真实世界藤黄健骨片治疗膝骨关节炎缓解期人群用药特征及临床疗效分析

符智虹[1]，李述文[1]，李瑞涵[1]，贾雁[1]，朱瑞征[1]，李翔宇[1]，梁志[1]，高帅[1]，
吴卓耘[2]，陈凛[2*]，陈卫衡[1*]
（1. 北京中医药大学 第三附属医院，北京 100029；
2. 中国中药协会，北京 100061）

［摘要］ **目的：**探究真实世界藤黄健骨片治疗膝骨关节炎（KOA）缓解期人群的用药特征和临床疗效，为藤黄健骨片的临床合理用药提供依据。**方法：**基于“藤黄健骨片治疗膝骨关节炎病例注册登记系统”资料，应用SPSS 25.0和IBM SPSS Modeler 18.0软件及Apriori算法对应用过藤黄健骨片的2 439例膝骨关节炎缓解期病例数据进行分析：缓解期患者年龄、体质量指数（BMI）、疗程采用$\bar{x} \pm s$的形式描述；性别、K-L分级、单日用药剂量、用药频次等信息采用频数分析描述；单用藤黄健骨片治疗组和联合用药治疗组（以下简称单用组和联用组）例数、疗程、单日用药剂量、用药频次采用频数分析，联合药物采用频数分析以及Apriori算法进行关联分析；VAS、WOMAC、疼痛、僵硬、关节活动功能评分采用Mann-Whitney U检验进行组间比较。**结果：**临床用药结果显示，使用藤黄健骨片治疗膝骨关节炎缓解期患者共2 439例，其中单用组1 432例（58.71%），多于联用组1 007例（41.29%），日均使用藤黄健骨片（3.90±1.44）g，K-L分级主要为Ⅱ级（54.47%），单用组日均使用藤黄健骨片（3.64±1.35）g，低于联用组（4.26±1.48）g（$P<0.05$）；联合用药中，使用频次前三的西药是氨基葡萄糖（270次，14.68%）、玻璃酸钠（126次，6.85%）、艾瑞昔布（116次，6.31%），使用频次前三的中药是活血止痛胶囊/片/膏（31次，1.69%）、痹祺胶囊（25次，1.36%）、迈之灵（23次，1.25%）。总体临床疗效评价显示，VAS评分治疗前（5.13±0.93）分，治疗后（2.22±1.18）分，明显降低（$P<0.01$），平均下降（2.91±1.14）分，其中单用组平均下降（2.76±1.43）分，低于联用组（3.12±1.36）分（$P<0.01$）；WOMAC评分治疗前（31.05±11.84）分，治疗后（13.55±9.91）分（$P<0.05$），平均下降（17.50±11.79）分，其中单用组平均下降（16.39±11.14）分，低于联用组（19.08±12.50）分（$P<0.05$）；单用组K-L分级Ⅱ级以上患者占91.34%（1 308/1 432），略低于联用组93.55%（942/1 007）（$\chi^2=80.026$，$P<0.05$），单用组合并疾病患者占43.37%（621/1 432），低于联用组54.92%（553/1 432）（$\chi^2=20.087$，$P<0.01$）。**结论：**临床中超过一半的KOA缓解期患者单独使用藤黄健骨片治疗，联合用药多因病情较重或合并其他疾病，在缓解膝关节疼痛，改善关节僵硬和关节功能方面，单独用药和联合用药均有明显疗效，而在病情较重或合并其他疾病的情况下，联合用药的治疗方案更适合。

［关键词］ 藤黄健骨片；膝骨关节炎；缓解期；真实世界研究；用药特征
［中图分类号］ R2-0；R33；R684.3 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2023）06-0120-08
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20222340
［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20221022.1451.001.html
［网络出版日期］ 2022-10-24 14:27:48

Real-world Study of Medication Characteristics and Clinical Efficacy of Tenghuang Jiangu Tablets in Treatment of Knee Osteoarthritis in Remission Stage

FU Zhihong[1], LI Shuwen[1], LI Ruihan[1], JIA Yan[1], ZHU Ruizheng[1], LI Xiangyu[1], LIANG Zhi[1],
GAO Shuai[1], WU Zhuoyun[2], CHEN Lin[2*], CHEN Weiheng[1*]
(1. *Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*;
2. *China Association of Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100061, *China*)

［收稿日期］ 2022-07-31
［基金项目］ 北京中医药大学高层次人才科研启动项目（2021-XJ-KYQD-001）；首都卫生发展科研专项重点攻关项目（2022-1-7032）
［第一作者］ 符智虹，在读硕士，从事中医骨伤科学临床研究，E-mail：fuzhihong@163.com
［通信作者］ * 陈卫衡，主任医师，教授，博士生导师，从事骨关节疾病的临床与基础研究，E-mail：drchenweiheng@bucm.edu.cn；
* 陈凛，从事药物评价研究，E-mail：huzi91717@163.com

［**Abstract**］ **Objective**: To explore the medication characteristics and clinical efficacy of the Tenghuang Jiangu tablets in the treatment of knee osteoarthritis (KOA) in the remission stage in the real world, providing references for rational clinical use of this prescription. **Method**: Based on the "registration system of KOA treated with Tenghuang Jiangu tablets", 2 439 KOA cases in the remission stage were analyzed by SPSS 25.0, IBM SPSS Modeler18.0, and Apriori algorithm. To be specific, the age, body mass index (BMI), and course of treatment were described in the form of $\bar{x}\pm s$. The information on gender, K-L grade, daily dose, and frequency of drug use was described by frequency analysis. The number of cases, course of treatment, daily dose, and drug use frequency of the single-use group and the combined-use group were described by frequency analysis, and the combination of drugs was described by frequency analysis and Apriori algorithm. Mann-Whitney U test was employed to compare the scores of Visual Analogue Scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), pain, stiffness, and joint function between the single-use group and the combined-use group. **Result**: The results of clinical treatment showed that 2 439 patients with KOA in the remission stage were treated with Tenghuang Jiangu tablets, with 1 432 (58.71%) in the single-use group and 1 007 (41.29%) in the combined-use group. The average daily dose of Tenghuang Jiangu tablets was (3.90±1.44) g, and the majority of the patients were at grade Ⅱ (54.47%). The daily average daily dose of Tenghuang Jiangu tablets in the single-use group was (3.64±1.35) g, which was lower than that in the combined-use group [(4.26±1.48) g, $P<0.05$]. In the combined use, the top three western medicines were glucosamine (270 times, 14.68%), sodium hyaluronate (126 times, 6.85%), and imrecoxib (116 times, 6.31%), and the top three Chinese medicines were Huoxuezhitong capsules/tablets/ointments (31 times, 1.69%), Biqi capsules (25 times, 1.36%), and Maizhiling (23 times, 1.25%). As for the overall clinical efficacy, the VAS score was (5.13±0.93) score before treatment and (2.22±1.18) score after treatment ($P<0.05$), with an overall average decrease of (2.91±1.14) score, and the average decrease in the single-use group was (2.76±1.43) score, which was lower than that in the combined-use group [(3.12±1.36) score, ($P<0.01$)]. The WOMAC score was (31.05±11.84) score before treatment and (13.55±9.91) score after treatment ($P<0.05$). The overall average decrease was (17.50±11.79) score, and the average decrease in the single-use group and combined-use group was (16.39±11.14) score and (19.08±12.50) score, respectively ($P<0.01$). The patients with KOA>grade Ⅱ accounted for 91.34% (1 308/1 432) and 93.55% (942/1 007) in the single-use group and combined-use group, respectively ($\chi^2=80.026$, $P<0.05$). A total of 43.37% (621/1 432) of the patients in the single-use group had other complications, lower than that in the combined-use group [54.92% (553/1 432), ($\chi^2=20.087$, $P<0.01$)]. **Conclusion**: More than half of the patients with KOA in the remission stage are treated with Tenghuang Jiangu tablets alone, and the combination therapy is mainly applied in patients with severe conditions or other complications. In relieving knee joint pain and improving joint stiffness and joint function, both the Tenghuang Jiangu tablets alone and the combination therapy are effective.

［**Keywords**］ Tenghuang Jiangu tablets; knee osteoarthritis; remission; real-world study; medication characteristics

藤黄健骨片处方源于国医大师刘柏龄教授的经验方“骨质增生丸”，由熟地黄、鹿衔草、骨碎补(烫)、肉苁蓉、淫羊藿、鸡血藤、莱菔子(炒)7味药组成，具有补肾、活血、止痛的功效[1]，此外还具有改善骨质疏松[2-3]、镇痛和降低血黏度[4]的作用。藤黄健骨片治疗膝骨关节炎临床应用专家共识[1]推荐使用。在膝骨关节炎的治疗中应用广泛，且在临床使用中取得了显著疗效[5-6]。

藤黄健骨片常用来治疗发作期、缓解期、康复期膝骨关节炎，主要适用于肝肾亏虚证、气滞血瘀证、寒湿痹阻证[1]。研究表明，藤黄健骨片药物化学成分-靶点基因和骨关节炎-靶点基因进行网络合并，前10个是白细胞介素-16(IL-6)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(Akt1)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、禽肉瘤病毒17的转化基因(JUN)、信号传导与转录因子激活因子3(STAT3)、胱天蛋白酶-3(Caspase-

3)、表皮生长因子受体(EGFR)、丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)、表皮生长因子(EGF)、MYC[7]。IL-6被认为在退行性变过程中发挥重要作用,与KOA发病率相关,可通过启动子多态性影响促炎细胞因子,进而增加骨关节炎的风险[8]。资料显示,细胞凋亡在关节软骨退变中起关键作用[9-10]。而微小核糖核酸-495(miR-495)通过直接靶向Akt1,调节蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)信号通路,诱导软骨细胞凋亡和衰老,这提示Akt1可作为KOA治疗的药理靶点[11]。研究表明,血管紧张素原(Agt)在miR-149-5p的调控和直接结合下,通过蛋白酪氨酸激酶2(JAK2)/STAT3通路促进IL-6诱导的KOA炎症反应这些表明临床上治疗膝骨关节炎应用藤黄健骨片能达到临床治疗目的[12]。VEGFA在KOA患者关节软骨、滑膜和软骨下骨中表达上调,导致软骨退变、滑膜炎和骨赘形成[13]。研究表明,STAT3是KOA的核心转录因子,通过核转录因子-κB(NF-κB)信号促进KOA的发生、发展[14]。LONG等[15]研究发现,人肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)是在KOA软骨中发现的一种促进软骨细胞分解代谢活性而抑制合成代谢活性的新因子,提示HB-EGF可能是KOA软骨分解-合成代谢失衡的原因之一。以上研究表明临床上应用藤黄健骨片治疗膝骨关节炎是有据可循的。目前中国人口老龄化问题日益突出,膝骨关节炎的发病率在中老年人群中的应用也日益增多,故本研究针对应用藤黄健骨片的膝骨关节炎缓解期人群用药特征及临床疗效进行分析,以期为该药物的临床合理使用及进一步研究提供参考依据。

本研究使用关联规则分析(association rules)的Apriori算法对联合使用频率较高的中西医药物进行分析,从大量的数据中发现项集之间有意义的关联。关联规则分析是中医临床资料研究中运用最广泛、最成熟的数据挖掘方法,可见于病-证-症-药之间关联的研究,其优点是非常简单,其分析结果常以类似产生式规则的形式表达,相对比较清晰直观,因而更容易被解释和理解[16]。

1 资料与方法

1.1 数据来源 数据来源于藤黄健骨片治疗膝骨关节炎病例注册登记系统,由全国43家医院共同收集,选取其中2019年9月至2021年1月使用藤黄健骨片(湖南方盛制药)的2 505例膝骨关节炎患者中2 439例缓解期患者的全部电子医疗数据。

1.2 诊断及分期标准 本研究参照美国风湿病学会1995年[17]膝骨关节炎诊断标准。①近1个月内反复膝关节疼痛;②年龄≥50岁;③晨僵≤30 min;④活动时有骨摩擦音(感);⑤X射线片(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。符合①和②③④⑤中任意2条即可诊断。分期标准参考《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》[18]分为发作期[视觉模拟评分法(VAS)>7分]、缓解期(VAS 4~7分)、康复期(VAS<4分)。X射线分级参考Kellgren-Lawrence影像分级方法[19]。

1.3 纳入标准 提取数据库中服用藤黄健骨片在2019年9月至2021年1月符合上述诊断标准和缓解期分期标准的患者,医嘱中出现藤黄健骨片的应用记录,年龄50~75岁。患者联合用药为使用藤黄健骨片期间使用的全部药物。

1.4 排除标准 联合药物分析中剔除患者非使用藤黄健骨片期间的联合用药。

1.5 数据规范化处理 参照《国际疾病分类标准编码》(ICD-10)[20]对西医诊断名称进行规范化处理。参照《中医诊断学》[21]对中医诊断信息进行规范化处理。药物名称参考药品说明书进行规范化处理,相同化学成分但剂型、药名不同的药品归为一种药物。

1.6 统计学处理 应用SPSS 25.0和IBM SPSS Modeler 18.0软件及Apriori算法对应用过藤黄健骨片的2 439例膝骨关节炎缓解期病例数据进行分析。对定量数据,当数据服从正态分布时,用$\bar{x} \pm s$进行描述,采用配对t检验进行组内比较,采用t检验或方差分析进行组间比较;若数据不服从正态分布,采用配对符号秩进行组内比较,采用秩和检验进行组间比较。分类指标的描述使用各类的例数和百分数。对定性数据的描述以各种类的例数和百分数做描述性统计分析。组间比较采用卡方(χ^2)/Fisher。等级资料或者疗效部分的组间比较采用秩和检验:①缓解期患者整体年龄、体质量指数(BMI)、疗程采用$\bar{x} \pm s$的形式描述;性别、K-L分级、单日用药剂量、用药频次等信息采用频数分析;②单用藤黄健骨片治疗组和联合用药治疗组(以下简称单用组和联用组)例数、疗程、单日用药剂量、用药频次采用频数分析,联合药物采用频数分析以及Apriori算法进行关联分析,并将联合药物的关联情况网络图形化,设置最小支持度1%,最小置信度50%,最大前项数为2[22];VAS、西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)、疼痛、僵硬、关节活

动功能评分采用Mann-Whitney U检验进行组间比较，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体临床特征 使用藤黄健骨片的膝骨关节炎2 505例患者中缓解期有2 439例(96.37%)，男性774例(31.75%)，其中女性1 665例(68.25%)，女性多于男性。平均年龄(60.47±6.78)岁，平均BMI(24.07±2.72)kg·m^{-2}，平均疗程(56.83±3.36)d。单独使用藤黄健骨片治疗的患者有1 432例(58.71%)，联合用药的患者有1 007例(41.29%)，K-L分级主要为Ⅱ级(54.47%)和Ⅲ级(37.39%)。

2.2 用药特征 对藤黄健骨片口服途径用药剂量进行分析，2 439例患者中1 110人(45.51%)单日用药剂量是2.1~4 g，906人(37.15%)单日用药剂量是4.1~6 g，408人(16.73%)的单日用药剂量<2 g，15人(0.62%)的单日用药剂量>6 g。单日使用藤黄健骨片的平均剂量是(3.90±1.44)g，其中单用组单日使用藤黄健骨片平均为(3.64±1.35)g，低于联用组(4.26±1.48)g，差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 单日用药剂量

Table 1 Single-day dosage

单日用药剂量/g	单用组		联用组		总体	
	人数	频率/%	人数	频率/%	人数	频率/%
≤2	263	10.78	145	5.95	408	16.74
2.1~4	697	28.58	413	16.93	1 110	45.51
4.1~6	469	19.23	437	17.92	906	37.15
6.1~8	1	0.04	5	0.21	6	0.25
>8	2	0.08	7	0.29	9	0.37
总数	1 432	58.71	1 007	41.29	2 439	100

2.3 联合用药分析 2 439例使用藤黄健骨片膝骨关节炎缓解期的人群中有1 007例联合其他药物治疗膝骨关节炎的情况。分析结果显示，患者最少联合使用1种药物，最多联合使用5种。联合药物出现总频次为1 809次，分别提取西药和中药使用频率排前20位的药物进行分析，在联合用药中，出现频次排前3位西药的依次是氨基葡萄糖、艾瑞昔布、双醋瑞因胶囊；排前3位的中药依次为热敷包、活血止痛胶囊/片/膏、迈之灵。联合使用1种西药中，藤黄健骨片联合氨基葡萄糖、艾瑞昔布、玻璃酸钠三类出现的例数最多(6.84%)；结果显示，联合使用1种中药中，藤黄健骨片联合活血止痛胶囊/片/膏、痹祺胶囊、迈之灵三类出现的例数最多(1.20%)。见表2。

表2 联合药物使用频次分析(排序前20位)

Table 2 Analysis of frequency of combined drug use (rank top 20)

排序	药物名称	出现频次/次	频率/%	排序	药物名称	出现频次/次	频率/%
1	氨基葡萄糖	270	14.68	11	阿法骨化醇片(骨化三醇)	33	1.79
2	玻璃酸钠	126	6.85	12	热敷包	32	1.74
3	艾瑞昔布	116	6.31	13	活血止痛胶囊/片/膏	31	1.69
4	双醋瑞因胶囊	101	5.49	14	双氯芬酸钠	30	1.63
5	依托考昔	84	4.57	15	氟比洛芬凝胶	23	1.25
6	醋氯芬酸片/胶囊	54	2.94	16	钙片类(碳酸钙)	23	1.25
7	塞来昔布(西乐葆)	52	2.83	17	迈之灵	23	1.25
8	洛索洛芬钠	50	2.72	18	汉防己甲素片	21	1.14
9	洛芬待因(布洛芬+磷酸可待因)	43	2.34	19	曲安奈德注射液	21	1.14
10	草乌甲素	39	2.12	20	七叶皂苷钠	19	1.03

2.4 联合用药关联的规则分析 在西药、中药中分别提取联合概率最高的前30位药物进行分析，以支持度排序。结果在使用藤黄健骨片的膝骨关节炎缓解期人群中联合使用2种西药最常用的药物

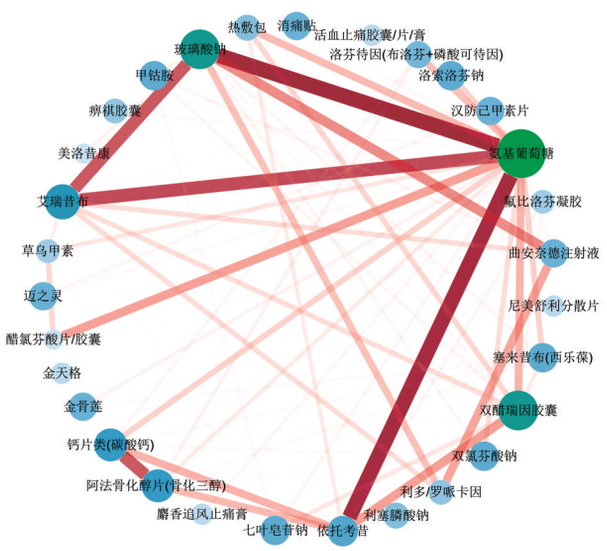
组合是“氨基葡萄糖-玻璃酸钠”。因为使用藤黄健骨片的膝骨关节炎缓解期人群的联合应用中药组合的规则支持度，均不足 1.5%，因此不予分析。见表 3。

表 3　联合两种西药关联分析

Table 3　Correlation analysis of two combined western medicines

排序	前列	后列	支持度/%	置信度/%
1	氨基葡萄糖	玻璃酸钠	5.25	30.47
2	氨基葡萄糖	艾瑞昔布	5.21	25.98
3	氨基葡萄糖	依托考昔	3.94	39.58
4	氨基葡萄糖	醋氯芬酸片/胶囊	2.21	38.89
5	阿法骨化醇片(骨化三醇)	钙片类(碳酸钙)	1.97	64.58
6	依托考昔	钙片类(碳酸钙)	1.97	37.50

2.5　联合用药品种之间关联度分析　采用 IBM SPSS Modeler 18.0 软件及 Apriori 算法对使用藤黄健骨片膝骨关节炎缓解期人群联合用药中排前 30 位药物进行关联分析。老年患者临床上常用的联合应用的药物组合排前 5 位依次是氨基葡萄糖-玻璃酸钠，氨基葡萄糖-依托考昔，氨基葡萄糖-艾瑞昔布，阿法骨化醇片(骨化三醇)-钙片类(碳酸钙)，艾瑞昔布-玻璃酸钠。见图 1。



注：不同圆圈代表不同药物，不同药物联合使用频率越大，线条越粗

图 1　联合用药关联分析

Fig. 1　Correlation analysis chart of combined drug

2.6　总体临床疗效评价 2 439 例膝骨关节炎缓解期　人群中，根据膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[2]诊疗标准的疼痛 VAS 评分和 WOMAC 评分为主要疗效指标，总体临床疗效评价显示，VAS 评分治疗前(5.13±0.93)分，治疗后(2.22±1.18)分，明显降低(P<0.05)，平均下降(2.91±1.14)分，WOMAC 评分治疗前(31.05±11.84)分，治疗后(13.55±9.91)分，明显降低(P<0.05)，平均下降(17.50±11.79)分。

2.7　单用组与联用组

2.7.1　患者年龄、性别、疗程、体质量指数、临床特征比较　2 439 例使用藤黄健骨片的膝骨关节炎缓解期人群中，单用组 1 432 例，女性 962 例(67.18%)，男性 470 例(32.82%)；联用组 1 007 例，女性 703 例(69.81%)，男性 304 例(30.19%)，单用组 K-L 分级Ⅱ级以上患者占 91.34%(1308/1 432)，略低于联用组 93.55%(942/1 007)(χ^2=80.026，P<0.05)，单用组合并疾病患者占 43.37%(621/1 432)，低于联用组 54.92%(553/1 007)(χ^2=20.087，P<0.01)。见表 4。

表 4　单用组与联用组患者年龄、性别、疗程、体质量指数、临床特征比较

Table 4　Comparison of age, gender, course of treatment, body mass index, and clinical characteristics between single-use group and combined group

组别	例数	年龄($\bar{x}$±s)/岁	男∶女	疗程($\bar{x}$±s)/d	体质量指数($\bar{x}$±s)/岁/kg·m^{-2}	K-L 分级/例(%)					合并疾病/例(%)	
						0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	无	有
单用组	1 432	60.00±6.60	1∶2.05	56.68±3.71	23.93±2.63	22(1.54)	102(7.12)	723(50.49)[1)]	581(40.50)	4(0.28)	811(56.63)	621(43.37)[2)]
联用组	1 007	61.13±6.99	1∶2.31	57.04±2.76	24.26±2.84	25(2.48)	40(3.97)	608(60.38)	331(32.87)	3(0.30)	454(45.08)	553(54.92)

注：与联用组Ⅱ度及以上患者占比比较[1)]P<0.05；与联用组合并疾病患者占比比较[2)]P<0.01

2.7.2 单用组患者组内指标比较 1 432例单用组KOA缓解期患者VAS评分、WOMAC评分、疼痛评分、僵硬评分、节功能评分，治疗后均明显低于治疗前（P<0.05）。见表5。

表5 单用组患者组内指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=1 432）

Table 5 Comparison of indicators in single-use group（$\bar{x}\pm s$，n=1 432） 分

指标项目	治疗前	治疗后	下降均值
VAS评分	4.97±0.92	2.21±1.24[1)]	2.76±1.43
WOMAC评分	30.35±11.63	13.97±10.53[1)]	16.39±11.14
疼痛评分	6.52±2.55	3.12±2.52[1)]	3.40±2.63
僵硬评分	2.04±1.21	1.12±1.03[1)]	0.93±1.15
关节功能评分	21.79±8.77	9.73±7.54[1)]	12.06±8.30

注：与治疗前同项目评分比较[1)] P<0.05（表6同）

2.7.3 联用组患者组内指标比较 1 007例联用组KOA缓解期患者VAS评分、WOMAC评分、疼痛评分、僵硬评分、节功能评分，治疗后均明显低于治疗前（P<0.05）。见表6。

表6 联用组组内指标比较（$\bar{x}\pm s$，n=1 007）

Table 6 Comparison of indicators in combined group（$\bar{x}\pm s$，n=1 007） 分

指标	治疗前	治疗后	下降均值
VAS评分	5.35±0.90	2.23±1.09[1)]	3.12±1.36
WOMAC评分	32.05±12.06	12.96±8.94[1)]	19.08±12.50
疼痛评分	6.79±2.67	2.63±2.09[1)]	4.16±2.92
僵硬评分	2.05±1.33	0.77±0.87[1)]	1.28±1.17
关节功能评分	23.21±9.05	9.57±6.71[1)]	13.64±9.37

2.7.4 单用组与联用组患者组间疗效比较 对比各项指标的下降均值，VAS评分联用组平均下降（3.12±1.36）分，优于单用组（2.76±1.43）分（Z=−6.998，P<0.01）；WOMAC评分联用组平均下降（19.08±12.50）分，优于单用组（16.39±11.14）分（Z=−5.371，P<0.01）；疼痛评分联用组平均下降（4.16±2.92）分，优于单用藤黄健骨片治疗组（3.40±2.63）分（Z=−6.627，P<0.01）；僵硬评分联用组平均下降（1.28±1.17）分，优于单用组（0.93±1.15）分（Z=−8.243，P<0.01）；关节功能评分联用组平均下降（13.64±9.37）分，优于单用组（12.06±8.30）分（Z=−4.153，P<0.01）。

3 讨论

3.1 临床基本情况分析 膝骨关节炎是一种严重影响中老年人生活质量的慢性退行性疾病，属中医“痹证”“痿证”范畴，其本质是筋骨共病、痿痹共存。病因病机主要是肝肾不足、风寒湿邪气外侵，证属本虚标实、本痿标痹。作为中医骨伤科的优势病种之一，中医药治疗方法在膝骨关节炎的临床治疗中发挥了重要作用[7,18]。在本研究中，共纳入了2 439例使用藤黄健骨片的膝骨关节炎缓解期患者，女性多于男性，符合临床实际。相比于单用藤黄健骨片治疗的患者，年龄、BMI稍微高于联合用药治疗的患者，而疗程同样稍微高于联合用药治疗的患者。这说明相比于单用藤黄健骨片治疗的患者，联合用药患者的健康情况较差。随着年龄的增长、BMI的升高，KOA患者的健康质量呈现出下降趋势，并发其他疾病的风险升高，导致使用多种药物进行治疗，且均以中老年女性为多发人群。

3.2 用药特征分析 藤黄健骨片药品说明书推荐的使用途径为口服。在本研究中藤黄健骨片的使用途径均为口服，其中单用组单日使用藤黄健骨片剂量低于联用组。联用组相对于单用组多合并有其他疾病，说明合膝骨关节炎患者合并有其他疾病时，患者对于藤黄健骨片的临床用药剂量诉求越大，多是由于合并其他疾病患者的健康情况相对于单纯KOA患者较差，临床症状更为严重，需要更大的剂量去缓解症状，所以藤黄健骨片的临床用药是受患者的合并疾病情况影响的，其合并疾病越严重、种类越多，临床用药剂量越大。真实世界中膝骨关节炎缓解期人群的用药基本符合药品说明书的推荐给药途径和给药剂量，但也应注意到，在本研究中存在少例患者单日用药剂量超过6 g，单次用药剂量最高达9 g，可能由于患者症状较为严重，从而加重了用药剂量。专家共识指出药物用量可根据患者的症状、体征可适当加减剂量和疗程，但相关方面还需进一步观察研究。由于临床疗效与用药剂量并非成正比，并且随着用药剂量及时间的延长，会增加临床上出现不良反应的发生率。因此，临床医师使用药物应尽量遵循药品说明书的推荐剂量及用药方法，合理用药，谨慎联合用药，保障药品的临床疗效及用药安全。

3.3 联合用药分析 本研究使用藤黄健骨片治疗膝骨关节炎的联合用药中，最常见的西药是氨基葡萄糖、艾瑞昔布、玻璃酸钠，最常见的中药是热敷包、活血止痛胶囊/片/膏、迈之灵。与联合使用1种西药中，氨基葡萄糖、艾瑞昔布、玻璃酸钠出现的例数最多，说明活氨基葡萄糖、艾瑞昔布、玻璃酸钠是治疗膝骨关节炎缓解期的西医治疗广谱用药。同理，在联合使用1种中药中，活血止痛胶囊/片/膏、迈

之灵三类出现的例数最多，同时频次也是排序前三的，说明活血止痛胶囊/片/膏和迈之灵是治疗膝骨关节炎缓解期的中医治疗广谱用药，而热敷包多为单独使用，痹祺胶囊多联合藤黄使用。联合使用2种西药药物组合例数前三的是，“依托考昔-双醋瑞因胶囊”，“氨基葡萄糖-依托考昔”，“氨基葡萄糖-醋氯芬酸片/胶囊”三类，对比联合用药关联度分析结果，联合应用的药物组合排前三位依次是氨基葡萄糖-玻璃酸钠，氨基葡萄糖-依托考昔，氨基葡萄糖-艾瑞昔布，这说明临床上应用依托考昔、双醋瑞因胶囊治疗KOA缓解期的情况存在，但是根据数据支撑，临床上使用氨基葡萄糖、玻璃酸钠联用的信赖度更可靠。总体来讲，藤黄健骨片临床上多与改善病情类药物、关节腔注射液和非甾体抗炎药等西药联用，多与活血止痛类中药口服或外用联合治疗。

3.4 临床疗效分析 单用藤黄健骨片治疗组患者与联合用药治疗组患者，根据各项指标的下降均值进行疗效对比，VAS评分、WOMAC评分、疼痛评分、僵硬评分、关节功能评分，联用组平均下降值均大于单用组，而单用组K-L分级Ⅱ级以上患者略少于联用组，单用组合并疾病患者少于联用组，所以可见，联合用药的治疗方案对病情较重或合并其他疾病的KOA缓解期人群更适合，各项指标的改善亦优于单用藤黄健骨片治疗。

3.5 研究不足及展望 本研究数据来源于国内43家三甲医院，是对临床医师使用药物的客观真实记录，因此可对临床医师及药师的合理用药提供有益的参考及依据。同时，由于HIS数据库并非专为科研目的而设，因此难免存在数据缺失、混杂等问题，影响了研究的严谨性，因此对于本研究所得结论还需通过前瞻性研究来进一步验证。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中国中药协会. 藤黄健骨片治疗膝骨关节炎临床应用专家共识[J]. 中医正骨，2021，33(4)：4-5，8.
[2] 张庆华，朱克俭，黄敏，等. 藤黄健骨片对骨质疏松模型大鼠干预作用实验研究[J]. 实用中医药杂志，2015，31(11)：991-993.
[3] 朱克俭，黄敏，郭喜庚. 藤黄健骨片对去势骨质疏松模型大鼠干预作用的实验研究[J]. 国医论坛，2015(6)：57-60.
[4] 朱克俭，黄敏，郭喜庚. 藤黄健骨片对肾虚证和血瘀证动物模型的影响及其镇痛作用[J]. 中国中医药现代远程教育，2015，13(15)：139-141.
[5] 付宇，林崧崧，邓浩庆. 藤黄健骨片治疗膝骨性关节炎肾虚血瘀型临床观察[J]. 中医药临床杂志，2021，33(6)：1170-1174.
[6] 卢敏，张波，邹震，等. 藤黄健骨片治疗膝关节骨性关节炎肾虚血瘀证的多中心临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志，2012，20(7)：14-16.
[7] 孔德忠，欧梁，郭礼跃，等. 藤黄健骨片治疗膝骨关节炎作用机制的网络药理学研究[J]. 上海中医药杂志，2021，55(8)：4-12.
[8] SINGH M，MASTANA S，SINGH S，et al. Promoter polymorphisms in IL-6 gene influence pro-inflammatory cytokines for the risk of osteoarthritis [J]. Cytokine，2020，127：154985.
[9] NI Z，SHANG X，TANG G，et al. Expression of miR-206 in human knee articular chondrocytes and effects of miR-206 on proliferation and apoptosis of articular chondrocytes [J]. Am J Med Sci，2018，355(3)：240-246.
[10] JIA P T，ZHANG X L，ZUO H N，et al. Articular cartilage degradation is prevented by tanshinone Ⅱ_A through inhibiting apoptosis and the expression of inflammatory cytokines [J]. Mol Med Rep，2017，16(5)：6285-6289.
[11] ZHAO X，WANG T，CAI B，et al. MicroRNA-495 enhances chondrocyte apoptosis，senescence and promotes the progression of osteoarthritis by targeting AKT1[J]. Am J Transl Res，2019，11(4)：2232-2244.
[12] WANG W，HAN X，ZHAO T，et al. AGT，targeted by miR-149-5p，promotes IL-6-induced inflammatory responses of chondrocytes in osteoarthritis via activating JAK2/STAT3 pathway [J]. Clin Exp Rheumatol，2020，38(6)：1088-1095.
[13] GUAN M，ZHU Y，LIAO B，et al. Low-intensity pulsed ultrasound inhibits VEGFA expression in chondrocytes and protects against cartilage degeneration in experimental osteoarthritis [J]. FEBS Open Bio，2020，10(3)：434-443.
[14] WANG F，GUO Z，YUAN Y. STAT3 speeds up progression of osteoarthritis through NF-κB signaling pathway[J]. Exp Ther Med，2020，19(1)：722-728.
[15] LONG D L，ULICI V，CHUBINSKAYA S，et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) is increased in osteoarthritis and regulates chondrocyte catabolic and anabolic activities [J]. Osteoarthr Cartil，2015，23(9)：1523-1531.
[16] 沈毅，傅萍，孔丽娅. 数据挖掘方法在名老中医用药规律研究中的应用[J]. 中医杂志，2016，57(10)：890-893.

[17] HOCHBERG M C, ALTMAN R D, BRANDT K D, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part Ⅱ Osteoarthritis of the knee. American college of rheumatology [J]. Arthritis Rheum, 1995, doi: 10. 1002/art. 1780381104.
[18] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨, 2020, 32(10): 1-14.
[19] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. Ann Rheum Dis, 1957, 16(4): 494-502.
[20] 世界卫生组织. 疾病和有关健康问题的国际统计分类: 第十次修订本[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 19-708.
[21] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 47-335.
[22] 程晓平, 郑文伟, 倪国新. 基于网络药理学的独活治疗骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1641-1646.

[责任编辑 孙丛丛]

·书讯·

上腹部低辐射高浓度碘对比剂CT动态容积灌注成像取代常规应用的可行性

——评《CT成像基本原理、伪影与误区》

CT灌注成像通过同层连续动态扫描，可以获得组织的血流灌注信息，以反映组织器官的血流动力学情况。上腹部动态容积灌注CT是在一次性注射对比剂后对扫描范围内脏器持续扫描，经工作站后处理获得扫描范围内各脏器及病变的动态时间强化曲线，针对性地提取兴趣部位强化最佳的图像用于诊断及后处理，并进行灌注分析，达到常规增强、血管成像、灌注分开检查的效果，对疾病的诊断、鉴别诊断、术前评估及疗效评估具有更大的价值。以往的上腹部CT灌注都是在常规增强检查后针对单脏器或肿块进行灌注检查，存在重复检查及辐射剂量较大的缺点，也不能重建出达到诊断要求的断面图像。

《CT成像基本原理、伪影与误区》由(美)亚历山大·C·马利瑞安主编，天津科技翻译出版有限公司2014年11月出版。本书主要包括CT发展历史及其成像基础，CT扫描过程中的X线辐射剂量及如何降低辐射、减少危害，CT检查的最新技术，心脏、神经系统和体部CT检查中常碰到的伪影问题和常见检查误区，还包括高分辨力CT快速成像的新技术，如滑环技术和多排探测器技术，双源双能量技术和CT成像技术。该书对CT的操作进行了详细的指导，以及各种类型的CT的优势、长处等，是临床医生学习CT的良好指南。常规上腹部增强的主要局限性是每个患者的循环时间不同，联合触发增强也很难获得最佳效果，对于动脉早期强化的病灶容易漏诊。128层螺旋CT检查是一种在0.4秒内扫描一圈，利用CT数据可以重建多动脉期或多期其他图像弥补其不足，在扫描时间内针对性地提取脏器及病变强化最佳期相重建出对比度最佳的图像，因此可以有效避免常规增强扫描因个体差异大而导致强化效果差的情况，可以避免富血供肝病的漏诊发生，特别是肝脏和胰腺的病灶。CT灌注成像有助于病灶的发现、诊断、鉴别诊断及疗效评估，根据病灶及实质器官的强化曲线重建出最佳的融合图像有助于病灶的发现，富血供肝病转移灶、胃十二指肠及胰腺的神经内分泌肿瘤。另外，利用灌注数据重建的最佳动脉及静脉MPR、容积再现图像有助于肿瘤治疗前了解血管分布、血管受累、供血动脉，肿瘤优势供血动脉征可辅助判断肿瘤来源，在评价肝门胆管癌及胰头癌分期和切除性方面也有很大价值，外科医师主张同时做CT血管成像及常规增强扫描，以充分了解肿瘤范围、血管侵犯及有无异常肝动脉供血，异常肝动脉供血对肝门胆管癌根治术很重要。因此，用上腹部CT重建图像取代常规增强图像用于疾病诊断是可行的。在腹部CT中使用平均时态图像最有价值的特点是可抓取最佳血管或组织，发现肝脏上有动脉期可以强化的结节，利于疾病的准确诊断。平均时态图像相较于常规的对比剂追踪扫描方法，可避免因个体差异性及心输出量差异而导致的强化程度出现的差异，更利于客观和准确地比较。通过使用运动校正及降低噪声的后处理技术，平均时态图像在降低背景噪声及显示病灶边缘轮廓上有了很大改善。运动伪影校正已被证实可提高肝脏CTP参数的可重复性，被推荐用于肝脏CTP的常规后处理操作项。除此之外，因平均时态图像使用连续几组图像进行重建融合，其在一定程度上也可减少图像的噪声。MTA图像的另一优势在于可避免二次注入造影剂，这对于肾功能损伤的患者有一定好处。对比剂导致的肾损伤是医院获得性肾损伤最常见的原因。CIN发生率的增高与高剂量的对比剂和低肾小球滤过率有关。MTA的应用间接地降低了CIN的发生率，因为CTP可在较短的时间和较高的流速下注入造影剂，较常规增强使用的碘对比剂总量有一定幅度地降低。

《CT成像基本原理、伪影与误区》上腹部一站式动态扫描能获得全面、多维度诊断信息，辐射剂量及图像质量均优于常规CT增强扫描。采用80 mL高浓度对比剂(上腹部常规增强用量)行CT能获得更好的诊断效能，可以推广应用。

(作者王嘉，淳安县中医院，浙江 淳安 311700)