

克伤痛搽剂临床应用综述

古文倩 裴学军 肖 飞

(健民药业集团药物研究院,武汉,430052)

摘要 概述克伤痛搽剂的处方组成、处方依据和药理毒理学研究,列举克伤痛搽剂的临床应用,证实克伤痛搽剂在治疗急性软组织扭挫伤等方面具有很好的临床疗效,且安全可靠,值得临床推广使用。

关键词 克伤痛搽剂;急性软组织损伤;扭挫伤;疗效;安全

Review on Clinical Application of Keshangtong Liniment

Gu Wenqian, Pei Xuejun, Xiao Fei

(Academy of Drug Research, Jianmin Pharmaceutical Group, Wuhan 430052, China)

Abstract The prescription composition, prescription basis and pharmacological and toxicological studies of Keshangtong Liniment were summarized, and clinical application of Keshangtong Liniment was enumerated. It has been proved that Keshangtong Liniment has good clinical efficacy in the treatment of acute soft tissue sprain and contusion, and it is safe and reliable, which is worthy of clinical application.

Key Words Keshangtong Liniment; Acute soft tissue injury; Sprain and contusion; Treatment effect; Safety

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.063

软组织损伤是指皮肤、皮下组织、肌肉、肌腱、韧带、筋膜、滑膜、关节囊等软组织及周围神经、血管的软组织损伤^[1],在中医骨伤科辨证中属于“伤筋”的范畴,是骨伤科常见病。据调查,软组织损伤发病率高,就诊量大,约占骨外科就诊人数的三分之一,并且对于高能量运动日益增多的今天此类损伤已呈现上升趋势^[2]。现代医学认为,软组织损伤主要是由外来创伤导致软组织的急性无菌性炎症反应,其治疗方法主要以包扎、局部封闭、理疗等为主^[3],而这些方法往往疗效欠佳,且康复时间较长。中医中药在治疗软组织损伤领域一直占有其独特、显著的位置,并在长期的医疗实践中形成了动静结合、筋骨并重、内外兼治、分期用药的综合治疗体系^[4],尤其以中药外治法独具特色,包括患处敷药、腾洗药清洗、搽剂、喷剂等。现将克伤痛搽剂治疗急性软组织扭挫伤的临床应用情况作一综述,以推进该领域更深一步的研究。

1 克伤痛搽剂

克伤痛搽剂原名“三五灵搽剂”(健民集团叶开泰国药(随州)有限公司,国药准字Z20044384),原为广州军区武汉总医院多年的临床经验方,用于治疗急慢性软组织扭挫伤、关节痛、肩周炎、肌肉劳损、蚊虫叮咬等疾病。其中,“克”是战胜的意思,“伤”

是表示所治疗的主症,“灵”是指效果佳。经临床应用多年,疗效肯定,且无明显不良反应,同时还具有药源丰富、价格低廉、制备工艺简单等优点。

急性软组织损伤是外科常见病,但临床用于治疗这类疾病的药物品种不多,疗效也不够理想。而有的药物治疗虽然疗效尚可,但价格昂贵,也不能适应广大患者的需要。广州军区武汉总医院以“活血化瘀、消肿止痛”为治疗原则,并结合现代药理学、药化学、毒理学及微循环等技术,针对急、慢性软组织扭、挫伤的病机,于一九八三年立项,经过八年的探索研究,反复筛选,紧密结合临床的实验研究与临床应用,最终选用当归、川芎、红花、生姜等常用中药加樟脑、松节油等成分,成功研制了以行气、活血、散瘀、止痛等攻补兼备的外用搽剂——克伤痛。

2 中医学理论和经验提供的处方依据

急性软组织损伤、关节疼痛、腰肌劳损、肩周炎是常见的外科疾病。病因多由外力所致。急性损伤可因跌打、坠堕、闪挫过度负重、打击、轧压等引起,慢性则多数长期在某种不正确的姿势下工作造成的积累性损害,正如《素问·宣明五气篇》指出:“久坐伤肉、久立伤骨、久行伤筋”。其病理改变为局部出血、炎性渗出或组织粘连而产生相应的红、肿、热、痛与功能障碍等临床症状。

基金项目:武汉特色中药产业技术创新项目(201161638548)

作者简介:古文倩(1987.01—),女,本科,研究方向:新药临床研究和产品二次开发研究,E-mail:171214014@qq.com

通信作者:肖飞(1977.11—),男,硕士,高级工程师,研究方向:新药临床研究和产品二次开发研究,E-mail:xfsrxbyws@163.com

中医理论认为局部的红、肿、热、痛是由于气滞血瘀所致。当人体某一部位遭到损伤时,造成气血的流通发生障碍。气为血之帅,气行则血行,气滞则血瘀,反之,瘀血阻塞经络,也可影响气的运行,气血互为因果。又因气滞血瘀,经络阻塞,不通则痛。其治疗原则是活血祛瘀,消肿止痛。使用行气、活血、祛瘀、止痛类药物会收到满意的效果。因此,克伤痛处方来源于上述研究理论及临床反复实践经验。

克伤痛处方是中医“理法方药”中的组成部分,是在辨证立法的基础上确定的,即“方从法立,以法统方”。肩周炎、腰肌劳损、关节扭伤及软组织损伤以实证为主。故要采用消法。《素问·至真要大论》云:“坚者消之,结者散之”,这是消法的应用原则和立法依据。本方中当归、川芎、红花、生姜、丁香五味为伍,相互协同,共奏活血化瘀、消肿止痛之功效。

2.1 组方分析 方中当归、川芎、红花、生姜、丁香、樟脑均为辛温之品。辛者有散发,行气血、补益之功能;温者具活血通络,行气开窍之作用。其中当归为君,《本草正》^[5]:“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,帮又能活血,补中有动,行中有补,诚血中之气药”,攻补兼备;川芎配红花为臣,丁香为佐,生姜为使,促进局部毛细血管扩张,加强血液循环。使用樟脑、松节油等穿透力强的药物,提高治疗效果。本方中多数有效成分易溶于醇,故以上成分均以乙醇为溶剂而配制成搽剂。

当归性温,味甘辛,主功活血补血,其主要成分为正丁烯基酞内酯、邻羧基苯正戊酮等。现代药理研究表明当归具有保护血管内皮、缓解血管痉挛、抗衰老、改善微循环、抗血小板聚集、镇痛抗炎、增强免疫力等^[6]作用。李伟霞等^[7]研究发现当归与川芎配伍能明显改善急性血瘀大鼠血液流变学和凝血功能异常。曲强等^[8]研究发现当归挥发油通过上调自发性高血压大鼠(SHR)肝脏组织中 TRIB1、TLR3 mRNA 的水平,抑制动脉粥样硬化而降压,从而影响脂代谢。谢海波等^[9]研究发现当归水煎液可显著降低动脉粥样硬化大鼠的全血粘度、血浆粘度和血清总胆固醇、三酰甘油水平。刘丽花^[10]研究发现当归多糖可以显著提高 D-半乳糖致衰老模型小鼠血清中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,并降低血浆、肝匀浆和脑匀浆中过氧化脂质的水平。

中医学认为川芎辛温,走而不守,具有行气开郁、祛风燥湿、活血止痛的功效^[11-12],属“血中之气

药”,是行气止痛之要药。《本草汇言》中记载:“味辛性阳,气着走串而无阴凝黏滞之态,虽入血分,又能去一切风,调一切气”。其重要成分为川芎内酯、阿魏酸等,具有消炎止痛、解痉等作用,可疗跌打损伤、风湿痹痛、肢体疼痛等。现代药理研究表明川芎具有抗肿瘤、镇静、扩张脑外周血管、降压、抑制血小板凝聚、改善微循环和抑菌等作用^[13]。姜华等^[14]研究发现,川芎微乳通过降低气虚血瘀型大鼠的全血黏度和全血还原黏度、红细胞比容以及红细胞聚集指数,从而抑制红细胞聚集凝固和降低血液黏稠度,改善机体的血液流变性,降低血液的“浓、黏、凝、聚”的状态。何磊等^[15]研究发现川芎酚酸可通过降低 1-磷酸鞘氨醇、12-羟基二十碳四烯酸的含量从而调节花生四烯酸(AA)的代谢,进而减少血栓烷 A₂、血栓烷 B₂ 生成,发挥活血化瘀的功效。

方中红花,辛温,功效活血祛瘀、通径止痛,为破血之要药。《本草纲目》中记载:“活血、润燥、止痛散肿、通径”。《药品化义》中记载:“红花,善通利经脉为血中气药,能泻而又能补,各有妙义。若多用三、四钱,则过于辛温,使血走散”。其主要成分为红花甙、红花醌甙等,具有降压解痉止痛等作用,可疗跌打损伤,瘀肿疼痛。生姜,辛温,发散力强,走而不守。《医林纂要》中记载:“辛则能行,故治水消肿”。其主要成分为生姜挥发油,有促进血液循环的作用。丁香,辛温,具温散之功效。其主要成分为丁香油酚,具有抗菌消炎等作用。樟脑,辛温,辛香走窜,散肿止痛。《本草纲目》中记载:“通关窍,利滞气”。松节油,澄明无色液体,溶于醇,外用油局部刺激作用,可治疗肌肉或关节的风湿病。

2.2 药效学研究 武汉市广州军区武汉总医院临床药理实验研究^[16]表明:大鼠随机分为 4 组,分别给予克伤痛搽剂、新加坡产正红花油、国产解痉镇痛酊、60%乙醇,观察大鼠损伤局部皮肤温度、颜色、肿胀程度、功能状况四项指标,结果表明克伤痛搽剂治疗大鼠急性软组织挫伤具有明显的促进皮温、皮色及患部功能恢复,加快肿胀消退及改善微循环的作用,其药效略优于正红花油,优于解痉镇痛酊,明显优于 60%乙醇对照组。

2.3 药理学研究 小鼠巴豆油性耳肿的药理学研究:药理实验研究^[17]表明:小鼠随机分为 3 组,分别给予克伤痛搽剂、活血通络搽剂,其中空白组不涂抹药品,所有小鼠每日按剂量右耳涂药连续 3 d,在末次给药后 30 min 时,给每只小鼠右耳正反二面均匀涂抹 0.05 mL 巴豆油性致炎剂致炎,并于致炎后 2 h

用打孔器打下双耳同一部位耳片,将左右耳片重量之差作为肿胀度,各组取平均数进行比较。结果显示,不涂抹药品的小鼠肿胀度最高,而给予克伤痛搽剂和活血通络搽剂的小鼠肿胀度均降低,且作用相当。

3 毒性研究

研究结果来源于湖北省武汉市广州军区武汉总医院临床药理科^[16]。

3.1 急性毒性研究 将不同体积的克伤痛搽剂灌胃于小鼠,一次给药后观察7 d内动物死亡数。实验结果显示,小鼠一次口服给药LD₅₀为12.16 mL/kg,其95%可信限为11.08~13.24 mL/kg。与克伤痛搽剂溶剂60%乙醇小鼠灌胃后的表现一致,且2组同时测试的LD₅₀值较为接近,故可以认为此毒性与60%乙醇有关。克伤痛搽剂外用,不造成小鼠死亡(故无法测定外用方法的LD₅₀),安全系数较大,但由于乙醇含量较高,故应避免内服。

3.2 慢性毒性研究 将大鼠随机分为克伤痛组(尾部涂搽克伤痛搽剂0.6 mL)、60%乙醇组(尾部涂搽60%乙醇0.6 mL)、空白组(不涂搽任何药物)3组。给药前大鼠抽血查S. GDT(谷丙转氨酶)及BUN(尿素氮)。涂搽15 d后处死一半大鼠,涂搽30 d后处死另一半大鼠,均在处死前抽血复查S. GDT(谷丙转氨酶)及BUN(尿素氮),并取肝、肾组织做病理学检查。实验结果显示,大鼠涂搽“克伤痛”后对血中S. GDT及BUN没有明显的影响。解剖时肉眼观察心、肝、肺、肾、胃肠等脏器,没有明显的病理改变。组织病理学检查所见脏器的变化,“克伤痛”与60%乙醇基本相似,说明改该药毒性与60%乙醇有关。

3.3 蓄积毒性研究 将小鼠随机分为克伤痛组(给予克伤痛搽剂5 mL/kg每日灌胃1次/d)、60%乙醇组(给予60%乙醇5 mL/kg每日灌胃1次/d)2组,均连续灌胃30 d。实验结果显示,克伤痛组动物死亡数为6/40只,60%乙醇组动物死亡数为3/20只,2组死亡率差异无统计学意义。说明此死亡数与克伤痛搽剂的溶剂60%乙醇有关,而该药的其他成分在实验所用的剂量对动物比较安全。

3.4 过敏试验 将克伤痛搽剂0.5 mL隔日腹腔注射于豚鼠体内,共3次致敏。于第1天给药后的第14天及第21天,取8只豚鼠于腓静脉注射克伤痛搽剂1 mL。实验结果显示,2组动物均未出现烦躁不安,气喘抓耳,兴奋等过敏反应。

3.5 皮肤过敏试验 将克伤痛搽剂5 mL与福式完

全佐剂5 mL的混悬液注射于豚鼠胛部,0.1 mL/点,共注射2点。于注射后第7天将注射部位脱毛,并涂搽克伤痛石蜡油混匀剂1 mL/片,24 h后观察局部皮肤。实验结果显示,除2只豚鼠皮肤有些微红外,均未见异常,36 h后皮肤恢复正常,无红肿、溃破、脱毛等过敏反应。

3.6 皮肤刺激试验 母性豚鼠脱毛后涂搽克伤痛搽剂2 mL,共2次,观察4、48、72 h时局部皮肤,实验结果显示无刺激反应症状。

3.7 破损皮肤刺激试验 将豚鼠左右两侧脱毛并人为造成右侧表皮裂口。将上述豚鼠随机分为4组,一组涂搽60%乙醇,其他3组均涂搽剂量为0.5 mL、1.0 mL、2.0 mL的克伤痛搽剂。第1天双侧各区涂药2次,用药间隔7 h。观察涂药后24、48、72 h局部皮肤变化情况。实验结果显示,涂药当时见60%乙醇组伤口有少量渗血,用克伤痛的3组均未见渗血。24 h观察4组动物伤口均已结痂,局部无明显红肿。48 h观察,4组动物试验皮肤色泽淡红,伤口结痂区未见渗液及痂下积脓。72 h观察,4组动物涂药区均可见毳毛生长,痂皮干结。通过观察,克伤痛搽剂对破损皮肤无明显刺激作用。

3.8 皮肤光敏试验 将雄兔背部脱毛并暴露四块面积相同的皮区,并将其编为1、2、3、4区。间隔2 d后四块皮区涂搽不同剂量的克伤痛搽剂并光照。光照结束后,分别于24、48、72 h观察其皮肤变化情况。实验结果显示,1、3区皮肤充血潮红,但未见明显水肿、起泡现象,2、4区无明显变化。48 h后,1、3区皮肤微红,较前一天有所减轻。72 h后,1、3区皮肤色泽与2、4区皮肤色泽一致。观察10 d后见雄兔背部4个区的皮肤均有毳毛生长,色泽淡红。试验结果表明,克伤痛搽剂不引起皮肤光敏反应,但由于其含有较高剂量的乙醇,故涂搽后还应避免紫外光的直接照射。

4 机理研究

经病理学、药理学和微循环技术研究证明,该外用制剂主要是促使局部微血管扩张,血液速度加快而改善局部血液供应促进瘀血吸收而达到消肿止痛加速功能恢复的作用。经对大白鼠肠系膜微动、静脉的观察有明显的扩张血管作用,用药前后微血管管径及血液流速变化明显(分别为 $P < 0.005$, $P < 0.01$)。临床观察证实,用药30 min局部微循环开始改善,90 min效果明显,血管痉挛缓解,血流加速,由瘀滞状态变为粒线流。用药3天微循环恢复正常,有效率为100%。

5 临床应用

克伤痛擦剂用于急性软组织扭挫伤的二期临床研究由湖北中医学院附属医院牵头,在国家卫生部指定医院即同济医科大学附属协和医院,湖北医学院第二附属医院开展进行,共完成临床研究病例402例,其中实验组302例,采用克伤痛擦剂治疗,对照组100例,采用新加坡产正红花油(由白油、白樟油、桂叶油、桂醛、松节油、冬青油组成,其中松节油含35%、冬青油含40%、二者共占75%)治疗,由于软组织扭挫伤的痊愈过程与损伤部位有一定的关系,为了使克伤痛(实验组)与正红花油(对照组)有可比性,分组时采取先按病变部位分层然后随机的原则,2组各观察100例,分别对患部皮肤温度、皮肤颜色、疼痛消失、肿胀消退、功能恢复时间五项指标对照观察。结果显示,克伤痛擦剂治疗急性软组织损伤302例,痊愈显效率为96.03%,疗效确切、可靠。实验组、对照组各100例,从病变部位、性别、年龄、发病到守诊时间及病情等方面,差异无统计学意义。从疗效、疗程来看,实验组的痊愈显效率为98%,疗程7.79 d,对照组为94%,疗程8.99 d,无统计学意义。但皮色恢复时间、疼痛消失时间、肿胀消退时间、功能恢复时间等项指标比较,实验组都明显优于对照组。

综上所述,克伤痛擦剂依据中医药理论,组方科学,药源丰富,工艺简单。经现代药理、毒理等研究表明,该药具有明显的活血化瘀、消肿止痛、改善局部微循环等功能,且使用方便,无不良反应。本品作为中药外用制剂,值得临床推广用于急性软组织扭挫伤的治疗。

参考文献

[1] 王伯珉. 四肢软组织损伤的评估与治疗[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(6): 125.

- [2] 张彩丽, 陈渭良. 中药外治急性软组织损伤研究近况浅析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2007, 15(3): 60-61.
- [3] 张志强, 刘强. 中药治疗急性软组织损伤的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(1): 4-6.
- [4] 孙树椿. 中医筋伤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990: 25-26.
- [5] 明·张景岳. 景岳全书系列本草正[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [6] 刘医辉, 杨世英, 马伟林, 等. 当归药理作用的研究进展[J]. 中国当代医药, 2014, 15(22): 192-193.
- [7] 李伟霞, 唐于平, 郭建明, 等. 比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 806-811.
- [8] 曲强, 纪禄凤, 石向慧, 等. 当归挥发油上调自发性高血压大鼠TLR3, TRIB1 基因的表达[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(20): 98.
- [9] 谢海波, 莫新民, 罗尧岳. 活血药、破血药对动脉粥样硬化大鼠血脂、血液流变学的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(3): 20-22.
- [10] 刘丽花. 当归多糖抗氧化作用的研究[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(3): 284-285.
- [11] 张翠英, 章洪, 董宇, 等. 基于药效成分丹酚酸 B 和阿魏酸在大鼠血浆的药代动力学研究丹参与川芎配伍[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1589-1593.
- [12] 孙国明, 郭小藤, 赵睁睁, 等. 芎汤超临界提取部位中藜本内酯、洋川芎内酯 A、正丁基苯酚在大鼠体内的药理学研究[J]. 中草药, 2014, 45(22): 3302-3307.
- [13] 凌婧. 川芎挥发油对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[D]. 成都: 四川大学, 2006.
- [14] 姜华, 张艳, 李卿姬. 川芎微乳对气虚血瘀型大鼠血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2009, 7(6): 671-672.
- [15] 何磊, 包永睿, 孟宪生, 等. 基于活血化瘀功效的川芎酚酸组分治疗大鼠偏头痛作用机制研究[J]. 中南药学, 2018, 16(1): 45-49.
- [16] 黄正东, 王绍文, 林鲁杰. 新药“克伤痛”研究及临床应用报告[J]. 华南国防医学杂志, 1993, 8(4): 299-302.
- [17] 许红霞, 杨少辉, 吕清华. 活血通络搽剂抗炎镇痛活血实验研究[C]. 昆明: 全国慢性病诊疗论坛, 2016.

(2019-04-29 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 2228 页)

- [24] 曹利华, 白明, 苗明三, 等. 中药外治的“双微调平衡”机制探析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 819-823.
- [25] Zhang H, Qin F, Liu A, et al. Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Life Sci, 2019, 217: 169-175.
- [26] 邢枫, 陶艳艳, 李爽, 等. 基于胃肠动力调节与透皮吸收探讨中药外用制剂消肿贴膏治疗肝硬化腹水的作用机制[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1357-1361.
- [27] 周卫东, 王梦雪. 中药外用止痛配方镇痛作用的实验研究[J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(3): 5.
- [28] 牛耀祥, 高陆, 姜文月. 中药外用制剂治疗糖尿病足的研究进展[J]. 人参研究, 2015, 27(1): 49-54.

- [29] 彭孟凡, 田硕, 刘保松, 等. 中西药外治机制和特点分析[J]. 中医学报, 2018, 33(12): 2323-2328.
- [30] 孙欣, 尹宏, 钱卫庆. 中药外用治疗急性软组织损伤的作用机制实验研究进展[J]. 中医正骨, 2014, 26(11): 66-69.
- [31] Liu W, Liu Y, Zhang XZ, et al. In vitro bactericidal activity of Jing-hua Weikang Capsule and its individual herb *Chenopodium ambrosioides* L. against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori* [J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(1): 54-57.
- [32] 鲁珍珠, 陈万佳, 刘旺意, 等. 中医内治法和外治法治疗慢性肾衰竭的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(3): 277-279.

(2019-01-18 收稿 责任编辑: 杨觉雄)