

白花丹止痛喷雾剂治疗膝关节骨性关节炎临床研究

蔡立民¹, 谭志超², 袁胜超², 杜以宽², 曾广龙²

1. 东莞市人民医院, 广东 东莞 523000; 2. 东莞市中医院, 广东 东莞 523000

[摘要] 目的: 观察白花丹止痛喷雾剂治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效。方法: 选取100例KOA患者, 随机分为治疗组和对照组各50例。治疗组予基础治疗配合白花丹止痛喷雾剂外喷患膝, 对照组则采用基础治疗结合双氯芬酸二乙胺乳胶剂外涂患膝。比较2组综合疗效, 观察患者治疗前后视觉模拟评分法(VAS)评分、Lequesne指数、SF-36评分的变化。结果: 治疗组总有效率90.0%, 对照组总有效率72.0%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组VAS评分、Lequesne指数均较治疗前降低($P < 0.05$); 治疗组VAS评分及Lequesne指数均低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 2组生理机能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、社会功能(SF)、精力(VT)、情感职能(RE)、心理健康(MH)评分均较治疗前提升($P < 0.05$); 治疗组PF、RP、BP、GH、VT、SF、RE评分均较对照组上升更明显($P < 0.05$)。2组MH评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间2组均未见不良反应。结论: 白花丹止痛喷雾剂治疗KOA疗效确切, 能提高患者的生存质量。

[关键词] 膝关节炎(KOA); 中医外治法; 白花丹止痛喷雾剂; 疼痛; 膝关节功能; 生存质量

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2018)07-0111-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.07.032

Clinical Study on Baihuadan Analgesic Spray for Knee Osteoarthritis

CAI Limin, TAN Zhichao, YUAN Shengchao, DU Yikuan, ZENG Guanglong

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Baihuadan analgesic spray for knee osteoarthritis(KOA). **Methods:** Selected 100 cases of patients with KOA, and divided them into the treatment group and the control group randomly, 50 cases in each group. The treatment group was given basic treatment combined with spraying Baihuadan analgesic spray externally on affected knee, while the control group was given basic treatment combined with external application of diclofenac diethylamine emulgel on affected knee. Compared the comprehensive therapeutic effect in the two groups, and observed the changes of visual analogue scores(VAS), Lequesne indexes and scores of the SF-36 questionnaire before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 90.0% in the treatment group and 72.0% in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). After treatment, both VAS score and Lequesne index in the two groups were decreased when compared with those before treatment($P < 0.05$). The VAS score and Lequesne index in the treatment group were lower than those in the control group($P < 0.05$). After treatment, scores of physical functioning(PF), role-physical(RP), bodily pain(BP), general health(GH), social functioning(SF), vitality(VT), role-emotional(RE) and mental health(MH) in the two groups were all increased when compared with those before treatment($P < 0.05$). The scores of PF, RP, BP, GH, VT, SF and RE in the treatment group were increased more obviously than those in the control group($P < 0.05$). No significant difference was found in the comparison of the score of MH in the two groups($P > 0.05$). No adverse reaction was found in the two groups during treatment. **Conclusion:** Baihuadan analgesic spray has clear therapeutic effect in treating KOA, which can improve the quality of life of patients.

Keywords: Knee osteoarthritis(KOA); External therapy of Chinese medicine; Baihuadan analgesic spray; Pain; Knee function; Quality of life

膝关节骨性关节炎(KOA)的形成是在多种因素影响下经过一系列复杂的慢性病理变化所致。Giannini EH等^[1]阐述了其发

病机制, 大概在2种共同因素(生物学与生物力学)作用下, 降解与合成正常偶联失衡状态在软骨下骨、软骨细胞和细胞外基

[收稿日期] 2018-01-16

[基金项目] 东莞市社会科技发展项目(2013108101044)

[作者简介] 蔡立民(1965-), 男, 主任中医师, 主要从事骨科临床工作。

[通信作者] 曾广龙, E-mail: 185858974@qq.com。

质中所产生,久而久之则形成KOA。在目前的治疗方法中,非甾体抗炎药及关节腔封闭治疗较为广泛,但由于不良反应较多,改善患者生活质量相对困难。本研究所用白花丹止痛喷雾剂可有效抑制兔骨关节炎的发展,改善膝关节软组织病理形态,并能抑制炎症因子和抗氧化,起到治疗作用^[9]。为观察白花丹止痛喷雾剂的治疗效果,本研究纳入100例KOA患者进行随机对照研究,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①参考《骨关节炎诊断及治疗指南》^[10]中的相关诊断标准, Kellgren-Lawrence 分级 1~3 级; ②年龄 40~70 岁; ③自愿参与本研究。

1.2 排除标准 ①孕妇或妊娠妇女; ②对本研究所用药物过敏者; ③膝关节存在结核、肿瘤、风湿以及骨折等疾病; ④有心脑血管病、肝肾衰竭和精神病等严重原发性疾病; ⑤依从性差; ⑥已参与其他研究的患者。

1.3 一般资料 选取 2014 年 1 月—2017 年 6 月东莞市中医院骨伤科和康复科住院部及门诊治疗的 100 例 KOA 患者, 根据随机对照原则, 严格按照纳入及排除标准, 将患者分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组男 17 例, 女 33 例; 年龄 (61.9 ± 6.1) 岁; 病程 (7.6 ± 1.6) 年。对照组男 19 例, 女 31 例; 年龄 (62.0 ± 6.0) 岁; 病程 (8.1 ± 1.5) 年。2 组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2 组均予以下基础治疗。①运动疗法(股四头肌功能锻炼): 坐床边伸直, 抬高膝关节, 维持 5~10 min 为 1 组, 每天 3 次, 每次 3 组; ②患膝理疗: 低频脉冲电治疗, 每天 1 次, 每次 20 min; ③口服硫酸氨基葡萄糖片(新兴同仁药业有限公司, 规格: 每片 0.314 g), 每天 3 次, 每次 1 片。

2.1 对照组 双氯芬酸二乙胺乳胶剂(北京诺华制药有限公司)均匀涂于患膝疼痛部位, 约 8 cm × 8 cm 的区域, 每次涂药后固定患膝 20 min, 每天 3 次。

2.2 治疗组 采用白花丹止痛喷雾剂(东莞市中医院院内制剂)均匀喷涂于患膝疼痛部位, 约 8 cm × 8 cm 的区域, 给药后固定患膝 20 min 后用酒精轻轻擦拭喷涂部位, 每天 1 次, 每次 5 喷(约 0.5 mL)。

2 组均治疗 2 周, 治疗期间密切观察局部皮肤用药的刺激性、过敏反应(皮疹、红斑、水泡等)及其他不良反应。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①观察患者膝关节疼痛的改善情况, 采用视觉模拟评分法(VAS)评估。②依据 Lequesne 指数评价膝关节功能。由膝关节局部压痛、休息痛、运动痛、肿胀程度、晨僵程度以及行走能力组成, 除行走能力为 0~8 分外, 其余均为 0~3 分, 分值越小表示膝关节功能越好。③采用 SF-36 量表评价患者的生存质量, 评价内容包括生理机能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、社会功能(SF)、精力

(VT)、情感职能(RE)、心理健康(MH)8 个维度。根据各个维度中的条目内容及权重大小计分, 再统计转换成百分制的标准分。计算方法: 标准分 = (实际得分 - 该维度的可能最低分) / (该维度的可能最高分 - 该维度的可能最低分) × 100。评分越高表示生存质量越好。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验, 治疗后组间比较用独立样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[11]制定。临床控制: 疼痛等症状消失, 关节活动正常, Lequesne 指数降低 $\geq 95\%$, X 线显示正常; 显效: 疼痛等症状消失, 关节活动不受限, $70\% \leq$ Lequesne 指数降低 $< 95\%$, X 线显示明显好转; 有效: 疼痛等症状基本消除, 关节活动轻度受限, $30\% \leq$ Lequesne 指数降低 $< 70\%$, X 线显示有好转; 无效: 疼痛等症状与关节活动均无明显改善, Lequesne 指数降低 $< 30\%$, X 线无改变。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率 90.0%, 对照组总有效率 72.0%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	3(6.0)	28(56.0)	14(28.0)	5(10.0)	45(90.0) ^①
对照组	50	2(4.0)	12(24.0)	22(44.0)	14(28.0)	36(72.0)

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后 VAS 评分比较 见表 2。治疗前, 2 组 VAS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 VAS 评分均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 VAS 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	50	5.18 ± 1.04	2.82 ± 1.10 ^{①②}
对照组	50	5.02 ± 0.94	3.76 ± 1.19 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后 Lequesne 指数比较 见表 3。治疗前, 2 组 Lequesne 指数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 Lequesne 指数均较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 Lequesne 指数低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4.5 2 组治疗前后 SF-36 评分比较 见表 4。治疗前, 2 组 PF、RP、BP、GH、VT、SF、RE、MH 评分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 8 项维度评分均较治疗前

提升($P < 0.05$); 治疗组 PF、RP、BP、GH、VT、SF、RE 评分均较对照组上升更明显($P < 0.05$); 2 组 MH 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.6 安全性评价 所有患者治疗前后的实验室检查(血、尿常规及肝肾功能)、生命体征及体格检查(除患膝外)均未出现异常变化; 2 组治疗期间均未出现不良反应。

表 3 2 组治疗前后 Lequesne 指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	50	17.06 ± 1.39	5.58 ± 2.86 ^{①②}
对照组	50	17.28 ± 1.80	7.48 ± 2.97 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

表 4 2 组治疗前后 SF-36 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
治疗组	50	治疗前	31.32 ± 9.71	34.48 ± 26.21	42.52 ± 23.01	30.51 ± 10.04	45.14 ± 9.43	27.62 ± 15.76	24.02 ± 21.31	37.53 ± 9.74
		治疗后	67.34 ± 11.42 ^{①②}	76.54 ± 22.82 ^{①②}	77.18 ± 17.23 ^{①②}	70.78 ± 12.81 ^{①②}	79.83 ± 7.62 ^{①②}	55.77 ± 17.32 ^{①②}	75.31 ± 22.14 ^{①②}	69.12 ± 11.53 ^①
对照组	50	治疗前	31.62 ± 8.83	33.46 ± 20.60	42.63 ± 21.52	29.02 ± 9.52	44.72 ± 9.62	28.41 ± 14.56	22.67 ± 19.59	35.71 ± 9.69
		治疗后	48.43 ± 13.68 ^①	49.51 ± 24.52 ^①	60.01 ± 19.64 ^①	55.31 ± 11.58 ^①	61.33 ± 9.32 ^①	44.01 ± 13.78 ^①	40.02 ± 19.02 ^①	67.23 ± 11.14 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

现代医学认为, KOA 不仅是单一的软骨病变, 更是整个关节病理的改变, 包括关节软骨、软骨下骨和滑膜的变化。西医保守治疗方面, 大多选择非甾体抗炎镇痛药以及其他辅助药物, 可能带来胃肠道刺激、关节感染等不良反应, 患者的满意度较低^⑤。中医学认为, KOA 属于骨痹、痿证范畴。《素问·痹论》指出“风寒湿三气杂至, 合为痹也”, 风寒湿乃膝痹发病之源。古人诉五劳所伤, 久立则伤骨, 久行则伤筋, 每遇风、寒、湿邪侵袭, 痹阻经脉气血, 甚至闭阻不通, 不通则痛, 出现腰尻痛、活动不利, 可伴有股、胫、足及膝痛。纵观论述可知, 膝痹以气血不足、肝肾亏虚、筋骨失养为本, 风寒湿、瘀血为标, 虚实夹杂而发病。

本研究所用白花丹止痛喷雾剂中唯一有效成分是从干品白花丹根部利用乙醇提取, 白花丹味苦, 性辛温, 可祛风止痛、散瘀消肿, 广泛用于风湿性关节炎、跌打损伤等病证, 常单方或复方应用^{⑥-⑦}。为充分提高白花丹药效的稳定性以及外用使用的便利性, 本院将白花丹浸泡成酊剂后选用喷雾剂型外用, 既能最大化强化药效, 又能方便操作, 使药物有效成分充分经皮肤毛孔渗入患处, 逐步改善微循环以及修复损伤的软骨, 是一种透皮吸收速度快的优良剂型。笔者前期动物实验研究表明, 白花丹止痛喷雾剂能降低大鼠足炎症组织中前列腺素 E2(PGE2)的含量, 具有良好的抗炎、镇痛作用^⑧。另外, 在新西兰兔膝关节炎模型上能有效降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平以及降低滑膜丙二醛(MDA)值和升高超氧化物歧化酶(SOD)值, 起到较好的抗炎、抗氧化作用。结合 Mankin's 评分进一步观察兔膝关节病理切片发现白花丹止痛喷雾剂对软骨结构、软骨细胞、甲苯胺蓝染色、潮线的完整性等项目的改善均优于扶他林组^⑨。

本研究结果显示, 白花丹止痛喷雾剂的治疗总有效率高达 90.0%, 明显优于双氯芬酸二乙胺乳胶剂组的 72.0%($P < 0.05$); 2 组 VAS 评分、Lequesne 指数方面均明显改善($P < 0.05$), 治疗

组的改善情况优于对照组($P < 0.05$); 2 组患者的生存质量均有所提升($P < 0.05$), 治疗组在改善 PF、RP、BP、GH、VT、SF、RE 方面更显著($P < 0.05$)。治疗期间, 2 组均无不良事件发生。纵观整个临床研究结果, 可知白花丹止痛喷雾剂治疗 KOA, 可有效缓解患者的疼痛症状, 改善膝关节功能, 提高生存质量, 且安全性高, 值得临床推广。

【参考文献】

- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40(7): 1202-1209.
- 杜以宽, 曾广龙, 谭志超, 等. 白花丹止痛喷雾剂对兔膝关节炎软骨组织病理形态及 TNF- α 、IL-6、MDA、SOD 的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(12): 2036-2043.
- 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 416-419.
- 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.
- Dessery Y, Belzile EL, Turmel S, et al. Comparison of three knee braces in the treatment of medial knee osteoarthritis[J]. Knee, 2014, 21(6): 1107-1114.
- 陈建胜, 相鲁闽. 白花丹治跌打损伤[J]. 中国民间疗法, 2008(1): 59.
- 林金莲, 钟峨祥. 复方白花丹散治疗 30 例骨关节疾病[J]. 铁道医学, 2001, 29(5): 344.
- 蔡立民, 谭志超, 袁胜超, 等. 白花丹止痛喷雾剂的抗炎镇痛作用研究[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(5): 724-728.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)