

· 临床研究 ·

# 伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎的临床随机对照研究

张立<sup>1,2</sup>, 丁亮<sup>1,2</sup>, 黄正泉<sup>1,2</sup>, 梅伟<sup>1,2</sup>, 邢润麟<sup>1,2</sup>, 殷松江<sup>1,2</sup>, 吴鹏<sup>1,2</sup>, 李晓辰<sup>1,2</sup>, 马振源<sup>1,2</sup>, 张农山<sup>1,2</sup>, 茆军<sup>1,2</sup>, 王培民<sup>1,2</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学膝骨关节炎临床专病研究院, 江苏 南京 210029)

**摘要:** **目的** 探讨伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎有效性及可能的作用机制。**方法** 选取 2024 年 11—12 月南京中医药大学附属医院骨伤科门诊符合寒湿痹阻型膝骨关节炎纳入标准的 70 例患者, 随机分为试验组和对照组各 35 例, 治疗期间试验组脱落 1 例, 对照组脱落 3 例、中止 1 例。试验组采用伤科冷痛贴外敷治疗, 对照组采用复方南星止痛膏外用治疗。比较 2 组患者治疗前后 WOMAC 评分、中医证候积分以综合评价临床疗效, ELISA 法检测 2 组血清中 CGRP、P 物质、HMGB1、IL-1 $\beta$ 、CXCL12、CXCR4 表达水平变化情况。**结果** 治疗 3、7、14 d 后, 2 组患者 WOMAC 评分及中医证候积分均明显降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 试验组在治疗 7 d 时得寒加重评分优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 14 d 后, 2 组血清中 CGRP、P 物质、HMGB1、IL-1 $\beta$ 、CXCL12、CXCR4 表达水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 2 组间无统计学差异。**结论** 伤科冷痛贴能明显缓解寒湿痹阻型膝骨关节炎患者的疼痛症状, 改善患者关节功能, 可能通过抑制 HMGB1/CXCL12/CXCR4 通路改善滑膜炎从而发挥治疗作用。

**关键词:** 膝骨关节炎; 寒湿痹阻型; 中医外治法; 疼痛; 伤科冷痛贴; 临床研究; 滑膜炎; HMGB1/CXCL12/CXCR4

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2025)03-0393-06

**DOI:** 10.14148/j.issn.1672-0482.2025.0393

**引文格式:** 张立, 丁亮, 黄正泉, 等. 伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎的临床随机对照研究[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(3): 393-398.

## A Randomized Controlled Clinical Study on the Treatment of Knee Osteoarthritis with Cold-Dampness Arthralgia Obstruction by Shangke Lengtong Patch

ZHANG Li<sup>1,2</sup>, DING Liang<sup>1,2</sup>, HUANG Zhengquan<sup>1,2</sup>, MEI Wei<sup>1,2</sup>, XING Runlin<sup>1,2</sup>, YIN Songjiang<sup>1,2</sup>, WU Peng<sup>1,2</sup>, LI Xiaochen<sup>1,2</sup>, MA Zhenyuan<sup>1,2</sup>, ZHANG Nongshan<sup>1,2</sup>, MAO Jun<sup>1,2</sup>, WANG Peimin<sup>1,2</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Clinical Specialized Research Institute for Knee Osteoarthritis, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the effectiveness and possible mechanism of Shangke Lengtong Patch in treating knee osteoarthritis with cold-dampness arthralgia obstruction. **METHODS** A total of 70 patients who met the inclusion criteria of knee osteoarthritis with cold-dampness arthralgia obstruction in the Orthopedics Department of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from November to December 2024 were randomly divided into an experimental group and a control group, with 35 cases in each group. During the treatment, 1 case dropped out of the experimental group, 3 cases dropped out of the control group, and 1 case was discontinued. The experimental group was treated with Shangke Lengtong Patch, and the control group was treated with Compound Nanxing Zhitong Ointment. The WOMAC scores and TCM syndrome scores of the two groups before and after treatment were compared to comprehensively evaluate the clinical efficacy. The changes in the expression levels of CGRP, substance P, HMGB1, IL-1 $\beta$ , CXCL12, and CXCR4 in the serum of the two groups were detected by ELISA. **RESULTS** After 3, 7, and 14 d of treatment, the WOMAC scores and TCM syndrome scores of the two groups were significantly reduced ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the score of aggravated cold in the experimental group was better than that in the control group at 7 d of treatment ( $P < 0.05$ ); after 14 d of treatment, the expression levels of CGRP, substance P, HMGB1, IL-1 $\beta$ , CXCL12, and CXCR4 in the serum of the two groups were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and there was no statistical difference between the two groups. **CONCLUSION** Shangke Lengtong Patch can significantly relieve the pain symptoms of knee osteoarthritis patients with cold-dampness arthralgia obstruction and improve the joint func-

收稿日期: 2025-02-10

**基金项目:** 江苏省医学重点学科/实验室建设单位项目(JSDW202252); 江苏省中医院中医膝骨关节炎临床医学创新中心项目(Y2023zx05); 江苏省中医药管理局重点项目(ZD202213); 南京中医药大学膝骨关节炎临床专病研究院项目(LCZBYJZZ2024-003); 江苏省中医院第三批高峰学术人才项目(y2021rc02)

**第一作者:** 张立, 男, 主治医师, E-mail: fsyy00725@njucm.edu.cn

**通信作者:** 王培民, 男, 教授, 主任中医师, 主要从事中医药治疗骨关节退行性疾病的临床及基础研究, E-mail: drwpm@163.com

tion of patients. It may improve synovial inflammation by inhibiting the HMGB1/CXCL12/CXCR4 pathway, thereby exerting a therapeutic effect.

**KEYWORDS:** knee osteoarthritis; cold-dampness arthralgia obstruction type; TCM external treatment; pain; Shangke Lengtong Patch; clinical research; synovial inflammation; HMGB1/CXCL12/CXCR4

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是一种骨科常见慢性退行性疾病,严重影响中老年人生活质量。我国症状性 KOA 的总患病率为 14.6%<sup>[1]</sup>。膝骨关节炎的发病机制至今未能完全明确,缺乏针对性的治疗方法,现代医学的治疗思路主要包括:减轻运动、适度关节功能锻炼、非甾体抗炎药物止痛、软骨营养补充以及包括关节镜下软骨清理、人工关节置换术在内的手术治疗。

中医学认为, KOA 是一种筋骨共病、痿痹共存的疾病,统称为“膝痹”,多因患者素体虚弱,正气亏虚,易受寒、湿等外邪侵袭,气血运行不畅,经络痹阻而致肌肉、筋骨、关节疼痛,证属寒湿痹阻,具有“遇寒加重,得热痛减”的显著特点<sup>[2]</sup>。相较于西医疗法,中医药辨证论治具有一定的优势。其中,中医外治法因不良反应少、成本低、容易操作等优点,在临床治疗 KOA 中占有重要地位<sup>[3]</sup>。但目前对气血运行不畅,经络痹阻,而致肌肉、筋骨、关节疼痛,中医外治法,尤其是外治敷药的研究仍存在一定的不足,如缺乏高级别的临床循证学证据、药味过多、成分过于复杂或再兼有一些有毒药物的毒性成分,作用机制难以明确等<sup>[4]</sup>。

江苏省名中医王培民教授基于上海石氏伤科的经验<sup>[5]</sup>,并结合 40 年临床经验,以“温经活血”立法,创新研发了伤科冷痛贴,用于治疗寒湿痹阻型 KOA,临床效果显著。前期基础研究显示伤科冷痛贴能够显著改善 KOA 小鼠滑膜炎症及疼痛症状,部分阐明了伤科冷痛贴治疗 KOA 的作用机制<sup>[6]</sup>,本研究进一步通过临床随机对照研究观察伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型 KOA 的疗效及可能的作用机制,并选择临床指南推荐用于治疗寒湿痹阻型 KOA 的外用制剂复方南星止痛膏作为阳性对照药,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 研究对象

共纳入 2024 年 11—12 月就诊于南京中医药大学附属医院骨科门诊的寒湿痹阻型 KOA 患者 70 例。按随机对照表法生成随机数列并按照顺序进行分配入组,每组 35 例。试验方案经南京中医药大学附属医院伦理委员会审核通过(伦理审批号为 2024NL-263-02)。

### 1.2 西医诊断标准

参照《中国骨关节炎诊疗指南(2024 年版)》<sup>[7]</sup>拟定 KOA 的诊断标准:①近 1 个月内反复膝痛;②年龄 $\geq 50$  岁;③晨僵 $\leq 30$  min;④活动时有关节摩擦音(感);⑤X 线片(站立位或负重位)示关节间隙变窄、关节软骨下骨硬化或囊性变,关节边缘骨赘形成。满足①加其它任意 2 条即可诊断。

依据 Kellgren-Lawrence(K-L)分级标准<sup>[8]</sup>拟定 KOA X 线分级标准。0 级:无改变(正常);I 级:轻微骨赘;II 级:明显骨赘,未累及关节间隙;III 级:关节间隙中度狭窄;IV 级:关节间隙狭窄明显,软骨下骨硬化和畸形明显。

### 1.3 中医辨证标准

参照中华中医药学会《膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)》<sup>[9]</sup>及《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>拟定寒湿痹阻证辨证标准。①主症:膝关节冷痛重着,得寒加重,得温则减,畏寒怕冷。②次症:关节肿胀,肢体冷痛,屈伸不利。③舌脉:舌质淡,苔白腻,脉濡缓。符合舌脉并具有 4 项主证加 1 项次证或 3 项主证加 2 项次证以上者即可诊断。

### 1.4 纳入标准

①符合 KOA 西医诊断标准;②符合中医寒湿痹证辨证标准;③X 线显示 K-L 分级为 I~IV 级;④年龄 40~70 岁,性别不限;⑤签署知情同意书,愿意接受检查、治疗并能配合随访者。

### 1.5 排除标准

①3 个月内对膝关节进行过腔内注射或关节镜检查;②伤处皮肤破损者;③除 KOA 外,由于其他慢性或复发性疼痛而需服用止痛药者;④妊娠期、哺乳期妇女,用药期间及末次用药结束后 3 个月内有生育计划者。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

试验组膝关节局部外敷伤科冷痛贴治疗,药物组成为紫荆皮、蔓荆子、丹参、片姜黄、连翘、丁香、肉桂及独一味按 8:8:2:2:1:2:2:2 配比,所有中药购自江苏省中医院门诊中药房。将中药研磨成粉,先将枣花蜜在 145℃ 条件下炼制 3 h 后,在搅拌桶中先后加入伤科冷痛贴药粉及枣花蜜,比例为 1:2,搅拌均匀后制备得伤科冷痛贴药膏,由我科专职人员

将伤科冷痛贴药膏涂于桑皮纸上制作成伤科冷痛贴(每贴含生药量约8g)。以膝关节痛点为中心将伤科冷痛贴敷于患处皮肤,绷带固定,松紧适宜,每日1贴。

对照组膝关节局部外敷复方南星止痛膏(江苏康缘阳光药业有限公司,批号:240309),敷于膝关节表面,隔日1贴。

2组疗程均为14d。

## 2.2 观察指标及方法

2.2.1 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)<sup>[11]</sup>评估 于治疗前、治疗3d、治疗7d、治疗14d采用WOMAC骨关节炎指数可视化量表从疼痛、僵硬和关节功能3个方面进行评估,总共24个项目,以视觉模拟评分法(VAS)作为评分尺,每项0~10分,分值越大表明病情越严重;其中,疼痛评分共50分,僵硬评分共20分,关节功能评分共170分,WOMAC总分240分。

2.2.2 中医证候积分评估 于治疗前、治疗3d、治疗7d、治疗14d参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[10]</sup>评估患者中医证候积分变化,主证(冷痛重着、得寒加重、得温则减、畏寒怕冷)按无症状、轻度、中度、重度记0、2、4、6分;次证(关节肿胀、肢体冷痛、屈伸不利)按无症状、轻度、中度、重度记0、1、2、4分。总分36分,分值越高表明症状越严重。

2.2.3 血清疼痛介质及炎症因子检测 于治疗前、治疗14d抽取2组患者空腹静脉血,静置1~2h后,4℃条件下,3000 r·min<sup>-1</sup>离心15min取血清,-80℃保存备用。ELISA法检测2组血清中疼痛介质降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质(SP)及

炎症因子高迁移率族蛋白B1(HMGB-1)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和CXC趋化因子受体4(CXCR4)、基质细胞衍生因子1a(SDF-1a/CXCL12)的表达水平。试剂盒均购自南京翼飞雪生物科技有限公司,货号分别为YFXEH00894、YFXEH00296、YFXEH00286、YFXEH00259、YFXEH01890、YFXEH00373,操作步骤严格按照试剂盒说明书执行,使用酶标仪(TECAN,型号:Infinite F50)在450nm波长下测定吸光度值。

2.2.4 临床疗效评价 以治疗前、治疗14d的中医证候总积分差值评定临床疗效,采用尼莫地平法,疗效指数(N)=(治疗前总分-治疗后总分)/治疗前总分 $\times$ 100%。N $\geq$ 66%为显效;25% $<$ N $<$ 66%为有效;N $\leq$ 25%为无效。总有效率=[(显效例数+有效例数)/患者例数] $\times$ 100%。

2.2.5 安全性观察 记录2组患者治疗过程中发生的不良事件,包括患膝皮肤处皮疹、皮肤破溃、症状加重等。

## 2.3 统计学方法

数据分析采用SPSS25.0软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。对于符合正态分布且方差齐的数据,采用 $t$ 检验进行分析;非正态分布或方差不齐的数据,采用秩和检验。计数资料以百分比(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 2组患者基线资料比较

除试验组脱落1例,对照组脱落3例、中止1例外,共完成有效病例65例。2组基线资料比较无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 2组患者基线资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	性别		年龄/岁	K-L 分级		
		男	女		I 级	II 级	III 级
试验组	34	8	26	59.21 $\pm$ 8.34	2	11	21
对照组	31	9	22	56.35 $\pm$ 6.67	3	13	15

3.2 2组患者治疗前后WOMAC评分比较 结果见表2。

3.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 结果见表3。

3.4 2组患者治疗前后血清中疼痛介质、炎症因子和趋化因子表达水平比较 结果见表4。

3.5 2组患者临床疗效比较 结果见表5。

3.6 安全性分析

治疗期间治疗组1例患者出现敷药处皮肤瘙痒。对照组出现7例局部不良反应,其中,3例患者用药处出现敷药处皮肤瘙痒,3例患者用药处出现局部红疹,1例患者用药后用药处出现局部散在小

水泡。

表 2 2 组患者 WOMAC 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of WOMAC scores between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	疼痛评分	僵硬评分	关节功能评分	总分
试验组 (n=34)	治疗前	22.21±8.17	8.65±4.37	79.29±28.71	110.15±38.89
	治疗 3 d	16.65±6.46**	6.47±3.86**	62.41±25.84**	85.53±33.90**
	治疗 7 d	12.65±6.05**	4.91±3.10**	46.41±21.43**	63.97±28.97**
	治疗 14 d	8.09±4.68**	3.62±2.52	31.41±16.80**	43.12±22.14**
对照组 (n=31)	治疗前	19.00±8.87	6.65±3.80	68.13±24.69	93.77±34.91
	治疗 3 d	15.74±7.14**	5.68±3.55**	60.48±21.94*	81.90±30.03**
	治疗 7 d	11.48±6.04**	4.45±3.56**	44.19±20.09**	60.13±28.07**
	治疗 14 d	8.68±5.59**	3.13±2.58**	34.61±19.56**	46.42±26.45**

注:组内比较,\*\*P<0.01。

表 3 2 组患者中医证候积分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of TCM syndrome score between the two groups of patients ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	冷痛重着	屈伸不利	得寒加重	得温则减
试验组 (n=34)	治疗前	4.24±1.37	1.76±1.07	4.35±1.15	4.35±1.35
	治疗 3 d	3.29±0.97**	1.41±0.99*	3.65±1.04**	4.00±1.21*
	治疗 7 d	2.47±0.86**	1.09±0.87**	2.41±1.08** <sup>△</sup>	3.00±1.23**
	治疗 14 d	1.65±0.92**	0.68±0.59**	2.24±1.37**	2.35±1.35**
对照组 (n=31)	治疗前	4.06±1.21	1.81±1.19	4.52±1.36	4.13±1.45
	治疗 3 d	3.48±1.26**	1.65±1.17	3.87±1.54**	3.74±1.53
	治疗 7 d	2.84±1.24**	1.10±0.79**	3.10±1.25**	3.23±1.33**
	治疗 14 d	1.87±1.26**	0.68±0.60**	2.71±1.42**	2.84±1.53**

  

组别	时间	畏寒怕冷	关节肿胀	肢体冷痛	总分
试验组 (n=34)	治疗前	4.35±1.35	1.06±0.92	2.59±1.02	22.71±5.35
	治疗 3 d	3.35±1.37**	0.74±0.79*	1.97±1.00**	18.41±4.31**
	治疗 7 d	2.47±1.40**	0.68±0.68**	1.50±0.86**	13.62±4.55**
	治疗 14 d	1.35±1.07**	0.53±0.79**	1.06±0.55**	9.85±4.14**
对照组 (n=31)	治疗前	3.74±1.53	1.16±1.07	2.10±0.83	21.52±5.29
	治疗 3 d	3.29±1.51*	0.84±0.97**	1.87±0.88*	18.74±5.51**
	治疗 7 d	2.65±1.50**	0.58±0.72**	1.55±0.85**	15.03±5.06**
	治疗 14 d	1.87±1.45**	0.45±0.68**	1.13±0.88**	11.55±5.69**

注:组内比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;组间比较,<sup>△</sup>P<0.05。

表 4 2 组患者疼痛介质、炎症因子和趋化因子表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of the serum levels of pain mediators, inflammatory factors, and chemokines between the two groups of patients( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	HMGB1/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-1β/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	CGRP/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	SP/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	CXCL12/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	CXCR4/ (ng·mL <sup>-1</sup> )
试验组 (n=34)	治疗前	8.03±1.34	142.69±21.91	129.04±21.19	121.65±20.08	8.64±1.50	7.64±1.50
	治疗 14 d	5.44±1.42*	99.31±21.83*	79.22±25.64*	83.26±17.83*	5.72±1.34*	5.07±1.72*
对照组 (n=31)	治疗前	7.73±1.39	135.34±19.86	132.46±22.13	115.30±17.72	9.11±1.58	7.64±1.65
	治疗 14 d	6.08±1.39*	96.40±21.76*	88.84±24.84*	89.69±17.93*	6.05±1.27*	4.67±1.47*

注:组内比较,\*P<0.05。

#### 4 讨论

KOA 是常见的骨伤科退行性疾病,以膝关节疼

痛、僵硬、肿胀、活动受限为主要临床表现,终末期甚至出现关节畸形,主要病理改变包括滑膜炎、关节

软骨崩解、软骨下骨赘增生。疼痛是患者要求解决的核心主诉,传统观念认为疼痛是KOA病情发展的结果,但疼痛产生原因尚未明确,滑膜炎所产生的炎性介质以及软骨、软骨基质降解后碎屑等对伤害性感受器的刺激可能为主要原因之一<sup>[12]</sup>。但目前非甾体抗炎药物、关节镜下对关节腔的冲洗或采用人工关节置换术对损坏软骨、滑膜的直接替换均无法完全解决KOA的顽固性疼痛。

表5 2组患者临床疗效比较

Table 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组(n=34)	8	23	3	91.2
对照组(n=31)	7	17	7	77.4

注:组内比较, $\chi^2=2.43, P=0.30$ 。

根据KOA的症状特点,可将其归为中医学“痹症”“膝痹”“痿证”范畴。寒湿痹阻证是KOA最为常见的证型,临床主要表现为膝关节寒冷疼痛、易受寒气侵袭,关节疼痛伴活动不利。中医外治法治疗KOA有着悠久的历史,中药熏蒸、外用膏药、针灸、推拿等已成为临床上易为患者接受的疗法,且具有个体化辨证治疗、经济成本低、副作用小等优势<sup>[13-14]</sup>。王培民教授针对寒湿痹阻型KOA的病证特点,提出“以痛为枢”的治疗理念<sup>[15]</sup>,并以“温经活血”立法,针对寒湿痹阻型KOA局部的冷痛重着、屈伸不利,主张温阳散寒,活血通经,再佐以祛风除湿止痛治疗,研制了伤科冷痛贴。伤科冷痛贴由紫荆皮、蔓荆子、丹参、片姜黄、连翘、丁香、肉桂及独一味8味中药组成,方中肉桂主补火助阳,散寒温筋止痛,紫荆皮主活血通经,消肿止痛,为君药;丁香、蔓荆子共为臣药,助肉桂、紫荆皮行温经活血,祛风湿,除痹痛;风寒湿邪痹阻日久,均有不同程度之化热而致关节肿胀,故佐以丹参、连翘活血祛瘀,清热消肿;肝主筋,膝为筋之府,独一味活血止血,祛风止痛,片姜黄破血行气,通经止痛,二药均归肝经为使药,引方中诸药直达病所。诸药合用,共奏温经活血,化瘀止痛,祛风除湿,清热消肿之功。本研究运用前瞻性随机对照研究方法,选择《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》<sup>[16]</sup>所推荐用于寒湿痹阻型KOA的外用制剂复方南星止痛膏作为阳性对照。结果显示,伤科冷痛贴具有非常显著的止痛效果,在治疗3d即显著改善KOA患者的疼痛症状,在改善关节僵硬及关节活动度方面同样显著。同时,伤科

冷痛贴在改善寒湿痹阻型KOA患者局部冷痛方面疗效显著,并且在缓解患者再次接受冷刺激后疼痛加重方面也具有显著的优势。治疗14d后,伤科冷痛贴组临床疗效的有效率达91.2%。

现代医学认为KOA的发病机制与关节软骨和软骨周围组织的病理改变有关,包括软骨损伤、骨赘形成和滑膜炎<sup>[17]</sup>。值得注意的是,炎症存在于KOA的整个疾病进程,创伤、感染和软骨磨损产生的碎片等因素都可能导致促炎因子如IL-1 $\beta$ 的释放,从而引发炎症反应<sup>[18]</sup>。有研究证实,KOA患者的关节腔长期处于慢性炎症状态,会进一步促进CGRP和SP的产生,这也是造成KOA患者疼痛反复发作的重要原因<sup>[19]</sup>。此外,作为炎症的晚期介质,HMGB1可能与骨关节炎的发生有关,与正常软骨相比,骨关节炎软骨细胞中的水平更高<sup>[20]</sup>。HMGB1是一种损伤相关分子模式,具有放大炎症信号和调节免疫应答的作用,当细胞受到损伤、感染或应激时,HMGB1会释放到细胞外,转化为炎症信号分子。此外,它可以与免疫细胞上的受体结合并激活这些细胞从而促进炎症反应<sup>[21]</sup>。研究表明,在炎症条件下HMGB1可以通过与CXCL12结合形成异质复合物,增强免疫细胞的趋化和活化、促进炎症介质的释放、增加血管渗透性和诱导细胞黏附因子的表达来促进炎症反应,在该过程中,CXCR4作为CXCL12的受体,起到了关键的信号传导和炎症放大作用<sup>[22-23]</sup>。在前期的基础研究中我们已证实伤科冷痛贴能够显著改善KOA小鼠滑膜炎,回调KOA冷刺激疼痛阈值,减少血清中炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和疼痛介质CGRP、SP的含量,并下调了与寒湿痹阻型KOA疼痛密切相关的冷痛敏相关指标TRPA1、TRPM8以及滑膜炎纤维化和神经萌发相关指标I型胶原(Collagen I)、Netrin-1、DCC的蛋白和mRNA表达<sup>[6,24]</sup>,部分揭示了伤科冷痛贴缓解KOA疼痛的潜在机制。本次研究中临床样本的血清检测结果也与基础研究结果相吻合,提示伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型KOA的作用机制有可能与调控HMGB1/CXCL12/CXCR4信号通路密切相关,课题组后期将进一步深入研究。

综上,伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型KOA临床疗效显著,不仅能明显减轻KOA患者的疼痛症状,还能改善其关节的功能,并且安全性良好。但本次研究为单中心临床研究,样本量较小。同时,伤科冷痛贴也存在中药外用制剂常见的问题,如质量难以控

制、给药剂量偏大等<sup>[25-26]</sup>。因此,后期我们将深入开展伤科冷痛贴的配制及新剂型的创新研发,开展多中心、大样本临床研究,也进一步探究伤科冷痛贴治疗寒湿痹阻型 KOA 的作用机制。

#### 参考文献:

- [1] LI D H, LI S J, CHEN Q, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in relation to age, sex, area, region, and body mass index in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med*, 2020, 7: 304.
- [2] 吕世伟, 关雪峰, 杨永菊, 等. 膝关节关节炎之中医病因病机概述[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(11): 85-88.  
LYU S W, GUAN X F, YANG Y J, et al. Overview of traditional Chinese medicine etiology and pathogenesis of knee osteoarthritis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2024, 42(11): 85-88.
- [3] 连亦丰, 许辉, 边艳琴, 等. 中医外治法治疗膝关节关节炎的临床研究进展[J]. *中华养生保健*, 2024, 42(19): 65-68.  
LIAN Y F, XU H, BIAN Y Q, et al. Clinical research progress of external treatment of traditional Chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Chinese Health Care*, 2024, 42(19): 65-68.
- [4] 李斌, 单鹏飞, 梁晖, 等. 膝关节关节炎的中医药治疗进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2024, 45(11): 93-97.  
LI B, SHAN P F, LIANG H, et al. Progress of traditional Chinese medicine in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med*, 2024, 45(11): 93-97.
- [5] 庄若语, 张霆, 侯炜. 石氏三色敷膏研究进展[J]. *河北中医*, 2024, 46(6): 1052-1056.  
ZHUANG R Y, ZHANG T, HOU W. Research progress of Shishi tricolor ointment [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2024, 46(6): 1052-1056.
- [6] 魏义保, 张力, 廖太阳, 等. 基于 HMGB1/CXCL12/CXCR4 信号轴探讨伤科冷痛贴缓解 KOA 小鼠镇痛敏的机制研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2025, (2): 195-202.  
WEI Y B, ZHANG L, LIAO T Y, et al. Investigation of the mechanism of cold hyperalgesia in KOA mice relieved by Shangke Lengtongtie based on HMGB1/CXCL12/CXCR4 signaling axis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2025, (2): 195-202.
- [7] 中国骨关节炎诊疗指南专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会, 黄东, 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2024 版)[J]. *中华疼痛学杂志*, 2024, 20(3): 323-338.  
Expert Group of Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis, The Pain Disease Branch of the Chinese Aging Well Association, HUANG D, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2024 edition) [J]. *Chin J Painology*, 2024, 20(3): 323-338.
- [8] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assessment of osteo-arthrosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 1957, 16(4): 494-502.
- [9] 中华中医药学会. 膝关节关节炎中西医结合诊疗指南(2023 年版)[J]. *中医正骨*, 2023, 35(6): 1-10.  
China Association of Chinese Medicine. Guidelines for INTEGRATED TCM WM diagnosis and treatment of knee osteoarthritis (2023 edition) [J]. *J Tradit Chin Orthop Traumatol*, 2023, 35(6): 1-10.
- [10] 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.  
Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: Trial implementation [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- [11] 陈蔚, 郭燕梅, 李晓英, 等. 西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数的重测信度[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(1): 23-24.  
CHEN W, GUO Y M, LI X Y, et al. Test-retest reliability of western Ontario and McMaster University osteoarthritis index [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2010, 16(1): 23-24.
- [12] 李健雄, 张程, 辛鹏飞, 等. 膝关节关节炎疼痛机制研究进展[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 596-600.  
LI J X, ZHANG C, XIN P F, et al. Research progress on pain mechanism of knee osteoarthritis [J]. *Chin J Jt Surg Electron Ed*, 2021, 15(5): 596-600.
- [13] 章梓虹, 范华娜, 陈艳芬. 膝关节关节炎的中医病因病机及外治

- 法研究进展[J]. *广东药科大学学报*, 2024, 40(5): 139-143.  
ZHANG Z H, FAN H N, CHEN Y F. Research progress on the etiology, pathogenesis, and external treatment of knee osteoarthritis in traditional Chinese medicine [J]. *J Guangdong Pharm Univ*, 2024, 40(5): 139-143.
- [14] 张云华, 王钢, 彭仕波, 等. 中草药辨证外治膝骨关节炎的研究进展[J]. *中医临床研究*, 2024, 16(27): 77-81.  
ZHANG Y H, WANG G, PENG S B, et al. Research progress of Chinese herbal medicine external differentiation and treatment of knee osteoarthritis [J]. *Clin J Chin Med*, 2024, 16(27): 77-81.
  - [15] 王培民, 邢润麟. 以痛为枢, 截断扭转治膝骨关节炎理论探究[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(6): 501-505.  
WANG P M, XING R L. Theoretic study on diagnosis and treatment of knee osteoarthritis with pain as pivot and truncating and reversing [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2016, 32(6): 501-505.
  - [16] 陈卫衡. 膝关节关节炎中医诊疗指南(2020 年版)[J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.  
CHEN W H. Guidelines for TCM diagnosis and treatment of knee osteoarthritis (2020 edition) [J]. *J Tradit Chin Orthop Traumatol*, 2020, 32(10): 1-14.
  - [17] SRIWATANANUKULKIT O, DESCLAUX S, TAWONSAWATRUK T, et al. Effectiveness of losartan on infrapatellar fat pad/synovial fibrosis and pain behavior in the monoiodoacetate-induced rat model of osteoarthritis pain [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114121.
  - [18] WEI Y B, MA Z Y, LI Z H, et al. Gentiopicroside ameliorates synovial inflammation and fibrosis in KOA rats by modulating the HMGB1-mediated PI3K/AKT signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 113973.
  - [19] LIU J, LI Y P, WANG J J, et al. Integrated skin metabolomics and network pharmacology to explore the mechanisms of Goupi Plaster for treating knee osteoarthritis [J]. *J Tradit Complementary Med*, 2024, 14(6): 675-686.
  - [20] PALUMBO A, ATZENI F, MURDACA G, et al. The role of alarmins in osteoarthritis pathogenesis: HMGB1, S100B and IL-33 [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12143.
  - [21] DU O, YAN Y L, YANG H Y, et al. ALPK1 signaling pathway activation by HMGB1 drives microglial pyroptosis and ferroptosis and brain injury after acute ischemic stroke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149: 114229.
  - [22] PIRANI E, PAPANODITIS P, PECORARO M, et al. Tumor cells express and maintain HMGB1 in the reduced isoform to enhance CXCR4-mediated migration [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1358800.
  - [23] DING M L, GAO Y Q, GU Y, et al. HMGB1 can activate cartilage progenitor cells in response to cartilage injury through the CXCL12/CXCR4 pathway [J]. *Endokrynol Pol*, 2023, 74(1): 74-82.
  - [24] 邢润麟, 王培民, 郭军, 等. 基于 thermoTRP 介导冷痛敏机制对膝骨关节炎寒湿疼痛的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(4): 347-351.  
XING R L, WANG P M, MAO J, et al. Mechanism of thermoTRP participating in cold hyperalgesia of rat with experimental knee osteoarthritis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2016, 32(4): 347-351.
  - [25] 苗明三, 刘浩哲, 彭孟凡, 等. 中药外用的现状、存在问题及未来发展思考[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(11): 961-969.  
MIAO M S, LIU H Z, PENG M F, et al. Current situation, existing problems and future development of external use of traditional Chinese medicine [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(11): 961-969.
  - [26] 王鹏, 沈劫, 施圣杰, 等. 中医外治法历史源流与现代研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(11): 990-999.  
WANG P, SHEN J, SHI S J, et al. The historical origin and modern research progress of external treatment of traditional Chinese medicine [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(11): 990-999.

(编辑:董盈妹)