

· 临床 ·

芪苈化浊汤对发作间歇期和慢性期痛风的疗效观察

夏璇^{1,2}, 李文杰^{1,3}, 张磊^{1,3}, 储永良^{1,2,3*}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510140; 2. 广东省中医院, 广州 510006;
3. 广东省中医院珠海医院, 广东珠海 519015)

[摘要] 目的:观察芪苈化浊汤治疗发作间歇期和慢性期痛风的疗效和安全性。方法:160例符合纳入标准的痛风患者按照治疗方式的不同分为治疗组和对照组,各80例。治疗组口服芪苈化浊汤联合非布司它,对照组口服非布司它联合碳酸氢钠片,疗程为12周。比较各组治疗前后痛风发作的次数,关节疼痛的程度,血尿酸、肌酐、丙氨酸氨基转移酶水平,合并使用止痛药的例数和不良反应,治疗结束后随访12周。结果:治疗组总有效率91.25%(73/80),高于对照组的83.75%(67/80)($\chi^2=0.16, P<0.05$)。治疗组对改善痛风发作的次数、关节疼痛的程度优于对照组($P<0.05$)。治疗组对血尿酸的改善优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后血肌酐和丙氨酸氨基转移酶的比较差异无统计学意义。治疗组合并使用止痛药的人数优于对照组($P<0.05$)。不良反应方面,治疗组出现发热2例,肝功能异常2例,肾功能异常6例,胃肠道反应3例;对照组发热1例,肝功能异常2例,肾功能异常8例,胃肠道反应5例;两组患者不良反应发生率的比较差异无统计学意义。结论:芪苈化浊汤可有效减少发作间歇期和慢性期痛风急性发作次数和关节疼痛程度,能够有效控制血尿酸水平,减少合并使用止痛药的例数,不良反应少,适合临床推广使用。

[关键词] 芪苈化浊汤; 发作间歇期; 慢性痛风

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)23-0120-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202221

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200903.0847.006.html>

[网络出版日期] 2020-9-3 11:18

Clinical Observation of Qifu Huazhuo Decoction in Treating Intermittent and Chronic Gout

XIA Xuan^{1,2}, LI Wen-jie^{1,3}, ZHANG Lei^{1,3}, CHU Yong-liang^{1,2,3*}

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510140, China; 2. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;
3. Zhuhai Branch of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Zhuhai 519015, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy and safety of Qifu Huazhuo decoction in treating intermittent and chronic gout. **Method:** A total of 160 eligible patients with intermittent and chronic gout were divided into intervention group and control group according to treatment methods, 80 cases in each group. Qifu Huazhuo decoction combined with febuxostat was given in intervention group by oral administration, while the patients in control took febuxostat combined with sodium bicarbonate tablet. After twelve weeks of treatment in both groups, the onset frequency of gout, the degree of joint pain, the levels of uric acid, creatinine, alanine transaminase in the blood, number of cases to use analgesics and adverse events were recorded compared before and after treatment. Twelve weeks follow-up was also conducted after the treatment. **Result:** The total effective rate was 91.25% (73/80) in intervention group, higher than 83.75% (67/80) in control group, with a significant

[收稿日期] 20200302(033)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1705203);广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2019ML15)

[第一作者] 夏璇, 硕士, 主治医师, 从事风湿病中医研究, E-mail: 418616764@qq.com

[通信作者] * 储永良, 硕士, 副主任医师, 从事风湿病中医研究, E-mail: chuyongliang@163.com

difference between two groups ($\chi^2=0.16$, $P<0.05$). Intervention group was superior to control group in improvement of onset frequency of gout, joint pain ($P<0.05$), and blood uric acid ($P<0.05$). There was no significant difference between two groups in blood creatinine and alanine transaminase. The number of patients using analgesics was less in intervention group ($P<0.05$). In terms of adverse reactions, there were two cases of fever, two cases of abnormal liver function, six cases of abnormal kidney function and three cases of gastrointestinal reaction after the treatment in intervention group. While for control group, there were one case of fever, two cases of abnormal liver function, eight cases of abnormal kidney function and five cases of gastrointestinal reaction, without significant differences between two groups. **Conclusion:** The Qifu Huazhuo decoction can effectively reduce the onset frequency of gout and the degree of joint pain in intermittent and chronic phases, effectively control the level of blood uric acid, and reduce the number of cases using analgesics, with less adverse reactions, so it is suitable for clinical use.

[Key words] Qifu Huazhuo decoction; intermittent; chronic gout

痛风是因尿酸盐结晶形成和沉积而引起的炎症性疾病^[1]。其临床表现为反复发作的单关节红肿热痛,可因寒冷、饮水或劳累后诱发。痛风在欧洲的发病率为男性3%~6%,女性1%~2%^[2],我国的发病率是1%^[3]。71%的痛风患者因大量尿酸盐在肾脏的沉积引起慢性肾病、尿酸性肾结石,严重者还可导致肾功能的衰竭^[4]。目前西医对慢性痛风的药物治疗主要是抑制尿酸合成药物和排尿酸药物。2016年欧洲抗风湿病联盟的痛风指南提倡早期开始应用降尿酸治疗,即发作1次就应该开始^[5]。痛风的达标治疗提出控制血尿酸长期稳定在 $360\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以下,目的在于预防痛风关节炎的急性复发和痛风石的形成,促进痛风石的溶解^[6-7]。然而,西药的长期使用可能会导致胃肠反应、过敏等不良反应,停药后病情易反复,导致患者依从性下降。痛风属于中医“痹证”范畴。中医药治疗痛风具有长期的临床实践且疗效显著。中医认为痛风与脾肾亏虚,湿热痰瘀有关。谷慧敏等^[8]研究表明,蚕矢汤加减治疗痛风性关节炎湿热蕴结证的疗效与西药秋水仙碱无差异,且不良反应发生率和复发率低于秋水仙碱。江岷等^[9]研究发现,当归拈痛汤合三妙丸可有效控制急性痛风性关节炎的临床症状、体征,减轻疼痛,降低血尿酸含量,改善中医证候。

李济仁教授是首届国医大师,国家级非物质文化遗产张一贴第十四代传人,从医70余年。李老对痛风的诊治,提倡以固本培元、平调寒热、治血通络、祛风止痛为原则。芪苈化浊汤是在清代·陈士铎《辨证录》中记载的真武汤基础上,由首届国医大师李济仁的弟子,储永良主任在李济仁教授治痹学术思想基础上^[10],结合基础和临床研究,优化提炼

出来的。本研究通过回顾性观察分析,表明该方对慢性痛风患者有较好的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有病例均来自2018年1月至2019年11月就诊于广东省中医院风湿科门诊患者,治疗组80例,其中男性76例,女性4例,平均年龄(45.4 ± 12.3)岁,平均病程(5.7 ± 4.9)年。同期对照组80例,其中男性77例,女性3例,年龄(47.2 ± 14.2)岁,平均年龄(5.9 ± 4.8)年,治疗组跖趾关节肿痛27例,踝关节肿痛12例,膝关节肿痛5例,肘关节肿痛1例,多关节肿痛35例,合并痛风石7例。对照组跖趾关节肿痛22例,踝关节肿痛17例,膝关节肿痛15例,肘关节肿痛3例,多关节肿痛23例,合并痛风石5例。两组患者均完成12周治疗,无脱落病例。两组患者在性别、年龄、病程和病情方面的差异无统计学意义。该试验经广东省中医院医学道德伦理委员会审批。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照1977年美国风湿病学会(ACR)^[11]或2015年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的痛风诊断标准^[12],(1)关节液中有特异性的尿酸盐结晶体。(2)有痛风石,用化学方法或偏振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射线征象等12条中6条者,①1次以上的急性关节炎发作。②炎症表现在1日内达到高峰。③单关节炎发作。④观察到关节发红。⑤第一跖趾关节疼痛或肿胀。⑥单侧发作累及第一跖趾关节。⑦单侧发作累及跗骨关节。⑧可疑痛风石。⑨高尿酸血症。⑩关节内非对称性肿胀(X射线片)。⑪不伴骨质侵蚀的骨皮质下囊肿(X射线片)。⑫关节炎发作期间关节液微生物

培养阴性。上述(1),(2),(3)项中,具备任何一项即可诊断。

1.2.2 中医辨证分型 参照国家中医药管理局发布的《22个专业95个病种中医诊疗方案》^[13]中的“痛风”脾虚湿阻证,寒湿痹阻证。脾虚湿阻证,主证为关节疼痛、肿胀,伴有身困倦怠,次证为头昏头晕,腰膝酸痛,纳食减少,脘腹胀闷,舌质淡胖或舌尖红,苔白或黄厚腻,脉细或弦滑等。寒湿痹阻证,主证为关节疼痛,肿胀不甚,局部不热,痛有定处,屈伸不利,次证为皮下结节或痛风石,肌肤麻木不仁,舌苔薄白或白腻,脉弦或濡缓。证型具备主证2项+次证2项,结合舌脉可以确诊。

1.3 纳入标准 符合间歇期与慢性期痛风的西医诊断标准,即痛风反复发作 ≥ 1 次或合并慢性痛风石;年龄18~65岁。患者均签署知情同意书。

1.4 排除标准 继发于潜在疾病或药物导致的痛风;存在巨大痛风石所致关节严重畸形、功能丧失者;有严重的脏器系统疾病者。

1.5 治疗方法 研究期间所有患者均予健康宣教,患者禁食海鲜、动物内脏、啤酒等嘌呤含量高的食物,注意休息,避免劳累及寒冷刺激。

1.5.1 对照组 对照组予以非布司它(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字B14202539854)40 mg,口服,每日1次;联合服用碳酸氢钠片(天津力生制药股份有限公司,国药准字H12020220)0.5 g,口服,每日2次。

1.5.2 治疗组 治疗组服用芪苈化浊汤联合非布司它,非布司它用法同对照组。方药组成:土茯苓30 g,粉萆薢20 g,白术20 g,山茱萸20 g,巴戟天20 g,威灵仙20 g,黄芪30 g,杜仲20 g,淫羊藿20 g,每日1剂,水煎服600 mL,分2次服用,所有饮片来源于康美药业股份有限公司,中药饮片由广东省中医院主任药师覃军鉴定均为正品。

以上两组患者均连续治疗12周。治疗过程中,尿酸不达标者予加用苯溴马隆(昆山龙灯瑞迪制药有限公司,国药准字J20130141)50 mg,口服,每日1次。关节疼痛的视觉模拟评分(VAS)^[14] ≥ 40 mm,可合并使用双氯芬酸钠片(国药集团致君坪山制药有限公司,国药准字H10970209)0.1 g,口服,每日1次。治疗结束后,中药根据患者病情和辨证论治的情况予以调整。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效指标 治疗前后观察患者的临床症状及体征,主要指标包括患者治疗前后痛风发作的次

数,关节疼痛的程度(VAS评分)(即在一条10 cm长的直线上根据静息时的疼痛程度进行评估,0 cm端表示无疼痛,记0分,10 cm端表示剧烈疼痛,记10 cm),次要指标为合并使用止痛药的例数和不良事件。

1.6.2 实验室指标 尿酸、肌酐、丙氨酸氨基转移酶检测分别按照尿酸比色法测定试剂盒(德国罗氏诊断有限公司,国械准字20162404453),国际临床化学联合会(IFCC)法测定试剂盒(德国罗氏诊断有限公司,国械准字20162404193),酶法测定试剂盒(德国罗氏诊断有限公司,国械准字20162404188)操作说明进行操作。

1.6.3 随访 治疗结束后,对所有患者进行12周的随访。

1.6.4 安全性评价 治疗前后检测肝肾功能,记录治疗过程中不良反应的发生。

1.7 疗效评价标准 采用《中药新药临床研究原则》^[15]中关节病的疗效评价标准进行判定。显效,主要症状、体征整体改善率 $\geq 50\%$ 。尿酸水平正常。有效,主要症状、体征整体改善率 $\geq 30\%$ 。尿酸水平有改善。无效,主要症状、体征整体改善率 $< 30\%$ 。尿酸水平无改善。

1.8 统计学处理 数据用SPSS 18.0进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者有效率比较 治疗组总有效率91.25%(73/80),高于对照组的83.75%(67/80)($\chi^2 = 0.16, P < 0.05$),说明芪苈化浊汤联合西药的疗效明显优于西药组。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	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	48	25	7	91.25 ¹⁾
对照	33	34	13	83.75

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者临床症状、体征比较 与本组治疗前比较,两组患者的痛风急性发作次数和关节疼痛VAS评分均降低($P < 0.05$)。治疗12周后,与对照组比较,治疗组的痛风急性发作次数和关节疼痛VAS评分均下降($P < 0.05$),说明芪苈化浊汤联合西药在改善痛风急性发作次数和关节疼痛的程度方面优

于对照组。见表2。

表2 两组患者临床症状、体征比较 ($\bar{x}\pm s, n=80$)

Table 2 Comparison of clinical symptoms and signs between two groups ($\bar{x}\pm s, n=80$)

组别	时间	疼痛发作次数/月	疼痛VAS评分/分
治疗	治疗前	2.02±0.87	6.46±1.41
	治疗后	1.07±0.72 ^{1,2)}	0.85±0.66 ^{1,2)}
对照	治疗前	2.01±0.82	6.43±1.41
	治疗后	1.31±0.97 ¹⁾	1.81±0.82 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表3同)。

表3 两组患者治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=80$)

Table 3 Comparison of laboratory indexes between two groups ($\bar{x}\pm s, n=80$)

组别	时间	尿酸/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	丙氨酸氨基转移酶/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	552.54±122.44	89.56±14.99	21.76±13.20
	治疗后	297.01±5.80 ^{1,2)}	85.73±16.40 ¹⁾	21.60±21.12
对照	治疗前	434.05±130.5	86.74±15.31	23.55±21.89
	治疗后	399.03±152.8	88.60±17.20	22.24±17.42

2.4 两组患者合并使用止痛药的人数比较 其中治疗组合并使用止痛药25例,对照组合并使用止痛药39例,治疗组合并止痛药例数少于对照组,两组患者使用止痛药的人数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 两组患者不良反应比较 治疗组出现发热患者为2例,肝功能异常2例,肾功能异常6例,胃肠道反应3例;对照组出现发热1例,肝功能异常2例,肾功能异常8例,胃肠道反应5例;其中,发热考虑与痛风急性发作有关,肾功能异常考虑为痛风疾病本身引起,肝功能异常(使用护肝药物,恢复后停用)、胃肠道反应考虑与口服药物有关,上述患者均为轻度不良反应,不影响治疗,均未停药。两组患者不良反应发生率的比较差异无统计学意义。

3 讨论

痛风是以足跖趾关节、踝关节等下肢关节反复发作红肿热痛为主要表现的关节炎,疼痛可在24 h内达到高峰,多数病情迁延不愈,转为慢性痛风。慢性痛风的患者常常伴有高血压、肾功能异常等其他疾病。目前西医对痛风的达标治疗要求以降低尿酸水平 $<360\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,合并痛风石或肾功能异常的要求控制在 $300\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。而目前控制尿酸的药物本身存在容易导致过敏、胃肠道反应,或诱发心血管疾病的风险。

痛风在中医属于“痹证”范畴,朱丹溪首先提出

2.3 两组患者实验室指标的比较 与本组治疗前比较,对照组治疗12周后尿酸水平下降,差异无统计学意义;治疗组治疗12周后尿酸水平下降($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组的尿酸水平下降($P<0.05$),说明芪苈化浊汤对改善尿酸水平较对照组有优势。与本组治疗前比较,对照组治疗12周后血肌酐水平较治疗前上升,差异无统计学意义;治疗组治疗12周后血肌酐水平下降($P<0.05$);治疗12周后,两组患者血肌酐水平差异无统计学意义。与本组治疗前比较,两组患者丙氨酸氨基转移酶水平均较前下降,差异无统计学意义。见表3。

“痛风”病名,并在《格致余论》中记载其病因病机为“彼痛风者,大率血受热已自沸腾,其后或涉冷水,或立湿地,或扇取凉,或卧当风。寒凉外搏,热血得寒,污浊凝涩,所以作痛”。中医学认为肾藏精为先天之本,脾主运化为后天之本。若嗜好肥甘油腻,痰湿内生,损伤脾胃,则会导致水液吸收和输布的障碍,此外,脾失健运,则先天之气失去濡养,肾阳不化水湿,则更加重体内痰湿聚集,久之痰湿瘀热蕴藉,感受外邪或饮食不节可发作痛风。明代龚廷贤在《寿世保元》中论述“夫痛风者。皆因气体虚弱。调理失宜。受风寒暑湿之毒。而四肢之内。肉色不变。其病昼静夜剧……肿满如刺者。为湿多。”

芪苈化浊汤由土茯苓、粉萆薢、白术、山茱萸、巴戟天、威灵仙、黄芪、杜仲、淫羊藿组成,具有健脾补肾,祛湿化浊的功效。该方重用土茯苓和黄芪为君药。土茯苓具有除湿、解毒、利关节的功效。动物实验证实,土茯苓能够显著降低高尿酸小鼠尿酸、肌酐、尿素氮水平,能够通过抑制肝脏黄嘌呤氧化酶(XOD)降低尿酸,并且可以保护肾脏功能^[16]。间歇期与慢性期的痛风,关节疼痛症状减轻或消失,多见下肢沉重、僵硬、肿胀、疲倦乏力,大便时溏,舌苔厚腻,痛风石形成等表现。提示后期湿浊阻碍气机不足,分清泌浊不利,全身水液输布异常,日久生痰化瘀,痰瘀流注筋脉骨节,导致痛风石形

成。黄芪健脾补气,利水消肿,配合白术健脾燥湿,共同起到健脾益气,通达气机之效,三焦气体通畅,气血津液才能运行正常。研究表明,黄芪可改善肾小球滤过率,抑制肾小管上皮细胞凋亡,促进细胞代谢,改善肾脏组织功能、减轻损伤^[17]。粉萆薢具有分清泄浊,祛风除湿之效,萆薢总苷能够通过增加尿液中尿酸浓度和排泄量而降低高尿酸血症大鼠的血尿酸水平^[18],还能下调血清中的炎症因子,提高机体抗炎作用^[19]。中医认为肾司二便,其功能失调,则痰浊瘀毒随水液代谢排泄失常,山茱萸、巴戟天、杜仲、淫羊藿共奏补益肝肾,祛风除湿之效,威灵仙可祛风湿,通经络,诸药合用,共同达到健脾补肾,泄浊除湿的目的。

本研究表明芪苈化浊汤可减少发作间歇期和慢性期痛风关节在治疗过程中痛风急性发作次数以及关节疼痛程度,能够有效控制血尿酸水平,减少止痛药的联合使用,不良反应少,值得进一步深入的研究。

[参考文献]

- [1] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2039-2052.
- [2] KUO C F, GRAINGE M J, ZHANG W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(11): 649-662.
- [3] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, doi:10. 1155/2015/762820.
- [4] ZHU Y, PANDYA B J, CHOI H K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. *Am J Med*, 2012, 125(7): 679-687.
- [5] KILTZ U, SMOLEN J, BARDIN T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4):632-638.
- [6] HAMBURGER M, BARAF H S, ADAMSON T C, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia [J]. *Phys*

Sportsmed, 2011, 39(4):98-123.

- [7] 曾小峰,陈耀龙. 2016中国痛风诊疗指南[J]. *浙江医学*, 2017, 39(21):1823-1832.
- [8] 谷慧敏,孟庆良,左瑞庭,等. 蚕矢汤加减治疗痛风性关节炎湿热蕴结证临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24):180-184.
- [9] 江岫,唐润科. 当归拈痛汤合三妙丸对湿热蕴结型痛风性关节炎的疗效观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(21):169-172.
- [10] 张涵雨,李艳. 国医大师李济仁治疗痹病用药规律分析[J]. *中医学报*, 2020, 35(1):99-104.
- [11] WALLANCE 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.
- [12] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10):1789-1798.
- [13] 国家中医药管理局. 22个专业95个病种中医诊疗方案 [M]. 北京:中国中医药科技出版社, 2010: 270-271.
- [14] 徐晖,黄颖,王莹,等. 金乌健骨胶囊联合来氟米特治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎38例临床观察[J]. *中医杂志*, 2020, 61(7):607-612.
- [15] 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, 2002:118-119.
- [16] 吴博,马跃平,袁久志,等. 土茯苓化学成分的分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(2):116-119.
- [17] 赵鹏,马洪. 黄芪抗肾脏疾病作用的研究进展 [J]. *贵州医药*, 2014, 38(5):464-465.
- [18] 陈光亮,武松,那莎,等. 萆薢总皂苷对慢性高尿酸血症大鼠尿酸排泄指标的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(1):75-80.
- [19] WU S, XU H, PENG J, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. *Biochimie*, 2015, doi: 10. 1016/j. biochi. 2014. 12. 022.

[责任编辑 张丰丰]