

通络开痹片治疗关节炎（类风湿关节炎、膝骨关节炎）疗效及安全性的真实世界研究

何晓红^{1,2}, 史玉媛³, 周晓莉⁴, 张剑勇⁵, 李娟⁶, 何东仪⁷, 郭刚⁸, 谷占卿⁹, 张玉慧¹⁰, 李振彬¹¹, 张震坤¹², 黄清春^{1,2*}

1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510000
2. 广东省中医院 风湿科, 广东 广州 510000
3. 临汾市人民医院, 山西 临汾 041081
4. 山西省中医院, 山西 太原 030012
5. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033
6. 南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515
7. 上海市光华中西医结合医院, 上海 200052
8. 河北以岭医院, 河北 石家庄 050090
9. 河北医科大学第一医院, 河北 石家庄 050030
10. 亳州市人民医院, 安徽 亳州 236804
11. 中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院, 河北 石家庄 050051
12. 东莞市厚街医院, 广东 东莞 523945

摘要: 目的 评价真实世界中通络开痹片治疗关节炎 [类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA)] 的效果及安全性, 产生大样本量临床循证数据, 为临床合理用药提供依据。方法 采取前瞻性研究方法, 纳入 12 家中心 2021—2022 年收治的 1001 例 RA 及 KOA 患者, 分为 RA 组和 KOA 组, 均采用通络开痹片治疗, 访视点是 0、4、8、12 周。随访并评估患者治疗 12 周的有效性 [疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、28 个关节疾病活动性评分 (disease activity score-28, DAS28)、健康评定问卷 (health assessment questionnaire, HAQ) 评分、中医症状评分、西安大略麦马斯特大学 (Western Ontario and McMaster University, WOMAC) 骨关节炎指数评分等] 及安全性。采用 SAS9.4 软件进行统计分析。结果 RA 组基线时疼痛 VAS 评分为 (5.09±1.70) 分, 治疗 12 周后下降至 (2.75±1.51) 分 ($P<0.0001$); DAS28 评分基线为 (4.97±1.31) 分, 治疗 12 周后下降至 (3.55±1.12) 分 ($P<0.0001$), 提示治疗前大多数患者处于中高活动度, 治疗后 36.68% 患者达到低疾病活动度和病情缓解; 临床疾病活动性指数 (clinical disease activity index, CDAI) 评分基线为 (22.45±13.35) 分, 表明 82.03% 的受试者处于中高度活动, 治疗 12 周后 CDAI 评分降低至 (10.82±7.87) 分 ($P<0.0001$), 表明 57.29% 的患者达到低度疾病活动度。KOA 组基线时疼痛 VAS 评分为 (5.14±1.64) 分, 治疗 12 周后降至 (2.95±1.33) 分 ($P<0.0001$); WOMAC 评分基线为 (63.44±33.91) 分, 治疗 12 周后降低至 (35.21±21.77) 分 ($P<0.0001$)。两组的 HAQ 和中医症状评分均较基线改善, 差异具有统计学意义 ($P<0.0001$)。治疗期间发生的不良反应主要为神经系统不良发应 (占比 1%), 其次为消化系统 (0.7%)、皮肤 (0.6%)、肝胆 (0.5%)、心血管 (0.5%) 及全身整体不良反应 (0.5%)。结论 通络开痹片可有效降低 RA、KOA 患者的疼痛程度, 不增加不良事件的发生率, 值得临床推广。

关键词: 通络开痹片; 类风湿关节炎; 膝骨关节炎; 真实世界研究; 疼痛视觉模拟评分; 安全性

中图分类号: R285.64 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5657-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.019

Real-world study of effectiveness and safety of Tongluo Kaibi Tablet in treatment of arthritis (rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis)

HE Xiao-hong^{1,2}, SHI Yu-yuan³, ZHOU Xiao-li⁴, ZHANG Jian-yong⁵, LI Juan⁶, HE Dong-yi⁷, GUO Gang⁸, GU Zhan-qing⁹, ZHANG Yu-hui¹⁰, LI Zhen-bin¹¹, ZHANG Zhen-kun¹², HUANG Qing-chun^{1,2}

收稿日期: 2023-06-10

作者简介: 何晓红, 副主任医师, 研究生导师, 研究方向为风湿免疫病的中西医结合治疗。E-mail: wdtshxh521@126.com

*通信作者: 黄清春, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为难治性类风湿关节炎中西医结合诊治。E-mail: qch1963@163.com

1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China
2. Department of Rheumatology, Guangdong Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China
3. Linfen People's Hospital, Linfen 041081, China
4. Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China
5. Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China
6. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China
7. Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Shanghai 200052, China
8. Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050090, China
9. The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, China
10. Bozhou People's Hospital, Bozhou 236804, China
11. 980 Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Shijiazhuang 050051, China
12. Dongguan Houjie Hospital, Dongguan 523945, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect and safety of Tongluo Kaibi Tablet (通络开痹片) in the treatment of arthritis [rheumatoid arthritis (RA), knee osteoarthritis (KOA)] in the real world to produce a large sample size of clinical evidence-based data, so as to provide a basis for clinical rational drug use. **Methods** Using the prospective study method, 1001 patients with RA and KOA were enrolled in 12 centers from 2021 to 2022. All patients were treated with Tongluo Kaibi Tablet. The visits were 0, 4, 8 and 12 weeks. Patients were followed up and evaluated for effectiveness [pain visual analogue scale (VAS) score, disease activity score-28 (DAS28) score, health assessment questionnaire (HAQ) score, traditional Chinese medicine (TCM) symptom score, Western Ontario and McMaster University (WOMAC), etc.] and adverse event data for 12 weeks. The SAS9.4 software was used for statistical analysis. **Results** The pain VAS score of RA group was 5.09 ± 1.70 at baseline, and gradually decreased after treatment to 2.75 ± 1.51 ($P < 0.0001$), DAS28 score decreased from 4.97 ± 1.31 at baseline to 3.55 ± 1.12 at week 12 ($P < 0.0001$), indicating that most patients were in the middle and high activity before treatment, and 36.68% were in low activity and remission after treatment; The clinical disease activity index (CDAI) score with baseline of 22.45 ± 13.35 showed that 82.03% of subjects were moderately active, which decreased to 10.82 ± 7.87 at 12 weeks after treatment ($P < 0.0001$), indicating that 57.29% of patients achieved low disease activity after treatment. The pain VAS score of the KOA group was 5.14 ± 1.64 at baseline, and decreased to 2.95 ± 1.33 12 weeks after treatment ($P < 0.0001$), WOMAC score was 63.44 ± 33.91 at baseline and significantly decreased to 35.21 ± 21.77 12 weeks after treatment ($P < 0.0001$). HAQ and TCM symptom scores improved from baseline in both groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.0001$). The main adverse reactions were nervous system (1%), followed by digestive system (0.7%), skin (0.6%), liver and gallbladder (0.5%), cardiovascular (0.5%) and systemic adverse reactions (0.5%). **Conclusion** Tongluo Kaibi Tablets can effectively reduce the degree of pain in patients with RA and KOA, without increasing the incidence of adverse events, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Tongluo Kaibi Tablet; rheumatoid arthritis; knee osteoarthritis; real world study; pain visual analogue scale; safety

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是自身免疫性疾病, 以关节疼痛、肿胀、活动障碍、畸形为主要特征; 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 属于关节退行性病变, 同样可见关节肿痛、活动障碍及膝关节变形。2 种疾病在现代医学中均属于广义风湿免疫病范畴, 存在炎症通路激活这一共同的病理机制^[1-2]; 在中医学中属于广义“痹病”范畴, 有肝肾不足之本虚, 又有感受风寒湿痰瘀之标实, 最终导致“痹阻不通”出现关节肿痛。因此 2 种疾病可以“异病同治”, 采用培补肝肾、通络开痹治法。

我国 RA、KOA 患者数量庞大, 因疾病活动和

疾病致残导致的直接及间接经济损失, 给患者和社会带来了较大的健康和经济负担^[3-4]。部分患者在经过长期治疗后, 仍然存在疾病活动, 或经过多种方案治疗后关节肿痛仍无改善^[5], 需要长期使用激素或非甾体抗炎药, 或寻找其他可以联用或替换的治疗方案。而在实际诊疗过程中, 基于患者的并发症情况、安全性和用药偏好, 中成药得到越来越多的应用。通络开痹片具有补肝肾、祛风通络、活血散结之效^[6], 是治疗 RA 的临床常用中成药之一, 但仍缺乏大样本数据评估其疗效及安全性; 同时也需要验证其是否可推广到 KOA 的治疗。因此, 本研究设计了多中心、前瞻性的真实世界研究, 来进一步评估通络开痹片

治疗 RA 和 KOA 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 试验设计

本研究为多中心、前瞻性、自身前后对照的真实世界研究,选择广州中医药大学第二临床医学院(广东省中医院)、临汾市人民医院、山西省中医院、深圳市中医院、南方医科大学南方医院、上海市光华中西医结合医院、河北以岭医院、河北医科大学第一医院、亳州市人民医院、中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院、东莞市厚街医院 11 家医院在 2021—2022 年收治的 RA 和 KOA 的患者作为研究对象。本研究方案获得广东省中医院医学伦理委员会审核通过(编号 BE2021-093-01)及各分中心伦理委员会通过。取得患者书面同意后随访,将资料录入研究病例报告表,收集患者结局指标、安全性指标、合并用药及依从性等相关信息。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①RA 患者需符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)RA 诊断标准^[7];KOA 患者需符合 2018 年中华医学会骨科学分会骨关节炎诊疗指南中膝关节关节炎的诊断标准^[8]。②关节疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) ≥ 3 分。③年龄 ≥ 18 周岁。④使用来氟米特或生物制剂治疗的患者,必须在入组前已稳定剂量治疗至少 3 个月;正在使用来氟米特以外的其他改善病情抗风湿药物治疗,必须在入组前已稳定剂量治疗至少 1 个月;患者 2 周内未使用激素,或使用激素的患者需已稳定剂量至少 2 周(剂量 ≤ 10 mg/d);若患者使用非甾体抗炎药或其他镇痛药治疗,必须在入组前已稳定剂量治疗至少 1 周。⑤自愿签署知情同意书,愿意遵守临床研究方案完成本研究。

1.2.2 排除标准 ①合并有严重的心脑血管、肝肾、造血系统等原发性疾病及精神疾病或影响其生存的其他严重疾病,经研究者判断不适合参与试验;②6 个月内有创伤、韧带损伤、骨折或手术史,导致疼痛或功能问题;③对通络开痹片或其成分过敏者,或过敏体质者;④妊娠和哺乳期妇女;⑤近 6 个月内有生育计划者;⑥正在参加另 1 项临床研究;⑦研究者认为其他不适合参加研究的患者。

1.3 治疗方法

所有纳入患者均服用通络开痹片(河北通络药业有限公司,规格 0.3 1g/片,国药准字 Z19990061),

每日总用量不超过 3 片,实际用药剂量与治疗方案结合临床用药需求制定,并予以记录。观察周期为 12 周,在给药前 7~0 d (V1)、用药第 4 周 ± 3 d (V2)、用药第 8 周 ± 5 d (V3)、用药第 12 周 ± 7 d (V4) 进行 4 次随访,实际治疗周期结合临床用药需求制定,若治疗不满 12 周,记录实际治疗周期,按照 V4 规定的内容做最后一次随访。

1.4 评估指标

主要有效结局指标为疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS);RA 患者次要疗效指标为 28 个关节疾病活动性评分(disease activity score-28, DAS28)、临床疾病活动性指数(clinical disease activity, CDAI)评分、健康评定问卷(health assessment questionnaire, HAQ)评分和中医症状评分;KOA 患者次要疗效指标为西安大略麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster University, WOMAC)骨关节炎指数评分、HAQ 评分和中医症状评分。对肝肾功能、血常规、消化道不良反应等指标进行安全性观察及评估。

1.5 统计学方法

采用 SAS9.4 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数分布及相应的百分数表示,治疗前后比较采用配对 t 检验。完成 V1 和后续至少 1 次随访的患者将被纳入全分析集(FAS),完成 4 次随访且依从性在 80%~120%的患者将被纳入符合方案集(PPS)。入组后至少接受 1 次治疗且有安全性评价的受试者纳入安全评价人群(SS)。患者基线特征分析基于 FAS;有效性分析基于 FAS 和 PPS,安全性分析基于 SS。经过敏感性分析后,对缺失数据不进行填补,因缺失数据导致部分评分缺失,以实际完成数据进行统计。所有统计推断均采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准定为 0.05,参数的置信区间估计采用双侧 95%置信区间。

2 结果

2.1 病例纳入情况

本研究 11 个中心的风湿专科医生共筛选 1016 例患者,其中 12 位患者撤回知情,2 位因费用问题退出筛选,1 位患者拒绝服药退出筛选,共入组 1001 例,其中 RA 患者 691 例, KOA 患者 310 例。RA 患者有 1 例未服用试验药物,另有 6 例现方案偏倚,因此纳入 SS 集 1000 例, FAS 集 994 例(RA 患者 685 例、KOA 患者 309 例), PPS 集 606 例(RA 患者 467 例、KOA 患者 139 例)(图 1)。试验总脱落

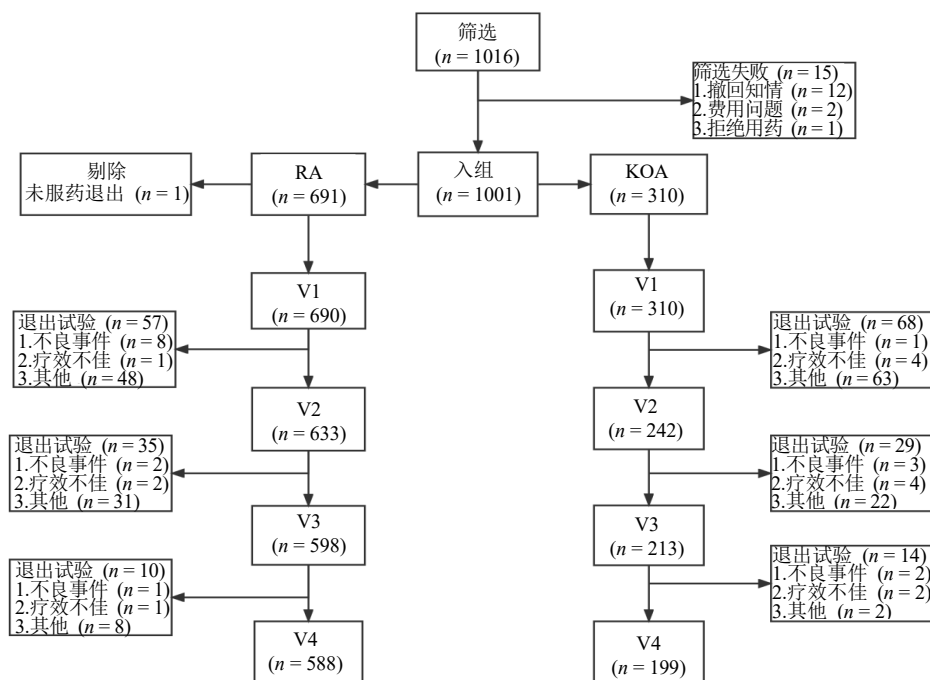


图 1 病例纳入情况

Fig. 1 Case inclusion

率 21.38% (214/1001), 其中 RA 患者脱落 103 例, KOA 患者 111 例; 与药物相关的主要原因是不良事件(17/214, 11 例 RA, 6 例 KOA)、疗效不佳(12/214, 4 例 RA, 8 例 KOA), 7 例因疗效较佳停药脱落。

2.2 基线资料

RA 组患者年龄 (52.47 ± 12.73) 岁, 40 岁及以下的患者占比 18.10% (124/685)、41~50 岁占比 22.04% (151/685)、51~60 岁占比 32.12% (220/685)、61~70 岁占比 21.17% (145/685)、70 岁以上占比 6.57% (45/685)。女性占比 81.75% (560/685)。患者身高 (160.71 ± 6.96) cm, 体质量 (59.31 ± 10.64) kg。KOA 组患者年龄 (59.12 ± 10.05) 岁, 40 岁及以下患者占比 2.91% (9/309)、41~50 岁占比 14.89% (46/309)、51~60 岁占比 37.22% (115/309)、61~70 岁占比 32.69% (101/309)、70 岁以上占比 12.30% (38/309)。女性患者占比 83.82% (259/309)。患者身高 (159.73 ± 6.46) cm, 体质量 (62.00 ± 10.06) kg (表 1)。

2.3 疗程

RA 组平均服药天数 (82.03 ± 24.79) d, 其中服药 4 周以内的患者占比 3.21% (22/685)、4~8 周占比 6.86% (47/685)、9~12 周占比 23.65% (162/685)、12 周以上 50.36% (345/685), 见表 2。KOA 组平均服药天数 (70.66 ± 32.51) d, 服药 4 周以内的受试

表 1 基线资料

Table 1 Baseline information

项目	RA 组 (n = 685)	KOA 组 (n = 309)
年龄/岁 (占比/%)	52.47 ± 12.73	59.12 ± 10.05
≤40 岁	124 (18.10)	9 (2.91)
41~50 岁	151 (22.04)	46 (14.89)
51~60 岁	220 (32.12)	115 (37.22)
61~70 岁	145 (21.17)	101 (32.69)
>70 岁	45 (6.57)	38 (12.30)
女性/例 (占比/%)	560 (81.75)	259 (83.82)
身高/cm	160.71 ± 6.96	159.73 ± 6.46
体质量/kg	59.31 ± 10.64	62.00 ± 10.06

者占比 12.30% (38/309)、4~8 周占比 9.39% (29/309)、9~12 周占比 16.18% (50/309)、12 周以上 36.25% (112/309) (表 2)。

2.4 影响疗效评价的合并用药情况

RA 和 KOA 组分别有 331、36 例合并使用抗风湿药物, 157、76 例合并使用非甾体抗炎药, 131、31 例合并使用了激素类药物, 38、3 例合并使用了生物制剂, 193、111 例合并使用中药 (中成药或汤剂), 21、33 例合并使用其他影响疗效的药物 (表 2)。

表 2 服药及合并用药情况

Table 2 Medication and combined medication

项目	RA 组 (n=685)	KOA 组 (n=309)
服药时间/d	82.03±24.79	70.66±32.51
疗程/例 (占比/%)		
<4 周	22 (3.21)	38 (12.30)
4~8 周	47 (6.86)	29 (9.39)
9~12 周	162 (23.65)	50 (16.18)
>12	345 (50.36)	112 (36.25)
合并用药/例 (占比/%)		
抗风湿药	331 (48.32)	36 (11.65)
非甾体药物	157 (22.92)	76 (24.60)
激素类药物	131 (19.12)	31 (10.03)
生物制剂	38 (5.55)	3 (0.97)
中药	193 (28.18)	111 (35.92)
其他	21 (3.07)	33 (10.68)

2.5 RA 组疗效分析

2.5.1 主要疗效分析 RA 组基线 (V1) 疼痛 VAS 评分为 (5.09±1.70) 分, 治疗后疼痛逐渐改善, 至 V4 疼痛 VAS 评分降至 (2.75±1.51) 分 (图 2)。

2.5.2 次要疗效分析 共有 493 例患者完成基线 (V1) DAS28 评分 [(4.97±1.31) 分], 大多数患者处于中高度疾病活动度 (n=447, 90.67%), 至 4 周和 12 周分别显著降低至 (4.53±1.28) 分和 (3.55±1.12) 分 ($P<0.0001$) (表 3), 治疗 4 周后 16.91%

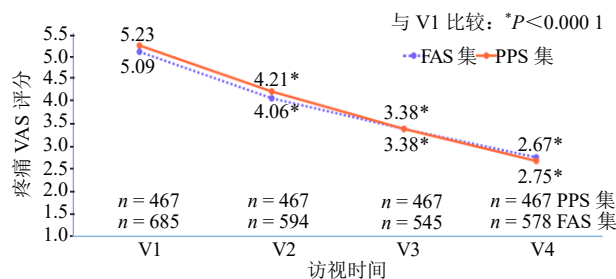


图 2 RA 组 VAS 评分

Fig. 2 VAS score of RA group

表 3 RA 组次要疗效评价指标

Table 3 Secondary efficacy evaluation index of RA group

访视	DAS28		HAQ		CDAI		中医症状	
时间	n/例	评分	n/例	评分	n/例	评分	n/例	评分
V1	493	4.97±1.31	678	10.21±10.20	679	22.45±13.35	678	11.46±5.38
V2	355	4.53±1.28*	608	8.09±8.36*	603	17.27±11.56*	602	9.10±4.48*
V3	337	4.05±1.18*	553	6.15±6.46*	551	13.85±9.73*	550	7.66±4.16*
V4	349	3.55±1.12*	577	4.74±5.60*	576	10.82±7.87*	579	6.54±3.89*

与 V1 比较: * $P<0.0001$

* $P<0.0001$ vs V1

患者到达低疾病活动度和病情缓解, 12 周后 36.68% 患者达到低疾病活动度和病情缓解 (图 3)。HAQ 评分基线 (10.21±10.20) 分, 至 4 周和 12 周显著降低至 (8.09±8.36) 分和 (4.74±5.60) 分 ($P<0.0001$) (表 3)。CDAI 基线评分 (22.45±13.35) 分, 显示 82.03% 的患者处于中高度活动, 至 4 周和 12 周显著降低至 (17.27±11.56) 分和 (10.82±7.87) 分 ($P<0.0001$), 治疗后 57.29% 的患者达到低度疾病活动度 (图 4)。完成中医症状评分 678 例, 基线 (11.46±5.38) 分, 至 4 周和 12 周显著降低至 (9.10±4.48) 分和 (6.54±3.89) 分 ($P<0.0001$) (表 3)。

2.5.3 合并用药对 RA 组疗效的影响分析 按影响疗效的合并用药进行 VAS 评分的分层分析, 结果不论是否合并影响疗效的药物以及合并哪种类别的药

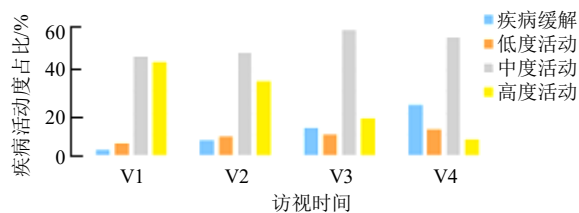


图 3 RA 组 DAS28 评分活动度占比

Fig. 3 Proportion of DAS28 score activity in RA group

物, 试验期间的 VAS 评分均持续降低, 且与 V1 比较差别有统计学意义 ($P<0.05$) (图 5)。

2.6 KOA 组疗效分析

2.6.1 主要疗效分析 KOA 组基线 (V1) 疼痛 VAS 评分为 (5.14±1.64) 分, 治疗后疼痛缓解, 至 V4 疼痛 VAS 评分降至 (2.95±1.33) 分 (图 6)。

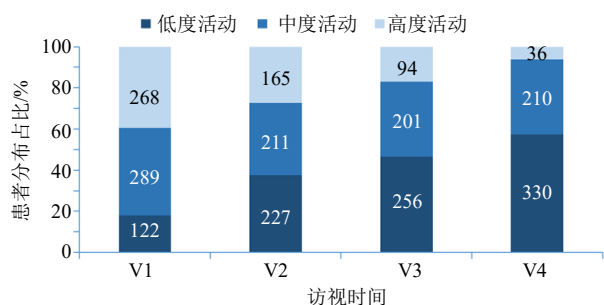


图 4 RA 组 CDAI 评分活动度例数及占比
Fig. 4 Number and proportion of CDAI score activity in RA group

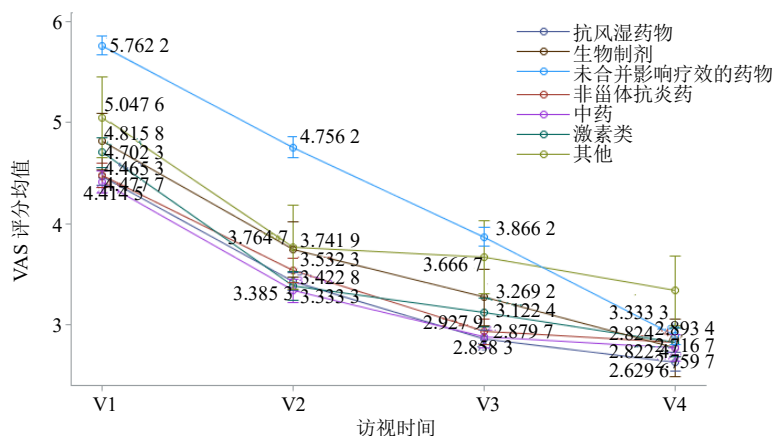


图 5 合并用药对 RA 组疗效的影响
Fig. 5 Effect of combined medication on curative effect of RA group

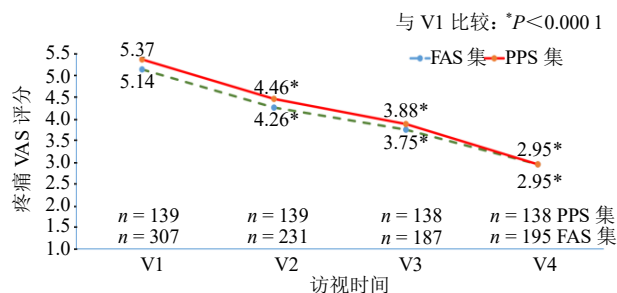


图 6 KOA 组 VAS 评分
Fig. 6 VAS score of KOA group

2.6.2 次要疗效分析 KOA 组患者基线 WOMAC 骨关节炎指数评分 (63.44 ± 33.91) 分, 用药后持续下降, 至 12 周显著降低至 (35.21 ± 21.77) 分 ($P < 0.000 1$) (表 4)。HAQ 评分基线 (11.12 ± 8.81) 分, 治疗 12 周后显著降低至 (5.04 ± 4.81) 分 ($P < 0.000 1$) (表 4)。中医症状评分基线 (13.65 ± 5.75) 分, 治疗 12 周后下降至 (8.13 ± 4.65) 分 ($P < 0.000 1$) (表 4)。

2.6.3 合并用药对 KOA 组疗效的影响分析 按影响疗效的合并用药进行 VAS 评分的分层分析, 结果不论是否合并影响疗效的药物以及合并哪种类别的

药物, 治疗期间 KOA 组的 VAS 评分均持续降低, 且与 V1 比较差别有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 7)。

2.7 安全性分析

本试验共发生不良事件 115 例, 其中与通路开痹片相关的不良反应 46 例, 均为轻度, 主要为神经系统占 1%, 表现为头晕、头痛、感觉减退、口麻木, 其次为消化系统 0.7%, 表现为消化不良、腹泻、呕吐; 皮肤及皮肤附件疾病发生率 0.6%, 表现为皮疹和瘙痒。肝胆、心血管、全身整体不良反应发生率

表 4 KOA 组次要疗效评价指标

Table 4 Secondary efficacy evaluation index of KOA group

访视时间	WOMAC		HAQ		中医症状	
	n/例	评分	n/例	评分	n/例	评分
V1	307	63.44 ± 33.91	304	11.12 ± 8.81	306	13.65 ± 5.75
V2	230	$55.17 \pm 31.42^*$	229	$9.07 \pm 6.76^*$	231	$11.81 \pm 5.26^*$
V3	184	$48.13 \pm 27.32^*$	186	$7.26 \pm 5.75^*$	183	$10.45 \pm 4.76^*$
V4	194	$35.21 \pm 21.77^*$	195	$5.04 \pm 4.81^*$	195	$8.13 \pm 4.65^*$

与 V1 比较: $^*P < 0.000 1$

$^*P < 0.000 1$ vs V1

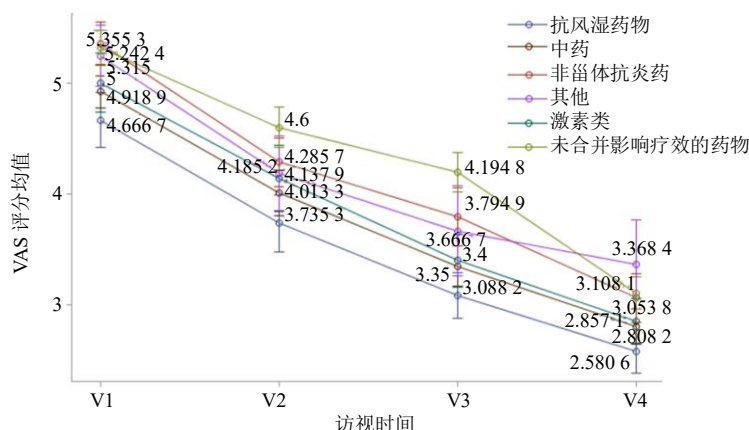


图 7 合并用药对 KOA 组疗效的影响

Fig. 7 Effect of combined medication on curative effect of KOA group

均为 0.5%，表现为肝功能异常，高血压、心悸、心律失常，不适、发热以及水肿（口腔、末梢等）。发生率小于 0.5% 的为肌肉骨骼疾病 0.4%（腰背痛 2 例次、关节病 1 例次、痛性肌痉挛 1 例次）、呼吸系统疾病 0.3%（咳嗽 1 例次、普通感冒 1 例次、咽炎 1 例次）、精神疾病 0.3%（失眠 2 例次、异常梦境 1 例次）、免疫疾病及感染 0.2%（过敏 2 例次）、视觉疾病 0.2%（视力异常 1 例次、眼痛 1 例次）、尿路疾病 0.1%（排尿困难 1 例次）、生殖系统疾病 0.1%（月经紊乱 1 例次）。上述不良反应停药后可恢复。

3 讨论

3.1 通络开痹片疗效分析

通络开痹片由马钱子、当归、红花、川牛膝、全蝎、木瓜、荆芥、防风组成。君药为马钱子，臣药为当归、红花、川牛膝，佐药为全蝎、木瓜，使药为荆芥、防风。马钱子通络止痛、散结消肿；当归、红花性味辛温，养血活血化瘀，川牛膝入肝肾，可祛风湿、活血，3 味臣药合木瓜佐助，共奏活血化瘀、养心温通、补肝肾、通血脉而利关节之效；防风、荆芥祛风散寒、胜湿止痛，全蝎佐助马钱子散结通络止痛。动物试验发现通络开痹片具有消炎止痛、调节免疫的作用^[9]。

本研究为真实世界研究，结果显示使用通络开痹片后，RA 和 KOA 组的疼痛 VAS 评分均下降，且 FAS 集和 PPS 集疗效数据趋向一致，间接证明结果的可靠性。同时本研究证明服用通络开痹片后，RA 患者的 DAS28、CDAI 评分和 KOA 患者 WOMAC 骨关节炎指数评分均显著下降。提示通络开痹片可以作为非甾体抗炎药和激素的潜在替代药

品，并有助于降低疾病活动度。两组患者 HAQ 评分和中医症状评分均显著下降，提示除改善关节症状外，可以改善疾病带来的其他不适症状。合并用药分析显示通络开痹片联用或不联用治疗药物，VAS 评分均显著下降，提示通络开痹片不仅可以改善 RA、KOA 疼痛症状，且不影响治疗药物疗效，可以与非甾体抗炎药、抗风湿药物、激素、中药发挥协同作用。

本研究与国内其他研究结果相符。研究表明通络开痹片联合依那西普或来氟米特，较单用依那西普或来氟米特有效率更高：联合使用通络开痹片较单用依那西普在关节疼痛指数、关节压痛指数、肿胀指数、20 m 步行时间改善方面更好（ $P < 0.05$ ），且 DAS28、WOMAC、HAQ 和 VAS 评分下降更多（ $P < 0.05$ ）^[10]；联合使用通络开痹片较单用来氟米特在改善晨僵时间、压痛关节数、肿胀关节数、VAS 评分、DAS28 评分、红细胞沉降率、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、类风湿因子方面更优（ $P < 0.05$ ）^[11]。回顾性研究表明，通络开痹片治疗后 RA 患者 CRP、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、类风湿因子水平及 DAS28、VAS 评分较治疗前及对照组下降（ $P < 0.05$ ），且寒痹、热痹组间无统计学差异^[12]。张超^[13]研究发现，通络开痹片联合关节腔内注射玻璃酸钠较单纯玻璃酸钠治疗，治疗后两组患者 VAS、WOMAC 评分较治疗前均显著降低（ $P < 0.05$ ），且联合治疗组 VAS、WOMAC 评分均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ）；治疗后两组 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor, TNF- α ）、IL-6 及基质金属蛋白酶-3（matrix metalloproteinase-3, MMP-3）

水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.2 通络开痹片安全性分析

通络开痹片中马钱子采用奶制法炮制, 安全性更高^[9], 方中全蝎可以对抗马钱子主要成分士的宁导致的惊厥作用^[14], 提高了通络开痹片的安全性。

本研究的总不良反应发生率为 4.6%, 无严重不良反应发生, 主要为神经系统、胃肠道及皮肤不良事件, 与马钱子不良反应相符。需要注意的是, 在本研究中可见心血管不良反应, 表现为高血压、心悸和心律失常, 提示有心血管基础疾病的患者服用本品时应注意监测血压及心律情况。

3.3 中成药真实世界研究

传统随机对照研究样本量小、背景用药单一、人群代表性较差, 可能难以外推到更广泛的外部实际临床环境^[15], 而真实世界研究为传统随机对照试验的延伸, 能提供更久、更多方位的随访数据^[16-17], 更贴合临床实际情况的安全性和有效性证据, 可以重新评价中成药上市后的有效性和安全性, 同时也有助于监管部门评价和决策^[18]。

目前国内中医药领域针对 RA 和 KOA 的真实世界研究各仅有 1 项^[19-20], 探讨中西医结合治疗类风湿的疗效和安全性, 2 项研究均采用数据库调取相关数据的回顾性真实世界研究模式。本研究是国内第 1 个大样本中医风湿领域前瞻性真实世界研究, 纳入 12 家中心 1001 例患者, 充分研究了通络开痹片在 RA、KOA 中的疗效及安全性, 但仍需注意到是真实世界研究的条件限制, 失访率较高, 部分数据缺失多, 后续需要更多数据完整的真实世界研究来支持论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen Z, Bozec A, Ramming A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(1): 9-17.
- [2] Caporali R, Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(3): 485-495.
- [3] Cooper N J. Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Rheumatology*, 2000, 39(1): 28-33.
- [4] Hsieh P H, Wu O, Geue C, et al. Economic burden of rheumatoid arthritis: A systematic review of literature in biologic era [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 771-777.
- [5] Nagy G, Roodenrys N M, Welsing P M, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 31-35.
- [6] 姬智. 通络开痹片联合玻璃酸钠对踝关节创伤性关节炎患者疼痛程度和关节活动度的影响 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(2): 77-79.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南 (2018 年版) [J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715.
- [9] 通络开痹片主要药效学试验及动物急性毒性试验结果 [A] // 全国第七届中西医结合风湿病学术会议论文汇编 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2008: 176-177.
- [10] 赵先岭, 于洋. 通络开痹片联合依那西普治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(11): 3338-3342.
- [11] 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.
- [12] 游钦键, 赵纲驿. 通络开痹片治疗寒、热痹症的临床效果 [J]. *中国医药科学*, 2022, 12(23): 108-111.
- [13] 张超. 通络开痹片联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的临床研究 [J]. *中国处方药*, 2021, 19(11): 78-80.
- [14] 徐天予. 全蝎的药理作用及临床新用 [J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19(5): 29-30.
- [15] 杜瑶, 王颖, 杨藏, 等. 真实世界证据与医疗器械监管决策支持 [J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43(S1): 174-179.
- [16] Sun X, Tan J, Tang L, et al. Real world evidence: Experience and lessons from China [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5262.
- [17] 迟航, 刘凯, 赵英强, 等. 基于真实世界的银杏酮酯滴丸用药安全性研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2768-2775.
- [18] 孙鑫, 谭婧, 王雯, 等. 真实世界证据助推药械评价与监管决策 [J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(5): 521-526.
- [19] 付玲, 周学平, 李国春, 等. 中西药联合治疗类风湿关节炎真实世界研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(11): 1319-1322.
- [20] 李述文, 李瑞涵, 贾雁, 等. 真实世界藤黄健骨片联合非甾体抗炎药治疗膝骨关节炎临床研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 110-118.

[责任编辑 潘明佳]