

• 临床研究 •

基于真实世界研究评价尪痹胶囊治疗
类风湿关节炎的临床疗效李克嵩¹ 姜泉^{1△} 李惠玲² 郭洪涛³ 张剑勇⁴ 孟庆良⁵
巩勋¹ 刘蔚翔¹ 王海东⁶ 张俊莉⁷ 郝杰⁸ 李素蘋⁹

[摘要] **目的:**基于真实世界前瞻性队列研究,评价尪痹胶囊治疗类风湿关节炎的临床疗效及安全性。**方法:**共纳入1 000例类风湿关节炎患者,分为暴露组(尪痹胶囊+基础治疗)和非暴露组(基础治疗),各500例。所有病例分别于基线、治疗后第4周、第12周、第24周进行现场随访。统计分析:主要结局指标达到或维持临床缓解或低疾病活动度(DAS28评分 ≤ 3.2)的受试者比例;次要结局指标达到ACR20和ACR50标准的受试者比例;血清学指标,即血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、D-二聚体;各次访视时健康评估问卷(HAQ)结果相对于基线的变化值;各次访视时各临床症状积分变化值。最后进行安全性评价。**结果:**一般资料:两组患者在性别、年龄、体重、病程方面差异无统计学意义($P>0.05$)。主要结局指标:两组患者达到或维持临床缓解或低疾病活动度的受试者比例在治疗后第12周和第24周差异有统计学意义($P<0.01$)。次要结局指标:ACR20和ACR50标准,在治疗后第4周两组患者ACR20和ACR50达标率差异有统计学意义($P<0.05$);血清学指标,在治疗后第4周两组患者C反应蛋白和血沉水平差异均有统计学意义($P<0.05$),在治疗后第24周两组患者D-二聚体水平差异有统计学意义($P<0.05$);HAQ评分,在治疗后第4周、第12周及第24周两组患者HAQ评分差异有统计学意义($P<0.05$);中医症状评分,在治疗后第4周两组患者失眠多梦评分差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗后第4周及第12周两组患者心烦不安评分差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗后第12周及第24周两组患者怕风怕冷评分差异有统计学意义($P<0.05$),在治疗后第4周及第12周两组患者神疲乏力评分差异有统计学意义($P<0.05$)。安全性评价两组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**尪痹胶囊可较快改善患者关节肿胀疼痛,改善疾病不适,降低炎性水平,改善血液高凝状态,降低血栓风险,降低疾病活动度,持续改善患者肢体活动功能,提高患者生活质量,控制疾病进展,改善疾病预后,且安全性好。

[关键词] 类风湿关节炎;尪痹胶囊;临床疗效评价;真实世界研究;队列研究

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)10-0026-06

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.241005

基金项目:中国中医科学院优秀青年科技人才培养专项

(ZZ16-YQ-016)

中华中医药学会风湿病分会“青年培英计划”项目

(202327-002)

国家自然科学基金项目(82104837)

国家重点研发计划项目(2018YFC1705202)

¹ 中国中医科学院广安门医院(北京,100053)

² 湖北省中医院

³ 河南中医药大学第一附属医院

⁴ 深圳市中医院

⁵ 河南中医药大学第二附属医院

⁶ 甘肃省中医院

⁷ 西安市第五医院

⁸ 沧州市人民医院

⁹ 温州市中心医院

[△]通信作者 E-mail:doctorjq@126.com

Evaluation of Clinical Efficacy of
Wangbi Capsules on the Treatment
of Rheumatoid Arthritis Based on
Real-World Research

LI Kesong¹ JIANG Quan^{1△} LI Huiling²

GUO Hongtao³ ZHANG Jianyong⁴

MENG Qingliang⁵ GONG Xun¹ LIU Weixiang¹

WANG Haidong⁶ ZHANG Junli⁷

HAO Jie⁸ LI Suping⁹

¹ Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

² Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430060, China;

³ First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China;

⁴ Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033, Guangdong China;

⁵ Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;

⁶ Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

⁷ Xi'an Fifth Hospital, Xi'an 710082, China;

⁸ Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061002, Hebei China;

⁹ Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325099, Zhejiang China.

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of Wangbi capsule on the treatment of rheumatoid arthritis based on real-world prospective cohort study. **Methods:** 1 000 patients with rheumatoid arthritis were included and divided into exposed group (Wangbi capsule+basic treatment) and non-exposed group (basic treatment), with 500 cases in each group. All cases were followed up on-site at baseline, 4th week, 12th week, and 24th week after treatment. Main outcome measure: The proportion of participants who achieved or maintained clinical remission or low disease activity (DAS28 scores ≤ 3.2). Secondary outcome measures: The proportion of subjects who met the ACR20 and ACR50 criteria; Serological indicators, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT), D-dimer; Changes in health assessment questionnaire (HAQ) results relative to baseline at each visit; Changes in clinical symptom scores during each visit. Finally, the safety evaluation was carried out. **Results:** General information: There was no statistically significant difference between the two groups of patients in terms of gender, age, weight, and disease course ($P > 0.05$). Main outcome measure: The proportion of subjects who achieved or maintained clinical remission or low disease activity between the two groups showed significant statistical differences at 12th and 24th week after treatment ($P < 0.01$). Secondary outcome measures: ACR20/ACR50 standard, the comparison of ACR20/ACR50 compliance rates between the two groups at 4th week after treatment was statistically significant ($P < 0.05$); Serological indicators, at the 4th week after treatment, there was a statistically significant difference in CRP and ESR levels between the two groups ($P < 0.05$), the difference in D-dimer levels between the two groups at the 24th week after treatment was statistically significant ($P < 0.05$); HAQ score, there was a statistically significant difference in HAQ scores between the two groups at the 4th, 12th, and 24th week after treatment ($P < 0.05$); Traditional Chinese medicine symptom score, there was a statistically significant difference in the scores of insomnia and multiple dreams between the two groups at the 4th week after treatment ($P < 0.05$); There was a statistically significant difference in the scores of anxiety between the two groups at the 4th and 12th week after treatment ($P < 0.05$), and there was a statistically significant difference in the scores of fear of wind and cold between the two groups at the 12th and 24th week after treatment ($P < 0.05$). The difference in fatigue scores between the two groups in the 12th week was statistically significant ($P < 0.05$). Safety evaluation: There was no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Wangbi capsules can quickly improve joint swelling and pain in patients, alleviate disease discomfort, reduce inflammatory levels, improve blood hypercoagulability, reduce the risk of thrombosis, reduce disease activity, continuously improve limb mobility, improve patient quality of life, effectively control disease progression, improve disease prognosis, and have good safety.

Keywords: rheumatoid arthritis; Wangbi capsules; clinical efficacy; real-world research; cohort study

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种以血管翳、关节滑膜炎、进行性骨破坏为主要病理改变^[1],以反复关节肿痛、关节畸形、关节活动障碍为主要临床症状的慢性自身免疫性疾病^[2]。目前尚缺乏根治类风湿关节炎的治疗方案,《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[3]提出“类风湿关节炎的治疗目标是达到疾病缓解或低疾病活动度,即达标治疗”,临床常采用非甾体类药物、糖皮质激素、改善病情抗风湿药、生物制剂等以减缓症状、控制病情进展^[4]。但我国类风湿关节炎完全缓解率不足 10%,类风湿关节炎完全缓解或低疾病活动性患者不足 30%^[5]。

中医药治疗类风湿关节炎具有一定优势^[6],其活

性成分可发挥抗炎、抗氧化等作用,可延缓类风湿关节炎发展进程^[7]。尪痹胶囊由著名中医药专家焦树德教授献方,后由中华中医药学会风湿病分会多名老专家结合临床经验研制而成,临床疗效满意^[8-10],已纳入国内类风湿关节炎中医药治疗指南^[11]。

对尪痹胶囊的研究多为小样本随机对照试验研究,尪痹胶囊能否在真实世界中联合抗风湿药(Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARDs)提高类风湿关节炎患者的临床达标率,其长期使用的安全性如何目前缺乏相关报告。本研究采用前瞻性队列研究,探究尪痹胶囊在真实世界中治疗类风湿关节炎的有效性和安全性。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

选取2020年10月至2022年6月全国29家医院收治的类风湿关节炎患者作为研究对象,共筛选了1 000例患者。29家临床分中心主要包括中国中医科学院广安门医院、湖北省中医院、深圳市中医院、河南中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第二附属医院、甘肃省中医院、西安市第五医院、沧州市人民医院、温州市中心医院等。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2010年ACR/EULAR共同发布的类风湿关节炎分类标准^[12],总分 ≥ 6 分可诊断为类风湿关节炎。

1.2.2 中医证型诊断标准 参照《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[11],符合肝肾不足或寒湿痹阻证。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 1)符合上述诊断标准;2)年龄 ≥ 18 岁;3)自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 1)妊娠或哺乳期妇女;2)有恶性肿瘤病史者;3)严重或控制不良的心血管、肾脏等慢性疾病患者;4)各类生物制剂、泼尼松 >10 mg(或等量其他糖皮质激素)或2种以上联合缓解病情抗风湿药治疗者;5)临床上有显著变态反应史,或已知对试验药物中任何成分过敏者;6)长期规范接受与尪痹胶囊功效相似的中药或中成药治疗者;7)其他评定为不适合参与研究的情况。

1.3.3 剔除标准 1)依从性差,治疗不规范者;2)无法按期随访者。

1.3.4 退出标准 1)发生过敏反应或严重出血等不良事件;2)因其他原因终止治疗者。

1.4 方法

1.4.1 分组 暴露组(治疗组)采用基础治疗+尪痹胶囊(推荐用量为2.75 g/次,3次/d);非暴露组(对照组)仅采用基础治疗。每组500例,两组所有受试者的基础治疗均由临床医生参照类风湿关节炎临床诊疗指南进行。

1.4.2 随访时点与随访内容 所有受试者分别于基线(治疗第0周)、治疗后第4周、第12周、第24周现场随访,随访内容主要包括:1)生命体征(体温、呼吸、心率、血压);2)健康评估问卷(HAQ)评分、患者报告结局(PRO)评分、视觉模拟量表(VAS)评分、关节压痛数、关节肿胀数等;3)实验室检查血常规、炎症指标、肝肾功能;4)合并用药;5)不良事件。

1.4.3 结局指标 主要结局指标:达到或维持临床缓解或低疾病活动度(DAS28评分 ≤ 3.2 分)的受试者比例。

次要结局指标:1)达到ACR20/ACR50标准的受

试者比例;2)血清学指标血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血小板计数(PLT)、D-二聚体;3)各次访视时HAQ评分结果相对于基线的变化值;4)各次访视时各临床症状积分变化值。

安全性指标:1)生命体征指标(体温、呼吸、心率、血压);2)不良事件或不良反应(随时观测);3)实验室检查指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素等)。

1.4.4 质量控制与质量保证 高质量的随访体系:由于此次注册研究覆盖人群较广且随访时间较长、容易失访,故为提高随访率、控制失访,制定以下具体措施。1)患者方面:构建基于云呼叫业务的呼叫中心,定期提醒患者按时随诊,建立研究对象就诊的绿色通道。2)监察员方面:发挥监察员的协调作用,既要积极鼓励医师注重随访工作,又要加强监察的力度,及时发现问题并解决。3)项目牵头单位方面:定时对随访工作做阶段总结,加强协作单位之间的经验交流,提高随访工作质量。

随访方式:研究对象接受基线注册治疗时即利用网络直报系统,通过呼叫中心、APP通知、短信、微信公众号等途径,及患者教育、专病门诊、远程医疗等模式提高患者依从性,保证随访率。随访方式有诊室面访和电话随访。

质量管理体系:建立自查、检察、监察、稽查四级质量管理体系。

1.4.5 统计学方法 统计分析采用SAS 9.3完成。计量资料采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验;符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 形式统计描述,不符合正态分布的数据则采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示; $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者性别、年龄、体重、病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);身高方面差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 主要结局指标

主要结局指标为达到或维持临床缓解或低疾病活动度(DAS28评分 ≤ 3.2 分)的受试者比例,以评估两组患者在治疗后疾病活动度、关节功能改善情况和活动能力的恢复情况,见表2。

第0周,两组患者中达到或维持临床缓解或低疾病活动度的受试者比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后第12周及第24周两组达标比例差异有统计学意义($P < 0.01$),表明尪痹胶囊可较快改善患者关节肿胀疼痛,降低炎症水平,达到临床缓解或低疾病活动度。

表 1 一般资料比较 (n=500)						
组别	性别		年龄/岁	身高/cm	体重/kg	病程/年
	男/例	女/例	($\bar{x}\pm s$)	($\bar{x}\pm s$)	($\bar{x}\pm s$)	($\bar{x}\pm s$)
暴露组	58	442	51.16±11.77	159.79±6.38	56.84±8.99	5.89±6.82
非暴露组	52	448	51.84±13.60	161.69±6.46	58.17±9.39	5.83±7.00
统计检验值	$\chi^2=0.79$		$Z=1.17$	$Z=5.40$	$Z=1.94$	$Z=-1.32$
P	0.37		0.24	<0.01	0.06	0.18

表 2 不同时间两组患者达标比例比较 (n=500, %)				
组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	6.68	23.08	22.68	29.41
非暴露组	5.95	9.38	9.88	15.66
χ^2	0.21	2.54	9.81	10.49
P	0.65	0.11	<0.01	<0.01

2.3 次要结局指标

2.3.1 ACR20/ACR50 标准达标比例比较

ACR20 标准:第 0 周,两组患者达到 ACR20 标准的比例差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周两组患者达标比例差异有统计学意义($P<0.05$),第 12 周及第 24 周两组患者达标比例差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 不同时间达到 ACR20 标准比例比较 (n=500, %)			
组别	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	25.27	23.77	20.79
非暴露组	10.53	24.92	28.23
χ^2	4.84	0.56	0.87
P	0.02	0.45	0.35

ACR50 标准:第 0 周,两组患者达到 ACR50 标准

表 5 两组患者 C 反应蛋白水平比较 (n=500, $\bar{x}\pm s$, mg/L)				
组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	12.31±19.17	5.12±8.17	5.64±15.17	5.13±11.95
非暴露组	13.92±20.26	12.30±22.56	10.27±21.95	8.20±12.88
Z	1.38	1.13	0.99	0.20
P	0.16	0.04	0.32	0.84

血沉:第 0 周,两组患者血沉水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周两组患者血沉水平差异

的比例差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周两组患者达标比例差异有统计学意义($P<0.05$),第 12 周及第 24 周两组患者达标比例差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 不同时间达到 ACR50 标准比例比较 (n=500, %)			
组别	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	15.38	13.93	16.00
非暴露组	3.51	9.90	18.37
χ^2	5.13	1.69	0.61
P	0.02	0.19	0.43

表 3 和表 4 表明尅痹胶囊可较快缓解关节肿胀疼痛,改善疾病不适,降低急性反应物水平。

2.3.2 炎症指标比较

C 反应蛋白:第 0 周,两组患者 C 反应蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周两组患者 C 反应蛋白水平差异有统计学意义($P<0.05$),第 12 周及第 24 周两组患者 C 反应蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

有统计学意义($P<0.05$),第 12 周及第 24 周两组患者血沉水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 两组患者血沉水平比较 (n=500, $\bar{x}\pm s$, mm/h)				
组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	36.42±28.07	25.26±17.16	28.60±22.00	27.81±23.14
非暴露组	36.86±25.61	37.21±31.44	30.61±23.12	27.19±21.64
Z	1.05	1.79	1.12	0.24
P	0.29	0.04	0.80	0.43

血小板计数:第 0 周,两组患者血小板计数水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周、第 12 周

及第 24 周两组患者血小板计数差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 7。

表 7 两组患者血小板计数水平比较 (n=500, $\bar{x}\pm s$, $10^9/L$)				
组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	261.23±83.28	247.43±81.42	246.10±72.93	245.14±73.23
非暴露组	267.23±91.60	280.91±94.38	250.27±82.33	248.87±83.40
Z	0.93	1.84	0.21	0.30
P	0.35	0.06	0.83	0.76

D-二聚体:第 0 周,两组患者 D-二聚体水平差异

无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 24 周两组患者 D-

二聚体差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 4 周及第 12 周两组患者 D-二聚体差异无统计学意义($P>0.05$),见表 8。

表 5-表 8 表明尅痹胶囊可较快降低急性反应指

表 8 D-二聚体水平比较($n=500,\bar{x}\pm s,\text{mg/L}$)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	1.50 ± 1.73	2.23 ± 0.99	2.08 ± 1.16	2.17 ± 1.56
非暴露组	1.58 ± 1.61	1.89 ± 1.29	1.72 ± 1.45	1.70 ± 1.83
Z	0.81	0.59	-1.33	-2.19
P	0.41	0.56	0.18	0.02 *

标(ESR、CRP)水平,升高 D-二聚体水平,改善血液高凝状态,降低血栓风险,降低疾病活动度。

($P>0.05$);治疗后第 4 周、第 12 周及第 24 周两组患者 HAQ 评分差异有统计学意义($P<0.05$),表明尅痹胶囊可较快并持续改善患者肢体活动功能,提高患者生活质量,见表 9。

2.3.3 HAQ 评分

第 0 周,两组患者 HAQ 评分差异无统计学意义

表 9 两组患者 HAQ 评分比较($n=500,\bar{x}\pm s,\text{分}$)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	0.59 ± 0.57	0.22 ± 0.40	0.31 ± 0.46	0.31 ± 0.47
非暴露组	0.64 ± 0.57	0.44 ± 0.49	0.40 ± 0.49	0.39 ± 0.49
Z	1.50	3.10	2.25	-2.74
P	0.13	<0.01	0.02	<0.01

2.3.4 中医症状评分

失眠多梦:第 0 周,两组患者失眠多梦评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周两组患者失眠多梦评分差异有统计学意义($P<0.05$),第 12 周及第 24 周两组患者失眠多梦评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明尅痹胶囊可较快改善患者失眠多梦症状,见表 10。

表 10 两组患者失眠多梦评分比较($n=500,\bar{x}\pm s,\text{分}$)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	1.47 ± 0.50	1.29 ± 0.50	1.32 ± 0.47	1.30 ± 0.46
非暴露组	1.48 ± 0.50	1.51 ± 0.47	1.35 ± 0.48	1.34 ± 0.47
Z	0.25	-1.11	0.41	-0.71
P	0.80	0.02	0.68	0.47

心烦不安:第 0 周,两组患者心烦不安评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周及第 12 周两组患者心烦不安评分差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 24 周两组患者心烦不安评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明尅痹胶囊可较快并持续改善患者心烦不安症状,见表 11。

表 11 两组患者心烦不安评分比较($n=500,\bar{x}\pm s,\text{分}$)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	1.68 ± 0.64	1.21 ± 0.64	1.25 ± 0.60	1.31 ± 0.57
非暴露组	1.70 ± 0.64	1.69 ± 0.60	1.58 ± 0.56	1.44 ± 0.59
Z	0.61	0.81	-1.86	-0.23
P	0.54	0.03	0.04	0.21

怕风怕冷:第 0 周,两组患者怕风怕冷评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 12 周及第 24 周两组患者怕风怕冷评分差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 4 周两组患者怕风怕冷评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明尅痹胶囊可较快并持续改善患者怕风怕冷症状,见表 12。

表 12 两组患者怕风怕冷评分比较($n=500,\bar{x}\pm s,\text{分}$)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	2.13 ± 0.84	1.53 ± 0.76	1.53 ± 0.77	1.52 ± 0.84
非暴露组	2.03 ± 0.86	1.63 ± 0.77	1.70 ± 0.72	1.74 ± 0.74
Z	-1.78	0.79	1.55	0.73
P	0.07	0.43	0.04	0.04

神疲乏力:第 0 周,两组患者神疲乏力评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后第 4 周及第 12 周两组患者神疲乏力评分差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后第 24 周两组患者神疲乏力评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明尅痹胶囊可较快并持续改善神疲乏力症状,见表 13。

表 13 两组患者神疲乏力评分比较($n=500, \bar{x} \pm s$, 分)

组别	第 0 周	第 4 周	第 12 周	第 24 周
暴露组	1.70±0.61	1.34±0.51	1.39±0.60	1.40±0.59
非暴露组	1.80±0.65	1.76±0.55	1.74±0.62	1.55±0.57
Z	2.35	1.19	-1.22	-0.72
P	0.06	0.03	0.02	0.47

2.4 安全性评价

试验过程中两组患者均出现少量不良事件,主要包括皮疹、腹泻、恶心、轻度肝功能异常等,对症治疗可恢复正常,两组差异无统计学意义($\chi^2=0.37, P>0.05$)。

3 讨论

类风湿关节炎属中医学“痹证”范畴,主因正气不足、肝肾亏虚,风、寒、湿等外邪侵入人体,以及痰凝、血瘀等内外因,致使气血运行不畅,痹阻经络而致关节疼痛,补益肝肾、祛风散寒除湿是本病的基本治法^[13]。焦树德先生基于多年临床经验,根据《素问·痹论篇》“风寒湿三气杂至,合而为痹”,《金匱要略》“诸肢节痛极,身体尪羸……”,《医学入门》“骨节痛极,久则手足蜷乱……甚则身体块痹”,将类风湿关节炎命名为“尪痹”,并研制尪痹胶囊应用于临床,取得良好的临床疗效^[9,14-15]。

尪痹胶囊主要成分包括熟地黄、生地黄、续断、骨碎补、淫羊藿、狗脊、制附子、独活、防风、伸筋草、威灵仙等 17 味中药材,具有补益肝肾、强健筋骨、祛风除湿、通痹止痛的功效,主要用于尪痹证属肝肾不足、风寒湿痹阻。方中生熟地黄对药合用既清热凉血生津,又滋肾养阴补血;续断可补肝肾、强筋骨、益气血;骨碎补可益肾壮骨、散瘀止痛;淫羊藿可补肾助阳,强健筋骨,祛风除湿;狗脊可祛风湿,补肝肾,强腰膝;附子可回阳救逆,补火助阳,散寒止痛;独活可祛风胜湿、散寒止痛;防风可祛风解表、发散风寒;皂角刺可祛风除湿,舒筋活络;威灵仙祛风湿、止痹痛、通经络;诸药配伍,温清并用,可促使正气得复,气血充盈,祛除风寒湿邪气。

中医论治类风湿关节炎多参照痹证的论述进行诊治,但具体证候、病机等认识并不统一,而类风湿关节炎证候诊断的正确与否是取得临床疗效的关键^[16]。《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》将类风湿关节炎分为 6 种证型:风湿痹阻证、寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证、气血两虚证、肝肾不足证^[11]。本研究所纳入病例均证属肝肾不足或寒湿痹阻证,肝肾不足证常表现为关节疼痛、腰膝酸软、眩晕耳鸣、潮热盗汗等症,寒湿痹阻证常表现为关节冷痛拘急、关节屈伸不利、畏寒喜暖等症。纳入病例来源于东北、华北、华东、华南、华中、西北等全国 29 家医院,一定程度上降低了地域、气候等环境因素对本研究纳入人群证候的偏倚,增加

了研究数据的外部有效性。研究结果显示暴露组较非暴露组可快速降低 DAS28 评分,达到 ACR20/ACR50 标准,降低 C 反应蛋白及血沉水平,升高 D-二聚体,降低 HAQ 评分,改善失眠多梦、心烦不安、怕风怕冷、神疲乏力等症状,说明尪痹胶囊可较快改善患者关节肿胀疼痛,改善疾病不适,降低炎症水平,改善血液高凝状态、降低血栓风险,降低疾病活动度,持续改善患者肢体活动功能,提高患者生活质量,控制疾病进展,改善疾病预后,且安全性好。

相关网络药理学研究表明,尪痹胶囊通过“多成分、多靶点、多途径”发挥治疗作用,经过拓扑学分析,槲皮素、棕榈油酸是其发挥作用的主要成分,抗肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、蛋白激酶 1、血管内皮生长因子是其主要作用靶点。动物实验表明,尪痹胶囊可以改善胶原诱导性关节炎模型小鼠体重下降情况,显著降低胶原诱导性关节炎模型小鼠关节炎指数和病理破坏程度,抑制抗肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 的水平,下调 p-IKK α/β 及 p-p65 的表达水平,上调 I κ B α 的表达水平;保护软骨组织的结构完整性,保护关节结构,减少骨小梁损失;降低核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)的表达,增加骨保护素的表达,抑制破骨细胞的分化成熟。

综上所述,尪痹胶囊治疗类风湿关节炎疗效确切且安全性高,是中成药治疗类风湿关节炎的有效药物,临床应用中应准确把握辨证,才能效如桴鼓。值得思考的是,尪痹胶囊改善失眠多梦、心烦不安、怕风怕冷、神疲乏力等临床症状效果显著,但本研究缺乏相关血清学指标进行佐证,后续可行进一步研究探讨其机制。

参考文献

[1] 程增玉,姜雯,徐浩东,等. 基于核因子- κ B 受体活化因子受体/骨保护素探讨复方雷公藤外敷剂改善 II 型胶原诱导性关节炎模型大鼠骨破坏[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2023,31(2):12-17.

[2] 巩勋,姜泉,韩曼,等. 类风湿关节炎患者临床诊断相关特征研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020,28(5):10-13.

[3] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018,57(4):242-251.

[4] 田新平,李梦涛,曾小峰. 我国类风湿关节炎诊治现状与挑战:来自中国类风湿关节炎 2019 年年度报告[J]. 中华内科杂志, 2021,60(7):593-598.

- [18] KHALIFÉ M, VERGARI C, REBEYRAT G, et al. Femoral neck version in the spinopelvic and lower limb 3D alignment: a full-body EOS® study in 400 healthy subjects[J]. *Eur Spine J*, 2024, 33:1807-1815.
- [19] MOON Y W, PARK J H, LEES S, et al. Distal femoral phenotypes in Asian varus osteoarthritic knees[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022, 30(2):456-463.
- [20] THIENPONT E, SCHWAB P E, CORNU O, et al. Bone morphotypes of the varus and valgus knee[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137(3):393-400.
- [21] FATEMA K, RONY M A H, AZAM S, et al. Development of an automated optimal distance feature-based decision system for diagnosing knee osteoarthritis using segmented X-ray images[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11):e21703.
- [22] TURKIEWICZ A, PETERSSON I F, BJÖRK J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(11):1826-1832.
- [23] COLYN W, VANBECELAERE L, BRUCKERS L, et al. The effect of weight-bearing positions on coronal lower limb alignment: a systematic review[J]. *Knee*, 2023, 43:51-61.
- [24] BARDOT L P, MICICOI G, FAVREAU H, et al. Global varus malalignment increase from double-leg to single-leg stance due to intra-articular changes[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2022, 30(2):715-720.
- [25] SALIS Z, SAINSBURY A. Association of long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with knee osteoarthritis: a prospective multi-cohort study over 4-to-5 years[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):6593.
- [26] DAMEN J, VAN RIJN R M, EMANS P J, et al. Prevalence and development of hip and knee osteoarthritis according to american college of rheumatology criteria in the CHECK cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):4.
- [27] LEÓN-MUÑOZ V J, MANCA S, LÓPEZ-LÓPEZ M, et al. Coronal and axial alignment relationship in Caucasian patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7836.
- [28] JAMALI A A, MEEHAN J P, MOROSKI N M, et al. Do small changes in rotation affect measurements of lower extremity limb alignment? [J]. *J Orthop Surg Res*, 2017, 12(1):77.
- [29] JUD L, TRACHE T, TONDELLI T, et al. Rotation or flexion alters mechanical leg axis measurements comparably in patients with different coronal alignment[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(10):3128-3134.
- [30] PALMER J S, JONES L D, MONK A P, et al. Varus alignment of the proximal tibia is associated with structural progression in early to moderate varus osteoarthritis of the knee[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(10):3279-3286.
- [31] LI X, GU X, JIANG Z, et al. Statistical modeling: assessing the anatomic variability of knee joint space width[J]. *J Biomech*, 2023, 147:111420.
- [32] MIGLIORINI F, FEIERABEND M, HOFMANN U K. Fostering excellence in knee arthroplasty: developing optimal patient care pathways and inspiring knowledge transfer of advanced surgical techniques[J]. *J Healthc Leadersh*, 2023, 15:327-338.

(收稿日期:2024-04-04)

(上接第 31 页)

- [5] AGCA R, HESLINGA S C, ROLLEFSTAD S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016, 76(1):17-28.
- [6] 陈李泽成, 李金凤, 乔锋. 调气汤对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用和机制研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(2):6-11.
- [7] 王亚男, 李艳, 武文印, 等. 蒲公英提取物对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡及炎症因子的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2023, 31(4):9-14.
- [8] 白伟, 孙洪林, 弓永顺, 等. 疝痹胶囊联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12):2622-2626.
- [9] 杨小兰, 李其战. 疝痹胶囊治疗类风湿性关节炎的效果[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(14):155-157.
- [10] 王春芳, 刘娟云. 疝痹胶囊联合小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床研究[J]. *光明中医*, 2019, 34(18):2876-2878.
- [11] 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.
- [12] KAY J, UPCHURCH K S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 15(Suppl 6):vi5-vi9.
- [13] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009:1-90.
- [14] 秦桂福, 李惠玲, 叶志勤, 等. 疝痹胶囊治疗类风湿关节炎 60 例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(7):54-56.
- [15] 刘佳钰, 栗程, 李映雪, 等. 疝痹胶囊治疗老年类风湿关节炎疗效研究[J]. *陕西中医*, 2020, 41(10):1443-1445.
- [16] 巩勋, 姜泉. 类风湿关节炎“病证结合”诊疗模式探析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2020, 28(4):86-88.

(收稿日期:2024-03-02)