

滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎湿热阻络证的随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究

郑昱新¹, 詹红生¹, 莫文², 闻辉³, 董忠⁴, 郭艳幸⁵, 林定坤⁶, 李慧英⁷, 汤敏予⁸, 赵建⁹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 3. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021; 4. 福建省中医药研究院, 福建 福州 350003; 5. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002; 6. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 7. 河南中医学院第一附属医院, 河南 郑州 450000; 8. 江西中医药大学附属医院, 江西 南昌 330006; 9. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011)

摘要 目的: 评价滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎湿热阻络证的疗效和安全性。方法: 采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床试验方法, 共纳入 480 例膝关节滑膜炎湿热阻络证患者, 滑膜炎颗粒组 360 例 (急性 120 例, 慢性 240 例), 安慰剂组 120 例 (急性 40 例, 慢性 80 例)。滑膜炎颗粒组口服滑膜炎颗粒, 安慰剂组口服安慰剂, 2 组患者均戴护膝作为基础治疗, 同时将对乙酰氨基酚片作为疼痛应急用药。滑膜炎颗粒和安慰剂均为每次 12 g, 每日 3 次, 急性膝关节滑膜炎患者治疗 4 周, 慢性膝关节滑膜炎患者治疗 8 周。评价患者的膝关节肿胀改善情况、西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC) 骨关节炎指数、中医证候疗效、对乙酰氨基酚片应用率、依从性及不良反应发生情况。结果: 2 组患者依从性均较好, 滑膜炎颗粒组脱落 14 例, 安慰剂组脱落 2 例, 其余患者均按照医嘱完成治疗。滑膜炎颗粒组 2 例慢性滑膜炎患者发生不良反应, 其中 1 例出现轻度上腹部不适, 未采取措施继续试验; 1 例出现轻度腹泻, 停用药物并退出试验。急性膝关节滑膜炎患者治疗 2、4 周后, 滑膜炎颗粒组的膝关节肿胀改善情况均优于安慰剂组 (2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 73.85$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 100.46$, $Z = -3.549$, $P = 0.000$; 4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 73.68$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 109.95$, $Z = -5.000$, $P = 0.000$); 中医证候疗效也均优于安慰剂组 (2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 75.93$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 92.11$, $Z = -2.291$, $P = 0.022$; 4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 69.21$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 107.64$, $Z = -4.859$, $P = 0.000$)。治疗前 2 组急性膝关节滑膜炎患者的 WOMAC 评分比较, 差异无统计学意义 ($Z = 0.272$, $P = 0.790$); 治疗 2、4 周后滑膜炎颗粒组患者的 WOMAC 评分均低于安慰剂组 ($Z = 4.089$, $P = 0.000$; $Z = 4.722$, $P = 0.000$)。急性膝关节滑膜炎患者在治疗的 4 周内, 滑膜炎颗粒组 8 例服用对乙酰氨基酚片, 安慰剂组 7 例服用对乙酰氨基酚片。2 组患者对乙酰氨基酚片应用率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.058$)。慢性膝关节滑膜炎患者治疗 2、4、8 周后, 滑膜炎颗粒组的膝关节肿胀改善情况均优于安慰剂组 (2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 156.65$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 172.04$, $Z = -2.382$, $P = 0.017$; 4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 149.54$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 193.38$, $Z = -4.244$, $P = 0.000$; 8 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 143.30$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 212.09$, $Z = -6.166$, $P = 0.000$); 中医证候疗效也均优于安慰剂组 (2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 150.69$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 165.55$, $Z = -2.656$, $P = 0.008$; 4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 141.55$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 192.03$, $Z = -4.964$, $P = 0.000$; 8 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 133.90$, $\bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 213.02$, $Z = -7.197$, $P = 0.000$)。治疗前 2 组慢性膝关节滑膜炎患者的 WOMAC 评分比较, 差异无统计学意义 ($Z = 0.377$, $P = 0.702$); 治疗 2、4、8 周后滑膜炎颗粒组患者的 WOMAC 评分均低于安慰剂组 ($Z = 2.886$, $P = 0.004$; $Z = 5.182$, $P = 0.000$; $Z = 6.613$, $P = 0.000$)。慢性膝关节滑膜炎患者在治疗的 8 周内, 滑膜炎颗粒组 1 例服用对乙酰氨基酚片, 安慰剂组 2 例服用对乙酰氨基酚片。2 组患者的对乙酰氨基酚片的应用率比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.155$)。结论: 滑膜炎颗粒能够减轻急性和慢性膝关节滑膜炎湿热阻络证患者的膝关节肿胀和疼痛, 改善关节功能, 而且具有较高的安全性。

关键词 滑膜炎; 膝关节; 滑膜炎颗粒; 临床试验

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, clinical trial of Huamoyan Keli (滑膜炎颗粒) for treatment of gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome

ZHENG Yuxin¹, ZHAN Hongsheng¹, MO Wen², WEN Hui³, DONG Zhong⁴, GUO Yanxing⁵, LIN Dingkun⁶, LI Huiying⁷, TANG Minyu⁸, ZHAO Jian⁹

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

2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
3. The Affiliated Hospital to Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130021, Jilin, China
4. Fujian Academy of Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian, China
5. Luoyang Orthopedic – Traumatological Hospital, Luoyang 471002, Henan, China
6. Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China
7. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China
8. The Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, Jiangxi, China
9. Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical curative effects and safety of Huamoyan Keli(滑膜炎颗粒, HMYKL) in the treatment of gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome. **Methods:** Four hundred and eighty patients with type DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS gonarthromeningitis were recruited in a randomized, double – blind, placebo – controlled, multicenter, clinical trial. The patients were divided into HMYKL group (360 cases; 120 acute cases and 240 chronic cases) and placebo group (120 cases; 40 acute cases and 80 chronic cases) and were treated with oral application of HMYKL and placebo respectively (12 g at a time, three times a day). Meanwhile, all the patients were administered with kneepad and the acetaminophen tablets were used for emergency treatment of knee pain. The course of treatment was 4 weeks for acute cases and 8 weeks for chronic cases. Improvements in knee swelling, Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) osteoarthritis index, curative effect on TCM SYMPTOM COMPLEX, utility rate of acetaminophen tablets, compliance rates and incidence rate of adverse reactions were evaluated and compared between the 2 groups.

Results: The compliance of patients was good in the 2 groups. Fourteen patients dropped out in HMYKL group and 2 patients dropped out in placebo group and the treatment were finished in other patients on the advice of doctor. Adverse reactions including mild epigastric discomfort and mild diarrhoea were found in 2 chronic cases in HMYKL group and one of them dropped out. The HMYKL group surpassed the placebo group in the improvements in knee swelling of patients with acute gonarthromeningitis after 2 – and 4 – week treatment (2 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 73.85$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 100.46$, $Z = -3.549$, $P = 0.000$; 4 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 73.68$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 109.95$, $Z = -5.000$, $P = 0.000$), and also the same to the curative effect on TCM SYMPTOM COMPLEX (2 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 75.93$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 92.11$, $Z = -2.291$, $P = 0.022$; 4 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 69.21$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 107.64$, $Z = -4.859$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in the WOMAC scores between the 2 groups of acute cases before the treatment ($Z = 0.272$, $P = 0.790$). The WOMAC scores were lower in HMYKL group compared to placebo group after 2 – and 4 – week treatment ($Z = 4.089$, $P = 0.000$; $Z = 4.722$, $P = 0.000$). The acetaminophen tablets were used in 8 acute cases in HMYKL group and 7 acute cases in placebo group during the 4 – week treatment. There was no statistical difference in the utility rate of acetaminophen tablets between the 2 groups ($P = 0.058$). The HMYKL group surpassed the placebo group in the improvements in knee swelling of patients with chronic gonarthromeningitis after 2 –, 4 – and 8 – week treatment (2 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 156.65$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 172.04$, $Z = -2.382$, $P = 0.017$; 4 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 149.54$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 193.38$, $Z = -4.244$, $P = 0.000$; 8 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 143.30$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 212.09$, $Z = -6.166$, $P = 0.000$), and also the same to the curative effect on TCM SYMPTOM COMPLEX (2 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 150.69$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 165.55$, $Z = -2.656$, $P = 0.008$; 4 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 141.55$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 192.03$, $Z = -4.964$, $P = 0.000$; 8 weeks: $\bar{R}_{\text{HMYKL group}} = 133.90$, $\bar{R}_{\text{placebo group}} = 213.02$, $Z = -7.197$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in the WOMAC scores between the 2 groups of chronic cases before the treatment ($Z = 0.377$, $P = 0.702$). The WOMAC scores were lower in HMYKL group compared to placebo group after 2 –, 4 – and 8 – week treatment ($Z = 2.886$, $P = 0.004$; $Z = 5.182$, $P = 0.000$; $Z = 6.613$, $P = 0.000$). The acetaminophen tablets were used in 1 chronic case in HMYKL group and 2 chronic cases in placebo group during the 8 – week treatment. There was no statistical difference in the utility rate of acetaminophen tablets between the 2 groups ($P = 0.155$). **Conclusion:** For patients with acute and chronic gonarthromeningitis with DAMPNES – HEAT BLOCK COLLATERALS syndrome, HMYKL can relieve swelling and pain of the knee and improve the knee function, meanwhile it has high safety.

Key words synovitis; knee joint; Huamoyan Keli; clinical trial

膝关节滑膜炎是临床常见病,是由于膝关节滑膜受到急性创伤或慢性劳损等刺激引起的滑膜损伤、破

裂,导致膝关节腔内积血或积液的一种非感染性炎症反应^[1-2]。症状较轻者可见膝关节肿痛、伸屈困难、

活动不利,严重者可导致患者暂时或长期丧失部分劳动力^[3-4]。临床多以对症治疗为主,以减少渗出、缓解疼痛和恢复功能为目的。

滑膜炎颗粒是治疗滑膜炎的创新中药,适用于急、慢性滑膜炎及膝关节术后的患者,但目前缺乏其有效性和安全性的循证证据^[3]。因此,本研究在既往研究^[5]的基础上,采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心临床试验的方式,进一步研究了滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎的有效性和安全性,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 480 例,为 2013 年 1—10 月在上海中医药大学附属曙光医院、上海中医药大学附属龙华医院、长春中医药大学附属医院、福建省中医药研究院、河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院、广东省中医院、河南中医学院第一附属医院、江西中医药大学附属医院及河北省中医院门诊就诊的患者。试验方案经各家医院伦理委员会审核通过。

1.2 诊断标准 参照《实用中医骨伤科学》《骨科学》《临床诊疗指南·骨科分册》及《中医病证诊断疗效标准》中相关内容^[6-9]拟定膝关节滑膜炎西医诊断标准和中医湿热阻络证诊断标准。

1.2.1 西医诊断标准 ①膝关节肿胀;②膝关节胀闷不适或胀痛;③青壮年,有外伤史或劳损史;④中老年,尤其体胖者;⑤膝关节伸直或完全屈曲时感觉胀闷不适或胀痛明显加重;⑥皮温增高,按之波动;⑦压痛点不定,原发损伤处有压痛;⑧浮髌试验阳性或 B 超(或核磁共振)检查发现膝关节有积液;⑨股四头肌萎缩;⑩关节穿刺液为黄色或淡黄色液,表面无脂肪滴。符合①②项及其他任何 2 项即可诊断为膝关节滑膜炎。

1.2.2 中医诊断标准 主症:①膝部肿胀;②关节胀痛;③关节困重;④关节屈伸不利;⑤步履困难。次症:①膝部皮肤发红、自觉发热或触之发热;②口渴、烦闷、溲黄、便溏或便干;③舌质红、苔黄腻、脉濡数或滑数。同时符合主症①②和其他任意 1 项主症及任意 2 项次症即可确诊膝关节滑膜炎湿热阻络证。

1.3 纳入标准 ①同时符合上述西医诊断标准和中医诊断标准;②年龄 18~70 岁;③膝关节疼痛视觉模拟评分法(visual analogue score, VAS)4~7 分;④Kellgren-Lawrence 分级属 0、1、2、3 级;⑤自愿加入本试

验,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①准备怀孕或妊娠期或哺乳期妇女;②过敏体质或对本试验所用药物已知成分过敏者;③合并无肿胀的膝关节关节炎、风湿性关节炎、类风湿关节炎、感染性关节炎、痛风性滑膜炎、滑膜结核、滑膜瘤、血友病性关节炎、骨肿瘤、色素沉着绒毛结节滑膜炎、骨软化症、多发性骨髓瘤、糖尿病及其他严重原发疾病者;④膝关节腔有积血或甲状腺功能亢进或谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐大于正常值上限者;⑤有药物滥用史、酗酒史、精神病史者或阿尔茨海默病患者;⑥试验前 3 个月内针对膝关节滑膜炎进行过治疗者;⑦3 个月内参加过其他药物临床试验者。

1.5 剔除和脱落标准 ①试验开始后使用了方案规定以外的其他药物者;②未按要求用药,用量小于规定药量的 80% 或超过规定药量的 120% 或未曾用药者;③试验开始后患者发生其他疾病,不宜继续接受试验者;④破盲或紧急揭盲者;⑤受试者自觉疗效不佳或因某些不良反应难以耐受或其他原因主动要求退出试验者;⑥未说明原因而失访者。

2 方法

2.1 试验设计 采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床试验。采用分层区组随机方法,分层因素为临床中心(9 家)和分期(急性、慢性),随机分配编码由第二军医大学统计教研室专业人员采用 SAS 9.2 软件在计算机上模拟产生,所有编号分段发至各试验中心,并配备相应的治疗药盒。采用一级盲法设计,随机编码表由第二军医大学统计教研室建立,盲底单独密封,各一式两份,分别存放于本研究的负责单位(上海中医药大学附属曙光医院)及申办者(神威药业有限公司)处。急慢性膝关节滑膜炎按照 1:2 的比例纳入病例,滑膜炎颗粒组和安慰剂组按照 3:1 的比例纳入病例。

滑膜炎颗粒组使用滑膜炎颗粒,安慰剂组使用安慰剂,均将佩戴护膝作为基础治疗,同时将对乙酰氨基酚片[神威药业(张家口)有限公司,国药准字 H13021981]作为疼痛应急用药。滑膜炎颗粒(国药准字 Z13020929)和安慰剂即均由神威药业(张家口)有限公司生产。制备的安慰剂要求规格、外观、性状、气味与滑膜炎颗粒基本一致,不含有效成份。所有患者的给药方法一致,均为每次 12 g,每日 3 次,温开水

冲服。急性膝关节滑膜炎患者治疗 4 周,慢性膝关节滑膜炎患者治疗 8 周。

2.2 临床观察 主要观察指标包括膝关节肿胀改善情况、西安大略和麦克马斯特大学(Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数^[10]、中医证候疗效、对乙酰氨基酚片应用率、依从性及不良事件发生率。急性滑膜炎设 0 周、2 周和 4 周共 3 个观测时点;慢性滑膜炎设 0 周、2 周、4 周和 8 周共 4 个观测时点。

膝关节肿胀程度的评价参照文献^[2,11]采用目测法和分级浮髌试验。目测法评定标准:①无肿胀;②皮肤纹理变浅,骨标志仍明显为轻度肿胀;③肿胀明显,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显为中度肿胀;④肿胀明显,皮肤紧绷,骨标志消失为重度肿胀。分级浮髌试验评定标准:①检查者一手虎口挤压髌上囊,可以引出轻度浮髌试验阳性为 1 级;②髌骨较健侧轻度隆起为 2 级;③髌骨较健侧明显隆起为 3 级;

④髌骨无法向股骨髁下压为 4 级。最终综合目测法和分级浮髌试验的评定结果评定膝关节肿胀改善情况;最终评定时无肿胀为痊愈;目测法和分级浮髌试验任一方法评定,肿胀程度下降 2 个等级为显效;目测法和分级浮髌试验任一方法评定,肿胀程度下降 1 个等级为有效;经目测法和分级浮髌试验评定,肿胀程度均无变化为无效。

根据自拟膝关节滑膜炎湿热阻络证证候评分量表(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。证候积分改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。中医临床症状消失或基本消失,证候积分改善率≥95%为痊愈;中医临床症状明显改善,70%≤证候积分改善率<95%为显效;中医临床症状有好转,30%≤证候积分改善率<70%为有效;中医临床症状无明显改善,甚或加重,证候积分改善率<30%为无效。

表 1 膝关节滑膜炎湿热阻络证证候评分量表

项 目	评分(分)	项 目	评分(分)
膝部肿胀		口渴	
无	0	无	0
皮肤纹理变浅,骨标志仍明显	3	口干	1
肿胀明显,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显	6	口渴欲饮	2
肿胀明显,皮肤紧绷,骨标志消失	9	口渴饮之不解	3
关节胀痛		烦闷	
无	0	无	0
自觉关节微胀,疼痛 VAS 评分≤3 分	3	心烦可解	1
自觉关节胀,疼痛 VAS 评分 4~7 分	6	持续烦闷	2
自觉关节极胀,疼痛 VAS 评分>7 分	9	烦闷易怒	3
关节困重		溲黄	
无	0	无	0
自觉关节紧绷	3	小便微黄	1
自觉关节沉重	6	小便色黄	2
关节困重无法迈步行走	9	小便黄浊	3
关节屈伸不利		便溏	
无	0	无	0
屈伸稍受限	3	便不成形	1
主动屈伸受限	6	大便稀薄	2
被动屈伸受限	9	便似水泄	3
步履艰难		便干	
无	0	无	0
可独自行走	3	便干易解	1
需要借助帮助才能行走	6	便干难解	2
无法行走	9	便秘难解	3

续表 1

项 目	评分(分)	项 目	评分(分)
皮肤发红		舌红	
无	0	无	0
膝部皮肤微红	1	有	1
膝部皮肤红	2	舌苔黄腻	
膝部皮肤深红	3	无	0
肌肉发热		有	1
无	0	脉滑数	
自觉肌肉微热	1	无	0
自觉肌肉热	2	有	1
自觉肌肉极热	3	脉濡数	
触之发热		无	0
无	0	有	1
触之皮肤微热	1		
触之皮肤热	2		
触之皮肤极热	3		

2.3 数据统计分析 采用 SAS 9.2 软件进行数据统计分析处理,2 组患者性别、病变部位、Kellgren – Lawrence 分级的组间比较均采用 χ^2 检验,年龄的组间比较采用 t 检验,病程、膝关节肿胀改善情况、中医证候疗效、WOMAC 评分的组间比较采用秩和检验,应急用药率的比较采用 Fisher 确切概率法。用全分析集和意向性治疗原则分析试验的总人数,以符合方案集分析依从性,以安全集分析应急用药率和不良反应发生情况。对于未完成试验观察的患者,评估其膝关节

肿胀改善情况时采用末次观测值结转法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结 果

3.1 分组结果 滑膜炎颗粒组 360 例,其中急性滑膜炎患者 120 例、慢性滑膜炎患者 240 例,安慰剂组 120 例,其中急性滑膜炎患者 40 例、慢性滑膜炎患者 80 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 3)。

表 2 急性膝关节滑膜炎患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($Md \pm QR$, 月)	病变部位(例)		Kellgren – Lawrence 分级			
		男	女			左	右	0 级	1 级	2 级	3 级
滑膜炎颗粒组	120	41	79	47.14 \pm 12.94	7.00 \pm 5.00	54	66	39	45	33	3
安慰剂组	40	13	27	46.50 \pm 13.11	7.00 \pm 6.00	14	26	16	10	14	0
检验统计量		$\chi^2 = 0.037$		$t = 0.271$	$Z = 0.145$	$\chi^2 = 1.228$		$\chi^2 = 3.076$			
P 值		0.847		0.787	0.884	0.268		0.366			

表 3 慢性膝关节滑膜炎患者基线资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($Md \pm QR$, 月)	病变部位(例)		Kellgren – Lawrence 分级			
		男	女			左	右	0 级	1 级	2 级	3 级
滑膜炎颗粒组	240	70	170	52.32 \pm 12.28	180.00 \pm 670.00	104	136	55	84	93	8
安慰剂组	80	20	60	49.89 \pm 12.67	180.00 \pm 670.00	37	43	20	27	32	1
检验统计量		$\chi^2 = 0.515$		$t = 1.511$	$Z = 1.217$	$\chi^2 = 0.207$		$\chi^2 = 0.839$			
P 值		0.473		0.132	0.224	0.649		0.851			

3.2 疗效评价结果 急性膝关节滑膜炎患者治疗 2、4 周后,滑膜炎颗粒组的膝关节肿胀改善情况均优于安慰剂组(2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 73.85, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 100.46, Z = -3.549, P = 0.000$;4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 73.68, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 109.95, Z = -5.000, P = 0.000$);中医证候

疗效也均优于安慰剂组(2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 75.93, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 92.11, Z = -2.291, P = 0.022$;4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 69.21, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 107.64, Z = -4.859, P = 0.000$)。见表 4 至表 7。治疗前 2 组急性膝关节滑膜炎患者的 WOMAC 评分比较,差异无统计学意

义;治疗 2、4 周后滑膜炎颗粒组患者的 WOMAC 评分均低于安慰剂组(表 8)。急性膝关节滑膜炎患者在治疗的 4 周内,滑膜炎颗粒组 8 例服用对乙酰氨基酚片,安慰剂组 7 例服用对乙酰氨基酚片。2 组患者对乙酰氨基酚片应用率比较,差异无统计学意义($P = 0.058$)。

表 4 治疗 2 周后 2 组急性膝关节滑膜炎患者
膝关节肿胀改善情况比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	120	13	0	51	56
安慰剂组	40	0	0	9	31
合计	160	13	0	60	87

表 5 治疗 4 周后 2 组急性膝关节滑膜炎患者
膝关节肿胀改善情况比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	120	68	1	33	18
安慰剂组	40	7	1	11	21
合计	160	75	2	44	39

表 6 治疗 2 周后 2 组急性膝关节滑膜炎患者
中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	119	0	0	51	68
安慰剂组	40	0	0	9	31
合计	159	0	0	60	99

表 8 2 组急性膝关节滑膜炎患者治疗前后 WOMAC 评分比较 $Md \pm QR$, 分

组别	治疗前		治疗 2 周后		治疗 4 周后	
	例数	WOMAC 评分	例数	WOMAC 评分	例数	WOMAC 评分
滑膜炎颗粒组	120	1046.23 ± 152.57	119	781.04 ± 214.01	117	499.77 ± 258.39
安慰剂组	40	1056.73 ± 126.87	40	924.60 ± 179.47	40	760.85 ± 233.52
Z 值		0.272		4.089		4.722
P 值		0.790		0.000		0.000

表 9 治疗 2 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者
膝关节肿胀改善情况比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	240	2	0	30	208
安慰剂组	80	0	0	3	77
合计	320	2	0	33	285

表 10 治疗 4 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者
膝关节肿胀改善情况比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	240	17	1	95	127
安慰剂组	80	2	0	14	64
合计	320	19	1	109	191

表 7 治疗 4 周后 2 组急性膝关节滑膜炎患者
中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	117	11	45	42	19
安慰剂组	40	0	4	17	19
合计	157	11	49	59	38

慢性膝关节滑膜炎患者治疗 2、4、8 周后,滑膜炎颗粒组的膝关节肿胀改善情况均优于安慰剂组(2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 156.65, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 172.04, Z = -2.382, P = 0.017$;4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 149.54, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 193.38, Z = -4.244, P = 0.000$;8 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 143.30, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 212.09, Z = -6.166, P = 0.000$);中医证候疗效也均优于安慰剂组(2 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 150.69, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 165.55, Z = -2.656, P = 0.008$;4 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 141.55, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 192.03, Z = -4.964, P = 0.000$;8 周: $\bar{R}_{\text{滑膜炎颗粒组}} = 133.90, \bar{R}_{\text{安慰剂组}} = 213.02, Z = -7.197, P = 0.000$)。见表 9 至表 14。治疗前 2 组慢性膝关节滑膜炎患者的 WOMAC 评分比较,差异无统计学意义;治疗 2、4、8 周后滑膜炎颗粒组患者的 WOMAC 评分均低于安慰剂组(表 15)。慢性膝关节滑膜炎患者在治疗的 8 周内,滑膜炎颗粒组 1 例服用对乙酰氨基酚片,安慰剂组 2 例服用对乙酰氨基酚片。2 组患者的对乙酰氨基酚片的应用率比较,差异无统计学意义($P = 0.155$)。

表 11 治疗 8 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者膝关节
肿胀改善情况比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	240	121	1	56	62
安慰剂组	80	13	0	18	49
合计	320	134	1	74	111

表 12 治疗 2 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者
中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	229	0	0	25	204
安慰剂组	79	0	0	1	78
合计	308	0	0	26	282

表 13 治疗 4 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者
中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	229	0	5	136	88
安慰剂组	79	0	2	20	57
合计	308	0	7	156	145

表 14 治疗 8 周后 2 组慢性膝关节滑膜炎患者
中医证候疗效比较 例

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效
滑膜炎颗粒组	229	21	100	87	21
安慰剂组	78	0	15	24	39
合计	307	21	115	111	60

表 15 2 组慢性膝关节滑膜炎患者治疗前后 WOMAC 评分比较 $Md \pm QR$, 分

组别	治疗前		治疗 2 周后		治疗 4 周后		治疗 8 周后	
	例数	WOMAC 评分	例数	WOMAC 评分	例数	WOMAC 评分	例数	WOMAC 评分
滑膜炎颗粒组	240	1 059.30 \pm 177.51	229	950.11 \pm 204.05	229	749.53 \pm 229.70	229	503.04 \pm 266.53
安慰剂组	80	1 047.64 \pm 159.09	79	974.14 \pm 174.11	79	857.71 \pm 218.06	78	724.68 \pm 249.41
Z 值		0.377		2.886		5.182		6.613
P 值		0.702		0.004		0.000		0.000

3.3 依从性和安全性评价结果 2 组患者依从性均较好,除脱落病例外均按照医嘱完成治疗。滑膜炎颗粒组脱落 14 例,其中 3 例急性膝关节滑膜炎患者和 8 例慢性滑膜炎患者失访,3 例慢性膝关节滑膜炎患者因不良事件脱落;安慰剂组脱落 2 例慢性滑膜炎患者,其中 1 例因缺乏疗效脱落、1 例失访。滑膜炎颗粒组共 2 例慢性滑膜炎患者发生不良反应,其中 1 例出现轻度上腹部不适,未采取措施继续试验;1 例出现轻度腹泻,停用药物并退出试验。

4 讨论

膝关节滑膜炎属中医学“痹病”范畴,其病机为跌仆劳损、风寒湿邪内侵,导致经络闭阻,气血运行不畅而成瘀,水湿停聚,瘀湿凝聚关节,治疗应以活血行气,利水消肿,通利关节为主。膝关节滑膜炎的中医证型较多,如湿热阻络证、气滞血瘀证、肝肾亏虚证等,其中以湿热阻络证较为常见,治疗以清利湿热、活血通脉为主,配合以健脾利湿等治法。

滑膜炎颗粒具有清热利湿、活血通络的功效,主要用于急、慢性滑膜炎及膝关节术后的患者。其药物组成包括夏枯草、防己、薏苡仁、土茯苓、丝瓜络、豨莶草、泽兰、丹参、当归、川牛膝、女贞子、功劳叶、黄芪等 13 味中药。现代药理学研究显示:夏枯草含夏枯草苷,水解后可生成乌苏酸,具有降低血压、利尿及提高免疫的作用,并具有广谱抗菌作用^[12];功劳叶含有小檗碱,具有抗炎作用^[13];薏苡仁中的薏苡仁油,具有减轻骨胳肌痉挛及镇静的作用^[14];豨莶草中的豨莶草素,有降血压、镇静、抗风湿等作用^[15]。滑膜炎颗粒在临床使用中效果显著,但尚无高级别的循证证据。

经口服滑膜炎颗粒后,急、慢性膝关节滑膜炎湿热阻络证患者的膝关节肿胀程度、WOMAC 评分及中

医证候明显改善。在治疗 2 周后,与安慰剂组相比,滑膜炎颗粒组患者的患者的膝关节肿胀程度、WOMAC 评分及中医证候均已明显改善,随着疗程增加疗效逐步提高。这与以往的研究结果一致^[3]。由于采用了随机、双盲、安慰剂对照、多中心的临床试验方法,本文所得结果的可靠性优于既往采用滑膜炎颗粒联合其他疗法的研究^[16-17]。本研究中滑膜炎颗粒组的不良反应轻微而且短暂,发生率低于既往的报道^[18]。这可能与本研究纳入病例较为严格有关。

本研究的结果提示,滑膜炎颗粒能够减轻急性和慢性膝关节滑膜炎湿热阻络证患者的膝关节肿胀和疼痛,改善关节功能,而且具有较高的安全性。试验期间的基础治疗仅为护膝,治疗相对简单,加之慢性滑膜炎患者需观察 8 周,对乙酰氨基酚片也只是作为应急用药,导致部分患者担心治疗效果而脱落。本研究主要针对湿热阻络证患者,该药对其他证型的疗效尚需进一步研究。继续完善符合膝关节滑膜炎特点的治疗方案,开展滑膜炎颗粒对不同病因引起的滑膜炎的相关机理研究及不良反应监测将是今后工作的方向。

5 参考文献

[1] Akmes R, Yildiz KI, Isik C, et al. Combined arthroscopic synovectomy and radiosynoviorthesis in the treatment of chronic non-specific synovitis of the knee[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2013, 133(11):1567-1573.

[2] 王战朝,杜志谦,闫永昌,等. 通经活利汤治疗膝关节滑膜炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2012, 24(4):26-29.

[3] 陈百成,王飞,孙然,等. 滑膜炎颗粒治疗急、慢性膝关节滑膜炎的临床疗效观察[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7(3):226-230.

[4] Yusup A, Kaneko H, Liu L, et al. Bone marrow lesions, subchondral bone cysts and subchondral bone attrition are associated with histological synovitis in patients with end-

- stage knee osteoarthritis: a cross-sectional study[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1858-1864.
- [5] 李永刚, 李栗, 刘芳, 等. 滑膜炎颗粒治疗膝关节滑膜炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(13): 100.
 - [6] 中华医学会. 临床诊疗指南: 骨科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 82.
 - [7] 王和鸣. 骨科学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2007: 654-657.
 - [8] 韦贵康, 施杞. 实用中医骨伤科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 634-635.
 - [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: 197.
 - [10] 陈树清, 孙保国, 周厚明, 等. 活血利水中药联合复方南星止痛膏治疗慢性膝关节滑膜炎的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2012, 25(4): 283-286.
 - [11] Case R, Thomas E, Clarke E, et al. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case-control study using data from the Osteoarthritis Initiative[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(7): 1083-1089.
 - [12] 刘悦, 宋少江, 徐绥绪. 夏枯草的化学成分及生物活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(1): 55-59.
 - [13] Li S, Zhao J, Liu Y, et al. New triterpenoid saponins from *Ilex cornuta* and their protective effects against H₂O₂-induced myocardial cell injury[J]. J Agric Food Chem, 2014, 62(2): 488-496.
 - [14] 刘雨晴, 梁婧, 杨梓晨, 等. 薏苡仁的药理作用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(20): 10678.
 - [15] 张超, 吴素香, 楼招欢, 等. 豨莶草化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(3): 274-276.
 - [16] 曹永飞, 贾鹏, 王长海. 滑膜炎颗粒口服联合中药外敷治疗急性创伤性膝关节滑膜炎临床研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 413-414.
 - [17] 林诗富, 潘富文, 王启琪, 等. 膝骨性关节炎关节镜清理手术后辅以滑膜炎颗粒治疗的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(17): 3-4.
 - [18] 董艳. 滑膜炎颗粒治疗膝关节创伤性滑膜炎 49 例[J]. 中国药业, 2004, 13(9): 70-71.

(2015-04-08 收稿 2015-11-04 修回)

《中医正骨》杂志 2014 年重点专栏目录(二)

2014 年第 3 期——脊柱微创技术专栏

1 我国微创脊柱外科技术的发展现状

(述评专家: 温州医科大学附属第二医院 池永龙教授)

- 2 单球囊单、双侧扩张经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的比较
- 3 过伸牵引弹性按压法联合经皮椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的临床研究
- 4 后路经皮椎弓根螺钉内固定联合前路病灶清除植骨融合术治疗胸腰椎结核脊柱后凸畸形
- 5 后路椎间盘镜单纯减压治疗腰椎管狭窄症的 CT 影像学评估与临床疗效观察
- 6 经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体骨折的常见并发症分析
- 7 经皮椎间孔镜髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症
- 8 术中即时三维导航微创经椎间孔椎体间融合术治疗腰椎退行性疾病
- 9 椎间盘造影经皮激光椎间盘汽化减压术联合臭氧消融术治疗椎间盘源性腰痛
- 10 经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗青少年腰椎间盘突出症
- 11 经皮椎体强化术后邻近椎体骨折原因的研究进展

参考文献著录格式

- [1] 池永龙. 我国微创脊柱外科技术的发展现状[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 3-4.
- [2] 杨建平, 谢国华, 薛峰, 等. 单球囊单、双侧扩张经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体压缩骨折的比较[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 21-24.
- [3] 何升华, 马驾军, 余伟吉, 等. 过伸牵引弹性按压法联合经皮椎体成形术治疗骨质疏松性胸腰椎压缩骨折的临床研究[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 25-29.
- [4] 钱济先, 高浩然, 李存孝, 等. 后路经皮椎弓根螺钉内固定联合前路病灶清除植骨融合术治疗胸腰椎结核脊柱后凸畸形[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 33-35.
- [5] 周旭, 张海龙, 顾广飞, 等. 后路椎间盘镜单纯减压治疗腰椎管狭窄症的 CT 影像学评估与临床疗效观察[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 36-39.
- [6] 李庆龙, 吴爱娟, 倪文飞, 等. 经皮椎体后凸成形术治疗骨质疏松性椎体骨折的常见并发症分析[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 40-43.
- [7] 李国正, 张建新. 经皮椎间孔镜髓核摘除术治疗腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 44-45.
- [8] 孙宜保, 杨勇, 梅伟. 术中即时三维导航微创经椎间孔椎体间融合术治疗腰椎退行性疾病[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 46-48.
- [9] 陈智能, 谢丽丽, 叶俊材, 等. 椎间盘造影经皮激光椎间盘汽化减压术联合臭氧消融术治疗椎间盘源性腰痛[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 49-50.
- [10] 何升华, 马驾军, 王业广, 等. 经皮椎间孔镜下髓核摘除术治疗青少年腰椎间盘突出症[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 51-53.
- [11] 史超路, 蒋国强, 卢斌, 等. 经皮椎体强化术后邻近椎体骨折原因的研究进展[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 64-66.