

· 研究报告 ·

非甾体抗炎药治疗我国中老年骨关节炎疗效和安全性的网状 Meta 分析

孙 斌¹, 王子婧^{2a,2b}, 曹 阳^{2a,2b}, 孟 蕊^{2a,2b}, 杨 岚^{2a,2b}, 朱金宝^{2a} (1. 解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 中国药科大学: a. 国际医药商学院, b. 药物经济学评价研究中心, 江苏 南京 211198)

【摘要】 目的 系统评价不同非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗中国中老年骨关节炎(OA)患者的疗效和安全性。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集关于 NSAIDs 治疗中国中老年 OA 患者的随机对照试验, 检索时限均从建库至 2020 年 11 月 17 日。由两位研究人员独立进行文献筛选、数据提取和文献质量评价, 采用 R3.6.0 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 28 项研究, 包含 2531 例患者。针对末次随访疼痛视觉模拟评分(VAS)这一指标, 概率排序图显示, 口服依托考昔末次随访疼痛 VAS 评分最低的概率最大(88.55%); 总有效率方面, 依托考昔口服剂型排第 1 位的概率最高(92.49%); 安全性方面, 双氯芬酸钠贴片不良反应发生率最低的概率最大(59.10%)。**结论** 本研究结果显示, 口服依托考昔治疗中国中老年 OA 患者的疗效更好, 可明显减缓患者疼痛, 而双氯芬酸钠贴片的安全性更好。

【关键词】 骨关节炎; 中老年; 非甾体抗炎药; 网状 Meta 分析

【中图分类号】 R684.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1006-0111(2021)03-0259-08

【DOI】 10.12206/j.issn.1006-0111.202101022

Network Meta-analysis on efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis in middle aged and old people

SUN Bin¹, WANG Zijong^{2a,2b}, CAO Yang^{2a,2b}, MENG Rui^{2a,2b}, YANG Lan^{2a,2b}, ZHU Jinbao^{2a} (1. Department of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2a. School of International Pharmaceutical Business, 2b. Center for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of different non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in middle-aged and old Chinese patients with osteoarthritis(OA). **Methods** A systematic literature search was conducted through PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wan Fang Data and VIP databases to collect randomized controlled trials with non-steroidal anti-inflammatory drugs in middle-aged to old Chinese OA patients. The search time was from the establishment of the database to November 17, 2020. Two researchers independently carried out literature screening, data extraction and literature quality evaluation. Bayesian network meta-analysis was conducted with R3.6.0 software. **Results** 28 RCTs were included with 2531 patients. Based on the last follow-up pain visual analogue scale (VAS) score, the ranking chart showed that Etoricoxib had the highest probability of having the lowest pain VAS score (88.55%). In terms of total effective rate, the ranking chart showed that the probability of Etoricoxib as first choice was the highest (92.49%). As far as safety, diclofenac sodium patch had the lowest adverse effects rate (59.10%). **Conclusion** The results of this study indicated that Etoricoxib was the most effective treatment for middle-aged and old Chinese OA patients. It can significantly reduce the OA pain. Diclofenac sodium patch had the least adverse effects.

【Key words】 osteoarthritis; middle-aged to old; non-steroidal anti-inflammatory drugs; network Meta-analysis

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种致残率较高的慢性、关节退行性疾病。2017 年全球 OA 患病率为 3.754%(3754.02/10 万人)^[1], 而一项来源于中国健康与养老追踪调查数据库的研究显示, 我国仅膝关节症状性 OA 的患病率已达 8.1%^[2]。OA 多

发于 40 岁以上的中老年人, 且发病率随年龄增长而不断上升, 一项关于广州中老年骨关节炎患者的流病学研究显示, 40 岁以上中老年人膝关节症状性 OA 患病率为 19.0%^[3]。

根据《骨关节炎诊疗指南(2018 版)》^[2]推荐, 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是 OA 患者减缓疼痛、改善关节功能最常用的药物。NSAIDs 在减轻患者疼痛方面优势明显, 但口服非选择性 NSAIDs 易引起胃肠道不良反应, 新型 NSAIDs——选择性 COX-2 抑制剂虽可减

【作者简介】 孙 斌, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药物经济学、医院药学, Email: serena01@126.com

【通信作者】 朱金宝, 硕士, 主管药师, 研究方向: 药事管理, Email: serena2003@sina.com

小对胃肠道的刺激,但有研究表明其可能会增加心血管事件的发生风险。

目前,我国已上市多种 NSAIDs,除了口服 NSAIDs 还包括多种局部外用 NSAIDs,使用哪种 NSAIDs 能对中国中老年 OA 患者产生更好的疗效和更低的副作用是一个亟待解决的问题,笔者利用贝叶斯网状 meta 分析对不同 NSAIDs 的疗效及安全性差异进行间接对比,以期为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

比较不同 NSAIDs 治疗中国 OA 患者的疗效和安全性的随机对照试验。

1.1.2 研究对象

年龄 ≥ 40 岁,经实验室检查、影像学检查以及临床症状体征诊断确诊为 OA 的患者。

1.1.3 干预措施

干预措施应为以下几种常用 NSAIDs 口服或外用剂型中的一种: 双氯芬酸、萘普生、布洛芬、洛索洛芬、塞来昔布、美洛昔康、依托考昔、吲哚美辛。对照组可为安慰剂或为以上药物中的一种。

1.1.4 结局指标

主要结局指标: 末次随访疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS), 评分范围为 0~10 分, 分值越高表示疼痛程度越严重。次要结局指标: ①总有效率, 总有效率=[(总例数-无效例数)/总例数]×100%; ②不良反应发生率。

1.1.5 排除标准

①非中、英文文献;②重复发表;③会议摘要;
④单臂研究;⑤无主要结局指标;⑥治疗方案为
NSAIDs 联合其他治疗措施或两种及两种以上
NSAIDs 联合使用;⑦非目标人群。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、CochraneLibrary、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集关于不同 NSAIDs 治疗中国 OA 患者的随机对照试验,检索时限均从建库至 2020 年 11 月 17 日。检索采取主题词和自由词相结合的方式。中文检索词包括骨关节炎、双氯芬酸、塞来昔布等;英文检索词包括:ostearthritis、diclophenac、celecoxib 等。以 PubMed 为例,其具体检索策略见表 1。

1.3 文献筛选及资料提取

由两名研究人员独立进行文献筛选、数据提取

表 1 PubMed 检索策略

PubMed检索策略	
#1	osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis[tiab] OR knee joint osteoarthritis[tiab] OR osteoarthritis of the knee[tiab] OR knee osteoarthritis[tiab]
#2	ibuprofen[tiab] OR ibumetin[tiab]
#3	diclophenac[tiab] OR diclofenac[tiab]
#4	naproxen[tiab] OR anaprox[tiab]
#5	celecoxib[tiab] OR Celebrex[tiab]
#6	loxoprofen[tiab]
#7	meloxicam[tiab]
#8	etoricoxib[tiab]
#9	indomethacin[tiab]
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
#11	randomized controlled trial*[tw] OR clinical study [tw] OR RCT[tw] OR randomized[tw] OR randomly[tw] OR trail*[tw]
#12	chinese[tw] OR china[tw]
#13	#1 AND #10 AND #11 AND #12

的工作,并交叉核对,如遇分歧,则通过咨询第三方协作解决。资料提取内容主要包括:①纳入研究基本特征:题目、作者、年份;②研究对象的基线特征:各组的样本数、患者的年龄及性别;③干预措施及其用法用量、疗程;④偏倚风险评价的关键要素;⑤结局指标:总有效率、末次随访疼痛 VAS 评分及不良反应发生率。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究人员独立完成纳入研究偏倚风险评价的工作,并交叉核对结果。采用 Cochrane 手册推荐的 RCT 的偏倚风险评价工具对纳入研究的偏倚风险进行评价。

1.5 统计分析

利用 R3.6.0 软件 `gemtc` 程序包进行贝叶斯网状 Meta 分析。首先采用 χ^2 检验进行异质性分析, 如各研究间异质性不大 ($P>0.1$, $I^2<50\%$), 可直接进行网状 Meta 分析; 否则应先分析异质性来源, 排除明显临床异质性后, 再行网状 Meta 分析或只行描述性分析。采用贝叶斯马尔科夫链蒙特卡洛随机效用模型, 初始设置 4 条马尔科夫链进行模拟, 迭代次数设置为 50 000 次, 前 5 000 次用于退火, 以消除初始值的影响。若网状关系图有成环部分, 则使用节点分析法检验成环治疗方案直接比较与间接比较结果的一致性, 当 P 值 >0.05 时, 认为直接比较与间接比较结果一致, 采用一致性模型。

(consistency model, CM)进行网状 Meta 分析, 否则采用不一致性模型(inconsistency model, IM)。模型收敛程度通过潜在尺度减少因子(potential scale reduction factors, PSRF)进行诊断, PSRF 值趋近于 1 则表明模型收敛满意。连续性变量采用平均值为效应指标, 二分类变量采用比值比(odds ratio, OR), 各效应值均给出点估计值和 95% 置信区间(95%CI)。并通过概率排序图以反映不同治疗方案成为最佳治疗方案的概率次序。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献 5 084 篇, 最终共纳入 28 篇随机对照试验(RCT), 共涉及 3 487 例患者, 12 种干预措施, 包括口服 NSAIDs 双氯芬酸、萘普生、布洛芬、洛索洛芬、塞来昔布、美洛昔康、依托考昔、吲哚美辛, 以及局部外用 NSAIDs 双氯芬酸乳剂、双氯芬酸贴片、洛索洛芬凝胶膏、吲哚美辛擦剂。文献筛选流程及结果见图 1。

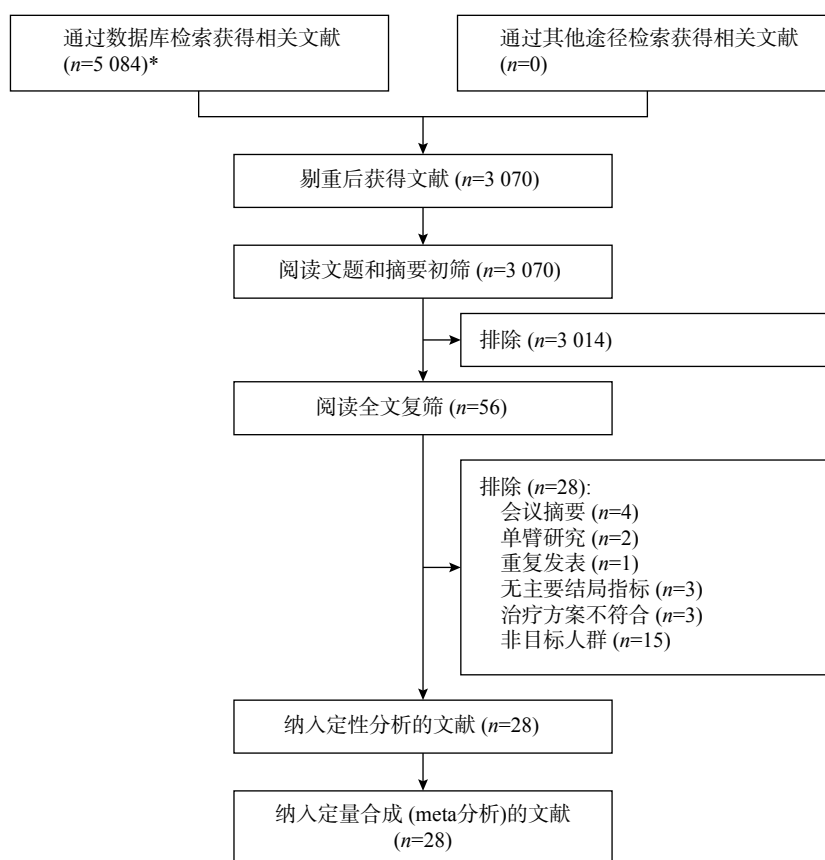


图 1 文献筛选流程图

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed(n=40)、Cochrane Library(n=127)、CNKI(n=522)、WanFang Data(n=2 368)、VIP(n=2 027)。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 2, 偏倚风险评价结果见图 2, 总有效率发表偏倚漏斗图见图 3。

2.3 证据网状图

不同干预措施比较的网状关系图见图 4, 其中 A 部分对应末次随访 VAS 评分这一结局指标, B、C 分别对应总有效率和不良反应发生率。网状关系图中线段越粗, 表明两种干预措施之间的直接比较研究越多。

2.4 不一致性检验

如图 4 所示, 总有效率网状关系图中有 3 个闭合环形成, 不良反应发生率网状关系图中有两个闭

合环形成。因此, 采用节点分析法进行不一致性检验。结果显示, 成环部分直接比较与间接比较结果均无显著差异($P>0.05$), 符合一致性要求, 因此使用一致性模型进行疗效和安全性的网状 Meta 分析。

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 末次随访疼痛 VAS 评分

共纳入 9 个 RCT, 包含 984 例患者。网状 Meta 分析结果显示: 与口服双氯芬酸和口服布洛芬相比, 口服依托考昔的末次随访疼痛 VAS 评分更低, 且差异具有统计学意义; 另外, 口服塞来昔布评分同样低于口服双氯芬酸, 但与口服依托考昔相比无显著性差异。各干预方案两两比较结果见图 5。

表 2 纳入研究的基本特征

研究项目	例数(T1/T2)	年龄(岁)(T1/T2)	性别(男/女)		干预措施		疗程(周)	结局指标
			T1	T2	T1	T2		
梁战妹 ^[4] 2020	50/50	70.8±4.2/70.1±4.2	24/26	22/28	塞来昔布	双氯芬酸	4	②③
朱丽丹 ^[5] 2020	46/46	62.5±6.3/62.4±6.2	23/23	24/22	依托考昔	塞来昔布	16	①③
李海棠 ^[6] 2020	50/46	58~79	18/32	22/24	双氯芬酸乳胶剂	双氯芬酸	4	②③
姜霁哲 ^[7] 2020	30/30	63.63±6.97/63.21±6.85	12/18	13/17	依托考昔	塞来昔布	-	①②
赵雪玲 ^[8] 2019	110/110	57.96±4.26/58.73±4.36	33/77	32/78	塞来昔布	双氯芬酸	3	③
徐笑笑 ^[9] 2019	40/40	62.31±1.20/62.59±1.20	29/11	30/10	依托考昔	塞来昔布	12	②③
江志勇 ^[10] 2019	50/50	62.59±1.20		53/47	洛索洛芬	双氯芬酸	12	①②
王海波 ^[11] 2017	250/250	58.3±7.0/58.0±7.1	124/126	123/127	塞来昔布	双氯芬酸	3	②
艾天峰 ^[12] 2017	80/80	56.18±2.25/56.12±2.43	44/36	46/34	塞来昔布	双氯芬酸	6	①②③
倪华伟 ^[13] 2016	30/30	57.5±6.8		28/32	塞来昔布	双氯芬酸	12	①
Mu ^[14] 2016	81/83	57.3±9.6/56.9±9.0	19/62	16/67	洛索洛芬凝胶膏	洛索洛芬	4	②③
吴系美 ^[15] 2015	60/60	53.1±5.4/51.3±5.6	29/31	27/33	依托考昔	塞来昔布	6	①③
陈泽富 ^[16] 2015	84/46	52.7±2.1/48.5±2.4	46/38	33/13	依托考昔	塞来昔布	16	①②③
陈春毅 ^[17] 2015	50/50	52.0±12.2/52.1±12.1	31/19	29/21	依托考昔	美洛昔康	3	②
杨玉鹏 ^[18] 2014	56/56	58.4±4.7		62/50	塞来昔布	双氯芬酸	12	①②
吴善栋 ^[19] 2013	60/60	52.2±6.5/51.7±6.2	25/35	26/34	依托考昔	塞来昔布	12	②③
孙磊 ^[20] 2013	42/41	52.9±5.3/53.3±4.9	18/24	20/21	塞来昔布	布洛芬	4	③③
李当科 ^[21] 2013	60/60	48.2±5.2/45.9±6.1	34/26	33/27	洛索洛芬	布洛芬	4	④
陈伟听 ^[22] 2013	61/61	51±9/51±8		32/90	依托考昔	美洛昔康	12	③③
康永华 ^[23] 2012	80/80	59.12±8.75/59.86±8.21	44/36	42/38	依托考昔	塞来昔布	12	④
黄凯伟 ^[24] 2009	75/75	55.6±7.21/54.81±7.97	32/43	37/38	塞来昔布	布洛芬	4	①②③
宋淑菊 ^[25] 2016	27/27	60.11±8.73/60.85±10.17	5/22	4/23	双氯芬酸贴片	双氯芬酸乳胶剂	2	②③
鱼云霞 ^[26] 2005	58/58	57±9/56±10	10/48	11/47	双氯芬酸乳胶剂	双氯芬酸	1	③③
杨素平 ^[27] 2004	60/60	55±8/54±9	10/50	12/48	美洛昔康	萘普生	4	②③
施治青 ^[28] 2004	20/20	54.4±10.2/50.52±12.35	4/16	5/15	洛索洛芬	布洛芬	4	⑤③
施文 ^[29] 2004	30/30/30	59.3±15.1/58.4±13.1/64.3±15.6		59/61	双氯芬酸/美洛昔康/布洛芬		12	③③
刘孟兴 ^[30] 2004	60/60	52±8/49±8	50/10	48/12	双氯芬酸	吲哚美辛	4	③③
丁长海 ^[31] 1996	54/44	54.33±9.52/54.02±8.69	14/40	17/29	双氯芬酸乳胶剂	吲哚美辛擦剂	2	②③

注: ①: 末次随访疼痛VAS评分; ②: 总有效率; ③: 不良反应发生率。

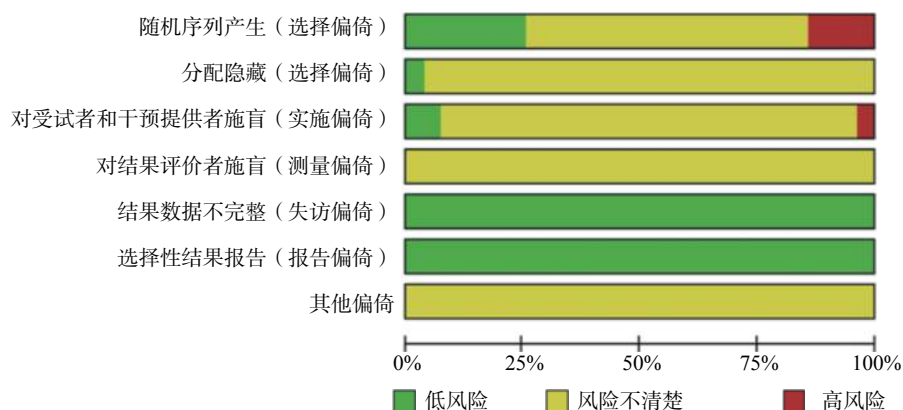


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

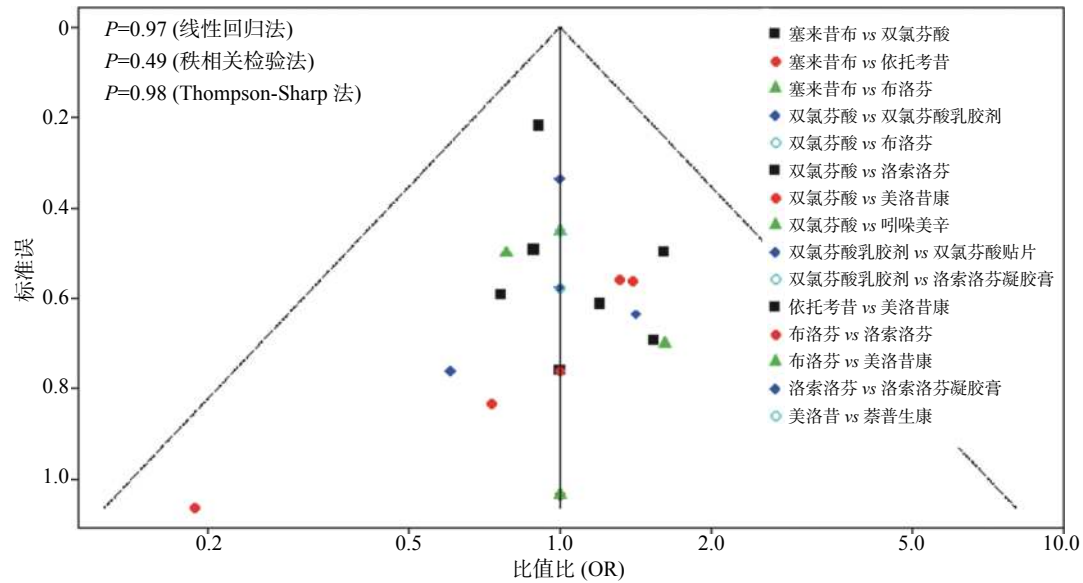


图 3 总有效率发表偏倚漏斗图

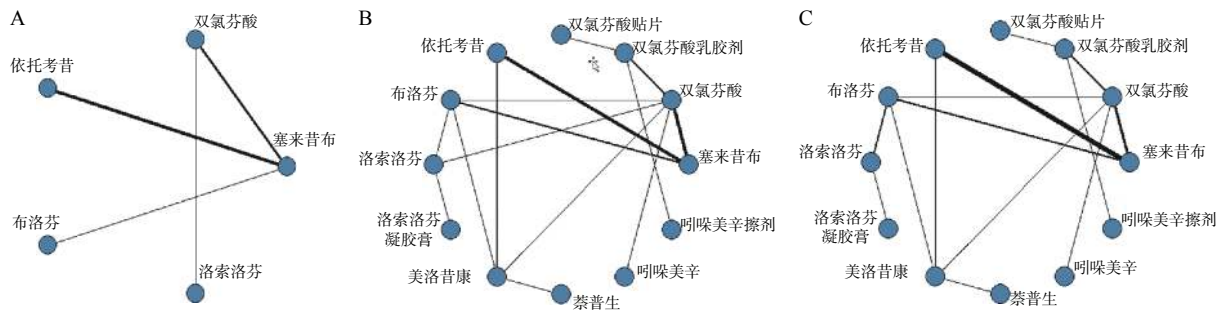


图 4 证据网状图

A. 末次随访 VAS 评分; B. 总有效率; C. 不良反应发生率。

塞来昔布	1.40 (0.54, 2.20)	-0.67 (-1.40, 0.075)	1.30 (-0.16, 2.80)	0.44 (-1.20, 2.20)
双氯芬酸	-1.40 (-2.20, -0.54)	-2.00 (-3.20, -0.92)	-0.04 (-1.80, 1.70)	-0.93 (-2.40, 0.56)
依托考昔	0.67 (-0.075, 1.40)	2.00 (0.92, 3.20)	2.00 (0.31, 3.70)	1.10 (-0.73, 3.00)
布洛芬	-1.30 (-2.80, 0.16)	0.04 (-1.70, 1.80)	-2.00 (-3.70, -0.31)	-0.89 (-3.20, 1.40)
洛索洛芬	-0.44 (-2.20, 1.20)	0.93 (-0.56, 2.40)	-1.10 (-3.00, 0.73)	0.89 (-1.40, 3.20)

图 5 末次随访疼痛 VAS 评分平均值列联表

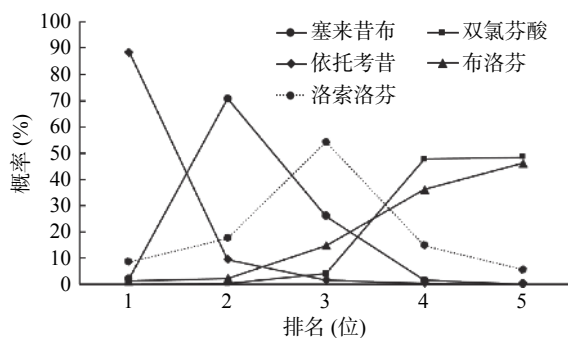


图 6 末次随访疼痛 VAS 评分概率排序图

对 5 种干预措施排序可知, 口服依托考昔末次随访疼痛 VAS 评分最低的概率最大(88.55%), 其次为口服塞来昔布(70.74%)。各位次概率排序情况见图 6。

2.5.2 总有效率

共纳入 22 个 RCT, 包含 2715 例患者。网状 Meta 分析结果显示: 除双氯芬酸钠贴片与双氯芬酸钠乳胶剂外, 口服依托考昔与其他 9 种干预措施相比总有效率更高, 另外口服塞来昔布总有效率高

塞来昔布	0.38 (0.22, 0.6)	0.45 (0.14, 1.51)	0.74 (0.12, 4.8)	4.72 (2.39, 9.62)	0.4 (0.18, 0.89)	0.63 (0.17, 2.32)	1.13 (0.22, 5.35)	1.12 (0.4, 3.14)	0.36 (0.07, 1.6)	0.12 (0.03, 0.39)	0.36 (0.06, 2.18)
2.63 (1.66, 4.52)	双氯芬酸	1.21 (0.4, 3.61)	1.99 (0.35, 11.66)	12.39 (5.64, 30.15)	1.06 (0.46, 2.63)	1.67 (0.47, 6.05)	3 (0.62, 14.14)	2.96 (0.99, 9.12)	0.95 (0.19, 4.52)	0.32 (0.1, 0.94)	0.96 (0.18, 5.5)
2.2 (0.66, 7.33)	0.82 (0.28, 2.49)	双氯芬酸乳剂	1.65 (0.44, 6.48)	10.35 (2.63, 41.61)	0.89 (0.22, 3.61)	1.37 (0.27, 7.65)	2.46 (0.37, 16.57)	2.44 (0.53, 11.91)	0.79 (0.11, 5.33)	0.26 (0.05, 1.26)	0.8 (0.21, 3.05)
1.35 (0.21, 8.35)	0.5 (0.09, 2.88)	0.6 (0.15, 2.26)	双氯芬酸钠片	6.35 (0.89, 44.46)	0.55 (0.08, 3.87)	0.84 (0.1, 7.05)	1.5 (0.14, 14.86)	1.5 (0.18, 11.66)	0.48 (0.04, 4.92)	0.16 (0.02, 1.25)	0.49 (0.07, 3.11)
0.21 (0.1, 0.42)	0.08 (0.03, 0.18)	0.1 (0.02, 0.38)	0.16 (0.02, 1.12)	依托考昔	0.09 (0.03, 0.23)	0.13 (0.03, 0.55)	0.24 (0.04, 1.26)	0.24 (0.1, 0.53)	0.08 (0.02, 0.29)	0.03 (0.01, 0.1)	0.08 (0.01, 0.52)
2.47 (1.13, 5.48)	0.94 (0.38, 2.18)	1.12 (0.28, 4.56)	1.83 (0.26, 13.18)	11.71 (4.35, 33.45)	1.57 (0.43, 5.43)	2.81 (0.55, 12.75)	2.79 (0.82, 9.6)	2.79 (0.16, 4.6)	0.89 (0.07, 1.17)	0.3 (0.13, 6.14)	0.9 (0.13, 6.14)
1.59 (0.43, 5.75)	0.6 (0.17, 2.13)	0.73 (0.13, 3.75)	1.19 (0.14, 10.33)	7.46 (1.81, 32.02)	0.64 (0.18, 2.33)	1.79 (0.71, 4.52)	1.77 (0.35, 8.85)	1.77 (0.08, 3.94)	0.57 (0.04, 0.99)	0.19 (0.04, 0.99)	0.58 (0.07, 4.86)
0.88 (0.19, 4.49)	0.33 (0.07, 1.62)	0.41 (0.06, 2.7)	0.67 (0.07, 6.96)	4.16 (0.79, 24.08)	0.36 (0.08, 1.81)	0.56 (0.22, 1.4)	1 (0.16, 6.26)	1 (0.16, 6.31)	0.32 (0.04, 2.7)	0.11 (0.02, 0.72)	0.32 (0.03, 3.28)
0.89 (0.32, 2.51)	0.34 (0.11, 1.01)	0.41 (0.08, 1.9)	0.67 (0.09, 5.44)	4.18 (1.87, 10.14)	0.36 (0.1, 1.22)	0.56 (0.11, 2.83)	1 (0.16, 6.26)	1 (0.16, 6.26)	0.32 (0.1, 0.95)	0.11 (0.02, 0.5)	0.33 (0.04, 2.5)
2.79 (0.63, 13.62)	1.05 (0.22, 5.3)	1.27 (0.19, 9.17)	2.1 (0.2, 23.47)	13.01 (3.48, 57.89)	1.13 (0.22, 6.35)	1.77 (0.25, 12.97)	3.15 (0.37, 28.34)	3.11 (1.05, 10.07)	3.11 (0.05, 2.35)	1.02 (0.1, 10.42)	1.02 (0.1, 10.42)
8.31 (2.59, 29.43)	3.13 (1.06, 9.9)	3.81 (0.79, 18.56)	6.2 (0.8, 50.73)	39 (10.44, 165.73)	3.35 (0.85, 14.31)	5.27 (1.01, 28.51)	9.41 (1.4, 63.03)	9.29 (1.98, 45.78)	2.97 (0.43, 20.53)	3.05 (0.39, 24.82)	3.05 (0.39, 24.82)
2.77 (0.46, 16.66)	1.04 (0.18, 5.71)	1.25 (0.33, 4.74)	2.04 (0.32, 13.64)	13.11 (1.93, 88.01)	1.11 (0.16, 7.66)	1.73 (0.21, 14.32)	3.1 (0.3, 30.64)	3.08 (0.4, 23.02)	0.98 (0.1, 9.96)	0.33 (0.04, 2.54)	0.33 (0.04, 2.54)
											吲哚美辛擦剂

图 7 总有效率 OR 值列联表

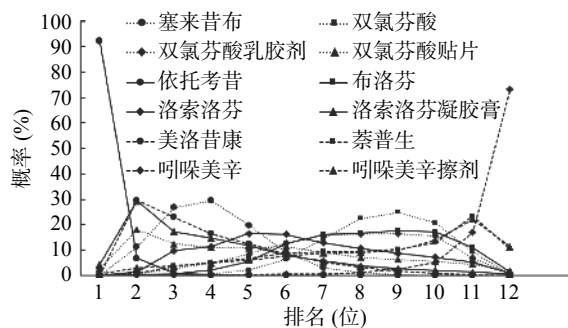


图 8 总有效率概率排序图

于口服双氯芬酸、口服布洛芬与口服吲哚美辛,且差异均具有统计学意义。各干预方案两两比较结果见图 7。对 12 种干预措施排序可知,口服依托考昔总有效率排第 1 位的概率最大(92.49%),口服吲哚美辛总有效率排第 12 位的概率最大(73.25%)。各位次概率排序情况见图 8。

2.5.3 不良反应发生率

共纳入 22 个 RCT, 包含 2 557 例患者。网状 Meta 分析结果显示: 吲哚美辛擦剂不良反应发生

率较高, 安全性较差, 而其余干预措施不良反应发生率基本无显著性差异。各干预方案两两比较结果见图 9。对 12 种干预措施排序可知, 不良反应发生率排第 1 概率最大的干预措施为吲哚美辛擦剂(65.34%), 排名 12 概率最大的干预措施为双氯芬酸钠片(59.10%), 结果表明双氯芬酸钠片安全性最好。各位次概率排序情况见图 10。

3 讨论

NSAIDs 是治疗骨关节炎最常用的药物。相比于口服 NSAIDs, 局部外用 NSAIDs 的胃肠道不良反应发生率低, 因此, 对于中老年骨关节炎患者优先推荐使用局部外用 NSAIDs, 如疼痛缓解不明显可采用口服 NSAIDs^[2]。本研究对 12 种不同 NSAIDs 进行疗效和安全性方面的网状 Meta 分析, 结果显示, 在 12 种干预措施中, 口服依托考昔治疗 OA 效果最好, 而双氯芬酸钠片不良反应发生率最低。另外本研究中所涉及的同种 NSAIDs 口服剂型与局部外用剂型, 在总有效率方面无显著性差异。在安

塞来昔布	2.76 (0.97, 7.83)	1.01 (0.15, 6.52)	0 (0, 5.05E+35)	0.73 (0.31, 1.72)	2.75 (0.76, 10.56)	4.21 (0.46, 30.72)	2.16 (0.12, 28.99)	1.57 (0.38, 9.75)	4.42 (0.46, 70.4)	5.06 (0.58, 44.53)	362.33 (14.92, 2.14E+04)
0.36 (0.13, 1.03)	双氯芬酸	0.37 (0.07, 1.68)	0 (0, 1.82E+35)	0.26 (0.07, 0.99)	1.01 (0.22, 4.86)	1.52 (0.15, 13.11)	0.78 (0.04, 11.79)	0.57 (0.12, 4.21)	1.61 (0.15, 28.7)	1.83 (0.27, 12.47)	130.96 (6.48, 6.84E+03)
0.99 (0.15, 6.7)	2.72 (0.59, 13.35)	双氯芬酸乳剂	0.72 (0, 5.14E+35)	2.74 (0.1, 5.75)	2.74 (0.32, 26.22)	4.19 (0.25, 57.3)	2.13 (0.07, 48.33)	1.55 (0.18, 20.22)	4.48 (0.27, 120.25)	5.05 (0.44, 59.25)	350.8 (28.24, 1.38E+04)
1.42E+15 (0, 1.74E+57)	4.29E+15 (0, 4.86E+57)	1.53E+15 (0.1, 67E+57)	双氯芬酸钠片	1.06E+15 (0, 1.20E+57)	4.18E+15 (0, 5.03E+57)	5.63E+15 (0, 6.05E+57)	2.89E+15 (0, 3.40E+57)	2.73E+15 (0, 2.54E+57)	7.31E+15 (0, 7.67E+57)	8.16E+15 (0, 7.88E+57)	6.87E+15 (0, 7.27E+59)
1.37 (0.58, 3.24)	3.79 (1.01, 13.89)	1.39 (0.17, 10.23)	0 (0, 6.79E+35)	依托考昔	3.78 (0.84, 17.82)	5.77 (0.55, 47.46)	2.96 (0.15, 43.99)	2.14 (0.58, 12.35)	6.03 (0.67, 92.85)	6.92 (0.69, 67.66)	497.36 (18.56, 3.13E+04)
0.36 (0.09, 1.32)	0.99 (0.21, 4.58)	0.37 (0.04, 3.1)	0.26 (0, 1.80E+35)	0.26 (0.06, 1.19)	1.52 (0.26, 6.76)	1.52 (0.06, 7.32)	0.78 (0.1, 4.23)	0.57 (0.14, 2.9)	1.6 (0.15, 20.42)	1.85 (0.15, 20.42)	131.57 (4.48, 8.91E+03)
0.24 (0.03, 2.19)	0.66 (0.08, 6.85)	0.24 (0.02, 3.99)	0 (0, 1.19E+35)	0.17 (0.02, 1.83)	0.66 (0.15, 3.85)	0.51 (0.08, 3.14)	0.37 (0.04, 6.24)	0.37 (0.06, 34.47)	1.04 (0.07, 25.86)	1.21 (0.24, 8.56E+03)	88.58 (2.24, 8.56E+03)
0.46 (0.03, 8.65)	1.29 (0.08, 26.89)	0.47 (0.02, 13.49)	0 (0, 2.38E+35)	0.34 (0.02, 6.89)	1.28 (0.14, 17.67)	1.97 (0.32, 12.31)	0.73 (0.05, 22.53)	2.06 (0.08, 115.52)	2.37 (0.09, 84.21)	2.37 (0.29, 2.50E+04)	174.73 (2.98, 2.50E+04)
0.64 (0.1, 2.6)	1.76 (0.24, 8.59)	0.64 (0.05, 5.48)	0 (0, 2.81E+35)	0.47 (0.08, 1.72)	1.75 (0.24, 9.58)	2.67 (0.16, 24.86)	1.37 (0.04, 21.02)	1.37 (0.04, 21.02)	2.85 (0.42, 19.94)	3.25 (0.19, 35.21)	229.06 (5.66, 1.46E+04)
0.23 (0.01, 2.16)	0.62 (0.03, 6.59)	0.22 (0.01, 3.73)	0 (0, 9.33E+34)	0.17 (0.01, 1.5)	0.93 (0.03, 7.15)	0.96 (0.03, 15.85)	0.49 (0.01, 12.58)	0.35 (0.05, 2.38)	0.35 (0.04, 22.46)	1.15 (0.04, 22.46)	82.67 (1.24, 7.57E+03)
0.2 (0.02, 1.72)	0.55 (0.08, 3.7)	0.2 (0.02, 2.29)	0 (0, 1.12E+35)	0.14 (0.01, 1.45)	0.54 (0.05, 6.59)	0.83 (0.04, 14.2)	0.42 (0.01, 11.64)	0.31 (0.03, 5.27)	0.31 (0.04, 28.53)	0.87 (0.04, 28.53)	72.41 (2.01, 5.79E+03)
0 (0, 0.07)	0.01 (0, 0.15)	0 (0, 0.04)	0 (0, 9.25E+32)	0 (0, 0.05)	0.01 (0, 0.22)	0.01 (0, 0.45)	0.01 (0, 0.34)	0 (0, 0.18)	0.01 (0, 0.81)	0.01 (0, 0.5)	0.01 (0, 0.5)
											吲哚美辛擦剂

图 9 不良反应发生率 OR 值列联表

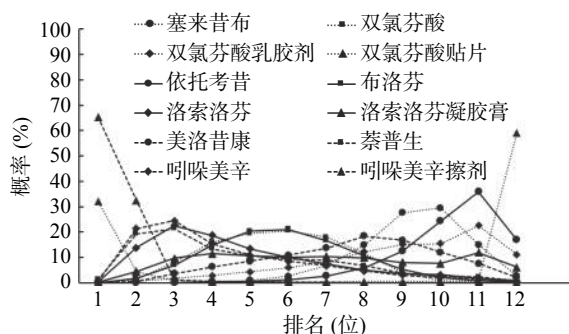


图 10 不良反应发生率概率排序图

全性方面,口服双氯芬酸与双氯芬酸乳胶剂/贴片、口服洛索洛芬与洛索洛芬凝胶膏不良反应发生率均无显著性差异。但吲哚美辛擦剂局部皮肤不良反应发生率较高,且在总有效率方面排名靠后,不建议作为中老年 OA 患者的首选 NSAIDs。

已有学者对部分 NSAIDs 的疗效和安全性进行了网状 Meta 分析,Zeng 等^[32]比较了 11 种 NSAIDs 之间的差异,研究结果表明 NSAID 与安慰剂对比疗效显著,且其中双氯芬酸贴片治疗 OA 效果最优,安全性良好。但该研究目标人群无地域限制,选择比较的部分 NSAIDs 目前我国并不常用。何方舟等^[33]以我国 OA 患者为目标人群,对 7 种 NSAIDs 的疗效和安全性进行网状 Meta 分析,结果表明依托考昔疗效和安全性优于其他 NSAIDs。但该研究纳入的干预措施均为口服 NSAIDs,未考虑局部外用剂型,且目标人群为全年龄段 OA 患者。本研究纳入的比较方案更多,且关注 OA 高发群体中老年 OA 患者,共纳入 28 个 RCT,涉及 3 487 名患者。

本系统评价存在一定的局限性:部分纳入研究质量较低,未说明随机分配、隐藏方法以及如何施盲,可能在多方面造成偏倚,从而对结果的准确性产生一定影响。纳入研究的疗程也存在较大差异,一定程度上增加了结果的不确定性。另外,萘普生、吲哚美辛等 NSAIDs 纳入的研究数量较少,可能会使研究结果产生一定偏差。

综上所述,本研究表明口服依托考昔治疗中国中老年 OA 患者的疗效更好,而双氯芬酸钠贴片治疗中国中老年 OA 患者的安全性更好。

【参考文献】

- [1] SAFIRI S, KOLAH A A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 819-828.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [3] 苏阳. 广州地区中老年人症状性骨关节炎的流行病学调查[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [4] 梁战妹, 唐运洪, 谢景峰. 塞来昔布治疗老年膝骨性关节炎的疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. 内科, 2020, 15(2): 159-162.
- [5] 朱丽丹, 沈德利. 依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床探讨[J]. 中国医药指南, 2020, 18(10): 166-167.
- [6] 李海棠, 蒋利华, 徐春雷, 等. 双氯芬酸钠二乙胺凝胶对骨关节炎疼痛的临床效果分析[J]. 医药前沿, 2020(8): 55.
- [7] 姜露哲, 杨婧. 研究依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床效果及对膝关节功能的影响[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(71): 153-154.
- [8] 赵雪玲, 徐国良. 塞来昔布治疗膝骨性关节炎的作用机制及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(28): 36-37.
- [9] 徐笑笑, 李梦霞, 燕小妮. 依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床效果及对膝关节功能的影响观察[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(11): 87-88.
- [10] 江志勇, 许楚宏, 陈海燕, 等. 新型非甾体抗炎药洛索洛芬钠治疗膝骨性关节炎的临床效果观察[J]. 海峡药, 2019, 31(1): 160-161.
- [11] 王海波, 史海燕. 塞来昔布治疗骨关节炎的临床分析[J]. 系统医学, 2017, 2(4): 131-133.
- [12] 艾天峰. 塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床效果观察及安全性分析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(1): 103-104.
- [13] 倪华伟, 李海波, 曾庆东, 等. 塞来昔布对膝骨性关节炎的止痛效果及其作用机制[J]. 山东医药, 2016, 56(36): 71-73.
- [14] MU R, BAO C D, CHEN Z W, et al. Efficacy and safety of loxoprofen hydrogel patch versus loxoprofen tablet in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled non-inferiority trial[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(1): 165-173.
- [15] 吴系美, 李博, 余若男, 等. 依托考昔治疗骨关节炎的有效性和安全性评价: 2015临床急重症经验交流第二次高峰论坛[C]. 北京, 2015.
- [16] 陈泽富, 褚卫韬. 依托考昔治疗老年膝骨性关节炎的临床效果观察[J]. 健康研究, 2015, 35(1): 60-61.
- [17] 陈春毅. 依托考昔和美洛昔康在治疗膝骨性关节炎中的可行性对比[J]. 中国医药科学, 2015, 5(11): 77-79.
- [18] 杨玉鹏, 田焯. 塞来昔布治疗骨关节炎患者的有效性和安全性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 5-7.
- [19] 吴善栋, 李纯志. 依托考昔治疗膝骨性关节炎60例的疗效与安全性评价[J]. 中国药业, 2013, 22(12): 53-54.
- [20] 孙磊. 塞来昔布治疗骨性关节炎的临床研究[J]. 中外健康文摘, 2013(19): 424-425.
- [21] 李当科, 张忠晓, 王振宇. 洛索洛芬钠片治疗膝骨性关节炎60例临床研究[J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(2): 58-59.
- [22] 陈伟听. 依托考昔治疗膝骨性关节炎61例的临床观察[J]. 浙江创伤外科, 2013, 18(4): 485-486.
- [23] 康永华, 黄建明, 吴晓峰. 依托考昔与塞来昔布治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性比较[J]. 海峡药, 2012, 24(9): 92-93.
- [24] 黄凯伟. 塞来昔布治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(31): 51-52.

- [25] 宋淑菊, 段婷, 李浩虹. 双氯芬酸钠贴片治疗骨性关节炎的有效性及安全性研究[J]. [中国基层医药](#), 2006, 13(6): 881-883.
- [26] 鱼云霞, 孙维红. 外用双氯芬酸乳胶剂治疗膝骨性关节炎的疗效和安全性分析[J]. [医师进修杂志](#), 2005(23): 53-54.
- [27] 杨素平, 陈锐. 美洛昔康治疗骨性关节炎的临床疗效[J]. [中国临床药学杂志](#), 2004, 13(1): 37-38.
- [28] 施治青, 韩星海. 洛索洛芬钠治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. [药学服务与研究](#), 2004, 4(1): 46-48.
- [29] 施文, 王永铭, 李端, 等. 对乙酰氨基酚与非甾体抗炎药治疗骨性关节炎的疗效和安全性的观察[J]. [中国疼痛医学杂志](#), 2004, 10(6): 327-331.
- [30] 刘孟兴. 双氯芬酸钠缓释片治疗骨性关节炎临床疗效[J]. [医药论坛杂志](#), 2004, 25(15): 40-43.
- [31] 丁长海, 徐建华. 外用双氯芬酸钠凝胶治疗骨性关节炎的临床研究[J]. [中国药理学杂志](#), 1996, 31(4): 238-240.
- [32] ZENG C, WEI J, PERSSON M S M, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies[J]. [Br J Sports Med](#), 2018, 52(10): 642-650.
- [33] 何方舟, 张伟滨. 非甾体类抗炎药对中国骨关节炎患者疗效及胃肠道不良反应的Meta分析[J]. [中华关节外科杂志\(电子版\)](#), 2018, 12(1): 69-76.
- [收稿日期] 2021-01-14 [修回日期] 2021-03-23
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 258 页)

吸烟、饮酒等不良习惯加大群众患慢性咽炎的概率, 具有清咽功能保健食品的开发需求迫在眉睫^[10], 本着中医药主张未病先治的理论, 笔者将继续对本配伍药效及安全性进行深入研究。

【参考文献】

- [1] 王丹丹, 王文清, 施春阳, 等. 藤茶中二氢杨梅素含量变异研究进展[J]. [中药材](#), 2015, 38(9): 1995-1998.
- [2] 何桂霞, 裴刚, 杨伟丽, 等. HPLC测定藤茶不同采收时期及不同部位的二氢杨梅素含量[J]. [中成药](#), 2004(3): 40-42.
- [3] 王家胜, 何磊磊, 张妮, 等. 不同产地显齿蛇葡萄中二氢杨梅素测定[J]. [中成药](#), 2014, 36(1): 145-147.
- [4] 陈图锋, 高文华, 唐敏. 高效液相色谱法测定藤茶中二氢杨梅素和杨梅素含量[J]. [亚太传统医药](#), 2015, 11(1): 28-30.
- [5] 侯小龙, 王文清, 施春阳, 等. 二氢杨梅素药理作用研究进展[J]. [中草药](#), 2015, 46(4): 603-609.
- [6] 张淑雅, 王小萍, 陈昕, 等. 牛蒡苷抗炎和解热作用研究[J]. [药物评价研究](#), 2013, 36(6): 422-425.
- [7] 黄少花, 黄礼德, 刘胜, 等. 牛蒡子提取物镇痛抗炎作用的实验研究[J]. [右江民族医学院学报](#), 2012, 34(1): 7-9.
- [8] 黄虹, 罗水忠, 黄兆祥. 显齿蛇葡萄生态环境和土壤条件的研究[J]. [南昌大学学报\(理科版\)](#), 2001(2): 134-136.
- [9] 郑道君, 刘国民. 中国藤茶资源的研发概况[J]. [农业网络信息](#), 2006(6): 136-142.
- [10] 罗亚星. 清咽润喉类保健食品的作用机制与研究现状[J]. [食品安全质量检测学报](#), 2020, 11(24): 9177-9182.
- [收稿日期] 2021-03-27 [修回日期] 2021-05-06
[本文编辑] 李睿旻