

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.24.010

临床研究

加味四妙丸联合西药治疗急性痛风性关节炎 28 例临床研究

袁晓¹, 范永升^{2*}, 谢冠群², 冯晓红¹, 吴巧敏¹, 金雅美¹

(1. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江省杭州市邮电路 54 号, 310006; 2. 浙江中医药大学基础医学院)

摘要 目的 评价加味四妙丸治疗急性痛风性关节炎 (AGA) 的临床疗效。方法 选取 AGA 患者 60 例, 随机分为西药组和中西药组各 30 例。西药组予双氯芬酸钠缓释片口服, 每次 75 mg, 每日 1 次; 碳酸氢钠片口服, 每次 1000 mg, 每日 3 次。中西药组在西药组基础上联合加味四妙丸。两组均治疗 3 天, 治疗期间患者如因关节疼痛加重经评定改用糖皮质激素治疗。分别于治疗前后检测患者血白细胞 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血尿酸 (UA)、血肌酐 (Cr) 水平, 并进行关节疼痛评分和关节红肿评分。比较两组患者改用糖皮质激素的比例。结果 中西药组改用糖皮质激素治疗 2 例, 明显低于西药组的 9 例 ($P < 0.05$); 中西药组治疗后 WBC、CRP、UA 水平及关节疼痛评分、关节红肿评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且 CRP、UA 水平及关节疼痛评分、关节红肿评分均低于西药组 ($P < 0.05$)。结论 加味四妙丸治疗 AGA 可抑制炎症反应, 缓解关节肿痛症状, 减少糖皮质激素使用。

关键词 急性痛风性关节炎; 加味四妙丸; 痛风; 炎性因子; 糖皮质激素

急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 以发病关节红肿热痛、活动障碍等为主要临床特征, 是痛风急性发作的特有表现^[1-2], 近年来, 其患病率逐年上升, 在我国目前已达 1% ~ 3%, 发病年龄也有所提前, 已严重威胁人类身体健康^[3]。本研究通过随机对照的方法观察加味四妙丸治疗 AGA 的疗效。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准》^[4]。

中医诊断及分型标准参照国家中医药管理局 1994 年颁布的中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》^[5], 诊断为痛风之湿热蕴结证: 下肢小关节卒然红肿热痛、拒按, 触之局部灼热, 得凉则舒, 可伴发热口渴及心烦不安, 小便黄, 舌红、苔黄腻, 脉滑数。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准者; 2) 男性; 3) 年龄 18 ~ 70 岁; 4) 此次急性发作 3 天之内, 且症状未见缓解者; 5) 此次发病以来未曾使用过相关药物治疗; 6) 患者知情同意。

1.3 排除标准

1) 伴有严重的心、脑、肾等脏器疾病或精神类疾患; 2) 经医生判断依从性差难以遵医嘱用药或病例资料不全等可能影响疗效及安全性评价者; 3) 近 1 个月来, 曾使用过糖皮质激素及咪塞米、噻嗪类利尿剂等药物者; 4) 正在参加或者近 3 个月曾参加过其他药物临床试验者; 5) 继发性痛风患者。

1.4 一般资料

选取 2016 年 6 月至 2017 年 4 月浙江省中医院门诊或住院符合纳入标准的 AGA 男性患者 60 例, 采用随机数字表法分为西药组或中西药组各 30 例。西药组: 年龄 30 ~ 69 岁, 平均 (53.9 ± 10.4) 岁; 病程 1.5 ~ 8.9 年, 平均 (6.1 ± 1.8) 年。中西药组: 年龄 38 ~ 68 岁, 平均 (56.0 ± 8.2) 岁;

基金项目: 浙江省中医药科技计划 (2017ZB035)

* 通讯作者: fyszjtem@163.com, (0571) 86613587

病程 1 ~ 10.8 年, 平均 (6.9 ± 2.2) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

西药组: 给予扶他林片 (双氯芬酸钠缓释片, 每片 75 mg, 北京诺华制药有限公司生产, 批号: X0501) 口服, 每次 75 mg, 每日 1 次; 碳酸氢钠片 (每片 500 mg 口服, 上海黄海制药有限责任公司生产, 批号: 131132) 口服, 每次 1000 mg, 每日 3 次。中西药组: 在西药组治疗的基础上, 再给予加味四妙丸, 处方: 苍术 15 g, 薏苡仁 20 g, 牛膝 15 g, 黄柏 10 g, 泽泻 12 g, 山慈菇 15 g, 乌梢蛇 9 g, 桂枝 9 g, 土茯苓 15 g, 由浙江省中医院中药制剂室煎煮取汁 240 ml, 分两袋真空包装, 每袋 120 ml, 分两次于早、晚饭后 1 h 温服。

治疗期间患者注意事项: 1) 尽量多卧床休息, 并抬高患肢, 保护发病关节, 避免受冷、受湿、劳累等诱发因素; 2) 多饮水, 保持每日饮水量 2000 ml 以上; 3) 严格遵循低嘌呤饮食。

两组疗程均为 3 天。

两组患者在上述 3 天预定方案治疗期间, 如关节疼痛加重难以忍受者, 采用 11 点疼痛程度数字量表 (NPRS) [8] 进行评分, 达到 10 分者, 或由内分泌科和风湿免疫科 3 名副主任医师共同认为需改用糖皮质激素者, 开始服用糖皮质激素治疗, 停用原定药物, 但该患者将不再纳入后续研究。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 生化指标 分别于患者入组时及治疗后, 应用美国贝克曼库尔特有限公司 LH750 血细胞分析仪检测患者血白细胞 (WBC), 以 Dx C800 全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血肌酐 (Cr)、血尿酸 (UA), 以免疫荧光分析仪检测 C 反应蛋白 (CRP) 水平。

2.2.2 关节疼痛评分和关节红肿评分 参照国家中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[9] 和《中药新药临床研究指导原则 (第二辑)》[10], 分别于患者治疗前后采用 NPRS 进行关节疼痛评分。0 分: 无疼痛; 1 ~ 3 分: 轻度疼痛, 仍可从事正常活动; 4 ~ 6 分: 中度疼痛, 影响工作, 但生活能自理; 7 ~ 9 分: 严重疼痛, 生活不能自理; 10 分: 能够想象得到的最严重疼痛, 已无法忍受。根据查体结果进行关节红肿评分 [9], 0 分: 无关节红肿或红肿已消失; 1 分: 可见关节局部皮肤略红, 但肿胀不明显; 2 分: 可见关节局部皮肤红热, 关节有轻度肿胀; 3 分: 可见关节局部皮肤明显发红发烫, 且关节伴有明显急性肿胀。

2.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计学软件, 正态分布计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较用独立样本 t 检验, 各组内治疗前后比较, 采用配对样本 t 检验; 非正态分布计量资料用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较用两个独立样本非参数检验, 各组内治疗前后比较, 采用两个相关样本非参数检验; 计数资料比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

最终西药组 21 例、中西药组 28 例按预定治疗方案完成本次研究。

3.1 两组患者治疗期间改用糖皮质激素情况比较

两组患者治疗过程中改用糖皮质激素者, 西药组 9 例占 30%, 中西药组 2 例占 6.7%, 中西药组改用糖皮质激素比例低于西药组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后 ALT、AST、Cr、UA 比较

表 1 示, 两组治疗前 ALT、AST、Cr、UA 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。中西药组治疗后 UA 较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 且明显低于西药组治疗后 ($P < 0.05$)。

表 1 两组急性痛风性关节炎患者治疗前后 ALT、AST、Cr、UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	UA ($\mu\text{mol/L}$)
中西药组	治疗前	28	26.21 $\pm$ 8.90	23.04 $\pm$ 6.02	63.89 $\pm$ 14.96	479.75 $\pm$ 61.28
	治疗后	28	25.46 $\pm$ 7.07	22.57 $\pm$ 5.28	61.71 $\pm$ 13.22	455.25 $\pm$ 59.99* Δ
西药组	治疗前	21	23.33 $\pm$ 10.39	24.57 $\pm$ 6.45	65.76 $\pm$ 12.90	498.67 $\pm$ 58.20
	治疗后	21	22.05 $\pm$ 8.54	23.95 $\pm$ 4.07	63.19 $\pm$ 9.20	493.33 $\pm$ 53.10

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; UA, 血尿酸; Cr, 血肌酐; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组急性痛风性关节炎患者治疗前后炎症指标、关节疼痛评分及关节红肿评分比较

组别	时间	例数	WBC ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	CRP (mg/L , $\bar{x} \pm s$)	关节疼痛评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	关节红肿评分 分, M (P25, P75)]
中西药组	治疗前	28	7.75 $\pm$ 1.98	17.21 $\pm$ 6.18	6.11 $\pm$ 1.73	2.50 (2.00, 3.00)
	治疗后	28	6.19 $\pm$ 1.34*	7.86 $\pm$ 3.68* Δ	1.04 $\pm$ 1.00* Δ	0.00 (0.00, 1.00)* Δ
西药组	治疗前	21	7.31 $\pm$ 1.51	16.43 $\pm$ 4.78	5.67 $\pm$ 1.96	2.00 (1.50, 3.00)
	治疗后	21	6.56 $\pm$ 1.16*	10.24 $\pm$ 4.41*	1.76 $\pm$ 1.30*	1.00 (0.00, 2.00)*

注: WBC, 白细胞; CRP, C 反应蛋白; 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与西药组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者治疗前后炎症指标、关节疼痛评分及关节红肿评分比较

表 2 示, 两组治疗前 WBC、CRP 水平及关节疼痛评分、关节红肿评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 西药组和中西药组 WBC、CRP 水平及关节疼痛评分、关节红肿评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且中西药组 CRP 水平及关节疼痛评分、关节红肿评分均明显低于西药组 ($P < 0.05$)。

4 讨论

痛风具有显著的缓解期和急性发作期的区别, 不同时期的临床表现差异甚大, 故不可对其证型及治疗一概而论, 需根据“急则治其标, 缓则治其本”的原则, 分而论之。临床患者因痛风疾病来诊者, 为急性发作期者十之八九, 此期患者可见手足关节红肿热痛, 故就痛风急性发作期而言, 大部分当属中医学之“湿热痹”或“热痹”, 即临床 AGA 患者湿热蕴结证型占到了约 60%^[8-9]。

推究其病机, 现代人生活节奏快, 平素嗜食肥甘厚味者众, 又缺乏必要的锻炼, 日久脾失健运, 体内湿热蕴积明显, 多见形体偏胖, 舌质红, 苔黄腻, 脉弦。其痛风急性发作之外因, 或为感受湿热外邪; 或虽感受风寒之邪, 但因患者素体阳热偏盛或湿热内蕴, 而致邪从热化; 或寒湿郁而化热, 终使湿热痰浊之邪痹阻经脉、流于肌肉筋骨之间, 则见关节红肿灼热, 痛不可触。故其病机常为湿热蕴结、经脉痹阻, 治疗重在清热燥湿、通痹止痛。

加味四妙丸在四妙丸基础之上增加山慈菇、土茯苓、泽泻、桂枝、乌梢蛇。山慈菇擅祛湿热、利关节, 药理研究发现, 山慈菇鳞茎中含有秋水仙碱及秋水仙酰胺等物质, 能够干扰吞噬尿酸盐的白细胞趋化性, 减少炎症因子释放, 缓解 AGA 临床症状^[10]。《本草正义》提出“土茯苓, 利湿去热, 能入络, 搜剔湿热之蕴毒”, 现代药理研究发现, 土茯苓所含黄酮类物质可抑制黄嘌呤氧化酶之活性, 并可通过利尿以促进尿酸的排泄^[11]; 泽泻性

味甘、淡、寒, 归肾与膀胱经, 《本草纲目》谓其渗利祛湿, 寒可清热, 故与黄柏相须为用, 可加强清下焦湿热之力。药理研究亦表明, 泽泻可通过抑制巨噬细胞产生一氧化氮发挥抗炎作用^[12]。桂枝性甘温, 归心、肺及膀胱经, 《本经疏注》曰: “其用之道有六: 曰合营, 曰通阳, 曰利水, 曰下气, 曰行瘀, 曰补中”。AGA 患者多为湿热痹阻, 阳失气化, 水湿内结, 桂枝除温经通络、除痹止痛外, 还可温经通阳, 以助化气行水。乌梢蛇乃祛风通络止痉、主治关节痹痛之良药。痹不愈者, 多“久病成瘀”, 故治痹常不离活血通络之品, 乌梢蛇为血肉有情之品, 具有补益之功, 搜剔络邪, 效果显著。

本研究治疗过程中, 因关节疼痛加重改用糖皮质激素治疗者, 中西药组比例明显低于西药组; 而两组患者中, 治疗后中西药组关节疼痛评分、关节红肿评分、CRP 等指标仍明显低于西药组, 亦说明中西药组对症状的控制优于西药组。综上所述, 我们认为加味四妙丸治疗 AGA 具有确切的临床疗效, 与西药合用疗效优于单纯西药治疗。

参考文献

- [1] WILSON L, SASEEN JJ. Gouty arthritis: a review of acute management and prevention [J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(8): 906-922.
- [2] ANKLI B. Current epidemiology of gout [J]. Ther Umsch, 2016, 73(3): 125-129.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [4] 曾学军. 《2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准》解读 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2015, 9(4): 235-238.
- [5] 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: 50-51.
- [6] TURK DC, RUDY TE, SORKIN BA. Neglected topics in chronic pain treatment outcome studies: determination of success [J]. Pain, 1993, 53(1): 3-16.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第二辑 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 179.

- ④ 郭洪涛, 郑光, 王济华, 等. 利用文本挖掘探索痛风证药特点 ④. 风湿病与关节, 2013, 2(3): 38-40.
- ⑤ 王迎春, 哈朝晖, 刘臣. 辨证分型治疗痛风性关节炎的临床应用 ④. 辽宁中医杂志, 2007, 34(12): 1767.
- ⑥ 董海玲, 郭顺星, 王春兰, 等. 山慈菇的化学成分和药理作用研究进展 ④. 中草药, 2007, 38(11): 1734-

1738.

- ⑦ 徐婷婷, 承志凯, 尹莲, 等. 土茯苓抑制黄嘌呤氧化酶活性的物种基础研究 ④. 中药材, 2012, 35(4): 582-585.
- ⑧ 郭钦惠, 施发明, 喻录容. 中药泻泻研究近况 ④. 现代医药卫生, 2010, 26(9): 1375-1376.

Clinical Study on 28 Patients with Acute Gouty Arthritis Treated by *Jiawei Simiao Pills* (加味四妙丸) Combined with Western Medicine

YUAN Xiao¹, FAN Yongsheng², XIE Guanqun², FENG Xiaohong¹, WU Qiaomin¹, JIN Yamei¹

(1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310006; 2. College of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of *Jiawei Simiao Pills* in treating acute gouty arthritis (AGA). **Methods** Sixty patients with AGA were randomly divided into a western medicine group and a Chinese and western medicine group, with 30 cases in each group. The western medicine group was given Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets orally, 75 mg each time, once a day, and Sodium Bicarbonate Tablets, 1000 mg each time, 3 times a day orally. The Chinese and western medicine group was given *Jiawei Simiao Pills* in addition to the treatment same as in the western medicine group. The patients in the two groups were both treated for 3 days. During the treatment, if the joint pain got worse, patients switched to be treated with glucocorticoids after judgment. Before and after treatment, levels of white blood cells (WBC), C reactive protein (CRP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood uric acid (UA), and serum creatinine (Cr) were tested, and scores of joint pain, joint redness and swelling were evaluated respectively. The proportion of patients switching to glucocorticoids was compared between the two groups. **Results** There were 2 cases in the Chinese and western medicine group switching to glucocorticoids, significantly lower than 9 cases in the western medicine group ($P < 0.05$). After treatment, levels of WBC, CRP, and UA, as well as scores of joint pain and joint swelling in the Chinese and western medicine group were significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), and levels of CRP and UA, as well as scores of joint pain, joint redness and swelling were all lower than those in the western medicine group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Jiawei Simiao Pills* could inhibit inflammatory reaction, relieve joint swelling and pain symptoms, and reduce the use of glucocorticoids in the treatment of AGA.

Keywords acute gouty arthritis; *Jiawei Simiao Pills*; gout; inflammatory factors; glucocorticoids

(收稿日期: 2017-07-07; 修回日期: 2017-09-18)

编辑: 叶晨

(上接第 2087 页)

XU Jingfan's Experience in Treating Diseases Involving Gallbladder and Stomach by Dispersing, Descending and Harmonizing Methods

ZANG Shuai, LU Weimin

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029)

ABSTRACT This article summarizes professor XU Jingfan's experience in treating diseases involving gallbladder and stomach. The relativity of gallbladder and stomach is explained from physiology and pathology of gallbladder-stomach. Prof. XU held that the relationship between gallbladder and stomach was close in the aspects of regulating ascending-descending of Qi movement and digestion-absorption of diet. Using Chinese medicine theory combined with clinical practice, examining the syndrome and seeking the cause, Prof. XU put forward that disharmony between gallbladder and stomach and adverse rising of Qi movement are main pathogenesis of disease involving gallbladder and stomach. As for treatment, Prof. XU emphasized harmonizing gallbladder (wood) and stomach (earth), and used dispersing, descending and harmonizing as the main methods, cooperating with the clearing, dissipating, tonifying and ascending methods. Prof. XU could accurately differentiate the syndromes and effectively offer treatment.

Keywords disease involving gallbladder and stomach; dispersing method; descending method; harmonizing method; experience of famous doctor; XU Jingfan

(收稿日期: 2017-07-16; 修回日期: 2017-10-13)

编辑: 侯建春