

玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的系统评价

邓鹏鹏¹⁾, 李帆冰²⁾, 钟晓君²⁾, 陈燕³⁾, 程莎静⁴⁾, 涂天雄¹⁾, 王福科⁵⁾

(1) 云南中医学院, 云南昆明 650011; 2) 云南省中医医院, 云南昆明 650021; 3) 昆明市第一人民医院, 云南昆明 650000; 4) 九江市第三人民医院, 江西九江 332000; 5) 昆明医科大学第一附属医院, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 评价关节腔内注射透明玻璃酸钠治疗骨性关节炎的临床疗效。 **方法** 以“膝关节骨性关节炎”、“膝骨关节炎”、“膝骨性关节炎”3个关键词及“玻璃酸钠”2个关键词的任意组合作为关键词, 运用计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库 1993年1月至2013年12月期间收录的所有关节腔内注射透明玻璃酸钠治疗膝关节骨性关节炎的临床研究文献, 并进行 Meta 分析。 **结果** 共检索出 392 篇文献, 通过筛选最终纳入 7 篇文献, 涉及 743 例患者。对其中 7 篇文献进行分析显示, 治疗组的临床疗效优于对照组 ($Z = 5.46$, $P < 0.01$)。漏斗图左右基本对称, 提示存在语种偏倚的可能性较小; 但图形并不呈倒漏斗型, 估计与各临床研究质量不高有关。 **结论** 玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎有着较好疗效, 与其他治疗方法相比较有一定的优势, 受纳入研究质量和数量限制, 上述结论尚需进一步加以研讨。

[关键词] 骨关节炎; 玻璃酸钠; 膝关节; Meta 分析

[中图分类号] R684.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 09-0105-04

Systematic Review of Sodium Hyaluronate in the Treatment of Knee Osteoarthritis

DENG Peng-peng¹⁾, LI Fan-bing²⁾, ZHONG Xiao-jun²⁾, CHEN Yan³⁾, CHEN Sha-jing⁴⁾, TU Tian-xiong¹⁾, WANG Fu-ke⁵⁾

(1) *Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650011*; 2) *Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650021*; 3) *The First People's Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650000*; 4) *The Third People's Hospital of Jiujiang City, Jiujiang Jiangxi 332000*; 5) *The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China*)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods** There are three ways of expressions for the term "knee osteoarthritis" in Chinese: "xiguanjie guxing guanjiye", "xigu guanjiye", and "xiguxing guanjiye". Any combination of each of the above expressions and "sodium hyaluronate" used as keywords, the clinical research literatures on knee osteoarthritis between January 1993 and December 2013 were retrieved from Chinese HowNet, WanFang DATA and VIP database, and then all literatures were analyzed using Meta-analysis. **Results** Total of 392 literatures were retrieved, and 7 literatures were selected by screening ultimately involving 743 patients. The analysis results of the 7 literatures showed clinical efficacy in the treatment group was superior to that in the control group ($Z = 5.46$, $P < 0.01$). The bilateral symmetry of funnel plot suggested the language bias was less likely to exist, but the graphics were not inverted funnel-shaped which indicated that the low quality of clinical research. **Conclusion** It has a good curative effect to treat knee osteoarthritis with articular injection of sodium hyaluronate, which has certain

[基金项目] 云南省应用基础研究基金资助项目 (2013FB046)

[作者简介] 邓鹏鹏 (1986~), 男, 江西九江市人, 在读硕士研究生, 主要从事骨与关节疾病及损伤治疗方法的临床研究。

[通讯作者] 王福科. E-mail: Wfk.04@126.com

advantages in comparison with other treatment methods. However, due to the restrictions of research quality and quantitative, the results need to be discussed further.

[Key words] Osteoarthritis; Sodium hyaluronate; Knee; Meta-analysis

膝骨关节炎是以膝关节软骨变性和丢失及关节边缘和软骨下骨骨质再生后为特征的慢性关节炎疾病,在 20 世纪骨性关节炎的发病率明显增高,60 岁以上的人群中,50% 人群在 X 线片上有骨性关节炎变型,其中 30%~50% 有临床表现:75 岁以上老人,80% 有骨性关节炎症状^[1]。玻璃酸钠关节腔注射是非手术治疗膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的重要方法之一,在国内有大量学者对此进行研究。上世纪 60 年代 Denlinger 和 Balazs^[2]首次提出关节腔内注射透明玻璃酸钠治疗骨性关节炎的治疗方法。自 1974 年 Peyron 首次将关节腔注射玻璃酸钠治疗骨性关节炎运用临床,并取得较好的疗效^[3]。关节腔注射玻璃酸钠能控制滑膜炎,改善患者膝关节功能,减少膝关节软骨的破坏。经过几十年的应用,获得美国 FDA 批准,各国纷纷将关节内注射透明质酸钠列入骨性关节炎治疗指南,但是其疗效仍存在争议^[4,5]。本研究采用 Meta 分析方法对关节腔注射玻璃酸钠与其他疗法治疗 KOA 的临床疗效进行系统评价。

1 临床资料

1.1 研究对象

1993 年 1 月至 2013 年 12 月国内公开发表关于关节腔注射玻璃酸钠治疗 KOA 的临床研究文献。

1.2 方法

1.2.1 文献检索策略 以“膝关节骨性关节炎”、“膝骨关节炎”、“膝骨性关节炎”3 个关键词及“玻璃酸钠”2 个关键词的任意组合作为关键词,运用计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库(1993-2013)进行检索。

1.2.2 纳入标准 已在国内公开发表的文献中有相关对照试验,例如临床对照试验(CCT)或临床随机对照试验(RCT);临床诊断标准明确确认为 KOA;疗效判定标准为公认的疗效评定标准;治疗组采用关节腔注射玻璃酸钠疗法,对照组采用其他单一疗法。文献语种限定为国内中文文献。

1.2.3 排除标准 治疗组有其他处理,而对照组无与治疗组相同的处理方式;回顾性研究;重复

文献;个人拟定的疗效评定标准。

1.2.4 文献评价方法 研究的 4 位作者独立提取被研究文献的相关元素,如题目、摘要、发表日期及作者,最后完成所有文献的评价;参考 Jadad 评分表^[6]的基础上从随机方法、是否采用盲法、是否进行分配隐藏、组间均衡性、具有随访情况;根据以上情况及评分对文献质量进行评价,然后对比 3 人评价结果,若结果一致,则采用该结果;若结果不一致,则 3 人再次共同评价,直到结果一致。

1.2.5 采用 Cochrane 提供的 Revman5.2^[7] 连续性变量的结果采用均数差(MD)及其 95%CI 为效应量,非连续性变量结果采用比值比(OR)或者相对危险度(RR)及其 95%CI 为效应量。当各研究结果间无统计学异质性($P > 0.0$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当各研究结果间存在统计学异质性($P < 0.1$)时,采用随机效应模型进行 Meta 分析^[8]。

2 结果

2.1 入选文献概况

以“膝关节骨性关节炎”、“膝骨关节炎”、“膝骨性关节炎”3 个关键词及“玻璃酸钠”2 个关键词的任意组合作为关键词,运用计算机检索出文献 392 篇,通过排除重复文献,再次阅读文献标题和摘要初筛,最后阅读其全文后筛选最终有 7 篇文献^[9-15]纳入研究,共涉及 743 例患者(表 1、表 2)。

2.2 临床疗效

纳入研究的 7 篇文献中有 1 篇文献采用等级疗效和症状指针评价疗效,6 篇文献采用等级评价疗效(表 2)。这 7 项研究结果具有同质性($Z = 8.40, P = 0.21$),采用固定效应模型,治疗组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($Z = 5.46, P = 0.000 01$),见图 1。

2.3 漏斗图分析

根据疗效等级指标,以 OR 为 X 轴,OR 对数值的标准误为 Y 轴,完成漏斗图(图 2)。左右基本对称,提示存在偏倚的可能性较小;但图形并不呈倒漏斗型,估计与各临床研究质量不高有关。

表 1 纳入文献的特征

Tab. 1 Characteristics of clinical literatures selected

第一作者	病例数 (n)		治疗方法	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
申江霞 ^[9]	54	54	膝关节腔玻璃酸钠注射	口服双氯芬酸钠
陈小伟 ^[10]	40	40	膝关节腔玻璃酸钠注射	口服塞来西布
王福府 ^[11]	92	92	膝关节腔玻璃酸钠注射	曲安缩松关节腔内注射
李冠 ^[12]	39	39	腔内注射玻璃酸钠治疗	口服布洛芬缓释胶囊
张京新 ^[13]	23	22	膝关节腔玻璃酸钠注射	口服氨基葡萄糖
孙建华 ^[14]	58	30	膝关节腔玻璃酸钠注射 + 口服尼美舒利 + 氨基葡萄糖	口服尼美舒利 + 氨基葡萄糖
成功 ^[15]	82	78	关节镜加玻璃酸钠组	曲安奈德组

表 2 文献的排量情况

Tab. 2 The quality of 7 literatures

纳入研究	设计类型	样本数		阴性结果		随机质量	组间均衡性	盲法	效应指标	jadad 评分
		治疗组	对照组	治疗组	对照组					
申江霞 ^[9] 2012	RCT	54	54	48	46	随机对照	较好	无	等级疗效	1
陈小伟 ^[10] 2012	RCT	40	40	39	33	随机	较好	无	等级疗效	1
王福府 ^[11] 2012	RCT	92	92	86	76	未知	较好	无	等级疗效	1
李冠 ^[12] 2013	CCT	39	39	38	22	未知	较好	无	等级疗效	0
张京新 ^[13] 2008	RCT	23	22	20	11	未知	可	无	等级疗效 + 症状指针	2
孙建华 ^[14] 2010	CCT	58	30	53	22	未知	差	无	等级疗效	0
成功 ^[15] 2009	RCT	82	78	81	76	随机	可	无	等级疗效	1

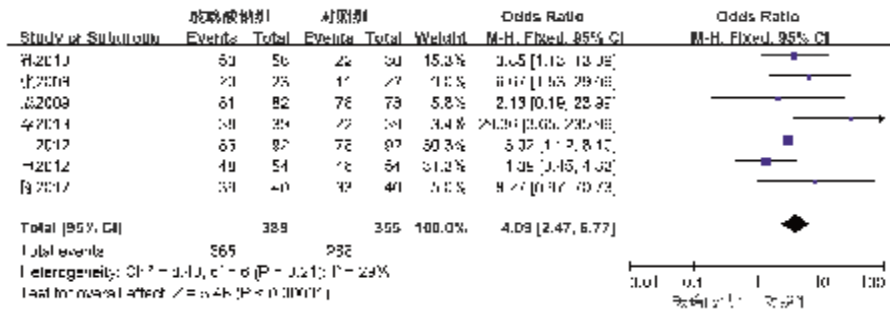


图 1 纳入合并分析的 7 篇文献中治疗组与对照组的临床疗效比较

Fig. 1 Into the analysis of 7 articles in the clinical curative effect of treatment group and control group



图 2 漏斗分析图

Fig. 2 Funnel analysis diagram

3 讨论

3.1 纳入研究的方法学排量

本 Meta 分析共纳入 7 篇中文文献, 其方法学质量评价结果均较低, Jadad 评分都低于 3 分. 1 个研究^[9]采用了随机对照方法, 其他 2 个研究仅仅提到“随机”(表 2). 本研究采用关节腔注射玻璃酸钠(侵入性治疗方式)与其他疗法比较疗效差异, 因此增加临床试验的复杂性, 例如涉及到医学

伦理学及尊重患者知情同意权,影响了研究高质量的随机对照,增加偏倚因素,降低统计检验效能;7个研究均未采用盲法,且研究随机方法不清楚,不可避免来自患者、临床医师及科研人员的主观偏倚,尤其研究者采用的评价的指标不同,且研究者及临床医师的个人习惯、喜好、研究目的及受教育程度等因素影响;7篇文献均为具体描述随访和失访的情况。

3.2 疗效比较分析本研究系统评价结果

本研究采用关节腔注射玻璃酸钠(侵入性治疗方式)与其他疗法比较疗效有着明显差异,具有统计学意义。笔者认为关节腔内注射玻璃酸钠效果相较7篇文献其他疗法效果更好,能通过更改善膝关节的功能,缓解临床症状,提高患者生活质量。玻璃酸钠在关节内由滑膜B细胞分泌,由葡萄糖醛酸和乙酰氨基葡萄糖组成,是关节溶液和软骨基质内的重要成分^[16]。玻璃酸钠在关节腔内起润滑屏障及缓冲应力作用,保护关节软骨、修复损伤的软骨及软骨基质完整等功能^[17-19]。总之,关节腔内玻璃酸钠注射可以补充并提高关节内透明质酸的质量,具有减震、润滑、改善透明质酸合成的内环境、促进软骨修复,从而缓解疼痛,改善关节功能。

3.3 本研究的局限性

本研究纳入的7个研究对象中只有1个研究^[9]采用了随机对照方法,其他2个研究仅仅提到^[10,15]“随机”。7个研究对象的Jadad评分都均低于3分,7均未采用盲法,且研究随机方法不清楚,因而选择性偏倚存在的可能性较高和存在较高的实施偏倚。纳入文献数量及评价疗效标准不同,因此本研究能够获得数据较少,导致分析不够全面,比如某些结局指标只能行描述性分析。综上所述,关节内注射玻璃酸钠治疗膝关节骨关节炎疗效优于其他单一疗法。由于受纳入研究质量和数量限制,上述结论尚需进一步加以研讨。

[参考文献]

[1] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].第3版.北京:人民军医出版社,2006:1337.
 [2] BALAZS E A, DENLINGER J L. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 1993, 39(Suppl):3.
 [3] 刘湘源,管剑龙.骨关节炎[M].北京:中国医药科技出版社,2000:343.

[4] ESPALLARGUES M, PONS JMV. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hyal G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis. a systematic review [J]. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2003, 19(1):41-56.
 [5] BERSTEIN J. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 2004, 86(11):2567-2567.
 [6] JADAD A R, MOORE R A, CARROLL D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1):1-12.
 [7] 王家良主编.循证医学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2013:57-61.
 [8] EGGER M, SMITH G D, ALTMAN D G. Systematic Reviews in Health Care [M]. Second edition. London: Tavistock Square, 2001:73.
 [9] 申江霞,岳云峰.玻璃酸钠对退行性骨性关节炎临床药理学观察[J].中国实用医药,2012,7(5):165-166.
 [10] 陈小伟,李勇庆,任少君,等.关节腔内注射玻璃酸钠治疗骨性关节炎疗效分析[J].海峡药学,2012,24(9):90-92.
 [11] 王福府,毛明磊,俞宽国,等.关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝关节骨关节炎92例临床疗效观察[J].当代医学,2012,18(29):119.
 [12] 李冠.关节腔内注射治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J].中国保健营养,2013,(2):80-81.
 [13] 张京新,王永会,李小龙,等.两种方法治疗轻中度膝骨关节炎的疗效观察[J].论著,2008,46(12):5-6.
 [14] 孙建华.玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎58例疗效观察[J].检验医学与临床,2010,7(11):1125-1142.
 [15] 成功,钱东阳,白波,等.两种方法治疗膝骨性关节炎的临床疗效对比[J].白求恩军医学院学报,2009,7(3):153-155.
 [16] PELLETIER J P, BOILEAU C, BRUNET J, et al. The inhibition of subchondral bone resorption in the early phase of experimental dog osteoarthritis by licofelone is associated with a reduction in the synthesis of MMP-13 and cathepsin K [J]. Bone, 2004, 34(3):527-538.
 [17] 凌沛学.透明质酸[M].北京:中国轻工业出版社,2003:137-141.
 [18] 支献峰.中西医结合外治膝关节骨关节炎疗效观察[J].中国医药导报,2006,3(24):92.
 [19] 凌沛学,梁虹,贺艳丽,等.透明质酸钠注射液在关节疾病中的应用[J].中国修复重建外科杂志,2002,16(1):1-3.

(2014-06-12 收稿)