



中华中医药学会专家共识

GS/CACM ×××—202×

三乌胶（丸）治疗类风湿关节炎 临床应用专家共识

Expert consensus on treatment of Rheumatoid Arthritis with
Sanwujiao Wan clinical application

（稿件类型：送审稿）

（本稿完成时间：2025年02月15日）

202×-××-××发布

中华中医药学会 发布

目 次

前 言	II
引 言	II
1 推荐意见/共识建议概要表	1
2 范围	2
3 规范性引用文件	2
4 术语和定义	2
5 药物基本信息	2
6 临床问题清单	3
7 疾病诊断	3
8 临床应用建议	4
8.1 适应症	4
8.2 中医辨证	5
8.3 用法用量	5
8.4 疗程	5
8.5 联合治疗	5
8.6 用药时机	5
9 安全性	5
9.1 不良反应	5
9.2 禁忌	6
9.3 注意事项	6
10 研究进展	6
附录 A（资料性）三乌胶（丸）相关资料	8
A.1 中医基础理论	8
A.2 药学研究	8
A.3 药理研究	9
A.4 非临床安全性研究	9
A.5 文献报道乌头碱类成分中毒表现及解毒措施	10
附录 B（诊断性）类风湿关节炎西医诊断/疾病评估标准	12
参考文献	14

前 言

本文件为中华中医药学会专家共识。

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件由中国中医科学院中医临床基础医学研究所、中国中医科学院广安门医院、安徽中医药大学第一附属医院、云南金乌药业有限公司提出。

本文件主要起草单位：中国中医科学院中医临床基础医学研究所、中国中医科学院广安门医院、中国中医科学院广安门医院济南医院、安徽中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属光华医院。

本文件起草单位（按拼音首字母排序）：北京大学第三医院、北京电力医院、北京协和医院、北京中医药大学东方医院、北京中医药大学东直门医院、河北以岭医院、河南省中医院、山东中医药大学附属医院、上海中医药大学附属龙华医院、首都医科大学附属北京中医医院、首都中医药大学中医药学院、中国人民解放军总医院第七医学中心、中国人民解放军总医院第一医学中心、中国中医科学院望京医院、中国中医科学院西苑医院、中国中医科学院医学实验中心、中国中医科学院中药研究所。

本文件主要起草人：刘宏潇、刘健、何东仪、王连心。

本文件指导委员会专家：曹炜、王伽伯、鞠大宏、黄烽、王炎焱。

本文件专家组（按拼音首字母排序）：白云静、崔学军、郭刚、何东仪、侯秀娟、黄雪琪、姜萍、黎元元、李刚、李梦涛、李培红、林娜、刘宝利、刘宏潇、刘健、马晓昌、孟庆良、穆荣、穆晓红、彭伟、申洪波、王海隆、王宏莉、王连心、魏戎、张彦琼。

本文件工作组：熊文娟、徐晓涵、魏仲义、王晓燕、张海江。

引 言

类风湿关节炎（Rheumatoid Arthritis, RA）是一种自身免疫性疾病，主要病理特征为广泛的、持续存在的滑膜炎、血管翳及逐渐出现的关节软骨和骨破坏，RA 可并发肺部疾病、心血管疾病、恶性肿瘤、骨折及抑郁症等^[1]。流行病学显示，RA 可发生于任何年龄，全球 RA 的平均患病率为 0.2%~1.0%。中国人群患病率约为 0.42%（大陆地区）^[2]，目前我国部分地区 RA 的发病率仍有上升趋势^[3]，女性高发年龄为绝经后^[4]，男性随年龄增加而发病率上升，男女患病比例约为 1:4^[5]，RA 不断攀升的发病率和致残率给患者、医疗机构和社会带来了巨大的负担^[6]。RA 中医病名为“尪痹”，因风寒湿热之邪留滞于筋骨关节，久病入络，损伤肝肾阴血所致，临床以关节晨僵，小关节对称性多发性肿痛，活动受限，甚至关节僵硬、变形等为特征的肢体痹病^[7]。

三乌胶（丸）源自云南彝族名方：“三乌汤”。于 2002 年 6 月 21 日获批上市，国药准字 Z53020142（丸剂）/Z53020144（胶剂），为云南金乌药业有限公司独家品种，目前应用于全国三级医院 57 家、二级医院 31 家、一级医院 20 家。

三乌胶（丸）上市后用于治疗寒湿痹阻或风湿痹阻引起的 RA，具有一定临床疗效。但临床上对其疗效证据、辨证要点、用药安全性的认识尚不充分，本文件在总结临床应用经验基础上，结合现有循证证据，邀请来自全国相关领域临床中医、西医及中西医结合专家、药理学专家和方法学专家共同制订，采用国际公认的 GRADE 系统进行证据分析和推荐；专家共识意见的形成采用名义组法。本文件目的是明确三乌胶（丸）治疗 RA 的临床定位、优势环节、用法用量、疗程、用药安全性等临床应用要点，旨在指导临床科学合理用药，减少用药风险。

本文件已在国际实践指南注册平台获批双语注册（IPGRP-2018CN030）。

本文件所有专家及工作组秘书在参加项目工作前均实名签署了“利益冲突声明书”，填写好的所有声明表扫描件提交共识归口单位统一存档。在共识制定过程中，所有相关参与者均无利益冲突。

本文件受中国中医科学院科技创新工程中医临床基础学科创新团队项目（CI2021B003）；中国中医科学院创新工程课题（CI2021A00702）；全国名老中医药专家传承工作室建设项目（国中医药人教函[2022]75号）；2021 年岐黄学者支持项目（国中医药人教函[2022]6号）资助。

本文件将随着新的临床问题的出现以及循证证据的更新而予以修订。

三乌胶（丸）治疗类风湿关节炎临床应用专家共识

1 推荐意见/共识建议概要表

本文件达成以下共识推荐意见和共识建议，详见表1、2。

表 1 推荐意见概要表

序号	共识条目	证据等级	投票结果	推荐强度
1	三乌胶（丸）联合缓解病情抗风湿药（Disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs）治疗 RA 可以提高临床总有效率（缓解临床症状、改善体征、改善 ESR 和 CRP）；	C 级	18/25	强推荐
2	三乌胶（丸）联合 DMARDs 治疗 RA 可以改善关节疼痛、关节肿胀及晨僵；	C 级	21/25	强推荐
3	三乌胶（丸）联合 DMARDs 治疗 RA 可以提高患者生活质量；	C 级	21/25	强推荐
4	三乌胶（丸）联合 DMARDs 治疗 RA 可以改善炎症指标（红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation Rate, ESR；血清 C-反应蛋白 C-reactive protein, CRP）。	C 级	16/25	强推荐

表 2 共识建议概要表

序号	共识条目	投票结果	建议强度
1	三乌胶（丸）适用于 RA 寒湿痹阻证和风湿痹阻证患者；	25/25	建议
2	三乌胶（丸）联合 DMARDs 治疗 RA 可以控制疾病活动，降低 28 个关节疾病活动度评分（Disease Activity Score 28, DAS28）；	22/25	建议
3	三乌胶（丸）治疗 RA 可以改善畏寒肢冷、肢体沉重等临床症状及降低中医证候评分；	25/25	建议
4	RA 活动期及缓解期均可辨证选用三乌胶（丸）；	20/25	建议
5	三乌胶（丸）治疗 RA 的剂量为 5g/次，2 次/天，疗程为 4 周；	23/25	建议
6	三乌胶（丸）治疗 RA 常用联合西药有传统合成 DMARDs、靶向合成 DMARDs、生物原研 DMARDs、生物类似药 DMARDs、非甾体抗炎药（Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs）及糖皮质激素；	24/25	建议
7	三乌胶（丸）在临床应用时，可以联合中医外治疗法，如针刺、艾灸、中药外敷、中药熏洗、穴位贴敷、离子导入等；	24/25	建议
8	三乌胶（丸）的用药禁忌是：①感冒发热患者及孕妇、儿童禁服；②对本品及所含成份过敏者禁服；	25/25	建议
9	三乌胶（丸）在特殊人群的用药注意事项是：①用药后如出现口麻、舌麻、心慌心悸等表现，应立即停药，必要时就医；②哺乳期妇女慎用；③严重心律失常、确诊冠状动脉粥样硬化性心脏病合并不稳定型心绞痛、心功能不全、及其他严重器质性心脏病患者慎用；④高血压病经治疗后血压控制不佳患者慎用；⑤有活动性消化道出血，或凝血因子缺乏患者慎用；⑥糖尿病患者慎用；⑦肝、肾功能异常患者慎用；	25/25	建议
10	三乌胶（丸）的其他注意事项是：①本品含有生川乌、生草乌、附子、白附子、何首乌，应避免与含有以上药物及其炮制品或/及成份的成药或方剂联合使用；②应避免与含有生川乌、生草乌、附子的“十八反”（半夏、瓜蒌、天花粉、贝母、白蔹、白及）的成药或方剂同时使用；③中医辨证为热证的患者慎用；④服药期间应注意监测肝、肾功能及心电图。	25/25	建议

2 范围

本文件给出了三乌胶（丸）治疗 RA 临床应用的人群特征、证候特点、疗程特征、剂量范围、合并用药、注意事项和使用建议、使用宜忌等，并说明临床应用的安全性。

本文件适用于全国三级、二级、一级临床医院及基层卫生服务机构，指导临床医师（中医、西医、中西医结合和全科医师）合理使用三乌胶（丸）治疗 RA。

3 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成文件必不可少的条款。其中注日期的引用文件仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括左右的修改单）适用于本文件。

GB/T 15657-2021《中医病证分类与代码》^[8]

GB/T 16751.1-2023《中医临床诊疗术语第1部分：疾病》^[9]。

4 术语和定义

4.1 缓解病情抗风湿药 Disease-modifying anti-rheumatic drugs

是用于治疗 RA、延缓 RA 病情进展的一线药物，可影响 T 细胞、B 细胞等免疫细胞的功能，减少自身抗体产生，抑制免疫系统的异常活化，减轻炎症反应，缓解自身免疫性疾病的症状，其特点是具有改善病情和延缓疾病进展作用，但无即刻起效的抗炎和缓解疼痛作用。2016 年欧洲抗风湿病联盟（EULAR）指南^[10]将其分为传统合成 DMARDs、靶向合成 DMARDs、生物制剂 DMARDs。

4.2 DAS28 评分 Disease Activity Score 28

指 28 个关节疾病活动度评分，是一种用于评估 RA 疾病活动度和指导治疗决策的工具^[11]，通过综合考虑患者 28 个关节的肿胀和压痛情况、CRP 或 ESR 水平，以及患者自评的疼痛程度和全身健康状况得出评分。标准分级详见附录 B。

5 药物基本信息

5.1 处方来源

本品源于云南彝族名方“三乌汤”，结合现代研究研制成三乌胶（国药准字 Z53020144），因胶剂需烱化服用，为便于携带，制成组成、工艺和质量标准、服用剂量与三乌胶一致的丸剂三乌胶丸（国药准字 Z53020142），执行标准为卫生部药品标准中药成方制剂（WS3-B-3744-98）。

5.2 药物组成

三乌胶（丸）由生草乌、生川乌、何首乌、附子（附片）、生白附子、乳香、冰糖、鲜猪蹄组成。

5.3 功能主治

祛寒除湿，祛风通络，活血止痛，强筋健骨。用于风寒湿邪、风痰、淤血引起的风湿麻木、骨节肿痛、腰腿疼痛、四肢瘫痪、陈伤劳损、中风偏瘫、口眼歪斜、失语及风湿性关节炎，类风湿性关节炎，风湿性肌炎，骨质增生，坐骨神经痛，肩周炎，创伤性关节炎等。

5.4 政策准入情况

三乌胶（丸）2002年批准上市，是云南金乌药业有限公司生产的独家剂型品种，国药准字 Z53020142（丸剂）/国药准字 Z53020144（胶剂）。

其他指南共识收录情况：

2017年由中华中医药学会中医药标准化分会编写的《中成药临床应用指南·风湿病分册》^[12]中将三乌胶（丸）纳入推荐药物。

6 临床问题清单

本文件主要关注以下 12 个临床问题，具体见下表。

表 3 临床问题清单表

序号	临床问题
1	三乌胶（丸）治疗 RA，适用于何种证候？
2	三乌胶（丸）联合 DMARDs 治疗 RA 的临床定位是什么？降低疾病活动（DAS28 评分）及炎症指标的疗效如何？
3	三乌胶（丸）对于 RA 患者的哪些关节症状/全身症状有改善？
4	三乌胶（丸）治疗 RA 降低中医证候评分的疗效如何？
5	三乌胶（丸）治疗 RA 提高患者生活质量的疗效如何？
6	三乌胶（丸）是否可用于治疗 RA 疾病全过程？
7	三乌胶（丸）治疗 RA 的剂量、疗程？
8	三乌胶（丸）治疗 RA 的常用联合西药有哪些？
9	三乌胶（丸）治疗 RA 常用联合的中医外治疗法有哪些？
10	三乌胶（丸）的不良反应表现有什么？
11	三乌胶（丸）临床应用有什么禁忌？
12	三乌胶（丸）在特殊人群的用药注意事项有哪些？其他注意事项有哪些？

7 疾病诊断

7.1 西医诊断

类风湿关节炎（ICD-11 编码：FA20）。

诊断参照中华医学会风湿病学分会 2022 年发布的《类风湿关节炎诊疗规范》^[1]，症状及体征包括①关节晨僵；②3 个或 3 个以上的关节区的关节炎；③手关节炎；④对称性手关节炎；⑤类风湿结节；⑥血清类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)阳性；⑦影像学改变。分类标准详见附录 B。

7.2 中医诊断

参考 GB/T 15657-2021, 中医病证分类与代码^[8], 中医病名为“尪痹”(编码 A07.06.03.)。诊断参照 2018 年中华中医药学会风湿病分会发布的《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[13]。

7.3 中医辨证

中医辨证标准参照 2018 年中华中医药学会风湿病分会发布的《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[13]具备主症 2 项, 或主症 1 项+次症 2 项, 结合舌、脉即可诊断:

(1) 寒湿痹阻证: 主症①关节冷痛, 触之不温, 皮色不红; ②疼痛遇寒加重, 得热痛减。次症: ①关节拘急, 屈伸不利; ②肢冷, 或畏寒喜暖; ③口淡不渴。舌脉: 舌体胖大, 舌质淡, 苔白或腻, 脉弦或紧。

(2) 风湿痹阻证: 主症①关节疼痛、肿胀, 游走不定; ②关节疼痛、肿胀, 时发时止。次症①恶风, 或汗出; ②头痛; ③肢体沉重。舌脉: 舌质淡红, 苔薄白, 脉滑或浮。

8 临床应用建议

8.1 适应症

(1) 三乌胶(丸)联合 DMARDs 治疗 RA, 可以提高临床总有效率(临床症状、体征改善率, 炎症指标 ESR 和 CRP 改善率)。(证据级别: C 级; 推荐强度: 强推荐)

证据概要: 1 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)^[14], 共纳入 120 例 RA 患者(试验组 n=60, 对照组 n=60), 试验组干预措施为三乌胶(丸)+DMARDs(甲氨蝶呤+艾拉莫德), 对照组干预措施为 DMARDs。治疗 1 个月后, 试验组总有效率优于对照组(RR=1.20, 95% [1.02, 1.40])。

(2) 三乌胶(丸)联合 DMARDs 治疗 RA, 可以控制疾病活动, 改善炎症指标(证据级别: C 级; 推荐强度: 强推荐), 降低 DAS28 评分(共识建议)。

证据概要: 一项 RCT^[14]共纳入 120 例 RA 患者(试验组 n=60, 对照组 n=60), 试验组干预措施为三乌胶(丸)+DMARDs(甲氨蝶呤+艾拉莫德), 对照组干预措施为 DMARDs, 治疗 1 个月后, 两组 ESR 水平及血清 CRP 均较治疗前明显降低, 且试验组疗效优于对照组(①ESR 值: MD=-4.31, 95% CI [-6.10, -2.52]; ②血清 CRP 值: MD=2.33, 95% CI [1.75, 2.91])。

(3) 三乌胶(丸)联合 DMARDs 治疗 RA, 可以改善关节疼痛、关节肿胀及晨僵。(证据级别: C 级; 推荐强度: 强推荐)

证据概要: 一项 RCT^[14]共纳入 120 例 RA 患者(试验组 n=60, 对照组 n=60), 试验组干预措施为三乌胶(丸)+DMARDs(甲氨蝶呤+艾拉莫德), 对照组干预措施为 DMARDs, 治疗 1 个月后, 两组关节压痛个数、关节肿胀个数均较治疗前明显减少, 晨僵时间缩短, 且试验组疗效优于对照组(①关节压痛: MD=-2.17, 95% CI [-2.72, -1.62]; ②关节肿胀: MD=-2.25, 95% CI [-2.85, -1.65]; ③晨僵时间: MD=-12.18, 95% CI [-13.83, -10.53])。

(4) 三乌胶(丸)联合 DMARDs 治疗 RA, 可以提高患者生活质量。(证据级别: C 级; 推荐强度: 强推荐)

证据概要: 一项 RCT^[14]共纳入 120 例 RA 患者(试验组 n=60, 对照组 n=60), 其中试验组干预措施为三乌胶(丸)+DMARDs(甲氨蝶呤+艾拉莫德), 对照组干预措施为 DMARDs。

结果证明试验组改善 RA 患者健康评定问卷 (Health Assessment Questionnaire, HAQ) 评分有效, 且疗效优于对照组 (MD=-4.58, 95% CI [-5.64, -3.52])。

(5) 三乌胶 (丸) 治疗 RA 可以改善畏寒肢冷、肢体沉重等临床症状及降低中医证候评分。(共识建议)

8.2 中医辨证

三乌胶 (丸) 临床上需辨证使用, 适用于 RA 寒湿痹阻证和风湿痹阻证患者。辨证标准详见 7.3 (共识建议)

8.3 用法用量

丸剂: 一次 5g, 一日 2 次。饭后温开水送服。(说明书和共识建议)

胶剂: 一次 5g, 一日 2 次。用开水烱化兑酒服或鲜肉汤炖服, 饭后服用。(说明书和共识建议)

8.4 疗程

三乌胶 (丸) 治疗 RA 疗程为 4 周。(共识建议)

8.5 联合治疗

①三乌胶 (丸) 治疗 RA 建议与传统合成 DMARDs、靶向合成 DMARDs、生物原研 DMARDs、生物类似药 DMARDs、NSAIDs 及糖皮质激素联合治疗。(共识建议)

②三乌胶 (丸) 在临床应用时, 可以联合中医外治疗法。(共识建议)

8.6 用药时机

RA 活动期及缓解期均可辨证选用三乌胶 (丸)。(共识建议)

9 安全性

9.1 药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR)

9.1.1 国家药品监督管理局不良反应监测中心收集的不良反应

国家药品监督管理局不良反应监测中心自发呈报系统 (spontaneous reporting system, SRS) 数据显示: 2004 年 3 月至 2023 年 11 月, 共计收集不良反应/事件报告 171 例 (280 例次), 其中一般不良反应/事件 166 例, 主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀等消化道症状, 皮疹、瘙痒等过敏反应, 头晕、头痛、困倦、口舌麻木等神经系统症状, 胸闷、气短、心悸等症状; 严重不良反应 5 例, 表现为血压升高、心律失常、肝功能指标异常, 停药/治疗后基本好转或痊愈。

9.1.2 文献报告的不良反应

从建库至 2024 年 8 月, 四大中文数据库 (CNKI、VIP、Wan Fang、Sino Med)、外文数据库 (PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of Science) 检索三乌胶/三乌胶丸发表论

文共 40 篇，临床研究文献未报告不良反应。

9.1.3 上市后安全性注册登记研究

根据制药企业提供的灰色文献,2016 年 11 月至 2022 年 12 月由南华大学附属第一医院、湘雅医院、湖南中医药大学第一附属医院等 32 家分中心开展的三乌胶丸上市后安全性注册登记研究,共采集使用三乌胶丸的患者 3145 例,使用疗程均为 2 周以上,完成用药后复查的有 3114 例,AE 患者 75 例,经专家判定,ADR 患者 56 例(均为一般 ADR),偶见不良反应表现有肝功能指标异常、便秘、便潜血阳性;罕见不良反应表现有口干、恶心、头晕、心烦、胸闷、出汗、黄疸、皮疹、胃肠道反应。

9.2 禁忌

- ①感冒发热患者及孕妇、儿童禁服; (药品说明书及共识建议)
- ②对本品及所含成份过敏者禁服; (共识建议)

9.3 注意事项

- ①用药后如出现口麻、舌麻、心慌心悸等表现,应立即停药,必要时就医; (共识建议)
- ②哺乳期妇女慎用; (共识建议)
- ③严重心律失常、确诊冠状动脉粥样硬化心脏病合并不稳定型心绞痛、心功能不全、及其他严重器质性心脏病患者慎用; (共识建议)
- ④高血压病经治疗后血压控制不佳患者慎用; (共识建议)
- ⑤有活动性消化道出血,或凝血因子缺乏患者慎用; (共识建议)
- ⑥糖尿病患者慎用; (共识建议)
- ⑦肝、肾功能异常患者慎用; (共识建议)
- ⑧本品含有生川乌、生草乌、附子、白附子、何首乌,应避免与含有以上药物及其炮制品或/及成份的成药或方剂联合使用; (共识建议)
- ⑨应避免与含有生川乌、生草乌、附子的“十八反”(半夏、瓜蒌、天花粉、贝母、白蔹、白及)的成药或方剂同时使用; (共识建议)
- ⑩中医辨证为热证的患者慎用; (共识建议)
- ⑪服药期间应注意监测肝、肾功能及心电图。(共识建议)

10 研究进展

10.1 三乌胶(丸)治疗膝骨关节炎

一项 RCT^[15]共纳入膝骨关节炎患者 92 例(试验组 n=46,对照组 n=46),试验组干预措施为三乌胶丸+塞来昔布,对照组干预措施为塞来昔布,治疗 28 天后,试验组有效改善患者关节摩擦感、膝痛等疗效(总有效率 RR=1.16,95%CI[1.00,1.34]),恢复关节活动功能(MD=8.85,95%CI[3.26,14.44])、改善 VAS 评分(MD=-0.35,95%CI[-0.55,-0.15])、骨关节炎指数量表评分(MD=-5.73,95%CI[-8.24,-3.22])。

10.2 三乌胶（丸）治疗中风

一项 RCT^[16] 共纳入中风后遗症患者 106 例（试验组 n=53，对照组 n=53）试验组干预措施为三乌胶丸+阿司匹林肠溶片，对照组干预措施为单用阿司匹林肠溶片，治疗 4 周后，结果表明三乌胶丸可能通过抗炎、促进神经及血管重塑再生及影响血管内皮功能、血流动力学等多种机制，改善患者神经功能（NIHSS 评分 MD=-2.71，95%CI [-3.49, -1.93]）、下肢功能（MD=3.32，95%CI [2.11, 4.53]）、生活质量（认知功能 MD=7.30，95%CI [4.37, 10.23]）。

一项 RCT^[17] 共纳入假性球麻痹患者 40 例（试验组 n=20，对照组 n=20），试验组干预措施为三乌胶+西医治疗（如低分子右旋糖酐、丹参多酚酸盐静点），对照组单用西医治疗，15 天为 1 疗程，应用 1-2 个疗程，结果表明三乌胶能有效改善患者临床症状（总有效率 RR=1.55，95%CI [1.00, 2.39]）。

一项临床观察^[18] 共纳入脑梗塞患者 35 例，干预措施为口服三乌胶丸+静脉滴注香丹注射液，2 周为 1 疗程，平均治疗 2 个疗程，治疗后有效缓解脑梗塞患者临床症状，改善预后。

10.3 三乌胶（丸）上市前临床研究

一项临床观察^[19] 共纳入 60 例痹证患者、54 例腰痛患者、39 例中风后遗症患者，干预措施为单用三乌胶，疗程为 2 周，结果证实单用三乌胶治疗痹证、腰痛、中风后遗症能有效缓解临床症状。

10.4 三乌胶（丸）原说明书安全性信息

10.4.1 不良反应

三乌胶（丸）药品说明书【不良反应】“尚不明确”，经检索 SRS，中、英文数据库以及灰色文献，获取三乌胶（丸）不良反应表现，详见 9.1。

10.4.2 注意事项

三乌胶（丸）药品说明书【注意事项】“尚不明确”，经梳理三乌胶（丸）药物组成、药学研究结果、非临床安全性研究以及文献报道乌头碱类成分中毒表现，本文件建议三乌胶（丸）临床应用注意事项 11 项，详见 9.3。

附录 A

(资料性)

三乌胶（丸）相关资料

A. 1 中医基础理论

RA 属于中医理论的“尪痹”，泛指人体骨骼、周围软组织、关节、肌腱、肌肉、筋膜以及滑囊因风、寒、湿、痰、瘀等外邪及病理因素引起疼痛、重着、酸楚、麻木、或屈伸不利、僵硬等表现的一种疾病，《素问·痹论》曰：“所谓痹者，各以其时，重感于风寒湿之气也。”“风寒湿三气杂至，合而为痹。”说明风湿痹症的出现，主要是人体在内、外因素的共同作用下出现的，治疗当针对风、寒、湿等邪以散寒通络，祛风除湿，活血止痛为主。

三乌胶（丸）药物组成中生草乌、生川乌具有祛风除湿，温经止痛的功效，共为君药；生白附子祛风痰、定惊搐、解毒散结止痛；乳香活血止痛化瘀；附子具有回阳救逆、补火助阳、逐风寒湿邪的功效，与乳香、生白附子共奏燥湿化痰、散寒止痛、活血通瘀的功效，共为臣药；何首乌补肝肾、益精血，化浊降脂，为佐药；冰糖、鲜猪蹄调和药性，为使药，诸药联合，共奏活血化瘀、舒经散寒、祛风通络等功效。

A. 2 药学研究

A. 2.1 质量标准

三乌胶（丸）质量标准参考卫生部药品标准中药成方制剂第二十册（WS3-B-3744-98）。

A. 2.2 所获专利

三乌胶（丸）的制药工艺/质量控制获发明专利 4 项，见下表。

表 4 三乌胶（丸）专利

序号	专利名称	专利号	专利权人	获得时间
1	治疗风湿、中风类疾病的药物及其制备工艺	ZL00100161.2	云南金乌药业有限公司	2003 年 7 月 16 日
2	一种治疗风湿、中风类疾病的药物的质量控制方法	ZL201110352120.4	云南金乌药业有限公司	2014 年 03 月 19 日
3	一种治疗风湿、中风类疾病的药物及其制备方法	ZL201710510125.2	云南金乌药业有限公司	2018 年 06 月 22 日
4	一种三乌胶、三乌胶丸的提取制备方法	ZL202210465673.9	云南金乌药业有限公司	2023 年 06 月 09 日

A. 2.3 含量测定

一项研究^[20]采用 HPLC 测定法，得到结果：样品中的乌头碱能与其他物质分离开，且乌头碱的检测限为 7.6ng，三乌胶每次口服量中所含乌头碱的量不超过 0.15mg。

A. 3.4 药代动力学

一项三乌胶丸体内药代动力学研究^[21]，采用 LC-MS/MS 技术分析灌胃三乌胶丸在正常 SD 大鼠中 10 种生物碱类入血成分，发现这 10 个生物碱成分在大鼠体内达峰的时间均在 4h

以内；单酯型生物碱在大鼠血浆中血药浓度远高于双酯型生物碱，而双酯型生物碱吸收速率快，其中去乙酰粗茎乌头碱甲血药浓度和生物利用度最高。在血瘀大鼠模型中鉴定出 6 个三乌胶丸原型入血成分，最高血药浓度和生物利用度最高的均为去乙酰粗茎乌头碱甲。且研究发现生物碱成分主要分布于大鼠的心、肝、肺、肾、脑等组织。

A. 3 药理研究

A. 3.1 抗炎镇痛作用

3 项研究^{[22][23][24]}制备了三乌胶丸提取物并观察其经皮递送模式下对 RA 的治疗效应，结果显示三乌胶丸提取物水凝胶显著降低胶原诱导性关节炎（collagen-induced arthritis, CIA）大鼠的足厚度、足体积、关节炎指数水平和血清 RF、CRP 和 B 细胞淋巴瘤因子-2（Bcl-2）的水平及升高 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X protein, Bax）水平；与口服相比，采用经皮递送的局部给药模式，在保留治疗作用的同时降低了由于口服给药引起的脏器毒性。

制药企业（灰色文献）采用尾根部注射法建立 CIA 大鼠模型，实验结果表明三乌胶丸可以明显降低 CIA 大鼠关节炎评分；减轻足肿胀；改善关节软骨损伤；下调 CIA 大鼠体内的促炎症因子水平和上调抑炎因子；抑制 Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核转录因子 κ B（TLR4/MyD88/NF- κ B）炎症通路的激活；改善大鼠 SOD、MDA 氧化应激因子的活性；改善大鼠白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF- α ）炎症因子水平；改善大鼠内皮缩血管肽 1（ET-1）含量，一氧化氮合成酶（NOS）活性，一氧化氮（NO）含量，ET-1/NO 比值。

A. 3.2 改善心脑血管流动力学、抗脑卒中作用

一项家兔实验^[25]显示三乌胶可以①增加家兔颈动脉血流量（心输出量），改善脑缺血和心肌缺血的作用；②保持血压稳定；③轻度减缓心率；④对心电图无不良影响。

一项犬实验^[26]显示三乌胶可以①增加犬脑血流量，降低脑血管阻力，改善脑缺血作用；②保持血压、心率稳定；③对心电图和无不良影响。

一项基于“临床应用特征网络”研究^[27]，根据生物信息学分析三乌胶丸在治疗脑卒中方面打分较高，具有一定的潜力。通过大鼠中动脉闭塞手术建立大鼠脑卒中模型，发现三乌胶丸可以缩小模型大鼠的脑梗死面积、改善其行为学评分，对脑卒中大鼠具有一定治疗效果。预测结果证明三乌胶丸可以通过调节尿酸、4-羟喹啉-2-羧酸、3-羟基苯乙酸、枸橼酸等代谢物及其相关蛋白质的变化，调节钙调素依赖性蛋白激酶 2（Camk2）和磷酸化-Tau 蛋白（p-Tau）的变化，从而发挥抗脑卒中作用。

A. 4 非临床安全性研究

A. 4.1 急性毒性试验

2020 年 4 月 13 日湖南省药物安全评价研究中心、湖南普瑞玛药物研究有限公司完成了 ICR 小鼠经口灌胃给予三乌胶丸单次给药毒性试验。在本试验条件下，ICR 小鼠按 40mL/kg 经口灌胃给予最大浓度 0.55g 干浸膏/mL 药液，当日给药 2 次，累积剂量为 132.88g 生药/kg（44.0g 干浸膏/kg），给药后部分动物拉稀便，但未见动物死亡，提示最大耐受剂量（MTD）>132.88g 生药/kg，分别相当于成人临床给药剂量的 264 倍（按公斤体重计）和 34

倍（按体表面积计）。

2020年4月13日湖南省药物安全评价研究中心、湖南普瑞玛药物研究有限公司完成了SD大鼠经口灌胃给予三乌胶丸单次给药毒性试验。在本试验条件下，SD大鼠按20mL/kg经口灌胃给予最大浓度0.55g三乌胶丸干浸膏/mL药液，当日给药2次，累积剂量为66.44g生药/kg（22.0g干浸膏/kg），给药后均未见动物死亡及相关毒性反应，提示其最大耐受剂量（MTD）>66.44g生药/kg，分别相当于成人临床给药剂量的132倍（按公斤体重计）和24倍（按体表面积计）。

A. 4. 2 长期毒性试验

张海江^[28]报告SD大鼠90天重复灌胃三乌胶丸的毒性研究，结果表明，实验期间无大鼠意外死亡。①大鼠一般状况、体重、血液学和凝血、血液生化和电解质、眼科检查和组织病理学检查均未见与三乌胶丸相关的异常改变；②三乌胶丸能引起大鼠尿常规异常、脏器系数增大，并存在一定剂量相关性，但均无毒理学意义；③三乌胶丸能引起大鼠步态变化。结论：本试验条件下，SD大鼠经口灌胃给予三乌胶丸90天对大鼠一般状况、体重、血液学和凝血、血液生化和电解质、脏器等均无明显影响，但高剂量能引起大鼠部分步态指标的改变，提示长期临床应用时需重点关注感觉神经反应的变化。三乌胶丸的无毒副反应水平（NOAEL）的剂量为12.458g生药/kg，约相当于成人临床使用剂量的25倍（按成人公斤体重计算）和46倍（按体表面积计算）。

陈琼芳^[29]报告SD大鼠6个月经口给药三乌胶丸的毒性研究，结果显示三乌胶丸低、中、高剂量组未引起大鼠一般状态、体质量、摄食量及组织病理学异常改变。三乌胶丸低、中、高剂量组大鼠血液学、血液生化学及脏器系数等部分指标与空白组比较有差异，但并无毒理学意义。结论：SD大鼠经口灌胃给予三乌胶丸6个月，对大鼠体质量、摄食量、血液学、血液生化学、脏器系数以及组织病理学等无明显毒性反应。

A. 5 文献报道乌头碱类成分中毒表现及解毒措施

三乌胶（丸）组成含乌头属类药物（包括生川乌、生草乌、附子），性味辛、苦，热，有大毒。其主要成分为乌头碱类（包括乌头碱、次乌头碱和新乌头碱），决定其临床功效，同样也决定其毒副作用，主要毒性作用表现在心血管系统毒性、神经系统毒性及消化系统毒性。

相关文献报告^[30]，消化系统症状是乌头中毒早期症状，表现为恶心、呕吐、流涎、腹痛、腹泻等；口舌麻或四肢发麻、紧束感、头痛、头昏、流涎、昏厥、抽搐等是乌头属中药中毒的神经系统症状；严重时则出现胸闷、心悸、气急、面色苍白、唇紫、四肢厥冷、出汗等心血管症状，心血管系统毒性是乌头属中药毒性最显著、最危险的情况，频发心律失常是心血管毒性的典型症状。乌头属中药的毒性表现为多系统、多靶点毒性。机体是一个整体，组织细胞间的相同结构如细胞膜离子通道、供给机体能量的线粒体结构、促/抑凋亡基因等，使得乌头属中药对机体各系统产生相互交错网络关系的毒性作用，在不同的系统产生不同的中毒表现，如乌头碱可通过细胞膜离子通道导致神经系统、心血管系统毒性，使得机体产生严重的心脏毒性和神经毒性。

有研究报道了川乌的中毒解救^[31]：①川乌中毒早期，需立即催吐，同时使用低浓度的高

锰酸钾溶液（ KMnO_4 : H_2O =1 : 2 000）洗胃 3~5 次，导泻。②稍重者可进行支持治疗，如静脉补液，同时皮下或者肌内注射阿托品 1~2 mg，每 4~6 小时注射 1 次。重症患者可加大阿托品剂量或缩短给药时间。③川乌重度中毒多伴有心室早搏或心动过速的现象，可根据情况选用利多卡因、普鲁卡因等药物抢救。④另见有中医抢救川乌中毒的案例，如可大量服用凉开水冲服的蜂蜜，或者将绿豆、甘草、生姜按 4 : 1 : 1 的比例用红糖水煎煮，心律失常者加苦参两等份煎服。

专家共识公示稿

附录 B

(诊断性)

类风湿关节炎西医诊断/疾病评估标准

B.1 西医诊断标准

根据中华医学会风湿病学分会 2022 年发布的《类风湿关节炎诊疗规范》^[1]，RA 诊断参照“美国风湿病协会”(American Rheumatism Association, ARA, 1988 年改为“美国风湿病学会”，American College of Rheumatology, ACR)分类标准^[32]或 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟 (ACR/EULAR)RA 分类标准^[33]，见下表。

表 5 ACR 1987 年修订的 RA 分类标准

症状	表现
1) 关节晨僵	关节或周围晨僵持续至少 1h，至少持续 6 周
2) 3 个或 3 个以上的关节区的关节炎	14 个关节(即双侧近端指间关节、掌指关节、腕、肘、膝、踝和跖趾关节)中，至少同时有 3 个关节区有软组织肿胀或积液，至少持续 6 周
3) 手关节炎	腕关节、掌指关节或近端指间关节至少有 1 个区域肿胀 6 周或以上
4) 对称性手关节炎	左、右两侧关节同时受累(注：双侧近端指间关节、掌指关节及跖趾关节受累时，不一定绝对对称)，至少持续 6 周
5) 类风湿结节	位于骨突起部位、伸肌表面或关节旁的皮下结节
6) 血清类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)阳性	任何检测方法证明血清中 RF 含量升高
7) 影像学改变	在手腕后前位像上有典型的 RA 影像学表现：必须包括骨侵蚀或至少有骨质疏松和关节间隙狭窄

注：以上 7 项，具备 4 项或 4 项以上即可确诊。

表 6 2010 年 ACR 和 EULAR 联合提出的 RA 分类标准和评分系统

指标	表现
受累关节(0-5 分)	1 个大关节(0 分)；2-10 个大关节(1 分)；1-3 个小关节(2 分)；4-10 个小关节(3 分)；超过 10 个关节(5 分)
血清学(至少 1 项结果)0-3 分)	RF 和抗环瓜氨酸肽抗体(Anticardiolin Citrullinated Peptide Antibody, ACPA)阴性(0 分)；RF 和 ACPA，至少有 1 项是低滴度阳性(2 分)；RF 和 ACPA，至少有 1 项是高滴度阳性(3 分)
急性反应物(至少 1 项结果) (0-1 分)	C 反应蛋白(CRP)和红细胞沉降率(ESR)均正常(0 分)；CRP 或 ESR 异常(1 分)
症状持续时间(0-1 分)	<6 周(0 分)；≥6 周(1 分)

注：目标人群：至少 1 个关节有明显的滑膜炎症状，或其他原因无法解释的滑膜炎。患者如果按下列标准评分 6 分或以上，可确诊 RA。中大关节：肩关节、肘关节、髋关节、膝关节和踝关节；小关节：掌指关节、近端指间关节、第 2~5 跖趾关节、拇指指间关节和腕关节；阴性：低于或等于正常值上限；低滴度阳性：高于正常值上限，但低于正常值上限 3 倍；高滴度阳性：高于正常值上限 3 倍，如 BE 为定性检测，阳性结果应视为低滴度阳性。

B. 2 DAS28 评分分级标准

标准 DAS28 评分的范围为 0-10，分为四个等级：①缓解期：DAS28 评分 ≤ 2.6 分，低疾病活动水平，表示病情缓解；②轻度活动： $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$ 分，轻度疾病活动水平，表示病情轻度活动；③中度活动： $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ 分，中度疾病活动水平，表示病情中度活动；④重度活动： $\text{DAS28} > 5.1$ 分，重度疾病活动水平，表示病情重度活动。

专家共识公示稿

参考文献

- [1] 耿研, 谢希, 王昱, 等. 类风湿关节炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(01):51-59.
- [2] SMOLEN JS, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:18001.
- [3] 贺叶彬, 胡鲲, 苏军, 等. 贵州省黔南州农村少数民族 20~79 岁居民类风湿关节炎流行病学调查[J]. 现代预防医学, 2020, 47(2):219-222, 227.
- [4] LI R, SUN J, REN LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4):721-729.
- [5] Jin S, Li M, Fang Y, et al. Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1):251.
- [6] GIL-CONESA M, DEL-MORAL-LUQUE JA, GIL-PRIETO R, et al. Hospitalization burden and comorbidities of patients with rheumatoid arthritis in Spain during the period 2002-2017[J]. BMC Health Serv Res, 2020, 20(1):374.
- [7] 路志正, 焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996:246-247.
- [8] GB/T 15657-2021, 中医病证分类与代码[S].
- [9] GB/T 16751.1-2023, 中医临床诊疗术语 第1部分: 疾病[S].
- [10] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977.
- [11] Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity score that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 1995;38:44-48.
- [12] 中国标准化协会中医药标准化分会等组织编写. 中成药临床应用指南 风湿病分册[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017. 12.
- [13] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20):1794-1800.
- [14] 曾家顺, 武鹏佳, 张爱飞. 三乌胶丸联合甲氨蝶呤、艾拉莫德治疗类风湿关节炎临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(12):44-46.
- [15] 熊杰鹏, 符劲飞, 邹明. 三乌胶丸联合塞来昔布治疗膝骨关节炎的临床疗效分析[J]. 世界复合医学, 2023, 9(12):121-124.
- [16] 王红星, 陈磊, 周利琴, 等. 三乌胶丸对中风后遗症患者临床疗效及神经功能恢复的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(02):174-178.
- [17] 魏青, 周宗仁. 三乌胶治疗假性球麻痹 20 例[J]. 云南中医中药杂志, 1999, (05):34.
- [18] 郭惠莲, 马玉林. 三乌胶与香丹治疗缺血性脑血管病[J]. 青岛医药卫生, 2001, (02):1

45.

- [19] 党守邦, 王嘉瑞, 杨玉明. 三乌胶临床疗效观察[J]. 云南中医杂志, 1986, (02):32-33.
- [20] 李照宏, 李应芬, 梅群, 等. HPLC 法测定三乌胶中毒性成分——乌头碱限量检查[J]. 中国民族民间医药, 2008, 17 (9):18-19.
- [21] 罗才琴. 三乌胶丸质量标准及体内药代动力学探究[D]. 昆明理工大学, 2022.
- [22] 肖素芸. 三乌胶丸提取物的制备及其经皮递送模式下对类风湿性关节炎的治疗效应[D]. 昆明理工大学, 2022.
- [23] 肖素芸, 罗才琴, 吕冬, 等. 三乌胶提取物水凝胶的制备及其对类风湿性关节炎治疗作用研究[J]. 中草药, 2022, 53 (13):3929-3939.
- [24] Xiao S, Wang L, Han W, Gu L, Cui X, Wang C. Novel Deep Eutectic Solvent-Hydrogel Systems for Synergistic Transdermal Delivery of Chinese Herb Medicine and Local Treatments for Rheumatoid Arthritis. *Pharm Res.* 2022 Oct;39(10):2431-2446.
- [25] 俞志成, 杨泳, 陆宇惠. 三乌胶对血流动力学和心电图影响的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2001, 22 (4):39-40.
- [26] 俞志成, 陆宇惠, 杨泽红. 中药制剂三乌胶对犬实验性脑缺血的影响[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18 (07):64-65.
- [27] 吴越. 多维网络构建及中药复杂作用解析研究[D]. 中国中医科学院, 2023.
- [28] 张海江, 周利琴. 大鼠 90 天重复灌胃三乌胶丸毒性研究[J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25 (06):1-10.
- [29] 陈琼芳, 胡灿, 唐海亮, 等. 三乌胶丸对 SD 大鼠 6 个月经口给药的毒性研究[J]. 吉林中医药, 2023, 43 (11):1327-1332.
- [30] 张珊, 杨涵, 陈顺琴, 等. 乌头属中药的毒性及毒代动力学研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42 (08):232-236.
- [31] 李宁, 苗明三, 白莉. 大毒中药临床毒性机制与解救措施[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37 (02):659-664.
- [32] CLEGG DO, WARD JR. Diagnostic criteria in rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1987, 65 :3 -11.
- [33] JONES AC, KAVANAUGH AF, WALKER DI. Rheumatology and work[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49 (11):2007-2009.