

十一方药酒治疗急性软组织损伤的临床研究

段戡¹ 青恒臻² 袁长深¹ 梅其杰¹ 岳星² 陈跃平³
唐葆青⁴ 李达鹏⁵ 陆桂生⁶ 毛德文¹

[摘要] **目的:**评价新工艺制作的十一方药酒治疗软组织损伤的有效性及安全性。**方法:**将 180 例软组织损伤门诊患者,采用多中心分层区组随机对照的方法,按 2:1 随机分配至试验组 120 例和对照组 60 例,试验组、对照组分别使用新工艺、传统工艺十一方药酒涂擦,并在治疗前、治疗 4 d 及 7 d 采用 VAS、中医症候积分等评定其疗效及安全性。**结果:**组内治疗后不同时间点与治疗前比较,VAS、中医症候积分差异有统计学意义($P < 0.05$),组间治疗后 VAS、中医症候积分差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组总有效率差值的 95% 置信区间下限高于非劣效界值,非劣效检验成立。**结论:**新工艺制作的十一方药酒治疗急性软组织损伤安全、有效,其疗效并不劣于传统工艺十一方药酒。

[关键词] 十一方药酒;软组织损伤;气滞血瘀证;渗漉法;临床研究

[中图分类号] R686 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)09-0026-05

Clinical Study of Shiyifang Medicinal Wine in Treating Acute Soft Tissue Injury

DUAN Kan¹ QING Hengzhen² YUAN Changshen¹ MEI Qijie¹ YUE Xing²
CHEN Yueping³ TANG Baoqing⁴ LI Dapeng⁵ LU Guisheng⁶ MAO Dewen¹

¹The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

²Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China;

³Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530012, China;

⁴923 Hospital of PLA, Nanning 530021, China;

⁵Longzhou County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Longzhou 532400, Guangxi China;

⁶Mengshan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mengshan 546700, Guangxi China.

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of the new technology Shiyifang medicinal wine in treating acute soft tissue injury. **Methods:** 180 cases of soft tissue injury patients from 5 hospitals were randomly divided into treatment group (120 cases) and control group (60 cases) at the ratio of 2:1 by multi-center stratified randomized control method. The treatment group was treated with the new technology Shiyifang medicinal wine, while the control group was given the traditional technology Shiyifang medicinal wine. Visual analog scale (VAS) and TCM syndrome scores were used

to evaluate the efficacy and safety before treatment, on the 4th and 7th day of medication, respectively. **Results:** There were statistically significant differences in VAS scores and TCM syndrome scores between the two groups at different time points after treatment and before treatment ($P < 0.05$), but there was no statistically significant differences in VAS scores and TCM syndrome scores between the two groups ($P > 0.05$). The lower limit of 95% confidence interval of the total effective rate difference between the two groups was higher than the non-inferiority margin, and the non-inferiority test was established. **Conclusion:** The new technology Shiyifang medicinal in treating acute soft tissue injury was safe and effective, not inferior to the traditional one.

基金项目:广西科技重大专项(广西创新驱动发展专项资金项目)(桂科 AA17202036)
改良十一方药酒涂擦治疗急性软组织挫伤的推广应用(GZSY22-23)

¹ 广西中医药大学第一附属医院(南宁, 530023)

² 广西中医药大学

³ 广西中医药大学附属瑞康医院

⁴ 联勤保障部队第九二三医院

⁵ 广西龙州县中医院

⁶ 广西蒙山县中医院

△通信作者 E-mail:mdwboshi2005@163.com

Keywords: Shiyifang medicinal wine; soft tissue injury; Qi stagnation and blood stasis syndrome; percolation; clinical study

急性软组织损伤是日常生活中最常见的外伤性疾病,多由于机体受外力的作用,造成的皮肤、皮下软组织、肌肉、肌腱、韧带等组织的损伤,如不及时治疗,严重者则会导致患者肢体功能障碍。本院自主研发的院内制剂十一方药酒,是经典的外用药酒,已有多年临床应用历史,其治疗急性软组织损伤的疗效,已在前期开展的临床及实验研究中得以证实^[1]。但采用浸渍法制备的传统十一方药酒在生产过程中存在周期长、溶剂挥发较多、药液损耗大等缺点^[2],因此笔者改进其制作工艺以提高生产效率,利于工业化生产。前期实验研究证实新工艺制作十一方药酒结果满意,笔者进而验证其临床疗效,以多中心、随机、双盲、原剂型平行对照的试验方法,来评价其治疗急性软组织损伤的临床疗效,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究经作者所在医院医学伦理委员会批准(伦理批准号为 2020-039-02),2020 年 10 月至 2021 年 10 月从广西 5 家研究中心(广西中医药大学第一附属医院、广西中医药大学附属瑞康医院、联勤保障部队第九二三医院、广西龙州县中医院、广西蒙山县中医院)筛选符合纳入标准的门诊患者。1)按研究中心进行分层区组,以 2:1 比例随机分成试验组和对照组。以 5 家研究中心为分层因素,运用 SAS 软件生成随机数字分组表,随机分配编号至各中心,受试者按照入组先后依次获得编号,对观察研究员、数据统计员、受试者实施盲法。设置两级盲底,第一级盲底是随机号及所对应的组别(A、B 组);第二级盲底即 A、B 组对应的实际药物。盲底由专人保存,如出现严重不良事件,可紧急破盲。2)根据前期研究结果,其治疗软组织损伤的总有效率为 91.11%^[3],试验组和对照组很有可能达到非劣。参考郑青山等^[4]关于新药临床非劣性试验样本量估算方法,选用非劣性样本量计算公式: $n=2 \times (U_{\alpha} + U_{\beta})^2 \times P(1-P)/\delta^2$,其中 $\alpha=0.05$ (单侧), $\beta=0.2$,非劣效界值取总有效率的 15%, $\delta=-0.137$,经计算 $n=53$ 例。3)依据《药品注册管理办法》的要求,试验组例数最少不低于 100 例,按试验组和对照组 2:1 的比例,考虑 20% 的脱落率,最终确定样本量为 180 例,试验组 120 例,对照组 60 例。

1.2 诊断标准

参照《中医病证诊断疗效标准》中的急性软组织损伤气滞血瘀证诊断标准^[5];符合西医急性闭合性软组织挫伤诊断标准^[6]。

1.3 纳入标准

1)符合上述中、西医诊断标准;2)损伤严重程度为中度;3)损伤时间 ≤ 48 h;4)年龄为 18~70 岁之间;5)签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)伴有骨折、脱位;2)合并心脑血管等严重原发性疾病、精神病;3)过敏体质或对试验药酒成分过敏;4)妊娠、哺乳期妇女。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 1)试验组使用新工艺制作的十一方药酒;对照组使用传统工艺制作的十一方药酒。组成:重楼、三七、自然铜、红花、乳香、没药、秦艽、续断、马钱子、大黄、土鳖虫等。2)给药方法及注意事项:(1)3次/d,每次 10~15 mL,连续 7 d;(2)涂擦于患处周径 15 cm 左右,每次涂擦 2 遍;(3)用药期间尽量减少局部清洗和患肢运动。3)两组患者入选时禁用消炎止痛类、活血化瘀类药物。

1.5.2 疗效评定方法

1.5.2.1 疼痛评分 分别在治疗前、治疗 4 d、治疗 7 d,采用视觉模拟评分(VAS)评估疼痛情况。

1.5.2.2 中医症候积分 根据《中药新药临床研究指导原则》中的相关内容^[6],分别在治疗前、治疗 4 d、治疗 7 d,对主要症状(局部疼痛、压痛、肿胀)按轻(1~3 分)、中(4~6 分)、重(7~9 分)进行赋分。

1.5.2.3 疗效评定标准^[6] 中医症候疗效以主要症状积分减少百分比进行评定,评定标准如下:痊愈为 $\geq 95\%$,局部活动正常;显效为 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$,局部活动不受限;有效为 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$,局部活动改善;无效为 $< 30\%$,局部活动无变化。

1.5.2.4 安全性指标 用药前后各测一次生命体征、血尿常规、肝肾功能和心电图,记录用药期间全身不良反应、皮肤刺激症状等,并判断是否与本研究用药有关。

1.6 统计学方法

采用 SPSS26.0 进行统计分析。数据观察遵循意向性原则,即同时观察全分析集(FAS)与符合方案集(PPS),对于失访脱落的缺失数据采用末次观测值结转法进行补充。对计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内不同随访时间点用单因素重复测量方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

在纳入的 180 例受试者中,有 5 例因未用药予以

剔除,13 例失访退出研究,4 例因用药后无任何检查记录不纳入疗效分析,见图 1。

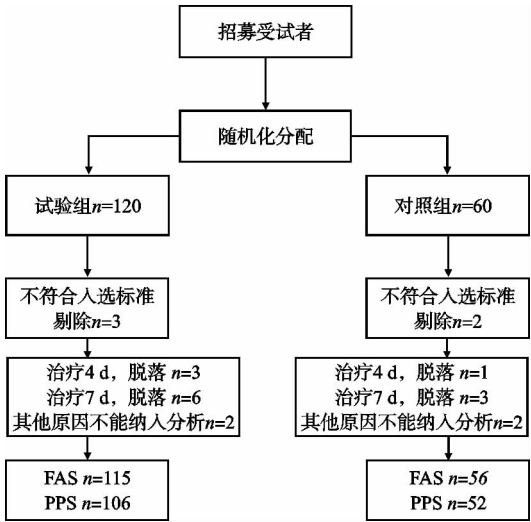


图 1 纳入病例资料

本研究纳入的 FAS 集患者 171 例,其中试验组

115 例,男 47 例,女 68 例;平均年龄为(27.70±10.89)岁,病程时间为(10.03±8.40)h,治疗前 VAS 评分为(5.32±0.60)分,中医症候评分为(13.32±1.41)分。对照组 56 例,男 28 例,女 28 例;平均年龄为(27.79±11.70)岁,病程时间为(8.53±8.93)h,治疗前 VAS 评分为(5.50±0.57)分,中医症候评分为(13.00±1.57)分。两组患者性别、年龄、病程时间、VAS 评分、中医症候评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 疗效指标比较

治疗 4 d 及 7 d 与治疗前比较,FAS 与 PPS 集中两组 VAS、中医症候积分差异均有统计学意义($P<0.05$),表明试验组、对照组对急性软组织损伤都有显著的疗效,同时两组间 VAS、中医症候积分随用药时间逐步减低;治疗 4 d 及 7 d 两组组间 VAS、中医症候积分差异无统计学意义($P>0.05$),提示两组治疗急性软组织损伤的疗效无明显差异(见表 1 和表 2)。

表 1 FAS、PPS 集两组 VAS 评分变化情况分析($\bar{x}\pm s$,分)

组别		例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 7 d	组内前后比较	
						F	P
FAS	试验组	115	5.32±0.60	3.00±1.02	1.21±1.51	577.628	<0.001
	对照组	56	5.50±0.57	2.89±0.91	1.11±1.32	420.852	<0.001
	组间比较	t	1.850	0.669	0.403		
		P	0.905	0.581	0.243		
PPS	试验组	106	5.27±0.59	2.87±0.90	0.92±1.15	932.000	<0.001
	对照组	52	5.46±0.58	2.85±0.83	0.92±1.10	571.872	<0.001
	组间比较	t	1.887	0.147	0.008		
		P	0.499	0.629	0.766		

表 2 FAS、PPS 集两组中医症候积分变化情况分析($\bar{x}\pm s$,分)

组别		例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 7 d	组内前后比较	
						F	P
FAS	试验组	115	13.32±1.41	6.24±2.56	3.19±3.20	679.930	<0.001
	对照组	56	13.00±1.57	6.25±2.45	3.45±3.06	304.173	<0.001
	组间比较	t	1.347	0.016	0.496		
		P	0.331	0.667	0.736		
PPS	试验组	106	13.25±1.41	6.05±2.42	2.74±2.78	984.535	<0.001
	对照组	52	12.92±1.61	6.12±2.26	3.10±2.67	369.618	<0.001
	组间比较	t	1.323	0.170	0.773		
		P	0.224	0.754	0.887		

2.3 中医主要症状体征评分比较

PPS 集中,两组治疗前后组内疼痛、压痛、肿胀症状体征评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示两组对急性软组织损伤的主要症状均有明显改善作用。治疗后两组组间比较,在改善疼痛、压痛症状方面差异无统计学意义($P>0.05$),证实两组止痛作用无显著差异。治疗 7 d 两组组间肿胀症状体征评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明试验组对于肿胀症状的疗效优于对照组(见表 3)。

2.4 中医症候疗效

治疗 7 d 后,中医症候总有效率的组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表示试验组与对照组的治急性软组织损伤的有效率相当。FAS、PPS 集中两组总有效率差值的 95% 置信区间分别为(−0.088~0.093)和(−0.087~0.090),其下限均高于非劣效界值,非劣性检验成立(见表 4)。

2.5 安全性分析

试验组有 2 例患者在初次用药后感觉皮肤刺激,

表 3 PPS 集两组疼痛、压痛、肿胀症状体征评分比较(±s,分)

指标	组别	例数	治疗前	治疗 4 d	治疗 7 d	组内前后比较	
						F	P
疼痛	试验组	106	5.27±0.59	2.87±0.90	0.92±1.15	932.000	<0.001
	对照组	52	5.46±0.58	2.85±0.83	0.92±1.10	571.872	<0.001
	组间比较	t	1.887	0.147	0.008		
		P	0.499	0.629	0.766		
压痛	试验组	106	3.89±0.97	1.75±1.02	1.08±1.11	228.63	<0.001
	对照组	52	3.44±1.07	1.42±0.89	0.71±0.91	147.742	<0.001
	组间比较	t	2.613	1.996	2.107		
		P	0.134	0.779	0.433		
肿胀	试验组	106	4.10±0.77	1.42±1.08	0.75±0.93	490.649	<0.001
	对照组	52	3.94±1.14	1.79±1.16	1.46±1.32	72.712	<0.001
	组间比较	t	1.050	1.945	3.881		
		P	0.134	0.976	0.001		

表 4 两组中医症候治疗总有效率 FAS、PPS 比较

项目	组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
FAS	试验组	115	26	58	21	10	91.30 ¹⁾
	对照组	56	11	32	8	5	91.07
PPS	试验组	106	26	57	15	8	92.45 ¹⁾
	对照组	52	11	31	6	4	92.31

注:1)与对照组相比,P>0.05。

嘱以温水清洗后未再次出现不适反应,未退出试验;3 例患者在用药物 7 d 后出现肝功能异常,但未高于正常值上限的 1.5 倍,未退出试验;13 例因为中途失去随访而退出临床试验。两组均未出现严重不良反应事件。

3 讨论

急性软组织损伤属于中医学“伤筋”范畴,目前对于急性软组织损伤的治疗,西医多以制动、抗炎、消肿、止痛等为主,内服药多存在胃肠道反应等副作用。中医则以外治法为主,不仅方法多,而且疗效可靠,副作用相对较少。中医外治药如膏剂、喷剂、药酒等主要靠皮肤吸收起效^[7],从而发挥活血化瘀、消肿止痛的功效,其疗效已在长期实践中得以肯定。

十一方药酒组方中重楼、三七、自然铜消肿散瘀,镇痛为君药;红花、乳香、没药活血行气,通经止痛为臣药;秦艽、续断、马钱子祛风除湿,补肝肾、强筋骨为佐药;大黄、土鳖虫破积滞,逐瘀血。诸药配合,具有活血散瘀、消肿止痛作用^[8]。现代药理学研究发现,十一方药酒的主要成分龙血素 B、羟基红花黄色素 A、三七皂苷 R¹、人参皂苷 Rg¹、人参皂苷 Rb1 等具有改变血液流变学指标^[9]、抑制炎症信号传导^[10]、降低促炎因子表达和释放^[11-12]的作用,进而起到活血化瘀、消肿止痛功效。采用渗漉法与浸渍法工艺制备十一方药酒虽可取得较好的临床疗效,但渗漉法制备的十一方药酒具有省时、节约成本、有效成分提取率高、工艺简便稳定、重复性好等优点^[13]。

本研究结果显示,治疗 7 d 时试验组改善患者肿胀症状的疗效优于对照组。而肿胀是因为软组织受损后毛细血管通透性增加、组织充血水肿,其主要表现是炎症反应。十一方药酒中的有效成分三七皂苷 R¹、人参皂苷 Rg¹ 可通过降低炎症因子 IL-1β、IL-6 及氧化指标 MDA 水平,抑制 NF-κB 信号通路^[14],提高 SOD 活力,加速受损组织修复^[15],从而减轻炎性水肿。此外,同期研究发现使用低、中、高不同浓度组十一方药酒均可减轻试验鼠足肿胀,且具有较明显的量效关系。因此,试验组取得较优消肿疗效可能与采用渗漉工艺提取的有效成分含量较高有关^[16]。

本研究试验组虽有 2 例受试者在初次用药后产生皮肤刺激反应,但使用温水清洗后未再次出现不适反应。因十一方药酒中含有毒性中药马钱子,其有效成分马钱子碱与土的宁具有抗炎止痛作用,但治疗窗窄,后者毒性较前者大,中毒剂量可致头晕、呕吐、抽搐、呼吸困难等^[17]。炮制后马钱子中土的宁含量明显减少,外用经皮吸收进入血液的药量甚微,因此其无明显毒性作用。田元春等^[18]进行动物实验研究发现,连续用药 7 d 实验动物血液生化指标及主要器官未发现异常,且对皮肤无致敏性,说明临床使用剂量外用 7 d 内基本安全。

本研究结果表明,在 FAS 与 PPS 集中,组间治疗后 VAS 评分、中医症候积分下降值比较,试验组并不劣于对照组(P>0.05),提示两组对急性软组织损伤均有显著疗效;治疗 7 d 两组组间肿胀症状体征评分比较 P<0.05,说明试验组对于肿胀症状的疗效优于

对照组。同时, FAS、PPS 集中两组总有效率差值的 95% 置信区间分别为 $(-0.088 \sim 0.093)$ 和 $(-0.087 \sim 0.090)$, 其下限均高于非劣效界值, 非劣性检验成立。本研究结果提示, 新工艺制作的十一方药酒治疗急性软组织损伤安全、有效, 其疗效并不劣于传统工艺制作的十一方药酒, 有临床推广应用价值。但本研究未对实验室指标深入分析, 今后将进行相关炎症因子研究, 为其应用提供更多循证医学证据。

参考文献

- [1] 田元春, 伍小燕. 十一方药酒的临床应用及实验研究概况[J]. 广西中医药, 2010, 33(4): 1-2.
- [2] 陈晓明, 莫小林, 韦振源, 等. 正交试验优选十一方药酒的超声提取工艺[J]. 中国药房, 2014, 25(43): 4062-4065.
- [3] 谢胜, 梁锡恩. 一种十一方药酒配方及其制备方法: 中国, CN107007725A[P]. 2017-08-04.
- [4] 郑青山, 孙瑞元, 陈志扬. 新药临床非劣性及等效性试验中的例数估计和等效标准[J]. 中国新药杂志, 2003(5): 368-371.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 209-210.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 342-345.
- [7] 朱文浩, 唐德志, 鄢学群. 中医外治法治疗软组织损伤的研究进展[J]. 中医正骨, 2021, 33(2): 66-68.
- [8] 田元春, 宣强, 黄鼎坚, 等. 十一方药酒对大鼠实验性骨折的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(3): 266-267.
- [9] 陈福锋, 郑亚男, 杜文杰, 等. 龙血竭胶囊抗慢性血瘀证作

用的研究[J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 274-278.

- [10] DONG F, XUE C, WANG Y, et al. Hydroxysafflor yellow attenuates: the expression of inflammatory cytokines in acute soft tissue injury[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40584.
- [11] ZHANG J, YI S, XIAO C, et al. Asperosaponin VI inhibits LPS-induced inflammatory response by activating PPAR- γ pathway in primary microglia[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(11): 3138-3144.
- [12] LIU S, CHENG Y, CHEN W Z, et al. Inflammation disturbed the tryptophan catabolites in hippocampus of post-operative fatigue syndrome rats via indoleamine 2,3-Dioxygenase enzyme and the improvement effect of ginsenoside Rb1[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 652817.
- [13] 马雯芳, 田慧, 刘舒凌, 等. 一种十一方药酒的制备方法: 中国, CN112402540A[P]. 2021-02-26.
- [14] 武琦, 林娟, 刘耀晨, 等. 基于网络药理学的三七传统功效作用机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(14): 3717-3727.
- [15] 张文涛, 杨家焱, 蒋钦虹, 等. 十一方药酒对急性软组织损伤大鼠的保护作用研究[J]. 广西中医药, 2022, 45(1): 68-73.
- [16] 田慧, 韦林利, 曾昭清, 等. 多指标综合加权评分法优选十一方药酒渗漉提取工艺研究[J]. 中药材, 2021(5): 1197-1199.
- [17] 谢阳, 伍淳操, 杨宗发, 等. 马钱子药理和毒性机制的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2022, 37(1): 102-107.
- [18] 田元春, 张泉, 王振发, 等. 十一方药酒对家兔长期毒性实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2979-2981.

(收稿日期: 2022-01-12)

(上接第 25 页)

- [10] MARTINS G C, CAMANHO G L, AYRES L M, et al. Correlation between Ahlback radiographic classification and anterior cruciate ligament status in primary knee arthrosis[J]. Rev Bras Ortop, 2016, 52(1): 69-74.
- [11] 徐奎帅, 张靓, 陈进利, 等. 胫骨高位开放楔形截骨术后并发症原因分析与处理方法[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(4): 404-406.
- [12] HUANG S C, CHEN Y F, LIU X D, et al. The efficacy and safety of opening-wedge hightibial osteotomy in treating unicompartmental knee osteoarthritis: protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(12): e14927.
- [13] KAYA H, DASTAN A E, BICER E K, et al. Posteromedial open-wedge high tibial osteotomy to avoid posterior tibial slope increase[J]. Arthroscopy, 2020, 36(10): 2710-2717.
- [14] 刘丙根, 张催, 雷昱, 等. 胫骨高位开放截骨与闭合截骨临

床疗效的 Meta 分析[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2021, 15(2): 199-208.

- [15] 余城墙, 韦建勋. 3D 打印技术在脊柱外科围手术期应用的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019, 29(3): 275-278.
- [16] 高发维, 王成功, 胡懿邵, 等. 分体式 3D 打印个性化导板在内侧开放楔形胫骨高位截骨术中的临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1119-1124.
- [17] 李锐, 张仁赞, 刘正蓬, 等. 3D 打印技术辅助 TESSYS 减压术治疗腰椎管狭窄的疗效分析[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(5): 395-399.
- [18] 房亚峰, 崔国峰, 魏戎. 3D 打印辅助跗骨窦微创切口复位内固定治疗跟骨骨折的效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(17): 3120-3121.
- [19] 侯森荣, 潘建科, 杨伟毅, 等. 胫骨高位截骨术前临床评估及适应证的选择策略[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(28): 4576-4583.

(收稿日期: 2022-03-02)