

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.02.007

循证中医药

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

屈祥科¹, 孙建荣¹, 罗静², 郑慧兰¹, 王建国²✉

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院



[摘要] **目的** 系统性评价尪痹制剂治疗类风湿关节炎的疗效及安全性。**方法** 检索中国知网 (CNKI)、万方数据库 (WanFang)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、MEDLINE、Embase、Cochrane Library Trials、Clinical Trials 和 Web of Science 数据库中采用尪痹制剂 (包括尪痹片、尪痹胶囊、尪痹冲剂、尪痹颗粒) 联合西药治疗类风湿关节炎的随机对照试验, 时间范围均为各数据库建库至 2020 年 7 月 12 日。由两名研究者根据文献纳入、排除标准独立进行文献筛选, 并独立进行数据提取和评价。采用 Cochrane 偏倚风险评估表评价研究质量, 评价结局指标包括红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数、有效率和不良反应。采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析和 R 3.6.3 的 Meta 包进行发表偏倚评价。**结果** 共纳入 12 篇文献, 涉及 1182 例患者, 但其证据质量偏低。与单纯西药治疗相比, 尪痹制剂联合西药可进一步降低类风湿关节炎患者的 CRP 水平 [$MD=-5.53$, $95\%CI(-8.25, -2.81)$], 缩短晨僵时间 [$MD=-13.75$, $95\%CI(-23.51, -4.00)$], 降低关节压痛数 [$MD=-1.43$, $95\%CI(-2.55, -0.30)$] 和关节肿胀数 [$MD=-0.63$, $95\%CI(-1.13, -0.14)$], 且用药早期可显著降低 ESR 水平 [$MD=-25.20$, $95\%CI(-30.64, -19.76)$], 还可减少不良反应的发生 [$RR=0.39$, $95\%CI(0.29, 0.53)$]。**结论** 尪痹制剂联合西药治疗类风湿性关节炎与单纯西药治疗相比具有较好的疗效和安全性, 可显著降低患者 CRP 水平和改善症状。但由于现有文献数量有限且质量偏低, 还需大样本、高质量的研究来进一步验证。

[关键词] 类风湿关节炎; 尪痹制剂; 系统综述; Meta 分析

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种对称性侵蚀手足小关节的慢性炎症性疾病, 滑膜炎、血管翳是其主要病理表现^[1]。目前, 我国发病率为 0.42%, 总患病人群约 500 万, 男女患病比例约为 1:4, 随着病程的延长, 功能受限和残疾的发生率逐渐升高, 给患者家庭和社会带来了巨大的经济负担^[2]。目前治疗 RA 常用抗风湿病药如甲氨蝶呤、来氟米特、雷公藤等缓解病情, 生物制剂进行免疫抑制, 非甾体抗炎药如洛索洛芬钠、美洛昔康等控制炎症, 但存在胃肠道反应、骨质疏松、白细胞减少、易感染等不良反应^[3]。

尪痹片是治疗 RA 的常用中成药之一, 已广泛应用于临床 20 余年, 并发展出尪痹颗粒、尪痹胶囊、尪痹冲剂等尪痹制剂。尪痹制剂常与西药联合

使用, 具有减毒增效之功用^[4-5]。有研究系统评价了以尪痹片为主治疗 RA 的疗效和安全性, 表明尪痹片治疗 RA 的疗效好、安全性高^[6], 但对尪痹制剂联合西药治疗 RA 的疗效和安全性仍缺乏系统性的循证研究。本研究通过对尪痹制剂 (包括片剂、胶囊、颗粒、冲剂) 联合西药的相关随机对照试验 (RCT) 进行 Meta 分析, 以系统评价尪痹制剂治疗 RA 的疗效和安全性。本研究方案已在 PROSPERO 进行注册, 项目编号为 CRD42020198297。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索数据库包括中国知网 (CNKI)、万方数据库 (WanFang)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、Medline、EMbase、Cochrane Library Trials、Clinical

✉ 通讯作者: doctorwangjm@sina.com

Trails 和 Web of Science。所有的数据库均从其建库日期至 2020 年 7 月 12 日进行检索, 仅检索中文或英文文献。

英文数据库采用自由词检索, 检索词为 (“rheumatoid arthritis” OR “rheumatism”) AND (“wang-bi tablet” OR “wang-bi capsule” OR “wang-bi particle” OR “wang-bi electuary”)。中文数据库检索式为: (尪痹片 OR 尪痹胶囊 OR 尪痹颗粒 OR 尪痹冲剂) AND (类风湿关节炎 OR 类风湿性关节炎 OR RA) NOT (尪痹舒)。

1.2 文献纳入标准

1) 研究对象: RA 成人患者 (年龄 ≥ 18 岁); RA 的诊断根据《中药新药临床研究指导原则 (试行) 》^[7]、1987 年美国风湿病学会 (ACR) 标准^[8]或 2010 年美国风湿病学会/欧洲风湿病防治联合会 (ACR/EULAR) 标准诊断^[9]。2) 文献类型: RCT。3) 干预措施: 试验组为尪痹制剂联合西药, 如抗风湿药、生物制剂或非甾体抗炎药中的一种或多种制剂, 对照组为西药常规治疗。4) 结局指标: 主要结局指标为红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP), 次要结局指标为关节肿胀数、关节压痛数、晨僵时间、有效率、不良反应 (包括肝功能损伤、消化道不良反应、白细胞减少)。

1.3 文献排除标准

1) 重复发表的文献; 2) 无法获得全文的文献。

1.4 数据提取及文献质量评价

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并进行核对, 若有分歧则咨询第三位研究者。文献筛选时, 首先阅读文章标题和摘要, 排除明显不相关的文献后, 再进一步阅读全文, 以确定是否纳入。对纳入的文献, 根据 Cochrane 协作手册的偏倚风险评估表^[10], 由 2 名研究者对文献质量进行独立的评价。评价内容包括: 随机序列的产生、对随机方案的分配隐藏、对研究对象及实施者的盲法、对结局评价者的盲法、结局数据的完整性、选择性报告、其他偏倚来源。每项分为 3 个等级: 低风险、不清楚、高风险。提取的主要资料包括: 1) 纳入研究的相关信息, 如文献标题、第一作者、发表时间等; 2) 研究对象的相关信息, 如病例数、年龄、随访时间、干预方式等; 3) 关注的结局指标。

1.5 数据分析

采用 RevMan 5.3 软件和 R 3.6.3 的 Meta 包进行 Meta 分析, 对二分类变量采用相对危险度 (RR) 作为统计效应指标, 对连续性变量采用均数差

(MD) 作为效应指标, 各效应指标均给出估计值和 95% 置信区间 (CI)。采用 χ^2 检验和 Higgins I^2 检验进行各结果间的异质性检验, 若 $I^2 \leq 50\%$, 采用固定效应模型进行分析; 若 $50\% < I^2 \leq 75\%$, 则采用随机效应模型进行分析; $I^2 > 75\%$, 则不纳入合并分析。若纳入研究 > 10 项, 则使用 Egger's 检验和漏斗图来检测发表偏倚, $P > 0.05$ 表示发表偏倚不明显, $P < 0.05$ 表示存在发表偏倚。检验水准设为 $\alpha = 0.05$ 。

采用亚组分析来消除异质性, 敏感性分析探讨异质性的来源。对于纳入 9 项以上研究的结果, 根据随访时间或者所用西药的不同进行亚组分析。依次删除每项研究, 并重新分析其余的研究, 比较去除前后的结果, 以明确合并分析结果的稳定性。

2 结果

2.1 纳入文献情况

共获得 254 篇文献, 其中中文文献 239 篇, 英文文献 15 篇, 剔除 91 篇重复的文献, 对剩余的 163 篇文献通过标题、摘要及全文阅读进行筛选, 共纳入 12 项研究进行 Meta 分析^[11-22]。共涉及 1182 例 RA 患者, 其中试验组 630 例, 对照组 552 例, 研究样本量 20~260 例, 治疗时间 8~36 周, 涉及尪痹片和尪痹胶囊两种尪痹制剂, 有 9 项研究为尪痹制剂联合甲氨蝶呤治疗^[11-16, 18, 20-21], 1 项为尪痹制剂联合生物制剂益赛普治疗^[17], 1 项为尪痹制剂联合甲氨蝶呤、雷公藤进行治疗^[19], 1 项为尪痹制剂联合甲氨蝶呤、塞来昔布治疗^[22], 纳入文献的基本情况见表 1。

2.2 纳入文献的质量评价

采用 Cochrane 偏倚风险评价量表对纳入研究进行方法学的质量评价, 9 项研究^[11-15, 17-18, 21-22]报告了随机分组的方法, 为低偏倚风险; 1 项研究^[20]采用入院日期进行随机分组, 为高偏倚风险。12 项研究^[11-22]均未报告分配隐藏和结局评价者的盲法, 为高偏倚风险, 仅 1 项研究^[18]报告了双盲的实施。4 项研究^[13, 15, 19, 22]未报告完整结果数据, 为高偏倚风险。详见附件图 A (请扫描本文二维码获取)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 ESR 水平 纳入研究中有 9 项研究^[11-12, 14-16, 18, 20-22]报道了 ESR, 共 878 例患者, 其中试验组 467 例, 对照组 411 例。样本量 20~260 例, 研究持续时间 56~252 天。因异质性过高 ($I^2 = 91\%$), 且敏感性分析无法找出具体的异质性来源, 无法进行合并分

表 1 尪痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎系统评价纳入研究的文献特征

文献	样本量/例	平均年龄/岁	干预措施		随访时 间/天	结局指标	中医证型
	试验组/对照组	试验组/对照组	试验组	对照组			
樊帆 2019 ^[11]	47/47	42.99±3.57/ 43.07±3.84	MTX+尪痹片	MTX	90	①②③④⑤ ⑥	肝肾两虚、血瘀 阻络证
傅艳芬 2019 ^[12]	130/130	44.12±4.08/ 43.73±3.71	MTX+尪痹胶囊	MTX	180	①②⑥⑦	NA
姜芊竹 2018 ^[13]	34/26	NA/NA	MTX+尪痹片	MTX	180	⑥⑦	NA
康信忠 2010 ^[14]	56/42	47.74±11.52/ 46.83±10.83	MTX+尪痹片	MTX	60	①②③④⑤ ⑥⑦	肝肾两虚、血瘀 痹阻证
雷鹏 2010 ^[15]	66/22	48.15±12.97/ 49.25±12.40	MTX+尪痹片	MTX	60	①②③④⑤ ⑥⑦	NA
李绍华 2013 ^[16]	50/50	49.2±20.3/ 52.5±22.3	MTX+尪痹片	MTX+LEF	90	①②③④⑤ ⑥⑦	NA
裴冰 2014 ^[17]	30/30	NA/NA	益赛普+尪痹片	益赛普	90	⑥⑦	NA
帅波 2020 ^[18]	20/22	55.50±10.94/ 51.48±10.71	MTX+尪痹片	MTX+尪痹片模 拟剂	168	①②⑥	肝肾不足、风湿 阻络证
吴军伟 2011 ^[19]	99/85	41/43	尪痹片+MTX+雷公藤	MTX+雷公藤	180	②③④⑤⑥	NA
王春芳 2019 ^[20]	48/48	31.7±6.9/ 33.5±6.7	MTX+尪痹胶囊	MTX	252	①②③④⑤ ⑥⑦	寒湿痹阻证
杨敏 2009 ^[21]	10/10	45.5/45.0	MTX+尪痹片	MTX	56	①②⑥⑦	肝肾阴虚、血瘀 痹阻证
曾纪媛 2018 ^[22]	40/40	58.62±5.09/ 58.74±5.16	MTX+塞来昔布胶 囊+尪痹片+祖师麻片	MTX+塞来昔 布胶囊	60	①②	NA

注：①，红细胞沉降率；②，C-反应蛋白；③，关节肿胀数；④，关节压痛数；⑤，晨僵时间；⑥，有效率；⑦，不良反应。MTX，甲氨蝶呤；LEF，来氟米特；NA，无法获取。

析，故先进行亚组分析，后进行亚组敏感性分析。结果显示，用药时间和雷鹏的研究^[15]是异质性的主要来源。与单用西药相比，尪痹制剂联合西药治疗可有效地降低ESR的水平。在治疗56~60天和168~180天，尪痹制剂联合西药治疗可显著降低ESR水平[56~60天： $MD=-25.20$ ， $95\%CI(-30.64, -19.76)$ ， $P<0.00001$ ；168~180天： $MD=-7.46$ ， $95\%CI(-9.32, -5.61)$ ， $P<0.00001$]，见图1。

2.3.2 CRP水平 有10项研究^[11-12,14-16,18-22]结果中报道了CRP水平，共纳入1062例患者，其中试验组566例，对照组496例，用药时间56~252天。异质性检验中偏高($I^2=57\%$ ， $P=0.0001$)，故采用随机效应模型进行合并分析。与对照组相比，试验组在降低CRP方面显著优于对照组[$MD=-5.53$ ， $95\%CI(-8.25, -2.81)$ ， $P=0.01$]。为了消除部分异质性，根据用药种类和用药时间进行亚组分析，亚组分析结果表明，用药持续时间可能是潜在的异质性来源($I^2=81.4\%$ ， $P=0.001$)，见图2和图3。

2.3.3 关节症状 有6项研究^[11,14-16,19-20]报道了晨僵时间、关节肿胀数、关节压痛数，共纳入660例

患者，其中试验组366例，对照组294例。在改善晨僵时间[$MD=-13.75$ ， $95\%CI(-23.51, -4.00)$ ， $P<0.00001$]、关节肿胀数[$MD=-0.63$ ， $95\%CI(-1.13, -0.14)$ ， $P=0.01$]、关节压痛数[$MD=-0.69$ ， $95\%CI(-1.20, -0.19)$ ， $P=0.007$]方面，尪痹制剂联合抗风湿病药或生物制剂组均优于单用抗风湿病药或生物制剂组，见图4-图6。

在改善关节压痛数方面，因异质性过高，故进行敏感性分析。吴军伟的研究^[19]可能是异质性的主要来源，该结局中所有研究均联合了西药甲氨蝶呤，而其研究除联合甲氨蝶呤外还联合了雷公藤，存在用药差异。移除该项研究后，异质性显著降低(I^2 由80%降低至0%)，且结论发生改变[由 $MD=-1.49$ ， $95\%CI(-2.55, 0.30)$ 变为 $MD=-0.69$ ， $95\%CI(-1.20, -0.19)$]，见附件图B(请扫描本文二维码获取)。

2.3.4 有效率和不良反应 有11项研究^[11-21](涉及1002例患者)比较了试验组和对照组的疗效差异。达到美国风湿病学会20%缓解(ACR20)或有效的患者被认为是有效的^[7-8]。试验组在改善病情

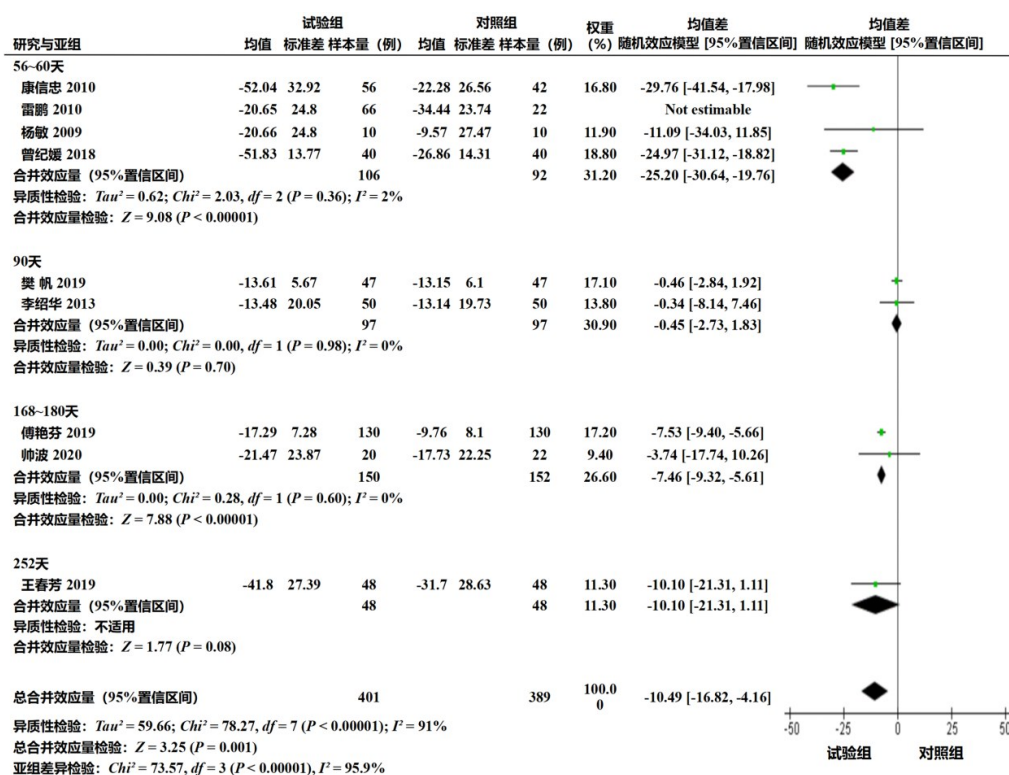


图1 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的红细胞沉降率 (ESR) Meta分析结果

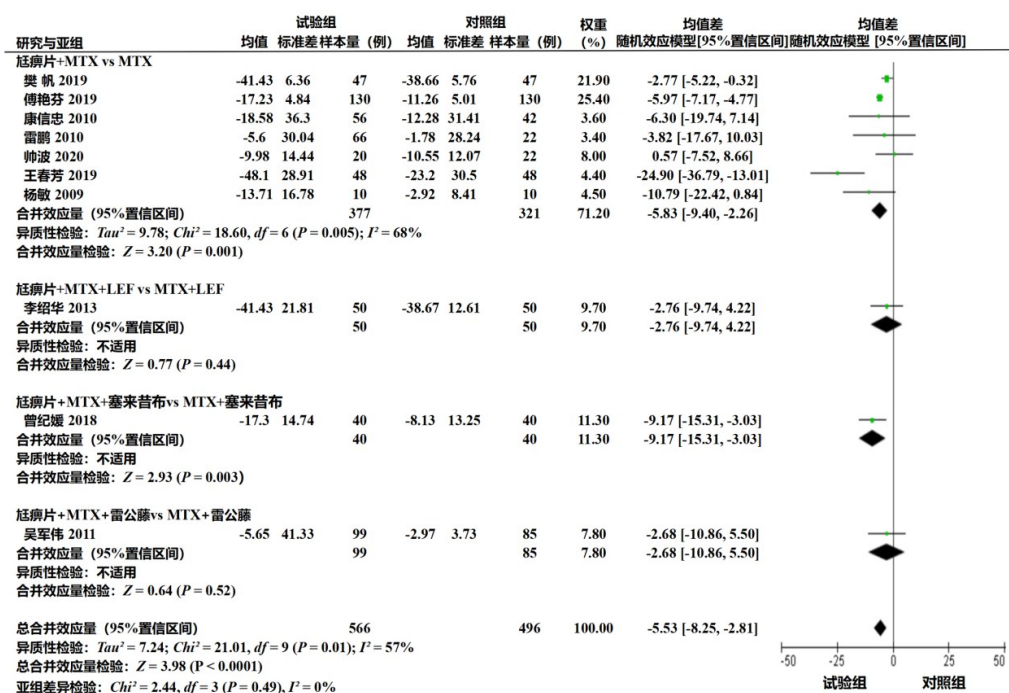


图2 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的C反应蛋白 (CRP) 不同用药种类亚组 Meta分析结果

方面更有效 [$RR=1.18$, $95\%CI(1.09, 1.28)$, $P < 0.0001$]。亚组分析结果表明, 用药持续时间是异质性的主要来源, 而祛痹片联合西药治疗的有效率也与时间相关 [56~60天: $RR=1.09$, $95\%CI(1.00, 1.19)$; 90天: $RR=1.11$, $95\%CI(0.97, 1.27)$; 168~180天: $RR=1.20$, $95\%CI(1.09, 1.33)$], 见图7。

8项研究^[13-18, 20-21]报道了用药后的不良反应, 包括胃肠道反应、肝肾功异常、白细胞减少等。因异质性偏高 ($I^2=54\%$, $P=0.03$), 采用随机效应模型合并效应量。与对照组相比, 祛痹制剂联合西药可显著降低不良反应的发生 [$RR=0.36$, $95\%CI(0.29, 0.53)$], 见图8。

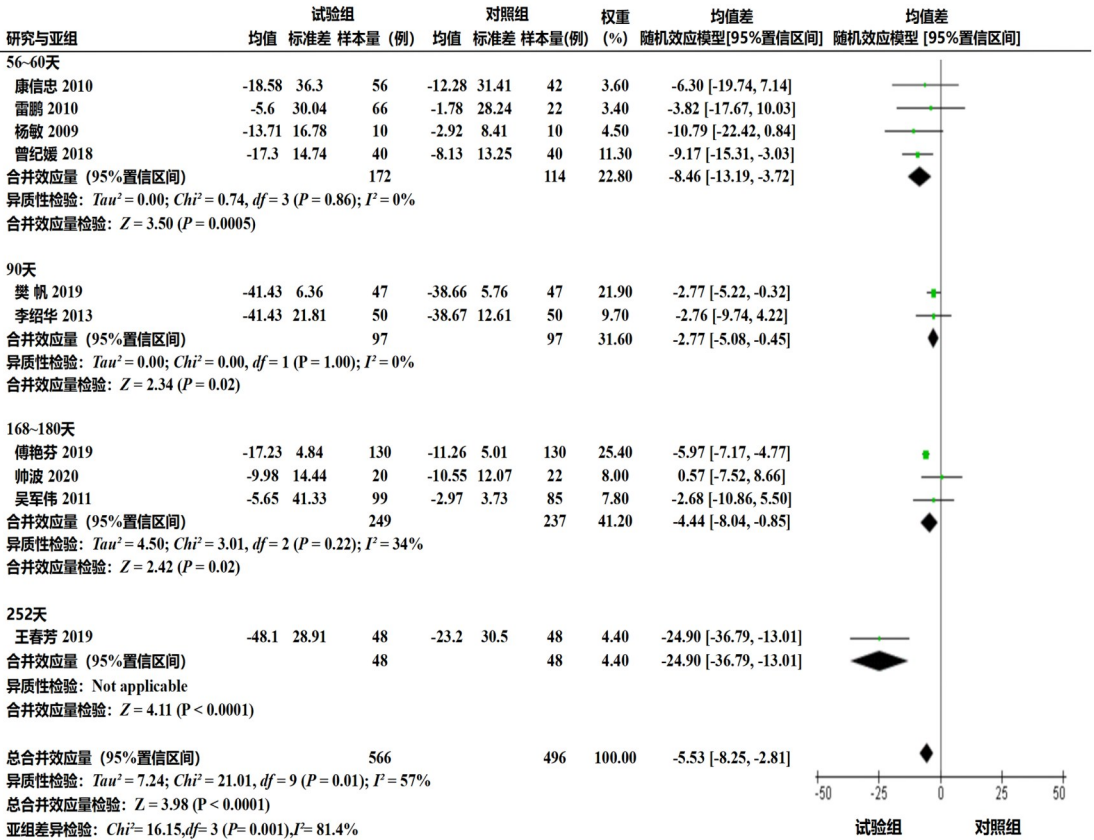


图3 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的C反应蛋白（CRP）不同用药时间亚组 Meta 分析结果

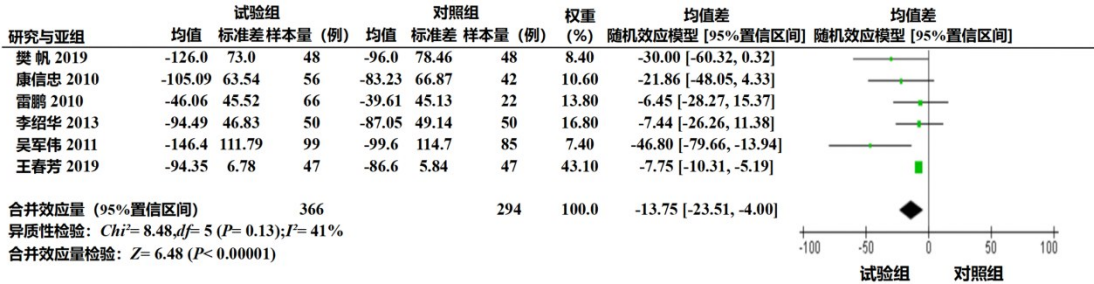


图4 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的晨僵时间 Meta 分析结果

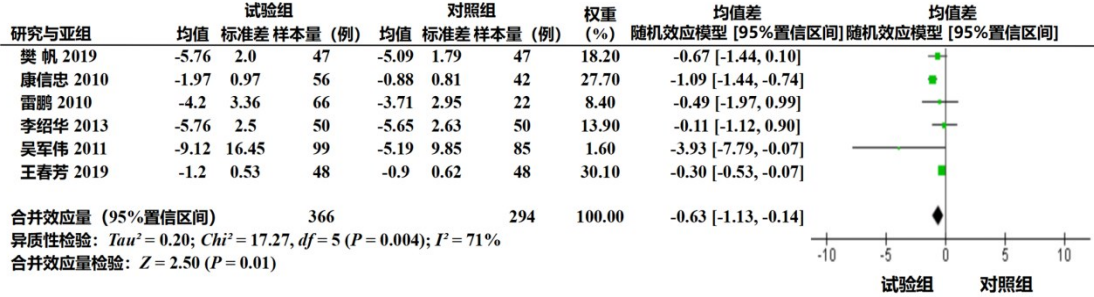


图5 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的关节肿胀数 Meta 分析结果

2.4 敏感性分析

通过一次移除一个研究来调查单个研究对总体荟萃分析估计的影响。在敏感性分析中，ESR 未观察到显著的异质性变化。就 CRP、关节肿胀数、有效率而言，王春芳的研究^[20]可能是异质

性的主要来源，与其他研究相比，该研究的用药时间最长，显著高于其他研究。当移除该研究时，异质性显著降低（有效率由 54% 降低至 30%，CRP 由 57% 降低至 25%，关节肿胀数由 71% 降低至 38%），但总的效应量未见明显改变，结果稳健

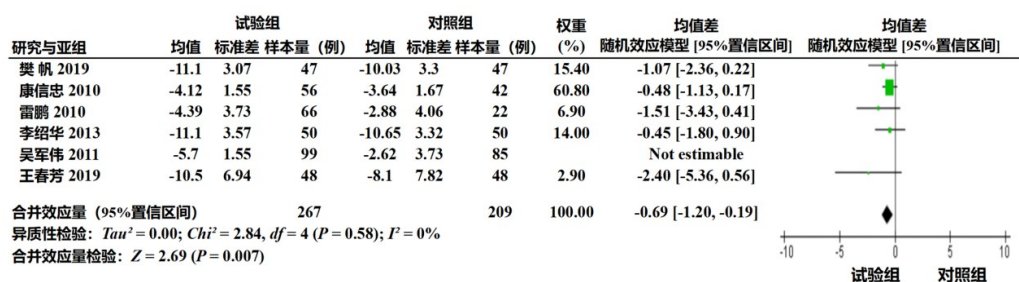


图6 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的关节压痛数Meta分析结果

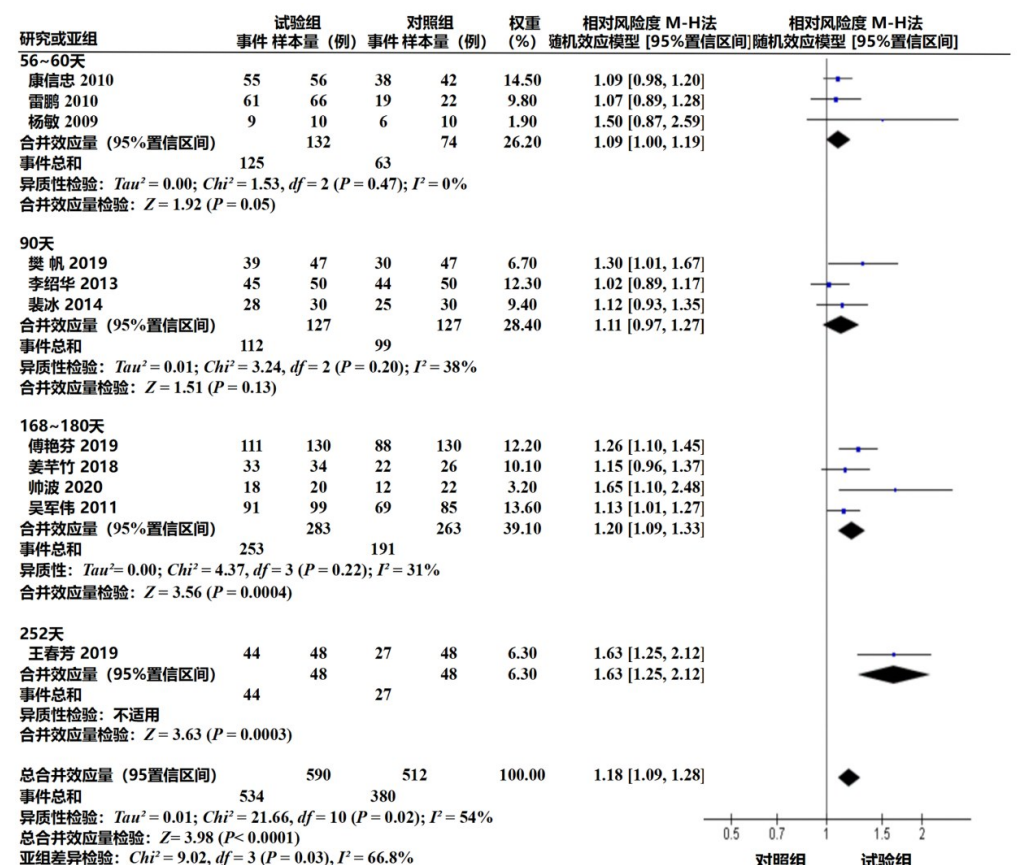


图7 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的有效率Meta分析结果

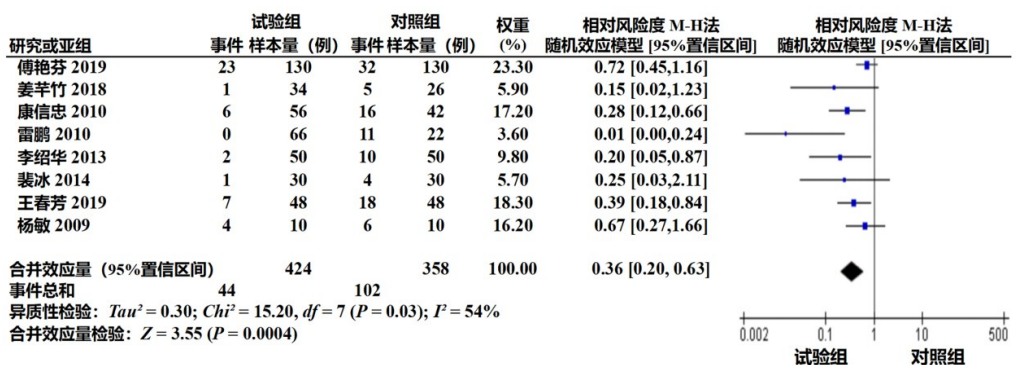


图8 祛痹制剂联合西药治疗类风湿关节炎的不良反应Meta分析结果

可靠。对于不良反应而言,雷鹏的研究^[15]可能是异质性的主要来源,与其他研究相比,该研究试验组的不良反应事件为0,与其他研究的差异

较大,移除该项研究后,异质性 I^2 由54%降低至26%,但结论未发生显著性改变,表明结果稳健可靠。

2.5 发表偏倚检测

结局指标 CRP 和有效率均纳入 10 项及以上研究, 采用 Egger's 法和漏斗图检测发表偏倚。Egger's 法检测显示, CRP ($P=0.7928$) 无显著发表偏倚, 而有效率 ($P=0.02129$) 存在显著的发表偏倚。有效率和 CRP 的漏斗图见附件图 C、图 D (请扫描本文二维码获取)。

3 讨论

关于 RA 的中医认识, 最早见于《素问·痹论篇》曰: “风湿三气杂至合而为痹”。后世医家又相继提出了骨痹、肾痹、历节、顽痹、鹤膝风、骨槌风等病名。现代中医名家焦树德总结临床经验和历代医家论述, 认为临床上遇到的关节变形、骨质受损、筋缩肉卷的痹病, 不同于一般的行痹、痛痹和着痹, 故提出“尪痹”病名^[23-24]。《中医病证诊断疗效标准》中定义: “尪痹是由风寒湿邪客于关节, 气血痹阻, 导致小关节疼痛、肿胀、晨僵为特点的疾病”, 并明确指出“本病主指类风湿关节炎”^[25]。

尪痹片是以焦树德先生创立的补肾祛寒治尪汤为主加减制成的中成药, 于 1999 年批准上市。尪痹片由熟地黄、生地黄、知母、淫羊藿、续断、狗脊、羊骨、伸筋草、红花、白芍、桂枝、独活、防风、威灵仙、皂刺、附子、骨碎补共 17 味中药组成, 具有补益肝肾、温养督脉、运化气血、强筋健骨、通络止痛之功。

本研究共纳入 12 篇 RCT 进行分析, 结果发现尪痹制剂联合西药具有较好的疗效, 可显著缩短晨僵时间, 减少关节压痛、关节肿胀数, 降低 CRP 水平, 在用药早期 (2 个月内) 可显著降低 ESR 的水平, 且具有更低的不良反应发生率。但由于纳入的研究有限, 既无法对所有结局指标进行亚组分析, 也无法根据用药种类、剂量、持续时间等方式消除 ESR 高度异质性。对有效率和 CRP 水平根据用药种类和持续时间进行亚组分析发现, 用药时间可能是各组异质性的主要来源。考虑可能与药物的起效时间相关, 而随着用药时间的延长, 尪痹片联合西药的临床获益可能更高。一些细胞实验和动物实验研究也证实了尪痹制剂具有抑制炎症反应、保护软骨的作用^[26-29]。

本研究也有一些不足之处: 首先, 根据 Cochrane 协作网的偏倚风险评价量表, 大部分纳入的 RCT 研究的方法学质量都偏低, 包括分配隐藏缺失、盲法、报告偏倚、脱失病例的阐述不详或缺失等问题。其次, 尪痹制剂联合的药物种类、剂量、用药

持续时间均不相同, 可能干扰试验对最终疗效的判定, 而且纳入分析的研究数量较少, 且无统一的疾病诊断和疗效评价标准。最后, 纳入的研究全部为中文文献, 且仅纳入了已见刊的文献, 未纳入未公开发表的文献, 可能存在一定的发表偏倚风险。

综上所述, 尪痹制剂联合西药治疗 RA 比单用西药在降低 CRP 水平和改善关节症状方面具有较好的疗效, 且不良反应发生率更低。但由于纳入的文献质量较低, 存在部分偏倚, 可能对结果有较大的影响, 故需要更多具有良好方法学质量的大型随机对照、双盲、多中心临床试验, 为尪痹制剂的临床应用提供更有利、可靠的循证证据。

参考文献

- [1] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2017, 389 (10086): 2328-2337.
- [2] 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.
- [3] ALETAHA D, SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review [J]. JAMA, 2018, 320 (13): 1360-1372.
- [4] 何春晓, 陈光耀, 徐愿, 等. 补肾祛寒治尪汤联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎系统综述 [J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(12): 1643-1647.
- [5] 刘恒平, 方心, 薛斌, 等. 尪痹制剂与非甾体抗炎药对比治疗膝骨关节炎的随机对照试验的系统评价 [J]. 河北中医, 2017, 39(2): 180-184, 189.
- [6] 李克嵩, 姜泉, 唐晓颇, 等. 尪痹片为主治疗类风湿关节炎有效性的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 165-170.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 210-213.
- [8] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1988, 31(3): 315-324.
- [9] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [10] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择 [J]. 中国循证医学杂志, 2007, 7(8): 608-613.
- [11] 樊帆. 尪痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2019, 27(1): 64-65.
- [12] 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.

- [13]姜芊竹,张鸿婷.观察“尪痹片”治疗类风湿关节炎的临床疗效[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(49):162.
- [14]康信忠,王康惠,吴启富,等.尪痹片治疗类风湿关节炎的临床研究[C]//中华中医药学会风湿病分会.中华中医药学会风湿病分会2010年学术会论文集.北京:中华中医药学会风湿病分会,2010:5.
- [15]雷鹏,吉海旺,衣蕾.尪痹片联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎66例[C]//中国中西医结合学会风湿病专业委员会.全国第八届中西医结合风湿病学术会议论文汇编.北京:中国中西医结合学会风湿病专业委员会,2010:2.
- [16]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.
- [17]裴冰.益赛普联合尪痹片治疗类风湿关节炎疗效及安全性分析[J].医学信息,2014,27(5):480.
- [18]帅波,沈霖,马陈,等.尪痹片联合甲氨蝶呤片对类风湿性关节炎患者血清DKK-1及关节滑膜侵蚀的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(6):16-20.
- [19]吴军伟,申涛.尪痹片治疗类风湿关节炎临床研究[J].辽宁中医杂志,2011,38(12):2392-2393.
- [20]王春芳,刘娟云.尪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.
- [21]杨敏,吉海旺,曹小菊,等.尪痹片治疗类风湿性关节炎(肝肾阴虚、瘀血痹阻证)临床研究[J].现代中医药,2009,29(3):21-23.
- [22]曾纪媛,陈世康.中药联合抗风湿药治疗类风湿关节炎活动期的临床疗效[J].中医临床研究,2018,10(27):82-83.
- [23]焦树德,杜甫云.尪痹的辨证论治[J].中医杂志,1992,33(3):11-13.
- [24]焦树德.再谈尪痹的辨证论治[J].中医杂志,1997,38(11):504-505.
- [25]国家中药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:47.
- [26]佟丽,陈育尧,辛增辉,等.尪痹片对大鼠佐剂性关节炎踝关节组织病理损伤的抑制作用[J].中药新药与临床药理,2010,21(6):602-605.
- [27]SHENWX, YUN Y, et al. Protective effects of Wang-Bi tablet on bone destruction in collagen-induced arthritis by regulating osteoclast-osteoblast functions [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111861. doi: 10.1016/j.jep. 2019. 111861.
- [28]WANG H, GUAN Y, WU R, et al. UPLC-Q-TOF/MS characterization of efficacy substances on osteoblasts differentiation and function in rat serum after administration of Wang-Bi tablet [J]. Biomed Chromatogr, 2019, 33(10):e4628.
- [29]WANG J, LUO J, XU Y, et al. Wang-Bi tablet, a patented Chinese medicine, maintains the balance of Th1/Th2 in mice with collagen-induced arthritis [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(3):401-406.

Effectiveness and Safety of Wangbi Preparations (尪痹制剂) Combined with Western Medicine for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis

QU Xiangke¹, SUN Jianrong¹, LUO Jing², ZHENG Huilan¹, WANG Jianming²

1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Objective To systematically assess the effectiveness and safety of *Wangbi preparations* (尪痹制剂) in treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Databases including CNKI, Wanfang, CBM, MEDLINE, Embase, Cochran Library Trials, Clinical Trials and Web of Science were searched from the inception dates to July 12th, 2020 for randomized controlled trials (RCTs) on *Wangbi preparations* (*Wangbi tablets, capsules, soluble granules, granules*) combined with Western medicine for RA. Literature was screened by two independent researchers according to the inclusion criteria; the data were extracted, and the included researchers were appraised by two independent researchers. The Cochrane risk of bias tool was used to assess the methodological quality of the included RCTs. The outcomes included erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), morning stiffness time, joint swelling, joint tenderness, effective rate and adverse events. Revman 5.3 software was used to perform meta-analyses, and R 3.6.3 meta package was used for publication bias analysis. **Results** A total of 12 RCTs with low quality were included, involving 1182 participants. Compared to western medicine alone, *Wangbi preparations* in addition to western medicine can significantly lower the level of CRP ($MD=-5.53$, $95\%CI[-8.25, -2.81]$), shorten the morning stiffness time ($MD=-13.75$, $95\%CI[-23.51, -4.00]$), reducing joint tenderness ($MD=-1.43$, $95\%CI[-2.55, -0.30]$) and joint swelling ($MD=-0.63$, $95\%CI[-1.13, -0.14]$), lowering ESR in the early medication stage ($MD=-25.20$, $95\%CI[-30.64, -19.76]$), and reducing adverse events ($RR=0.39$, $95\%CI[0.29, 0.53]$). **Conclusion** *Wangbi preparations* combined with western medicine has better effectiveness and higher safety than western medicine alone in treating RA, with significant decrease in the level of CRP and improvement of symptoms. Nevertheless, considering the limited methodological quality and strength of evidence, more large-sample, high-quality RCTs are still necessary to verify the conclusion.

Keywords rheumatoid arthritis; *Wangbi preparations* (尪痹制剂); systematic review; meta-analysis

(收稿日期: 2020-09-22; 修回日期: 2021-03-08)

[编辑: 柴倩云]