

## 治療骨關節炎方法：葡萄糖胺(glucosamine)及軟骨素硫酸鹽(chondroitin sulfate)

雖然美國醫學昌明，但有關於葡萄糖胺及硫酸鹽用於人類骨關節炎的研究可謂少之又少。反而此類研狗和馬身上已有不少文獻記載。最近，此等軟骨保護劑開始引起科學家研究用於人類關節炎之興趣。此興趣多數源於病人。軟骨保護劑被視為營養補充劑，不受美國食物及藥物管理局(FDA)所監管，亦非醫生廣為接受為一種另類藥物療法。相反，病人卻篤信此類產品之療效。根據路透社一項調查顯示，百分之 36 的被訪者曾經用營養補充劑，當中更有一半被訪者認為他們的疾病因此得到根治。病人對此類資訊之渴求及服用劑量之建議，促成今次報告，供骨科醫生作為參考。



如先前所述，骨關節炎病發時會令透明軟骨產生結構性及生化性轉化。水、骨底質及軟骨細胞錯綜複雜的關係形成一堅韌的保護面，但稍一耗損則難以修補。透明軟骨在生物力學上需要在組織上和水造成抗阻力。簡單來說，軟骨中骨膠原的親水性蛋白醣會和水造成抗阻力。黏多醣又或稱為 GAGs 形成親水性大分子又組成聚合體。聚合體含有大量軟骨素硫酸鹽及角蛋白硫酸鹽鏈。口

服葡萄糖胺及軟骨素硫酸鹽理論上可以為新陳代謝提供基質及為製造蛋白醣提供原料。

一般醫生未必完全清楚營養補充劑之術語及定義。一般治療退化性關節炎用的是非類固醇消炎藥(NSAIDs)，作用是減少或停止產生關節物質退化後之分解物。

軟骨保護泛指任何防止關節繼續退化及刺激軟骨生長。理論上，軟骨保護劑可以(1)增加軟骨細胞，例如骨膠原及 GAGs 的增生(2)令關節滑液增加產生透明質酸

(3)抑制引致退化酵素活動(4)令骨膜中和相連血管中的血栓、纖維及脂肪粒蠕動。暫時沒有藥物可同時產生以上四種功效。一般藥物都含有葡萄糖胺、軟骨素硫酸鹽、透明質酸及 diacerin。

### 葡萄糖胺及軟骨素硫酸鹽

葡萄糖胺是 GAGs 的胺基酸醣前體。理論上它的作用有(1)刺激軟骨細胞的骨膠原及蛋白醣的增生(2)刺激滑膜細胞(3)少量消炎作用。McNamara 等曾經做過一個關於這兩種物質於狗的血清反應的研究(測試口服劑在服用前和服用後 30 日的反應)。他們嘗試觀察細胞在這兩種物質下培育狗的軟骨細胞，再評估當中軟骨細胞新陳代謝情況。結果發現 10 隻測試狗隻當中有 8 隻的 GAGs 水平、軟骨細胞製造能力有上升現象，另外當中蛋白質分解有明顯減少現象( $p=0.06$ )。臨床上，葡萄糖胺可以通過靜脈注射、肌肉注射、關節注射及口服劑。口服硫酸鹽劑通過消化系統進入身體，當中有 70% 會被泌尿系統吸收及排泄。葡萄糖胺由蟹、龍蝦及蝦的殼製造。因不受美國食物及藥物理局(FDA)管制，所以並沒有建議用量。以下將會提及一些八十年代有關葡萄糖胺治療骨關節炎的研究。

軟骨素硫酸鹽是軟骨中最多的一種 GAGs，理論上有三種作用(1)抑制引致退化的酵素(2)增加 GAGs(3)防止滑液栓塞。動物測試證實它能夠減少老鼠滑液中的人類白血彈性硬蛋白酶及透明質酸酶，及增加人類滑液中的透明質酸。由於它與肝素(heparin)的粒子結構相類似，故此用於正在接受抗凝血藥的病人時要多加注意。

### 臨床研究

自二十世紀六十年代起，有超過 30 個關兩種物質於人類及動物上的研究。雖然

當中大多為小型研究，但亦有部份為設計良好的雙盲研究。大多數研究都顯示兩種物質可以紓緩骨關節炎徵狀，同時只有極少副作用。但我們必須留意利用任何新療法臨床評估，毋論有沒有實質作用，或多或少會有安慰劑(placebo)的療效。

Lopes Vaz 曾比較葡萄糖胺硫酸鹽(1.5g/d)和 ibuprofen(1200mg/d)在 32 位患關節炎病人身上療效作出報告。18 位病人服用葡萄糖胺，20 位病人則服用 ibuprofen。兩星期治療後，ibuprofen 顯示出較佳止痛功效。八星期後，葡萄糖胺顯示出較佳止痛功效。痛楚指標用 0-3 代表，亦加上醫生觀察作為病人痛楚程度準則。



另外有一項涉及 1208 位病人及 252 位醫生的臨床測試中，治療方案為每日使用 1.5 克葡萄糖胺硫酸鹽，結果發現百分之 94 病人於 6-8 星期治療後反映有「良好」或「足夠」的止痛效果。但當病人停止服用，症狀有回復跡象。是次

研究中由醫生判斷症狀嚴重程度，發現病人歡迎新療法，且副作用極少。另外有一涉及 80 位住院病人的雙盲研究中，40 位住院病人嘗試每日服用 1.5 克葡萄糖胺，另外 40 位則使用安慰劑。然後病人以 0-4 分數報告服用後的痛楚程度。40 位接受治療病人中，29 位(即 69%)病人報告有極佳效果；另一邊廂有 17 位病人使用安慰劑的病人也反映有相同效果。在實驗室報告中，病人的血球數量、非蛋白氮(blood urea nitrogen, BUN)/肌酸酐(creatinine)及葡萄糖都沒有異常情況出現。泰國有一項研究嘗試比較關節注射葡萄糖胺及生理鹽水作安慰劑的效果，並於治療後 5 星期作評估。葡萄糖胺組明顯表示在痛楚程度和膝蓋前屈活動幅度都有進步跡象。

最近有兩項研究比較口服軟骨素硫酸鹽和安慰劑的比較。其中一個比較每日攝入

0.8 克軟骨素硫酸鹽和安慰劑對照組之效果，並進行六個月跟進。治療效果利用主觀痛楚指標 visual analog scale(VAS)及步行時間作指標。39 位病人被編入治療組，46 位病人則被編入對照組。雖然治療一個月後兩組並沒有明顯分別，但於 3 個月及六個月後則發現兩者有明顯差距。另外有一項類似設計的研究中，發現毋論單一次或分開服用軟骨素硫酸鹽，治療效果並沒有顯著差距(是次攝取量為 1.2 克，共有 27 人接受測試，40 位病人一次性攝取，43 位分開攝取，44 位在對照組，治療期為 90 日)。另一個同時比較葡萄糖胺及軟骨素硫酸鹽的研究中(用藥為 Cosamine DS、Nutramax、Baltimore 及 MD)，Das 等將 93 位病人分為服用 1 克葡萄糖胺、0.8 克軟骨素硫酸鹽及使用安慰劑。52% 治療組病人顯示有改善跡象，而對照組中只有 28% 病人有相同反映( $p=0.004$ )。治療組和對照組中分別有 17% 和 19% 病人出現異常狀況。

《今日關節炎》期刊(Arthritis Today)曾經報導口服補充劑會引起骨骼結構性轉變，標題為《膝關節炎病人服用軟骨素硫酸鹽一年 關節空間擴大》。文中提及 Uebelhart 等及 Verbruggen 等的研究成果。Uebelhart 等比較 0.8 克硫酸鹽軟骨素治療和對照組的效果，並作一年跟進。當中有小部份病人在治療前後作電子放射診斷。當中對照組有 12 位病人顯示膝關節空間縮小 0.05 厘米，相反治療組的 X 光片則顯示 6 個月治療後，關節空間並沒有收窄。但是文章作者認為研究人員有偏幫之嫌。而 Verbruggen 等則指服用軟骨素硫酸鹽可令手指近端及遠端指間關節空間放大，但文章作者懷疑結果之可信性。醫生理解此類研究時特別小心，注意治療並沒有實質科學證據支持它可以令骨骼有結構性轉變。

#### 適應症及副作用

口服補充劑並不適合類風濕關節炎及有結晶產生的關節病(例如尿酸關節炎，即痛風)。另外孕婦及孩童亦不適合服用此類補充劑。若用此治療糖尿病病人，醫

生須加緊留意病人血糖水平。如先前所述，由於軟骨素硫酸鹽和肝素(heparin)的分子結構相類似，病人如正在接受抗凝血素治療則未必適合以此作治療。用量方面一般以病人體重作為指標。Theodosakis 建議低於 120 磅的病人需攝取 1000 毫克葡萄糖胺及 800 毫克軟骨素硫酸鹽。120-200 磅病人則攝取 1500 毫克之葡萄糖胺及 1200 毫克軟骨素硫酸鹽。200 磅以上病人則需服用 2000 毫克葡萄糖胺及 1600 毫克軟骨素硫酸鹽。

兩種物質對人類有極少副作用。如先前所述，病人的血球數目、非蛋白氮(blood urea nitrogen, BUN)/肌酸酐(creatinine)及葡萄糖；而凝血酵素原時間(prothrombin time, PT)或部份凝血素時間(partial thromboplastin time)都沒有異常情況出現。動物研究方面，McNamara 等發現當狗接受治療後的血球溶積 (hematocrit, HCT)、白血球、血小板集合量都有減少跡象，而流血時間、凝血酵素原時間(prothrombin time, PT)或部份凝血素時間(partial thromboplastin time, PTT)就沒有明顯改變。Tapadinhas 等發現，在 1208 位接受葡萄糖胺治療(每日攝取 1.5 克)的病人中，只有極少數人出現副作用。



McCarty 於 1994 年曾經出一道有趣的問題：「為何葡萄糖胺需要那麼長的時間才能於美國受歡迎？」他也曾經講過，葡萄糖胺使用源於 1969 年的德國，而 80 年代則有 5 個雙盲研究。它們都一致顯示出其療效，故他亦評論此現象為：「因為葡萄糖胺是一種如此天然的物質，美國這個龐大、富裕而多元化的醫藥市場才會對它不屑一顧。」故此兩種物質到現在才為美國消費者所發現。