

氨基葡萄糖口服制剂的用药方法及有效性

栾曾惠¹, 胡欣^{2*}

1. 青岛市妇女儿童医院 药学部, 山东 青岛 266034; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】氨基葡萄糖是治疗骨关节炎的药物, 目前国内上市品种较多, 主要有盐酸氨基葡萄糖和硫酸氨基葡萄糖2种成盐方式。目前氨基葡萄糖存在着用药剂量、使用频次及疗程不统一的状况。本文通过检索文献及药品说明书, 对氨基葡萄糖临床疗效进行分析。文献分析发现, 现有的临床试验及荟萃分析的文献质量普遍不高。在近几年的临床试验中, 氨基葡萄糖多作为辅助药物与其他药物联合应用, 其中与非甾体抗炎药联用时, 与安慰剂相比疗效显著; 与软骨素联合应用时, 与安慰剂相比疗效存在争议。对于关节炎患者的药物治疗, 临床应考虑氨基葡萄糖目前循证医学的证据。

【关键词】氨基葡萄糖; 用药剂量; 有效性

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0064-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.012

Discussion on the method of application and effectiveness of glucosamine

LUAN Zeng-hui¹, HU Xin²

1. Department of Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034 China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

氨基葡萄糖是人体内天然存在的生理性物质, 是软骨细胞进行生物合成与代谢必不可少的底物。发生骨关节炎时, 氨基葡萄糖合成受损或不足。氨基葡萄糖的缺失或合成不足, 会导致关节软骨基质中蛋白多糖生物合成和分解异常, 分解大于合成, 蛋白多糖呈进行性丢失, 出现关节软骨损伤, 引发骨关节炎。对于骨关节炎患者, 补充外源性氨基葡萄糖可以刺激软骨细胞产生正常多聚体结构的蛋白多糖, 抑制损伤软骨的酶如胶原酶和磷脂酶A₂, 并可防止损伤细胞氧化自由基的产生, 从而可延缓骨关节炎的病理过程和疾病的进展, 改善关节活动, 缓解疼痛^[1]。目前国内上市的氨基葡萄糖品种众多, 说明书中适应证及使用方法并不统一。此外, 对于氨基葡萄糖实际临床效果, 仍有许多争议。本文结合目前国内氨基葡萄糖说明书情况及国内外相关文献的研究结果, 对氨基葡萄糖

糖的有效性和使用范围进行总结分析。

1 氨基葡萄糖适应证及用药方法

1.1 氨基葡萄糖适应证

原国家食品药品监督管理局批准的氨基葡萄糖适应证为: 全身所有部位骨性关节炎的防治, 包括膝关节、髋关节、脊柱、肩、手和手腕、踝关节等。目前国内上市的氨基葡萄糖说明书上的适应证主要有2种限定方式: 一种以药品说明书的说法限定, 另一种限定为原发性及继发性骨关节炎, 但骨关节炎的发病部位没有具体定义。从药理作用上分析, 氨基葡萄糖作为关节软骨重要合成物质, 对于人体多部位节炎的治疗可能存在效果。在实际临床治疗部位以及临床试验中, 该药物多用于膝关节炎的治疗。

*通信作者: 胡欣, E-mail: huxinbiyy@126.com

1.2 氨基葡萄糖用药频次及疗程现状

目前国内上市的氨基葡萄糖的生产厂家众多、剂型不一,有胶囊、片剂、散剂等多种剂型,并且用药剂量存在差异。氨基葡萄糖成盐方式主要有2种,分别为盐酸盐和硫酸盐。这2种不同的成盐方式,临床使用剂量也各不相同。硫酸氨基葡萄糖,单位剂量有效成分在250 mg左右,因制药方式不同,有效剂量存在上下浮动;盐酸氨基葡萄糖,存在多种剂量差异,主要有240、480和750 mg 3种剂量。氨基葡萄糖每日使用的最高量,一般不超过1500 mg,但在使用频次上,不同生产厂家的药品存在差异,单片剂量在500 mg左右的药物,建议每日3次服用,单片剂量高于500 mg的药物,使用频次相应降低。从理论上讲,氨基葡萄糖口服剂型的使用剂量是基于其药动学参数和药动-药效学关系决定,不应因药物单片剂量的不同而出现明显的频次差异。

说明书中使用方式的差异,除了每日使用频次的差异之外,还有疗程限定的不统一。硫酸氨基葡萄糖,说明书疗程限定为6周,并指出了疗程间隔的时间,而盐酸氨基葡萄糖的说明书却扩大了疗程时间范围,并且没有说明疗程间隔时间,只限定每年可重复治疗2~3次,这种疗程的说明大多出现在国产药物使用说明书上。由于不同厂家氨基葡萄糖的说明书对于疗程限定不统一,许多国内药物上市后进行的临床试验药物的使用时长出现差异,与国外临床试验的用药疗程相比,受试者用药时间有所延长。无论是盐酸盐还是硫酸盐,主要的有效成分皆为氨基葡萄糖,治疗疗程及间隔时间应给予统一。说明书中出现的与临床试验存在出入的使用剂量,应当给予用药情况

说明。

2 氨基葡萄糖的有效性

2.1 氨基葡萄糖有效性研究概况

通过检索PubMed、Web of Science、中国知网、万方等数据库,对国内外氨基葡萄糖相关研究进行分析,关键词为氨基葡萄糖、glucosamine、硫酸氨基葡萄糖、glucosamine sulfate、盐酸氨基葡萄糖、glucosamine hydrochloride、有效性、疗效等。根据年份进行统计,国内外相关文献发表情况详见图1和图2。

国外文献近几年相关研究热度波动不大,其中,关于盐酸氨基葡萄糖文献数目明显少于硫酸氨基葡萄糖,硫酸氨基葡萄糖研究热度相对较高。而国内文献呈上升趋势,其中,盐酸盐的研究数目相对较多。对于国外研究而言,侧重点多在硫酸盐上,而国内多侧重于盐酸盐。根据检索文献再进行筛选,国外相关药物有效性文献共83篇,国内共53篇。对于氨基葡萄糖有效性文献的研究方向,国内外研究存在差异,国外临床研究主要为膝关节炎疗效研究,国内除膝关节炎有效性研究之外,还有氨基葡萄糖的药物联合应用与其他疗法的对照试验。

2.2 氨基葡萄糖治疗骨关节炎疗效的研究进展

早在2006年,就已经有多项针对氨基葡萄糖有效性的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验^[2-3],但结果存在矛盾和争议。随着时间的推移,相关荟萃分析及临床试验对氨基葡萄糖有效性有了更深入的分析。

在2014年的一项Meta分析^[4]中,研究者根据试验中使用的氨基葡萄糖品牌进行疗效相关的亚组分析,结果显示,使用Rottapharm和Madaus这两个药

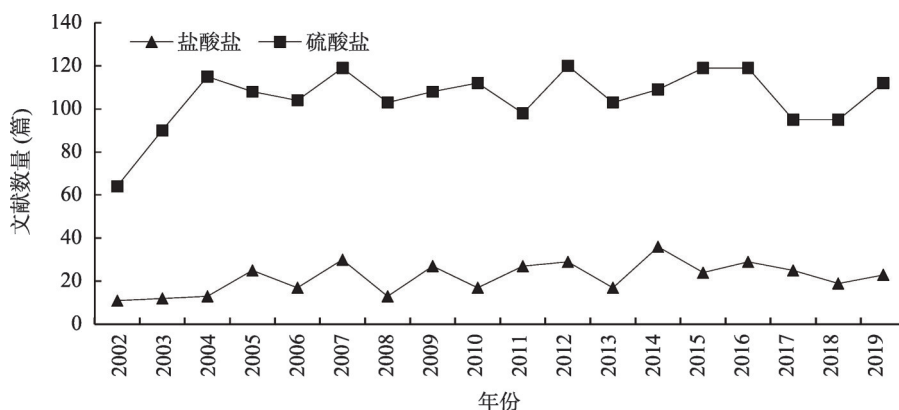


图1 国外氨基葡萄糖相关文献发表情况

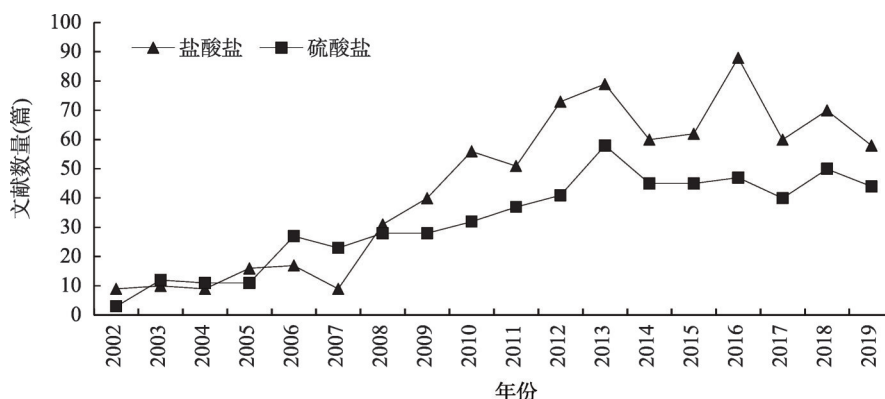


图2 国内氨基葡萄糖相关文献发表情况

厂生产的氨基葡萄糖进行的试验容易得出阳性结局,而使用其他药厂生产氨基葡萄糖的结果往往不佳,这提示氨基葡萄糖的疗效与药物制剂工艺的差异可能存在一定联系。但王国新等^[5]进行的多中心、双盲、随机、平行对照试验,评价了国产氨基葡萄糖与进口氨基葡萄糖等效性,结果显示,两者间差异无统计学意义。

国内的对照试验中指出,氨基葡萄糖与非甾体抗炎药相比,治疗骨关节炎疗效相当或有较好的疗效^[6-8],但2015年Singh等^[9]的Meta分析指出,氨基葡萄糖相关低质量试验多为阳性结果。在2017年Runhaar等^[10]的荟萃分析指出,截至目前,没有较好的临床试验结果能证实氨基葡萄糖治疗膝、髌关节炎的有效性,并且在任何患者或疾病的亚组分析中存在有效性结局。但值得注意的是,目前高质量的Meta分析纳入的临床试验多停留在2010年以前,这可能与本研究纳入排除文献的标准有关。

在近几年的临床试验中,氨基葡萄糖多作为辅助药物与其他药物联合应用,其中与非甾体抗炎药联用时,与安慰剂相比疗效显著^[11-12];与软骨素联合应用时,对比安慰剂时存在争议。2016年意大利一项随机、双盲、安慰剂对照试验中,受试者使用氨基葡萄糖和软骨素治疗膝关节炎,并进行适量运动,8周后可改善疼痛症状^[13];日本一项随机对照试验^[14]也指出,对于中老年膝关节僵硬患者,使用氨基葡萄糖和软骨素后,可改善日常活动后膝关节的疼痛症状;而2017年美国Roman等^[15]的对照试验却得出了相反的结论,在6个月的以安慰剂为对照的试验后,患者膝关节疼痛指数没有明显改善,得出氨基葡萄糖与软骨素联合

治疗在减轻关节疼痛和功能障碍方面缺乏优势。

除了对骨关节炎有效性的探索外,最近有临床研究显示,氨基葡萄糖在其他疾病方面有潜在疗效。Navarro等^[16]的研究中指出,在使用氨基葡萄糖和软骨素之后,与安慰剂相比,C-反应蛋白浓度和蛋白组学分析中细胞因子活性通路显著降低,提示氨基葡萄糖和软骨素与降低肺癌和结直肠癌的风险有关。2016年美国一项回顾性研究对这一现象进行了深入的研究^[17],指出在没有使用软骨素之前,结直肠癌风险降低与氨基葡萄糖无关,而与软骨素联合应用后,结直肠癌风险与之显著相关。提示氨基葡萄糖联合应用对癌症预防可能存在价值。

2.3 氨基葡萄糖盐酸盐与硫酸盐疗效分析

2010年,Wu等^[18]的Meta分析中指出,盐酸氨基葡萄糖对膝关节炎患者的疼痛减轻无效。在治疗6个月以上的膝关节炎患者中,硫酸氨基葡萄糖可能改善膝关节炎患者的奎森指数(Lequesne index)。然而,经过6个月的治疗后,并没有显示出减轻疼痛的效果。邱贵兴等^[19]对142例膝骨关节炎患者进行随机对照试验后,得出盐酸盐疗效和安全性与硫酸盐相似。张伟滨等^[20]对膝和髌骨关节炎患者进行盐酸盐和硫酸盐的对照试验,显示两者疗效间差异无统计学意义,盐酸氨基葡萄糖胶囊在治疗骨关节炎的安全性和有效性,与硫酸氨基葡萄糖疗效相当。可见两种成盐方式在治疗效果上没有明显差异。作为缓解轻、中度膝关节炎的辅助药物,氨基葡萄糖广泛应用于临床之中。但从使用频次与使用疗程上,不同生产厂家的氨基葡萄糖存在差异,并且没有临床试验数据对使用频次及疗程的确定提供有力支持。各剂型用药频

次及疗程的不同会影响患者的用药依从性,并导致用药疗效出现差异。因此,应对氨基葡萄糖的使用频次及疗程进行统一规范。

氨基葡萄糖有效性研究,虽然近些年国内外相关文献热度不减,但缺乏高质量的随机、双盲对照试验,这使得氨基葡萄糖有效性结果持续存在争议。但可以肯定,氨基葡萄糖有效性在不同成盐药物中并无差异,并且具有较高安全性,但缓解疼痛的作用仍需更多研究进行分析。目前,高质量研究的结果皆证明,氨基葡萄糖对骨关节炎疼痛的缓解没有明确的效果,在急性期发作时,不建议作为一线治疗药物,但因其安全性高,并具有一定的安慰剂效应,仍可作为患者的治疗药物选择。在2018版《中国骨关节炎诊疗指南》^[21]中指出,氨基葡萄糖作为缓解骨关节炎症状的慢性药物在临床疗效上存在争议,对有症状的关节炎患者可选择性使用。

综上,对于氨基葡萄糖的临床应用存在使用不规范、疗效有争议的现状,对于关节炎患者的药物治疗,临床应慎重考虑其目前循证医学的证据。同时,对于氨基葡萄糖的疗效,期待更高质量的研究进行有力支持。

【参考文献】

- [1] Setnikar I, Rovati L C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review [J]. *Arzneimittelforsch*, 2001, 51(9): 699-725.
- [2] Clegg D O, Reda D J, Harris C L, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 795-808.
- [3] Herrero-Beaumont G, Ivorra J A, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 555-567.
- [4] Eriksen P, Bartels E M, Altman R D, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a Meta-analysis of placebo-controlled trials [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(12): 1844-1855.
- [5] 王国新, 陈文红, 励建安, 等. 硫酸氨基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎多中心双盲随机平行对照临床试验 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20(5): 328-331.
- [6] 丁国强. 盐酸氨基葡萄糖与对乙酰氨基酚治疗膝骨关节炎的临床疗效观察 [J]. *华西医学*, 2013, 28(12): 1840-1842.
- [7] 苟印尧. 盐酸氨基葡萄糖胶囊与美洛昔康胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效对比 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(9): 64-65.
- [8] 张国华, 李桃. 盐酸氨基葡萄糖与双氯芬酸钠缓释片治疗骨性关节炎疗效对比 [J]. *广东医学*, 2006, 27(12): 1907-1908.
- [9] Singh J A, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. Chondroitin for osteoarthritis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: 5614.
- [10] Runhaar J, Rozendaal R M, van Middelkoop M, et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data Meta-analysis from the OA trial bank [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(11): 1862-1869.
- [11] Hochberg M C, Clegg D O. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(Suppl 3): S22-S24.
- [12] 印卫锋, 陈苏, 李文凯, 等. 硫酸氨基葡萄糖联合依托考昔治疗膝关节炎的临床研究 [J]. *骨科*, 2016, 7(3): 190-194.
- [13] Sterzi S, Giordani L, Morrone M, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2016, 52(3): 321-330.
- [14] Tsuji T, Yoon J, Kitano N, et al. Effects of N-acetyl glucosamine and chondroitin sulfate supplementation on knee pain and self-reported knee function in middle-aged and older Japanese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(2): 197-205.
- [15] Roman-Blas J A, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, et al. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1): 77-85.
- [16] Navarro S L, White E, Kantor E D, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117534.
- [17] Kantor E D, Zhang X, Wu K, et al. Use of glucosamine and chondroitin supplements in relation to risk of colorectal cancer: Results from the Nurses' Health Study and Health Professionals follow-up study [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(9): 1949-1957.
- [18] Wu D, Huang Y, Gu Y, et al. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a Meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(6): 585-594.
- [19] 邱贵兴, 翁习生, 张克, 等. 盐酸/硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的平行对照临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(43): 49-52.
- [20] 张伟滨, 庄澄宇, 李建民, 等. 盐酸氨基葡萄糖治疗骨性关节炎有效性与安全性评价 [J]. *中华外科杂志*, 2007, 45(14): 998-1001.
- [21] 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版) [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.

收稿日期: 2019-11-09 本文编辑: 杨昕