

盘龙七片治疗骨折的真实世界研究^Δ

方诗元^{1*},覃健²,张利勇³,吴泽荣⁴,郭团茂⁵,董婷⁶,徐玮¹,杨家赵¹,陈磊⁷,刘斌^{1#}[1.中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)创伤骨科,合肥 230001;2.南京医科大学附属逸夫医院骨科,南京 211198;3.扬州市中医院创伤中心,江苏扬州 225100;4.深圳市宝安中医院骨伤科,广东深圳 518100;5.咸阳中心医院医学检验科,陕西咸阳 712000;6.杭州市富阳中医骨伤医院骨伤科,杭州 311499;7.中国药科大学国际医药商学院,南京 211100]

中图分类号 R969.4;R683 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-3046-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.14



摘要 目的 基于真实世界数据评价盘龙七片治疗骨折的有效性和安全性。方法 回顾性收集全国33家医疗机构2021年9月至2023年9月期间收治的骨折患者,将接受常规治疗的患者纳入对照组($n=3\ 750$),将在常规治疗基础上联用盘龙七片的患者纳入观察组($n=3\ 706$)。通过电话回访收集治疗0、4、7、14 d的患者自报告指标,比较两组患者的疼痛评分改善值、肿胀评分改善值、生命质量效用值改善值、有效率和安全性。使用倾向评分匹配法对患者的年龄、性别、骨折部位、骨折严重程度、手术类型、医院类型等指标进行基线匹配,对各疗效指标进行统计分析。结果 匹配后,共纳入患者6 425例,其中观察组3 055例,对照组3 370例。治疗14 d后,观察组患者在疼痛评分(4.768 vs. 4.353)、肿胀分级评分(2.979 vs. 2.391)、生命质量效用值(0.430 vs. 0.363)和有效率(87.20% vs. 75.99%)的改善方面均显著优于对照组($P<0.05$)。按性别、年龄、医院类型和骨折部位进行的亚组分析结果与上述结果一致。安全性方面,观察组未见严重不良反应,共有29例头晕、胃痛、过敏等轻微不良反应,发生率为0.78%。结论 盘龙七片联合常规治疗在改善骨折患者疼痛、肿胀、生命质量和有效率方面均显著优于常规治疗,安全性较好。

关键词 盘龙七片;真实世界研究;骨折;倾向评分匹配

Real-world research on Panlongqi tablets in the treatment of fractures

FANG Shiyuan¹, QIN Jian², ZHANG Liyong³, WU Zerong⁴, GUO Tuanmao⁵, DONG Ting⁶, XU Wei¹, YANG Jiazhao¹, CHEN Lei⁷, LIU Bin¹[1. Dept. of Orthopedic Trauma, the First Affiliated Hospital of USTC (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China; 2. Dept. of Orthopedics, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211198, China; 3. Trauma Center, Yangzhou Hospital of TCM, Jiangsu Yangzhou 225100, China; 4. Dept. of Orthopedics and Traumatology, Shenzhen Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Shenzhen 518100, China; 5. Dept. of Medical Laboratory, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China; 6. Dept. of Orthopedics and Traumatology, Hangzhou Fuyang Traditional Chinese Medicine Orthopedic Hospital, Hangzhou 311499, China; 7. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness and safety of Panlongqi tablets in the treatment of fractures based on real-world research. **METHODS** From September 2021 to September 2023, fracture patients admitted to 33 medical institutions were collected retrospectively. Patients who received conventional treatment were divided into control group ($n=3\ 750$), and patients who received combination of Panlongqi tablets on the basis of conventional treatment were divided into observation group ($n=3\ 706$). Self-reported indicators of patients were collected through telephone follow-up at 0, 4, 7 and 14 days after treatment. The improvement values of pain score, swelling score and health utility value, as well as effective rate and adverse drug reactions were compared between 2 groups. The propensity matching score (PSM) method was adopted to perform baseline matching on patient's age, gender, fracture site, fracture severity, surgical type, type of hospital, and other indicators. Statistical analysis was performed on each therapeutic effect indicator. **RESULTS** After PSM, a total of 6 425 patients were included, of which 3 055 were in the

^Δ基金项目 江苏省教育厅高校哲学社会科学研究一般项目(No. 2019SJA0062)

* 第一作者 主任医师,硕士。研究方向:骨盆髌臼创伤。E-mail: fangshiyuan2008@126.com

通信作者 主任药师,博士。研究方向:医院药学服务与合理用药。E-mail: 35352416@qq.com

observation group and 3 370 were in the control group. After 14 days of treatment, the observation group showed significant improvement in pain score (4.768 vs. 4.353), swelling grading score (2.979 vs. 2.391), and life quality utility value (0.430 vs. 0.363), as well as effective rate (87.20% vs.

75.99%) compared to the control group ($P < 0.05$). The results of subgroup analyses conducted by gender, age, hospital type, and fracture site were consistent with the aforementioned results. In terms of safety, the observation group had no serious adverse reactions, with a total of 29 cases of mild adverse reactions such as dizziness, stomach pain, and allergies, with an incidence rate of 0.78%. **CONCLUSIONS** Panlongqi tablets combined with conventional treatment are significantly better than conventional treatment in improving pain, swelling, quality of life, and effective rate in patients with fractures, and have good safety.

KEYWORDS Panlongqi tablets; real-world research; fracture; propensity matching score method

骨折是指骨结构的连续性发生完全或部分断裂,不同人群好发骨折的骨骼种类不同^[1]。例如,儿童好发肱骨髁上骨折、前臂骨折;年轻人好发由高能量损伤或者运动损伤导致的四肢粉碎性骨折。近年来,严重骨折的发生率逐年增多,主要原因包括频发的交通、建筑工地等事故。骨折可能导致很多并发症,如下肢深静脉血栓、坠积性肺炎、急性肾衰竭等,严重的骨折可造成一定程度的残疾,甚至危及生命^[2]。由于骨折往往伴随剧痛和患肢肿胀,因此临床常使用药物治疗作为常规治疗后的辅助治疗手段。《实用骨折治疗指南》《骨折术后康复指南》等骨科指南均推荐了多种药物的应用,例如非甾体抗炎药(如尼美舒利分散片)、脱水消肿剂(如甘露醇)等,其都可以在短期内有效缓解不适症状,但这些化学药常存在胃肠道反应或肝肾损害等不良反应发生风险^[3]。中成药在促进骨折愈合、改善局部症状、提高患者生活质量等方面具有一定优势,但其疗效可能因药物种类、患者个体差异及用药时间等因素而有所不同。

多部指南均推荐骨折初期(1~2周内)宜采用活血化瘀、消肿止痛的中成药进行辅助治疗,如盘龙七片、接骨七厘片、化瘀活血片、七星散等^[4-7]。其中,盘龙七片具有活血化瘀、祛风除湿、消肿止痛的功效,主要用于治疗风湿性关节炎、腰肌劳损、骨折及软组织损伤等,且治疗骨折的疗效较好,但目前有关其疗效和安全性的研究多存在设计不完善、不清晰,样本量小且来源单一等问题^[8-9],其上市后的疗效和安全性证据有待完善。为此,本研究根据国家药监局发布的《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》,回顾性收集了来自全国33家医院使用盘龙七片患者的临床资料,评估了盘龙七片在真实世界骨折治疗中的疗效和安全性,以期为临床治疗骨折提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

回顾性收集全国33家医疗机构2021年9月至2023年9月期间收治的骨折患者的临床资料,医疗机构主要来自研究者推荐和征集(以三级甲等医院为主),病例征集采取竞争性入组的方式。本研究根据《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》设计试验流程,并获得中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)医学研究伦理委员会审核批准(编号:2021-RE-095)后开展。诊断标准参考《中药新药临床研究指导原

则(第3辑)》和《临床诊疗指南(骨科分册)》等关于骨折体征的描述。各中心主要研究者负责通过人工查阅电子病历系统的方式收集患者的基线数据,包括人口统计学信息[电话、性别、年龄、身高、体重、骨折国际内固定研究学会(Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese, AO)分型、医保类型、用药、手术时间等]。分别回访患者治疗0、4、7、14 d的疗效情况,并记录患者的疼痛评分、临床症状改善情况、肿胀分级评分、生命质量效用值和安全信息。

患者的纳入标准包括:(1)符合上述骨折诊断标准者或根据《临床疾病诊断与疗效判断标准》和《中药新药临床研究指导原则(第3辑)》中关于气滞血瘀型骨折的叙述,诊断为骨折的患者^[9];(2)年龄 ≥ 7 周岁者,性别不限;(3)观察组患者使用盘龙七片的用法用量均符合药品说明书(每次3片,每日3次,持续给药7 d以上)。

患者的排除标准包括:(1)病例报告表记录不规范者;(2)因不良反应或疗效不佳以外的其他原因退出试验者;(3)过敏体质或对试验用药、辅料或类似成分及多种中草药过敏者;(4)妊娠、哺乳期妇女或近期有妊娠计划以及不愿意使用避孕措施者;(5)怀疑或确有酒精、药物滥用者;(6)使用了其他同类中成药者;(7)近1个月内参加了其他临床试验者。

1.2 分组

本研究将采用常规治疗的患者纳入对照组,即不口服任何骨折治疗药物,但不排除如手术后护理、伤口及患肢护理、并发症护理等;将在常规治疗基础上服用盘龙七片的患者纳入观察组。

1.3 观察指标

本研究的观察指标包括患者治疗0、4、7、14 d的疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值的改善值、有效率和安全性:(1)疼痛评分采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS),用于评估两组患者的疼痛改善效果。(2)肿胀分级评分依据《中医骨伤科病证诊断疗效标准》进行,用于评估两组患者的肿胀改善效果,共分为4个等级,即与健侧相比,患侧无肿胀记0分;肿胀轻、触之软,记2分;肿胀明显、触之较硬,记4分;肿胀严重、触之硬,记6分。肿胀越严重,则分数越高^[10]。(3)生命质量效用值采用通用量表欧洲五维五水平健康量表(EuroQol Five Dimensions Questionnaire-Five Level, EQ-5D-5L;本研究经欧洲生命质量研究学会官方授权),并基于中国

人群的效用值积分体系进行转换获得,用于评价两组患者的生命质量改善效果。(4)有效率的判定参照《中药新药临床研究指导原则(第3辑)》进行,分为2个等级:主要临床症状、体征有改善,为有效;主要临床症状、体征无变化或加重,为无效。有效率(%)=有效病例数/总病例数×100%。(5)安全性主要考虑药物的不良反应,观察过程中详细记录患者自报的、可能与药物相关的不良反应(如过敏症状等)。不良反应发生率(%)=发生不良反应的病例数/总病例数×100%。

1.4 数据分析

采用Stata 17软件进行数据整理和统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用例数(占比)表示,采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。由于患者基线异质性大,本研究采用倾向评分匹配法进行分析,匹配变量包括患者的年龄、性别、骨折部位、自评健康状况、保险类型、医院类型、就诊类型、骨折AO分型、骨折手术类型等;采用Logistic回归估算每例患者的倾向得分;采用半径匹配法(半径为0.01分),以第4次回访的疗效指标作为特征值进行倾向评分匹配并计算样本权重,再在符合匹配要求的样本中计算相应结果指标的差异。同时,本研究通过检索相关指南、文献,并结合临床专家意见,考虑年龄、患者骨折严重程度、医生水平及不同部位活动能力等的差异,按患者性别、年龄、医院级别、骨折部位进行亚组分析。

2 结果

2.1 纳入患者的基线特征

本研究共纳入观察组患者3 706例、对照组患者3 750例。6 576例(88.20%)患者来自三级甲等医院,107例(1.44%)患者来自三级乙等医院,765例(10.26%)患者来自其他三级医院,另有8例(0.11%)患者来自基层医院。患者平均年龄45.27岁,呈近似正态分布。其中,男性患者略多于女性患者,男性占比54.26%;已婚患者占绝大多数,占比为76.73%。纳入患者的骨折部位分布见表1。

表1 纳入患者的骨折部位分布

骨折部位	病例数	占比/%
尺骨、桡骨、尺桡骨、桡骨远端	1 480	19.85
距骨、锁骨、髌骨、肋骨、髌骨及其关联部位	1 230	16.50
胸椎、腰椎骨折	1 062	14.24
胫骨、腓骨、胫腓骨及其关联部位	792	10.62
股骨及其关联部位	714	9.58
踝关节及其关联部位	646	8.66
肱骨	531	7.12
足舟骨、距骨、跟骨、跗骨、趾骨、跖骨等足部骨折	529	7.09
其他 ^a	472	6.33
合计	7 456	100

注:表中每位患者均只计入1个主要骨折部位;a:缺失值。

2.2 倾向评分匹配

根据临床专家意见,患者的基线特征差异对预后结果的影响较大,故需要将两组患者按基线特征进行匹配。匹配前后两组患者的基线特征比较见表2(由于存

在缺失值的个案不会被纳入倾向评分匹配分析,因此,本研究7 456例患者中最终符合条件进行匹配的共6 497例患者)。匹配后,共纳入患者6 425例,其中观察组3 055例,对照组3 370例,所有协变量的标准化偏差的绝对值基本在10%以内,表明两组差异得以部分消除。

表2 匹配前后两组患者的基线特征比较

变量	子项	匹配前(n=6 497)			匹配后(n=6 425)				
		观察组/例	对照组/例	观察组/对照组 的均值或占比	P	观察组/例	对照组/例	观察组/对照组 的均值或占比	P
年龄		3 121	3 376	49.166岁/ 41.444岁	<0.001	3 055	3 370	49.051岁/ 50.214岁	0.010
性别	男性 ^a	1 621	1 905	0.519/0.564		1 593	1 900		
	女性	1 500	1 471	0.481/0.436	<0.001	1 462	1 470	0.479/0.467	0.349
骨折部位	尺桡骨 ^a	597	798	0.191/0.236		586	797		
	胫腓骨	363	371	0.116/0.110	0.414	357	371	0.117/0.124	0.368
	踝关节	248	374	0.079/0.111	<0.001	243	374	0.080/0.091	0.116
	股骨	357	274	0.114/0.081	<0.001	354	274	0.116/0.087	<0.001
	肱骨	186	316	0.060/0.094	<0.001	184	312	0.060/0.059	0.876
	胸椎腰椎	493	507	0.158/0.150	0.385	485	506	0.159/0.173	0.138
	足部	239	248	0.077/0.073	0.634	233	248	0.076/0.081	0.470
	距骨等	638	488	0.204/0.145	<0.001	613	488	0.201/0.191	0.361
自评健康状况	非常好 ^a	622	1 112	0.199/0.329		617	1 110		
	好	1 758	1 768	0.563/0.524	0.001	1 712	1 765	0.560/0.559	0.940
	一般	717	490	0.230/0.145	<0.001	702	489	0.230/0.247	0.122
	差	24	6	0.008/0.002	<0.001	24	6	0.008/0.013	0.048
保险类型	城镇职工 ^a	1 028	1 268	0.329/0.376		1 011	1 268		
	城乡居民	1 563	1 310	0.501/0.388	<0.001	1 518	1 306	0.497/0.458	0.002
	公费医疗	14	98	0.004/0.029	<0.001	14	97	0.005/0.006	0.572
	商业保险	34	33	0.011/0.010	0.656	33	33	0.011/0.010	0.766
医院类型	自费	482	667	0.154/0.198		479	666	0.157/0.165	0.359
	三级甲等 ^a	2 845	3 098	0.912/0.018		2 799	3 092		
	其他医院	276	278	0.088/0.082	0.380	256	278	0.084/0.074	0.159
	就诊类型	门诊 ^a	874	2 104	0.280/0.623		874	2 099	
骨折AO分型	住院	2 247	1 272	0.720/0.377	<0.001	2 181	1 271	0.714/0.668	<0.001
	A1 ^a	633	610	0.203/0.181		630	610		
	A2	627	493	0.201/0.146	<0.001	606	493	0.198/0.189	0.373
	A3	243	280	0.078/0.083	0.452	231	280	0.076/0.085	0.166
	B1	191	443	0.061/0.131	<0.001	190	438	0.062/0.075	0.049
	B2	380	583	0.122/0.173	<0.001	379	583	0.124/0.113	0.188
	B3	109	112	0.035/0.033	0.698	106	112	0.035/0.047	0.013
	C1	286	283	0.092/0.084	0.266	284	282	0.093/0.060	<0.001
	C2	190	272	0.061/0.081	0.002	187	272	0.061/0.063	0.809
	C3	462	300	0.148/0.089	<0.001	442	300	0.145/0.103	<0.001
骨折手术类型	内固定术 ^a	1 330	941	0.426/0.279		1 305	936		
	外固定术	130	257	0.042/0.076	<0.001	130	256	0.043/0.051	0.105
	置换术	118	41	0.038/0.012	<0.001	116	41	0.038/0.031	0.150
	成形术	177	33	0.057/0.010	<0.001	172	33	0.056/0.053	0.269
	多种手术	192	36	0.062/0.011	<0.001	175	36	0.057/0.087	<0.001
	未手术	1 060	2 006	0.340/0.594	<0.001	1 043	2 006	0.341/0.334	0.542
	其他手术	114	62	0.037/0.018	<0.001	114	62	0.037/0.037	0.986

a:参照组。

2.3 两组患者的疗效比较

匹配后,观察组在VAS疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值和有效率的改善方面均显著优于对照组($P<0.05$),结果见表3。

表3 匹配后两组患者的疗效比较结果

指标	组别	基线值 (治疗0 d)		治疗4 d		治疗7 d		治疗14 d	
		观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值
VAS疼痛评分/分	观察组	7.745	6.318	1.427 ^a	4.684	3.061 ^a	2.977	4.768 ^a	
	对照组	7.840	6.459	1.381	5.005	2.835	3.487	4.353	
肿胀分级评分/分	观察组	3.597	2.843	0.754 ^a	1.595	2.002 ^a	0.618	2.979 ^a	
	对照组	3.228	2.592	0.636	1.585	1.643	0.837	2.391	
生命质量效用值	观察组	0.312	0.431	0.119 ^a	0.608	0.296 ^a	0.742	0.430 ^a	
	对照组	0.336	0.439	0.103	0.573	0.237	0.699	0.363	
有效率/%	观察组		9.17 ^a		56.69 ^a		87.20 ^a		
	对照组		5.61		45.40		75.99		

a: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 疗效亚组分析

考虑到患者部分基线资料(如性别、年龄、医院类型、骨折部位)对骨折预后的影响较大,本研究进一步将研究对象按照不同基线特征进行亚组分析,以确定最终的疗效结果。

2.4.1 按性别分亚组

考虑到不同性别人群从事的工作及诱因等可能对骨折预后产生影响,本研究按性别不同设置2个亚组。通过倾向评分匹配法得到男性亚组患者3 452例,女性亚组患者2 908例。分析结果(表4)显示,无论是男性亚组还是女性亚组,观察组在VAS疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值和有效率的改善方面均显著优于对照组($P < 0.05$)。

表4 匹配后两组患者的疗效比较(性别亚组)

性别	指标	组别	基线值 (治疗0 d)		治疗4 d		治疗7 d		治疗14 d	
			观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值
男性	VAS疼痛评分/分	观察组	7.715	6.292	1.423	4.664	3.051	2.976	4.739 ^a	
		对照组	7.804	6.427	1.377	4.952	2.852	3.412	4.392	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.681	2.919	0.762	1.640	2.041	0.638	3.043 ^a	
		对照组	3.360	2.700	0.660	1.640	1.720	0.846	2.514	
	生命质量效用值	观察组	0.319	0.437	0.118	0.613	0.294 ^a	0.746	0.427 ^a	
		对照组	0.345	0.452	0.107	0.585	0.240	0.711	0.366	
有效率/%	观察组		9.87 ^a		58.00 ^a		87.98 ^a			
	对照组		6.12		52.43		81.14			
女性	VAS疼痛评分/分	观察组	7.804	6.372	1.432	4.725	3.079	2.998	4.806 ^a	
		对照组	7.882	6.492	1.390	5.070	2.812	3.583	4.299	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.500	2.756	0.744	1.547	1.953	0.597	2.903 ^a	
		对照组	3.054	2.452	0.602	1.513	1.541	0.825	2.229	
	生命质量效用值	观察组	0.303	0.421	0.118	0.602	0.299 ^a	0.737	0.434 ^a	
		对照组	0.325	0.424	0.099	0.558	0.233	0.684	0.359	
有效率/%	观察组		8.59 ^a		55.59		86.36 ^a			
	对照组		6.37		52.97		79.59			

a: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4.2 按年龄分亚组

本研究参考中国各年龄段人群骨量的流行病学数据,按骨量不同设置3个年龄亚组,分别为: ≤ 40 岁组、41~60岁组及 ≥ 61 岁组^[11]。通过倾向评分匹配法得到 ≤ 40 岁亚组患者2 498例,41~60岁亚组患者2 350例, ≥ 61 岁组患者1 328例。分析结果(表5)显示,无论哪个年龄段,观察组在VAS疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值和有效率的改善方面均显著优于对照组($P < 0.05$)。

表5 匹配后两组患者的疗效比较(年龄亚组)

年龄	指标	组别	基线值 (治疗0 d)		治疗后4 d		治疗后7 d		治疗后14 d	
			观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值
≤ 40 岁	VAS疼痛评分/分	观察组	7.729	6.328	1.401	4.668	3.061	3.002	4.727 ^a	
		对照组	7.851	6.431	1.420	4.884	2.967	3.322	4.529	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.737	2.913	0.824	1.586	2.151 ^a	0.635	3.102 ^a	
		对照组	3.497	2.762	0.735	1.616	1.881	0.802	2.695	
	生命质量效用值	观察组	0.330	0.450	0.120	0.628	0.298	0.759	0.429 ^a	
		对照组	0.348	0.460	0.112	0.597	0.249	0.724	0.376	
有效率/%	观察组		7.60		60.19		89.12 ^a			
	对照组		6.34		56.50		83.46			
41~60岁	VAS疼痛评分/分	观察组	7.706	6.241	1.465	4.618	3.088	2.895	4.811 ^a	
		对照组	7.862	6.507	1.355	5.124	2.738	3.607	4.255	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.643	2.898	0.745	1.622	2.021	0.629	3.014 ^a	
		对照组	3.185	2.585	0.600	1.639	1.546	0.904	2.281	
	生命质量效用值	观察组	0.323	0.440	0.117	0.616	0.293	0.746	0.423 ^a	
		对照组	0.334	0.428	0.094	0.559	0.225	0.682	0.348	
有效率/%	观察组		10.33 ^a		58.01 ^a		87.14 ^a			
	对照组		5.99		53.56		80.34			
≥ 61 岁	VAS疼痛评分/分	观察组	7.839	6.422	1.417 ^a	4.804	3.035 ^a	3.084	4.755 ^a	
		对照组	7.787	6.436	1.351	5.084	2.703	3.670	4.117	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.281	2.599	0.682 ^a	1.513	1.768	0.576	2.705 ^a	
		对照组	2.718	2.252	0.466	1.433	1.285	0.813	1.905	
	生命质量效用值	观察组	0.273	0.390	0.117	0.574	0.301 ^a	0.715	0.442 ^a	
		对照组	0.305	0.404	0.099	0.531	0.226	0.660	0.355	
有效率/%	观察组		9.37		51.24		84.71 ^a			
	对照组		6.84		46.09		76.56			

a: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4.3 按医院类型分亚组

本研究在专家咨询环节时,专家提出,由于不同类型医院的诊疗技术水平有所不同,患者在选择医院时可能会考虑骨折的严重程度和医生的诊治水平,因此本研究参考专家意见,将患者按就诊医院是否为三级甲等医院分成2个亚组。通过倾向评分匹配法得到三级甲等医院组患者5 886例,其他医院组患者470例。分析结果(表6)显示,患者就诊医院无论是否为三甲甲等,观察组在VAS疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值和有效率的改善方面均显著优于对照组($P < 0.05$)。

表6 匹配后两组患者的疗效比较(医院类型亚组)

医院类型	指标	组别	基线值 (治疗0 d)		治疗4 d		治疗7 d		治疗14 d	
			观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值
三级甲等医院	VAS疼痛评分/分	观察组	7.704	6.279	1.425	4.666	3.038 ^a	2.985	4.719 ^a	
		对照组	7.820	6.449	1.371	5.038	2.782	3.552	4.268	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.579	2.828	0.751 ^a	1.603	1.976	0.633	2.946 ^a	
		对照组	3.235	2.599	0.636	1.603	1.632	0.866	2.369	
	生命质量效用值	观察组	0.312	0.430	0.118	0.606	0.294 ^a	0.739	0.427 ^a	
		对照组	0.339	0.440	0.101	0.570	0.231	0.695	0.356	
有效率/%	观察组		9.34 ^a		55.67		87.16 ^a			
	对照组		6.46		53.03		82.13			
其他医院	VAS疼痛评分/分	观察组	8.246	6.794	1.452	4.844	3.402 ^a	2.874	5.372 ^a	
		对照组	8.055	6.565	1.490	4.661	3.394	2.804	5.251	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.518	2.864	0.654	1.407	2.111 ^a	0.452	3.066 ^a	
		对照组	3.151	2.524	0.627	1.402	1.749	0.524	2.627	
	生命质量效用值	观察组	0.320	0.448	0.128	0.643	0.323 ^a	0.778	0.458 ^a	
		对照组	0.304	0.428	0.124	0.601	0.297	0.736	0.432	
有效率/%	观察组		4.91		71.43 ^a		86.16 ^a			
	对照组		5.44		52.41		76.71			

a: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4.4 按骨折部位分亚组

考虑到不同骨折部位的手术难度和活动能力对预后会产生重要影响,本研究参考专家意见将患者按骨折部位分成7个亚组。通过倾向评分匹配法得到尺桡骨组患者1 310例,胫腓骨组患者613例,踝关节组患者559例,股骨组患者468例,肱骨组患者311例,胸椎腰椎组患者929例,足部组患者425例。分析结果(表7)显示,不同骨折部位亚组中,观察组在VAS疼痛评分、肿胀分级评分、生命质量效用值和有效率的改善方面均显著优于对照组($P<0.05$)。

2.5 安全性评估

本研究观察组共有29例患者发生不良反应,不良反应发生率为0.78%(29/3 706),其中发生胃肠道刺激(恶心、呕吐、腹胀、腹泻)症状15例、过敏3例、头痛头晕4例、食欲不振3例、失眠出汗2例、肌肉酸痛2例。所有不良反应症状均较轻微,患者均可自行缓解。

3 讨论

骨折可导致患处周围组织毛细血管破裂和炎性细胞浸润,从而出现疼痛、肿胀症状。中医理论认为,骨折可致血瘀气滞,不通则痛。盘龙七出自中国《中医辞典》编写顾问王家成所献秘方,由29味名贵中草药制成,具有活血化瘀、祛风除湿、消肿止痛的功效^[12]。目前已有不少临床研究报道了盘龙七片在骨折治疗中的优势,证明其在总有效率、疼痛评分、肿胀评分、血液流变学指标上效果均优于接骨七厘片、 β -七叶皂苷钠和复方三七片^[9,13]。但大部分研究都是单个医院/医生发起的病例研究,纳入患者较少、代表性较差,且由于骨折的临床情形较为复杂,多数研究没有考虑不同骨折类型、骨折部位、严重程度等基线数据对结果的影响,以及样本的异质性,所得结论可靠性有限。

目前,真实世界研究的方法学体系已相当成熟,在国际上已有相当多的指南、法案及案例支持真实世界研究用于药品审评审批。例如,2021—2022年间,美国FDA通过《真实世界数据:评价登记以支持药品和生物制品的监管决策》等草案明确了真实世界研究在药品监管决策中的应用;我国也紧跟世界步伐,发布了《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》等多项文件,用于支持真实世界研究在临床中的应用。本研究是一项回顾性、多中心、大样本、观察性的真实世界研究,在严格遵循上述指南的基础上,采用倾向评分匹配法消除基线资料异质性对研究结果的影响,同时,纳入年龄、性别、骨折部位、骨折AO分型、骨折手术类型、医院类型等多个变量,在提高样本代表性的同时,将影响骨折患者康复的个人和医院等多方面因素纳入考量。在统计方法方面,本研究通过倾向评分匹配法控制混杂因素,在样本基线可比的情况下开展盘龙七片和常规治疗方法有效性和安全性的比较研究,结果更科学、准确。

表7 匹配后两组患者的疗效比较(骨折部位亚组)

骨折部位	指标	分组	基线值 (治疗0 d)		治疗4 d		治疗7 d		治疗14 d	
			观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值	观测值	改善值
尺桡骨	VAS疼痛评分/分	观察组	7.592	6.071	1.521 ^a	4.442	3.150	2.833	4.759 ^a	
		对照组	7.818	6.310	1.508	4.785	3.033	3.201	4.617	
	肿胀分级评分/分	观察组	3.855	2.958	0.897	1.639	2.216	0.583	3.272 ^a	
		对照组	3.712	2.847	0.865	1.639	2.073	0.855	2.857	
	生命质量效用值	观察组	0.445	0.572	0.127	0.728	0.283	0.830	0.385 ^a	
		对照组	0.450	0.563	0.113	0.687	0.237	0.795	0.345	
	有效率/%	观察组			12.61 ^a		61.44		92.43 ^a	
		对照组			6.57		56.09		86.70	
	胫腓骨	VAS疼痛评分/分	观察组	7.924	6.568	1.356	4.944	2.980	3.153	4.771 ^a
			对照组	7.975	6.668	1.307	5.262	2.713	3.692	4.283
肿胀分级评分/分		观察组	3.792	3.038	0.754	1.796	1.996	0.792	3.000 ^a	
		对照组	3.157	2.382	0.775	1.488	1.669	0.837	2.320	
生命质量效用值		观察组	0.189	0.296	0.107	0.493	0.304	0.656	0.467 ^a	
		对照组	0.230	0.313	0.083	0.457	0.227	0.600	0.370	
有效率/%		观察组			7.67		53.99		87.22 ^a	
		对照组			4.18		46.86		84.94	
踝关节		VAS疼痛评分/分	观察组	7.464	6.147	1.317	4.521	2.943	2.937	4.527 ^a
			对照组	7.843	6.384	1.459	4.958	2.885	3.427	4.416
	肿胀分级评分/分	观察组	4.270	3.567	0.703	1.845	2.425	0.883	3.387 ^a	
		对照组	4.374	3.482	0.892	2.089	2.285	1.175	3.199	
	生命质量效用值	观察组	0.262	0.399	0.137	0.579	0.317	0.718	0.456 ^a	
		对照组	0.256	0.374	0.118	0.519	0.263	0.657	0.401	
	有效率/%	观察组			9.80		63.24		92.65 ^a	
		对照组			6.27		59.23		88.85	
	股骨	VAS疼痛评分/分	观察组	8.051	6.758	1.293	5.087	2.964	3.242	4.809 ^a
			对照组	7.675	6.408	1.267	4.906	2.769	3.314	4.361
肿胀分级评分/分		观察组	3.726	3.044	0.682	1.782	1.944	0.773	2.953 ^a	
		对照组	3.225	2.565	0.660	1.568	1.657	0.754	2.471	
生命质量效用值		观察组	0.193	0.287	0.094	0.491	0.298	0.652	0.459 ^a	
		对照组	0.271	0.345	0.074	0.481	0.210	0.611	0.340	
有效率/%		观察组			8.30		50.59		92.09 ^a	
		对照组			6.67		52.78		79.44	
肱骨		VAS疼痛评分/分	观察组	8.000	6.521	1.479	4.657	3.343	2.857	5.143 ^a
			对照组	8.018	6.550	1.468	4.953	3.065	3.181	4.837
	肿胀分级评分/分	观察组	4.129	3.243	0.886	1.857	2.272 ^a	0.643	3.486 ^a	
		对照组	3.509	2.936	0.573	1.719	1.790	0.819	2.690	
	生命质量效用值	观察组	0.379	0.492	0.113	0.650	0.271	0.782	0.403 ^a	
		对照组	0.392	0.521	0.129	0.669	0.277	0.794	0.402	
	有效率/%	观察组			9.68		66.13		96.77 ^a	
		对照组			8.38		64.67		82.04	
	胸椎 腰椎	VAS疼痛评分/分	观察组	7.712	6.331	1.381	4.725	2.987	3.020	4.692 ^a
			对照组	7.728	6.440	1.288	5.161	2.567	3.787	3.941
肿胀分级评分/分		观察组	2.642	2.084	0.558 ^a	1.143	1.499	0.369	2.273 ^a	
		对照组	1.641	1.395	0.246	0.936	0.705	0.456	1.185	
生命质量效用值		观察组	0.303	0.426	0.123	0.609	0.306	0.740	0.437 ^a	
		对照组	0.310	0.395	0.085	0.523	0.213	0.652	0.342	
有效率/%		观察组			7.18		45.03		74.03 ^a	
		对照组			3.86		37.77		54.94	
足部		VAS疼痛评分/分	观察组	7.332	5.833	1.499	4.261	3.071	2.688	4.644 ^a
			对照组	7.877	6.466	1.411	4.995	2.882	3.405	4.472
	肿胀分级评分/分	观察组	4.185	3.261	0.924	1.823	2.362	0.673	3.512 ^a	
		对照组	4.409	3.753	0.656	2.447	1.962	1.545	2.864	
	生命质量效用值	观察组	0.284	0.410	0.126	0.591	0.307	0.732	0.448 ^a	
		对照组	0.250	0.360	0.110	0.512	0.262	0.662	0.412	
	有效率/%	观察组			16.50 ^a		66.00		94.50 ^a	
		对照组			5.63		56.25		90.63	

a: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

本研究结果显示,盘龙七片组(观察组)患者在疼痛、肿胀、生命质量和疗效方面的改善方面均显著优于常规治疗(对照组),且未发生严重不良反应,表明盘龙七片在治疗骨折方面具有较好的有效性和安全性。

本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究数据的收集主要基于患者的自评估报告,患者自身的专业知识与回忆偏倚可能对结果产生影响;(2)患者的个人信息(如月收入、学历水平等)部分的问卷完成度低,样本代表性和匹配准确性可能受此影响;(3)本研究未考虑其他康复治疗对结果的影响,可能存在偏倚。

综上所述,基于真实世界研究的证据表明,盘龙七片联合常规治疗在改善患者的疼痛、肿胀、生命质量及有效率方面的效果均优于常规治疗,且安全性好。

参考文献

[1] 乔洪杰,郝延科,李学锋,等. 骨科学[M]. 北京:中医古籍出版社,2009:1-3.
QIAO H J,HAO Y K,LI X F, et al. Orthopedics[M]. Beijing: Ancient Books of Traditional Chinese Medicine Publishing House,2009:1-3.

[2] 崔爽爽,赵丽坤,马信龙. 中国老年髋部骨折流行病学和疾病经济负担研究现状[J]. 中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):567-570.
CUI S S,ZHAO L K,MA X L. Research status of epidemiology and economic burden of hip fracture in the elderly in China[J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med,2020,26(3):567-570.

[3] 阿里木江·玉素甫,阿孜姑·玉素甫,阿不都拉·阿不来提,等. 非甾体抗炎药应用于骨愈合期的疗效及安全性的Meta分析[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(21):17-24.
Alimujiang Yusufu, Azigu Yusufu, Abudula Abulahati, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in bone healing period [J]. J Clin Med Pract,2023,27(21):17-24.

[4] 姜泉,王海隆,巩勋,等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南:T/CACM 1042—2017[S/OL]. (2017-07-12)[2021-02-03]. <https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/37253/>.
JIANG Q,WANG H L,GONG X, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis syndromes: T/CACM 1042—2017[S/OL]. (2017-07-12)[2021-02-03]. <https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/37253/>.

[5] 王承德. 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,2017:261-273.
WANG C D. Guidelines for the clinical application of proprietary Chinese medicines: rheumatological diseases[M]. Beijing: China Publishing House of Traditional Chinese

Medicine,2017:261-273.

[6] 毕胜. 疼痛康复指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:15-24.
BI S. Guidelines for pain rehabilitation[M]. Beijing: People's Medical Publishing House,2020:15-24.

[7] 张力伟. 临床路径释义:神经外科分册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2015:64-65.
ZHANG L W. Interpretation of clinical pathways: neurosurgery fascicle[M]. Beijing: Peking Union Medical College Press,2018:64-65.

[8] 彭昊,汪喆,方洪松. 盘龙七片治疗骨折的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2006,14(Suppl. 2):154-155.
PENG H,WANG Z,FANG H S. Clinical observation on treatment of fracture with Panlongqi tablets[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop,2006,14(Suppl. 2):154-155.

[9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:338-356.
ZHENG X Y. The guiding principles for clinical research of new traditional Chinese medicine: trial[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press,2002:338-356.

[10] 国家中医药管理局. 中医骨伤科病证诊断疗效标准:ZY/T 001.9-1994[S]. 北京:国家中医药管理局,1994:1.
National Administration of Traditional Chinese Medicine. Criteria of diagnosis and therapeutic effect of orthopaedic and traumatologic diseases and syndromes in traditional Chinese medicine: ZY/T 001.9-1994[S]. Beijing: National Administration of Traditional Chinese Medicine,1994:1.

[11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.
The Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch of the Chinese Medical Association. Epidemiological investigation of osteoporosis in China and the release of the results of the special action of “healthy bones” [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res,2019,12(4):317-318.

[12] 徐展望. 盘龙七片治疗 Colles 骨折复位后肿痛的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009,17(8):58-59.
XU Z W. Clinical observation on treatment of swelling and pain after Colles fracture reduction with Panlongqi tablets[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop,2009,17(8):58-59.

[13] 韦世钦,甘干达. 盘龙七片治疗外伤性四肢骨折疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(34):3802-3803.
WEI S Q,GAN G D. Observation on therapeutic effect of Panlongqi tablets on traumatic limb fractures[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med,2012,21(34):3802-3803.

(收稿日期:2024-06-27 修回日期:2024-11-18)

(编辑:孙冰)