

改良十一方药酒干预桡骨远端骨折外固定术后患者疼痛、肿胀的影响

梅其杰¹ 张久一² 青恒臻³ 徐文飞¹ 李崇铭² 段 戡¹ (通讯作者)

1.广西中医药大学第一附属医院四肢骨伤科, 广西 南宁 530023

2.广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁 530200

3.广西南宁市第十人民医院骨科, 广西 武鸣 530100

摘要: 目的: 通过观察两种工艺制作的十一方药酒对桡骨远端骨折 (Distal Radius Fracture, DRF) 小夹板外固定术后患者的疼痛、肿胀、关节功能评分的影响, 进行非劣性评价及观察其安全性。方法: 选取在包括我院在内的 5 家医院的骨科门诊就诊的老年 DRF (A1、A2 型) 患者 180 例, 按, 采用多中心分层区组随机对照的方法, 按 2:1 随机分配至试验组 120 例和对照组 60。全部患者基础治疗均采用手法整复加夹板外固定, 同时 A 组使用改良十一方药酒治疗, B 组予十一方药酒治疗。各组患者治疗方法均为将药酒涂擦患处, Tid, 每次 5-8ml, 7d/疗程, 2 个疗程。于治疗前、4d、7d、2w 后, 观察各组患者的 VAS 评分、肿胀程度评分、Cooney 腕关节功能评分及总有效率并比较。结果: 经过两周的治疗, 在全分析集 (Full Analysis Set, FAS), 符合方案集 (Per Protocol Set, PPS) 集中组间对比时, 可见治疗 7d 及 2w 时, 试验组的 Cooney 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($p < 0.05$)。两组在疼痛、肿胀方面上比较, 治疗 4d、7d、2w 时, 组内比较有统计学意义 ($p < 0.05$); 而组间比较, 差异无统计学意义 ($p > 0.05$); FAS、PPS 集中两组满意度、总有效率差值的 95% 置信区间的下限均高于非劣效界值, 非劣效检验成立, 表明在试验组在治疗 DRF 的总有效率、满意度均不劣于对照组。结论: 改良十一方在改善 DRF 患者的疼痛、肿胀、关节功能障碍等方面临床疗效明显, 不逊于十一方药酒, 值得后期研发。

关键词: 改良工艺, 十一方药酒; 桡骨远端骨折; 小夹板; 疼痛; 肿胀

桡骨远端骨折 (Distal Radius Fracture, DRF) 是临床最常见的骨折之一, 发病率呈双峰分布, 占青少年骨折的 25% 及老年患者骨折的 18%, 为目前临床常见的上肢骨折之一^[1]; 其常见的并发症包括肿胀、疼痛、关节僵硬等。目前关于 DRF 的治疗分为手术治疗与保守方案, 疗效各有优势; 而老年患者由于种种原因, 多偏向于保守治疗, 因手法复位加夹板或石膏外固定治疗具有操作简单、使用方便、避免手术风险等优势深受此类患者接受。但临床上, 采用此方案者, 上述并发症在早期尤为明显。因此, 如何有效改善并发症成为亟待解决的临床问题。前期研究发现十一分药酒涂擦作可以有效改善局部血流及降低炎症因子水平^[2], 外加其操作简单、成本低廉、毒副作用较低等优点, 一直备受推崇。但由于十一方药酒的制作为传统浸泡工艺制作, 其出品周期长, 且可能存在批次质量不一性, 课题组经过研究, 开发出改良十一方药酒。前期的研究已初步证实, 改良十一方药酒无论在对急性软组织损伤, 还是其在制备成本上的控制, 均不逊于传统十一方药

酒^[3], 然其适应症仍有待开发。基于此, 本研究将十一方药酒推广至骨折的治疗中, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经作者所在医院医学伦理委员会批准 (伦理批准号为 2020-039-02), 选取 2022 年 7 月至 2024 年 7 月在广西中医药大学第一附属医院 (A)、龙州县中医医院 (B)、隆安县中医医院 (C)、蒙山县中医医院 (D)、武宣县中医医院 (E) 五家医院骨科门诊收治的 180 例符合纳入标准的 DRF 小夹板外固定术后患者为研究对象, 试验前对观察研究员、数据统计员、受试者实施盲法, 设置两级盲底, 第一级盲底是随机号及所对应的组别 (A、B 组); 第二级盲底即 A、B 组对应的实际药物。盲底由专人保存, 如出现严重不良事件, 可紧急破盲。本研究运用 SAS 软件生成随机数字分组表, 随机分配编号至各中心, 受试者按照入组先后依次获得编号, 分别为试验组、对照组, 根据前期研究结果, 十一方药酒的总有效率为

91.11%^[3]，按非劣性研究原则，参考郑青山等^[4]样本量计算公式，以及2:1的比例，本研究的样本量为180例，试验组120例，对照组60例。

1.2 诊断标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]中的骨折病气滞血瘀证诊断标准，符合西医医桡骨远端骨折（闭合性）诊断标准^[6]。

1.3 纳入标准

①年龄65~75周岁；②符合西医DRF（AO：A1、A2）诊断标准，且接受闭合手法复位+小夹板外固定治疗，整复后复查拍片确认骨折达到功能复位标准；③符合中医骨伤桡骨远端骨折中的气滞血瘀证型者；④同意行中医外治，能够严格遵守医嘱涂药。

1.4 排除标准

①对本药品严重过敏者；②未按医嘱用药，无法电话随访，一般临床资料不全；③妊娠或哺乳期妇女，或合并有严重的心脑血管系统原发性疾病及精神病患者；④合并其他部位骨折患者；⑤合并神经和或大血管损伤者。

1.5 方法

1.5.1 基础治疗：所有纳入患者均采用闭合手法复位+小夹板外固定治疗。

1.5.2 干预治疗

1) 试验组给予采用渗漉法制作的改良十一方药酒；对照组使用浸渍法工艺制作的十一方药酒。2) 给药方法及注意事项：药酒涂擦骨折端夹板缝隙及骨折远端手背侧，周径约6cm左右，每天三次，每次5~8ml，7天为1个疗程，治疗2个疗程。在试验全过程中，所有患者均不得使用任何消炎止痛药物或促进血液循环、消除瘀血类药物。

1.6 观察指标

(1) 疼痛评分采用视觉模拟评分（VAS）评估两组患者治疗前、治疗后第4d、1w、2w后的疼痛程度变化。

(2) 腕关节功能采用Conney评分体系进行评估，依据Conney评分标准，记录两组患者解除外固定装置当日及治疗两周后的疼痛程度、功能状态、活动范围以及屈曲、伸展角度等参数，Conney评分数值的增加表明腕关节功能更接近生理常态。

(3) 中医症候积分依据《中药新药临床研究指导原则》的相关规定^[6]，本研究在治疗前及治疗后第4天、第7天，对主要症状（包括局部疼痛、压痛及肿胀）进行评分，评分标准为轻度（1~3分）、中度（4~6分）、重度（7~9分）。

(4) 疗效评定标准：中医症候疗效依据主要症状积分减少的百分比进行评估。

(5) 安全性指标 用药前后各测一次生命体征，用药期间全身不良反应、皮肤刺激症状等，并判断是否与此次试验用药有关。

1.7 统计学方法采用SPSS 26.0软件进行数据分析。

计数资料以率（%）表示，并使用卡方检验进行分析；计量资料以（均数±标准差）表示，并采用t检验进行比较。所有统计检验均为双侧检验，当 $P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

2 结果

(1) 一般资料 在纳入的180例受试者中，有2例因未用药予以剔除，5例失访退出研究，1例因用药后无任何检查记录不纳入疗效分析。5家医院纳入病例中，172例患者纳入FAS集中，试验组115例，男36例，女79例、平均年龄 (26.23 ± 8.64) 、病程 (8.4 ± 7.9) h、治疗前VAS评分 (5.84 ± 0.71) 、中医症候评分 (13.55 ± 1.68) 、Cooney评分 (37.74 ± 1.87) ；对照组64例，男30例，女34例、平均年龄 (27.14 ± 7.33) 、病程 (8.3 ± 8.0) h、治疗前VAS评分 (5.87 ± 0.69) 、中医症候评分 (13.58 ± 1.69) 、Cooney评分 (37.76 ± 1.85) 。各中心及FAS、PPS两组的平均年龄、病程、VAS评分、中医症候评分、Cooney评分等一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

(2) VAS评分及中医证候评分 五个中心及FAS、PPS集中分别在治疗后第4d、1w、2w等时间节点采取VAS评分及中医证候评分，试验组、对照组组内4d对比，4d与1w对比，1w与2w对比， p 均 <0.05 ，差异有统计学意义，证明两组均对治疗DEF均匀显著疗效。五个中心治疗2w后VAS评分及中医证候评分的组间比较， p 均 >0.05 ，表明各中心中治疗DEF的疗效无明显差异。（详见表1，表3）

(3) Cooney评分 五个中心及FAS、PPS集中的Cooney评分在治疗后第4d、1w、2w等时间点取值，三个时间点与治疗前组内对比， p 均 <0.05 ，差异有统计学意义，表明两组均对改善DRF后腕关节功能均有显著疗效。五个中心治疗2w后Cooney评分组间比较， p 均 >0.05 ，提示各中心治疗DRF的疗效无明显差异。但在FAS、PPS集中组间对比时，可见治疗1w及2w时的 $p<0.05$ ，差异有统计学意义，表明试验组在改善骨折后腕关节功能方面优于对照组。（详见表2。）

表 1 各中心及 FAS、PPS 集两组 VAS 评分对比变化情况分析($\bar{x} \pm s$,分)

中心	组别/比较		例数	4d	1w	2w
A	试验组		28	2.53±0.32	1.27±0.15	0.20±0.07
	对照组		29	2.56±0.33	1.29±0.16	0.21±0.06
B	试验组		13	2.65±0.32	1.28±0.62	0.21±0.09
	对照组		15	2.61±0.34	1.29±0.71	0.23±0.08
C	试验组		15	2.68±0.33	1.27±0.19	0.23±0.08
	对照组		14	2.67±0.35	1.28±0.21	0.22±0.06
D	试验组		14	2.47±0.33	1.29±0.77	0.24±0.09
	对照组		14	2.49±0.34	1.31±0.74	0.23±0.10
E	试验组		15	2.61±0.33	1.27±0.70	0.22±0.07
	对照组		15	2.60±0.35	1.26±0.68	0.20±0.11
ABCDE	FAS	试验	115	2.55±0.34	1.26±0.46	0.24±0.10
		对照	57	2.57±0.36	1.27±0.45	0.26±0.09
	PPS	试验	112	2.52±0.71	1.27±0.43	0.23±0.09
		对照	60	2.53±0.69	1.28±0.44	0.24±0.08

注：组内 t/p 分别为试验对照组内 4d 对比，4d 与 1w 对比，1w 与 2w 对比，p 均<0.05。各中心组间治疗 2w 后对比顺序为 AB、AC、AD、AE、BC、BD、BE、CD、CE、DE，P 均>0.05。

表 2 各中心及 FAS、PPS 集两组 Cooney 评分对比变化情况分析($\bar{x} \pm s$,分)

中心	组别/比较		例数	4d	1w	2w
A	试验组		28	48.74±3.32	67.85±1.66	90.84±1.33
	对照组		29	49.31±3.12	67.73±1.98	89.69±1.41
B	试验组		13	48.67±3.42	66.75±1.67	89.46±1.43
	对照组		15	48.58±3.46	66.69±1.65	88.20±1.37
C	试验组		15	48.98±3.23	67.96±1.78	89.27±1.46
	对照组		14	48.94±3.29	67.45±1.72	88.29±1.58
D	试验组		14	48.66±3.39	67.03±1.68	88.37±1.49
	对照组		14	48.59±3.35	67.26±1.71	88.65±1.46
E	试验组		15	47.97±3.28	67.81±1.69	90.59±1.75
	对照组		15	48.23±3.20	67.82±1.73	89.47±1.83
ABCDE	FAS	试验	115	48.51±3.48	68.99±1.57	91.56±1.55
		对照	57	48.77±3.37	68.12±1.61	91.82±1.68
	PPS	试验	112	49.01±3.23	68.89±1.43	89.91±1.29
		对照	60	49.85±3.32	67.96±1.47	88.64±1.28

注：组内 t/p 分别为试验对照组内 4d 对比，4d 与 1w 对比，1w 与 2w 对比，p 均<0.05。各中心组间治疗 2w 后对比顺序为 AB、AC、AD、AE、BC、BD、BE、CD、CE、DE，P 均>0.05。

表 3 各中心及 FAS、PPS 集两组中医证候评分变化情况分析($\bar{x} \pm s$,分)

.中心	组别/比较		例数	4d	1w	2w
A	试验组		28	6.38±2.41	3.23±3.03	1.20±0.71
	对照组		29	6.42±2.47	3.26±3.07	1.27±0.82
B	试验组		13	6.64±2.47	3.28±3.10	1.19±0.81
	对照组		15	6.39±2.44	3.37±3.08	1.21±0.79
C	试验组		15	6.47±2.46	3.69±3.11	1.16±0.78
	对照组		14	6.52±2.37	3.57±3.07	1.30±0.92
D	试验组		14	6.41±2.81	3.25±3.06	1.17±0.71
	对照组		14	6.38±2.67	3.15±3.05	1.19±0.68
E	试验组		15	6.58±2.57	3.65±2.98	1.23±0.83
	对照组		15	6.49±2.66	3.66±3.01	1.27±0.84
ABCDE	FAS	试验	115	6.38±2.67	3.15±3.05	1.19±0.68
		对照	57	6.48±2.56	3.26±2.98	1.20±0.72
	PPS	试验	112	6.53±2.69	3.23±3.12	1.21±0.71
		对照	60	6.61±2.71	3.26±3.06	1.31±0.74

注：组内 t/p 分别为试验对照组内 4d 对比，4d 与 1w 对比，1w 与 2w 对比，p 均<0.05。各中心组间治疗 2w 后对比顺序为 AB、AC、AD、AE、BC、BD、BE、CD、CE、DE，P 均>0.05。

(4)安全性 试验组有 2 例患者在治疗期间出现皮肤瘙痒，对照组有 3 例患者在初次用药后感觉皮肤刺激，嘱其用清水冲洗后，刺激感明显减轻，两组该类患者均未退出试验，试验期间两组均未出现严重不良反应。

3 讨论

DRF 是临床常见的高发病率上肢骨折。老年 DRF 患者多伴有骨质疏松，导致骨折复位后稳定性降低，易出现

愈合延迟、畸形愈合甚至骨不连等并发症^[7]。目前老年 DRF 的治疗策略选择主要基于骨折类型：对于涉及关节面塌陷且创伤性关节炎高风险患者，推荐采用切开复位内固定术或外固定支架治疗；而大多数病例则倾向于手法复位联合外固定治疗。然而，传统外固定方式在临床实践中面临显著局限，特别是患者对骨折愈合速度的期望值与实际疗效之间存在差距，这不仅影响患者生活质量，还可能增加医

疗负担并引发医患矛盾。因此,探索有效干预措施以加速骨折愈合进程、改善疼痛肿胀症状及促进关节功能恢复,已成为 DRF 治疗领域亟待解决的关键问题^[8]。

西医治疗 DRF 主要采用制动、抗炎、消肿及止痛等对症处理^[9],但口服药物常引发胃肠道不良反应等副作用。相比之下,中医外治法具有治疗方式多样、疗效确切且不良反应少的特点。通过透皮吸收机制,膏剂、喷剂及药酒等外用制剂能有效实现活血化瘀、消肿止痛的临床效果,其治疗价值已通过长期实践验证^[10]。本研究采用的十一方药酒包含多重活性成分:君药重楼、三七及自然铜负责散瘀消肿;臣药红花、乳香与没药主司活血通络;佐药秦艽、续断和马钱子兼具祛风湿与强筋骨之效;大黄与土鳖虫则专攻破积逐瘀。全方配伍科学,共奏活血散瘀、消肿止痛之功^[11]。

现代药理学研究表明,该组方通过多靶点协同作用:三七可抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化(NF- κ B 信号通路),同时上调生长因子表达促进血管新生^[12];自然铜则直接刺激成骨细胞增殖加速骨修复^[13]。重楼总皂苷能显著降低炎症因子水平:(L-1 β 、IL-6、TNF- α),改善骨折后全身炎症反应^[14]。红花通过调控血流动力学、抑制氧化应激等多途径发挥综合疗效^[15],而土鳖虫水提物可特异性促进小鼠颅骨来源成骨细胞系(MC3T3-E1)成骨细胞增殖^[16]。这些活性成分共同构成网络化药理作用体系。

尽管传统与改良十一方药酒均显示良好临床疗效,但改良工艺在多个维度具有显著优势:①生产周期缩短30%~40%,提升临床供应效率;②原料利用率提高使成本降低;③采用低温萃取技术使有效成分提取率提升;④标准化生产流程保证批次间稳定性。这些技术进步为中药制剂现代化提供了示范案例。

既往研究证实,十一方药酒通过促进羟脯氨酸向骨折部位转运,可显著加速大鼠股骨闭合性骨折愈合进程^[17]。本研究显示,传统与改良十一方药酒治疗 DRF 均具有显著疗效,且安全性良好,与近期临床研究结论一致^[18]。改良剂型在保留原方活血化瘀功效基础上,通过优化提取工艺使有效成分生物利用度提升,这可能是其临床优势的药理学基础。

本研究结果显示,治疗1周及2周时,试验组的 Cooney 腕关节功能评分显著优于对照组(FAS 集: $z=1.68$, $p<0.05$;PPS 集: $z=1.72$, $p<0.05$)。非劣效检验证实,两组总有效率与满意度的95%置信区间下限均超过预设界值,表明改良十一方药酒在 DRF 治疗中疗效不劣于对照组。骨折

后软组织损伤引发的炎症反应是影响腕关节功能的关键因素,其特征表现为毛细血管通透性增加、炎性介质释放及组织水肿^[19]。改良制剂中的三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg1 可通过下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 PGE2 等炎症因子,同时降低 MDA 氧化应激水平,从而有效缓解炎性水肿^[20]。

动物实验证实,改良十一方药酒通过抑制木瓜蛋白酶诱导的炎症通路^[21],促进骨折区纤维样修复组织形成^[22],并刺激血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)生成以改善局部血供^[23]。这种多靶点作用机制共同实现了活血化瘀、消肿止痛及促进骨愈合的综合疗效。值得注意的是,新工艺显著降低了皮肤刺激反应(发生率 $<2.5\%$),可能与马钱子炮制后土的宁含量减少有关。药效学与安全性数据的结合,为改良十一方药酒的临床应用提供了充分依据。

本研究证实,改良十一方药酒在缓解 DRF 患者手法复位后疼痛、肿胀及关节功能障碍方面疗效显著,且安全性更优,具有重要临床推广价值。但研究存在样本量分配不均(2:1)和评价指标主观性等局限,后续需开展1:1或3:2RCT研究,并引入炎症因子检测、影像学定量分析等客观指标,从分子机制层面深入验证其药理作用。

参考文献:

- [1]郑尤辉,郭颖彬,叶春晓,等.桡骨远端骨折治疗的研究进展[J].中国民间疗法,2020,28(16):112-115.
- [2]谢胜,梁锡恩.一种十一方药酒配方及其制备方法:CN201710375590.X[P].CN107007725A[2024-09-22].
- [3]段戡,青恒臻,袁长深,等.十一方药酒治疗急性软组织损伤的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(9):26-30.
- [4]郑青山,孙端元,陈志扬.新药临床非劣性及等效性试验中的例数估计和等效标准[J].中国新药杂志,2003,(5):368-371.
- [5]国家中医药管理局,中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:209p-210.
- [6]陈孝平,汪建平,赵继宗.外科学[M].10版.北京:人民卫生出版社,2025:969-972.
- [7]黄桂成,王拥军.中医骨伤科学[M].5版.北京:中国中医药出版社,2021:27-129.
- [8]王文庆,曹玉净,吕秋霞,等.桡骨远端骨折临床治疗方法研究进展[J].世界中医药,2024,19(12):1870-1874.
- [9]Yang M, Liang B, Zhao X, et al. BFR Training Improves Patients' Reported Outcomes, Strength, and Range of Motion After Casting for Colles' Fracture[J]. Med Sci Sports Exerc.

2023,55 (11):1985-1994.

[10]余刚,余利军,吴华杰.平乐郭氏正骨联合小夹板外固定对老年桡骨远端骨折患者掌倾角及腕关节功能的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2023,29(3):322-326.

[11]梅其杰,徐文飞,段戡,等.十一方药酒涂擦结合艾瑞昔布片治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J].中国中医骨伤科杂志,2021,29(10):43-46.

[12]王冰洁,黄海量,董涣润,等.三七治疗骨折药理作用机制的研究进展[J].环球中医药,2025,18(2):381-387.

[13]王聃,侯婧霞,吴育,等.自然铜及其煅淬品中金属元素对促进成骨细胞增殖的谱效关系研究[J].中药新药与临床药理,2021,32(8):1109-1113.

[14]Law J, Duraku LS, Sivakumar B, et al. Necrotizing Soft Tissue Infection Following a Closed Distal Radius Fracture: A Case Report and Literature Review[J]. Hand (N Y), 2024: 15589447241259799.

[15]马雯芳,田慧,刘舒凌,等.一种十一方药酒的制备方法:中国,CN112402540A[P],2021-02-26.

[16]李玉昆,陈廷婵,张圣魁.活血止痛洗剂在桡骨远端骨折手法整复外固定后功能恢复的应用[J].光明中医,2024,39(15):3026-3029.

[17]田元春,宣强,黄鼎坚,等.十一方药酒对大鼠实验性骨折的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(3):266-267.

[18]柴万强,罗灏,唐俊,等.手法复位小夹板固定联合十一方药酒治疗老 Colles 骨折临床观察[J].光明中医,2024,39(4):686-688.

[19]Pisljagic S, Temberg JL, Steensbaek MT, et al. Peripheral nerve blocks for closed reduction of distal radius fractures—A protocol for a systematic review[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2024, 68(3): 423-429.

[20]张文涛,杨家焱,蒋钦虹,等.十一方药酒对急性软组织损伤大鼠的保护作用研究[J].广西中医药,2022,45(1):68-73.

[21]张文涛,周玲梅,黄宏海,等.基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路研究十一方药酒对兔膝关节炎的保护作用[J].中国药房,2022,33,(18):2224-2229.

[22]徐静德.十一方药酒结合微骨折技术治疗兔膝关节软骨损伤的实验研究[D].广西中医药大学,2013.

[23]谭剑,年自强,罗显德.十一方药酒对青壮年股骨颈骨折患者血管内皮生长因子表达的影响[J].中国民间疗法,2023,31(16):77-79.

基金项目: 广西科技重大专项(广西创新驱动发展专项资金项目)(桂科 AA17202036)、2022 年广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY22-23)广西中医药管理局-广西中药瑶药制剂质量提升项目(GZZJ202001)。