【临床研究】

通络祛痛膏治疗膝骨关节炎效果研究

汪敏杰[1]，王晓赟[1,2]，熊梦婷[1]，杭明辉[1,3]，孙大卫[1]，徐 浩[1*]
（1. 上海中医药大学脊柱病研究所，上海 200032；2. 上海市针灸经络研究所，上海 200030；
3. 上海中医药大学附属龙华医院推拿科，上海 200032）

摘要：目的 评价通络祛痛膏外敷对膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）的临床疗效和安全性。**方法** 采用分层随机化法，共纳入 KOA 患者 480 例，经区组随机化，按 3 ∶ 1 比例将其随机分为试验组（n = 360，通络祛痛膏外敷）和对照组（n = 120，奇正消痛贴膏外敷），两组疗程均为 14 d。以西大略湖和麦克马斯特骨关节指数（Western Ontario and McMaster Universities arthritis index，WOMAC）总积分为主要疗效指标，以中医证候积分、膝部疼痛视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分为次要疗效指标，评估两组疗效、皮肤刺激症状及不良反应情况。**结果** 治疗后，两组 WOMAC 总积分、中医证候积分及膝部疼痛 VAS 评分较前差异显著（P < 0.05），组间无显著差异（P > 0.05）。两组不良反应发生情况无显著差异（P > 0.05）。**结论** 通络祛痛膏外敷治疗 KOA 安全、有效，可显著减轻膝部疼痛，改善患者关节活动能力及生活质量，具有临床推广价值。

关键词：通络祛痛膏；膝骨关节炎；随机对照研究；外用药
中图分类号：R274.9；R684.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)11-1149-006
引用：汪敏杰, 王晓赟, 熊梦婷, 等. 通络祛痛膏治疗膝骨关节炎效果研究[J]. 世界临床药物, 2024, 45(11): 1149-1154. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.006

Study on the effect of Tongluo Qutong plaster on knee osteoarthritis

WANG Minjie[1], WANG Xiaoyun[1,2], XIONG Mengting[1], HANG Minghui[1,3], SUN Dawei[1], XU Hao[1*]
(*1. Institute of Spinal Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;*
2. Shanghai Institute of Acupuncture and Meridian Research, Shanghai 200030, China;
3. Department of Tuina, Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the clinical efficacy and safety of Tongluo Qutong plaster in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). ***Methods*** A total of 480 patients with KOA were included by stratified randomization, and they were randomly divided into experimental group (n=360, external application of Tongluo Qutong plaster) and control group (n=120, external application of Qizheng Xiaotong plaster) according to the ratio of 3∶1. The treatment course of both groups was 14 days. The total score of Western Ontario and McMaster Universities arthritis index (WOMAC) was used as the main therapeutic index, and the TCM syndrome score, visual analogue scale (VAS) score were used as secondary efficacy indexes to evaluate the efficacy, skin irritation symptoms and adverse reactions of the two groups. ***Results*** After treatment, the total WOMAC score, TCM syndrome score and VAS score of knee pain in the two groups were significantly different from those before treatment (P<0.05), but there was no significant difference between the two groups (P>0.05). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups (P>0.05). ***Conclusion*** Tongluo Qutong

收稿日期：2024-07-01；**修回日期：**2024-10-12
作者简介：汪敏杰，硕士研究生，研究方向：中医药治疗膝骨关节炎的疗效机制研究。
通信作者：徐浩，博士，副研究员，研究方向：中医药防治骨与关节退行性变。
基金支持：上海市卫生健康委员会卫生健康青年人才项目(2022YQ025)；上海市重中之重临床医学中心(2022ZZ01009)

plaster is safe and effective in the treatment of KOA, which can significantly reduce knee pain, improve joint mobility and quality of life of patients, and has clinical value.

Key words: Tongluo Qutong plaster; knee osteoarthritis; randomized controlled trial; drug for external use

膝骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）是临床患病率最高的骨关节疾病，其病理改变以关节软骨退变、滑膜炎症、软骨下骨硬化为主，主要临床表现为疼痛、肿胀及功能受限[1—2]。KOA发病率随年龄增长而逐渐增加[3]。流行病学调查显示，我国KOA患病率为9.56%，60岁以上者达78.5%[4]。目前国际指南中，KOA的治疗药物主要包括非甾体抗炎药、镇痛药、阿片类药物及类固醇注射，但均仅能缓解症状，无法阻止疾病进展[5—6]，且长期使用可能引发胃肠道出血、肝肾毒性和心血管并发症等不良事件，故长期用药受限[7—8]。

目前，以中医外治法治疗KOA相关是学界研究热点。贴敷法是将药物直接敷贴于患处，药物经皮肤渗透作用到达病变组织，从而发挥疗效。其中，通络祛痛膏具有活血通络、散寒除湿、消肿止痛之效，主要应用于腰部、膝部的骨性关节炎的治疗，在KOA的治疗中具明显优势。然而，通络祛痛膏目前仍缺乏临床研究及上市品种循证研究的支持。现比较通络祛痛膏与奇正消痛贴膏对KOA的疗效及安全性，探讨其应用价值，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年9月至2018年10月就诊于苏州市中医医院、南京医科大学第二附属医院、辽宁中医药大学附属医院、河南省洛阳正骨医院、天津市第四中心医院、襄阳市第一人民医院、郑州市中心医院门诊的KOA患者。临床实验伦理通过上海中医药大学附属龙华医院医学伦理委员会审批(2016LCSY097)。

1.1.1 样本量计算

检索既往研究及前期临床用药结果，使用奇正贴膏治疗14 d后西大略湖和麦克马斯特骨关节指数（Western Ontario and McMaster Universities arthritis index，WOMAC）评分均值约为14.7，预估使用通络祛痛膏治疗后，WOMAC评分均值约为11.8，标准差取8.5。采用优效性设计，取单侧$\alpha=0.025$，$\beta=0.10$，优效界值$\Delta=0$。根据PASS15.0软件计算，设试验组：对照组＝3：1，计算公式：$n_2=[2(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times\sigma^2/(\mu_t-\mu_c-\Delta)^2]\times(1+1/k)$，$n_1=kn_2$。计算得试验组300例，对照组100例。考虑20%脱落率，总病例数为480例。

1.1.2 纳排标准

纳入标准：①KOA西医诊断参照《骨关节炎诊治指南（2007年版）》[9]，确诊要点包括近1个月内反复膝关节疼痛，X线片示关节间隙变窄、软骨下骨硬化和（或）囊性变、关节缘骨赘形成等。②KOA中医证候辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》[10]、《中医骨病学》[11]，属于瘀血停滞、寒湿阻络证，表现为关节刺痛或痛有定处，屈伸不利，局部畏寒，肢体重着，得热痛减或遇寒湿加重，局部肿胀，舌质黯或有瘀点、瘀斑，苔白或腻，脉弦紧或迟。③40岁≤年龄≤75岁。④活动疼痛强度视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评分≥3分。⑤签署知情同意书。

排除标准：①前1个月内使用过激素治疗。②3个月内接受过膝关节腔内注射或关节镜检查；6个月内有膝关节创伤或外科手术史，或该部位有3次或以上创伤或外科手术史；膝关节置换。③妊娠及哺乳期女性。④长期服用同类疗效药物，不能立即停药者。⑤梅毒性神经病、褐黄病、牛皮癣、代谢性骨病及急性创伤等影响关节并发症者。⑥合并心血管及脑血管等严重原发性疾病，严重糖尿病

及精神病。⑦合并肝肾、造血系统等严重原发性疾病。⑧合并感染性疾病或恶性肿瘤。⑨关节间隙显著狭窄或关节间形成骨桥连接而呈骨性强直者，以及有明显膝关节内外翻畸形及患肢有血管神经损伤史者及 Kellgren-Lawrence 分级Ⅳ级。⑩腰椎管狭窄症，强直性脊柱炎等。⑪ 风湿性关节炎、类风湿性关节炎、类风湿因子阳性（＞ 40 U/ml）患者及抗“O”检查异常者。⑫ 过敏体质，或对研究所用药物已知成分过敏，或对同类药物过敏者。⑬ 近 3 个月内或正在参加其他临床试验者。

1.2 方法

1.2.1 随机化分组与盲法

本研究最终纳入 480 例患者，以中心分层区组随机化，运用 SAS9.2 软件按试验组：对照组＝3 ：1 比例随机产生中心编码随机数字表，将符合要求的受试者随机分入两组，最终试验组 360 例，对照组 120 例。本研究对医生和患者均实施盲法。试验药物与阳性对照药物在剂型、包装上均一致。

1.2.2 治疗方案和数据采集

阳性对照选取奇正消痛贴膏，该药品为《中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南（2020 年）》[12] 首位推荐用药。对照组予奇正消痛贴膏（180306，西藏奇正藏药股份有限公司）外敷，每次 1 贴，持续贴药 12 h，贴于患处。试验组予通络祛痛膏（180804，河南羚锐制药）外敷，每次 1 贴，持续贴药 12 h，贴于患处。两组均连续治疗 14 d。试验期间，停用所有可能干扰本试验的药物。数据采集方式为病例报告表、电子数据采集平台。

1.3 疗效评价

主要指标：WOMAC 总积分。治疗前后，采用 WOMAC 量表评价受试者膝骨关节炎症状及功能情况，所得总评分越低，说明症情越轻微 [13]。

次要指标：①中医证候积分：治疗前后，对受试者进行中医证候评分判定，中医证候采用分级评分 [10]，中医症候评估包括夜间卧床休息时疼痛程度、晨僵或起床后疼痛加重、行走时疼痛或不适、从坐位站立时疼痛或不适、日常活动、上下楼梯、蹲下或弯曲膝关节、在不平的路面上行走 8 个方面，按程度轻重分为 0、1、2、3 及 4 分；舌象脉象记录不计分。②膝部疼痛 VAS：治疗前后，评估受试者在平坦地面上行走时的膝部疼痛 VAS 值，范围为 0 ～ 10 分。

1.4 统计学方法

采用 SAS9.2 软件分析处理研究数据，分类变量以 n(%) 比较，定量变量首先进行正态性检查及方差齐性检验，对于符合正态分布或近似正态分布的定量变量，选择 $(\bar{x}\pm s)$ 描述，并采用成组 t 检验对两组进行比较；对于不符合正态分布的定量变量资料，选择中位数和四分位数进行统计学描述，并采用 Wilcoxon 秩和检验对两组进行比较。除特殊说明外，采用双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入受试者 480 例。对照组男 31 例，女 89 例，年龄 41 ～ 74 岁；试验组男 78 例，女 282 例，年龄 40 ～ 76 岁。两组性别、年龄、身高及体质量

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

类别	性别（男/女）/n(%)	年龄/岁	身高/cm	体质量/kg	WOMAC总积分/分
对照组（n=120）	31（25.83）/89（74.16）	57.60±8.13	162.83±6.41	65.05±9.21	22.13±11.86
试验组（n=360）	78（21.66）/282（78.33）	57.86±7.70	162.07±6.72	65.86±9.89	22.38±12.60
χ^2/t值	0.890	0.309	−1.079	0.787	0.197
P值	0.342	0.757	0.281	0.432	0.844

等一般资料无显著差异（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 治疗前后两组 WOMAC 积分变化

治疗 7 d 后，试验组 WOMAC 积分较前显著降低（$P < 0.001$），对照组较前差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 14 d 后，两组 WOMAC 积分较前均明显降低（$P < 0.05$）。试验组在治疗 7、14 d 后的 WOMAC 积分均低于对照组，治疗前后差值的组间差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 中医证候积分变化

治疗 14 d 后，两组中医证候积分较前均显著降低（$P < 0.05$），且试验组变化更显著（$P < 0.001$），试验组治疗 7、14 d 后的中医证候积分改善幅度与对照组相当，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.4 膝部活动疼痛强度 VAS 评分变化

治疗前，两组 VAS 评分比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗 7 d 起，两组 VAS 评分较前变化显著（$P < 0.05$），试验组改善幅度与对照组相当，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 4。

2.5 安全性比较

试验组不良反应包括皮肤红斑、瘙痒、血沉升高及胸闷胸痛；对照组不良反应包括皮肤红斑、瘙痒及丘疹反应。试验组不良反应发生率 13.33%（48/360）高于对照组的 10.00%（12/120），差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.635$，$P = 0.426$）。

3 讨论

KOA 患者可有疼痛、关节活动度下降、僵硬和肌肉无力等症状，病程延长则会导致睡眠障碍、抑郁甚至残疾，增加个人和社会经济、精神负担[1,14]，且目前仍无法被完全治愈[15]。中医将 KOA 归属“膝痹”“骨痹”，治疗应个体化辨证论治，应用活血化瘀、补益肝肾、祛风除湿等治法[16—17]。通络

表 2 治疗前后两组 WOMAC 积分变化比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 2 Comparison of the changes in WOMAC integration between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

时间	试验组（n=360）	对照组（n=120）	t值	P值
治疗前	22.38±12.60	22.13±11.86	0.197	0.843
治疗7 d后	17.90±11.93	22.23±15.58	−2.784	＜0.001
治疗14 d后	13.83±11.98	18.12±16.83	−2.578	0.011
差值（治疗7 d后－治疗前）	−4.49±6.44	0.10±14.86	−3.281	＜0.001
Z值	−12.773	0.002	−	−
P值	＜0.001	0.955	−	−
差值（治疗14 d后－治疗前）	−8.55±8.71	−4.01±16.93	−3.803	＜0.001
Z值	−14.681	11.384	−	−
P值	＜0.001	＜0.001	−	−

表 3 治疗前后两组中医证候积分变化比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 3 Comparison of the changes of traditional Chinese medicine syndrome points between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$, unit: point）

组别	治疗前	治疗7 d后	治疗14 d后	差值（治疗14 d后－治疗前）	Z值	P值
试验组（n=360）	7.40±2.21	6.12±2.46	5.03±2.59	−2.37±2.39	19.122	＜0.001
对照组（n=120）	7.39±2.22	5.97±2.35	4.85±2.65	−2.54±2.48	8.093	0.005
t值	0.042	0.581	0.664	−	−	−
P值	0.972	0.560	0.511	−	−	−

表 4 治疗前后两组 VAS 评分变化比较（$\bar{x}\pm s$，单位：分）

Table 4 Comparison of the changes VAS score of knee activity pain intensity between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$, unit: point)

组别	治疗前	治疗7 d	治疗14 d	差值（治疗14 d后－治疗前）	*Z*值	*P*值
试验组（n=360）	4.58±1.08	3.40±1.25	2.51±1.49	−2.05±1.25	31.414	＜0.001
对照组（n=120）	4.51±1.05	3.43±1.20	2.54±1.49	−1.96±1.24	24.059	＜0.001
*t*值	0.638	−0.202	−0.201	–	–	–
*P*值	0.524	0.843	0.843	–	–	–

祛痛膏方中，当归、川芎为君，以红花、山柰、花椒、胡椒为臣，全方共奏活血通络、散寒除湿、消肿止痛之功。

KOA 患者较健康人群组织中的肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 表达明显增加[18]。TNF-α 能诱导基质金属蛋白酶、前列腺素 E_2 和一氧化氮产生，导致软骨细胞减少和关节软骨破坏[19]。通络祛痛膏可显著改善炎症因子水平，证明其可改善膝关节局部循环，缓解静脉瘀滞，有助关节周围炎症因子吸收[20]。推测可能是因方中当归、红花、川芎活血止痛[21]，改善微循环血流速度，降低微血管内红细胞聚集，改善炎症局部微循环障碍[22]；通过清除关节腔炎症介质减少关节腔积液，延缓关节软骨退变，维持关节功能，有助于降低致残率、延缓关节退变[23]。

本研究显示，两组 WOMAC 积分、中医证候积分及膝部活动疼痛强度 VAS 评分均低于同组治疗前；试验组中医证候积分、膝部活动疼痛强度 VAS 评分方面均不低于对照组，尤其 WOMAC 总积分显著优于对照组，提示通络祛痛膏与奇正消痛贴膏疗效相当，均可有效减少膝关节疼痛，改善中医证候。通络祛痛膏较对照用药对骨关节僵直、进行日常活动难度维度评分降低更多，提示对膝关节功能恢复更佳。陈薇等[22]证实，通络祛痛膏能明显改善风湿瘀阻型 KOA 患者临床症状，VAS 评分、中医证候评分明显下降。多项研究显示，使用通络祛痛膏的 KOA 患者总有效率高于内服塞来昔布者，且通络祛痛膏组 WOMAC 评分较低[24—25]。本研究结论与既往研究均类似。

本研究为多中心临床试验，样本量较大，结果具有一定普遍性和代表性。受试者具有不同背景，有助评估通络祛痛膏在不同地区人群中的有效性和安全性。通络祛痛膏作为外敷药物主要作用于局部，不会引起胃肠道不适，适用于胃肠道功能不佳或对口服药物敏感者；其给药相对简便，患者可在家中自行操作，适合长期治疗和慢性病管理；药膏具有较强渗透性，能有效调节局部免疫机制，促进新陈代谢，加快软骨修复。临床工作者可将外敷通络祛痛膏与内服药物、针灸及推拿等其他中医疗法及常规治疗相结合[20]，形成综合治疗方案应用于临床实践中。

4 结论

通络祛痛膏外敷治疗 KOA 安全、有效，可显著减轻膝部疼痛，改善患者关节活动能力及生活质量，具有临床推广的价值。然而本项研究疗程较短，尚不足以肯定中医膏药贴敷治疗膝骨关节炎的长期疗效及安全性，未来可开展更长期临床研究进行验证。此外，通络祛痛膏的具体作用机制尚不明确，仍需借助更多、更深入的基础研究进行探讨。

参考文献：

[1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2019, 393(10182): 1745-1759.

[2] Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, *et al*. Osteoarthritis[J]. Lancet, 2015, 386(9991): 376-387.

[3] 郭进. 痛愈贴治疗膝骨性关节炎Ⅲ级(气滞血瘀证)疗效的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
[4] 张起, 刘加宝, 刘广东, 等. 中医治疗肝肾亏虚型膝关节骨性关节炎的研究进展[J]. 光明中医, 2020, 35(19): 3133-3137.
[5] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, *et al*. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(2): 220-233.
[6] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, *et al*. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578-1589.
[7] Benyamin R, Trescot AM, Datta S, *et al*. Opioid complications and side effects[J]. Pain Physician, 2008, 11(2 Suppl): S105-S120.
[8] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications[J]. J Pharm Pharm Sci, 2013, 16(5): 821-847.
[9] 邱贵兴. 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.
[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 北京中国医药科技出版, 2002: 379
[11] 蒋位庄. 中医骨病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 231.
[12] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗膝骨关节炎临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(5): 522-533.
[13] 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.
[14] Sharma L. Osteoarthritis of the knee[J]. N Engl J Med, 2021, 384(1): 51-59.
[15] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11): 1578-1589.
[16] Liu FS, Li Y, Guo XS, *et al*. Advances in traditional Chinese medicine as adjuvant therapy for diabetic foot[J]. World J Diabetes, 2022, 13(10): 851-860.
[17] Wang M, Liu L, Zhang CS, *et al*. Mechanism of traditional Chinese medicine in treating knee osteoarthritis[J]. J Pain Res, 2020, 13: 1421-1429.
[18] Larsson S, Englund M, Struglics A, *et al*. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy[J]. Osteoarthr Cartil, 2015, 23(11): 1906-1914.
[19] Terkeltaub R, Yang B, Lotz M, *et al*. Chondrocyte AMP-activated protein kinase activity suppresses matrix degradation responses to proinflammatory cytokines interleukin-1β and tumor necrosis factor α[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(7): 1928-1937.
[20] 郭鑫亮, 陈晓龙, 朱水玲. 塞来昔布联合通络祛痛膏对膝骨关节炎患者的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2022, 33(20): 3032-3034.
[21] 纪秋如, 张辉, 王晓艳, 等. 基于2020年版《中国药典》(一部)活血类制剂用药规律分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(5): 77-85.
[22] 陈薇, 张晨. 通络祛痛膏治疗膝关节骨性关节炎风湿瘀阻证临床观察[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(2): 355-357.
[23] 王欢. 中西医结合治疗膝骨关节炎(膝痹)专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(17): 2407-2412.
[24] 覃艳梅. 探究通络祛痛膏治疗膝关节骨性关节炎风湿瘀阻证的疗效[J]. 中外医疗, 2016, 35(19): 169-170.
[25] 韩猛, 商杰, 刘磊, 等. 通络祛痛膏联合塞来昔布治疗风湿瘀阻证膝骨关节炎的效果[J]. 中外医学研究, 2023, 21(26): 37-40.

(编辑：虞 瑛)