

• 专家共识 •

《医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018版)》解读

邢丹 林剑浩

一、解读背景说明

作为关节腔注射这类治疗手段中的一种,近年来有关于医用几丁糖在关节腔注射应用的研究报道^[1-2]。但是,目前在适应证、禁忌证、不良事件处理等方面缺少临床使用规范或临床指南的指引。2018年4月由中国医师协会关节外科工作委员会牵头组织制订的《医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018版)》(下述简称“共识”)正式发布,标志着关于几丁糖在关节腔注射的应用有了初步的临床指导。本文将按照临床实践指南解读文章的报告清单从临床推荐意见和共识制订方法学两方面对《共识》进行解读。本《共识》由具有循证医学背景的临床专科医生进行解读,可以更好地在方法学层面对其进行客观阐释和说明。

二、共识制订背景

这是中国医师协会关节外科工作委员会首次针对几丁糖关节腔应用制订的临床共识。从2017年开始准备制订共识,到最终的共识全文发表于2018年4月,用时约6个月时间。目前,该共识全文发表在《中华关节外科杂志(电子版)》。参与制订共识的专家由中国医师协会关节外科工作委员会进行召集组建,专家的专业背景均为关节外科专业,部分专家具有一定的循证医学知识背景和循证实践经验。

医用几丁糖作为一种关节内粘弹性物质补充剂在我国有被用于关节手术后预防粘连、软骨保护等临床实践中^[1-2]。为了进一步给临床医生提供几丁糖相关的参考建议,规范几丁糖在关节腔注射方面的应用,故制订该共识对其应用进行初步阐释和规范。因此,共识中规定了其使用对象为骨科医师、康复医师、风湿病医师、疼痛科医师等临床实践工作者;共识的适用对象为适用于关节腔注射治疗的关

节疾病患者。虽然该共识没有对其使用环境进行特别说明,但通常认为其适用于综合医院,专科医院以及基层医疗机构。

三、共识制订方法

共识小组的工作与组成:在共识小组的组成方面,虽然没有专门的方法学专家参与,但部分临床专家具有循证医学背景或有循证医学实践经历。共识小组的工作主要包括两部分:1. 共识草案的撰写;2. 共识问题的讨论。

共识问题的确定与证据检索:在共识启动会上,首先确立了共识的研究范围为几丁糖在关节腔注射方面的应用,但并没有对特定的临床疾病或临床问题进行定义。在确立共识的研究范围后,由共识起草小组按照研究范围检索几丁糖在关节外科手术、软骨再生以及单纯关节腔注射方面的基础研究和临床研究文献。检索的英文数据库包括 PubMed、EMBASE 以及 The Cochrane Central Register of Controlled Trials 数据库,检索的中文数据库包括万方、维普、CBM。通过检索国际临床试验注册平台(www.clinicaltrials.org)以及中国临床试验注册中心(www.chictr.org.cn)检索未发表的文献。对于检索年限未做限定。检索的研究类型包括:原始研究以及二次研究(即系统评价和 Meta 分析)。检索结果显示,在临床研究领域,几丁糖的应用主要包括两类,即作为支架材料移植修复软骨缺损^[3]以及单纯关节腔注射^[4]。针对共识干预措施的类型,即单纯关节腔注射,使用定性系统评价的方法整合现有的已发表临床证据,并对证据的质量等级进行评价。

证据质量和推荐强度分级的方法:共识涉及到的临床研究数量较少,研究类型多为观察性研究,且存在一定的间接性。在关节腔注射这类临床实践中,涉及几丁糖的研究包括治疗膝关节^[4]、颞下颌关节的骨关节炎^[5]以及预防关节骨折术后黏连^[6]。另有一项研究评价了几丁糖与透明质酸治疗膝骨关节炎的疗效以及安全性,但此研究尚未发表,无法获

得研究结果。鉴于该领域原始研究数量不多且研究质量等级不高,所以无法基于现有的证据进行循证医学评价并作出推荐强度的分级。因此,共识小组决定选择“共识”的方式对于干预措施进行初步应用阐释及说明。

共识形成的方法:本共识内容通过两轮讨论形成最终版本。第一轮重点围绕共识要解决的临床问题或共识的研究范围进行讨论;第二轮重要围绕干预措施的适应范围、禁忌证、不良事件处理方法以及干预措施的生物学机制进行讨论。

共识的更新:本共识在正文中明确规定了共识的更新计划和更新方法,即每两年对现有的证据进行总结和评价。在新证据可改变现有共识内容的前提下,对共识进行更新^[7]。

四、共识细则及其相关内容

本共识围绕适应证、禁忌证、用法用量、可能影响关节腔注射效果的因素及不良事件处理方法共5个方面对几丁糖在关节腔注射中的应用进行了共识。基于现有关于几丁糖关节腔注射方面的临床研究,以及其具有粘弹性、防黏连、缓解疼痛、抗菌方面的作用机制,共识小组认为其主要适用于:(1)原发性骨关节炎;K/L: I ~ III期;(2)继发性骨关节炎:如创伤性关节炎;(3)关节镜术后作为关节液补充剂;(4)关节内骨折术后预防创伤性关节炎。但由于现有直接临床证据质量水平的限制,因此对几丁糖在上述领域的应用持谨慎肯定的态度。另外,目前有关于几丁糖的高质量临床研究尚在开展中。相信随着更多高质量相关临床研究的发表,未来可以获得更多可靠的临床证据。

在禁忌证、可能影响关节腔注射效果的因素及不良事件处理方面,现有临床研究缺少关于几丁糖的药物毒理性研究结果、临床研究数量不多以及缺少不良事件的报道。因此,没有直接的临床证据回答上述几方面的问题。共识小组通过讨论认为,将透明质酸以及糖皮质激素等关节腔注射药物的主要禁忌、疗效影响因素以及不良事件处理作为几丁糖的主要共识内容。由于几丁糖产品存在不同的剂量,因此很难具体明确其用法用量。对于此问题,共识小组认为在临床应用过程中可以参考具体的使用说明书进行。

五、共识的优势和局限性

该共识的优势在于:

1. 尽管没有高质量的循证医学证据,但共识小组在制订共识过程中仍然坚持了循证医学的思想。以证据为中心,在证据不足的情况下充分发挥临床

专家的作用,通过讨论逐条确定共识内容。

2. 在共识形成过程中,共识小组成员对于干预措施的有效性和安全性持谨慎肯定的态度。因此,该共识的内容具有一定的可靠性和可行性。

3. 该共识有别于以往的国内临床共识,在全文形成过程中依照了制订临床实践指南的部分方法学内容,如:增加了利益冲突声明、增加了更新计划以及规定了使用者及目标人群等。

该共识的局限性包括:

1. 尽管在充分文献调研的基础上形成共识内容,但在共识全文中没有说明具体的文献检索策略和检索结果。

2. 缺少对于临床问题的分解与提炼以及缺少对于共识意见条目推荐强度的说明。

3. 共识过程仅采用讨论的方式进行,未采用标准化的投票过程,如 Delphi 共识方法^[8]等。

六、对临床实践、指南制订和临床研究的意义

关节腔注射作为关节相关疾病治疗措施中的一类干预手段,近年来已成为临床研究与指南制定讨论的热点之一。随着生物技术的发展,近年来很多生物制品都在积极开展临床研究,如干细胞及 PRP 等。这些新技术的出现为治疗疾病带来了新的希望,同时也给临床实践带来了新的挑战。面对一种新型干预措施,需要回答的临床问题很多,比如有效性和安全性的问题,经济效益以及投入-产出比的问题,权衡利弊的问题,患者的价值观与偏好问题等。而这些问题的解决不仅需要原始的临床研究不断提供临床证据,更需要通过临床实践指南或共识的制订总结临床证据并指导未来的临床实践。本文解读的共识,是在有限的循证基础上开展的一部专家共识,在形成共识的过程中尽可能做到以指南制订方法学为指引^[9-10]。这种制订共识的方法,可以为制订其他有限临床证据相关共识提供方法学指导。

七、利益冲突声明

本文在解读过程中未得到第三方的商业资助,不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 程飏,陈峥嵘,董健. 关节镜下清理与几丁糖注射治疗老年性骨关节炎 55 例观察[J]. 中国矫形外科杂志, 2006, 14(17): 1345-1346.
- [2] 洪孝民,李亦杰,侯春林. 膝关节内骨折术后关节腔内注射几丁糖疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2001, 15(01): 63.
- [3] Shive MS, Stanish WD, McCormack R, et al. BST - CarGel® treatment maintains cartilage repair superiority over microfracture at

5 years in a multicenter randomized controlled trial[J]. Cartilage, 2015, 6(2): 62-72.

[4] 李尚娥,范海涛,张斌. 膝关节腔内注射医用几丁糖治疗膝关节骨性关节炎的效果观察[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(11):84-87.

[5] 何洋,朱丹鹏. 几丁糖治疗颞下颌关节骨性关节炎的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(31):3471-3472.

[6] 徐瑞生,侯春林,尹承慧,等. 几丁糖预防髌骨骨折术后膝关节粘连的临床观察[J]. 中国修复重建外科杂志,2002,16(4): 240-241.

[7] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting Tool for practice

guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132.

[8] Berman L, Jackson J, Miller K, et al. Expert surgical consensus for prenatal counseling using the Delphi method[J], 2017.

[9] AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003, 12(1):18-23.

(收稿日期:2018-03-30)

(责任编辑:张姝江、林敏颖)

邢丹,林剑浩.《医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018版)》解读[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版),2018, 12(2):293-295.