

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.018

神农镇痛膏治疗类风湿关节炎双盲随机对照多中心临床试验

甘曙光¹, 王雨来², 熊永坚¹, 阮长友¹, 彭方伟³, 张天颖³, 郑小月³, 徐诗强^{3△}

(1. 黄石燕舞药业有限公司, 湖北 黄石 435000; 2. 湖北省黄石市中心医院, 湖北 黄石 435000; 3. 武汉科技大学医学院药理学系, 湖北 武汉 430065)

摘要:目的 探讨神农镇痛膏治疗类风湿关节炎(RA)的临床疗效。方法 采用双盲、随机、阳性药平行对照、多中心的优效性临床试验设计,采用SPSS软件进行分层、分段随机的方法,将96例RA患者按照3:1分为试验组(72例)与对照组(24例),并分别分为全分析数据集(FAS)人群、符合方案数据集(PPS)人群、安全性数据集(SS)人群。试验组患者给予神农镇痛膏,对照组患者给予活血止痛膏,两组均每天换药1次,连续治疗14 d。结果 剔除2例,脱落1例,均来自试验组。两组患者共94例纳入FAS人群分析(仅排除“剔除”患者),93例纳入PPS人群分析(排除“剔除”“脱落”患者),96例纳入SS人群分析(仅排除“脱落”患者)。试验组的FAS人群和PPS人群的总有效率均为82.86%和84.06%,均显著高于对照组的62.50%和62.50%。与对照组FAS人群和PPS人群比较,试验组的中医证候积分显著降低,疼痛程度积分显著降低,关节疼痛、屈伸不利、肌肤干燥等中医单项症状积分显著降低($P < 0.05$);两组患者治疗前后的白细胞计数、尿白细胞计数显著改善($P < 0.05$),两组不良事件发生率和合并用药事件发生率无显著差异($P > 0.05$)。结论 神农镇痛膏治疗类风湿性关节炎,可改善患者中医证候,缓解疼痛。

关键词: 神农镇痛膏; 类风湿关节炎; 临床试验; 疗效; 安全性; 多中心

中图分类号:R969.4;R976

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)12-0077-04

A Double - Blind, Randomized, Multi - Center Clinical Trial of Shennong Zhentong Paste in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

GAN Shuguang¹, WANG Yulai², XIONG Yongjian¹, RUAN Changyou¹, PENG Fangwei³, ZHANG Tianying³, ZHENG Xiaoyue³, XU Shiqiang³

(1. Huangshi Yanwu Pharmaceutical Co., Ltd., Huangshi, Hubei, China 435000; 2. Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei, China 435000;

3. Department of Pharmacy, Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430065)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Shennong Zhentong Paste in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A double - blind, randomized, positive controlled, multi - center clinical trial was conducted. A total of 96 patients with RA were divided into the experimental group (72 cases) and the control group (24 cases) according to 3:1 through the stratified and segmented randomized method performed by the SPSS software, and they were divided into the full analysis set (FAS) population, the per - protocol set (PPS) population and the safety set (SS) population respectively. The patients in the experimental group were given Shennong Zhentong Paste, while the patients in the control group were given Huoxue Zhentong Paste. The patients in the two groups changed Paste once a day for 14 d. **Results** Two cases were excluded and one case was lost, all from the experimental group. A total of 94 patients in the two groups were included in the FAS population analysis (only excluding the "excluded" patients), 93 patients were included in the PPS population analysis (excluding "excluded" and "lost" patients), and 96 patients were included in the SS population analysis (only excluding "lost" patients). The total effective rates of FAS population and PSS population in the experimental group were 82.86% and 84.06%, which were significantly higher than 62.50% and 62.50% in the control group. Compared with those of the FAS population and PSS population in the control group, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, the pain degree score, and the individual TCM symptom scores of joint pain, poor flexion and extension, and dry skin in the experimental group were significantly lower ($P < 0.05$). The white blood cell and urine white blood cell counts in the two groups were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events and the proportion of combined medication between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Shennong Zhentong Paste in the treatment of RA can improve the TCM syndromes and relieve pain.

Key words: Shennong Zhentong Paste; rheumatoid arthritis; clinical trial; clinical efficacy; safety; multi - center

类风湿关节炎(RA)属全身性自身免疫性疾病,国内患者数近千万^[1],且关节局部致残率 $> 60%$ ^[2]。目前,临床对RA的治疗方法包括药物治疗、物理治疗、休息及手术治疗,其中最根本的是药物治疗^[3]。神农镇痛膏

有活血散瘀、消肿止痛功效,可用于跌打损伤、风湿关节痛、腰背酸痛等的治疗^[4]。本研究中拟按照原国家食品药品监督管理局2009年发布的《中药品种保护指导原则》^[5],通过多中心临床试验,并参考文献^[6]进一步

第一作者:甘曙光,男,大学本科,高级工程师,研究方向为药品生产技术管理,(电子信箱)649523319@qq.com。

[△]通信作者:徐诗强,男,硕士研究生,高级实验师,研究方向为药物设计与合成、临床药学,(电子信箱)xushiqiang@wust.edu.cn。

评价神农镇痛膏治疗RA的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合文献[7-8]中类风湿关节炎西医诊断标准4条及以上;符合中医辨证标准(见表1、表2,主症符合1项及以上,次症符合1项,以及舌质紫暗、有瘀斑或瘀点,脉沉细涩)^[9];年龄18~65岁,性别不限;已接受非甾体类抗炎药和激素治疗,参与本研究前剂量稳定至少30 d,且在后续治疗中维持不变。如已接受其他药物对症治疗,必须中断用药30 d以上。本研究经首都医科大学附属北京中医医院医学伦理委员会批准[新(伦)审批号201306-2],患者签署知情同意书。

排除标准:受试关节处皮肤有破损;系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重的膝关节炎等其他风湿病;合并心脑血管严重原发疾病、肝功能障碍及造血系统疾病;感染、严重电解质紊乱等加重因素未得到控制或病情不稳定;精神疾病;妊娠期或哺乳期;过敏体质、对多种药物过敏或对本研究拟用药物过敏;近1个月内参加过其他药物临床试验^[10]。

病例选择与分组:采用随机、双盲、阳性药平行对照、多中心的优效性临床试验设计,采用SPSS22.0软件进行分层、分段随机的方法,将96例RA患者按照3:1分为试验组(72例)与对照组(24例),并将两组患者分别分为全分析数据集(FAS)人群(根据意向性分析原则,对所有经随机化分组,并至少服用1次药品的全部病例进行分析。意向性分析针对疗效进行,对于未能观察到全部治疗过程的病例资料,用最近一次观测数据结转至试验最终结果)、符合方案数据集(PPS)人群[所有符合试验方案,依从性好(实际服用药量占应服用药量的80%~120%),试验期间未服禁止用药,完成CRF表规定填写内容的病例]、安全性数据集(SS)人群(至少接受1次治疗,且有安全性指标记录的实际数据)。

1.2 方法

两组患者均予用清水洗净患处后擦干,根据受伤部位及疼痛范围,对照组患者予活血止痛膏^[11-12](安徽安科余良卿药业有限公司,国药准字Z34020905,批号为20130102,规格为7 cm×10 cm),试验组患者予神农镇痛膏(黄石燕舞药业有限公司,国药准字Z20083048,批号为20121202,规格为9.5 cm×11.6 cm)外敷于关节肌肉疼痛处。两组患者均每天换药1次,连续用药14 d。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:治疗前后采用血沉仪检测红细胞沉降率(ESR),采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测类风湿因子(RF)水平,采用免疫比浊法检测C反应蛋白(CRP)水平。采用视觉模拟评分(VAS)法评估治疗后疼痛缓解程

度,计0~10分,得分越高,疼痛越严重。

疗效判定:1)中医单项症状疗效判定标准(见表1、表2)。痊愈,症状消失;显效,单项症状均明显好转,并改善2个等级;有效,单项症状均好转,并改善1个等级;无效,症状无改变,或减轻不明显。2)中医证候疗效判定标准。痊愈,疗效指数≥95%;显效,疗效指数70%~<95%;有效,疗效指数30%~<70%;无效,疗效指数<30%。疗效指数(尼莫地平法)=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

安全性:观察患者治疗期间白细胞和尿白细胞计数变化情况,以及不良事件和合并用药事件发生情况。

表1 中医证候主症分级及计分方法

Tab. 1 Classification and scoring method of main symptoms of TCM syndromes

主症	正常(0分)	轻度(2分)	中度(4分)	重度(6分)
关节疼痛	无疼痛	疼痛轻,尚能忍受,或仅劳累或天气变化时疼痛,基本不影响生活	疼痛较重,工作和休息均受到影响	疼痛严重,难以忍受,严重影响休息和工作,需配合使用止痛药物
关节肿胀	无肿胀	关节肿胀较轻,皮肤纹理变浅,关节的骨标志仍明显	关节明显肿胀,皮肤纹理基本消失,骨标志不明显	关节肿胀十分明显,皮肤紧,骨标志消失
屈伸不利	无不利	关节活动轻度受限,关节活动范围减少<1/3	关节活动明显受限,关节活动范围减少≥1/3	关节活动严重受限,关节活动范围减少≥2/3,甚或僵直
晨僵	无僵直	晨僵<1h	晨僵≥1h且<2h	晨僵>2h
关节畸形	无关节变形及肌肉萎缩	关节变形及肌肉萎缩不明显	有畸形变关节,或肌肉中度萎缩,但不影响生活	关节畸形明显,或肌肉严重萎缩,影响生活

表2 中医证候次症分级及计分方法

Tab. 2 Classification and scoring method of minor symptoms of TCM syndromes

次症	正常(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
皮下硬节	无硬节	皮下鲜有硬节	皮下有硬节	皮下有多发硬节
晦暗瘀斑	关节处局部肤色无晦暗、瘀斑	关节处局部肤色微红,略显暗淡	关节处局部肤色暗红,偶有瘀斑	关节处局部肤色紫暗,明显瘀斑
肌肤干燥	无干燥	皮肤略干燥	皮肤较干燥	皮肤干燥明显

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件分析。主要疗效指标(中医证候、疼痛程度)采用优效性检查;其他指标采用双侧差异性检验。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行t检验或Wilcoxon秩和检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验、CMH检验或Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表3至表11(表10中行Fisher检验)。RA患者共剔除2例,脱落1例,均来自试验组。共94例(仅排

除“剔除”患者)纳入FAS人群分析,93例(排除“剔除”“脱落”患者)纳入PPS人群分析,96例(仅排除“脱落”患者)纳入SS人群分析。试验组与对照组患者脱落剔除率比较,差异无统计学意义(4.17%比0, $P > 0.05$),两组患者人口学特征和生命体征指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;中医证候积分前后差值的一致性检验及协方差分析结果可见,中心和组别有交互作用,分组对前后差值有显著影响。

表3 入组患者人口学特征及生命体征分析

Tab. 3 Demographic characteristics and vital signs of included patients

指标	试验组 (n=70)	对照组 (n=24)	Fisher/ Wilcoxon/t值	P值
性别(男/女,例)	14/56	2/22		0.23
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	49.60 ± 10.25	48.04 ± 8.32	-1.03	0.30
身高($\bar{X} \pm s$,cm)	161.79 ± 7.27	162.38 ± 5.83	-1.04	0.30
体质量($\bar{X} \pm s$,kg)	59.85 ± 7.00	57.51 ± 7.64	1.55	0.12
体温($\bar{X} \pm s$,℃)	36.53 ± 0.205	36.50 ± 0.21	-1.59	0.11
呼吸频率($\bar{X} \pm s$,次/分)	19.10 ± 1.40	18.96 ± 1.81	-0.61	0.54
心率($\bar{X} \pm s$,次/分)	71.51 ± 8.41	70.17 ± 7.73	-0.80	0.41
收缩压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	122.50 ± 9.70	121.04 ± 9.09	-0.20	0.84
舒张压($\bar{X} \pm s$,mmHg)	81.21 ± 9.34	81.25 ± 6.30	-0.32	0.75

表4 两组不同人群患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

时间	FAS(n=94)		PPS(n=93)	
	试验组(n=70)	对照组(n=24)	试验组(n=69)	对照组(n=24)
用药前	15.79 ± 6.33	15.21 ± 7.63	15.74 ± 6.36	15.21 ± 7.63
用药后	6.19 ± 6.59 [△]	8.79 ± 6.89 [*]	6.00 ± 6.45 [△]	8.79 ± 6.89 [*]
差值	9.60 ± 4.18 [△]	6.42 ± 4.29	9.74 ± 4.04 [△]	6.42 ± 4.29

注:与本组用药前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。表6,8,9同。

Note: Compared with those before medication, ^{*} $P < 0.05$; Compared with those in the control group, [△] $P < 0.05$ (for Tab. 6, 8 - 9).

安全性分析:1)实验室指标,两组患者治疗前后白细胞计数(试验组、对照组数据缺失分别为3例、1例)、

表7 不同人群患者中医证候积分差值协方差分析

Tab. 7 Covariance analysis of the integral - difference of TCM syndromes

方差来源	FAS(n=94)					PPS(n=93)				
	平方和	自由度	均方差	F值	P值	平方和	自由度	均方差	F值	P值
基线	130.09	7	18.58	12.67	0.00	127.27	7	18.18	12.81	0.00
中心	6.89	1	6.89	4.70	0.03	5.68	1	5.68	4.00	0.05
组别	10.35	1	10.35	7.06	0.01	8.90	1	8.90	6.27	0.01
中心×组别	12.08	1	12.08	8.24	0.01	10.57	1	10.57	7.45	0.01
试验组差值平均值(95%CI)	(3.83, 4.77)			(3.90, 4.82)						
对照组差值平均值(95%CI)	(2.64, 3.78)			(2.64, 3.78)						
两组间差值平均值(95%CI)	(0.23, 1.95)			(0.31, 1.99)						

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

疗效	FAS(n=94)				PPS(n=93)			
	试验组 (n=70)	对照组 (n=24)	CMH 值	P值	试验组 (n=69)	对照组 (n=24)	CMH 值	P值
痊愈	20(28.57)	3(12.50)			20(28.99)	3(12.50)		
显效	21(30.00)	2(8.33)			21(30.43)	2(8.33)		
有效	17(24.29)	10(41.67)	11.25	0.00	17(27.64)	10(41.67)	11.69	0.00
无效	12(17.14)	9(37.50)			11(15.94)	9(37.50)		
总有效	58(82.86)	15(62.50)			58(84.06)	15(62.50)		

表6 两组患者疼痛缓解程度比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 6 Comparison of pain relief degree between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

时间	FAS(n=94)		PPS(n=93)	
	试验组(n=70)	对照组(n=24)	试验组(n=69)	对照组(n=24)
用药前	5.23 ± 1.74	5.08 ± 1.41	5.25 ± 1.74	5.08 ± 1.41
用药后	0.93 ± 1.39 [△]	1.88 ± 1.54 [*]	0.88 ± 1.35 [△]	1.88 ± 1.54 [*]
差值	4.30 ± 1.97 [△]	3.21 ± 1.35	4.36 ± 1.91 [△]	3.21 ± 1.35

尿白细胞计数(试验组、对照组数据缺失分别为6例、1例)有显著差异($P < 0.05$);2)不良事件发生率,试验组与对照组相当(1.43%比0, $P > 0.05$)。3)合并用药率,试验组与对照组相当(14.29%比4.14%, $P > 0.05$)。

3 讨论

活血止痛膏有活血止痛、舒筋通络功效,用于筋骨疼痛、肌肉麻痹、痰核流注、关节酸痛的治疗。该药功能主治与受试药物基本相符,故选用活血止痛膏作为本研究中的阳性对照药物。其是目前国内疗效较肯定的同类药物,符合公认有效、可比原则^[11-12]。与活血止痛膏比较,神农镇痛膏能更好地缓解疼痛,且起效时间更短。神农镇痛膏对中医证候,尤其是关节疼痛、屈伸不利、肌肤干燥等症状的改善程度明显优于活血止痛膏,而试验组及对照组不良反应发生情况无明显差异。

神农镇痛膏方中以三七、土鳖虫为主药,活血化痰、

表8 两组患者中医单项症状比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 8 Comparison of individual TCM symptoms between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

项目	FAS(n=94)		PPS(n=93)		
	试验组 (n=70)	对照组 (n=24)	试验组 (n=69)	对照组 (n=24)	
关节疼痛	用药前	4.03±1.30	3.83±1.55	4.03±1.31	3.83±1.55
	用药后	0.94±1.35 [△]	1.92±1.25 [*]	0.90±1.31 [△]	1.92±1.25 [*]
	差值	3.09±1.43 [△]	1.92±1.50	3.13±1.39 [△]	1.92±1.50
关节肿胀	用药前	2.97±1.69	2.83±1.55	2.96±1.70	2.83±1.55
	用药后	1.37±1.51 [*]	1.33±1.52 [*]	1.33±1.48 [*]	1.33±1.52 [*]
	差值	1.60±1.30	1.50±1.35	1.62±1.30	1.50±1.35
屈伸不利	用药前	2.97±1.31	2.92±1.32	2.99±1.31	2.92±1.32
	用药后	1.17±1.42 [△]	1.83±1.31 [*]	1.16±1.43 [△]	1.83±1.31 [*]
	差值	1.80±1.33 [△]	1.08±1.32	1.83±1.32 [△]	1.08±1.32
晨僵	用药前	2.77±1.46	2.08±1.50	2.78±1.46	2.08±1.50
	用药后	0.71±1.32 [*]	1.00±1.18 [*]	0.70±1.32 [*]	1.00±1.18 [*]
	差值	2.06±1.48	1.08±1.18	2.09±1.47	1.08±1.18
关节畸形	用药前	1.46±1.70	1.50±1.98	1.42±1.68	1.50±1.98
	用药后	1.40±1.68	1.50±1.98	1.36±1.66	1.50±1.98
	差值	0.06±0.34	0.00±0.00	0.06±0.34	0.00±0.00
皮下硬结	用药前	0.33±0.63	0.71±1.04	0.30±0.60	0.71±1.04
	用药后	0.27±0.56	0.50±0.88	0.25±0.53	0.50±0.88
	差值	0.06±0.38	0.21±0.51	0.06±0.38	0.21±0.51
晦暗瘀斑	用药前	0.47±0.58	0.67±0.87	0.46±0.58	0.67±0.87
	用药后	0.20±0.44 [*]	0.38±0.65 [*]	0.19±0.43 [*]	0.38±0.65 [*]
	差值	0.27±0.45	0.29±0.55	0.28±0.45	0.29±0.55
皮肤干燥	用药前	0.79±0.72	0.67±0.76	0.80±0.72	0.67±0.76
	用药后	0.11±0.32 [△]	0.33±0.48 [*]	0.12±0.32 [△]	0.33±0.48 [*]
	差值	0.67±0.68 [△]	0.33±0.56	0.68±0.68 [△]	0.33±0.56

通经络,辅以乳香、川芎、红花、当归以加强功效^[13-14],佐以马钱子、防风、白芷祛风散寒,冰片消肿止痛,全方组方合理,配伍得当,共奏活血散瘀、消肿止痛等功效。本研究结果表明,神农镇痛膏治疗RA疗效优于活血止痛膏,可明显缓解疼痛,缩短止痛起效时间,尤其在改善关节疼痛、肿胀、功能障碍等方面疗效明显,同时本品不明显增加药品不良反应,与同类产品活血止痛膏相比,具有明显的治疗优势。

参考文献

[1] 李 妹,崔天益. 类风湿性关节炎自身抗体及其临床意义[J]. 临床检验杂志:电子版,2013,2(4):464-468.
 [2] 华爽铨,黄 莺,魏 莉. 国内外类风湿性关节炎护理现状[J]. 全科护理,2012,10(26):2474-2475.
 [3] 王 静,赵庆杰,卓小斌,等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展[J]. 药学实践杂志,2019,37(6):485-490.
 [4] 吴 洪,韦 哲,郭 胜. 神农镇痛膏治疗急性软组织损伤88例疗效观察[J]. 新中医,2007,39(9):57-58.
 [5] 国家食品药品监督管理局. 中药品种保护指导原则[A/OL].

表9 两组患者不同人群ESR,CRP,RF计分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 9 Comparison of ESR,CRP and RF scores in different populations ($\bar{X} \pm s$, point)

指标	FAS(n=94)		PPS(n=93)		
	试验组 (n=70)	对照组 (n=24)	试验组 (n=70)	对照组 (n=24)	
ESR(mm/h)	用药前	24.65±19.99	21.91±20.07	24.65±19.99	21.91±20.07
	用药后	22.40±20.05	19.91±16.16	22.40±20.05	19.91±16.16
	差值	2.90±15.14	2.48±9.17	2.30±14.78	1.86±8.89
CRP(mg/L)	用药前	26.38±30.96	25.97±34.27	25.80±30.82	25.97±34.27
	用药后	27.71±32.70	22.84±30.47	27.17±32.62	22.84±30.47
	差值	-1.71±22.60	4.09±18.06	-1.73±22.93	4.01±18.46
RF(IU/ml)	用药前	91.67±61.83	111.06±52.08	90.48±61.47	111.06±52.08
	用药后	90.78±59.17	101.72±52.71 [*]	89.58±58.74	101.72±52.71 [*]
	差值	0.88±19.22 [△]	13.58±28.44	0.89±19.36 [△]	12.77±28.80

表10 两组患者白细胞计数和尿白细胞计数变化[例(%)]

Tab. 10 Changes of white blood cell and urine white blood cell in the two groups [case (%)]

指标	组别	正常-正常	正常-异常	异常-正常	异常-异常	P值
白细胞计数	试验组(n=69)	60(86.96)	1(1.45)	3(4.35)	5(7.25)	0.04
	对照组(n=23)	18(78.26)	0(0)	5(2.17)	0(0)	
尿白细胞计数	试验组(n=66)	59(89.39)	0(0)	7(10.61)	0(0)	0.03
	对照组(n=23)	18(78.26)	2(8.69)	2(8.69)	1(4.35)	

(2009-02-03)[2021-12-05]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwyyp/20090203120001961_6.html.

[6] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[A/OL]. (2020-01-22)[2021-12-05]. https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
 [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药用于类风湿关节炎临床研究技术指导原则[A/OL]. (2017-12-27)[2021-08-05]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfopage?zdzyIdCODE=44a4d65e6528c6c8882b57276a5deaa9>
 [8] 中华医学会. 临床诊疗指南·骨科分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:199-200.
 [9] 郑筱萸. 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,2002:115-119.
 [10] 国家药品监督管理局. 药物临床试验质量管理规范[J]. (2020-04-23)[2021-12-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypzhcglbf/ypzhcglbfzhcwj/20200426162401243.html>.
 [11] 刘 峰. 活血止痛膏治疗膝痹病瘀血痹阻证的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2016.
 [12] 翟秀玲,郭 玲,张 涛. 温肾活血止痛膏治疗骨关节炎250例[J]. 中国民间疗法,2002,10(6):24-25.
 [13] 郭汉文. 神农镇痛膏制剂工艺及质量控制方法研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2007.
 [14] 甘曙光,胡吉迪,曹 越,等. 神农镇痛膏中士的宁的控制方法及标准研究[J]. 中国当代医药,2017,24(15):93-96.

(收稿日期:2021-08-26;修回日期:2021-12-29)