

uCTX- II 在早期骨关节炎诊断及治疗评估中的应用价值研究

丁朋¹, 桂鉴超^{1*}, 徐扬¹, 尹昭伟¹, 杨晓斐¹, 蒋逸秋¹, 陈福扬², 杨业林³, 王斌³, 谭同军⁴

(¹南京医科大学附属南京医院骨科, 江苏 南京 210006; ²南京市浦口区中心医院骨科, 江苏 南京 211800; ³南京市江宁医院骨科, 江苏 南京 211100; ⁴南京市秦淮医院骨科, 江苏 南京 210006)

[摘要] 目的: 观察尿液 CTX- II (uCTX- II) 在诊断早期骨关节炎(影像学确诊前期)及评价早期骨关节炎治疗效果中的价值。方法: 采用多中心随机双盲对照试验, 将参加研究的早期和进展期骨关节炎患者各分为 3 组, 单用氨基葡萄糖、双醋瑞因或联用 2 种药物的治疗组。在研究进行的开始和第 3、6、9、12 个月随访, 并应用 WOMAC 评分对患者进行疼痛、僵硬症状和生理功能评分。在研究开始和第 6、12 个月末留取患者随机尿液, 测定 uCTX- II 浓度, 并采集正常人群相关数据。结果: 在研究的第 3 个月, 各组患者的 WOMAC 评分总分较初始降低($P < 0.05$), 其中联用治疗组、单用双醋瑞因治疗组低于单用氨基葡萄糖治疗组($P < 0.05$)。对比早期骨关节炎患者和正常人群 uCTX- II 浓度后, 在影像学阴性的早期骨关节炎患者中, uCTX- II 浓度较正常人高($P < 0.05$)。将治疗后 WOMAC 评分下降 $\geq 20\%$ 视作治疗有效, 比较早期骨关节炎组和进展期骨关节炎组中符合这一条件的患者治疗前后 uCTX- II 浓度和 WOMAC 评分, 结果提示两者具有相关性。结论: 检测 uCTX- II 浓度简便、易行, 可以作为骨关节炎早期诊断的参考指标和评估早期骨关节炎治疗效果的参考指标。早期骨关节炎治疗效果优于进展期患者, 早期患者给予软骨营养+保护治疗的方法疗效优于单纯给予一种治疗方法, 单用双醋瑞因治疗早期骨关节炎效果优于单用氨基葡萄糖的治疗效果。

[关键词] 骨关节炎; 氨基葡萄糖; 双醋瑞因; uCTX- II

[中图分类号] R684.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)08-1131-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20150816

Evaluation of diagnostic and prognostic value of uCTX- II in early stage osteoarthritis

Ding Peng¹, Gui Jianchao^{1*}, Xu Yang¹, Yin Zhaowei¹, Yang Xiaofei¹, Jiang Yiqiu¹, Chen Fuyang², Yang Yelin³, Wang Bin³, Tan Tongjun⁴

(¹Department of Orthopedics, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006; ²Department of Orthopedics, Nanjing Pukou Central Hospital, Nanjing 211800; ³Department of Orthopedics, Nanjing Jiangning Hospital, Nanjing 211100; ⁴Department of Orthopedics, Nanjing Qinhuai Hospital, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether the biomarker of uCTX- II has a diagnostic and prognostic value in the early stage osteoarthritis or not. **Methods:** Forty patients with clinical diagnosis of early stage knee osteoarthritis and 35 patients with progression stage osteoarthritis were randomly assigned to receive 1 500 mg of glucosamine daily, 100 mg of diacerein daily or both glucosamine and diacerein. Disease symptoms were assessed quarterly by WOMAC scoring. X-ray analysis was performed as baseline. uCTX- II level in urinary were measured as a baseline, 6 months, 12 months after the initiation of the intervention. The parameters were also corrected for creatinine treatment. **Results:** A clinically detectable symptomatic benefit was observed as early as 3 months in all groups. In the combined group and the diacerein group, the WOMAC scores decreased significantly than that of the glucosamine group ($P < 0.05$). The CTX- II levels measured in early stage osteoarthritis was significantly higher in urine samples than that from the healthy controls ($P < 0.05$). A correlation was seen between the uCTX- II levers and the WOMAC scores using bivariate analysis. **Conclusion:** The biomarker of uCTX- II had diagnostic and prognostic value in the early stage osteoarthritis. Glucosamine and diacerein alone or combination could reduce pain effectively in the all groups of patients. The combination of glucosamine and diacerein may be more effective.

[Key words] osteoarthritis; glucosamine; diacerein; uCTX- II

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(08): 1131-1135]

[基金项目] 江苏省科教兴卫工程; 南京市科委课题(2013sc311011)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gui1997@126.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是影响老年人生活质量最常见的关节疾病之一,以关节软骨的进展性退变为特征。在中国有着相当一部分骨关节炎的患者,并且随着人口老龄化,骨关节炎的患者也会增多。骨关节炎中晚期会导致残疾,只能进行关节置换和关节镜清理治疗,但费用昂贵,治疗效果难以持久,且远不能达到正常。因此,强调骨关节炎的早期诊断和早期治疗越来越受到重视。我们的前期动物实验研究和国外的研究结果显示,X线片或MRI显示出软骨病变已不是早期,而软骨代谢分子标志物CTX-II可以更早期发现骨关节炎。CTX-II是骨关节软骨基质二型胶原的降解产物之一,它来源于II型胶原的羧基末端,可以从血、滑液和尿中检测。其在血液、关节腔液中的浓度与骨关节炎的严重程度相关^[1-3],因此可以通过检测其在血液、关节腔液中的浓度来评估骨关节炎的病情。有关骨关节炎早期诊断和早期治疗的临床研究国内尚未见报道。本文采用随机双盲对照临床研究,对影像学阴性早期骨关节炎患者进行为期1年的随访,研究尿液中CTX-II(uCTX-II)浓度在诊断早期骨关节炎(影像学确诊前期)和作为骨关节炎治疗效果的客观评估指标中的价值。双醋瑞因和氨基葡萄糖因其较少的不良反应和经过大量临床研究证实的治疗效果^[4-8],近年来被广泛应用于骨关节炎的治疗,但它们在早期骨关节炎治疗中的有效性尚未见报道。本研究比较了3种不同治疗措施的治疗效果,以期找到最佳的早期骨关节炎治疗方案。

1 对象和方法

1.1 对象

研究从2012年开始。选择因膝关节疼痛在本院及合作医院就诊的患者,纳入研究的患者年龄50~65岁并有临床膝关节疼痛、酸胀等不适症状,膝关节酸胀疼痛不适至少3个月以上。排除类风湿、半月板损伤、感染性关节炎、腰椎间盘突出、髌骨关节病变牵涉等疾病。同时服用可能对本实验造成影响的药物(如非甾体类抗炎止痛药)的患者,既往曾有膝部肿瘤及外科手术的患者,膝部或全身合并有其他疾病可能对实验结果产生影响的患者,均不予纳入研究。对于由于各种原因没有完成1年随访的患者,其数据不计入最终统计分析。选择健康老年人15例作为正常对照组。

1.2 方法

1.2.1 分组和治疗

按照Kellgren and Lawrence(KL)分级标准,对

于KL分级<1级,即关节间隙正常且没有骨赘生成的患者,纳入早期骨关节炎患者组;X线提示影像学阳性的患者,纳入进展期骨关节炎组。采用随机数字表的方法分别将早期骨关节炎患者随机分为3个治疗组,随机化与双盲法同时进行操作。营养治疗组(13例),口服500 mg 硫酸氨基葡萄糖,每天3次;软骨保护治疗组(13例):口服50 mg 双醋瑞因,每天2次;联合治疗组(14例):联用2种药物治疗。对确诊骨关节炎的患者采用同样的分组和治疗方法,营养治疗组、软骨保护治疗组和联合治疗组分别有10、11和14例。双盲实施时本临床试验过程中所有参与人员包括临床研究者、受试者均不知道试验处理及药物分配情况。在研究期间,如患者不适症状严重,短期常规剂量的非甾体类抗炎止痛药物是被允许的。但告知患者在随访症状评分时要按照未服用止痛药物时的症状情况进行。

1.2.2 观察指标及实验室检查

采用WOMAC评分对患者的疼痛、僵硬症状和生理功能进行评分,每项指标均按照100分制的VAS评分系统进行(总分2400分)。按照盲法的要求,安排专人对纳入研究的患者在研究的开始和第3、6、9、12个月末进行电话随访。纳入研究的患者在研究初始均拍摄X线片。

1.2.3 样本采集、保存方法及检测

所有同意并纳入研究的患者,均在1周空白期和使用药物治疗前,留取随机尿液,离心留取上层清液保存在-70℃冰箱。各组患者接受不同治疗措施后在研究第6、12个月末再次留取尿液(同样的,患者复诊留取样本均被告知留取尿液的前1周不能服用其他的止痛药物),同法保存留待检测,保存30 d内采用Cartilaps ELISA试剂盒(IDS Ltd公司,英国),酶联免疫吸附竞争法测定uCTX-II浓度,多功能生化仪测定尿液中肌酐浓度。按照说明步骤检测,并根据患者尿肌酐浓度对结果进行校正,得出当前uCTX-II浓度值。

1.3 统计学方法

用SPSS19.0统计软件进行统计分析。对于各组数据,使用独立t检验、两因素方差分析、SNK检验及秩和检验等统计方法进行分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

此次研究共涉及90例,其中早期组40例,进展组35例,正常对照组15例。患者年龄、性别及体重

指数(BMI)组间无显著性差异($P > 0.05$,表 1)。

2.2 疗效分析

将治疗第 6、12 个月的患者 WOMA 总分与初始的总分比较得出百分比,分成 5 个等级(表 2),通过 Mann-Whitney 检验可以看出:早期骨关节炎组治疗 6、12 个月 WOMAC 评分占初始值的百分比优于进展期的百分比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

利用两因素方差分析比较 3 种方法治疗第 3、

6、9、12 个月的疗效。对早期组患者各组进行组间和组内单因素方差分析,统计结果显示:各组在第 3、6 个月时均较初始降低($P < 0.05$),并在之后维持($P > 0.05$)。分析比较联用组和保护治疗组 WOMAC 评分在第 6、9、12 个月时间点低于营养治疗组($P < 0.05$),联用组均值比保护治疗组低,但统计结果提示联用组和保护治疗组 WOMAC 评分各时间点没有差别($P > 0.05$,表 3)。

表 1 患者的初始情况

Table 1 The baseline characteristics of the patients

指标	早期骨关节炎组			进展期骨关节炎组			正常对照组(n=15)
	营养治疗组(n=13)	保护治疗组(n=13)	联用治疗组(n=14)	营养治疗组(n=10)	保护治疗组(n=11)	联用治疗组(n=14)	
年龄(岁)	53.0 ± 1.8	54.0 ± 2.9	54.0 ± 4.4	58.0 ± 4.7	56.0 ± 2.8	55.0 ± 3.3	57.0 ± 3.3
性别(男/女,n)	5/8	5/8	6/8	5/5	4/7	6/8	6/9
BMI(kg/m ²)	24.0 ± 4.8	25.0 ± 3.5	24.0 ± 3.9	28.0 ± 4.3	26.0 ± 4.1	28.0 ± 4.1	25.0 ± 5.7
初始 WOMAC 评分(分)							
疼痛	336.0 ± 63.3	330.0 ± 54.9	309.0 ± 70.5	202.0 ± 41.7	225.0 ± 56.0	219.0 ± 47.5	-
僵硬	58.0 ± 24.7	35.0 ± 24.1	40.0 ± 23.6	107.0 ± 20.0	97.0 ± 19.0	100.0 ± 19.9	-
生理功能	649.0 ± 107.9	649.0 ± 109.2	671.0 ± 120.9	857.0 ± 265.5	881.0 ± 245.1	873.0 ± 206.8	-

表 2 治疗第 6、12 个月的患者 WOMAC 总分与初始 WOMAC 总分比较

Table 2 The patients' total WOMAC score at each assessment time point (n)

WOMAC 评分占初始值 各级百分比	6 个月		12 个月	
	早期骨关节炎组	进展期骨关节炎组	早期骨关节炎组	进展期骨关节炎组
≤20%	0	0	0	0
20%~40%	3	0	5	2
40%~60%	14	12	25	13
60%~80%	20	16	10	15
> 80%	3	7	0	5

依照最初的研究设计,分别在研究初始、第 6、12 个月末留取了纳入研究的患者的随机尿液,及时检测了其中 CTX-II 浓度,在研究过程中,检测了 15 例年龄在 50~65 岁的正常老年人 uCTX-II 浓度,作为正常对照。采用独立 t 检验方法比较早期

组和正常组的 uCTX-II 浓度。早期骨关节炎患者 uCTX-II 浓度的检测结果与正常对照组差别具有统计学意义($P < 0.05$),为了检验 uCTX-II 浓度能否作为一个骨关节炎治疗效果的客观随访指标,在随访的 1 年过程中,假设 WOMAC 疼痛评分较之初始评分下降 20%作为治疗有效^[9],从早期骨关节炎组和进展期骨关节炎组中选择符合治疗有效的患者,分析早期组和进展期组中“治疗有效”的患者第 6、12 个月时的 uCTX-II 浓度与 WOMAC 评分之间的关系,发现在治疗有效的这部分患者中,其不同阶段的 uCTX-II 浓度和患者 WOMAC 评分具有相关性($r = 0.439, P < 0.05$,表 4,图 1)。

3 讨论

骨关节炎是老年人中最为常见的关节疾病之一,主要表现是关节的肿胀、疼痛、僵硬及关节畸

表 3 早期骨关节炎组和进展期骨关节炎组患者治疗各时间点 WOMAC 评分总分

Table 3 Total WOMAC score of the early stage osteoarthritis and progression stage osteoarthritis group at each assessment time point (分, $\bar{x} \pm s$)

时间	早期营养组	早期保护组	早期联用组	进展期营养组	进展期保护组	进展期联用组
初始	1 044.0 ± 108.2	1 016.0 ± 125.4	1 020.0 ± 164.4	1 167.0 ± 269.4	1 204.3 ± 253.5	1 192.0 ± 212.8
3 个月	810.0 ± 108.5	763.0 ± 98.2	758.0 ± 54.5	896.0 ± 128.7	982.0 ± 172.1	840.0 ± 208.5
6 个月	711.0 ± 106.4	604.0 ± 74.1	554.0 ± 117.6	806.0 ± 144.4	882.0 ± 213.3	756.0 ± 178.9
9 个月	629.0 ± 83.1	549.0 ± 96.6	514.0 ± 60.7	791.0 ± 148.7	824.0 ± 206.8	674.0 ± 182.0
12 个月	595.8.0 ± 79.4	520.0 ± 94.7	481.0 ± 68.3	796.0 ± 157.0	808.0 ± 202.7	691.0 ± 186.3

表 4 早期骨关节炎组和进展期骨关节炎组初始及治疗第 6、12 个月的 uCTX-II 浓度

Table 4 The quartiles of uCTX-II level of the early stage osteoarthritis and progression stage osteoarthritis group at each assessment time point (ng/mL, $\bar{X} \pm s$)

时间	早期骨关节炎组			进展期骨关节炎组			正常组
	营养治疗组	保护治疗组	联用治疗组	营养治疗组	保护治疗组	联用治疗组	
初始	883.0 ± 241.2	916.0 ± 232.7	897.0 ± 260.7	1 226.0 ± 301.8	1 353.0 ± 370.5	1 399.0 ± 228.3	514.0 ± 267.0
6 个月	679.0 ± 370.1	803.0 ± 242.5	612.0 ± 213.5	1 072.0 ± 304.5	962.0 ± 288.9	891.0 ± 303.7	-
12 个月	592.0 ± 278.1	737.0 ± 248.4	685.0 ± 250.1	775.0 ± 304.1	847.0 ± 211.9	762.0 ± 267.2	-

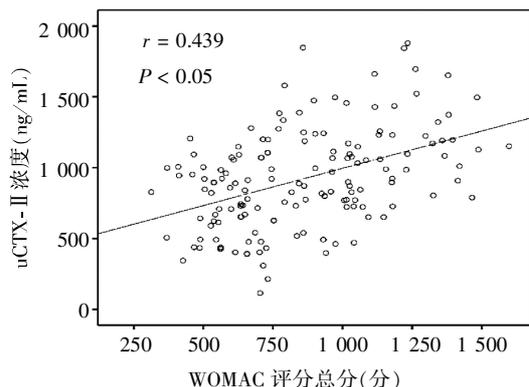


图 1 治疗有效患者不同阶段 uCTX-II 浓度和对应的 WOMAC 总分之间相关分析关系图

Figure 1 Correlation between the UCTX-II quartiles and the total WOMAC score in the patients who showed effective after treatment

形。它的病理变化表现为关节面及其边缘的软骨基质内糖蛋白合成异常或糖蛋白丢失，基层逐渐变薄、呈片状脱落甚至消失，继之软骨下骨反应性增生，产生骨赘。以往认为骨关节炎是一种老年人关节软骨退化的表现，经过研究，目前对“退化”有了新的解释，即骨性关节炎是由于生物机械和生物化学原因导致的整个关节的炎症性疾病^[10]。

骨关节炎在一定程度上不可逆转，早期诊断并及时治疗已越来越受到国内外学者的重视。与有创的关节镜和昂贵的核磁共振检查相比，生物标记物有着发现早、价格实惠的优势，近年来利用骨关节炎生物标记物研究也成为热点。II 型胶原是软骨中的主要胶原成分，参与软骨的修复和重建过程。当骨关节炎发生时，软骨修复重建过程加快，CTX-II 的体液浓度也会增加，因此可以通过检测其在血液、关节腔积液中的浓度来评估骨关节炎的严重程度。相关的动物实验证实 CTX-II 早期反映关节软骨的损伤，可作为早期生物标记物^[11]。但国内外的实验研究多集中在进展期骨关节炎，对于早期影像学阴性的骨关节炎尚未见报道。此次研究结果提示，早期骨关节炎患者 uCTX-II 浓度与正常组差别具有统计学意义，更进一步证实了其应用于骨关节

炎早期诊断的重要价值，即 uCTX-II 可以在影像学确诊之前提示骨性关节炎的存在。通过相关性分析，可以看到不同阶段的患者 uCTX-II 浓度和 WOMAC 评分具有相关性，提示 uCTX-II 浓度可以用来作为骨关节炎的严重程度及疗效随访的一个客观参考指标证据，基于两者相关系数 r 为 0.439，提示两者具有线性相关关系。但在临床应用过程中，有必要结合患者临床症状及其他相关检查综合分析，作出正确的评估。

治疗骨关节炎的药物，根据药物的作用部位分为软骨、软骨下骨和炎症介质；依照药物的作用机制又分为：抑制蛋白酶、阻断细胞因子和营养软骨 3 种。目前国际上普遍使用的药物是双醋瑞因和氨基葡萄糖。其中双醋瑞因通过抑制和减少相关炎症介质的产生，抑制炎症的恶性循环，从而稳定了软骨内环境，达到改善症状、延缓骨关节炎进展的目的^[12]。国外的相关研究结果表明双醋瑞因可以缓解髌膝骨关节炎不适症状的同时，延缓关节间隙狭窄进程^[13-14]。而氨基葡萄糖是正常软骨的组成成分，参与多种软骨细胞中蛋白和脂质的糖化过程，体外共培养的实验结果证明氨基葡萄糖参与了软骨细胞的代谢，增加骨髓间充质干细胞细胞基质的产生，稳定了软骨的内环境，抑制了炎症的恶性循环^[15]。但这些研究多针对进展期的骨关节炎，对于早期骨关节炎尚未见报道。本实验研究单用或联用这两种药物治疗早期影像学阴性的骨关节炎，并比较不同治疗方法的效果。从研究结果可以看出在骨关节炎早期即给予口服延缓疾病进展的药物进行治疗，在治疗效果上优于进展期骨关节炎组。联用两种药物和单用双醋瑞因的治疗效果优于单用氨基葡萄糖。并且早期骨关节炎患者不适症状较之进展期骨关节炎患者轻，即便 WOMAC 评分改善度一样，早期患者也可以获得更好的生活质量，治疗效果也更能为患者肯定。本研究充分证明了骨关节炎早期诊断和早期治疗的重要性。虽然单用氨基葡萄糖的治疗效果没有其其他两种治疗方式明显，从随访情况来看，大多数的早

期患者反映单纯服用氨基葡萄糖也可以改善不适症状,这和患者处于早期、不适症状轻有关。因此在早期骨关节炎的治疗上,如果患者希望使用药物治疗,也较多地采用单用氨基葡萄糖治疗,并辅以必要的生活方式调整,比如适量的运动,使用拐杖,生活中减少负重,减少下山、下楼梯这些动作等等。对于病程短且进展明显的患者,多采用双醋瑞因或者联用双醋瑞因和氨基葡萄糖治疗。本实验研究不足的地方是一部分患者因为不同的原因中途退出随访,使本实验可供统计的患者人数偏少。随访时间只有 1 年,对于早期应用这两种药物干预能否真正延缓疾病的进展,暂不能给出结论,这仍需要进一步的研究。

综上所述,检测 uCTX- II 浓度可以作为早期骨关节炎诊断和治疗效果评估的参考指标,在临床应用时,需要结合患者临床症状和其他相关检查综合分析得出评估患者病情。早期骨关节炎治疗效果优于进展期患者,早期骨关节炎患者联用双醋瑞因和氨基葡萄糖的治疗效果优于单用一种药物治疗,单用双醋瑞因治疗早期骨关节炎效果优于单用硫酸氨基葡萄糖治疗。

[参考文献]

[1] Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, et al. Urinary CTX- II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial osteoarthritis at multiple sites; the GARP study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(3): 360-365

[2] Kumm J, Tamm A, Lintrop M, et al. The value of cartilage biomarkers in progressive knee osteoarthritis: cross-sectional and 6-year follow-up study in middle-aged subjects[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(4): 903-911

[3] Ishijima M, Watari T, Naito K, et al. Relationships between biomarkers of cartilage, bone, synovial metabolism and knee pain provide insights into the origins of pain in early knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1): R22

[4] Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(2): 555-567

[5] Pavelka K, Trc T, Karpas K, et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of

the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(12): 4055-4064

[6] Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1459-1464

[7] 邱贵兴, 翁习生, 张 克. 盐酸/硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的平行对照临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(43): 3067-3070

[8] 王国新, 陈文红, 励建安. 硫酸氨基葡萄糖片治疗膝骨性关节炎多中心双盲随机平行对照临床试验[J]. *中国临床药理学杂志*, 2004, 20(5): 328-331

[9] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 795-808

[10] Fidelix TS, Soares BG, Moça Trevisani VF. Diacerein in for osteoarthritis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD005117

[11] 任戈亮, 桂鉴超, 王黎明, 等. II 型胶原羧基端肽对骨关节炎早期诊断和病情评估的实验研究[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2010, 30(5): 653-657

[12] Boileau C, Tat SK, Pelletier JP, et al. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for the protective effect against subchondral bone remodeling [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(3): R71

[13] Renapurkar DK, Mathur S, Rao J. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of knee joint. [J]. *Int J Pharm Bio Sci*, 2010, 1(3): P1

[14] Brahmachari B, Chatterjee S, Ghosh A. Efficacy and safety of diacerein in early knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28(10): 1193-1198

[15] Derfoul A, Miyoshi AD, Freeman DE, et al. Glucosamine promoted chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP-13 expression and matrix degradation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(6): 646-655

[收稿日期] 2014-07-19