

## 指南与共识

# 欧洲骨质疏松和骨关节炎临床及经济学协会 (ESCEO) 和中国骨关节炎领域专家联合发表声明: ESCEO 膝骨关节炎治疗规则应同样适用于中国患者

张志毅<sup>1</sup>, 段新旺<sup>2</sup>, 古洁若<sup>3</sup>, 黄慈波<sup>4</sup>, 姜林娣<sup>5</sup>, 林进<sup>6</sup>, 刘湘源<sup>7</sup>, 李泽光<sup>8</sup>, 马丽<sup>9</sup>, 齐文成<sup>10</sup>, 钱先<sup>11</sup>, 王吉波<sup>12</sup>, 王美美<sup>13</sup>, 武丽君<sup>14</sup>, 伍沪生<sup>15</sup>, 肖卫国<sup>16</sup>, 郑毅<sup>17</sup>, 张卓莉<sup>18</sup>, Olivier Bruyère<sup>19</sup>, Jean-Yves Reginster<sup>19</sup>, Cyrus Cooper<sup>20</sup>

DOI: 10.7504/nk2016080201 中图分类号: R684.3 文献标识码: A

**摘要:** 2014年12月,欧洲骨质疏松和骨关节炎临床及经济学协会(ESCEO)发布了膝骨关节炎(OA)治疗规则。此篇论文提供了中国OA专家将治疗规则应用于中国临床所做的评估和认可,目的就是如何为膝关节OA患者制定治疗流程提出切实可行的建议。在治疗的第1步,建议采用对症的缓慢起效骨关节炎治疗药物(SYSADOA)作为背景维持疗法,关于SYSADOA只有处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖(pCGS)和处方药硫酸软骨素提供了高质量的证据。同时可合并扑热息痛等非甾体抗炎药(NSAIDs)药物,但只能作为紧急镇痛药物。外用非甾体抗炎药(NSAIDs)也可对症治疗。口服NSAIDs在第2步持续症状的高级治疗中维持核心作用。但是,口服NSAIDs在胃肠道和心血管安全性方面存在较大差异性。关节内注射透明质酸可产生持续临床益处,接受一个治疗疗程后,效应可持续长达6个月。作为手术之前的最后一步,缓释型曲马多(一种较弱的阿片类药物)可产生持续镇痛作用,且耐受性较好。

**关键词:** 非甾体抗炎药;处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖;骨关节炎

**The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Chinese clinical practice: A consensus statement of leading Chinese and ESCEO osteoarthritis experts.** ZHANG Zhi-yi, DUAN Xin-wang, GU Jie-ruo, HUANG Ci-bo, JIANG Lin-di, LI Ze-guang, LIN Jin, LIU Xiang-yuan, MA Li, QI Wen-cheng, QIAN Xian, WANG Ji-bo, WANG Mei-mei, WU Hu-sheng, WU Li-jun, XIAO Wei-guo, ZHANG Zhuo-li, ZHENG Yi, Olivier Bruyère, Jean-Yves Reginster, Cyrus Cooper.

Corresponding author: ZHENG Yi, E-mail: zzyy90@sina.com

**Abstract:** In December 2014, The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) published a treatment algorithm for the management of knee osteoarthritis (OA). This current paper provides an assessment and endorsement of the algorithm by Chinese experts in OA for use in Chinese clinical practice, with the aim of providing easy-to-follow advice on how to establish a treatment flow in patients with knee OA. In step 1, background maintenance therapy with symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) is recommended, for which high-quality evidence is provided only for the formulations of patented crystalline glucosamine sulphate (pCGS) (Rottapharm now Meda) and prescription chondroitin sulphate. Paracetamol may be added for rescue analgesia only. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may provide additional symptomatic treatment with the same degree of efficacy as oral NSAIDs without the systemic safety concerns. Oral NSAIDs maintain a central role in step 2 advanced management of persistent symptoms. However, oral NSAIDs are highly heterogeneous in terms of gastrointestinal and cardiovascular safety profile. Intra-articular hyaluronic acid as a next step provides sustained clinical benefit with effects lasting up to 6 months after a short-course of weekly injections. As a last step before surgery, the slow titration of sustained-release tramadol, a weak opioid, affords sustained analgesia with improved tolerability.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs; patented crystalline glucosamine sulphate; osteoarthritis

作者单位: 1.哈尔滨医科大学附属第一医院风湿免疫科,黑龙江 哈尔滨 150001; 2.南昌大学第二附属医院,江西 南昌 330006; 3.中山大学附属第三医院,广东 广州 510630; 4.卫生部北京医院,北京 100730; 5.上海复旦大学附属中山医院,上海 200032; 6.浙江大学医学院附属第一医院,浙江 杭州 310003; 7.北京大学第三医院,北京 100191; 8.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040; 9.中日友好医院,北京 100029; 10.天津市第一中心医院,天津 300192; 11.江苏省中医院,江苏 南京 210029; 12.青岛大学医学院附属医院,山东 青岛 266071; 13.东南大学附属中大医院,江苏 南京 210009; 14.新疆维吾尔自治区人民医院,新疆 乌鲁木齐 100142; 15.北京积水潭医院,北京 100035; 16.中国医科大学附属第一医院,辽宁 沈阳 110001; 17.首都医科大学附属北京朝阳医院,北京 100020; 18.北京大学第一医院,北京 100034; 19. University of Liège; 20. University of Southampton

通信作者: 郑毅, 电子信箱: zzyy90@sina.com

骨关节炎(OA)是关节炎中最常见的类型,在25省超过241 000名成人的一项调查中,中国有症状的OA患病率为5%~21%,平均患病率为9.1%<sup>[1]</sup>。北京老年男性的膝关节OA患病率与美国影像学和有症状的膝关节OA的患病率相似,而老年女性的患病率较高<sup>[1]</sup>。OA的常见累及部位包括腰椎、膝关节和颈椎,而中国人群中髌关节OA和手部OA的患病率远低于高加索人群<sup>[1]</sup>。OA是致残的一个重要原因,在2006年中国全部关节病中排名第九<sup>[2]</sup>。

对于膝关节OA,虽然中国的患病率较高,但膝关节置换术并未广泛应用<sup>[3-4]</sup>。2007年到北京大学人民医院就诊的OA门诊患者中,口服药物占处方的73%,而外用药、局部注射剂和其他占处方的27%<sup>[5]</sup>。口服药物中,非甾体抗炎药(NSAIDs)占处方的30%,软骨保护药17%,镇痛药4%,中药16%,此外还有其他药物<sup>[5]</sup>。

欧洲骨质疏松和骨关节炎临床和经济学协会(ESCEO)治疗规则建议通过对关节结构性保护和疼痛缓解,以控制OA疾病进程和改善生活质量<sup>[6]</sup>。在OA的早期药物治疗方案中,中华医学会风湿病学分会(CRA)指南2003<sup>[7]</sup>和2010<sup>[8]</sup>建议采用缓解疾病的骨关节炎药物(DMOADs)和软骨保护药,以及控制症状的药物:对乙酰氨基酚(扑热息痛)、外用和口服NSAIDs以及阿片类药物。

尽管已经有多份国家和国际OA治疗规则,而且它们分析了每项干预措施背后的证据水平,但很少有建议列出这些干预措施的优先选择顺序<sup>[9-12]</sup>。2014年,ESCEO发布了膝关节OA治疗规则,就各项干预措施的优先顺序提出了实践指导,以帮助医生采取合理治疗步骤<sup>[6]</sup>。

2015年11月7日,国际ESCEO工作组的成员(Cooper和Reginster)与中国风湿科医生在美国旧金山举行了一次研讨会,目的是研讨ESCEO膝关节OA治疗规则,评估上述规则在中国的适用性。中国共识小组全体同意ESCEO治疗规则适用于中国膝关节OA,并且支持向全中国的风湿科医生和骨科医生建议上述治疗规则。此篇论文中总结了中国共识小组支持的治疗规则的具体内容。

## 1 非药物治疗

ESCEO和CRA指南都同意膝关节OA治疗的基础应包含一套关于非药物治疗的核心信息,其中包括教育、物理疗法、运动和生活方式指导以及减重

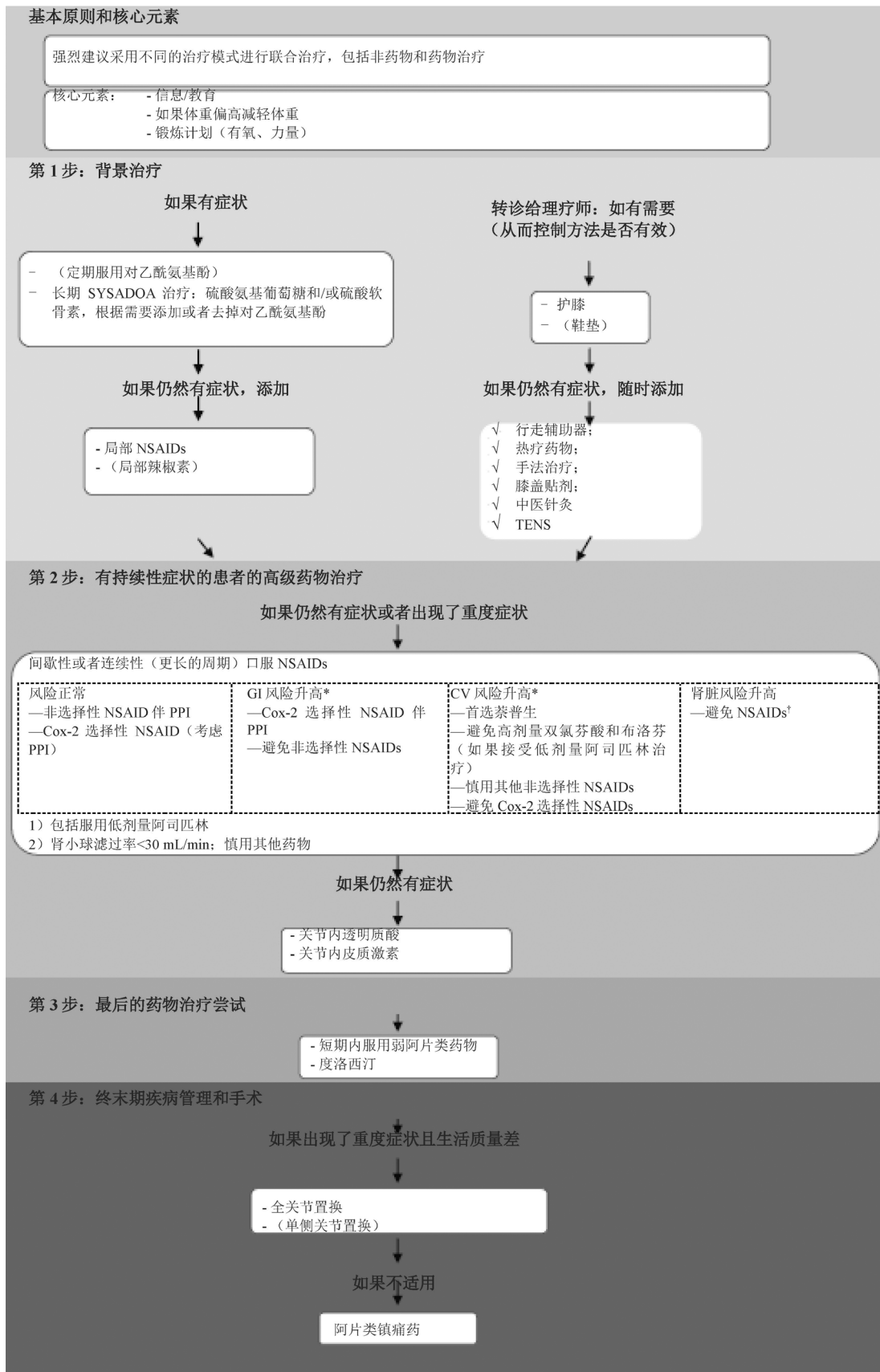
项目(如适用)。理疗师可评估治疗方法的有效性以及是否应采取进一步干预措施,例如行走辅助器、手法治疗或中医针灸。CRA指南中更加详细地解释了非药物干预措施,建议联合应用多种治疗方式,同时合并非药物和药物治疗,参见图1中的概述,下面将进一步讨论(图1)。

1.1 药物治疗 采用非药物治疗后,如果患者仍然有症状,应开始并行使用药物治疗。如果临床应答不满意,应尽快将患者按治疗规则逐步推进。

1.1.1 扑热息痛 扑热息痛是被广泛使用的一线紧急镇痛药,尽管扑热息痛对症状的效果很小,缓解疼痛只有很小的效应量(ES)0.14(95% CI 0.05~0.22),并且对膝关节OA患者的僵直和躯体功能无显著效果<sup>[13]</sup>。持续使用扑热息痛的原因很大程度上是由于扑热息痛的安全性及低费用;但是,近期对扑热息痛的安全性产生了顾虑,尤其是采用较高日剂量(>3 g/d)的情况下,其中包括消化道穿孔、溃疡或出血(PUB)导致的较高住院风险(危害比[HR]1.20;95% CI 1.03~1.40)<sup>[14]</sup>,以及较高的重度肝损伤风险<sup>[15]</sup>。还有证据表明女性长期服用扑热息痛后可发生肾功能损伤(OR 2.04 95% CI 1.28~3.24)和肾小球滤过率(GFR)下降>30 mL/min<sup>[16]</sup>。如果扑热息痛无效或效果不充分,医生应考虑停药,换其他治疗方案,或者添加其他治疗方法。

1.1.2 慢效骨关节炎治疗药物(SYSADOA) ESCEO规则建议,并且本共识小组也支持的膝关节OA治疗的第1步,是长期服用对症的SYSADOA进行背景治疗,并根据需要添加扑热息痛作为短期急救镇痛药(图1)<sup>[9]</sup>。SYSADOAs中,证据最强的是硫酸氨基葡萄糖(GS)和硫酸软骨素4&6(CS)产生的效果。尽管报告指出CS对疼痛的ES存在差异<sup>[11]</sup>,但长期而言,CS可对轻中度OA患者的关节结构变化产生一些益处<sup>[13]</sup>。通常将氨基葡萄糖和CS联合用作膳食补充剂;但是只有有限的证据提示联合应用可产生更多益处<sup>[14-17]</sup>。有人提出其他SYSADOAs,包括双醋瑞因、鳄梨-大豆皂化物(ASU)或植物提取物,可作为OA潜在治疗方法,尽管关于临床前和临床有效性的证据有限<sup>[18-20]</sup>。

目前有多种氨基葡萄糖制剂(包括硫酸盐GS和盐酸盐GH),包括处方药、非处方药(OTC)和膳食补充剂。但是,经过深入研究对比证据之后可以明显看出,只有处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖(pCGS)制剂(Rottapharm/Meda)<sup>[21]</sup>在OA治疗中被证实有



注：1)包括使用低剂量阿司匹林；2)肾小球滤过率<30 mL/min。其他情况谨慎用药；COX-2：环氧合酶-2；CS：硫酸软骨素；CV：心血管；GI：胃肠道；IA：关节内；NSAID：非甾体抗炎药；pCGS：处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖；PPI：质子泵抑制剂；SYSADOA：对症的缓慢起效骨关节炎治疗药物；OA：骨关节炎；ESCEO规则(Bruyere 2014)是一篇开放性论文，可依照创作共享协议v3.0在任何介质上，以任何格式复制和重新发布其中内容

图 1 ESCEO 膝骨关节炎治疗规则<sup>[6]</sup>

效<sup>[22-24]</sup>。只有 pCGS 制剂在临床试验中一致表明对 OA 症状(包括疼痛和功能)有效,并且证明可预防关节结构变化,此外没有任何其他氨基葡萄糖制剂被证明有效<sup>[22-26]</sup>。实践中应用的氨基葡萄糖制剂对于 OA 治疗达到的临床疗效非常关键,因此本文和附上的关于区别氨基葡萄糖的论文中将进一步讨论氨基葡萄糖制剂。

1.1.3 硫酸氨基葡萄糖 共识小组建议应区别处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖(pCGS)与其他氨基葡萄糖制剂,以作为中长期膝关节 OA 症状控制的 SYSADOA 一线用药(图 1)。药理实验证实:pCGS 只有在每日 1 次剂量(1500 mg/d),生物利用度最高,其药理作用与膝关节 OA 试验和现实观察到的临床疗效相当。

药代动力学研究表明,pCGS 每日 1 次 1500 mg 给药可使健康志愿者稳态血药浓度达到  $9 \mu\text{M}$ <sup>[28]</sup>,而 GH 给药(500 mg,每日 3 次)得到的稳态峰值仅为  $1.2 \mu\text{M}$ <sup>[29]</sup>。重要的是,在 OA 患者中,已测得 pCGS(1500 mg)每日 1 次给药后血浆中氨基葡萄糖浓度为  $7.17 \mu\text{M}$ (范围  $3.35\sim 22.7 \mu\text{M}$ ),滑液中为  $4.34 \mu\text{M}$ (范围  $3.22\sim 18.1 \mu\text{M}$ )(1500 mg)<sup>[28,30]</sup>。机制研究结果表明:pCGS 可以通过氨基葡萄糖诱导白介素-1(IL-1)对炎症和关节退化产生逆转作用,作为 OA 症状缓解和结构改善药物。具体而言,pCGS 在最佳血浆浓度  $10 \mu\text{M}$  下可抑制 IL-1 诱导、参与骨关节炎和组织破坏的病理生理学基因表达<sup>[31]</sup>。

对所有氨基葡萄糖制剂(包含 4963 例 OA 患者)的 25 项 RCTs 所做的一篇 Cochrane 综述得出结论认为“只有 Rottapharm/Meda 公司的氨基葡萄糖在疼痛和功能障碍的治疗中优于安慰剂”<sup>[22]</sup>。如果仅限于充分设盲的研究,则荟萃分析未能表明氨基葡萄糖对疼痛产生任何益处(标准化平均差(SMD)-0.16;95% CI -0.36~0.04)(图 2A)。对采用氨基葡萄糖非结晶型(非 Rottapharm/Meda)制剂的 RCTs 进行分析未能显示对疼痛产生优于安慰剂的益处(SMD -0.05;95% CI -0.15~0.05)(图 2B)。发现只有采用 pCGS(Rottapharm/Meda)的 RCTs 中对疼痛(SMD -1.11;95% CI -1.66~0.57)和功能(Lesquesne 指数 SMD -0.47;95% CI -0.82~0.12)产生的效果优于安慰剂,但试验之间存在较大的差异性( $I^2=92\%$ )(图 2C)<sup>[22]</sup>。

为了克服差异性方面的问题,我们可以只分析关于 pCGS 的 3 项关键性试验<sup>[25-26,32]</sup>,独立评估结

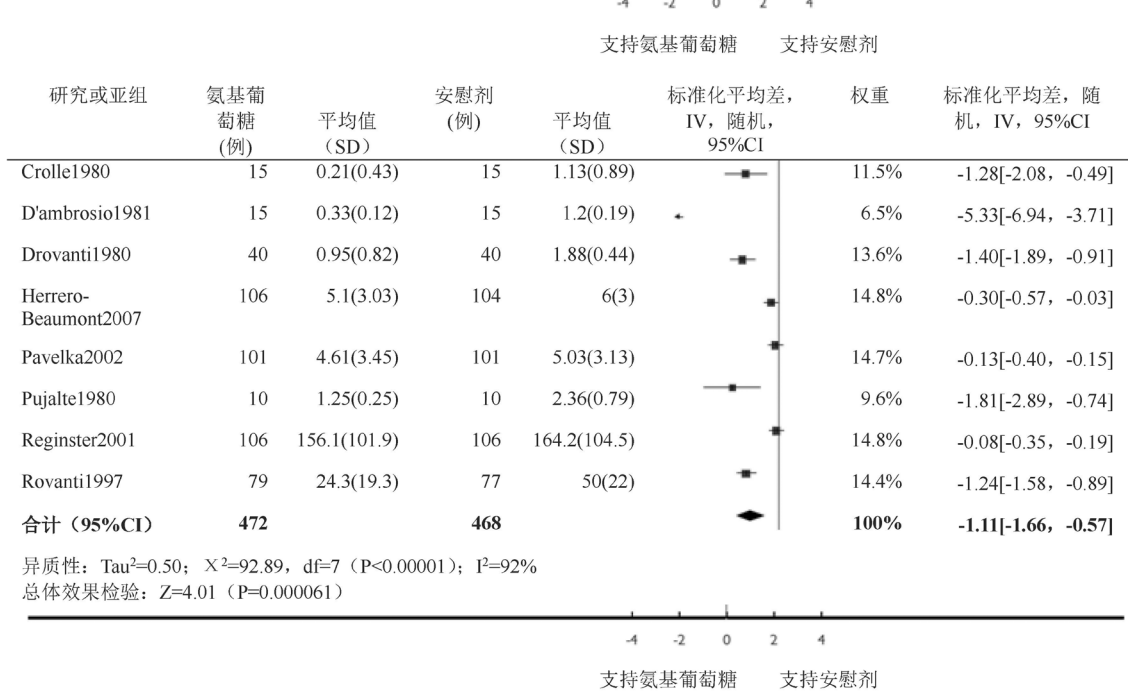
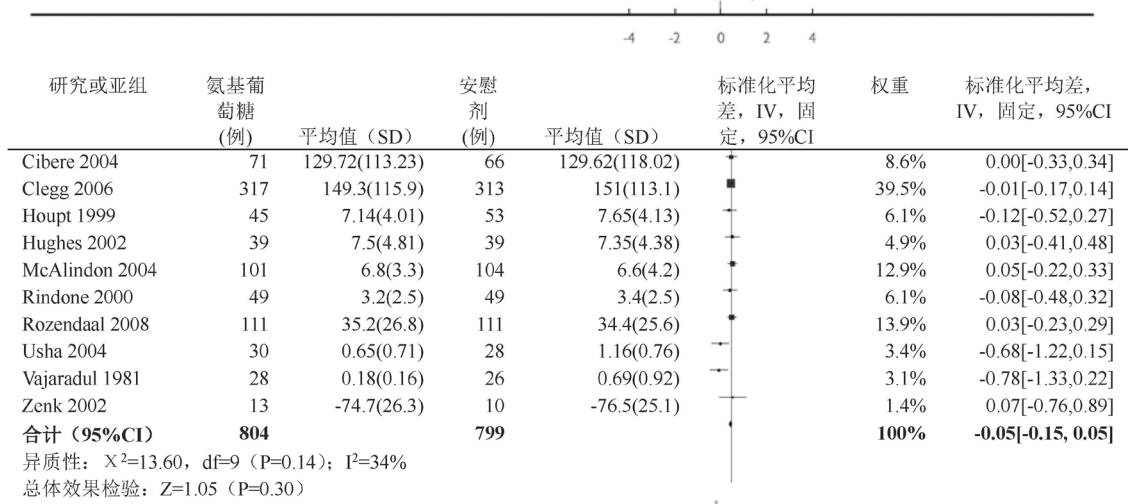
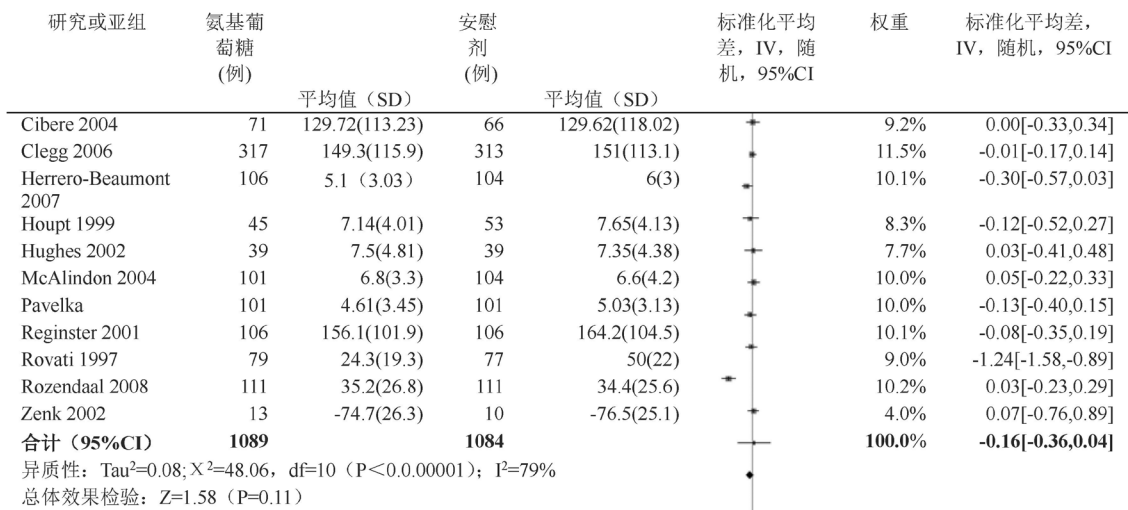
果表明这些试验具有高质量(Jadad 评分 5)和“低偏倚风险”<sup>[23-24]</sup>,因此属于 Cochrane 综述中充分设盲的研究<sup>[22]</sup>。这些研究评估了 6 个月至长达 3 年的时间里<sup>[25-26,32]</sup>,pCGS 对 OA 症状的缓解和功能的改善。在独立荟萃分析中,计算出 pCGS 对疼痛的总体 ES 为 0.27(95% CI 0.12 至 0.43),不存在差异性<sup>[23-24]</sup>。

尽管 ES 数据显示 pCGS 疗效中等,但一项直接对比实验证实其效果超过扑热息痛(ES 0.14)<sup>[32]</sup>,与非甾体抗炎药(NSAIDs)的 ES 类似(ES 0.32;95% CI 0.24~0.39)。此外,pCGS 可对功能产生显著效果,WOMAC 指数为 0.33(95% CI 0.17~0.48),Lesquesne 指数为 0.38(0.18~0.57)<sup>[23]</sup>。

长期研究表明,在 3 年治疗期间<sup>[25-26]</sup>,与安慰剂相比,使用 pCGS 后关节间隙狭窄(JSN)显著减轻。2~3 年的影像学 JSN(>0.5 mm)被视为全关节置换术(TJR)可靠替代指标<sup>[35]</sup>,两项 pCGS 关键性 3 年试验中,有重度 JSN(>0.5 mm)的患者比例均显著降低:降低一半(15% 对安慰剂 30%; $P=0.013$ )<sup>[25]</sup>至 2/3(5% 对安慰剂 14%; $P=0.05$ )<sup>[28]</sup>。3 年治疗期间,使用安慰剂的情况下 JSW 进行性减小,而使用 pCGS 的情况下未观察到上述现象(图 3)。此外,接受 pCGS 治疗至少 12 个月可以显著延缓对 TJR 手术的需求( $P=0.026$ );5 年随访期间安慰剂组中接受 TJR 的患者人数是 pCGS 组的 2 倍(RR 0.43;95% CI 0.20~0.92)<sup>[36]</sup>。

对长期服用结晶型硫酸氨基葡萄糖所进行的药物经济学分析结果表明,长期服用结晶型硫酸氨基葡萄糖可以减少 36%~50%<sup>[36-37]</sup>的 NSAID 类药物的用量,其他卫生资源的利用也会相应减少,包括就诊次数和检查次数等<sup>[36]</sup>。采用增量成本效益比(ICER)的方式对一项为期 6 个月的治疗进行了成本效益比分析,结果表明,在治疗原发性膝关节 OA 患者方面,与扑热息痛和安慰剂相比,结晶型硫酸氨基葡萄糖是一种更符合成本效益的疗法<sup>[32,38]</sup>。因此,只有处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖(Rottapharm/Meda 制剂)是用于 OA 治疗的一线用药。

1.1.4 外用 NSAIDs 确定采用 SYSADOAs 药物治疗之后,如果患者仍然有症状,并且扑热息痛紧急镇痛药无法充分缓解症状,可在治疗方案中添加外用 NSAIDs。RCTs 和荟萃分析中确定了外用 NSAIDs 对膝关节 OA 的疗效<sup>[39-42]</sup>。外用 NSAIDs(例如依托芬那酯)与口服 NSAIDs 同样有效(图 4)<sup>[43]</sup>,但发生胃肠道(GI)AEs 的风险较低,尽管发生轻度皮肤反



注: 氨基葡萄糖对骨关节炎(OA)疼痛所产生效果的荟萃分析: A: 任何氨基葡萄糖制剂产生的效果; B: 只是非Rottapharm制剂产生的效果; C: 只是处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖(Rottapharm/Meda)制剂产生的效果

图2 Cochrane 综述结果<sup>[22]</sup>

应的风险增加<sup>[39,44]</sup>。计算出外用 NSAIDs 在缓解疼痛方面的汇总 ES 为 0.44(95% CI 0.27~0.62),但不同药物之间存在差异性 ( $I^2=69%$ )<sup>[40]</sup>。

共识小组建议与口服 NSAIDs 相比,应优先采用外用 NSAIDs,因为全身吸收较少,耐受性较好。可能应优先选择外用 NSAIDs 治疗方案,尤其是对于以下 OA 患者:  $\geq 75$  岁,有伴发疾病,或者发生 GI、心血管(CV)或肾脏副反应的风险较高的患者<sup>[45]</sup>。

皮肤的良好吸收和活性药物在目标组织内的蓄积是有助于外用 NSAIDs 发挥疗效的重要因素,同时血浆水平较低,可最大程度减少全身性 AEs,改善耐受性<sup>[46]</sup>。外用 NSAID 制剂的生物利用度存在差异,其中依托芬那酯的生物利用度最高,达 21%<sup>[42]</sup>,而且在发炎目标组织内蓄积后,其水平达到血浆浓度的 10 倍<sup>[43]</sup>。

## 1.2 高级药物治疗

### 1.2.1 口服 NSAIDs

如果第 1 步的疗效不充分或患者已经出现中重度疼痛,高级药物治疗可能对患者产生益处,其中包括口服 NSAIDs。口服 NSAIDs 可在缓解疼痛方面产生中等效果,ES 为 0.29(95% CI 0.22~0.35),高于扑热息痛(ES 0.14)<sup>[33]</sup>,并且已经证实可对更严重的 OA 患者产生更大疗效<sup>[47]</sup>。已证实环氧化酶-2(COX-2)选择性、部分选择性或非选择性 NSAIDs 可在控制疼痛方面产生相似疗效<sup>[39]</sup>。但是,各种药物在获益-风险平衡方面存在很大差异,其原因主要是 GI 和 CV。

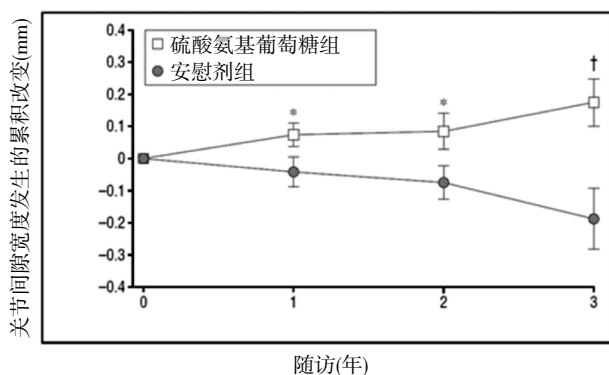
口服 NSAIDs 药物可使上消化道并发症(UGIC)的发生风险提高 3~5 倍<sup>[48-49]</sup>。使用吡罗昔酮后较高的 UGIC 风险可降低,后者是一种前体药物,对胃黏

膜内 COX-1 酶的活性较低,因此可使 GI AEs 减少大约 1/3<sup>[50]</sup>。将阿西美辛用于治疗膝关节 OA 时可产生与塞来昔布相似的疗效(图 5),并且 AEs 发生率较低<sup>[51]</sup>。与其他 NSAIDs 相比<sup>[52]</sup>,塞来昔布和布洛芬发生 UGIC 的风险相对较低,而萘丁美酮伴发的 GI AEs 是其他 NSAIDs 的 1/10<sup>[53-54]</sup>。

共识小组建议评估患者的风险因素,并且在做出治疗决策之前确定治疗的风险/获益比。已经确定有多项患者因素可以增加 UGIC 的发生风险,包括高龄、GI 溃疡病史以及合用皮质类固醇、阿司匹林或抗凝剂<sup>[55-56]</sup>。对于 GI 风险较低(正常)的患者,共识小组建议基于临床医生的判断考虑在处方中开出非选择性 NSAID(合并或不合并质子泵抑制剂(PPI))或 COX-2 选择性 NSAID(图 1)<sup>[6]</sup>。对于 GI 风险较高的患者(包括接受低剂量阿司匹林的患者),应避免使用非选择性 NSAIDs,在处方中同时开出 COX-2 选择性 NSAIDs 与 PPI<sup>[57]</sup>。

所有口服 NSAIDs 都可增加严重 CV 事件的发生风险<sup>[58]</sup>,CV 风险较高的患者应避免使用。萘普生属于例外,CV 风险较高的患者如果需要 NSAID<sup>[58,59]</sup>,可以选择萘普生。肾脏风险较高的患者(例如:罹患慢性肾病、估计肾小球滤过率低于 30 mL/min 的患者)应避免使用口服 NSAIDs<sup>[6]</sup>。

共识小组建议所有 NSAIDs 都应采用控制症状所需的最低有效剂量和最短持续时间,在较长周期中断或连续用药<sup>[1]</sup>。如果一种 NSAID 无法充分控制症状,不建议将 NSAIDs 联合用药,因为没有证据表明可获得更多益处,而 AEs 风险会增加,治疗费用也会增加。尽管转换 NSAIDs 可能产生一些益处,但共识小组不建议在考虑其他治疗方案之前连续接



注:氨基葡萄糖和安慰剂组中的可评价患者人数如下:第0年时101,第1年时84和83,第2年时57和68,第3年时55和65;误差棒表示SEM; \* $P \leq 0.05$ ; † $P < 0.01$  安慰剂

图 3 3年期间接受处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖制剂对接受安慰剂的患者关节间隙宽度的累积改变

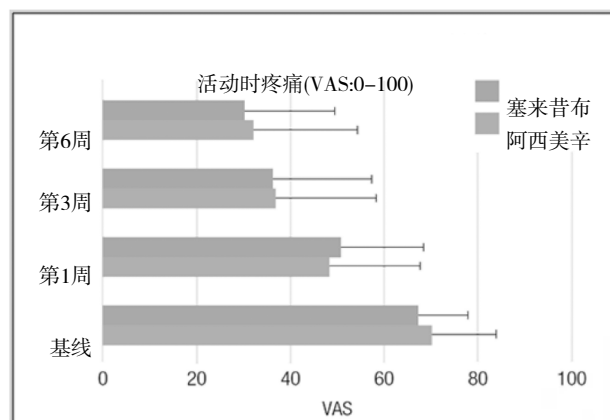


图 4 3周期间依托芬那酯乳膏或双氯芬酸胶囊对膝骨关节炎患者自发性疼痛的效果<sup>[43]</sup>

受多种 NSAIDs 治疗。如果患者不适用 NSAIDs, 或者采用 NSAIDs 治疗后仍有症状, 则可以考虑关节内治疗 (图 1)<sup>[1]</sup>。

1.2.2 透明质酸 采用关节内注射 (IA) 透明质酸 (HA) 的方式补充黏弹性是膝关节 OA 的一种有效治疗方法, 可对疼痛、功能和患者总体评估产生有益影响<sup>[60]</sup>。此外, IA HA 可能将需要全膝关节置换术 (TKR) 的时间延缓大约 2 年<sup>[61-63]</sup>。与口服安慰剂相比, HA 的 ES 为 0.63<sup>[64]</sup>。IA 给药方法本身可产生显著 ES(0.29); 尽管如此, 3 个月时 IA HA 仍然对疼痛产生统计学显著性 ES 0.34(95%CI 0.26~0.42)<sup>[64]</sup>。截至 12 周, IA HA 对疼痛的 ES 与 NSAIDs 不存在显著差异<sup>[65]</sup>, 但是 IA HA 具有更好的安全性特征, 注射部位疼痛是最常见的 AE。因此, 用于治疗膝关节 OA 时, IA HA 可能是 NSAIDs 的一种很好的替代方案, 尤其是对于高龄患者和 NSAID 诱发 AE 风险较高的患者而言。

HA 不是一种快速起效的药物, 但与安慰剂相比 ( $P < 0.001$ ), 对膝关节疼痛 (SMD 0.38) 和膝关节功能 (SMD 0.32) 产生的显著疗效可从 4 周持续至 26 周<sup>[66-67]</sup>。与皮质类固醇注射相比, IA 皮质类固醇可在短期至 4 周时间内产生更大的疼痛缓解作用, 而注射 8 周之后, IA HA 可产生更大的, 持续时间更长的疗效<sup>[68]</sup>。

大量直接对比的试验研究发现在对症治疗方面, 各种分子质量的 (MWs) HA 制剂之间的疗效显现出一定的差异性<sup>[69-73]</sup>。在一项为期 6 个月的对比试验中发现, 中等 MW HA 与较低 MW HA 在缓解疼痛方面产生了统计学差异 ( $P = 0.021$ )<sup>[74]</sup>。较高 MW

HA 引起局部不良反应 (RR 1.91; 95% CI 1.04~3.49;  $I^2 = 28%$ ) 和疾病突发 (RR 2.04; 95% CI 1.18~3.53;  $I^2 = 0%$ ) 的可能性是中等或较低 MW HA 的 2 倍<sup>[75]</sup>。

尽管外源性 HA 的确切作用机制不明, 但目前提出的作用机制分为两个阶段, 机械阶段和药理阶段<sup>[68, 76]</sup>。注射高浓度 HA 可产生黏弹性作用<sup>[77-78]</sup>, 可诱导内源性 HA 和细胞外基质组成部分<sup>[79]</sup>的生物合成, 其合成受到细胞外环境 HA 浓度和 MW 的影响<sup>[79-80]</sup>。与滑膜成纤维细胞受体结合中的 MW HA 可对 HA 的生物合成产生最佳刺激作用, 高 MW HA 的空间体积可能限制上述结合, 而低 MW HA 的结合作用较弱<sup>[79]</sup>。

尽管需要进一步研究最有可能从 IA HA 获益的 OA 患者类型, 但共识小组建议将 IA HA 用于患有轻至中度疾病的膝关节 OA 患者, 以及不适合 TKR 手术或希望延缓手术时间的更加严重的患者。IA HA 只有在急性炎症突发缓和之后才能用于膝关节 OA。对于这些患者, 可以一线使用 IA 皮质类固醇来治疗膝关节积液。

1.3 最后药物治疗 对于出现重度症状的患者, 最后的药物治疗方案是接受短期的弱阿片类药物, 例如曲马多。抗抑郁药 (例如度洛西汀) 曾被用于控制慢性疼痛症状, 因为它们作用于中枢, 调整疼痛神经递质 (血清素和去甲肾上腺素), 而且有少量证据表明其可对 OA 产生效果, 但 AEs 发生率较高<sup>[81-82]</sup>。不能连用曲马多和度洛西汀, 因为对中枢疼痛神经递质产生的作用机制有重合。

1.3.1 曲马多 曲马多是一种作用于中枢的合成阿片类药物激动剂, 通过弱阿片类药物和非阿片类药物机制发挥作用<sup>[83]</sup>。因此, 曲马多很少引起常规阿片类药物经常伴发的 AEs。使用曲马多后最常报道的 AEs 为恶心和头痛, 可能导致停药和疼痛治疗效果欠佳。对于有重度症状的 OA 患者, 可以考虑短期使用曲马多, 有确凿证据表明处方合理的情况下曲马多可发挥疗效<sup>[84-85]</sup>。已经证实通过曲马多短期用药来治疗膝关节 OA 可以减轻疼痛, 减轻僵直以及改善功能和总体健康, 患者对治疗所做的总体评估中, 与安慰剂相比产生显著结果<sup>[86-87]</sup>。

优先选用曲马多缓释 (SR) 制剂, 因为伴发的副反应比较少<sup>[88]</sup>。曲马多的多单位微粒 SR 胶囊制剂 (Meda) 可产生持续时间较长的曲马多有效血浆浓度, 而且吸收速率和程度的变异性都较低<sup>[89]</sup>, 因此避免了使用速释制剂后观察到的, 伴发 AEs 的较高

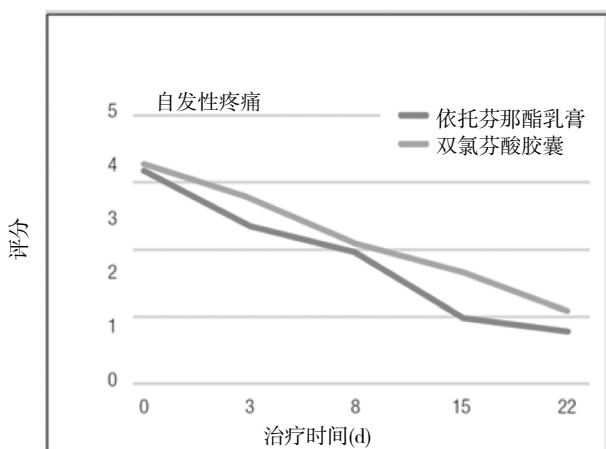


图 5 采用直观类比量表 (VAS), 6 周期间阿西美辛或塞来昔布对膝骨关节炎患者之前 24 h 内活动时疼痛的效果

血浆峰浓度<sup>[88-89]</sup>。此外,建议在7 d期间将曲马多SR从50 mg缓慢上调至100 mg 每日2次,以改善耐受性,尽可能减少AEs导致的停药<sup>[90]</sup>。

1.4 终末期疾病管理和手术 关于终末期膝关节OA手术的全面审查和建议不是该共同声明的内容范围。前面所有治疗方式均失败并且生活质量显著下降的情况下,全关节置换术(TJR)是一种符合成本效益的治疗方法<sup>[91]</sup>。认真选择合适的患者进行治疗的情况下,TJR可以非常有效地缓解膝关节OA的重度症状,并且具有较高的获益风险比<sup>[12]</sup>。当疾病局限于单一膝关节腔室的情况下,单室膝关节置换可能有效<sup>[92]</sup>。对于有重度症状的患者而言,如果患者不适用手术治疗,那么最后的药物治疗方案是常规口服或者经皮阿片类药物,尽管这些药物的AEs发生风险大幅度升高,而疗效只有轻微至中度,即风险大于疗效<sup>[93]</sup>。

## 2 讨论

国际ESCEO工作组对证据基础所做的评估首次为膝关节OA的实际治疗提供了逐步、多方式的治疗规则(图1)<sup>[6]</sup>。作为中国风湿科医生,我们对ESCEO规则进行了系统研究,认为其与我们在中国采用的治疗方法大体相似。因此,如本文中所述,我们认可ESCEO规则中提出的治疗原则,适用于中国膝关节OA的逐步、多方式治疗并达成共识。临床实践中,治疗应基于患者的个体化评估、考虑患者的需求和偏好或者根据医生对相关证据的主观判断来决定。未来可通过确定患者特征提供更加个体化的医疗保健,针对OA提供更加具有靶向性的治疗。目前,中国共识小组支持采用针对膝关节OA的上述逐步药物治疗方法。

第1步中,在非药物背景疗法的基础上,建议采取SYSADOAs治疗(只建议采用处方药结晶型硫酸氨基葡萄糖制剂或处方药CS),并且将扑热息痛作为合并的紧急镇痛药,用于短期治疗。必须指出的是,尽管有多种氨基葡萄糖制剂,但不同制剂产生的效果不同。只有结晶型硫酸氨基葡萄糖(Rottapharm/Meda)制剂的对症疗效得到证实,对于疼痛的ES超过扑热息痛,与口服NSAIDs相似,而其他氨基葡萄糖制剂的ES被一致证明为零。因此,我们只建议将结晶型硫酸氨基葡萄糖制剂(Rottapharm/Meda)用于膝关节OA。还可合并外用NSAIDs以增强镇痛效果,因为它们的对症疗效与口服NSAIDs相似,并

且具有更好的全身安全性。为了达到有效治疗,外用NSAIDs必须具有较高吸收率和生物利用度。建议使用依托芬那酯,因为其在外用NSAIDs中具有较高吸收率和较高的生物利用度,并且有证据表明药物在滑膜组织内蓄积。

口服NSAIDs在第2步持续症状的高级药物治疗中维持核心作用。作为一个类别,不同NSAIDs之间存在差异性,不同口服NSAIDs之间在GI和CV事件的AE风险方面也存在很大差异。口服NSAIDs中,建议使用阿西美辛和蔡丁美酮,因为它们的疗效相当,且引起AEs的倾向较低。患者分层和谨慎选择适当药物有助于尽可能降低风险,同时维持治疗的临床益处。关节内注射是逐步治疗规则的下一阶段,适用于之前治疗未能对症状产生充分益处的患者。IA HA可与IA皮质类固醇不同,它们所产生益处的持续时间不同,前者经过较短的每周1次注射疗程后,疗效可持续长达6个月。

第3步是手术之前的最后一次药物治疗尝试,包括短期使用弱阿片类药物,例如曲马多。采用微粒技术的SR制剂和曲马多的剂量调整,有助于限制阿片类药物常伴发的副反应,并且尽可能减少停药,与此同时提供持续疗效。总体而言,此份指南就如何为膝关节OA患者制定治疗流程提出了循证且切实可行的建议,可在中国临床实践中执行。

## 参考文献

- [1] Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al. Rheumatic diseases in China[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1):R17.
- [2] 第二次全国残疾人抽样调查领导小组. 2006年第二次全国残疾人抽样调查主要数据公报[R]. 中国康复理论与实践, 2006, 12.
- [3] Zhang Y, Xu L, Nevitt MC, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chinese population in Beijing and whites in the United States: the Beijing Osteoarthritis Study[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9):2065-2071.
- [4] Felson DT. Comparing the prevalence of rheumatic diseases in China with the rest of the world[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1):106.
- [5] Yang Y, Li ZC, Lin JH, et al. Clinical significance of arthritis treatment guidelines revealed by outpatients prescriptions[J]. *J Peking Uni (Health Sciences)*, 2013, 45(2):255-259.
- [6] Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(3):253-263.
- [7] 栗占国. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(11): 702-704.



- [8] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6):416-419.
- [9] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(12):1145-1155.
- [10] Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthr Care Res*, 2012, 64(4):465-474.
- [11] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3):363-388.
- [12] National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations[M]. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence, February 2014. Report No. CG177.
- [13] Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthr Rheum*, 2009, 60(2):524-533.
- [14] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8):795-808.
- [15] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 75(1):37-44.
- [16] Franssen M, Agalotiis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(5):851-858.
- [17] Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(3):547-556.
- [18] Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2010, 2(2):95-104.
- [19] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(11):2539-2547.
- [20] Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect[J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(1):81-91.
- [21] Wan MD, Volpi G. Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5, 847,107. 1998.
- [22] Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2):CD002946.
- [23] Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest[J]. *Arthr Rheum*, 2007, 56(7):2105-2510.
- [24] Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, 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]. *Arthr Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(12):1844-1855.
- [25] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9252):251-256.
- [26] Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(18):2113-2123.
- [27] Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009, 2(4):359-371.
- [28] Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(12):1041-1049.
- [29] Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(3):297-302.
- [30] Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(7):764-772.
- [31] Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate[J]. *Int J Rheumatol*, 2011, 2011:939265.
- [32] 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 Rheum*, 2007, 56(2):555-567.
- [33] Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(4):476-499.
- [34] Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials[J]. *BMJ*, 2004, 329(7478):1317.
- [35] Cooper C, Adachi JD, Bardin T, et al. How to define responders in osteoarthritis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(6):719-729.
- [36] Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(2):254-260.

- [37] Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015(Supplement):In press.
- [38] Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol[J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(6):756-762.
- [39] Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review[EB/OL]. October 2011. Rockville MD: Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf> Accessed 01 June 2015.
- [40] Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2004, 329(7461):324.
- [41] Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10):2002-2012.
- [42] Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis[J]. *Pain*, 2009, 143(3):238-245.
- [43] Pelster B. Osteoarthritis of the knee: percutaneous vs. oral treatment[M]. In: Pelster B, editor. *Topics in Arthritis and Rheumatism*. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995: 9-12.
- [44] Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study[J]. *BMJ*, 2008, 336(7636):138-142.
- [45] Rechziegler H. Perkutane Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika[J]. *Therapiewoche*, 1986, 36:4674-83.
- [46] Walde HJ. Konzentration von Etofenamat in intra- und periartikulären Geweben nach perkutaner Applikation beim Menschen. Topische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. 4. Int. Etofenamat-Symposium vom 18.-21.6.1987 in Stresa, Italien: pmi-Verlag Frankfurt/Main, Der neue Weg, 1987: S91-4.
- [47] Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(8):931-939.
- [48] Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs[J]. *Int J Clin Pract Suppl*, 2003(135):43-49.
- [49] Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents[J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(2):98-101.
- [50] Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acetaminophen for the management of osteoarthritis[J]. *Int J Clin Pharm Res*, 2002, 12(1):1-6.
- [51] Leeb BF, Bucsi L, Keszthelyi B. Behandlung der gonarthrose. Wirksamkeit und verträglichkeit von retardiertem acetaminophen im vergleich zu celecoxib[J]. *Orthopäde*, 2004, 33:1032-1041.
- [52] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project)[J]. *Drug Saf*, 2012, 35(12):1127-1146.
- [53] Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events[J]. *Am J Med*, 1999, 107(6A):78S-88S.
- [54] Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials[J]. *Inflammopharmacology*, 1995, 3:351-61.
- [55] Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*[J]. *Am J Ther*, 2000, 7(2):115-121.
- [56] Hunt RH, Barkun AN, Baron D, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents[J]. *Can J Gastroenterol*, 2002, 16(4):231-240.
- [57] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9573):1621-1626.
- [58] Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2013, 382(9894):769-779.
- [59] Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2012, 126(16):1955-1963.
- [60] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2):CD005321.
- [61] Abbott T, Altman RD, Dimeff R, et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery[J]? *Arthritis Rheum*, 2013, 65(Suppl. 1):S910-911.
- [62] Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis[J]. *J Manag Care Pharm*. 2007, 13(2):113-121.
- [63] Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, et al. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis[J]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 2013, 57(1):6-14.
- [64] Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(1):46-54.
- [65] Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(5):593-599.
- [66] Miller LE, Block JE. US-Approved Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections are Safe and Effective in Patients with Knee Osteoarthritis:

- Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Saline-Controlled Trials[J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*, 2013, 6(1):57-63.
- [67] Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis-meta-analysis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6):611-619.
- [68] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(12):1704-1711.
- [69] Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2002, 41(11):1240-1248.
- [70] Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(2):154-162.
- [71] Juni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(11):3610-3619.
- [72] Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(R) vs hylan G-F20 [Synvisc(R)]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(11):1294-300.
- [73] Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial[J]. *Clin Exp Rheumatol*. 2011, 29(3):527-535.
- [74] Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9):1454-1460.
- [75] Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 57(8):1410-1418.
- [76] Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, et al. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(5):946-950.
- [77] Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent[J]? *Semin Arthritis Rheum*, 2002, 32(1):10-37.
- [78] Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative[J]. *Exp Brain Res*, 1997, 116(1):3-9.
- [79] Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment[J]. *Rheumatol Int*, 1987, 7(3):113-122.
- [80] Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it[J]? *J Rheumatol*, 1994, 21(2):297-301.
- [81] Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(2):352-358.
- [82] Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, et al. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(5):691-694.
- [83] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(13):879-923.
- [84] Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(1):239-251.
- [85] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(7):1391-401.
- [86] Cepeda MS, Camargo E, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(3):CD005522.
- [87] Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis[J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(7):1358-1363.
- [88] Raber M, Schulz HU, Schurer M, et al. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd communication: investigation of relative bioavailability under steady state conditions[J]. *Arzneimittelforschung*, 1999, 49(7):594-598.
- [89] Cnota PJ, Nowak H, Tagarro I, et al. Tramadol SR Formulations : Pharmacokinetic Comparison of a Multiple-Units Dose (Capsule) versus a Single-Unit Dose (Tablet)[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(7):435-443.
- [90] Tagarro I, Herrera J, Barutell C, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability : assessment in the clinical setting[J]. *Clin Drug Investig*, 2005, 25(1):23-31.
- [91] Ethgen O, Bruyere O, Richey F, et al. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A(5):963-974.
- [92] Griffin T, Rowden N, Morgan D, et al. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study[J]. *ANZ J Surg*, 2007, 77(4):214-221.
- [93] da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 9:CD003115.