

二妙散加减联合非布司他治疗痛风性关节炎的疗效观察及对细胞因子的影响

文 / 黄少荣, 劳积毅

【摘要】目的: 观察二妙散加减联合非布司他治疗痛风性关节炎的疗效及对细胞因子的影响。方法: 本文试验对象为我院痛风性关节炎病例共120例, 抽调时段为2020年10月至2022年10月; 其中单纯应用非布司他开展治疗的60例病例为基础组, 在基础组用药基础上给予二妙散加减治疗的60例病例为研究组, 比较2组疗效、关节功能恢复情况、实验室指标、炎症细胞因子及不良反应发生情况。结果: 总有效率, 研究组(95.00%)高于基础组(83.33%) ($P < 0.05$)。研究组患者疗程结束第2d关节功能、关节压痛及关节疼痛评分明显低于基础组 ($P < 0.05$)。研究组患者疗程结束第2d血沉(ESR)、尿酸(UA)含量及C反应蛋白(CRP)水平均低于基础组 ($P < 0.05$)。不良反应发生率, 研究组(8.33%)与基础组(5.00%)相比 ($P > 0.05$)。结论: 二妙散加减联合非布司他用于临床痛风性关节炎治疗中具有确切疗效, 可显著降低其炎症细胞因子水平。

【关键词】二妙散加减; 非布司他; 痛风性关节炎; 细胞因子; 关节功能; 不良反应发生率

痛风性关节炎是风湿免疫科常见的一种代谢性疾病, 主要由于机体内嘌呤代谢水平长期紊乱或尿酸排泄量下降引起的血液尿酸浓度升高^[1]。本病按病程分为3期(急性期、间歇期、慢性期), 90%以上急性期病例在首次发病期间有单关节累及现象(以第1跖趾关节最为常见), 多表现为关节剧痛, 这一症状可持续数小时且病例通常难以忍受^[2-3]。因此, 及时采取科学有效的治疗方案十分重要。非布司他是临床治疗痛风性关节炎的常用药物, 其药物亲和力和安全性较高, 且不会对参与患者体内嘌呤和嘧啶合成及代谢的其他酶造成明显影响^[4]; 但西药单用后患者病情改善效果并不显著。近年来, 中医药方案以无任何毒副作用、根除性强等优势逐渐在痛风性关节炎临床治疗中得到广泛应用。本研究对我院痛风性关节炎病例应用二妙散加减+非布司他联合用药方案, 分析其疗效及对细胞因子

的影响, 阐述如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年10月至2022年10月期间我院收治的120例痛风性关节炎患者为观察对象, 此项研究经医院伦理委员会批准。基础组60例, 年龄30~74岁, 平均年龄(52.03 ± 2.68)岁; 病程15d~7个月, 平均病程为(3.74 ± 0.58)月。研究组60例, 年龄30~74岁, 平均年龄(51.98 ± 2.73)岁; 病程12d~8个月, 平均病程为(3.71 ± 0.63)月。两组一般资料比较($P > 0.05$), 有可比性。

纳入标准:(1)病例均确诊为膝关节痛风性关节炎(美国风湿学会提出的相关诊断标准);(2)血清尿酸(UA)检测值 $\geq 480 \mu\text{mol/L}$ 者;(3)均知晓认可此次试验。

排除标准:(1)存在肝功能(包括谷氨酰转氨酶, 天冬氨酸转氨酶等指标)、肾功能(包括肌酐、尿酸等指标)损伤者;(2)合并重要脏器(心、肺)功能不全者;(3)有精神病史或拒绝服用者;(4)有中枢神经系统或血液系统疾病者。

1.2 方法

【作者单位】钦州市中医医院

【作者简介】黄少荣(1980~), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向为临床检验生化方向。

表 1 比较两组疗效 [n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
基础组	60	9	24	17	10	50 (83.33)
研究组	60	14	33	10	3	57 (95.00)
χ^2						4.227
P						0.040

表 2 比较两组关节功能恢复情况 ($\bar{x} \pm s$, n=60)

组别	关节功能		关节压痛		关节疼痛	
	入院第 2d	疗程结束第 2d	入院第 2d	疗程结束第 2d	入院第 2d	疗程结束第 2d
基础组	2.38±0.45	1.82±0.34	2.15±0.49	1.74±0.32	2.58±0.37	1.93±0.25
研究组	2.32±0.41	1.17±0.18	2.20±0.46	1.03±0.29	2.62±0.43	1.35±0.26
t	0.093	11.729	0.209	11.947	0.170	8.795
P	0.926	0.000	0.835	0.000	0.865	0.000

基础组进行单一药物（非布司他）治疗。给予患者非布司他片（江苏万邦生化医药股份有限公司，规格为 40mg/片，批号为国药准字 H20130058）口服，单次给药剂量为 40mg；给药频次为 1 次/d。连续服用 7d 为 1 个疗程，治疗持续开展 1 疗程。

研究组在基础组治疗给药基础上（非布司他剂量与厂家均一致）加用二妙散加减进行治疗。（1）药方组成有黄芩 9g、苍术 12g、独活 12g、当归 12g、赤芍 15g、黄芪 20g、防风 12g、薏苡仁 20g、牛膝 15g 以及甘草 6g。（2）剂量与用法为 1 剂/d，水煎服。连续服用 7d 为 1 个疗程，治疗持续开展 1 疗程。

1.3 观察指标

（1）疗效评价参照《中药新药临床研究指导原则（试行）》，①痊愈指疗程结束时症状基本消失，实验室指标复常，中医症状证候积分降幅在 95% 及以上；②显效指疗程结束时症状显著改善，实验室指标基本复常，中医症状证候积分降幅在 70% 及以上；③有效指疗程结束时症状及实验室指标均有所改善，中医症状证候积分降幅在 30% 及以上；④无效指未达上述标准^[5]。总有效率 = 痊愈率 + 显效率 + 有效率。（2）关节功能恢复状况。评估包含 3 方面，①关节压痛评定方法。对病例关节处施以重压或引导其开展最大被动活动时进行计分，分为 0 分（主诉无疼痛感）、

1 分（主诉关节边缘或韧带周围存在轻微疼痛感）、2 分（主诉存在明显痛感，被动活动轻微受限）、3 分（主诉疼痛剧烈，身体出现退缩行为，被动活动完全受限）四个等级；②关节功能评定方法。主要参考活动度，分为 0 分（关节活动自如）、1 分（关节活动存在轻微障碍）、2 分（关节活动受限明显，但生活尚可自理）、3 分（关节活动严重受限，生活不能自理）四个等级；③关节疼痛评定方法：借助视模拟标尺（规格为 10cm），分为 0 分（0cm）、1 分（1~3cm）、2 分（4~7cm）、3 分（8~10cm）四个等级^[6]。三方面的分值均与关节功能恢复良好程度呈反比。（3）实验室指标为采集两组空腹静脉血 5mL，采集时机分别为入院第 2d 及疗程结束第 2d，获取的血液标本送检，测定 C 反应蛋白（CRP）及 UA 水平，并测算血沉（ESR）。（4）观察两组不良反应（包括恶心、皮疹、腹泻等）发生情况。

1.4 统计学处理

本文数据分析采用 SPSS23.0 统计软件，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示、行 t 检验，百分比 (%) 表示计数资料，行 χ^2 检验，(P<0.05) 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

总有效率，研究组（95.00%）高于基础组（83.33%）（P<0.05）。如表 1 所示。

表3 比较两组实验室指标 ($\bar{x} \pm s$, n=60)

组别	ESR (mm/h)		UA ($\mu\text{mol/L}$)		CPR (mg/L)	
	入院第2d	疗程结束第2d	入院第2d	疗程结束第2d	入院第2d	疗程结束第2d
基础组	67.62±3.45	32.54±3.89	523.65±47.21	417.27±25.38	30.45±2.94	20.43±2.09
研究组	67.43±3.48	21.93±2.03	528.02±46.37	349.85±34.62	31.09±2.81	15.23±1.02
t	0.300	18.730	0.512	12.166	1.219	17.320
P	0.764	0.000	0.610	0.000	0.225	0.000

表4 比较两组不良反应发生情况 [n(%)]

组别	n	恶心	皮疹	腹泻	不良反应发生率
基础组	60	1	1	1	3 (5.00)
研究组	60	2	1	2	5 (8.33)
χ^2					0.536
P					0.464

2.2 关节功能恢复情况

两组入院第2d关节功能比较 ($P>0.05$), 研究组患者疗程结束第2d关节功能、关节压痛及关节疼痛评分均低于基础组 ($P<0.05$)。如表2所示。

2.3 实验室指标

两组入院第2d实验室指标比较 ($P>0.05$), 研究组患者疗程结束第2dESR、UA含量及CPR水平均低于基础组 ($P<0.05$)。如表3所示。

2.4 不良反应发生情况

不良反应发生率, 研究组 (8.33%) 与基础组 (5.00%) 相比 ($P>0.05$)。如表4所示。

3 讨论

痛风性关节炎病因相对复杂, 且受遗传因素影响, 好发于30岁以上男性。其特征性表现为血清尿酸升高、痛风石形成、反复发作性关节炎^[7]。近年来, 随着人们生活习惯及饮食结构的改变, 导致临床痛风性关节炎患病率呈逐年递增趋势, 本病病情持续进展后患者肢体活动受限, 其日常生活及工作均受到严重影响。为改善痛风性关节炎病例生活质量、提升其健康水平, 临床提出应用安全且高效的药物治疗方案。非布司他属于黄嘌呤氧化酶抑制剂, 可对人体尿酸合成产生抑制, 使痛风性关节炎体内尿酸含量大幅度下降^[8]。但本药品单一用药效果并未达到理想水

平, 故临床又提出联合用药方案。

祖国医学认为, 痛风性关节炎归“痛风”“痹症”范畴, 当机体正气不足时, 容易卫气不固, 再加上外邪(风、湿、寒)侵袭, 导致津液紊乱, 聚集生痰, 痰湿在血脉内阻滞, 日久成毒, 流经关节部位引发疾病^[9]。关节部分呈现红、肿、热、痛是痛风性关节炎常见的临床表现, 此证不仅造成患者活动不利, 且局部皮肤呈明显的暗红色, 患者有口干、苔黄厚腻等湿热痹阻征象, 故中医治疗主张以清热利湿、解毒祛瘀为原则。二妙散最早记载于中医典籍《丹溪心法》, 是由黄檗、苍术两味药组成, 主治“筋骨疼痛因湿热者”, 其中黄檗具有枯燥之性、善攻下焦湿热, 属于二妙散的君药, 主要发挥燥湿、清热之效^[10]。《珍珠囊》一书中也指出:“黄檗, 可除下焦湿肿”。苍术味苦、辛, 性温, 其“辛”可以祛风, “苦”可以燥湿, 既能苦温、燥湿、健脾以治中焦湿邪, 又能祛风湿以治风湿痹病。二味药材合用可起到健中焦脾胃、治湿之源头的的作用, 并直驱下焦, 对下焦湿热之证改善效果显著。本次试验指出, 总有效率研究组(95.00%)高于基础组(83.33%) ($P<0.05$), 提示本文采用的二妙散加减药方中黄檗及苍术共为君药, 发挥清热利湿、祛风止痛的功效; 臣药中当归与赤芍二味药材可起到利水渗湿、养血活血的作用; 独活及防风二味药材具有祛风除湿、通痹止痛的作用; 佐药黄芪可补气升阳、利水消肿, 薏苡仁可利湿健脾、舒筋除痹, 牛膝可活

血祛瘀、补肝肾、强筋骨；甘草作为使药，主要调和上述药材；诸药合用后，可使痛风性关节炎患者湿热清除、经络疏通、气血调和以及消肿止痛，诸证自除。本文分析得出，研究组患者疗程结束第2d关节功能、关节压痛及关节疼痛评分均低于基础组（ $P<0.05$ ），充分说明与单一药物治疗相比，联合用药方案的疗效更为显著，可促使患者关节功能快速恢复。有研究指出，单钠尿酸盐在关节及周围组织发生沉积可激活人体免疫系统，NOD样受体蛋白3（NLRP3）炎性体是位于细胞内的一种蛋白质复合体，该物质被激活后能够活化caspase-1，对CPR、IL-18等细胞因子的成熟与分泌起到一定调控作用，从而引发关节炎^[11]。黄檗主要作用包括降尿酸、抗炎、调节免疫、抑制细菌等；小檗碱是体现黄檗药用价值中的重要成分，其与黄檗，发挥抗炎、免疫调节等药效存在密切联系^[12]。本研究中，研究组患者疗程结束第2dESR、UA含量及CPR水平均低于基础组（ $P<0.05$ ），原因可能为二妙散中使用的黄檗经药理学研究发现，其所含成分小檗碱能够通过诱导线粒体吞噬以抑制NLRP3炎性体的活化，还可合理调控Toll样受体所介导的炎症信号通路，从而发挥良好的抗炎止痛作用。本研究结果显示，不良反应发生率研究组（8.33%）与基础组（5.00%）相比（ $P>0.05$ ），这表明在非布司他用药基础上配合使用二妙散加减所产生的药物副作用较小，可为病例用药安全性提供良好保障。

综上所述，二妙散加减与非布司他联合用药方案开展后，可快速改善痛风性关节炎患者关节功能及实验室指标，并降低其炎症细胞因子水平，疗效显著；且不会过多增加不良反应，安全性较高，值得临床采纳与推广。

此外，试验开展期间也发现本研究的弊端：（1）试验对象单一且缺乏剔除标准，可能存在地区差异；（2）试验对象存在个体差异，例如药物吸收程度不一致，可能对临床疗效造成影响；（3）中药材批次或品质问题对药效的影响。今后开展试验时可考虑纳入各地区病例，引用严谨的剔除标准，充分考虑各种可能影响疗效的主、客观因素并合理排除，更加深入分析二妙散加减与非布司他联合用药方案对痛风性关节炎患者的意义。[□]

【参考文献】

[1] 华晓莹, 尤晓红, 王晓晨. 非布司他联合依托考

昔联合治疗急性痛风性关节炎的临床效果及对NALP3炎性体信号通路的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022,17(11):1462-1465.

[2] 刘芳, 樊虹, 李贞祥. 清热祛湿止痛方联合经络段放线法治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2022,31(3):493-496.

[3] 魏从兵, 何晓玲, 李贺伟. 七叶皂苷钠联合非布司他治疗急性痛风性关节炎临床疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2021,23(2):95-97.

[4] 郑文亮, 周倩仪, 高武新. 草薢土茯苓合二妙散加减联合秋水仙碱治疗痛风性关节炎急性期湿热痹阻证临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2022,38(1):89-91.

[5] 蔡慧, 孙婷, 沈知行. 白虎桂枝方联合非布司他治疗急性痛风性关节炎效果及对炎症反应指标的影响[J]. 广东医学, 2020,41(16):1715-1719.

[6] 李倩, 梁晖, 张俊, 等. 凉血活血方外敷联合依托考昔片治疗瘀热阻滞型急性期痛风性关节炎临床研究[J]. 河北中医, 2021,43(9):1488-1491.

[7] 沈芳, 汤样华, 徐灿达, 等. 加味四黄膏外敷辅助治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020,26(5):919-922.

[8] 叶盛开, 李筱云, 任霞, 等. 非布司他在急性痛风性关节炎患者中的应用[J]. 华南国防医学杂志, 2019,33(5):307-311.

[9] 李秀娟, 陈秀华. 岭南陈氏刺络放血联合二妙散口服治疗急性痛风性关节炎湿热蕴结证30例临床观察[J]. 中医杂志, 2020,61(2):142-145.

[10] 徐红丹, 张博, 姚远, 等. 基于尿液代谢组学技术的二妙散抗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 国际中医中药杂志, 2019,41(8):852-857.

[11] 刘英, 张国, 刘洁. 祛风止痛汤内服和止痛外敷方外敷治疗急性痛风性关节炎疗效及对血清促炎因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020,29(16):1777-1780.

[12] 何莲花, 覃清霞, 王晗, 等. 二妙散对TNF- α 诱导的人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(5):11-17.