



# 专 家 共 识

GS/CACM ×××-201×

## 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎 临床应用专家共识

A expert consensus of ZhengQingFengTongNing sustained release tablets  
treatment for rheumatoid arthritis

2021-××-××发布

中 华 中 医 药 学 会 发布

# 目 次

前 言.....	1
引 言.....	2
正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎专家共识.....	3
1 共识推荐意见/共识建议概要表.....	3
2 范围.....	10
3 药物基本信息.....	10
4 临床问题清单.....	10
5 疾病诊断.....	11
6 临床应用建议.....	11
7 安全性.....	14
8 利益冲突说明.....	15
附录 A 药品相关基础研究.....	16
A.1 中医理论基础.....	16
A.2 药学研究.....	16
A.3 药理研究.....	16
A.4 非临床安全性研究.....	17
附录 B. 正清风痛宁缓释片治疗未成年类风湿关节炎患者相关资料.....	19
参 考 文 献.....	20

# 前 言

本共识按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》及《中华中医药学会中成药临床应用专家共识报告规范》给出的规则起草。

本共识由天津中医药大学第一附属医院提出。

本共识由中华中医药学会归口。

本共识起草单位：天津中医药大学第一附属医院、澳门科技大学。

本共识学术总指导：刘良。

本共识专家指导委员会：娄多峰、张鸣鹤、房定亚、王承德、冯兴华、阎小萍、周乃玉、张国恩、陈湘君、范永升、姜泉、曾小峰、赵岩、董振华、王伟钢。

本共识主要起草单位：天津中医药大学第一附属医院、北京中医药大学、陆军军医大学西南医院、广东省中医院、河南风湿病医院、上海市光华中西医结合医院、安徽中医药大学第一附属医院、澳门科技大学、南方医科大学中西医结合医院、山东中医药大学附属医院、辽宁中医药大学附属医院、人民解放军总医院、深圳市第四人民医院香蜜湖风湿病分院、云南省中医医院、浙江中医药大学、浙江省新华医院、中国中医科学院、南方医科大学南方医院、首都医科大学宣武医院、白求恩国际和平医院、北京大学人民医院、湖北省中医院、南通良春风湿病医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海中医药大学附属龙华医院、北京中医药大学东方医院、中国中医科学院望京医院、深圳市中医医院、广州中医药大学附属第一医院、贵州中医药大学第二附属医院、中日友好医院、中国中医科学院广安门医院、上海市中医医院、福建省第二人民医院、南昌大学第一附属医院、首都医科大学附属北京中医医院、青海省中医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、广西中医药大学附属瑞康医院、新疆医科大学附属中医医院、华北理工大学附属医院、陕西省中西医结合医院、河北以岭医院、长春中医药大学附属医院、甘肃中医药大学附属医院、海口市中医医院

本共识主要起草人：刘维、刘建平、方勇飞、黄清春、娄玉铃、何东仪、刘健、周华、肖长虹、刘英、高明利、黄烽、叶志中、彭江云、温成平、王新昌、林娜、李娟、李小霞、李振彬、张学武、杨德才、朱婉华、薛鸾、苏励、茅建春、朱跃兰、王义军、张剑勇、林昌松、马武开、陶庆文、张华东、苏晓、吴宽裕、吴锐、曹炜、王北、李琴、涂胜豪、庞学丰、照日格图、李兆福、张磊、曲环汝、王志文、张俊莉、郭刚、张彦琼、王成武、王钢、赵争敏。

本共识负责人：刘维

本共识参与专家组（按姓氏笔画排序）：于孟学、于静、马武开、马银虎、王义军、王子华、王北、王成武、王志文、王丽敏、王钢、王新昌、方勇飞、尹怡辉、叶志中、史丽璞、冯国燕、曲环汝、朱美娟、朱跃兰、朱婉华、伍琨、刘汉东、刘坚、刘英、刘建平、刘健、刘维、孙绍卫、苏丽芳、苏励、苏晓、李小霞、李兆福、李红、李振彬、李娟、李琴、李蕴麟、杨铁生、杨德才、步怀恩、肖长虹、吴凤岐、吴沅皞、吴宽裕、吴锐、邱联群、何东仪、张华东、张丽卿、张学武、张俊莉、张剑勇、张彦琼、张艳玲、张磊、陆亚岚、茅建春、林昌松、林娜、周华、庞学丰、赵争敏、娄玉铃、高明利、郭刚、涂胜豪、陶庆文、黄烽、黄清春、黄智胜、曹炜、彭江云、韩淑玲、温成平、照日格图、薛鸾、薛斌。

本共识工作组：高晶月、吴越。

# 引 言

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要表现的全身性自身免疫病。可侵犯关节软骨和骨，导致骨破坏，造成关节畸形和功能丧失，严重者出现内脏器官损害，是造成我国人群劳动力丧失和致残的主要原因之一<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示，我国RA患病率约为0.42%，发病率为0.28%左右，总患病人群约500万。我国RA患者在病程<1年、1~5年、5~10年、10~15年以及≥15年的致残率分别为5.41%、18.6%、43.5%、48.1%、61.3%，随着病程的延长，残疾及功能受限发生率升高，不仅影响患者生存质量，也增加患者经济负担<sup>[2-3]</sup>。

正清风痛宁缓释片主要成分为青藤碱（sinomenine, SIN），青藤碱是从中药青风藤中提取的单体生物碱，具有抗炎、镇痛、免疫抑制等药理作用<sup>[4-8]</sup>。现已有证据证明正清风痛宁缓释片在RA的治疗中取得了较好疗效。但目前尚无正清风痛宁缓释片治疗RA的用药指南或专家共识，为进一步推广正清风痛宁缓释片在RA治疗中的优势，并防止药物误用、滥用，需建立正清风痛宁缓释片治疗RA的专家共识。本项目基于循证医学的证据，通过专家访谈制定问卷，对临床医生进行面对面调研，运用德尔菲法进行专家意见调查，并开展专家讨论会，最终形成专家共识意见，以指导临床医生正确使用本药，使本药能更好的用于RA的临床治疗，以达到改善患者临床症状，延缓病情进展，提高生活质量，减少社会保障支出的目的。

# 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎专家共识

## 1 共识推荐意见/共识建议概要表

本共识“推荐意见”(表1)采用GRADE网格计票规则:除了“无明显推荐”格以外的任何1格票数超过50%,则达成共识,可直接确定推荐方向及强度;若“无明显推荐”格某一侧两格总票数超过70%,则达成共识,可确定推荐方向,推荐强度为“弱”。

“共识建议”(表2)采用多数计票规则:若“中立”栏以外任意一栏的票数超过50%,则视为达成共识。

表1 推荐意见概要表

推荐条目	证据等级	票数	结果
条目1: 正清风痛宁缓释片能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛。	II级	强推荐: 49票 弱推荐: 2票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目2: 正清风痛宁缓释片能够改善类风湿关节炎患者关节压痛。	II级	强推荐: 49票 弱推荐: 2票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目3: 正清风痛宁缓释片能够改善类风湿关节炎患者关节肿胀。	II级	强推荐: 48票 弱推荐: 3票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目4: 正清风痛宁缓释片能够缩短类风湿关节炎患者晨僵时间。	II级	强推荐: 46票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目5: 正清风痛宁缓释片能够降低类风湿关节炎患者CRP水平。	II级	强推荐: 44票 弱推荐: 6票 无明显推荐: 1票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目6: 正清风痛宁缓释片能够降低类风湿关节炎患者ESR水平。	II级	强推荐: 44票 弱推荐: 7票 无明显推荐: 1票	强推荐

		弱不推荐：0票 强不推荐：0票	
条目7：正清风痛宁缓释片能够降低类风湿关节炎患者抗CCP抗体水平。	II级	强推荐：31票 弱推荐：13票 无明显推荐：6票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐
条目8：正清风痛宁缓释片能够降低类风湿关节炎患者RF水平。	II级	强推荐：33票 弱推荐：14票 无明显推荐：3票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐
条目9：正清风痛宁缓释片能够降低类风湿关节炎患者DAS28评分。	II级	强推荐：43票 弱推荐：8票 无明显推荐：0票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目10：正清风痛宁缓释片能够提高类风湿关节炎患者临床疗效（ACR疗效标准）。	II级	强推荐：43票 弱推荐：7票 无明显推荐：1票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目11：正清风痛宁缓释片能够改善类风湿关节炎患者生活质量（HAQ评分）。	II级	强推荐：44票 弱推荐：5票 无明显推荐：2票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目12：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛。	I级	强推荐：49票 弱推荐：2票 无明显推荐：0票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目13：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够改善类风湿关节炎患者关节压痛。	I级	强推荐：49票 弱推荐：2票 无明显推荐：0票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目14：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够改善类风湿关节炎患者关节肿胀。	I级	强推荐：48票 弱推荐：3票 无明显推荐：0票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐

条目15: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够缩短类风湿关节炎患者晨僵时间。	I 级	强推荐: 47票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目16: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者CRP水平。	I 级	强推荐: 44票 弱推荐: 6票 无明显推荐: 1票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目17: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者ESR水平。	I 级	强推荐: 46票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 0票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目18: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者抗CCP抗体水平。	II 级	强推荐: 41票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 5票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目19: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者RF水平。	I 级	强推荐: 43票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 2票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目20: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者TNF- $\alpha$ 水平。	III 级	强推荐: 40票 弱推荐: 6票 无明显推荐: 5票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目21: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者IL-1水平。	III 级	强推荐: 41票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 5票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目22: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者MMP-3水平。	III 级	强推荐: 36票 弱推荐: 9票 无明显推荐: 6票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目23: 正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者RANKL水平。	III 级	强推荐: 36票 弱推荐: 7票 无明显推荐: 8票	强推荐

		弱不推荐：0票 强不推荐：0票	
条目24：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者OPG水平。	III级	强推荐：36票 弱推荐：7票 无明显推荐：8票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目25：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够降低类风湿关节炎患者DAS28评分。	II级	强推荐：47票 弱推荐：4票 无明显推荐：8票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目26：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够提高类风湿关节炎患者临床疗效（ACR疗效标准）。	II级	强推荐：47票 弱推荐：4票 无明显推荐：8票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目27：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够提高类风湿关节炎患者生活质量（HAQ评分）。	II级	强推荐：45票 弱推荐：4票 无明显推荐：2票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目28：正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎不良反应未明显增加。	I级	强推荐：40票 弱推荐：4票 无明显推荐：4票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐
条目29：正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛。	III级	强推荐：48票 弱推荐：2票 无明显推荐：1票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐
条目30：正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够改善类风湿关节炎患者关节压痛。	III级	强推荐：47票 弱推荐：3票 无明显推荐：1票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐
条目31：正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够改善类风湿关节炎患者关节肿胀。	III级	强推荐：48票 弱推荐：2票 无明显推荐：1票 弱不推荐：1票 强不推荐：0票	强推荐

条目32: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够改善类风湿关节炎患者晨僵时间。	III级	强推荐: 45票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 2票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目33: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够降低类风湿关节炎患者CRP水平。	III级	强推荐: 45票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 2票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目34: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够降低类风湿关节炎患者ESR水平。	III级	强推荐: 45票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 1票 弱不推荐: 0票 强不推荐: 0票	强推荐
条目35: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够降低类风湿关节炎患者RF水平。	III级	强推荐: 41票 弱推荐: 6票 无明显推荐: 3票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目36: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够降低类风湿关节炎患者TNF- $\alpha$ 水平。	III级	强推荐: 40票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 5票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目37: 正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够降低类风湿关节炎患者IL-1水平。	III级	强推荐: 40票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 6票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目38: 正清风痛宁缓释片与来氟米特联用, 不良反应未见明显增加。	III级	强推荐: 37票 弱推荐: 5票 无明显推荐: 8票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目39: 正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛。	III级	强推荐: 44票 弱推荐: 4票 无明显推荐: 2票 弱不推荐: 1票 强不推荐: 0票	强推荐
条目40: 正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够改善类风湿关节炎患者关节肿胀。	III级	强推荐: 47票 弱推荐: 3票 无明显推荐: 1票	强推荐

		弱不推荐：0票 强不推荐：0票	
条目41：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够改善类风湿关节炎患者晨僵时间。	III级	强推荐：45票 弱推荐：5票 无明显推荐：1票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目42：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者CRP水平。	III级	强推荐：43票 弱推荐：7票 无明显推荐：1票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目43：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者ESR水平。	III级	强推荐：43票 弱推荐：7票 无明显推荐：1票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目44：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者RF水平。	III级	强推荐：37票 弱推荐：8票 无明显推荐：6票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐
条目45：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者TNF- $\alpha$ 水平。	III级	强推荐：37票 弱推荐：6票 无明显推荐：7票 弱不推荐：0票 强不推荐：1票	强推荐
条目46：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者IL-1水平。	III级	强推荐：38票 弱推荐：3票 无明显推荐：9票 弱不推荐：0票 强不推荐：1票	强推荐
条目47：正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够降低类风湿关节炎患者IL-6水平。	III级	强推荐：38票 弱推荐：4票 无明显推荐：8票 弱不推荐：0票 强不推荐：1票	强推荐
条目48：正清风痛宁缓释片可用于治疗老年类风湿关节炎患者。	III级	强推荐：44票 弱推荐：3票 无明显推荐：4票 弱不推荐：0票 强不推荐：0票	强推荐

表2 共识建议概要表

共识条目	票数	结果
条目1: 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎可辨病用药。	建议: 48票 中立: 2票 不建议: 1票	建议
条目2: 类风湿关节炎缓解期或低疾病活动度时可单独使用正清风痛宁缓释片治疗。	建议: 32 中立: 11票 不建议: 8票	建议
条目3: 类风湿关节炎中等疾病活动度或高疾病活动度, 或单独使用本药效果不理想时, 考虑联合其他改善病情抗风湿药、非甾体抗炎药或生物制剂。联合其他药物时本药剂量不必减少。	建议: 49票 中立: 2票 不建议: 0票	建议
条目4: 正清风痛宁缓释片与非甾体抗炎药联用, 不良反应未见明显增加。	建议: 39票 中立: 12票 不建议: 0票	建议
条目5: 在类风湿关节炎疾病活动期, 建议予正清风痛宁缓释片120mg bid, 有利于尽快改善病情; 在疾病缓解期可考虑减量至60mg bid, 以维持治疗。	建议: 47票 中立: 4票 不建议: 0票	建议
条目6: 正清风痛宁缓释片用于老年类风湿关节炎患者时, 无需改变剂量。	建议: 38票 中立: 12票 不建议: 1票	建议
条目7: 对于过敏体质患者, 可先予小剂量, 若未发生过敏反应或其他不良反应, 可逐步加至常规剂量。	建议: 42票 中立: 5票 不建议: 4票	建议
条目8: 使用正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎若能改善病情, 且无明显不良反应, 建议连续服药在6个月以上, 若病情需要可持续长期服药	建议: 47票 中立: 4票 不建议: 0票	建议
条目9: 建议餐后服药, 以避免偶见的胃肠道反应。	建议: 50票 中立: 1票 不建议: 0票	建议
条目10: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现轻度皮疹、瘙痒等症状, 部分患者停药后可自行缓解, 严重者可予抗组胺药物, 如马来酸氯苯那敏片、氯雷他定、左西替利嗪、依巴斯汀等, 或予糖皮质激素, 如地塞米松肌肉注射。	建议: 50票 中立: 0票 不建议: 1票	建议
条目11: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现恶心、食欲减退和胃肠不适等胃肠道反应, 可联用质子泵抑制剂减轻胃肠道反应, 症状仍不能缓解者考虑减量或停用本药。	建议: 47票 中立: 3票 不建议: 1票	建议
条目12: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现头晕、头痛、口干、乏力、多汗、胸闷、嗜睡, 可先减量观察, 若症状缓解, 可逐渐加量至正常剂量, 若症状持续存在, 则停用本药。	建议: 43票 中立: 6票 不建议: 2票	建议
条目13: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现心律失常应立即停止服药。	建议: 51票 中立: 0票 不建议: 0票	建议

条目14: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现白细胞减少时,可联合使用升高白细胞药物;当白细胞减少至 $3 \times 10^9/L$ 以下,应停用本药;出现严重白细胞减少时,可予重组人粒细胞刺激因子。	建议: 47票 中立: 3票 不建议: 1票	建议
条目15: 正清风痛宁缓释片使用过程中出现血小板减少应立即停止用药,并对症处理,严重者可进行输血小板治疗。	建议: 50票 中立: 1票 不建议: 0票	建议
条目16: 对于安全性指标的监测,首次用药应在用药1个月时监测一次安全性指标,未见明显异常则以后每3个月监测1次;出现异常,则进行对症治疗,持续监测,若持续出现异常则应停止用药	建议: 50票 中立: 1票 不建议: 0票	建议

## 2 范围

本共识明确了正清风痛宁缓释片的临床功能主治、适应症、适用人群、用法用量、合并用药、疗程、注意事项、不良反应以及不良反应的预防和处理等内容。

本共识适用于各级医院风湿免疫科、骨科、疼痛科等接诊类风湿关节炎患者的临床医生。

## 3 药物基本信息

3.1 处方来源: 自主研发。

3.2 药物组成: 盐酸青藤碱。

3.3 功效主治: 祛风除湿,活血通络,利水消肿。适用于类风湿关节炎患者,症见: 关节疼痛,肿胀,屈伸不利,麻木僵硬,肌肉酸痛等。

3.4 纳入基药、医保目录及药典情况: 正清风痛宁缓释片进入2018年版国家基本药品目录(现行); 正清风痛宁缓释片进入国家医保目录2020年版甲类,2019年版甲类,2017年版乙类,2004年版乙类。

## 4 临床问题清单

- 1) 正清风痛宁缓释片适用于类风湿关节炎哪些证型?
- 2) 正清风痛宁缓释片能改善类风湿关节炎患者哪些症状?
- 3) 正清风痛宁缓释片能改善类风湿关节炎患者哪些实验室指标?
- 4) 正清风痛宁缓释片能改善类风湿关节炎患者哪些影像学指标?
- 5) 正清风痛宁缓释片何时单独应用,何时与其他药物联合应用?

- 6) 正清风痛宁缓释片能与哪类药物联合应用治疗类风湿关节炎?
- 7) 正清风痛宁缓释片与其他药物联合应用治疗类风湿关节炎,能改善患者哪些指标?
- 8) 正清风痛宁缓释片与其他药物联合应用治疗类风湿关节炎不良反应是否增加?
- 9) 正清风痛宁缓释片针对类风湿关节炎患者不同疾病活动度的使用剂量是多少?
- 10) 正清风痛宁缓释片服药时间在饭前还是饭后?
- 11) 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎的疗程是多久?
- 12) 正清风痛宁缓释片适用于哪类特殊患者人群?
- 13) 正清风痛宁缓释片治疗特殊患者人群有哪些注意事项?
- 14) 正清风痛宁缓释片存在哪些不良反应?
- 15) 正清风痛宁缓释片的不良反应应如何预防和处理?
- 16) 临床应用正清风痛宁缓释片时应检测哪些安全性指标?
- 17) 临床应用正清风痛宁缓释片时检测安全性指标的频率是多久?

## 5 疾病诊断

### 5.1 分类标准:

类风湿关节炎的疾病诊断参照1987年美国风湿病学会(ARA)<sup>[9]</sup>或2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR)分类标准<sup>[10]</sup>。

### 5.2 疾病分期

根据类风湿关节炎DAS28评分<sup>[11]</sup>将疾病分为以下4期:疾病缓解(DAS28<2.6)、低疾病活动度(2.6≤DAS28<3.2)、中疾病活动度(3.2≤DAS28≤5.1)、高疾病活动度(DAS28>5.1)。

## 6 临床应用建议

### 6.1 适应症:

正清风痛宁缓释片适用于类风湿关节炎患者,症见:关节疼痛,肿胀,屈伸不利,麻木僵硬,肌肉酸痛等。正清风痛宁缓释片主要成分为青藤碱,是从中药青风藤中提取出的一种生物碱,具有抗炎、镇痛、免疫抑制等药理作用。《中华人民共和国药典:2020版:一部》<sup>[12]</sup>中记载青风藤性平,故推荐正清风痛宁缓释片用于类风湿关节炎患者的辨病治疗,不拘泥于风寒湿痹证(共识推荐)。

说明：正清风痛宁缓释片说明书中适应症为类风湿关节炎风寒湿痹证，但《中华人民共和国药典2020版一部》中记载青风藤性平，且专家共识认为本药的主要成分青藤碱作为一种活性成分，临床上可辨病使用。

## 6.2 功效

正清风痛宁缓释片能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、晨僵时间(强推荐使用，证据等级:II)；降低患者C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、类风湿因子(RF)水平(强推荐使用，证据等级:II)，降低患者疾病活动度(强推荐使用，证据等级:II)，改善患者生活质量(强推荐使用，证据等级:II)<sup>[13-18]</sup>。

## 6.3 用法用量

在疾病活动期(DAS28 $\geq$ 2.6)，建议予正清风痛宁缓释片口服，每次2片(120mg)，每天2次，有利于尽快改善病情；在疾病缓解期(DAS28 $<$ 2.6)可考虑减量至每次1片(60mg)，每天2次，以维持治疗(共识建议)。可在饭后服用，以避免偶见的胃肠道反应(共识建议)。

说明：正清风痛宁缓释片说明书中剂量为：每次1-2片，每日2次。说明书中只提出了剂量范围，专家共识认为在类风湿关节炎活动期的患者应予高剂量(每次120mg，每日2次)，有利于尽快改善病情；在疾病缓解期可予低剂量(每次60mg，每日2次)维持治疗。

## 6.4 疗程

使用正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎若能改善病情，且无明显不良反应，建议连续服药在6个月以上，若病情需要可持续长期服药(共识建议)。

说明：正清风痛宁缓释片说明书中疗程为2个月，但类风湿关节炎患者达标治疗的时间通常需要3个月至6个月，甚至更长，2个月的疗程不足以达到病情缓解。因此专家共识认为使用正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎应在3个月时进行病情评估，若服用本药能够改善病情，且无明显不良反应，疗程应在6个月以上。若患者病情需要，且服用本药无不良反应，可长期用药。

## 6.5 联合用药

### 6.5.1 联合用药原则

类风湿关节炎缓解期 ( $\text{DAS28} < 2.6$ ) 或低疾病活动度 ( $2.6 \leq \text{DAS28} < 3.2$ ) 时可单独使用正清风痛宁缓释片治疗, 类风湿关节炎中等疾病活动度 ( $3.2 \leq \text{DAS28} \leq 5.1$ ) 或高疾病活动度 ( $\text{DAS28} > 5.1$ ), 或单独使用本药效果不理想时, 考虑联合其他改善病情抗风湿药、非甾体抗炎药或生物制剂。联合其他药物时本药剂量不必减少 (共识建议)。

### 6.5.2 与甲氨蝶呤联合应用

正清风痛宁缓释片联合甲氨蝶呤能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、晨僵时间(强推荐使用, 证据等级:I), 降低患者CRP、ESR、RF(强推荐使用, 证据等级:I)、抗CCP抗体(强推荐使用, 证据等级:II)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 (IL-1)、基质金属蛋白酶3 (MMP-3)、核因子- $\kappa$ B受体活化因子配体 (RANKL) 水平, 提高患者骨保护素 (OPG) 水平(强推荐使用, 证据等级:III), 降低患者DAS28评分(强推荐使用, 证据等级:II), 改善患者生活质量(强推荐使用, 证据等级:II), 且联合用药后不良反应未见明显增加 (强推荐使用, 证据等级:I)<sup>[19-22]</sup>。

### 6.5.3 与来氟米特联合应用

正清风痛宁缓释片联合来氟米特能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、晨僵时间 (强推荐使用, 证据等级:III), 降低患者CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、IL-1水平(强推荐使用, 证据等级:III)。联合用药后不良反应未见明显增加(强推荐使用, 证据等级:III)<sup>[23]</sup>。

### 6.5.4 与非甾体抗炎药联合应用

正清风痛宁缓释片联合非甾体抗炎药能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛、关节肿胀、晨僵时间 (强推荐, 证据等级:III), 降低患者CRP、ESR、RF、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6水平 (强推荐, 证据等级:III)。联合用药后不良反应未见明显增加 (共识建议)<sup>[24-25]</sup>。

## 6.6 特殊人群用药

### 6.6.1 老年患者: 正清风痛宁缓释片可用于治疗老年类风湿关节炎患者<sup>[26-27]</sup> (强推荐使用, 证据等级:III), 使用时剂量不需进行特殊调整 (共识建议)。

说明: 说明书中未提及老年患者用药的注意事项。谢志忻<sup>[28]</sup>等人的系统评价和Meta纳入44篇文献, 治疗组为单用正清风痛宁缓释片或与其他药物联用, 对照组为免疫抑制剂、NSAIDs、生物制剂、激素等, 共涉及3388例患者。结果显示, 单独应用正清风痛宁缓释片的治疗组不良反应发生率为11.8%, 为对照组的0.83倍[RR=0.83, 95% CI(0.62, 1.10)], 正清风痛宁缓释片联合对照组不良反应发生率为14.8%, 为对照组的0.91倍

[RR=0.91, 95% CI(0.74,1.11)]。使用正清风痛宁缓释片治疗出现皮疹瘙痒反应的发生率为8%，为对照组的3倍[RR=3.00, 95%CI(2.21, 4.08)]；胃肠道反应发生率为3.8%，为对照组的0.58倍[RR=0.58, 95% CI(0.44, 0.76)]；其他类不良反应发生率为2.4%，为对照组的0.33倍[RR=0.33, 95%CI(0.24,0.44)]。显示除皮疹瘙痒等过敏反应外，正清风痛宁缓释片其他不良事件发生率较低，因此适用于老年患者。

刘旭东<sup>[26]</sup>等人将103例老年类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予青藤碱每日120mg联合雷公藤多苷片每日60mg，对照组予青藤碱每日120mg联合甲氨蝶呤每周15mg，疗程3个月。结果显示在减少患者压痛关节数与肿胀关节数方面，两组间差异无显著性( $P>0.05$ )；在改善晨僵时间( $P<0.01$ )，降低ESR( $P<0.01$ )、CRP( $P<0.05$ )、RF( $P<0.05$ )水平方面，青藤碱联合雷公藤多苷片疗效优于青藤碱联合甲氨蝶呤组。两组均无严重不良事件发生，两组不良反应发生率相比差异无显著性( $P>0.05$ )。朱芳晓<sup>[26]</sup>等人将72例老年类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗，对照组予单纯甲氨蝶呤治疗，疗程24周。结果显示在改善关节压痛、关节肿胀、晨僵时间，降低ESR水平、CRP水平、DAS28评分方面，治疗组疗效优于对照组( $P<0.05$ )。不良反应发生率方面，两组间差异无显著性( $P>0.05$ )。

6.6.2 妊娠期和哺乳期患者：妊娠期患者和哺乳期患者禁用。

6.6.3 哮喘患者：有哮喘史患者禁用。

6.6.4 对于过敏体质患者，可先予小剂量，每日60mg起，若未发生过敏反应或其他不良反应，可逐步加至常规剂量（每次60-120mg，每日2次）（共识建议）。

6.6.5 青藤碱过敏者禁用。

## 7 安全性

### 7.1 常见不良反应：

- 1) 常见不良反应表现为皮肤潮红，灼热，皮疹，瘙痒等症状。
- 2) 偶见恶心，呕吐，腹痛，腹泻，食欲减退和胃肠不适等胃肠道反应。
- 3) 偶见头晕，头痛，心悸，心律失常，白细胞减少。
- 4) 罕见乏力，口干，多汗，胸闷，嗜睡，血小板减少。

### 7.2 不良反应的应对方法

1) 本药使用过程中出现轻度皮疹、瘙痒等症状，部分患者停药后可自行缓解，严重者可予抗组胺药物，如马来酸氯苯那敏片、氯雷他定、左西替利嗪、依巴斯汀等，或予糖皮质激素，如地塞米松肌肉注射。一般1-3日可缓解，特殊体质可持续3-5天<sup>[29-32]</sup>（共识建议）。

2) 本药使用过程中出现恶心、食欲减退和胃肠不适等胃肠道反应，可联用质子泵抑制剂减轻胃肠道反应，症状仍不能缓解者考虑减量或停用本药（共识建议）。出现呕吐、腹痛、腹泻应立即停药（共识建议）。

3) 本药使用过程中出现头晕、头痛、口干、乏力、多汗、胸闷、嗜睡，可先减量观察，若症状缓解，可逐渐加量至正常剂量，若症状持续存在，则停用本药（共识建议）。

4) 本药使用过程中出现心悸、心律失常应立即停药<sup>[33]</sup>（共识建议）。

5) 本药使用过程中出现白细胞减少时，可联合使用升高白细胞药物；当白细胞减少至 $3 \times 10^9/L$ 以下，应停用本药；出现严重白细胞减少时，可予重组人粒细胞刺激因子<sup>[34-36]</sup>（共识建议）。出现血小板减少应立即停药，并对症处理，严重者可进行输血小板治疗（共识建议）。朱静华的病案报道<sup>[37]</sup>，报道了1例患者出现重症血小板减少，血小板减少至 $2 \times 10^9/L$ ，进行输血小板治疗，半个月后血小板水平恢复正常。

### 7.3 注意事项：

对于安全性指标的监测，首次用药应在用药1个月时监测一次安全性指标，未见明显异常则以后每3个月监测1次；出现异常，则进行对症治疗，持续监测，若持续出现异常则应停止用药（共识建议）。

说明：说明书中建议每月复查血常规。专家共识认为在临床应用中，对于初始用药患者，应在用药1个月时检测安全性指标，如血常规、肝功能，未见明显异常则以后每3个月监测1次即可；若在1个月检测时出现异常，则要调整用药，并持续检测安全性指标至恢复正常。

## 8 利益冲突说明

本项目由湖南正清制药集团股份有限公司资助。资助研制过程中材料打印、外地专家差旅费、专家咨询费以及相关劳务费，但不参与任何共识证据制作、评价和推荐意见制定的过程。

## 附录 A 药品相关基础研究

### A.1 中医理论基础

正清风痛宁缓释片主要成分为盐酸青藤碱,来源于中药青风藤,青风藤味苦、辛,性平,归肝、脾经,具有祛风通络、除湿止痛的作用。

类风湿关节炎属中医痹病范畴,多由素体不足,外感风寒湿热等邪气,邪气痹阻经络关节所致。《黄帝内经·素问》中指出:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹”,《金匱要略》提到:“风湿相搏,一身尽疼痛”,《本草纲目》中提到青风藤主治“风疾”,“治风湿流注,历节鹤膝,麻痹瘙痒,损伤疮肿”。可见风邪、湿邪在痹病发病中起到重要作用。而青风藤能够祛风湿、通经络,因此使用正清风痛宁治疗类风湿关节炎具有一定的中医理论基础。

### A.2 药学研究

青藤碱能够有效改善佐剂性关节炎(AA)<sup>[38]</sup>、抗原诱导型关节炎(AIA)<sup>[39]</sup>及II型胶原诱导型关节炎(CIA)<sup>[40]</sup>大鼠的四肢关节炎指数、后足足趾肿胀和血沉值,降低大鼠血清中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-6等介导RA发生发展的关键前炎症性细胞因子的水平,抑制关节炎大鼠关节组织中基质金属蛋白酶(MMPs)并维持与其组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)的平衡,改善关节滑膜浸润,降低关节软骨侵蚀与骨破坏程度。

### A.3 药理研究

(1) 免疫抑制作用<sup>[4-7]</sup>;

(2) 抗炎作用:对IL-6和TNF- $\alpha$ 合成有抑制作用<sup>[8,41]</sup>;对PGE2和LCT4生成有抑制作用<sup>[42]</sup>;

(3) 对细胞增殖及凋亡的作用:对于体外培养的人RA滑膜细胞增殖有直接抑制作用<sup>[43]</sup>。抑制滑膜巨噬A型细胞增生和纤维组织增生<sup>[44]</sup>。

#### A.4 非临床安全性研究

正清风痛宁缓释片的急性毒性试验：以不同浓度的盐酸青藤碱溶液给小鼠灌胃观察 7 天，求得小鼠一次口服盐酸青藤碱的 LD50 为 705.71mg/kg。正清风痛宁缓释片水溶液能够灌胃的最大浓度，以最大体积一次给药不能引起动物死亡，进行最大耐受量测定结果：小鼠一次口服正清风痛宁缓释片的最大耐受量已其所含盐酸青藤碱计为 600mg/kg。按体表面积折算，分别相当于推荐临床日最大用量的 19.2 倍和 25.6 倍。按体重折算则为 175 倍和 233 倍。

张士善<sup>[45-46]</sup>等人的急性毒性实验结果显示：小鼠腹腔注射半数致死量为 285 ± 29 mg/kg，口服致死量为 580 ± 51mg/kg，中毒症状均先表现除呼吸抑制，继而发生惊厥而死；腹腔注射给药小鼠死亡时间为 10 分钟内，口服给药小鼠死亡时间为给药后半小时。

正清风痛宁缓释片的长期毒性试验：盐酸青藤碱按 30、90、270mg/kg 给大鼠灌胃二十六周，在给药十三周，二十六周及停药 4 周时分别随机抽样观察。结果 30mg/kg 对动物毛色、行为活动、摄食量、体重增长、主要脏器指数、白细胞、红细胞、血红蛋白、肝肾功能、血糖血脂均无影响。270mg/kg 剂量给药 2~10 周时动物进食减少，2~3 周时体重增长减慢，给药十三周时动物外周血白细胞、红细胞、血红蛋白数下降，但对网织红细胞和骨髓细胞无明显影响，并使血糖及胆固醇升高，肌酐、尿素氮浓度降低，停药 4 周后，上述改变均恢复至对照组水平。重要脏器组织结构形态学检查结果显示：三种剂量的盐酸青藤碱给药二十六周对动物心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、生殖腺等十五中脏器均无明显不良影响。以上表明：30mg/kg 盐酸青藤碱给大鼠连续灌胃二十六周未见明显毒性反应，剂量达 270mg/kg 时便外周血细胞数减少，部分血液生化参数异常。停药 4 周后上述改变均恢复正常，说明盐酸青藤碱所致的这些病理改变是可逆的。正清风痛宁缓释片的临床用量已盐酸青藤碱计为成人每日 120~240mg/kg，按体表面积折算，本实验大鼠用量 30mg/kg、900mg/kg、270mg/kg 分别相当于成人日最大剂量的 1.4、4.2、12.5 倍；按体重（成人 70kg）折算，则大鼠所用剂量分别相当于成人一日用量的 8.7、26.3、78.9 倍。

叶木荣、刘良<sup>[47]</sup>等人予大鼠青藤碱 150 mg/kg/d 腹腔注射，一次给药后大鼠

各组织中青藤碱浓度高低顺序为肝、心、肾、血、肺、脑、脾，睾丸中未测出；连续给药 6 周其含量高低顺序依次为肝、血、心、肾、脑、肺、脾，睾丸中未测出；连续给药 6 周停药 1 周后各器官及血中均未测出青藤碱。说明青藤碱在体内无蓄积作用。

青藤碱对大鼠肝细胞组织形态学具有一定的影响，给药 6 周其肝细胞水肿较对照组明显，肝血窦变窄，肝细胞肿大，胞质疏松，肝细胞呈中度细胞水肿。停药 1 周后肝血窦基本正常，肝细胞胞质较充实，但仍有部分肝细胞轻度细胞水肿。这与青藤碱在肝脏中有较高浓度有关，但对酶组织化学无明显影响。青藤碱可使大鼠心脏组织轻度充血，但未见其他病理改变。肾、肺、脾、睾丸、脑组织形态学观察均未见异常。在睾丸精子活力观察结果表明，在体内外给药时均可见精子活力降低，死精增多；停药 1 周后其精子活力基本恢复，死精明显减少。但此影响仅在体外实验明显，在大鼠睾丸中未检测到青藤碱的蓄积。

## 附录B. 正清风痛宁缓释片治疗未成年类风湿关节炎患者相关资料

正清风痛宁缓释片说明书中未提及未成年患者用药的注意事项，因此本项目组就正清风痛宁缓释片治疗未成年类风湿关节炎的临床问题进行了专家问卷调查，结果显示约19.6%的临床专家曾使用本药治疗过未成年类风湿关节炎患者，用药剂量多为60mg-120mg每天，也有专家提出剂量应按照儿童用药剂量计算。

项目组在证据检索过程中发现已有本药治疗未成年类风湿关节炎患者的临床研究发表，如郭君<sup>[48]</sup>等人，将40例幼年类风湿关节炎患儿随机分为两组，治疗组予正清风痛宁每日60mg，逐渐增加至120mg，联合甲氨蝶呤0.25-0.8mg/kg，对照组予甲氨蝶呤0.25-0.8mg/kg，疗程8-12周，并进行11-24个月的随访。结果显示，两组近期疗效比较差异无显著性( $P>0.05$ )，远期疗效比较差异有显著性( $P<0.05$ )。治疗后，治疗组在关节评分改善方面、ESR降低方面的疗效也优于对照组( $P<0.05$ )。

专家共识认为，本药不存在儿童用药的禁忌，但由于药品说明书中未涉及未成年用药的内容，故本项目组不将未成年患者用药纳入共识推荐范围，此附录作为参考性资料使用。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会.临床诊疗指南:风湿病分册[M].北京:人民卫生出版社.2005.
- [2] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等.我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(003):300-307.
- [3] 周云杉,王秀茹,安媛,等.全国多中心类风湿关节炎患者残疾及功能受限情况的调查[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8):526-532.
- [4] Liu L, Buchner E, Beitz D, Schmidt-Weber CB, Kaever V, Emmrich F, et al. Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine. *Int J Immunopharmacol*. 1996 Oct;18(10):529-43.
- [5] 刘继红,李卫东,滕慧玲,等.青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制[J]. 药学学报, 2005, 40(2):127-131.
- [6] 郭琳,李跃华,季晓辉,等.盐酸青藤碱对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑内核转录因子- $\kappa$ B活性的作用[J]. 免疫学杂志, 2005, 21(1):1-4.
- [7] 王毅,陈正,熊烈,等.青藤碱对肾移植大鼠急性排斥反应及T细胞增殖的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(5):573-574.
- [8] X.J. Li,Patrick Y.K. Yue,L. Liu,et al. Effect of sinomenine on gene expression of the IL-1 $\beta$ -activated human synovial sarcoma. *Int J Life Sciences*.2006,79:665-673.
- [9] AMETT F C, EDWORTHY S M, BLOCK D A, et al. The American Rheumatism Assotiation 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [J]. *Arthrit Rheumatol*, 1988, 31(3): 315.
- [10] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthrit Rheumatol*, 2010, 62(9): 2569.
- [11] ANDERSON J, CAPLAN L, YAZDANY J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice[J]. *Ar thrit Care Res*, 2012, 64(5):640.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典: 2020版:一部[M].中国医药科技出版社:北京,2020.
- [13] Xu M, Liu L, Qi C, et al. Sinomenine versus NSAIDs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis.[J]. *Planta Medica*, 2008, 74(12):1423-1429.
- [14] Shi Ying, Pan Hudan, Wu Jianlin, et al. The correlation between decreased level of ornithine and alleviation of rheumatoid arthritis patients assessed by a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of Sinomenine. [J]. *Engineering*, 2021
- [15] 谌曦,李华.正清风痛宁治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2005, 24(1):9-11.
- [16] 应森林,孟静岩,肖照岑.解毒化瘀法治疗活动期类风湿性关节炎的临床研究[J].天津中医药大学学报,2009,28(02):71-74.
- [17] 黄国栋,李家邦,黄媛华,等.青藤碱治疗类风湿关节炎100例临床研究[J]. 中国中医急症, 2007, 16(004):416-417.

- [18] 刘维,陈伏宇,王熠,等.痹祺胶囊与正清风痛宁片治疗类风湿关节炎40例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(004):244-247.
- [19] Xiu-Min C , Run-Yue H , Qing-Chun H , et al. Systemic Review and Meta-Analysis of the Clinical Efficacy and Adverse Effects of Zhengqing Fengtongning Combined with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis[J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine,2015,(2015-8-24), 2015, 2015:910376.
- [20] Huang R Y , Pan H D , Wu J Q , et al. Comparison of combination therapy with methotrexate and sinomenine or leflunomide for active rheumatoid arthritis: A randomized controlled clinical trial[J]. Phytomedicine,2018.57:403-410.
- [21] 周彬,周迎莉,林为民,等.青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者IL-1,IL-17和TNF- $\alpha$ 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2014(19):2066-2068.
- [22] 蔡强, 金书欣, 陈广洁,等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗早期类风湿关节炎的疗效及对患者MMP-3、RANKL/OPG表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(01):42-47.
- [23] 刘玉琳.正清风痛宁联合来氟米特治疗活动性类风湿关节炎的临床观察[D].2011.
- [24] 夏雷,许玉本,李鹏等.塞来昔布联合正清风痛宁片对类风湿关节炎的疗效分析[J].川北医学院学报,2016,31(05):720-722.
- [25] 韦隽.正清风痛宁肠溶片联合双氯芬酸钠治疗类风湿性关节炎效果观察[J].中国医药科学,2013,3(12):197-198.
- [26] 刘旭东,郭艳幸,候宏理,等.正清风痛宁片联合雷公藤多苷片治疗老年活动性类风湿关节炎52例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 013(003):53-54.
- [27] 朱芳晓, 周润华, 石宇红,等. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2013(15):190-192+195.
- [28] 谢志忻,王冕,龙丽萍等.正清风痛宁缓释片不良反应的Meta分析[J].中国药物警戒,2016,13(09):547-556.
- [29] 叶媿媿,柳秉苍.中成药正清风痛宁缓释片致药疹2例[J].海峡药学,2004(05):179.
- [30] 宋振好,张文莲.正清风痛宁片致耳鼻喉过敏反应1例[J].江西中医药,2003(07):12.
- [31] 朱星宇.1例正清风痛宁缓释片致过敏性紫癜的不良反应报告及分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(33):180.
- [32] 黄映华,冯冬梅,郭粉莲.1例正清风痛宁缓释片迟发重症过敏反应的护理[J].当代护士(学术版),2008(01):99-100.
- [33] 耿丽芬,于有山,李振彬等.口服正清风痛宁致心律失常一例[J].华北国防医药,2003(04):294.
- [34] 陆玮, 单剑萍, 朱汉威. 正清风痛宁引起急性粒细胞缺乏症一例[J]. 中华风湿病学杂志, 2001, 5(001):45-45.
- [35] 冉超蓉, 罗发枢. 正清风痛宁引致粒细胞缺乏症1例[J]. 重庆医学, 1998, 04:289-289.
- [36] 肖文星,石如海,李芝晃等.正清风痛宁致急性造血功能障碍[J].药物不良反应杂志,2006(01):62.
- [37] 朱静华.服正清风痛宁片引起特发性血小板减少性紫癜1例[J].中国中药杂志,1996(12):754.

- [38] Liu L, Buchner E, Beitze D, Schmidt-Weber CB, Kaefer V, Emmrich F, et al. Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine. *Int J Immunopharmacol*. 1996 Oct;18(10):529-43.
- [39] Zhou H, Wong YF, Wang J, Cai X, Liu L. Sinomenine ameliorates arthritis via MMPs, TIMPs, and cytokines in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008 Nov 14;376(2):352-7.
- [40] Zhong-Qiu Liu , Kelvin Chan , Hua Zhou, Liang Liu , et al. The pharmacokinetics and tissue distribution of sinomenine in rats and its protein binding ability in vitro. *Int J Life Sciences*,2005,77:2197-3209.
- [41] Lang Yi, Hua Zhou,Liang Liu,et al.  $\alpha 7$  Nicotinic acetylcholine receptor is a novel mediator of sinomenine anti-inflammation effect in macrophages stimulated by lipopolysaccharide. *Int J SHOCK*. 2015,44(2):188-195.
- [42] Liu L, Riese J, Resch K, Kaefer V. Impairment of macrophage eicosanoid and nitric oxide production by an alkaloid from *Sinomenium acutum*. *Arzneimittelforschung*. 1994 Nov;44(11):1223-6.
- [43] 刘继红, 李卫东, 滕慧玲, 等. 青藤碱治疗类风湿关节炎免疫作用和机制[J]. *药学学报*, 2005, 40(2):127 -131.
- [44] 杨德森, 刘芳, 曾繁典, 等. 青藤碱对大鼠佐剂性关节炎治疗作用及机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(17):1361 -1363.
- [45] 傅绍萱, 张士善, 李蕴山, 等. 青藤碱的药理作用 II. 毒性及一般药理[J]. *药学学报*, 1963(11).
- [46] 傅绍萱, 张士善. 青藤碱的药理作用 VIII. 耐受性与成瘾性研究[J]. *中国药学杂志*, 1979(5).
- [47] 叶木荣, 刘良. 青藤碱在大鼠体内分布与脏器毒理的关系研究[J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(1):65-69.
- [48] 郭君, 赵善瑞. 中西医结合治疗幼年类风湿性关节炎20例[J]. *中国中西医结合杂志*, 2000(12):947-948.