚在推荐剂量下服用,无明显胃肠反应,故美国风湿病学会推荐对乙酰氨基酚为骨关节炎关节止痛的首选药物。应该避免长期使用阿片类止痛药。

如果口服止痛药疗效不佳,或患者不愿意接受系统治疗(全身治疗),可以考虑单独或合并用局部的止痛剂(甲基水杨酸或辣椒素 capsaicin 乳剂)以及外用 NSAIDs。辣椒素乳剂要每天使用 4 次,用药局部常有烧灼感,但很少因此而停药。

目前有许多 NSAIDs,尽管患者对各种药物反应有所不同,但它们的作用基本相同。不要同时使用两种或两种以上的 NSAIDs,因为同时使用多种药物副作用明显增加而疗效并不相应增加。

膝 OA 患者有关节疼痛、肿胀、积液或局部炎症迹象时,可以考虑关节腔内注射皮质激素(泼尼松龙 40mg 或得保松 1mL)。关节抽液(注射)必须严格采用无菌技术,关节抽出液要做细胞计数和革兰染色,如果怀疑关节有感染应该做细菌培养。考虑到负重关节腔内反复注射皮质激素有可能增加关节软骨的损害,因此一年内膝关节腔内皮质激素注射不应超过 3~4 次。一年内要求注射超过 3~4 次的患者,很可能需要行关节灌洗或切开手术。

#### 4 关节腔内注射透明质酸钠治疗 OA

透明质酸钠的主要成分为 hylan 交联的透明质酸钠(G-F20),为无色、无味、透明的黏稠液体,OA 滑液的这种流变特征的降低是由于分子量的减少和滑液中透明质酸浓度的减低所致<sup>[4,5]</sup>。黏弹补充治疗的目的是恢复关节流变的内在稳定性,恢复滑液及软骨基质黏弹性,缓解炎症及减轻软骨破坏,目前国外报道有效率为 60%~95%,国内报道为 82%~92%<sup>[6]</sup>。但透明质酸注射后只有很短的关节内存留时间,故须隔周多次重复注射。

#### 5 Licofelone (LFL) 治疗 OA

通常,人们将 OA 归类为非炎性关节病。但近来许多研究证实,炎症细胞因子在 OA 关节结构的损伤中起重要作用。白三烯(LT)B<sub>4</sub> 刺激滑膜组织分

泌 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的作用最强,研究表明,当采用环氧合酶(COX)抑制剂治疗 OA 时,OA 滑膜 LTB<sub>4</sub> 的合成仍进一步增加,继而上调 IL-1 和 TNF- $\alpha$  水平的表达,从而对 OA 带来不利影响。

但是,现有的各种 NSAIDs 对 OA 及其他关节炎产生抗炎和止痛的主要作用机制是通过抑制 COX 阻断花生四烯酸向炎性介质前列腺素(PG)的转化。但是,COX 的抑制可导致花生四烯酸短路到 5 脂氧酶(5-LOX)途径。5-LOX 是花生四烯酸代谢的另一个重要酶,经它催化产生的 LT 可介导过敏和假性过敏反应,包括血管痉挛、黏液分泌及白细胞渗出增加等;还可引起胃黏膜白细胞粘连和血管收缩,继而引起胃损伤。

因此,人们希望研制出一种既能抑制 COX,同时也能抑制 5-LOX 的药物。LFL 是新问世的一种 5-LOX 和 COX-1/COX-2 双向、平衡的抑制剂。动物 OA 模型研究表明:①LFL 可同时减少 OA 滑膜培养物的 LTB<sub>4</sub>、PGF<sub>2</sub> 及 IL-1 $\beta$  的合成,而萘普生对 5-LOX 无抑制作用,反而增加 LTB<sub>4</sub> 的表达,继而导致 IL-1 $\beta$  表达增加;②LFL 可明显延缓关节软骨病变的发展,该保护作用与滑膜 IL-1 $\beta$  合成明显减少及软骨细胞合成基质金属蛋白酶 3 和胶原酶 1 减少有关;③动物模型经 LFL 处理后,软骨下骨重建减少,软骨下骨组织保存较好,而且软骨细胞凋亡也明显减少。因此,LFL 是一个延缓 OA 结构性病变进展的有效药物。

一项为期 12 周的随机、双盲对照临床研究证实,LFL(200mg 每日 2 次)与塞来昔布 200mg/d 的临床疗效相当,但前者的末梢水肿发生率低于后者。另一项长达 52 周的研究表明,LFL 对 OA 的疗效与萘普生相当。

在一项纳入 121 名健康志愿者的随机、平行内镜临床研究中,研究者对 LFL 与萘普生 4 周疗程的胃肠安全性进行评估。结果显示,LFL 及安慰剂组的溃疡发生率均为 0,萘普生组为 20% ( $P=0.024$ );LFL 组和安慰剂组的平均胃黏膜积分相同,萘普生组则显著增加 ( $P<0.00001$ );LFL 200mg/d 组及

400mg/d 组及安慰剂组中胃黏膜正常者分别占 93%、89% 及 90%，萘普生组仅为 37%。因此，对于健康志愿者，LFL 的胃肠安全性明显优于萘普生。但 OA 患者接受 LFL 治疗的安全性尚有待研究。

总之，现有的实验室和临床初步资料显示，LFL 可改善 OA 的临床症状，较其他 NSAIDs 胃肠安全性更好，而且有可能延缓或抑制 OA 病变的发展。但是，LFL 对 OA 的利弊仍需要进行更多和更长期的临床和影像学研究来证实。

## 6 饮食疗法治疗 OA

补充或替代疗法越来越受到那些用传统疗法无效或对传统疗法有不良反应的慢性疾病患者的欢迎。本文简要回顾了营养治疗在 OA 中的作用，这些营养物质包括氨基葡萄糖、软骨素、乳香、生姜、S-腺苷蛋氨酸 (SAM-e)、大豆及鳄梨中的非皂角类成分 (ASU) 等。

### 6.1 硫酸氨基葡萄糖和硫酸软骨素

硫酸氨基葡萄糖是一种氨基单糖，存在于几乎所有的人体组织（包括软骨）中。O-与 N-连接的氨基葡萄糖是其主要成分，它参与构成所有的结缔组织基质。硫酸氨基葡萄糖的分子量相对较小，是天然氨基单糖（氨基葡萄糖）的硫酸盐，可以在药店、保健食品店、零售店或因特网上购买。最常用的是硫酸盐、盐酸盐、N-乙酰基，均为水溶性制剂<sup>[7]</sup>。与临床验证常用的硫酸与盐酸氨基葡萄糖不同，氨基葡萄糖没有肠道转运活性。硫酸与盐酸氨基葡萄糖在制剂的纯度、钠含量、氨基葡萄糖的生物活性以及等效剂量上有差异。氨基葡萄糖有时与硫酸软骨素混合使用。

硫酸氨基葡萄糖可以缓解膝 OA 患者的疼痛，并改善其关节功能<sup>[8]</sup>。Bruyere 等人最近进行了一项为期 3 年的前瞻性随机安慰剂对照研究，包括了 212 名膝 OA 患者，发现氨基葡萄糖及软骨素对 OA 患者的症状及关节结构改变是有效的<sup>[9]</sup>。

硫酸软骨素普遍存在于人的软骨、骨、角膜、皮肤及动脉壁中。可以从牛的软骨中分离出硫酸软

骨素，但在分离时要注意谨慎选择种群，以免感染疯牛病。硫酸软骨素的分子量较大，其在肠道内的吸收率不到 10%，而硫酸氨基葡萄糖的吸收率则为 90%。

一些小型的为期 3~12 个月的短期随机安慰剂对照试验，对硫酸软骨素或安慰剂或 NSAIDs 对 OA 的疗效进行了评价，发现其可轻微缓解患者的疼痛并改善其功能，而且在停止治疗 3 个月后，硫酸软骨素还在持续发挥作用。

仅有极少的试验试图通过放射线检查结果改变的进展来评估硫酸软骨素对 OA 患者软骨的潜在保护作用。给予患者硫酸软骨素 800mg/d 或相同剂量的安慰剂，然后通过 CT 观察患者关节狭窄的程度。1 年后，发现使用安慰剂组的患者其关节腔更为狭窄，而使用硫酸软骨素组的患者关节腔狭窄度却无明显改变。在一项为期 3 年的试验中，对 119 名 OA 患者中的 34 人给予硫酸软骨素 400mg/d，其余患者给予安慰剂，然后通过手的放射线检查结果进行评价，发现硫酸软骨素组出现新的骨质破坏明显低于安慰剂组。

一些小型的随机对照试验报道了使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素的混合制剂治疗膝 OA 和下腰痛。值得注意的是，这些研究使用的治疗方法并不一致，分别给予口服及静脉氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖及抗坏血酸锰。多数研究显示，使用硫酸软骨素与其他制剂（如硫酸氨基葡萄糖）的混合制剂治疗 OA 的患者组，比使用安慰剂组对 OA 的症状改善显著得多。

**6.1.1 注意事项及可能的不良反应** 目前还不存在氨基葡萄糖的禁忌证。氨基葡萄糖基本上是很安全的，短期使用不良反应很少。但是孕妇、儿童及高龄患者应尽量避免使用，因为在各个研究中往往都不包括这些特殊人群。使用抗凝剂的患者如使用氨基葡萄糖与硫酸软骨素的混合制剂时也需特别注意。因为软骨素的化学结构与抗凝剂如肝素、华法令及阿司匹林等相似，可以导致大出血。氨基葡萄糖可能的不良反应包括恶心、腹泻、烧心、困倦、

皮疹及头痛等。还有一些不确定的研究结果认为来自贝壳的氨基葡萄糖可以引起对贝类过敏者出现过敏反应。一项个案研究报道了使用氨基葡萄糖-软骨素制剂治疗 OA 时使哮喘发作加重<sup>[10]</sup>。最近的一项为期 3 个月的随机安慰剂对照研究证明氨基葡萄糖并不影响患者的血糖水平<sup>[11]</sup>。目前关于氨基葡萄糖与其他食品补充制剂相互作用的资料还不充分。

**6.1.2 建议** 一般认为应给予 1 500mg/d 的硫酸氨基葡萄糖治疗症状性 OA，但患者出现反应的时间要慢于非甾类抗炎药。如在治疗 3 个月后仍被证明无效，建议停药。

普遍认为给予 1 200mg/d 或 400mg 每日 3 次的硫酸软骨素可以缓解 OA 患者的疼痛。而且 1200mg/d 与 400mg 每日 3 次的给药方式，在对 OA 的疗效上无明显差别。

## 6.2 乳香

初步的不完全资料发现，混合于其他植物中的乳香（*Boswellia serrata*）可以有效缓解 OA 患者的疼痛并改善其关节功能。乳香是亚洲的一种树，也叫 *salis guggal* 或是 *Indian frankincense*。体外试验发现，它可以通过抑制人血小板及大鼠中性粒细胞的 5-脂氧合酶的活性而抑制 LT 的合成。

一项单盲、随机、安慰剂对照研究证明，使用包含乳香、*withania*、姜黄素及复方锌制剂的药物可以有效改善 OA 患者的疼痛及功能障碍。两个随机对照试验评估了多种植物制剂（包括单独使用乳香）治疗 OA 的疗效<sup>[12]</sup>。其中一个试验认为其可显著改善 OA 患者的症状，但另一个试验则认为其无效。有趣的是，乳香已普遍应用于关节炎、哮喘及溃疡性结肠炎的抗炎治疗。

**6.2.1 注意事项及可能的不良反应** 在目前的这些研究中，还没有病人因乳香的不良反应而终止用药的，但它可导致轻微的胃肠道反应或皮疹。目前对乳香与其他药物的相互作用还没有足够的资料。

**6.2.2 建议** 目前还不建议使用乳香治疗 OA，因为现在还没有统一的制备标准，而且在生产过程中

还可能会出现污染。一些 *Ayurvedic boswellia* 药品中还包含有激素或 NSAIDs，建议使用的剂量为 150mg 每日 3 次，持续应用 2~3 个月。

## 6.3 生姜

生姜根提取物可以直接口服，已被广泛应用于发汗及预防晕动症。在 *Ayurvedic* 和中国，姜作为药物已有数百年的历史，而且长期以来都被作为抗炎制剂用于治疗肌肉骨骼的疾病。与大多数植物一样，姜是由上百种要素混合而成的复合物，包括  $\beta$  胡萝卜素、辣椒辣素、咖啡因及姜黄素等。同时还发现每 100g 新鲜姜根中含有 4.5mg 的水杨酸。姜具有抑制环氧合酶及脂氧合酶的双重功效，从而达到抑制 LT 的合成及缓解大鼠角叉菜胶诱发的炎症爪关节的水肿的作用。

在一项随机、双盲、安慰剂对照的关于姜提取物治疗膝和髌 OA 的研究中发现，姜对患者的益处与安慰剂差别不大<sup>[13]</sup>。Bliddal 等设计了一个以 3 周为一周期的交叉试验，分别给予患者姜、布洛芬及安慰剂，清洗期为 1 周<sup>[14]</sup>。结果发现布洛芬对缓解疼痛及改善 OA 严重性和活动性功能指数（Lequesne 功能指数）的效果明显好于安慰剂组，但姜与安慰剂则无明显差别。一项小型的非对照开放研究显示，分别给予肌肉骨骼疼痛、OA 及类风湿关节炎患者姜粉治疗 3 年，其疼痛及肿胀的缓解率超过 75%。姜油可以显著改善佐剂关节炎大鼠模型的关节肿胀。尽管很有前途，但目前使用姜治疗 OA 的证据还不充分。

**6.3.1 注意事项与不良反应** 如果姜的剂量过大，可以导致与非甾类药物相似的胃肠道不良反应，与抗凝剂合用会增加出血的危险，其他不良反应还包括抑郁或心律不齐等。可能发生相互作用的药物包括非甾体类抗炎药物、华法令（干扰血小板功能）、大蒜、银杏、人参与小白菊等。

**6.3.2 建议** 由于姜的临床疗效有限，目前还不推荐用来治疗关节炎。

## 6.4 S-腺苷蛋氨酸（SAM-e）

SAM-e 是必需氨基酸蛋氨酸的直接代谢产

物。SAM-e 作为甲基供体在许多生物反应中发挥作用,也是聚胺的前体。它可以通过辅助甲基化而促进机体细胞的生长和修复,供给细胞膜的磷脂,保持多种激素活性及保持影响情绪的神经递质的活性,这些递质包括多巴胺、5-羟色胺及褪黑素等。SAM-e 存在于所有的活细胞中,脑组织及肝脏中浓度最高。

有人推测,接触 IL-1 可降低关节软骨的 SAM-e 水平,这一效应是 IL-1 抑制蛋白聚糖与 II 型胶原的合成的重要调节因素<sup>[15]</sup>。意大利的研究者在一项 SAM-e 治疗抑郁症的临床研究中发现,给患者 SAM-e 30mg,每日 2 次静滴 14d,可以显著缓解同时伴有 OA 患者的关节疼痛症状。随后,一个短期 (<1 个月)的双盲试验证实, SAM-e 在镇痛方面与 NSAIDs 类似,仅有一些非特异的不良反应(主要在胃肠道),而且也没有毒性反应的报道。SAM-e 可以口服亦可以静滴,推荐剂量为 300mg,每日 2~3 次。一个大规模长期开放研究纳入 108 名膝、髌和脊柱 OA 的患者,给予患者 600mg/d SAM-e 治疗 2 周,之后以 400mg/d 维持 2 年,患者的疼痛与僵硬症状在治疗的 1 周内即得到了改善,而且疗效可以持续 2 年。但是,从 7 个随机对照研究中对 SAM-e 与 NSAIDs 或是安慰剂对 OA 的疗效,发现并没有足够的证据证明 SAM-e 对 OA 有效<sup>[16]</sup>,因此,由于缺少证据, SAM-e 对 OA 的疗效不能肯定。

**6.4.1 注意事项及可能的不良反应** 叶酸在甲基化过程及同型半胱氨酸的还原中发挥重要作用,因此在使用 SAM-e 时应注意多摄入含叶酸多的深色绿叶蔬菜,或每天给予 200mg 的叶酸口服。

SAM-e 的不良反应与剂量相关,可能包括胃肠胀气、呕吐、腹泻、头痛及抑郁者出现焦虑等。SAM-e 不能与抗焦虑药物合用,以免发生类 5-羟色胺综合征症状,如震颤、心悸、气促及反射亢进等。进餐时服用 SAM-e、减少剂量或服用肠溶片可降低胃肠道不良反应的发生。关于药物的相互作用,目前研究资料尚不充足。

**6.4.2 建议** 目前还没有充足的长期资料建议使用 SAM-e 治疗 OA。如果使用 SAM-e 治疗 OA,建议剂量为 200~400mg,每日 3 次。如果在治疗 6 周后患者的症状没有得到改善,则应停用 SAM-e。

**6.5 鳄梨与大豆中的非皂角成分**

已经发现鳄梨与大豆中的非皂角成分 (unsaponifiable part of avocado and soybean, ASU) 以 1:2 (鳄梨 1,大豆 2) 的比例混合,可以治疗包括 OA 在内的多种结缔组织病。ASU 可以促进来自兔的关节软骨细胞的胶原合成,而不扰乱不同型胶原间的平衡。在人类的软骨细胞, ASU 可以减低 IL-6、IL-8 及前列腺素 E<sub>2</sub> 的自主产生<sup>[17]</sup>。据推测 ASU 可能具有诱导刺激基质合成、关节软骨结构修复及防止软骨降解的作用。

在一个为期 3 个月的前瞻性随机双盲安慰剂对照研究中发现,给予 164 名膝或髌 OA 患者 ASU 治疗 45d,可以减低这些患者对 NSAIDs 的需要。而在安慰剂组,患者可以不再需要非甾体类抗炎药物治疗的时间为 54d。在一项为期 6 个月的随机双盲安慰剂对照研究中,纳入了 114 名膝 OA 患者及 50 名髌 OA 患者,分别给予 300mg/d 的 ASU 或是安慰剂治疗,2 个月后随访发现,使用 ASU 组的患者其疼痛程度及功能障碍的改善明显优于安慰剂组。这种显著的效果可以在给药 2 个月后即开始出现,并可以一直持续 8 个月以上。

关于 ASU 的两个相关研究显示, ASU 在功能指数、疼痛、NSAIDs 的使用及患者的总体评价上都有较好的功效。但 ASU 是否改变关节的结构还需长期的试验证明。

**6.5.1 注意事项及可能的不良反应** 有报道指出,使用 ASU 会引起轻微的胃肠道不适。目前还没有足够的资料说明药物之间的相互作用。

**6.5.2 建议** 对于 ASU 还缺少长期的对照研究。目前认为 ASU 可以改善 OA 患者的症状。目前使用的 ASU 包含 1/3 的鳄梨,2/3 的大豆油,给药剂量建议为每日 300mg。

## 7 讨论

OA 主要见于老年人,其导致的痛苦和残疾严重地损害患者的生活质量,并成为严重的社会经济负担之一。目前,OA 是最常见和最重要的关节疾病,也是引起老年人病残的最主要原因。

OA 患者的治疗目的,是控制疼痛和其他症状,减少功能障碍,指导患者及其家人了解该疾病和治疗情况。目前,主要通过非甾体类抗炎药物、透明质酸钠等控制疼痛及症状。同时饮食营养治疗也愈来愈受到医生和患者的重视。

美国市面出售的食品添加剂或营养素包括维生素、矿物质、氨基酸、草药、植物和其他物质。食品添加剂与处方药不一样,因为它们并不受食品与药品管理局的监督管理,因此无法保证说明书上所写的成分一定包含在内,而没有列出的成分又一定不包含于其中。而且目前还不能保证在生产过程中这些产品没有受到污染。

现在已经认识到老年人比普通人群更多地使用了食品添加剂。根据 NHANES 1988 ~ 1994 年的资料,每天至少有 56% 的中老年消费者应用食品添加剂,而普通人群中只有 40%。当讨论食品添加剂的时候,对其安全性和有效性的科学证据的讨论是最为必要的。人们需要了解并有权知道关于食品添加剂的信息。所有的添加剂都不是绝对安全的,不适当地使用会危害健康。

内科医生为患有骨骼肌肉疾病及风湿病的患者开处方药进行治疗是非常常见的,除此之外,也会开一些其他药物来治疗另一些疾病。患者使用食品添加剂的理由多种多样,因此也熟悉了处方药与添加剂之间的相互作用,并可以证明在临床使用中是否有效。

目前缺少的是生产标准,这涉及到处方药与添加剂的可能的相互作用、潜在的不良反应、与非处方药的相互作用、制造中的污染及错误的标签等。

许多风湿病学者都认为目前使用食疗法治疗 OA 的依据还不充足,应在有充分的证据证明其活性结构、最佳剂量及长期疗效,并保证生产过程中不会受到任何污染,及原料活性稳定可靠时,才建

议患者,特别是中老年患者使用。

关于使用食物治疗的信息可以在网上获得,但网上的信息常会误导消费者。卖主可以通过宣传食疗的疗效或是治愈特殊疾病的功能轻而易举地误导消费者。患者应了解怎样辨别这些信息的真伪,并通过正确的信息来源渠道决定是否使用食疗法。

#### 【参考文献】

- [1] Lean M, Han T, Seidell J. Impairment of health and quality of life using new U. S. federal guidelines for the identification of obesity. Arch Intern Med, 1999, 159: 837 ~ 843
- [2] Fine J, Colditz G, Coakley E, et al. A prospective study of weight change and health - related quality of life in women. JAMA, 1999, 282: 2136 ~ 2142
- [3] Messier S, Loeser R, Mitchell M, et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. J Am Geriatr Soc, 2000, 48: 1062 ~ 1072
- [4] Nevitt M. Obesity outcomes in disease management: clinical outcome for osteoarthritis. Obes Res, 2002, 10 ( Suppl. ); S33 ~ S37
- [5] Huang M, Chen C, Chen T, et al. The effects of weight reduction on the rehabilitation of patients with knee osteoarthritis and obesity. Arthritis Care Res, 2000, 13: 398 ~ 405
- [6] 向阳, 施桂英, 袁国华. 骨关节炎的透明质酸粘性补充治疗. 中华内科杂志, 1995, 34: 58
- [7] Deal C, Moskowitz R. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. Rheum Dis Clin North Am, 1999, 25: 379 ~ 395
- [8] Miller DC, Richardson J. Dose glucosamine relieve arthritis joint pain? J Fam Pract, 2003, 52: 645 ~ 647
- [9] Bruyere O, Honore A, et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3 year prospective, placebo - controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate. Osteoarthritis & Cartilage, 2003, 11: 1 ~ 5
- [10] Tallia AF, Cardone DA. Asthma exacerbation associated with glucosamine - chondroitin supplement. J Am Board Fam Pract, 2002, 15: 481 ~ 484
- [11] Scroggie D, Albright A, Harris M. The effect of glucosamine - chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo - controlled, double - blinded, randomized clinical trial. Arch Intern Med, 2003, 163: 1587 ~ 1590
- [12] Chopra A, Lavin P, Patwardhan B, Chitre D. Randomized double

blind trial of an ayurvedic plant derived formulation for treatment of rheumatoid arthritis. *J rheumatol*, 2000, 27: 1365 ~ 1372

- [13] Altman R, Marcussen K. Effects of a ginger extract on kneepain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2001, 44: 2531 ~ 2538
- [14] Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P, et al. A randomized, placebo - controlled, cross - over study of ginger extract and ibuprofen in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8: 9 ~ 12

(上接第58页)

- [6] Melnyk. O, et al. Vascular Endothelial Growth Factor promotes tumor dissemination by a mechanism distinct from its effect on primary tumor growth. *Cancer Res*, 56, 921 ~ 924
- [7] Borgstrom P, et al. Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti - vascular endothelial growth factor neutralizing antibody; novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. *Cancer Res*, 56
- [8] Borgstrom P, et al. Neutralizing anti - vascular endothelial growth factor antibody complete inhibits angiogenesis and growth of human prostate carcinoma micro tumors in vivo. *Prostate*, 1998, 35, 1 ~ 10
- [9] Borgstrom P, et al. Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis in vivo; implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti - VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin. *Anticancer Res*, 1999, 19, 4203 ~ 4214
- [10] Ostap Melnyk, et al. Neutralizing anti - Vascular Endothelial Growth Factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre - clinical model. *The Journal of Urology*, 1999 Mar, 161: 960 ~ 963
- [11] Presta, L G, et al. Humanization of anti - VEGF monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997, 57, 4593 ~ 4599
- [12] Hsei V, et al. Complexation of VEGF with bevacizumab decreases VEGF clearance in rats. *Pharm Res*, 2002 Nov, 19(11): 1753 ~ 1756
- [13] Gordon, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti - Vascular Endothelial Growth Factor in patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2001 Feb, 3(19): 843 ~ 850
- [14] Kabbinavar F, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil(FU)/leucovorin(LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003 Jan 1, 21(1): 60 ~ 65
- [15] Hurwitz H, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004

- [15] McCarty M, Russel A. Niacinamide therapy for osteoarthritis - dose it inhibit nitric oxide synthase induction by interleukin 1 in chondrocytes? *Med Hypotheses*, 1999, 53: 350 ~ 360
- [16] Witte S, Lasek R, Victor N. Meta - analysis of the efficacy of adensylmethionine and oxaceprol in the treatment of osteoarthritis. *Orthopade*, 2002, 31: 1058 ~ 1065
- [17] Reginster J, Gillot V, Bruyere O, Henrotin Y. Evidence of nutritional effectiveness in the treatment of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*, 2000, 2: 472 ~ 477

Jun 3, 350(23): 2335 ~ 2342

- [16] Johnson DH, et al. Randomized Phase II trial comparing Bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2004 Jun 1, 22(11): 2184 ~ 2191
- [17] Alan B, Sandler, et al. Anti - Vascular Endothelial Growth Factor monoclonals in non - small - cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2004 Jun 15, 10(12 Pt 2): 4258 ~ 4262
- [18] Roy S, Herbst, et al. Non - small - cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab? *Oncologist*, 2004, 9 (Suppl. ): S19 ~ S26
- [19] James C. Yang, et al. A randomized trial of Bevacizumab an anti - Vascular Endothelial Growth Factor antibody for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003 Jul 31, 349(5): 427 ~ 434
- [20] Brian I, Rini, et al. Cancer and Leukemia Group B 90206: A randomized phase III trial of interferonalpha or interferonalpha plus anti - Vascular Endothelial Growth Factor( bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004 Apr, 10(8): 2584 ~ 2586
- [21] Sledge GW, et al. A phase II dose escalation trial of bevacizumab (Avastin) in previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003 (in press)
- [22] Burstein HJ, et al. Phase II trial of anti - VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76( suppl. ): S115
- [23] Miller KD, et al. Phase III trial of capecitabine (Xeloda) plus bevacizumab (Avastin) versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer (MBC) previously treated with an anthracycline and taxane. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, 76( suppl. ): S37
- [24] Axel Kleespies, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 87: 95 ~ 104
- [25] Retter AS, et al. The combination of antiangiogenic and cytotoxic agents in the treatment of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*, 2003 Dec, 2(3): 153 ~ 159