

加味萆薢胜湿汤治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证的 临床观察

张仲博^{1,2}, 史栋梁^{1,2*}, 杜旭召², 杨少祥²

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450002)

[摘要] **目的:**观察加味萆薢胜湿汤治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证的临床疗效。**方法:**130例患者按随机数字表法随机分为对照组和观察组,各65例。所有患者均给予基础的非药物治疗,对照组口服秋水仙碱,观察组口服加味萆薢胜湿汤+秋水仙碱,疗程均为14 d。治疗前及治疗3,7,14 d,分别观察两组患者临床症状和体征总积分(TSS),急性痛风性关节炎湿热痹阻证积分(中医证候)。治疗前后分别检测血尿酸(BUA),尿酸(UUA),血沉(ESR),血清和关节液中促炎因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-8(IL-8)]和抑炎因子[干扰素- γ (IFN- γ),白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-18(IL-18)]。比较两组临床疗效,评价两组安全性。**结果:**观察组总有效率96.9%(62/64),高于对照组的80.6%(50/62)($\chi^2=5.713, P<0.05$)。治疗后3,7,14 d与对照组比较,观察组TSS,中医证候积分明显降低($P<0.05$)。治疗后与对照组比较,观察组BUA,ESR,TNF- α ,IL-1 β ,IL-8明显降低($P<0.05$),UUA,IFN- γ ,IL-4,IL-18明显升高($P<0.05$)。研究期间未发生严重不良事件。观察组不良反应发生率54.7%(35/64),低于对照组的82.3%(51/62)($\chi^2=9.326, P<0.05$)。**结论:**加味萆薢胜湿汤可明显改善急性痛风性关节炎湿热痹阻证患者的临床症状,调节尿酸含量和机体炎性因子水平,不良反应发生率低。

[关键词] 加味萆薢胜湿汤;秋水仙碱;痛风性关节炎;湿热痹阻证

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)22-0065-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201984

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200917.0841.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-17 09:21

Clinical Efficacy of Modified Bixie Shengshitang on Acute Gouty Arthritis Due to Hot and Humid Syndrome

ZHANG Zhong-bo^{1,2}, SHI Dong-liang^{1,2*}, DU Xu-zhao², YANG Shao-xiang²

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Bixie Shengshitang on acute gouty arthritis due to hot and humid syndrome. **Method:** According to the random number table method, 130 cases were randomly divided into control group and observation group, with 65 cases in each group. All of the cases were given the basic non-drug therapy. The control group was given colchicine, while observation group was given modified Bixie Shengshitang + colchicine for 14 d. Before treatment and at 3, 7 and 14 d after treatment, total symptom score (TSS) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome were observed between the two groups, respectively. Blood uric acid (BUA), urinary uric acid (UUA), erythrocyte sedimentation rate (ESR), proinflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-8 (IL-8)] and anti-inflammatory factors [interferon gamma receptor (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-18 (IL-18)] in serum and joint fluid were detected before and after treatment. The clinical efficacy and safety of the two groups

[收稿日期] 20200401(023)

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(2019ZY2004,2017ZY2137);白求恩·医学科学研究基金项目(KX014AN)

[第一作者] 张仲博,博士,主治医师,讲师,从事中医药治疗骨关节疾病的研究,E-mail:zhang333zy@163.com

[通信作者] *史栋梁,硕士,副主任医师,从事中医药治疗风湿性疾病研究,E-mail:likaijie333555@sina.com

were compared. **Result:** The total effective rate was 96.9% (62/64) in observation group, which was higher than 80.6% (50/62) in control group ($\chi^2=5.713$, $P<0.05$). Compared with control group at 3, 7 and 14 d after treatment, TSS and TCM syndrome scores in observation group were significantly reduced ($P<0.05$). Compared with control group after treatment, BUA, ESR, TNF- α , IL-1 β , IL-8 and UUA, IFN- γ , IL-4 and IL-18 were significantly decreased in observation group ($P<0.05$). There was no serious adverse event during the study period. The incidence of adverse reactions was 54.7% (35/64) in observation group, which was lower than 82.3% (51/62) in control group ($\chi^2=9.326$, $P<0.05$). **Conclusion:** Modified Bixie Shengshitang can significantly alleviate the clinical symptoms of patients with acute gouty arthritis due to hot and humid syndrome, and adjust levels of uric acid and inflammatory cytokines, with a low recurrence rate.

[Key words] modified Bixie Shengshitang; colchicine; acute gouty arthritis; hot and humid syndrome

痛风性关节炎是尿酸结晶沉积于关节及其周边软组织,导致的炎性代谢性风湿疾病^[1]。在我国的发病率为0.3%~0.4%^[2],以40岁以上中年男性为高发人群。临床表现为受累关节剧烈疼痛,疼痛呈咬噬样、刀割样,关节红肿灼热,活动不利,多在夜间发作,反复发作,患者常从睡眠中惊醒^[3-5]。目前以药物治疗为主,西医多采用秋水仙碱,非甾体抗炎药、糖皮质激素、镇痛药、选择性环加氧酶抑制剂^[6-9],不良反应多(如胃肠道反应,神经功能损害、肝肾功能损害,骨髓抑制、皮损过敏等),多数患者无法坚持治疗,导致病情进一步发展。探索低毒持久的中医药治疗,为近年来研究的热点。

痛风性关节炎归属于中医“热痹”“痹痛”“白虎历节”范畴,急性期以湿热痹阻证最为常见^[10]。《温热论》言:“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”。患者嗜酒、喜食肥甘油腻之品,日久伤及脾胃,脾失健运,升清降浊失司,浊液不降,湿热内生,排泄不畅,瘀阻化热,湿热炙盛壅滞下焦,下袭足胫,流注关节,日久引起红肿热痛。《伤寒指掌·伤寒类证》:“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”。患者先天禀赋不足,或年老体弱,湿邪入侵,伤及脏腑,滞留肌肉,蕴结脉络,湿浊胶着凝滞,郁久化热,湿热之毒流注骨节,引发痹痛。为了探求治疗急性痛风性关节炎的方法,本研究组在对古方深入研究的基础上,结合多年临床实践,对萆薢胜湿汤(出自清·高秉钧《疡科心得集·补遗》)进行加味,治疗急性期痛风性关节炎湿热痹阻证,观察其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经河南中医药大学第二附属医院医学伦理委员会批准,批号

HNZY201710006-09。收集2018年1月至2019年12月河南中医药大学第二附属医院就诊的130例急性期痛风性关节炎湿热痹阻证患者,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,各65例。对照组男53例,女12例;年龄31~60岁,平均年龄(44.9 \pm 7.3)岁;病程7~48 h,平均病程(23.5 \pm 9.2)h;首次发病7例,复发58例;发病部位,第一跖趾关节47例,膝关节8例,踝关节、足跟(背)10例。观察组男55例,女10例;年龄30~60岁,平均年龄(45.3 \pm 7.9)岁;病程7~46 h,平均病程(24.9 \pm 8.7)h;首次发病5例,复发60例;发病部位,第一跖趾关节51例,膝关节8例,踝关节、足跟(背)6例。研究期间对照组脱落3例(2例自行退出,1例数据不全),观察组脱落1例(依从性差)。两组一般资料比较,差异无统计学意义。

1.2 临床诊断

1.2.1 西医诊断标准 参照《2016中国痛风诊疗指南》^[11]。①受累关节周围红肿、灼热感、关节皮肤紧绷、触压痛、关节活动受限,疼痛呈进行性加重,可伴有全身症状,白细胞增高、血沉加快。②血尿酸升高,影像学检查可见尿酸盐结晶沉积。

1.2.2 中医辨证标准 湿热痹阻证诊断参照《中医病证诊断疗效标准》^[12]。主证为下肢小关节红肿热痛,疼痛剧烈,拒按,活动不利;次证为口渴不欲饮,心烦不安,得凉则舒,日轻夜重,小便黄;舌脉象为舌质红,苔黄或黄腻,脉滑数。具备主证及3项次证,即可诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄30~60岁;③本次发作病程<48 h;④患者知情同意,并签订知情同意书。

1.4 排除或脱落标准 排除标准,①合并风湿性关节炎、骨骺滑脱症、关节肿瘤、强直性脊柱炎等患者;②继发性痛风、慢性痛风性关节炎患者;③妊娠

期、哺乳期患者;④过敏体质患者;⑤合并严重心肝肾肾功能不全患者;⑥研究期间使用其他中药患者。脱落标准,出现严重不良反应、依从性差、自行退出、资料不全、失访者。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 参照《原发性痛风诊断和治疗指南》^[13]对所有患者进行基础的非药物治疗。①禁食含嘌呤较高的食物,动物内脏(如是动物肝、肾、脑髓),海产品(如贝壳、海鱼等软体动物),肥肉,浓肉汤,浓咖啡,虾类,豆类;②选择含嘌呤较低的食物,谷类、鸡蛋、牛奶、蔬菜、水果等,而且蔬菜、水果多为碱性食物,有助于碱化尿液,应多选择;③肥胖者,合理膳食、选择低热量食物、适量增加体育锻炼、以保持理想的体质量;④严格戒烟酒;⑤充足饮水(每日2 000 mL以上);⑥注意关节保暖。

1.5.2 药物治疗 对照组口服秋水仙碱片(西双版纳版纳药业有限责任公司,国药准字H53020871,0.5 mg/片)。首剂量1.0 mg,随后0.5 mg·h⁻¹;临床症状缓解或发生腹痛呕吐后,每次0.5 mg,每日3次。同时口服痛风定胶囊(四川升和药业股份有限公司,国药准字Z10970025,0.4 g/粒),每日3次,每次4粒。观察组口服秋水仙碱片(同对照组),同时口服加味萆薢胜湿汤,药物组成:萆薢、薏苡仁各15 g,桑寄生、泽泻、滑石、通草、赤茯苓、地龙、牡丹皮各10 g,黄柏6 g。以上中药饮片均来源于河南仲景中药饮片厂,由河南中医药大学郭会卿教授鉴定均为正品,经河南中医药大学第二附属医院制剂室采用DQ8L-13型全自动微压三缸煎药包装一体机(济南三延机械有限公司)水煎、浓缩至600 mL,每袋300 mL。每日2次,每次1袋。疗程均为14 d。

1.6 观察指标

1.6.1 主要疗效指标 ①观察患者临床症状和体征总积分(TSS)^[14]。TSS积分=关节肿胀程度+皮肤红晕程度+关节疼痛+触诊压痛+痛风石+关节畸形。关节肿胀程度,无可见肿胀,计0分;可触及但不可见肿胀,计1分;肿胀可见,肌肤纹理大部分消失,计2分;肿胀严重,范围蔓延至关节边缘,计3分。皮肤红晕程度,皮肤颜色正常,计0分;皮肤轻度红晕,计1分;皮肤中度红晕,计2分;皮肤重度红晕,计3分。关节疼痛,无关节疼痛,计0分;轻度关节疼痛,不影响睡眠,计1分;中度关节疼痛,轻度影响睡眠,计2分;关节疼痛剧烈,无法忍受,计3分。触诊压痛,无触痛,计0分;轻微触痛,计1分;明显触痛,患者无躲避,计2分;明显触痛,患者躲避,计3分。痛风

石,无痛风石,计0分;1个痛风石,计1分;2或3个痛风石,计2分;4个及以上痛风石,计3分。关节畸形,关节无畸形,计0分;仅趾(指)关节肥大、变形,计1分;腕、肘、膝、踝、趾(指)关节轻度肥大、畸形,计2分;腕、肘、膝、踝、趾(指)关节明显肥大、畸形,计3分。②观察患者中医证候。主证包括下肢小关节红肿热痛,疼痛剧烈,拒按,活动不利,根据证状无、轻、重,每项分别计0,2,4分;次证包括口渴不欲饮,心烦不安,得凉则舒,日轻夜重,小便黄,根据证状无、轻、重,每项分别计0,1,2分。治疗前及治疗3,7,14 d各评价1次。

1.6.2 次要疗效指标 ①治疗前后分别采用荧光法测定血尿酸(BUA),尿酸(UUA),试剂盒购自江苏科晶科技公司,批号分别为201709015,201711026。采用魏氏法检测血沉(ESR)。②治疗前后分别采用酶联免疫吸附法检测血清和关节液中促炎因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素(IL)-1 β ,IL-8]和抑炎因子[干扰素- γ (IFN- γ),IL-4,IL-18]。TNF- α ,IL-1 β ,IL-8,IFN- γ ,IL-4,IL-18试剂盒购自上海抚生生物科技有限公司,批号分别为2016YXD013Q,2017YXD007P,2017YXD005F,2016YXD019P,2017YXD013M,2016YXD009S。

1.6.3 安全性评价 治疗前后分别检测患者的血,尿常规,肝、肾功能。观察研究期间出现的不良事件,并分析其与药物相关性。

1.7 疗效判定 参照《中医病证诊断疗效标准》^[12]并结合临床制定。临床控制,主要疗效指标关节肿胀、疼痛、皮肤红晕等症状消失,关节功能恢复正常,中医证候积分减少 $\geq 90\%$;次要疗效指标BUA,ESR恢复正常。显效,主要疗效指标疼痛消失,关节肿胀、皮肤红晕等其他主要疗效指标改善,中医证候减少70%~89%;次要疗效指标BUA恢复正常,ESR下降。有效,主要疗效指标关节肿胀、疼痛、皮肤红晕等减轻,中医证候积分减少30%~69%;次要疗效指标BUA,ESR下降。无效,治疗后未达到有效标准。

1.8 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较符合正态分布采用 t 检验,不符正态分布采用非参数检验;TSS,中医证候积分采用重复测量方差分析,等级资料采用秩和检验。计数资料以率表示,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 观察组总有效率

96.9% (62/64), 高于对照组的 80.6% (50/62) ($\chi^2=5.713, P<0.05$)。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	62	6	19	25	12	80.6
观察	64	14	31	17	2	96.9 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2 两组患者主要疗效指标比较 与本组治疗前比较,观察组治疗后 3, 7, 14 d TSS 和中医证候积分降低($P<0.05$)。与对照组治疗后 3, 7, 14 d 比较,观察组同期 TSS 和中医积分降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者主要疗效指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of main efficacy indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TSS 积分	中医证候
对照	62	治疗前	11.93±2.18	19.15±4.36
		治疗 3 d	9.34±1.65 ¹⁾	19.39±4.32
		治疗 7 d	7.82±1.43 ¹⁾	18.57±4.27
		治疗后	6.18±1.27 ¹⁾	18.26±4.18
观察	64	治疗前	12.01±2.15	19.73±4.29
		治疗 3 d	7.06±1.24 ^{1,2)}	13.72±4.03 ^{1,2)}
		治疗 7 d	5.14±1.09 ^{1,2)}	9.34±3.84 ^{1,2)}
		治疗后	3.25±0.87 ^{1,2)}	5.69±2.56 ^{1,2)}

注:与对照组同期比较¹⁾ $P<0.05$ 。

2.3 两组患者 BUA, UUA, ESR 水平比较 与本组治疗前比较,两组 BUA, ESR 水平均明显降低($P<0.05$), UUA 水平明显升高($P<0.05$)。与对照组治疗后比较,观察组 BUA, ESR 水平明显降低($P<0.05$), UUA 水平明显升高($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者 BUA, UUA, ESR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of BUA, UUA, ESR levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	BUA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	UUA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ESR/ $\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$
对照	62	治疗前	478.39±52.67	2 176.82±536.91	49.71±6.53
		治疗后	421.39±51.39 ¹⁾	2 769.38±556.28 ¹⁾	40.20±5.27 ¹⁾
观察	64	治疗前	482.67±54.61	2 273.54±517.27	50.29±6.42
		治疗后	349.82±41.28 ^{1,2)}	3 428.67±573.67 ^{1,2)}	30.15±5.03 ^{1,2)}

注:与本组治疗前组内比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表 4~7 同)。

2.4 两组患者血清和关节液中促炎因子比较 与本组治疗前比较,观察组血清和关节液中促炎因子

(TNF- α , IL-1 β , IL-8)水平明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组血清和关节液中 TNF- α , IL-1 β , IL-8 水平明显降低($P<0.05$)。见表 4, 5。

表 4 两组患者血清中促炎因子比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of serum proinflammatory cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-8
对照	62	治疗前	62.27±8.24	45.03±6.52	74.64±9.34
		治疗后	50.83±7.15 ¹⁾	43.91±6.13	73.81±9.15
观察	64	治疗前	63.73±8.46	45.17±6.47	72.38±9.72
		治疗后	37.67±6.13 ^{1,2)}	30.81±5.34 ^{1,2)}	40.64±6.17 ^{1,2)}

表 5 两组患者关节液中促炎因子比较($\bar{x}\pm s$)

Table 5 Comparison of synovial fluid proinflammatory cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	TNF- α	IL-1 β	IL-8
对照	62	治疗前	27.62±4.26	14.37±3.26	35.60±4.32
		治疗后	21.84±3.56 ¹⁾	13.82±3.05	35.84±4.05
观察	64	治疗前	24.67±4.19	16.15±3.19	36.59±3.18
		治疗后	16.72±2.72 ^{1,2)}	8.53±1.63 ^{1,2)}	21.53±3.27 ^{1,2)}

2.5 两组患者血清和关节液中抑炎因子比较 与本组治疗前比较,观察组血清和关节液中抑炎因子(IFN- γ , IL-4, IL-18)水平明显升高($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组血清和关节液中 IFN- γ , IL-4, IL-18 水平明显升高($P<0.05$)。见表 6, 7。

表 6 两组患者血清中抑炎因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of serum inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IFN- γ	IL-4	IL-18
对照	62	治疗前	16.1±2.52	10.02±2.13	35.29±3.82
		治疗后	15.76±3.30	16.43±2.61 ¹⁾	34.18±3.91
观察	64	治疗前	15.82±2.46	9.86±2.09	36.43±3.76
		治疗后	31.28±3.71 ^{1,2)}	22.37±3.24 ^{1,2)}	83.46±8.76 ^{1,2)}

表 7 两组患者关节液中抑炎因子比较($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of synovial fluid inflammatory cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IFN- γ	IL-4	IL-18
对照	62	治疗前	8.16±1.87	6.32±1.70	24.38±3.72
		治疗后	10.31±1.96 ¹⁾	6.47±2.03	25.19±3.63
观察	64	治疗前	8.35±1.76	6.18±1.68	24.61±3.70
		治疗后	13.64±2.15 ^{1,2)}	12.38±2.16 ^{1,2)}	62.38±8.17 ^{1,2)}

2.6 安全性评价 研究期间未发生严重不良事件。对照组出现 31 例恶心呕吐, 9 例食欲不振, 7 例腹胀

腹痛, 2例出血性肠炎, 1例皮肤瘙痒, 1例肝损害。观察组出现出现18例恶心呕吐, 9例食欲不振, 5例腹胀腹痛, 2例皮肤瘙痒, 1例肝损害。观察组不良反应发生率54.7%(35/64), 低于对照组的82.3%(51/62)($\chi^2=9.326, P<0.05$)。

3 讨论

痛风性关节炎是由于机体嘌呤代谢异常, 尿酸生成增多和排泄的减少, 关节液中尿酸盐含量急剧上升, 尿酸钠结晶沉积于关节及其周围组织, 激活关节滑膜内皮细胞, 单核巨噬细胞的黏附与渗出增加, 中性粒细胞吞噬尿酸钠微晶后, 释放炎性介质, 诱发关节组织炎性反应, 反复刺激关节滑膜, 引起关节剧烈疼痛, 关节灼热肿胀等一系列症状^[15]。近年来, 随着人们生活方式和饮食结构的改变, 痛风性关节炎发病率逐年升高, 且向年轻化发展, 预计将成仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。痛风性关节炎急性期发病急骤, 多呈非对称性发作, 以第一跖趾关节最为高发, 占60%~70%, 其次为膝关节, 足跟(背)、踝关节部位。若不能采取及时有效的治疗, 日久形成痛风石, 导致骨及骨关节破坏、畸形、强直、功能障碍, 并可累积心脏、肾脏、脑血管, 少数患者出现痛风性肾病、肾功能衰竭等^[13]。2012年《美国风湿病学会痛风治疗指南》指出急性痛风性关节炎药物治疗最佳时间为发病24 h内, 且越早治疗, 疗效越好。建议根据患者病情, 进行药物选择, 但具体用何种药物治疗, 其未进行推荐^[16]。秋水仙碱为临床治疗痛风的常用药物, 可有效抑制中性粒细胞吞噬, 改变细胞膜功能, 但治疗剂量和中毒剂量非常接近, 不良较多。

草薢胜湿汤由草薢、薏苡仁、黄柏、赤茯苓、牡丹皮、泽泻、滑石、通草。用于湿热下注, 壅遏肌肤, 阻滞脉络所致的下肢丹毒, 委中毒, 脚趾间湿润, 红烂蜕皮, 红肿, 糜烂。方中草薢、滑石、泽泻、通草清利下焦湿热; 薏苡仁、赤茯苓健脾化中焦水湿; 黄柏清热燥湿, 解气分之热毒; 牡丹皮凉血散瘀, 泻血分之伏火。加桑寄生补肝肾、强筋骨、祛风湿, 使驱邪不伤正, 扶正不留邪于内; 地龙性寒, 又善走窜, 清热化湿利尿, 活血行气通络, 气血运行通畅, 助湿祛热化, 同时可解除关节疼痛。诸药合用清热利湿, 凉血解毒。现代药理作用表明方中多种清热利湿类中药具有降尿酸、镇痛、抗炎、抗氧化、保护肾脏、清除自由基、提高机体免疫力等作用^[17-18]。

ESR与炎性细胞趋化及活化病理过程密切相关, 反映炎性细胞的活跃程度^[19]。BUA的生成增加

与UUA排泄的减少是导致痛风性关节炎的直接原因^[20]。痛风性关节炎在急性期, 血清及关节液中TNF- α , IL-1 β , IL-8水平明显上升。尿酸盐晶体可直接或间接刺激单核细胞产生TNF- α , TNF- α 是重要炎性激活因子与趋化因子, 为炎症细胞介质网链中首个炎性细胞, 可增加IL-1 β 的活性, IL-1 β 又可促进TNF- α 表达, 加重炎症反应^[21-22]。IL-8是单核和巨噬细胞合成的促炎因子, 通过活化的中性与嗜碱性粒细胞进行炎性反应调节, 其同时可趋化炎性因子迁移与局部聚集, 使局部组织被炎性细胞浸润, 导致骨质与滑膜破坏, 在急性痛风性关节炎发生、发展中具有重要的作用。IL-1 β 由活化的巨噬细胞合成与分泌的前炎症细胞因子, 可诱导关节软骨外基质的降解, 破坏关节软骨和关节滑膜, 并可增加血管通透性, 增强巨噬细胞及中性粒细胞的趋化, 促进单核-巨噬细胞生成TNF- α , IL-8等炎性因子, 加重局部炎性反应, 在急性痛风性关节炎的发生及病情进展中起重要作用^[23]。IFN- γ , IL-4, IL-18是炎性细胞调节剂, 抑制炎症介质的合成与分泌。

本文采用TSS评价患者临床症状和体征, 观察组治疗后关节肿胀、关节疼痛、触诊压痛、皮肤红晕、痛风石、关节畸形明显改善, 提示加味草薢胜湿汤可能具有通利关节筋脉, 修复受损骨骼, 减轻关节红肿热痛, 增强关节活动度的作用。治疗后观察组BUA, ESR水平明显降低, UUA水平明显升高, 提示加味草薢胜湿汤可能具有抑制炎性细胞活性, 阻碍机体代谢中尿酸的生成, 增加尿酸的排泄。观察组治疗后患者血清和关节液中促炎因子(TNF- α , IL-1 β , IL-8)水平明显降低, 抑炎因子(IFN- γ , IL-4, IL-18)水平明显升高, 提示加味草薢胜湿汤可能具有抑制炎症因子分泌, 促进炎症因子的吸收, 以减轻关节炎反应, 拮抗骨关节腔被炎性因子侵蚀, 提高关节功能的作用。

秋水仙碱最常见的不良反应为消化系统反应, 本文研究显示对照组出现消化系统反应(恶心呕吐、食欲不振、腹胀腹痛)。提示秋水仙碱可能伤及脾胃等消化系统, 脾失健运, 升清降浊失司, 出现恶心呕吐、食欲不振、腹胀腹痛等消化系统反应。加味草薢胜湿汤清湿热、化热毒, 其中方中薏苡仁、赤茯苓渗湿健脾的功效, 水湿得化, 脾升胃降, 有助于消化系统功能的正常功能。这可能为加味草薢胜湿汤联合秋水仙碱具有增效减毒的基础, 但其具体的作用机制, 仍需进一步探究。

综上, 提示加味草薢胜湿汤清湿热、化热毒, 可

有效改善急性痛风性关节炎患者的临床症状,调节尿酸含量和机体炎性因子水平,不良反应发生率。但仍存在临床样本量较小,未对患者进行随访的局限。在今后的研究工作中,将进一步扩大样本量,对患者跟踪随访,以评价加味萆薢胜湿汤治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证长期疗效及安全性。

[参考文献]

[1] SPEL L, MARTINON F B. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis[J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1): 48-62.

[2] 舒建龙,李凤珍,覃裕旺. 痛风病理及临床中西医结合治疗的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(2): 218-227.

[3] LIN Y Y, JEANY H, LIN S C, et al. Etoricoxib prevents progression of osteolysis in repeated intra-articular monosodium urate-induced gouty arthritis in rats [J]. *J Adv Res*, 2020, 24(6): 109-120.

[4] GEORGIANA C, TANIA O C, VIOLA K, et al. Urate-induced immune programming: consequences for gouty arthritis and hyperuricemia [J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1): 92-105.

[5] WANG S N, ZHANG Y, KONG H, et al. Antihyperuricemic and anti-gouty arthritis activities of *Aurantii Fructus immaturus carbonisata*-derived carbon dots[J]. *Nanom Lond*, 2019, 14(22): 2925-2939.

[6] LU C H, HSIAO Y F, HSU H C, et al. Can ultrasound differentiate acute erosive arthritis associated with osteomyelitis, rheumatoid arthritis, or gouty arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(11): 1972-1977.

[7] 周子朋,郑福增,孟庆良,等. 基于NALP3炎性体信号通路研究槲黄止痛颗粒治疗大鼠痛风性关节炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(8): 140-147.

[8] DU X, ZHAO L T, YANG Y Y, et al. Investigation of the mechanism of action of *porana sinensis hemsl.* against gout arthritis using network pharmacology and experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252(24): 11260-11266.

[9] YAO Q R, WU T, LI Q. Retraction notice to high-resolution ultrasound images in gouty arthritis to evaluate relationship between tophi and bone erosion [J]. *Future Gener Comput Syst*, 2020, 106(5): 689-690.

[10] 刘宜峰,曹磊,杨华,等. 薏苡仁汤加减内外合治对急性痛风性关节炎湿热痹阻证炎症因子的影响[J].

中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 75-80.

[11] 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.

[12] 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: 31.

[13] 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.

[14] WALLACE S L, ROBINSON H, MASI A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895-900.

[15] WANG W W, LIU C X, LI H W, et al. Discovery of novel and potent P2Y14R antagonists via structure-based virtual screening for the treatment of acute gouty arthritis[J]. *J Adv Res*, 2020, 23(5): 133-142.

[16] KHANNA D, KHANNA P P, FITZGERALD D J, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of a cute gouty arthritis [J]. *Arth Care Res*, 2012, 64(10): 1447-1461.

[17] 韩世范,曹妍,任红霞,等. 清热利湿中药治疗湿热痹阻型痛风的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(23): 3737-3739.

[18] 陈冲,曾臣红,张斯琪,等. 萆薢的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3488-3496.

[19] KADIYORAN C, ORHAN Z G, CIZMECIOGLU H A, et al. Monocyte to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and red cell distribution width are the associates with gouty arthritis [J]. *Acta Medica Cordoba*, 2019, 62(3): 99-104.

[20] 于栋华,宋明洋,王霄阳,等. 穿山龙提取物抗急性痛风性关节炎的尿液代谢组学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 130-137.

[21] KOHEI Y, SHUZO S, TOMOYUKI A N, et al. TNF- α potentiates uric acid-induced interleukin-1 β (IL-1 β) secretion in human neutrophils [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(3): 513-517.

[22] 滕方舟,蔡唐彦,郭洁梅,等. 痛风宁对急性痛风性关节炎模型大鼠IL-1 β , TNF- α 及NALP₃炎性体的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(17): 120-125.

[23] NABIEVA D A. Dyslipidaemia and cytokine profile in patients with gout: the role of IL-6, IL-18 and hyperuricemia in the development of metabolic disorders[J]. *J Adv Med Res*, 2017, 273(10): 2301-2310.

[责任编辑 张丰丰]