

痛风舒片联合薏柏痛风巴布剂治疗痛风性关节炎湿热痹阻证的临床观察

颜玺¹, 蔡翠珠¹, 郭亚蕾^{2*}

(1. 三亚市中医院, 海南 三亚 572000; 2. 海南热带海洋学院, 海南 三亚 572022)

[摘要] **目的:**探讨痛风舒片联合薏柏痛风巴布剂治疗痛风性关节炎湿热痹阻证的临床疗效及对血清白细胞介素-1 β (IL-1 β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 和环氧化酶-2 (COX-2) 水平的影响。**方法:**将 150 例患者根据入院先后顺序按 1:1 比例随机分成对照组和观察组各 75 例。对照组口服依托考昔片, 120 mg·d⁻¹, 和雪山金罗汉止痛涂膜剂, 涂抹患处, 3 次/d。观察组服用依托考昔片同对照组, 并口服痛风舒片, 4 片/次, 3 次/d, 和薏柏痛风巴布剂, 贴患处, 每日 1 贴。两组疗程均为 14 d。采用视觉模拟评分 (VAS) 进行疼痛评价, 进行治疗前后压痛、关节肿胀及关节活动障碍情况评分; 检测治疗前后血沉 (ESR), C-反应蛋白 (CRP), 尿酸 (UA), IL-1 β , TNF- α , MMP-3 和 COX-2 水平。**结果:**经 Ridit 检验, 观察组临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组在治疗后第 3, 7, 14 天的 VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后观察组关节压痛、肿胀、活动障碍评分均低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组 ESR, CRP, UA 水平均低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组血清 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 和 COX-2 水平均低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**在口服依托考昔片的同时服用痛风舒片及外贴敷薏柏痛风巴布剂治疗 AGA, 能快速减轻患者疼痛、改善临床症状, 减轻炎症反应, 近期效果显著。

[关键词] 急性痛风性关节炎; 痛风舒片; 薏柏痛风巴布剂; 炎症反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)21-0167-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016210167

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160906.0911.026.html>

[网络出版时间] 2016-09-06 9:11

Clinical Observation of Effect of Tongfengshu Pian Combined with Yibai Tongfeng Cataplast Patch in Treating Rheumatic Arthritis with Dampness-heat Blockage Syndrome

YAN Xi¹, CAI Cui-zhu¹, GUO Ya-lei^{2*}

(1. Sanya Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sanya 572000, China;

2. Hainan Tropical Ocean University, Sanya 572022, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the clinical effect of Tongfengshu pian combined with Yibai Tongfeng Cataplast Patch in treating rheumatic arthritis (dampness-heat blockage syndrome) and the effect on levels of serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and cyclooxygenase-2 (COX-2). **Method:** One hundred and fifty patients were randomly divided into control group (75 cases) and observation group (75 cases) according to the sequence of their hospitalization. The patients in control group received etoricoxib tablets, 120 mg/day, and Xueshan Jinluohan odynolysis plastics at affected part, 3 times/day. Those in the observation group were given the same dose of etoricoxib tablets as control group, Tongfengshu pian, 4 tablets/time, 3 times/day, and Yibai Tongfeng Cataplast Patch, 1 paste/day. The course of treatment for the two groups lasted for 14 days. Pain was scored by visual analgesia score (VAS). Before and after

[收稿日期] 20160122(107)

[基金项目] 三亚市专项科研试制项目(2015KS18)

[第一作者] 颜玺, 副主任中医师, 从事中西医结合临床工作, Tel:13976191309, E-mail:1297106071@qq.com

[通讯作者] * 郭亚蕾, 博士, 主治中医师, 从事脾胃病临床与实验研究, Tel:13379992042, E-mail:770217837@qq.com

the treatment, pressing pain, swelling of joint and articular dyskinesia were scored. And levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), blood uric acid (UA), IL-1 β , TNF- α , MMP-3 and COX-2 were detected. **Result:** The clinical effect of observation group was superior to that of control group by RIDIT analysis, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). And at the 3rd, 7th and 14th day after the treatment, VAS in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). Scores of joint pressing pain, swelling, activity obstacle were all lower than those in control group ($P < 0.01$), and levels of ESR, CRP, UA, IL-1 β , TNF- α , MMP-3 and COX-2 were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Tongfengshu pian combined with Yibai Tongfeng Cataplasm can relieve patients' pain quickly, ameliorate clinical symptoms, and relieve inflammatory response, with obvious short-term effects.

[**Key words**] acute gouty arthritis; Tongfengshu pian; Yibai Tongfeng Babu patch; inflammatory response

急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 是由嘌呤代谢障碍、尿酸增高所致的反复发作的关节炎症。近年来随着生活方式的改变,痛风发病率逐渐升高,并呈现年轻化的特点。急性期主要表现为下肢关节红肿热痛,严重影响患者的生活及工作。现代医学对痛风仍缺乏有效的针对性防治手段,临床以防治高尿酸血症为主^[1]。

中医属于“痹证”的范畴,中医药治疗痛风积累了丰富的经验,中药具有多环节、多靶点的效应。虽然西医药起效快,但存在胃肠反应、肝肾功能损害、骨髓抑制等明显副反应。因此目前许多临床工作者对中西医结合治疗痛风进行了探索,中西医联合使用,充分利用了西医对本病急性期的有效控制,减轻西药的不良反应,在降低复发率,改善痛风性关节炎的症状及缓解病情方面具有明显的优势^[2]。痛风舒片具有清热、利湿、解毒之功,用于湿热瘀阻所致的痛风,能抑制前列腺素 E₂ (PGE₂), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等致炎因子,能明显改善家兔急性痛风性关节炎病理变化^[3]。痛风巴布剂主要由黄柏、苍术、薏苡仁等 17 味中药组成,功效利湿通络、祛风凉血。主要用于 AGA 患者关节红肿、热痛、屈伸不利等^[4]。本研究观察了二者联合治疗湿热痹阻型 AGA 的临床疗效及对血清白细胞介素-1 β (IL-1 β), TNF- α , 基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 和环氧化酶-2 (COX-2) 等水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选择三亚市中医院风湿科 2013 年 6 月—2015 年 6 月收治的 150 例患者作为研究对象。根据入院先后顺序按 1:1 比例随机分成对照组和观察组各 75 例。在研究期间对照组脱落、失访 8 例患者,完成 67 例,其中男 54 例,女 13 例,年龄 32~61 岁,平均 (38.2 \pm 13.4) 岁;首次发病 8 例,复发 59 例;病程 6~40 h,平均 (22.7 \pm 15.2) h。观察

组脱落、失访 6 例患者,完成 69 例;其中男 55 例,女 14 例,年龄 30~60 岁,平均 (39.0 \pm 14.2) 岁;首次发病 10 例,复发 59 例;病程 6~44 h,平均 (23.7 \pm 14.1) h。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 AGA 诊断标准参照中华医学会风湿病学分会 2010 年制定的“原发性痛风诊断和治疗指南”^[5];湿热痹阻证辨证参照《中药新药临床研究指导原则》制定。主证为关节红、肿、热痛,活动不利。次证为伴有发热烦、口渴、小便黄、舌质红或暗、苔黄、脉滑数。

1.3 纳入标准 ①符合 AGA 的诊断标准,并符合湿热痹阻证辨证者;②急性病程 \leq 48 h;③年龄 25~65 岁;④取得患者同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①痛风间隙期,本次病程超过 48 h 者;②继发性痛风患者;③痛风晚期患者;④风湿性关节炎或类风湿性关节炎患者;⑤合并心、脑、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病及精神病,肿瘤病患者;⑥体质过敏及对本药过敏者;⑦妊娠或哺乳期妇女;⑧同期采用其他中药治疗者。

1.5 治疗方法 两组均进行非药物治疗^[5],教育、适当调整生活方式和饮食结构。包括控制饮食中的嘌呤含量,禁止饮酒,多喝水;肥胖者,用低热量膳食,增加运动量,以保持理想体质;去除诱因,碱化尿液。

对照组口服依托考昔片 (杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20130136c), 120 mg \cdot d⁻¹, 和雪山金罗汉止痛涂膜剂 (西藏康达药业有限公司,国药准字 Z20010095), 涂抹患处, 3 次/d。观察组依托考昔片的使用同对照组,并服用痛风舒片 (哈药集团黑龙江同泰药业有限公司,国药准字 Z20090183), 4 片/次, 3 次/d, 和薏苡仁、黄柏、苍术、防己、滑石、连翘、蚕沙、独活、海风藤、桑枝、忍冬藤、川木通、牛膝、五加皮、赤芍、秦艽、甘草

等药物,由三亚市中医院制剂室制作成巴布剂(批号 20130205/20140601),贴敷患处,每日 1 贴。两组疗程均为 14 d。

1.6 观察指标 ①临床主要症状评分,关节疼痛程度采用视觉模拟评分(VAS)^[6],关节压痛、肿胀、活动障碍评分参照《中药新药临床研究指导原则》进行。VAS 评分分别于患者第 0,1,2,3,4,7 和 14 天进行,各记录 1 次,其他指标于治疗前后各评价 1 次。②血沉(ESR),尿酸(UA),C-反应蛋白(CRP)检测,治疗前后各检测 1 次。③IL-1 β ,TNF- α ,MMP-3 和 COX-2,采用酶联免疫吸附剂检测,试剂盒(深圳晶美生物科技公司,批号 201401A023)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。临床控制为临床症状体征完全消失,关节功能恢复正常,主要理化检查指标正常;显效为主要临床症状体征消失,关节功能基本恢复,主要理化检查指标基本正常;有效为主要临床症状体征基本消失,关节功能改善,主要关节功能及主要理化指标有所改善;无效为与治疗前相比较,临床症状及关节活动功能均无明显改善。

表 1 两组患者治疗后不同时点疼痛 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	0 d	1 d	2 d	3 d	7 d	14 d
对照	67	7.16 \pm 1.37	5.29 \pm 1.07 ¹⁾	4.16 \pm 0.85 ¹⁾	3.67 \pm 0.70 ¹⁾	2.96 \pm 0.52 ¹⁾	0.91 \pm 0.35 ¹⁾
观察	69	7.28 \pm 1.46	5.03 \pm 0.92 ¹⁾	3.84 \pm 0.77 ¹⁾	3.21 \pm 0.63 ^{1,2)}	2.32 \pm 0.44 ^{1,2)}	0.57 \pm 0.23 ^{1,2)}

注:与本组前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$;与同期对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后关节压痛、肿胀、活动障碍评分比较 两组患者治疗后关节压痛、肿胀、活动障碍

表 2 两组患者治疗前后关节压痛、肿胀、活动障碍评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	压痛	肿胀	活动障碍
对照	67	治疗前	4.83 \pm 0.72	3.90 \pm 0.71	4.21 \pm 0.84
		治疗后	0.91 \pm 0.32 ¹⁾	0.67 \pm 0.25 ¹⁾	0.58 \pm 0.19 ¹⁾
观察	69	治疗前	4.91 \pm 0.80	3.89 \pm 0.68	4.34 \pm 0.82
		治疗后	0.47 \pm 0.17 ^{1,2)}	0.45 \pm 0.16 ^{1,2)}	0.35 \pm 0.18 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 4,5 同)。

2.4 两组患者治疗前后 ESR,CRP,UA 水平变化情况比较 治疗后两组患者 ESR,CRP,UA 水平均显著降低($P < 0.01$);观察组治疗后 ESR,CRP,UA 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表 3。

2.5 两组患者治疗前后血清 IL-1 β ,TNF- α ,MMP-3 和 COX-2 水平变化比较 治疗后两组患者血清 IL-1 β ,TNF- α ,MMP-3 和 COX-2 水平均较治疗前明显

1.8 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计学软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 t 检验,等级资料采用 Ridit 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 经 Ridit 检验,观察组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

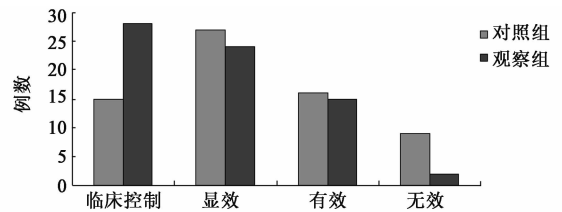


图 1 两组患者临床疗效比较

Fig.1 Comparison of curative effect between two groups

2.2 两组患者治疗后不同时点疼痛 VAS 评分比较 治疗后不同时点两组患者 VAS 评分呈逐渐下降趋势($P < 0.01$),观察组在治疗后第 3,7,14 天的 VAS 评分均低于对照组($P < 0.01$),见表 1。

评分均显著下降($P < 0.01$);治疗后观察组上述 3 个症状评分均明显低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

降低($P < 0.01$),治疗后观察组血清 IL-1 β ,TNF- α ,MMP-3 和 COX-2 水平均明显低于对照组($P < 0.01$),见表 4。

3 讨论

急性痛风性关节炎(AGA)是由于关节腔尿酸盐浓度的急剧变化,导致尿酸盐结晶沉积在关节周围引起的炎性反应。其典型发作一般多起病急骤,

表 3 两组患者治疗前后 ESR, UA, CRP 水平变化情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of levels of ESR, UA and CRP in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	UA/ μ mol·L ⁻¹
对照	67	治疗前	51.8 ± 12.6	33.6 ± 8.4	571.3 ± 107.4
		治疗后	23.1 ± 4.2 ¹⁾	14.3 ± 4.5 ¹⁾	381.6 ± 74.3 ¹⁾
观察	69	治疗前	52.6 ± 11.5	35.1 ± 8.8	590.5 ± 117.8
		治疗后	18.3 ± 4.1 ^{1,2)}	10.7 ± 3.9 ^{1,2)}	330.7 ± 80.2 ^{1,2)}

表 4 两组患者治疗前后血清 IL-1 β , TNF- α , MMP-3 和 COX-2 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of IL-1 β , TNF- α , MMP-3 and COX-2 in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-1 β /ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	MMP-3/ μ g·L ⁻¹	COX-2/ng·L ⁻¹
对照	67	治疗前	64.7 ± 6.9	70.2 ± 8.3	132.4 ± 14.9	19.1 ± 2.6
		治疗后	38.4 ± 5.3 ¹⁾	41.9 ± 6.7 ¹⁾	79.2 ± 10.6 ¹⁾	12.3 ± 1.7 ¹⁾
观察	69	治疗前	68.3 ± 7.2	71.7 ± 8.6	130.2 ± 13.5	18.9 ± 2.4
		治疗后	30.5 ± 5.1 ^{1,2)}	34.2 ± 5.6 ^{1,2)}	62.7 ± 9.5 ^{1,2)}	10.2 ± 1.5 ^{1,2)}

常于午夜足痛惊醒,其疼痛性质呈刀割、咬噬样,关节及周围组织红、肿、热、痛,给患者带来巨大的身心痛苦^[7]。急性期治疗目的是迅速有效地缓解和消除急性发作症,纠正高尿酸血症,促使组织中沉积的尿酸盐晶体溶解,并防止新的晶体形成^[5]。但对于急性期不急于进行降尿酸治疗,应在控制症状治疗 2~3 周后才开始加降尿酸药治疗,因为尿酸的急剧下降而诱发痛风性关节炎急性发作^[7]。秋水仙碱为治疗急性痛风性关节炎的特效药物,但其副作用明显,非甾体消炎药(NSAID)也作为一线药物以控制 AGA 的发作。

中医学认为痛风主要原因在于先天禀赋不足,嗜食膏粱厚味,日久伤脾,导致湿热蕴结,日久伤及脏腑经络,气血运行不畅进而瘀阻经脉而成,并与饮食、劳倦、外感、环境等诱因有很大关联^[8]。可见湿热蕴结证是 AGA 的主要病机,正如叶天士《温热论》所云:“有酒客里湿素盛,外邪入里,里湿为合。在阳旺之躯,胃湿恒多;在阴盛之体,脾湿亦不少,然其化热则一。”《伤寒指掌·伤寒类证》指出:“湿热证,因长夏每多阴雨,得日气煦照,则潮湿上蒸,袭人肌表,着于经络。”^[9]患者地处三亚,多湿多热,而民众喜食海鲜,膏粱厚味,因此易化湿生热,久蕴生浊毒,痹阻经络关节,从而导致痛风的发生。因此治宜清热除湿、通络止痛之法。

痛风舒片中大黄攻积导滞、泻火凉血、活血祛瘀,防己、车前子、泽泻利水渗湿,通淋泻热,消肿止痛,川牛膝活血祛瘀,引药下行,全方共奏活血通经、利水渗湿、消肿止痛之功效。薏苡仁、川木通、滑石清热利湿,黄柏、苍术清热燥湿,

木防己祛风止痛、行水消肿,蚕沙祛风除湿、活血通经,连翘清热解毒,独活祛风胜湿、散寒止痛,海风藤、忍冬藤、桑枝、秦艽通络止痛,赤芍、牛膝活血化瘀、通络止痛,五加皮祛风除湿,甘草调和诸药,全方共奏有祛风利湿,通络止痛之功。

依托考昔是 COX-2 抑制剂,胃肠反应少,是指南推荐的治疗 AGA 一线药物^[5]。雪山金罗汉止痛涂膜剂具有消炎、止痛、消肿作用,用于各种关节疼痛的治疗,有较好的疗效^[10]。本研究显示采用在依托考昔片内服的基础上,采用痛风舒片内服和薏苡仁痛风巴布剂外用治疗 AGA 后,在治疗后第 3, 7, 14 天的 VAS 评分均低于对照组,关节压痛、肿胀、活动障碍评分低于对照组,说明了二者联合使用能进一步的快速减轻疼痛和肿胀,促进患者关节功能的恢复,提高临床疗效。

ESR 和 CRP 是反映炎症活动非特异性指标,CRP 参与了炎症细胞的趋化和激活的病理过程,ESR 反映了病情的活跃程度。IL-1 β 主要由活化的巨噬细胞产生,是 IL-1 主要激动剂,可提高微血管的通透性和趋化作用,使微血管通透性增高,又能提高中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞的趋化作用,是 AGA 的一个重要炎症介质^[11]。TNF- α 是细胞因子网络中重要的炎症因子,作为炎症趋化因子和激活因子在 AGA 的发生、发展过程中起着重要作用^[12]。MMP-3 是能降解细胞外基质的蛋白水解酶,在 AGA 的关节液和血清中明显升高,MMP-3 能水解关节蛋白致受累关节软骨破坏,并能反映关节滑膜炎情况^[13]。研究显示治疗后观察组 ESR, CRP, IL-1 β , MMP-3 和 TNF- α 水平低于对照组,提示了痛风舒片

内服和薏柏痛风巴布剂治疗后,能降低炎性细胞因子的过度表达,从而抑制炎症反应,减轻炎症损伤,从而改善 AGA 的症状。

COX-2 参与了前列腺素的合成,能调节血小板聚集,其促进合成前列腺素参与机体炎症反应,引起红肿热痛的临床症状,非甾体抗炎药(NSAID)正是通过抑制 COX-2 来发挥止痛效应。本研究显示治疗后观察组 COX-2 水平低于对照组,提示了痛风舒片内服联合薏柏痛风巴布剂贴敷止痛效应可能与抑制 COX-2 水平有关。本组资料中也观察到治疗后观察组 UA 水平下降,并低于对照组,提示了二者的联合使用还有降低血尿酸作用。

综上,痛风舒片内服和薏柏痛风巴布剂贴敷治疗 AGA 能快速减轻患者疼痛、改善症状,减轻炎症反应,提高临床疗效,值得进一步研究。

[参考文献]

[1] 庄丽华,胡家才,吴昊. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎 meta 分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(12):128-132.

[2] 王春亮,谢兴文,宋敏,等. 痛风性关节炎的中西医治疗概况[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(11):1406-1408.

[3] 唐春萍,江涛,田伟,等. 痛风舒胶囊对痛风模型动物抗炎作用及机制的研究[J]. 中草药,2007,38(8):1225-1228.

[4] 高华宏,钟莹,张影,等. HPLC 法测定痛风巴布剂中

盐酸小檗碱的含量[J]. 现代中药研究与实践,2014,28(3):63-65.

[5] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(6):410-413.

[6] 高万露,汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展[J]. 医学研究杂志,2013,42(12):144-146.

[7] 袁艳平. 急性痛风性关节炎的规范化治疗[J]. 医学综述,2014,20(21):3902-3905.

[8] 李鑫浩,赵树森. 中医药治疗痛风性关节炎的研究进展[J]. 黑龙江医学,2014,38(11):1235-1236.

[9] 杨良山,钟琴. 从叶天士学术思想探讨痛风性关节炎湿热蕴结证的发病机制[J]. 风湿病与关节炎,2014,3(9):66-67.

[10] 王云,耿维凤. 雪山金罗汉止痛涂膜剂的药理作用与临床评价[J]. 中国现代药物应用,2009,3(10):25-27.

[11] 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.

[12] 杨珂,楼映,陈元,等. 复方水牛角颗粒对急性痛风性关节炎大鼠血清 TNF- α ,IL-8 表达的影响[J]. 中医药学报,2015,(4):49-51.

[13] 雷桂平. 当归拈痛汤对急性痛风性关节炎患者血清 MMP-3 的影响[J]. 中医临床研究,2011,3(13):42-44.

[责任编辑 何希荣]