

单用氨基葡萄糖治疗骨关节炎有效性和安全性的 Meta 分析

王俊瑛¹, 周 岚^{2Δ}, 李 燕^{3Δ}, 罗希莹¹

(1. 昆明医科大学图书馆, 云南 昆明 650500;

2. 昆明医科大学第三附属医院临床营养科, 云南 昆明 650100;

3. 昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 系统评价单独使用氨基葡萄糖治疗骨关节炎的有效性和安全性, 为临床上使用氨基葡萄糖治疗骨关节炎提供循证参考。**方法** 检索 CNKI、VIP、CBM、WanFang Data、PubMed、EMbase 和 The Cochrane Library 等中英文数据库, 收集建库以来至 2021 年 6 月 30 日公开发表的单独使用氨基葡萄糖治疗骨关节炎的随机对照试验(RCTs)文献。采用 VAS 疼痛评分、WOMAC 评分以及药物不良反应发生率等指标系统评价单独使用氨基葡萄糖治疗骨关节炎的有效性及安全性。采用 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 11 篇 RCTs 文献纳入 Meta 分析, 包括 1962 例患者, 其中试验组 985 例, 对照组 977 例。Meta 分析结果显示, 以 VAS 评分改变量进行 Meta 分析时, 试验组与对照组比较差异无统计学意义[MD=-0.13, 95%CI(-0.49, 0.23)], P=0.47]; 以 WOMAC 疼痛评分改变量进行 Meta 分析, 试验组与对照组比较差异无统计学意义[MD=-1.13, 95%CI(-3.18, 0.92), P=0.28]; 以 WOMAC 身体功能评分改变量进行 Meta 分析, 试验组与对照组比较差异无统计学意义[MD=-1.18, 95%CI(-3.05, 0.69), P=0.21]; 以 WOMAC 总评分改变量进行 Meta 分析, 试验组与对照组比较差异无统计学意义[MD=-1.39, 95%CI(-5.84, 3.06), P=0.54]; 以不良事件发生情况进行 Meta 分析, 试验组与对照组比较差异无统计学意义[OR=1.10, 95%CI(0.56, 2.15), P=0.78]。**结论** 单用氨基葡萄糖(≤1500 mg/d)未减轻骨关节炎疼痛和改善骨关节功能, 但其安全性较好。提示需要更多高质量的研究明确其疗效。

关键词: 氨基葡萄糖; 骨关节炎; VAS 疼痛评分; WOMAC 评分; 随机对照试验

中图分类号: R195.1; R684

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.03.024

文章编号: 1006-1959(2023)03-0119-06

Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Glucosamine Alone in the Treatment of Osteoarthritis

WANG Jun-ying¹, ZHOU Lan^{2Δ}, LI Yan^{3Δ}, LUO Xi-ying¹

(1. Library of Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China;

2. Department of Clinical Nutrition, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650100, Yunnan, China;

3. School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of glucosamine alone in the treatment of osteoarthritis, and to provide evidence-based reference for the clinical use of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. **Methods** CNKI, VIP, CBM, WanFang Data, PubMed, EMbase and The Cochrane Library were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) of glucosamine alone in the treatment of osteoarthritis published from the establishment of the database to June 30, 2021. The efficacy and safety of glucosamine alone in the treatment of osteoarthritis were systematically evaluated by VAS pain score, WOMAC score and incidence of adverse drug reactions. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 11 RCTs studies involving 1962 patients were included (985 patients in the experimental group and 977 patients in the control group). The meta-analyses were performed by VAS score changes, there was no statistically significant difference between the experimental group and the control group [MD=-0.13, 95%CI (-0.49, 0.23)], P=0.47]; the meta-analysis was performed by the amount of WOMAC pain score change, and there was no statistically significant difference between the experimental group and the control group [MD=-1.13, 95%CI (-3.18, 0.92), P=0.28]; the meta-analysis was performed by the amount of change in WOMAC body function score, and the difference between the experimental group and the control group was not statistically significant [MD=-1.18, 95%CI (-3.05, 0.69), P=0.21]; The meta-analysis was performed by the WOMAC total score change, and the difference between the experimental group and the control group was not statistically significant [MD=-1.39, 95%CI (-5.84, 3.06), P=0.54]; the meta-analysis was performed by the adverse events, there was no statistically significant difference between the experimental group and the control group [OR=1.10, 95%CI (0.56, 2.15), P=0.78]. **Conclusion** Glucosamine alone (≤1500 mg/d) does not reduce osteoarthritis pain and improve bone and joint function, but it is safe. It is suggested that more high-quality studies are needed to clarify its efficacy.

Key words: Glucosamine; Osteoarthritis; VAS pain score; WOMAC score; Randomized controlled trials

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的慢性骨科疾病,发病机制尚未明确,临床表现以关节软骨退变为主,发病率较高,且多见于中老年人群,目前

仍然缺乏理想的药物来延缓及逆转病情^[1]。氨基葡萄糖被认为对骨关节炎疼痛有缓解作用,是全球第 4 大最常用的膳食补充剂,广泛用于 OA 的预防和

基金项目:2021 年昆明医科大学“十四五”培育学科项目(编号:601202219)

作者简介:王俊瑛(1984.10-),女,云南红河人,硕士,馆员,主要从事医学信息分析、医学信息素养教育等研究

通讯作者:罗希莹(1983.9-),女,云南昆明人,硕士,副研究馆员,主要从事医学信息分析、医学信息素养教育等研究

Δ 中国 DRIs 修订专家委员会其他膳食成分组成员

治疗^[2]。近年来,多项研究提示氨基葡萄糖治疗 OA 疗效并不优于安慰剂^[3-5],但也有研究认为氨基葡萄糖治疗 OA 有效^[6-9]。目前,相关研究干预措施多数为氨基葡萄糖与其他药物的联合使用,单用氨基葡萄糖治疗 OA 效果尚不明确。因此,本研究纳入检索数据库建库以来至今,单用氨基葡萄糖(包括盐酸/硫酸氨基葡萄糖)治疗 OA 的随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析,以探讨单用氨基葡萄糖在 OA 治疗中的疗效与安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型为 RCT;②研究对象:确诊为骨关节炎的患者;③干预措施:试验组采用口服氨基葡萄糖(硫酸或盐酸氨基葡萄糖)治疗,治疗 ≥ 6 周,对照组采用安慰剂;④观察结局指标:疼痛视觉模拟评分法(VAS)和/或西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数量表(WOM-AC)。WOMAC 可分为疼痛(pain)评分、身体功能(physical function)评分和总评分(total),包含了整个骨关节炎的基本症状和体征。排除标准:①干预措施为氨基葡萄糖与其他药物联合应用的试验或缺乏安慰剂对照的试验;②非随机对照试验;③研究数据无法提取或合并的文献;④重复发表的文献。

1.2 检索策略 计算机检索 CNKI、VIP、CBM、Wan-Fang Data、PubMed、Embase 和 The Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)等中外文数据库。中文检索词为:氨基葡萄糖、硫酸氨基葡萄糖、盐酸氨基葡萄糖、氨糖、葡糖胺、葡萄糖胺、骨关节炎、骨关节、骨性关节炎、膝骨关节炎、预防、治疗应用、用法、用量、标准、指南、副作用、不良反应、随机对照试验。英文检索词为:glucosamine、glucosamine sulfate、sulfate、glucosamine、glucosamine hydrochloride、osteoarthritis、OA、Osteoarthritis、Knee、drug therapy、RCT、randomized controlled trial、humans。检索途径:MeSH 检索和关键词检索。检索时限:建库以来至 2021 年 6 月 30 日。

1.3 文献筛选与质量评价 由 2 名研究人员独立进行文献筛选和质量评价,然后进行交叉核对,如遇分歧,讨论解决或由第 3 方裁定。首先阅读文章的题目和摘要,排除非随机对照试验,再根据文献的纳入和排除标准进行全文阅读,对照研究设计、研究对象、干预措施、观察结局指标等进行筛选。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具。所检索的数据库和各数据库检查文献数具体如下:CNKI($n=98$)、VIP($n=32$)、CBM($n=97$)、Wan-

Fang($n=101$)、PubMed($n=156$)、Embase($n=254$)、The Cochrane Library($n=248$)、Web of Science($n=251$)。

1.4 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.4 软件进行 Meta 分析。若各研究结果间无统计学异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),则采用固定效应模型进行 Meta 分析。若各研究结果间有统计学异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),则采用随机效应模型进行 Meta 分析。数值变量采用标准化均数差(SMD)作为效应量,分类变量采用比值比(OR)作为效应量,各效应量均提供 95%置信区间(confidence interval, CI)。以漏斗图分析纳入 Meta 分析的文献是否存在潜在的发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检共获得相关文献 1237 篇,经逐层筛选,最终纳入 11 篇 RCTs^[5,10-19],包括 1962 例患者,其中试验组 985 例,对照组 977 例。文献筛选流程及结果见图 1。

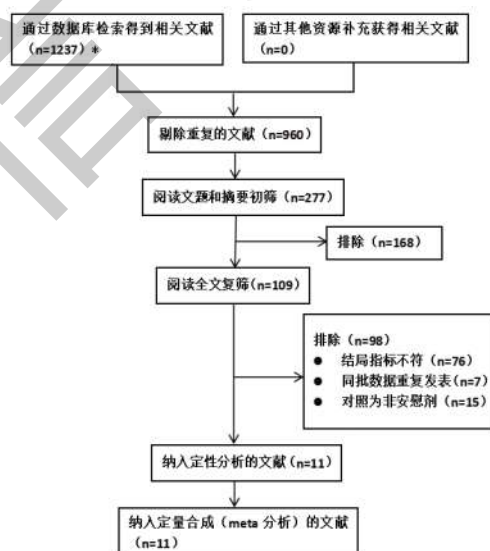


图1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征与偏倚风险评价结果 纳入分析的 11 篇 RCTs 中,试验组的干预措施均为口服氨基葡萄糖(硫酸或盐酸氨基葡萄糖),治疗时间 ≥ 6 周;对照组均为安慰剂。11 篇文献的偏倚风险评价结果均显示研究质量较好。纳入研究的基本特征见表 1,偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 VAS 6 篇文献^[5,10-15]采用了 VAS 指标评价氨基葡萄糖治疗 OA 的效果,其中氨基葡萄糖治疗组 263 例,对照组 267 例。异质性检验提示研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.97$),采用固定效应模型分析。以 VAS 评分改变量进行 Meta 分析时,两组比较,差异无统计学意义 [$MD=-0.13$, 95% CI(-0.49, 0.23)],

$P=0.47]$,见图 2。漏斗图呈不对称分布,提示存在发表偏倚,见图 3。

2.3.2 短期(≤ 16 周)治疗患者的 VAS 评分 6 篇文献^[5,10-15]报告了不同干预周期下口服氨基葡萄糖治疗 OA 的疗效,其中 1 篇的观察周期为 2 年^[11],其他 5 篇^[10,12-15](氨基葡萄糖治疗组 111 例,对照组 116 例)的观察周期 ≤ 16 周。对这 5 篇文献进行 Meta 分析,异质性检验提示研究间无统计学异质性($P=0$, $P=0.93$),采用固定效应模型分析。以 VAS 评分改变

量进行 Meta 分析,两组比较,差异无统计学意义 [$MD=-0.12$,95% $CI(-0.59,0.34)$, $P=0.60]$,见图 4。

2.3.3 WOMAC 疼痛评分 有 5 篇^[5,11,17-19]文献采用了 WOMAC 疼痛评分评价氨基葡萄糖治疗 OA 的效果,异质性检验提示研究间有统计学异质性 ($P=90\%$, $P<0.00001$),采用随机效应模型分析。以疼痛评分改变量进行 Meta 分析,两组比较,差异无统计学意义 [$MD=-1.13$,95% $CI(-3.18,0.92)$, $P=0.28]$,见图 5。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者及年份	样本量(试验组/对照组, n)	年龄(岁)	干预措施	研究周期	结局指标
Fransen M 2015 ^[5]	152/151	45~75	GS 1500 mg	2 年	VAS、WOMAC
Eraslan A 2015 ^[10]	15/15	18~40	GS 1000 mg	16 周	VAS
Kwoh CK 2014 ^[11]	98/103	35~65	GH 1500 mg	24 周	WOMAC
Madhu K 2013 ^[12]	24/29	>40	GS 750 mg QD	6 周	VAS、WOMAC
Gokan N 2011 ^[13]	9/9	50.30 \pm 7.23	GS 1500 mg	6 周	VAS
Cahlin BJ 2011 ^[14]	30/29	49~77	GS 1200 mg	6 周	VAS
Chopra A 2011 ^[15]	29/27	40~70	GS 1000 mg	16 周	VAS、WOMAC
Sawitzke AD 2010 ^[16]	134/131	45~67	GS 500 mg TID	2 年	WOMAC
Cibere J 2004 ^[17]	71/66	40~88	GS 500~1500 mg	6 周	WOMAC
Clegg DO 2006 ^[18]	317/313	58.2 \pm 9.8/58.6 \pm 10.2	GH 1500 mg	6 周	WOMAC
Herrero-Beaumont G 2007 ^[19]	106/104	63.4 \pm 6.9/64.5 \pm 7.2	GS 1500 mg	6 周	WOMAC

注:GH:盐酸氨基葡萄糖;GS:硫酸氨基葡萄糖;TID:3 次/d 口服;QD:1 次/d 口服

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

第一作者及年份	随机方法	盲法	分配隐藏	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚控制
Fransen M 2015 ^[5]	计算机随机	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Eraslan A 2015 ^[10]	不清楚	单盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Kwoh CK 2014 ^[11]	计算机随机	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Madhu K 2013 ^[12]	不清楚	单盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Gokan N 2011 ^[13]	不清楚	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Cahlin BJ 2011 ^[14]	随机数字表	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Chopra A 2011 ^[15]	计算机随机	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Sawitzke AD 2010 ^[16]	不清楚	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Cibere J 2004 ^[17]	计算机随机	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Clegg DO 2006 ^[18]	不清楚	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Herrero-Beaumont G 2007 ^[19]	区组随机	双盲	不清楚	完整	不清楚	不清楚

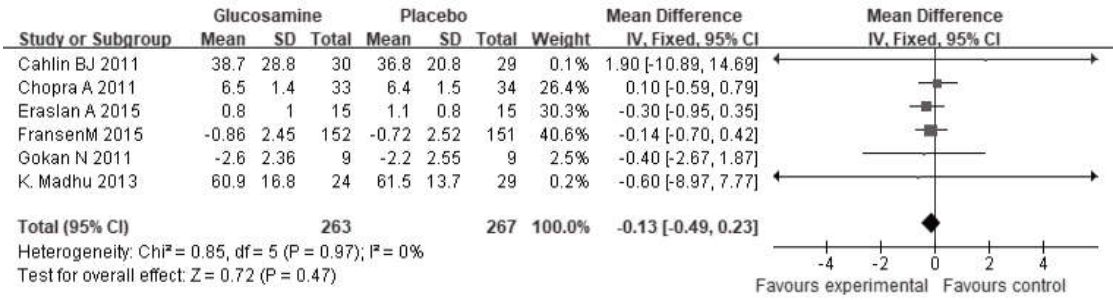


图 2 两组治疗 OA 患者 VAS 的 Meta 分析森林图

2.3.4 WOMAC 身体功能评分 5篇^[5,11,17-19]文献采用 WOMAC 身体功能评分评价氨基葡萄糖治疗 OA 的效果,异质性检验提示研究间无统计学异质性($P=32\%$, $P=0.21$),采用固定效应模型。以身体功能评分改变量进行 Meta 分析,两组比较,差异无统计学意义 $[MD=-1.18,95\%CI(-3.05,0.69),P=0.21]$,见图 6。

2.3.5 WOMAC 总评分 6篇^[11,12,16-19]文献采用了 WOMAC 总评分评价氨基葡萄糖治疗 OA 的效果,异质性检验提示研究间有统计学异质性($P=73\%$, $P=0.003$),采用随机效应模型分析。以总评分改变量进行 Meta 分析,结果提示,两组比较,差异无统计学意义 $[MD=-1.39,95\%CI(-5.84,3.06),P=0.54]$,见图 7。

2.3.6 口服氨基葡萄糖治疗 OA 的安全性 5篇^[5,11,13,15,16]文献报告了药物不良反应,试验组发生药物不良事件的有 18 例,对照组有 17 例。药物不良反应主要为恶心、体重增加、偏头痛、腹部不适等。异质性检验提

示研究间无统计学异质性($P=0$, $P=0.63$),采用固定效应模型分析。以不良事件发生情况进行 Meta 分析,两组比较,差异无统计学意义 $[OR=1.10,95\%CI(0.56,2.15),P=0.78]$,见图 8。漏斗图结果的图像呈不对称分布,提示存在发表偏倚,见图 9。

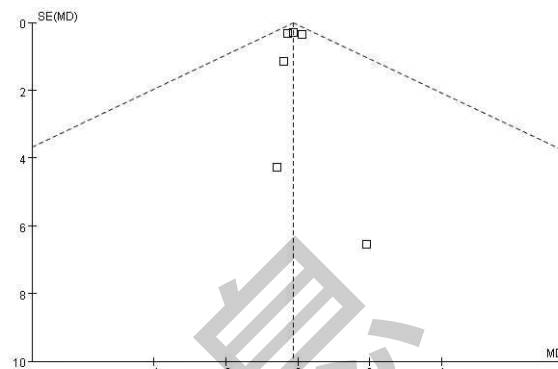


图3 两组治疗 OA 患者 VAS 的漏斗图

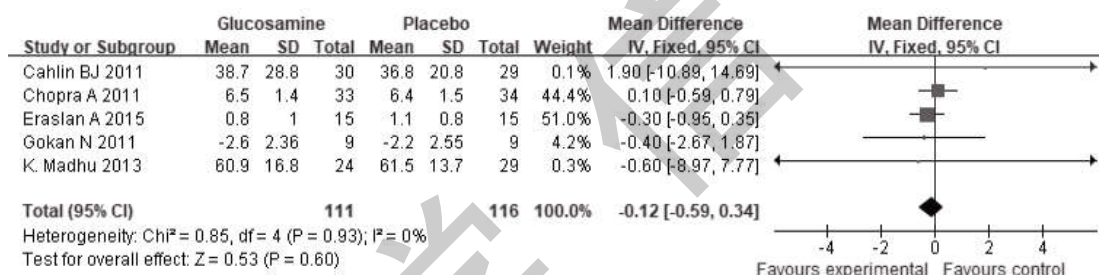


图4 两组短期(≤16周)治疗 OA 患者 VAS 的 Meta 分析森林图

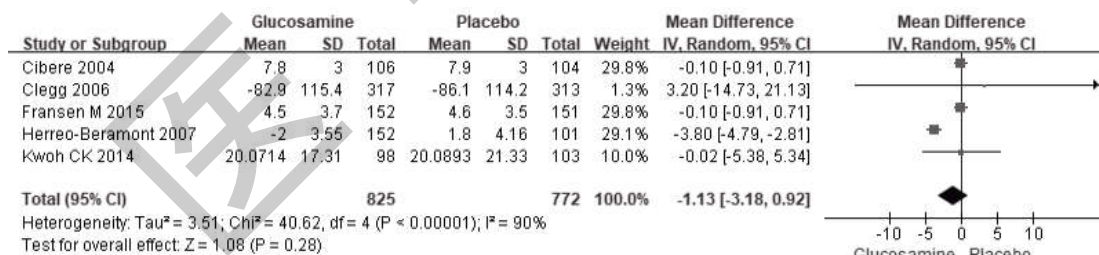


图5 两组治疗 OA 患者疼痛评分的 Meta 分析森林图



图6 两组治疗 OA 患者身体功能评分的 Meta 分析森林图

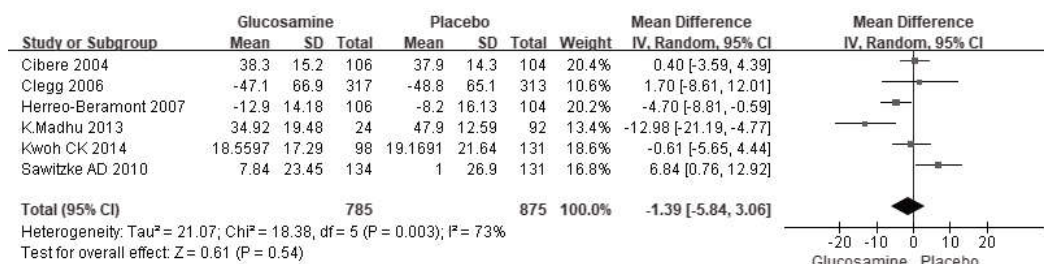


图 7 两组治疗 OA 患者总评分的 Meta 分析森林图

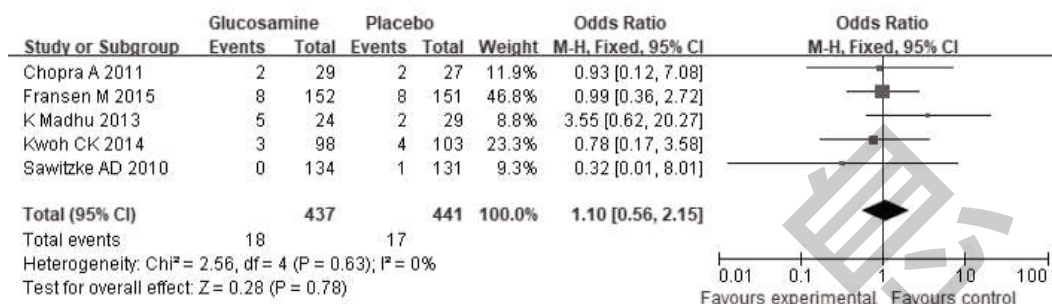


图 8 两组治疗 OA 患者安全性的 Meta 分析森林图

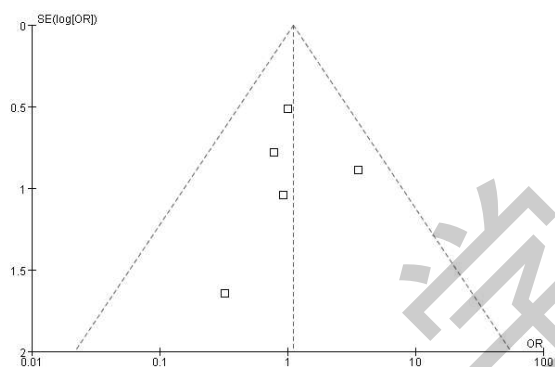


图 9 两组治疗 OA 患者安全性的漏斗图

3 讨论

本研究共纳入 RCT 研究文献 11 篇, 分别从 VAS 评分、短期(≤ 16 周)治疗 OA 患者的 VAS 评分、WOMAC 疼痛评分、WOMAC 身体功能评分和 WOMAC 总评分等方面对氨基葡萄糖治疗 OA 的有效性进行评价。Meta 分析的结果显示, 观察指标为 VAS、WOMAC 的疼痛、身体功能和总评分时, 与安慰剂相比, 单用氨基葡萄糖(≤ 1500 mg/d)没有减轻或缓解 OA 的疼痛及改善骨关节功能。

近年来, 国内外关于氨基葡萄糖有效性的研究选取的结局指标多为 VAS、WOMAC 的疼痛、身体功能和总评分, 但研究结果不一致。Zhu X 等^[20]和 Ogata T 等^[21]的研究结果显示, 与安慰剂组相比, 单用氨基葡萄糖组对疼痛和身体功能的改善没有显著效果, 本研究的结果与之一致。在 Zhu X 等^[20]的研究中还发现, 使用硫酸或盐酸氨基葡萄糖对 OA 患者治疗时, 对僵硬改善有显著影响。Ogata T 等^[21]的

研究中纳入分析的实验组除了单用氨基葡萄糖外, 还有氨基葡萄糖联合软骨素等补充剂, 但缺乏氨基葡萄糖使用量的报道, 该研究还采用了日本膝关节骨关节炎测量量表(JKOM)评价, 得到氨基葡萄糖具有减轻 OA 疼痛潜力的结论, 提示选择不同的观察结局指标评价氨基葡萄糖疗效时, 得到的结果会不一致, 这可能与评价指标的敏感度有关。国内近年关于氨基葡萄糖对 OA 疗效的原始研究中, 干预措施多数为联合用药, 如氨基葡萄糖联合仙灵骨葆胶囊^[22]、独活寄生汤^[23]和关节腔内注射透明质酸^[24]等, 联合用药会产生协同、拮抗等作用, 且这些研究的对照不是安慰剂, 故不能明确单独使用氨基葡萄糖的疗效, 因此与本研究筛选文献的标准不一致, 所以未纳入本次 Meta 分析。就安全性来说, 大部分研究均认为氨基葡萄糖与安慰剂一样安全^[20]。本研究对药物不良事件发生情况的 Meta 分析结果也显示, 氨基葡萄糖治疗组的不良反应发生情况与对照组比较差异无统计学意义, 未见其有安全性问题。

本研究的局限性: ①纳入 Meta 分析文献数量少; ②个别结局指标存在发表偏倚, 如 VAS 和药物不良反应发生率; ③最终纳入分析的文献均为国外研究, 缺少符合文献筛选标准的国内 RCT 研究, 结果的全面性受到了一定限制; ④某些指标, 如: WOMAC 的疼痛评分和总评分的 Meta 分析存在较大异质性, 有可能影响结果的准确性。

综上所述, 单用氨基葡萄糖未表现出减轻或缓解 OA 的疼痛及改善骨关节功能的作用, 但其安全

性较好。因此,在推荐使用氨基葡萄糖治疗和预防OA时,需要慎重考虑当前的循证医学证据、使用人群和疗效评价量表。受纳入Meta分析的RCT数量和质量的限制,上述结论尚需在国内外开展更多高质量、多中心的随机对照试验予以验证。

参考文献:

- [1]Ma Q,Gao X.Categories and biomanufacturing methods of glucosamine [J].Appl Microbiol Biotechnol,2019,103 (19):7883-7889.
- [2]苏剑.氨基葡萄糖治疗骨关节炎的专家共识[J].江苏卫生保健,2018(4):52.
- [3]Roman-Blas JA,Castañeda S,Sánchez-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.
- [4]Lubis AMT,Siagian C,Wonggokusuma E,et al.Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I- II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial [J].Acta Med Indones, 2017,49(2):105-111.
- [5]Fransen M,Agaliotis M,Naim L,et al.Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2015,74(5):851-858.
- [6]许颖.硫酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎疗效和安全性[J].农垦医学,2021,43(2):126-128,147.
- [7]孙永红,罗东方,詹志军.复方盐酸氨基葡萄糖胶囊与片剂治疗骨关节炎疗效及安全性的对比研究[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(11):1524-1526.
- [8]Lomonte ABV,Mendonça JA,de Castro Brandão G,et al.Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis[J].Adv Rheumatol, 2018,58(1):41.
- [9]陈汉其.盐酸氨基葡萄糖片治疗膝骨关节炎的临床研究[J].名医,2021(18):23-24.
- [10]Eraslan A,Ulkar B.Glucosamine supplementation after anterior cruciate ligament reconstruction in athletes: a randomized placebo-controlled trial[J].Res Sports Med,2015,23(1):14-26.
- [11]Kwoh CK,Roemer FW,Hannon MJ,et al.Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J].Arthritis & Rheumatology,2014,66(4):930-939.
- [12]Madhu K,Chanda K,Saji MJ.Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial [J].Inflammopharmacol, 2013,21(2):129-136.
- [13]Gokan N,Suzuki N,Shiizuka K,et al.The effect of the dietary supplement containing with both glucosamine and chondroitin sulfate on knee joint pain [J].J New Rem Clin,2011,60 (7):186-192.
- [14]Cahlin BJ,Dahlström L.No effect of glucosamine sulfate on osteoarthritis in the temporomandibular joints—a randomized, controlled, short-term study [J].Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,2011,112(6):760-766.
- [15]Chopra A,Saluja M,Tillu G,et al.A Randomized Controlled Exploratory Evaluation of Standardized Ayurvedic Formulations in Symptomatic Osteoarthritis Knees: A Government of India NMITLI Project[J].Evid Based Complement Alternat Med,2011: 724291.
- [16]Chopra A,Saluja M,Tillu G,et al.Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT [J].Annals of the Rheumatic Diseases,2010,69 (8): 1459-1464.
- [17]Cibere J,Kopec JA,Thorne A,et al.Randomized, double blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis[J].Arthritis & Rheumatism,2004,51(5):738-745.
- [18]Clegg DO,Reda DJ,Harris CL,et al.Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [J].New England Journal of Medicine,2006,354(8):795-808.
- [19]Herrero-Beaumont G,Ivorra JA,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 and Rheumatism,2007,56(2):555-567.
- [20]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 a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator[J].J Orthop Surg Res,2018,13(1):170.
- [21]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].Clin Rheumatol,2018,37(9):2479-2487.
- [22]陈兴剑,宋赞.仙灵骨葆胶囊联合盐酸氨基葡萄糖治疗膝关节炎骨性关节炎临床研究[J].实用中医药杂志,2022,38(6):1013-1014.
- [23]付玉.独活寄生合剂联合氨基葡萄糖治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2020.
- [24]刘勇.盐酸氨基葡萄糖胶囊联合透明质酸钠治疗膝关节炎骨性关节炎的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2019,12(21):67-68.

收稿日期:2022-07-05;修回日期:2022-08-11

编辑/肖婷婷