

平胃散合桂枝芍药知母汤加减治疗慢性痛风性关节炎的疗效机制

李建^{1*}, 张洁瑛¹, 孙鹏¹, 陈爽²

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 天津市泰达医院, 天津 300457)

[摘要] **目的:**观察平胃散合桂枝芍药知母汤加减治疗慢性痛风性关节炎(脾虚痰浊阻滞证)的临床疗效及对白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-17和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的影响。**方法:**将148例患者随机按数字表法分为对照组和观察组各74例。对照组采用别嘌醇片, 100 mg/次, 3次/d, 饭后服用; 血尿酸正常后, 以100~200 mg维持。急性发作期采用尼美舒利缓释片, 0.2 g/次, 1次/d, 口服。观察组采用平胃散合桂枝芍药知母汤加减, 1剂/d。两组疗程均为6个月; 疗程结束后进行6个月随访。记录治疗48周内的急性痛风发作次数; 治疗前、治疗后2, 4, 6个月各测量1次血尿酸水平, 并计算尿酸达标率; 进行治疗前后主要症状、体征和脾虚痰浊阻滞证评分; 检测治疗前后IL-1 β , IL-8, IL-17和TNF- α 水平, 并进行安全性评价。**结果:**观察组临床疗效总有效率为91.55%, 对照组为79.71%, 观察组高于对照组($\chi^2=4.105, P<0.05$); 在48周内观察组急性痛风发作(1.78 ± 0.89)次, 少于对照组的(3.67 ± 1.35)次($P<0.01$); 治疗后观察组患者骨破坏和关节腔狭窄评分均低于对照组($P<0.05$); 在治疗后4个月和6个月, 观察组血尿酸水平均低于对照组($P<0.01$); 治疗后6个月, 观察组血尿酸达标率为85.92%, 高于对照组的69.57%($\chi^2=5.426, P<0.05$); 治疗后观察组患者压痛、屈伸不利及脾虚痰浊阻滞证评分均低于对照组($P<0.01$); 治疗后观察组患者血清IL-1 β , IL-8, IL-17和TNF- α 水平均低于对照组($P<0.01$); 观察组不良反应发生情况少于对照组。**结论:**与西医常规治疗相比较, 平胃散合桂枝芍药知母汤治疗慢性痛风性关节炎脾虚痰浊阻滞证患者能减少痛风发作次数, 降低尿酸水平和提高血尿酸达标率, 减轻临床症状, 并能减轻炎症因子反应, 临床疗效优于单纯的西医治疗。

[关键词] 慢性痛风性关节炎; 脾虚痰浊阻滞证; 平胃散; 桂枝芍药知母汤; 炎症因子反应

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)01-0180-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018010180

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171011.1416.042.html>

[网络出版时间] 2017-10-11 14:16

Clinical Efficacy of Addition and Subtraction Treatment of Pingweisan Combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang for Chronic Gouty Arthritis

LI Jian^{1*}, ZHANG Jie-ying¹, SUN Peng¹, CHEN Shuang²

(1. First Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Taida Hospital, Tianjin 300457, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of addition and subtraction treatment of Pingweisan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang for chronic gouty arthritis with spleen deficiency syndrome, and investigate its effect on levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-17 and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** One hundred and forty-eight patients were randomly divided into control group and observation group by random number table, 74 cases in each group. Patients in control group got allopurinol tablets after meal, 100 mg/time, 3 times/day. After the blood uric acid was normal, 100-200 mg for maintaining. And in acute episode, nimesulide sustained release tablets were given, 0.2 g/time, 1 time/day. Patients in observation group got addition

[收稿日期] 20170511(114)

[基金项目] 天津市科学技术研究计划项目(2014JQ4014G)

[通信作者] *李建, 主治医师, 从事脊柱关节及相关软组织疾病的防治工作, Tel:13820118618, E-mail:lixiaojian772@126.com

and subtraction treatment of Pingweisan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang, 1 dose/day. The treatment course was 6 months for both groups. Besides, 6 months' follow-up and number of acute gout attacks were recorded. Before treatment and at the 2th, 4th, 6th month after treatment, levels of blood uric acid were detected. Uric acid compliance rate was calculated, and scores of the main symptoms, signs and spleen deficiency phlegm block were graded. In addition, levels of IL-1 β , IL-8, IL-17, TNF- α and safety were evaluated. **Result:** The total effective rate was 91.55% in observation group, higher than 79.71% in control group ($\chi^2 = 4.105, P < 0.05$). The number of attacks for acute gout was (1.78 \pm 0.89) in observation group, less than (3.67 \pm 1.35) in control group ($P < 0.01$) during 48 weeks. Scores of bone destruction and joint stenosis in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Level of blood uric acid was lower than that in control group at the 4th and 6th month after treatment ($P < 0.01$). Compliance rate of blood uric acid was 85.92% in observation group, higher than 69.57% in control group ($\chi^2 = 5.426, P < 0.05$). Scores of tenderness, flexion and discomfort and spleen deficiency phlegm block and levels of IL-1 β , IL-8, IL-17 and TNF- α in observation group were all lower than those in control group ($P < 0.01$), and the adverse reactions were also less than those in control group. **Conclusion:** As compared with routine treatment of western medicine, addition and subtraction treatment of Pingweisan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang can reduce the number of gout attacks, reduce uric acid levels and improve blood uric acid compliance rate, and relieve clinical symptoms and inflammation in patients with chronic gouty arthritis and spleen deficiency syndrome. The clinical efficacy was better than western medicine treatment program.

[**Key words**] chronic gouty arthritis; spleen deficiency syndrome; Pingweisan; Guizhi Shaoyao Zhimu Tang; inflammation

痛风是一种单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)沉积于关节及周围软组织所致的晶体性关节炎,与嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症(HUA)直接相关,临床包括无症状高尿酸血症期、急性发作期、间歇发作期和慢性期^[1]。慢性期是指病情反复发作多年后,患者关节痛等症状不能完全缓解,痛风石的形成是慢性期的一个标志,持续显著升高的高尿酸血症是痛风慢性期的主要特征之一,是痛风经久不愈的一种持续状态^[1-2]。痛风石是MSU结晶沉积引起周围组织反复发生的慢性类肉芽肿样反应,痛风石造成关节活动受限、畸形,合并皮肤溃疡和感染^[3]。痛风肾病是目前慢性肾病的一个主要原因^[4]。HUA是糖尿病、代谢综合征(MS)、高脂血症、慢性肾病、心血管疾病、脑卒中的独立危险因素^[5]。慢性痛风性关节炎治疗包括抑制尿酸生成和促尿酸排泄药物及新型降尿酸和碱性药物等,药物治疗起效缓慢,且多数药物需要长期甚至终生服用,停药后HUA复发率非常高,药物存在诸多副反应,患者难以长期坚持服用^[1-4]。

本病为中医学“痹证”、“历节”、“历节病”等范畴,为天禀赋不足,肝脾肾亏虚,过食肥甘厚味,辛辣之品,酗酒等,情志不畅,外感风寒(热)湿之邪气,酿生湿浊,聚而成痰,日久化瘀,脉络瘀滞,形成湿、痰、浊、瘀等病理产物为病^[6-7]。“脾虚湿浊内阻”是

间歇期及慢性期痛风病机关键^[8]。平胃散载于《太平惠民合剂局方》,能燥湿运脾、行气和胃,桂枝芍药知母汤见于《金匮要略·中风·历节篇》能祛风除湿,通阳行痹,本研究以二方加减治疗慢性痛风性关节炎脾虚痰浊阻滞证,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共纳入2014年8月—2016年3月天津中医药大学第一附属医院门诊和住院部的148例患者。采用随机按数字表法分成对照组和观察组各74例。对照组中男57例,女17例,年龄39~65岁,平均(55.5 \pm 9.7)岁;痛风病程8~20年,平均(11.5 \pm 4.6)年;年急性发作次数(5.5 \pm 2.4)次。观察组中男59例,女15例,年龄40~65岁,平均(56.7 \pm 8.4)岁;痛风病程9~23年,平均(11.5 \pm 4.3)年;年急性发作次数(5.8 \pm 2.7)次。两组患者性别、年龄、病程和急性发作次数等基本资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《原发性痛风诊断和治疗指南》^[1]拟定标准。曾经有急性痛风性关节炎的发作病史,反复发作;关节液中有特异性尿酸盐结晶;用化学方法或偏振光显微镜证实的痛风石中含有尿酸盐结晶;持续的高尿酸血症(男性和绝经后女性血尿酸 $> 420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,绝经前女性血尿酸 $>$

350 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$);存在痛风结节,X射线检查发现痛风石。

1.2.2 脾虚痰浊阻滞证 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]制定标准。主证,关节酸麻疼痛反复发作;关节肿胀或关节周围漫肿;关节皮硬结不红;甚或关节变形,屈伸不利,甚或关节变形,屈伸不利。次证,神疲乏力;脘腹痞满;胸脘痞闷;目眩;面浮足肿。舌脉,舌胖质紫暗或有瘀斑,苔白腻,脉缓或弦滑。主证具备1项+次证2项或主证2项即次证1项结合舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合慢性痛风性关节炎临床诊断标准,并符合脾虚痰浊阻滞证辨证者;②年龄39~65岁,男女不限;③过去6个月急性发作 ≥ 3 次;④痛风病程 ≥ 8 年;⑤尿酸升高;⑥研究获得医院伦理委员会审查批准,并取得患者签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①各种继发性高尿酸血症和继发性痛风患者;②肿瘤、类风湿、结核等原因导致的关节损害;③晚期关节炎重度畸形、残疾、丧失劳动力者;④合并肝、肾、造血系统等严重原发性疾病,肾功能异常和精神病患者;⑤妊娠期或哺乳期妇女;⑥严重过敏体质或对本研究已知药物成分过敏者;⑦近1个月内参加其他临床试验者;⑧同期采用其他中药或中成药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组采用别嘌醇片(海正辉瑞制药有限公司,国药准字H33020771),100 mg/次,3次/d,饭后服用,尿酸正常后,以100~200 mg维持。急性发作期采用尼美舒利缓释片(康芝药业股份有限公司,国药准字H20090235),0.2 g/次,1次/d,口服;或口服促尿酸排泄药物,苯溴马隆片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司,国药准字J20130141),50 mg/次,1次/d。观察组采用平胃散合桂枝芍药知母汤加减,药物组成为党参20 g,苍术15 g,厚朴10 g,陈皮15 g,甘草6 g,桂枝10 g,白芍20 g,白术15 g,知母10 g,黑附片10 g^(先煎),僵蚕10 g,炒薏苡仁30 g,川草薢15 g,姜黄10 g,川牛膝15 g,鸡血藤20 g,泽泻15 g。急性发作者去黑附片、桂枝、党参,加威灵仙15 g,车前子20 g^(布包煎),石苇15 g,延胡索15 g,土茯苓30 g,忍冬藤20 g;1剂/d。饮片由天津中医药大学第一附属医院中药房统一提供,并由煎药室煎煮,每剂药煎煮2次,混合药液至400 mL,200 mL/次,分早、晚饭后温服。两组疗程均为连续6个月;疗程结束后进行6个月随访。

1.6 观察指标 ①痛风发作次数,记录治疗期和随

访内急性痛风发作次数。②破坏分数和关节腔狭窄分数^[10],采用Sharp/van der Heijde评分法;进行X射线检测手/腕部和足部关节。破坏分数为0分;介于两者之间为2~4分;5分为广泛骨侵蚀和丢失。关节腔狭窄分数以0分,无狭窄;1分,局部狭窄;2分,弥漫狭窄、面积 $< 50\%$;3分,弥漫狭窄、面积 $> 50\%$;4分,强直。由影像科不参加研究的同一个医生检测并进行评价(第三者评价),治疗前后各评价1次。③尿酸检测,于治疗前、治疗后2个月、4个月和6个月各测量1次,并计算各时点尿酸达标率。尿酸水平维持在360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下则定义为尿酸达标。④症状和体征评分,对疼痛、肿胀、压痛、屈伸不利和中医证候进行评价,参照《中药新药临床研究指导原则》,分为无、轻、中、重4级,主证记0,2,4,6分,次证记0,1,2,3分。治疗前后各评价1次。⑤炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β), IL-8, IL-17,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测,清晨空腹抽肘静脉血2 mL,室温静置10 min,以3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,离心10 min,分离血清,置于离心管中,于-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法,试剂盒(武汉博士德公司,批号20170118),治疗前后各检测1次。⑥安全性评价,记录体温、心律、呼吸、血压,检测血常规、尿常规和肝功能、肾功能,记录治疗期间的不良事件,并与药物相关性进行分析。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》,临床控制为症状体征完全消失,关节功能恢复正常,痛风结节变小,尿酸正常;显效为主要症状体征消失,关节功能基本恢复,尿酸基本正常,痛风结节有所减退;有效为主要症状体征基本减轻,关节功能改善,痛风结节无变化,尿酸明显下降,但未恢复正常;无效为未达到有效标准或加重。

1.9 统计学处理 数据采用SPSS 21.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 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 两组患者病例试验完成情况比较 对照组剔除1例,脱落3例,中止2例,完成69例;观察组剔除1例,脱落2例,中止0例,完成71例。

2.2 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效总有效率为91.55%,对照组为79.71%,观察组高于对照组($\chi^2 = 4.105, P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	临床控制 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率 /%
对照	69	14(20.29)	25(36.23)	16(23.19)	14(20.29)	79.71
观察	71	17(23.94)	30(42.25)	18(25.35)	6(8.45)	91.55 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表4同)。

2.3 两组患者急性痛风发作次数比较 在12个月中,对照组急性痛风发作(3.67 ± 1.35)次,观察组为(1.78 ± 0.89)次,观察组患者平均急性痛风发作次数少于对照组($P < 0.01$)。

2.4 两组患者治疗前后骨破坏和关节腔狭窄评分比较 治疗后两组患者骨破坏和关节腔狭窄评分均下降($P < 0.01$),治疗后观察组患者骨破坏和关节腔狭窄评分均低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.5 两组患者不同时点血尿酸水平和血尿酸达标

表3 两组患者不同时点血尿酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood uric acid levels in two groups at different time of point ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			2个月	4个月	6个月
对照	69	577.62 ± 82.19	415.51 ± 54.35 ¹⁾	383.7 ± 45.28 ¹⁾	355.37 ± 44.93 ¹⁾
观察	71	581.43 ± 78.37	420.06 ± 52.76 ¹⁾	352.23 ± 46.74 ^{1,2)}	321.63 ± 40.85 ^{1,2)}

注:与本组前一时间点比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表4 两组患者不同时点血尿酸达标率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of compliance rate of blood uric acid in two groups at different time of point ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后/例(%)		
		2个月	4个月	6个月
对照	69	16(23.19)	31(44.93)	48(69.57)
观察	71	15(21.13)	42(59.15)	61(85.92) ¹⁾

2.5 两组患者治疗前后症状、体征评分比较 治疗后两组患者关节疼痛、肿胀、压痛和屈伸不利4个主要症状、体征评分和中医证候评分均明显降低($P < 0.01$);治疗后观察组患者压痛、屈伸不利及中医证候评分均低于对照组($P < 0.01$),见表5。

2.6 两组患者治疗前后血清IL-1 β , IL-8, IL-17和TNF- α 水平比较 治疗后两组患者血清IL-1 β , IL-8, IL-17和TNF- α 水平均明显降低($P < 0.01$);治疗后观察组患者血清IL-1 β , IL-8, IL-17和TNF- α 水平均低于对照组($P < 0.01$),见表6。

2.7 安全性评价 对照组5例(7.24%)患者出现

表2 两组患者治疗前后骨破坏和关节腔狭窄评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores for bone destruction and joint stenosis in two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	骨破坏评分	关节腔狭窄评分
对照	69	治疗前	2.72 ± 1.05	2.47 ± 0.96
		治疗后	1.64 ± 0.73 ¹⁾	1.59 ± 0.69 ¹⁾
观察	71	治疗前	2.84 ± 1.12	2.51 ± 1.01
		治疗后	1.13 ± 0.65 ^{1,2)}	1.06 ± 0.62 ^{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⁾ $P < 0.05$ 。

率比较 治疗后两组患者血尿酸水平均逐渐下降($P < 0.01$),见表3。在治疗后4个月和6个月,观察组血尿酸水平均低于对照组($P < 0.01$);在治疗后2个月和4个月两组患者血尿酸达标率比较,差异无统计学意义;治疗后6个月,观察组血尿酸达标率为85.92%,高于对照组的69.57%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.426, P < 0.05$),见表4。

腹泻、恶心、呕吐、胃痛、腹痛等消化道症状,程度为轻度;8例(11.59%)患者出现皮疹(斑丘疹、荨麻疹和皮肤痒),程度为轻度;2例(2.89%)患者出现肝功能损害,程度为轻度;1例(1.45%)出现血小板降低,1例(1.45%)出白细胞减少等骨髓抑制表现,程度为轻度,考虑均与别嘌醇片使用有关。观察组出现3例(4.22%)腹泻、腹痛,程度为轻度,考虑与服用中药有关。

3 讨论

随着社会的发展,饮食结构的改变,高蛋白、高脂肪、高嘌呤、高糖饮食日益增加,HUA总体呈现逐年升高的趋势。痛风不再是“富贵病”,而是临床常见病,多发病,且痛风的发病趋于年轻化,呈现病程较长,急性发作频率高,多关节受累,合并痛风石多见,并发代谢性疾病的比例高等特点^[11]。

痛风急性发作是尿酸盐晶体与局部微环境相互作用诱发炎症反应的结果,其中涉及机体的固有免疫应答和适应性免疫应答机制^[12]。慢性期痛风治疗的目的是降低并维持血尿酸水平 $< 420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,

表 5 两组患者治疗前后症状、体征评分和中医证候评分 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of symptoms, sign scores and traditional Chinese medicine syndromes between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	疼痛	肿胀	压痛	屈伸不利	中医证候
对照	69	治疗前	3.62 ± 1.15	3.45 ± 0.92	3.85 ± 1.08	3.74 ± 1.01	22.47 ± 3.36
		治疗后	0.85 ± 0.43 ¹⁾	0.81 ± 0.36 ¹⁾	0.97 ± 0.47 ¹⁾	0.88 ± 0.45 ¹⁾	8.92 ± 2.27 ¹⁾
观察	71	治疗前	3.73 ± 1.19	3.51 ± 0.97	3.90 ± 1.13	3.78 ± 1.06	22.84 ± 3.57
		治疗后	0.76 ± 0.38 ¹⁾	0.69 ± 0.33 ¹⁾	0.53 ± 0.38 ^{1,2)}	0.59 ± 0.35 ^{1,2)}	5.87 ± 1.94 ^{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 6 同)。

表 6 两组患者治疗前后血清 IL-1 β , IL-8, IL-17 和 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of IL-1 β , IL-8, IL-17 and TNF- α in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$) ng·L⁻¹

组别	例数	时间	IL-1 β	IL-8	IL-17	TNF- α
对照	69	治疗前	56.72 ± 9.51	49.36 ± 7.92	47.46 ± 8.29	31.45 ± 5.67
		治疗后	45.64 ± 7.48	40.75 ± 6.18	33.38 ± 7.02	22.21 ± 4.75
观察	71	治疗前	55.85 ± 9.63	50.52 ± 7.83	48.59 ± 8.64	32.06 ± 6.11
		治疗后	39.82 ± 6.75 ^{1,2)}	35.13 ± 5.94 ^{1,2)}	24.42 ± 6.77 ^{1,2)}	18.59 ± 3.86 ^{1,2)}

促使组织中沉积的尿酸盐晶体溶解,并防止新的晶体形成,从而逆转和治愈痛风,并预防痛风的急性发作^[1]。目前认为“根治”痛风的唯一手段仍然为降尿酸,强调达标及量化管理,只有积极监测和控制才能有效保障患者的病情恢复^[11]。

痛风病名首见于元代朱丹溪《格致余论》,病因为风、痰、湿、瘀^[13]。现代中医认为本病为先天禀赋不足,或后天过食高粱厚味、醇酒海鲜,致脾胃运化失常,湿浊之邪不能及时排出,则蕴结于内,聚而成痰,日久化痰,脉络瘀滞,与饮食、劳倦、外感、环境等诱因密切相关^[13]。《丹溪心法》言:“四肢百节走痛是也。“肥人肢节痛,多是风湿与痰饮流注经络……瘦人肢节痛是血虚”。学者对间歇期及慢性期痛风中医证候的文献研究整理显示,其主要证候是痰瘀痹阻证和痰浊阻滞证,脾虚湿困证决定了痛风及高尿酸血症的发展转归。可见“脾虚湿浊内阻”是间歇期及慢性期痛风病机关键,健脾化浊是间歇期及慢性期痛风的基本治法^[8,14]。近年来研究显示中草药和方剂能促进尿酸排泄、抑制黄嘌呤氧化酶生成尿酸,在防治高尿酸血症方面取得的明显的进展,在治疗高尿酸血症以及因高尿酸引起的多种疾病前景光明^[15]。

平胃散合桂枝芍药知母汤加减方中,以苍术燥湿健脾,厚朴燥湿除满,陈皮理气化痰,党参健脾益气化湿,白术健脾益气、燥湿利水,桂枝温经通络,黑附片散寒止痛,白芍、知母清热和阴;白芍配甘草,舒挛急而止痛;知母配黑附片能引阳入阴,则散寒而消

肿痛;僵蚕化痰散结,炒薏苡仁健脾渗湿、除痹,川萆薢利湿去浊、祛风通痹,姜黄行气破瘀、通经止痛,川牛膝逐瘀通经、通利关节,鸡血藤活血补血、调经止痛、舒筋活络,泽泻利水渗湿。全方共奏健脾化湿,通阳除痹,活血通络,行气止痛之功。平胃散是治疗湿困脾胃证的代表方,试验研究显示本方能调节胃肠功能,能改善湿困脾胃证能量代谢、水液代谢及免疫功能,促进糖、蛋白、脂类三大代谢^[16],临床以此方加减可降低血尿酸,治疗痛风性关节炎有较好疗效^[17]。桂枝芍药知母汤主治“诸肢节疼痛,身体魁羸,脚肿如脱……”等证,是仲景治疗湿痹、历节病的代表方,临床药理研究显示减少痛风性关节炎的致痛因子产生,抑制如前列腺素、白三烯, IL-6, TNF- α 等炎症介质,诱导细胞凋亡,调节 T 细胞功能,抑制破骨细胞活化^[18],临床本方加减治疗痛风有较好效果。

本研究显示 48 周随访中,观察组急性痛风发作次数少于对照组,治疗后观察组骨破坏和关节腔狭窄评分均低于对照组,在治疗后 4 个月和 6 个月,观察组血尿酸水平均低于对照组,治疗后 6 个月,观察组血尿酸达标率为 85.92%,高于对照组的 69.57%,治疗后观察组压痛、屈伸不利及中医证候评分均低于对照组,观察组临床疗效总有效率为 91.55%,高于对照组的 79.71%,提示了平胃散合桂枝芍药知母汤加减方能降低慢性痛风性关节炎患者的血尿酸,提高患者血尿酸达标率,减少急性痛风发作次数,改善临床症状,并能减轻骨破坏和关节腔

狭窄程度,临床整体疗效优于西医治疗方案。

痛风性关节炎发病机制复杂,如前所述炎症反应在关节损害中起着重要的作用,关节周围和痛风石内的细胞产生的炎症因子、趋化因子、酶等催化周围的内环境,使得骨和关节更容易受到侵蚀^[3]。研究表明尿酸盐晶体刺激血液及关节液中单核细胞和吞噬细胞,引起 IL-1 大量释放,促进 IL-1 β 的成熟及分泌,IL-1 β 信号是感应尿酸盐晶体引起的重要炎症介质,是痛风炎症发生的驱动因素,IL-1 β 同时参与了急性与慢性痛风性关节炎,且与炎症程度相关^[19]。尿酸盐结晶可诱导 IL-8 高表达,后者可趋化炎细胞的迁移和聚集炎症局部,引起局部炎症反应,并直接破坏炎症细胞浸润组织,促进骨质吸收和骨质破坏^[20]。IL-17 在慢性关节炎起着重要作用,与基质的破坏有关,研究显示其在痛风性关节炎、关节液和血清中水平明显升高^[21]。TNF- α 是炎症网链中的一级细胞因子,是重要的促炎症介质,可由尿酸盐结晶刺激而增加,并诱导其他炎症因子表达增强,并可上调黏附分子的表达,它们相互作用,相互影响均加重组织的损伤和炎症^[20,22]。本研究显示治疗后观察组患者血清 IL-1 β , IL-8, IL-17 和 TNF- α 水平均低于对照组,提示了平胃散合桂枝芍药知母汤加减内服能减轻致炎因子的表达,抑制炎症反应,减轻了炎症损伤,从而促进了疾病康复。

综上,与西医常规治疗相比较,平胃散合桂枝芍药知母汤慢性痛风性关节炎(脾虚痰浊阻滞证)患者能减少痛风发作次数,降低尿酸水平和提高血尿酸达标率,减轻临床症状,并能减轻炎症反应,临床疗效优于西医治疗方案,且安全性较好。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 杨雪,薛愉,邹和建. 慢性痛风的治疗[J]. 上海医药, 2015, 36(11): 7-11.

[3] 熊洋洋,李源杰,曾学军. 痛风石的基础研究与临床诊治进展[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(12): 1743-1746.

[4] 史良凤,张进安. 原发性痛风的诊治进展[J]. 上海医药, 2016, 37(24): 8-12.

[5] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.

[6] 杨良山,钟琴. 痛风性关节炎中医病因病机研究综

述[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8): 53-56.

[7] 梁慧英,廖琳,何善智,等. 中西医结合分期治疗慢性期痛风性关节炎 30 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 136-139.

[8] 刘芬芬,羊维,黄琳,等. 基于脾主运化理论探讨间歇期及慢性期痛风治疗策略[J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 475-477.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994: 19.

[10] Chowalloor P V, Siew T K, Keen H I. Imaging in gout: a review of the recent developments. [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2014, 6(4): 131-143.

[11] 李朝霞,戴冽,李谦华,等. 痛风患者的疾病负荷与诊疗现状[J]. 广东医学, 2015, 36(19): 3041-3044.

[12] 董鹏,宋慧. 痛风发病机制研究进展[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1695-1699.

[13] 黄秋明,陈进春. 痛风性关节炎中医病机及治疗研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(1): 57-59.

[14] 李海昌,温成平,谢志军,等. 间歇期及慢性期痛风中医证候的文献研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2530-2534.

[15] 张宸,李君玲,田佳星,等. 高尿酸血症的中医药治疗研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(6): 670-673.

[16] 刘瑶,邱蔚芬. 平胃散实验研究进展[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2012, 18(4): 225-228.

[17] 徐建立,陈永灿. 二陈平胃散临证三案[J]. 江苏中医药, 2014, 46(6): 53-54.

[18] 武士杰,周然,王永辉. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制的探讨[J]. 光明中医, 2015, 30(1): 37-40.

[19] 曹建梅,王晓霞,郭景煜,等. IL-1 β 在痛风性关节炎中的致炎作用及临床意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(5): 728-731.

[20] 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, 43(4): 49-51.

[21] Moran E M, Mullan R, McCormick J, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor-alpha, oncostatinm and response to biologic therapies [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(4): R113.

[22] 徐轶尔,孙贵才,郑春雨,等. 豨莶草对尿酸钠引起痛风性关节炎 IL-1 β , TNF- α , NF- κ B 表达的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(1): 9-13.

[责任编辑 何希荣]