

石氏三色敷药外敷治疗早中期膝关节炎 瘀血阻滞证的临床研究

郭天旻, 李浩钢, 吴军豪, 石琤, 屠安琪, 余益群, 吴海洋, 桂璟

(上海市黄浦区中心医院, 上海 200002)

摘要 目的:观察石氏三色敷药外敷治疗早中期膝关节炎瘀血阻滞证的临床疗效和安全性。**方法:**将符合要求的 90 例早中期膝关节炎瘀血阻滞证患者随机分为 2 组, 每组 45 例, 分别采用石氏三色敷药外敷和双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂治疗。石氏三色敷药外敷患膝疼痛处, 每 2 d 更换 1 次, 连续贴敷 28 d; 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂患膝疼痛处, 每天 3~4 次, 连续外涂 28 d。分别于治疗前、治疗开始后 7 d、14 d、28 d, 比较 2 组患者西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster universities, WOMAC) 骨关节炎指数量表疼痛评分、僵硬评分、躯体功能评分; 于治疗前及治疗开始后 28 d, 比较 2 组患者膝关节活动度; 于治疗开始后 28 d, 比较 2 组患者的膝关节肿胀消退率和综合疗效, 并比较 2 组患者并发症发生情况。**结果:**① WOMAC 疼痛评分。时间因素和分组因素存在交互效应 ($F=14.266, P=0.000$); 2 组患者 WOMAC 疼痛评分比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ($F=10.648, P=0.001$); 治疗前后不同时间点间 WOMAC 疼痛评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ($F=222.342, P=0.000$); 2 组患者 WOMAC 疼痛评分随时间均呈下降趋势, 但 2 组的下降趋势不完全一致 [(38.77 ± 16.60) 分, (26.05 ± 12.92) 分, (17.48 ± 10.84) 分, (7.85 ± 10.19) 分, $F=9.192, P=0.000$; (37.40 ± 13.08) 分, (30.72 ± 12.78) 分, (25.23 ± 14.02) 分, (19.11 ± 15.15) 分, $F=23.720, P=0.000$]; 治疗前和治疗开始后 7 d, 2 组患者的 WOMAC 疼痛评分比较, 组间差异均无统计学意义 ($t=0.189, P=0.665$; $t=2.976, P=0.088$); 治疗开始后 14 d、28 d, 石氏三色敷药外敷组 WOMAC 疼痛评分均低于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 ($t=8.617, P=0.004$; $t=17.089, P=0.000$)。② WOMAC 僵硬评分。时间因素和分组因素不存在交互效应 ($F=1.918, P=0.248$); 2 组患者 WOMAC 僵硬评分比较, 组间差异无统计学意义, 即不存在分组效应 ($F=0.630, P=0.428$); 2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 僵硬评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ($F=1149.425, P=0.000$); 2 组患者 WOMAC 僵硬评分随时间均呈下降趋势, 且 2 组的下降趋势完全一致 [(46.57 ± 25.22) 分, (30.88 ± 21.96) 分, (22.09 ± 17.56) 分, (11.35 ± 14.97) 分, $F=6.107, P=0.000$; (39.31 ± 18.04) 分, (31.09 ± 18.10) 分, (26.93 ± 18.44) 分, (20.86 ± 18.45) 分, $F=6.864, P=0.000$]。③ WOMAC 躯体功能评分。时间因素和分组因素存在交互效应 ($F=26.460, P=0.000$); 2 组患者 WOMAC 躯体功能评分比较, 组间差异有统计学意义, 即存在分组效应 ($F=7.405, P=0.007$); 2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 躯体功能评分的差异有统计学意义, 即存在时间效应 ($F=268.812, P=0.000$); 2 组患者 WOMAC 躯体功能评分随时间均呈下降趋势, 但 2 组的下降趋势不完全一致 [(44.32 ± 14.73) 分, (31.87 ± 14.59) 分, (22.52 ± 12.50) 分, (11.57 ± 12.41) 分, $F=6.429, P=0.000$; (41.11 ± 13.84) 分, (34.98 ± 14.40) 分, (29.69 ± 15.77) 分, (23.62 ± 18.82) 分, $F=5.142, P=0.000$]; 治疗前和治疗开始后 7 d, 2 组患者的 WOMAC 躯体功能评分比较, 组间差异均无统计学意义 ($t=1.131, P=0.290$; $t=1.036, P=0.312$); 治疗开始后 14 d、28 d, 石氏三色敷药外敷组 WOMAC 躯体功能评分均低于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 ($t=5.710, P=0.019$; $t=16.252, P=0.000$)。④ 膝关节活动度。治疗前 2 组患者膝关节活动度比较, 差异无统计学意义 ($t=-0.041, P=0.967$); 治疗开始后 28 d, 2 组患者膝关节活动度均大于治疗前 ($99.44^\circ \pm 13.24^\circ, 120.11^\circ \pm 13.88^\circ, t=-5.739, P=0.000$; $98.89^\circ \pm 11.33^\circ, 111.20^\circ \pm 13.21^\circ, t=-5.125, P=0.000$), 石氏三色敷药外敷组膝关节活动度大于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 ($t=-4.027, P=0.000$)。⑤ 膝关节肿胀消退率。治疗前, 石氏三色敷药外敷组 33 例膝关节肿胀, 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 36 例膝关节肿胀; 治疗开始后 28 d, 石氏三色敷药外敷组膝关节肿胀消退 12 例, 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组膝关节肿胀消退 5 例; 石氏三色敷药外敷组膝关节肿胀消退率高于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 ($\chi^2=4.684, P=0.030$)。⑥ 综合疗效。治疗开始后 28 d, 石氏三色敷药外敷组临床痊愈 11 例、显效 23 例、有效 6 例、无效 5 例, 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组临床痊愈 5 例、显效 12 例、有效 18 例、无效 10 例; 石氏三色敷药外敷组综合疗效优于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 ($Z=-3.177, P=0.001$)。⑦ 安全性。石氏三色敷药外敷组 3 例出现皮肤潮红、瘙痒, 在三色敷药膏上加用红玉膏后皮肤过敏症状缓解; 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组未出现不良反应;

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金项目(2014LP042A)

通讯作者:桂璟 E-mail:guijing2004@126.com

2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.379, P = 0.240$)。结论:采用石氏三色敷药外敷与双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂治疗早中期 KOA 瘀血阻滞证,均能缓解膝关节疼痛和僵硬,改善膝关节活动度和躯体功能,且并发症少,但前者在改善膝关节疼痛、活动度和躯体功能,消除肿胀及综合疗效方面优于后者。

关键词 骨关节炎;膝;瘀血阻滞;中药外敷;石氏三色敷药;双氯芬酸二乙胺乳胶剂

A clinical study of external application of Shi's Sanse Fuyao for treatment of blood – stasis – stagnation – type early – middle knee osteoarthritis

GUO Tianmin, LI Haogang, WU Junhao, SHI Cheng, TU Anqi, YU Yiqun, WU Haiyang, GUI Jing

Huangpu District Central Hospital, Shanghai 200002, China

ABSTRACT Objective: To observe the clinical curative effects and safety of external application of Shi's Sanse Fuyao (三色敷药, SS-FY) for treatment of blood-stasis-stagnation-type early-middle knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** Ninety patients with blood-stasis-stagnation-type early-middle KOA enrolled in the study were randomly divided into 2 groups, 45 cases in each group, and were treated with external application of Shi's SSFY (group A) and external application of diclofenac diethylamine emulgel (group B) respectively. The Shi's SSFY was applied to the pain spots of affected knee every other day for consecutive 28 days; while the diclofenac diethylamine emulgel was applied to the pain spots of affected knee, 3–4 times a day for consecutive 28 days. The Western Ontario and McMaster universities (WOMAC) osteoarthritis index pain scores, stiffness scores and physical function scores were compared between the 2 groups before treatment and at 7, 14 and 28 days after the beginning of the treatment respectively. The range of motion (ROM) of knee was compared between the 2 groups before treatment and at 28 days after the beginning of the treatment respectively. The knee swelling subsidence rate, total clinical curative effects and complication incidences were compared between the 2 groups at 28 days after the beginning of the treatment. **Results:** There was interaction between time factor and group factor in WOMAC pain scores ($F = 14.266, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC pain scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ($F = 10.648, P = 0.001$). There was statistical difference in WOMAC pain scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 222.342, P = 0.000$). The WOMAC pain scores presented a time-dependent decreasing trend in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of WOMAC pain scores (38.77 \pm 16.60, 26.05 \pm 12.92, 17.48 \pm 10.84, 7.85 \pm 10.19 points, $F = 9.192, P = 0.000$; 37.40 \pm 13.08, 30.72 \pm 12.78, 25.23 \pm 14.02, 19.11 \pm 15.15 points, $F = 23.720, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC pain scores between the 2 groups before treatment and at 7 days after the beginning of the treatment ($t = 0.189, P = 0.665$; $t = 2.976, P = 0.088$). The WOMAC pain scores were lower in group A compared to group B at 14 and 28 days after the beginning of the treatment ($t = 8.617, P = 0.004$; $t = 17.089, P = 0.000$). There was no interaction between time factor and group factor in WOMAC stiffness scores ($F = 1.918, P = 0.248$). There was no statistical difference in WOMAC stiffness scores between the 2 groups, in other words, there was no group effect ($F = 0.630, P = 0.428$). There was statistical difference in WOMAC stiffness scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 1149.425, P = 0.000$). The WOMAC stiffness scores presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups and the 2 groups were consistent with each other in the decreasing trend of WOMAC stiffness scores (46.57 \pm 25.22, 30.88 \pm 21.96, 22.09 \pm 17.56, 11.35 \pm 14.97 points, $F = 6.107, P = 0.000$; 39.31 \pm 18.04, 31.09 \pm 18.10, 26.93 \pm 18.44, 20.86 \pm 18.45 points, $F = 6.864, P = 0.000$). There was interaction between time factor and group factor in WOMAC physical function scores ($F = 26.460, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC physical function scores between the 2 groups, in other words, there was group effect ($F = 7.405, P = 0.007$). There was statistical difference in WOMAC physical function scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 268.812, P = 0.000$). The WOMAC physical function scores presented a time – dependent decreasing trend in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the decreasing trend of WOMAC physical function scores (44.32 \pm 14.73, 31.87 \pm 14.59, 22.52 \pm 12.50, 11.57 \pm 12.41 points, $F = 6.429, P = 0.000$; 41.11 \pm 13.84, 34.98 \pm 14.40, 29.69 \pm 15.77, 23.62 \pm 18.82 points, $F = 5.142, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC physical function scores between the 2 groups before treatment and at 7 days after the beginning of the treatment ($t = 1.131, P = 0.290$; $t = 1.036, P = 0.312$). The WOMAC physical function scores were lower in group A compared to group B at 14 and 28 days after the beginning of the treatment ($t = 5.710, P = 0.019$; $t = 16.252, P = 0.000$). There was no statistical difference in ROM of knee between the 2 groups before treatment ($t = -0.041, P = 0.967$). The ROM of knee was greater at 28 days after the beginning of the treatment compared to

pre-treatment in both of the 2 groups (99.44 ± 13.24 vs 120.11 ± 13.88 degrees, $t = -5.739$, $P = 0.000$; 98.89 ± 11.33 vs 111.20 ± 13.21 degrees, $t = -5.125$, $P = 0.000$), and was greater in group A compared to group B ($t = -4.027$, $P = 0.000$). The knee swelling was found in 33 patients in group A and 36 patients in group B before treatment, and the knee swelling subsided in 12 patients in group A and 5 patients in group B at 28 days after the beginning of the treatment. The knee swelling subsidence rate was higher in group A compared to group B ($\chi^2 = 4.684$, $P = 0.030$). At 28 days after the beginning of the treatment, 11 patients was cured, 23 good, 6 fair and 5 poor in group A; while 5 patients was cured, 12 good, 18 fair and 10 poor in group B. The group A surpassed the group B in the total clinical curative effects ($Z = -3.177$, $P = 0.001$). Skin allergic reactions such as erubescence and pruritus were found in 3 patients in group A and the symptoms were relieved after application of Hongyugao (红玉膏). No adverse reactions were found in group B. There was no statistical difference in complication incidences between the 2 groups ($\chi^2 = 1.379$, $P = 0.240$). **Conclusion:** Both external application of Shi's SSFY and external application of diclofenac diethylamine emulgel can relieve knee pain and stiffness and improve ROM of knee and physical function in treatment of blood-stasis-stagnation-type early-middle KOA, and both of them have less complications, however, the former surpasses the latter in improvement of knee pain, ROM of knee and physical function and swelling relief and total clinical curative effects.

Keywords osteoarthritis, knee; blood stasis stagnation; external applications (TCD); Shi's Sanse Fuyao; diclofenac diethylamine emulgel

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是中老年人的常见病、多发病, 临床主要表现为膝关节疼痛、肿胀、僵硬及活动受限。据统计 60 岁以上人群中 10% 的男性和 18% 的女性表现出 KOA 的临床症状, 若不及时治疗, 将严重影响患者的生活质量^[1-6]。目前中医治疗 KOA 的方法较多, 主要分为内服和外治两大类, 其中外治方法包括手法、针灸、中药外敷、熏蒸等。中药外敷因其操作简便、疗效确切被广泛运用于临床。石氏三色敷药是石氏伤科祖传秘方, 主治一切筋骨损伤所致的青紫、肿胀和疼痛^[7]。为比较石氏三色敷药外敷和双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂治疗早中期 KOA 瘀血阻滞证的临床疗效和安全性, 2015 年 1 月至 2017 年 6 月, 我们分别采用这 2 种方法治疗早中期 KOA 瘀血阻滞证患者 90 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 90 例, 男 22 例、女 68 例; 年龄 40 ~ 74 岁, 中位数 62 岁; 病程 2 ~ 57 个月, 中位数 28 个月。均为上海市黄浦区中心医院的门诊患者。试验方案经上海市黄浦区中心医院医

学伦理委员会审查通过。

1.2 诊断标准

1.2.1 KOA 诊断标准 采用《骨关节诊治指南 (2007 年版)》推荐的 KOA 诊断标准^[8]: ①近 1 个月内反复膝关节疼痛; ②站立或负重位 X 线片示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和 (或) 囊性变、关节缘骨赘形成; ③关节液 (至少 2 次) 清亮、黏稠, WBC < 2000 个 · mL⁻¹; ④年龄 ≥ 40 岁; ⑤晨僵 ≤ 30 min; ⑥膝关节活动时有关节摩擦音 (感)。符合 ①②项或 ①③⑤⑥项或 ①④⑤⑥项即可诊断为 KOA。

1.2.2 瘀血阻滞证诊断标准 采用《中医病证诊断疗效标准》中瘀血阻滞证的诊断标准^[9]: 关节刺痛, 痛处固定, 关节畸形, 活动不利, 或腰弯背驼, 面色晦暗, 唇舌紫暗, 脉沉或细涩。

1.2.3 KOA 症状、体征分级标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》中 KOA 症状、体征分级量表^{[10]349-353} (表 1) 拟定 KOA 症状、体征分级标准: 各项症状、体征评分累计积分 ≤ 5 分为轻度, 积分 6 ~ 10 分为中度, 积分 > 10 分为重度。

表 1 膝骨关节炎症状、体征分级量表

评分项目	0 分	1 分	2 分	3 分
关节疼痛	无疼痛	长途行走 (≥ 1000 m) 后出现	短途行走 (< 1000 m) 后出现	一行走就疼痛, 行走后疼痛加重
最大步行距离	> 1000 m	> 1000 m, 但有限	300 ~ 1000 m	< 300 m
关节功能	正常	轻度受限, 可从事正常活动	明显受限	功能活动丧失, 生活不能自理
日常活动能力	无困难	偶有困难	有时困难	不能
关节肿胀	无	轻度, 附近骨性标志清晰	中度, 附近骨性标志相平	明显, 附近骨性标志不清

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②40 岁 ≤ 年龄 ≤ 75 岁;③KOA 症状、体征分级累计积分 ≤ 10 分;④自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①合并心脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;②长期服用其他影响疗效和安全性判定的药物者;③合并类风湿关节炎、痛风性关节炎等疾病,影响下肢功能者;④哺乳、妊娠或正准备妊娠的妇女;⑤过敏体质者;⑥对治疗药物已知成分过敏者;⑦病情危重者。

1.5 退出标准 ①不符合纳入标准而被误纳入者;②依从性差,未按治疗方案治疗者;③失访者;④因病情变化及各种原因需停止用药者;⑤试验中患者自觉疗效不佳自行退出或发生严重不良反应或不良事件而不宜继续参加试验者。

1.6 疗效评价标准 采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》中关于骨关节炎的疗效评价标准^{[10]156}进行综合疗效评定。临床痊愈:疼痛等症状消失,关节活动正常,西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities, WOMAC)骨关节炎指数量表^[11-12]积分减少 ≥ 95%;显效:疼痛等症状基本消失,关节功能基本正常,能参加正常活动和工作,70% ≤ WOMAC 积分减少 < 95%;有效:疼痛基本消失,关节活动轻度受限,参加活动或工作的能力有改善,30% ≤ WOMAC 积分减少 < 70%;无效:疼痛等症状与关节活动无明显改善, WOMAC 积分减少 < 30%。WOMAC 积分减少计算公式:(治疗前 WOMAC 积分 - 治疗后 WOMAC 积分)/治疗前 WOMAC 积分 × 100%。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的 90 例 KOA 患者随机分为石氏三色敷药外敷组和双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组,每组 45 例。2 组患者的基线资料比较,差异无统计学意义,有可比性(表 2)。

表 2 2 组膝骨关节炎患者基线资料比较

组别	样本量 (例)	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
		男	女		
石氏三色敷药外敷组	45	10	35	63.67 ± 5.87	32.07 ± 29.59
双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组	45	12	33	60.67 ± 7.21	33.27 ± 29.47
检验统计量		$\chi^2 = 0.241$		$t = -1.669$	$t = -0.678$
P 值		0.624		0.095	0.498

2.2 治疗方法

2.2.1 石氏三色敷药外敷组 采用石氏三色敷药外敷治疗。石氏三色敷药方的主要药物组成:黄金子(去衣炒黑)240 g、紫荆皮(炒黑)240 g、全当归 60 g、五加皮 60 g、木瓜 60 g、丹参 60 g、羌活 60 g、赤芍 60 g、白芷 60 g、姜黄 60 g、独活 60 g、甘草 18 g、秦艽 30 g、天花粉 60 g、怀牛膝 60 g、川芎 30 g、连翘 24 g、威灵仙 60 g、木防己 60 g、防风 60 g、马钱子 60 g。将上述药物研成细末,用饴糖调拌成稠糊状,均匀摊于棉纸上备用。贴敷前清洁患处皮肤,将摊好的药膏直接敷于患膝疼痛处,以纱布绷带包扎固定,包扎时松紧适宜并注意封住贴敷边缘以防药膏渗漏。每 2 d 更换 1 次,连续贴敷 28 d。

2.2.2 双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 采用双氯芬酸二乙胺乳胶剂(由北京诺华制药有限公司生产,国药准字 H19990291)外涂患膝疼痛处。按照疼痛部位大小,使用适量药膏轻轻揉搓,每天 3 ~ 4 次,连续外涂 28 d。

2.3 疗效和安全性评价方法 分别于治疗前及治疗开始后 7 d、14 d、28 d,比较 2 组患者 WOMAC 骨关节炎指数量表疼痛评分、僵硬评分、躯体功能评分;于治疗前及治疗开始后 28 d,比较 2 组患者膝关节活动度;于治疗开始后 28 d,比较 2 组患者膝关节肿胀消退率和综合疗效,并比较 2 组患者并发症发生情况。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS19.0 统计软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别、膝关节肿胀消退率的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、病程、膝关节活动度的组间比较采用 t 检验, WOMAC 疼痛评分、僵硬评分、躯体功能评分的比较采用重复测量资料的方差分析,综合疗效的比较采用秩和检验,并发症发生率的比较采用四格表校正 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 WOMAC 疼痛评分 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 疼痛评分比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点间 WOMAC 疼痛评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 疼痛评分随时间均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致;治疗前和治疗开始后 7 d,2 组患者的 WOMAC 疼痛评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 14 d、28 d,石氏三色敷药外敷组 WOMAC 疼痛评分均低于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组(表 3)。

3.2 WOMAC 僵硬评分 时间因素和分组因素不存在交互效应;2 组患者 WOMAC 僵硬评分比较,组间差异无统计学意义,即不存在分组效应;2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 僵硬评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 僵硬评分随时间均呈下降趋势,且 2 组的下降趋势完全一致(表 4)。

3.3 WOMAC 躯体功能评分 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 躯体功能评分比较,组间差异有统计学意义,即存在分组效应;2 组患者治疗前后不同时间点 WOMAC 躯体功能评分的差

异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 躯体功能评分随时间均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致;治疗前和治疗开始后 7 d,2 组患者的 WOMAC 躯体功能评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 14 d、28 d,石氏三色敷药外敷组 WOMAC 躯体功能评分均低于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组(表 5)。

3.4 膝关节活动度 治疗前 2 组患者膝关节活动度比较,差异无统计学意义;治疗开始后 28 d,2 组患者膝关节活动度均大于治疗前,石氏三色敷药外敷组膝关节活动度大于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组(表 6)。

表 3 2 组膝骨关节炎患者 WOMAC 疼痛评分比较 $\bar{x} \pm s$,分

组别	样本量 (例)	治疗前	治疗开始后 7 d	治疗开始后 14 d	治疗开始后 28 d	合计	F 值	P 值
石氏三色 敷药外敷组	45	38.77 ± 16.60	26.05 ± 12.92	17.48 ± 10.84	7.85 ± 10.19	22.54 ± 17.12	9.192	0.000
双氯芬酸二乙 胺乳胶剂外涂组	45	37.40 ± 13.08	30.72 ± 12.78	25.23 ± 14.02	19.11 ± 15.15	28.12 ± 15.26	23.720	0.000
合计		38.04 ± 14.87	28.38 ± 12.39	21.35 ± 13.06	13.48 ± 14.03	25.33 ± 16.43	222.342 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		0.189	2.976	8.617	17.089	10.648 ¹⁾	$F = 14.266^{2)},$ $P = 0.000^{2)}$	
P 值		0.665	0.088	0.004	0.000	0.001 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值;WOMAC:西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities)

表 4 2 组膝骨关节炎患者 WOMAC 僵硬评分比较 $\bar{x} \pm s$,分

组别	样本量 (例)	治疗前	治疗开始后 7 d	治疗开始后 14 d	治疗开始后 28 d	合计	F 值	P 值
石氏三色 敷药外敷组	45	46.57 ± 25.22	30.88 ± 21.96	22.09 ± 17.56	11.35 ± 14.97	27.73 ± 23.94	6.107	0.000
双氯芬酸二乙 胺乳胶剂外涂组	45	39.31 ± 18.04	31.09 ± 18.10	26.93 ± 18.44	20.86 ± 18.45	29.54 ± 19.32	6.864	0.000
合计		42.94 ± 22.11	30.98 ± 20.01	24.51 ± 18.07	16.11 ± 17.38	28.63 ± 21.74	149.425 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		2.471	0.005	1.620	3.192	0.630 ¹⁾	$F = 1.918^{2)},$ $P = 0.248^{2)}$	
P 值		0.120	0.960	0.206	0.069	0.428 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值;WOMAC:西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities)

表 5 2 组膝骨关节炎患者 WOMAC 躯体功能评分比较 $\bar{x} \pm s$,分

组别	样本量 (例)	治疗前	治疗开始后 7 d	治疗开始后 14 d	治疗开始后 28 d	合计	F 值	P 值
石氏三色 敷药外敷组	45	44.32 ± 14.73	31.87 ± 14.59	22.52 ± 12.50	11.57 ± 12.41	27.32 ± 18.33	6.429	0.000
双氯芬酸二乙 胺乳胶剂外涂组	45	41.11 ± 13.84	34.98 ± 14.40	29.69 ± 15.77	23.62 ± 18.82	32.35 ± 16.71	5.142	0.000
合计		42.71 ± 14.30	33.43 ± 14.50	26.10 ± 14.60	17.10 ± 16.62	29.84 ± 17.70	268.812 ¹⁾	0.000 ¹⁾
t 值		1.131	1.036	5.710	16.252	7.405 ¹⁾	$F = 26.460^{2)},$ $P = 0.000^{2)}$	
P 值		0.290	0.312	0.019	0.000	0.007 ¹⁾		

1) 主效应的 F 值和 P 值;2) 交互效应的 F 值和 P 值;WOMAC:西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster universities)

表 6 2 组膝骨关节炎患者膝关节活动度比较 $\bar{x} \pm s, ^\circ$

组别	样本量 (例)	治疗前	治疗开始 后 28 d	t 值	P 值
石氏三色 敷药外敷组	45	99.44 ± 13.24	120.11 ± 13.88	-5.739	0.000
双氯芬酸 二乙胺乳 胶剂外涂组	45	98.89 ± 11.33	111.20 ± 13.21	-5.125	0.000
t 值		-0.041	-4.027		
P 值		0.967	0.000		

3.5 膝关节肿胀消退率 治疗前,石氏三色敷药外敷组 33 例膝关节肿胀,双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组 36 例膝关节肿胀;治疗开始后 28 d,石氏三色敷药外敷组膝关节肿胀消退 12 例,双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组膝关节肿胀消退 5 例;石氏三色敷药外敷组膝关节肿胀消退率高于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组($\chi^2 = 4.684, P = 0.030$),见表 7。

表 7 2 组膝骨关节炎患者治疗开始后 28 d
膝关节肿胀消退率比较

组别	样本量 (例)	膝关节肿胀(例)
		消退 未消退
石氏三色敷药外敷组	33	12 21
双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组	36	5 31

3.6 综合疗效 治疗开始后 28 d,石氏三色敷药外敷组综合疗效优于双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组($Z = -3.177, P = 0.001$),见表 8。

表 8 2 组膝骨关节炎患者综合疗效比较

组别	样本量 (例)	综合疗效(例)			
		临床痊愈	显效	有效	无效
石氏三色 敷药外敷组	45	11	23	6	5
双氯芬酸二 乙胺乳胶剂外涂组	45	5	12	18	10

3.7 安全性 石氏三色敷药外敷组 3 例出现皮肤潮红、瘙痒,在三色敷药膏上加用红玉膏后皮肤过敏症状缓解;双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂组未出现不良反应;2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.379, P = 0.240$)。

4 讨论

KOA 是一种临床常见的慢性、进行性骨关节疾病,以关节软骨进行性退变与破坏、关节软骨再修复、软骨下骨重塑与硬化、骨赘形成以及滑膜和关节腔的一系列生化、形态学改变为主要特征,其发病机制目前尚不十分清楚^[13-14]。目前临床治疗该病的目的仍

是以缓解疼痛、延缓疾病进展、矫正畸形、改善或恢复关节功能和提高患者生活质量为主。KOA 的总体治疗原则是依据患者年龄、性别、体质量、自身危险因素、病变部位及程度等选择阶梯化及个体化治疗^[15]。对于轻中度 KOA 患者而言,局部外用药物是治疗该病的首选方法,这样可以避免口服用药引发的诸如胃肠道刺激、肝肾功能损害等不良反应,还可避免关节腔内注射药物引起继发感染的可能^[16]。一般临床上常用的外用药物主要有各种非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)的乳胶剂、膏剂、贴剂和非 NSAIDs 擦剂(辣椒碱等),但其疗效因人而异。

KOA 属中医“痹证”“骨痹”“膝痹”等范畴。早在《内经》中即对其有所认识,《素问·长刺节论》云:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”《景岳全书》云:“盖痹者闭也,以气血为邪所闭,未得通行而病也。”《张氏医通》云:“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之。”中医学认为,该病的主要病机为肝肾亏虚,筋骨失养,风寒湿邪乘虚侵袭,致经络痹阻不通,气血瘀阻,从而导致关节疼痛和屈伸不利^[17-19]。依据“急则治其标”的原则,在治疗上应以活血祛瘀、消肿止痛、通利关节为主。石氏三色敷药是石氏伤科祖传秘方,是石氏伤科理伤外治敷药中运用最为广泛、疗效较为突出的经验方^[16]。方中的主药是紫荆皮、黄金子,用量明显重于其他药物;紫荆皮苦平,善于活血消肿,又能解毒;黄金子味辛苦性温,能温经散瘀、行气除痰、祛风止痛;两药合用,消散瘀结和消除肿痛,共为君药。再加以全当归、丹参、赤芍、川芎活血化瘀、舒经通络,以及怀牛膝、姜黄、五加皮、木瓜、羌活、独活、白芷、威灵仙、木防己、防风、秦艽祛风散寒、除湿通痹,共为臣药。佐以连翘、天花粉清热凉血、活血解毒,以制全方偏温之性,马钱子更添止痛之力。使以甘草调和诸药,并用饴糖调拌,甘温滋润,可缓急止痛兼护肤。将石氏三色敷药外敷患膝,可以增加局部组织的血液循环,温通关节,缓解疼痛,消除肿胀,松解局部挛缩的肌肉、韧带,改善膝关节活动度,促进膝关节功能的恢复^[20-24]。

本研究结果显示,采用石氏三色敷药外敷与双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂治疗早中期 KOA 瘀血阻滞证,均能缓解膝关节疼痛和僵硬,改善膝关节活动度和躯体功能,且并发症少,但前者在改善膝关节疼痛、活动

度和躯体功能,消除肿胀及综合疗效方面优于后者。

5 参考文献

- [1] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648 – 653.
- [2] MESCI E, ICAGASIOGLU A, MESCI N, et al. Relation of physical activity level with quality of life, sleep and depression in patients with knee osteoarthritis[J]. *Northern Clinics of Istanbul*, 2015, 2(3): 215 – 221.
- [3] TSENG S, REDDI AH, DI CESARE PE. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): A biomarker of arthritis[J]. *Biomark Insights*, 2009, 4: 33 – 44.
- [4] HAWKER GA, CROXFORD R, BIERMAN AS, et al. All – cause mortality and serious cardiovascular events in People with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 22(3): 37 – 38.
- [5] LIU Q, NIU J, LI H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all – cause mortality: population – based Wuchuan osteoarthritis study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 33 – 39.
- [6] XING D, XU Y, LIU Q, et al. Osteoarthritis and all – cause mortality in worldwide populations: grading the evidence from a meta – analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24393.
- [7] 赵敏辉. 石氏三色敷药治疗膝关节骨关节炎 140 例疗效分析[J]. *中成药*, 2005, 27(7): 867 – 868.
- [8] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10): 793 – 796.
- [9] 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: 30.
- [10] 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.
- [11] BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH CH, et al. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. *J Rheumatol*, 1988, 15(12): 1833 – 1840.
- [12] ZAMPELIS V, ORNSTEIN E, FRANZEN H, et al. A simple visual analog scale for pain is as responsive as the WOM-AC, the SF – 36, and the EQ – 5D in measuring outcomes of revision hip arthroplasty[J]. *Acta Orthop*, 2014, 85(2): 128 – 132.
- [13] HELMARK IC, PETERSEN MC, CHRISTENSEN HE, et al. Moderate loading of the human osteoarthritic knee joint leads to lowering of intraarticular cartilage oligomeric matrix protein[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(4): 1009 – 1014.
- [14] TOCHIGI Y, BUCKWALTER JA, MARTIN JA, et al. Distribution and progression of chondrocyte damage in a whole – organ model of human ankle intra – articular fracture[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(6): 533 – 539.
- [15] 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.
- [16] 袁家骏, 罗程, 黄毅, 等. 口服自拟补肾活血汤治疗早期膝关节关节炎的临床研究[J]. *中医正骨*, 2017, 29(8): 26 – 32.
- [17] 邢振龙, 李剑, 丘青中, 等. “肝 – 脾 – 肾”三脏一体辨证理论在膝关节关节炎治疗中的应用[J]. *中医正骨*, 2018, 30(2): 31 – 32.
- [18] 张艺强, 滕方舟, 陈少清, 等. 膝骨痹康熏洗剂联合电针、功法治疗膝关节关节炎的疗效观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(1): 25 – 28.
- [19] 郝胜坤, 纪斌, 石继祥, 等. 膝关节关节炎中医药治疗近况[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(8): 178 – 180.
- [20] 邱德华, 蔡奇文. 国医大师石仰山[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 389.
- [21] 石仰山, 邱德华. 石氏伤科外用用药精粹[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 109 – 111.
- [22] 俞延军, 徐璇. 三色敷药配合牛蒡子汤治疗膝关节关节炎的临床观察[J]. *浙江中医杂志*, 2012, 47(5): 344.
- [23] 段娜, 奚鸿昌, 黄焯, 等. 温针灸合三色敷药治疗膝关节关节炎疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(8): 781 – 783.
- [24] 厉志, 翟伟韬, 马迎辉. 复方紫荆消伤巴布膏结合硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗早期膝关节关节炎临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(5): 58 – 60.
- (收稿日期: 2018-08-20 本文编辑: 时红磊)
- (上接第 20 页)
- [12] 陈成旺. 计算机 X 摄片测量正常中国成人下肢负重轴线[D]. 温州: 温州医科大学, 2007.
- [13] 柴旭峰, 卫小春. 下肢力线的 X 线测量及影响因素[J]. *中国矫形外科杂志*, 2007, 15(12): 915 – 917.
- [14] 金立昆, 谢利民. 膝骨性关节炎 X 线诊断评价进展[J]. *中医正骨*, 2008, 20(12): 61 – 63.
- [15] SWANSON KE, STOCKS GW, WARREN PD, et al. Does axial limb rotation affect the alignment measurements in deformed limbs? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2000, 371: 246 – 252.
- [16] 黄庆伟, 郑泽铃, 卓仕旺. 膝关节骨性关节炎患者下肢力线的测量分析[J]. *福建医药杂志*, 2016, 38(3): 115 – 117.
- (收稿日期: 2018-06-24 本文编辑: 杨雅)