

清热除痹汤治疗湿热痹阻型急性痛风性关节炎的临床观察

刘立宁¹ 周玮¹ 侯楠¹ 刘一帆^{1△}

[摘要] **目的:**探讨清热除痹汤在湿热痹阻型急性痛风性关节炎治疗中的应用效果。**方法:**选取 2019 年 5 月至 2022 年 5 月湿热痹阻型急性痛风性关节炎患者 86 例,采用随机数字表法分为 B 组(43 例)和 A 组(43 例)。A 组患者接受依托考昔治疗,B 组患者接受清热除痹汤治疗,比较两组患者治疗前后中医证候积分、红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、血尿酸(UA)、干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-4(IL-4)水平,统计两组患者疗效及不良反应发生情况。**结果:**两组患者疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者中医证候积分、红细胞沉降率、C-反应蛋白、血尿酸、干扰素- γ 、IFN- γ /IL-4 水平均降低,两组患者 IL-4 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),组间对比差异无统计学意义($P>0.05$);B 组患者不良反应发生率低于 A 组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**清热除痹汤治疗湿热痹阻型急性痛风性关节炎,能取得与依托考昔相似疗效,且安全性较高。

[关键词] 清热除痹汤;痛风性关节炎;中医证候积分;尿酸;辅助性 T 细胞

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)11-0047-04

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.231109

Clinical Observation on the Treatment of Acute Gouty Arthritis of Damp-Heat Arthralgia Type by Qingre Chubi Decoction

LIU Lining¹ ZHOU Wei¹ HOU Nan¹ LIU Yifan^{1△}

¹Department of Rheumatology and Immunology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong China.

Abstract Objective: To investigate the application efficacy of Qingre Chubi decoction on the treatment of acute gouty arthritis patients with damp-heat arthralgia. **Methods:** 86 patients with damp-heat arthralgia type acute gouty arthritis who were admitted from May 2019 to May 2022 were selected as the research objects, and they were randomly divided into the group B of 43 cases and group A of 43 cases. Group A was received toricoxib treatment, and the group B was received Qingre Chubi decoction treatment. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, erythrocyte sedimentation rate (ESR), levels of C-reactive protein (CRP), serum uric acid (UA), interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-4 (IL-4) before and after treatment were compared between the two groups, the efficacy and occurrence of adverse reactions were counted. **Results:** There was no significant difference in efficacy between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the TCM evidence score, ESR, CRP, UA, IFN- γ and IFN- γ /IL-4 levels decreased in both groups, and IL-4 levels increased in both groups, with no significant difference between the groups ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions in group B was lower than that in group A ($P<0.05$). **Conclusion:** Qingre Chubi decoction has significant efficacy on the treatment of acute gouty arthritis patients with damp-heat obstruction type, which can effectively relieve clinical symptoms, and has high safety.

Keywords: Qingre Chubi decoction; gouty arthritis; TCM syndrome score; uric acid; helper T cells

痛风性关节炎是人体由于尿酸代谢障碍、尿酸沉积在四肢关节处引发的炎症反应,病情若长期得不到

控制,将导致关节受损、肾功能障碍等^[1]。近年来,随着人们饮食结构的变化,痛风性关节炎发病率呈上升趋势,多发于中年人群^[2]。临床上多以非甾体类抗炎药、糖皮质激素、秋水仙碱等西药单独或联合应用治疗,但不良反应较大,停药后易反复,临床疗效不甚完美^[3]。中医学认为痛风性关节炎属“湿热痹阻证”范

基金项目:山东省中医药科技项目(2021Q010)

¹ 聊城市人民医院风湿免疫科(山东 聊城,252000)

[△]通信作者 E-mail:ban302265@163.com

畴,多责之为湿热蕴结,经脉痹阻,治宜清热利湿,通络祛风。清热除痹汤具有祛风利湿、活血通经之功效,本研究在中医理论指导下,观察其治疗湿热痹阻型急性痛风性关节炎的疗效及其对免疫功能和 Th1/Th2 平衡的影响,现报告如下。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

2019 年 5 月至 2022 年 5 月选取本院湿热痹阻型急性痛风性关节炎患者 86 例,采用随机数字表法分为 B 组和 A 组,每组各 43 例。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

西医诊断符合 2015 *Gout Classification Criteria:an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*^[4] 诊断标准;中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[5] 湿热痹阻型辨证标准。湿热痹阻型主证:关节红肿疼痛,发热,关节畸形,屈伸不利,晨僵。次证:汗出,口渴,小便黄。舌脉:舌苔黄厚,脉弦滑。

1.3 纳入标准

1)符合西医诊断标准与中医辨证标准;2)病程<48 h;3)纳入观察前 30 d 内未使用糖皮质激素、非甾体类消炎药及降尿酸药物者;4)签署知情同意书。

1.4 排除标准

1)关节严重畸形,无活动能力;2)合并造血系统、精神系统、重要器官等严重疾病;3)合并其他风湿病;4)处于孕期或哺乳期;5)体质虚弱不能配合或过敏。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 两组均行基础治疗,低嘌呤饮食,禁止饮酒和剧烈运动,注意保暖。A 组患者给予依托考昔(齐鲁制药,国药准字 H20193275)治疗,120 mg/次,1 次/d。B 组患者口服清热除痹汤,组成包括:寻骨风 30 g,青风藤 15 g,穿破石 30 g,苍术 15 g,知母 15 g。每日以水煎煮至 400 mL,早晚各 200 mL。两组患者均连续治疗 5 d。

1.5.2 观察指标 1)中医证候积分:分别于治疗前后对“湿热痹阻证”相关中医证候进行评分,对主证(活动障碍、关节疼痛、关节肿胀、关节压痛)按无、轻度、中度、重度 4 级,分别记 0,2,4,6 分;对次证(发热、关节皮温,关节肤色,口渴,肢体困重、腕腹胀闷)分别记 0,1,2,3 分;舌象、脉象无/有分别记 0,1 分^[6]。于治疗前后各评价 1 次。2)炎症因子水平:以迈瑞 BC-5180 型血细胞分析仪测定红细胞沉降率(ESR),以迈瑞 BS-800 型生化分析仪测定尿酸(UA)、C-反应蛋白(CRP)水平,于治疗前后各检测 1 次。3)免疫相关细

胞因子:于治疗前后各抽取 5 mL 晨起静脉血,以酶联免疫吸附法检测 Th1/Th2 型细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-4(IL-4))水平,并计算 IFN- γ /IL-4。4)不良反应:记录两组患者不良反应发生情况,包括头晕、恶心、腹胀等。

1.5.3 疗效判定标准 痊愈:关节自主活动功能完全恢复,关节疼痛、肿胀等症状完全消失。显效:关节自主活动功能基本恢复,症状基本消失。有效:关节自主活动功能及症状有效改善。无效:未达以上标准^[5]。

1.6 统计学方法

运用 SPSS22.0 软件对数据进行处理,计数资料用“例(%)”表示,行 χ^2 检验;等级资料采用 Ridit 分析,行 U 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,行 t 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

A 组男 27 例,女 16 例;年龄为 29~58 岁,平均为(44.23 \pm 6.09)岁;病程为 3~12 h,平均为(8.26 \pm 1.35)h。合并基础病:22 例糖尿病,18 例高血压病,8 例高脂血症。B 组男 26 例,女 17 例;年龄为 27~62 岁,平均为(45.67 \pm 6.83)岁;病程为 3~13 h,平均为(8.79 \pm 1.57)h。合并基础病:20 例糖尿病,16 例高血压病,10 例高脂血症。两组患者基线资料均衡可比($P>0.05$)。

2.2 两组患者疗效比较

两组患者间疗效对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较[例(%),n=43]

组别	痊愈	显效	有效	无效
B 组	14(32.50%)	15(35.00%)	11(25.50%)	3(7.00%)
A 组	16(37.21%)	17(39.53%)	10(23.26%)	2(4.65%)
U	0.461			
P	0.977			

2.3 两组患者中医证候积分比较

两组患者治疗后中医证候积分较治疗前下降,组间对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 两组患者血清 C-反应蛋白、红细胞沉降率、尿酸水平比较

治疗后,两组患者血清 C-反应蛋白、红细胞沉降率、尿酸水平均下降,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.5 两组患者血清 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 水平比较

治疗后,两组患者 IL-4 水平均升高,IFN- γ 、IFN- γ /IL-4 水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),组间对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 2 两组患者中医证候积分比较(±s)

组别	例数/例	主证		次证	
		治疗前/分	治疗后/分	治疗前/分	治疗后/分
B 组	43	16.42±3.55	6.26±1.62 ¹⁾	14.88±1.75	4.60±0.76 ¹⁾
A 组	43	16.56±3.19	6.83±1.91 ¹⁾	14.42±1.93	4.85±0.80 ¹⁾
<i>t</i>		0.192	1.492	1.158	1.486
<i>P</i>		0.848	0.139	0.250	0.141

组别	例数/例	舌象、脉象		总积分	
		治疗前/分	治疗后/分	治疗前/分	治疗后/分
B 组	43	1.28±0.50	0.63±0.29 ¹⁾	32.60±3.22	11.49±2.60 ¹⁾
A 组	43	1.26±0.49	0.69±0.32 ¹⁾	32.44±3.76	12.37±3.03 ¹⁾
<i>t</i>		0.217	0.911	0.212	1.445
<i>P</i>		0.829	0.365	0.833	0.152

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表 3 两组患者血清 C-反应蛋白、红细胞沉降率及尿酸水平比较(±s)

组别	例数/例	C-反应蛋白/(mg·L ⁻¹)		红细胞沉降率/(mm·h ⁻¹)		尿酸/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B 组	43	36.04±8.02	9.02±1.73 ¹⁾	49.97±6.25	19.23±3.82 ¹⁾	557.22±21.19	445.14±17.37 ¹⁾
A 组	43	37.71±7.52	8.57±1.55 ¹⁾	51.03±5.97	18.37±3.51 ¹⁾	563.09±19.37	439.50±16.72 ¹⁾
<i>t</i>		0.996	1.270	0.804	1.087	1.341	1.534
<i>P</i>		0.322	0.207	0.424	0.280	0.184	0.129

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表 4 两组患者血清 IFN-γ、IL-4 及 IFN-γ/IL-4 水平比较(±s)

组别	例数/例	IFN-γ/(ng·L ⁻¹)		IL-4/(ng·L ⁻¹)		IFN-γ/IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B 组	43	90.80±22.95	46.33±14.15 ¹⁾	10.24±4.17	17.18±4.21 ¹⁾	11.43±8.40	2.70±1.36 ¹⁾
A 组	43	93.16±23.81	41.72±13.58 ¹⁾	10.85±4.64	18.61±4.64 ¹⁾	11.79±12.01	2.45±1.13 ¹⁾
<i>t</i>		0.486	1.541	0.641	1.497	0.162	0.927
<i>P</i>		0.641	0.127	0.523	0.138	0.871	0.357

注:1)与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应比较

B 组患者未出现头晕、恶心、腹胀,A 组患者出现头晕 1 例、恶心 3 例、腹胀 2 例。B 组患者不良反应发生率 0.00%(0/43)与 A 组患者 13.95%(6/43)比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.479,P=0.034$)。

3 讨论

痛风性关节炎又称代谢性关节炎,发病原因较为复杂,主要与嘌呤代谢紊乱,尿酸排出减少或合成增加,堆积在体内形成高尿酸血症有关^[7]。依托考昔作为常用的非甾体类抗炎药,是一种环氧化酶抑制剂,能起到良好的消炎、镇痛作用,在临床中应用较广泛。但痛风性关节炎难根除,易反复,依托考昔只能作为痛风急性发作期用药,长期高剂量服用易增加心血管风险,且停药后极有可能复发^[8]。

中医认为湿热痹阻型痛风性关节炎多因禀赋不足,湿邪外侵,加之嗜食肥甘厚味,长期以往则损伤脾气,以致湿热蕴结,流注于关节,袭入皮肉筋脉,痹阻经脉,停留肌肤,病变部位红肿潮热,久则骨蚀^[9]。现代人生活节奏加快,饮食无节制,多食大鱼大肉,常饮酒,

且作息不规律,易致气血、阳气不足,加之外邪侵袭,导致肌肉、筋骨、关节、经络痹阻,故治疗应以清热利湿,舒筋利痹,解毒活血,通络祛风为主。本研究采用清热除痹汤与依托考昔治疗痛风性关节炎,结果显示两组患者疗效无明显差异,治疗后关节肿胀、疼痛程度明显减轻,关节皮温、肤色、舌象、脉象较治疗前大有改善,但组间对比差异无统计学意义,表明清热除痹汤与依托考昔均能改善湿热痹阻型急性痛风性关节炎临床症状,减轻疼痛,消除肿胀,恢复活动能力,效果确切。清热除痹汤以寻骨风为君药,具有祛风、通络、止痛之功效;青风藤可祛风湿、通经络,穿破石可清热利湿、散瘀止痛,二者共为臣药,协助增强寻骨风功效;知母清热泻火,苍术祛风燥湿、运化助脾,二者共为佐药,可配合君药化湿健脾、加强清热。诸药共用,发挥疏通经络、祛风利湿、散瘀止痛之效^[10]。此外,现代药理学研究显示,寻骨风醇提取物可抑制炎症^[11];穿破石发挥抗炎作用,可缓解早期炎症症状^[12];青藤碱有镇痛抗炎之效,可抑制滑膜炎^[13];多种有效成分从不同机制发挥疗效。C-反应蛋白与红细胞沉降率是两种反映炎

症状的常用指标,C-反应蛋白、血尿酸与红细胞沉降率水平可反映病情活跃程度^[14]。本研究结果发现,B组患者体内红细胞沉降率、C-反应蛋白、血尿酸水平相比治疗前显著降低,说明清热除痹汤不但能改善临床症状,还可降低体内尿酸及相关炎性因子水平。

正常情况下 T 细胞亚群对机体免疫功能的稳定起重要的调节作用^[15],主要表现为 Th1 和 Th2 细胞通过分泌细胞因子交叉调节,相互抑制,在体内处于动态平衡状态,这种平衡对维持机体的免疫自稳至关重要^[16-17]。而痛风性关节炎患者的滑膜组织中滑膜细胞大量增生,多种炎性细胞浸润,此时患者体内 Th1 细胞占优势,产生过量干扰素- γ ,通过表达穿孔素溶解细胞,诱发炎症^[18]。本研究从 Th1/Th2 平衡方面分析清热除痹汤对湿热痹阻型痛风性关节炎患者免疫功能的影响,结果发现治疗后两组患者血清中干扰素- γ 水平与 IFN- γ /IL-4 降低,白介素-4 水平升高,B 组患者与 A 组患者干扰素- γ 、白介素-4、IFN- γ /IL-4 间比较无明显差异,说明清热除痹汤能发挥与依托考昔相似的促进 Th1、Th2 型细胞因子处于平衡状态、维持人体免疫自稳系统的作用。分析原因在于清热除痹汤中部分药物发挥调节免疫功能作用,如青风藤、知母有免疫抑制作用,寻骨风中铁元素含量高,对免疫系统产生影响。另外,本研究中 B 组患者不良反应发生率明显低于 A 组患者,表明在急性痛风性关节炎患者中使用清热除痹汤具有较高安全性,这与该汤剂所含中药为天然品、毒性低有关。

综上所述,清热除痹汤治疗湿热痹阻型急性痛风性关节炎,能取得与依托考昔相似疗效,且安全性较高。

参考文献

- [1] 王仁崇,蒋电明,黄伟,等. 痛风性关节炎的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(9):647-650.
- [2] 杨丽华,刘晓丽,蒋雅琼,等. 我国痛风的患病率及危险因素[J]. 医学研究杂志,2019,48(12):4-6.
- [3] 刘婷,张霞,李飞燕. 急性痛风性关节炎的中西医治疗进展[J]. 中国中医急症,2019,28(2):374-376.
- [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 Rheumatol*, 2015, 67(10):2557-2568.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:349-353.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:72.
- [7] 郭军强. 正清风痛宁片联合非布司他治疗痛风性关节炎的作用机制分析[J]. 临床研究,2019,27(3):118-119.
- [8] 舒建龙,李凤珍,覃裕旺. 痛风病理及临床中西医治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(2):218-227.
- [9] 李刘坤. 吴鞠通医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:65-66.
- [10] 劳贝妮,孙维峰,李静. 清热除痹汤治疗急性痛风疗效及安全性评价[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(6):794-799.
- [11] 陈铎葆,徐冰,李兵,等. 寻骨风对抗炎镇痛作用的研究[J]. 基层中药杂志,2001,15(1):9-10.
- [12] 韦健全,罗莹,黄健,等. 穿破石抗炎镇痛活性观察及最大给药量测定[J]. 中成药,2011,33(9):1589-1592.
- [13] 张洪长,刘明昕,张莹,等. 青藤碱对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞 MyD88、TRAF-6 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(4):485-489.
- [14] DESAI J, STEIGER S, ANDERS H J. Molecular pathophysiology of gout[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8):756-768.
- [15] 贺明玉,刘健,韩馨悦,等. 痛风性关节炎患者免疫指标的变化及中医药干预的数据挖掘研究[J]. 风湿病与关节炎,2019,8(10):9-13.
- [16] HARRE U, DERER A, SCHORN C, et al. T cells as key players for bone destruction in gouty arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6):135.
- [17] TONG J, HU X J, CAI W Q, et al. Puerarin alleviates delayed-type hypersensitivity via cytokine inhibition by modulating Th1/Th2 balance[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(5):4441-4447.
- [18] ZHU X, ZHU J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8011.

(收稿日期:2022-10-03)