

行湿颗粒治疗湿热蕴阻型急性痛风性关节炎 40 例

刘园林^{1,2} 刘倩^{1,2} 杨海韵¹ 蔡立雄¹ 吴峰¹

[摘要] 目的:观察行湿颗粒治疗湿热蕴阻型急性痛风性关节炎的临床疗效。方法:选取 2019 年 4 月至 2019 年 12 月就诊的急性痛风性关节炎患者 40 例:男 31 例,女 9 例;年龄 37~60 岁,平均 48.60 岁;发病病程为 3.4~6.7 年,平均 5.08 年;采用口服行湿颗粒及患处外敷黄水纱治疗。结果:治疗后患者的 VAS 疼痛评分、关节肿胀积分、炎症指标(TNF- α 、IL-1 β 、ESR、CRP)、血尿酸水平(UA)水平与治疗比较差异有统计学差异($P<0.05$);治疗后总有效率 97.5%,有效例数达 39 例,其中显效占 36 例,仅有 1 例患者无效。结论:采用行湿颗粒治疗湿热蕴阻型急性痛风性关节炎有不错的疗效,能够有效的缓解疼痛、消除肿胀,降低 TNF- α 、IL-1 β 、ESR、CRP 等炎症因子指标,可以在一定程度上降低痛风患者血尿酸水平,副作用少,值得应用于临床并推广。

[关键词] 急性痛风性关节炎;行湿颗粒;中医药;临床报道

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2020)07-0063-04

痛风是血尿酸水平过高,导致尿酸单钠结晶(MSU)在关节及组织内沉积而引起的炎症性疾病,痛风患者通常伴有高尿酸血症;随着经济条件的提高和饮食结构的改变,痛风发病率逐年增高^[1-2]。其中急性痛风性关节炎反复发作是痛风常见的临床表现^[3],急性发作期患者关节红肿,剧烈疼痛,活动功能受限,甚则致残,严重影响患者生活质量,对患者家庭及社会造成巨大的经济损失。本病治疗方法较多,在痛风急性发作期,NSAIDs 作为首选药物,然而 NSAIDs 普遍存在不良反应及并发症,尤其是胃肠道反应及肝肾损害。从中医药角度出发找寻一种可以有效缓解痛风急性发作症状或者辅助治疗降低西药用量及不良反应是临床的重要问题。本研究以本院特色制剂行湿颗粒治疗湿热蕴阻型急性痛风性关节炎患者,现报告如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

选取 2019 年 4 月至 2019 年 12 月就诊的急性痛风性关节炎患者 40 例,男 31 例,女 9 例;年龄 37~60 岁,平均 48.60 岁;发病病程为 3.4~6.7 年,平均 5.08 年;有饮酒史者 29 人,有痛风家族史者 29 人。所有病例为佛山市中医院风湿科住院患者。

1.2 诊断标准

1)依据 2015 年 ACR/EULAR 联合发布的痛风

分类标准^[4]。2)湿热蕴阻型诊断标准参考国家中医药管理局拟定的《中医病证诊断疗效标准》,本病的湿热蕴阻证型诊断依据为:发作关节猝然红肿、热痛,拒按,触之局部灼热,得凉则舒,伴烦热口渴,心烦不寐,小便黄,舌红,苔黄腻、脉滑数。

1.3 纳入标准

1)确诊为急性痛风的病例,且符合湿热蕴阻型诊断标准。2)男女不限,年龄 18~70 岁之间。3)本人无药物过敏,并能积极配合治疗。4)受试者自愿参加并签署知情同意书者。

1.4 排除标准

1)合并有严重的高血压病、冠心病、糖尿病、免疫系统、血液系统等基础疾病或妊娠期妇女、精神病患者等;2)病情危重,随时有意外发生的可能者;3)重叠其他风湿病患者;4)有消化道高危因素的患者;5)依从性差,无法未按医嘱用药者;6)患者本人或家属不肯签署知情同意书和配合随访者。

2 方法

2.1 治疗方法

常规治疗:1)避免高嘌呤食物(如海鲜、动物内脏、浓肉汤、蘑菇、豆制品等);戒酒;每日饮水超过 2 000 mL;卧床休息,必要时抬高患肢,尽量避免负重。2)患者均予伤科黄水纱(批准文号为粤 Z20070924,规格为每 mL 相当于原材料 0.138 g)外敷发作关节。3)予行湿颗粒口服,由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁、黄芪、白术、茵陈、泽泻、木通组成(批字文号为粤药制字 Z20070415,本制剂仅限本医疗机

¹ 广州中医药大学附属佛山中医院(广东 佛山,528000)

² 广州中医药大学

构使用)1次1包,3次/d,连续服用14 d。治疗规程:治疗周期为2周。

2.2 疗效评定方法

1)疼痛情况观察指标:嘱患者者自己标记代表本次疼痛程度的分值,分别于治疗前及治疗14 d进行评定,并记录相应的分值。2)肿胀评分:肿胀评分为目前国际普遍采用的肿胀分级评分方法,将肿胀程度用0~3共4个数字表示:0分,皮肤纹理、骨突无明显变化;1分,皮肤纹理可变浅,附近的骨突显而易见;2分,皮肤纹理基本消失,肿胀与骨突平齐,骨突标志不明显;3分,皮肤纹理完全消失,肿胀高出骨突,骨突标志消失。于治疗前及治疗14 d进行评定,并记录相应的分值。3)实验室指标:所有受试者均于治疗前及治疗第14天对TNF- α , IL-1 β , ESR, CPR值进行检测。4)安全性指标:治疗前后肝功能(ALT, AST)、肾功能(BUN, Cr)、血常规、二便常规、心电图的变化。如出现不良反应:如实记录用药后出现的任何不良反应,包括如头痛、头晕、呕吐、腹痛、腹泻、女性受试者月经异常等出现的时间及症状体征,需详细记录相关内容,并及时作出相应的处理,评价治疗的安全性。

2.3 疗效评价标准

表1 所有患者治疗前后VAS疼痛评分、肿胀积分、ESR、UA值比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

| 时间 | VAS | 肿胀积分 | ESR/(mg · h ⁻¹) | UA/(μ mol · h ⁻¹) |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 治疗前 | 6.73 \pm 1.11 ¹⁾ | 2.51 \pm 0.28 ¹⁾ | 73.62 \pm 21.91 ¹⁾ | 526.71 \pm 77.43 ¹⁾ |
| 治疗后 | 1.47 \pm 1.05 | 0.37 \pm 0.28 | 31.59 \pm 6.18 | 344.38 \pm 79.45 |
| <i>t</i> | 16.253 | 32.523 | 12.557 | 11.240 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:1)与治疗前比较, *P*>0.05。

3.2 患者炎症指标(TNF- α , IL-1 β , CRP)比较

如表2所示,2周治疗后,先经Shapiro-wilk正态性检验,患者治疗前后TNF- α , IL-1 β , CRP均符合正态分布。后经方差齐性Levene检验,方差齐性(*F*=0.673,

表2 两组患者治疗前后肿胀积分($\bar{x} \pm s, n=40$)

| 时间 | TNF- α /(pg · mL ⁻¹) | IL-1 β /(pg · mL ⁻¹) | CRP/(mm · L ⁻¹) |
|----------|---|--|---------------------------------|
| 治疗前 | 26.20 \pm 2.55 ¹⁾ | 104.54 \pm 17.31 ¹⁾ | 73.62 \pm 21.91 ¹⁾ |
| 治疗后 | 14.47 \pm 2.57 | 78.30 \pm 8.00 | 31.14 \pm 7.95 |
| <i>t</i> | 16.253 | 32.523 | 12.557 |
| <i>P</i> | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:1)与治疗前比较, *P*>0.05。

3.3 疗效及不良反应

治疗后患者总有效率达97.5%,有效例数达39例,仅有1例患者无效;两组患者治疗后ALT, AST, Scr, BUN, WBC指标均无异常。仅有1例服药期间出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,予护胃药后缓解,1例患者出现过敏性皮炎,经停药治疗后恢复。

4 讨论

痛风是一种常见的因嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排

根据《中药新药临床研究指导原则》对治疗后两组疗效进行评价,具体如下:显效,主要症状(发作关节红肿热痛)基本消失,关节活动功能恢复正常,实验室指标(炎症指标、UA指标)恢复正常;有效,主要症状(发作关节红肿热痛)改善,关节活动功能恢复,实验室指标(炎症指标、UA指标)有所下降;未愈,未达到上述有效标准或加重者。

2.4 统计学方法

采用SPSS 20.0版统计学软件进行数据分析。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示若符合正态分布且经检验方差齐性,则采用配对样本*t*检验;若不满足正态分布或方差齐性,则采用*t'*检验或秩和检验。*P*<0.05差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者VAS疼痛评分、肿胀积分、ESR、UA比较
如表1所示,治疗2周后,先经Shapiro-wilk正态性检验,患者治疗前后VAS疼痛评分、肿胀积分、ESR、UA均符合正态分布。后经方差齐性Levene检验,方差齐性(*F*=0.056, 2.301, 0.034, 0.036, *P*=0.814, 0.133, 0.853, 0.850);采用配对样本*t*检验,与治疗前比较,患者的VAS疼痛评分、关节肿胀积分、ESR、血尿酸水平(UA)水平与治疗前比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

0.298, 2.721, *P*=0.414, 0.587, 0.103);采用配对样本*t*检验,与治疗前比较,患者的VAS疼痛评分、关节肿胀积分、ESR、血尿酸水平(UA)水平与治疗前比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

泄障碍所致的疾病,高尿酸血症是疾病发生发展的基础条件。痛风是一种常见的代谢性风湿性疾病,近年来各国痛风与高尿酸血症发病率越来越高^[5]。痛风自古以来便有“富贵病”的说法,改革开放以来,我国经济条件不断改善,生活方式及饮食结构发生急剧的变化^[6],我国痛风的发病率也节节攀升^[7],从2000-2005年的患病率为0.9%,2006-2010年为1.1%,2011-2014年为1.4%,给国家、社会及家庭造成巨大的经济

损失。

《黄帝内经》曾有记载,如《素问·痹论》曰:“风寒湿三气杂至,合而为痹也……其寒气甚者为痛痹。”痛风最早归属于痹证的范畴;梁代陶弘景《名医别录》也有关于痛风的记载,其谓“独活,微温,无毒。主治诸贼风,百节痛风无久新者。”然而在此处并非是作为一种病名,仅仅是是一种症状。金元四大家之一朱丹溪正式将“痛风”作为一种病名是在《格致余论·痛风论》中提出,另其《丹溪心法痛风》又曰^[8]:“痛风者,四肢百节走痛是也,他方谓之白虎历节风证。”故又有白虎历节风病名。

现今中医研究者对于痛风的病因病机历代医家的阐述进行总结及推陈纳新,对于痛风中医病因病机已经有了较为全面的认识。张景岳在《景岳全书·风痹》中认为:“风痹一证,即今人所谓痛风也”。《外台秘要》中写到:“热毒气出自于脏腑之中,攻于手足之间,则现热赤肿痛也……”《医学入门》则写到:“形体肥勇者,多因为风湿滋生痰液。以其循历遍身,曰历节风。甚如虎咬,曰白虎风。疼痛夜晚较重者,血液行于阴也。”古代医者对于因体质不同而痛风的病因病机及症状有所不同已经有一定的认识。朱良春^[9]认为脾肾不足、湿浊淤毒积滞是痛风的病机,提出了“浊淤痹”的病名,强调了“化淤去浊,补益脾肾”的治法。路志正^[10]认为脾胃功能失常为痛风病发病关键,致痰湿热毒内蕴,遇六淫外感、饮食不节、情志过极等合而发病,急性期主张清利湿热,祛风除湿。故中医对于本病较为普遍的认识是,疾病的发生可归属于两个方面,一是内因,一是外因;内因为正气不足、劳逸不当,而卫气不固,腠理空虚致使外界风寒湿或风寒热邪趁机侵入,痹阻关节经络而发病。

现代医学认为痛风是由长期的高尿酸血症引起的,高尿酸血症导致单钠尿酸盐(MSU)晶体在关节和人体其他组织中沉积^[11]。由于MSU晶体不断在体内的沉积^[12],痛风可以分为两个阶段,无症状期和在MSU晶体沉积基础上有临床表现期,MSU晶体不断在关节内沉积,人体免疫系统启动,产生各种活性炎症因子如TNF-1,IL-6,CXCL8和COX-2,进一步促进和激发促炎级联炎症反应,导致炎症的产生发展。

本研究遵从岭南地理特色,辨证多以湿热蕴阻型为多,按中医“清热利湿”治疗原则,以本院特色制剂行湿颗粒治疗本病,行湿颗粒是佛山市中医院名誉院长陈渭良先生针对岭南独特的地方气候和疾病谱特点研创出,药物由黄芪、白术、黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁等组成,诸药合用,共奏益气清热利湿之效。行湿颗粒的药物毒理及安全性的评估早在20世纪便已完成,临床主要用于足膝关节红肿热痛或湿热带下等。

行湿颗粒由黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁、黄芪、白术、茵陈、泽泻、木通组成,是在清代张秉成《成方便读》的四妙散基础上加上补气健脾和利水渗湿中药。其中黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁具有清热利湿,通络止痛,舒筋状骨之效;方中黄芪、白术君臣相宜,共奏益气健脾,燥湿利水之功;辅以茵陈、泽泻、木通,三药有利水渗湿和泄热作用,使湿热从下而出。全方共起益气通络,清热利湿之效。现代药理研究表明^[13]利用小鼠炎症模型证实黄芩素的体内抗炎活性,另外张倩等^[14]利用LPS诱导小鼠巨噬细胞体外炎症模型,结果表明,黄芩素能显著抑制炎症介质NO和PGE2的产生以及炎症因子TNF- α 和IL-6的释放,证实黄芩素体外抗炎、抗氧化的作用。苍术中的挥发油具有明显的抗炎作用,其原因可能是通过抑制组织中的PGE2生成有关,并且随着保存时间的延长,其抗炎作用也越强^[15-16]。于艳等^[17]证实茅苍术麸炒品可以更好的降低血清及胃组织中IL-6,IL-8,TNF- α 和PGE2的含量,茅苍术对乙酸致胃溃疡大鼠具有明显的抗炎作用,麸炒后该作用增强。表明茅苍术的抗炎镇痛的功效。研究发现^[18]薏苡仁4个不同极性部位均有不同程度地镇痛作用,其中以石油醚部位和乙酸乙酯部位效果显著。吴建方^[19]通过小鼠动物实验,得出薏苡仁提取物具有一定的抗炎、镇痛、镇静作用,但是作用强度与给药剂量和提取方法有关。本研究中炎症指标(TNF- α ,IL-1 β ,ESR,CPR)、UA、疼痛指标较治疗前均明显下降,故推测其能起到抑制痛风炎症反应,并且降低尿酸及止痛效果等综合作用。

本研究通过观察40例患者VAS疼痛评分、肿胀评分、UA、炎症指标(TNF- α ,IL-1 β ,ESR,CPR)、临床疗效评价、安全性指标、不良反应等指标。结果显示行湿颗粒可以有效的缓解发作关节疼痛、降低炎症指标、降低肿胀量化评分,表明行湿颗粒治疗湿热蕴阻型急性痛风性关节炎有不错的疗效,能够有效的缓解疼痛、消除肿胀,降低TNF- α ,IL-1 β ,ESR,CRP等炎症因子指标,可以在一定程度上降低痛风患者血尿酸水平,副作用少,值得应用于临床并推广。

参考文献

- [1] DE VILA FERNANDES E, SANDIM GB, MITRAUD SA, et al. Sono graphic description and classification of tendinous involvement in relation to tophaceous gout[J]. Insights Imaging, 2010, 12(6): 143-148.
- [2] 路杰, 崔凌凌, 李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(3): 244-247.
- [3] DALBETH N, JONES G, TERKELTAUB R, et al. Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: crystal extension study[J]. Arthritis Res Ther,

- 2019, 21(1):8.
- [4] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout classification criteria; an american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(10): 2557-2568.
 - [5] SARI I, AKAR S, PAKOZ B, et al. Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey[J]. *Rheumatology International*, 2009, 29(8): 869-874.
 - [6] ZHAI F, HE Y, MA G, et al. Study on the current status and trend of food consumption among Chinese population [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2005, 26(7): 485-488.
 - [7] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 62820.
 - [8] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 赵建新点校. 北京: 人民军医出版社, 2007: 76.
 - [9] 姚祖培, 陈建新. 朱良春治疗痛风的经验[J]. *中医杂志*, 1989(3): 16-17.
 - [10] 路洁, 魏华. 路志正教授治疗痛风的学术思想[J]. *浙江中医学院学报*, 2005, 29(6): 30-31.
 - [11] SO A K, MARTINON F. Inflammation in gout; mechanisms and therapeutic targets[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 639-647.
 - [12] CHEN J, WU M, YANG J, et al. The immunological basis in the pathogenesis of gout[J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14(2): 90-98.
 - [13] 付璟, 石继和. 黄芩素体外抑菌与体内抗炎作用研究[J]. *中国药房*, 2014, 25(23): 2136-2138.
 - [14] 张倩, 李惠香, 刘攀, 等. 黄芩素的体外抗炎及抗氧化活性研究[J]. *烟台大学学报: 自然科学与工程版*, 2018, 31(3): 232-238.
 - [15] 李宇馨, 李瑞海. 苍术挥发油抗炎活性研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(2): 71.
 - [16] 邓时贵, 胡学军, 李伟英, 等. 茅苍术挥发油主要化学成分的稳定性及其抗炎作用的初步比较[J]. *辽宁中药杂志*, 2008, 35(11): 1733.
 - [17] 于艳, 贾天柱, 才谦. 茅苍术及其麸炒品对胃溃疡大鼠抗炎作用的比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(4): 705-710.
 - [18] 吴月国, 张萍, 赵铮蓉, 等. 薏苡仁提取物的镇痛活性部位筛选[J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(6): 503-506.
 - [19] 吴建方. 薏苡仁提取物的抗炎、镇痛、镇静作用研究[J]. *转化医学电子杂志*, 2015, 2(12): 56-57.
- (收稿日期: 2019-11-20)
-
- (上接第 62 页)
- [5] 陈启民. 实用关节镜手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 378-381.
 - [6] BECCIONLIOLINI M, BONACCHI G, GALLETTI S. Intramuscular migration of calcific tendinopathy in the rotator cuff; ultrasound appearance and a review of the literature [J]. *Ultrasound*, 2016, 19(3): 175-181.
 - [7] CHANGE R F, LEE C C, LO C M. Computer-aided diagnosis of different rotator cuff lesions using shoulder musculoskeletal ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(9): 2315-2322.
 - [8] BALKE M, BIELEFELD R, SCHMIDT C, et al. Calcifying tendinitis of the shoulder; midterm results after arthroscopic treatment[J]. *AM J Sports Med*, 2012, 40(3): 657-661.
 - [9] HASHIGUCHI H, IWASHITA S, OKUBO A, et al. Arthroscopic removal and tendon repair for refractory rotator cuff calcific tendinitis of the shoulder[J]. *J Nippon Med Sch*, 2017, 84(1): 19-24.
 - [10] SEIL R, LITZENBURGER H, KOHN D, et al. Arthroscopic treatment of chronically painful calcifying tendinitis of the supraspinatus tendon[M]. *Arthroscopy*, 2006, 22(5): 521-527.
 - [11] 宋寒冰, 王震, 姜益常. 小针刀配合火罐治疗冈上肌肌腱炎的临床观察[J]. *中医药信息*, 2015, 32(3): 103-104.
 - [12] 谭丽, 郭璇妍, 陈凯, 等. 超声引导下经皮穿刺介入治疗肩袖钙化性肌腱病[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2019, 11(1): 649-651.
 - [13] 章英良, 倪月明, 朱芳兵, 等. 原发性冻结肩关节镜手术治疗松解治疗的临床研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(12): 35-37.
 - [14] 周新, 喻雅婷, 邵高海, 等. 超声引导穿刺灌洗治疗肩袖钙化性肌腱炎的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(7): 676-682.
 - [15] 臧业峰, 朱卫洁, 赵希春, 等. 自体富血小板血浆联合关节镜下保留残端重建术治疗前交叉韧带损伤的临床研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(9): 25-28.
- (收稿日期: 2020-02-13)