

## 马钱子中药复方制剂治疗类风湿关节炎的效益风险评价研究

黄倩倩<sup>1</sup>, 王涛<sup>1</sup>, 康琪<sup>1,2</sup>, 陈杨<sup>1</sup>, 瞿礼萍<sup>1\*</sup>, 邹文俊<sup>1\*</sup>

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 四川中医药高等专科学校, 四川 绵阳 621000

**摘要:** 目的 定量评估马钱子中药复方制剂 (Chinese materia medica compound preparation of *Strychni Semen*, CPSS) 单用和与常规化学药联用治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的效益与风险, 为其临床合理用药提供参考。方法 计算机检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库、Embase、Cochrane Library 和 PubMed 等数据库中 CPSS 治疗 RA 的临床随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT), 采用 Review Manager 5.3 软件进行数据合并, 得出各指标效用值。然后, 建立 CPSS 治疗 RA 的多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 模型评价体系, 并采用 Hiview3 软件分别计算出 CPSS 单用和与常规化学药联用的效益值、风险值和效益风险总值。最后, 借助 Crystal Ball 嵌入 Excel 软件进行蒙特卡洛模拟, 计算出 2 种用药方案效益风险差异的 95% 可信区间 (95% CI) 及出现差异的概率, 优化评估结果。结果 最终纳入 27 项 RCT。MCDA 模型量化评估结果显示, CPSS 单用的效益低于其与常规化学药联用, 效益差为 -13 [95% CI (-23, -3)], 差异大于 0 的概率为 0.47%; 但其用药风险显著降低, 风险差为 26 [95% CI (13, 42)], 差异大于 0 的概率为 100%。当 2 种用药方案的一级指标效益和风险权重各占 50% 时, CPSS 单用和与常规化学药联用的效益风险总值分别为 40 和 34, 差异为 6 [95% CI (-1, 16)], CPSS 单用优于其联合常规化学药的概率为 94.84%, 评价结果稳定。结论 CPSS 单用或联用常规化学药治疗 RA 使患者获益明显, 可作为 RA 治疗手段的重要补充。但是, 当患者对用药风险接受程度较低时, 不建议中西医结合用药。

**关键词:** 马钱子; 中药复方制剂; 类风湿关节炎; 效益风险评价; 多准则决策分析

中图分类号: R285.64

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)02-0495-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.023

## Benefit-risk assessment of traditional Chinese medicine compound preparation of *Strychni Semen* for rheumatoid arthritis

HUANG Qian-qian<sup>1</sup>, WANG Tao<sup>1</sup>, KANG Qi<sup>1,2</sup>, CHEN Yang<sup>1</sup>, QU Li-ping<sup>1</sup>, ZOU Wen-jun<sup>1</sup>

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, China

**Abstract: Objective** To quantitatively evaluate and compare the benefit and risk of traditional Chinese medicine compound preparation of *Strychni Semen* (CPSS) alone and combined with conventional western medicine in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), in order to provide reference for clinical rational drug use. **Methods** The clinical randomized controlled trial (RCT) of CPSS for RA in the databases of CNKI, VIP, Wanfang, CBM, Embase, Cochrane library, and PubMed were searched by computer, and Review Manager 5.3 was used to merge the data to obtain the utility value of each indicator. And then, the multi-criteria decision analysis (MCDA) model evaluation system for the treatment of RA with CPSS was established and Hiview3 was used to calculate the benefit value, risk value and total benefit-risk value of CPSS alone and in combination with conventional western medicine. Finally, with the help of Crystal Ball embedded in Excel for Monte Carlo simulation, the 95% CI and the probability of the difference between the benefit risks of the two medication options were calculated, and the evaluation results were optimized. **Results** A total of 27 RCTs were included in this study. The quantitative evaluation results of the MCDA

收稿日期: 2020-07-20

基金项目: 四川省科技厅省青年科技创新研究团队专项 (2017TD0001)

作者简介: 黄倩倩 (1994—), 女, 硕士研究生, 从事中药理论与应用研究。Tel: 18482102461 E-mail: huangqianqian@stu.cdutcm.edu.cn

\*通信作者: 邹文俊, 女, 教授, 博士生导师, 医学博士, 从事中药基础理论及应用研究。Tel/Fax: (028)61800237 E-mail: zouwenjun@163.com

瞿礼萍, 女, 博士后, 从事中药标准与国际化研究。Tel/Fax: (028)61800237 E-mail: quliping2018@163.com

model showed that the benefit of the CPSS alone was lower than its combination with conventional western medicine, the benefit difference was -13 [95% CI (-23, -3)], and the probability of the difference being greater than zero was 0.47%; but the risk of its medication was significantly reduced, the risk difference was 26 [95% CI (13, 42)], and the probability that the difference greater than zero was 100%. When the first-level indicator benefit and risk weights of the two regimens account for 50% each, the total benefit-risk value of the CPSS alone and in combination with conventional western medicines was 40 and 34, respectively, with a difference of 6 [95% CI (-1, 16)], the overall situation of the single use of CPSS was superior to its combined conventional western medicine with a probability of 94.84%, and the evaluation result was stable. **Conclusion** The use of CPSS alone or in combination with western medicine to treat RA has obvious benefits for patients, and can be used as an important supplement to the treatment of RA. However, when the patient's acceptance of the risk of medication is low, the combination of Chinese and Western medicine is not recommended.

**Key words:** *Strychni Semen*; traditional Chinese medicine compound preparation; rheumatoid arthritis; benefit-risk assessment; multi-criteria decision analysis

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、全身炎症性自身免疫性疾病, 表现为关节肿胀、疼痛和僵硬<sup>[1]</sup>。目前, RA 已成为全球性疾病, 其发病具有显著的人种和地区差异, 全球患病率为 1%, 我国患病率为 0.3%~0.4%<sup>[2]</sup>。若治疗不充分, RA 会致关节损伤累积最终造成不可逆转的残疾, 甚至会增加患某些癌症 (如肺癌和淋巴瘤) 的风险, 在劳动力和生产力损失方面造成了严重的社会影响<sup>[1,3]</sup>。目前, RA 主要采用非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、免疫抑制剂以及糖皮质激素等进行治疗, 但此类药物会出现肝肾功能不全、上消化道出血等不良反应, 严重的甚至会危及生命, 达不到治疗预期<sup>[4-5]</sup>。

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子, 具有通络止痛、散结消肿的功效, 主要用于跌打损伤、风湿顽痹等病症<sup>[6]</sup>。近年来, 大量研究表明含有马钱子的中药复方制剂, 即马钱子中药复方制剂 (Chinese materia medica compound preparation of *Strychni Semen*, CPSS) 治疗 RA 具有抗炎、镇痛等优点<sup>[6]</sup>。但是, 马钱子为有毒中药, 其所含土的宁碱和马钱子碱既是其有效成分, 也是毒性成分, 若炮制不当、过量久服均可致中毒, 严重者可致死亡<sup>[7]</sup>。有临床报道, 马钱子毒性可致肝肾损害、口唇发麻、四肢震颤等<sup>[8-9]</sup>。可见, 马钱子中药复方制剂治疗 RA 存在用药风险, 其临床应用的效益和风险究竟如何, 是目前亟待解决的问题。

多准则决策分析 (multi-criteria decision analysis, MCDA) 模型是一种能辅助决策者对具有多个相互冲突准则的备选方案进行评估的方法, 同时是对药物效益和风险进行评估权衡的良好辅助工具<sup>[10]</sup>。对于药物的效益风险评估而言, MCDA 模

型通过为各效益或风险指标“赋权”以考虑其重要性差异, 使结果既反映用药证据本身, 也反映临床相关性<sup>[11]</sup>。目前, 临床已有 MCDA 模型应用于对中药复方制剂的效益风险进行研究的报道<sup>[12]</sup>。因此, 本研究以 CPSS 治疗 RA 为切入点, 采用 MCDA 模型全面评估 CPSS 治疗 RA 的效益与风险, 为 CPSS 的临床使用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

本研究通过计算机检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库、Embase、Cochrane library 和 PubMed 等数据库中收录的 CPSS 治疗 RA 的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。检索时间截至 2020 年 5 月 5 日。以“类风湿关节炎”“类风湿性关节炎”“rheumatoid arthritis”和“RA”为全文检索词, “马钱子”“maqianzi”“nux-vomica”“strychni semen”为主题检索词进行检索。

### 1.2 纳入标准

(1) 研究对象: 明确诊断为 RA 的患者 [诊断标准主要参照 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 制定的 RA 诊断标准], 性别、年龄不限, 病情、病程不限。(2) 研究类型: RCT。(3) 干预对照措施: 试验组干预措施为口服含有马钱子的中药复方制剂单用或与常规化学药联合应用, 对照措施为口服常规化学药, 同一项研究的试验组与对照组使用的常规化学药应当一致。(4) 结局指标: 主要结局指标为临床总有效率、关节压痛数、关节肿胀数; 次要结局指标为晨僵时间、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、类风湿因子 (rheumatoid factor,

RF)、双手平均握力、总不良反应发生率、士的宁毒性反应、肝功异常、白细胞下降、胃肠道反应。本研究将全部主要结局指标及部分次要结局指标(晨僵时间、ESR、CRP、RF和双手平均握力)作为疗效指标,将其余指标作为安全性指标。(5)疗效标准:主要参照《中药新药临床研究指导原则》(1993年版/2002年版)。

### 1.3 排除标准

(1) 未能获取全文的文献;(2) 数据有误、前后数据不一致的文献;(3) 无疗效或安全性指标数据的文献。

## 1.4 MCDA 模型的建立

**1.4.1 确定评价指标及建立决策树** 首先,结合 RA 治疗药物临床研究指导原则<sup>[13]</sup>和 CPSS 临床 RCT 中反映用药疗效以及安全性的指标,最终确定纳入 MCDA 模型的 2 个一级指标效益和风险,其中效益指标包括临床总有效率、关节压痛数、关节肿胀数、晨僵时间、ESR、CRP、RF、双手平均握力 8 个二级指标;风险指标包括总不良反应发生率、士的宁毒性反应、胃肠道反应、肝功异常、白细胞下降 5 个二级指标。指标确定后利用 Hiview3 软件将各指标以决策树的形式呈现,见图 1。

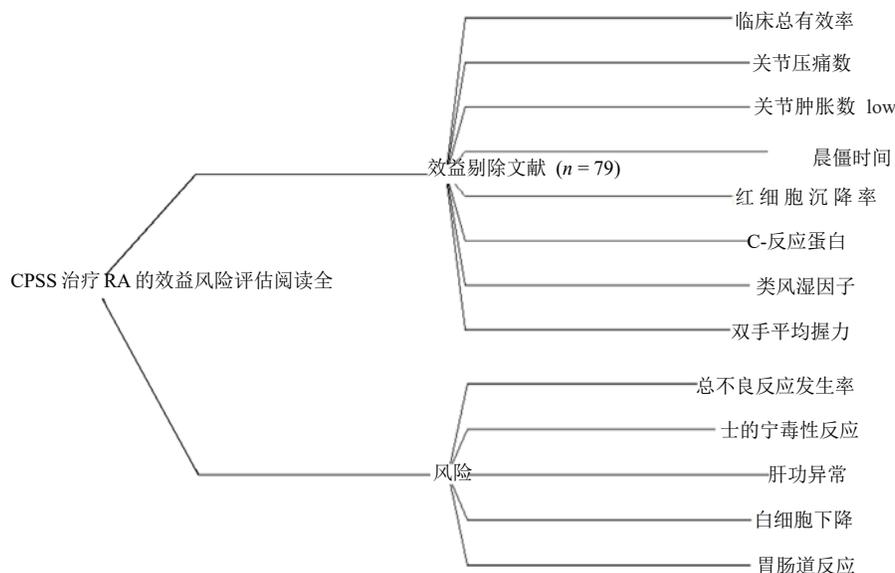


图 1 CPSS 治疗 RA 的效益风险评价指标决策树

Fig. 1 Decision tree on evaluation index of benefit and risk of CPSS for treatment of RA

**1.4.2 数据处理** 首先,利用 Cochrane 协作网提供的系统评价偏倚风险评估标准对纳入 RCT 进行质量评价。其次,采用 Review Manager 5.3 软件对效益和风险指标进行 Meta 分析数据合并,二分类变量型数据效应量为相对危险差 (relative risk, RR),连续性变量型数据效应量为均数差 (mean difference, MD),数据分析均给出 95%可信区间 (95% CI)。

**1.4.3 指标偏好值转化和确定度量尺度** 由于各指标数据量纲不一致,因此需利用价值函数 (value function) 将纳入文献各指标数据合并效用值转化为 0~100 的偏好值。对于特定指标,偏好值为 0 表示对药物评价的最差值,偏好值为 100 则表示对药物评价的最优值。效益指标转化偏好值越大效益越好;风险指标转化偏好值越大风险越低。价值函数

可以是任何形状的,并且包含能反映特定指标下药物表现从最差到最好的数据变化范围,通常采用线性函数进行偏好值转化<sup>[11]</sup>。此外,本研究根据 Review Manager 5.3 软件的 Meta 分析数据合并值确定各指标最优值和最差值的变化范围,见表 1。

**1.4.4 指标权重的赋予** 本研究基于权衡的思想采用摇摆权重法 (swing weighting) 对效益和风险指标进行赋权。首先,将 CPSS 治疗 RA 的一级指标效益和风险视为同等重要,各赋予 50%的权重。其次,RA 临床症状改善是最体现药物疗效的指标,故将关节压痛数、关节肿胀数分别赋予权重 100%,其余效益指标分别与上述指标比较权衡得出权重。对于风险指标,士的宁毒性反应为 CPSS 最不应出现的不良反应,权重 100%,其余风险指标分别与上述指标比较权衡得出相应权重 (表 1)。

表1 CPSS 治疗 RA 的效益、风险指标权重、最优值和最差值变化范围的设定

Table 1 Weight of benefit and risk index, optimal value and worst value range of CPSS for treatment of RA

一级指标	权重/%	二级指标	权重/%	最优值	最差值		
效益	50	临床总有效率	80	2	1		
		关节压痛数	100	-5	0		
		关节肿胀数	100	-3	0		
		晨僵时间	70	-31	0		
		ESR	40	-20	0		
		CRP	40	-24	0		
		RF	60	-25	0		
		双手平均握力	50	34	0		
		风险	50	总不良反应发生率	75	0	1
				土的宁毒性反应	100	0	1
肝功异常	80			0	1		
白细胞下降	80			0	1		
胃肠道反应	40			0	1		

**1.4.5 效益风险值的计算** 本研究将结合各指标的权重和转化偏好值采用英国 Catalyze 公司的 Hiview 3 软件计算各药物决策方案的效益值、风险值以及效益风险总值 ( $S$ ), 计算公式表达如下<sup>[14]</sup>。

$$S = W_1 S_{i1} + W_2 S_{i2} + W_3 S_{i3} + \dots + W_j S_{ij} = \sum_{j=1}^n W_j S_{ij}$$

$S_{ij}$  代表基于指标  $j$  的决策方案  $i$  的偏好分数,  $W$  代表指标权重

**1.4.6 敏感性分析** 由于效益和风险指标的赋权具有一定的主观性, 因此本研究应用 Hiview 3 软件观察一级指标效益和风险相对权重的变化对 2 项用药方案效益风险评估结果的影响, 若相对权重变化超过 20% 才能使评估结果发生逆转, 则认为当前赋予的指标权重对评价结果影响较小, 相应指标权重赋予较为合理<sup>[15]</sup>。

## 1.5 蒙特卡洛模拟

本研究 2 项药物决策方案的效益值、风险值以及效益风险总值为点估计值, 未考虑到数据波动性。因此, 本研究借助加载了 Crystal Ball 插件的 Excel 软件进行蒙特卡洛模拟, 迭代 3 万次模拟计算 2 项药物方案效益值、风险值、效益风险总值差异点估计值 95% CI 及两方案出现差异的概率, 以优化评估结果。

## 2 结果

### 2.1 文献纳入基本信息

本研究共检索到中英文文献 2919 篇, 去除重复文献 1484 篇, 对 1435 篇文献进行题目和摘要阅读, 严格按照纳入排除标准筛除综述、案例报道、

基础研究等文献共计 1139 篇, 再对剩余 296 篇文献进行全文阅读, 进一步筛除文献。最终纳入 27 篇 RCT<sup>[16-42]</sup>, 均为中文文献, 发表年限为 2001—2019 年。文献筛选流程见图 2, 纳入研究基本信息见表 2。

本研究共纳入 27 项 RCT, 其中 10 项<sup>[16-25]</sup>为 CPSS 单独用药研究, 4 项<sup>[26-29]</sup>同时包括了 CPSS 单独用药和与常规化学药联用研究, 13 项<sup>[30-42]</sup>为 CPSS 与常规化学药联用研究。因此, 本研究根据干预措施的差异分为 CPSS 单用组 14 项<sup>[16-29]</sup>和 CPSS 联用常规化学药组 17 项<sup>[26-42]</sup>, 对照组均采用常规化学药进行治疗, 常规化学药包括甲氨蝶呤、来氟米特、塞来昔布、强的松、美洛昔康、柳氮磺吡啶、益赛普等。

质量评价结果(图 3)显示, 27 篇文献报道<sup>[16-42]</sup>的质量均处于中等水平, 9 项研究<sup>[17-18,30,32,34,36,38,41-42]</sup>采用了随机数字表法对患者进行随机分组, 其余文献均未描述具体随机方法。此外, 所有文献均未采用盲法, 均未提及是否进行分配隐藏, 1 篇文献报道<sup>[28]</sup>存在数据缺失情况。

### 2.2 纳入 RCT 的数据合并结果

14 项<sup>[16-29]</sup>CPSS 单用组与 17 项<sup>[26-42]</sup>CPSS 联用常规化学药组的效益和风险指标 Meta 分析合并点估计值、95% CI 及  $P$  值见表 3。14 项 CPSS 单用组的 Meta 分析合并结果显示, 与常规化学药(甲氨蝶呤、来氟米特、塞来昔布等)相比, CPSS 单独用药能显著提高 RA 患者的临床总有效率和双手平

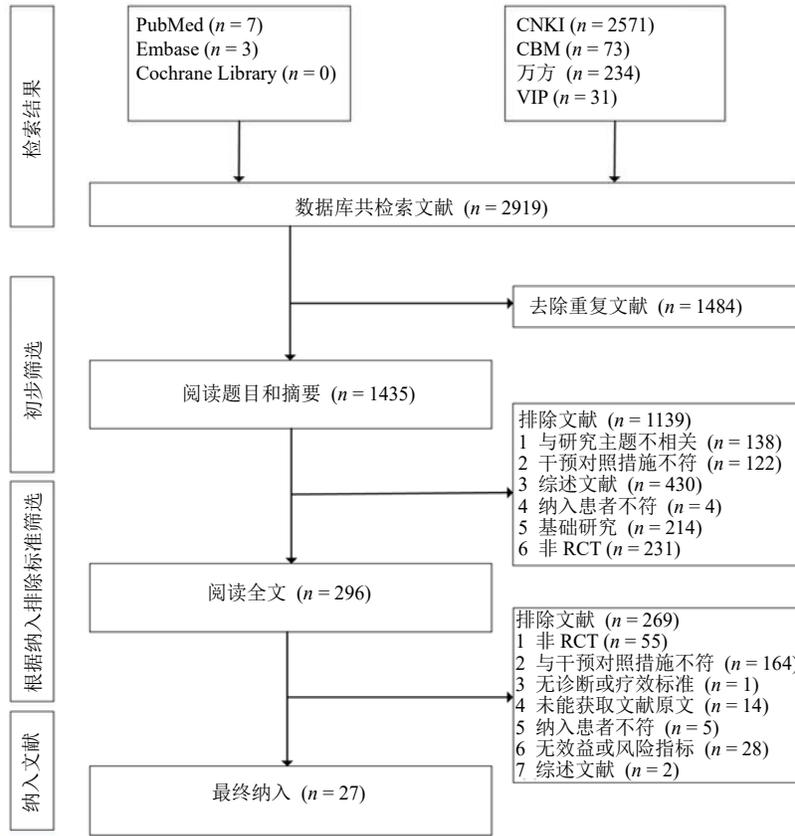


图 2 文献筛选流程

Fig. 2 Process of literature screening

表 2 纳入研究基本信息

Table 2 Basic information of include researches

研究	例数 (男/女)		年龄 (E/C)岁	干预措施		疗程	结局指标	
	E	C		E	C		疗效性指标	安全性指标
CPSS 单独用药								
刘二臣等 <sup>[16]</sup>	50 (14/36)	50 (12/38)	46.23 ± 9.68/ 49.62 ± 8.62	腰痛宁胶囊 (1.2~ 1.8 g/次, qd)	MTX	12 周	①②③④⑤⑥ ⑦⑧	⑨
高立珍等 <sup>[17]</sup>	50 (13/37)	50 (10/40)	39.75 ± 5.38/ 40.59 ± 6.21	补肾通络丸 (10 g/次, tid)	塞来昔布胶囊 + MTX	3 个月	①②③④⑤⑥ ⑦⑧	⑨
白海涛等 <sup>[18]</sup>	50 (12/38)	18 (4/14)	41.1/36.04	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid)	MTX	8 周	①④⑤⑥	⑨⑩⑫
岳敏等 <sup>[19]</sup>	30 (22/8)	30 (20/10)	50.83 ± 9.10/ 49.34 ± 10.20	风湿正痛丸 (1.5 g/次, bid)	尼美舒利 + MTX	6 个月	①②③④⑥	⑨⑩⑫⑬
魏文先等 <sup>[20]</sup>	30 (15/17)	23 (14/18)	19~53/18~54	自拟通络蠲痹饮 (制马钱子粉 0.3 g/次, bid)	MTX	2 个月	①④⑤⑥⑦⑧	⑨⑩⑪⑫⑬
刘维等 <sup>[21]</sup>	71 (15/56)	71 (14/57)	20~65/20~64	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid)	尼美舒利	8 周	①②③④⑤⑦ ⑧	⑨
刘维等 <sup>[22]</sup>	60 (6/54)	60 (8/52)	38~64/39~63	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid)	MTX	3 个月	①②③④⑤⑦ ⑧	⑨⑩⑫

续表 2

研究	例数 (男/女)		年龄 (E/C)/岁	干预措施		疗程	结局指标	
	E	C		E	C		疗效性指标	安全性指标
刘维等 <sup>[23]</sup>	60 (10/50)	60 (9/51)	18~70/19~69	痹祺胶囊 (1.2 g/次, 扶他林 tid)		8周	①③④⑤⑦	⑨
成德方等 <sup>[24]</sup>	40 (17/23)	39 (15/24)	12~65/13~64	通痹 2 号胶囊 芬必得 (0.5 g/次, bid)		1个月	①④	⑩⑬
刘丽娜等 <sup>[25]</sup>	100 (35/65)	100 (37/63)	18~62/16~55	除痹散 (1 剂/d, 炎痛喜康+强的松 bid)		2个月	①②③④⑤⑧	⑩⑬
尚如国等 <sup>[26]</sup>	47 (7/40)	44 (6/38)	48.87±11.62/ 45.40±11.59	通络开痹片 (0.9 g/次, qd) MTX		3个月	①②③④⑤⑥⑦	⑫
钟敏钰 <sup>[27]</sup>	40 (10/30)	40 (8/32)	43±3.7/44±3.3	马钱子木瓜丸 (5 g/次, qd) + 加味三仁汤 (1 剂/d, tid) MTX+双氯芬酸钠肠溶片		4周	①②③④⑤⑥	⑨⑩⑫⑬
接红宇等 <sup>[28]</sup>	44 (7/37)	46 (6/40)	26.43±17.35/ 24.89±16.93	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) MTX		12周	①②③④⑤⑥⑦	⑪
吴启富等 <sup>[29]</sup>	33	29	18~62	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) MTX		NA	①③④⑤⑥⑦⑧	⑨⑪
CPSS 与常规化学药联用								
周晓莉等 <sup>[30]</sup>	36 (6/30)	36 (6/30)	44.21±19.79/ 51.33±13.67	通络开痹片 (0.31 g/次, tid) + LEF		3个月	①②③④⑤⑥⑦	⑪⑬
陈永辉等 <sup>[31]</sup>	123 (56/87)	123 (58/85)	43.41±6.45/ 43.47±6.43	通络开痹片 (0.31 g/次, tid) + 美洛昔康+柳氮磺吡啶肠溶片		60 d	①	⑨⑩⑪⑫⑬
贾倩等 <sup>[32]</sup>	40 (23/17)	40 (24/16)	34.5±10.6/ 33.9±11.2	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) + MTX		12周	①⑦	⑨
卢伟伟等 <sup>[33]</sup>	59 (36/23)	59 (29/30)	51.29±6.97/ 49.76±9.87	通痹胶囊 (0.6 g/次, tid) + LEF+MTX		1个月	①⑤	⑨⑩⑫
王晓磊等 <sup>[34]</sup>	50 (16/34)	50 (15/35)	45.3±13.2/ 45.1±13.1	通痹胶囊 (0.8 g/次, tid) + MTX+LEF		NA	①②③④⑤⑥	⑨⑩⑫
谢宗鹏 <sup>[35]</sup>	40 (10/30)	40 (12/28)	67.95±7.35/ 67.9±7.29	腰痛宁胶囊 (1.5 g/次, qd) + 益赛普		3个月	①②③④⑤⑥⑦⑧	⑨⑩⑫⑬
于笑霞等 <sup>[36]</sup>	50 (18/32)	50 (15/35)	44.8±13.6/ 44.6±12.8	通痹胶囊 (0.6 g/次, tid) + MTX+LEF		4周	①②③④⑤⑥	⑨
程建新 <sup>[37]</sup>	53 (23/30)	53 (21/32)	45.7±5.6/ 47.7±4.9	风痛宁丸 (0.99 g/次, tid) + 玻璃酸钠注射液 + 塞来昔布胶囊		2个月	①④⑧	⑨
万红建等 <sup>[38]</sup>	26 (16/10)	26 (17/9)	37.8±10.9/ 33.2±11.3	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) + MTX		12周	①②③⑦	⑨
王永强 <sup>[39]</sup>	24 (3/21)	24 (5/19)	22~65/24~74	生地马钱丸 (3 g/次, tid) + LEF		3个月	①	⑨⑩

续表 1

研究	例数 (男/女)		年龄 (E/C)/岁	干预措施		疗程	结局指标	
	E	C		E	C		疗效性指标	安全性指标
高金良 <sup>[40]</sup>	50	50	44.7±6.4	痹痛驱风散 (3~4 g/次, bid/tid) + LEF+非甾体抗炎药	LEF+非甾体抗炎药	NA	⑤⑦⑧	⑨
任国锋 <sup>[41]</sup>	40 (11/29)	40 (9/31)	20~70	尪痹舒 (1 tid) + MTX+叶酸片	MTX+叶酸片	6周	①⑤⑥	⑬
曾海坤等 <sup>[42]</sup>	46 (5/41)	46 (6/40)	38.88±5.26/ 38.97±5.88	生地马钱丸 (3 g/次, tid) + LEF	LEF	3个月	①	⑨⑩⑬
尚如国等 <sup>[26]</sup>	45 (9/36)	44 (6/38)	50.13±13.27/ 45.40±11.59	通络开痹片 (0.9 g/次, qd) + MTX	MTX	3个月	①②③④⑤⑥⑦	⑫
钟敏钰等 <sup>[27]</sup>	40 (9/31)	40 (8/32)	41±4.2/44±3.3	马钱子木瓜丸 (5 g/次, qd) + 加味三仁汤 (1 剂/d, tid) + MTX + 双氯芬酸钠肠溶片	MTX+双氯芬酸钠肠溶片	4周	①②③④⑤⑥	⑨⑩⑫⑬
接红宇等 <sup>[28]</sup>	48 (9/39)	46 (6/40)	23.11±16.93/ 24.89±16.93	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) + MTX	MTX	12周	①②③④⑤⑥⑦	⑪
吴启富等 <sup>[29]</sup>	32	29	18~62	痹祺胶囊 (1.2 g/次, tid) + MTX	MTX	NA	①③④⑤⑥⑦⑧	⑨⑩

①临床总有效率 ②关节压痛数 ③关节肿胀数 ④晨僵时间 ⑤红细胞沉降率 ⑥C-反应蛋白 ⑦类风湿因子 ⑧双手平均握力 ⑨总不良反应发生率 ⑩土的宁毒性反应 ⑪肝功异常 ⑫白细胞下降 ⑬胃肠道反应 E-试验组 C-对照组 NA-未得到 MTX-甲氨蝶呤 LEF-来氟米特 qd-1次/d bid-2次/d tid-3次/d

①clinical total effective rate ②number of joint tenderness ③number of joint swelling ④morning stiffness time ⑤erythrocyte sedimentation rate ⑥C-reactive protein ⑦rheumatoid factor ⑧average grip strength of both hands ⑨total incidence of adverse reactions ⑩toxic effects of strychnine ⑪hepatic insufficiency ⑫leukopenia ⑬gastrointestinal reaction E-experimental group C-control group NA-not available MTX-methotrexate LEF-leflunomide qd-one time/d bid-two times/d tid-three times/d

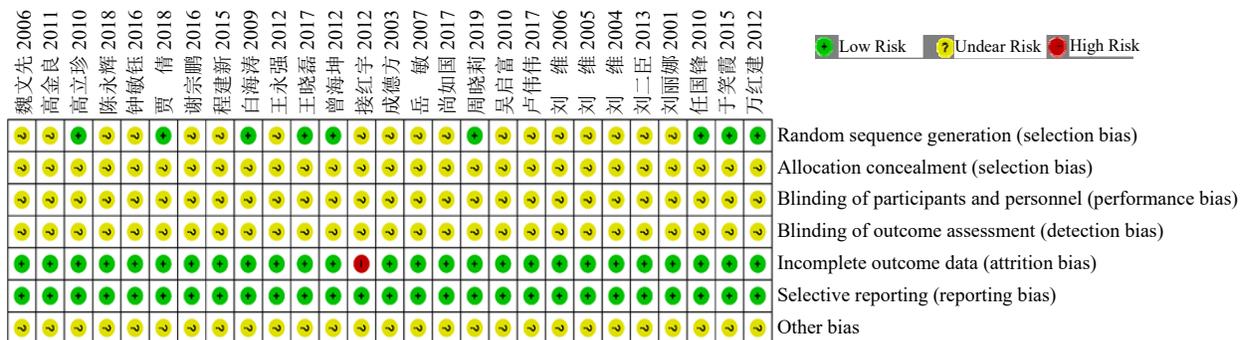


图 3 纳入文献的质量评价

Fig. 3 Quality evaluation of included literatures

均握力,能显著改善患者关节肿胀、晨僵的临床症状以及 ESR、CRP 等因子水平,能显著降低总不良反应发生率以及肝功异常、白细胞下降等情况的发

生。17 项 CPSS 联用常规化学药组的 Meta 分析合并结果显示,与常规化学药相比,CPSS 联用常规化学药亦能显著提高 RA 患者临床总有效率和双手

表3 两项用药方案的效益、风险指标合并结果

Table 3 Combined results of benefit and risk indicators of two drug regimens

一级指标	二级指标	CPSS 单用组		CPSS 联用常规化学药组	
		RCT/项	合并结果	RCT/项	合并结果
效益指标	临床总有效率	14	1.21 [1.10, 1.34], $P=0.000$	16	1.20 [1.15, 1.25], $P<0.000$
	关节压痛数	8	-1.76 [-4.05, 0.53], $P=0.13$	8	-1.64 [-2.46, -0.81], $P<0.000$
	关节肿胀数	11	-0.89 [-1.59, -0.20], $P=0.01$	9	-1.45 [-2.05, -0.84], $P<0.000$
	晨僵时间	14	-2.79 [-3.80, -1.78], $P<0.000$	9	-14.21 [-21.65, -6.76], $P=0.000$
	ESR	12	-7.52 [-12.63, -2.41], $P=0.004$	11	-9.09 [-11.91, -6.27], $P<0.000$
	CRP	8	-3.83 [-6.24, -1.41], $P=0.002$	9	-9.19 [-20.42, 2.03], $P=0.11$
	RF	9	-3.81 [-9.64, 2.02], $P=0.2$	8	-12.82 [-16.94, -8.71], $P<0.000$
	双手平均握力	8	12.04 [3.02, 21.06], $P=0.009$	4	14.48 [7.14, 21.82], $P=0.000$
风险指标	总不良反应发生率	10	0.27 [0.18, 0.40], $P<0.000$	13	0.68 [0.52, 0.89], $P=0.005$
	土的宁毒性反应	3	14.89 [2.89, 76.69], $P=0.001$	1	5.00 [0.24, 103.09], $P=0.3$
	肝功异常	7	0.15 [0.05, 0.46], $P=0.001$	10	0.52 [0.27, 1.02], $P=0.06$
	白细胞下降	6	0.16 [0.05, 0.54], $P=0.003$	6	0.39 [0.16, 0.96], $P=0.04$
	胃肠道反应	5	0.44 [0.14, 1.32], $P=0.14$	6	0.92 [0.42, 2.02], $P=0.84$

平均握力, 且能显著改善患者关节压痛、关节肿胀以及晨僵等临床症状以及实验室检查的 ESR、RF 等因子水平, 能显著降低总不良反应发生率和白细胞下降等情况的发生。上述 2 项用药方案由于含有马钱子, 故发生土的宁毒性反应的风险较高。

### 2.3 效益值的比较

CPSS 单用和与常规化学药联用的效益值分别为 24 和 37, 其中临床总有效率以及关节压痛症状

的改善情况为 CPSS 单用更具优势, 但是针对关节肿胀数、晨僵时间、ESR、CRP、RF、双手平均握力等指标的改善方面 CPSS 单用却不及其联用方案, 提示 CPSS 联合常规化学药的效益大于 CPSS 单用, 见表 4。此外, 蒙特卡洛模拟结果显示, 两项药物方案的效益值差异点估计值为-13, 其 95% CI 为 [-23, -3], CPSS 单用的效益值大于 CPSS 联用常规化学药的概率仅占 0.47%。

表4 两项用药方案的效益值及各效益指标的相对权重

Table 4 Benefit value of two drug regimen and relative weight of each benefit index

指标	权重/%	效益值		相对权重/%
		CPSS 单用	CPSS 联用常规化学药	
临床总有效率	80	21	20	7.4
关节压痛数	100	35	33	9.3
关节肿胀数	100	30	48	9.3
晨僵时间	70	9	46	6.5
ESR	40	28	34	3.7
CRP	40	16	38	3.7
RF	60	10	32	5.6
双手平均握力	50	35	43	4.6
总计	540	24	37	50.0

效益值为对效益指标进行无量纲转化后的偏好值, 值越大, 效益越好

Benefit value is the preference value after dimensionless transformation of the benefit index, the greater the value is, the better the benefit is

### 2.4 风险值的比较

CPSS 单用和与常规化学药联用的风险值分别为 57 和 31，且 CPSS 单用方案在不良反应总体情况、对肝脏和胃肠道的损害以及降低白细胞水平等方面的风险都更低，提示 CPSS 单用的风险小于 CPSS 联用常规化学药，见表 5。但上述 2 项用药方

案中士的宁毒性反应单项指标的偏好值均为 0，提示马钱子的临床用药应高度关注毒性反应的发生。此外，蒙特卡洛模拟结果显示，2 项药物方案的风险值差异点估计值为 26，其 95% CI 为 [13, 42]，且 CPSS 单用的风险值大于 CPSS 联用常规化学药的概率为 100%。

表 5 两项用药方案的的风险值及各风险指标的相对权重

Table 5 Risk values of two drug regimens and relative weight of each risk index

指标	权重/%	风险值		相对权重/%
		CPSS 单用	CPSS 联用常规化学药	
总不良反应发生率	75	73	32	10.0
士的宁毒性反应	100	0	0	13.3
肝功异常	80	85	48	10.7
白细胞下降	80	84	61	10.7
胃肠道反应	40	56	8	5.3
总计	375	57	31	50.0

风险值为对风险指标进行无量纲转化后的偏好值，值越大，风险越小

Risk value is the preference value after dimensionless transformation of risk indicators, the greater the value, the smaller the risk

### 2.5 效益风险总值的比较

CPSS 单用和与常规化学药联用的效益风险总值分别为 40 和 34，提示 CPSS 单用的效益风险整体情况优于 CPSS 联用常规化学药，见图 4。此外，蒙特卡洛模拟结果显示，2 项药物方案的效益风险总值差异点估计值为 6，其 95% CI 为 [-1, 16]，且 CPSS 单用的效益值大于 CPSS 联用常规化学药的概率为 94.84%，见图 5。

### 2.6 敏感性分析

在当前风险相对权重为 50%的情况下，CPSS 单用的效益风险总值高于 CPSS 联用常规化学药，见图 6。从图中可以看出，当风险相对权重降低到 35%以下时，上述评价结果才会发生改变。根据 Mussen 等<sup>[15]</sup>的观点，权重的变化范围超过 20%才能使评估结果发生改变，说明本研究当前主客观权重设置较为合理，评价结果稳定性较好。

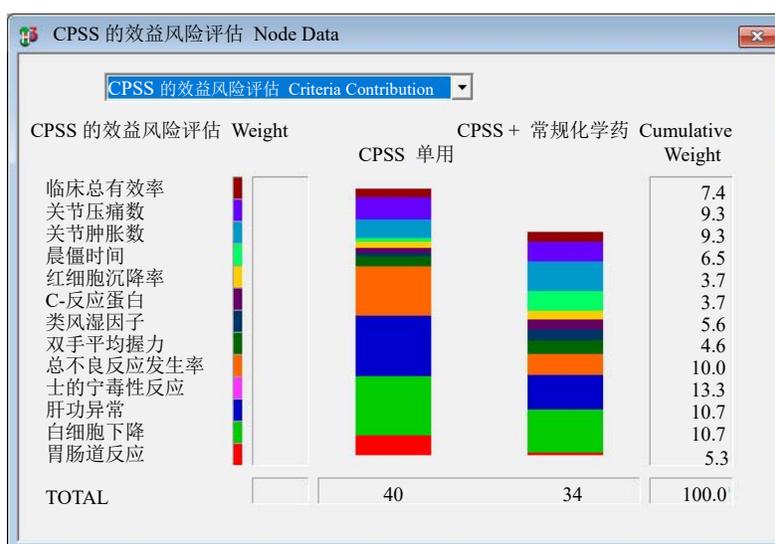


图 4 两项用药方案的效益风险总值

Fig. 4 Total value of benefits and risks of two drug regimens

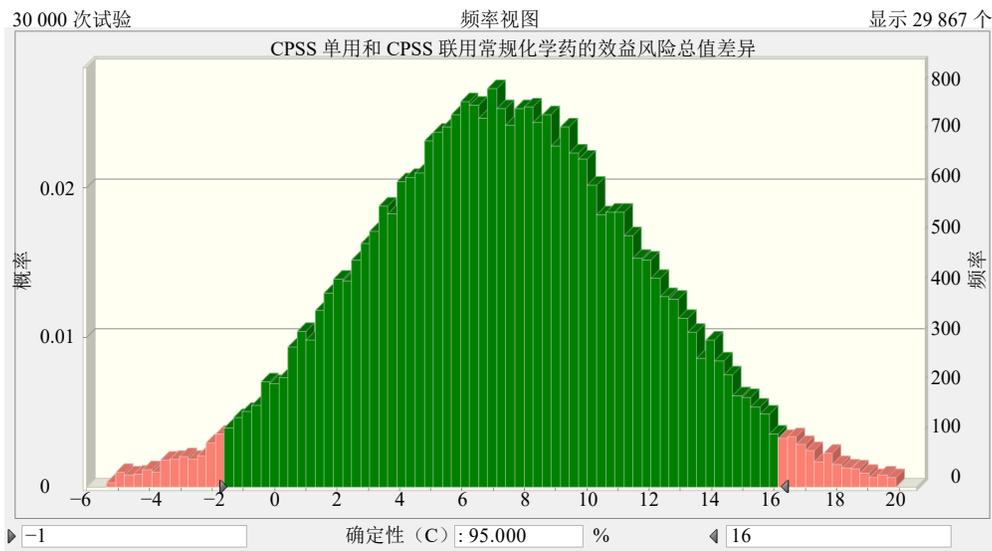


图 5 两项用药方案的效益风险差异

Fig. 5 Differences in benefit and risk between two drug regimens

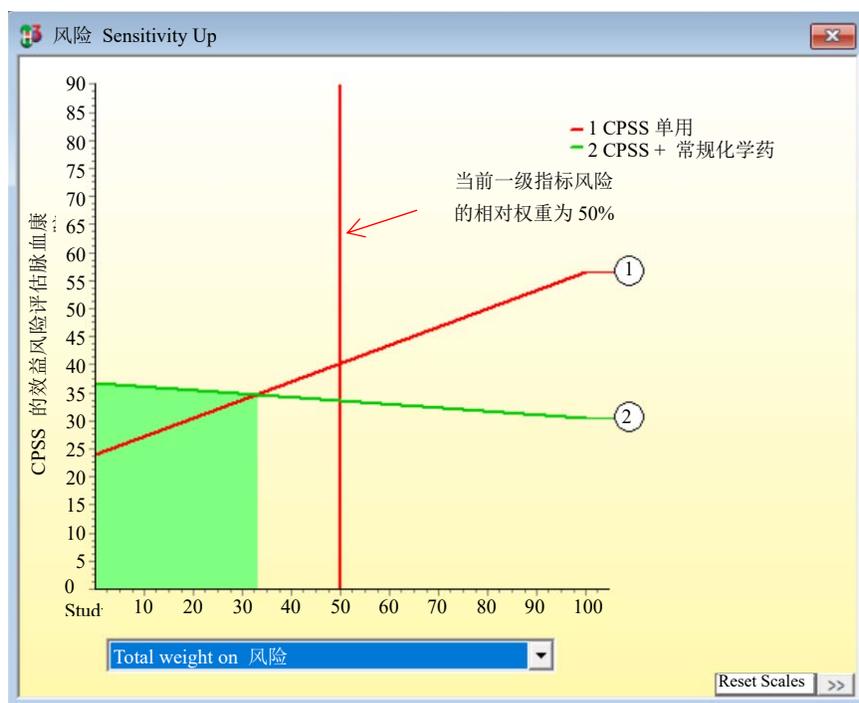


图 6 两项用药方案的效益风险敏感性分析

Fig. 6 Sensitivity analysis of benefit and risk of two drug regimens

### 3 讨论

RA 属中医“痹症”范畴，主要由风、寒、热、湿等邪气侵入体内阻滞经络而发病<sup>[43]</sup>。马钱子具有通络止痛、散结消肿的功效，对 RA 患者局部关节疼痛、肿胀以及炎症等均有改善作用<sup>[6]</sup>。马钱子首载于《神农本草经》，用药历史悠久，《外科全生集》描述其“搜筋骨入骱之风湿，祛皮里膜外凝结之痰

毒”，《医学衷中参西录》称其“开通经络透达关节之功，实过甚于他药也”<sup>[44]</sup>。现代临床对马钱子的应用也多见报道，郑福增教授临床应用马钱子多与甘草配伍，能有效缓解 RA 患者四肢麻木的症状<sup>[45]</sup>。此外，中医名家胡作亮亦发现马钱子治疗 RA 独具优势，其在遣方用药时常将马钱子制粉随他药一同服下以增强疗效<sup>[46]</sup>。2018 年，CPSS 产品，如痹祺

胶囊、通痹胶囊已作为中华中医药学会风湿病分会《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》<sup>[47]</sup>中 RA 治疗的推荐用中成药。可见, CPSS 可作为 RA 临床治疗药物的有益补充, 其临床应用价值得到认可。

目前, 由于 RA 无法根治, 临床治疗必须长期用药, 因此对 RA 临床治疗的用药风险应当进行重点监测。一方面, 常规化学药治疗 RA 的用药风险一般较为明确, 如非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 导致的消化系统、心血管系统以及泌尿系统等不同程度的损伤; 免疫抑制剂亦具有损伤患者肠胃、肝肾功能、引发自身免疫反应等风险; 糖皮质激素类药物副作用严重, 长期服用将导致患者病情反复甚至病情加重<sup>[48-50]</sup>。另一方面, CPSS 中含有有毒中药马钱子, 亦存在用药风险。有研究显示, 成人口服土的宁碱 5 mg 即可致中毒, 口服超过 30 mg 或者 sc 超过 5 mg 可致人死亡; 马钱子碱虽毒性远小于土的宁碱, 但口服超过 15 mg 仍可致中毒; 马钱子生药口服 7 g 即可致人死亡<sup>[51]</sup>。此外, CPSS 中还可能配伍有其他有毒中药, 如制川乌、全蝎、蜈蚣等, 可能会增加其临床用药风险。宋海波等<sup>[52]</sup>研究发现, 患有精神类、肝肾、呼吸系统等疾病的患者服用含有马钱子中药制剂的用药风险会增加, 儿童服用含马钱子中药制剂导致的死亡率显著高于青壮年。可见, 马钱子及其制剂的治疗窗较窄, 适宜服用人群限制较大。因此, 临床应对 CPSS 的用药风险进行重点关注。

本研究 Meta 分析合并结果显示, 与甲氨蝶呤、来氟米特、塞来昔布等常规化学药相比, 无论是 CPSS 单用还是与上述常规化学药联用, 从整体疗效、典型临床症状及对实验室指标的改善等方面均显示 CPSS 能增强对 RA 的治疗效果, 使 RA 患者明显获益。在安全性方面, CPSS 单用或与常规化学药联用的总不良反应发生率及其对患者各系统造成损害的发生率较常规化学药显著降低或有降低趋势, CPSS 单用方案的风险 100% 低于 CPSS 与化学药联用方案。需要说明的是, 本研究纳入的 4 项 RCT<sup>[19,23-24,30]</sup>报道发生了土的宁毒性反应, 患者表现为舌、唇麻, 四肢短暂性轻度抖动等症状, 但症状均较轻微, 部分患者坚持用药亦能耐受或者对不能耐受的患者进行停药处理后症状即消失。分析 CPSS 单用及其与常规化学药联用的效益与风险, 虽然 CPSS 单用的效益显著低于其与常规化学药联用, 但其用药风险也显著降低, CPSS 单用的效益风险总值

高于 CPSS 联用常规化学药的概率为 94.84%, 因此, CPSS 单用优于其与常规化学药联用。

本研究采用 MCDA 定量模型框架, 量化分析评价 CPSS 治疗 RA 的效益与风险, 研究结果表明, 临床采用 CPSS 单用或联用常规化学药方案治疗 RA, 均能使患者获益明显, 因此 CPSS 可作为 RA 治疗手段的重要补充。同时, 针对 CPSS 联用常规化学药的治疗方案, 临床应进一步加强对其用药风险的监控, 尤其当 RA 患者对风险接受程度较低 (RA 患者为儿童, 患有精神类疾病、肝肾疾病、呼吸系统疾病等情况) 时, 不建议中西联合用药。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] de Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(6): 869-886.
- [2] 刘洋. 类风湿关节炎合并 2 型糖尿病患者的临床特点分析 [D]. 承德: 承德医学院, 2019.
- [3] Smolen J S, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18001.
- [4] Lin Y J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4): E880.
- [5] Zavodovsky B V, Sivordova L E. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases [J]. *Ter Arkh*, 2018, 90(8): 101-106.
- [6] 王振, 周子朋, 郑福增. 马钱子制剂治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2012, 1(2): 62-64.
- [7] 张文华, 莫成荣. 马钱子临床应用浅谈 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2008, 10(6): 76-77.
- [8] 石红. 马钱子中毒致肝损害 1 例 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2008, 14(4): 244.
- [9] 林元敬. 络开痹片致中毒急救 1 例 [J]. *江西中医药*, 2002, 33(6): 34.
- [10] Byun J H, Kwon S H, Ha J H, et al. A benefit-risk assessment model for statins using multicriteria decision analysis based on a discrete choice experiment in Korean patients [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 965-974.
- [11] Chapple C R, Mironska E, Wagg A, et al. Multicriteria decision analysis applied to the clinical use of pharmacotherapy for overactive bladder symptom complex [J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(3): 522-530.
- [12] 张晓蒙, 金勇男, 张冰, 等. 川草乌治疗类风湿性关节炎的效益-风险评价 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(2): 234-241.
- [13] 类风湿关节炎治疗药物临床研究指导原则 [S]. 2009: 1-3.
- [14] Dodgson J, Spackman M, Pearman A, et al. Multi-criteria

- Analysis: A Manual* [M]. London: Department for Communities and Local Government, 2009.
- [15] Mussen F, Salek S, Walker S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines-part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16(Suppl 1): S2-S15.
- [16] 刘二臣, 刘勇, 汪少华, 等. 腰痛宁胶囊治疗类风湿关节炎活动期临床观察 [J]. *中医药临床杂志*, 2013, 25(2): 109-111.
- [17] 高立珍, 孟彪. 补肾通络丸治疗类风湿关节炎 50 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(3): 233-235.
- [18] 白海涛, 李剑. 痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎 50 例临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(11): 1489-1490.
- [19] 岳敏, 刘维, 刘晓亚. 风湿止痛丸治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(5): 593-594.
- [20] 魏文先, 翟玉云. 通络蠲痹饮治疗类风湿关节炎 32 例疗效观察 [J]. *河北中医*, 2006, 28(12): 901-902.
- [21] 刘维, 张磊, 徐照. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(2): 157-159.
- [22] 刘维, 张磊, 周艳丽, 等. 痹祺胶囊对类风湿关节炎细胞因子影响的研究 [J]. *天津中医药*, 2005, 22(4): 290-291.
- [23] 刘维, 周艳丽, 张磊. 痹祺胶囊治疗类风湿关节炎临床观察 [J]. *天津药学*, 2004, 16(6): 30-31.
- [24] 成德方, 庞宏永, 杨曦, 等. 通痹 2 号胶囊治疗类风湿性关节炎 40 例 [J]. *陕西中医*, 2003, 24(10): 905-906.
- [25] 刘丽娜, 刘兴远, 田凤巧, 等. 除痹散系列治疗类风湿性关节炎 100 例临床观察 [J]. *河北中医*, 2001, 23(5): 328-329.
- [26] 尚如国, 接红宇, 钟世耀, 等. 通络开痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(11): 28-31.
- [27] 钟敏钰. 四联疗法治疗类风湿关节炎临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [28] 接红宇, 吴启富, 丁朝霞, 等. 痹祺胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(2): 195-198.
- [29] 吴启富, 丁朝霞, 鲁莹, 等. 痹祺胶囊治疗风湿病的临床研究 [A] // 全国第八届中西医结合风湿病学术会议论文汇编 [C]. 广州: 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会, 2010: 119-124.
- [30] 周晓莉, 刘芳. 通络开痹片联合来氟米特片治疗类风湿关节炎临床观察 [J]. *光明中医*, 2019, 34(14): 2216-2218.
- [31] 陈永辉, 丁利伟, 王迪. 通络开痹片辅助治疗类风湿关节炎疗效及对患者 ACPA、CRT、MyD88 蛋白表达水平的影响 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(7): 931-934.
- [32] 贾倩, 燕鹏, 李尊忠, 等. 痹祺胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(3): 361-363.
- [33] 卢伟伟, 于笑霞, 章鹏, 等. 通痹胶囊对类风湿关节炎患者体内微循环状态的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(11): 164-165.
- [34] 王晓磊, 武晔, 于笑霞, 等. 通痹胶囊治疗类风湿关节炎(寒湿痹阻型)临床疗效及安全性观察 [J]. *天津中医药*, 2017, 34(7): 443-445.
- [35] 谢宗鹏. 腰痛宁胶囊联合益赛普治疗慢性风湿性关节炎的临床研究 [J]. *慢性病学杂志*, 2016, 17(7): 757-759.
- [36] 于笑霞, 王晓磊, 章鹏, 等. 通痹胶囊治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(34): 3797-3798.
- [37] 程建新. 风痛宁丸治疗类风湿关节炎的临床疗效观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8(14): 20-21.
- [38] 万红建, 刘军, 徐军英, 等. 痹祺胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的疗效观察 [J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 32(5): 669-671.
- [39] 王永强. 48 例生地马钱丸配合来氟米特治疗类风湿关节炎(RA)的疗效及安全观察 [J]. *中外医学研究*, 2012, 10(32): 43-44.
- [40] 高金良. 中西医结合治疗类风湿关节炎疗效分析 [J]. *中国医药科学*, 2011, 1(22): 106.
- [41] 任国锋. 尪痹舒治疗类风湿关节炎的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [42] 曾海坤, 曾灶英, 郭大敏, 等. 中药生地马钱丸配合来氟米特治疗类风湿性关节炎(RA)的疗效及安全性 [J]. *当代医学*, 2012, 18(16): 153-154.
- [43] 胡水寒, 乔晨曦, 于宗良, 等. 类风湿性关节炎发病机理研究概述 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(98): 52-53.
- [44] 杨豪, 乔卫平, 郑福增. 马钱子及其制剂治疗类风湿关节炎研究进展 [J]. *中医正骨*, 2007, 19(4): 71-73.
- [45] 张宜丽, 周子朋, 郑福增. 郑福增教授运用对药治疗类风湿关节炎经验撷萃 [J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9(3): 53-55.
- [46] 胡瑞霞, 胡瑞华, 李会芬. 胡作亮治疗类风湿性关节炎经验 [J]. *河南中医*, 2009, 29(3): 249-250.
- [47] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [48] 田真, 王小超. 类风湿关节炎的治疗进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(32): 34-35.
- [49] 史曼. 类风湿性关节炎的药物治疗进展 [J]. *科学技术创新*, 2019(21): 17-18.
- [50] 王静, 赵庆杰, 卓小斌, 等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展 [J]. *药学实践杂志*, 2019, 37(6): 485-490.
- [51] 吴小娟, 马凤森, 郑高利, 等. 马钱子吡啶类生物碱毒性研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 231-235.
- [52] 宋海波, 杜晓曦. 马钱子不良反应的文献研究及其危险因素分析 [J]. *中国药物警戒*, 2015, 12(7): 411-416.