

骨关节炎药物治疗研究进展

郭斌生^{1,2}, 陆继强¹, 欧瑜², 徐寒梅^{1*}

(1. 中国药科大学多肽药物创制工程研究中心, 江苏 南京 211198; 2. 中国药科大学生命科学与技术学院生化教研室, 江苏 南京 211198)

[摘要] 骨关节炎是临床上常见的退行性关节疾病之一, 能引起患者关节疼痛及机体运动功能障碍, 并且是老年人残疾的主要原因。由于骨关节炎的发病机制尚不明确, 且关节软骨的自愈能力差, 该病治疗选择有限。目前, 传统的药物治疗仍是最常用的骨关节炎治疗选择, 主要用于缓解疼痛和抗炎, 仅能控制症状, 且不良反应高发。更有效的、副作用更少的新型骨关节炎治疗药物的研发正在进行中, 其中一些药物已经上市或正处于临床研究阶段。对骨关节炎药物治疗研究进展进行综述。

[关键词] 骨关节炎; 药物治疗; 新药研发

[中图分类号] R684.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2018) 09-0697-07

Advances in Research on Pharmacotherapy of Osteoarthritis

GUO Binsheng^{1,2}, LU Jiqiang¹, OU Yu², XU Hanmei¹

(1. Engineering Research Center of Peptide Drug Discovery and Development, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Department of Biochemistry, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] As a degenerative joint disorder commonly encountered in clinical practice, osteoarthritis (OA) causes joint pain and motor dysfunction in patients, and is the leading cause of disability in elderly people. Due to the poor self-healing capacity of articular cartilage and the unclear etiopathogenesis of OA, treatments options are still very limited. Traditional pharmaceutical therapy aiming at pain relief and anti-inflammation is still the most common treatment option for OA although it can only control the symptoms with high incidence of adverse effects. Studies of new OA drugs with increased effectiveness and less side effects are underway, with some of these drugs entering the market or clinical trials. In this article, the advances in research on pharmacotherapy of osteoarthritis were reviewed.

[Key words] osteoarthritis; pharmacotherapy; R&D of new drug

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是退行性关节病变中最常见的一种, 又被称为退行性关节炎、老年性关节炎或骨关节病等。随着我国人口老龄化的加重, 骨关节炎患者的数量逐年增多^[1]。骨关节炎的主要临床特征为关节软骨退化、骨过度生长、骨刺形成、关节间隙变窄、囊性改变等, 同时伴随发生关节疼痛、肿胀、压痛、僵硬等症状, 最后甚至能发展为残疾。一般认为, 骨关节炎发病的因素主要有高龄、肥胖、关节疲劳、机械创伤、寒冷、天然畸形、过度运动以及遗传等^[2]。但是由于骨关节炎的病因复杂, 并且是由多种因素共同决定的, 再加上骨关节缺乏自愈功能, 所以其准确的发病机制尚不明确。目前临床上多采用关节镜、核磁共振等技术进行疾病诊断, 与关节炎密切相关的炎症因子, 如白介素 (IL) -1 β 、IL-6 和环氧合酶 (COX) -2 等也

可作为诊断及科学研究的参考指标^[3]。

目前, 药物治疗是最常见的骨关节炎治疗方法。由于骨关节炎发病机制尚不明确, 所以对其治疗目标多是减缓疼痛、改善骨关节的畸形、减少骨关节的伤害、预防病情进一步恶化等。轻、中度骨关节炎患者主要通过口服或者关节内注射镇痛药、抗炎药以及营养物质等来缓解病情; 严重患者进行关节置换手术, 但由于手术治疗的费用高, 置换关节存在免疫反应、人工关节易松动等治疗风险, 所以药物治疗仍然是主要的治疗方案^[4]。本文对国内外临床上已经使用的治疗骨关节炎的传统药物, 以及临床和临床前在研新药的疗效, 以及在联合用药和新药开发方面的研究进展。

1 治疗骨关节炎的传统药物

目前, 国内外已经有多种药物应用于骨关节炎临床治疗, 并取得了明显的治疗效果, 主要包括: 非甾体抗炎药 (NSAIDs)、关节内注射剂、阿片类药物、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、软骨保护剂。

接受日期: 2018-04-13

项目资助: 中央高校基本科研项目 (No.2016ZPY009)

***通讯作者:** 徐寒梅, 教授, 博士生导师;

研究方向: 抗炎蛋白多肽药物活性研究与开发;

Tel: 025-86185437; **E-mail:** 13913925346@126.com

1.1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药在临床上已经被广泛用于各种轻中度疼痛的治疗, 具有良好的抗炎、镇痛、解热等作用。非甾体抗炎药可以分为选择性和非选择性非甾体抗炎药两大类。选择性非甾体抗炎药是通过抑制炎症部位的 COX-2 活性而发挥作用, 常用的有塞来昔布和罗非昔布等; 非选择性药物可以通过抑制促进前列腺素合成的 COX 活性, 发挥抗炎作用, 常用的有布洛芬和阿司匹林等。虽然非甾体抗炎药在治疗骨关节炎, 尤其是类风湿性关节炎中已经取得了明显的效果, 但是如果长期使用会引起胃肠道出血、穿孔等不良反应, 心血管疾病的发病风险也会增加。因为其副作用主要是大剂量服用所引起, Maniar 等^[5]研究后建议减少非甾体抗炎药的使用剂量。氨基葡萄糖作为一种可以刺激软骨细胞产生的蛋白多糖, 与选择性非甾体抗炎药联合使用会缓解骨性关节炎的症状, 疗效维持时间长, 避免了关节炎在短期内的复发, 同时患者的耐受性好, 产生的不良反应小。

扑热息痛也是一种常用的治疗骨关节炎的非甾体抗炎药, 又称对乙酰氨基酚, 属于非抗炎解热镇痛药物, 其镇痛机制尚不明确。扑热息痛在临床上可用于中轻度短期骨关节炎疼痛的治疗, 包括腰部、髋关节和膝关节的骨关节炎。根据美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 和国际骨关节炎研究学会 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 的指导原则, 扑热息痛的最大治疗剂量为 $4\ 000\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[6]。有研究表明, 使用扑热息痛的治疗组发生肝功能异常不良反应的概率是安慰剂组的 4 倍, 并且大量使用扑热息痛会增加多器官衰竭和心血管疾病发生的风险^[7], 因此不被建议作为一线治疗药物。2013 年美国骨科医师学会建议将扑热息痛的最大使用剂量由 $4\ 000\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 降低到 $3\ 000\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[8]。骨关节炎患者在治疗关节炎疼痛时应避免长期大剂量服用该药。

1.2 糖皮质激素和透明质酸

目前, 应用较多的骨关节内注射药物主要包括糖皮质激素和透明质酸。其中糖皮质激素的作用机制是降低前列腺素 E 的水平, 从而达到抗炎、缓解疼痛的作用, 尤其是对风湿性关节炎更具有明显的治疗效果。但是如果长期使用糖皮质激素会引起肾上腺皮质功能亢进、感染、溃疡和骨质疏松等严重不良反应。

透明质酸作为骨关节液的成分^[9], 注射后可以增

强细胞外基质蛋白的合成, 改变炎症介质, 维持软骨的厚度、面积和表面的平滑度, 在临床上对轻中度骨关节炎患者具有良好的疗效^[10], 且其安全性和耐受性良好^[11]。

1.3 阿片类药物

在外科手术和其他药物治疗无效的情况下, 主要用阿片类药物治疗骨关节炎^[12], 并且该药只适用于短期治疗严重的骨关节慢性疼痛。由于阿片类药物成瘾性和服用时的安全隐患问题, 大量服用阿片类药物治疗骨关节炎慢性疼痛仍然存在着很大的争议。阿片类药物也仅仅被建议用于髋关节和膝关节疼痛, 并不被建议用于指关节疼痛的治疗, 另外, 老年人因身体机能下降, 在使用该类药时更应慎重^[13]。

1.4 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂

此类药物治疗骨关节炎主要是通过抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取而影响中枢神经通路来抑制痛觉, 从而达到缓解骨关节炎患者疼痛的效果^[14]。在 2010 年, 度洛西汀作为 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂被美国 FDA 批准用于治疗骨关节炎引起的慢性疼痛, OARSI 也首次将其列入 2014 年版膝骨关节炎治疗指南中^[15]。临床上骨关节炎引起的慢性疼痛往往伴随着抑郁症的发生, 而度洛西汀在抑郁症的治疗中也有着广泛的应用, 所以度洛西汀的使用可发挥双重的功效。尽管在国内还没有相关规定批准将度洛西汀作为治疗骨关节炎的药物, 但是 Wang 等^[16]已通过临床研究证明, 度洛西汀在我国骨关节炎患者的疼痛治疗中也具有明显的疗效。但是如果大剂量使用该药会出现恶心、便秘、头晕等不良反应, 度洛西汀能否在中国应用也还有待进一步研究。

1.5 软骨保护剂

常用的软骨保护剂有双醋瑞因和氨基葡萄糖。双醋瑞因可以抑制异常细胞因子的产生来抑制炎症反应, 亦可对软骨起到修复作用, 可以用于轻、中度骨关节炎的治疗, 但是其发挥作用速度慢^[17-18], 可与对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药等联合使用。氨基葡萄糖是一种蛋白多糖前体物质, 可在关节腔内刺激蛋白多糖的产生, 有助于软骨细胞的生长, 达到保护软骨的作用。有研究表明, 关节腔内注射透明质酸与口服氨基葡萄糖联合治疗效果更加明显, 认为其机制可能是抑制了 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子, 具体机制还有待进一步探究^[19]。

2 治疗骨关节炎新药

传统的治疗骨关节炎药物仅仅局限于抗炎和镇痛, 只能控制骨关节炎症状, 并不能真正延缓疾病进展。另外, 传统药物治疗往往伴随着不良反应的高发, 严重影响了患者的治疗效果和生活质量。随着对骨关节炎发病

机制研究的不断深入, 更有效的、副作用更少的新型骨关节炎治疗药物(主要是生物制剂)正处于研究阶段, 目前有多种药物已进入临床研究阶段或被批准上市(见表1)^[20]。以下重点对 Sprifermin、Invossa 等几款新药进行介绍。

表 1 部分在研和已上市的治疗骨关节炎的新药

Table 1 Some of the newly emerging OA drugs under development or on the market

作用类型	名称/代号	研究公司/机构	作用靶点	研发状态
促进软骨形成	rhBMP-7 (OP-1)	史赛克	骨形成蛋白 (BMP) -7	II 期临床
	Sprifermin (AS-902330)	默沙东/北欧生物科技	成纤维细胞生长因子 (FGF)	II 期临床
	SM04690	Samumed	Wnt信号通路	III 期临床
抑制成骨形成	LDE223	埃尔蒙根-纽伦堡大学	Hedgehog信号通路	临床前
	teriparatide	罗切斯特大学医学中心	甲状旁腺素 (PTH) / 甲状旁腺素相关蛋白 (PTHrP) 受体	临床前
	rhPTHrP	浙江大学	PTH/PTHrP 受体	临床前
抑制炎症	AMG108	安进	IL-1 β	II 期临床
	anakinra	安进	IL-1Ra	II 期临床
	Ampion (LMWF-5A)	安皮奥制药	T细胞	III 期临床
	ABT-981	艾伯维	IL-1 α , IL-1 β	II 期临床
抑制基质降解	CL82198	罗切斯特大学医学中心	基质金属蛋白酶 (MMP) 13	临床前
	114810	浙江大学	血小板反应蛋白整合素金属肽酶 (ADAMTS) -5	临床前
	CRB0017	Rottapharm Biotech	ADAMTS-5	临床前
	M-6495	默克	ADAMTS-5	I 期临床
其他	tanezumab	辉瑞	β -神经生长因子 (β -NGF)	III 期临床
	1D11	范德堡大学医学中心	转化生长因子 (TGF) - β	临床前
	Invossa (TG-C)	TissueGene	-	III 期临床
	Zilretta (FX006)	Flexion Therapeutics	-	已上市
	fasinumab	Regeneron Pharmaceuticals/ 梯瓦制药	β -NGF	III 期临床
	NKTR-181	Nektar Therapeutics	阿片受体	II 期临床

2.1 Sprifermin

Sprifermin (AS-902330) 是重组人 FGF-18 蛋白分子 (recombinant human fibroblast growth factor 18, rhFGF18), 是截短的 FGF-18 蛋白分子。本品是由默克 (Merck) 公司和 Nordic Bioscience 公司共同研发的用于治疗骨关节炎的新药。体外研究表明, 无论软骨细胞在单层细胞培养的条件下, 还是处于三维状态培养, Sprifermin 均能显著诱导软骨细胞增殖以及促进细胞外基质 (ECM) 的生成, 并且在持续间断的给药方式下, Sprifermin 依旧能发挥该种效应, 其被证实是通过激活软骨细胞内细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路发挥作用的。Sprifermin 具

有促进软骨生长和修复软骨的潜力, 从而延缓骨关节炎疾病进展, 改善患者病情^[21]。目前, 该药已完成 I 期临床试验, 结果显示, 180 例膝骨关节炎患者在骨关节腔内注射该药后, 病情得到显著改善, 具体表现为患者软骨厚度降低得到缓解, 且关节腔内的腿胫节部位中心和双侧的软骨厚度较安慰剂组显著增厚, 具有剂量依赖性。同时, 患者并没有出现严重的不良反应^[22]。目前该药尚处于为期 5 年的多中心、随机、双盲、安慰剂对照和平行对照的 II 期临床试验研究 (NCT01919164) 中, 已完成 2 年的数据收集和分析。根据默克公司在 ACR 2017 年年会上公布的 II 期临床试验 (NCT01919164) 数据, 549 例患者的研究达到了主要终点。与安慰剂组

相比, 治疗 2 年后, 接受高剂量 Sprifermin 的 2 组患者的软骨厚度表现出显著的剂量依赖性增加, 这与 I 期临床试验结果一致^[23]。

2.2 Ampion

Ampion 是美国安皮奥制药公司开发的一种关节腔内注射用非甾体抗炎生物注射剂, 其主要成分是天门冬氨酸-二酮哌嗪 (aspartyl-alanyl diketopiperazine, DA-DKP)。该内源性免疫活性分子来源于人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA) 的 N 端部分, 相对分子质量低于 5 000。临床前和临床研究表明, DA-DKP 能通过抑制来源于 T 细胞的促炎因子的产生而达到抗炎效果^[24-25]。Ampion 中还包含其他已知的抗炎效应小分子, 以协同 DA-DKP 分子达到抗炎效果。在 2014 年, 安皮奥制药公司就完成了针对 Ampion 有效性和安全性评价的一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验 (NCT01839331)。试验数据显示, 有 40% 的膝骨关节炎患者在接受 Ampion 药物治疗后疼痛缓解, 生活质量显著提高, 疗效持续长达 12 周, 未见严重不良反应^[25]。2017 年, 安皮奥制药公司公布了另一项 Ampion 的 III 期临床试验。研究中, 144 例 KL4 级 (KL 分级标准共为 5 级, 分别为 0、1、2、3、4, KL4 级病情最严重) 膝骨关节炎患者以 6:1 的比例随机接受单次 4 mL 关节腔内注射 Ampion 或安慰剂。结果显示, 根据 OARSI 标准, 在治疗 12 周后, Ampion 治疗组和安慰剂组相比, 在应答者标准、疼痛和功能复合终点方面均具有显著差异; 该研究中, Ampion 的耐受性良好, 治疗期间出现的不良事件 (TEAEs) 与安慰剂组相当, 且在超过 900 例患者接受了 Ampion 治疗后, 未见 1 例药物相关严重 TEAE 被报道。Ampion 的安全性和耐受性与之前的研究一致。证明该药在治疗重度膝骨关节炎中达到了主要终点和次要终点^[26]。

2.3 ABT-981

ABT-981 是由美国艾伯维 (Abbvie) 公司利用 DVD-Ig[™] 技术开发的新型双特异性抗体, 能同时靶向 IL-1 α 和 IL-1 β , 从而抑制它们的作用, 达到抗炎效果。临床前研究表明, 在小鼠骨关节炎模型中, 无论是单一给予 IL-1 α 单克隆抗体 (6 mg·kg⁻¹) 还是 IL-1 β 单克隆抗体 (6 mg·kg⁻¹), 与溶剂对照组相比, 都无治疗效果; 但 ABT-981 在同等剂量治疗下却表现出与同时给予 IL-1 α 和 IL-1 β 单克隆抗体治疗类

似的显著治疗效果^[27-28]。2017 年公布的 I 期临床研究 (NCT01668511) 结果显示, 轻、中度膝关节炎患者在 4 次皮下注射 ABT-981 (每 2 周 1 次) 后, 血清和尿液中的炎症标志物和关节破坏标志物水平均显著低于安慰剂组, 研究期间药物的安全性和耐受性良好。目前该药已进入 II 期临床研究阶段^[29]。

2.4 ADAMTS-5 单抗

ADAMTS-5 即聚蛋白聚糖酶-2 (aggrecanase-2), 属于聚蛋白聚糖酶家族, 能降解聚蛋白聚糖。迄今为止, 虽然骨关节炎的发病机制尚未阐明, 但有研究表明关节软骨中聚蛋白聚糖酶与骨关节炎的关系非常密切^[30]。关节软骨中聚蛋白聚糖的降解, 被认为是关节软骨退变的重要指标, 而 ADAMTS-5 是聚蛋白聚糖降解过程中的关键酶, 且不需要基质金属蛋白酶的共同作用。Malfait 等^[31]发现在骨关节炎患者关节软骨中该酶的 mRNA 水平和蛋白水平比正常人显著升高, 因此 ADAMTS-5 被认为是治疗骨关节炎的重要靶点。

CRB0017 是 Rottapharm Biotech 公司开发的一种 IgG4 人鼠嵌合型聚蛋白聚糖酶-2 单抗。临床前研究表明, CRB0017 能显著改善自发性骨关节炎或手术所致 OA 动物模型的关节损伤^[30]。目前该药处于临床前研究阶段。值得一提的是, 另外 2 款聚蛋白聚糖酶-2 单抗——Galapagos 公司的 GLPG-1972 (临床实验注册号: NCT03311009, NCT02851485) 和 Merck KGaA 公司的 M-6495 (临床实验注册号: NCT03224702) 目前也处于 I 期临床研究阶段。

2.5 Tanezumab

Tanezumab 是由美国辉瑞 (Pfizer) 公司研制, 后与礼来 (Eli Lilly) 共同开发的抗 NGF 人源化单抗。它能选择性靶向结合并抑制 NGF, 用于治疗骨关节炎患者的慢性疼痛, 并于 2017 年 6 月被 FDA 授予快速通道审查资格, 也是首个获得 FDA 快速通道审查的 NGF 抑制剂。与阿片类镇痛药和其他镇痛药 (包括非甾体抗炎药等) 镇痛机制不同, tanezumab 能通过选择性抑制 NGF, 阻断在机体受伤、炎症或慢性疼痛等状态来自肌肉、皮肤或器官产生的疼痛信号进入脊髓和大脑^[32]。目前, tanezumab 已进入骨关节炎 III 期临床研究阶段。一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究结果显示, 与对照组相比, 低、中、高剂量 (2.5、5、10 mg) 的 tanezumab 能显著缓解患者疼痛, 提高身体运动机能, 但其长期安全性有待进一步试验^[33]。

2.6 Invozza

Invozza (TissueGene-C/TG-C) 是由美国细胞与基因生物治疗公司 (TissueGene) 采用异体细胞治疗技术研发的生物制品。它是全球首款细胞与基因类治疗骨关节炎的再生药物, 给药方式是关节腔注射。该产品由 2 种细胞组成, 一种是未转化的正常软骨细胞, 另一种是经体外逆转录病毒转染后过表达 TGF- β 的供体软骨细胞, 组成比例为 3:1。目前该产品已完成了在韩国的临床试验, 在美国已进行到 III 期临床。从公布的 12 例晚期骨关节炎患者的 I 期临床研究结果来看, 关节评分显示出剂量依赖性的明显改善, 且给药 1 年后仅观察到患者注射部位有轻微不良反应, 并未观察到其他严重的不良反应和剂量依赖毒性 (注射量为 3×10^7 个细胞/关节)^[34]。II a 期临床研究显示, 患者在注射药物 6 个月后, 国际膝关节文献委员会 (International Knee Documentation Committee, IKDC) 评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数 (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) 和疼痛视觉模拟评分 (visual analog scale for pain, VAS) 等骨关节炎相关评分都得到显著改善, 有效减缓了疾病进展和疼痛, 且并未见严重不良反应^[35]。多中心、安慰剂对照的随机双盲 III 期临床研究结果与之前的研究结果一致^[36]。Invozza 有望在近期被批准上市, 成为首款改善骨关节炎的治疗药物, 但其局限性在于治疗费用昂贵。

2.7 Zilretta

Zilretta 是 Flexion Therapeutics 公司利用创新工艺技术开发的关节腔内注射长效缓释药物, 也是首款获美国 FDA 批准上市的关节内缓释注射液。本品于 2017 年 10 月获批上市, 用于治疗骨关节炎引起的疼痛^[37]。

它的活性成分是一种短效皮质类固醇 triamcinolone acetonide。Flexion Therapeutics 公司通过独有的微球体技术, 将该短效皮质类固醇混合在聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 基质中, 使其能够达到超过 12 周的缓解患者疼痛的疗效。

3 结语与展望

骨关节炎是退行性关节病变中最常见的一种, 也是老年人致残的主要因素之一。临床上该病有不同的表型, 随着疾病进展, 涉及不同的身体结构。这种临床特征使得很难找到一种可以普遍适用于所有患者的独特疗法。因此, 针对骨关节炎患者的表型和病情程度, 制订个性化治疗方案有助于疾病治疗。随着我国人口老龄化的加重, 骨关节炎患者的数量逐年增多。但遗憾的是, 该病在临床上受到的关注远远不及其他类型的关节炎性疾病, 至今没有有效的治疗方法, 更没有像类风湿性关节炎治疗药物中的缓解病情抗风湿药 (DMARD) 那样, 既能真正缓解骨关节炎病情又能缓解疼痛的药物 (DMOAD)。目前, 新型骨关节炎治疗药物的研发主要集中在国外, 国内相关报道不多。随着对骨关节炎发病机制的深入理解, BMP-7、 β -NGF、ADAMTS-5 等与骨关节炎发生发展密切相关的靶点分子陆续被发现, 针对这些靶点分子的新型骨关节炎治疗药物不断涌现, 并在临床试验中表现出良好的治疗效果, 但其安全性还有待进一步验证。相信在不久的将来, 首款 DMOAD 药物即将上市, 造福患者。值得一提的是, 关节腔内注射新药相比于其他类新药, 临床治疗效果更好, 不良反应更少, 特别是在老年患者中。因此该类药物将成为骨关节炎新药开发的趋势^[38]。

[参考文献]

- [1] Englund M, Turkiewicz A. Osteoarthritis increasingly common public disease[J]. *Lakartidningen*, 2014, 111(21): 930.
- [2] Pozzobon D, Ferreira P H, Blyth F M, et al. Can obesity and physical activity predict outcomes of elective knee or hip surgery due to osteoarthritis? A meta-analysis of cohort studies[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e017689.
- [3] Tang S, Tang Q, Jin J, et al. Polydatin inhibits the IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritic chondrocytes by activating the Nrf2 signaling pathway and ameliorates murine osteoarthritis[J]. *Food Funct*, 2018, 9: 1701-1712.
- [4] Weisman M H. The use of imaging in inflammatory joint and vascular disorders. Foreword[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2013, 39(3): 9.
- [5] Maniar K H, Jones I A, Gopalakrishna R, et al. Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(2): 93-102.
- [6] Hochberg M C, Altman R D, April K T, 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]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 41(1): 465-474.
- [7] Roberto G, Simonetti M, Piccinni C, et al. Risk of acute cerebrovascular and cardiovascular events among users of acetaminophen or an acetaminophen-codeine combination in a cohort of patients with osteoarthritis: a nested case-control study[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 899-909.
- [8] Jevsevar D S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2013, 21(9): 571-576.
- [9] Zhang H, Zhang K, Zhang X, et al. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 51-61.
- [10] McAlindon T E, Bannuru R R, Sullivan M C, et al. Response to letter to the editor entitled "Comments on 'OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis'"[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2014, 22(6): 890-891.
- [11] Bhandari M, Bannuru R R, Babins E M, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(9): 231-246.
- [12] Jean-Marie B, Christelle D L, Benoit L G, et al. Strong opioids for noncancer pain due to musculoskeletal diseases: not more effective than acetaminophen or NSAIDs[J]. *Joint Bone Spine*, 2015, 82(6): 397-401.
- [13] Ruiz Iban M A, Benavides J, Forero J P, et al. Use of strong opioids for chronic pain in osteoarthritis: an insight into the Latin American reality[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(1): 47-59.
- [14] Williamson O D, Schroer M, Ruff D D, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(4): 544-551.
- [15] McAlindon T E, Bannuru R R, Sullivan M C, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2014, 22(3): 363-388.
- [16] Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2017, 25(6): 832-838.
- [17] Van Daele D J, Bodeker K L, Trask D K. Celecoxib versus placebo in tonsillectomy: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016, 125(10): 785-800.
- [18] Starodubtseva I A, Vasilieva L V, Nikitin A V. The analysis of efficacy of the application of interleukin-1 inhibitor in the complex therapy of secondary osteoarthritis taking into account the dynamics of clinical and functional indicators[J]. *Vestn Akad Med Nauk SSSR*, 2016 (2): 141-147.
- [19] Cen X, Liu Y, Wang S, et al. Glucosamine oral administration as an adjunct to hyaluronic acid injection in treating temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Oral Dis*, 2017, 24(3): 404-411.
- [20] Zhang W, Ouyang H, Dass C R, et al. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2015, 4(4): 185-198.
- [21] Gigout A, Guehring H, Froemel D, et al. Sprifermin (rhFGF18) enables proliferation of chondrocytes producing a hyaline cartilage matrix[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2017, 25(11): 1858-1867.
- [22] Lohmander L S, Hellot S, Dreher D, et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(7): 1820-1831.
- [23] Hochberg M C, Guermazi A, Guehring H, et al. Efficacy and safety of intra-articular sprifermin in symptomatic radiographic knee osteoarthritis: results of the 2-year primary analysis from a 5-year randomised, placebo-controlled, phase II study [J]. *Osteoarthr Cartil*, 2018, 26: S26-S27.
- [24] Shimonkevitz R, Thomas G, Slone D S, et al. A diketopiperazine fragment of human serum albumin modulates T-lymphocyte cytokine production through rap1[J]. *J Trauma Acute Care*, 2008, 64(1): 35-41.
- [25] Bar-Or D, Salottolo K M, Loose H, et al. A randomized clinical trial to evaluate two doses of an intra-articular injection of LMWF-5A in adults with pain due to osteoarthritis of the knee[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87910.

- [26] Cole B, Mcgrath B, Salottolo K, *et al.* LMWF-5A for the treatment of severe osteoarthritis of the knee: integrated analysis of safety and efficacy[J]. *Orthopedics*, 2018, 41(1): e77-e83.
- [27] Kamath R V, Simler G, Zhou C, *et al.* Development and validation of mechanical allodynia as a pain readout in a preclinical model of osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2012, 20(4):S62.
- [28] Kamath R V, Hart M, Conlon D, *et al.* 126 Simultaneous targeting of IL-1A and IL-1B by a dual-variable-domain immunoglobulin (DVD-IG(tm)) prevents cartilage degradation in preclinical models of osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2011, 19: S64.
- [29] Wang S X, Abramson S B, Attur M, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacodynamics of an anti-interleukin-1 α / β dual variable domain immunoglobulin in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized phase I study[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2017, 25(12): 1952-1961.
- [30] Chiusaroli R, Visentini M, Galimberti C, *et al.* Targeting of ADAMTS's ancillary domain with the recombinant mAb CRB0017 ameliorates disease progression in a spontaneous murine model of osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2013, 21(11): 1807-1810.
- [31] Malfait A M, Liu R Q, Ijiri K, *et al.* Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(25): 22201-22208.
- [32] Kumar V, Mahal B A. NGF-the TrkA to successful pain treatment[J]. *J Pain Res*, 2012, 5(78): 279-287.
- [33] Brown M T, Murphy F T, Radin D M, *et al.* Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2013, 65(7): 1795-1803.
- [34] Ha C W, Noh M J, Choi K B, *et al.* Initial phase I safety of retrovirally transduced human chondrocytes expressing transforming growth factor-beta-1 in degenerative arthritis patients[J]. *Cytotherapy*, 2012, 14(2): 247-256.
- [35] Ha C W, Park S H, Cho J J, *et al.* A phase IIA clinical study of tissue gene-C (TG-C) in patients with osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2012, 20(4): S27-S28.
- [36] Kim M K, Ha C W, In Y, *et al.* A multicenter, double-blind, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a cell and gene therapy in knee osteoarthritis patients[J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(1): 48-59.
- [37] Kaufman M B. Pharmaceutical approval update[J]. *P&T*, 2017, 42(12): 733-755.
- [38] Roman-Blas J A, Bizzi E, Largo R, *et al.* An update on the up and coming therapies to treat osteoarthritis, a multifaceted disease[J]. *Expert Opin Pharmacol*, 2016, 17(13): 1745-1756.



【专家介绍】徐寒梅: 中国药科大学教授, 博士生导师, 海洋药学专业负责人, 国家药典委员会委员, 中组部“万人计划”入选者。多年从事多肽药物的研究, 带领团队自主设计合成了多个多肽药物、转让了4个一类多肽新药, 有的已进入临床研究。近5年在国内外发表学术文章80余篇, SCI 35篇; 主编及参编论著各1部, 主编教材1部; 申请发明专利及软件著作权共35项(其中国际专利5项), 获得授权15项。近5年以来, 先后带领团队主持了: 国家自然科学基金, 国家“863”高科技发展计划, 国家“十一五”、“十二五”、“十三五”重大新药创制科技重大专项多项, 江苏省校企合作前瞻性研究等项目。2014年获得江苏省医药科技奖一等奖(排名第一), 曾获得科技部创新创业人才、南京市领军人才、科技创业家等称号。