

· 临床应用指南 ·

中成药治疗类风湿关节炎临床应用指南（2022 年）

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是一种常见的自身免疫性疾病，以对称性多关节炎为主要临床表现，以关节滑膜慢性炎症、关节的进行性破坏为特征。其基本病理改变为慢性滑膜炎和血管翳，可侵蚀软骨和骨，造成关节破坏。该病属于中医风湿病（痹证、痹病）范畴，中医学诊断为“尪痹”^[1]。RA 的全球发病率为 0.5%~1%^[2]，中国大陆地区发病率为 0.42%^[3]。RA 可以发生于任何年龄，女性高发年龄为 45~54 岁^[4]，男性随年龄增加而发病率上升，男女患病比例约为 1:4^[5]。

目前 RA 发病原因不明，可能与感染、遗传、雌激素水平等有关，环境因素（如寒冷、潮湿等），以及劳累、营养不良、外伤、精神刺激等均可以诱发。RA 治疗所使用的药物包括免疫抑制剂、生物制剂、激素、非甾体抗炎药等。早期、积极联合应用常规改善病情的抗风湿药，以及生物制剂的介入，使患者预后有很大改善。然而，长期、联合应用改善病情抗风湿药物出现诸多不良反应（如肝肾损害、骨髓抑制、过敏反应、消化系统反应等），使用生物制剂的经济负担大，现有方案不能完全满足我国 RA 患者的治疗需求^[6, 7]。

中医药治疗 RA 等相关风湿病已有数千年历史，形成了中医特色诊疗体系。部分中成药的临床疗效，逐步受到国际关注，例如，雷公藤相关制剂能有效缓解 RA 病情，降低 RA 疾病活动度，是国内 RA 治疗药物的重要选择^[8-10]。部分中成药与常规西药联合使用，在提高临床疗效的同时尚能减少不良事件的发生^[11]。

目前中成药联合应用治疗 RA 较为普遍，但其临床适用指征、辨证要点、用法用量等均未得到规范，缺乏指导中成药治疗 RA 的临床指南。在非中医类医

师群体中，中成药辨证不准确、使用不恰当的情况更为突出，对指南的需求尤为迫切。为此，国家中医药管理局立项《中成药治疗优势病种临床应用指南》项目，由中国中药协会负责实施，由中国中医科学院广安门医院与中国医学科学院北京协和医院牵头，组织行业内中西医临床专家、指南研究方法学、药学等专家，针对中成药治疗 RA 所涉及的临床问题，采用世界卫生组织（World Health Organization, WHO）发布的《世界卫生组织指南制定手册》与中成药治疗优势病种临床应用指南标准化项目组编制的《制定中成药治疗优势病种临床应用指南的指导意见》遵循，“循证为主、共识为辅、经验为鉴”原则，参考美国医学科学院提出的临床实践指南定义和中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则（2022 版）》的基本方法及程序^[12]，按照指南研究与评估系统 II（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE II）的六大领域^[13]和卫生保健实践指南的报告条目（Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT）^[14]进行报告。本指南已在国际实践指南注册平台（International Practice Guidelines Registry Platform, <http://guidelines-registry.cn/>）注册（No.PREPARE-2022CN765）。

本指南的编制旨在规范并推广中成药在 RA 治疗中的应用，提高 RA 的治疗水平，减轻疾病负担。本指南可作为综合医院的西医专科医生、全科医生、临床药理和护理人员使用中成药治疗类风湿关节炎（ICD-11 编码：FA20）患者的参考。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 采用开放性问卷、深度访谈及共识会议的调查方法访问 12 省份 17 家三级甲等医院的 30 位高级职称中、西医临床专家对临床问题和结局指标的意见与建议，将专家认同率 70% 及以上的临床问题纳入指南，并对结局指标重要性进行排序。结局指标的分值为 1~9 分，7~9 分的结局指标表示对决策和推荐至关重要（即关键结局指标）；4~6 分的结局指标表示对决策和推荐重要（即重要结

基金项目：国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目（No.SATCM-2015-BZ402）

通讯作者：姜 泉，Tel: 010-88001060, E-mail: doctorjq@126.com

DOI: 10.7661/j.cjm.20230128.125

局指标); 1~3 分的结局指标表示对决策和推荐不重要(即不重要结局指标)。最终形成的临床问题如下:(1)对于 RA 患者,使用中成药治有效性如何?(2)对于 RA 患者,使用中成药治疗的安全性如何?(3)对于 RA 患者,中成药在疾病的什么时期或阶段需要联合使用?在什么时期或阶段可以单独使用?

采用 PICO 原则进行结构化设置:P(participants): RA 患者;I(interventions): 单个中成药品种、中成药联合包括传统合成改善病情抗风湿药(conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs, csDMARDs)中的甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)和/或来氟米特(leflunomide, LEF)等常规药物;C(comparison): 单独使用西药/西医常规治疗、安慰剂或空白对照等;O(outcomes):(1)关键结局指标:有效率、美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)改善标准 ACR20/50/70 达标率、28 个关节数疾病活动度评分(disease activity score of 28 joints, DAS28)、疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale for pain, VAS)、疼痛关节数(tender joint count, TJC)、肿胀关节数(swollen joint count, SJC)、晨僵持续时间、改良 Sharp 评分(modified total Sharp score, mTSS)、健康评估问卷评分(Health Assessment Questionnaire, HAQ)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation, ESR)、C-反应蛋白(C reactive protein, CRP)、不良反应发生率;(2)重要结局指标:抗环瓜氨酸肽(cyclic citrul-linated peptide, CCP)抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、平均双手握力。

2.2 中成药遴选 课题组通过查找 2015 版《中国药典》、2017 年版《国家基本药品目录》、2017 年版《医保目录》、2002 年版《国家中成药标准汇编》、1992 年版《卫生部药品标准——中药成方制剂》和药智网(中国健康产业大数据服务平台)等相关目录,说明书功能主治中提及与 RA 相关的中成药,结合 2016 年国内等级医院中成药市场规模 TOP 100 的排名,现有 RA 指南/专家共识^[15-18],经课题组专家广泛讨论和专家推荐,最后遴选确定中成药共 17 种。本研究拟对以下 17 种中成药进行证据检索和评价:雷公藤多苷(甙)片、昆仙胶囊、正清风痛宁片、正清风痛宁缓释片、痹祺胶囊、益肾蠲痹丸、尪痹片、尪痹胶囊、瘀血痹片、瘀血痹胶囊、瘀血痹颗粒、盘龙七片、四妙丸、湿热痹颗粒、湿热痹胶囊、湿热痹片、新痹片。全部为口服药。

2.3 检索策略 检索数据库包括中国知网(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、Medline/PubMed、EMBase、Cochrane Library 及中国生物医学文献数据库(SinoMed)、万方全文数据库(Wanfang Data)等中外文数据库。检索时间自各数据库建库至 2021 年 12 月截止。检索词包括:(1)疾病相关的检索词,包括 ICD-11 中公布的规范的西医病名,与之对应的所有西医临床惯用名,如“类风湿关节炎”“类风湿性关节炎”“类风湿”等,及与之对应的中医病名、中医临床惯用名,如“尪痹”“痹病”“历节”等;(2)干预措施相关的检索词,如“雷公藤多苷”“昆仙胶囊”等 17 种遴选出的中成药名称;(3)研究类型相关的检索词,包括“系统综述”“Meta 分析”“随机对照试验”等。检索策略采取主题词与自由词联合检索,并根据具体数据库进行调整;检索词之间通过布式检索的方式进行组合。将检索到的文献导入 NoteExpress 软件,进行文献管理。

缺乏循证医学证据支持,或无法采用循证医学证据分级方法推荐的临床问题文献检索内容为:已公开发布的“指南”“共识”“临床路径”“古今专家经验”“病例报告”“病例系列”等与此问题相关的中成药推荐意见。

2.4 纳入及排除标准

2.4.1 纳入标准 根据 PICOS 原则制定纳入标准。P: RA 患者,西医 RA 分类标准符合 2009 年 ACR/欧洲抗风湿联盟(European League Against Rheumatism, EULAR) RA 分类标准或 1987 年美国风湿病协会(American Rheumatism Association, ARA) RA 分类标准,患者的性别、地域、种族、来源、病程等不限;I: 单个中成药品种、中成药联合包括 csDMARDs 中的 MTX 和(或) LEF 的常规药物;C: 单独使用西药或西医常规治疗、安慰剂或空白对照等;O: 至少包括关键结局指标中的 1 项:有效率、ACR20/50/70 达标率、DAS28、VAS、TJC、SJC、晨僵持续时间、mTSS、HAQ、ESR、CRP、不良反应发生率;S: 纳入研究设计类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),系统评价(systematic review, SR),Meta 分析。语种限制为中文和英文。

2.4.2 排除标准 (1)中成药与中医治疗措施对比的文献,包括中成药、中药水煎剂、中药泡洗、中药蜡疗、穴位贴敷等;(2)无法独立评价中成药疗效的 RCT;(3)文献来源于非核心期刊文献、会议论文、学位论文;(4)试验组样本量 <30 例;(5)无

法获取原文或数据报告不全无法提取的文献；(6) 原始数据存在常识性或逻辑性错误的文献；(7) 重复发表的文献，即对于来自同一单位同一时间段的研究和报道以及署名为同一作者的实质内容重复的研究和报道，则选择其中信息最全的一篇作为纳入文献；(8) AMSTAR 评价表 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews, AMSTAR) [19] <8 分的 Meta 分析和 SR 文献。

2.5 文献筛选及资料提取 将检索到的文献题录导入文献管理软件 NoteExpress 中，删除重复的文献后，进行初步筛选与全文筛选。根据题目、摘要和全文顺序，按照纳排标准逐级筛选文献。阅读全文后，使用 Excel 设计建立资料提取表，提取最终纳入文献的相关资料。资料提取表，由指南制定小组成员在方法学老师的指导下根据中国中药协会统一培训的标准制定。由 4 位成员分为两个小组，背对背分别提取资料，并由第 5 位核对、审查。评价不一致之处，通过讨论达成一致意见。

2.6 纳入文献方法学质量评价 根据研究类型选择相应的评价标准，开展文献质量评价。

2.6.1 RCT 采用 Cochrane 手册制订的 RoB2 (2019 修订版) 量表 [20] 对纳入的 RCT 研究进行偏倚风险评价。包括“随机序列的产生”“分配隐藏”“对受试者、实施人员实施盲法”“对结局评估者实施盲法”“结果数据的完整性”“选择性报告研究结果”及“其他偏倚来源”7 个条目。针对每个条目做出“低风险”“高风险”及“风险不确定”的判断。“低风险”表示偏倚风险较低，文献可信度较高，“高风险”表示文献数据可能有较大的偏倚可能，“风险不确定”表示文献中缺少足够的信息以对相应条目做出明确的判断，代表中度偏倚风险。

2.6.2 SR/Meta 分析 采用 AMSTAR 对已有 SR 和 Meta 分析进行文献质量评价。每个条目评价结果分为“是”“否”“不清楚或未提及”3 种并赋分，“是”为 1 分，“否”“不清楚或未提及”为 0 分，共 11 分。AMSTAR 量表得分 0~4 分为低质量，5~8 分为中等质量，9~11 分为高质量。因已发表 SR/Meta 分析中的纳、排标准与本指南制定的纳排标准不同，故未采用已发表高质量 SR/Meta 分析直接作为本指南循证证据使用。

2.7 证据综合分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对有 RCT 支持的雷公藤多苷 (或) 片、昆仙胶囊、正清风痛宁缓释片、正清风痛宁片、痹祺胶囊、益肾蠲痹丸、尪痹片、尪痹胶囊、

瘀血痹片 9 个中成药进行 Meta 分析。在数据合并阶段，本指南证据制作参考临床问题将数据分成两类：中成药联合西医治疗措施与单独西医治疗措施对比；单独中成药与单独西医治疗措施对比。文章量足够时对疗程、联合的西医治疗措施进行亚组分析。计数资料采用相对危险度 (relative risk, RR) 表示，结局指标单位一致的计量资料采用均数差表示 (mean difference, MD)，单位不一致的计量资料采用标准化均值差 (standard mean difference, SMD)，所有资料均采用 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表达。对于连续性变量，采用治疗前后的变化值进行分析，如果原文中没有提供治疗前后的变化值，仅提供了治疗前后的均值和标准差，或提供了标准误差 (standard error, SE) 或置信区间，则根据《Cochrane 干预措施系统评价手册》提供的公式，利用已有的资料计算出标值。对相同干预措施及相同疗效指标的研究进行异质性评价。如果 $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ ，表示研究间异质性较小，可采用固定效应模型进行分析；如果 $P < 0.1$ ， $I^2 > 50\%$ ，表示研究间异质性较大，应先分析异质性的来源，如研究设计、研究对象或干预措施等的差别，可根据差异可能的来源进行亚组分析，如仍具有大的异质性，可采用随机效应模型合并结局指标，但谨慎解释研究结果。若纳入研究 >10 个，则制作倒漏斗图以观察发表偏倚。

2.8 证据体质量评价与推荐标准 采用推荐意见分级的评估、制定及评价 (The Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 方法对证据体的推荐意见进行分级 (表 1、2) [21, 22]。在证据质量评价过程中，主要考虑 5 个降级因素 (偏倚风险，不精确性，不一致性，间接性和发表偏倚) 和 3 个升级因素 (效应量大，剂量反应关系和负偏倚)。

2.9 推荐意见形成 指南制定过程中，遵循“循证为主、共识为辅、经验为鉴”原则，在证据等级分级的基础上，权衡利弊和药物经济学、医疗资源、患者的价值观和意愿等提出的推荐意见，对临床应用广泛但缺乏明确研究证据的药品，采用专家共识法形成推荐意见。采用德尔菲法共识问卷调查结合面对面共识会议法达成指南的共识内容。(1) 基于循证证据的推荐意见：工作组制定 GRADE 证据决策表，采用面对面专家打分法，逐条确定推荐意见和强度，将多元化的决议进行整合。基于 GRADE 网格，通过两轮共识会议达成本指南推荐意见共识，达成共识的规则如下：若除了“0”以外的任何一格票数 $\geq 50\%$ ，则

视为达成,可直接确定推荐意见方向及强度;若“0”某一侧两格总票数 $\geq 75\%$,亦视为达成共识,可确定推荐方向,推荐强度则直接定为“弱”;其余情况视为未达成共识,推荐意见进入下一轮投票。(2)缺乏循证依据的推荐意见:若投票结果经统计后达到推荐标准,则采用“弱推荐,仅依据专家共识”的形式表达推荐意见;若投票结果经统计后未达到推荐标准,则不予推荐(表3)。

表1 GRADE 证据质量描述

证据分级	代码	说明
高质量	A	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度
中等质量	B	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响,可能改变评价结果的可信度
低质量	C	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响,改变评价结果可信度的可能性大
极低质量	D	任何的疗效评估都很不确定

表2 GRADE 推荐强度分级与表达

推荐等级	本指南推荐用语	代码
支持使用某种疗法的强推荐	强推荐	1
支持使用某种疗法的弱推荐	弱推荐	2
不能确定	暂不推荐	0
反对使用某种疗法的强推荐	反对	-1
反对使用某种疗法的弱推荐	不建议	-2

表3 GRADE 推荐强度分级定义

定义	强推荐	弱推荐
对患者	几乎所有患者均会接受所推荐的方案;此时若未接受推荐,则应说明	多数患者会采纳推荐方案,但仍有不少患者可能因不同的偏好与价值观而不采用
对临床医生	应对几乎所有患者都推荐该方案;此时若未给予推荐,则应说明	应该认识到不同患者有各自适合的选择,帮助每个患者做出体现他偏好与价值观的决定
对政策制定者	该推荐方案一般会被直接采纳到政策制定中去	制定政策时需要充分讨论,并需要众多利益相关者参与

3 推荐意见及证据描述 基于“病证结合”诊疗模式,依据中成药药性特点和循证医学证据,本部分将被推荐中成药分成 RA 辨病治疗中成药和 RA 辨证治疗中成药两部分,并就临床问题对每个中成药进行逐一论述,即其有效性如何?安全性如何?在疾病的什么时期或阶段需要联合使用?在什么时期或阶段可以单独使用?

3.1 RA 辨病治疗中成药

3.1.1 推荐意见 1 推荐雷公藤多苷(甙)片联合 csDMARDs 等常规药物应用,可进一步提高中、

高疾病活动度者达标率,改善患者关节疼痛、肿胀,降低 ESR、CRP (1B);雷公藤多苷(甙)片单独应用,可提高中/低疾病活动度者达标率,改善患者关节疼痛、肿胀等临床表现(1B)。

使用条件:非育龄期或育龄期无生育要求的成年 RA 患者的辨病治疗。

建议用法:雷公藤多苷(甙)片(10 mg/片)口服,按体重每千克每日 1~1.5 mg,分 3 次饭后服用,或遵医嘱。连续用药一般不宜超过 3 个月,如继续用药,应由医生根据患者病情及治疗需要决定。

安全性:RA 患者使用雷公藤多苷(甙)片治疗时要做好生殖、胃肠、肝胆等系统保护措施,最大限度避免可能产生的不良反应,每 1~3 个月行血、尿常规,肝、肾功能等检查。对于育龄期妇女或有生育要求的男性患者禁用,或全面权衡利弊后遵医嘱使用。1 项 Meta 分析^[23]纳入 48 篇治疗组为雷公藤多苷(甙)片的文献,结果显示合并的总不良反应发生率为 [0.23, 95%CI (0.22, 0.24)], 不良反应结局主要针对生殖 [0.14, 95%CI (0.12, 0.17)]、胃肠 [0.07, 95%CI (0.06, 0.08)]、皮肤及其附件 [0.06, 95%CI (0.04, 0.07)]、血液 [0.04, 95%CI (0.03, 0.05)]、肝胆系统损害 [0.04, 95%CI (0.03, 0.05)];进一步分析结果显示,日用剂量越大或用药时间越长,不良反应尤其是胃肠系统损害的发生率越高。国家药品不良反应监测中心自发呈报系统不良反应数据显示,雷公藤多苷(甙)片严重不良反应发生率显著低于一般不良反应发生率,且多数患者停药或减药后不良反应即可减轻或消失。

经济性:该药约 23 元/盒(10 mg \times 100 片),平均日花费约 1.4~2.1 元,疗程用药花费 124.2~186.3 元。本药属于医保甲类品种,是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述:课题组完成 1 项 Meta 分析(1 285 例,12 篇 RCT)^[8, 24-34],结果显示:(1)联合用药治疗对于 RA 患者,在 csDMARDs 等常规西药基础上联合雷公藤多苷(甙)片治疗 3 个月,可提高有效率 [RR=1.20, 95%CI (1.10, 1.31)](C);治疗 6 个月后,可改善 ACR20/50 [ACR20:RR=1.32, 95%CI (1.15, 1.52); ACR50:RR=1.70, 95%CI (1.34, 2.17)](C、B)、DAS28 评分 [MD=-0.64, 95%CI (-1.16, -0.18)](B)、降低 ESR [MD=-6.53, 95%CI (-8.74, -4.33)](B)、CRP [MD=-0.74, 95%CI (-1.38, -0.10)](B);治疗 2 年后,可改善 ACR20 [RR=1.32, 95%CI (1.02, 1.70)](B)。(2)单独用药治疗 对

于 RA 患者,雷公藤多苷(甙)片与 MTX 比较,治疗 3 个月后两者在改善疾病活动度方面差异均无统计学意义(B);治疗 6 个月后,雷公藤多苷(甙)片在 ACR20/70 方面更优[ACR20: $RR=1.34$, 95%CI (1.09, 1.64); ACR70: $RR=1.88$, 95%CI (1.13, 3.11)](B);治疗 2 年后,雷公藤多苷片单独应用在改善 ACR20 方面更优[$RR=1.34$, 95%CI (1.04, 1.73)](B)。

推荐理由:雷公藤多苷(甙)片被 WHO 认定为治疗关节炎的“中国首创植物新药制剂”,也是 RA 临床应用较广泛的中成药之一。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面虽然有所欠缺,导致证据质量降级为中等,但当前研究数量较多,经过严格筛选仍纳入了 12 项研究,结局指标也从多方面显示出雷公藤多苷(甙)片较好的临床疗效,且口服药物使用方便,患者认可度较高。参考循证医学证据,结合临床诊疗经验,专家组最终给予强推荐,并强调其生殖毒性。

3.1.2 推荐意见 2 推荐昆仙胶囊联合 MTX 治疗,可进一步提高中/高疾病活动度者达标率,改善患者关节疼痛、肿胀,降低 ESR (1C);昆仙胶囊单独用于中/低疾病活动度者可缓解病情,改善患者关节疼痛、肿胀、晨僵等临床表现,提高生活质量,降低 ESR、CRP (2D)。

使用条件:非育龄期或育龄期无生育要求成年 RA 患者的辨病治疗。

建议用法:口服,1 次 1~2 粒,1 日 3 次,疗程 3 个月,或遵医嘱。建议饭中服,以减轻胃肠道不良反应,胃肠道不耐受者,可减量服用。

安全性:RA 患者使用昆仙胶囊治疗时要做好生殖、胃肠、肝胆等系统保护措施,最大限度避免可能产生的不良反应,对于有生育需求的 RA 患者应慎用。本课题组实施的 Meta 分析^[35]结果显示:联合 MTX 使用昆仙胶囊与 MTX 比较,不会增加不良反应发生率[$RR=0.93$, 95%CI (0.48, 1.80)](C)。

经济性:该药约 103.7 元/盒(0.3 g×12 片),平均日花费约 25.9~51.8 元,疗程用药花费 2333.3~4666.5 元。本药属于医保乙类品种。

证据描述:课题组完成 1 项 Meta 分析(310 例,3 篇 RCT)^[35-37],结果显示:(1)联合用药治疗:对于 RA 患者,在 MTX 基础上联合昆仙胶囊治疗 3 个月,可提高有效率[$RR=1.18$, 95%CI (1.05, 1.33)](C)。(2)单独用药治疗:对于 RA 患者,昆仙胶囊与 MTX/LEF 比较,治疗 3 个月后昆仙胶囊在改善 DAS28 评分[$MD=-0.67$, 95%CI (-0.76, -0.58)]

(D)、改善 HAQ 评分[$SMD=-0.43$, 95%CI (-0.70, -0.16)](C)、ESR[$MD=-4.94$, 95%CI (-6.91, -2.97)](C)、CRP[$MD=-7.23$, 95%CI (-9.32, -5.14)](C)方面更优。

推荐理由:昆仙胶囊是在原雷公藤片、昆明山海棠片的基础之上研制的复方雷公藤类中成药,也是 RA 临床应用较广泛的中成药之一。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺,且临床研究数量较少,故联合用药和单独用药的证据质量分别为低和极低。现有循证证据表明,该药临床疗效良好,且口服药物使用方便,患者认可度较高。参考循证医学证据,结合临床诊疗经验,专家组最终给予联合用药强推荐、单独用药弱推荐,并强调其生殖毒性。

3.1.3 推荐意见 3 推荐正清风痛宁缓释片联合 csDMARDs 等常规药物治疗中/高疾病活动度者以进一步改善患者疼痛和晨僵,降低 ESR、CRP,降低疾病活动度,提高临床疗效(1C);建议正清风痛宁缓释片单独应用于低疾病活动度者,以改善低疾病活动度者病情,改善患者关节疼痛、肿胀、晨僵等临床表现,降低 ESR、CRP (2C)。

使用条件:RA 患者的辨病治疗。

建议用法:每片含盐酸青藤碱 60 mg,每次 1~2 片,1 日 2 次,2 个月为 1 个疗程。在 RA 疾病活动期,建议予正清风痛宁缓释片 120 mg,每日 2 次,有利于尽快改善病情;在疾病缓解期可考虑减量至 60 mg,每日 2 次,以维持治疗。初始使用 1 周内,如出现皮肤轻度过敏反应,可予抗组胺药物等对症处理,密切观察下可尝试继续使用;严重过敏反应者,需立即停药,并予相应治疗。如出现皮疹或少数患者发生白细胞减少等不良反应时,停药即可消失。定期复查血象(建议每月检查 1 次),并注意观察血糖和胆固醇。

安全性:对青藤碱过敏者禁用;既往有哮喘病史者、过敏体质者慎用;孕妇或哺乳期妇女忌用。正清风痛宁缓释片常见不良反应为皮肤潮红,灼热,瘙痒,皮疹;偶见胃肠不适,恶心,食欲减退,头昏,头痛,多汗;少数患者发生白细胞减少和血小板减少;罕见嗜睡。课题组实施的 Meta 分析^[38-45]结果显示:正清风痛宁缓释片+MTX (+NSAIDs) 对比 MTX (+NSAIDs) 治疗,两者在不良反应发生率方面差异无统计学意义[$RR=0.70$, 95%CI (0.05, 1.08)](B);正清风痛宁缓释片+MTX 对比 LEF+MTX 治疗,前者在不良反应发生率方面低于后者,且差异具有统计学意义[$RR=0.54$, 95%CI (0.38, 0.78)](B)。

经济性:该药约 54.6 元/盒(60 mg×18 片),

平均日花费约 6~12 元, 疗程用药花费约 364~728 元。本药属于医保甲类品种, 是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述: 课题组完成 1 项 Meta 分析 (700 例, 8 篇 RCT) [38-45], 结果显示: (1) 联合用药治疗: 对于 RA 患者, 在 MTX 基础上联合正清风痛宁缓释片治疗 2 个月, 可减少晨僵持续时间 [SMD=-0.65, 95%CI (-1.14, -0.17)], 改善 ESR [MD=-12.50, 95%CI (-23.05, -1.95)], CRP [MD=-15.70, 95%CI (-26.71, -4.69)] (D); 在 MTX (+NSAIDs) 基础上联合正清风痛宁缓释片治疗 3 个月, 可改善 DAS28 评分 [MD= -0.55, 95%CI (-0.90, -0.20)] (C); 治疗 6 个月, 可改善 DAS28 [MD= -0.67, 95%CI (-0.92, -0.42)], 疼痛 VAS 评分 [SMD=-0.83, 95%CI (-1.30, -0.36)], ESR [MD=-9.83, 95%CI (-14.37, -5.29)] (C)。 (2) 单独用药治疗: 对于 RA 患者, 正清风痛宁缓释片对比 MTX 治疗 3 个月, 两者差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 6 个月, 正清风痛宁缓释片在肿胀关节数 [MD=-1.50, 95%CI (-2.80, -0.20)], ESR [MD=-11.80, 95%CI (-20.96, -2.64)] 方面更优。

推荐理由: 正清风痛宁缓释片说明书中适应症为 RA 风寒湿痹证, 但《中华人民共和国药典 2020 版一部》中记载青藤碱性平, 且专家共识认为本药的主要成分青藤碱作为一种活性成分, 临床上可辨病使用。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺, 且按疗程分亚组后每疗程临床研究数量较少, 故证据质量为低, 但是其结局指标多样, 且口服药物使用方便, 患者认可度较高。参考循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 专家组最终给予联合用药强推荐、单独用药弱推荐。

3.1.4 推荐意见 4 建议正清风痛宁片联合 csDMARDs 等常规药物应用于中/高疾病活动度 RA 患者, 以进一步改善患者疼痛、肿胀、晨僵和睡眠质量, 降低 ESR、CRP, 降低疾病活动度, 提高治疗达标率 (2D)。

使用条件: 中/高疾病活动度 RA 患者的辨病治疗。

建议用法: 正清风痛宁片每片含盐酸青藤碱 20 mg, 1 次 1~4 片, 1 日 3 次, 疗程 2~6 个月。在 RA 疾病活动期, 建议予正清风痛宁片 80 mg, 每日 3 次, 有利于尽快改善病情; 在疾病缓解期可考虑减量至 40 mg, 每日 3 次, 以维持治疗。初始使用 1 周内, 如出现皮肤轻度过敏反应, 可予抗组胺药物等对症处理, 密切观察下可尝试继续使用; 严重过敏反应

者, 需立即停药, 并予相应治疗。如出现皮疹, 或少数患者发生白细胞减少等不良反应时, 停药后即可消失。定期复查血象 (建议每月检查 1 次), 并注意观察血糖和胆固醇。

安全性: 对青藤碱过敏者禁用; 既往有哮喘病史者、过敏体质者慎用; 孕妇或哺乳期妇女忌用。患者不良反应可见皮肤潮红、灼热、瘙痒、皮疹; 偶见胃肠不适、恶心、食欲减退、头昏、头痛、多汗; 少数患者发生白细胞减少和血小板减少。课题组实施的 Meta 分析 [46, 47] 结果显示: 正清风痛宁片联合 MTX (+NSAIDs+ 叶酸) 与 MTX (+NSAIDs+ 叶酸) 比较, 治疗 6 个月后两者在降低不良反应发生率方面差异无统计学意义 [RR=0.58, 95%CI (0.26, 1.31)] (C)。

经济性: 该药约 25.4 元/盒 (20 mg × 48 片), 平均日花费约 1.6~6.4 元, 疗程用药花费约为 95.2~1143 元。本药属于医保甲类品种, 是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述: 课题组完成 1 项 Meta 分析 (246 例, 3 篇 RCT) [46-48], 结果显示: 联合用药治疗对于 RA 患者, 在 MTX 基础上联合正清风痛宁缓释片治疗 2 个月, 可提高有效率 [RR=1.33, 95%CI (1.04, 1.72)], 改善 DAS28 [MD= -1.03, 95%CI (-1.83, -0.23)], 疼痛关节数 [MD= -2.81, 95%CI (-4.16, -1.46)], 肿胀关节数 [MD=-1.13, 95%CI (-2.20, -0.06)], 晨僵持续时间 [MD=-32.00, 95%CI (-36.74, -27.26)], ESR [MD=-14.33, 95%CI (-19.44, -9.22)], CRP [MD=-5.73, 95%CI (-8.61, -2.85)] (D); 在 MTX 基础上联合正清风痛宁片治疗 6 个月, 可提高 ACR20/50 达标率 [RR=1.40, 95%CI (1.15, 1.70)] (D); 在 MTX+NSAIDs+ 叶酸的基础上联合正清风痛宁片治疗 6 个月, 可提高有效率 [RR=1.18, 95%CI (1.01, 1.39)] (D)、减少晨僵持续时间 [MD=-3.84, 95%CI (-7.33, -0.35)] (C)、改善 HAQ 评分 [MD=-1.62, 95%CI (-2.74, -0.50)] (D)、ESR [MD=-5.31, 95%CI (-6.68, 3.94)] (C)。

推荐理由: 正清风痛宁片与正清风痛宁缓释片为同方、不同剂型, 根据指南技术指导原则规定, 不同剂型中成药应分开进行证据收集与综合, 但目前没有针对二者药效差异的研究。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺, 且按疗程分亚组后每疗程临床研究数量较少, 故证据质量为极低, 但是其结局指标多样, 且口服药物使用方便, 患者认可度较高。参考循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 专家组最终给予弱推荐。

3.2 RA 辨证治疗中成药

3.2.1 推荐意见 5 建议痹祺胶囊应用于 RA 患者气虚血瘀证的辨证治疗; 建议痹祺胶囊联合 csDMARDs 等常规药物治疗活动性 RA 气虚血瘀证者, 以进一步改善疲乏、晨僵等症状, 降低 ESR、CRP (2C); 建议痹祺胶囊单独应用于临床缓解的 RA 气虚血瘀证者, 可改善患者疼痛、肿胀, 降低 ESR、CRP, 提高有效率 (2C)。

使用条件: 症见气短乏力, 面色不华, 食少纳差。

建议用法: 口服, 1 次 4 粒, 1 日 2~3 次, 疗程 3 个月, 或遵医嘱。本药含有马钱子, 其活性成分土的宁等主要作用于精神神经系统, 应注意对患者运动能力的影响, 以局部或全身肌肉震颤、抽搐或痉挛为最多见, 若出现恶心、头晕、口干症状应停止用药。

安全性: RA 患者使用痹祺胶囊治疗时应做好胃肠、肝胆等系统保护措施。本药含有马钱子, 若出现恶心、头晕、口干症状应停止用药。孕妇禁服; 运动员及对协调性、平衡能力要求高的患者慎用。课题组实施的 Meta 分析^[49-53]结果显示: 痹祺胶囊联合 LEF 与仅 LEF 治疗比较, 两者在不良反应发生率方面差异无统计学意义 [$RR=0.69, 95\%CI (0.32, 1.50)$] (C); 痹祺胶囊与 MTX 比较, 两者在不良反应发生率方面差异无统计学意义 [$RR=0.36, 95\%CI (0.08, 1.69)$] (C)。文献中提及的不良反应, 包括眩晕、血压升高、胃肠道反应、肝功能异常。

经济性: 该药约 51.54 元/盒 (0.3 g×48 片), 平均日花费约 8.6~12.9 元, 疗程用药花费约为 773.1~1159.6 元。本药属于医保乙类品种。

证据描述: 课题组完成 1 项 Meta 分析 (572 例, 5 篇 RCT)^[49-53], 结果显示: (1) 联合用药治疗对于 RA 患者, 在 LEF 基础上联合痹祺胶囊治疗 3 个月, 可减少晨僵持续时间 [$MD=-11.17, 95\%CI (-16.12, -6.22)$]、降低 ESR [$SMD=-0.97, 95\%CI (-1.37, -0.56)$]、CRP [$SMD=-0.75, 95\%CI (-1.15, -0.35)$] (C)。 (2) 单独用药治疗: 对于 RA 患者, 痹祺胶囊与 MTX 比较, 治疗 2~3 个月后痹祺胶囊组在提高有效率 [$RR=1.35, 95\%CI (1.18, 1.54)$]、减少疼痛关节数 [$SMD=-0.59, 95\%CI (-1.11, -0.07)$]、肿胀关节数 [$SMD=-1.02, 95\%CI (-1.40, -0.63)$]、ESR [$MD=-10.73, 95\%CI (-21.16, -0.30)$]、CRP [$MD=-8.64, 95\%CI (-10.11, -7.18)$] 方面更优 (C); 两者在晨僵持续时间方面 [$SMD=-0.14, 95\%CI (-0.44, 0.16)$] 差异无统计学意义 (C)。

推荐理由: 痹祺胶囊源自汉代名医华佗传世验方“一粒仙丹”^[54]。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺, 且临床研究数量及样本量较少, 故证据质量为低, 但是其结局指标多样, 且口服药物使用方便, 患者认可度较高。参考循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 专家组最终给予弱推荐。

3.2.2 推荐意见 6 建议益肾蠲痹丸联合 csDMARDs 等常规药物应用于 RA 患者肝肾不足证或痰瘀痹阻证的辨证治疗, 以辅助改善达标率, 改善患者疼痛、晨僵症状, 降低 ESR、CRP (2C)。

使用条件: 症见关节疼痛、屈伸不利、肿大畸形、伴见皮下结节、肌肉疼痛、瘦削或僵硬。

建议用法: 口服, 1 次 8~12 g, 1 日 3 次, 疗程 4 个月, 或遵医嘱。本品含寻骨风药材, 该药材含马兜铃酸, 马兜铃酸可引起肾脏损害等不良反应, 定期检查肾功能, 如发现肾功能异常应立即停药。本药含多种虫类药物, 存在患者异体蛋白质过敏的可能。偶有皮肤搔痒反应, 停药后即消失。

安全性: 儿童及老年人慎用, 孕妇、婴幼儿及肾功能不全者禁用; 过敏体质者慎用; 湿热偏盛者慎用; 妇女月经期行经量多者暂缓服用。课题组所制作 Meta 分析^[55]结果显示: 益肾蠲痹丸+MTX+LEF (+NSAIDs) 与 MTX+LEF (+NSAIDs) 比较, 治疗 4.5 个月后两者在降低不良反应发生率方面差异无统计学意义 [$RR=0.45, 95\%CI (0.17, 1.23)$] (C)。

经济性: 经济性约 17.4 元/盒 (8g×6 袋), 平均日花费约 8.7~13.1 元, 疗程用药花费约为 1 044~1 566 元。本药属于医保乙类品种。

证据描述: 课题组完成 1 项 Meta 分析 (194 例, 2 篇 RCT)^[55, 56], 结果显示: 联合用药治疗对于 RA 患者, 在 csDMARDs 及常规药物治疗的基础上联合益肾蠲痹丸治疗 4.0~4.5 个月, 可提高有效率 [$RR=1.19, 95\%CI (1.07, 1.33)$] (C)、ACR20 [$RR=1.45, 95\%CI (1.08, 1.95)$] (D)、减少疼痛关节数 [$MD=-2.24, 95\%CI (-2.98, -1.50)$] (C)、晨僵持续时间 [$SMD=-0.34, 95\%CI (-0.63, -0.06)$] (C)、ESR [$MD=-9.98, 95\%CI (-16.29, -3.68)$] (C)、CRP [$MD=-17.67, 95\%CI (-33.41, -1.92)$] (D)。

推荐理由: 益肾蠲痹丸是国医大师朱良春的经典名方。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺, 且临床研究数量及样本量较少, 故证据质量为低, 但是其结局指标多样, 同质性较小, 口服药物使用方便, 患者认可度较高。参考循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 专家组最终给予弱推荐。

3.2.3 推荐意见 7 建议尪痹片联合 MTX 应用于 RA 患者肝肾亏虚、寒湿痹阻证的辨证治疗,以改善患者腰膝酸软、畏寒肢冷、疼痛、肿胀、晨僵等临床表现,降低急性炎症反应因子水平,降低 ESR、CRP,提高达标率(2C)。

使用条件:症见关节冷痛,触之不温,疼痛遇寒加重,关节屈伸不利,畏寒肢冷,腰膝酸软。

建议用法:口服,1次4片,1日3次,疗程3个月,或遵医嘱。因该药中有附子(黑顺片),含有乌头碱,心血管疾病患者慎用,不宜超量服用。

安全性:孕妇禁用;脾胃虚弱者慎用;忌食生冷食物。课题组实施的 Meta 分析^[57, 58]结果显示:尪痹片+MTX 与 MTX 比较,治疗3个月后两者在不良反应发生率方面差异无统计学意义[RR=1.18, 95%CI(0.71, 1.95)](B)。WBT+MTX 治疗3个月,其不良反应发生率低于 MTX+LEF,差异有统计学意义[RR=0.20, 95%CI(0.05, 0.87)](D)。

经济性:该药约 33.12 元/盒(0.5g×48片),平均日花费约 8.3 元,疗程用药花费约为 745.2 元。本药属于医保甲类品种,是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述:课题组完成 1 项 Meta 分析(448 例,2 篇 RCT)^[57, 58],结果显示:联合用药治疗对于 RA 患者,在 MTX 的基础上联合尪痹片治疗 3 个月,可改善 DAS28 [MD=-0.37, 95%CI(-0.62, -0.12)]、ACR20/50 [RR=1.38, 95%CI(1.10, 1.73)]、中医症状积分 [MD=-1.45, 95%CI(-2.16, -0.74)](C)。

推荐理由:尪痹片是根据全国名老中医焦树德教授治疗“尪痹”的经验方整理总结而成。纳入的 RCT 在分配隐藏方面有所欠缺,且临床研究数量少,故证据质量为低,但是其结局指标多样,异质性较小,其中一篇为随机、双盲、多中心、大样本 RCT,口服药物使用方便,患者认可度较高。参考循证医学证据,结合临床诊疗经验,专家组最终给予弱推荐。

3.2.4 推荐意见 8 建议尪痹胶囊联合 MTX 应用于 RA 患者肝肾亏虚、寒湿痹阻证的辨证治疗,以改善患者关节疼痛等症状,降低 ESR、CRP,提高临床有效率(2C)。

使用条件:症见关节冷痛,触之不温,疼痛遇寒加重,关节屈伸不利,畏寒肢冷,腰膝酸软。

建议用法:口服,每日 3 次,每次 5 粒,疗程 6 个月,或遵医嘱。因该药中有附子(制),含有乌头碱,心血管疾病患者慎用,不宜超量服用。

安全性:孕妇禁用;本品禁与含有藜芦的药品合

用。课题组实施的 Meta 分析^[59]结果显示:尪痹胶囊+MTX 与 MTX 比较,治疗 6 个月后两者不良反应发生率差异无统计学意义[RR=1.18, 95%CI(0.71, 1.95)]。

经济性:该药约 74.4 元/盒(0.55g×60片),平均日花费约 18.6 元,疗程用药花费约为 3 348 元。本药属于医保甲类品种,是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述:课题组完成 1 项 Meta 分析(260 例,1 篇 RCT)^[59],结果显示:

联合用药治疗对于 RA 患者,在 MTX 的基础上联合尪痹胶囊治疗 6 个月,可改善有提高有效率[RR=1.26, 95%CI(1.10, 1.45)]、降低 ESR [MD=-7.53, 95%CI(-9.40, -5.66)]、CRP [MD=-5.97, 95%CI(-7.17, -4.77)](C)。

推荐理由:尪痹胶囊与尪痹片为同方、不同剂型,根据指南技术指导原则规定,不同剂型中成药应分开进行证据收集与综合,但目前并无针对二者药效差异的研究。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺,床研究数量少,故证据质量为低,但是其口服药物使用方便,患者认可度较高。参考循证医学证据,结合临床诊疗经验,专家组最终给予弱推荐。

3.2.5 推荐意见 9 建议瘀血痹片联合 MTX 应用于 RA 患者瘀血痹阻证的辨证治疗,以改善关节疼痛、肢体麻木症状,提高临床有效率,降低心血管疾病风险(2C)。

使用条件:症见肌肉关节剧痛、痛处拒按、固定不移、有结节或瘀斑。

建议用法:口服,1次5片,1日3次,疗程3个月,或遵医嘱。

安全性:孕妇禁用;有出血风险者禁用;脾胃虚弱者慎用。课题组实施的 Meta 分析^[58]结果显示:瘀血痹片+MTX 与 MTX 比较,治疗 3 个月后两者在不良反应发生率方面差异无统计学意义[RR=0.40, 95%CI(0.08, 1.98)]。文献报道两组患者出现的药品不良反应主要有头痛、恶心、呕吐。

经济性:该药约 40 元/盒(0.5g×45片),平均日花费约 13.3 元,疗程用药花费约为 1 200 元。本药属于医保乙类品种,是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述:课题组完成 1 项 Meta 分析(122 例,1 篇 RCT)^[60],结果显示:联合用药治疗对于 RA 患者,在 MTX 的基础上联合瘀血痹片治疗 3 个月,可提高有效率[RR=1.19, 95%CI(1.03, 1.37)]、降

低 VAS 评分 [$MD=-2.65$, $95\%CI(-3.40, 1.90)$](C)。

推荐理由:瘀血痹片是由路志正、焦树德、朱良春等全国名专家讨论确定的痹病系列药产品之一,其组成是在活络效灵丹的基础上加减化裁而成。本药物由乳香(制)、红花、川牛膝、姜黄、丹参、炙黄芪、没药(制)、威灵仙、香附(制)、当归、川芎组成,具有活血化瘀、破血行气、通络止痛、益气养血等功效特点。槲皮素为瘀血痹胶囊复方中没药、红花、川牛膝、香附、黄芪的共有活性成分,为黄酮类化合物,现有研究证明其药理作用广泛,包括抗关节炎、抗糖尿病、抗高血压病、抗病毒、抗感染、抗衰老及心血管保护作用等^[61]。网络药理学分析显示,瘀血痹胶囊发挥抗 RA 作用主要通过调节心血管、炎症反应、病毒感染、癌症、激素分泌、免疫、中枢神经系统等相关信号通路^[62]。纳入的 RCT 在盲法和分配隐藏方面有所欠缺,临床研究数量少,故证据质量为低,但是其口服药物使用方便,患者认可度较高。参考循证医学证据,结合临床诊疗经验,专家组最终给予弱推荐。

3.2.6 推荐意见 10 建议瘀血痹胶囊联合 csDMARDs 等常规药物应用于 RA 患者瘀血痹阻证的辨证治疗,以改善患者关节疼痛、肢体麻木等症状,提高临床有效率,降低心血管疾病风险(弱推荐,仅依据专家共识)。

使用条件:症见肌肉关节剧痛、痛处拒按、固定不移、有结节或瘀斑。

建议用法:口服,1次6粒,1日3次,或遵医嘱。

安全性:孕妇禁用;有出血风险者禁用;脾胃虚弱者慎用。

经济性:该药约 56.99 元/盒(0.4 g×60 片),平均日花费约 17.1 元,疗程用药花费约为 1538.7 元。本药属于医保乙类品种,是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述:未检索到符合纳排标准的瘀血痹胶囊临床研究。瘀血痹胶囊是由路志正、焦树德、朱良春等全国名专家讨论确定的痹病系列药产品之一,其组成是在活络效灵丹的基础上加减化裁而成。其片剂有 RCT 证据支持,详见推荐意见 9。

推荐理由:瘀血痹胶囊与瘀血痹片为同方、不同剂型,根据指南技术指导原则规定,不同剂型中成药应分开进行证据收集与综合,但目前没有针对二者药效差异的研究。其口服药物使用方便,患者认可度较高,依据临床经验,专家组最终给予弱推荐。

3.2.7 推荐意见 11 建议盘龙七片联合 csDMARDs

等常规药物治疗应用于 RA 患者风湿痹阻证、寒湿痹阻证的辨证治疗,以缓解患者关节游走性或间断性疼痛,怕凉,肌肉拘急、屈伸不利症状(弱推荐,仅依据专家共识)。

使用条件:症见关节游走性或间断性疼痛,关节怕冷,遇寒加重,遇热痛减,可伴有肌肉拘急、屈伸不利。

建议用法:口服,1次4片,1日3次,疗程3个月,或遵医嘱。因含有乌头碱,不宜长期及超量服用,服药后如果出现任何不良反应,应立即停药并到医院救治;本品含川乌、草乌,不宜与半夏、瓜蒌、瓜蒌皮、瓜蒌子、天花粉、川贝母、浙贝母、平贝母、伊贝母、湖北贝母、白蔹、白及同用;服用本品期间注意监测肝生化指标,若出现肝生化指标异常等情况,立即停药并就医。

安全性:孕妇及哺乳期妇女禁用;严重心脏病、高血压病,肝、肾疾病忌服。

经济性:该药约 48.13 元/盒(0.3 g×48 片),平均日花费约 12 元,疗程用药花费约为 1 083 元。本药属于医保甲类品种。

证据描述:未检索到符合纳排标准的盘龙七片临床研究。盘龙七片是由我国著名中医骨伤科专家王家成先生所献,其主要组分包括盘龙七、草乌、杜仲、秦艽、红花、牛膝、丹参等 29 味中药,中医理论体系上认为其具有“活血化瘀、祛风除湿、消肿止痛”的功效^[63]。有研究显示,盘龙七片与塞来昔布联合用药组的临床有效率高于塞来昔布组($P<0.05$),而不良反应发生率低于塞来昔布组($P<0.05$),盘龙七片联合塞来昔布治疗 RA 疗效显著、安全性好,联合用药可起到增效减毒的作用^[64]。

推荐理由:盘龙七片口服使用方便,患者认可度较高,依据临床经验达成专家共识,专家组最终给予弱推荐。

3.2.8 推荐意见 12 建议四妙丸联合 csDMARDs 等常规药物应用于 RA 湿热痹阻证患者的辨证治疗,以缓解患者关节红肿、筋骨疼痛、晨僵等症状(弱推荐,仅依据专家共识)。

使用条件:症见关节肿热疼痛,关节触之热感或自觉局部发热,或兼身热、口渴、小便黄。

使用建议:口服,1次6g,1日2~3次,疗程3个月,或遵医嘱。

安全性:孕妇慎用。

经济性:该药约 94.8 元/盒(6 g×24 袋),平均日花费约 7.9~11.9 元,疗程用药花费约为 711~

1 066.5 元。本药属于医保甲类品种，是《国家基本药物目录 2018 年版》收载品种。

证据描述：未检索到符合纳排标准的四妙丸临床研究。四妙丸是治疗湿热痹证的经典方之一，由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁组成，具有清热利湿之功效。虽然目前尚未检索到针对四妙丸中成药的随机对照试验，其水煎剂的疗效已得到证实。纳入 2 项四妙丸水煎剂 RCT 研究^[65, 66]，Meta 分析结果显示：四妙丸联合改善病情药应用，可以提高有效率 [RR=1.21, 95%CI (1.07, 1.36)]，减少疼痛关节数 [MD=-2.58, 95%CI (-3.74, -1.43)]、肿胀关节数 [MD=-3.45, 95%CI (-4.39, -2.50)]、晨僵持续时间 [MD=-20.68, 95%CI (-27.07, -14.29)]，降低 ESR [MD=-18.54, 95%CI (-29.22, -7.86)]、CRP [MD=-30.78, 95%CI (-41.41, -20.15)]。

推荐理由：四妙丸口服使用方便，患者认可度较高，依据临床经验达成专家共识，专家组最终给予弱推荐。

4 中成药治疗类风湿关节炎药物推荐表 见表 4。

5 本指南的局限性和不足之处 (1) 中成药品种方面，目前临床实际工作中常被用于治疗 RA 的湿热痹颗粒 / 胶囊 / 片、瘀血痹颗粒、新痹片，由于研究证据缺乏、证据质量较低、使用条件、安全性方面数据缺失等问题，未能予以推荐；瘀血痹胶囊、盘龙

七片、四妙丸由于证据缺乏、证据质量较低，予以共识推荐。(2) 证据质量方面，目前已有研究质量普遍较低，虽均为 RCT，但大部分研究无随机方案隐藏，未采用盲法或盲法设计不恰当，忽略脱落和不良事件的统计和判定，部分研究未报告随机方法、样本量偏小，且未进行样本量的统计估算，研究间的干预措施及干预时程上不一致，影响了研究结果的证据水平。因当前 RCT 文献数量和质量局限，本指南仅对中成药与 csDMARDs 的联用和 (或) 对照进行研究，尚未对中成药与生物制剂、免疫制剂联合应用方案予以循证评价与推荐，将在指南更新时予以补充。(3) 临床问题方面，中成药的使用阶段、单用 / 联合应用的选择以及使用建议等临床问题，由于研究证据有限，基于专家共识予以回答；中成药的适应症 (适用人群)、用药禁忌主要参考说明书，关于部分药品超出说明书适应症的疗效优势未做完全说明，将在指南的更新中详加讨论，并希望今后对药品的说明书做出进一步的规范；中成药的安全性证据主要以“说明书中标示的禁忌证及药物相互作用”及“不良反应发生率及严重程度”为依据、多缺乏“药物警戒”和“安全性证据及级别”相关证据支持。(4) 方法学方面，本指南在 GRADE 方法基础上，将德尔菲法运用于循证中医临床实践指南的制订过程中，既弥补了循证证据

表 4 中成药治疗类风湿关节炎药物推荐表

治疗模式	适用人群	推荐方案	推荐强度 / 证据质量	
辨病治疗	中 / 高疾病活动度者 (DAS28>3.2)	雷公藤多苷 (甙) 片联合 csDMARDs 等常规药物	1B	
		昆仙胶囊联合 MTX	1C	
		正清风痛宁缓释片联合 csDMARDs 等常规药物	1C	
	中 / 低疾病活动度者 (2.6<DAS28≤5.1)	正清风痛宁片联合 csDMARDs 等常规药物	2D	
		雷公藤多苷 (甙) 片单独应用	1B	
		昆仙胶囊单独应用	2D	
低疾病活动度者 (DAS28≤3.2)	正清风痛宁缓释片单独应用	2C		
辨证治疗	气虚血瘀证	症见肌肉关节酸痛，僵硬变形或肌肉萎缩，气短乏力，面色不华，食少纳差	活动性 RA: 痹祺胶囊联合 csDMARDs 等常规药物 临床缓解 RA: 痹祺胶囊单独应用	2C
	肝肾不足证	症见关节疼痛、屈伸不利、肿大畸形、	益肾蠲痹丸联合 csDMARDs 等常规药物	2C
	痰瘀痹阻证	伴见皮下结节、肌肉疼痛、瘦削或僵硬		
	肝肾亏虚证	症见关节冷痛，触之不温，疼痛遇寒加重，	尪痹片 / 胶囊联合 MTX	2C
	寒湿痹阻证	关节屈伸不利，畏寒肢冷，腰膝酸软		
	瘀血痹阻证	症见肌肉关节剧痛、痛处拒按、固定不移、瘀血痹片联合 MTX		2C
	有结节或瘀斑；心血管系统受累病变量者			
	风湿痹阻证	症见关节游走性 / 间断性疼痛，关节怕冷，	瘀血痹胶囊联合 csDMARDs 等常规药物	2 仅根据专家共识
	寒湿痹阻证	遇寒加重，遇热痛减，可伴有肌肉拘急、屈伸不利	盘龙七片联合 csDMARDs 等常规药物	2 仅根据专家共识
	湿热痹阻证	症见关节肿胀疼痛，关节触之热感 / 自觉局部发热，或兼身热、口渴、小便黄	四妙丸联合 csDMARDs 等常规药物	2 仅根据专家共识

注：辨病治疗：此处意指基于西医 RA 诊断，以此为依据直接选择中成药品种；辨证治疗：此处意指在西医 RA 诊断之上，需结合患者四诊资料，辨清疾病的证候性质，以此为依据选择适宜的中成药品种；DAS28 疾病活动性分级：临床缓解 DAS28 ≤2.6，轻度活动 2.6<DAS28 ≤3.2，中度活动 3.2<DAS28 ≤5.1，高度活动 DAS28>5.1；1 为强推荐，2 为弱推荐；B 为中等质量，C 为低质量，D 为极低质量

不足的缺陷,又通过对专家个人经验进行集思广益的讨论形成一定的共识。但在运用德尔菲法时专家调查问卷的设计、专家组的遴选以及意见征询和调查文件的处理尚无统一标准,可靠性较低,其推荐意见的权威性需要日后进一步的探索。

6 更新计划 根据相关管理办法,本指南拟于 5 年后对本指南进一步补充、修订、更新。更新的内容取决于:指南发表后是否有新的相关证据出现,证据变化对指南推荐意见的影响,指南推荐意见的强度是否发生变化。更新标准按照指南更新报告规范 CheckUp 进行。

7 利益冲突声明 本指南由中国中药协会资助,无潜在利益冲突。为防止在指南研制过程中出现其他利益冲突,凡参与指南制定工作的所有成员,在正式参与指南制定相关工作前均签署利益冲突声明,申明无所有与本部指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益,和所有可能被本指南成果影响的利益。

指南标准化项目组核心成员: 张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔人: 姜泉(中国中医科学院广安门医院)、赵岩(中国医学科学院北京协和医院)

主审: 范永升(浙江中医药大学)、张奉春(中国医学科学院北京协和医院)

共识小组(按姓氏笔画排序)

中医临床专家: 刘英(山东省中医院)、刘健(安徽中医药大学第一附属医院)、刘维(天津中医药大学第一附属医院)、何东仪(上海光华中西医结合医院)、张剑勇(深圳市中医院)、姜泉、唐晓颇(中国中医科学院广安门医院)、黄清春(广东省中医院)

西医临床专家: 丁峰(山东大学齐鲁医院)、黄慈波(北京医院)、李小霞(首都医科大学宣武医院)、林进(浙江大学医学院附属第一医院)、苏茵(北京大学人民医院)、武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院)、魏蔚(天津医科大学总医院)、赵岩(中国医学科学院北京协和医院)

中药药理学专家: 林娜(中国中医科学院中药研究所)

中药上市后再评价专家: 谢雁鸣(中国中医科学院临床基础研究所)

指南方法学专家: 刘建平(北京中医药大学循证医学中心)、陈薇(北京中医药大学循证医学中心)

工作组: 巩勋(中国中医科学院广安门医院)、

田新平(中国医学科学院北京协和医院)、宋梦歌(中国中医科学院广安门医院)、韩曼(中国中医科学院广安门医院)、罗成贵(中国中医科学院广安门医院)、常甜(中国中医科学院广安门医院)、管津智(中国中医科学院广安门医院)、王一燃(中国中医科学院广安门医院)、陈芊莼(中国中医科学院广安门医院)

参 考 文 献

- [1] 姜泉主编.实用中医风湿免疫病学[M].北京:中国中医药出版社,2022:311.
- [2] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2023-2038.
- [3] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J].中国循证医学杂志,2013,13(3):300-307.
- [4] 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):10-13,17.
- [5] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. Prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 251.
- [6] Amett FC, Edworthy SM, Block DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [7] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Arthritis Rheum. 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] Lv QW, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook. F. with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1078-1086.
- [9] 李剑明,姜泉,唐晓颇,等.雷公藤及其提取物对类风湿关节炎固有免疫系统调节的研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(16):3384-3390.
- [10] 孙萍萍,张天娇,许可嘉,等.雷公藤及其制剂不良反应分布特点随机对照试验的系统评价[J].世界

- 科学技术 - 中医药现代化, 2015, 17 (9): 1899-1904.
- [11] 屈祥科, 孙建荣, 罗静, 等. 尪痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎疗效及安全性的系统评价和 Meta 分析 [J]. 中医杂志, 2022, 63 (2): 129-136.
- [12] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订 / 修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版) [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (10): 697-703.
- [13] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. CMAJ, 2010, 182 (18): E839.
- [14] Chen Y, Yang K, Marusic A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement [J]. Ann Intern Med, 2016, 166 (2): 128.
- [15] 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.
- [16] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎 (2019-10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15 (20): 3160-3168.
- [17] 林娜, 姜泉, 刘维, 等. 雷公藤多苷 / 雷公藤片治疗类风湿关节炎用药指南 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (17): 4149-4153.
- [18] 陈卫衡, 翁习生, 阎小萍, 等. 尪痹片治疗类风湿关节炎 / 膝关节炎临床应用专家共识 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (17): 4569-4574.
- [19] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7 (2): 1-7.
- [20] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2 (2019 修订版) 解读 [J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21 (6): 737-744.
- [21] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of finding tables [J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64 (4): 383-394.
- [22] 陈耀龙, 杨克虎, 姚亮, 等. GRADE 系统方法学进展 [J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8 (1): 64-65.
- [23] 李逸群, 胡瑞学, 贾可欣, 等. 雷公藤多苷 (甙) 片治疗类风湿关节炎的安全性系统评价 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (04): 775-790.
- [24] 周飞, 巩团伟, 王晶, 等. 雷公藤多甙联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效及机制探讨 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46 (3): 39.
- [25] 陈曾凤, 兰培敏, 陈汉玉, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎活动期患者的疗效及对血清 CD62p、CD41 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18 (20): 3909-3912, 3921.
- [26] 高鹏, 霍爱鑫, 刘宇宏. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效 [J]. 西部医学, 2017, 29 (11): 1511-1515.
- [27] 杨敏, 周润华, 李宝贞, 等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗老年类风湿关节炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19 (17): 300-304.
- [28] Zhou Y, Zhao L, Chen H, et al. Comparison of the impact of *Tripterygium wilfordii* Hook. F. and methotrexate treatment on radiological progression in active rheumatoid arthritis: 2-year follow up of a randomized, non-blinded, controlled study [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20 (1): 70.
- [29] 毕丹艳, 李芹, 张虹, 等. 雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床疗效研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32 (10): 880-882.
- [30] 邬亚军, 劳志英, 张之澧. 小剂量雷公藤多甙和氨甲蝶呤联合治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21 (12): 895.
- [31] 沙湖, 梁翼, 余文景, 等. 雷公藤多苷片联合来氟米特治疗类风湿关节炎疗效及对白细胞介素 -6、肿瘤坏死因子 - α 水平影响 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47 (4): 390-391.
- [32] 陆婷, 饶艳婷, 张瑾, 等. 雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的疗效及作用机制 [J]. 中药材, 2021, 44 (9): 2221-2225.
- [33] 闵静, 景玉萍, 顾正宏. 雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年类风湿关节炎及对白细胞介素 -1、白细胞介素 -6 及肿瘤坏死因子 - α 的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29 (3): 185-186.
- [34] 张榕, 吴春玲, 李舒帆, 等. 雷公藤多甙联合来氟米特治疗老年活动性类风湿关节炎的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (12): 2194-2196.
- [35] 林昌松, 杨岫岩, 戴冽, 等. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎多中心临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31 (6): 769-774.
- [36] 张杰, 张文超. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎 36 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21 (11): 69-70.
- [37] 刘艳梅, 雷易萌, 张贝, 等. 昆仙胶囊治疗类风湿关节炎的临床研究 [J]. 解剖科学进展, 2019, (1): 17-20.
- [38] 孙淑银, 兰红梅. 正清风痛宁缓释片与甲氨蝶呤联合治疗类风湿性关节炎 62 例小结 [J]. 中医药导报, 2006, 12 (1): 40-41.

- [39] 李忆农, 冯修高, 张胜利, 等. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎 [J]. 实用药物与临床, 2008, 11 (5): 285-287.
- [40] 朱芳晓, 周润华, 石宇红, 等. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的临床研究 [J]. 现代预防医学, 2013, 40 (15): 2944-2946.
- [41] 蔡强, 金书欣, 陈广洁, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎的疗效及对患者 MMP-3、RANKL/OPG 表达的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33 (1): 36-41.
- [42] Shi Y, Pan HD, Wu JL, et al. The correlation between decreased ornithine level and alleviation of rheumatoid arthritis patients assessed by a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sinomenine [J]. Sci Direct, 2022, 16: 93-99.
- [43] 黄智胜, 王娜. 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 河北医药, 2010, 32 (1): 59-60.
- [44] 陆燕, 苏建明. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (10): 2019-2021.
- [45] Huang RY, Pan HD, Wu JQ, et al. Comparison of combination therapy with methotrexate and sinomenine or leflunomide for active rheumatoid arthritis: a randomized controlled clinical trial [J]. Phytomedicine, 2019, 57: 403-410.
- [46] 周彬, 周迎莉, 林为民, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者 IL-1, IL-17 和 TNF- α 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 (19): 2066-2068.
- [47] 顾菲, 孙玥, 陈思文, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48 (6): 58-60.
- [48] 凌芸, 汪年松, 冯辉, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎骨破坏修复作用的临床研究 [J]. 世界临床药物, 2014, 35 (5): 279-282.
- [49] 刘素芳, 贾彬, 李俊芳. 来氟米特与痹祺胶囊联合治疗类风湿关节炎气虚血瘀型的疗效及抗炎、免疫功能调控作用探讨 [J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28 (8): 1327-1332.
- [50] 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.
- [51] 刘素芳, 赵阳, 贾彬, 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]. 药物评价研究, 2021, 44 (8): 1727-1731.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 刘伊玲. “一粒仙丹”济世华 [J]. 中国经济信息, 2018, (3): 78-79.
- [55] 白明华, 程蕾, 张自强. 益肾蠲痹丸联合抗风湿药物治疗类风湿性关节炎疗效观察 [J]. 陕西中医, 2017, 38 (7): 932-933.
- [56] 余慧, 蒋艳珍, 尚文昌. 中西医结合治疗老年性类风湿关节炎活动期临床研究 [J]. 河北中医, 2016, 38 (2): 217-221.
- [57] 李绍华. 尪痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40 (2): 297-298.
- [58] 陈璐, 阎小萍, 史光耀, 等. 尪痹片治疗早期类风湿关节炎肝肾不足、风湿阻络证的临床疗效和安全性观察 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36 (4): 2400-2403.
- [59] 傅艳芬, 罗仕, 陈锦荣, 等. 尪痹胶囊联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. 中国药业, 2019, 28 (5): 55-57.
- [60] 方志远, 李华, 柏立群, 等. 瘀血痹片联合甲氨蝶呤治疗对类风湿性关节炎患者 Lysholm, VAS 和 ADL 评分及血清 IL-1, TNF- α , ICMAM-1 水平影响 [J]. 中国药师, 2019, 22 (11): 4.
- [61] 冯亚莉, 李浩, 刘娟, 等. 槲皮素研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (20): 5185-5193.
- [62] 孙彩虹, 杨志城, 房庆伟, 等. 基于网络药理学与 GEO 生信统计的瘀血痹抗类风湿性关节炎的活性成分及作用机制研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24 (4): 676-686.
- [63] 龚庆凤. 盘龙七片的药理作用和临床用途 [J]. 中外医疗, 2009, 28 (21): 167-167.
- [64] 巨振兴, 徐永军. 盘龙七片联合塞来昔布治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33 (11): 3011-3015.
- [65] 杨波, 梁清华, 吴丹, 等. 四妙丸联合西药治疗活动期类风湿关节炎 20 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52 (18): 1566-159.
- [66] 胡显海. 四妙丸治疗活动期类风湿关节炎临床研究 [J]. 中医临床研究, 2015, 7 (7): 103-104.

(收稿: 2022-11-22 在线: 2023-02-16)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶