

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2024. 22. 007

尅痹片不同用药方式治疗膝骨关节炎 临床疗效的真实世界研究

张跨越^{1,2,3}, 李超⁴, 吴卓耘¹, 董亚炜¹, 郑泽陆¹, 刘毓之¹,
周峻¹, 林嘉铭¹, 陈月峰¹, 宓保宏^{1,2,3}, 陈卫衡^{1,2,3}✉

1. 北京中医药大学第三附属医院, 北京市朝阳区安外小关街 51 号, 100029; 2. 北京中医药大学中医骨伤治疗与运动康复智能化教育部工程研究中心; 3. 北京中医药大学骨伤科研究所; 4. 国家奥林匹克体育中心

[摘要] **目的** 研究真实世界中尅痹片不同用药方式对膝骨关节炎的临床疗效差异, 为尅痹片的临床合理用药提供依据。**方法** 采用前瞻性病例注册登记研究方法, 观察 2019 年 1 月 26 日至 2021 年 12 月 17 日在全国 30 家医院注册登记的 KOA 患者共 2999 例, 根据观察周期内尅痹片的使用情况, 将患者分为单用组 1507 例和联用组 1492 例, 联用组分为尅痹片+中药、尅痹片+西药、尅痹片+中药+西药 3 个亚组。比较单用组和联用组患者基线资料, 包括年龄、性别、体质量、用药时间、临床分期、凯格伦-劳伦斯膝骨关节炎影像分级 (K-L 分级) 等情况; 疗效指标包括视觉模拟量表 (VAS) 评分、西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数 (WOMAC) 总分、欧洲五维健康指数量表 (EQ-5D) 效应值, 分别于治疗前及治疗 4、8、12 周后评价 1 次, 并于治疗 4、8、12 周后计算治疗前后差值, 并将所有患者以上各项指标的基线与治疗 12 周后差值作为因变量, 以性别、年龄、体重指数 (BMI)、病程、K-L 分级、临床分期等作为自变量, 采用多重线性回归探讨疗效的影响因素。同时统计主要症状 (包括晨僵、关节肿胀、腰膝酸软、畏风、畏寒) 发生情况, 并分别于治疗 4、8、12 周后统计各时间点症状消失情况。**结果** 基线时单用组与联用组的性别、年龄分布差异无统计学意义 ($P>0.05$); 单用组中发作期与康复期患者占比高于联用组, 而缓解期的占比低于联用组 ($P<0.05$); 单用组 VAS 评分高于联用组, EQ-5D 效应值低于联用组 ($P<0.01$), WOMAC 总分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前及上一时间点比较, 两组患者治疗后各时间点 VAS 评分、WOMAC 总分均明显下降, EQ-5D 效应值均明显上升 ($P<0.05$); 治疗 12 周后单用组 VAS 评分治疗前后差值高于联用组, 治疗 4、8、12 周后联用组 WOMAC 总分、EQ-5D 效应值治疗前后差值均高于单用组 ($P<0.05$)。多重线性回归分析结果显示, 治疗前 VAS 评分对疼痛改善的影响最大 ($P<0.01$), 尅痹片+西药、尅痹片+中药对疼痛的改善作用优于单用尅痹片 ($P<0.05$), 尅痹片疗程 >28 天的疗效更好 ($P<0.01$); 尅痹片+西药对膝关节整体功能的改善作用优于单用尅痹片 ($P<0.01$), 尅痹片疗程 >28 天的疗效更好 ($P<0.05$); 发作期和缓解期患者生活质量的提升较康复期更明显 ($P<0.01$), 尅痹片+西药、尅痹片+中药对生活质量的提升作用优于单用尅痹片 ($P<0.05$)。治疗前单用组中晨僵、腰膝酸软、畏风、畏寒患者的占比均高于联用组 ($P<0.01$), 两组患者在治疗 4、8、12 周后主要症状占比均低于本组治疗前 ($P<0.05$), 治疗 4 周后联用组各主要症状消失率均优于单用组, 治疗 12 周后单用组畏风消失率高于联用组, 关节肿胀、腰膝酸软消失率低于联用组 ($P<0.05$)。**结论** 单独使用尅痹片及联合其他药物对 KOA 全病程均有效, 用于发作期和缓解期在提高关节功能和生活质量方面的获益大于康复期; 联合用药起效更快, 但在 8 周后疗效与单用逐渐趋近一致, 联合西药疗效最好, 联合其他中药次之。

[关键词] 膝骨关节炎; 尅痹片; 病例注册登记研究; 真实世界研究; 临床疗效

基金项目: 首都卫生发展科研专项 (首发 2022-1-7032)

✉ 通讯作者: drchenweiheng@bucm.edu.cn

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 全球患病人数超过 3.65 亿, 且呈现逐年增长趋势, 造成了巨大的社会和经济负担^[1]。本病尚无特效药物, 多个国际指南^[2-4]推荐口服非甾体类抗炎药进行治疗, 但长期服用可能会加重中老年人常见合并疾病如冠心病、高血压病等, 且很难避免上消化道出血、消化不良、肝功能损害等不良反应的发生, 需定期监测。KOA 可归属于中医学“痹证”范畴, 近年来研究发现, 中医药治疗 KOA 疗效确切, 在改善关节功能、提升生活质量方面具有突出优势, 同时具有毒副作用小等特点^[5]。尪痹片由焦树德教授治疗尪痹的经验方整理总结而成, 最初被用于类风湿性关节炎的治疗, 具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络的功效^[6]。《膝骨关节炎中医诊疗指南 (2020 年版)》^[7]推荐尪痹片可用于 KOA 发作期和缓解期的治疗, 但其在真实世界中的临床疗效以及不同用药方式的疗效差异尚不明确。为此, 本团队牵头开展了尪痹片治疗 KOA 病例注册登记研究, 对不同用药方式、不同分期的应用情况及真实世界中的临床疗效进行了分析, 为其临床应用提供依据。本研究通过中国中医科学院望京医院伦理委员会 (批件号 WJEC-KT-2018-039-P) 及北京中医药大学第三附属医院科研伦理委员会 (批件号 BZYSY-2021KYKTPJ-27) 审批。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华医学会骨科学分会《骨关节炎诊疗指南 (2018 年版)》^[8]中的 KOA 诊断标准: 1) 近 1 个月内反复的膝关节疼痛; 2) X 线片 (站立位或负重位) 示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和 (或) 囊性变、关节缘骨赘形成; 3) 年龄 ≥ 50 岁; 4) 晨僵时间 ≤ 30 min; 5) 活动时有关节摩擦音 (感)。符合上述 5 条中任意 2 条即可诊断。

临床分期标准参照《膝骨关节炎中医诊疗指南 (2020 年版)》^[7], 根据患者视觉模拟量表 (VAS) 评分分为发作期 (VAS 评分 > 7 分)、缓解期 (VAS 评分 4~7 分)、康复期 (VAS 评分 < 4 分)。影像评级标准参考凯格伦-劳伦斯膝骨关节炎影像分级 (K-L) 方法^[9], 该分级基于膝关节 X 线的表现, 从轻到重分为 5 级, 其中 0 级表示正常的膝关节, IV 级表示最严重的膝骨关节炎。

1.2 纳入标准

1) 符合上述 KOA 诊断及分期、影像评级标

准; 2) 使用尪痹片治疗; 3) 至少参与了治疗后第 4、8、12 周中的任意 1 次疗效评价; 4) 知情同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 非原发性关节炎如创伤性关节炎、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、代谢性骨病等; 2) 治疗前人口学资料和 (或) 主要疗效指标 [VAS 评分、西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数评分 (WOMAC)]、次要疗效指标 [欧洲五维健康指数量表 (EQ-5D) 评分、主要症状] 信息缺失; 3) 对本次试验药物所含成分有过敏史或疑似过敏反应; 4) 合并严重心脑血管疾病, 肝、肾等恶性肿瘤, 造血系统及精神疾病。

1.4 脱落标准

1) 试验期间发生严重不良反应、病情加重或新发较严重疾病, 不宜继续试验; 2) 观察期间主动要求撤回知情同意书, 拒绝继续参与。

1.5 剔除标准

1) 尪痹片药品规格、处方量记录不完整; 2) 同名且经核查属资料重复录入; 3) 纳入分析的医疗信息中存在影响信息判断的错别字或不规范表达。

1.6 一般资料

本研究采用病例注册登记方法, 纳入从 2019 年 1 月 26 日至 2021 年 12 月 17 日, 在北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院望京医院、北京协和医院、西安市红会医院、中国医科大学附属第一医院等全国 30 家医院注册登记接受尪痹片治疗的 KOA 患者, 共 2999 例。根据用药情况分为单用组 1507 例, 联用组 1492 例。单用组患者为观察周期内全程仅使用尪痹片治疗, 或虽有合并用药, 但药物与 KOA 病情无关, 如降压药、镇静催眠药等。联用组患者为观察期间除尪痹片外, 同时使用其他药物治疗 KOA, 如非甾体类抗炎药、透明质酸类等, 根据患者整个观察周期内实际联用药物的种类, 又将联用组分为尪痹片+中药、尪痹片+西药、尪痹片+中药+西药 3 个亚组。

表 1 示, 单用组与联用组患者的性别、年龄、WOMAC 总分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与单用组比较, 联用组患者平均体重指数 (BMI) 更高, 尪痹片用药时间更短 ($P < 0.01$); 两组患者 K-L 分级均以 II 级为主, 整体分布差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 进一步采用卡方分割检验提示单用组中 K-L I 级、III 级占比低于联用组, II 级占比高于联用组 ($P < 0.01$), 两组 IV 级的占比差异

表 1 两组膝骨关节炎患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of patients with knee osteoarthritis between the two groups

项目	合计 (2999 例)	单用组 (1507 例)	联用组 (1492 例)	统计量	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	56.89±8.90	57.03±8.53	56.75±9.26	-0.169	0.866
BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	23.80±2.88	23.23±2.54	24.37±3.08	-11.264	<0.001
VAS 评分/分, $\bar{x}\pm s$	5.76±1.67	5.93±1.78	5.58±1.54	-7.326	<0.001
WOMAC 总分/分, $\bar{x}\pm s$	28.81±13.00	28.57±13.45	29.06±12.52	0.816	0.415
EQ-5D 效应值/ $\bar{x}\pm s$	0.86±0.07	0.85±0.07	0.87±0.08	4.852	<0.001
尪痹片用药时间/天, $\bar{x}\pm s$	41.16±23.05	47.65±27.08	34.61±15.56	-14.963	<0.001
性别/例 (%)				0.580	0.446
男	936 (31.21)	480 (31.85)	456 (30.56)		
女	2063 (68.79)	1027 (68.15)	1036 (69.44)		
临床分期/例 (%)				46.176	<0.001
发作期	512 (17.07)	318 (21.10)	194 (13.00)		
缓解期	2181 (72.73)	1015 (67.35)	1166 (78.15)		
康复期	306 (10.20)	174 (11.55)	132 (8.85)		
K-L 分级/例 (%)				40.379	<0.001
I 级	316 (10.54)	113 (7.50)	203 (13.61)		
II 级	2477 (82.59)	1308 (86.79)	1169 (78.35)		
III 级	204 (6.80)	86 (5.71)	118 (7.91)		
IV 级	2 (0.07)	0	2 (0.13)		
症状/例次 (%)					
晨僵	2279 (75.99)	1324 (87.86)	955 (64.01)	233.727	<0.001
关节肿胀	1963 (65.46)	1008 (66.89)	955 (64.01)	2.750	0.097
腰膝酸软	2171 (72.39)	1316 (87.33)	855 (57.31)	338.061	<0.001
畏风	1809 (60.32)	1039 (68.94)	770 (51.61)	95.111	<0.001
畏寒	1958 (65.29)	1053 (69.87)	905 (60.66)	28.388	<0.001

注: BMI, 体重指数; VAS, 视觉模拟量表; WOMAC, 西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数评分; EQ-5D, 欧洲五维健康指数量表; K-L 分级, 凯格伦-劳伦斯膝骨关节炎影像分级。

无统计学意义 ($P>0.05$); 单用组患者晨僵、腰膝酸软、畏风、畏寒占比均高于联用组 ($P<0.05$), 而关节肿胀占比两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2 方法

2.1 研究设计

本研究采用前瞻性、观察性、多中心、大样本病例注册登记研究设计, 根据尪痹片临床使用地区和医院等级分布, 运用多阶段抽样的方法。完整、详细记录观察期间 (12 周) 所有纳入患者的用药信息 (药物名称、规格、处方量), 在登记后第 4、8、12 周进行疗效评价。为减少不同机构间病例质量差异, 在研究开始前对各分中心的研究员进行统一培训, 在研究开展过程中指派专门的研究员前往各分中心协助注册登记, 并定期进行质控。

2.2 治疗方法

当临床医师判断患者符合尪痹片适应证且患者

自愿接受口服尪痹片治疗的将被登记注册, 尪痹片 [辽宁上药好护士药业 (集团) 有限责任公司, 国药准字 Z20044066] 药物组成 (参考 2020 年 12 月 30 日修订版说明书): 生地黄、熟地黄、续断、附片 (黑顺片)、独活、骨碎补、桂枝、淫羊藿、防风、威灵仙、皂角刺、羊骨、白芍、狗脊 (制)、知母、伸筋草、红花。口服, 每片 0.5 g。医师将根据药品说明书并参考个人临床经验决定尪痹片用法及用量 (说明书为每次 4 片、每日 3 次), 并根据患者的具体病情和既往病史开具其他药物处方。在 12 周观察期内, 患者每次就诊时医师都将根据患者反馈及时调整用药方案, 所有药物处方及使用情况均被完整、详细记录。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 主要疗效指标 1) VAS 评分^[10]: 采用国际公认的 10 分制量表, 用于定量评估疼痛的严重程度, 得分范围从 0 分 (无疼痛) ~10 分 (难以忍受的疼痛); 2) WOMAC 总分^[11]: 包括疼痛 (5

项)、僵硬程度(2项)和身体功能(17项)三个维度,每个项目得分从0分(没有该症状)至4分(最严重),最高共计96分,得分越高代表病情越严重。分别于治疗前及治疗4、8、12周后评价1次,并于治疗4、8、12周后计算治疗前后差值,并进行多重线性回归,评价不同因素对VAS评分及WOMAC总分的影响。

2.3.2 次要疗效指标 1) EQ-5D效应值:基于中国人群的量表效用值积分体系^[12],将调查对象的健康状态转换成健康效用值,分值介于0.1702~1之间,分数越高代表生活质量越好。分别于治疗前及治疗后4、8、12周后评价1次,于治疗4、8、12周后计算治疗前后差值,并进行多重线性回归,评价不同因素对EQ-5D效应值的影响。2) 主要症状分布情况:分别于治疗前及治疗4、8、12周后统计晨僵、关节肿胀、腰膝酸软、畏风、畏寒发生情况,并分别于治疗4、8、12周后统计各时间点症状消失情况,症状消失率=(基线时例数-本时间点例数)/基线时例数。

2.4 统计学方法

凡在规定时间内±3天内未完成疗效评价则计为缺失,不纳入该时间点统计分析。采用SPSS 24.0进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。描述性分析的计数资料采用例数(构成比)表示,组间比较采用皮尔逊卡方检验;描述性分析的等级资料采用例数(构成比)表示,组间比较采用曼-惠特尼 U 检验。符合正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布计量资料采用秩和检验。对VAS评分、WOMAC总分、EQ-5D效应值采用多因素线性回归分析,将所有患者各项指标的基线与治疗12周后差值作为因变量,以性别、年龄、BMI、KOA病程、K-L分级(排除占比极低的IV级)、临床分期或治疗前VAS评分、有无既往病史、治疗方式、尪痹片使用时长作为自变量,采用输入法构建回归方程,评估不同因素对于疗效的影响,并在校正各组基线水平的情况下,比较不同治疗方案的疗效差异。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后不同时间VAS评分比较

表2示,两组患者治疗后各时间点VAS评分均较本组治疗前及上一时间点明显下降($P<0.05$)。两组不同时间VAS评分治疗前后差值比较,联用

组治疗4周后高于单用组($P<0.05$);治疗8周后两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗12周后单用组高于联用组($P<0.05$)。

表2 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时间点VAS评分及治疗前后差值比较

Table 2 Comparison of VAS scores and the changes at different timepoints before and after treatment in the two groups of patients with knee osteoarthritis (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	VAS评分	治疗前后差值
单用组	治疗前	1507	5.93±1.78	—
	治疗4周	1502	4.32±1.83 ^{a)}	1.61±1.45 ^{d)}
	治疗8周	1383	3.18±1.44 ^{a) b)}	2.76±1.67
	治疗12周	1355	2.22±1.26 ^{a) b) c)}	3.73±1.90 ^{d)}
联用组	治疗前	1492	5.58±1.54	—
	治疗4周	1457	3.51±1.62 ^{a)}	2.08±1.73
	治疗8周	1435	2.67±1.54 ^{a) b)}	2.91±1.85
	治疗12周	1433	1.94±1.60 ^{a) b) c)}	3.64±2.04

注:VAS,视觉模拟量表。
a)与本组治疗前比较, $P<0.05$;b)与本组治疗4周后比较, $P<0.05$;c)与本组治疗8周后比较, $P<0.05$;d)与联用组同时时间治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

3.2 两组患者治疗前后不同时间WOMAC总分比较

表3示,两组患者治疗后各时间点WOMAC总分与治疗前及上一时间点比较均明显下降($P<0.05$)。治疗4、8、12周后联用组WOMAC总分治疗前后差值均高于单用组($P<0.05$)。

表3 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时间点WOMAC总分及治疗前后差值比较

Table 3 Comparison of WOMAC total scores and the changes at different timepoints before and after treatment in the two groups of patients with knee osteoarthritis (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	WOMAC总分	治疗前后差值
单用组	治疗前	1507	28.57±13.45	—
	治疗4周	1496	21.38±12.38 ^{a)}	7.28±8.92 ^{d)}
	治疗8周	1379	15.70±10.87 ^{a) b)}	12.50±9.65 ^{d)}
	治疗12周	1351	10.01±8.27 ^{a) b) c)}	18.06±11.65 ^{d)}
联用组	治疗前	1492	29.06±12.52	—
	治疗4周	1453	17.42±11.93 ^{a)}	11.73±11.50
	治疗8周	1435	12.48±9.89 ^{a) b)}	16.66±12.12
	治疗12周	1432	8.08±8.43 ^{a) b) c)}	21.04±14.43

注:WOMAC,西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数评分。
a)与本组治疗前比较, $P<0.05$;b)与本组治疗4周后比较, $P<0.05$;c)与本组治疗8周后比较, $P<0.05$;d)与联用组同时时间治疗前后差值比较, $P<0.05$ 。

3.3 两组患者治疗前后不同时间EQ-5D效应值比较

表4示,两组患者EQ-5D效应值在各时间点均

较治疗前和上一时间点明显上升 ($P<0.05$)。治疗 4、8、12 周后联用组 EQ-5D 效应值治疗前后差值均高于单用组 ($P<0.05$)。

表 4 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时间点 EQ-5D 效应值及治疗前后差值比较
Table 4 Comparison of EQ-5D values and the changes at different timepoints before and after treatment in the two groups of patients with knee osteoarthritis ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	EQ-5D 效应值	治疗前后差值
单用组	治疗前	1507	0.8528±0.0694	—
	治疗 4 周	1502	0.8796±0.0767 ^{a)}	0.0270±0.0645 ^{d)}
	治疗 8 周	1383	0.9208±0.0682 ^{a) b)}	0.0680±0.0737 ^{d)}
	治疗 12 周	1355	0.9654±0.0509 ^{a) b) c)}	0.1122±0.0762 ^{d)}
联用组	治疗前	1492	0.8663±0.0789	—
	治疗 4 周	1457	0.9275±0.0702 ^{a)}	0.0608±0.0801
	治疗 8 周	1435	0.9561±0.0605 ^{a) b)}	0.0896±0.0864
	治疗 12 周	1433	0.9719±0.0520 ^{a) b) c)}	0.1053±0.0873

注：EQ-5D，欧洲五维健康指数量表。
a) 与本组治疗前比较， $P<0.05$ ；b) 与本组治疗 4 周后比较， $P<0.05$ ；c) 与本组治疗 8 周后比较， $P<0.05$ ；d) 与联用组同时时间治疗前后差值比较， $P<0.05$ 。

3.4 两组患者治疗前后不同时间点各主要症状分布情况

表 5 示，两组患者在治疗 4、8、12 周后主要症状占比均低于本组治疗前 ($P<0.05$)。

表 5 两组膝骨关节炎患者治疗前后不同时间点主要症状分布情况比较
Table 5 Comparison of the distribution of main symptoms of knee osteoarthritis patients in the two groups at different time points before and after treatment [例次 (%)]

组别	时间	例数	晨僵	关节肿胀	腰膝酸软	畏风	畏寒
单用组	治疗前	1507	1324 (87.86)	1008 (66.89)	1316 (87.33)	1039 (68.94)	1053 (69.87)
	治疗 4 周	1502	1179 (78.50)	690 (45.94)	1090 (72.57)	932 (62.05)	886 (58.99)
	治疗 8 周	1383	1009 (72.96)	550 (39.77)	891 (64.43)	623 (45.05)	691 (49.96)
	治疗 12 周	1355	857 (63.25)	437 (32.25)	584 (43.10)	382 (28.19)	602 (44.43)
联用组	治疗前	1492	955 (64.01)	955 (64.01)	855 (57.31)	770 (51.61)	905 (60.66)
	治疗 4 周	1457	819 (56.21)	465 (31.91)	503 (34.52)	505 (34.66)	650 (44.61)
	治疗 8 周	1435	726 (50.59)	324 (22.58)	404 (28.15)	459 (31.99)	579 (40.35)
	治疗 12 周	1433	606 (42.29)	189 (13.19)	304 (21.21)	393 (27.42)	532 (37.12)

表 6 两组膝骨关节炎患者治疗后不同时间点主要症状消失情况比较
Table 6 Comparison of the disappearance of main symptoms of knee osteoarthritis patients in the two groups at different time points before and after treatment [例次 (%)]

组别	时间	例数	晨僵	关节肿胀	腰膝酸软	畏风	畏寒
单用组	治疗 4 周	1502	145 (10.95)	318 (31.55)	226 (17.17)	107 (10.30)	167 (15.86)
	治疗 8 周	1383	315 (23.79)	458 (45.44)	425 (32.29)	416 (40.04)	362 (34.38)
	治疗 12 周	1355	467 (35.27)	571 (56.65)	732 (55.62)	657 (63.23)	451 (42.83)
联用组	治疗 4 周	1457	136 (14.24)	490 (51.31)	352 (41.17)	265 (34.42)	255 (28.18)
	治疗 8 周	1435	229 (23.98)	631 (66.07)	451 (52.75)	311 (40.39)	326 (36.02)
	治疗 12 周	1433	349 (36.54)	766 (80.21)	551 (64.44)	377 (48.96)	373 (41.22)

3.5 两组患者治疗后不同时间点主要症状消失情况比较

表 6 示，治疗 4 周后联用组各主要症状消失率均优于单用组 ($P<0.05$)。治疗 8 周后单用组关节肿胀、腰膝酸软消失率低于联用组 ($P<0.05$)，晨僵、畏风、畏寒消失率与联用组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗 12 周后单用组畏风消失率高于联用组，关节肿胀、腰膝酸软消失率低于联用组 ($P<0.05$)，晨僵、畏寒消失率与联用组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 VAS 评分多重线性回归结果

表 7 示，治疗前后 VAS 评分下降差值受治疗方式、𧄾痹片使用疗程、BMI、治疗前 VAS 评分、K-L 分级、KOA 病程长短的影响。在所有因素中，治疗前 VAS 评分对疼痛改善的影响最大 ($\beta = 0.621$, $P<0.01$)。𧄾痹片+西药、𧄾痹片+中药对疼痛的改善作用优于单用𧄾痹片 ($P<0.05$)，但𧄾痹片+中药+西药对疼痛的改善作用并不优于单用𧄾痹片 ($P>0.05$)。𧄾痹片疗程 >28 天的疗效更好 ($P<0.01$)。患者 BMI 越大，疼痛的改善越明显 ($P<0.01$)。K-L 分级Ⅱ级、Ⅲ级的患者疗效优于Ⅰ级患者 ($P<0.05$)。KOA 病程越短，疼痛的缓解作用越好 ($P<0.05$)。无任何既往病史的患者 VAS 评分

表 7 所有使用尪痹片的膝关节炎患者治疗前后 VAS 评分下降差值的多重线性回归分析结果

Table 7 Multiple linear regression of the difference in VAS score before and after treatment for all patients with knee osteoarthritis using Wangbi Tablets

模型	未标准化系数		标准化系数 β	t 值	P 值	95% 置信区间	
	B	SE				下限	上限
常量	-3.163	0.284	—	-11.153	<0.001	-3.719	-2.607
治疗方式							
尪痹片+西药	0.519	0.060	0.137	8.695	<0.001	0.402	0.636
尪痹片+中药	0.357	0.114	0.047	3.139	0.002	0.134	0.581
尪痹片+中药+西药	-0.008	0.080	-0.001	-0.095	0.924	-0.164	0.148
尪痹片疗程>28 天	0.596	0.097	0.090	6.143	<0.001	0.406	0.787
性别	0.034	0.055	0.009	0.622	0.534	-0.073	0.142
年龄	-0.001	0.003	-0.004	-0.250	0.802	-0.007	0.005
BMI	0.061	0.009	0.099	6.639	<0.001	0.043	0.079
治疗前 VAS 评分	0.644	0.016	0.621	40.265	<0.001	0.613	0.675
K-L 分级							
Ⅱ 级	0.199	0.086	0.043	2.324	0.020	0.031	0.368
Ⅲ 级	0.315	0.136	0.045	2.314	0.021	0.048	0.581
KOA 病程	-0.027	0.012	-0.035	-2.311	0.021	-0.050	-0.004
有既往病史	-0.286	0.079	-0.054	-3.611	<0.001	-0.442	-0.131

注：BMI，身体质量指数；VAS，视觉模拟量表；K-L 分级，凯格伦-劳伦斯膝关节炎影像分级；KOA，膝关节炎。

下降更多($P<0.01$)。

3.7 WOMAC 总分多重线性回归分析结果

表 8 示，治疗前后 WOMAC 总分下降差值受治

疗方式、临床分期、K-L 分级、尪痹片使用疗程、性别、年龄、BMI、KOA 病程长短、是否有既往病史的影响。尪痹片+西药对膝关节整体功能的改善

表 8 所有使用尪痹片的膝关节炎患者治疗前后 WOMAC 总分下降差值的多重线性回归分析结果

Table 8 Multiple linear regression of the difference in WOMAC total score before and after treatment in all patients with knee osteoarthritis using Wangbi Tablets

模型	未标准化系数		标准化系数 β	t 值	P 值	95% 置信区间	
	B	SE				下限	上限
常量	-15.223	2.257	—	-6.746	<0.001	-19.648	-10.798
治疗方式							
尪痹片+西药	3.554	0.486	0.131	7.313	<0.001	2.601	4.507
尪痹片+中药	-0.677	0.919	-0.012	-0.737	0.461	-2.479	1.125
尪痹片+中药+西药	1.098	0.645	0.030	1.703	0.089	-0.166	2.363
临床分期							
发作期	11.248	0.828	0.341	13.581	<0.001	9.624	12.872
缓解期	9.706	0.703	0.347	13.812	<0.001	8.328	11.084
K-L 分级							
Ⅱ 级	4.688	0.687	0.141	6.825	<0.001	3.341	6.034
Ⅲ 级	18.682	1.076	0.375	17.364	<0.001	16.572	20.792
尪痹片疗程>28 天	1.598	0.792	0.033	2.018	0.044	0.045	3.150
性别	1.148	0.445	0.042	2.579	0.010	0.275	2.021
年龄	0.124	0.024	0.088	5.232	<0.001	0.078	0.171
BMI	0.477	0.075	0.108	6.331	<0.001	0.330	0.625
KOA 病程	-0.614	0.095	-0.110	-6.478	<0.001	-0.800	-0.428
有既往病史	-3.918	0.654	-0.104	-5.990	<0.001	-5.201	-2.636

注：WOMAC，西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数评分；K-L 分级，凯格伦-劳伦斯膝关节炎影像分级；BMI，体重指数；KOA，膝关节炎。

作用优于单用尪痹片 ($P<0.01$), 但尪痹片+中药、尪痹片+中药+西药对膝关节功能的改善作用并不优于单用尪痹片 ($P>0.05$)。尪痹片疗程 >28 天的疗效更好 ($P<0.05$)。与康复期比较, 发作期和缓解期的关节功能提升更明显 ($P<0.01$)。患者 BMI 越大, 膝关节整体功能的改善越明显 ($P<0.01$)。K-L 分级 II 级、III 级的患者疗效优于 I 级患者 ($P<0.01$)。KOA 病程短、无既往病史的患者疗效更好 ($P<0.01$)。

3.8 EQ-5D 效应值多重线性回归分析结果

表 9 示, 治疗前后 EQ-5D 差值受治疗方式、临床分期、K-L 分级、尪痹片使用疗程、年龄、BMI、既往病史的影响, 与性别、病程无关。以康复期为参考, 发作期和缓解期患者生活质量的提升更明显 ($P<0.01$)。尪痹片+西药、尪痹片+中药对生活质量的提升作用优于单用尪痹片 ($P<0.05$), 但尪痹片+中药+西药与单用尪痹片差异无统计学意义 ($P>0.05$)。K-L 分级 I 级和 II 级的患者治疗后生活质量的提升差异无统计学意义 ($P>0.05$), III 级的疗效优于 I 级、II 级 ($P<0.01$)。尪痹片疗程 >28 天的疗效更好 ($P<0.01$)。

4 讨论

本研究是一项尪痹片治疗 KOA 的多中心、大样本、前瞻性病例注册登记研究, 纳入的患者总体人群特征与中国 KOA 流行病学调查结果^[13]基本一致, 能够在一定程度上代表我国的患者群体。本研究中单用组的患者超过 50%, 且联用组的总体病情并不重于单用组, 提示中成药在临床实际中不仅是 KOA 治疗中的辅助手段, 相当一部分患者单独使用中药即可取得满意疗效, 这也体现了中医药在 KOA 诊疗中的重要地位。K-L 分级是国际公认的 KOA 影像学评级方法, III 级即达到手术的影像学指征^[14], 本研究中单用组和联用组均以 K-L 分级 II 级患者为主体, 此阶段关节退变尚不严重, 是中医药治疗的优势时期。此外, 本研究中 204 例 K-L 分级 III 级患者同样获得了满意的疗效, 提示尪痹片的适用范围不局限于早期骨关节炎, 对于已达手术指征但不愿意或不适合进行手术的患者仍是一种不错的保守治疗选择, 能够提高关节功能、生活质量, 间接延缓关节置换时间。尪痹片对 KOA 的确切疗效已逐渐被学界认可, 与西药联用具有减毒增效的独特优势^[15]。

表 9 所有使用尪痹片的膝骨关节炎患者 EQ-5D 效应值上升差值的多重线性回归分析结果

Table 9 Multiple linear regression of the difference in EQ-5D increase in all patients with knee osteoarthritis using Wangbi Tablets

模型	未标准化系数		标准化系数	t 值	P 值	95% 置信区间	
	B	SE	β			下限	上限
常量	-0.123	0.016	—	-7.818	<0.001	-0.154	-0.092
治疗方式							
尪痹片+西药	0.027	0.003	0.155	7.941	<0.001	0.020	0.034
尪痹片+中药	0.021	0.006	0.059	3.208	0.001	0.008	0.033
尪痹片+中药+西药	0.004	0.005	0.015	0.806	0.420	-0.005	0.013
临床分期							
发作期	0.061	0.006	0.289	10.520	<0.001	0.050	0.073
缓解期	0.037	0.005	0.207	7.546	<0.001	0.028	0.047
K-L 分级							
II 级	0.004	0.005	0.020	0.873	0.383	-0.005	0.014
III 级	0.042	0.008	0.133	5.628	<0.001	0.028	0.057
尪痹片疗程 >28 天	0.027	0.006	0.088	4.847	<0.001	0.016	0.038
性别	0.005	0.003	0.029	1.662	0.097	-0.001	0.011
年龄	0.001	0	0.078	4.269	<0.001	0	0.001
BMI	0.003	0.001	0.122	6.561	<0.001	0.002	0.004
KOA 病程	-0.001	0.001	-0.031	-1.677	0.094	-0.002	0
有既往病史	-0.009	0.005	-0.039	-2.057	0.040	-0.018	0

注: EQ-5D, 欧洲五维健康指数量表; K-L 分级, 凯格伦-劳伦斯膝骨关节炎影像分级; BMI, 体重指数; KOA, 膝骨关节炎。

《尪痹片治疗类风湿关节炎/膝骨关节炎临床应用专家共识》^[16]指出,尪痹片可用于发作期、缓解期、康复期的KOA患者,适用于寒湿痹阻、肝肾亏虚证。本研究结果显示,3个分期的患者不论单独使用尪痹片或联合其他用药,在治疗4、8、12周后的VAS评分、WOMAC总分、EQ-5D效应值较治疗前和上一时间点差异均有统计学意义,表明尪痹片在12周内对不同分期患者均具有满意的疗效,可用于KOA全病程。从主要症状消失率来看,尪痹片对于关节肿胀、腰膝酸软、畏风改善效果最好,畏寒、晨僵次之。腰膝酸软是肝肾亏虚证的主症之一,多因年老体衰,久病肝肾不足、筋骨失养所致;畏风、畏寒为寒湿痹阻证常见症状,多因寒性收引凝滞、筋脉痹阻、阳气不得向外输布所致。尪痹片组方中生地黄、熟地黄为君,可滋补肝肾、养血填精,续断、淫羊藿补肾填精、强筋壮骨,附子、威灵仙散寒除湿,桂枝温通经脉,红花活血化瘀,知母、白芍养肝荣筋,并制诸药温燥之性。全方共奏补肝肾、强筋骨、祛风湿、通经络之功,适用于肝肾不足、风寒湿阻络所致骨痹^[16]。

本研究的结果显示,治疗4周后联用组在缓解疼痛、提高关节功能和生活质量、改善主要症状方面均优于单用组,表明联合用药起效更快,因此在治疗开始阶段采用联合用药对于病情更加严重、症状迁延不愈、心理预期较高的患者更加适宜。治疗8周后两组在缓解疼痛方面并无显著差异,提示在疗程超过4周时,可考虑停用以止痛为目的的联合用药,以减少不良事件和合并症的发生率;对于关节功能和生活质量更差的患者,此阶段继续采用联合用药仍有收益。治疗12周后联用组在提升关节功能、改善关节肿胀和腰膝酸软方面仍具有一定优势,而在减轻疼痛和提高生活质量方面单用组疗效更佳,分析原因可能与单用组患者尪痹片平均用药时间更长有关,这也提示单用组的中远期疗效并不亚于联用组。

本研究多重线性回归结果显示,在改善疼痛和提高生活质量方面,尪痹片联合西药的疗效最好,联合其他中药次之;在改善关节功能方面,尪痹片联合西药的疗效最好,联合其他中药与单独使用尪痹片疗效相当。提示中西医结合是目前治疗KOA的最佳模式,能够最大程度发挥两者的优势。此外,各指标的线性回归分析均提示,尪痹片+中药+西药的疗效与单用尪痹片无显著差异,这可能与临床实际中联合多种药物的患者往往难以严格遵

照医嘱足疗程使用每一种药物有关,但同时也提示临床医生应当根据患者临床分期和实际病情,严格参照药品说明书以及相关指南、共识选择治疗方案,并及时调整用药,不应盲目联合多种药物以期提高疗效。

在《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》^[7]中尪痹片被推荐用于发作期和缓解期的治疗。本研究中缓解期2181例(72.73%)占主体,发作期512例(17.07%)次之,但发作期中单用组的占比高达62.11%(318/512)。尪痹片虽然主要用于缓解期KOA的治疗,但对发作期患者也具有不可忽视的作用,临床实际中有更多的医生和患者愿意选择尪痹片用于发作期的治疗。同时,本研究中对于WOMAC总分和EQ-5D效应值的多重线性回归分析结果进一步印证了尪痹片用于发作期和缓解期,在膝关节整体功能和生活质量方面的获益明显大于康复期。

本研究所使用的病例注册登记研究,在设计之初并未纳入单独使用西药治疗的患者作为对照,所以无法明确真实世界中单独使用尪痹片与单独使用西药在不同时间点的疗效差异,也无法进一步量化尪痹片联合西药的增效减毒作用。此外,从阶梯化治疗的角度出发,非药物治疗是KOA临床治疗中不可忽视的重要组成部分,但本研究设计时仅注册登记接受药物治疗的患者,无法明确非药物干预的疗效及其对药物治疗的疗效影响,今后应在此基础上开展进一步深入研究。同时,真实世界研究无法避免大量混杂因素的存在,只能反映临床实际中尪痹片的使用概况以及总体疗效,故本研究的结论还需通过进一步的前瞻性随机对照试验进行验证。

参考文献

- [1] ALLEN KD, THOMA LM, GOLIGHTLY YM. Epidemiology of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(2): 184-195.
- [2] BROPHY RH, FILLINGHAM YA. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty)[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2022, 30(9): e721-e729.
- [3] KOLASINSKI SL, NEOGI T, HOCHBERG MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(2): 220-233.
- [4] BANNURU RR, OSANI MC, VAYSBRON EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip,

- and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [5] 武永彪, 石晓兵. 膝骨性关节炎中医治疗现状研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(4): 543-545.
- [6] 焦树德. 类风湿关节炎从尪痹论治[J]. *江苏中医药*, 2008, 40(1): 5-6.
- [7] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨性关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- [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] KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494-502.
- [10] DA COSTA BR, SAADAT P, BASCIANI R, et al. Visual analogue scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treatment effects: a meta-epidemiological study [J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2021, 29(3): 304-312.
- [11] ROOS EM, KLASSBO M, LOHMANDER LS. WOMAC osteoarthritis index: reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 1999, 28(4): 210-215.
- [12] ZHUO L, XU L, YE J, et al. Time trade-Off value set for EQ-5D-3L based on a nationally representative Chinese population survey [J]. *Value Health*, 2018, 21(11): 1330-1337.
- [13] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 134-142.
- [14] 行海涛, 宁新庆. 关节镜下广泛清除术在膝骨性关节炎中的应用研究[J]. *现代医药卫生*, 2020, 36(23): 3845-3847.
- [15] 邓彦俊, 焦长庚, 赵斌, 等. 尪痹片联合双醋瑞因治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(7): 1435-1439.
- [16] 陈卫衡, 翁习生, 阎小萍, 等. 尪痹片治疗类风湿关节炎/膝骨关节炎临床应用专家共识[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17): 4569-4574.

Real-World Study on the Clinical Efficacy of Different Medication Regimens of *Wangbi Tablet* (尪痹片) in the Treatment of Knee Osteoarthritis

ZHANG Kuayue^{1,2,3}, LI Chao⁴, WU Zhuoyun¹, DONG Yawei¹, ZHENG Zelu¹, LIU Yuzhi¹, ZHOU Jun¹, LIN Jiaming¹, CHEN Yuefeng¹, MI Baohong^{1,2,3}, CHEN Weiheng^{1,2,3}

1. The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Engineering Research Center of Chinese Orthopaedic and Sports Rehabilitation Artificial Intelligent, Ministry of Education; 3. Institute of Orthopedics and Traumatology, Beijing University of Chinese Medicine; 4. National Olympic Sports Center

ABSTRACT Objective To investigate the differences in clinical efficacy of different medication regimens of *Wangbi Tablets* (尪痹片) for knee osteoarthritis (KOA) in a real-world setting, providing a basis for rational clinical use of *Wangbi Tablets*. **Methods** A prospective registry study was conducted, involving 2,999 KOA patients registered in 30 hospitals nationwide from January 26th, 2019, to December 17th, 2021. Based on the use of *Wangbi Tablets* during the observation period, patients were divided into a monotherapy group (1,507 cases) and a combination therapy group (1,492 cases), and the combination group can be further divided into *Wangbi Tablets* plus Chinese medicine (CM), *Wangbi Tablets* plus western medicine (WM), and *Wangbi Tablets* plus Chinese and western medicine (CM+WM) subgroups. The baseline data of patients in the monotherapy group and the combination group were compared, including age, gender, body weight, medication time, clinical stage, K-L grade, and others. Efficacy indicators included the Visual Analog Scale (VAS) score, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score, and EuroQol five-dimensional (EQ-5D) health index, which were evaluated before and after 4-, 8- and 12-week treatment, and the difference before and after treatment was calculated after 4, 8 and 12 weeks of treatment. The difference between the baseline and 12 weeks of treatment of all the above indicators was used as the dependent variables, and gender, age, body mass index (BMI), course of disease, K-L grade, and clinical stage were used as independent variables, when multiple linear regression was taken to explore the influencing factors of the efficacy. At the same time, the occurrence of major symptoms (including morning stiffness, joint swelling, soreness of waist and knees, fear of wind, and fear of cold) was counted, and the disappearance of symptoms at each time point was counted after 4, 8, and 12 weeks of treatment. **Results** At baseline, there were no statistically significant

differences in gender and age distribution between the monotherapy and combination therapy groups ($P>0.05$); the proportion of patients in the acute stage and recovery stage was higher in the monotherapy group than in the combination therapy group, while the proportion in the remission stage was lower ($P<0.05$); the VAS score was higher in the monotherapy group, and the EQ-5D index was lower ($P<0.01$), with no statistically significant difference in total WOMAC score between the two groups ($P>0.05$). Compared to those measured before treatment and at previous timepoint, the VAS score and WOMAC total score significantly decreased in both groups, while EQ-5D value increased ($P<0.05$). The difference in VAS score between baseline and after 12-week treatment was higher in the monotherapy group than the combination group, while the differences in WOMAC total score and EQ-5D value between baseline and after 4-, 8- and 12-week treatment were higher in the combination group ($P<0.05$). Multiple linear regression showed that VAS score before treatment had greatest impact on pain improvement ($P<0.01$), and compared to *Wangbi Tablets* monotherapy, the combination of *Wangbi tablets* with WM or CM had larger associations with pain improvement ($P<0.05$); and *Wangbi Tablets* had better efficacy when the course of treatment was >28 days ($P<0.01$). *Wangbi Tablets* plus WM had a better effect on improving the overall function of the knee joint than *Wangbi Tablets* alone ($P<0.01$); and the efficacy of *Wangbi Tablets* with a course of treatment >28 days was better ($P<0.05$). The improvement of quality of life of patients in the attack and remission stages was more obvious than that in the recovery stage ($P<0.01$); *Wangbi Tablets* plus WM or CM had a better effect on improving quality of life than *Wangbi Tablets* alone ($P<0.05$). Before treatment, the proportion of patients with morning stiffness, soreness of waist and knees, fear of wind and chills in the monotherapy group was higher than that in the combination group ($P<0.01$). The proportion of main symptoms in both groups decreased after 4, 8 and 12 weeks of treatment ($P<0.05$). After 4 weeks of treatment, the disappearance rate of each main symptom in the combination group was higher than that in the monotherapy group, and after 12 weeks of treatment, the disappearance rate of fear of wind in the monotherapy group was higher than that in the combination group, while the disappearance rate of joint swelling and soreness of waist and knees was lower ($P<0.05$). **Conclusion** *Wangbi Tablets*, whether used alone or in combination with other medications, is effective throughout the course of KOA, with greater benefits in improving joint function and quality of life during the acute and remission stages compared to the recovery stage. Combination therapy had a faster onset of effect, but began to converge with monotherapy after 8 weeks. The best efficacy was observed with the combination of *Wangbi Tablets* with WM, followed by combination with CM.

Keywords knee osteoarthritis; *Wangbi Tablets* (尪痹片); patient registry study; real-world study; clinical efficacy

(收稿日期: 2024-04-18; 修回日期: 2024-09-19)

[编辑: 叶晨]

广告

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001年合订本每本100元, 2002、2003年合订本每本105元, 2004年合订本115元, 2005年合订本125元, 2007—2010年合订本, 每本140元。2011(缺5、6期)—2013年每册9.80元, 2014(缺21期)—2017年(缺3、5、15、18期)每册15元, 2018年(缺5、7、9期)每册20元, 2020年(缺7、8、9期)每册20元, 2021年每册20元。2022、2023年每册30元。2011—2013年合订本, 每年4本, 全年280元; 2014年合订本, 共4本, 全年400元; 2018—2021年合订本, 每年4本, 全年600元; 2022、2023年合订本, 共4本, 全年800元。《中医杂志》2006—2008年增刊每册40元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加3元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街16号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信(zyzgzzh)购买。邮编: 100700, 电话: (010)64089195。