

肿痛气雾剂治疗闭合性急性软组织损伤的 36 例临床疗效分析*

孙 敏¹, 施帆帆¹, 刘峻宇¹, 魏丹霞², 马文可³, 李英堂¹, 李宾红¹, 王京昆^{1△}

(1. 云南省药物研究所 / 云南白药集团创新研发中心 / 云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南 昆明, 650111;

2. 昆明市中医医院, 云南 昆明, 650032; 3. 昆明市官渡区人民医院, 云南 昆明, 650200)

摘要: **目的** 重点考察肿痛气雾剂治疗闭合性急性软组织损伤的安全性和有效性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照的方法, 将 36 例受试者随机分配到试验组和对照组, 分别在第(2±0.5)h、(24±2)h、(48±2)h 及(7±1)d 观察患者症状, 运用 NRS 评分、PGIC 评价以及 SF-36 量表对其疼痛、肿胀以及生活质量进行有效性评价。**结果** 肿痛气雾剂在给药后(48±2)h, 主要疗效指标与大部分次要疗效指标均显示试验组疗效优于对照组。在用药安全方面, 无不良事件发生。**结论** 肿痛气雾剂治疗闭合性急性软组织损伤是安全有效的。

关键词: 肿痛气雾剂; 闭合性急性软组织损伤; 随机; 双盲; 安慰剂对照

中图分类号: R274.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2016)04-0069-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.04.017

闭合性急性软组织损伤是指各种外来暴力直接或间接作用于机体, 导致机体皮肤、皮下组织、筋膜、肌肉、肌腱韧带、骨膜、关节囊、滑膜囊等部位的损伤, 从而发生一系列病理变化^[1], 主要以局部急性炎症和组织修复为特征。临床表现为局部疼痛、压痛、肿胀、青紫瘀斑、肢体活动功能障碍等^[2]。早期的常规治疗措施是“RICE 原则”, 即: Rest(休息)、Ice(冰敷)、Compression(加压包扎)和 Elevation(抬高患肢)^[3]。

中医外治是目前最常用且有效的治疗方法, 杨广营^[4]等采用中药结合软组织损伤分期外敷治疗急性软组织闭合性损伤, 最终有效率达 97.5%。秦亚玲^[5]等将急性软组织损伤患者用伤痛灵喷雾剂治疗作为治疗组, 对照组用好得快喷雾剂治疗, 结果显示两组治愈率比较有极显著性差异($P < 0.01$)。说明中药能化瘀止血, 消肿止痛, 在治疗急性软组织损伤上疗效显著, 疗程短且无副作用^[6]。

肿痛气雾剂是由云南省药物研究所自主研发的具有自主知识产权的彝族药, 其组方源于云南省民间应用的中草药秘方, 使用历史较长, 疗效确切, 未发现特殊毒副作用。功能主治为活血化瘀, 舒筋活络, 化痞散结, 消肿止痛。常规用法为 2~3 次/d。肿

痛气雾剂治疗软组织损伤时用于损伤部位, 软组织可通过透皮吸收活性物质, 达到改善局部血液循环, 镇痛消肿的功效, 效果显著^[7]。在常规治疗的基础上, 结合使用肿痛气雾剂进行治疗有利于损伤尽早愈合, 减少减轻并发症或后遗症, 防止转变为慢性软组织损伤。本研究为进一步验证肿痛气雾剂的安全性和有效性, 选取闭合性急性软组织损伤为适应症, 探索在受伤急性期新的给药方案是否具有更好的临床疗效与安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料

本次试验在昆明市中医医院、昆明市官渡区人民医院两个中心开展。截至 2015 年 10 月 21 日, 完成试验例数 36 例, 采用区组随机化分组方法, 根据入组顺序以 6 个病例作为 1 个区组, 按照试验组: 对照组 = 2:1 比例进行随机分配, 最终试验组 24 例, 对照组 12 例。经检验, 两组患者在性别、年龄、身高、体重、病程、受伤部位、基线评价指标等资料的可比性分析上差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

按照中华医学会编制 2007 年出版的《临床诊疗

* 基金项目: 云南省发展和改革委员会“云岭产业技术领军人才”项目

收稿日期: 2016-05-25

作者简介: 孙敏(1979-), 女, 云南昆明人, 高级工程师, 研究方向: 新药临床研究。

△通信作者: 王京昆, E-mail: wjkyimm@163.com

指南疼痛学分册》对软组织损伤的临床诊断标准^[8]。

1.3 纳入标准

①年龄在 12~75 岁;②NRS 评分 ≥ 4 分;③由于钝性暴力、重物打击所致的闭合性急性软组织损伤;④过大的牵张力所致的肌肉、肌腱、韧带的急性疼痛;⑤损伤发生不超过 24h。

1.4 排除标准

①开放性或严重损伤、创伤或头部受伤;②骨折;③与类风湿性关节炎、骨关节炎相关或强直性脊柱炎相关的慢性疼痛;④与全身性炎症、糖尿病、神经病变、缺血、免疫和肿瘤相关的疼痛;⑤妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;⑥任何其他皮肤疾病;⑦过敏体质或对本研究药物已知成分过敏者;⑧精神上或法律上的残疾患者。

2 试验方法

2.1 试验药物

试验组:肿痛气雾剂(规格为 42g/瓶,批号:

20150514,生产企业:云南白药集团股份有限公司);

对照组:肿痛气雾剂模拟剂(规格为 42g/瓶,批号:20151112,生产企业:云南白药集团股份有限公司)。

2.2 治疗方案

试验组与对照组均给以如下相同的治疗方案:

0~2h:每 30min 用药 1 次,总共用药 4 次,每次用药需覆盖患面;

2~24h:用药 4 次,每次用药需覆盖患面,24h 内用量不超过 1 瓶;

24h~7d:每天 3 次,每次用药需覆盖患面,24h 用量不超过 1 瓶。

疗程:7d。

试验期间禁止进行其它相关治疗,如针灸、推拿按摩、服用止痛药等。

2.3 疗效评价指标

本研究的疗效评价通过疼痛、肿胀及日常活动

表 1 试验组与对照组给药后(48 $\pm$ 2)h 较基线期疼痛强度计分改变量的比较

组别	病例数/n	(Mean $\pm$ Sd)	Min	25%	50%	75%	Max	平均秩次	Z 值	P 值
试验组	24	3.63 $\pm$ 1.173	1	3	4	4	6	23.48	-4.1011	0.000*
对照组	12	1.67 $\pm$ 0.651	1	1	2	2	3	8.54		

注:1Mann-Whitney 检验;*P<0.05

和生活质量的影响 3 个维度来考察。所有的疗效评价指标均基于研究者对该药的临床评价,其中,疼痛根据 IMMPACT 指南采用 NRS 评分和 PGIC 量表评价;肿胀参考疼痛评价体系;日常活动和生活质量的改善将通过 SF-36 进行评价。试验中主要记录用药后第(2 $\pm$ 0.5)h、(24 $\pm$ 2)h、(48 $\pm$ 2)h 及(7 $\pm$ 1)d 观测点的疗效指标,经前期分析,用药后(48 $\pm$ 2)h 疗效较为显著,故本文仅研究该访视点的疗效情况。

2.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,定量资料采用 *t* 检验或秩和检验,等级资料采用秩和检验,分类资料采用 Fisher 确切概率法。

3 研究结果

3.1 主要疗效指标

以试验组与对照组给药后(48 $\pm$ 2)h 疼痛较基线期缓解程度的比较为主要疗效指标,通过 NRS 和 PGIC 进行评价。结果如表 1 和表 2 所示:试验组疼痛强度计分、疼痛强度分级较基线期降低幅度均大于对照组,且试验组与对照组 PGIC 分级的差异有

表 2 试验组与对照组给药后(48 $\pm$ 2)h 疼痛强度分级变化、PGIC 分级情况比较

项目	组别/ <i>n</i>		Z 值	P 值
	试验组	对照组		
疼痛强度分级变化				
无变化	2	6	-3.0701	0.002*
降 1 级	15	6		
降 2 级	7	0		
平均秩次	21.88	11.75		
PGIC 分级				
1 级	0	0	-3.9971	0.000*
2 级	0	0		
3 级	1	4		
4 级	1	7		
5 级	9	0		
6 级	12	1		
7 级	1	0		
平均秩次	23.27	8.96		

注:1Mann-Whitney 检验;*P<0.05

统计学意义,试验组疼痛缓解情况优于对照组。

3.2 次要疗效指标

3.2.1 给药后(48±2)h受试者疼痛缓解率

按照疼痛缓解率 = 疼痛 NRS 评分 ≤ 3 分的受试者人数 / 总人数 × 100% 的定义,比较试验组与对照组疼痛缓解率,结果如表 3 所示:试验组与对照组疼痛缓解率无统计学差异。

3.2.2 给药后(48±2)h受试者肿胀较基线期缓解程度

试验组与对照组给药后(48±2)h 肿胀较基线期缓解程度的比较,通过 NRS 和 PGIC 进行评价。结果如表 4 和表 5 所示:试验组肿胀强度计分降低幅

表 3 给药后(48±2)h 试验组与对照组疼痛缓解率的组间比较

用药 时间点	组别	是否缓解/(n,%)		统计量	P 值
		缓解	未缓解		
(48±2)h	试验组	18(75.00)	6(25.00)	-- ¹	0.071
	对照组	5(41.67)	7(58.33)		

注:¹Fisher 确切概率法

度大于对照组,且试验组与对照组肿胀 PGIC 分级的组间具有统计学差异,试验组肿胀缓解情况要优于对照组。肿胀强度分级降低幅度的差异无统计学意义。

表 4 试验组与对照组给药后(48±2)h 较基线期肿胀强度计分改变量的比较

组别	病例数/n	(Mean±Sd)	Min	25%	50%	75%	Max	平均秩次	Z 值	P 值
试验组	24	2.42±1.282	0	2	2.0	3	6	21.85	-2.8241	0.005*
对照组	12	1.42±0.515	1	1	1.0	2	2	11.79		

注:¹Mann-Whitney 检验;*P<0.05

表 5 试验组与对照组给药后(48±2)h 肿胀强度分级变化、PGIC 分级情况比较

项目	组别/ <i>n</i>		统计量	<i>P</i> 值
	试验组	对照组		
肿胀强度分级变化				
无变化	6	6	-1.5611	0.118
降 1 级	17	6		
降 2 级	1	0		
PGIC 分级				
1 级	2	0	-2.7521	0.006*
2 级	1	0		
3 级	2	4		
4 级	2	8		
5 级	7	0		
6 级	9	0		
7 级	1	0		
平均秩次	21.83	11.83		

注:¹Mann-Whitney 检验;*P<0.05

3.2.3 给药后(48±2)h受试者肿胀缓解率

按照肿胀缓解率 = 肿胀 NRS 评分 ≤ 2 分的受试者人数 / 总人数 × 100% 的定义,比较试验组与对照组肿胀缓解率,结果如表 6 所示:给药后(48±2)h 试验组与对照组肿胀缓解率的差异有统计学意义,且有试验组的缓解率高于对照组(54.17%>8.30%)。

表 6 试验组与对照组给药后(48±2)h 肿胀缓解率的组间比较

用药 时间点	组别	是否缓解/(n,%)		统计量	P 值
		缓解	未缓解		
(48±2)h	试验组	13(54.17)	11(45.83)	-- ¹	0.011*
	对照组	1(8.30)	11(91.70)		

注:¹Fisher 确切概率法;*P<0.05

3.2.4 给药后(48±2)h 日常活动和生活质量(SF-36 评价)较基线期改善情况

如表 7 显示:给药后(48±2)h 试验组与对照组生理职能(平均秩次_{试验组}=21.40,平均秩次_{对照组}=12.71)、躯体疼痛(平均秩次_{试验组}=20.94,平均秩次_{对照组}=13.63)改善情况的差异有统计学意义,且有试验组生理职能、躯体疼痛改善要好于对照组,试验组疗效优于对照组。

3.3 主症疗效评价分析有效率

3.3.1 疼痛

如表 8 显示:主症疗效判定结果为痊愈、显效、有效、无效,根据疼痛强度计分较基线变化率划分疗效,将痊愈、显效、有效划为有效,无效划为无效,分析给药后(48±2)h 试验组与对照组间疗效差异具有统计学意义,且试验组治疗疼痛的有效率高于对照组(95.83%>50.00%)。

3.3.2 肿胀

如表 9 显示:主症疗效判定结果为痊愈、显效、

表 7 试验组与对照组给药后(48±2)h 较基线期 SF-36 改善情况的比较

项目	组别	病例数/n	(Mean±Sd)	Min	25%	50%	75%	Max	统计量	P 值
生理功能(PF)	试验组	24	21.41±12.14	0.00	12.62	23.76	28.96	50.50	1.1831	0.245
	对照组	12	16.34±12.12	0.00	4.46	13.37	29.71	29.71		
生理职能(RP)	试验组	24	13.81±7.89	0.00	12.05	12.05	20.34	27.12	-2.3972	0.017*
	对照组	12	7.28±5.95	0.00	0.00	9.04	12.05	15.07		
躯体疼痛(BP)	试验组	24	11.77±6.22	0.00	5.65	11.30	16.95	22.60	-2.0172	0.044*
	对照组	12	7.06±7.28	0.00	0.00	5.65	11.30	22.60		
总体健康(GH)	试验组	24	4.61±4.62	-2.58	0.00	3.86	7.73	15.45	-0.1362	0.892
	对照组	12	5.58±7.02	-2.58	0.64	3.86	9.66	20.60		
活力(VT)	试验组	24	8.39±11.44	-7.45	0.00	3.73	14.91	33.55	-0.5622	0.574
	对照组	12	5.28±7.53	-3.73	0.00	3.73	10.25	22.36		
社会功能(SF)	试验组	24	9.75±9.31	-7.55	1.89	7.55	15.10	30.20	-1.7932	0.073
	对照组	12	4.40±10.41	-7.55	0.00	0.00	7.55	30.20		
情感职能(RE)	试验组	24	10.40±9.52	-4.71	0.00	11.77	17.66	28.26	0.6652	0.506
	对照组	12	7.85±6.76	0.00	1.18	7.06	12.95	18.84		
精神健康(MH)	试验组	24	7.04±9.84	-9.74	0.81	6.50	15.43	32.48	-1.2912	0.197
	对照组	12	3.52±6.561	-6.50	0.00	1.62	6.50	19.49		

注: ¹t 检验; 2Mann-Whitney; *P<0.05

表 8 试验组与对照组给药后(48±2)h 疼痛疗效的组间比较

用药 时间点	组别	疗效(n, %)		统计量	P 值
		有效	无效		
(48±2)h	试验组	23(95.83)	1(4.17)	-- ¹	0.003*
	对照组	6(50.00)	6(50.00)		

注: ¹Fisher 确切概率法; *P<0.05;

表 9 试验组与对照组给药后(48±2)h 肿胀疗效的组间比较

用药 时间点	组别	疗效(n, %)		统计量	P 值
		有效	无效		
(48±2)h	试验组	21(95.45)	1(4.55)	-- ¹	0.001*
	对照组	5(41.67)	7(58.33)		

注: 删除试验组无肿胀症状的 2 例后进行分析; ¹Fisher 确切概率法; *P<0.05;

有效、无效,同理划分疗效,分析给药后(48±2)h 试验组与对照组间疗效差异具有统计学意义,且试验组治疗肿胀的有效率高于对照组(95.45% > 41.67%)。

3.4 安全性分析

试验结果显示,试验中试验组与对照组均未发生不良事件。见表 10。

4 讨论

软组织损伤是由于外力使关节过度屈伸,使肌腱、韧带等发生撕裂,或钝物打击所致的肌组织、皮下组织等受伤^[9]。中医骨伤科辨证理论认为,急性闭合性软组织损伤属于“伤筋”范畴。筋肉、脉络损伤,

表 10 试验组与对照组不良事件发生情况的组间比较

组别	不良事件发生情况/(n, %)		合计
	无	有	
试验组	24(100.00)	0(0.00)	24
对照组	12(100.00)	0(0.00)	12
合计	36	0	36

血离经脉,血液聚集局部形成血肿、瘀血溢于皮下而见青紫,局部气血运行受限,不通则痛,气血凝滞,筋脉活动受限,导致功能障碍^[10]。主要病机在于气滞血瘀,脉络不通,治宜活血化瘀,消肿止痛,舒筋活络,使其气血通畅,肿痛消除^[11-12]。

针对急性闭合性软组织损伤的治疗方法,中药外治法被认为是目前历史悠久且临床疗效较好的治疗方法^[13]。多项实验室研究证明中药外治作用于急性软组织损伤的机制主要表现在提高痛阈起镇痛作用、抑制炎性介质的表达以达到抗炎消肿作用^[14-15]、改善局部微循环加快软组织修复、提高机体特异性免疫起到抗菌的作用等^[16-17]。肿痛气雾剂是由 19 味中药材加工制成的外用药,其组成成分三七、七叶莲具有“化瘀止血,消肿镇痛”的功能,雪上一枝蒿和草乌合用止痛作用较好^[18-19],临床前研究结果也证明了其具有显著的镇痛、抗炎消肿、降低血液粘度及改善微循环的作用。在临床应用过程中,肿痛气雾剂喷出的微小液滴能均匀分布于患处,具有局部降温,收缩毛细血管并增加药液对皮

皮肤的渗透作用,使药液迅速吸收,易于治疗^[20]。

本次试验在新的用药方案下进行分析,结果显示:给药后(48±2)h 试验组治疗疼痛、肿胀的有效率分别是 95.83%、95.45%,均显著高于对照组,说明肿痛气雾剂针对闭合性软组织损伤所致的疼痛和肿胀具有明显的疗效,且 SF-36 分析结果也显示对于患者生理职能和躯体疼痛具有较好的改善作用。患者用药无不良事件发生,进一步证实了肿痛气雾剂治疗闭合性急性软组织损伤的安全性和有效性。

同时,分析结果显示用药后(48±2)h 内缓解疼痛和肿胀的效果明显。从治疗的角度分析,在闭合性软组织损伤的急性期增加药物的使用频率,一方面增加了皮肤对药物的吸收量,另一方面使毛细血管进一步收缩,降低了血管的通透性,从而达到更好的消肿止痛效果。

参考文献:

- [1] 周珊红. 梔黄膏治疗急性软组织损伤的疗效观察[J]. 浙江中医杂志,2013,48(1):43.
- [2] 王乐杨,金立伦. 中药外用治疗急性软组织损伤的研究进展[J]. 医学导报,2010,29(S):72-74.
- [3] 任蔚虹,王惠琴. 临床骨科护理学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2007:357.
- [4] 杨广营,李良栋,陆耀宇. 中药分期外敷治疗急性软组织损伤 83 例[J]. 陕西中医学院学报,2010;33(3):50.
- [5] 秦亚玲,张昌新,赵俊,等. 骨伤痛灵喷雾剂治疗急性软组织损伤 664 例疗效观察[J]. 中医正骨,2006,18(1):16.
- [6] 姜鹏飞,王培民. 急性软组织损伤中医外治的研究现状[J]. 中医中药,2009,6(1):86-87.
- [7] 杨晓. 中药外治法治疗急性软组织损伤的研究进展综述

- [J]. 运动人体科学,2013,3(25):9-10.
 - [8] 中华医学会. 临床诊疗指南疼痛学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:256.
 - [9] 吴在德. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:202.
 - [10] 吴伊茄,李同辉. 中药治疗急性闭合性软组织损伤的研究进展[J]. 求医问药,2012,10(5):327-328.
 - [11] 袁建迪,朱少兵,沈彦,等. 中医外治急性软组织损伤的临床研究进展[J]. 中医外治杂志,2008,17(1):41-43.
 - [12] 高冲,刘璐,胡爱菊,等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2013,36(1):64-68.
 - [13] 林琼芳. 中药外用治疗急性软组织损伤的临床应用概况[J]. 中国实用医药,2010,5(16):255-256.
 - [14] 桂桂荣,李蜀平,刘冬平,等. 跌打正骨软膏治疗急性软组织损伤的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(7):679-682.
 - [15] 陈爱瑛,张锦卫,叶小弟,等. 伤筋搽剂 I 号治疗大鼠软组织损伤的实验研究[J]. 中国中医药科技,2012,19(1):30-31.
 - [16] 叶其正,沈明勤,石磊,等. 黄虎喷雾剂治疗软组织损伤的实验研究[J]. 时珍国医国药,2009,20(3):697-698.
 - [17] 李敏,何朝勇,陈丽华,等. 奇正消痛贴膏治疗急性软组织损伤实验研究及其机制探讨[J]. 中华中医药杂志,2009,24(9):1241-1243.
 - [18] 何晶. 三七的药理作用及研究进展[J]. 天津药学,2004,16(5):58-60.
 - [19] 王顺祥,魏经建,王奕鹏. 4 种中草药提取物的止痛作用[J]. 河南中医,2004,24(6):25-26.
 - [20] 罗开开,李玉添. 肿痛气雾剂治疗急性软组织挫伤 128 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(增刊):21.
- (编辑:徐建平)

The Clinical Observation of Zhongtong Aerosol Treats with Closed and Acute Soft Tissue Injuries in 36 Patients

SUN Min¹, SHI Fanfan¹, LIU Junyu¹, WEI Danxia², MA Wenke³, LI Yingtang¹, LI Douhong¹, WANG Jingkun¹

(1. Yunnan Institute Of Materia Medica/Yunnan Baiyao Group Innovation And R&D Center/Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming 650111, China;

2. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650032, China;

3. The People's Hospital of Kunming in Guandu District, Kunming 650200, China)

ABSTRACT: **Objective** To study the safety and effective of Zhongtong Aerosol in patients with closed and acute soft tissue injuries. **Methods** Using the method of Randomized, Double-blind and Placebo-controlled, the 36 subjects were randomly divided into drug group and placebo group. Assessments of therapeutic effect will be made at the (2±0.5)h, (24±2)h, (48±2)h, and (7±1) days by using NRS, PGIC and the Short Form-36 (SF-36) to assess pain, swell and quality of daily life. **Results** At the (48±2)h, the primary efficacy indicators and most secondary efficacy indicators of drug group are better than that of placebo-controlled group. In terms of drug safety, no adverse events occurred. **Conclusion** The results show that Zhongtong Aerosol in patients with closed and acute soft tissue injuries is safe and effective.

KEY WORDS: Zhongtong Aerosol; closed and acute soft tissue injuries; randomized; double-blind; placebo-controlled