

瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗慢性肌肉骨骼疼痛的有效性与安全性的 Meta 分析^Δ

刘莹*, 张国鑫, 王文丽, 黄奥晴, 朱春燕[#], 林娜^{#2} (中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

中图分类号 R971⁺.1; R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0319-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.015



摘要 目的:对瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗慢性肌肉骨骼疼痛(CMP)的临床疗效与安全性进行系统评价。方法:检索 PubMed、Web of Science、Embase、the Cochrane Library、中国知网、维普数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库中的瘀血痹片(胶囊)治疗 CMP 的临床随机对照试验(RCT),时间截至 2024 年 8 月 4 日。将符合纳入标准的文献采用 Cochrane 风险评估工具进行质量评价,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 8 篇 RCT 研究,共 854 例患者。Meta 分析结果显示,与单纯采用基础疗法比较,瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法能够显著提高患者的治疗总有效率($OR=3.31, 95\%CI=2.13\sim5.13, P<0.000\ 01$);降低视觉模拟评分法评分,缓解疼痛($MD=-2.07, 95\%CI=-2.52\sim-1.62, P<0.000\ 01$);提高 Lysholm 评分,增强关节功能($MD=9.37, 95\%CI=7.10\sim11.64, P<0.000\ 01$);提高日常生活活动评分,改善日常生活质量($MD=15.16, 95\%CI=9.79\sim20.52, P<0.000\ 01$);抑制血清炎症因子白细胞介素 1($MD=-0.54, 95\%CI=-0.83\sim-0.26, P=0.000\ 1$)、白细胞介素 8($MD=-20.92, 95\%CI=-21.93\sim-19.91, P<0.000\ 01$)、肿瘤坏死因子 α ($MD=-16.74, 95\%CI=-22.60\sim-10.87, P<0.000\ 01$)、C 反应蛋白($MD=-5.83, 95\%CI=-8.59\sim-3.08, P<0.000\ 1$),差异均有统计学意义。在治疗安全性方面,两组治疗方案不良反应发生率的差异无统计学意义($RR=0.63, 95\%CI=0.21\sim1.90, P=0.41$)。结论:瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法干预 CMP 的疗效优于单纯基础疗法,但由于纳入研究较少,文献质量偏低,仍需要开展大样本、高质量的 RCT 研究以增加证据强度。

关键词 瘀血痹片(胶囊);慢性肌肉骨骼疼痛;类风湿关节炎;膝骨关节炎;Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Yuxuebi Tablets (Capsules) Combined with Basic Therapy in the Treatment of Chronic Musculoskeletal Pain^Δ

LIU Ying, ZHANG Guoxin, WANG Wenli, HUANG Aoqing, ZHU Chunyan, LIN Na (Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically review the clinical efficacy and safety of Yuxuebi tablets (capsules) combined with basic therapy in the treatment of chronic musculoskeletal pain (CMP). **METHODS:** PubMed, Web of Science, Embase, the Cochrane Library, CNKI, VIP, Wanfang Data, and CBM were retrieved to clinical randomized controlled trials (RCT) of Yuxuebi tablets (capsules) in the treatment of CMP as of Aug. 4th, 2024. Cochrane risk assessment tool was used to evaluate the quality of literature that met the inclusion criteria, and RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 8 RCT were enrolled, including 854 cases of patients. Meta-analysis showed that compared with basic therapy alone, Yuxuebi tablets (capsules) combined with basic therapy could significantly improve the total effective rate ($OR=3.31, 95\%CI=2.13\sim5.13, P<0.000\ 01$), reduce the visual analog score and relieve pain ($MD=-2.07, 95\%CI=-2.52\sim-1.62, P<0.000\ 01$), increase the Lysholm score and enhance the joint function ($MD=9.37, 95\%CI=7.10\sim11.64, P<0.000\ 01$), increase the ADL score and improve the quality of daily life ($MD=15.16, 95\%CI=9.79\sim20.52, P<0.000\ 01$), inhibit the serum inflammatory cytokines interleukin 1 ($MD=-0.54, 95\%CI=-0.83\sim-0.26, P=0.000\ 1$), interleukin 8 ($MD=-20.92, 95\%CI=-21.93\sim-19.91, P<0.000\ 01$), tumor necrosis factor α ($MD=-16.74, 95\%CI=-22.60\sim-10.87, P<0.000\ 01$), C-reactive protein ($MD=-5.83, 95\%CI=-8.59\sim-3.08, P<0.000\ 1$), the differences were

^Δ 基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项(No. 2019ZX09731-002);中国中医科学院中药研究所技术研发项目(No. 20210701, No. 20231019)

* 助理研究员,博士。研究方向:中药药理学。E-mail:LY122608@163.com

[#] 通信作者 1;副研究员,博士。研究方向:中药药理学。E-mail:xijiangyue3013@163.com

[#] 通信作者 2;研究员,博士。研究方向:中药药理学。E-mail:linna888@163.com

statistically significant. In terms of treatment safety, there was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($RR=0.63, 95\%CI=0.21-1.90, P=0.41$). CONCLUSIONS: The efficacy of Yuxuebi tablets (capsules) combined with basic therapy in the intervention of CMP is better than that of basic therapy alone. However, due to the limited included studies and low literature quality, it is still necessary to carry out large-sample and high-quality RCT to increase the strength of evidence.

KEYWORDS Yuxuebi tablets (capsules); Chronic musculoskeletal pain; Rheumatoid arthritis; Knee osteoarthritis; Meta-analysis

慢性肌肉骨骼疼痛(chronic musculoskeletal pain,CMP)是指发生在肌肉、骨骼、关节、肌腱或软组织等部位的超过3个月的疼痛,包括慢性原发性和继发性CMP,常见的有肌筋膜疼痛综合征、膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)等诸多疾病^[1-2]。长期持续的疼痛严重影响患者的健康和生活质量,还会导致人体各器官/系统的功能紊乱^[3-4]。流行病学调查结果显示,CMP的发病率逐年升高,受扰群体趋于年轻化,并且CMP是全球致残的主要原因^[5]。目前,药物治疗、物理治疗、心理治疗等是其主要干预手段,但难以取得满意效果^[6]。如何缓解CMP、探寻最佳治疗策略成为亟待解决的关键问题。

CMP归属于中医“痹病”范畴,中医药治疗痹病历史悠久,经验丰富,可为CMP的治疗提供借鉴和参考,且已被纳入多项CMP诊治专家共识中^[7-8]。中医学认为瘀血阻络是CMP的主要病机,瘀血痹片(胶囊)是针对瘀血阻络证的中成药,也被CMP诊疗共识所推荐。该药由经典名方身痛逐瘀汤合活络效灵丹化裁而成,方中包含乳香、没药、丹参、川芎、红花、威灵仙、川牛膝、当归、香附、姜黄和黄芪,具有活血化瘀、通络定痛的功效,目前在临床中广泛应用,有多项临床研究报道证实瘀血痹片(胶囊)在KOA、RA等CMP疾病中的疗效,但其可靠性尚需高级别的循证医学证据支持。本研究采用Meta分析方法,对瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗CMP的临床随机对照试验(RCT)进行系统评价,探讨其疗效和安全性,以期为瘀血痹片(胶囊)治疗CMP的临床应用提供可靠的循证医学依据,并为CMP中医诊疗指南用药推荐的制定提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究纳入瘀血痹片(胶囊)治疗CMP的临床RCT。(1)研究对象:符合《国际疾病分类第十一次修订本(ICD-11)》^[9]、《慢性继发性肌肉骨骼疼痛》^[10]中CMP分类中的疾病,年龄、性别不限。(2)干预措施:研究组以瘀血痹片(胶囊)为主要治疗方法,可联合西医基础治疗;对照组单纯采用西医基础疗法。(3)主要结局指标:总有效率、视觉模拟评分(VAS)、Lysholm评分、日常生活活动(ADL)评分和血清炎症因子[白细胞介素(IL)1、IL-8、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)]水平,所纳入研究至少报告1项上述结局指标。其中,VAS评分是用于评估疼痛的评分,范围在1~10分,分值越高,表示疼痛越剧烈;Lysholm评分用于评价膝关节功能,分值越高,表示关节功能越好;ADL评分是用于评定患者的生活质

量,分值越高,表示生活质量越高。(4)排除标准:文献综述;临床疗效观察;研究组为联合其他中医治疗的研究;个案、经验报道;文中数据前后明显不一致及数据模糊、有误的文献。

1.2 检索策略

采用主题词和自由词相结合的检索方式,以“瘀血痹片”“瘀血痹胶囊”“类风湿关节炎”“膝骨关节炎”“Yu-xue-bi Tablet”“Yu-xue-bi Capsule”“knee osteoarthritis”和“rheumatoid arthritis”为检索词,电子检索PubMed、Web of Science、Embase、the Cochrane Library、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)中的相关文献,文献的发表类型及语种不限。检索日期截至2024年8月4日。同时,手工检索可能纳入研究的参考文献。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

初步检索获得文献后,使用NoteExpress软件排除重复文献,通过阅读摘要初筛,下载并阅读全文复筛,最终纳入符合标准的文献。由2名研究者分别独立对纳入的文献进行资料提取及方法学质量评价,并进行交叉核对,如出现分歧则由第3名研究者协助讨论决定。提取的资料包括第一作者姓名、文献发表年份、疾病名称、样本量、患者性别与年龄、干预措施、疗程和结局指标。文献的质量评价按照Cochrane协作网的RCT质量评价标准,从随机分配方法、分配方案隐藏、盲法、结果数据的完整性、选择性报告结果及其他偏倚等方面进行。每项条目的评价分为“低风险”“高风险”和“未知风险”3个等级。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件对各研究的结局指标进行定量综合或定性描述。总有效率、不良反应发生率等二分类变量采用比值比(OR)、相对危险度(RR)作为结局指标分析的统计量,VAS评分、Lysholm评分、ADL评分和血清炎症因子(IL-1、IL-8、TNF- α 、CRP)水平等连续性变量采用均数差(MD)测量,两者均以95%CI表示。对各研究进行异质性检验时,若 $P>0.05, I^2<50\%$,采用固定效应模型合并效应量;反之,则采用随机效应模型合并效应量。不能进行Meta分析的资料采用定性描述分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。发表偏倚通过绘制漏斗图进行评估。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索得到文献134篇,通过排除重复文献、初筛、复筛,最终纳入8篇文献^[11-18],均为中文文献,见图1。

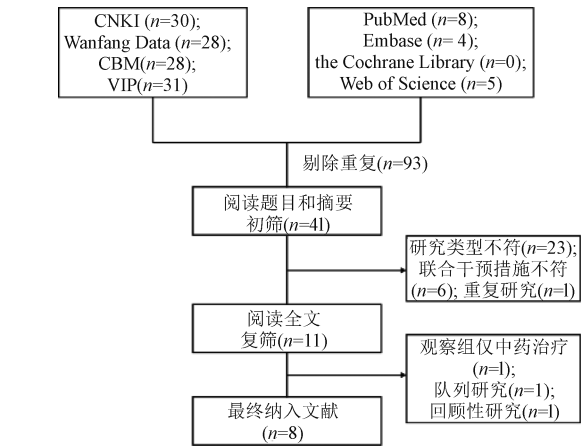


图1 文献筛选流程与结果

表1 纳入文献的基本特征

文献	疾病名称	样本量/例		性别/例		年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)		干预措施		疗程/周	结局指标
		研究组	对照组	男性	女性	研究组	对照组	研究组	对照组		
倪凌雁等(2023年) ^[11]	KOA	65	65	76	54	56.46 $\pm$ 3.76	57.29 $\pm$ 3.85	瘀血痹胶囊+艾瑞昔布	艾瑞昔布	8	A,B,E(a,c,d)
郭焱焱等(2023年) ^[12]	KOA	75	75	75	75	62.16 $\pm$ 5.14	62.24 $\pm$ 5.12	瘀血痹片+臭氧注射	臭氧注射	16	A,B,C,D,E(a,c,d)
陈军号等(2018年) ^[13]	KOA	43	43	51	35	53.70 $\pm$ 5.50	53.20 $\pm$ 5.70	瘀血痹片+玻璃酸钠	玻璃酸钠	5	A,B,C,D,E(b,c,d)
程晏等(2021年) ^[14]	KOA	45	45	47	43	60.47 $\pm$ 1.24	60.20 $\pm$ 1.15	瘀血痹片+碳酸钙D ₃	碳酸钙D ₃	4	A,B,C,E(b,c,d)
李方辉等(2020年) ^[15]	KOA	37	37	21	53	60.49 $\pm$ 3.13	60.37 $\pm$ 3.58	瘀血痹片+关节镜清理术	关节镜清理术	5	B,C,E(b,c,d)
张艳等(2023年) ^[16]	RA	56	56	29	83	46.96 $\pm$ 8.85	47.88 $\pm$ 9.32	瘀血痹胶囊+托法替布	托法替布	12	A,B,E(b,d)
方志远等(2019年) ^[17]	RA	61	61	46	76	52.54 $\pm$ 4.78	53.67 $\pm$ 5.21	瘀血痹片+甲氨蝶呤	甲氨蝶呤	12	A,B,C,D,E(a,c)
高敏等(2015年) ^[18]	RA	45	45	53	37	51.90 $\pm$ 5.20		瘀血痹片+双氯芬酸钠+甲氨蝶呤	双氯芬酸钠+甲氨蝶呤	16	A,E(d)

注:A. 总有效率;B. VAS 评分;C. Lysholm 评分;D. ADL 评分;E. 炎症因子;a. IL-1; b. IL-8; c. TNF- α ; d. CRP。

VAS 评分等关键结局指标,存在报告偏倚。纳入研究的风险偏倚情况见图2。

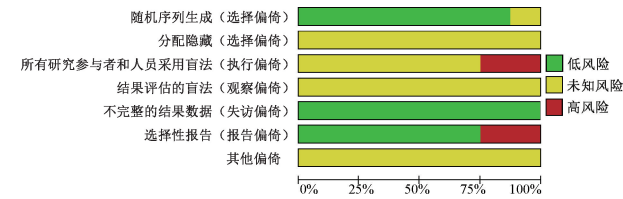


图2 纳入研究的风险偏倚情况

2.4 瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法的疗效评价

2.4.1 总有效率的 Meta 分析:7 项研究^[11-14,16-18]比较了两组患者的临床总有效率,其中 4 项^[11-14]针对 KOA,3 项^[16-18]针对 RA。KOA 和 RA 2 个亚组以及所有研究的异质性检验结果均显示, $I^2=0\%$,故研究资料具有同质性,合并效应量 OR 采用固定效应模型。KOA 亚组效应量合并, $OR=3.87$, $95\%CI=1.91\sim7.85$, $P=0.0002$,差异有统计学意义;RA 亚组效应量合并, $OR=2.96$, $95\%CI=1.69\sim5.20$, $P=0.0002$,差异有统计学意义;总体效应量合并, $OR=3.31$, $95\%CI=2.13\sim5.13$, $P<0.00001$,差异有统计学意义,提示瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗 CMP 患者的总有效率高干单纯使用基础疗法,见图3。

2.4.2 VAS 评分的 Meta 分析:7 项研究^[11-17]比较了两组患者的 VAS 评分,其中 5 项^[11-15]针对 KOA,2 项^[16-17]针对 RA。KOA 和 RA 2 个亚组以及所有研究的异质性检验结果均显示, $I^2>50\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。KOA 亚组效应量合并, $MD=-2.20$, $95\%CI=-$

2.2 纳入文献的基本特征

纳入的 8 篇 RCT 研究中,瘀血痹片(胶囊)治疗 KOA 的研究 5 篇^[11-15],治疗 RA 的研究 3 篇^[16-18];总样本量为 854 例,研究组和对照组均为 427 例;疗程为 4~16 周;对照组患者采用手术疗法或常规西药治疗,研究组患者在对照组基础上联合应用瘀血痹片(胶囊),见表1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入的 8 项研究中,7 项研究^[11-12,14-18]提及随机分配,其中 6 项^[11,14-18]采用随机数字表法、1 项^[12]采用计算机随机序列表,另有 1 项研究^[13]未提及随机分配;所有研究均未说明是否进行分配隐藏;6 项研究^[11-12,15-18]未说明是否进行盲法分配,2 项研究^[13-14]虽提到双盲分配,但未详细说明实施方法,存在执行偏倚;1 项研究^[15]未报告总有效率,1 项研究^[18]未报告

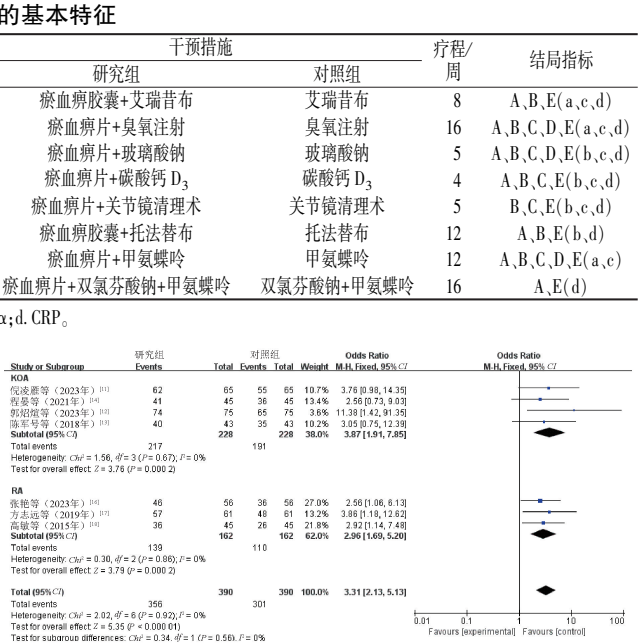


图3 总有效率的 Meta 分析森林图

-2.66~-1.75, $P<0.00001$,差异有统计学意义;RA 亚组效应量合并, $MD=-1.72$, $95\%CI=-3.57\sim0.13$, $P=0.07$,差异无统计学意义;总体效应量合并, $MD=-2.07$, $95\%CI=-2.52\sim-1.62$, $P<0.00001$,差异有统计学意义,提示瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗 CMP 患者的 VAS 评分低于单纯使用基础疗法,联合治疗镇痛效果更佳,见图4。

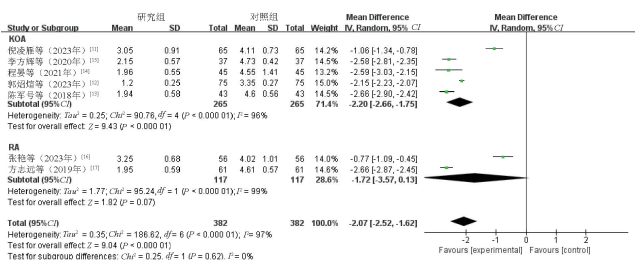


图4 VAS 评分的 Meta 分析森林图

2.4.3 Lysholm 评分的 Meta 分析:5 项研究^[12-15,17]比较了两组

患者的 Lysholm 评分,其中 4 项^[12-15] 针对 KOA,1 项^[17] 针对 RA。KOA 亚组及所有研究的异质性检验结果均显示, $I^2 > 50\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。KOA 亚组效应量合并, $MD = 9.79, 95\% CI = 6.96 \sim 12.63, P < 0.000 01$,差异有统计学意义;总体效应量合并: $MD = 9.37, 95\% CI = 7.10 \sim 11.64, P < 0.000 01$,差异有统计学意义,提示瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗 CMP 患者的 Lysholm 评分高于单纯使用基础疗法,联合治疗改善膝关节功能的效果更好,见图 5。

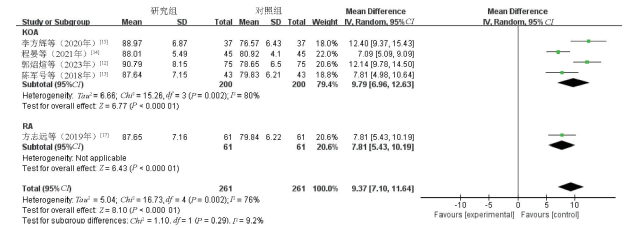


图 5 Lysholm 评分的 Meta 分析森林图

2.4.4 ADL 评分的 Meta 分析:3 项研究^[12-13,17] 比较了两组患者的 ADL 评分,其中 2 项^[12-13] 针对 KOA,1 项^[17] 针对 RA。由于研究数量较少,进行统一 Meta 分析。异质性检验结果显示, $I^2 = 87\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。总体效应量合并, $MD = 15.16, 95\% CI = 9.79 \sim 20.52, P < 0.000 01$,差异有统计学意义,提示瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法治疗 CMP 患者的 VDL 评分高于单纯使用基础疗法,联合治疗提高日常生活质量的效果更佳,见图 6。

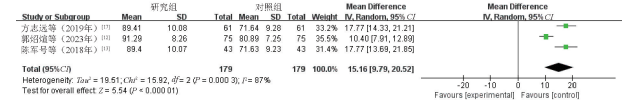
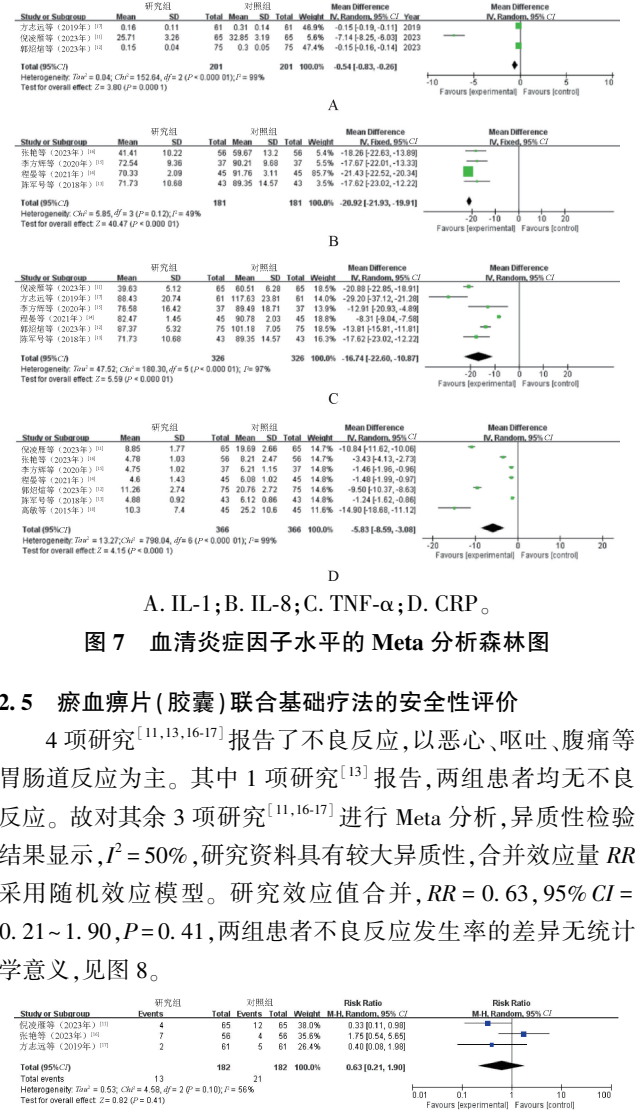


图 6 ADL 评分的 Meta 分析森林图

2.4.5 血清炎症因子水平的 Meta 分析:8 项研究均比较了两组患者的血清炎症因子水平。(1)3 项研究^[11-12,17] 报告了 IL-1 水平,异质性检验结果显示, $I^2 = 99\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。研究效应量合并, $MD = -0.54, 95\% CI = -0.83 \sim -0.26, P = 0.000 1$,差异有统计学意义,见图 7(A)。(2)4 项研究^[13-16] 报告了 IL-8 水平,质性检验结果显示, $I^2 = 49\%$,研究资料具有同质性,合并效应量 MD 采用固定效应模型。研究效应值合并, $MD = -20.92, 95\% CI = -21.93 \sim -19.91, P < 0.000 01$,差异有统计学意义,见图 7(B)。(3)6 项研究^[11-15,17] 报告了 TNF- α 水平,异质性检验结果显示, $I^2 = 97\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。研究效应值合并, $MD = -16.74, 95\% CI = -22.60 \sim -10.87, P < 0.000 01$,差异有统计学意义,见图 7(C)。(4)7 项研究^[11-16,18] 报告了 CRP 水平,异质性检验结果显示, $I^2 = 99\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 MD 采用随机效应模型。研究效应值合并, $MD = -5.83, 95\% CI = -8.59 \sim -3.08, P < 0.000 1$,差异有统计学意义,见图 7(D)。综上提示,瘀血痹片

(胶囊)联合基础疗法治疗 CMP 患者的血清炎症因子水平低于单纯使用基础疗法,联合治疗的抗炎作用更为明显。



A. IL-1; B. IL-8; C. TNF- α ; D. CRP。
图 7 血清炎症因子水平的 Meta 分析森林图

2.5 瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法的安全性评价
4 项研究^[11,13,16-17] 报告了不良反应,以恶心、呕吐、腹痛等胃肠道反应为主。其中 1 项研究^[13] 报告,两组患者均无不良反应。故对其余 3 项研究^[11,16-17] 进行 Meta 分析,异质性检验结果显示, $I^2 = 50\%$,研究资料具有较大异质性,合并效应量 RR 采用随机效应模型。研究效应值合并, $RR = 0.63, 95\% CI = 0.21 \sim 1.90, P = 0.41$,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义,见图 8。

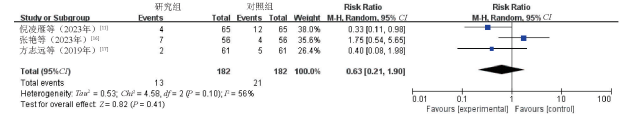


图 8 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

2.6 发表偏倚
对总有效率进行发表偏倚分析,呈不对称分布,见图 9;结合纳入的 7 项研究中研究组患者的总有效率高于对照组,不排除发表偏倚的可能。

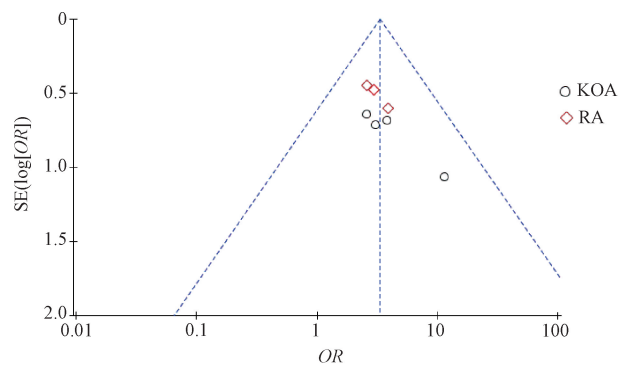


图 9 总有效率的漏斗图

3 讨论

CMP 是危害人类生命健康的难治性疾病。中医药以其独特优势,在缓解症状、改善预后及提高生活质量等方面,为 CMP 的防治发挥了重要作用。联合中医药理论、手段的诊疗模式和策略也在不断发展和探索中^[19]。中医学认为,瘀血是 CMP 的主要致病因素,由于跌扑损伤等外因,或者风寒湿等邪气久留,阻滞气血运行,导致瘀血形成。瘀血阻滞,脉络不通,不通则痛。活血化瘀法是其治法,瘀血痹片(胶囊)为代表中成药。检索文献发现,瘀血痹片(胶囊)多被联合用于 KOA、RA、肩周炎^[20-21]、腰痛^[22]以及急性软组织损伤^[23]等 CMP 疾病中,其中关于 KOA、RA 的 RCT 研究居多,但缺乏系统评价研究,在一定程度上影响了瘀血痹片(胶囊)治疗 CMP 的推广和应用。本研究对现有关于瘀血痹片(胶囊)联合常规疗法治疗 KOA、RA 的 RCT 研究进行系统综述,本次 Meta 分析结果显示,瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法在提高治疗总有效率、缓解疼痛、增强膝关节功能、改善日常生活质量及抑制炎症等方面的疗效均优于单纯使用基础疗法,但两者不良反应发生情况相似。

本次 Meta 分析中,VAS 评分、Lysholm 评分、ADL 评分,IL-1、TNF- α 和 CRP 水平等结局指标在整合效应量时存在较高的异质性,通过亚组分析、敏感性分析等方法对其可能存在的原因进行了分析。其中,对报告 VAS 评分的研究以疗程 ≤ 5 周和 >5 周进行亚组分析发现, ≤ 5 周的 3 项研究^[13-15]间具有同质性。对报告 Lysholm 评分的研究以联合关节局部治疗和联合药物治疗进行亚组分析发现,前者的 2 项研究^[12,15]和后来的 3 项研究^[13-14,17]间均具有同质性。对报告 ADL 评分的 3 项研究进行逐一剔除分析,除去其中 1 项研究^[12]后,异质性检验结果显示, $I^2=0$,其主要原因可能在于这项研究中观察的疗程更久。对报告 TNF- α 水平的 6 项研究进行逐一剔除,除去 3 项研究^[11,14,17]后,剩余 3 项研究^[12-13,15]间具有同质性,进一步分析具有同质性的 3 项研究,其联合处理方式均为局部治疗。对于 IL-1、CRP 水平,经亚组分析、敏感性分析,其异质性依然很大,考虑可能与各研究所采用的检测试剂盒和方法的差异有关。可见,影响本研究中结局指标同质性的主要原因在于疗程以及联合干预手段的不同。

本次系统评价存在一定的局限性:(1)所纳入的 RCT 均未提及分配隐藏、盲法的具体实施情况,结局指标测量和报道过程容易受到患者或研究者的主观影响而产生偏倚。(2)纳入文献数量较少,且均为公开发表、阳性结果的 RCT,结合漏斗图结果,不能排除有尚未发表的报道及阴性结果的可能。(3)部分文献缺少主要结局指标及不良反应报道,导致失访偏倚。(4)瘀血痹片(胶囊)是针对痹病瘀血阻络证,本次纳入的研究中仅有 1 项提及证型;同时,由于本研究主要针对报告较多的 CMP 疾病进行系统评价,均可能对 Meta 分析结论的外推性造成影响。

综上所述,瘀血痹片(胶囊)联合基础疗法在缓解 CMP (KOA、RA)患者疼痛、增强膝关节功能、改善日常生活质量及

抑制炎症方面具有良好效果,且无明显不良反应。但尚需要多中心、大规模、高质量的双盲 RCT 为该方案的疗效和安全性提供更确切的依据。此外,还可增加瘀血痹片(胶囊)用于其他 CMP 疾病的 RCT 研究,进行更全面的系统评价,为其在 CMP 的治疗应用提供高级别的循证医学依据。

参考文献

[1] KOSEK E, CLAUW D, NIJS J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system[J]. Pain, 2021, 162(11): 2629-2634.

[2] DIEPPE P. Chronic musculoskeletal pain[J]. BMJ, 2013, 346: f3146.

[3] BLYTH F M, NOGUCHI N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(2): 160-168.

[4] 康鹏德, 黄泽宇, 李庭, 等. 肌肉骨骼系统慢性疼痛管理专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志, 2020, 13(1): 8-16.

[5] BRIGGS A M, WOOLF A D, DREINHÖFER K, et al. Reducing the global burden of musculoskeletal conditions[J]. Bull World Health Organ, 2018, 96(5): 366-368.

[6] SMITH B E, HENDRICK P, SMITH T O, et al. Should exercises be painful in the management of chronic musculoskeletal pain? A systematic review and meta-analysis[J]. Br J Sports Med, 2017, 51(23): 1679-1687.

[7] 程志祥. 中成药治疗慢性肌肉骨骼疼痛病中国指南(2023 版)[C]//中华医学会疼痛学分会第十九届学术年会论文汇编会议论文集. 武汉: 中华医学会, 中华医学会疼痛学分会, 2023: 69-70.

[8] 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(12): 881-887.

[9] PERROT S, COHEN M, BARKE A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain[J]. Pain, 2019, 160(1): 77-82.

[10] 毛鹏, 林夏清, 李怡帆, 等. 慢性继发性肌肉骨骼疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(5): 323-326.

[11] 倪凌雁, 任超, 陈士炯, 等. 瘀血痹胶囊联合艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1198-1202.

[12] 郭焰焯, 齐玉新, 王兴轩, 等. 瘀血痹片口服辅助臭氧关节腔注射治疗膝骨关节炎的疗效[J]. 临床合理用药, 2023, 16(36): 92-94.

[13] 陈军号, 陶凯. 瘀血痹片联合玻璃酸钠治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 651-654.

[14] 程晏, 石文俊, 张磊, 等. 瘀血痹片联合抗骨质疏松症药物对膝骨关节炎的临床疗效及膝关节功能评分的影响研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 882-885, 889.

[15] 李方辉, 王炜. 瘀血痹片联合膝关节镜清理术治疗早中期膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(1): 21-22.

[16] 张艳,王明杰,徐风金,等. 瘀血痹胶囊联合托法替布治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(10): 2573-2578.

[17] 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): 2062-2065.

[18] 高敏,陈丽,李特,等. 瘀血痹片治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(3): 678-679.

[19] 纪泉,易端,王建业,等. 老年患者慢性肌肉骨骼疼痛管理中国专家共识(2019)[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2019, 6(2): 28-34.

[20] 周熙俊,黄平,余南征,等. 肩凝汤联合瘀血痹片治疗肩周炎临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(10): 1949-1951.

[21] 徐震球,杜国庆,张明才,等. 瘀血痹片联合温针灸对肩周炎患者疼痛及肩关节功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(8): 1659-1662.

[22] 娄祺祺,滕蔚然,金立伦,等. 中医多模式干预联合瘀血痹片对亚急性和慢性腰腿疼患者治疗效果及心理状态的影响研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(12): 99-102.

[23] 贾永廉,高增峰. 疏血通注射液联合瘀血痹胶囊治疗急性软组织损伤的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(8): 130-132.

(收稿日期:2024-09-22 修回日期:2024-10-29)

(上接第 318 页)

应用可以有效降低血糖,并减少胰岛素使用剂量,并对受者肾功能的影响不显著。SGLT2i 通过抑制葡萄糖共转运蛋白 2 受体、增加尿糖排泄来降低血糖水平^[13],还可引起渗透性利尿及血容量降低。本研究结果显示,SGLT2i 对受者血清钠水平的影响较小($P>0.05$);治疗 1 个月后,患者血清钾水平较治疗前轻度升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但仍维持在正常范围内。SGLT2i 对血脂影响的系统分析显示,使用 SGLT2i 可降低 2 型糖尿病患者的 TG 水平,升高 TC、HDL-C 及 LDL-C 水平^[14]。本研究结果并未显示 SGLT2i 对血脂相关指标变化有影响($P>0.05$),可能与调节血脂药的应用相关。

在安全性方面,感染是移植后受者主要的并发症和死亡原因,与术后免疫抑制剂使用有关,器官移植后糖尿病可使移植物相关并发症、感染等风险增加^[5,15]。SGLT2i 通过尿糖排泄机制可能增加尿路感染、生殖器真菌感染的风险,可能成为限制肾移植受者使用的因素。本研究中,21 例肾移植受者的感染发生率为 33.3%(尿路感染 4 例,复杂性尿路感染 1 例,生殖器真菌感染 1 例,皮肤软组织感染 1 例),除 2 例因严重感染而永久停药外,其余患者的感染很快得到控制,并未因此停用 SGLT2i;低血糖事件发生率为 14.29%(3 例),其中 2 例受者联合应用胰岛素,1 例受者联合应用磺酰脲类药物;低钠血症发生率为 4.76%(1 例);此外,并未观察到糖尿病酮症的发生。

综上所述,SGLT2i 在肾移植受者中应用的总体耐受性良好,但本研究样本量较小,亟需更大样本量临床研究加以证实。

参考文献

[1] 中华医学会器官移植学分会. 中国移植后糖尿病诊疗技术规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(1): 1-9.

[2] ATTALLAH N, YASSINE L. Use of empagliflozin in recipients of kidney transplant: a report of 8 cases[J]. Transplant Proc, 2019, 51(10): 3275-3280.

[3] JENSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(3): 172-188.

[4] CONTE C, SECCHI A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(8): 763-779.

[5] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会. 成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J]. 器官移植, 2023, 14(5): 623-642.

[6] YU J, ZHOU Z E, MAHAFFEY K W, et al. An exploration of the heterogeneity in effects of SGLT2 inhibition on cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58, and CREDENCE trials[J]. Int J Cardiol, 2021, 324: 165-172.

[7] CHUN K J, JUNG H H. SGLT2 inhibitors and kidney and cardiac outcomes according to estimated GFR and albuminuria levels: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Kidney Med, 2021, 3(5): 732-744. e1.

[8] 李孟飞,杜玄一. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂在肾脏获益方面的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(14): 123-127.

[9] RODEN M, WENG J P, EILBRACHT J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 208-219.

[10] STENLÖF K, CEFALU W T, KIM K A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(4): 372-382.

[11] FERRANNINI E, RAMOS S J, SALSALI A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2217-2224.

[12] 刘金瑞,张靖华,吴秋杰,等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净对 2 型糖尿病肾病肾移植患者血糖及肾功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 97-100.

[13] 纪立农,郭立新,郭晓蕙,等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870.

[14] 王芬. 钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血脂影响的系统评价[D]. 南昌:南昌大学, 2019.

[15] 冼盈,段智勤,李衡,等. 肾移植术后感染病原菌特点及死亡风险[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(5): 539-546.

(收稿日期:2024-02-21 修回日期:2024-05-11)