·临床研究·

健脾化湿通络方药对3 449例风湿病患者终点事件影响的队列研究

刘 健[1],方妍妍[1],董文哲[2],文建庭[2],孙广瀚[2],鲍丙溪[2]

(1.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031;2.安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230012)

[摘要]目的 通过随访风湿病出院患者健脾化湿通络方药的应用情况,观察中医药治疗风湿病的效应。**方法** 采用队列研究方法,电话随访风湿病住院患者出院后服用中成药和中药汤剂的时间(<28 d者定义为非暴露组,>28 d、且≤90 d者为低暴露组,>90 d、且<180 d者为中暴露组,≥180 d者为高暴露组)。采用χ^2检验、Logistic回归法分析健脾化湿通络方药治疗与终点事件发生的相关性。**结果** 3 449例患者完成随访,失访率16.18%(666/4 115)。出院后应用中成药、中药汤剂时间≥28 d的风湿病患者共2 877例,应用频次较高的中成药依次为新风胶囊、新癀片、黄芩清热除痹胶囊、雷公藤多苷片、杜仲壮骨丸、颈椎活血胶囊等。终点事件发生185例,其中高暴露组发生18例(9.73%),中暴露组31例(16.76%),低暴露组48例(25.95%),非暴露组88例(47.57%),终点事件发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析结果表明,暴露强度、新风胶囊、雷公藤多苷片、黄芩清热除痹胶囊为终点事件的保护因素。**结论** 终点事件的发生与中医药治疗的强度相关,以新风胶囊为代表的健脾化湿通络方药能减少风湿病患者终点事件的发生。

[关键词]风湿病;健脾化湿通络药;终点事件;队列研究

[中图分类号]R593.2 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2019.06.003

风湿病(包括类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎)是以侵犯全身多关节、肌肉和血管为特点,并可累及有关结缔组织的一类疾病,多属于炎症性疾病,并与自身免疫关系密切。其发病缓慢而不易显现,病程较长,现已证实其发病与遗传有关。风湿病对非甾体类抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂有较好的缓解性反应。本团队对风湿病患者出院后进行电话随访,观察健脾化湿通络药的服用情况对终点事件发生的影响,整理安徽中医药大学第一附属医院风湿科临床常用方药,探讨健脾化湿通络方药与终点事件发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 4 115例风湿病患者均来自安徽中医药大学第一附属医院2012年1月至2016年6月风湿科住院患者,其出院后以服用中医药治疗为主。将口服中成药及中药汤剂时间<28 d者定义为非暴露组,将口服中成药及中药汤剂时间≥28 d者定义为暴露组,其中>28 d、且≤90 d者为低暴露组,>90 d、且<180 d者为中暴露组,≥180 d者为高暴露组。

1.2 治疗药物 随访过程中记录患者药物应用情况。①基础用药:包括塞来昔布、来氟米特、沙利度胺、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤等。②出院后常用的中成药:新风胶囊、新癀片、黄芩清热除痹胶囊、雷公藤多苷片、杜仲壮骨丸、颈椎活血胶囊等。③中药汤剂:四妙散、独活寄生汤、身痛逐瘀汤、宣痹汤、桃红四物汤、二陈汤、防风汤等。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 记录患者的年龄、性别等一般情况。

1.3.2 健脾化湿通络方药使用情况 记录健脾化湿通络方药的使用种类及服用时间。

1.3.3 终点事件 再发入院、手术治疗、关节外病变及全因死亡发生的时间及依据。

1.4 病案收集 设计《风湿病患者队列研究调查表》。参考《国际疾病分类应用指导手册》[1],最终锁定疾病检索代码。从安徽中医药大学第一附属医院病案管理系统中以“类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎”为检索对象检索所有病例。电话随访纳入患者方药应用情况和终点事件发生情况,填写《风湿病患者队列研究调查表》并录入安徽中医药大学第一附属医院研发的电子数据系统。

1.5 统计学方法 采用Epidata 3.02软件,建立风湿病患者队列研究数据库,录入并导出数据。统计

基金项目:安徽省科技攻关项目(1604a0802085);中央引导地方科技发展专项(财教〔2016〕1188);现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室(财教〔2016〕518)

作者简介:刘健(1964-),男,博士,教授,主任中医师,博士研究生导师

中成药及中药汤剂的使用情况，并统计终点事件发生情况。采用SPSS 21.0软件分析各因素与终点事件的关系。$P<0.05$为差异有统计学意义。

1.6 伦理学要求 经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准后执行，全部纳入者均知情并签署知情同意书。

2 结果

纳入风湿病患者4 115例，随访成功3 449例，失访率16.18%(666/4 115)。其中男778例，女2 671例；年龄18～80岁，平均年龄(42.52±10.05)岁。随访期间高暴露组1 924例，平均年龄(40.98±11.02)岁；中暴露组517例，平均年龄(40.43±10.26)岁；低暴露组436例，平均年龄(42.15±10.92)岁；非暴露组572例，平均年龄(41.13±10.75)岁。

2.1 健脾化湿通络方药使用情况

2.1.1 中成药使用情况 随访成功的3 449例患者使用中成药的总频次为6 618次，包括10个品种，依次为新风胶囊1 235次(17.77%)、新癀片980次(14.1%)、黄芩清热除痹胶囊843次(12.13%)、雷公藤多苷片505次(7.27%)、杜仲壮骨丸422次(6.07%)、颈椎活血胶囊362次(5.21%)、其他2 271次(32.68%)。服用中成药时间为0.5～53个月，平均服用时间(10.12±12.71)个月。

2.1.2 中药汤剂 3 449例患者口服中药汤剂总频次为6 747次，共13种中药汤剂，使用频次为四妙散1 614次(23.92%)、独活寄生汤1 100次(16.3%)、身痛逐瘀汤909次(13.47%)、宣痹汤592次(8.77%)、桃红四物汤579次(8.58%)、二陈汤550次(8.15%)、防风汤223次(3.3%)、其他1 180次(17.49%)。服用时间为0.25～50个月，平均服用时间(7.93±11.88)个月。

2.1.3 各暴露组健脾化湿通络药应用频次 3 449例患者健脾化湿药共使用7 517次，其中非暴露组1 157次，低暴露组967次，中暴露组1 104次，高暴露组4 289次；祛风益肾药共使用3 478次，其中非暴露组518次，低暴露组459次，中暴露组545次，高暴露组1 956次；活血通络药共使用7 154次，其中非暴露组1 090次，低暴露组919次，中暴露组1 098次，高暴露组4 047次。

2.2 终点事件与健脾化湿通络方药治疗的相关性

2.2.1 各暴露组终点事件发生情况 随访患者中终点事件共发生185例，其中非暴露组88例，低暴露组48例，中暴露组31例，高暴露组18例。各组终点事件发生情况见表1。

表1 各暴露组终点事件发生情况

组 别	再发入院/例	关节外病变/例	手术治疗/例	全因死亡/例
非暴露	47	11	16	14
低暴露	20	12	10	6
中暴露	14	7	7	3
高暴露	12	2	3	1

2.2.2 终点事件的发生情况 经χ^2检验，风湿病患者性别、年龄与终点事件发生的差异无统计学意义($P>0.05$)，暴露强度与终点事件发生的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 风湿病患者终点事件发生情况

因素	例数	终点事件/例	χ^2	P值
性别			0.002	0.961
男	778	42		
女	2 671	143		
年龄			2.747	0.097
＜40岁	302	10		
≥40岁	3 147	175		
暴露强度			135.648	0.000
非暴露组	572	88		
暴露组	2 877	97		

2.2.3 风湿病患者终点事件Logistic回归分析 各因素赋值：年龄(＜40岁、≥40岁的赋值分别为0、1)，性别(0＝男，1＝女)，暴露强度(0＝非，1＝低，2＝中，3＝高)，新风胶囊(0＝未服用，1＝服用)，雷公藤多苷片(0＝未服用，1＝服用)，黄芩清热除痹胶囊(0＝未服用，1＝服用)，新癀片(0＝未服用，1＝服用)，杜仲壮骨丸(0＝未服用，1＝服用)，颈椎活血胶囊(0＝未服用，1＝服用)，终点事件(0＝未发生，1＝发生)。结果说明暴露强度、新风胶囊、雷公藤多苷片、黄芩清热除痹胶囊为终点事件的保护因素。见表3。

3 讨论

风湿病的典型症状为肌肉、筋骨、关节等部位酸痛或麻木、重着、屈伸不利，甚或关节肿大灼热等。中医学认为风、寒、湿、热聚而为痹，不通则痛。本病之发病，不外乎本虚标实，本虚体现在脾、肾，标实表现为湿热痰瘀。脾虚易内生湿邪，郁久化热，湿热胶着，病久成瘀。肾为先天之根，后天脾虚生化乏源，无以滋先天，再者久病及肾，致肾虚血瘀。痰瘀痹阻，复感风寒湿热发而为病。

针对风湿病的发病特点，笔者提出“从脾论痹”的中医特色疗法。团队前期研究表明，健脾单元疗法不仅能够改善风湿病患者的关节局部症状，降低实验室指标，而且能够控制风湿病患者的饮食摄入，提高生活质量。叶文芳等[2]运用健脾化湿通络疗法治疗30例强直性脊柱炎患者，总有效率高达93.3%。

表3 风湿病患者终点事件的Logistic回归分析

相关因素	*B*	标准误	Wald χ^2 值	*P* 值	OR值	OR值的95%可信区间	
						下限	上限
暴露强度	−1.259	0.198	40.605	0.000	0.284	0.193	0.418
性别	−2.150	1.210	3.156	0.076	0.116	0.011	1.249
年龄	2.240	1.237	3.280	0.070	9.394	0.832	106.076
新风胶囊	−2.754	0.496	30.789	0.000	0.064	0.024	0.168
雷公藤多苷片	−1.203	0.485	6.159	0.013	0.300	0.116	0.776
黄芩清热除痹胶囊	−0.137	0.476	8.316	0.004	0.253	0.099	0.644
新癀片	−0.562	0.446	1.589	0.208	0.570	0.238	1.366
杜仲壮骨丸	−0.980	0.646	2.304	0.129	0.375	0.106	1.330
颈椎活血胶囊	−1.557	1.060	2.155	0.142	0.211	0.026	1.685

曹云祥等[3]采用健脾化湿通络药治疗类风湿关节炎患者，结果显示治疗组与对照组均无不良事件发生，治疗组疗效和心功能改善程度均优于对照组。刘健等[4]前期研究结果显示，健脾化湿通络药治疗类风湿关节炎患者后，总有效率可达90.0%，实验室指标、临床症状以及患者肺功能均改善。由此可说明，健脾化湿通络方药治疗类风湿关节炎较西医治疗具有明显的优势。文建庭等[5-6]前期随访类风湿关节炎患者终点事件结果表明，免疫炎症指标的升高是类风湿关节炎患者再发入院的暴露因素，而中医药干预强度可降低终点事件的发生率。研究表明，年龄、红细胞沉降率、血小板计数、免疫球蛋白G、α_1-酸性糖蛋白均提升了患者再发入院的发生率，年龄增加了骨关节炎患者关节外病变的风险，超敏C反应蛋白增加了骨关节炎患者手术的风险。高暴露强度的中医药治疗亦可降低骨关节炎终点事件的发生风险。

本团队根据多年临床经验研制出健脾化湿通络的代表药新风胶囊(皖药制 Z20050062)，亦是本次研究过程中使用频次最高者，其组成药物包括黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤，具有健脾化湿、活血通络作用[7]。黄芪益气健脾，薏苡仁除湿健脾，蜈蚣通络效力强，雷公藤可祛风活血通络[8]，综合体现健脾化湿通络的功效，同时体现出标本兼治的原则。本团队前期大量实验研究显示，新风胶囊治疗风湿病的疗效显著[9-11]。本研究Logistic结果显示，健脾化湿通络代表药新风胶囊为风湿病的保护性因素，暴露强度亦为保护性因素。

本项队列研究表明，健脾化湿通络方药可降低风湿病患者终点事件的发生率，长期应用效果显著。队列研究是循证医学中重要的疗效评价方法，结果真实可靠[12]。队列研究在临床研究中的证据级别仅次于随机对照试验，其特点在于可评价复杂干预条件的结局、允许个体化治疗、易于评价结果等，在中医药研究工作中关注度逐渐升高[13]。队列研究的关键环节在于暴露的定义和测量[14]。此次研究虽采取大量措施避免失访偏倚，但由于随访时间长以及随访条件等客观因素的限制，且记录人员也存在个体差异，失访偏倚仍不可避免会出现。希冀后期研究者提高队列研究的质量，以提高中医药疗效的可信度。

参考文献：

[1] 刘爱民，毛嘉文，胡建平，等. 国际疾病分类(ICD-10)应用指导手册[M]. 北京：中国协和医科大学出版社，2001.

[2] 叶文芳，刘健，阮丽萍，等. 中医健脾单元疗法对强直性脊柱炎患者疗效、生活质量及心肺功能的影响及机制研究[J]. 风湿病与关节炎，2015，4(1)：5-8.

[3] 曹云祥，刘健，黄传兵，等. 新风胶囊可以调节类风湿性关节炎患者的免疫功能和改善心功能[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2015，31(3)：394-396，401.

[4] 刘健，范海霞，杨梅云. 新风胶囊治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 中国中医药科技，2007，14(6)：389-391.

[5] 文建庭，刘健，万磊，等. 1468例类风湿关节炎患者终点事件发生情况队列研究[J]. 安徽中医药大学学报，2017，36(5)：13-17.

[6] 文建庭，刘健，万磊，等. 骨关节炎1904例终点事件发生情况队列研究[J]. 中国临床保健杂志，2018，21(4)：456-461.

[7] 文建庭，忻凌，万磊，等. 基于随机行走模型评价中医健脾单元疗法对骨关节炎患者炎症指标的影响[J]. 中国中药杂志，2019，44(5)：1053-1057.

[8] 陈瑞莲，刘健，黄传兵，等. 新风胶囊对膝骨关节炎患者血液流变学指标及血栓素、前列环素的影响[J]. 风湿病与关节炎，2015，4(2)：13-17.

[9] LIU J，WANG Y，HUANG C，et al. Efficacy and safety of Xinfeng capsule in patients with rheumatoid arthritis：a multi-center parallel-group double-blind randomized controlled trial[J]. J Tradit Chin Med，2015，35(5)：487-498.

[10] 王桂珍，刘健，曹云祥，等. 新风胶囊联合中药熏蒸治疗

强直性脊柱炎临床观察[J].中医药临床杂志,2014,26(6):581-583.
[11] 刘健,张金山,汪四海,等.新风胶囊对膝骨关节炎患者严重程度指数及生活质量的影响[J].中医药临床杂志,2011,23(5):429-431.
[12] 方妍妍,刘健,万磊,等.323例强直性脊柱炎患者健脾化湿益肾通络方药应用的队列研究[J].中国中西医结合杂志,2019,39(5):553-556.
[13] 王建华,袁聚祥,高晓华.预防医学[M].北京:北京大学医学出版社,2013:170-177.
[14] 王梅,王建华,张抗,等.中医药疗效评价队列研究的方法学质量评价[J].中医杂志,2016,57(16):1379-1383.

(收稿日期:2019-06-13;编辑:张倩)

Effect of the Drugs Based on Jianpi Huashi Tongluo Prescription on the Outcome Events of Patients with Rheumatic Diseases: A Cohort Study of 3 449 Cases

LIU Jian[1], *FANG Yan-yan*[1], *DONG Wen-zhe*[2], *WEN Jian-ting*[2], *SUN Guang-han*[2], *BAO Bing-xi*[2]

(1. *The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*; 2. *Graduate School of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230012, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatic diseases by following up the application of the drugs based on Jianpi Huashi Tongluo Prescription in discharged patients with rheumatic diseases. **Methods** A cohort study was performed, and telephone follow-up was performed for hospitalized patients with rheumatic diseases to record the medication time of Chinese patent drugs and traditional Chinese medicine decoction after discharge. The patients with a medication time of <28 days were enrolled as non-exposure group, those with a medication time of >28 days and ≤90 days were enrolled as low exposure group, those with a medication time of >90 days and <180 days were enrolled as moderate exposure group, and those with a medication time of ≥180 days were enrolled as high exposure group. The chi-square test and the logistic regression method were used to investigate the association between Jianpi Huashi Tongluo Prescription treatment and outcome events. **Results** A total of 3 449 patients completed the follow-up, and the loss to follow-up rate was 16.18% (666/4 115). A total of 2 877 patients with rheumatic diseases had a medication time of ≥28 days after discharge, and Xinfeng Capsule had the highest frequency, followed by Xinhuang Tablet, Huangqin heat-clearing and arthralgia-removing Capsule, *Tripterygium wilfordii* polyglycoside Tablet, Duzhong Zhuanggu Pill, and Jingzhui Huoxue Capsule. A total of 185 patients experienced outcome events, with 18 patients (9.73%) in the high exposure group, 31 (16.76%) in the moderate exposure group, 48 (25.95%) in the low exposure group, and 88 (47.57%) in the non-exposure group, and there was a significant difference in the incidence rate of outcome events between groups ($P<0.05$). The logistic regression analysis showed that degree of exposure, Xinfeng Capsule, *Tripterygium wilfordii* polyglycoside Tablet, and Huangqin heat-clearing and arthralgia-removing Capsule were protective factors against outcome events. **Conclusion** The occurrence of outcome events is associated with the intensity of traditional Chinese medicine treatment. The drugs based on Jianpi Huashi Tongluo Prescription, represented by Xinfeng Capsule, can reduce the occurrence of outcome events in patients with rheumatic diseases.

[**Key words**] Rheumatic disease; Jianpi Huashi Tongluo drug; Outcome event; Cohort study