

# 艾拉莫德联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的临床疗效及对患者软骨代谢的影响<sup>△</sup>

张钰景<sup>1\*</sup>, 陈利锋<sup>2#</sup>, 陈建华<sup>2</sup> (1. 武汉科技大学医学院, 武汉 430006; 2. 中国人民解放军中部战区总医院风湿免疫科, 武汉 430070)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)04-0404-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.04.004



**摘要** 目的:研究艾拉莫德联合硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎(OA)的效果。方法:将2021年1月至2022年3月于中国人民解放军中部战区总医院就诊的167例OA患者,按随机数字表法分为联合组(85例)和对照组(82例)。对照组患者使用硫酸氨基葡萄糖治疗,1次250 mg,1日3次。联合组患者在对照组的基础上加用艾拉莫德,1次25 mg,1日2次。连续治疗8周后,比较两组患者的临床疗效,并对患者的西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)、视觉模拟评分(VAS)及实验室检验结果[红细胞沉降率(ESR)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)及基质金属蛋白酶13(MMP-13)]进行统计分析。结果:治疗后,联合组患者的总有效率为92.94%(79/85),明显高于对照组的79.27%(65/82),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗后的WOMAC及VAS评分均明显降低,ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6和MMP-13水平明显改善,且联合组治疗效果优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:艾拉莫德联合硫酸氨基葡萄糖可缓解OA患者的膝关节疼痛,改善关节功能和活动度,减轻滑膜炎,调节软骨代谢。

**关键词** 骨关节炎;艾拉莫德;临床性研究;软骨代谢

## Clinical Efficacy of Igaratimod Combined with Glucosamine Sulfate in the Treatment of Knee Osteoarthritis and Its Effects on Cartilage Metabolism of Patients<sup>△</sup>

ZHANG Yujing<sup>1</sup>, CHEN Lifeng<sup>2</sup>, CHEN Jianhua<sup>2</sup> (1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430006, China; 2. Dept. of Rheumatology and Immunology, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430070, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the effect of iguratimod combined with glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis (OA). **METHODS:** A total of 167 patients with OA admitted into the General Hospital of Central Theater Command of PLA from Jan. 2021 to Mar. 2022 were selected and divided into the combined group (85 cases) and control group (82 cases) via random number table method. The control group was treated with glucosamine sulfate, 250 mg each time and 3 times a day. The combined group was given iguratimod based on the control group, 25 mg each time and twice a day. After 8 weeks of continuous treatment, the clinical efficacy was compared between two groups, the Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), visual analog score (VAS) and laboratory test results [erythrocyte sedimentation rate (ESR), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) and matrix metalloproteinase 13 (MMP-13)] of the patients were statistical analysis. **RESULTS:** After treatment, the overall effective rate of the combined group was 92.94% (79/85), which was significantly higher than that of the control group (79.27%, 65/82), with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). After treatment, the WOMAC and VAS scores of both groups were significantly reduced, the ESR, TNF- $\alpha$ , IL-6 and MMP-13 levels were significantly improved, and the treatment effect of the combined group was better than that of the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Igaratimod combined with glucosamine sulfate can relieve knee pain, improve joint function and mobility, reduce synovial inflammation and regulate cartilage metabolism for patients with OA.

**KEYWORDS** Knee osteoarthritis; Igaratimod; Clinical study; Cartilage metabolism

<sup>△</sup> 基金项目:湖北省自然科学基金项目(No. 2020CFB595);中部战区总医院育英计划项目(No. ZZYFH202118)

\* 住院医师。研究方向:风湿免疫性疾病。E-mail:243760621@qq.com

# 通信作者:副主任医师。研究方向:风湿免疫性疾病。E-mail:bee\_cheng368@126.com

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节疼痛和功能丧失为特征的慢性、退行性关节疾病,影响着全世界数亿人的健康<sup>[1]</sup>。作为最常见的致残疾病,OA 可对社会经济成本及卫生保健系统造成明显的影响<sup>[2]</sup>。OA 的临床主要病变特点为膝滑膜关节软骨损伤后的钙质丢失、软骨膜下软骨层的异常增厚、骨赘的异常形成。目前,该病的治疗药物如对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药,并不能减缓关节结构的病变进展,且无法明显改善患者的疼痛症状<sup>[3-4]</sup>。考虑到 OA 的高患病率和次优的药物选择,迫切需要更安全 and 更有效的药物来治疗 OA。本研究探讨了艾拉莫德联合硫酸氨基葡萄糖治疗 OA 患者的临床疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

将 2021 年 1 月至 2022 年 3 月于中国人民解放军中部战区总医院风湿免疫科门诊就诊的 167 例 OA 患者作为研究对象。纳入标准:符合于《骨关节炎诊疗指南(2018 年版)》<sup>[5]</sup> 中 OA 的诊断标准;近 2 周以来未服用可能影响膝关节的药物,如非甾体、免疫抑制剂等;意识清晰,能够独立决策并提供书面知情同意;随访资料完整。排除标准:(1) 其他疾病累及膝关节者,如痛风、类风湿关节炎和急性创伤等;(2) 既往有硫酸氨基葡萄糖、艾拉莫德过敏史者;(3) 有植入的人工关节者;(4) 严重心、肝、肾等重要器官功能不全者;(5) 治疗期间明确有其他原因引起腹泻、腹痛的患者;(6) 妊娠期、哺乳期或试图怀孕的患者;(7) 在筛查测试后 12 周内接受过输血或献血,采血>200 mL;(8) 在前 1 个月内参加了要求或限制药物或特定食物摄入的研究,或涉及使用化妆品或皮肤制剂,或将在研究期间参加其他研究或接受医疗干预者;(9) 因其他原因被专业临床医师判定为不适合进行研究者。按随机数字表法将患者分为联合组(85 例)和对照组(82 例),两组患者的一般资料具有可比性,见表 1。本研究已经过伦理委员会审查批准(批准号:2021-074-02)。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	性别		年龄/ ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	病程/ ( $\bar{x}\pm s$ , 年)	病情分级/例		
	男性	女性			I 级	II 级	III 级
联合组 (n=85)	40	45	54.82±6.90	5.12±1.40	26	34	25
对照组 (n=82)	42	40	54.37±6.48	5.03±1.52	28	33	21

### 1.2 方法

对照组患者口服硫酸氨基葡萄糖颗粒[规格:硫酸氨基葡萄糖氯化钠复盐 0.314 g(相当于硫酸氨基葡萄糖 0.250 g)], 1 次 250 mg, 1 日 3 次, 2 周为 1 个周期, 共 4 个周期。联合组患者在对照组的基础上加用艾拉莫德片(规格:25 mg), 口服, 1 次 25 mg, 1 日 2 次, 2 周为 1 个周期, 共 4 个周期。

### 1.3 观察指标

1.3.1 西安大略和麦马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC): 治疗前及治疗 8 周后, 对患者膝关节的疼痛(主要结果)、僵硬和身体功能(次要结果)使用经过验证的 WOMAC 进行评估。WOMAC 问卷以纸质形式自行填写, 包括 24 个项目, 每个项目的数值范围从 0(无疼痛)到 10(极度疼痛)<sup>[6]</sup>。

1.3.2 视觉模拟评分(VAS): 治疗前及治疗 8 周后, 在专业医师的指导下通过 VAS 对患者膝关节的疼痛程度进行评估<sup>[7]</sup>。

1.3.3 血清学指标: 检测两组患者治疗前及治疗 8 周后血清样本中主要炎症指标水平, 包括红细胞沉降率(ESR)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)6 及基质金属蛋白酶(MMP)13, 以评估治疗效果, 并推断可能的作用机制。

1.3.4 治疗期间安全性: 记录不良反应发生率, 时间范围为从开始服药至最后的安全访问。对患者每周进行电话调查, 以一种非引导的方式询问患者任何不良反应的发生。对于每种不良反应, 均记录其描述、发病日期、持续时间、采取的措施和结果, 以及临床药师对不良反应严重性和因果关系的意见。

### 1.4 疗效评定标准

按照 OA 症状分级量表(表 2)的症状进行评分<sup>[8]</sup>, 根据治疗前后症候积分的减少率评估, 最后计算出各组的总有效率。临床控制: 症状积分减少率  $\geq 95\%$ ; 显效:  $70\% \leq$  症状积分减少率  $< 95\%$ ; 有效:  $30\% \leq$  症状积分减少率  $< 70\%$ ; 无效: 症状积分减少率  $< 30\%$ 。总有效率 = (临床控制病例数 + 显效病例数 + 有效病例数) / 总病例数。

表 2 OA 症状分级量表

症状	Tab 2 Symptom grading scale for osteoarthritis		
	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
夜间卧床休息时疼痛或不适	偶有疼痛或不适	时有疼痛	频繁疼痛
晨僵或起床后疼痛	有不舒适感, 稍活动后消失	有疼痛, 稍活动后减轻	疼痛明显, 活动后不能减轻
行走时疼痛或不适	长途行走( $\geq 1$ km)后出现	短途行走( $< 1$ km)后出现	一走路就疼痛, 行走后疼痛加重
从座位站立时疼痛或者不适	有轻度疼痛或者不适	疼痛或不舒适, 但无需帮助	疼痛明显, 需要帮助
最大行走距离(可以伴痛行走)日常活动	$> 1$ km, 但有限偶有困难	300 m 至 1 km 时有困难	$< 300$ m 不能
登上标准登机梯	能	困难	不能
走下标准登机梯	能	困难	不能
蹲下或弯曲膝关节	能	困难	不能
在不平的路面上行走	能	困难	不能

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件, 计数资料如临床治疗效果采用  $\chi^2$  检验, 以率(%)表示; 计量资料如 WOMAC 评分、VAS 评分和炎症因子水平等采用  $t$  检验, 以  $\bar{x}\pm s$  表示。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床治疗效果

治疗后, 联合组患者的总有效率为 92.94%(79/85), 明显高于对照组的 79.27%(65/82), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者临床治疗效果比较

Tab 3 Comparison of clinical therapeutic effects between two groups

组别	临床控制/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
联合组 (n=85)	13	30	36	6	92.94*
对照组 (n=82)	7	25	33	17	79.27

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$

Note: vs. the control group, \*  $P < 0.05$

### 2.2 WOMAC 评分、VAS 评分

治疗后, 两组患者平均 WOMAC 及 VAS 评分大幅度降低; 与对照组相比, 联合组患者上述评分降低更为明显, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**表 4 两组患者治疗前后 WOMAC 评分、VAS 评分比较**  
( $\bar{x}\pm s$ ,分)

**Tab 4 Comparison of WOMAC and VAS scores between the two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , points)**

组别	时间	WOMAC 评分	VAS 评分
联合组 (n=85)	治疗前	52.54±3.76	7.39±1.43
	治疗后	26.75±1.83 <sup>#</sup>	3.53±1.02 <sup>#</sup>
对照组 (n=82)	治疗前	52.27±3.84	7.53±1.27
	治疗后	31.63±2.31 <sup>*</sup>	5.76±1.16 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05;与对照组比较,<sup>#</sup>P<0.05

Note:rs. before treatment, <sup>\*</sup>P<0.05; rs. the control group, <sup>#</sup>P<0.05

### 2.3 相关炎症因子

治疗后,两组患者的 ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MMP-13 水平均明显低于治疗前 ( $P<0.05$ );且联合组患者的 ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MMP-13 水平明显低于对照组 ( $P<0.05$ ),差异均有统计学意义,见表 5。

**表 5 两组患者治疗前后 ESR、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 MMP-13 比较( $\bar{x}\pm s$ )**

**Tab 5 Comparison of ESR, TNF- $\alpha$ , IL-6 and MMP-13 between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	时间	ESR/(mm/h)	TNF- $\alpha$ /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)	MMP-13/(pg/mL)
联合组 (n=85)	治疗前	37.17±7.58	37.36±12.93	42.18±9.82	3.17±0.60
	治疗后	10.92±2.34 <sup>#</sup>	11.82±5.26 <sup>#</sup>	21.03±5.37 <sup>#</sup>	2.08±0.42 <sup>#</sup>
对照组 (n=82)	治疗前	37.29±7.65	37.71±13.32	42.41±9.67	3.13±0.59
	治疗后	13.86±2.92 <sup>*</sup>	15.12±6.72 <sup>*</sup>	28.83±6.04 <sup>*</sup>	2.48±0.46 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05;与对照组比较,<sup>#</sup>P<0.05

Note:rs. before treatment, <sup>\*</sup>P<0.05; rs. the control group, <sup>#</sup>P<0.05

### 2.4 药物安全性

治疗过程中,通过每周电话随访的形式,由临床专科医师判定,两组患者均未发生与药物相关的不良反应,药物较安全。

## 3 讨论

OA 作为常见的中老年人慢性病,目前公认的发病机制仍不完全明确。近年来,OA 的关节损伤被认为是多种途径共同导致的结果,其中一条重要的途径是通过炎症因子来介导 OA 关节损伤的发展<sup>[9]</sup>。研究结果显示,与正常人相比,OA 患者血清促炎细胞因子水平升高,包括 IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6,促进了 OA 软骨丢失的进展<sup>[10]</sup>。而上述炎症因子可以合成导致软骨降解的物质,如 MMP、环氧合酶-2(COX-2)和一氧化氮合酶,从而对软骨造成持续损伤<sup>[11]</sup>。临床上,OA 患者长期使用非甾体抗炎药具有一定的不良反应,有必要探寻一种新的能够安全有效地减轻 OA 患者疼痛和炎症并改善关节功能的替代疗法<sup>[12]</sup>。

艾拉莫德是我国自主研发的小分子靶向药物,具有抗炎、抗风湿、免疫调节和抑制关节破坏等作用。艾拉莫德最初被报道为 COX-2 的选择性抑制剂,可抑制核因子  $\kappa B$ (NF- $\kappa B$ ) 和多种炎症细胞因子的活性。例如,Hou 等<sup>[13]</sup>的研究结果证明,艾拉莫德通过抑制 Nod 样受体蛋白 3 炎症体和 NF- $\kappa B$  途径来减轻重症急性胰腺炎。在临床研究中,彭杨茜子等<sup>[14]</sup>的研究结果表明,一定剂量的艾拉莫德可以抑制 IL-1 $\beta$  诱导的  $\beta$ -catenin 和 MMP-13 的表达,提示艾拉莫德可以调节软骨细胞基质代谢,促进其合成,抑制其分解,从而发挥保护软骨细胞的作用。此外,曾惠琼等<sup>[15]</sup>提出,艾拉莫德能显著改善 OA 患者疼痛程度,抑制炎症因子表达。前期对艾拉莫德的各项

研究结果表明,艾拉莫德可以防止骨质破坏、抑制炎症因子表达,具有保护软骨及改善软骨异常代谢的作用。ESR 是临床上反映病情变化以及疾病活动性的一个重要指标,机体发生感染、炎症或创伤时通过影响血浆蛋白,ESR 可出现升高<sup>[16]</sup>。MMP-13 是人体的一种蛋白酶,在机体的正常生理过程以及疾病过程中调节细胞外基质的分解,可以导致软骨降解,加快软骨骨质增生,因此,MMP-13 在 OA 的临床诊疗中具有重要意义<sup>[17]</sup>。IL-6 在 OA 的炎症反应中发挥重要作用,并且 IL-6 可通过促进软骨吸收,促进 MMP 表达,两者之间相互影响、相互作用,会加重患者的病情<sup>[18]</sup>。TNF- $\alpha$  通过与软骨、滑膜细胞表面的 TNF- $\alpha$  受体结合,诱导 COX-2 的产生,通过滑膜细胞诱导前列腺素 E2 分泌刺激软骨及成骨细胞发生过氧化反应,引起软骨和骨损伤和破坏<sup>[19]</sup>。

本研究结果显示,经过治疗,联合组患者的总体疗效比对照组高,WOMAC 评分、VAS 评分比对照组低,提示在使用硫酸氨基葡萄糖治疗 OA 的基础上加用艾拉莫德可有效提高临床疗效,有效控制病情发展,显著减轻膝关节疼痛,改善膝关节功能和活动度。治疗后,两组患者的 ESR、TNF $\alpha$ 、IL-6 和 MMP-13 含量降低,且联合组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。表明艾拉莫德能够进一步降低 OA 患者的炎症损伤,调节软骨代谢,减缓患者的病情进展,改善患者疼痛症状。在研究期间,两组患者未出现药品不良反应,表明艾拉莫德与硫酸氨基葡萄糖联合治疗 OA 的安全性较好。

综上所述,艾拉莫德联合硫酸氨基葡萄糖用于 OA 患者,具有减轻疼痛、缓解炎症和保护软骨的作用,可将其作为治疗 OA 的一种选择。

## 参考文献

- [1] HUNTER D J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in 2020 and beyond; a lancet commission [J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- [2] HUNTER D J, BIERMA-ZEINSTRAS S. Osteoarthritis [J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.
- [3] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(2): 149-162.
- [4] JEVSEVAR D S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2013, 21(9): 571-576.
- [5] 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 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [6] 严攀, 刘波, 阴俊, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数用于膝退行性骨关节炎患者评定的反应度研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 215-216.
- [7] 张卫超, 姜磐, 崔卫国, 等. 玻璃酸钠腔内注射联合关节镜清理术治疗退行性膝关节炎的效果及安全性观察 [J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 34-38.
- [8] 王予彬, 王惠芳, 李国平, 等. 膝关节功能评估表的临床研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(2): 103-104.
- [9] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(10): 580-592.

(下转第 411 页)