

综述

口服氨基葡萄糖、硫酸软骨素对骨关节相关功效评价的再分析

支媛, 刘海波, 汪会玲, 刘珊

(国家食品安全风险评估中心 国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021)

摘要:目的 追踪口服氨基葡萄糖、硫酸软骨素对骨关节相关功效评价的进展并对评价结果进行再分析。方法 分别在 CNKI、PUBMED 和 The Cochrane Library 中查阅 2018—2024 年与氨基葡萄糖和/或硫酸软骨素及骨关节炎有关的 Meta 分析或系统性文献综述资料, 提取标准化均数差 SMD、加权均数差 WMD 等效应量指标并进行汇总分析。结果 共纳入文献 16 篇, 单独使用氨基葡萄糖效果的有 10 篇, 单独使用硫酸软骨素的有 11 篇, 联合使用的有 7 篇。经口服用 1 500~2 000 mg/d 氨基葡萄糖 4 周以上, 部分研究支持氨基葡萄糖具有较小的改善关节僵硬(2 项/3 项)和减少关节间隙变窄的作用(1 项/2 项), 而缓解关节疼痛和改善关节功能的作用不明显。部分研究支持口服 800~1 200 mg/d 硫酸软骨素 12 周以上具有小到中等的缓解疼痛作用(3 项/9 项)、小到中等的改善关节功能作用(3 项/6 项)以及较小的减少关节间隙变窄的作用(2 项/3 项), 未见硫酸软骨素对关节僵硬有改善作用。两者联合使用效果不明显。相比非药品级氨基葡萄糖和硫酸软骨素, 药品级的效果可能相对较好。结论 氨基葡萄糖和硫酸软骨素可能对部分人的骨关节炎症状有一定的改善作用。

关键词:氨基葡萄糖; 硫酸软骨素; 骨关节炎

中图分类号: R155

文献标识码: A

文章编号: 1004-8456(2025)09-0893-14

DOI: 10.13590/j.cjfh.2025.09.013

Systematic review of systematic reviews on the effect of orally administered glucosamine and/or chondroitin sulfate on osteoarthritis outcomes

ZHI Yuan, LIU Haibo, WANG Huiling, LIU Shan

(NHC Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To track recent progress in the evaluation of orally administered glucosamine and/or chondroitin sulfate for osteoarthritis-related outcomes, and reanalyze the evaluation results. **Methods** Database (CNKI, PUBMED and Cochrane Library) were searched for meta-analyses or systematic reviews on osteoarthritis and glucosamine and/or chondroitin published between 2018 and 2024. Effect size metrics such as SMD (standardized mean difference) and WMD (weighted mean difference) were extracted and summarized. **Results** Sixteen systematic reviews were included in this study. Among these, ten evaluated glucosamine alone, eleven assessed chondroitin sulfate alone, and seven evaluated their combination. Regarding glucosamine (1 500-2 000 mg/d for ≥ 4 weeks), some studies indicated a minor effect on improving joint stiffness (2 out of 3 studies) and reducing joint space narrowing (1 out of 2 studies). However, no significant effect was observed on joint pain and joint function with glucosamine use. For chondroitin sulfate (800-1 200 mg/d for ≥ 12 weeks), some studies indicated minor to moderate effects on pain relief (3 out of 9 studies) and improving joint function (3 out of 6 studies). Additionally, two out of three studies suggested a minor effect on reducing joint space narrowing. No improvement in joint stiffness was observed with chondroitin sulfate. The combination of glucosamine and chondroitin sulfate did not show significant benefits. Compared to non-pharmaceutical-grade products, pharmaceutical-grade glucosamine and/or chondroitin sulfate may be more effective. **Conclusion** Glucosamine and chondroitin sulfate may provide modest symptomatic relief for osteoarthritis in certain individuals.

Key words: Glucosamine; chondroitin sulfate; osteoarthritis

收稿日期: 2025-06-12

基金项目: 国家重点研发计划(2023YFF1103903)

作者简介: 支媛 女 副主任技师 研究方向为食品毒理与食品功能 E-mail: zhiyuan@cfsa.net.cn

通信作者: 刘珊 女 研究员 研究方向为食品毒理与食品功能 E-mail: liushan@cfsa.net.cn

氨基葡萄糖和硫酸软骨素常单独或联合应用于骨关节的健康维持、缓解骨关节炎(Osteoarthritis, OA)相关症状等,可以作为处方药(欧洲)、膳食补充剂或健康产品(美国、加拿大等)使用^[1-2],在我国常作为保健食品的原料使用^[3-4]。

氨基葡萄糖又称葡萄糖胺、葡糖胺或氨糖,是一种水溶性氨基单糖,一般有盐酸氨基葡萄糖和硫酸氨基葡萄糖两种。天然的D-氨基葡萄糖以6-磷酸酯的形式存在,是所有氨基糖的生化前体。氨糖存在于所有结缔组织,是软骨基质中糖胺聚糖的基本组成单元。硫酸软骨素是一种硫酸化的糖胺聚糖,由D-葡萄糖醛酸和2-乙酰氨基-2-脱氧-硫酸-D-半乳糖为单位组成,作为关节软骨细胞外基质的重要组成部分,在维持软骨组织的渗透压中发挥重要作用,使软骨在承受压力时保持弹性抵抗外力^[1-2,5]。

目前关于氨基葡萄糖和硫酸软骨素应用于骨关节炎的研究主要集中在膝关节,也包括一些髌关节、颞下颌关节、手关节的研究。膝、髌骨关节炎的主要表现为疼痛、活动受限以及关节结构的改变。常用的评估关节健康状况的方法包括:视觉模拟评分法(Visual analog scale, VAS)评价疼痛, WOMAC评分(从关节疼痛、僵硬和功能3个方面评估髌膝关节的结构和功能);Lequesne评分(奎森功能演算指数评分表,涉及疼痛、行走能力、生活能力3个方面,用于OA严重性和活动性指数评估)。关节间隙、关节周围软组织等结构方面的评估则主要借助射线、磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)或超声等手段^[6]。现有口服氨基葡萄糖和/或硫酸软骨素的随机对照临床研究很多,且对OA干预效果的评价结果不太一致,有研究者从不同角度通过Meta分析整合多项独立研究的结果,针对来源于不同评分体系的数据计算标准化均数差(Standard mean difference, SMD),针对来自相同评分体系的研究计算权重均数差(Weighted mean difference, WMD),试图从研究涉及人群的大小、受试物的种类(药剂或非药剂)、使用周期等因素中探索引起功效差异的原因。

本研究通过查阅2018—2024年与氨基葡萄糖和/或硫酸软骨素有关的Meta分析资料,汇总分析SMD、WMD等效应量(Effect size)指标,追踪目前关于这两种物质的功效性评价的进展状况。

1 材料与方法

1.1 文献查阅和收集

分别在CNKI、Pub Med和The Cochrane Library

中查阅文献。中文以“氨基葡萄糖或葡萄糖胺或葡糖胺或氨糖或软骨素”和“骨或关节”为关键词,英文以“Osteoarthritis and (Glucosamine OR chondroitin)”为关键词在Pub Med和Cochrane Library中查询,选择文章类型“meta-analysis”或“review”或“systematic review”,物种类型“human”,发表时间为2018—2024年,符合条件的文献共76篇,其中CNKI有3篇,73篇来自Pub Med。Cochrane Library于2005和2015年分别对氨糖和软骨素与骨关节炎进行了综述,之后没有再发表相关综述。

1.2 文献纳入和排除

本研究主要关注经口服使用氨糖和/或软骨素在骨关节方面的功效性,确定文献的入选标准主要针对进入Meta分析所使用的原始研究,包括:1)使用方式为口服;2)效果评价指标包括骨关节症状、体征;3)原始入选研究符合随机对照原则;4)原始入选研究设置有安慰剂对照;5)氨基葡萄糖和硫酸软骨素单独或者两者联合使用。不符合上述纳入标准,如以口服以外的其他方式使用、评价效果指标不符、试验设计不符、与其他药物或者治疗措施联合使用等则排除在外。此外,受作者语言能力所限,本研究只对中文和英文文献进行分析。

1.3 文献数据提取

提取文献发表时间,文献中纳入的研究的起始和终止时间,受试者受累关节,受试物的种类、服用剂量和持续时间,使用的分析方法,关节疼痛、关节功能、关节僵硬、关节间隙变窄以及安全性等结局的效应量。

2 结果

2.1 文献筛选结果

对76篇骨关节相关文献逐篇解读,排除不符合入选标准的文献。其中与本研究目的无直接相关性的文献10篇(狗的治疗、药物递送、戊聚糖多硫酸酯、黄酮类物质、生产工艺、质量控制、半乳糖胺聚糖结构及生物学特性、停药反应),关节内注射及局部治疗使用文献3篇,不同治疗方案的建议、风险但无具体效果数据文献14篇,与其他治疗药物/措施联合使用文献3篇,作为阳性对照设置而未设安慰剂对照文献6篇,观察终点不包括关节症状文献3篇(骨转化相关生物学指标、作用机制探讨、评论文章),原始入选研究不符合随机对照原则文献1篇,俄文文献4篇、波兰文1篇,此外还有3篇无法获取原文,以上均不纳入。

对余下的28篇文献进行逐篇分析提取信息,

其中 10 篇只是罗列引用研究的数据,未进行基于多项研究的效应量计算,另有 2 篇数据提取参数不准确,本研究中也不予采用。剩余 16 篇文献中,10 篇

分析了单独使用氨基葡萄糖,11 篇分析了单独使用硫酸软骨素,7 篇分析了两者联合使用。文献收集及筛选的过程见图 1。

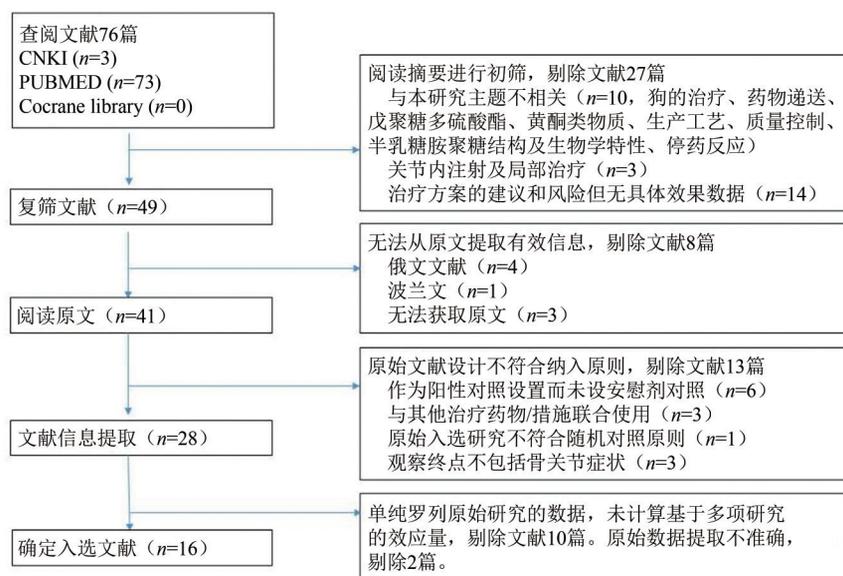


图1 文献的收集与筛选

Figure 1 Process of article selection.

2.2 氨基葡萄糖的功效性评价结果

在 10 篇单独使用氨基葡萄糖效果的系统性文献综述中,2 篇文献将药品级和非药品级氨基葡萄糖分开讨论且入选研究服用时间均在 6 个月以上,1 篇按使用周期区别分析。入选研究中以膝关节为主、有的也包括髌关节、手关节。服用时间 4 周到 3 年不等,常用剂量为 1 500~2 000 mg/d,且多数试验中仅设置一个剂量,因此现有人群资料中不足以分析剂量反应关系^[7-16]。氨基葡萄糖的文献提取信息见表 1。

2.2.1 关节疼痛

10 篇文献均对关节疼痛指标进行了分析。1 篇计算了缓解疼痛的 RR 值为 1.33(95%CI:1.02, 1.74),按研究资助来源分开计算时企业资助 RR 值为 1.62(95%CI:1.28, 2.05),公费资助则为 0.99(95%CI:0.76, 1.28);按研究样本量分别计算,样本量<150 时 RR 为 1.37(95%CI:0.61, 3.03),>150 时为 1.38(95%CI:1.05, 1.81);按服用周期分别计算时,4 W 以内 RR 为 1.37(95%CI:0.61, 3.03),4~12 W 为 1.61(95%CI:0.33, 7.76),12 W 以上为 1.29(95%CI:0.93, 1.77)^[14]。另有 1 篇区分短期(<3 M)、中期(3~6 M)和长期(>6 M)使用效果时,SMD 分别为 -0.28(95%CI:-0.52, -0.04)、-0.01(95%CI:-0.22, 0.19)和-0.17(95%CI:-0.30, -0.04)^[15]。

2 篇文献区别分析药品级和非药品级氨糖的作用,药品级氨糖缓解关节疼痛的效应量 SMD 均为

-0.29 且差异有显著性(95%CI 不包括 0),而非药品级分别为-0.08 和-0.11(95%CI 均包括 0)^[10,13]。

3 篇对原始文献不作分组的研究中计算的疼痛评分 SMD 为-0.105~-0.15,其中 2 篇统计学差异有显著性^[7-8,12]。1 篇文献分别计算疼痛 VAS 和 WOMAC 评分的 SMD 为-0.19(95%CI:-0.36, -0.03)和-0.04(95%CI:-0.13, 0.06)^[11]。1 篇文献分别计算 VAS(0~100 mm)评分的 WMD-8.35 mm(95%CI:-11.84, -4.85)、WOMAC 疼痛评分 WMD 为-0.76(95%CI:-1.93, 0.40)^[9]。1 篇文献分别计算 VAS(0~100 mm)评分的 WMD-5.10 mm(95%CI:-14.49, 4.30)、奎森指数 LI 疼痛评分(0~8 分)MD 为-1.15(95%CI:-1.79, -0.51)、WOMAC 疼痛评分 SMD 为-0.10(95%CI:-0.25, 0.05)^[16]。

2.2.2 关节功能

9 篇文献分析了关节功能指标,其中 8 篇分析了 SMD。在区别分析药品级和非药品级氨糖的 2 篇文章中,药品级氨糖改善关节功能的效应量 SMD 分别 -0.32(95%CI:-0.52, -0.12)和 -0.44(95%CI:-0.66, -0.21),而非药品级分别为-0.03(95%CI:-0.21, 0.14)和-0.04(95%CI:-0.20, 0.12)^[10,13]。在 1 项按短期(<3 M)、中期(3~6 M)和长期(>6 M)分组分析的研究中,SMD 分别为-0.45(95%CI:-0.73, -0.17)、-0.03(95%CI:-0.28, 0.21)和-0.17(95%CI:-0.34, -0.00)^[15]。

2 篇统计学差异有显著性的关节功能 SMD 分

别为 $-0.17(95\%CI: -0.28, -0.07)$ 和 $-0.16(95\%CI: -0.27, -0.05)^{[8,12]}$ 。还有3篇文章SMD分别为 -0.126 、 -0.07 、 -0.11 ,均无统计学差异^[7,11,16]。另外还有1篇分析WOMAC功能子变量评分的WMD为 $-1.57(95\%CI: -3.81, 0.68)^{[9]}$ 。

2.2.3 关节僵硬

4篇文献对关节僵硬指标进行了分析。1篇文献区别分析药品级和非药品级氨糖,改善关节僵硬的效应量SMD分别 $-0.16(95\%CI: -0.53, 0.22)$ 和 $-0.19(95\%CI: -0.54, 0.16)$,与安慰剂相比差异均无显著性^[13]。2篇关节僵硬SMD分别为 $-0.305(95\%CI: -0.609, -0.002)$ 和 $-0.36(95\%CI: -0.67, -0.06)$,另有1篇计算WOMAC僵硬子变量分值WMD为 $-0.30(95\%CI: -0.82, 0.21)^{[7-9]}$ 。

2.2.4 关节间隙窄变

4篇文献对关节间隙窄变指标进行了分析。在区别分析药品级和非药品级氨糖的2篇文章中,药品级氨糖改善关节间隙窄变的效应量MD分别为 $0.27\text{ mm}(95\%CI: 0.12, 0.42\text{ mm})$ 和 $0.27\text{ mm}(95\%CI: 0.09, 0.46\text{ mm})$,而非药品级MD分别为 $0.10\text{ mm}(95\%CI: -0.06, 0.26\text{ mm})$ 和 $0.04\text{ mm}(95\%CI: -0.14, 0.23\text{ mm})^{[10,13]}$ 。另有1篇计算关节间隙窄变MD为 $0.29\text{ mm}(95\%CI: 0.15, 0.42\text{ mm})$,1篇将关节间隙和软骨体积综合分析的SMD为 $0.15(95\%CI: -0.03, 0.32)^{[12,16]}$ 。

2.2.5 不良反应

6篇文献分析了氨糖的不良反应,包括腹泻、腹痛、恶心、头痛等,不良反应发生率与安慰剂组相比差异均无显著性,认为氨基葡萄糖的安全性及与安慰剂相当^[7-8,12,14-16]。

2.3 硫酸软骨素的功效性评价结果

在11篇关于单独使用硫酸软骨素效果的Meta分析中,1篇将药品级和非药品级氨基葡萄糖分开讨论,1篇按使用时间长短期别分析。有2篇只纳入了药品级硫酸软骨素,这2篇文章出自同一个团队,其中1篇分析时剔除了高偏倚风险的研究,1篇未剔除。入选研究中以膝关节为主,服用时间12周到几年不等,常用剂量为 $800\sim 1\ 200\text{ mg/d}$,多数试验中仅设置一个剂量,因此现有人群资料中不足以分析剂量反应关系^[7-10,12-18]。硫酸软骨素的文献提取信息见表2。

2.3.1 关节疼痛

有1篇计算了缓解疼痛的RR值为 $1.26(95\%CI: 1.13, 1.41)$,按研究资助来源分开计算时企业资助RR值为 $1.30(95\%CI: 1.14, 1.49)$,公费资助则为 $1.12(95\%CI: 0.98, 1.27)$;以样本例数150为界分

别计算的RR值差别并不明显^[14]。另有1篇按短期($<3\text{ M}$)、中期($3\sim 6\text{ M}$)和长期($>6\text{ M}$)分组分析使用效果时,短期SMD为 $-0.34(95\%CI: -0.49, -0.19)$,中期为 $-0.26(95\%CI: -0.47, -0.05)$,长期为 $-0.18(95\%CI: -0.41, 0.05)^{[15]}$ 。

在1篇区别分析药品级和非药品级硫酸软骨素的文章中,改善关节疼痛的效应量SMD分别 $-0.26(95\%CI: -0.44, -0.08)$ 和 $-0.06(95\%CI: -0.36, 0.24)^{[13]}$ 。2篇分析药品级硫酸软骨素的文献,在包含和不包含高风险偏倚研究时SMD分别为 $-0.63(95\%CI: -0.91, -0.35)$ 和 $-0.25(95\%CI: -0.34, -0.16)^{[17-18]}$ 。

5项对原始文献不作分组的研究中SMD分别为 $-0.216(95\%CI: -0.360, -0.071)$ 、 $-0.21(95\%CI: -0.33, -0.11)$ 、 $-0.06(95\%CI: -0.17, 0.05)$ 、 $-0.10(95\%CI: -0.26, 0.06)$ 和 $-0.76(95\%CI: -0.90, -0.62)^{[7-8,10,12,16]}$ 。2篇分析VAS($0\sim 100\text{ mm}$)评分的WMD分别为 $-7.41\text{ mm}(95\%CI: -14.31, -0.51)$ 和 $-9.40\text{ mm}(95\%CI: -15.05, -3.76)$,1项分析Lequesne index疼痛子变量评分的WMD为 $-1.50(95\%CI: -2.11, -0.88)$,1项分析WOMAC疼痛子变量评分的WMD为 $-0.13(95\%CI: -0.65, 0.40)^{[9,16]}$ 。可见,在不作区分时疼痛相关效应量6/9有统计学差异。

2.3.2 关节功能

1项按短期($<3\text{ M}$)、中期($3\sim 6\text{ M}$)和长期($>6\text{ M}$)分组分析的研究中,短期SMD为 $-0.36(95\%CI: -0.58, -0.13)$,中期为 $-0.22(95\%CI: -0.42, -0.01)$,长期为 $-0.34(95\%CI: -1.06, 0.39)^{[15]}$ 。1篇区别分析药品级和非药品级硫酸软骨素的文章中,改善关节功能的效应量SMD分别 -0.16 和 -0.05 ,均与安慰剂对照无显著差异^[13]。

2篇分析药品级硫酸软骨素的文献,1篇改善关节功能的SMD为 $-0.33(95\%CI: -0.47, -0.20)$,另一篇计算LI指数SMD为 $-0.82(95\%CI: -1.31, -0.33)$ 、未对LI子变量进行分析^[17-18]。5项对原始文献不作分组的研究计算的SMD分别为 $-0.220(95\%CI: -0.358, -0.081)$ 、 $-0.22(95\%CI: -0.33, -0.11)$ 、 $-0.03(95\%CI: -0.20, 0.14)$ 、 $-0.20(95\%CI: -0.45, 0.05)$ 和 $-0.79(95\%CI: -1.00, -0.59)^{[7-8,10,12,16]}$ 。1项分析WOMAC功能子变量评分的WMD为 $-0.64(95\%CI: -2.39, 1.11)^{[9]}$ 。可见,在不作区分时功能相关效应量3/6有统计学差异。

2.3.3 关节僵硬

在1篇区别分析药品级和非药品级硫酸软骨素的研究中,改善关节僵硬的效应量SMD分别 $-0.03(95\%CI: -0.33, 0.27)$ 和 $-0.40(95\%CI: -0.74,$

表1 氨基葡萄糖的功效

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/d)	服用周期	部位	Table 1 The effect of orally administered glucosamine	结果(与安慰剂相比)	结论	数据时限及分析方法
1	ZHU et al. 2018 ^[7]	GA	1 500	4~144 W	髌髌	观察终点 关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛-: SMD -0.105(-0.254, 0.045) 改善功能-: SMD -0.126(-0.264, 0.012) 减轻僵硬+: SMD -0.305(-0.609, -0.002) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-: RRR 0.90(0.66, 1.23) 缓解疼痛+: SMD -0.13(-0.24, -0.04) 改善功能+: SMD -0.17(-0.28, -0.07) 减轻僵硬+: SMD -0.36(-0.67, -0.06) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-: RR 1.05(0.66, 1.66) (安慰剂 vs GA)	口服GA缓解OA患者关节僵硬的作用较小 安全性可以接受	至2018/5/22 Meta-analysis
2	ZHU et al. 2018 ^[8]	GA	1 500		髌髌	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛+: SMD -0.13(-0.24, -0.04) 改善功能+: SMD -0.17(-0.28, -0.07) 减轻僵硬+: SMD -0.36(-0.67, -0.06) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-: RR 1.05(0.66, 1.66) (安慰剂 vs GA) VAS +: WMD -8.35 mm(-11.84, -4.85) WOMAC 总-: WMD -2.27(-5.21, 0.66) WOMAC 疼痛-: WMD -0.76(-1.93, 0.40) WOMAC 功能-: WMD -1.57(-3.81, 0.68) WOMAC 僵硬-: WMD -0.30(-0.82, 0.21)	口服GA缓解OA患者关节疼痛,改善关节功能的作用微弱,减轻关节僵硬的效应较小 安全性可以接受	至2017/10/23 Network meta-analysis Bayesian random effects model
3	SIMENTAL-MENDÍA et al. 2018 ^[9]	GA(包括盐酸盐和硫酸盐)	1 500	6 W~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬	按服用时间分为6 M以上和6 M及以下两个亚组, VAS和WOMAC在两个亚组间无显著差异。 缓解疼痛+: SMD -0.29(-0.49, -0.09) +: SMD -0.29(-0.49, -0.10)(去除高偏倚风险后) 改善功能+: SMD -0.32(-0.52, -0.12) 延缓JSN +: SMD 0.42(0.19, 0.65) [MD 0.27 mm(0.12~0.42)] 缓解疼痛-: SMD -0.11(-0.26, 0.04) -: SMD 0.07(-0.23, 0.08)(去除高偏倚风险后) 改善功能-: SMD -0.04(-0.20, 0.12) 延缓JSN -: SMD 0.07(-0.11, 0.26) [MD 0.10 mm(-0.06, 0.26)]	口服GA缓解OA患者关节疼痛的作用微弱	至2017/12/1 Meta-analysis random-effects model
4	GREGORI et al. 2018 ^[10]	GA(硫酸盐, 药品级)	1 500	1~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节间隙	缓解疼痛+: SMD -0.29(-0.49, -0.09) +: SMD -0.29(-0.49, -0.10)(去除高偏倚风险后) 改善功能+: SMD -0.32(-0.52, -0.12) 延缓JSN +: SMD 0.42(0.19, 0.65) [MD 0.27 mm(0.12~0.42)] 缓解疼痛-: SMD -0.11(-0.26, 0.04) -: SMD 0.07(-0.23, 0.08)(去除高偏倚风险后) 改善功能-: SMD -0.04(-0.20, 0.12) 延缓JSN -: SMD 0.07(-0.11, 0.26) [MD 0.10 mm(-0.06, 0.26)]	口服药品级GA缓解OA患者关节疼痛和改善关节功能的效果较小,可能对部分患者有微弱益处;延缓关节间隙变窄作用明显	至2018/8/31 Network meta-analysis, Bayesian random-effects model.
5	OGATA et al. 2018 ^[11]	GA	1 500(多数)	6 W~2 Y (多为12 W)	膝	疼痛 VAS WOMAC JKOM	VAS +: SMD -0.19(-0.36, -0.03) WOMAC 总-: SMD -0.06(-0.17, 0.05) WOMAC 疼痛-: SMD -0.04(-0.13, 0.06) WOMAC 功能-: SMD -0.07(-0.17, 0.03) JKOM +: SMD -0.73(-1.13, -0.32) 67%的研究显示有效,但6项大型研究($n > 100$)都无效。	口服GA缓解OA患者关节疼痛的作用微弱或无。根据JKOM评分认为可缓解关节症状	2003—2016(包含中英文) 日文 Meta-analysis. Standard inverse variance random effects model

续表

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/d)	服用周期	部位	观察终点	结果(与安慰剂相比)	结论	数据时限及分析方法
6	YANG et al. 2021 ^[12]	GA	1 500	18~36 M	膝髌	关节疼痛 关节功能 关节间隙/ 软骨体积 关节置换 安全性 关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙 关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙	缓解疼痛+:SMD -0.15(-0.26,-0.03) 改善功能+:SMD -0.16(-0.27,-0.05) 关节间隙/软骨体积 -:SMD 0.15(-0.03,0.32) 关节置换 -:RR 0.88(0.21,3.68) 不良反应退出:RR 0.96(0.65,1.44) 缓解疼痛+:SMD -0.29(-0.58,-0.004) 改善功能+:SMD -0.44(-0.66,-0.21) 减轻僵硬 -:SMD -0.16(-0.53,0.22) 延缓 JSN +:MD 0.27(0.09,0.46)mm 缓解疼痛 -:SMD -0.08(-0.32,0.16) 改善功能 -:SMD -0.03(-0.21,0.14) 减轻僵硬 -:SMD -0.19(-0.54,0.16) 延缓 JSN -:MD 0.04(-0.14,0.23)mm 缓解疼痛+:RR 1.33(1.02,1.74)	GA对缓解OA患者关节疼痛、改善功能的作用微弱。安全性可以接受	至2018/11 Network Meta-Analysis. Random-effects model
7	BEAUDART et al. 2020 ^[13]	处方药GA 除处方药外其他GA		6 M~3 Y 6 M~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙 关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙	缓解 JSN +:MD 0.27(0.09,0.46)mm 缓解疼痛 -:SMD -0.08(-0.32,0.16) 改善功能 -:SMD -0.03(-0.21,0.14) 减轻僵硬 -:SMD -0.19(-0.54,0.16) 延缓 JSN -:MD 0.04(-0.14,0.23)mm 缓解疼痛+:RR 1.33(1.02,1.74)	OA患者口服处方药GA能轻微缓解关节疼痛、改善关节功能较小,具有一定的延缓关节间隙变窄的作用 除处方药外其他GA对OA患者症状无明显改善作用	至2019/8(包含英、法文) Network Meta-Analysis
8	TON et al. 2020 ^[14]	GA		4~156 W		关节疼痛 安全性	资料来源 企业+:RR 1.62(1.28,2.05) 公费 -:RR 0.99(0.76,1.28) 人群大小 <150 -:RR 1.37(0.61,3.03) >150+:RR 1.38(1.05,1.81) 服用周期 ≤4 W:RR 1.37(0.61,3.03) 4 W~12 W:RR 1.61(0.33,7.76) ≥12 W:RR 1.29(0.93,1.77) 不良反应退出:与对照组相似 短期 缓解疼痛+:SMD -0.28(-0.52,-0.04) 改善功能+:SMD -0.45(-0.73,-0.17)	OA患者口服GA可能具有微弱缓解关节疼痛的作用;研究资金来源可能影响结果;安全性可以接受	至2019/4 Systematic review of systematic reviews
9	LIU et al. 2018 ^[15]	GA		短期:≤3 M 中期:3~6 M 长期:>6 M	手膝髌	关节疼痛 关节功能 安全性	缓解疼痛+:SMD -0.17(-0.30,-0.04) 改善功能+:SMD -0.17(-0.34,-0.00) 不良反应 -:RR 1.0(0.9,1.1)	口服GA对关节炎的临床效果微弱;安全性可以接受	至2017/4 Meta-analysis random-effects model

续表

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/d)	服用周期	部位	观察终点	结果(与安慰剂相比)	结论	数据时限及分析方法
10	RABADE et al. 2024 ^[16]	GA	1 500 mg	4 W~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙 安全性	缓解疼痛 VAS(0~100 mm)-:MD -5.10(-14.49, 4.30) VAS(0~100 mm)静息痛+:MD -8.58(-15.69, -1.47) VAS(0~100 mm)活动痛-:MD -5.37(-12.45, 1.71) Lequesne index+:MD -1.15(-1.79, -0.51) WOMAC -:SMD -0.10(-0.25, 0.05) 改善功能 WOMAC -:SMD -0.11(-0.25, 0.04) 关节间隙+: MD 0.29(0.15, 0.42)(此处正值为改善) 安全性与安慰剂对照无差异	OA患者口服GA具有一定的改善关节间隙变窄的作用;安全性可以接受	1994至2022/12/31 Random and fixed-effects models

注:VAS:视觉模拟评分法;WOMAC:西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数;JKOM:日本膝关节炎功能评估量表;JSN:关节腔变窄;MD:平均差值;SMD:标准平均差值;WMD:加权均数差;RR:相对风险

-0.05)^[13]。2项不做区分计算的SMD分别为0.026(95%CI -0.073, 0.126)和-0.04(95%CI -0.50, 0.42)^[7-8]。1项分析WOMAC关节僵硬子变量评分的WMD为0.30(95%CI -0.02, 0.62)^[9]。可见,除了区分药品级和非药品级有显著差异,其他均未见统计学差异。

2.3.4 关节间隙窄变

在1篇区别分析药品级和非药品级硫酸软骨素的文章中,改善关节间隙窄变的效应量MD分别为0.13 mm(95%CI: 0.01, 0.25 mm)和0.04 mm(95%CI: -0.14, 0.23 mm)^[13]。有2篇计算关节间隙窄变的WMD分别为0.16 mm(95%CI: 0.07, 0.25 mm)和0.11 mm(95%CI: -0.01, 0.24 mm),1篇将关节间隙和软骨体积综合分析的SMD为0.21(95%CI: 0.11, 0.30)^[10,12,16]。

2.3.5 不良反应

7篇文献分析了硫酸软骨素的不良反应,包括腹泻、腹痛、恶心、头痛等,不良反应发生率与安慰剂组相当^[7-8,12,14-17]。

2.4 氨基葡萄糖和硫酸软骨素联合使用的功效性评价结果

在7篇关于联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素效果的系统性文献综述中,入选研究中以膝关节为主,有1项包括髋关节。联合使用时氨基葡萄糖的剂量大多为1 500~2 000 mg/d、硫酸软骨素的剂量大多为800~1 200 mg/d^[7-10,13,16,19]。联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素的文献提取信息见表3。

2.4.1 关节疼痛

5项研究中计算联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素缓解疼痛的SMD在-0.23到0.792之间,只有1项显著优于安慰剂组,SMD值为-0.23(95%CI -0.39, -0.07)^[7-8,10,13,16]。2项研究计算VAS的WMD值分别为-0.28 mm和1.36 mm,WOMAC疼痛子变量WMD值分别为0.84和-11.21,与安慰剂组相比差异均无显著性^[9,19]。

2.4.2 关节功能

5项研究中计算联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素改善关节功能的SMD在-0.23到0.556之间,只有1项显著优于安慰剂组,SMD值为-0.23(95%CI -0.38, -0.08)^[7-8,10,13,16]。两项研究WOMAC功能子变量WMD值分别为-0.98和-7.23,与安慰剂组相比差异均无显著性^[9,19]。

2.4.3 关节僵硬

3项研究中计算联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素改善关节僵硬的SMD分别-0.28、-0.21、-0.07,2项研究WOMAC功能子变量WMD值分别为-9.33

表2 硫酸软骨素的功效
The effect of orally administered chondroitin sulfate

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/天)	服用周期	部位	观察终点	结果(与安慰剂相比),统计学分析	临床意义	数据时限及分析方法
1	ZHU et al. 2018 ^[7]	CS	800~1 200	12 W~96 W	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛+:SMD -0.216(-0.360,-0.071) 改善功能+:SMD -0.220(-0.358,-0.081) 减轻僵硬-:SMD 0.026(-0.073,0.126) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-:RR 1.28(0.96,1.70)	口服CS缓解OA患者关节疼痛、改善关节功能的作用较小;安全性可以接受	至2018/5/22 Meta-analysis
2	ZHU et al. 2018 ^[8]	CS	800~1 200		膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛+:SMD -0.21(-0.33,-0.11) 改善功能+:SMD -0.22(-0.33,-0.11) 减轻僵硬-:SMD -0.04(-0.50,0.42) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-:RR 0.63(0.41,0.96) (安慰剂 vs CS)	口服CS缓解OA患者关节疼痛、改善关节功能的作用较小;安全性可以接受	至2017/10/23 Network meta-analysis Bayesian random effects model
3	SIMENTAL-MENDÍA et al. 2018 ^[9]	CS	800~1 200	3 M~2 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬	VAS+:WMD -7.41 mm(-14.31,-0.51) WOMAC疼痛-:WMD -0.13(-0.65,0.40) WOMAC功能-:WMD -0.64(-2.39,1.11) WOMAC僵硬-:WMD 0.30(-0.02,0.62)	口服GA缓解OA患者关节疼痛的作用微弱	至2017/12/1 Meta-analysis random-effects model
4	GREGORI et al. 2018 ^[10]	CS	800~1 200	1 Y~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节间隙	按服用时间分为6 M以上和6 M及以下两个亚组,VAS和WOMAC在两个亚组间无显著差异。 缓解疼痛-:SMD -0.06(-0.17,0.05) -:SMD -0.05(-0.16,0.06)(去除高偏倚风险后) 改善功能-:SMD -0.03(-0.20,0.14) 延缓JSN+:SMD 0.20(0.31,0.07)[MD 0.16(0.07,0.25)]	口服CS能延缓OA患者关节间隙变窄,但幅度较小。对关节疼痛、Network meta-analysis。Bayesian random-effects model	至2018/8/31
5	YANG et al. 2021 ^[12]	CS	800~1 200	12 M~24 M	膝	关节疼痛 关节功能 关节间隙/ 软骨体积 安全性	缓解疼痛-:SMD -0.10(-0.26,0.06) 改善功能+:SMD -0.20(-0.45,0.05) 关节间隙/ 软骨体积 + :SMD 0.21(0.11,0.30) 不良反应退出:SMD 1.08(0.70,1.67)	口服CS改善OA患者关节疼痛、关节结构作用较小;安全性可以接受	至2018/11 Network Meta-Analysis. Random-effects model
6	BEAUDART et al. 2020 ^[13]	处方药 CS		6 M~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙	缓解疼痛+:SMD -0.26(-0.44,-0.08) 改善功能-:SMD -0.16(-0.35,0.03) 减轻僵硬-:SMD -0.03(-0.33,0.27) 延缓JSN+:MD 0.13(0.01,0.25)mm	OA患者口服处方药CS缓解关节疼痛、延缓关节间隙变窄作用较小	至2019/8(包含英、法文) Network Meta-Analysis
7	HONVO et al. 2019 ^[17]	药品级 CS	800~1 200	13 W~104 W	膝	关节疼痛 关节功能 安全性	缓解疼痛+:SMD -0.25(-0.34,-0.16) 改善功能+:SMD -0.33(-0.47,-0.20) 不良反应:-	药品级CS能改善OA患者症状,该结论不能扩展到补充剂等其他级别的CS;安全性可以接受;	至2017/12/22 Meta-Analysis fixed effect model
8	HONVO et al. 2019 ^[18]	药品级 CS	800~1 200	13 W~104 W	膝	关节疼痛 关节功能	缓解疼痛+:SMD -0.63(-0.91,-0.35) LI+:SMD -0.82(-1.31,-0.33) (虽然统计学差异显著,但异质性大)	药品级CS能改善OA患者症状	至2017/12/22 Meta-Analysis random-effects model

续表

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/天)	服用周期	部位	观察终点	结果(与安慰剂相比),统计学分析	临床意义	数据时限及分析方法
9	TON et al. 2020 ^[14]	CS		12 W~48 W	手膝	关节疼痛 安全性	缓解疼痛+:RR 1.26(1.13,1.41) 资料来源 企业+:RR 1.30(1.14,1.49) 公费+:RR 1.12(0.98,1.27) 人群大小 <150+:RR 1.39(1.05,1.83) >150+:RR 1.20(1.09,1.31) 服用周期 ≤4 W:RR 1.24(0.92,1.67) 4 W~12 W:RR 1.29(0.72,2.31) ≥12 W:RR 1.26(1.13,1.41) 因不良反应退出:与对照组相似	OA患者口服CS能缓解关节疼痛; 服用周期对结果有影响; 研究资金来源影响结果; 安全性可以接受	至2019/4 Systematic review of systematic reviews
10	LIU et al. 2018 ^[15]	CS		短期:<3 M 中期:3~6 M 长期:>6 M	手膝 髌	关节疼痛 关节功能 安全性	短期 缓解疼痛+:SMD -0.34(-0.49,-0.19) 改善功能+:SMD -0.36(-0.58,-0.13) 中期 缓解疼痛+:SMD -0.26(-0.47,-0.05) 改善功能+:SMD -0.22(-0.42,-0.01) 长期 缓解疼痛-:SMD -0.18(-0.41,0.05) 改善功能-:SMD -0.34(-1.06,0.39) 不良反应-:RR 1.1(0.9,1.4)	口服CS对关节炎的临床效果微弱; 安全性可以接受	至2017/4 Meta-analysis random-effects model
11	RABADE et al. 2024 ^[16]	CS	600~1 000 mg	12 W~2 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙 安全性	缓解疼痛 VAS(0~100 mm)+:MD -9.40(-15.05,-3.76) VAS(0~100 mm)静息痛-:MD -2.01(-5.74,1.72) VAS(0~100 mm)活动痛+:MD -5.86(-10.07,-1.65) LI+:MD -1.50(-2.11,-0.88) WOMAC+:SMD -0.76(-0.90,-0.62) 改善功能 WOMAC+:SMD -0.79(-1.00,-0.59) 关节间隙-:MD 0.11(-0.01,0.24) 安全性与安慰剂对照无差异	OA患者口服CS能缓解关节疼痛; 改善关节功能; 安全性可以接受	1994至2022/12/31 Random and fixed-effects models

注:VAS:视觉模拟评分法;WOMAC:西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数;LI:Lequesne指数;MD:平均差值;SMD:标准平均差值;WMD:加权均数差;RR:相对风险率

表3 氨基葡萄糖与硫酸软骨素联合使用的功效
Table 3 The effect of orally administered glucosamine and chondroitin sulfate

编号	参考文献	受试物	剂量(mg/d)	服用周期	部位	观察终点	结果(与安慰剂相比)	结论	数据时限及分析方法
1	ZHU et al. 2018 ^[7]	CS+GA	CS: 800~1 200 GA: 1 500	12~48 W	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛-: SMD 0.792(-0.296, 1.880) 改善功能-: SMD 0.556(-0.368, 1.480) 减轻僵硬-: SMD -0.070(-0.214, 0.074) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-: RR 1.13(0.93, 1.38)	联合使用CS和GA对OA患者症状未见明显作用 安全性可以接受 鉴于可用的研究较少,需要进一步研究	至2018/5/22 Meta-analysis
2	ZHU et al. 2018 ^[8]	CS+GA	CS: 800~1 200 GA: 1500		髌	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 安全性	缓解疼痛+: SMD -0.23(-0.39, -0.07) 改善功能+: SMD -0.23(-0.38, -0.08) 减轻僵硬-: SMD -0.21(-0.69, 0.26) 不良反应(腹泻、腹痛、恶心、头痛等)-: RR 0.62(0.35, 1.09)(安慰剂 vs. CS+GA)	联合使用CS和GA缓解OA患者关节疼痛、改善关节功能 安全性可以接受	至2017/10/23 Network meta-analysis Bayesian random effects model
3	SIMENTAL-MENDÍA et al. 2018 ^[9]	CS+GA	CS: 800~1 200 GA: 1 500	3 M~2 Y	膝	疼痛 VAS WOMAC	VAS -: WMD -0.28 mm(-8.87, 8.32) 总 WOMAC -: WMD 2.13(-1.79, 6.06) WOMAC 疼痛 -: WMD 0.84(-2.51, 4.18) WOMAC 功能 -: WMD -0.98(-3.61, 1.65) WOMAC 僵硬 -: WMD 0.01(-0.39, 0.40)	联合使用GA和CS未见明显作用。(对VAS、WOMAC评分均无明显影响)	至2017/12/1 Meta-analysis random-effects model
4	GREGORI et al. 2018 ^[10]	CS+GA	CS: 800~1 200 GA: 1 500		膝	关节疼痛 关节功能 关节间隙	按服用时间分为6 M以上和6 M及以下两个亚组, VAS和WOMAC在两个亚组间无显著差异。 缓解疼痛-: SMD -0.13(-0.29, 0.03) -: SMD -0.11(-0.27, 0.05)(去除高偏倚风险后) 改善功能-: SMD -0.02(-0.19, 0.15) 延缓JSN -: SMD 0.18(-0.03, 0.39)[WMD 0.19(0.00, 0.36)]	联合使用GA和CS对OA患者关节各指标无明显影响	至2018/8/31 Bayesian random-effects network meta-analysis
5	MENG et al. 2023 ^[10]	CS+GA	CS: 800~1 200 GA: 1 500*	3 M~2 Y	膝	疼痛 VAS WOMAC 关节间隙 安全性	VAS -: WMD 1.36(-9.44, 12.16) WOMAC 总+: WMD -12.04(-22.33, -1.75) WOMAC 疼痛 -: WMD -11.21(-25.87, 3.45) WOMAC 功能 -: WMD -7.23(-14.47, 0.02) WOMAC 僵硬 -: WMD -9.33(-20.20, 1.54) 延缓JSN +: WMD -0.09(-0.18, -0.00) 不良反应 -: RR 1.26(0.65, 2.43)	联合使用GA和CS对OA患者有一定程度的改善作用 安全性可以接受	至2020/8/20(包含中英文) Meta-analysis random-effects model
6	BEAUDART et al. 2020 ^[13]	除处方药外其他CS+GA		6 M~3 Y	膝	关节疼痛 关节功能 关节僵硬 关节间隙	缓解疼痛 -: SMD -0.06(-0.29, 0.16) 改善功能 -: SMD -0.03(-0.20, 0.14) 减轻僵硬 -: SMD -0.28(-0.70, 0.13) 延缓JSN -: WMD 0.06(-0.11, 0.23)	联合使用除处方药外其他GA和CS对OA患者症状无明显改善作用	至2019/8(包含英、法文) Network Meta-Analysis
7	RABADE et al. 2024 ^[16]	CS+GA	CS: 4 000~1 200 GA: 753~1 500	3 M~2 Y	膝	关节疼痛 关节功能 安全性	缓解疼痛 WOMAC -: SMD 0.42(0.22, 0.62) 改善功能 -: SMD 0.43(0.23, 0.63) 安全性与安慰剂对照无差异	联合使用GA和CS对OA患者症状无明显改善作用 安全性可以接受	1994至2022/12/31 random and fixed-effects models

注: VAS: 视觉模拟评分法; WOMAC: 西安大略和麦克马斯特大学骨性关节炎指数; JSN: 关节腔变窄; MD: 平均差值; SMD: 标准平均差值; WMD: 加权均数差; RR: 相对风险率

和 0.01,与安慰剂组相比差异均无显著性^[7-9,13,19]。

2.4.4 关节间隙变窄

3项研究中计算联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素改善关节间隙变窄的WMD分别0.19 mm(95%CI: 0.00 mm, 0.36 mm)、-0.09 mm(95%CI: -0.18 mm, -0.00 mm)和0.06 mm(95%CI: -0.11 mm, 0.23 mm),与安慰剂组相比无明显差异^[10,13,19]。

2.4.5 不良反应

3篇文献分析了硫酸软骨素的不良反应,包括腹泻、腹痛、恶心、头痛等,不良反应发生率与安慰剂组相当^[7-8,19]。

3 讨论

氨基葡萄糖和硫酸软骨素(单独或联合)应用于骨关节炎的随机对照研究很多且效果不一,通过Meta分析整合多个研究的结果,基于效应量的大小判断干预措施的效果相较任何单项研究的结果更具有参考意义。在不同的Meta分析中计算的效应量也有所不同,如本研究中关节疼痛相关效应量有的按VAS、WOMAC或LI评分中疼痛子评分分别计算WMD,有的则把来源于不同评分体系的疼痛评分标准化后综合计算SMD。

在6项对原始文献不作分组的氨基葡萄糖Meta分析中,计算了关节疼痛相关效应量10项、关节功能6项、关节僵硬3项、关节间隙2项,其中统计学差异有显著性的效应量分别为5/10、2/6、2/3和1/2。有统计学差异的5项疼痛指标效应量包括3项SMD(分别为-0.13、-0.15、-0.19)、1项VAS(0~100 mm)评分WMD(-8.35 mm)和1项LI疼痛子评分的MD(-1.15),2项关节功能SMD(分别为-0.16、-0.17),2项关节僵硬SMD(分别为-0.305、-0.36),1项关节间隙变窄MD(0.29 mm)。然而在临床研究中统计学差异显著并不等同于具有临床意义,Meta分析中一般认为SMD在0.2以下可能缺乏实际意义,0.2~0.5视为小效应,0.5~0.8为中等效应,0.8以上为大效应^[20]。参照国际骨关节炎研究协会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)指南,VAS评分降低10 mm以上被作为最小临床重要差异,关节间隙变窄延缓0.2 mm以上可能预示长期益处^[21]。若以此作为判断临床意义的依据,可见在未分组的Meta分析中,3项中的2项研究支持氨基葡萄糖具有较小的改善关节僵硬作用,2项中的1项提示可能具有减少关节间隙变窄的长期效益,而缓解关节疼痛和改善关节功能的作用不明显。

两项分组讨论药品和非药品氨基葡萄糖的研

究中药品的疼痛和关节功能SMD在0.2~0.5范围内,缓解关节间隙变窄MD均在0.2 mm以上,而非药品各项指标均与对照组无明显差异,提示只有药品级的具有临床意义。可能与多种因素有关:首先,处方药的研究大多由企业资助,可能存在偏倚。在一项按资助来源分组分析的研究中,在公共资金资助的项目未见明显效果,而企业资助的研究缓解疼痛作用明显(RR值1.62,一般认为RR>1.5时治疗显著优于对照)^[14]。其次,可能与处方药物(如ROTTA)和非药物(如膳食补充剂或健康产品等)有效成分的化学形式不同有关(如硫酸盐和盐酸盐之别),尽管大部分研究未发现硫酸盐和盐酸盐的效果有区别,但也有研究提示硫酸盐效果更好^[22]。此外,使用药品或非药品的研究中受试者的依从性如何,各项临床研究中受试物的纯度、原料来源、杂质成分等是否有差异,在Meta分析中很少涉及这些信息,因此药物和非药物的效果差别是否与这些因素有关还需要开展更深入的数据收集和挖掘。

此外,由于颞下颌关节的功能评价指标比较特殊,除疼痛以外主要的功效指标是最大张口限度等。目前对颞下颌关节作用的临床研究相对较少,开展Meta分析的条件不足,现有Meta分析文献一般没有纳入颞下颌关节的相关研究。有的研究中口服氨基葡萄糖6W到12W,在结束服用时关节疼痛缓解、最大张口限度增大,但与安慰剂组相比并没有表现出明显差异。其他几项8W或12W的试验中,结束服用时与阳性对照组(镇痛药)比效果相似,但由于未设安慰剂对照难以作出科学判断。另有两项服用3个月并在1年时检测,与安慰剂组相比关节疼痛缓解、最大张口限度增大。尽管研究结果不一致,增加服用时间(比如3个月及以上)可能对改善颞下颌关节有效^[23-24]。据此认为,现有的文献尚无法提供充足的科学依据以支持口服氨基葡萄糖能有效改善颞下颌关节炎的结论。

在5项对原始文献不作分组的硫酸软骨素Meta分析中,计算了关节疼痛相关效应量9项、关节功能6项、关节僵硬3项、关节间隙3项,其中统计学差异有显著性的效应量分别为6/9、3/6、0/3和2/3。有统计学差异的6项疼痛指标效应量包括3项SMD(0.2~0.8)、2项VAS(0~100 mm)评分WMD(均<10 mm)和1项LI疼痛子评分的MD(-1.5),3项关节功能SMD(0.2~0.8),2项关节间隙变窄SMD(0.2~0.5)。参照前述临床意义评价原则,可见在未分组的Meta分析中,部分研究提示硫酸软骨素其具有小到中等的缓解疼痛作用(3项/9项)、小到中等的改善关节功能作用(3项/6项)以及较小

的减少关节间隙变窄的作用(2项/3项),未见硫酸软骨素对关节僵硬有改善作用。

在将药品和非药品硫酸软骨素分开讨论的研究中,3项均提示药品硫酸软骨素具有缓解疼痛作用,程度为小到中等(SMD为0.2~0.8),2项中1项提示有较小的改善关节功能作用(SMD -0.33),但没有缓解关节僵硬和缓解关节间隙变窄作用。非药品具有小到中等效应的改善关节僵硬作用(SMD -0.40),而在关节疼痛、关节功能和缓解关节间隙变窄方面均无明显作用。

7项关于联合使用氨基葡萄糖和硫酸软骨素效果的研究,计算的10项关节疼痛相关效应量中只有1项提示有较小的作用(SMD -0.23),7项关节功能相关效应量中也只有1项提示有较小的作用(SMD -0.23),5项关节僵硬和3项关节间隙变窄相关效应量均无统计学差异。

在分析服用周期对效果影响的研究中,涉及关节疼痛和关节功能两项指标。在短期氨基葡萄糖(<3个月)和硫酸软骨素(<6个月)组显示较小的效应,相对长的服用时间则无明显效应或作用微弱^[15]。可见延长服用时间对改善关节疼痛和关节功能作用的影响可能有限。此外,所有研究均支持口服氨基葡萄糖和硫酸软骨素的安全性与安慰剂相当。

临床研究中出现不同结果除了上述提到的受试物是否为药品级、资金资助来源、服用周期等影响因素外,可能还与以下因素有关。一是受试物的差异,如有研究认为非动物来源的硫酸软骨素分子量更小,在体内的留存时间可能更长^[25]。二是人群中个体生物利用度差异。研究发现氨基葡萄糖和硫酸软骨素的生物利用度个体差异很大^[25-28]。如服用氨基葡萄糖后血浆中真实最低稳态浓度(Actual C_{ss min})可能相差100倍之多,据此有研究者认为适当增加使用量可能会提高其疗效^[26]。也有研究比较不同厂家生产的氨基葡萄糖的生物利用率,发现不同个体对氨糖的利用率差异很大,相比之下不同产品的差别并不明显^[27]。三是试验样本量的大小。有研究者按受试者数量(以150人为界)大小将研究进行分类分析发现:大型研究大多未能得出有效的结论,而在一些相对小型的研究中得出明显减轻OA患者疼痛的结果^[14]。

本研究主要根据基于对随机对照研究的Meta分析或系统性文献综述的文献开展,存在一些不确定性。一方面,Meta分析中入选的原始临床研究本身可能存在发表偏倚,比如对于非公共资金支持的研究,是否存在出现有效结果时才被发表的可能。另一方面,本研究参考的不同Meta分析中对原始文

献的结局指标的异质性分析结果有差异,可能与纳入的文献不同有关,例如有的Meta分析只选取来自WOMAC评分体系的数据,有的则使用来自多种评分体系的数据,而不同评分体系中的评分点本身就存在差异。此外,分析时选择不同的统计方法或模型也可能出现结果差异。

综上所述,经口服用1500~2000 mg/d氨基葡萄糖4周以上,或800~1200 mg/d硫酸软骨素12周以上,可能对部分人的骨关节炎症状有一定改善作用。氨基葡萄糖表现为较小的改善关节僵硬和减少关节间隙变窄的作用,硫酸软骨素表现为小到中等的缓解关节疼痛和改善关节功能作用以及较小的减少关节间隙变窄作用,两者联合使用效果不明显。

参考文献

- [1] HATHCOCK J N, SHAO A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate[J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2007, 47(1): 78-83.
- [2] COLLETTI A, CICERO A F G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis: from molecular research to clinical evidence[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(23): 12920.
- [3] 迟海林,李菲菲,张李伟,等.氨基葡萄糖类物质在保健食品中的应用及研究进展[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(8): 437-445.
CHI H L, LI F F, ZHANG L W, et al. Application and research progress of glucosamine in health food[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2023, 44(8): 437-445.
- [4] 李庆,金润浩,姜国哲,等.2006—2015年我国已注册保健食品现状分析[J]. *食品科学*, 2017, 38(3): 292-298.
LI Q, JIN R B, JIANG G Z, et al. State of the art of registered health foods in China during 2006 to 2015[J]. *Food Science*, 2017, 38(3): 292-298.
- [5] 杨月欣,李宁.营养功能成分应用指南[M].北京,北京大学医学出版社.2011.6.
YANG Y X, LI N. Guide to nutritional and functional food ingredients[M]. Beijing: Peiking University Medical Press. 2011.6
- [6] SINGH J A, NOORBALOOCHI S, MACDONALD R, et al. Chondroitin for osteoarthritis[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 1: CD005614.
- [7] ZHU X, SANG L, WU D, et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2018, 13(1): 170.
- [8] ZHU X, WU D, SANG L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2018, 36(4): 595-602.
- [9] 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]. *Rheumatology International*, 2018, 38(8): 1413-1428.
- [10] GREGORI D, GIACOVELLI G, MINTO C, et al. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Journal of the American Medical Association*, 2018, 320(24): 2564-2579.
- [11] OGATA T, IDENO Y, AKAI M, et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Rheumatology*, 2018, 37(9): 2479-2487.
- [12] YANG W, SUN C, HE S Q, et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Journal of General Internal Medicine*, 2021, 36(7): 2085-2093.
- [13] BEAUDART C, LENGELÉ L, LECLERCQ V, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon[J]. *Drugs*, 2020, 80(18): 1947-1959.
- [14] TON J, PERRY D, THOMAS B, et al. PEER umbrella systematic review of systematic reviews: management of osteoarthritis in primary care[J]. *Canadian Family Physician*, 2020, 66(3): e89-e98.
- [15] LIU X, MACHADO G C, EYLES J P, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2018, 52(3): 167-175.
- [16] RABADE A, VISWANATHA GL, NANDAKUMAR K, et al. Evaluation of efficacy and safety of glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and their combination regimen in the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(3): 1759-1775.
- [17] HONVO G, BRUYÈRE O, REGINSTER J Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2019, 31(8): 1163-1167.
- [18] HONVO G, BRUYÈRE O, GEERINCK A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials[J]. *Advances In Therapy*, 2019, 36(5): 1085-1099.
- [19] MENG Z, LIU J, ZHOU N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Archives of Orthopaedic and Traumatic Surgery*, 2023, 143(1): 409-421.
- [20] COHEN J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [M]. 2nd edition. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- [21] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [22] ASTHANA C, PETERSON G M, SHASTRI M D, et al. Variation in plasma levels of glucosamine with chronic dosing: a possible reason for inconsistent clinical outcomes in osteoarthritis[J]. *Clinical Therapeutics*, 2020, 42(8): e140-e149.
- [23] MELO G, CASETT E, STUGINSKI-BARBOSA J, et al. Effects of glucosamine supplements on painful temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review[J]. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2018, 45(5): 414-422.
- [24] DERWICH M, GÓRSKI B, AMM E, et al. Oral glucosamine in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(5): 4925.
- [25] VOLPI N, MANTOVANI V, GALEOTTI F, et al. Oral bioavailability and pharmacokinetics of nonanimal chondroitin sulfate and its constituents in healthy male volunteers[J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2019, 8(3): 336-345.
- [26] KANG H E, KIM S J, YEO E J, et al. Pharmacokinetic comparison of chitosan-derived and biofermentation-derived glucosamine in nutritional supplement for bone health[J]. *Nutrients*, 2022, 5, 14(15): 3213.
- [27] ASTHANA C, PETERSON G M, SHASTRI M D, et al. Variation in the pharmacokinetics of glucosamine in healthy individuals[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(3): 1205-1209.
- [28] RAINSFORD K D. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61(10): 1263-70.

[上接第892页]

2.11 图、文字和表格的内容不要重复,图、表应有自明性,即不看正文就能理解图意、表意。

2.12 所引的参考文献仅限于作者亲自阅读过的。未公开发表或在非正式出版物上发表的著作如确有必要引用,可用圆括号插入正文或在当页地脚加注说明。原文作者若不超过3人应将作者姓名依次列出,中间用“,”隔开,3位以上作者则列出前3位,逗号后加“等”。另外,为符合2022年国际数据库的新要求,请您将您的中文参考文献添加英文翻译。英文文献中,作者名字要全部大写,姓为全拼,大写,名字只写首字母,大写;期刊名称要写全称,不要写缩写。正确文献格式举例如下:

期刊类参考文献:[序号] 主要责任者(外文人名首字母缩写,缩写名后不加缩写点). 文献题名[文献类型标志]. 刊名,年,卷(期):起页-止页.

举例 [1] 汪国华,马进,季适东,等. 急性出血坏死性胰腺炎的手术治疗[J]. 中国医刊,1995,30(8):22-25.

WANG G H, MA J, JI S D, et al. Surgical treatment of acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis [J]. Chinese Journal of Medicine, 1995, 30(8): 22-25.

[2] BERRY R J, LI Z, ERICKSON J D, et al. Preventing neural tube defects with folic acid in China[J]. The New England Journal of Medicine, 1999, 314: 1485-1490.

著作或编著:[序号] 主要责任者. 文献题名[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项(版次为第一版的不用标明). 出版地:出版者,出版年:起页-止页.

举例 图书:[3] 吴阶平,裘法祖,黄家驷. 外科学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 1979: 82-93.

译著:[4] ZIEGLER E E, FILER L J. 现代营养学[M]. 闻之梅,陈君石,译. 7版. 北京:人民卫生出版社, 1998: 126-129.

著作中的析出文献:[序号] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]//原文献主要责任者. 原文献题名. 版本项. 出版地:出版者,出版年:析出文献起页-止页.

举例 [5] 白书农. 植物开花研究[M] // 李承森. 植物科学进展. 北京:高等教育出版社, 1998: 146-163.

会议文献中的析出文献:[序号]析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//会议文献主要责任者. 会议文献题名:其他题名信息. 出版地:出版者,出版年:析出文献起页-止页[引用日期]获取和访问路径.

举例 [6] 董家祥,关仲英,王兆奎,等. 重症肝炎的综合基础治疗[C]//张定凤. 第三届全国病毒性肝炎专题学术会议论文汇编,南宁,1984. 北京:人民卫生出版社, 1985: 203-212.

科技报告:著录格式同著作或编著。

举例 [7] World Health Organization. Factors regulating the immune response: report of WHO Scientific Group [R]. Geneva:WHO,1970:1-74.

法令、条例:[序号]主要责任者. 题名[文献类型标志]. 公布日期.

举例 [8] 中华人民共和国全国人民代表大会. 中华人民共和国著作权法[A]. 2012-03-31.

标准:[序号]主要责任者. 标准名称:标准编号[文献类型标志]. 出版地:出版者,出版年.

举例 [9] 全国文献工作标准化技术委员会第七分委员会. 科学技术期刊编排格式:GB / T 3179—1992 [S]. 北京:中国标准出版社,1992.

电子文献:[序号]主要责任者. 题名[文献类型标志 / 文献载体标志]. 出版地:出版者,出版年(更新或修改日期) [引用日期]. 获取和访问路径.

举例 [10] 肖钰. 出版业信息迈入快道 [EB/OL]. (2001-12-19) [2002-04-15]. <http://www.creader.com/news/20011219/200112190019.html>.

专利文献:[序号]专利申请者. 题名:专利国别,专利号[P]. 公告或公开日期.

3 声明

编辑部对来稿将作文字性修改,若涉及内容修改会与作者商榷。编辑部对来稿将作文字性修改,若涉及内容修改会与作者商榷。编辑部收到稿件后,于3个月内通知处理意见。投稿6个月后如未收到修稿或录用通知,作者可自行处理稿件,所收稿件纸质版概不退还。来稿一经采用,即收取版面费,并按规定向作者支付稿酬、赠送杂志。

4 投稿

投稿请登录《中国食品卫生杂志》网站 <http://www.zgspws.com>。来稿中应有清楚完整的作者通信地址、联系电话和 E-mail 地址。编辑部地址:北京市朝阳区广渠路37号院2号楼802室《中国食品卫生杂志》编辑部 邮政编码:100021 电话:010-52165596 E-mail:bianjibu@cfsa.net.cn