

• XXXX •

## 恒古骨伤愈合剂治疗膝骨关节炎多中心、随机、双盲双模拟 阳性对照临床研究

白晶<sup>1</sup>, 陈黎明<sup>1</sup>, 李泰贤<sup>1</sup>, 李晓亮<sup>1</sup>, 董士宇<sup>1</sup>, 赵继阳<sup>1</sup>, 许根荣<sup>1</sup>, 赵万宁<sup>1</sup>,  
李丹丹<sup>2</sup>, 郭盛君<sup>1</sup>, 冀春柱<sup>2</sup>, 林娜<sup>3</sup>, 宓保宏<sup>1</sup>, 陈月峰<sup>1\*</sup>, 陈卫衡<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学第三附属医院, 中医骨伤治疗与运动康复智能化教育部工程研究中心,  
骨伤科研究所, 北京 100029; 2. 深圳平乐骨伤科医院(深圳市坪山区中医院), 深圳 518000;  
3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的:评价恒古骨伤愈合剂治疗肝肾不足兼血瘀证膝骨关节炎(KOA)的临床疗效及安全性,为其临床应用提供循证医学证据。方法:采用多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照设计,观察自2024年2月至2024年9月在全国17家三甲医院符合纳入标准的KOA患者252例,按2:1随机分为试验组168例和对照组84例,试验组给予恒古骨伤愈合剂+骨康胶囊模拟剂,对照组给予骨康胶囊+恒古骨伤愈合剂模拟剂,疗程4周。比较两组患者的基线资料,包括年龄、性别、身高、体重、体温、静息心率、呼吸、收缩压、舒张压、过敏史、伴随疾病病史等。以膝关节疼痛视觉模拟(VAS)评分为主要疗效指标,主要症状体征/中医证候分级量化评分、主要症状体征/中医证候分级量化单项证候消失率、西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)总评分、WOMAC疼痛/僵硬/日常活动评分作为次要疗效指标,同时评价安全性,分别于治疗前及治疗后2、4周各评价1次,并于治疗2、4周后计算治疗前后差值。结果:两组患者干预前的基线数据差异无统计学意义,因此两组患者资料具有可比性。治疗后,试验组VAS评分较对照组降低( $P<0.05$ );试验组的关节疼痛、关节肿胀、倦怠乏力中医证候消失率显著高于对照组( $P<0.05$ );试验组的WOMAC疼痛评分较对照组明显降低( $P<0.05$ );两组患者的不良事件发生率、药物不良反应发生率差异无统计学意义,3例严重不良事件均判定与试验药物无关。结论:恒古骨伤愈合剂可显著缓解肝肾不足兼血瘀证KOA患者膝关节疼痛,改善关节局部症状,且安全性良好,疗效优于骨康胶囊,值得在临床上推广。

**[关键词]** 恒古骨伤愈合剂; 膝骨关节炎; 肝肾不足兼血瘀证; 随机对照试验; 视觉模拟评分; 麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)量表

[中图分类号] R274;R285;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(XXXX)XX-0001-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251838

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX [增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



### A Multicenter, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Active-controlled Clinical Study on Osteoking in Treating Knee Osteoarthritis

BAI Jing<sup>1</sup>, CHEN Liming<sup>1</sup>, LI Taixian<sup>1</sup>, LI Xiaoliang<sup>1</sup>, DONG Shiyu<sup>1</sup>, ZHAO Jiyang<sup>1</sup>,  
XU Genrong<sup>1</sup>, ZHAO Wanning<sup>1</sup>, LI Dandan<sup>2</sup>, GUO Shengjun<sup>1</sup>, GONG Chunzhu<sup>2</sup>,  
LIN Na<sup>3</sup>, MI Baohong<sup>1</sup>, CHEN Yuefeng<sup>1\*</sup>, CHEN Weiheng<sup>1\*</sup>

(1. The Third Affiliated Hospital, Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine Orthopedic  
Treatment and Intelligent Sports Rehabilitation of the Ministry of Education, Institute of Orthopedics and  
Traumatology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;  
2. Shenzhen Pingle Orthopedics and Traumatology Hospital (Shenzhen Pingshan District Traditional

[收稿日期] 2025-08-29

[基金项目] 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZZYSM202311020);首都卫生发展科研专项(首发2022-1-7032)

[第一作者] 白晶, 硕士, 副主任医师, 从事骨关节疾病研究, E-mail: linglongxiaobaobei@163.com

[通信作者] \* 陈月峰, 硕士, 主治医师, 从事骨关节疾病研究, E-mail: 45455583@qq.com;

\* 陈卫衡, 博士, 主任医师, 从事股骨头坏死、骨关节疾病研究, E-mail: drchenweiheng@163.com

Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000, China; 3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of Osteoking in treating knee osteoarthritis (KOA) with the pattern of liver-kidney deficiency combined with blood stasis, providing evidence-based medical evidence for its clinical application. **Methods:** A multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, positive-drug parallel-controlled design was adopted. A total of 252 KOA patients who met the inclusion criteria were enrolled from 17 Grade A tertiary hospitals across China between February 2024 and September 2024. These patients were randomly assigned at a 2:1 ratio into the experimental group (168 cases) and the control group (84 cases). The experimental group was given Osteoking plus placebo of Gukang capsules, while the control group was given Gukang capsules plus placebo of Osteoking, with a 4-week treatment course. Baseline data of patients in the two groups were compared, including age, gender, height, weight, body temperature, resting heart rate, respiration, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, allergy history, and history of comorbid diseases. The visual analog scale (VAS) score for knee pain was set as the primary efficacy indicator, while the secondary efficacy indicators included graded quantitative scores for major symptoms/signs and traditional Chinese medicine (TCM) syndromes, disappearance rate of individual major symptoms/signs/TCM syndromes, total Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score, and WOMAC scores for pain, stiffness, and daily activities. Meanwhile, safety was evaluated, with assessments conducted once before treatment, and at 2 weeks and 4 weeks after treatment respectively. The differences in indicators before and after treatment were calculated at 2 weeks and 4 weeks post-treatment. **Results:** Baseline data showed no statistically significant differences between the two groups before intervention ( $P<0.05$ ), indicating comparable baseline characteristics of the enrolled subjects. After treatment, the Visual Analogue Scale (VAS) score was significantly lower in the experimental group than in the control group ( $P<0.05$ ). The disappearance rates of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes including joint pain, joint swelling and lassitude-fatigue were markedly higher in the experimental group ( $P<0.05$ ). Additionally, the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain subscore decreased more prominently in the experimental group relative to the control group ( $P<0.05$ ). No significant intergroup differences were observed in the incidence of adverse events and adverse drug reactions ( $P<0.05$ ), and all 3 severe adverse events were assessed to be unrelated to the investigational drug. **Conclusion:** Osteoking can significantly alleviate knee pain in patients with KOA presenting with the syndrome of liver-kidney deficiency complicated with blood stasis, improve local joint symptoms, and demonstrate a favorable safety profile. Its efficacy is superior to that of Gukang capsules. Therefore, this treatment is recommended for clinical application.

**[Keywords]** Osteoking; knee osteoarthritis; liver-kidney deficiency and blood stasis; randomized controlled trial; visual analog scale; western ontario and mcmaster universities osteoarthritis index (WOMAC)

膝骨关节炎(KOA)是中老年人群高发的退行性关节疾病,以关节软骨退变、滑膜炎及骨质增生为核心病理特征,临床表现为膝关节疼痛、肿胀、僵硬及活动受限,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,我国55岁以上人群KOA影像学患病率达60%,65岁以上人群发病率升至85%,且女性患病率显著高于男性<sup>[2]</sup>。KOA作为骨科的常见疾病之一,不仅影响患者的生活质量,还对医疗健康系统产生了深远影响<sup>[3]</sup>。目前临床治疗以非甾体抗炎药缓解症状为主,但长期使用易引发胃肠道损伤、肝肾功能异常等不良反应<sup>[4]</sup>;中成药因“标本兼顾”的优势,在KOA治疗中逐渐受到重视<sup>[5]</sup>。

KOA属中医“骨痹”范畴,其发生与年老肝肾不足、长期慢性劳损、外感风寒湿邪密切相关。肝肾不足兼血瘀证是临床上常见的类型之一<sup>[6]</sup>。恒古骨伤愈合剂由陈皮、红花、三七、杜仲等9味中药组成,具有活血益气、补肝肾、消肿止痛的功效,既往基础研究证实其可改善微循环、降低关节滑膜炎性因子

水平、保护软骨细胞完整性<sup>[7-10]</sup>。但目前其治疗KOA的高质量临床证据不足,本研究通过多中心、随机双盲对照设计,以骨康胶囊(临床常用KOA治疗中成药)为阳性药<sup>[11]</sup>,系统评价恒古骨伤愈合剂的疗效及安全性,为其临床推广提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 试验设计** 本研究为随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床试验。本次研究以疼痛视觉模拟(VAS)评分变化值为主要疗效指标。参考产品既往研究结合同类产品,假设治疗4周后VAS评分变化值试验组为2.47分,对照组比试验组低0.6分,联合标准差为1.48,试验组-对照组2:1,  $\alpha=0.05$ ,把握度为80%,采用PASS11计算试验组需要146例,对照组73例,考虑20%的脱落率,最终确定试验组需要176例,对照组88例,共计264例。本试验中,恒古骨伤愈合剂模拟剂和骨康胶囊模拟剂在外观、味道、质量尽可能与恒古骨伤愈合剂和骨康胶囊一致,并符合卫生学要求。

纳入2024年2月至2024年9月,在北京中医药大学第三附属医院、黑龙江省中医院、河北省中医院、重庆市巴南区人民医院等全国17家医院注册登记接受恒古骨伤愈合剂治疗KOA的患者252例,采用区组随机化方法,按2:1随机分为试验组168例和对照组84例,试验组给予恒古骨伤愈合剂+骨康胶囊模拟剂,对照组给予骨康胶囊+恒古骨伤愈合剂模拟剂,疗程4周,研究流程见增强出版附加材料。为减少不同机构间病例质量差异,在研究开始前对各分中心的研究员进行统一培训,在研究开展过程中指派专门的研究员前往各分中心协助注册登记,并定期进行质控。

遵循《赫尔辛基宣言》及《药物临床试验质量管理规范(GCP)》(2020年版),方案经北京中医药大学第三附属医院伦理委员会批准(批件号ECPJ-BZYSY-2023-12),所有受试者均签署知情同意书,所有受试者均为伦理审批通过之后纳入。本研究于世界卫生组织国际临床试验注册平台注册,注册号ChiCTR2300078937。

## 1.2 研究对象

**1.2.1 纳入标准** ①符合KOA西医诊断标准<sup>[12]</sup>, Kellgren-Lawrence(K&L)分级2~3级;②符合中医“肝肾不足兼血瘀证”辨证标准<sup>[13]</sup>,主症为膝关节肿痛或刺痛,次症包括下肢无力、腰膝酸软、关节屈伸不利;③年龄50~75周岁;④膝关节疼痛VAS评分4~7分;⑤自愿参加并签署知情同意书。

**1.2.2 排除标准** ①合并膝骨关节结核、骨肿瘤、风湿性关节炎、类风湿性关节炎等疾病,或膝关节急性创伤者;②筛选前3个月接受关节腔内注射、关节镜手术等治疗,或1周内使用非甾体抗炎药、氨基葡萄糖等药物;③丙氨酸氨基转移酶(ALT)/天冬氨酸氨基转移酶(AST)>1.5倍正常值上限、血清肌酐(Scr)>正常值上限,或合并严重心脑血管疾病、消化道溃疡、青光眼;④对塞来昔布或磺胺类药物过敏;⑤妊娠期、哺乳期女性,或3个月内参与其他临床试验者。

**1.3 试验药物与给药方案** 试验组:恒古骨伤愈合剂(赛灵药业科技集团股份有限公司,国药准字Z20025103,规格25 mL/支,批号20231113)+骨康胶囊模拟剂,口服25 mL/次,每2日1次。对照组:骨康胶囊(赛灵药业科技集团股份有限公司,国药准字Z20025657,规格0.4 g/粒,批号20230202)+恒古骨伤愈合剂模拟剂,口服,3粒/次,3次/d。两组疗程均为4周,分别于基线(用药前)、第2周、第4周(试

验结束)进行3次访视。

## 1.4 疗效与安全性评价指标

**1.4.1 疗效指标** 主要指标:膝关节疼痛VAS<sup>[14]</sup>评分(0分=无痛,10分=剧痛),计算第2周、第4周与基线的差值及下降幅度。

次要指标:(1)主要症状体征/中医证候分级量化评分:包括关节疼痛、关节肿胀、关节畏寒、关节发热、腰膝酸软、倦怠乏力等,0分无症状,3分为最严重。中医证候总有效率评价标准,①临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,中医证候积分减少 $\geq 95\%$ 。②显效:临床症状、体征明显改善,中医证候积分减少 $\geq 70\%$ 。③有效:临床症状、体征均有好转,中医证候积分减少 $\geq 30\%$ 。④无效:临床症状、体征无明显改善,中医证候积分减少不足 $< 30\%$ ,甚或加重。(2)主要症状体征/中医证候分级量化单项证候消失率:证候积分减少 $=[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})/\text{治疗前积分}]\times 100\%$ 。中医单项症状消失率评价标准,①消失:治疗前该症状评分 $> 0$ 分,治疗后评分为0分。②未消失:治疗前该症状评分 $> 0$ 分,治疗后评分 $> 0$ 分。计算公式:消失率=治疗前症状评分 $> 0$ 分治疗后评分为0分的患者例数/治疗前症状评分 $> 0$ 分的患者例数 $\times 100\%$ 。(3)麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)总评分<sup>[15]</sup>:包括疼痛(5项)、僵硬程度(2项)和日常活动(17项),每个项目得分从0分(没有该症状)至4分(最严重),最高共计96分,得分越高代表病情越重。分别于治疗前及治疗后2、4周评价1次,并于治疗后2、4周计算治疗前后差值。(4)WOMAC疼痛/僵硬/日常活动评分:分别记录两组受试者治疗前及治疗后2、4周的WOMAC疼痛/僵硬/日常活动评分,并于治疗后2、4周计算治疗前后差值。

**1.4.2 安全性指标** 记录不良事件(AE)、严重不良事件(SAE)及药物不良反应(ADR),监测生命体征及实验室检查(血常规、肝肾功能等),判定AE与药物的关联性。

**1.5 统计学方法** 采用SAS 9.3软件分析,设定 $\alpha=0.05$ (双侧)。分析数据集包括全分析集(FAS),所有随机入组且有至少1次用药后疗效数据者;符合方案集(PPS),完成疗程且用药依从性80%~120%者;安全数据集(SS),所有随机入组且接受至少1次试验药物者。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较用 $t$ 检验或Wilcoxon秩和检验;计数资料以例(%)描述,组间比较用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。

## 2 结果

### 2.1 受试者基线资料与完成情况

2.1.1 基线可比性 共入组 252 例, 试验组 168 例、对照组 84 例, FAS、PPS、SS 分布见表 1。两组患者年龄、性别、身高、体质量、体温、静息心率、呼吸、收缩压、舒张压、过敏史、伴随疾病病史、伴随疾病用药、基线 VAS、WOMAC 总评分、中医证候总评分比较差异无统计学意义, 见增强出版附加材料。

2.1.2 试验完成情况 试验组脱落 6 例(3.57%), 对照组脱落 3 例(3.57%), 脱落原因包括 AE(试验组 4 例、对照组 1 例)、缺乏疗效(试验组 1 例)、失访(试验组 1 例)

表 1 各数据集受试者分布

Table 1 Distribution of participants in each dataset 例

| 组别  | 随机入组 | FAS | PPS | SS  |
|-----|------|-----|-----|-----|
| 试验组 | 168  | 165 | 158 | 168 |
| 对照组 | 84   | 83  | 75  | 84  |
| 合计  | 252  | 248 | 233 | 252 |

及其他(对照组 2 例), 两组脱落率无显著差异。

2.2 主要疗效指标: 膝关节疼痛 VAS 评分 FAS 与 PPS 分析结果一致, 两组用药后 VAS 评分均持续下降, 且试验组各时间点评分及下降幅度均明显优于对照组( $P < 0.05$ )。见表 2、表 3。

表 2 FAS 两组受试者 VAS 评分变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Change in VAS scores of participants in two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

| 组别      | 例数  | 基线        | 第 2 周     | 第 4 周     | 基线→第 4 周差值 |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 试验组     | 165 | 5.19±0.77 | 3.60±1.04 | 2.03±1.58 | 3.17±1.54  |
| 对照组     | 83  | 5.31±0.81 | 3.89±1.12 | 2.68±1.52 | 2.63±1.38  |
| Z       |     | 1.205     | 2.180     | 2.957     | -2.594     |
| P       |     | 0.228     | 0.029     | 0.003     | 0.009      |
| 试验组下降幅度 |     | -         | 30.64%    | 60.89%    | -          |
| 对照组下降幅度 |     | -         | 26.74%    | 50.28%    | -          |

表 3 PPS 两组受试者 VAS 评分变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Changes in VAS scores of participants in two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

| 组别      | 例数  | 基线        | 第 2 周     | 第 4 周     | 基线→第 4 周差值 |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 试验组     | 158 | 5.20±0.75 | 3.59±1.05 | 2.01±1.59 | 3.18±1.52  |
| 对照组     | 75  | 5.29±0.80 | 3.91±1.13 | 2.63±1.55 | 2.67±1.42  |
| Z       |     | 0.938 0   | 2.188 2   | 2.717 5   | -2.450 8   |
| P       |     | 0.348 2   | 0.028 7   | 0.006 6   | 0.014 3    |
| 试验组下降幅度 |     | -         | 30.96%    | 61.35%    | -          |
| 对照组下降幅度 |     | -         | 26.09%    | 50.28%    | -          |

### 2.3 次要疗效指标

#### 2.3.1 主要症状体征/中医证候分级量化总评分

FAS 集试验组与对照组人均 KOA 主要症状体征/中医证候分级量化总评分在第 2 周及第 4 周均有下降, 试验组的下降幅度高于对照组, 但两组间差异

无统计学意义。PPS 集与 FAS 集一致, 两组间差异无统计学意义。见表 4、表 5。

2.3.2 主要症状体征/中医证候分级量化单项证候消失率 从 KOA 主要症状体征/中医证候分级量化各单项症状/体征消失率来看, 任意症状/体征, 用药

表 4 FAS 两组受试者主要症状体征/中医证候分级量化总评分变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Changes in total quantitative scores of major symptom-signs/traditional Chinese medicine (TCM) syndrome grading in participants of two groups ( $\bar{x} \pm s$ ) 分

| 组别      | 例数  | 基线        | 第 2 周     | 第 4 周     | 基线→第 4 周差值 |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|------------|
| 试验组     | 165 | 7.98±2.37 | 5.54±2.56 | 3.56±2.49 | 4.45±2.09  |
| 对照组     | 83  | 8.04±2.33 | 5.81±2.58 | 4.11±2.48 | 3.88±1.86  |
| Z       |     | 0.372 4   | 0.969 1   | 1.633 4   | -1.818 8   |
| P       |     | 0.709 6   | 0.332 5   | 0.102 4   | 0.068 9    |
| 试验组下降幅度 |     | -         | 30.58%    | 55.39%    | -          |
| 对照组下降幅度 |     | -         | 27.74%    | 48.88%    | -          |

表5 PPS两组受试者主要症状体征/中医证候分级量化总评分变化 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | 例数  | 基线        | 第2周       | 第4周       | 基线→第4周差值  |
|---------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 试验组     | 158 | 8.08±2.35 | 5.57±2.60 | 3.56±2.52 | 4.52±2.06 |
| 对照组     | 75  | 8.01±2.34 | 5.81±2.64 | 4.04±2.49 | 3.97±1.86 |
| Z       |     | 0.021 0   | 0.760 2   | 1.373 8   | -1.650 9  |
| P       |     | 0.983 3   | 0.447 1   | 0.169 5   | 0.098 8   |
| 试验组下降幅度 |     | -         | 31.06%    | 55.94%    | -         |
| 对照组下降幅度 |     | -         | 27.47%    | 49.56%    | -         |

后2周内消失率,试验组和对照组之间的差异均无显著性统计学意义。但整个试验期内,关节疼痛、关节肿胀和倦怠乏力的消失率,试验组明显高于对照组( $P<0.05$ ),关节畏寒、发热、腰膝酸软消失率差异无统计学意义,FAS集和PPS集结果高度一致。见表6、表7。

2.3.3 WOMAC量表总评分 FAS与PPS中,试验

组与对照组的人均WOMAC量表总评分在第2周和第4周均有下降,试验组降低幅度高于对照组,但在2个时间点差异均无统计学意义。见表8、表9。

2.3.4 WOMAC量表疼痛/膝关节僵硬/日常活动评分 试验组的WOMAC疼痛评分较对照组明显降低,两组之间差异存在统计学意义( $P<0.05$ ),PPS与FAS结果一致。试验组与对照组的膝关节僵硬程度

表6 FAS两组受试者主要症状体征/中医证候分级量化单项症状消失率

| 组别       | 关节疼痛    |           | 关节肿胀      |           | 关节畏寒     |           | 关节发热      |           | 腰膝酸软     |           | 倦怠乏力      |           |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
|          | 第2周     | 第4周       | 第2周       | 第4周       | 第2周      | 第4周       | 第2周       | 第4周       | 第2周      | 第4周       | 第2周       | 第4周       |
| 试验组      | 0(0.00) | 44(27.16) | 31(22.96) | 61(45.86) | 13(9.56) | 46(34.33) | 20(33.90) | 25(43.86) | 12(7.64) | 48(30.97) | 28(19.58) | 60(42.55) |
| 对照组      | 0(0.00) | 12(14.81) | 11(16.92) | 19(29.69) | 8(11.76) | 15(22.39) | 9(27.27)  | 16(51.61) | 9(11.39) | 26(33.77) | 12(16.22) | 20(27.78) |
| $\chi^2$ |         | 4.640 9   | 0.964 8   | 4.688 4   | 0.238 9  | 3.012 6   | 0.430 4   | 0.485 1   | 0.911 2  | 0.185 5   | 0.367 1   | 4.436 8   |
| P        |         | 0.031 2   | 0.326 0   | 0.030 4   | 0.625 0  | 0.082 6   | 0.511 8   | 0.486 1   | 0.339 8  | 0.666 7   | 0.544 6   | 0.035 2   |

表7 PPS两组受试者主要症状体征/中医证候分级量化单项症状消失率

| 组别       | 关节疼痛    |           | 关节肿胀      |           | 关节畏寒     |           | 关节发热      |           | 腰膝酸软     |           | 倦怠乏力      |           |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|
|          | 第2周     | 第4周       | 第2周       | 第4周       | 第2周      | 第4周       | 第2周       | 第4周       | 第2周      | 第4周       | 第2周       | 第4周       |
| 试验组      | 0(0.00) | 44(27.85) | 30(22.90) | 60(45.80) | 13(9.92) | 45(34.35) | 19(33.33) | 25(43.86) | 12(7.89) | 48(31.58) | 28(20.29) | 59(42.75) |
| 对照组      | 0(0.00) | 12(16.00) | 10(16.95) | 18(30.51) | 7(11.11) | 14(22.22) | 8(28.57)  | 16(57.14) | 8(11.11) | 25(34.72) | 11(16.42) | 19(28.36) |
| $\chi^2$ |         | 3.910 3   | 0.867 0   | 3.931 4   | 0.064 9  | 2.957 1   | 0.196 4   | 1.326 8   | 0.621 6  | 0.219 7   | 0.438 9   | 3.965 1   |
| P        |         | 0.048 0   | 0.351 8   | 0.047 4   | 0.799 0  | 0.085 5   | 0.657 6   | 0.249 4   | 0.430 5  | 0.639 3   | 0.507 6   | 0.046 5   |

表8 FAS两组受试者WOMAC量表总评分 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别      | 例数  | 基线          | 第2周         | 第4周         | 基线→第4周差值    |
|---------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 试验组     | 165 | 43.14±11.82 | 30.26±12.52 | 20.30±12.51 | 23.01±11.11 |
| 对照组     | 83  | 45.04±12.27 | 32.19±13.11 | 24.68±14.37 | 20.15±10.23 |
| 统计量     |     | Z=1.242 4   | Z=1.342 9   | Z=2.178 0   | t=1.943 7   |
| P       |     | 0.214 1     | 0.179 3     | 0.029 4     | 0.053 1     |
| 试验组下降幅度 |     | -           | 29.85%      | 52.94%      | -           |
| 对照组下降幅度 |     | -           | 28.53%      | 45.20%      | -           |

表9 PPS两组受试者WOMAC量表总评分( $\bar{x}\pm s$ )

Table 9 Total WOMAC scale scores of participants in two PPS groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分

| 组别      | 例数  | 基线          | 第2周         | 第4周         | 基线→第4周差值    |
|---------|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 试验组     | 158 | 43.54±11.60 | 30.31±12.43 | 20.29±12.56 | 23.25±11.05 |
| 对照组     | 75  | 44.32±12.36 | 31.83±13.09 | 24.01±14.16 | 20.31±10.38 |
| 统计量     |     | Z=0.508 9   | Z=0.937 7   | Z=1.754 5   | t=1.934 5   |
| P       |     | 0.610 9     | 0.348 4     | 0.079 3     | 0.054 3     |
| 试验组下降幅度 |     | -           | 30.38%      | 53.40%      | -           |
| 对照组下降幅度 |     | -           | 28.18%      | 45.82%      | -           |

评分、日常活动评分均降低,但两组间差异无统计学意义,PPS与FAS结果一致,见表10、表11。

2.4 安全性评价 AE:252例受试者中61例发生95例次AE,试验组AE发生率23.81%(40/168),对

表10 FAS两组受试者WOMAC量表疼痛/膝关节僵硬/日常活动评分( $\bar{x}\pm s$ )

Table 10 Pain/knee stiffness/daily activity scores of WOMAC scale in participants of two FAS groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分

| 组别      | 例数  | 疼痛基线       | 第2周       | 第4周       | 基线→第4周差值  | 膝关节僵硬基线   | 第2周       |
|---------|-----|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 试验组     | 165 | 10.34±1.86 | 6.67±2.52 | 3.62±3.07 | 6.72±3.29 | 3.02±1.58 | 2.19±1.40 |
| 对照组     | 83  | 10.71±1.89 | 7.16±2.84 | 4.98±3.31 | 5.70±3.07 | 3.31±1.63 | 2.43±1.42 |
| Z       |     | 1.519 8    | 1.633 3   | 3.105 0   | -2.245 6  | 1.261 2   | 1.335 3   |
| P       |     | 0.128 6    | 0.102 4   | 0.001 9   | 0.024 7   | 0.207 2   | 0.181 8   |
| 试验组下降幅度 |     | -          | 35.49%    | 64.99%    | -         | -         | 27.48%    |
| 对照组下降幅度 |     | -          | 33.15%    | 53.50%    | -         | -         | 26.59%    |

  

| 组别      | 例数  | 第4周       | 基线→第4周差值   | 日常活动基线     | 第2周        | 第4周         | 基线→第4周差值   |
|---------|-----|-----------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| 试验组     | 165 | 1.54±1.20 | 1.48±1.13  | 29.78±9.66 | 21.39±9.42 | 15.14±9.21  | 14.81±8.35 |
| 对照组     | 83  | 1.86±1.37 | 1.44±1.16  | 31.01±9.76 | 22.60±9.40 | 17.84±10.28 | 13.00±7.21 |
| 统计量     |     | Z=1.677 6 | Z=-0.522 9 | Z=0.873 8  | Z=1.055 1  | Z=1.850 1   | t=1.662 8  |
| P       |     | 0.093 4   | 0.601 1    | 0.382 2    | 0.291 4    | 0.064 3     | 0.097 7    |
| 试验组下降幅度 |     | 49.01%    | -          | -          | 28.17%     | 49.16%      | -          |
| 对照组下降幅度 |     | 43.81%    | -          | -          | 27.12%     | 42.70%      | -          |

表11 PPS两组受试者WOMAC量表疼痛/膝关节僵硬/日常活动评分( $\bar{x}\pm s$ )

Table 11 Pain/knee stiffness/daily activity scores of WOMAC scale in participants of two PPS groups ( $\bar{x}\pm s$ )

分

| 组别      | 例数  | 疼痛基线       | 第2周       | 第4周       | 基线→第4周差值  | 膝关节僵硬基线   | 第2周       |
|---------|-----|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 试验组     | 158 | 10.41±1.75 | 6.62±2.49 | 3.56±3.04 | 6.85±3.23 | 3.04±1.55 | 2.20±1.40 |
| 对照组     | 75  | 10.63±1.93 | 7.09±2.83 | 4.84±3.30 | 5.79±3.12 | 3.21±1.60 | 2.39±1.43 |
| Z       |     | 0.870 6    | 1.453 0   | 2.796 1   | -2.238 1  | 0.711 2   | 0.942 4   |
| P       |     | 0.384 0    | 0.146 2   | 0.005 2   | 0.025 2   | 0.476 9   | 0.346 0   |
| 试验组下降幅度 |     | -          | 36.41%    | 65.80%    | -         | -         | 27.63%    |
| 对照组下降幅度 |     | -          | 33.30%    | 54.47%    | -         | -         | 25.55%    |

  

| 组别      | 例数  | 第4周       | 基线→第4周差值  | 日常活动基线     | 第2周        | 第4周         | 基线→第4周差值   |
|---------|-----|-----------|-----------|------------|------------|-------------|------------|
| 试验组     | 158 | 1.56±1.19 | 1.49±1.12 | 30.08±9.54 | 21.49±9.33 | 15.17±9.26  | 14.91±8.35 |
| 对照组     | 75  | 1.80±1.35 | 1.41±1.13 | 30.48±9.85 | 22.35±9.41 | 17.37±10.14 | 13.11±7.34 |
| Z       |     | 1.194 8   | -0.710 3  | 0.206 1    | 0.677 7    | 1.411 4     | -1.477 5   |
| P       |     | 0.232 2   | 0.477 5   | 0.836 7    | 0.498 0    | 0.158 1     | 0.139 5    |
| 试验组下降幅度 |     | 48.68%    | -         | -          | 28.55%     | 49.57%      | -          |
| 对照组下降幅度 |     | 43.92%    | -         | -          | 26.67%     | 43.01%      | -          |

照组 25.00%(21/84),主要为口干(试验组 15 例次、对照组 17 例次)、头晕(试验组 10 例次、对照组 1 例次),组间差异无统计学意义。SAE:共 3 例(试验组 2 例:癫痫、脊柱骨关节炎;对照组 1 例:腔隙性脑梗死),经专家判定均与试验药物无关,均经治疗后好转。ADR:试验组 ADR 发生率 9.52%(16/168, 20 例次),对照组 9.52%(8/84, 13 例次),组间差异无统计学意义,见增强出版附加材料。试验组与对照组器官系统不良事件发生情况见增强出版附加材料。

### 3 讨论

KOA 属中医“骨痹”范畴,中医学认为 KOA 的发生与年老肝肾不足、长期慢性劳损、外感风寒湿邪密切相关<sup>[16]</sup>,如《素问·五脏生成篇》记载:“骨痹不已,复感于邪,内舍于肾。”中医学认为可采用活血行气、祛风散寒、除湿蠲痹之法以祛邪,使经脉筋骨血行通畅;并可采用补益气血、滋补肝肾、强筋壮骨之法以扶正,使经脉筋骨营养充足,共同恢复经脉筋骨的正常功能。骨关节炎以关节软骨损害为特征,与骨内压增高、软骨细胞凋亡、炎症因子升高、金属蛋白酶升高等密切相关。骨内压增高时,血液动力学发生改变,营养软骨的血管血流量减少,软骨养分丧失,继而引起软骨的降解。白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、环氧合酶-2、核转录因子- $\kappa$ B、前列腺素 E<sub>2</sub>、一氧化氮等炎症因子通过刺激膝关节周围软组织,可以加快关节软骨退变的速度和炎症的生成,使膝关节功能活动发生障碍,而慢性无菌性炎症难以做到完全清除,最终使膝关节周围出现反复疼痛和活动功能障碍。恒古骨伤愈合剂能改善微循环,降低血清、滑膜和软骨组织中的炎症因子,保护软骨细胞和维护软骨的完整性,延缓软骨内胶原的破坏。

恒古骨伤愈合剂以“活血益气、补肝肾”为组方原则:君药三七、红花活血化瘀、消肿止痛,改善关节局部微循环;臣药人参、黄芪益气行血,杜仲、鳖甲补肝肾、强筋骨,为软骨修复提供“气血支撑”;佐使药钻地风、洋金花通络止痛,陈皮理气健脾,防滋补药壅滞<sup>[17]</sup>。现代药理研究证实,该药可降低血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎症因子水平,减少软骨细胞凋亡,延缓关节软骨退变<sup>[18]</sup>,治疗 KOA 疗效确切<sup>[19-20]</sup>。

本研究通过多中心、双盲对照设计,验证了恒古骨伤愈合剂的疗效优势。在主要疗效指标上,试验组 VAS 降低幅度明显高于对照组,试验期间试验组和对照组分别下降 60.89% 和 49.53%,两组之间差异具有统计学意义。可见,恒古骨伤愈合剂和骨

康胶囊均能有效改善膝关节疼痛,且恒古骨伤愈合剂的疗效显著优于骨康胶囊。试验组第 4 周疼痛缓解幅度超 60%,显著优于对照组(<50%),且起效迅速,并在第 2 周开始显效。

在次要疗效指标方面,恒古骨伤愈合剂试验组在“KOA 主要症状体征/中医证候分级量化量表”中,关节疼痛、关节肿胀、倦怠乏力的第 4 周消失率及 WOMAC 量表中疼痛评分的第 4 周降低值,均显著高于骨康胶囊对照组。两组在上述中医证候量表总评分、关节畏寒/发热/腰膝酸软及 WOMAC 量表关节僵硬/日常活动评分的变化值上,虽试验组略高,但差异无统计学意义。可见,恒古骨伤愈合剂能够比骨康胶囊更快、更强地缓解 KOA 患者的关节疼痛、改善关节局部症状、提高患者的生活质量。与中医“标本兼顾”的治疗思路一致。现代研究表明,其疼痛缓解效果可能与抑制滑膜炎症、改善骨内压相关<sup>[17,21-22]</sup>,而关节肿胀改善可能与降低关节腔积液、减少软骨降解有关<sup>[23-24]</sup>。

安全性方面,恒古骨伤愈合剂 AE、ADR 发生率与对照药相当,且无药物相关 SAE,提示其临床应用安全性良好。需注意的是,试验中观察到口干、头晕等轻微 AE,可能与方中洋金花的轻微镇静作用或三七的活血作用相关,但均未影响试验进行,临床使用时可通过调整服药时间(如饭后服)减轻不适。

本研究的局限性:①疗程仅 4 周,未评价长期疗效及软骨保护作用;②纳入人群以中老年为主,未涵盖年轻 KOA 患者;③未探讨该药与其他药物(如玻璃酸钠)的联合疗效。未来可开展长期随访研究,进一步验证其对 KOA 病程的延缓作用。

综上,恒古骨伤愈合剂治疗肝肾不足兼血瘀证 KOA 疗效确切,可显著缓解疼痛、改善关节功能,且安全性良好,值得临床推广应用。

#### [协作组名单]

1. 王浩,黑龙江省中医医院;
2. 杜双庆,河北省中医院;
3. 武文杰,重庆市巴南区人民医院;
4. 范涛,太钢总医院;
5. 魏健,山西省汾阳医院;
6. 王文革,临汾市中心医院;
7. 韩月,黑龙江省第二医院;
8. 曾邵洋,甘肃中医药大学附属医院;
9. 程福宏,渭南市中心医院;
10. 庞渊,乌鲁木齐市中医医院;
11. 孙荣鑫,新疆医科大学第六附属医院;
12. 郁金岗,内蒙古自治区中医医院;
13. 陈林林,鞍钢集团公司总医院;
14. 方伟,眉山市中医医院;
15. 刘祥荣,云南省第三人民医院;
16. 卿培东,绵阳市骨科医院

[利益冲突] 林娜是本刊编委,本文遵循期刊标准流程处理,其同行评审工作独立于编委会成员及其研究团队

之外。

[参考文献]

- [1] 叶恒力,贾朝旭,傅繁誉,等. 国内膝关节炎指南和共识的质量评价[J]. 中医正骨,2021,33(6):36-41.  
YE H L, JIA C X, FU F T, et al. Quality evaluation of domestic guidelines and consensuses on knee osteoarthritis [J]. Orthop Tradit Chin Med, 2021, 33(6):36-41.
- [2] BO K, XIE X, LIU X, et al. Predicting incident radiographic knee osteoarthritis through quantitative meniscal lesion parameters: Data from the osteoarthritis initiative [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2024, 25(1):626.
- [3] GIORGINO R, ALBANO D, FUSCO S, et al. Knee osteoarthritis: Epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: What else is new? An update [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6405.
- [4] MCALINDON T E, HARKEY M S, WARD R J, et al. Intra-articular corticosteroid injections in the hip and knee: Perhaps not as dangerous as they want you to believe? [J]. Radiology, 2020, 295(1):249-250.
- [5] 《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.  
Standardization Project Team of Clinical Application Guidelines for Chinese Patent Medicines in the Treatment of Dominant Diseases. Clinical application guidelines for Chinese patent medicines in the treatment of knee osteoarthritis (2020) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(5):522-533.
- [6] 高超,石志敏,李雪青. 穴位按摩联合八段锦锻炼在肝肾不足、瘀血内阻型膝关节炎中的应用效果[J]. 中国医药导报, 2022, 19(7):181-185.  
GAO C, SHI Z M, LI X Q. Application effect of acupoint massage combined with Baduanjin exercise in knee osteoarthritis of liver-kidney deficiency and blood stasis internal block type [J]. China Med Herald, 2022, 19(7):181-185.
- [7] 梁志,周峻,全锐,等. 恒古骨伤愈合剂联合非甾体抗炎药治疗膝关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24):80-86.  
LIANG Z, ZHOU J, QUAN R, et al. Clinical observation on Osteoking combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24):80-86.
- [8] 王潇潇,李群,杨超,等. 基于cAMP/PKA/PGC1 $\alpha$ 信号通路探讨恒古骨伤愈合剂改善肌筋膜疼痛综合征大鼠能量代谢的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24):54-62.  
WANG X X, LI Q, YANG C, et al. Mechanism of Osteoking in improving energy metabolism of rats with myofascial pain syndrome based on cAMP/PKA/PGC1 $\alpha$  signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24):54-62.
- [9] 张苏雅,马兆臣,高双荣,等. 异构信息网络驱动恒古骨伤愈合剂“异病同治”4种骨伤疾病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24):42-53.  
ZHANG S Y, MA Z C, GAO S R, et al. Mechanism of Osteoking in "treating different diseases with the same method" for 4 orthopedic diseases driven by heterogeneous information network [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24):42-53.
- [10] 谢斌,何海军,闫波,等. 恒古骨伤愈合剂联合特定电磁波治疗气滞血瘀型膝关节炎的多维度疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13):130-136.  
XIE B, HE H J, YAN B, et al. Multi-dimensional efficacy analysis of Osteoking combined with specific electromagnetic wave in the treatment of knee osteoarthritis of Qi stagnation and blood stasis type [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(13):130-136.
- [11] 陈焕文,王爱明,徐洲发,等. 骨康胶囊辅助治疗膝骨性关节炎的效果及对血清炎症因子水平的影响[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(11):52-53.  
CHEN H W, WANG A M, XU Z F, et al. Effect of Gukang capsule as adjuvant therapy for knee osteoarthritis and its influence on serum inflammatory factor levels [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2021, 40(11):52-53.
- [12] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12):705-715.  
Joint Surgery Group of Orthopaedic Surgery Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis (2018 version) [J]. Chin J Orthop, 2018, 38(12):705-715.
- [13] 许学猛,刘文刚,许树柴,等. 膝骨关节炎(膝痹)中西医结合临床实践指南[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(22):2827-2833.  
XU X M, LIU W G, XU S C, et al. Clinical practice guidelines for integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of knee osteoarthritis (Xibi) [J]. J Pract Med, 2021, 37(22):2827-2833.
- [14] DA COSTA B R, SAADAT P, BASCIANI R, et al. Visual analogue scale has higher assay sensitivity than WOMAC pain in detecting between-group differences in treatment effects: A Meta-epidemiological study [J]. Osteoarthritis Cartil, 2021, 29(3):304-312.
- [15] 孙镛奇,郭克淳,刘泽中,等. 骨代谢水平与膝骨关节炎疼痛的临床相关性研究[J]. 中国骨伤, 2025, 38(5):482-486.  
SUN Y Q, GUO K C, LIU Z Z, et al. Clinical correlation study between bone metabolism level and pain in knee osteoarthritis [J]. Chin J Orthop Traumatol, 2025, 38(5):482-486.
- [16] 李瑞涵,周峻,梁志,等. 真实世界恒古骨伤愈合剂治疗膝骨关节炎临床疗效和作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24):63-71.  
LI R H, ZHOU J, LIANG Z, et al. Analysis of clinical efficacy and mechanism of Osteoking in the treatment of knee

- osteoarthritis in real world[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24):63-71.
- [17] 谭学松,匡浩铭,熊杰,等. 恒古骨伤愈合剂治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎30例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(8):44-47.  
TAN X S, KUANG H M, XIONG J, et al. Treatment of 30 cases of knee osteoarthritis of liver-kidney deficiency type with Osteoking [J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2021, 29(8):44-47.
- [18] 李瑞涵,周峻,梁志,等. 真实世界恒古骨伤愈合剂治疗膝骨关节炎缓解期患者用药特征及临床疗效分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7):137-144.  
LI R H, ZHOU J, LIANG Z, et al. Analysis of medication characteristics and clinical efficacy of Osteoking in treating patients with knee osteoarthritis in remission stage in real world[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(7):137-144.
- [19] 全锐,周峻,贾雁,等. 恒古骨伤愈合剂联合关节腔内注射玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的真实世界临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24):72-79.  
QUAN R, ZHOU J, JIA Y, et al. Real-world clinical observation on Osteoking combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24):72-79.
- [20] 高帅,周峻,梁志,等. 基于真实世界的恒古骨伤愈合剂治疗638例膝骨关节炎患者临床特征及用药规律分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(10):157-162.  
GAO S, ZHOU J, LIANG Z, et al. Analysis of clinical characteristics and medication rules of Osteoking in the treatment of 638 patients with knee osteoarthritis based on real world[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2023, 30(10):157-162.
- [21] 王景霞,陈卫衡,陈绍红,等. 基于“异病同治”理论探讨恒古骨伤愈合剂在4种骨伤科疾病治疗中的应用[J]. 中医正骨, 2021, 33(3):34-39.  
WANG J X, CHEN W H, CHEN S H, et al. Exploration on the application of Osteoking in the treatment of 4 orthopedic diseases based on the theory of "treating different diseases with the same method"[J]. Orthop Tradit Chin Med, 2021, 33(3):34-39.
- [22] 徐涛涛,郑凌歆,孙岩,等. 恒古骨伤愈合剂治疗膝骨性关节炎的临床疗效及安全性评价[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(2):8-12.  
XU T T, ZHENG L X, SUN Y, et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of Osteoking in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Chin J Tradit Med Traumatol Orthop, 2022, 30(2):8-12.
- [23] 袁鑫,武羽洁,角建林,等. 彝药恒古骨伤愈合剂的药理作用和临床应用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(3):372-376.  
YUAN X, WU Y J, JIAO J L, et al. Pharmacological effects and clinical applications of Yi ethnic medicine Osteoking[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2019, 36(3):372-376.
- [24] 李朝文. 基于网络药理学研究恒古骨伤愈合剂调控PI3K/A/eNOS信号通路防治骨质疏松症[D]. 武汉:武汉体育学院, 2024.  
LI C W. Study on Osteoking regulating PI3K/AeNOS signaling pathway for prevention and treatment of osteoporosis based on network pharmacology [D]. Wuhan: Wuhan Sports University, 2024.

[责任编辑 孙丛丛]