

# 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

刘宜峰<sup>\*</sup>, 曹磊, 杨华, 郑杨杨  
(海南省中医院, 海口 570203)

**[摘要]** **目的:** 观察薏苡仁汤加减内服和外敷治疗急性痛风性关节炎(AGA)湿热痹阻证的临床疗效及对炎症因子的影响。**方法:** 将 153 例 AGA 患者随机按数字表法分为对照组 77 例和观察组 76 例。对照组采用美洛昔康片, 1 片/次, 1 次/d, 饭后服用; 双氯芬酸钠凝胶, 适量外涂患处, 适当按摩, 3 次/d。观察组美洛昔康片使用同对照组, 并给予薏苡仁汤加减内服、外敷。两组疗程均为治疗 7 d。患者每日记录疼痛视觉模拟评分(VAS), 记录疼痛缓解时间和疼痛消失时间; 进行治疗前后湿热痹阻证评分; 检测治疗前后尿酸(UA), C-反应蛋白(CRP), 红细胞沉降率(ESR), 白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), 血清环氧合酶-2(COX-2), 前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>), 血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>) 和 6-酮-前列腺素 F<sub>1 $\alpha$</sub> (6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ) 水平; 进行安全性评价。**结果:** 观察组临床疗效优于对照组( $Z = 2.205, P < 0.05$ ); 观察组疼痛缓解时间和疼痛消失时间均短于对照组( $P < 0.01$ ); 观察组在治疗后 1, 3, 5, 7 d 的 VAS 评分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、活动障碍等主证评分、次证评分和湿热痹阻证总分均低于对照组( $P < 0.01$ ); 治疗后观察组 ESR, CRP, UA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , COX-2, PGE<sub>2</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 水平均低于对照组( $P < 0.01$ ), 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:** 在美洛昔康片治疗的基础上, 采用薏苡仁汤加减内服、外敷治疗 AGA 湿热痹阻证患者可快速缓解和消除疼痛, 减轻临床主要症状, 抑制炎症反应, 有着较好的临床疗效, 且使用安全。

**[关键词]** 急性痛风性关节炎; 湿热痹阻证; 薏苡仁汤; 内外合治; 炎症因子

**[中图分类号]** R25; R256; R256.2; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)09-0075-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200132

**[网络出版地址]** 2019-10-21 11:52

**[网络出版时间]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191021.1108.009.html>

## Effect of Addition and Subtraction Therapy of Yiyiren Tang with External Application Therapy on Inflammatory Factors of Patients with Acute Gouty Arthritis and Damp-heat Obstruction Syndrome

LIU Yi-feng<sup>\*</sup>, CAO Lei, YANG Hua, ZHENG Yang-yang

(Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou 570203, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical effect of addition and subtraction therapy of Yiyiren Tang with external application therapy in the patients with acute gouty arthritis (AGA) and damp-heat obstruction syndrome, and to investigate its effect on inflammatory factors. **Method:** One hundred and fifty-three patients were randomly divided into control group (77 cases) and observation group (76 cases) by random number table. Patients in control group got meloxicam tablets after the meal, 1 tablet/day, 1 time/day, diclofenac sodium gel, 3 times/days. On the basis of meloxicam tablets, patients in observation group additionally received addition and subtraction therapy of Yiyiren Tang by oral and topical applications. The course of treatment was 7 days in both

**[收稿日期]** 20190903(014)

**[基金项目]** 海南省卫生计生行业科研项目(16032021A2001)

**[通信作者]** <sup>\*</sup>刘宜峰, 博士, 副主任中医师, 从事中医内科和全科医学临床、教学及科研工作, E-mail: gobeb@163.com

groups. Scores of visual analogue score of pain (VAS) were graded everyday, and the relief time and disappearance time of pain were recorded. Before and after treatment, scores of damp-heat obstruction syndrome were recorded. Levels of uric acid (UA), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), serum cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) and 6-keto-prostatic factor F1alpha (6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ) were all detected, and the safety was evaluated. **Result:** The clinical efficacy in observation group was better than that in control group ( $Z = 2.205, P < 0.05$ ). The relief time and disappearance time of pain were shorter than those in control group ( $P < 0.01$ ). At the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> day after treatment, scores of VAS were lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, the scores of main symptoms such as joint pain, tenderness, swelling and dyskinesia, scores of the secondary symptoms and the total scores of damp-heat obstruction syndrome were all lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). After treatment, levels of ESR, CRP, UA, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , COX-2, PGE<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub> were all lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Based on the treatment of meloxicam, addition and subtraction therapy of Yiyiren Tang by oral and topical administration methods can quickly relieve and eliminate pain, alleviate the main clinical symptoms and inhibit inflammation in patients with damp-heat obstruction syndrome, showing good clinical efficacy and safety.

[**Key words**] acute gouty arthritis; damp-heat obstruction syndrome; Yiyiren Tang; oral and topical administration; inflammatory factors

痛风是单钠尿酸盐 (MSU) 析出并沉积于关节及其周围关节囊、滑囊、软骨中引起的炎性反应,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,随着膳食结构的改变,我国痛风的患病率显著升高,并且呈现低龄化趋势,除损坏关节外,痛风还与其他代谢性疾病如高血压、糖尿病、血脂异常等疾病相伴,是多种慢性疾病的危险因素<sup>[1-2]</sup>。MSU 晶体是痛风的关键诱导因素,其脱落进入关节腔,诱发关节炎滑膜级联反应,大量炎症介质的释放,导致痛风性关节炎的急性发作,出现关节红肿热痛等症状<sup>[2]</sup>。现代医学给予急性期痛风患者非甾体消炎药 (NSAIDs),秋水仙碱和糖皮质激素等抗炎、镇痛对症处理,但不良反应较大,不宜长期服用,停药后病情易反复<sup>[3]</sup>。

急性痛风性关节炎 (AGA) 属于中医“热痹”“白虎历节病”“走游风”等范畴,多因脏腑积热,内伏毒邪,遇因触动,毒攻骨节,热毒煎熬,津液停滞,血凝为瘀,酿生痰瘀而病,中医药治疗本病独具特色,内服、外用,具有多途径、多靶点、安全性高等优势,是我国临床广泛采用的措施<sup>[4]</sup>。海南地区,居住多湿多热,居民嗜食海鲜,膏粱厚味,易化湿生热,久蕴生浊毒下注,痹阻经络关节,从而导致痛风的发生,因此多治以清热除湿、通络止痛之法。薏苡仁汤首见于明·《奇效良方》,主治中风手足湿浊流注疼痛,麻痹不仁,难以屈伸之证,正对 AGA“遇因触动”而发

关节肿痛的病机特点,实验研究显示本方对关节炎模型大鼠有显著的抗炎、镇痛、消肿作用<sup>[5]</sup>。卿璞<sup>[6]</sup>的临床观察显示薏苡仁汤加减治疗 AGA 可降低尿酸(UA)和 C-反应蛋白(CRP),起到迅速减轻临床症状的效果。本研究笔者观察了薏苡仁汤加减内服和外敷治疗 AGA 湿热痹阻证的临床疗效及对血清炎症因子的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究经海南省中医院伦理委员会审查批准(批号 HYY201701025-03)。168 例患者均来源于 2017 年 2 月至 2019 年 5 月风湿科门诊。依据就诊先后按随机数字表法分成对照组和观察组各 84 例,对照组男性 65 例,女性 19 例,年龄 34 ~ 65 岁,平均(46.75  $\pm$  8.25)岁;初发 22 例,复发 62 例;本次发作病程 6 ~ 39 h,平均(18.15  $\pm$  2.76) h;发病部位见第一跖趾关节 58 例,足背、足跟、踝关节 9 例,膝关节 7 例;试验期间脱落、失访 5 例,违背治疗方案剔除 2 例,完成 77 例。观察组男性 69 例,女性 15 例,年龄 32 ~ 63 岁,平均(45.13  $\pm$  8.02)岁;初发 20 例,复发 64 例;本次发作病程 4 ~ 35 h,平均(17.32  $\pm$  2.94) h;发病部位见第一跖趾关节 56 例,足背、足跟、踝关节 10 例,膝关节 8 例;试验期间脱落、失访 4 例,违背治疗方案剔除 4 例,完成 76 例。两组患者性别、年龄、发作病程、发病部位等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 AGA 诊断标准** 参照《2016 中国痛风诊疗指南》<sup>[1]</sup> 制定。受累关节红肿、灼热、皮肤紧绷、压痛、功能受限,疼痛进行性加剧,可有诱发因素,可伴有全身症状,白细胞升高、红细胞沉降率(ESR)增快。血尿酸增高,超声影像中可见尿酸盐结晶沉积。

**1.2.2 湿热痹阻证诊断标准** 参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup> 制定。下肢小关节卒然红肿热痛、拒按,触之局部灼热,得凉则舒。伴发热口渴,心烦不安,溲黄。舌红,苔黄腻,脉滑数。

**1.3 纳入标准** ①符合 AGA 诊断标准;②符合湿热痹阻证诊断标准;③本病发作病程 $\leq 48$  h;④年龄 18~65 岁,性别不限;⑤疼痛视觉模拟评分(VAS) $\geq 5$  分;⑥患者同意本治疗方案,能配合随访治疗,并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①痛风间歇期、慢性痛风性关节炎和继发性痛风者;②合并其他类型的关节病变,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、关节结核、关节肿瘤等病变者;③合并严重的肝肾功能障碍,合并心血管、呼吸、消化、血液系统严重疾病者;④严重过敏体质及对本研究已知药物过敏者,或治疗部位皮肤破溃或皮肤病患者;⑤妊娠或哺乳期妇女;⑥认知功能、沟通能力障碍者;⑦4 周内采用过激素或免疫抑制剂治疗,近 3 个月内参加过其他临床试验者;⑧同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 对照组采用美洛昔康片(上海勃林格殷格翰药业有限公司,国药准字 H20020217),1 片/次,1 次/d,饭后服用。双氯芬酸钠凝胶(先声药业有限公司,国药准字 H20059458),适量外涂患处,进行按摩,3 次/d。观察组美洛昔康片使用同对照组,并采用薏苡仁汤加减治疗,药物组成为薏苡仁 50 g,当归片 10 g,赤芍 15 g,白芍 15 g,麻黄 5 g,甘草片 5 g,苍术 15 g,黄柏 10 g,川牛膝 15 g,土茯苓 50 g,威灵仙 15 g,川草薢 15 g,两面针 15 g,木瓜 20 g,忍冬藤 30 g,海风藤 10 g。饮片由医院中药房提供,1 剂/d,采用煎药机常规水煎煮 2 次,混合药液至 400 mL,分早晚 2 次服用。外敷,将上述药物研成细粉,用时取 300 g 药粉加入蜂蜜和水调成膏状,外敷患处,2 次/d,每次持续 4~6 h。两组疗程均为连续治疗 7 d,治疗期间休息减少活动,禁止饮酒,多饮水,清淡饮食。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** ①疼痛情况,采用 VAS 评分,0 分为无痛,10 分表示难以忍受的疼痛,由患

者根据自身疼痛感受情况,每日评价 3 次 VAS,取均值为当日的 VAS 评分。记录疼痛缓解时间和疼痛消失时间,疼痛缓解时间定义为 VAS $< 3$  分时的时间,疼痛消失时间定义为 VAS $< 1$  分时的时间。

②湿热痹阻证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》对主证(关节疼痛、关节压痛、关节肿胀、活动障碍)按无、轻、中、重 4 级,分别记 0,2,4,6 分,次证(关节皮温、关节肤色、发热、口渴、肢体困重、腕腹胀闷),分别记 0,1,2,3 分。于治疗前后各评价 1 次。

**1.6.2 次要疗效指标** ①检验理化指标,包括 ESR,尿酸(UA)和超敏 C-反应蛋白(CRP);于治疗前后各评价 1 次。②检测血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),IL-6,IL-8,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),采用酶联免疫吸附检测,试剂盒(武汉艾美捷科技有限公司,批号分别为 20180627,201809309,2018120647,2018027031);于治疗前后各检测 1 次。③检测血清环氧合酶-2(COX-2),前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>),血栓素 B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)和 6-酮-前列腺素 F<sub>1 $\alpha$</sub> (6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> ),采用放射免疫法检测,试剂盒(军事医学科学院,批号分别为 2018112501,2018074306,201812045,201809624);于治疗前后各检测 1 次。

**1.6.3 安全性评价** 检测治疗前后的血常规、尿常规和肝、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《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>并结合临床制定。临床痊愈为疼痛、肿胀等完全消失,关节功能,ESR,CRP 恢复正常,湿热痹阻证评分减少 $\geq 90\%$ ;显效为疼痛消失,其他症状改善,关节功能基本正常,ESR,CRP 恢复正常,湿热痹阻证评分减少 70%~89%;有效为临床症状和关节功能有改善,湿热痹阻证评分减少 30%~69%;无效为临床症状关节功能改善不明显,湿热痹阻证评分减少不足 30%。

**1.8 统计学处理** 数据分析采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,符合正态分布比较采用 *t* 检验,VAS 评分采用重复测量方差分析,等级资料采用秩和检验,均以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 观察组临床疗效优于对照组,经秩和检验分析,比较差异有统计学意义( $Z = 2.205, P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 |
|----|----|------|----|----|----|
| 对照 | 77 | 34   | 22 | 14 | 7  |
| 观察 | 76 | 43   | 25 | 7  | 1  |

2.2 两组患者疼痛缓解时间和疼痛消失时间比较

观察组疼痛缓解时间和疼痛消失时间均短于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 两组患者治疗前和治疗后 1,3,5,7 d 的 VAS 评分比较

表 3 两组患者治疗前和治疗后 1,3,5,7 d 的 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 治疗前         | 治疗后/d                       |                             |                             |                             |
|----|----|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    |    |             | 1                           | 3                           | 5                           | 7                           |
| 对照 | 77 | 7.24 ± 0.92 | 5.04 ± 0.78 <sup>1)</sup>   | 2.94 ± 0.51 <sup>1)</sup>   | 2.07 ± 0.42 <sup>1)</sup>   | 0.96 ± 0.23 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 76 | 7.19 ± 0.89 | 4.26 ± 0.67 <sup>1,2)</sup> | 2.31 ± 0.47 <sup>1,2)</sup> | 1.28 ± 0.35 <sup>1,2)</sup> | 0.64 ± 0.14 <sup>1,2)</sup> |

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

2.4 两组患者治疗前后湿热痹阻证评分比较

表 4 两组患者治疗前后湿热痹阻证评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 时间  | 例数 | 主证                          |                             |                             |                             | 次证                          | 湿热痹阻证                       |
|----|-----|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|    |     |    | 关节疼痛                        | 关节压痛                        | 关节肿胀                        | 活动障碍                        |                             |                             |
| 对照 | 治疗前 | 77 | 5.21 ± 0.73                 | 5.57 ± 0.69                 | 5.12 ± 0.71                 | 5.18 ± 0.66                 | 15.49 ± 1.93                | 36.75 ± 4.87                |
|    | 治疗后 |    | 0.92 ± 0.25 <sup>1)</sup>   | 0.94 ± 0.24 <sup>1)</sup>   | 0.85 ± 0.21 <sup>1)</sup>   | 0.83 ± 0.20 <sup>1)</sup>   | 2.70 ± 0.51 <sup>1)</sup>   | 6.52 ± 0.93 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 治疗前 | 76 | 5.18 ± 0.74                 | 5.50 ± 0.71                 | 5.22 ± 0.72                 | 5.21 ± 0.69                 | 15.63 ± 1.87                | 36.86 ± 4.95                |
|    | 治疗后 |    | 0.44 ± 0.13 <sup>1,2)</sup> | 0.47 ± 0.15 <sup>1,2)</sup> | 0.36 ± 0.10 <sup>1,2)</sup> | 0.38 ± 0.11 <sup>1,2)</sup> | 1.89 ± 0.28 <sup>1,2)</sup> | 3.93 ± 0.58 <sup>1,2)</sup> |

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 5~7 同)。

2.5 两组患者治疗前后 ESR,CRP 和 UA 水平变化情况比较

表 5 两组患者治疗前后 ESR,CRP 和 UA 变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | ESR<br>/mm·h <sup>-1</sup>   | CRP<br>/mg·L <sup>-1</sup>   | UA<br>/μmol·L <sup>-1</sup>    |
|----|----|-----|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 77 | 治疗前 | 48.63 ± 6.19                 | 31.83 ± 4.94                 | 636.84 ± 72.93                 |
|    |    | 治疗后 | 23.57 ± 3.77 <sup>1)</sup>   | 13.72 ± 2.86 <sup>1)</sup>   | 608.37 ± 65.48                 |
| 观察 | 76 | 治疗前 | 50.04 ± 6.35                 | 32.15 ± 4.83                 | 645.52 ± 70.28                 |
|    |    | 治疗后 | 17.48 ± 3.36 <sup>1,2)</sup> | 10.57 ± 1.68 <sup>1,2)</sup> | 558.15 ± 58.62 <sup>1,2)</sup> |

2.6 两组患者治疗前后血清 IL-1β, IL-6, IL-8 和 TNF-α 水平变化比较

与对照组治疗后比较,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 6。

表 2 疼痛缓解时间和疼痛消失时间比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 疼痛缓解                      | 疼痛消失                      |
|----|----|---------------------------|---------------------------|
| 对照 | 77 | 2.81 ± 0.39               | 6.13 ± 0.75               |
| 观察 | 76 | 2.02 ± 0.24 <sup>1)</sup> | 5.37 ± 0.69 <sup>1)</sup> |

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

后 1,3,5,7 d 的 VAS 评分均逐渐下降,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );观察组在治疗后 1,3,5,7 d 的 VAS 评分均低于对照组,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

热痹阻证总分均明显降低( $P < 0.01$ );治疗后,观察组患者各主证评分和次证评分和湿热痹阻证总分均低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 5 两组患者治疗前后 ESR,CRP 和 UA 变化情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | ESR<br>/mm·h <sup>-1</sup>   | CRP<br>/mg·L <sup>-1</sup>   | UA<br>/μmol·L <sup>-1</sup>    |
|----|----|-----|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 77 | 治疗前 | 48.63 ± 6.19                 | 31.83 ± 4.94                 | 636.84 ± 72.93                 |
|    |    | 治疗后 | 23.57 ± 3.77 <sup>1)</sup>   | 13.72 ± 2.86 <sup>1)</sup>   | 608.37 ± 65.48                 |
| 观察 | 76 | 治疗前 | 50.04 ± 6.35                 | 32.15 ± 4.83                 | 645.52 ± 70.28                 |
|    |    | 治疗后 | 17.48 ± 3.36 <sup>1,2)</sup> | 10.57 ± 1.68 <sup>1,2)</sup> | 558.15 ± 58.62 <sup>1,2)</sup> |

2.7 两组患者治疗前后血清 COX-2, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> 和 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 水平变化情况比较

与对照组治疗后比较,比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),6-keto-PGF<sub>1α</sub> 水平均有升高,比

较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) ; 治疗后, 观察组患者 COX-2, PGE<sub>2</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 水平均低于对照组 ( $P <$

0.01) , 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) , 见表 7。

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

| 组别 | 例数 | 时间  | IL-1β                        | IL-6                         | IL-8                         | TNF-α                        |
|----|----|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 77 | 治疗前 | 42.62 ± 5.84                 | 47.93 ± 6.25                 | 40.76 ± 5.62                 | 35.87 ± 4.93                 |
|    |    | 治疗后 | 34.15 ± 4.37 <sup>1)</sup>   | 39.05 ± 4.74 <sup>1)</sup>   | 32.41 ± 4.29 <sup>1)</sup>   | 19.62 ± 3.24 <sup>1)</sup>   |
| 观察 | 76 | 治疗前 | 43.25 ± 5.73                 | 48.02 ± 6.13                 | 41.29 ± 5.57                 | 34.94 ± 5.03                 |
|    |    | 治疗后 | 29.02 ± 4.13 <sup>1,2)</sup> | 34.32 ± 4.27 <sup>1,2)</sup> | 27.15 ± 3.68 <sup>1,2)</sup> | 15.15 ± 2.76 <sup>1,2)</sup> |

表 7 两组患者治疗前后 COX-2, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub> 和 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 水平变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 时间  | COX-2/ng·L <sup>-1</sup>     | PGE <sub>2</sub> /ng·L <sup>-1</sup> | TXB <sub>2</sub> /μg·L <sup>-1</sup> | 6-keto-PGF <sub>1α</sub> /μg·L <sup>-1</sup> |
|----|----|-----|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| 对照 | 77 | 治疗前 | 21.62 ± 2.95                 | 59.06 ± 6.88                         | 157.58 ± 19.43                       | 37.65 ± 4.46                                 |
|    |    | 治疗后 | 14.37 ± 1.82 <sup>1)</sup>   | 43.25 ± 4.53 <sup>1)</sup>           | 109.72 ± 12.85 <sup>1)</sup>         | 51.31 ± 5.52 <sup>1)</sup>                   |
| 观察 | 76 | 治疗前 | 21.84 ± 2.87                 | 58.72 ± 6.94                         | 160.19 ± 20.67                       | 37.16 ± 4.37                                 |
|    |    | 治疗后 | 11.26 ± 1.43 <sup>1,2)</sup> | 37.62 ± 4.05 <sup>1,2)</sup>         | 91.45 ± 10.32 <sup>1,2)</sup>        | 59.29 ± 5.98 <sup>1,2)</sup>                 |

2.8 安全性评价 两组患者均无严重不良事件发生, 观察组累积不良反应发生率为 18.42% (14/76), 对照组为 23.38% (18/77), 组间差异无统计学意义。

### 3 讨论

在痛风的慢性病程中常因多种因素诱发而急性发作, AGA 尚无根治方法, 治疗的目的是迅速控制急性关节炎症状, 已在使用的降尿酸药物可以继续使用, 但不以降尿酸为目的, 否则增加 MSU 晶体沉积, 加重炎症反应, 此期若药物治疗不及时或不合理, 会导致急性痛风慢性化或产生耐受性痛风, 对痛风患者的后续治疗带来不利后果, 但现有西药治疗措施较大的副作用, 用药治疗过程中出现的皮疹、胃肠道出血风险、心肌梗死及过敏反应等副作用以及痛风患者并发的心肾、血管疾病都限制了西药的临床使用<sup>[2,8]</sup>, 因此积极探索副作用少、安全有效的能快速缓解 AGA 的药物是临床迫切需要。

中医对 AGA 认识比较一致, 多因先天禀赋不足, 嗜食膏粱厚味, 日久伤脾, 导致湿热蕴结, 流注关节, 蕴结筋骨脉, 使经脉痹阻所致, 与饮食、劳倦、外感、环境等诱因有很大关联<sup>[3]</sup>。李君霞等<sup>[9]</sup>学者对痛风证型的分析显示, 急性期以实证为主, 湿热痹阻证是最主要的证型。中药具有多成分, 多靶点的特点, 其药理机制十分复杂, 近来的研究显示中药调控 AGA 发病过程中的炎性细胞因子、炎性体及相关通路发挥治疗作用, 具有疗效好、安全性高的优势, 可弥补西医疗疗的不足<sup>[2]</sup>。

薏苡仁汤加减中薏苡仁利水渗湿、解毒散结、除痹, 土茯苓解毒除湿、通利关节, 黄柏清除下焦肝肾之湿热, 苍术、川草薢利水渗湿, 麻黄外散风寒, 内利水消肿, 当归和血通络, 木瓜舒筋活络、和胃化湿, 忍冬藤清热解毒, 疏风通络, 威灵仙、海风藤祛风湿、通经络、理气止痛, 威灵仙、两面针活血化瘀、行气止痛、祛风通络、解毒消肿, 赤芍、白芍凉血活血、柔肝止痛, 川牛膝活血化瘀, 载药下行直达病所, 甘草片解毒调和诸药。全方共奏清热利湿, 活血解毒通络, 消肿止痛。药理研究显示薏苡仁具有抗炎、镇痛作用, 且薏苡仁提取物可抑制黄嘌呤氧化酶 (COX-2), 起到调节嘌呤代谢, 减少尿酸形成的效果<sup>[10]</sup>。土茯苓总黄酮可抑制痛风性关节炎模型小鼠 IL-1β, IL-6, TNF-α 表达, 调节 NLRP3 炎性体轴, 起到良好的抗痛风性关节炎作用<sup>[11]</sup>。威灵仙水煎液具有抗氧化、镇痛抗炎、免疫抑制作用, 能减轻大鼠关节炎模型足趾肿胀, 改善关节肿胀及屈伸不利症状, 降低血清炎症因子 IL-1β, TNF-α 水平<sup>[12]</sup>。黄柏能明显降低高尿酸血症模型大鼠的尿酸和肌酐水平, 抑制急性痛风性关节炎模型大鼠的关节肿胀<sup>[13]</sup>。海风藤提取物可降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平, 减轻肿胀, 起到防治大鼠痛风性关节炎的效果<sup>[14]</sup>。

本组资料显示, 观察组临床疗效优于对照组, 观察组疼痛缓解和疼痛消失时间均短于对照组, 观察组在治疗后 1, 3, 5, 7 d 的 VAS 评分均低于对照组, 观察组患者各主证评分, 次证评分和湿热痹阻证总分均低于对照组, 提示了在口服美洛昔康片的基础

上,采用薏苡仁汤加减内服、外敷治疗 AGA 可快速缓解和消除疼痛,减轻其他临床主要症状,有着较好的临床疗效。

ESR,CRP 均是反映炎症活动非特异性指标,二者可反映 AGA 的病情的活跃程度,监测 ESR,CRP 可反映炎症程度<sup>[3]</sup>。MSU 晶体与机体局部微环境相互作用最终诱发炎症反应,出现痛风的发作,MSU 晶体启动机体的炎性级联反应涉及多种信号通路,导致诸多促炎因子如 IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达增加,促炎因子招募更多的中性粒细胞聚集于 MSU 晶体沉积部位,将炎症反应进一步放大,加重炎症对关节、滑膜等组织的损伤,出现系列的红、肿、热、痛和功能障碍等症状<sup>[2,15]</sup>。梁晖等<sup>[16]</sup> 研究显示 AGA 患者外周血 IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-8 水平疼痛呈正相关,在 AGA 炎性机制中扮演着重要的角色。炎症因子的失衡会激活 COX-2,MSU 结晶也直接引起 COX-2 表达增加,合成 PGE<sub>2</sub>,使炎症程度进一步加重,并导致关节软骨的破坏,PGE<sub>2</sub> 是参与关节周围组织和滑膜炎症病变的重要因子<sup>[17]</sup>。TXA<sub>2</sub>,PGI<sub>2</sub> 因 COX-2 的激活而失衡,TXA<sub>2</sub> 使血管收缩、促使血小板生成与聚集,影响凝血,使微循环发生障碍,加重炎症反应,而 PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 作用相反,因此调节 TXA<sub>2</sub>,PGI<sub>2</sub> 可改善血循环状态,减轻炎症反应;PGI<sub>2</sub> 与 TXA<sub>2</sub> 的半衰期短,目前研究以检测其代谢产物 TXB<sub>2</sub> 和 6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  来替代<sup>[18]</sup>。本组资料显示,治疗后观察组 ESR,CRP,UA,IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-8,TNF- $\alpha$ ,COX-2,PGE<sub>2</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 水平均低于对照组,6-keto-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  水平高于对照组,提示了薏苡仁汤加减内服、外敷可显著抑制 AGA 患者炎症因子的表达,减轻骨关节组织的炎性反应损伤,从而有利于病情的愈合。

综上,在美洛昔康片治疗的基础上,采用薏苡仁汤加减内服、外敷治疗 AGA 湿热痹阻证患者可快速缓解和消除疼痛,减轻临床主要症状,抑制炎症反应,有着较好的临床疗效,且使用安全。

#### [参考文献]

[1] 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.  
[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,2019,26(18):1-10.  
[3] 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.

[4] 尹磊,林丽雅,李学峰. 急性痛风性关节炎中西医结合治疗研究进展 [J]. 河北医药,2017,39(5):751-756,759.  
[5] 高岚,张仲一,张莉,等. 薏苡仁汤镇痛消炎作用的实验研究 [J]. 天津中医学院学报,2005,24(1):17-19.  
[6] 卿璞. 薏苡仁汤加减治疗痛风性关节炎的临床研究 [J]. 中国医药指南,2014,12(28):271-272.  
[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:63-64.  
[8] 于一云,薛愉,朱小霞,等. 急性痛风性关节炎的药物治疗及选择 [J]. 上海医药,2015,36(11):14-18.  
[9] 李君霞,王茂杰,黄闰月,等. 痛风中医证型的研究进展 [J]. 中华中医药学刊,2018,36(12):2956-2958.  
[10] 于娟,王晓梅. 薏苡仁和茯苓提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用 [J]. 中国药物与临床,2014,14(1):30-32.  
[11] 金晓敏,张晓熙,郭璐,等. 基于 NLRP3 炎性体轴探讨土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制 [J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(4):90-95.  
[12] 于舒雁,魏荣锐,苗明三. 不同品种威灵仙水煎液外用对大鼠痔疮、佐剂性关节炎模型的影响 [J]. 中国现代应用药学,2014,31(4):391-397.  
[13] 廉莲,贾天柱. 黄柏及其炮制品的抗痛风作用研究 [J]. 安徽农业科学,2011,39(15):8911-8912.  
[14] 张柯媛,熊灏,曹斌,等. 海风藤提取物灌胃对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平影响及对痛风大鼠足跖肿胀的防治作用 [J]. 山东医药,2017,57(27):37-39.  
[15] 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.  
[16] 梁晖,张意侗,解纪惠,等. 急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 $\beta$ ,IL-6,IL-8 与疼痛的相关性 [J]. 河北医学,2019,25(1):22-25.  
[17] DHANASEKAR C, RASOOL M. Morin, a dietary bioflavonol suppresses monosodium urate crystal-induced inflammation in an animal model of acute gouty arthritis with reference to NLRP3 inflammasome, hypo-xanthine phospho-ribosyl transferase, and inflammatory mediators [J]. Eur J Pharmacol, 2016, 786:116-127.  
[18] ZHANG Q B, QING Y F, YIN C C, et al. Mice with miR-146a deficiency develop severe gouty arthritis via dysregulation of TRAF 6, IRAK 1 and NALP3 inflammasome [J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):45-55.

[责任编辑 何希荣]