

不同研发阶段的骨关节炎治疗药物开发进展

周 赛, 江洪波, 陈大明*

(中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031)

摘要: 骨关节炎是常见的退行性关节疾病, 在老年人群中发病率较高。尽管已有一些药物可用于缓解骨关节炎导致的疼痛, 但现已上市的药物在骨关节炎治疗上的效果有限, 且存在一定程度的不良反应, 使骨关节炎在临床治疗上无法达到十分满意的效果。对此, 国内外对于骨关节炎的化学药、生物药、中药的治疗研发进行了诸多探索, 这些研发为改善骨关节治疗的效果带来了新希望。本文对骨关节炎治疗用药的研发进展进行综述, 尤其是对已进入临床研究阶段的骨关节炎治疗用化学药、生物药研究进展进行了比较分析, 以期对相关研发人员提供启示。

关键词: 骨关节炎; 治疗; 药物

Research and development of medicine under different stages of clinical trials for treatment of osteoarthritis

ZHOU Sai, JIANG Hongbo, CHEN Daming*

(Shanghai Life Science Information Center, Shanghai Institute of Nutrition and Health,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: Osteoarthritis is a common degenerative joint disease with a high prevalence in the aged population. Although there are some medicine that can be used to relieve the pain caused by osteoarthritis, the approved medicine have limited effects and some side effects, making it impossible to achieve very satisfactory results in clinical treatment of osteoarthritis. In this regard, much exploration on the therapeutic development of chemical, biological and traditional Chinese medicine for arthritis has been done both domestically and abroad. The corresponding research has brought new insight to improve the effectiveness of arthritis treatments. This paper does a comprehensive review on the progress of research and development of medicine for the treatment of osteoarthritis, especially a comparative analysis of the research progress of chemical and biological medicine for the treatment of osteoarthritis that have entered the clinical research stage, in order to provide insights for relevant researchers and developers.

Key Words: osteoarthritis; treatment; medicine

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是以关节软骨破坏或损伤为典型特征的退行性疾病, 表现为关节软骨、软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜和关节周围肌肉等方面的结构病变, 可导致膝、髋、踝、

肘、脊柱等关节的关节疼痛、关节功能障碍。骨关节炎在成年人群中较为常见, 尤其是在老年人群中高发, 老龄化、肥胖、炎症、运动损伤、关节损伤或激素失调等因素均有可能导致骨关节炎

收稿日期: 2022-10-18

第一作者: E-mail: saizhou@sibs.ac.cn

*通信作者: E-mail: chendaming@sibs.ac.cn

的发生。多个国家的流行病学调查表明,人群中骨关节炎的发病率达15%以上^[1],给患者及其家庭带来了沉重的负担。目前,尽管已有不少止痛的药物用于缓解骨关节炎导致的疼痛,但是高效的骨关节炎治疗药物仍然缺乏。关节软骨主要由软骨细胞和细胞外基质组成,其生理和病理特征的变化研究是骨关节炎防治用药开发的重点。针对关节软骨的保护和损伤修复,近年来国内外在化学药、生物药、中药的开发方面均已有所探索,本文对已上市的骨关节炎治疗用药加以概述,对骨关节炎治疗用药的研发进展加以综述。

1 已上市的骨关节炎治疗用药物概述

当前,骨关节炎尚无特效的治疗用药,在临床上主要根据患者症状、病变部位及病情的严重程度等采用保守治疗或手术治疗的方法。骨关节炎治疗用药主要采用非甾体类抗炎药物,用于缓解疼痛、减轻炎症,关节内注射用药、软骨保护剂也在一定范围内得到应用。

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)可分为选择性和非选择性两大类。其中,选择性非甾体抗炎药主要有塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、泊马昔布(polmacoxib)(在韩国批准上市)等,其机制主要是通过抑制炎症部位的环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)活性,从而阻断花生四烯酸合成前列腺素,实现抗炎作用;同类药物中的罗非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、罗美昔布(lumiracoxib)则已因其引发的心血管不良反应而退市。非选择性的NSAID既可抑制环氧合酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)也可抑制环氧合酶-2(COX-2)的活性,包括布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、吡酮洛芬(piketoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、培比洛芬(pelubiprofen)、阿司匹林(aspirin)、萘普生(naproxen)、双氯芬酸钠(diclofenac sodium)、奥沙普秦(oxaprozin)等,但其长期大剂量使用,会造成多方面的不良反应^[2]。对乙酰氨基酚(acetaminophen)可抑制环氧合酶-3(cyclooxygenase-3, COX-3)的活性,其在治疗剂量下使用时对肾脏的毒性较很多NSAID不良反应

小,因而不少文献对乙酰氨基酚(acetaminophen)列入NSAID也存在争议;同时,就对乙酰氨基酚(acetaminophen)在减轻髋关节或膝关节等不同骨关节炎患者的疼痛、改善残疾或生活质量效果方面,各方的研究结果也并非完全一致^[3-7]。

糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)可用于骨关节内注射。其中,GC可通过降低前列腺素(prostaglandin, PG)来达到抗炎作用,但长期使用也会带来多种严重不良反应。HA的注射有助于促进细胞外基质蛋白合成,但也有研究认为,不推荐在老年人膝关节治疗中使用关节内HA注射^[8]。交联玻璃酸钠(cross-linked hyaluronic acid)的HA高度交联,其相对分子质量和黏弹性与人体关节的滑液成分较为相近,现已被批准上市用于关节炎治疗。

在软骨保护剂中,双醋瑞因(diacerein)可通过抑制异常的细胞因子来抗炎,因其起效慢常与对乙酰氨基酚(paracetamol)、NSAID等联合使用。氨基葡萄糖(glucosamine, GlcN)作为蛋白多糖(proteoglycans)前体,有助于保护软骨细胞的生长。

此外,曲马多(tramadol)等阿片类药物因其成瘾性等隐患,只能短期用于严重的髋关节、膝关节疼痛治疗。珠卡赛辛(zucapsaicin)作为辣椒素受体(TRPV-1)的激动剂,可在NSAID使用后仍难以控制患者的重度疼痛时,与NSAID联合使用。度洛西汀(duloxetine)作为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NA/NE)再摄取抑制剂,在部分国家作为二线用药,用于治疗对NSAID和对乙酰氨基酚(paracetamol)无反应的膝骨关节炎。

2 临床研究阶段的骨关节炎治疗用化学药开发进展

当前,全球有数十种候选的小分子药物作为骨关节炎的治疗用药正处于开发阶段。已有20余种进入临床研究阶段,以用于膝关节的骨关节炎治疗的用药居多。

在这些已进入临床研究阶段的NSAID中,软骨组织中因没有血管分布,已有药物较难递送至病灶。与已有药物相比,泰飞尔的X0002的优势在

于可以穿透皮肤和软骨, 高效递送至病灶, 在提升药物的同时减少用量和不良反应。X0002可有效改善患者关节疼痛、僵硬和行动不便, 且具有良好的安全性(表1)。Otenaproxesul(ATB-346)是源自萘普生(naproxen)的、可释放硫化氢的NSAID, 能抑制COX-1和COX-2的活性, 已有研究显示, 其比萘普生(naproxen)具有更小的胃肠道不良反应、更显著的镇痛作用^[9]。

HA类的骨关节内注射剂研发也在不断改进, 例如YYD302是二乙烯基砜(divinyl sulfone, DVS)交联透明质酸盐。DVS与HA的羟基交联后, 交联修饰的HA相对分子质量得以提高, 克服了HA体内易降解、半衰期短的缺点, 并具有更好的水溶性、生物相容性和润滑性(表1)。软骨保护剂的开发也在进一步探索, SB-061作为仿生的蛋白聚糖(proteoglycan), 其作用机制是保护剩余软骨免于降解、提供机械支撑, 可通过关节内注射后抑制关节腔内的细胞外基质降解, 改善进行性骨关节炎的症状(表1)。

从已进入临床研究的新药研发来看, 靶向瞬时受体电位香草醛1(transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1)的药物研发受到了重视。TRPV1是钠、钙等的非选择性阳离子通道, 在哺乳动物的神经、代谢、心血管、消化、呼吸系统的组织中广泛表达, 在骨关节炎的治疗中主要用于缓解中度或重度的疼痛。已开展的临床试验结果表明, 对94名患者单次关节内给予靶向TRPV1的脂毒素(resiniferatoxin)后, 患者疼痛缓解的平均周期为6个月^[10]。此外, 神经营养受体酪氨酸激酶(tyrosine kinase, NTRK)、细胞分裂周期样激酶2(cell division cycle-like kinase 2, CLK2)/双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase-1A, DYRK1A)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)、组织蛋白酶K(kathepsin K, CTSK)、腺苷A3受体(adenosine A3 receptor, ADORA3)等靶标也成为近年来关注的研究热点(表1)。

此外, 还有至少约20个药物处于临床前研究阶段, 包括但不限于ADAMTS4/5(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif 4/5)抑

制剂等(表2)。

3 临床研究阶段的骨关节炎治疗用生物药开发进展

3.1 骨关节炎抗体药的研发进展

骨关节炎的发生发展过程中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)等炎症因子表达上升, 且还会对基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、前列腺素(PG)以及其他细胞因子产生诱导作用。此外, 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)与炎症细胞的酪氨酸激酶受体(tropomyosin-related kinase, TRK)结合后, 可引发疼痛相关的超敏反应等变化。针对这些因子或蛋白酶, 国内外团队也在研发单抗药物。

在现有的单抗药物研发体系中, 靶向肿瘤坏死因子的单抗药物主要有赛妥珠单抗(certolizumabpego)、阿达木单抗(adalimumab)和英夫利昔单抗(infliximab)。其中, 赛妥珠单抗(certolizumabpego)已在风湿性关节炎等关节炎治疗中得以应用, 但其在骨关节炎治疗中的作用尚未有系统研究。有研究表明, 阿达木单抗有助于减缓膝关节炎的疼痛^[31], 但其对手关节炎的镇痛效果不明显^[32], 说明阿达木单抗在骨关节炎治疗中的作用或有待系统阐明。曾有研究者在小规模人群中研究了英夫利昔单抗对骨关节炎的治疗作用^[33], 但其治疗效果还有待大规模的研究来证实。

靶向白细胞介素-6(IL-6)或IL-1的骨关节炎治疗用单抗药物研发中, 卡那奴单抗(canakinumab, ACZ885)作为白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)抑制剂在骨关节炎治疗中的作用已进入Ⅱ期临床试验阶段^[34], 但卡那奴单抗(canakinumab)在非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma, NSCLC)治疗中的失利是否会影响以骨关节炎为适应症的治疗用药开发, 仍有不明确性。托珠单抗(tocilizumab, TCZ)对类风湿关节炎的治疗作用已有一些研究, 但其对骨关节炎的治疗作用仍有待进一步阐明。

通过拮抗神经生长因子的单抗药物或有助于骨关节炎的治疗, 也进入了研发者的视野。有研

表1 全球进入临床研究阶段的骨关节炎治疗用化学药

候选药物	研发机构	最高研发阶段	临床试验注册号	靶点或机制	说明
RTX-GRT7039	格兰(Grünenthal)	临床Ⅲ期	NCT05248386	瞬时受体电位香草(TRPV1, 又称辣椒素受体)	主要用于膝关节的骨关节炎疼痛治疗 ^[10]
PK101	PMG制药	临床Ⅲ期	NCT04858659	未知	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[11]
SM04690(Lorecivivint)	生物拼接治(Biosplice Therapeutics)等	临床Ⅲ期	NCT04931667	细胞分裂周期样激酶(CLK2)/双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(DYRK1A)抑制剂	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[12]
X0002(盐酸布洛胺喷雾剂)	泰飞尔医药	临床Ⅲ期	NCT03081806	环氧合酶(COX)	组织渗透力强, 在中国 ^[13] 和美国开展临床试验
YYD302	耀阳制(YooYoung Pharmaceutical)	临床Ⅲ期	NCT03561779	二乙烯基砒为交联剂的交联透明质酸钠	主要用于膝关节内的注射治疗 ^[14]
Resiniferatoxin	索伦托治疗(Sorrento Therapeutics)	临床Ⅱ期	NCT04885972	瞬时受体电位香草(TRPV1)	用于中度至重度膝关节的疼痛治疗 ^[15]
LY3526318	礼来(Eli Lilly)	临床Ⅱ期	NCT05080660	瞬时受体单位A1通(TRPA1)	主要用于膝关节的骨关节炎疼痛治疗 ^[16]
G001	BUZZZ制药	临床Ⅱ期	NCT05007808	未知	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[17]
IFM-2427	诺华(Novartis)	临床Ⅱ期	NCT04886258	核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[18]
JZC11注射液	景峰制药	临床Ⅱ期	CTR20200604	长效玻璃酸钠	膝关节腔内注射给药 ^[19]
Otenaproxesul(ATB-346)	安泰碧治疗(Antibe Therapeutics)	临床Ⅱ期	NCT03978208	环合酶(COX)	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[20]
GLPG1972(S201086)	加拉佩格斯(Galapagos)	临床Ⅱ期	NCT03595618	含凝血酶敏感素基序的去整合素金属蛋白酶5(ADAMTS5)	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[21]
ONO4474	小野制药	临床Ⅱ期	NCT02997696	神经营养受体酪氨酸激酶(NTRK)	主要用于膝关节的骨关节炎疼痛治疗 ^[22]
VM902A	普渡制药(Purdue Pharma)	临床Ⅱ期	NCT02847702	神经营养受体酪氨酸激酶(NTRK)	主要用于膝关节的中重度慢性疼痛治疗 ^[23]
NEO-6860	尼奥迈德研究所(NeomedInstitute)	临床Ⅱ期	NCT02712957	瞬时受体电位香草醛1(TRPV1)	骨关节炎疼痛治疗 ^[24]
MIV-711	美迪维尔(Medivir)	临床Ⅱ期	NCT02705625	组织蛋白酶K(CTSK)	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[25]
NTM-006(JNJ-10450232)	Neumentum公司	临床Ⅱ期	NCT02209181	腺苷A3受体(ADORA3)	
PRX167700	普罗克斯马根(Proximagen)	临床Ⅱ期	NCT01945346	血管黏附蛋白-1(VAP-1); AOC3	
3VM1001	CDA研究(CDA Research)	临床I/Ⅱ期	NCT03142178	未知	主要用于膝关节的骨关节炎疼痛治疗 ^[26]
SB061	斯米克生物(SymicBio)	临床I/Ⅱ期	NCT03231280	仿生的蛋白聚糖	保护软骨 ^[27]
RP901	润佳医药	临床I期	CTR20220504	未知	国内已开展食物影响及多次给药试验 ^[28] , 同时已提交RP901的美国临床试验申请
GSK3858279	葛兰素史克(GSK)	临床I期	NCT03485365	趋化因子C-C基序配体17(CCL17)	骨关节炎的治疗 ^[29]
BI1026706	勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)	临床I期	NCT02126826	缓激肽B1受体(BDKRB1)	主要用于膝关节的骨关节炎治疗 ^[30]

表2 处于临床前研究阶段的部分骨关节炎治疗用化学药

候选药物	研发机构或企业	靶点
ADAMTS4/5抑制剂	成都康弘药业集团股份有限公司	具有血小板反应蛋白基序的去整合素金属蛋白酶4(ADAMTS4)或具有血小板反应蛋白基序的去整合素金属蛋白酶5(ADAMTS5)
AR786	诺丁汉大学	神经营养受体酪氨酸激酶1(NTRK1)
A-1165442	艾伯维生物	瞬时受体电位香草醛1(TRPV1)
AZD4996	阿斯利康	组织蛋白酶K(CTSK)
FK881	安斯泰来	环氧合酶-1(COX-1)
AZD6605	阿斯利康	基质金属蛋白酶-3(MMP-3)
LR19024	LG	未知
MIV-710	美迪维尔	组织蛋白酶K(CTSK)
RQ-00000008	RaQualia	前列腺素E受体4(EP4)
CR10049	罗塔生物	某种蛋白质激酶(具体靶点未知)
DKM-420	东国制药	未知
GSK3787	葛兰素史克	过氧化物酶体增殖物激活受体δ(PPARδ)
PF-9184	辉瑞	前列腺素E合成酶1(PTGES1)
CJ-042794	辉瑞	前列腺素E受体4(EP4)
Ecopladib	辉瑞	磷脂酶A2-IVA(PLA2G4A)
TN14003	京都大学	CXC基序趋化因子受体4(CXCR4)
MF498	默沙东	前列腺素E受体4(EP4)

究显示,他尼珠单抗(tanezumab)可能有助于骨关节炎的治疗^[35],该研究所涉的随机、双盲、多中心实验中,随机分组的698名患者中696人接受了1次或多次治疗给药,582人完成了实验。合理剂量的他尼珠单抗皮下给药可使尼珠单抗的WOMAC疼痛评分显著下降,对身体机能的改善程度为中等。不过,也有研究认为,他尼珠单抗并非理想的治疗用药^[36]。富拉尼单抗用于中重度慢性骨关节炎所致膝关节或髋关节疼痛治疗的Ⅱ期临床研究表明,其治疗或具有良好的耐受性和有效性^[37]。Ⅱ期/Ⅲ期临床研究表明,高剂量的法司努单抗(fasinumab)有助于缓解中重度慢性腰痛(chronic low back pain, CLBP)^[38],但其在骨关节炎治疗中的作用同样有待系统阐明。

此外,还有一些其他的骨关节炎治疗用单抗药物研发处于临床研究或临床前研究阶段,例如注射用K11(康禾生物)、ALMB-0166(石药集团等研发)、M-6495(默克等研发)、MEDI-578(阿斯利康等研发)、LY3016859(礼来研发)、AMG108(安进等研发)、奥替利单抗(otilimab)(葛兰素史克等研发)、吉伏组单抗(gevokizumab)(诺华等研发)、AP20(阿普洛根等研发)、鲁吉珠单抗(lutikizumab)(艾伯维

生物等研发)和MEDI 7352(阿斯利康等研发)等。

3.2 骨关节炎治疗用其他生物药的研发进展

除单抗药物外,其他多种生物药在骨关节炎治疗中的应用潜力也在开发中。

在多肽药物中,有研发机构试图探索司美格鲁肽、蜂毒肽、特立帕肽、鲑鱼降钙素等在骨关节炎治疗中的应用潜力,但其效果有待进一步的临床研究证实。广州领晟医疗研发的LH021在我国处于Ⅰ期临床试验阶段^[39]。LH021作为多肽药,其氨基酸序列来源于促骨形成蛋白,临床前研究表明,其可用于诱导软骨细胞增殖、促进细胞外基质生成,有助于患者的软骨修复。日本盐野义制药研发的S-005151(redasemtide)用于骨关节炎的治疗,在日本处于Ⅱ期临床试验阶段^[40]。此外,4P004(4P制药研发)、TPX100(OrthoTrophix公司研发)和Engedi1000(因首生物研发)也处于临床研究阶段。

干细胞在骨关节炎治疗中的潜力也受到重视。在目前进入临床试验阶段的、用于治疗骨关节炎的干细胞来源类型中,以脐带间充质干细胞、脂肪间充质干细胞居多。在我国,广州赛莱拉干细胞研发的人脐带间充质干细胞注射液(药物

临床试验登记与信息公示平台的登记号CTR20222201)、上海爱萨尔生物研发的人脐带间充质干细胞注射液(药物临床试验登记与信息公示平台的登记号CTR20210039)在骨关节炎治疗中的研究已进入临床试验阶段。在国际上, 斯蒂姆普优提克斯(Stempeutics Research)、米迪波斯特(Medipost)、三星医疗(Samsung Medical Center)、永恒生物(Ageless Biotech)、笛卡尔疗法医疗(Cartesian Therapeutics)、LG化学、个性化干细胞公司(Personalized Stem Cells)、梅鲁哈生命科学(Meluha Life Sciences)、迈索布拉斯特(Mesoblast)、希望生物科学(Hope Biosciences)、Celltex治疗(Celltex Therapeutics)、RNL生物(RNL Bio)、自然细胞(Nature Cell)、Regenexx公司、辛特拉(Xintela AB)、下一代再生医学(Next Generation Regenerative Medicine)、杰德生物(GID BIO)、体外生物制药(Vitro Biopharma)、转化生物科学(Translational Biosciences)等企业也在探讨干细胞在骨关节炎治疗中的应用。

此外, 基因治疗、融合蛋白等在骨关节炎治疗中的潜在应用也有研究机构或企业在探索, 但是总体来看这些研究还需要进一步基础研究或临床研究来将其推向深入。

4 总结与展望

骨关节炎已成为困扰诸多人群尤其是中老年人群的常见疾病, 但骨关节炎治疗尚无特效药。非甾体类抗炎药的多个细分种类已经作为骨关节炎治疗的常用药物在临床上得到应用, 但其长期使用时的不良反应意味着尚需研发更高效的药物。具有重复二糖结构的透明质酸盐、氨基葡萄糖等与软骨组织的基础物质较为相近, 在当前已上市药物的基础上, 也有更多的研发者致力于开发黏弹性更好的软骨保护剂, 而这也成为近年来不少企业关注的焦点。阿片类药物在长期使用时, 因其对骨关节炎的疗效有限、不良反应大等局限, 在近年来的骨关节炎治疗用药研发中相对较少。

令人欣喜的是, 近年来针对骨关节炎的小分子药物研发活动中, 靶标不断地丰富和拓展, 这为骨关节炎的治疗呈现了新思路、新方法和新策

略。尽管不少研究仍处于早期阶段, 但是可以期望的是, 这些研究发展将把骨关节炎治疗引向深入。

在这种不断深入的进程中, 生物药的研发带来了更大的希望。在生物药中, 已有多种用于其他适应征治疗的单抗药物, 目前正试图用于骨关节炎的治疗; 基因治疗、融合蛋白等多类药物在骨关节炎治疗中的应用, 总体上仍处于探索阶段。干细胞研发的深入为骨关节炎的治疗带来了新希望, 因而国内外已有诸多的企业投身于该方向, 未来发展可期。

此外, 中药尤其是外敷类药物等在骨关节炎治疗中的潜力或已值得探索。从已有的中药治疗骨关节炎相关文献^[41]看, 川芎、牛膝等活血药, 当归、白芍等补血药, 以及威灵仙、独活等祛风湿药在膝骨性关节炎等骨关节炎治疗中均有应用, 可在具体用药时因骨关节炎的病因不同而辨证施治。

总之, 随着新靶点、新机制、新药物类型的研发深入, 骨关节炎治疗或将迎来新希望。

参考文献

- [1] Li Y, Xie W, Xiao W, et al. Progress in osteoarthritis research by the National Natural Science Foundation of China. *Bone Res*, 2022, 10(1): 41
- [2] Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA*, 2019, 321(10): 969-982
- [3] Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*, 2015, 350: h1225
- [4] Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(4): 595-602
- [5] Onakpoya IJ. Paracetamol as first line for treatment of knee and hip osteoarthritis. *BMJ Evid Based Med*, 2020, 25(1): 40
- [6] Felson D. Paracetamol is ineffective for spinal pain and knee and hip osteoarthritis. *Evid Based Med*, 2015, 20(6): 205
- [7] Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2): CD013273

- [8] Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *New Engl J Med*, 2015, 372(11): 1040-1047
- [9] Wallace JL, Nagy P, Feener TD, et al. A proof-of-concept, Phase 2 clinical trial of the gastrointestinal safety of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(4): 769-777
- [10] Efficacy and Safety of RTX-GRT7039 in Adult Subjects With Knee Osteoarthritis[DB/OL]. Available at 2022-09-20 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05248386>
- [11] A Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of PK101 in Patients With Knee Osteoarthritis[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04858659>
- [12] 3-year, Open-Label Study Evaluating Safety, Tolerability, and Efficacy of Lorecivivint in Subjects With Osteoarthritis of the Knee[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04931667>
- [13] CTR20211917的临床试验信息公示[DB/OL]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>
- [14] Clinical Trial of YYD302 (Phase3) for Treatment of Osteoarthritis of the Knee[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03561779>
- [15] Study to Evaluate Intra-articular Resiniferatoxin to Treat Moderate to Severe Pain From Knee Osteoarthritis[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04885972?term=Resiniferatoxin&cond=Osteoarthritis&draw=2&rank=4>
- [16] Chronic Pain Master Protocol (CPMP): A Study of LY3526318 in Participants With Osteoarthritis[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05080660>
- [17] Efficacy and Safety of G001 in Patients With Osteoarthritis (OA) of the Knee[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007808>
- [18] Study of Efficacy, Safety and Tolerability of DFV890 in Patients With Knee Osteoarthritis[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886258>
- [19] CTR20200604的临床试验信息公示[DB/OL]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>
- [20] Efficacy and Safety of ATB-346 Versus Placebo in Osteoarthritis Patients[DB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03978208>
- [21] A Study to Assess Efficacy and Safety of GLPG1972/S201086 in Participants With Knee Osteoarthritis (Rocella) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595618>
- [22] A Study to Evaluate ONO-4474 in Patients With Pain Due to Osteoarthritis of the Knee (MOTION) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997696>
- [23] A Study to Evaluate the Analgesic Efficacy and Safety of VM902A in Subjects With Osteoarthritis (OA) of the Knee[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02847702>
- [24] A Proof-of-Concept Study Assessing NEO6860 in Osteoarthritis Pain[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02712957>
- [25] A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MIV-711 in Osteoarthritis Patients[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02705625>
- [26] VM for Treatment of Chronic Osteoarthritis Knee Pain [DB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03142178>
- [27] A Trial of a Single Delivery of SB-061 in Osteoarthritis of the Knee (MODIFY2) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03231280>
- [28] CTR20220504的临床试验信息公示[DB/OL]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>
- [29] A Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Target Engagement (TE) Study of GSK3858279 in Healthy Participants and Evaluation of the Efficacy of Repeat Doses in Participants With Osteoarthritis (OA) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03485365>
- [30] Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Rising Oral Doses of BI 1026706 in Male and Female Healthy Subjects and Patients With Osteoarthritis of the Knee[DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02126826>
- [31] Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(5): R206
- [32] Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis – the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(7): 880-887
- [33] Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, et al. Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Rheumatol Int*, 2009, 29(8): 961-965
- [34] A Safety and Efficacy Study of Anti-inflammatory (Canakinumab) and Cartilage Stimulating (LNA043) Drugs Injected Into the Knee Joint of Participants With Knee Osteoarthritis (OA) [DB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04814368>
- [35] Schnitzer TJ, Easton R, Pang S, et al. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee. *JAMA*, 2019, 322(1): 37-48
- [36] Schnitzer TJ, Ekman EF, Spierings ELH, et al. Efficacy and safety of tanezumab monotherapy or combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of

- knee or hip osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(6): 1202-1211
- [37] Sanga P, Katz N, Polverejan E, et al. Long-term safety and efficacy of fulranumab in patients with moderate-to-severe osteoarthritis pain: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled extension study. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(4): 763-773
- [38] Dakin P, Kivitz AJ, Gimbel JS, et al. Efficacy and safety of fasinumab in patients with chronic low back pain: a phase II/III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4): 509-517
- [39] CTR20191909的临床试验信息公示[DB/OL]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/>
- [40] Investigator-initiated Phase 2 clinical study of S-005151 in patients with osteoarthritis of the knee[DB/OL]. https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT2021200034
- [41] 张璐瑶, 刘维. 中药治疗骨关节炎作用机制的研究进展. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(12): 1901-1904