

痛宁凝胶外用治疗轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究

郑昱新¹, 葛继荣², 刘文刚³, 杨俊兴⁴, 何承建⁵, 卢敏⁶, 沈霖⁷, 尹宏⁸, 陈永强⁹,
李智斌¹⁰, 孙庆¹¹, 谢利民¹², 詹红生¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203;

2. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003;

3. 广东省第二中医院, 广东 广州 510095;

4. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405;

5. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061;

6. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007;

7. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉 430022;

8. 南京市中医院, 江苏 南京 210022;

9. 上海市中医医院, 上海 200071;

10. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000;

11. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193;

12. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要 **目的:**评价痛宁凝胶外用治疗轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证的临床疗效和安全性。**方法:**采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验,共纳入 576 例轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者,痛宁凝胶组 432 例、安慰剂组 144 例。痛宁凝胶组于膝关节疼痛处外涂痛宁凝胶,安慰剂组于膝关节疼痛处外涂痛宁凝胶模拟剂;2 组均每日 2 次外涂皮肤,每次 3 g,疗程 3 周。分别于治疗前及治疗开始后 1 周、2 周、3 周记录并比较 2 组患者的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)疼痛评分、僵硬评分、日常活动功能评分及总评分,于治疗开始后 3 周比较 2 组患者的综合疗效,观察并比较 2 组患者并发症发生情况。**结果:**①受试者退出情况。痛宁凝胶组 1 例患者因未按要求治疗而退出。②WOMAC 疼痛评分。时间因素和分组因素存在交互效应($F=166.662, P=0.000$);2 组患者 WOMAC 疼痛评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应($F=148.461, P=0.000$);治疗前后不同时间点之间 WOMAC 疼痛评分的差异有统计学意义,即存在时间效应($F=3.823, P=0.022$);2 组患者 WOMAC 疼痛评分随时间延长均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致[(36.72±12.97)分,(31.93±12.22)分,(26.49±11.50)分,(20.29±11.79)分, $F=148.461, P=0.000$;(35.47±13.38)分,(33.44±13.11)分,(32.63±13.79)分,(31.61±15.00)分, $F=8.574, P=0.000$];治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 疼痛评分比较,组间差异均无统计学意义($t=0.994, P=0.322$; $t=1.262, P=0.207$);治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 疼痛评分均低于安慰剂组($t=4.813, P=0.000$; $t=8.241, P=0.000$)。③WOMAC 僵硬评分。时间因素和分组因素存在交互效应($F=80.764, P=0.000$);2 组患者 WOMAC 僵硬评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应($F=57.734, P=0.000$);治疗前后不同时间点之间 WOMAC 僵硬评分的差异无统计学意义,即不存在时间效应($F=1.920, P=0.148$);治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 僵硬评分比较,组间差异均无统计学意义[(23.93±15.76)分,(23.38±16.24)分, $t=0.362, P=0.717$;(21.22±14.74)分,(22.00±15.93)分, $t=0.530, P=0.594$];治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 僵硬评分低于安慰剂组[(17.50±13.20)分,(20.95±15.75)分, $t=2.374, P=0.019$;(13.84±11.85)分,(20.21±15.87)分, $t=5.103, P=0.000$)。④WOMAC 日常活动功能评分。时间因素和分组因素存在交互效应($F=159.442, P=0.000$);2 组患者 WOMAC 日常活动功能评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应($F=145.611, P=0.000$);治疗前后不同时间点之间

WOMAC 日常活动功能评分的差异有统计学意义,即存在时间效应($F=7.790, P=0.000$);2 组患者 WOMAC 日常活动功能评分随时间延长均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致[(34.11±11.51)分, (29.71±11.04)分, (24.42±10.37)分, (19.36±10.80)分, $F=145.611, P=0.000$; (32.65±11.94)分, (30.77±11.90)分, (29.66±12.46)分, (28.64±13.38)分, $F=8.764, P=0.000$];治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 日常活动功能评分比较,组间差异均无统计学意义($t=1.310, P=0.191$; $t=0.983, P=0.328$);治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 日常活动功能评分均低于安慰剂组($t=4.554, P=0.000$; $t=7.542, P=0.000$)。⑤ WOMAC 总评分。时间因素和分组因素存在交互效应($F=177.900, P=0.000$);2 组患者 WOMAC 总评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应($F=150.622, P=0.000$);治疗前后不同时间点之间 WOMAC 总评分的差异有统计学意义,即存在时间效应($F=6.861, P=0.001$);2 组患者 WOMAC 总评分随时间延长均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致[(33.81±11.34)分, (29.47±10.88)分, (24.27±10.26)分, (19.09±10.61)分, $F=150.622, P=0.000$; (32.46±11.72)分, (30.60±11.66)分, (29.55±12.23)分, (28.55±13.16)分, $F=8.694, P=0.000$];治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 总评分比较,组间差异均无统计学意义($t=1.224, P=0.223$; $t=1.063, P=0.289$);治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 总评分均低于安慰剂组($t=4.662, P=0.000$; $t=7.820, P=0.000$)。⑥ 综合疗效。治疗开始后 3 周,痛宁凝胶组临床控制 29 例、显效 66 例、有效 248 例、无效 88 例,安慰剂组临床控制 2 例、显效 6 例、有效 14 例、无效 122 例;痛宁凝胶组的综合疗效优于安慰剂组($Z=12.310, P=0.000$)。⑦ 依从性和安全性。除痛宁凝胶组 1 例患者退出外,其余患者依从性均较好,均按照医嘱完成治疗。痛宁凝胶组 1 例出现转氨酶轻度升高,1 例出现局部皮肤轻度过敏;安慰剂组 4 例出现局部皮肤轻度过敏;均未做特殊处理,停药后转氨酶恢复正常,皮肤过敏自行消退。2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.593, P=0.058$)。结论:痛宁凝胶外用能减轻中度膝关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者的膝关节疼痛和僵硬,改善患膝功能,且安全性较高。

关键词 骨关节炎;膝;痛宁凝胶;临床试验

External application of Tongning(痛宁) gel for treatment of mild – to – moderate knee osteoarthritis with syndromes of kidney deficiency and tendon – vessel stasis: a randomized, double – blind, placebo – controlled, multicenter clinical study

ZHENG Yuxin¹, GE Jirong², LIU Wengang³, YANG Junxing⁴, HE Chengjian⁵, LU Min⁶, SHEN Lin⁷, YIN Hong⁸, CHEN Yongqiang⁹, LI Zhibin¹⁰, SUN Qing¹¹, XIE Limin¹², ZHAN Hongsheng¹

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Fujian Academy of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China

3. The Second Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong, Guangzhou 510095, Guangdong, China

4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

5. Hubei Provincial Hospital of TCM, Wuhan 430061, Hubei, China

6. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

7. Union Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

8. Nanjing Hospital of TCM, Nanjing 210022, Jiangsu, China

9. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China

10. The Affiliated Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shanxi, China

11. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

12. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical outcomes and safety of external application of Tongning(痛宁, TN) gel for treatment of mild – to – moderate knee osteoarthritis (KOA) with syndromes of kidney deficiency and tendon – vessel stasis. **Methods:** Five hundred and seventy – six mild – to – moderate KOA patients with kidney deficiency and tendon – vessel stasis syndromes were enrolled in the randomized, double – blind, placebo – controlled, multicenter clinical trial, 432 cases in TN gel group and 144 cases in placebo group. The patients in TN gel group were treated with external application of TN gel at the pain spots of affected knee, while the ones in placebo group with external application of TN gel mimetic agent at the pain spots of affected knee. All patients in the 2 groups were treated twice a day, 3 g at a

time for consecutive 3 weeks. The Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) pain score, stiffness score, activity of daily living (ADL) function score and total score were recorded and compared between the 2 groups before the treatment and at 1, 2 and 3 weeks after the beginning of the treatment respectively. Furthermore, the total outcomes were compared between the 2 groups at 3 weeks after the beginning of the treatment, and the complications were observed and compared between the 2 groups. **Results:** ① One patient in TN gel group dropped out of the study for failing to be treated as required. ② There was interaction between time factor and group factor in WOMAC pain score ($F = 166.662, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC pain scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F = 148.461, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC pain scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 3.823, P = 0.022$). The WOMAC pain scores presented a downward trend over time in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the variation tendency ($36.72 \pm 12.97, 31.93 \pm 12.22, 26.49 \pm 11.50, 20.29 \pm 11.79$ points, $F = 148.461, P = 0.000; 35.47 \pm 13.38, 33.44 \pm 13.11, 32.63 \pm 13.79, 31.61 \pm 15.00$ points, $F = 8.574, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC pain scores between the 2 groups before the treatment and at 1 week after the beginning of the treatment ($t = 0.994, P = 0.322; t = 1.262, P = 0.207$), however, at 2 and 3 weeks after the beginning of the treatment, the WOMAC pain scores were lower in TN gel group compared to placebo group ($t = 4.813, P = 0.000; t = 8.241, P = 0.000$). ③ There was interaction between time factor and group factor in WOMAC stiffness score ($F = 80.764, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC stiffness scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F = 57.734, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC stiffness scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was no time effect ($F = 1.920, P = 0.148$). There was no statistical difference in WOMAC stiffness scores between the 2 groups before the treatment and at 1 week after the beginning of the treatment (23.93 ± 15.76 vs 23.38 ± 16.24 points, $t = 0.362, P = 0.717; 21.22 \pm 14.74$ vs 22.00 ± 15.93 points, $t = 0.530, P = 0.594$), however, at 2 and 3 weeks after the beginning of the treatment, the WOMAC stiffness scores were lower in TN gel group compared to placebo group (17.50 ± 13.20 vs 20.95 ± 15.75 points, $t = 2.374, P = 0.019; 13.84 \pm 11.85$ vs 20.21 ± 15.87 points, $t = 5.103, P = 0.000$). ④ There was interaction between time factor and group factor in WOMAC ADL function score ($F = 159.442, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC ADL function scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F = 145.611, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC ADL function scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 7.790, P = 0.000$). The WOMAC ADL function scores presented a downward trend over time in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the variation tendency ($34.11 \pm 11.51, 29.71 \pm 11.04, 24.42 \pm 10.37, 19.36 \pm 10.80$ points, $F = 145.611, P = 0.000; 32.65 \pm 11.94, 30.77 \pm 11.90, 29.66 \pm 12.46, 28.64 \pm 13.38$ points, $F = 8.764, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC ADL function scores between the 2 groups before the treatment and at 1 week after the beginning of the treatment ($t = 1.310, P = 0.191; t = 0.983, P = 0.328$), however, at 2 and 3 weeks after the beginning of the treatment, the WOMAC ADL function scores were lower in TN gel group compared to placebo group ($t = 4.554, P = 0.000; t = 7.542, P = 0.000$). ⑤ There was interaction between time factor and group factor in WOMAC total score ($F = 177.900, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC total scores between the 2 groups in general, in other words, there was group effect ($F = 150.622, P = 0.000$). There was statistical difference in WOMAC total scores between different timepoints before and after the treatment, in other words, there was time effect ($F = 6.861, P = 0.001$). The WOMAC total scores presented a downward trend over time in the 2 groups, while the 2 groups were inconsistent with each other in the variation tendency ($33.81 \pm 11.34, 29.47 \pm 10.88, 24.27 \pm 10.26, 19.09 \pm 10.61$ points, $F = 150.622, P = 0.000; 32.46 \pm 11.72, 30.60 \pm 11.66, 29.55 \pm 12.23, 28.55 \pm 13.16$ points, $F = 8.694, P = 0.000$). There was no statistical difference in WOMAC total scores between the 2 groups before the treatment and at 1 week after the beginning of the treatment ($t = 1.224, P = 0.223; t = 1.063, P = 0.289$), however, at 2 and 3 weeks after the beginning of the treatment, the WOMAC total scores were lower in TN gel group compared to placebo group ($t = 4.662, P = 0.000; t = 7.820, P = 0.000$). ⑥ At 3 weeks after the beginning of the treatment, 29 patients were controlled, 66 good, 248 fair and 88 poor in TN gel group; while 2 patients were controlled, 6 good, 14 fair and 122 poor in placebo group. The TN gel group surpassed placebo group in the total outcomes ($Z = 12.310, P = 0.000$). ⑦ All patients showed good compliance and finished the treatment as required except for 1 patient in TN gel group dropping out of the study. The mildly elevated transaminase (1 case) and mild local skin allergy (1 case) were found in TN gel group, while mild local skin allergy (4 cases) was found in placebo group. The transaminase returned to normal and the skin allergy subsided spontaneously after stopping the medication without any special treatment. There was no statistical difference in complication incidences between the 2 groups ($\chi^2 = 3.593, P = 0.058$). **Conclusion:** External application of TN gel can relieve knee pain and stiffness and improve knee func-

tion in mild - to - moderate KOA patients with syndromes of kidney deficiency and tendon - vessel stasis, and it has high safety.

Keywords osteoarthritis; knee; Tongning gel; clinical trial

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)可引起关节疼痛和功能障碍,主要病理改变为关节软骨退变或消失,骨赘形成,病变常累及整个关节和周围组织^[1]。该病是一种常见的慢性筋骨病,女性多于男性,其发病与年龄、体重、遗传、创伤等因素有关。随着人口老龄化的加剧,KOA 的患病率呈逐年上升的趋势,严重影响中老年患者的生活质量与健康水平^[2-3]。

目前,中医药疗法在 KOA 的临床治疗中发挥了重要作用^[4]。中医外治法治疗该病具有疗效确切、不良反应少、易于操作等优势^[5-6]。外敷中药多选用散寒止痛药、活血化瘀药,剂型多以膏剂及散剂为主^[7]。前期研究显示,痛宁凝胶外用治疗 KOA 肾虚筋脉瘀滞证,具有较好的临床疗效,其总有效率可达 93.33%^[8]。但目前缺乏痛宁凝胶外用治疗轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证的有效性和安全性的循证证据。因此,为了进一步研究痛宁凝胶外用治疗轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证的有效性和安全性,我们开展了一项前瞻性随机、双盲、安慰剂对照、多中心的Ⅲ期临床试验,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 576 例,为 2012 年 7—11 月在上海中医药大学附属曙光医院、福建省中医药研究院、广东省第二中医院、广州中医药大学第一附属医院、湖北省中医院、湖南中医药大学第一附属医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、南京市中医院、上海市中医医院、陕西中医药大学附属医院、天津中医药大学第一附属医院及中国中医科学院广安门医院就诊的门诊患者。试验方案经各家医院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《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》中的 KOA 诊断标准^[9]:①近 1 个月内反复膝关节疼痛;②站立位 X 线片显示关节间隙变窄、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,白细胞 < 2000 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$;④年龄 ≥ 40 岁;⑤晨僵时间 ≤ 30 min;⑥活动时有关节摩擦音(感)。综合临床、实验室及 X 线检查,符合①②条或①③⑤⑥条或①④⑤⑥条可诊断 KOA。

1.2.2 肾虚筋脉瘀滞证诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中骨关节炎肝肾不足、筋脉瘀滞证诊断标准^[10]:主症为关节疼痛,腰膝酸软;次症为活动不利,运作牵强;舌质偏红,苔薄或薄白,脉滑或弦。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 40 ~ 70 岁,男女不限;③骨关节炎 Kellgren - Lawrence 影像学分级^[11]0 ~ Ⅲ级;④西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index, WOMAC)^[12]疼痛评分 ≤ 70 分;⑤同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①哺乳期、妊娠期或准备怀孕妇女;②有皮肤过敏史者、用药部位皮肤有破损者、过敏体质者或对本试验所用药物过敏者;③合并一过性滑膜炎、股骨头骨骺滑脱症、骨结核、骨肿瘤、色素沉着绒毛结节性滑膜炎等疾病者;④合并心脑血管和造血系统等严重原发性疾病者;⑤精神病患者;⑥肝肾功能检查异常者;⑦试验前 6 个月内针对 KOA 接受过治疗者;⑧长期服用其他影响疗效和安全性判定的药物及采取综合治疗者;⑨试验前 3 个月内参加过其他临床试验者。

1.5 退出标准 ①不符合纳入标准而被误纳入者;②试验中病情恶化,疼痛加重,必须采取紧急措施者;③受试者出现严重合并症、并发症,不适宜继续接受试验者;④依从性差,未按规定用药,违背试验方案者;⑤资料不全等影响疗效或安全性判断者;⑥破盲或紧急揭盲者;⑦可能发生或已经发生严重不良事件者;⑧中途要求退出试验者;⑨因各种原因未按时来医院复诊,不再接受治疗和检测者。

2 方法

2.1 试验设计 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照、多中心的试验设计。采用 SAS9.2 软件在计算机上模拟产生随机数,根据随机数对药品进行编号(随机数顺序号)包装。随机药物编号分配至各试验中心(各试验中心的分配数相等),并配备相应的治疗药盒。对参与研究的医生、数据录入管理者、统计分析者及患者实施盲法。各试验中心根据受试者进入试验的先后,按序号依次用药,痛宁凝胶组和安慰

剂组按照 3:1 的比例纳入病例,共计需要纳入 576 例。

2.2 药物干预

2.2.1 痛宁凝胶组 痛宁凝胶组于膝关节疼痛处外涂痛宁凝胶,其药物组成包括醋延胡索 30 g、川芎 15 g、威灵仙 30 g、伸筋草 30 g、东北透骨草 12 g、路路通 12 g、海桐皮 15 g、防风 12 g、花椒 9 g、牛膝 15 g,将上述药物制作成膏剂。建立痛宁凝胶的高效液相色谱-质谱指纹图谱,确保试验药物的质量及稳定性^[13]。

2.2.2 安慰剂组 安慰剂组于膝关节疼痛处外涂痛宁凝胶模拟剂,其主要成分包括甘油、卡波姆、三乙醇胺等辅料。制备的安慰剂要求规格、外观、性状、气味与痛宁凝胶基本一致,不含有效成分。采用紫外分光光度法测定模拟剂中色素的含量,确保模拟剂的质量及稳定性^[14]。

痛宁凝胶和痛宁凝胶模拟剂每次均用 3 g,每日 2 次外涂皮肤,疗程 3 周;均由江苏康缘药业股份有限公司制备,规格为每只 15 g,配发专用定量仪器,室温、干燥、避光条件下贮存。

2.3 疗效和安全性评价 分别于治疗前及治疗开始后 1 周、2 周、3 周记录并比较 2 组患者的 WOMAC 疼痛评分、僵硬评分、日常活动功能评分及总评分,于治疗开始后 3 周比较 2 组患者的综合疗效,观察并比较 2 组患者并发症发生情况。WOMAC 评分量表包括疼痛、僵硬和日常活动功能三大方面,其中疼痛有 5 个项目、僵硬有 2 个项目、日常活动功能有 17 个项目,共 24 个项目,评分越高表示病情越严重(采用 100 mm 可视模拟分度进行评分,0 mm 表示无痛,100 mm 表示最严重,1 mm 表示 1 分)。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中 KOA 症状分级量化表^[10]制作 KOA 肾虚筋脉瘀滞证证候评分量表(表 1)对患者的中医证候进行评分,计算证候积分改善率,

并据此进行中医证候疗效等级评定。证候改善率 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。临床控制:中医临床症状消失或基本消失,证候积分改善率 ≥ 95%;显效:中医临床症状明显改善,70% ≤ 证候积分改善率 < 95%;有效:中医临床症状有好转,30% ≤ 证候积分改善率 < 70%;无效:中医临床症状无改善或加重,证候积分改善率 < 30%。

2.4 数据统计 采用 SAS9.2 软件进行数据分析处理,2 组患者性别、Kellgren - Lawrence 影像学分级、并发症发生率的组间比较采用 χ^2 检验,年龄、治疗前中医证候积分的组间比较采用 t 检验,病程、综合疗效的组间比较采用秩和检验,WOMAC 疼痛评分、僵硬评分、日常活动功能评分及总评分的比较均采用重复测量资料的方差分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 痛宁凝胶组 432 例,安慰剂组 144 例。痛宁凝胶组 1 例患者因未按要求治疗而退出。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)。

3.2 疗效评价结果

3.2.1 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 疼痛评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 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 疼痛评分随时间延长均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致;治疗前及治疗开始后 1 周,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 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 疼痛评分均低于安慰剂组(表 3)。

表 1 膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证证候评分量表

项目	评分/分	项目	评分/分
疼痛、晨僵		上下楼梯	
无	0	能	0
轻(偶有,稍活动后消失)	2	轻度困难(偶有)	1
中(时有,稍活动后减轻)	4	中度困难(时有,无需帮助)	2
重(频频,活动后不能减轻)	6	重度困难(不能,需帮助)	3
腰膝酸软		平地行走	
无	0	能	0
轻(偶有,稍活动后消失)	2	轻度困难(大于 1 km,但有限)	1
中(时有,稍活动后减轻)	4	中度困难(300 ~ 1000 m,但有限)	2
重(频频,活动后不能减轻)	6	重度困难(小于 300 m)	3

3.2.2 WOMAC 僵硬评分 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 僵硬评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 WOMAC 僵硬评分的差异无统计学意义,即不存在时间效应;治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 僵硬评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 僵硬评分低于安慰剂组(表 4)。

3.2.3 WOMAC 日常活动功能评分 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 日常活动功能评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 WOMAC 日常活动功能

评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 日常活动功能评分随时间延长均呈下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致;治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 日常活动功能评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 日常活动功能评分均低于安慰剂组(表 5)。

3.2.4 WOMAC 总评分 时间因素和分组因素存在交互效应;2 组患者 WOMAC 总评分总体比较,差异有统计学意义,即存在分组效应;治疗前后不同时间点之间 WOMAC 总评分的差异有统计学意义,即存在时间效应;2 组患者 WOMAC 总评分随时间延长均呈

表 2 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者基线资料

组别	样本量/ 例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程/ ($\bar{x} \pm s$, 月)	Kellgren - Lawrence 影像学分级/例				治疗前中医证候 积分/($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			0 级	I 级	II 级	III 级	
痛宁凝胶组	431	94	337	55.44 \pm 8.16	8.00 \pm 21.00	18	116	246	51	9.82 \pm 2.85
安慰剂组	144	31	113	54.44 \pm 8.20	6.00 \pm 14.00	13	32	82	17	9.49 \pm 3.01
检验统计量		$\chi^2 = 0.005$		$t = 1.273$	$Z = -0.633$		$\chi^2 = 5.636$			$t = 1.188$
P 值		0.943		0.203	0.530		0.131			0.235

表 3 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者治疗前后 WOMAC 疼痛评分

组别	样本量/ 例	WOMAC ¹⁾ 疼痛评分/($\bar{x} \pm s$, 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 周	治疗开始后 2 周	治疗开始后 3 周	合计		
痛宁凝胶组	431	36.72 \pm 12.97	31.93 \pm 12.22	26.49 \pm 11.50	20.29 \pm 11.79	28.31 \pm 18.47	148.461	0.000
安慰剂组	144	35.47 \pm 13.38	33.44 \pm 13.11	32.63 \pm 13.79	31.61 \pm 15.00	33.43 \pm 12.82	8.574	0.000
合计	575	35.14 \pm 13.09	32.25 \pm 12.87	29.05 \pm 14.11	26.12 \pm 15.82	29.99 \pm 13.26	3.823 ²⁾	0.022 ²⁾
检验统计量		$t = 0.994$	$t = 1.262$	$t = 4.813$	$t = 8.241$	148.461 ²⁾	$F = 166.662^{3)}$, $P = 0.000^{3)}$	
P 值		0.322	0.207	0.000	0.000	0.000 ²⁾		

1) 西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数;2) 主效应的 F 值和 P 值;3) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 4 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者治疗前后 WOMAC 僵硬评分

组别	样本量/ 例	WOMAC ¹⁾ 僵硬评分/($\bar{x} \pm s$, 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 周	治疗开始后 2 周	治疗开始后 3 周	合计		
痛宁凝胶组	431	23.93 \pm 15.76	21.22 \pm 14.74	17.50 \pm 13.20	13.84 \pm 11.85	19.13 \pm 17.32	57.734	0.000
安慰剂组	144	23.38 \pm 16.24	22.00 \pm 15.93	20.95 \pm 15.75	20.21 \pm 15.87	21.43 \pm 15.38	4.043	0.000
合计	575	23.64 \pm 15.80	21.72 \pm 15.21	19.29 \pm 15.01	16.98 \pm 15.94	20.45 \pm 16.22	1.920 ²⁾	0.148 ²⁾
检验统计量		$t = 0.362$	$t = 0.530$	$t = 2.374$	$t = 5.103$	57.734 ²⁾	$F = 80.764^{3)}$, $P = 0.000^{3)}$	
P 值		0.717	0.594	0.019	0.000	0.000 ²⁾		

1) 西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数;2) 主效应的 F 值和 P 值;3) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 5 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者治疗前后 WOMAC 日常活动功能评分

组别	样本量/ 例	WOMAC ¹⁾ 日常活动功能评分/($\bar{x} \pm s$, 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 周	治疗开始后 2 周	治疗开始后 3 周	合计		
痛宁凝胶组	431	34.11 \pm 11.51	29.71 \pm 11.04	24.42 \pm 10.37	19.36 \pm 10.80	26.75 \pm 21.12	145.611	0.000
安慰剂组	144	32.65 \pm 11.94	30.77 \pm 11.90	29.66 \pm 12.46	28.64 \pm 13.38	30.29 \pm 14.10	8.764	0.000
合计	575	33.24 \pm 11.62	30.22 \pm 12.05	26.83 \pm 13.44	23.62 \pm 18.18	28.63 \pm 15.87	7.790 ²⁾	0.000 ²⁾
检验统计量		$t = 1.310$	$t = 0.983$	$t = 4.554$	$t = 7.542$	145.611 ²⁾	$F = 159.442^{3)}$, $P = 0.000^{3)}$	
P 值		0.191	0.328	0.000	0.000	0.000 ²⁾		

1) 西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数;2) 主效应的 F 值和 P 值;3) 交互效应的 F 值和 P 值。

下降趋势,但 2 组的下降趋势不完全一致;治疗前及治疗开始后 1 周,2 组患者的 WOMAC 总评分比较,组间差异均无统计学意义;治疗开始后 2 周、3 周,痛宁凝胶组的 WOMAC 总评分均低于安慰剂组(表 6)。

3.2.5 综合疗效 治疗开始后 3 周,痛宁凝胶组的综合疗效优于安慰剂组($Z = 12.310, P = 0.000$),见表 7。

3.3 依从性和安全性评价结果 除痛宁凝胶组 1 例患者退出外,其余患者依从性均较好,均按照医嘱完成治疗。痛宁凝胶组 1 例出现转氨酶轻度升高,1 例出现局部皮肤轻度过敏;安慰剂组 4 例出现局部皮肤轻度过敏;均未做特殊处理,停药后转氨酶恢复正常,皮肤过敏自行消退。2 组患者并发症发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.593, P = 0.058$)。

4 讨论

KOA 属中医“膝痛”“痹证”“骨痹”等范畴。《内经》中早就记载了“痹证”的病因及临床表现。《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”该病在临床上以肾虚筋脉瘀滞证多见。中医外治法治疗 KOA 具有较好的临床疗效,能减少口服非甾体类药物所致胃肠道不良反应的发生。现代研究认为,中医外治法能够改善患膝血液循环,缓解局部肌肉痉挛,减轻膝关节疼痛^[7]。痛宁凝胶是由中国中医科学院孙树椿教授依据中医理论,在清代御医方“骨伤膝药”基础上加减化裁而成。痛宁凝胶中的延胡索活血散瘀、理气止痛,专治一身上下痛;

威灵仙具有祛风湿、通经络、消痰涎的功效,专治痛风、顽痹、腰膝冷痛;透骨草、伸筋草、海桐皮具有祛风除湿、舒筋活络的功效,三者合用专治风湿疼痛、筋骨拘挛等,而且透骨草外洗也有引药透入经络的作用;路路通具有祛风通络、利水除湿的功效,专治肢体痹痛、手足拘挛;防风、花椒、川芎三药合用可祛风除湿、温经散寒;牛膝具有补肝肾、强筋骨的功效,可治疗腰膝骨痛、四肢拘挛等,而且此药还具有引血下行的功效。诸药合用,共奏活血理气止痛、祛风通络除湿的功效。

外用痛宁凝胶后,轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证患者的膝关节疼痛和僵硬有所减轻,日常活动功能明显改善。在治疗开始后 2 周,与安慰剂组相比,痛宁凝胶组患者的 WOMAC 疼痛评分、僵硬评分及日常活动功能评分已有明显改善,随着时间增加疗效逐步提高。本研究结果显示,痛宁凝胶外用治疗轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证的总有效率为 79.58%,低于既往研究^[8]的总有效率 93.33%,这可能与后者未使用盲法有关。本研究痛宁凝胶组 1 例出现转氨酶轻度升高、1 例出现局部皮肤轻度过敏,均停药后恢复正常。可见,痛宁凝胶虽是外用制剂,但仍需关注用药后可能会出现对肝功能的影响。

本研究选择国际通用的 WOMAC 从疼痛、僵硬及日常活动 3 个方面评价患膝情况,能客观有效地反应 KOA 患者治疗前后的状况,对 KOA 的评估具有较高的可靠性^[15]。但本研究也存在以下局限性:①疗程较短,且治疗结束后无随访^[16];②本研究主要针对轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证患者,该药对其他证型及

表 6 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者治疗前后 WOMAC 总评分

组别	样本量/ 例	WOMAC ¹⁾ 总评分/($\bar{x} \pm s$, 分)					F 值	P 值
		治疗前	治疗开始后 1 周	治疗开始后 2 周	治疗开始后 3 周	合计		
痛宁凝胶组	431	33.81 ± 11.34	29.47 ± 10.88	24.27 ± 10.26	19.09 ± 10.61	25.82 ± 19.22	150.622	0.000
安慰剂组	144	32.46 ± 11.72	30.60 ± 11.66	29.55 ± 12.23	28.55 ± 13.16	29.72 ± 13.09	8.694	0.000
合计	575	33.23 ± 10.83	30.01 ± 11.91	26.70 ± 13.54	24.65 ± 15.67	28.83 ± 14.34	6.861 ²⁾	0.001 ²⁾
检验统计量		$t = 1.224$	$t = 1.063$	$t = 4.662$	$t = 7.820$	150.622 ²⁾	$F = 177.900^{3)}, P = 0.000^{3)}$	
P 值		0.223	0.289	0.000	0.000	0.000 ²⁾		

1) 西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数;2) 主效应的 F 值和 P 值;3) 交互效应的 F 值和 P 值。

表 7 2 组轻中度膝骨关节炎肾虚筋脉瘀滞证患者综合疗效

组别	样本量/例	综合疗效/例				总有效率 ¹⁾ /%
		临床控制	显效	有效	无效	
痛宁凝胶组	431	29	66	248	88	79.58
安慰剂组	144	2	6	14	122	15.28
合计	575	31	72	262	210	

1) 为(临床控制人数 + 显效人数 + 有效人数)/每组总人数。

重度 KOA 的疗效尚需进一步研究。此外,今后还需开展痛宁凝胶与经典外用药如青鹏膏^[17-18]或双氯芬酸二乙胺乳胶剂等^[19-20]对比的等效性或优效性研究。

本研究结果显示,痛宁凝胶外用能减轻轻中度 KOA 肾虚筋脉瘀滞证患者的膝关节疼痛和僵硬,改善患膝功能,且安全性较高。

参考文献

- [1] ALLEN K D, WOOLSON S, HOENIG H M, et al. Stepped exercise program for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(3): 298-307.
- [2] LIU Q, WANG S, LIN J, et al. The burden for knee osteoarthritis among Chinese elderly: estimates from a nationally representative study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(12): 1636-1642.
- [3] 詹红生, 潘富伟. 膝骨关节炎治疗中不可或缺的基础治疗——《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. *中医正骨*, 2021, 33(8): 1-6.
- [4] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [5] 中华医学会骨科分会关节外科学组, 吴阶平医学基金会骨科学专家委员会. 膝骨关节炎阶梯治疗专家共识(2018 年版) [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2019, 13(1): 124-130.
- [6] 中国中医药研究促进会骨伤科分会. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020 年版) [J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- [7] 洪博文, 梅伟, 丁亮, 等. 膝骨关节炎中医外治法的文献研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(8): 1769-1774.
- [8] 刘鑫. 痛宁凝胶治疗膝关节炎骨性关节炎(肾虚筋脉瘀滞证)的临床疗效观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [9] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版) [J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2007, 1(4):

281-285.

- [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: 351.
- [11] KELLGREN J, LAWRENCE J. Radiological assessment of osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494-502.
- [12] BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH C H, 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.
- [13] 秦建平, 吴建雄, 郎悦, 等. 痛宁凝胶的 HPLC-MS 指纹图谱研究 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(4): 427-430.
- [14] 王星星, 刘莉莉, 吴云, 等. 痛宁凝胶临床研究模拟剂中柠檬黄、诱惑红和亮蓝的含量测定 [J]. *中国现代中药*, 2016, 18(5): 644-649.
- [15] MCALINDON T E, DRIBAN J B, HENROTIN Y, et al. OARSI clinical trials recommendations: design, conduct, and reporting of clinical trials for knee osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(5): 747-760.
- [16] KOSTIS J B, DOBRZYNSKI J M. Limitations of randomized clinical trials [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 129: 109-115.
- [17] 霍俊杰. 青鹏膏剂配合红外线治疗仪治疗膝关节炎的临床研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2010, 31(6): 703-705.
- [18] 魏沁沁, 陈吉, 王希. 外用奇正青鹏膏联合超声渗透治疗膝关节炎 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(2): 104-107.
- [19] 张江辉, 廖新利, 廖新玲, 等. 外用扶他林乳胶剂联合中频透入治疗膝骨性关节炎 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2013, 53(2): 88-89.
- [20] NIETHARD F U, GOLD M S, SOLOMON G S, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(12): 2384-2392.

(收稿日期: 2020-05-19 本文编辑: 时红磊)

(上接第 8 页)

- [27] WANG B, WU Y, LIU R, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG promotes M1 polarization in murine bone marrow-derived macrophages by activating TLR2/MyD88/MAPK signaling pathway [J]. *Anim Sci J*, 2020, 91(1) [2021-04-06]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/asj.13439>.
- [28] LOPEZ-BERGAMI P, BARBERO G. The emerging role of

Wnt5a in the promotion of a pro-inflammatory and immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 933-952.

- [29] 卢国良, 邹泽良, 潘耀成. TLRs/MyD88 信号通路在膝骨性关节炎患者滑膜炎症中的作用 [J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(2): 196-200.

(收稿日期: 2021-06-07 本文编辑: 吕宁)