

十一方药酒涂擦结合艾瑞昔布片治疗膝骨关节炎的临床疗效观察

梅其杰¹ 徐文飞² 段戡¹ 叶永生² 袁长深¹
郭锦荣¹ 延伟伟² 毛德文¹ 姚弘毅^{3△}

[摘要] **目的:**通过观察十一方药酒涂擦联合艾瑞昔布片治疗膝骨关节炎(KOA)的临床效果,分析其有效性、安全性。**方法:**纳入 100 例 KOA 门诊患者,采取随机数字表法随机分成 2 组(各 50 例),A 组予十一方药酒涂擦联合艾瑞昔布口服治疗,B 组应用艾瑞昔布片口服,观察期为 2 周,分别于治疗前、治疗后 1 周、2 周 3 个时段,采用 VAS、WOMAC、中医临床症状评分等指标评定疗效。**结果:**A 组有效率为 94%,优于 B 组的 86%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗 1 周、2 周后,两组在 VAS、WOMAC、中医临床症状评分上均优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),组间比较提示治疗组(A 组)较观察组(B 组)好,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**十一方药酒联合艾瑞昔布片中西医结合治疗 KOA 患者,较单纯西药疗法疗效更好,值得临床推广应用。

[关键词] 十一方药酒;涂擦;非甾体类抗炎药;骨关节炎

[中图分类号] R681.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2021)10-0043-04

Clinical Observation of Shiyifang Medicinal Wine Rubbing Combine with Imrecoxib Tablets in Treating Knee Osteoarthritis

MEI Qijie¹ XU Wenfei² DUAN Kan¹ YE Yongsheng² YUAN Changshen¹
GUO Jinrong¹ YAN Weiwei² MAO Dewen¹ YAO Hongyi^{3△}

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

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

³ The Hospital of Liyuan Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China.

Abstract Objective: To observe and analyze the efficacy and safety of combination of Shiyifang medicinal wine rubbing and imrecoxib tablets in treating knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** A total of 100 patients with KOA were randomly divided into 2 groups with 50 patients in each group by random number table method. Patients in group A were treated with Shiyifang medicinal wine combined with imrecoxib tablets, and patients in group B were treated with imrecoxib tablets. The observation course was 2 weeks. The VAS, WOMAC, TCM clinical symptom score were used to evaluate the therapeutic efficacy before treatment, 1 week and 2 weeks after treatment respectively. **Results:** The effective rate of group A was 94%, which was better than that in group B (86%) ($P<0.05$). After 1 week and 2 weeks of treatment, the scores of VAS, WOMAC and TCM clinical symptoms scores in group A and B were better than those before treatment ($P<0.05$), and the ratio between groups indicated that the scores in group A were better than those in group B ($P<0.05$). **Conclusion:** Shiyifang medicinal wine rubbing combined with imrecoxib tablets on the treatment of KOA patients is more significant than western medicine therapy alone, and it is worthy for further clinical promotion.

Keywords: Shiyifang medicated wine; inunction; non-steroidal anti-inflammatory drugs; osteoarthritis

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)

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 华中科技大学同济医学院附属梨园医院

△通信作者 E-mail:yaohongyi168@163.com

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)为当下中老年常见的骨科疾病之一,随着发病率的提高,将成为第四大致残性疾病。该病目前尚无根治方法,主要

以缓解疼痛,延缓疾病进展等为治疗目标,其治疗的药物虽然很多,但是疗效却参差不齐,甚至产生许多副作用。课题组前期研究发现,院内制剂十一方药酒在骨伤科疾病治疗上效果显著,同期的动物实验研究及药理学研究表明十一方药酒对关节炎的炎症、疼痛因子有抑制作用。因此,本研究通过运用十一方药酒涂擦配合非甾体药物治疗的临床观察,进一步证明其有效性,为十一方药酒的应用提供更多坚实的基础,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择符合纳入标准的 2020 年度在骨病科门诊就诊的 KOA 患者 100 例,按数字表法随机分成治疗组(A)予十一方药酒涂擦+艾瑞昔布片口服干预,对照组(B)予艾瑞昔布片口服,每组各 50 例患者。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照 2019 版美国风湿协会的 KOA 诊断标准^[1]、2018 版中华医学会骨科学分会的 OA 诊治指南^[2]。

1.2.2 中医诊断标准 参考国家中医药管理局出台的《膝痹病(膝关节骨性关节炎)诊疗方案》中“瘀血凝滞证”型。

1.3 纳入标准

1)符合西医及中医 KOA 诊断者。2)年龄 40~65 岁,性别不限。3)近 1 周大多数日子症状发作。4)X 线病情分级为 I~Ⅲ级。5)自愿加入研究,依从性好。

1.4 排除标准

1)合并有各系统严重原发性疾病者,精神病或阿尔茨海默病患者。2)本试验药物过敏者。3)肝、肾功能超过正常值上限者。4)近期(1 个月内)有过其他临床试验经历者。5)患处皮肤有溃疡或伤口的患者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法

涂擦治疗、口服药物。
1)药方:十一方药酒(院内药剂,批准文号为桂药制字 Z01060025)。
2)药物组成:乳香、没药、红花、自然铜(煅)、续断等各等份。均由本院统一提供。
3)艾瑞昔布片 0.1 g 口服,2 次/d。
4)涂擦治疗操作流程:A 涂擦药酒,B 点按穴位,C 拿捏股四头肌。具体操作参照文献[3]。
两组的干预期均为 1 周,随访 1 周。

1.5.2 疗效评定方法

1.5.2.1 临床症状评价:根据《中药新药临床研究指导原则》中的疗效评定标准,应用尼莫地平法计算 WOMAC 量表评分的百分率减少来评价整体疗效。

1.5.2.2 视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score,简称 VAS 评分):在充分的时间、空间下,由患者与观察者共同完成疼痛数值的记录。

1.5.2.3 骨关节炎指数(WOMAC 评分):全球对 KOA 的通用评价表,对 24 个项目进行统计,其中疼痛 5 个、僵硬 2 个、关节功能 17 个项目。

1.5.2.4 中医临床症状分级标准:参考《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》,见表 1。

表 1 中医临床症状分级量化表

主要症状	评分标准		
	轻(0 分)	中(1 分)	重(2 分)
夜间卧床休息时疼痛或不适	偶有疼痛或不适	时有疼痛	频繁疼痛
晨僵或起床后痛	有不舒适,稍活动后消失	有疼痛,稍活动后减轻	疼痛明显,活动后不减轻
步行时疼痛或不适	长途行走(≥1 km)后出现	短途行走(≤1 km)后出现	行走就疼痛,行走后疼痛加重
从坐位站立时疼痛或不适	轻度疼痛或不适	疼痛或不适明显,但无需帮助	疼痛明显,需帮助
最大行走距离(可伴疼痛)	>1 km,但有限	300 m~1 km	<300 m
关节肿胀程度	关节轻度肿、关节的骨标志清晰可见	关节中度肿,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显	关节重度肿胀或有关节积液,关节肿胀甚、皮肤紧、骨标志消失
关节压痛	轻度压痛、患者称有痛	中度压痛,病人尚能忍受,皱眉不适等	重度压痛、痛不可触、压挤关节时病人很痛,将肢体抽回
日常生活活动	偶有困难	时有困难	不能
登上标准登机梯	能	困难	不能
走下标准登机梯	能	困难	不能

1.5.2.5 安全指标:干预前后各检测一次生命征(血压、呼吸、心率、三大常规等),并随时记录不良反应,填写相关表格,判断是否停止或排除。

1.6 统计学方法

实验数据采用 SPSS26.0 统计软件分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用卡方检验,组间比较采用独立

样本 t 检验,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入患者 100 例,男 39 例,女 61 例,年龄 50~65 岁。治疗前将两组患者的一般资料进行对比,发现差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(见表 2)。

表 2 患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	性别(男/女)/例	年龄/岁	病程/a	单双侧发病/例	
					单侧	双侧
A 组	50	32/18	58.50 \pm 4.79	4.28 \pm 1.13	20	30
B 组	50	29/21	58.28 \pm 4.46	3.94 \pm 1.50	23	27
统计检验量		$\chi^2=0.387$	$t=0.98$	$t=6.747$	$\chi^2=0.367$	
P		0.539	0.755	0.110	0.545	

2.2 疗效指标比较

将 A、B 组患者干预前、后及随访期的疗效指标(VAS 评分、WOMAC 评分及中医临床症状分级)进行比较,数据分析显示,两组疗效指标较治疗前差异均有统计学意义($P<0.05$),说明单一、联合疗法治疗

KOA 均有显著的疗效。

治疗后组间进行对比,发现 A 组与 B 组差异有统计学意义($P<0.05$),说明联合疗法较单一法(口服)治疗的疗效更明显。随访期的数据分析 A 组较 B 组低,表明联合疗法的作用持久(见表 3)。

表 3 A、B 组干预前、后各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数/例	时间	VAS 评分/分	WOMAC 评分/分	中医临床症状分级
A 组	50	治疗前	6.36 \pm 1.08	6.42 \pm 1.20	2.44 \pm 0.54
		1 周后	2.54 \pm 0.79 ¹⁾³⁾	2.62 \pm 0.73 ¹⁾³⁾	1.34 \pm 0.52 ¹⁾³⁾
		2 周后	2.16 \pm 1.20 ²⁾³⁾	2.04 \pm 1.12 ²⁾³⁾	0.92 \pm 0.53 ²⁾³⁾
B 组	50	治疗前	6.24 \pm 1.17	6.30 \pm 0.95	2.38 \pm 0.53
		1 周后	3.40 \pm 1.05 ¹⁾	3.50 \pm 0.99 ¹⁾	1.56 \pm 0.50 ¹⁾
		2 周后	2.80 \pm 1.16 ²⁾	2.80 \pm 1.23 ²⁾	1.14 \pm 0.53 ²⁾

注:1)与治疗前相比, $P<0.05$;2)与治疗 1 周相比, $P<0.05$;3)与 B 组比较, $P<0.05$ 。

2.3 临床症状评价

治疗后临床疗效对比,A 组较 B 组在总体上占优势($P<0.05$),说明联合疗法较单一疗法效果优(见表 4)。

表 4 两组患者症状及治疗效果评价比较(例)

组别	例数	病愈	显效	有效	无效	总有效率/%
A 组	50	8	22	17	3	94 ¹⁾
B 组	50	4	21	19	6	88

注:1)A 与 B 组比较, $P<0.05$ 。

2.4 安全性分析

所有观察病例治疗前后未出现异常的安全指标;A 组 2 例、B 组 1 例患者在用药期间出现少许膝部散在红疹,偶有瘙痒,经对症处理后症状缓解消失;无其他不良反应,治疗方案安全。

3 讨论

中药外用治疗 KOA 不仅和中药内服一样都能进行辨证诊治及采取合适的个体化治疗措施,而且外治法还规避了内服药的首次效应及消化道不良反应等。伴随着科技的发展及新器械的应用,外治法灵活多变,包括中药单味药及多种药物的提取成分、中药离子导入^[4-5]等新技术层出不穷。虽可以提高中药外治法的疗效及效率,配合现代技术作为疗效客观化的评估手段,将有利于中药外治法现代化的发展^[6]。但目前仍

然缺乏对中药外治法影响 KOA 相关基因方面的研究及其某些作用通路机制的确切研究成果^[7]。

通过数据挖掘(网络药理学),分析中药外治治疗 KOA 的用药规律:使用频率前 10 位的药物中,所研究的药酒中就占有 4 味;同时从聚类及关联规则分析发现十一方药酒具有活血化瘀、温经通络、祛风除湿、舒经活络之功效。同期的基础研究提示:试验药酒不仅能加速机体的细胞增殖、成熟分化,而且也在一定程度上影响着细胞凋亡的发生;表现在能提高关节滑膜与软骨中 TGF- β 1 的含量,从而达到治疗 KOA 的目的。

研究表明中药外治直接刺激,使药力直达病所^[8],因其通过影响炎症因子表达、细胞增殖及凋亡,使细胞外基质降解与合成,促进透明质酸(HA)的分泌,改善局部循环,下调骨内高压等方面的作用,从而达到治疗 KOA 的目的^[9],前期研究中试验药酒配合中频药物离子靶向导入治疗 KOA,取得不错的效果^[10]。

于是,笔者对涂擦药酒进行改良,将涂擦的药酒温度保持在 45℃左右,这样既能利用热力的作用效果又能防止患者发生烫伤;同时,融入穴位按摩、手法治疗的改良中药涂擦疗法,配合西医艾瑞昔布片口服,加强消炎止痛,体现中西医结合方法各自优势作用,使 KOA 患者在进行中药外治时能更有效。改良中药涂

擦是一种安全有效的中医外治方案,而且方法简单易行,经过简单培训后可以在家庭和社区推广应用,减少KOA患者的经济负担。

另外,同期药理学的研究还发现:十一方药酒的三个浓度组(高 193 mg/mL、中 158 mg/mL、低 123 mg/mL)能明显抑制试验小鼠耳肿胀;同时,十一方药酒能降低肿胀足组织炎症因子 PGE₂、HIS、IL-1 β 含量,降低致炎部位的炎性细胞浸润;涂擦药酒 30 min 后的镇痛作用最强,痛阈值提高率分别为 90.72% 和 71.31%。表明外用给药有抗急性炎症作用及镇痛作用,且具有相当的量效关系,其抗炎机制与降低致炎部位的炎性细胞浸润、减少炎症因子含量有关。通过对十一方药酒的外用的毒副作用研究发现:连续干预试验动物 7 d,未见刺激性反应发生,试验鼠皮肤无致敏性^[11-12]。

艾瑞昔布治疗 KOA,效果已有不少报道,效果明显^[13-16]。本研究利用联合疗法(中西医结合)治疗 KOA,评估其有效性和安全性。结果提示:联合疗法与单一的艾瑞昔布片口服治疗相比具有疗效高、安全可靠、副作用小、试用人群范围广等优点。此疗法治疗 KOA,不仅能够改善患者的症状,还能够延缓其发展进程,不失为一种新的思路和方法。但是病例数少,有待进一步扩大病例观察,今后将进一步完善机理研究。

参考文献

- [1] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020, 72(2): 149-162.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.

- [3] 许怀来, 徐凡平, 黄明华, 等. 中医外治法治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 85-88.
- [4] 李树祝, 白岚. 中药离子导入治疗膝骨关节炎研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(3): 481-482.
- [5] 赵晨西, 刘明远. 膝关节骨性关节炎的治疗进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 191-194.
- [6] 马碧涛, 金立伦, 滕蔚然, 等. 红外热成像技术在中医研究中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(9): 78-82.
- [7] 袁长深, 梅其杰, 郭锦荣, 等. 缓解膝骨关节炎的中医外治法的近况[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1984-1985.
- [8] 申海艳, 周静. 中医外治法治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(12): 64-67.
- [9] 李哲, 田好超, 杨锋. 中药外治膝骨关节炎作用机制的研究进展[J]. 中国中医急症, 2019, 28: 2061-2064.
- [10] 苏波, 陈通, 朱江龙. 十一方药酒中频导入治疗膝骨性关节炎 73 例[J]. 广西中医药, 2006, 29(1): 24-25.
- [11] 田元春, 伍小燕, 卢鲜云, 等. 十一方药酒急性毒性、皮肤刺激性和过敏性试验[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(14): 1341-1343.
- [12] 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.
- [13] 黄建林, 古洁若, 潘云峰, 等. 艾瑞昔布片治疗膝骨关节炎的 II 期多中心随机双盲临床试验[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(22): 1740-1745.
- [14] 徐东, 张奉春, 古洁若, 等. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的 III 期多中心随机双盲临床试验[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2014, 8(3): 205-210.
- [15] 郑西希, 郑文洁, 张奉春. 艾瑞昔布治疗膝骨关节炎的 IV 期多中心开放临床试验[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(11): 730-733.
- [16] 陈建洪, 吴桂红, 邓莎. 艾瑞昔布片治疗退行性膝关节炎的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(16): 38-39.

(收稿日期: 2021-03-02)

(上接第 42 页)

- [17] 李义凯, 朱青安, 钟世镇. 旋转对实验性颈椎间盘突出影响的研究[J]. 中国骨伤, 1999, 12(4): 19-21.
- [18] 王辉昊, 詹红生, 张明才, 等. 手法治疗颈椎病意外事件分析与预防策略思考[J]. 中国骨伤, 2012, 25(9): 730-736.
- [19] 袁家齐. 推拿手法不当致颈部损伤 5 例报告[J]. 中华理疗杂志, 1983, 4(3): 181.
- [20] DI FABIO R P. Manipulation of cervical spine: risks and benefits[J]. Physical Therapy, 1999, 79(1): 50-65.
- [21] LING T H, ZAKARIA A F, ABDULLAH A T. Is neck massage safe? A rare case of tetraplegia and spinal shock after neck manipulation[J]. Journal of Orthopaedic Surgery, 2017, 25(1): 1-4.
- [22] 张明才, 陈博, 石印玉, 等. 颈椎单节椎体平移错缝对颈椎主要结构应力影响的有限元分析[J]. 中医正骨, 2020, 32

(4): 1-8.

- [23] 王辉昊, 陈博, 詹红生, 等. 颈椎“筋出槽骨错缝”对椎动脉血流动力学作用的流固耦合分析[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2970-2974.
- [24] WANG H H, WANG K, DENG Z, et al. Effects of facet joint degeneration on stress alterations in cervical spine C₅~C₆: a finite element analysis[J]. Mathematical Biosciences and Engineering, 2019, 16(6): 7447-7457.
- [25] WANG K, DENG Z, WANG H H, et al. Influence of variations in stiffness of cervical ligaments on C₅~C₆ segment[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2017, 2017(72): 129-137.

(收稿日期: 2021-03-14)