

芎芷痛瘀消散贴治疗膝骨性关节炎 膝关节痛临床研究

郭继锋¹, 杜志谦¹, 鲍铁周¹, 仇湘中², 许学猛³, 罗毅文⁴, 贺启荣⁵, 章建华⁶

【摘要】

目的: 观察芎芷痛瘀消散贴治疗膝骨性关节炎导致的膝关节痛(瘀血证)的临床疗效, 并对其安全性做客观评价。

方法: 将入选的202例膝关节痛(瘀血证)患者, 随机分为试验组152例与对照组50例。试验组给予芎芷痛瘀消散贴, 5d更换1次, 疗程10d; 对照组给予通络祛痛膏, 1d更换1次, 疗程10d。

结果: 试验组总有效率为86.00%, 对照组为66.00%, 两组临床疗效比较有显著性差异($P < 0.05$)。两组中医证候疗效、膝关节疼痛与压痛评分比较均无显著性差异($P > 0.05$)。

结论: 芎芷痛瘀消散贴治疗膝骨性关节炎导致的膝关节痛(瘀血证)的临床疗效确切, 未发现明显毒副反应, 可进一步推广。

【关键词】 芎芷痛瘀消散贴; 膝骨性关节炎; 膝关节痛; 瘀血证

【中图分类号】 R684.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673- 6613(2008) 08-0468-03

【作者单位】

1. 河南省洛阳正骨医院;
2. 湖南省中医药研究院附属医院;
3. 广东省第二中医院;
4. 广州中医药大学附属骨伤科医院;
5. 广西中医学院第一附属医院;
6. 浙江省中医院

Clinical study of Xiong Zhi Tong Yu Xiao San Tie on Knee Pain (Blood Stasis Syndrome) induced by Osteoarthritis

GUO Ji-feng¹, DU Zhi-qian¹, BAO Tie-zhou¹, et al

(1. Henan Luoyang Orthopedics Hospital, Luoyang Henan 471000; 2. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410000; 3. Guangdong No.2 Chinese Medicine Hospital, Guangzhou Guangdong 510000)

【Abstract】 Objective: To observe the therapeutic effect of Xiong Zhi Tong Yu Xiao San Tie(Chinese herbal paste for re-

removal of pain and stasis) on knee pain (blood stasis syndrome) induced by osteoarthritis and make objective evaluation on its safety. Methods: 202 included cases of knee pain(blood stasis syndrome) were randomized into trial group(152 cases) and control group(50 cases) . In trial group, Xiong Zhi Tong Yu Xiao San Tie was administrated, once every 5 days and 10 days made a course of treatment. In control group, Tong Luo Qu Tong Gao(plaster for promoting circulation and removing pain) was administrated, once every 1 day and 10 days made a course of treatment. Results: The total effective rate was 86.00% in trial group and was 66.00% in control group, indicating significant difference in comparison($P<0.05$) . The significant differences were not presented in the therapeutic effects of syndromes in Chinese medicine, severity of knee pain and score of tenderness between two groups($P>0.05$) . Conclusion: Xiong Zhi Tong Yu Xiao San Tie achieves definite clinical therapeutic effect on knee pain (blood stasis syndrome) induced by osteoarthritis and does not present remarkable toxic side responses and it is worth to be further promoted.

【Key words】 Xiong Zhi Tong Yu Xiao San Tie; osteoarthritis; knee pain; blood stasis syndrome

芎芷痛瘀消散贴是由川芎、白芷、冰片、樟脑等中药组成，具活血通络、消肿止痛之功效，用于骨关节疼痛、晨僵、关节屈伸不利等活动症。本研究根据国家食品药品监督管理局新药临床研究批件第005L04377号文件，由河南省洛阳正骨医院作为负责单位，湖南省中医药研究院附属医院、广东省第二中医院、广州中医药大学附属骨伤科医院、广西中医学院第一附属医院、浙江省中医院为参加单位，对河北沧州市神达药械有限公司研制的中药6类 新药制剂芎芷痛瘀消散贴进行多中心临床研究。采用随机、单盲、阳性药平行对照试验，治疗膝骨性关节炎导致的膝关节痛(瘀血证) ，以评价芎芷痛瘀消散贴的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

参照全国高等中医药院校规划教材《中医伤科学》[1]，凡符合膝骨性关节炎(瘀血证)的患者在近几个月大多数时间有膝痛；有骨摩擦音；晨僵超过30min；有骨性膨大；X线片显示骨赘形成；关节液检查符合骨关节炎；年龄大于38岁；并签署书面知情同意书者均可纳入。

1.2 排除标准

对本试验药物已知成分过敏或过敏体质以及膝关节部位有皮肤破损的患者；类风湿关节炎、成年人的幼年慢性关节炎、结节病、急性创伤者；膝关节X线检查有积液以及关节功能分级达到IV级者；哺乳妊娠或正准备妊娠的妇女；合并心血管、肝肾和造血系统等严重原发性疾病，精神病患者。

1.3 临床资料

共入组膝骨性关节炎病例202例，遵循随机、对照、盲法基本原则，试验组与对照组按3:1分配。采用SAS8.1统计软件给定种子数、中心数，自动给出随机数字表，得出随机数字，并与病例编号一一对应，分试验组与对照组。其中，试验组152例，剔除2例；对照组50例。试验组男性38例，女性112例；平均年龄(54.42±7.36)岁；体重(59.49±9.42)kg；身高(161.79±6.59)cm。对照组男性14例，女性36例；平均年龄(54.62±9.17)岁；体重(60.94±9.30)kg；身高(162.28±6.10)cm。两组一般资料比较无显著性差异(P>0.05)，具有可比性。

1.4 治疗方法

试验组给予芎芷痛瘀消散贴(由河北沧州市神达药械有限公司生产)贴于患处，5d更换1次，疗程10d。对照组给予通络祛痛膏(由河北沧州市神达药械有限公司生产)贴于患处，1d更换1次，疗程10d。观察两组患者临床疗效、中医证候疗效及膝关节压痛、疼痛评分情况。

1.5 检测指标

一般体格检查：血、尿常规、心电图、肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、CR)。

1.6 疗效判定及安全性评价

1.6.1 临床疗效判定标准

临床控制：疼痛等症状消失，关节活动正常，症状体征积分减少 $\geq 95\%$ ；

显效：疼痛等症状消失，关节活动不受限，症状体征积分减少 $\geq 70\%$ ；

有效：疼痛等症状基本消除，关节活动轻度受限，症状体征积分减少 $\geq 30\%$ ；

无效：疼痛等症状与关节活动无明显改善，症状体征积分减少不足30%。

1.6.2 中医证候疗效判定标准

分临床控制、显效、有效、无效四项，同1.6.1疗效判定标准。

1.6.3 不良反应和安全性评价

不良反应按轻、中、重分度，根据与所试药物的关系按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关五级评定，前三项记入不良反应。安全性根据安全性观测项目进行四级评定，1级：安全，无任何毒副作用；2级：比较安全，如有不良反应，不需做任何处理，可继续给药；3级：有安全性问题，有中等程度的不良反应，做处理后可继续给药；4级：有明显不良反应。

1.7 统计学处理

各参研单位完成临床研究后，集中所有资料进行统计分析，采用SAS8.2统计分析软件进行。不同组别各次就诊的计量资料采用均数±标准差进行统计描述，与筛选期基础值进行比较；采用配对t检验比较组内前后差异。两组治疗前后的变化采用方差分析和Wilcoxon秩和检验。

不同组别各次就诊的计数资料采用频数（构成比）进行统计描述。两组治疗前后的变化采用 χ^2 检验或非参数检验[2]。

1.8 医德要求

本试验经河南省洛阳正骨医院伦理委员会认可，全部入选患者均签署知情同意书。

2 结果

1 疗效观察（结果见表1）

表1 两组患者治疗后临床疗效比较 [例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	控显率 (%)	总有效率 (%)
对照组	0(0.00)	10(20.00)	23(46.00)	17(34.00)	20.00	66.00
试验组	0(0.00)	22(14.67)	107(71.33)	21(14.00)	14.67	86.00

注：CMH 卡方检验：总显率(%)=1.78, P=0.182； 总有效率(%)=10.33, P=0.0013

经校正中心效应的CMH卡方检验，试验组的总有效率优于对照组，有显著性差异(P<0.05)。两组的控显率比较，无显著性差异(P>0.05)。

2.2 中医证候疗效分析（结果见表2）

表2 两组患者治疗后中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	控显率 (%)	总有效率 (%)
对照组	0(0.00)	6(12.00)	27(54.00)	17(34.00)	12.00	66.00
试验组	0(0.00)	11(7.33)	107(71.33)	32(21.33)	7.33	78.67

经校正中心效应的CMH卡方检验，试验组的中医证候疗效优于对照组，但无显著性差异(P>0.05)。

2.3 膝关节疼痛、压痛的评分情况分析（结果见表3，表4，表5）

表4、表5分析结果表明，试验组与对照组治疗后的膝关节疼痛、压痛评分(VAS)改善率，经Wilcoxon秩和检验，无显著性差异(P>0.05)。

2.4 用药起效时间

表3 两组患者治疗前后膝关节疼痛、压痛评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病情总积分	疼痛评分	压痛评分	
对照组	治疗前	50	23.14 ± 4.94	7.26 ± 1.40	6.94 ± 1.48
	治疗后		12.92 ± 5.62*	3.28 ± 2.05*	3.14 ± 1.97*
试验组	治疗前	150	22.47 ± 5.07	7.30 ± 1.33	6.84 ± 1.52
	治疗后		11.83 ± 4.73*	2.86 ± 1.67*	2.71 ± 1.64*

注：与本组治疗前比较，*P<0.05

表4 两组患者膝关节疼痛评分改善率分析

组别	例数	Mean ±Sd	Min~Max	95%CI	Median
试验组	150	60.60 ±21.94	0.00~100.00	57.06~64.14	62.50
对照组	50	53.94 ±27.08	0.00~100.00	46.24~61.63	52.78

表5 两组患者膝关节压痛评分改善率分析

组别	例数	Mean ±Sd	Min~Max	95%CI	Median
试验组	150	58.87 ±24.84	0.00~100.00	57.06~64.14	62.50
对照组	50	54.59 ±25.46	0.00~100.00	47.35~61.82	53.57

本试验药物用药1d止痛起效病例，试验组12例，对照组6例；用药2d起效病例，试验组23例，对照组8例；用药3d起效病例，试验组29例，对照组3例；用药4d起效病例，试验组31例，对照组9例；用药5d起效病例，试验组16例，对照组9例；用药6d起效病例，试验组9例，对照组5例；用药7d起效病例，试验组9例，对照组1例；用药8d以上起效病例，试验组21例，对照组9例。试验组与对照组的止痛起效时间比较，经Wilcoxon秩和检验，无显著性差异(P>0.05)。

2.5 安全性评价

所有病例中，试验组和对照组各出现1例患者皮肤瘙痒，程度为轻度，在继续用药观察后症状消失。试验组和对照组均无严重不良事件发生。

治疗后试验组和对照组患者血、尿常规及肝、肾功能、心电图检查均未出现与试验药物有关的异常变化。

3 讨论

膝关节骨性关节炎是临床常见的骨关节疾病，好发于中老年人。骨性关节炎的发生与关节局部因素、全身因素及个体遗传因素有密切的关系。一般认为与年龄、外伤、内分泌、软骨代谢、免疫异常和遗传等多种因素有关。中医学认为，膝关节骨性关节炎属“痹证”范畴，对其病因病理很早就有认识，如《内经》：“风寒湿三气杂至，合而成痹也”。风、寒、湿阻络，必然气机阻滞，血液运行失畅，凝而成痰。血瘀也可使气运行失畅，促成痰的凝聚，从而发病。膝关节骨性关节炎的发生多为中老年人，男子六八，女子六七，虚衰之象逐渐明显，肝主筋，肾主骨，肝肾亏虚，则筋骨失养易致寒湿入侵，寒凝经脉则气滞血瘀，终致膝失滑利，脉络失和，而为诸症。其治则为活血通络、祛风散寒、消肿止痛为主。芎芷痛瘀消散贴由川芎、白芷、冰片、樟脑等药物组成，川芎活血化瘀，通络止痛，

为君药,《本经》云:川芎“主中风入脑头痛,寒痹,筋挛缓急”。《药性论》“川芎“治腰脚软弱,半身不遂,主胞衣不出,治腹内冷痛”。《日华子本草》云:“川芎治一切风,一切气,一切劳损,一切血,补五劳,壮筋骨,调众脉,破癥结宿血,养新血……”。白芷祛风散寒,除湿通痹,《日华子本草》云:白芷可“破宿血,补新血,……,止痛生肌”。冰片、樟脑芳香走窜,活血定痛。诸药相辅相成,挥发逸散,共奏活血通络、消肿止痛之效。

根据芎芷痛瘀消散贴临床观察结果,芎芷痛瘀消散贴具有活血通络、祛风散寒、消肿止痛之功效,可以用于治疗膝骨性关节炎导致的膝关节痛(瘀血证)的病证。本药疗效确切,不良反应少,未发现明显毒副作用,可为临床用药提供新的选择。

参考文献

- [1] 王和鸣: 中医伤科学[M]。北京: 中国中医药出版社, 2004: 197-213。
 - [2] 苏炳华: 新药临床试验统计新进展[M]。上海: 上海科学技术文献出版社, 2000: 91-112。
- 作者简介: 郭继锋, 女, 硕士, 助理研究员。研究方向: 新药临床试验研究

(收稿日期: 2008-05-30)