

蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎的临床研究*

郭玉星¹, 熊 辉^{2△}, 陆小龙², 朱方晓¹, 周 彪¹, 周友良¹

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 通过临床与依托考昔比较, 观察蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎的临床疗效及其对主要炎症因子的影响。**方法** 将明确诊断的患者随机分为治疗组和对照组, 治疗组给予蠲痹历节清方治疗, 对照组采用依托考昔片干预。观察治疗前后红肿疼痛等症状体征、C-反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血清白细胞介素-6(IL-6)变化和不良反应。**结果** 1 周疗程后, 治疗组与对照组红肿疼痛等症状体征明显改善, 两者比较对照组改善症状方面更明显, 差异有统计学差异($P<0.05$), 但红肿总积分两者接近; 治疗后 CRP、ESR 较前明显改善($P<0.05$), 2 组治疗后比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 2 组治疗前后血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 均下降, 治疗组较对照组更明显, 差异亦有统计学意义($P<0.05$)。2 组不良反应率差异有显著性($P<0.05$)。**结论** 蠲痹历节清方可以有效缓解急性痛风性关节炎患者症状体征, 改善其 CRP、ESR, 抑制血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的表达, 是治疗急性痛风性关节炎的有效方药, 值得临床借鉴及进一步研究。

关键词: 蠲痹历节清方; 急性痛风性关节炎; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 白细胞介素-1 β (IL-1 β); 白细胞介素-6(IL-6)

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)01-0081-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.01.019

急性痛风性关节炎是一种急性炎症反应, 它是由尿酸钠在关节及关节周围组织以结晶形式沉积引起的^[1]。临床常见症状为急性关节红肿、剧烈疼痛、发作时不能活动等。近年来, 随着人民生活水平的提高, 饮食结构的改变, 糖、脂肪、蛋白质摄取明显增加, 痛风性关节炎的发病率逐年增加^[1-3], 造成了重大的经济及社会负担。现代医学常用秋水仙碱、非甾体抗炎药等治疗急性痛风性关节炎, 但副作用较大, 常出现如肝、肾损害以及胃肠道反应、呼吸抑制, 甚至骨髓抑制等明显的不良反应, 使痛风治疗更为复杂。中医对本病认识较早, 长时间的临床应用显示出中药的有效性及安全性。笔者采用导师熊辉教授经验方蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎, 获得较好的临床效果且不良反应较少, 为进一步探索其作用机制, 笔者观察该方对急性痛风性关节炎患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、血清白细胞介素-6(IL-6)变化的影响。现报道如下。

1 临床资料及方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 3 月—2015 年 10 月间湖南中医药大学第二附属医院门诊、急诊急性痛风性关节炎患者 60 例, 其中男 45 例, 女 15 例, 年龄 25~65 岁。随机分为 2 组。治疗组 30 例, 其中男 23 例, 女 7 例; 年龄 30~60 岁, 平均年龄 43.5 岁; 急性发作平均病程(23.78 $\pm$ 13.45) h。对照组 30 例, 男 22 例, 女 8 例; 年龄最小 25 岁, 最大 65 岁, 平均年龄 44.5 岁; 急性发作平均病程(24.50 $\pm$ 11.97) h。2 组患者在一般资料方面统计学无显著性差异($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

符合急性痛风性关节炎诊断标准(参照 1997 年美国风湿病学会标准^[4]):

①关节液中有特异性的尿酸盐结晶。②有痛风石, 用化学方法或偏光显微镜观察证实含有尿酸盐结晶。③具备下列临床、实验室和 X 线征象等 12 条

* 基金项目: 国家自然科学基金(81574005); 湖南省自然科学基金(S2013J5043)

收稿日期: 2015-10-21

作者简介: 郭玉星(1987-), 男, 湖南湘潭人, 在读博士研究生, 主要研究方向: 中医筋伤及骨病的防治。

△通信作者: 熊辉, E-mail: xh-hn@sina.com

中 6 条者:(1)1 次以上的急性关节炎发作;(2)单关节炎发作;(3)炎症表现在 1 天内达到高峰;(4)患病关节皮肤呈暗红色;(5)单侧发作累及第一环趾关节;(6)第一跖趾关节疼痛或肿胀;(7)可疑的痛风石;(8)单侧关节发作累及跗骨关节;(9)高尿酸血症;(10)X 片示关节内非对称性肿胀;(11)关节炎发作期间关节液微生物培养阴性;(12)X 线摄片示骨皮质下囊肿不伴有质侵蚀。

具备以上 3 项中任何 1 项即可确诊。

1.3 纳入标准

①凡符合诊断标准的患者;②年龄 25~65 岁者;③知情同意,自愿接受 1 周治疗和检查的患者;④治疗前 1 个月内及治疗过程中均未服用任何激素及相关药物的患者。

1.4 排除标准

①凡不符合入选标准,未按规定用药,无法判定疗效,或资料不全影响疗效或安全性判断者;②由肾功能衰竭、肿瘤化疗或放疗、药物等所致继发性痛风性关节炎;③合并类风湿关节炎、骨性关节炎或创伤性关节炎等疾病引起的关节病变者;④合并严重心脑血管、肝、肾和血液系统等严重原发性疾病患者;⑤伴有精神病、老年性痴呆等不能配合者;⑥晚期关节炎重度畸形、僵硬、丧失劳动力者。

1.5 病例脱落标准

①试验过程中,受试者按规定用药,或资料不全可能影响有效性和安全性判定者;②发生严重不良事件,并发症和特殊生理变化,不宜继续接受试验;③试验过程中自行退出者;④因各种原因疗程未结束而退出试验,或失访、死亡者;⑤非范围内联合角药,特别是对试验用药影响较大的药物,影响有效性和安全性判定者。

1.6 治疗方法

1.6.1 治疗组

蠲痹历节清方:苍术 20g,黄柏 10g,黄芩 10g,土茯苓 15g,茵陈 15g,防己 10g,泽泻 10g,白术 10g,当归 15g,甘草 6g。由湖南中医药大学第二附属医院药剂科提供,每日 1 剂,早晚分服。

1.6.2 对照组

依托考昔片,美国 Merck Sharp Dohme Corp 公司生产,批准文号:(H20080510),120mg/片,每日 1 次;

1.6.3 常规治疗

2 组均治疗 1 周,期间低嘌呤饮食,口服碳酸

氢钠调节尿液 pH 在 6.2~6.8,积极治疗其他原发病,如合并高血压病者予降压,鼓励选食碱性食品,禁酒。

1.7 疗效观察

1.7.1 实验室指标

①治疗前后 ESR、CRP 的检测。②TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 测定。

在治疗前后取痛风患者血清,时间为分别于用药前及用药后 1 周,先空腹抽静脉血,然后分离血清负 20℃保存。方法:采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法(酶联免疫吸附法),上海森雄生物有限公司提供试剂,操作严格按说明书执行。

1.7.2 疗效评价标准

①治疗结束后对关节红肿评分。参照“四级评分法”^[9]:关节正常,0 分;轻度红肿,1 分;中度红肿,2 分;重度红肿,3 分。

②治疗结束后对关节疼痛评分。NRS 计分^[9]:0 级,表示无疼痛,0 分;1~3 级,轻度疼痛,但仍能进行正常的活动,1 分;4~6 级,中度疼痛,影响工作,但生活能够自理,2 分;7~9 级,比较严重疼痛,生活不能自理,3 分;10 级,疼痛剧烈,难以忍受,4 分。

1.7.3 不良反应检测

观察并统计药物不良反应,如头痛、皮疹,恶心、呕吐等胃肠道反应、肝肾毒性、骨髓抑制出现白细胞降低等情况。

1.8 统计学方法

全部数据均采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析与处理。2 组临床疗效比较采用秩和检验,不良反应发生率比较采用 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,自身治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后关节红肿评分比较

2 组患者治疗前红肿程度评分经统计学分析,差异无统计意义($P>0.05$);治疗后治疗组红肿程度评分较对照组高,差异有统计意义($P<0.05$),2 组总评分较接近。详见表 1。

2.2 2 组患者治疗前疼痛评分比较

2 组患者治疗前疼痛评分经统计学分析,差异无统计意义($P>0.05$);治疗后治疗组疼痛评分较对照组高,差异有统计意义($P<0.05$)。结果见表 2。

表1 关节红肿评分比较

组别	n	时间	0分	1分	2分	3分
治疗组	30	治疗前	0 [▼]	13 [▼]	9 [▼]	8 [▼]
		治疗后	13 [*]	13 [*]	3 [*]	1 [*]
对照组	30	治疗前	0	14	7	9
		治疗后	16	11	2	1

注:与对照组比较,* $P<0.05$,[▼] $P>0.05$

表2 关节疼痛评分比较

组别	n	时间	0分	1-3分	4-6分	7-10分
治疗组	30	治疗前	0 [▼]	10 [▼]	11 [▼]	9 [▼]
		治疗后	10 [*]	13 [*]	5 [*]	2 [*]
对照组	30	治疗前	0	9	13	8
		治疗后	12	15	2	1

注:与对照组比较,* $P<0.05$,[▼] $P>0.05$ 。

2.3 2组治疗前后 ESR、CRP 比较

2组治疗后 ESR、CRP 均比治疗前降低 ($P<0.05$);治疗组 ESR、CRP 下降值与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见下表3。

表3 ESR、CRP 变化比较

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
治疗组	治疗前	40.23±7.53 ^{□▼}	44.83±10.14 ^{□▼}
	治疗后	20.23±10.53 [*]	12.23±10.53 [*]
对照组	治疗前	38.57±10.34	40.50±12.18
	治疗后	19.30±11.45	11.43±11.50

注:与对照组比较,[□] $P<0.05$,^{*} $P>0.05$,[▼] $P>0.05$

2.4 2组治疗前后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 比较

2组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 均比治疗前降低 ($P<0.05$);治疗组 ESR、CRP 下降值比对照组更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 变化比较

组别	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-6
治疗组	治疗前	16.2±0.3 ^{□▼}	69.8±4.2 ^{□▼}	64.8±7.6 ^{□▼}
	治疗后	10.5±0.2 [*]	29.3±2.5 [*]	43.8±5.4 [*]
对照组	治疗前	15.9±0.4	70.2±3.9	63.9±8.4
	治疗后	12.20±0.3	36.43±4.5	49.3±6.6

注:与对照组比较,[□] $P<0.05$,^{*} $P<0.05$,[▼] $P>0.05$

2.5 不良反应

治疗组出现1例(3.3%)胃肠道反应,对照组出现5例(16.7%)胃肠道反应,不良反应发生情况均

为轻度,对症治疗后,均消失或恢复正常,2组均无严重不良事件发生。经 χ^2 检验,2组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

急性痛风性关节炎,以关节局部红、肿、热、痛为主,本病治疗原则是迅速缓解症状,改善功能。导师团队^[7]对湖南地区319份痛风性关节炎住院病历的调研结果发现,湿热瘀阻证为最常见证型,因此化裁出以清热利湿、化瘀止痛的蠲痹历节清方[®],它以黄柏清热利湿解毒,苍术燥湿健脾、祛风除湿,二者共为君药;黄芩清热燥湿解毒,土茯苓祛湿热、解毒,茵陈清热利湿共为臣;防己祛风湿、止痛,泽泻利水渗湿泻热,白术健脾、燥湿利水,当归活血化瘀通经为佐药;甘草调和诸药为使;诸药合用,共奏“清热利湿散瘀”之功。它在临床中取得了良好效果。齐新宇、陆小龙等^[8-9]用蠲痹历节清方治疗湿热蕴结型痛风性关节炎急性期患者,在疗效、控制尿酸、降低ESR、减轻临床症状等方面优于对照组,且在不良反应发生率和随访复发率方面也优于对照组。依托考昔作为一种选择性环氧化酶-2(COX-2)抑制剂,它可以高选择性的抑制COX-2的活性、减少前列腺素的合成从而减轻炎症反应、缓解疼痛,在临床治疗急性痛风性关节炎方面应用良好^[10],故选用对照。

痛风性关节炎患者平时体内的尿酸钠结晶形成并沉积在滑膜、软骨、关节周围,不表现出炎症反应。只有在如寒冷、外伤及饮酒等相关因素刺激下,尿酸钠结晶脱落进入关节腔,作用于滑膜细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞,释放多种炎症介质,如IL-1 β 、IL-6及TNF- α 等,从而导致炎症级联反应^[11]。研究认为^[12],血清和关节液中IL-1 β 、TNF- α 水平可用来反映痛风性关节炎病情严重程度;IL-6在痛风性关节炎急性期呈明显高表达,被认为与痛风性关节炎的病情活动性相关^[13]。故选作治疗观察指标。

本研究结果显示,2组在治疗1周后,急性痛风性关节炎都得到较好的治疗,治疗组在治疗后关节红肿、疼痛较治疗前好转,且红肿总评分接近对照组,表明蠲痹历节清方短期内改善痛风急性发作症状,效果明显。治疗前后比较,治疗组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 指标明显下降且强于对照组,表明蠲痹历节清方可明显改善炎症因子表达。不过试验研究较

浅,存在的疑惑是:本方直接作用于炎症因子从而达到消炎止痛或是通过干预目前热点的 TLR4/NF- κ B^[14-15]等信号通路从而抑制下游炎症因子的表达来达到抗痛风作用,此治疗机制有待于进一步研究证实,但它治疗痛风性关节炎急性发作疗效确切、安全性好且携带方便,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan [J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2013, 65(2): 244-250.
- [2] Singh JA. Racial and gender disparities among patients with gout[J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(2): 307.
- [3] 匡红, 曾琳, 刘书蓉, 等. 成都地区 28097 例健康体检者尿酸水平分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2121-2122.
- [4] 薛耀明, 李晨钟. 痛风的诊断与治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 102
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 179-182.
- [6] 周腊梅, 陶娟, 周晓华. 风湿消肿止痛膏治疗痛风急性发作 20 例临床观察 [J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(4): 46-48.
- [7] 熊辉, 姜国勇, 胡楠, 等. 痛风性关节炎中医证素及证型的聚类研究[J]. 中医正骨, 2011, 23(11): 26-28.
- [8] 陆小龙, 郭玉星, 熊辉, 等. 蠲痹历节清方治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21(5): 23-25.
- [9] 齐新宇, 董大立, 熊辉, 等. 蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎湿热证疗效观察 [J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(5): 42-44.
- [10] 陆建立. 依托考昔治疗急性痛风性关节炎的临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(4): 451-453.
- [11] Bolzetta F, Veronese N, Manzano E, et al. Chronic gout in the elderly[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25(2): 129-137.
- [12] 朱芳晓, 周润华, 莫汉有, 等. 通滞苏润江胶囊治疗急性痛风性关节炎的临床研究及对 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 687-689.
- [13] TAKAHASHI M. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Nippon Rinsho, 2011, 69(1): 30-33.
- [14] Putra AB, Nishi K, Shiraishi R, et al. Jellyfish collagen stimulates production of TNF- α and IL-6 by J774. 1 cells through activation of NF- κ B and JNK via TLR4 signaling pathway. Mol Immunol, 2013, 58(1): 32-37.
- [15] Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. Changes in toll-like receptor (TLR)4-NF κ B-IL1 β signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis[J]. Rheumatol Int, 2014, 34(2): 213-220.

(编辑:徐建平)

Clinical Study of Juanbilijieqing Fang in the Treatment of Acute Gouty Arthritis

GUO Yuxing¹, XIONG Hui², LU Xiaolong², ZHU Fangxiao¹, ZHOU Biao¹, ZHOU Youliang¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine. Changsha 410208, China;

2. The Second Affiliated Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, China)

ABSTRACT: **Objective** By comparison with the Etoricoxib, observation Juanbilijieqing Fang in treatment of acute gouty arthritis clinical efficacy and effect on the main inflammatory factor. **Methods** The patients were randomly divided into two groups, the treatment group received Juanbilijieqing Fang treatment, control group with etoricoxib tablets intervention. we observe their changes include of swelling and pain, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), serum interleukin-1 β (IL-1 β), serum interleukin-6 (IL-6), and adverse effects. **Results** After one week of treatment, the symptoms and signs of the treatment group and the control group were significantly improved, and the control group was more obvious, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), but the swelling's total score were close to the two groups. After treatment, CRP and ESR were significantly improved ($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The serum levels of TNF- α , IL-1 and IL-6 were decreased in the two groups after treatment, and the treatment group was more obvious than the control group ($P < 0.05$). There was significant difference in the adverse reaction rate of the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Juanbilijieqing Fang can effectively relieve acute gouty arthritis signs and symptoms, improve their CRP, ESR, inhibit the serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 expression. It is the treatment of acute gouty arthritis effective herbs and deserves widespread use and further study.

KEY WORDS: Juanbilijieqing Fang; acute gouty arthritis; tumor necrosis factor- α (TNF- α); serum interleukin-1 β (IL-1 β); serum interleukin-6(IL-6)