

医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识 (2018 版)

中国医师协会关节外科工作委员会

一、共识背景

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。现有用于关节腔内注射的药物或生物制剂产品包括:透明质酸、糖皮质激素、富血小板血浆、几丁糖、间充质干细胞等。近年来,医用几丁糖关节腔注射作为一种关节内粘弹性物质补充在我国被应用于外科手术后预防粘连、软骨保护及骨关节炎治疗等临床实践中,并有学者报告了通过关节腔注射几丁糖治疗关节病的临床研究^[1-2],但针对该种干预措施尚无相应的临床实践指南或专家共识进行阐释。为给临床医生提供一定的参考建议,规范几丁糖在关节腔注射方面的应用,有必要通过专家共识的方式对其应用进行阐释和规范。

鉴于我国在关节腔注射方面的临床情况:目前关于应用几丁糖进行关节腔注射的原始研究数量不多且研究质量等级不高,所以尚无法基于现有的证据进行循证医学评价,从而制定高水平的临床实践指南。另一方面:在关节腔注射这一类干预措施中目前存在一定的临床需求但在应用方式以及适应证把握方面缺少明确的规范。基于以上两点,于2017年10月28日在西安召开《医用几丁糖(关节腔注射用)在关节炎治疗中的应用》专家共识启动会。现共识制定小组讨论、修订《医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018年)》,阐释几丁糖应用的机理和机制、说明几丁糖在关节腔注射方面的利弊关系以及可能的适用范围,最终为其在关节腔注射方面的应用提供指引。

二、几丁糖的生物学特性及作用机制

(一)生物学特性

几丁糖,也称为壳聚糖(chitosan),是从角质素中通过去乙酰化后的一种高分子聚合物^[3]。角质素广泛存在于自然界真菌的细胞壁以及甲壳类及昆

虫的外壳中^[4]。角质素分子通过N端的脱乙酰化作用形成几丁糖。因此,几丁糖是一种由氨基葡萄糖与N-乙酰基-D-葡萄糖胺随机分布组成的线性聚合物。其结构与细胞外基质中糖胺聚糖结构类似,可以促进细胞与细胞间的黏附。几丁糖亲水性的表面还可以促进细胞的黏附、增殖与分化。由于几丁糖具有良好的生物相容性、生物可降解性、稳定性以及携带正电荷等特性,因此其广泛应用于生物技术及医药领域。另外,由于几丁糖可以通过物理或化学修饰方式形成多种物理状态,因此其还广泛用于组织工程再生以及药物携带与释放领域^[5]。几丁糖还具有粘膜粘合的特性,可以将生物支架固定在宿主缺损部位^[5]。

(二)作用机制

(1)体外实验显示,几丁糖或经过修饰过的几丁糖可以促进软骨细胞外基质的合成,降低炎症反应,调节软骨细胞代谢^[3]。其具有的粘弹性特征类似于透明质酸,可以作为关节液的补充成分,减缓关节炎的进展^[6]。

(2)几丁糖可以抑制成纤维细胞增殖,从而发挥防黏连作用^[7]。

(3)几丁糖水凝胶可以为软骨细胞的增殖以及细胞外基质的分泌提供理想的三维环境,从而可以维持软骨细胞的表型和功能^[8]。

(4)几丁糖缓解关节疼痛的机制包括:覆盖在软骨表面发挥机械屏障作用、抑制炎症因子释放从而阻止疼痛信号激活疼痛感受器。

(5)低浓度几丁糖的广谱抗菌作用可能与其携带的正电荷发挥了细菌的黏附作用有关,同时几丁糖通过提高巨噬细胞中的溶菌酶活性,增加了机体免疫机能^[9-10]。

三、几丁糖在关节疾病领域的临床应用

基于上文提到的几丁糖生物学特性及作用机制,几丁糖在骨及软骨再生方面可能具有较好的应用前景^[11-12]。在关节疾病治疗领域,现有关于几丁

糖的研究主要围绕几丁糖作为一种生物支架治疗软骨缺损以及将几丁糖水凝胶进行关节腔注射两个方面展开。

在治疗软骨缺损方面,1项为期5年的多中心随机对照试验(randomized control trial, RCT)表明,基于几丁糖的生物支架材料在修复软骨的质和量方面,其疗效优于微骨折法^[13]。上述临床试验的研究对象均为软骨缺损的患者,虽然结果提示几丁糖生物支架具有较好的治疗效果,但由于RCT的临床研究在纳入及排除标准上做了严格的限定,其结论可能无法推广至全部患者,还需要更多的研究和临床实践来进一步证实。几丁糖生物支架的应用以及生物学作用的发挥可能与单纯关节腔注射存在一定的差别,因此在共识过程中一致认为现有临床研究结果虽然有一定的参考价值但在实际应用中仍需要根据患者的实际情况进行综合判断。

在通过关节腔注射治疗关节疾病方面,国内研究报道了几丁糖注射可以治疗膝关节^[14]、颞下颌关节的骨关节炎^[15]以及预防关节骨折术后黏连^[16],但相应的研究数量不多。尚未发现关节腔注射治疗骨关节炎的临床随机对照试验或大样本的回顾性研究发表。通过检索未发表研究,在国际临床试验注册平台(clinicaltrials.org)上检索到国内有一项多中心RCT(注册号:NCT02323451),其目的是评价几丁糖与透明质酸治疗膝骨关节炎的疗效以及安全性。但此研究结果尚未发表,相信未来其能够提供更多的临床证据。共识小组收集和调查了国内临床应用现状和不良事件报告,在不排除安慰剂效应的前提下,对其安全性与改善关节活动度和缓解疼痛的疗效持谨慎的肯定态度。

四、几丁糖在关节腔注射的应用共识

(一)适应证:(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。

(二)禁忌证:(1)感染性关节炎;(2)注射部位附近或有全身感染者;(3)损伤严重的创伤性关节炎;(4)急慢性出血性关节炎症;(5)严重的关节变形或关节畸形;(6)其他不适宜关节腔注射的情况;(7)其他有关节腔药物过敏史患者。

(三)用法用量:(1)参照标准关节腔注射方法;(2)几丁糖关节内注射,须进行严格的无菌操作;(3)注射剂量参照相应几丁糖产品说明书进行。

(四)可能影响关节腔注射效果的因素(1)关节

腔的大小;(2)关节滑液的量;(3)注射技术和注射部位;(4)关节软骨退变或损伤的程度;(5)疾病本身的严重程度和累及的范围;(6)注射后的活动方式等。

(五)不良事件处理:(1)感染:为关节内注射的严重并发症,疑似感染时需停止治疗,明确诊断后给予抗感染治疗或专科处理;(2)发热或局部红肿:出现不明原因关节周围发热或局部红肿时,须立刻停止治疗,明确病因;(3)过敏反应:少见,主要表现为荨麻疹、恶心、呕吐、发热等,甚至出现过敏性休克表现。此时应立即停药并作相应抗过敏处理。

五、共识小组特别说明

基于现有的临床证据以及专家讨论的内容,共识小组认为本共识在临床实践中还需要特别注意以下几点:(1)目前关于几丁糖的大多数研究为体外研究或动物实验。基础研究领域的结论尚不足以提供足够的证据支持扩大适应证的临床应用;(2)对关节腔内几丁糖注射的安全性及有效性的评估主要基于较长时间段内大量的临床应用与不良事件报告的信息收集和调查;(3)目前,关于几丁糖关节腔注射的临床研究的证据等级不高,多数以病例-对照研究为主,因此干预措施的临床有效性尚须进一步的高质量临床试验验证。(4)建议使用者参考现有的临床证据以及医师的临床经验在充分权衡利弊的前提下进行患者共同参与的临床决策。

六、共识的使用者及目标人群

本共识供骨科医师、康复医师、风湿病医师、疼痛科医师等临床实践工作者使用。共识目标人群为适用于关节腔注射治疗的关节疾病患者。

七、共识的发布与更新

本共识现以中文的形式在《中华关节外科杂志(电子版)》发表。同时计划将根据临床研究的进展每两年进行共识的更新。

八、利益冲突声明

本共识制定过程中,上海昊海生物科技股份有限公司赞助了修订会议。

会议主席:

王坤正(西安交通大学医学院第二附属医院)

余楠生(广州医科大学附属第一医院)

白波(广州医科大学附属第一医院)

主审专家:

张长青(上海交通大学附属第六人民医院)

侯春林(上海长征医院)

吴海山(上海交通大学附属第九人民医院)

专家名单(按姓氏拼音排序):

白波 蔡道章 曹力 陈世益 陈卫衡
戴刚 范卫民 高忠礼 侯春林 黄伟
李之琛 曲铁兵 孙水 田晓滨 童培建
王坤正 王跃 吴海山 吴立东 邢丹
徐卫东 严世贵 杨佩 余楠生 袁宏
张长青 张文明 张志强 赵建宁 郑稼

执笔专家:

邢丹(北京大学人民医院)

吴海山(上海交通大学附属第九人民医院)

余楠生(广州医科大学附属第一医院)

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] Oprenyesk F, Sanchez C, Dubuc JE, et al. Chitosan enriched three-dimensional matrix reduces inflammatory and catabolic mediators production by human chondrocytes[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0128362.

[4] Logithkumar R, Keshavnarayan A, Dhivya S, et al. A review of chitosan and its derivatives in bone tissue engineering[J]. Carbohydr Polym, 2016, 151: 172-188.

[5] Muzzarelli RA, El Mehtedi M, Bottegoni C, et al. Physical properties imparted by genipin to chitosan for tissue regeneration with human stem cells: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 93(Pt B): 1366-1381.

[6] Oprenyesk F, Chausson M, Maquet V, et al. Protective effect of a new biomaterial against the development of experimental osteoarthritis lesions in rabbit; a pilot study evaluating the intra-

articular injection of alginate-chitosan beads dispersed in an hydrogel[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(8): 1099-1107.

[7] 汤朝晖,侯春林,张玲珍. 几丁聚糖和透明质酸钠对成纤维细胞增殖影响的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志,2002,10(11):52-53.

[8] Kuo CY, Chen CH, Hsiao CY, et al. Incorporation of chitosan in biomimetic gelatin/chondroitin-6-sulfate/hyaluronan cryogel for cartilage tissue engineering[J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 722-730.

[9] 汤朝晖,侯春林,陈庆泉. 几丁聚糖和透明质酸钠抑菌作用的研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2002,16(04):259-261.

[10] 侯春林. 几丁糖凝胶预防骨感染的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志,1996,10(03): 52-55.

[11] Oryan A, Sahvieh S. Effectiveness of chitosan scaffold in skin, bone and cartilage healing[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 104(Pt A): 1003-1011.

[12] Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, et al. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine[J], 2015: 821279.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 徐瑞生,尹承慧,陈爱民. 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(04): 240-241.

(收稿日期:2018-03-30)

(责任编辑:张姝江、林敏颖)

中国医师协会关节外科工作委员会. 医用几丁糖在关节腔注射应用的专家共识(2018版)[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版),2018,12(2):290-292.