

葡萄糖胺用於治療骨關節炎

三軍總醫院衛材補給保養室藥師 顏慧如、楊忠穎、游添傑、林宗坤

摘要

國內研究顯示，骨關節炎為台灣老人盛行的慢性病之一，為一種無法治癒，但可有效被控制的疾病。目前臨床常用治療方式除傳統抗發炎劑治療方法外，多以葡萄糖胺來減輕骨關節炎患者的關節疼痛，進而改善患者生活品質。但市售的葡萄糖胺有不同的鹽類，其中僅硫酸鹽葡萄糖胺為國內衛生署核准以藥品管理，適應症為「緩解退化性關節炎之疼痛」。

醫學研究報告顯示，7成患者服用葡萄糖胺後，覺得疼痛及功能獲得改善，但由於實驗方法不同、測量方式不同、病人樣本數多寡與實驗時間長短等因素，都會影響葡萄糖胺對於骨關節炎之治療效果，部分文獻研究結果顯示，葡萄糖胺在緩解骨關節炎疼痛方面，並無顯著的效果，不過至少醫界認為服用葡萄糖胺沒有危險性。

關鍵字：葡萄糖胺、骨關節炎

壹、前言

骨關節炎 (Osteoarthritis) 好發於髖部與膝關節，為一種退化性關節疾病，又稱退化性關節炎 (degenerative arthritis)，會隨著年齡及活動量的增加，導致滑膜發炎，使得滑膜黏稠度降低，緩衝的功能減小，若骨頭與骨頭相互摩擦時，會使纖維軟骨受損以及半月板破裂，嚴重時週邊骨會不正常增生及關節腔變窄，產生骨刺或骨硬化的情形，以致使關節活動時感到疼痛，而且不能充分活動骨關節炎患者的軟骨會變得較正常平滑的軟骨鬆軟、晦暗且失去彈性，表面會因摩擦而變薄，骨頭與骨頭相互摩擦，使得骨頭上出現小洞，裂縫軟骨磨損衰竭後所產生周邊骨不正常增生，及關節腔變窄以致使關節活動時感到疼痛。

臨床治療骨關節炎主要以維持關節正常功能、緩解疼痛及改善病人生活品質為目的，目前治療藥物主要以非固醇類抗發炎藥品 (NSAIDs) 為主，但常引發腸胃道及腎臟方面不適之嚴重之副作用，因此葡萄糖胺硫酸鹽 (glucosamine sulfate) 成為目前緩解骨關節炎疼痛中在傳統藥物外的一項選擇¹。

貳、作用機轉、劑量、用法、注意事項

葡萄糖胺為一種內源性的糖胺，為人體合成醣脂質、醣蛋白、透明質酸與蛋白聚醣所需的原料，也是形成軟骨細胞的重要營養素²，因此葡萄糖胺可供應關節及關節軟骨營養，而人類可以在體內自行合成葡萄糖胺，只是隨著年齡的增加，合成的速度逐漸小於分解的速度，最終導致體內發生葡萄糖

胺缺乏現象。

臨床上葡萄糖胺用於緩解骨關節炎之成人用法為肌肉注射1周2次，一次400 mg，持續治療6周³；口服1天1500 mg一次或分3次於飯前服用，持續至少4周或長達3年⁴；其肌肉注射生體可用率達96%，口服達26%，是因肝臟首度效應之故⁵。

由於葡萄糖胺是由帶殼的水生動物所含的幾丁質萃取而來，所以在使用葡萄糖胺時，需留意過敏反應；另葡萄糖胺常含有鹽類，如氯化鈉，而攝入這類葡萄糖胺，等於攝入高達一日所需含鹽量的30%，所以需小心服用者之血壓及腎功能；有些研究顯示葡萄糖胺可能會影響葡萄糖代謝、誘導胰島素抗性⁶，然而在2011年有篇綜述文章表示，葡萄糖胺對於正常人或者糖尿病人者的血糖代謝並不會有影響⁷。服用葡萄糖胺之患者須同時注意，因目前尚無懷孕或授乳使用之危險性報告，所以孕婦或授乳期間婦女應謹慎使用、海鮮過敏者避免使用、糖尿病人者，建議服用初期同時監測血糖。另外，葡萄糖胺不會抑制或誘發肝臟 CYP450酶，也不會和血漿蛋白結合，所以造成藥物交互作用的可能性較低，在一些文獻中比較值得注意的是葡萄糖胺會增加香豆素抗凝血劑 (coumarinic anticoagulants) 的抗凝血效果⁸。

參、市售葡萄糖胺之比較

目前市售之葡萄糖胺依所含鹽類的不同分為硫酸鹽 (sulfate)、鹽酸鹽 (hydrochloride) 及不含鹽類 (free base)。衛生署曾於民國91年至93年間蒐整國內、外相關文獻資料、臨床研究等證據，多僅針對硫酸鹽進行研究，而無相關文獻支持鹽酸鹽及不含鹽類之葡萄糖胺之療效，故將鹽酸鹽及不含鹽類之葡萄糖胺不以人用藥品列管，而硫酸鹽葡萄糖胺

則以藥品管理，藥品類別為「醫師藥師藥劑生指示藥品」，適應症為「緩解退化性關節炎之疼痛」⁹。然而在美國是以食品列管，在歐洲則被列為藥物危險等級0-100分 (越高越危險) 中的5分，用來促進軟骨及關節的健康。

理論上，葡萄糖胺所含鹽類的不同並不會影響其活性，因其主要有效成分均為葡萄糖胺，但因不同之鹽類所形成之結晶大小不同，其溶解度甚至於在人體之吸收效果可能就會不同，但在文獻上並沒有針對硫酸鹽及鹽酸鹽在人體吸收的比較研究，而只針對馬研究其口服或 IV 同劑量之葡萄糖胺，其葡萄糖胺硫酸鹽之生體可用率，大於葡萄糖胺鹽酸鹽¹⁰；在減少關節疼痛方面，葡萄糖胺鹽酸鹽並沒有效果，而葡萄糖胺硫酸鹽對於骨關節炎之病人可能有功能修飾的效果，但亦沒有減少關節疼痛的效果¹¹。但近來有人質疑市售之葡萄糖胺硫酸鹽純度較葡萄糖胺鹽酸鹽為低，而導致效果較差，原因是因為硫酸鹽易吸潮變色，所以有些藥廠在製造葡萄糖胺硫酸鹽的過程中會再添加氯化鈉及氯化鉀共同形成結晶，因此以有效成分重量表達時，其分子量會比原來單純的葡萄糖胺硫酸鹽高，故有所謂純度低的說法，所以在購買市售葡萄糖胺時要多加留意包裝上的成分標示⁸。另外，坊間許多健康食品除以葡萄糖胺為主成分外，額外添加了鈣與維他命D等其他成分，宣稱複方成分有助於提升軟骨增生效果，惟就學理上，軟骨生成與成骨作用應分開討論，無相互關係，因此民眾不應隨意聽信坊間謠言，任意服用複方保健食品，以免因重複服用相同成分而過量，造成身體負擔。

肆、臨床運用與實證探討

有些研究指出葡萄糖胺及軟骨素可以刺激軟骨形成以及減少疼痛¹²，故在治療骨關節炎常併服兩藥，在臨床上顯示，1,500毫克的葡萄糖胺搭配1,200毫克的軟骨素一併服用，可以達到最大的療效，因此這幾年的保健食品中，都是以兩者合一的劑型出現。然而2010年的一篇研究指出¹³，在彙整了十個相關的同質性研究數據後(受分析人數總計為3,803人)，針對骨關節炎病人，在使用軟骨素、葡萄糖胺，以及兩者一起服用的實驗組，與服用安慰劑的對照組是否有差異，

研究結果表示，使用軟骨素、葡萄糖胺，或者兩者一起服用者在統計上並不能減少關節疼痛也不能增加關節的間距。

在實證醫學方面，葡萄糖胺能否有效減少疼痛，在系統性整合的實證醫學文章有探討，在原開發藥廠所做的研究與一般藥廠的葡萄糖胺有不同的結果(見表一)¹⁴。本篇文章作者最後結論指出，非原開發藥廠之研究數據對於 WOMAC 疼痛及功能損傷並無效益，而原開發藥廠之葡萄糖胺顯示對於 WOMAC 疼痛及功能損傷比安慰劑有效。

表一 非原開發藥廠與某義大利原開發藥廠*對葡萄糖胺研究之比較¹⁴

| 使用葡萄糖胺與安慰劑在治療骨關節炎之比較 | | | | |
|------------------------------------------|-----------|-----------|---------------|------|
| 結果 | 非原開發藥廠 | | | |
| | 安慰劑組 | 葡萄糖胺組 | 參與人數 (研究數) | 證據等級 |
| WOMAC**疼痛指數表：分數由0(不痛)到20(最痛) 追蹤：平均6個月 | 平均6.6分 | 降低0.7分 | 2173 (11) | 中 |
| WOMAC 功能列表：分數由0到68 追蹤：6個月 | 平均31.6分 | 降低1.02分 | 2017 (9) | 高 |
| 100毫米目視量表：刻度由0到100 追蹤：6個月 | 平均37.1毫米 | 提高0.8毫米 | 630 (1) | 中 |
| 關節間距的最小值(毫米) 追蹤：平均3年 | 平均3.55毫米 | 提高0.32毫米 | 414 (2) | 高 |
| 毒性(病人描述副作用案件數) | 每100件有53件 | 每100件有53件 | 1640 (9) | 高 |
| 毒性(因副作用停止服用案件數) | 每100件有4件 | 每100件有3件 | 2435 (12) | 中 |
| 結果 | 某義大利原開發藥廠 | | | |
| | 安慰劑組 | 葡萄糖胺組 | 參與人數 (研究數) | 證據等級 |
| WOMAC**疼痛指數表：分數由0(不痛)到20(最痛) 追蹤：平均6個月 | 平均6分 | 降低3.33分 | 940 (8) | 低 |
| WOMAC 功能列表：分數由0到68 追蹤：6個月 | 平均21.66分 | 降低2.07分 | 624 (3) | 高 |

*Rotta

**WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)：一種自我管理的膝和髖關節炎指數評分系統
證據等級：高：進一步的研究也不太會改變我們在效果評估方面的信心。中：進一步的研究容易對我們在效果評估方面的信心有重大影響而且可能改變我們的評估。低：進一步的研究容易對我們在效果評估方面的信心有重大影響而且易於改變我們的評估。很低：我們非常不確定評估的結果。

伍、結論

醫學研究報告顯示，7成患者服用葡萄糖胺後，覺得疼痛及功能都改善了¹⁵，但也有些文獻研究結果，葡萄糖胺在緩解骨關節炎的疼痛方面，並沒有顯著的效果¹³。由於實驗方法不同、測量方法不同、病人人數不同、時間之長短等等因素，都會影響葡萄糖胺對於骨關節炎之有效性而有不同之結果，不過至少醫界認為服用葡萄糖胺沒有危險性。由於葡萄糖胺用於骨關節炎的研究仍然存在一些無法解釋的問題，例如藥廠製造的不同、使用途徑及劑量改變、不同部位或嚴重程度的骨關節炎等，都可能影響葡萄糖胺對骨關節炎的治療效果，影響機轉為何仍待科學家日後的研究與探討。但可以確定的是葡萄糖胺目前在骨關節炎中扮演的角色，只在緩解發病後的病情，無法預防骨關節炎的發生，也無法恢復骨關節炎的結構性破壞，且關節疼痛原因很多，所以在用藥前，應該還是先與醫師討論，找出正確的診斷，並在醫師與藥師指導下服用，才能避免延誤治療時機。

參考資料：

1. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, et al: Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2959-2967.
2. Braham R, Dawson B, Goodman C: The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *Br J Sports Med* 2003; 37:45-49.
3. Reichelt A, Forster KK, Fischer M, et al: Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1994; 44:75-80.
4. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162(18):2113-2123.
5. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, et al: Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:1109-1113.
6. Yves Henrotin, Ali Mobasheri, Marc Marty: Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther* 2012; 14(1):201-210.
7. Simon RR, Marks V, Leeds AR, et al: A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rec* 2011; 27:14-27.
8. Lucio C. Rovati, Federica Girolami, Stefano Persiani: Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2012; 4(3):167-180.
9. 行政院衛生署：藥物食品安全週報第139期。2008/05/15。
10. Meulyzer M, Vachon P, Dipl., et al: Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16:973-979.
11. D Wu, Y Huang, Y Gu, et al: Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013; 67(6):585-594.
12. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354(8):795-808.
13. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al: Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341:c4675-c4683.
14. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, et al: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). *The Cochrane library* 2009; 4:1-49.
15. Bennett AN, Crossley KM, Brukner PD, et al: Predictors of symptomatic response to glucosamine in knee osteoarthritis: an exploratory study. *Br J Sports Med* 2007; 41: 415-419.



An Approach to Glucosamine in Osteoarthritis Treatment

Hui-Ju Yen, Chung-Ying Yang, Tien-Chieh You, Tsung-Kun Lin

Medical Supplies and Maintenance Office, Tri-Service General Hospital

Abstract

Osteoarthritis (OA), the prevalent chronic condition of the elderly in Taiwan, is an incurable but controllable disease. In addition to NSAIDs, it is commonly treated with glucosamine in clinical to reduce the joint pain and furthermore to improve patients' quality of life. Although there are many different salt forms of glucosamine, only glucosamine sulfate has been approved as drug by the Department of Health, Executive Yuan, R.O.C.

According to the studies, up to 70% patients taking glucosamine felt pain released and joint function improved, but these studies differ in methods, measurements, sample size, periods of treatment, which might affect the results. However, some studies show that there is no significant difference in pain releasing caused by osteoarthritis whether taking glucosamine or not. But, at least it's safe to take glucosamine properly.

