

ICS **.***.***
C**



团体标准

T/CACM ****—20**

青藤碱治疗类风湿关节炎 临床用药指南

Guidelines of sinomenine in the treatment of

rheumatoid arthritis

(文件类型：公示稿)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目 录

前 言	1
引 言	2
正 文	错误!未定义书签。
1 范围	3
2 疾病诊断	3
2.1 分类标准:	3
2.2 疾病活动度评估	4
3 推荐意见	4
3.1 适应症	4
3.2 功效	5
3.3 用法用量	5
3.4 合并用药	5
3.5 特殊人群用药	7
3.6 疗程	8
3.7 常见不良反应及处理方法	8
3.8 注意事项	8
附录 A. 指南制定组成员	9
附录 B. 编制说明	10
附录 C. 青藤碱治疗未成年类风湿关节炎患者相关资料	13
参 考 文 献	14

前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》给出的规则起草。

本文件由天津中医药大学第一附属医院提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件主要起草单位：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

学术总顾问：刘良

本文件主要起草人：刘维、刘建平、范永升、姜泉、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。

本文件起草人（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。

本文件工作组：高晶月、赵文甲、吴越、杜少鹏、樊一桦、曾平、王爱华。

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。临床表现为受累关节疼痛、肿胀、功能障碍，病变呈持续性，病情反复发作，其基本病理改变为滑膜炎^[1]。流行病学调查显示,我国RA患病率约为0.42%，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^[2-3]。

青藤碱（sinomenine, SIN）是从中药青风藤中提取的单体生物碱。研究表明，青藤碱具有抗炎、镇痛、免疫抑制的作用。可以抑制肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白介素-6（IL-6）、前列腺素E2（PGE2）等炎性因子的合成^[4-6]，可以抑制滑膜巨噬A型细胞增生和纤维组织增生^[7-8]。现已有许多青藤碱制剂应用于临床，在RA的治疗中取得了较好疗效。但目前尚无青藤碱治疗RA的用药指南，为进一步推广青藤碱在RA治疗中的优势，并防止药物误用、滥用，需建立青藤碱治疗RA的用药指南，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，改善生活质量，减少社会保障支出的目的。

青藤碱治疗类风湿关节炎临床用药指南

1 范围

本指南明确了青藤碱口服制剂的临床功能主治、适应症、适用人群、用法用量、合并用药、疗程、注意事项、禁忌症、不良反应以及不良反应的预防和处理等内容。

本指南适用于三级、二级、一级的中医院、西医院、中西医结合医院的风湿免疫科、骨科、疼痛科等接诊类风湿关节炎患者的临床医生。

2 疾病诊断

2.1 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(ACR)^[9]或2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟(ACR/EULAR)分类标准^[10]。

表1 1987年ACR分类标准

条件	定义
1 晨僵	关节及其周围僵硬感至少持续1小时
2 ≥ 3 个以上关节区的关节炎	医生观察到下列14个关节区（两侧的近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝及跖趾关节）中至少3个有软组织肿胀或积液（不是单纯骨隆起）
3 手关节炎	腕、掌指或近端指间关节区中，至少有一个关节区肿胀
4 对称性关节炎	左右两侧关节同时受累（两侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时，不一定绝对对称）
5 类风湿结节	医生观察到在骨突部位、伸肌表面或关节周围有皮下结节
6 类风湿因子阳性	任何检测方法证明血清中类风湿因子含量升高（该方法在健康人群中的阳性率 $< 5\%$ ）
7 影像学改变	在手和腕的后前位相上有典型的类风湿关节炎影像学改变：必须包括骨质侵蚀或受累关节及其邻近部位有明确的骨质脱钙

注：以上7条满足4条或4条以上并排除其他关节炎可诊断类风湿关节炎，条件1-4必须持续至少6周

表2 2010年ACR/EULAR分类标准

至少有1个关节肿痛并有滑膜炎证据，同时排除其他疾病，以下评分得分6分以上可诊断RA

1. 关节受累情况	
a. 1个中大关节	0分

b.2~10 个中大关节	1 分
c.1~3 个小关节	2 分
d.4~10 个小关节	3 分
e.>10 个关节，其中至少 1 个为小关节	5 分
2.血清学	
a.类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体均阴性	0 分
b.类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体至少 1 项低滴度阳性	2 分
c.类风湿因子或抗环瓜氨酸肽抗体至少 1 项高滴度(>正常上限 3 倍)阳性	3 分
3.滑膜炎持续时间	
a.<6 周	0 分
b.>6 周	1 分
4.急性时相反应物	
a.C 反应蛋白或红细胞沉降率均正常	0 分
b. C 反应蛋白或红细胞沉降率增高	1 分

2.2 疾病活动度评估

根据类风湿关节炎DAS28评分^[11]进行疾病活动度评估：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）。

3 推荐意见

3.1 适应症

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，适用于类风湿关节炎患者，症见关节疼痛，肿胀，屈伸不利等。《中华人民共和国药典:2020版:一部》^[12]中记载青风藤性平，故推荐青藤碱制剂可用于类风湿关节炎患者的辨病治疗，不拘泥于风寒湿痹证（共识建议）。Min Xu, Liang Liu^[13]等人的系统评价和Meta分析纳入了10项临床研究，涉及1185例类风湿关节炎患者，10项研究均未提及辨证论治，仅辨病用药。结果显示青藤碱在临床症状改善的患者数[OR=2.57, 95%CI(1.79, 3.70)]、改善患者关节疼痛[WMD=-1.40, 95%CI(-2.69, 0.11)]、晨僵时间[WMD=-15.66, 95%CI(-19.01, -12.30)]、改善红细胞沉降率（ESR）水平[WMD=-2.44, 95%CI(-3.39, -1.49)]、改善类风湿因子（RF）水平[OR=1.93, 95%CI(1.19, 3.13)]方面优于NSAIDs。但两组在改善关节肿胀[WMD=-0.82, 95%CI(-1.84, 0.20)]和CRP[WMD=1.23, 95%CI(-1.11, 3.57)]方面差异无显著性。不良事件方面，青藤碱治疗期间消化系统发生不良事件的频率低于NSAIDs治疗[OR=0.04, 95%CI(0.01, 0.233)]，而青藤碱治疗的皮肤粘膜系统发生不良事件的频率高于NSAIDs治疗[OR=3.07, 95%CI(1.14, 8.22)]，神经系统不良事件发生频率方面，两种治疗方法间差异无显著性[OR=3.13, 95%CI(0.35, 28.26)]。该系统评价提示，在临床上辨病使用，青藤碱显示出了较好的有效性及安全性。

3.2 功效

青藤碱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), 能够降低患者C反应蛋白(CRP)、ESR、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、RF水平(强推荐使用, 证据等级:II), 降低患者疾病活动度, 改善患者生活质量(强推荐, 证据等级:II)^[14-18]。

Liang Liu、Yong-Fei Fang^[14]等人的多中心、双盲、双模拟、平行对照的临床研究, 将135名类风湿关节炎患者随机分配至单独应用青藤碱、单独应用甲氨蝶呤、青藤碱联合甲氨蝶呤组, 疗程24周。结果显示, 青藤碱组的疗效与甲氨蝶呤组相比, 差异无显著性。在ACR50、DAS28评分、CDAI和SDAI评分下降率、VAS评分下降率、ESR下降率、RF下降率、抗CCP抗体下降率等相关的分析中, 也显示了数据上的一致性。提示了青藤碱的疗效与甲氨蝶呤相比差异无显著性, 两者联合用药优于单独用药。

3.3 用法用量

推荐根据类风湿关节炎患者疾病活动度选择青藤碱的使用剂量: 在类风湿关节炎疾病活动期(DAS28 \geq 2.6), 建议予青藤碱口服, 每日240mg, 有利于尽快改善病情; 在疾病缓解期(DAS28 $<$ 2.6)可考虑减量至每日120mg, 以维持治疗(共识建议)。可在饭后服用, 以减少胃肠道反应(共识建议)。

3.4 合并用药

推荐根据类风湿关节炎患者疾病活动度选择单独使用青藤碱, 或与其他药物联合应用。类风湿关节炎缓解期(DAS28 $<$ 2.6)或低疾病活动度(2.6 \leq DAS28 $<$ 3.2)时可单独使用青藤碱治疗, 中等疾病活动度(3.2 \leq DAS28 \leq 5.1)或高疾病活动度(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、生物制剂或中药。联合其他药物时本药剂量不必减少(共识建议)。

3.4.1 与甲氨蝶呤联合应用

青藤碱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, 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)、白细胞介素-1(IL-1)、TNF- α 、基质金属蛋白酶3(MMP-3)、核因子- κ 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); 且联合用药安全性较好(强推荐使用, 证据等级:I)^[19-22]。

Xiu-min Chen^[19]等人的系统评价, 纳入了11项研究, 涉及956例类风湿关节炎患者。11项研究治疗组均为青藤碱联合甲氨蝶呤, 对照组均为单独应用甲氨蝶呤。Meta分析的结果显示, 联合治疗在缩短晨僵时间[SMD=-16.06, 95%CI(-28.77, -3.34)]、降低RF水平[SMD=-10.84, 95%CI(-19.39, -2.29)]、降低ESR水平[SMD=-7.26, 95%CI(-11.54, 2.99)]、降低CRP水平[(SMD=-3.66, 95%CI(-5.94, 1.38))方面均优于单纯应用甲氨蝶呤, 并且联合治疗能更好的改善整体疗效[RR=1.08, 95%CI(1.01,

1.16])。但在减少患者压痛关节数和肿胀关节数方面，两组间差异无显著性。且青藤碱联合甲氨蝶呤治疗较单用甲氨蝶呤不良反应发生率更低[RR=0.60, 95%CI(0.46, 0.79)]。

Run-yue Huang^[20]等人的随机对照研究纳入了120例类风湿关节炎患者，治疗组予青藤碱每日240mg联合甲氨蝶呤每周12.5mg，对照组予来氟米特每日20mg联合甲氨蝶呤每周12.5mg，疗程24周。结果显示，在ACR20、ACR50、ACR70达标率、疼痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、CRP水平、ESR水平、DAS28评分、患者健康评定量表（HAQ）评分方面，青藤碱联合甲氨蝶呤与来氟米特联合甲氨蝶呤之间差异无显著性（ $P>0.05$ ）。青藤碱联合甲氨蝶呤组，在胃肠道、肝脏及其他不良事件发生率明显降低（ $P<0.05$ ）。

周彬^[21]等人将60例类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予青藤碱每日120mg联合甲氨蝶呤每周10mg，对照组予甲氨蝶呤每周10mg，疗程8周。结果显示青藤碱联合甲氨蝶呤组能有效改善患者疼痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间，并能降低患者ESR、CRP、RF、IL-1、IL-17、TNF- α 水平及疾病活动度，且疗效均优于单独应用甲氨蝶呤组（ $P<0.05$ ）。

蔡强^[22]等人将68例类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予青藤碱每日120mg联合甲氨蝶呤每周7.5mg，对照组予甲氨蝶呤每周7.5mg，疗程12周。结果显示青藤碱联合甲氨蝶呤能有效降低患者MMP3、RANKL水平，升高骨保护素（OPG）水平及OPG/RANKL比值，起到了骨保护的作用，且示青藤碱联合甲氨蝶呤降低RANKL水平（ $P<0.05$ ），升高OPG水平（ $P<0.05$ ）及OPG/RANKL比值（ $P<0.01$ ）的作用优于单独应用甲氨蝶呤。

3.4.2 与来氟米特联合应用

青藤碱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，降低患者CRP、ESR、RF、TNF- α 、IL-1水平，联合用药后不良反应未见明显增加^[23]（强推荐，证据等级:III）。

刘玉琳^[23]将80例活动性类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予青藤碱每日240mg联合来氟米特每日20mg，美洛昔康片每日15mg（美洛昔康片4周后停药）；对照组予来氟米特每日20mg联合美洛昔康片每日15mg（美洛昔康片4周后停药），治疗12周。结果显示，青藤碱联合来氟米特能有效改善患者疼痛关节数、压痛关节数、肿胀关节数、晨僵时间、双手握力，能有效降低患者CRP、ESR、RF水平，且效果优于单独应用来氟米特组（ $P<0.05$ ）。青藤碱联合来氟米特还能降低患者TNF- α 、IL-1水平，但两组间差异无显著性（ $P>0.05$ ）。不良事件方面，青藤碱联合来氟米特组中有2例患者出现皮疹，未做处理，2周内自行消失，2例肝酶升高；对照组中2例白细胞减低，1例肝酶升高，给予升高白细胞药物、保肝药物对症处理后好转，均未影响试验的用药，其余患者无不良反应。

3.4.3 与非甾体抗炎药（NSAIDs）联合应用

青藤碱联合NSAIDs能够改善类风湿关节炎患者关节疼痛、关节肿胀、晨僵时间，降低患者CRP、ESR、RF、TNF- α 、IL-1、IL-6水平^[24-25]（强推荐，证据等级:III）。

夏雷^[24]等人的随机对照试验纳入了122例类风湿关节炎患者，治疗组予青藤碱每日120mg联合塞来昔布每日200mg，对照组予塞来昔布200mg，疗程4周。结果显示，治疗组在改善患者疼痛、肿胀关节数，降低TNF- α 水平、IL-6水平、RF水平方面，疗效优于对照组（ $P<0.05$ ）。在改善VAS疼痛评分和降低IL-1方面，两组间差异无显著性（ $P>0.05$ ）。

韦隼^[25]等人的随机对照试验纳入了60例类风湿关节炎患者，治疗组使用青藤碱联合双氯芬酸钠治疗，对照组单纯使用双氯芬酸钠治疗，疗程2周。结果显示，在改善患者握力、晨僵时间，降低患者CRP、ESR、RF水平方面，治疗组疗效优于对照组（ $P<0.05$ ）。

3.5 特殊人群用药

3.5.1 老年患者

青藤碱可用于治疗老年类风湿关节炎患者^[26-28]（强推荐，证据等级:III），使用时剂量不需进行特殊调整（共识建议）。谢志忻^[26]等人的系统评价和Meta分析纳入44篇文献，治疗组为单用青藤碱或与其他药物联用，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，单独应用青藤碱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)]；青藤碱联合对照组的不良反应发生率为14.8%，为对照组的0.91倍[RR=0.91, 95% CI(0.74,1.11)]。使用青藤碱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，青藤碱其他不良事件发生率较低，因此适用于老年患者。

刘旭东^[27]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^[28]等人将72例老年类风湿关节炎患者随机分为两组，治疗组予青藤碱联合甲氨蝶呤治疗，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、ESR、CRP、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（ $P>0.05$ ）。

3.5.2 过敏体质患者

对于过敏体质患者，可先予小剂量（每日60mg），若未发生过敏反应或其他不良反应，可逐步加至常规剂量（每日120-240mg）（共识建议）。

3.5.3 妊娠期和哺乳期患者

妊娠期患者和哺乳期患者忌用。

3.5.4 哮喘患者

有哮喘史患者禁用。

3.5.5 青藤碱过敏者

青藤碱过敏者禁用。

3.6 疗程

青藤碱的使用疗程应根据患者病情决定。用药后3个月应进行病情评估，若病情未改善需更换治疗方案，若使用青藤碱患者病情改善且无明显不良反应，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）。

3.7 常见不良反应及处理方法

青藤碱常见不良反应包括皮疹、瘙痒、胃肠道反应、头晕、头痛、乏力，口干，多汗，胸闷，嗜睡、心悸、心律失常、白细胞减少、血小板减少^[29]。

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、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（共识建议）。叶媿媿^[30]等人临床应用中遇到2例患者出现药疹，嘱患者停用青藤碱，予抗组胺药、糖皮质激素治疗3天后症状消失。宋振好^[31]等人遇到1例患者出现严重耳、鼻、喉过敏反应，予地塞米松静脉滴注后，口服抗组胺药物，2天后患者症状消失。

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）。

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）。

出现心悸、心律失常应立即停药（共识建议）。耿丽芬^[32]等人临床应用中遇到1例患者出现心律失常，对症处理后症状消失，停用青藤碱后，症状未再发作。

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（共识建议）。出现血小板减少应立即停药，进行对症治疗，严重者可进行输血小板治疗（共识建议）。陆玮^[33]等人临床应用中遇到1例患者出现急性粒细胞缺乏，予以重组人粒细胞刺激因子注射液 $300 \mu g$ ，皮下注射，5天后白细胞恢复至 $7.4 \times 10^9/L$ 。朱静华^[34]临床应用中遇到1例患者出现血小板减少性紫癜，患者血小板低至 $2 \times 10^9/L$ ，予对症治疗及输血小板治疗，半月后血小板上升至 $121 \times 10^9/L$ ，痊愈出院。

3.8 注意事项

首次用药应在用药1个月时监测一次安全性指标，如血常规、肝功能，未见明显异常则以后每3个月监测1次；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）。

附录 A
(资料性附录)
指南制定组成员

本指南专家指导组成员：

学术总指导：刘良。

指导专家：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。

本指南专家组成员：

负责人：刘维。

临床专家：（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、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、张艳玲、张磊、陆亚岚、茅建春、林昌松、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。

方法学专家：刘建平、步怀恩。

药学专家：周华、林娜、张彦琼。

工作组成员：高晶月、赵文甲、吴越、杜少鹏、樊一桦、曾平、王爱华。

附录 B (资料性附录)

编制说明

1 临床问题的确定

第 1 步：访谈 10 名资深临床专家，初步得出资深专家在临床中应用青藤碱口服制剂治疗类风湿关节炎关注的问题，以及专家的用药经验。

第 2 步：通过对资深临床专家访谈结果的整理，设计调查问卷。通过 10 名临床医生的预调研完善问卷。调查问卷定稿后，对 100 名临床医生进行了面对面调研，并填写问卷，收集临床医生对应用青藤碱口服制剂治疗类风湿关节炎关注的问题，及用药经验。调查对象涵盖全国 64 家三甲医院、10 家二甲医院。包括主任医师 65 名、副主任医师 24 名、主治医师 11 名。

第 3 步：通过对 100 份调查问卷的整理，合并表述相近或内涵相似的临床问题，得出 17 个临床问题。

第 4 步：召开专家会议，就 17 个临床问题是否应纳入指南进行讨论。经专家投票表决，最终确定了临床问题清单（表 3），涵盖了青藤碱口服制剂的临床功能主治、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。

表 3 临床问题清单

-
- 1、青藤碱口服制剂适用于类风湿关节炎哪些证型？
 - 2、青藤碱口服制剂能改善类风湿关节炎患者哪些症状？
 - 3、青藤碱口服制剂能改善类风湿关节炎患者哪些实验室指标？
 - 4、青藤碱口服制剂能改善类风湿关节炎患者哪些影像学指标？
 - 5、青藤碱口服制剂何时单独应用，何时与其他药物联合应用？
 - 6、青藤碱口服制剂能与哪类药物联合应用治疗类风湿关节炎？
 - 7、青藤碱口服制剂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、青藤碱口服制剂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、青藤碱口服制剂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、青藤碱口服制剂服药时间在饭前还是饭后？
 - 11、青藤碱口服制剂治疗类风湿关节炎的疗程是多久？
 - 12、青藤碱口服制剂适用于哪类特殊患者人群？
 - 13、青藤碱口服制剂治疗特殊患者人群有哪些注意事项？
 - 14、青藤碱口服制剂存在哪些不良反应？
 - 15、青藤碱口服制剂的不良反应应如何预防和处理？
 - 16、临床应用青藤碱口服制剂时应检测哪些安全性指标？
 - 17、临床应用青藤碱口服制剂时检测安全性指标的频率是多久？
-

2 证据检索及评价

2.1 证据检索

针对最终纳入的临床问题按照 PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcome) 原则进行检索, 数据库包括: 中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊数据库 (维普)、万方医学数据库 (WANFANG MED)、中国生物医学文献数据库 (Sinomed); 外文数据库主要有: PUBMED、Cochrane Library、美国国立指南库(NGC)、英国国家健康与临床优化研究所 (NICE)、世界卫生组织 (WHO) 等。文献检索截止至 2020 年 5 月 2 日。

2.2 证据的评价

为保证评价结果的客观、公正, 采取“分别评价、一致通过、存疑讨论”的办法进行文献质量的评估。每篇文献由 2 人分别进行单独评价, 如果二者评价的结果一致, 则按照二者共同的评价结果进行文献质量评估登记; 如果二者评价结论不同, 并在讨论后仍然未能达成一致意见, 则作为质量存疑文献, 在课题组工作会议上集体讨论决定。最后形成制作指南推荐意见决策表和证据概要表。运用刘建平教授 2019 年推出的《传统医学证据分级标准》^[35] (表 4) 进行证据等级评价。使用推荐意见分级的评估、制订及评价 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)^[36] (表 5) 方法表达推荐强度。

表 4. 刘建平教授《传统医学证据分级标准》

证据等级	描述
I	随机对照试验及其系统综述、N-of-1 试验系统综述
II	非随机临床对照试验、队列研究、N-of-1 试验
III	病例对照研究、前瞻病例对照研究、前瞻性病例系列
IV	规范化的专家共识 1、回顾性病例系列、历史性对照研究
V	非规范化专家共识 2、病例报告、经验总结

表 5. GRADE 推荐强度分级与定义

表达方法	含义
强推荐	干预措施明显利大于弊
弱推荐	干预措施可能利大于弊
中立	利弊相当或不确定
弱不推荐	干预措施可能弊大于利
强不推荐	干预措施明显弊大于利

3 专家问卷调查

结合确定的临床问题及证据设计调查问卷, 收集临床专家用药经验, 初步得出专家的用药规律。通过电子邮件发送并回收问卷。发放问卷 64 份, 回收问卷 58 份, 有效率 90.6%。调查对象涵盖全国 45 家三甲医院, 4 家二甲医院。包括主任医师 51 名, 副主任医师 5 名, 主治医师 2 名。

4 推荐意见的形成

通过专家共识会议的形式形成推荐意见。专家组基于证据评价小组提供的证据概要表, 考虑疗效、安全性、经济性、病人可接受程度进行推荐意见选择, 采用 GRADE 网格计票法进行计票 (表 6)。GRADE 网格计票规则: 除了“利弊相当或

不确定”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“利弊相当或不确定”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”；其余情况视为未达成共识。

表 6. GRADE 网格

强推荐:一定做	弱推荐:可能做	无明确推荐	弱不推荐: 可能不做	强不推荐: 一定不做

5 指南的评审和咨询过程

指南草案经指南制定工作组讨论、修改，形成指南征求意见稿后，向本指南顾问委员会征询意见，广泛征求临床医师、方法学专家、护理人员的意见，并进行修订。征求意见稿修订后，中华中医药学会组织专家审查，进一步完善为指南报批稿，报送中华中医药学会审批、发布。

6 指南的推广应用

推广对象：全国各级医院中具有风湿病专科的单位及从事风湿病诊疗工作的医护人员。

推广模式：在中华中医药学会领导下，依托各省市中华中医药学会风湿病专业委员会开展指南宣讲工作；借助全国及各省市学术年会、培训班开展培训工作，并充分利用新媒体，进行指南的推广工作。

7 指南的更新

拟3年更新，更新的内容取决于指南发布后，新的研究证据的出现，证据变化对指南推荐意见的影响。

附录C

(资料性附录)

青藤碱治疗未成年类风湿关节炎患者相关资料

目前市场上青藤碱制剂商品的说明书中未提及未成年患者用药的注意事项，因此本项目组就青藤碱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^[37]等人，将40例幼年类风湿关节炎患儿随机分为两组，治疗组予青藤碱每日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，但由于青藤碱制剂商品的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指南推荐范围，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] X.J. Li,Patrick Y.K. Yue,L. Liu,et al. Effect of sinomenine on gene expression of the IL-1 β -activated human synovial sarcoma. Int J Life Sciences.2006,79:665-673.
- [5] Lang Yi, Hua Zhou,Liang Liu,et al. α 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.
- [6] Liu L, Riese J, Resch K, Kaefer V. Impairment of macrophage eicosanoid and nitric oxide production by alkaloid from *Sinomenium acutum*. Arzneimittelforschung. 1994 Nov;44(11):1223-6.
- [7]刘继红,李卫东,藤慧玲,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.
- [8]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.
- [9] AMETT F C, EDWORTHY S M, BLOCK D A, et al. The American Rheumatism Association 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]. Arthrit Care Res, 2012, 64(5):640.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2010版:一部[M].中国医药科技出版社:北京,2009.
- [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- α 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性关节炎的临床观察[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性关节炎的疗效分析[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] 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.
- [27] 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性关节炎52例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 013(003):53-54.
- [28] 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性关节炎的临床研究[J]. 现代预防医学, 2013(15):190-192+195.
- [29] 吴昭昭,龙丽萍,陈希等.193例正清风痛宁缓释片不良反应报告分析[J].中国药物警戒,2016,13(08):489-491+495.
- [30] 叶媵媵,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.

[31] 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.

[32] 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.

[33] 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.

[34] 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.

[35]陈薇,方赛男,刘建平.基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J].中国中西医结合杂志,2019,39(03):358-364.

[36] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2011,64(4): 383-394.

[37] 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.