

梔黄止痛散联合双氯芬酸二乙胺乳膏剂 治疗急性痛风性关节炎*

杨鹏远, 孟庆良

河南中医药大学第二附属医院/河南省中医院, 河南 郑州 450002

摘要:目的:观察梔黄止痛散联合双氯芬酸二乙胺乳膏剂(扶他林)外用治疗急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)的临床疗效及其对相关炎症因子影响。方法:60 例 AGA 患者随机分对照组和观察组,各 30 例。对照组给予扶他林外用,观察组在对照组治疗基础上给予梔黄止痛散局部外用,两组均连续治疗 7 d。比较两组患者治疗前后疼痛视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分、患者总体评分(patient global assessment, PGA)、疼痛数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分及中医证候评分,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin 4, IL-4)水平以及临床疗效、不良反应。结果:观察组有效率为 96.7%,对照组有效率为 80.0%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.30, P=0.003$)。与对照组治疗后比较,观察组 VSA($Z=-5.35, P=0.00$)、NRS($Z=-5.32, P=0.00$)、中医证候评分($Z=-6.74, P=0.00$)、ESR($Z=-2.50, P=0.01$)、CRP($t=49.066, P=0.00$)、TNF- α ($Z=-5.24, P=0.00$)、IL-1 β ($Z=-6.2, P=0.00$)显著降低($P<0.05$),PGA($Z=-3.42, P=0.00$)、IFN- γ ($Z=-3.66, P=0.00$)、IL-4($t=4.89, P=0.00$)显著升高($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:梔黄止痛散联合扶他林治疗急性痛风性关节炎疗效显著,可显著改善 AGA 患者临床症状,可能与调节相关炎症因子相关。

关键词:急性痛风性关节炎;梔黄止痛散;双氯芬酸二乙胺乳膏剂;炎症因子

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.06.221

中图分类号:R274.984.3 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)06-1328-05

Zhihuang Zhitong Powder Combined with Diclofenac Diethylamine Cream in Treatment of Acute Gouty Arthritis

YANG Pengyuan, MENG Qingliang

The Second Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine/Henan Provincial Hospital of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450002

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Zhihuang Zhitong Powder combined with diclofenac diethylamine emulgel in treatment of acute gouty arthritis (AGA) and its influence on related inflammatory factors. Methods: 60 patients with AGA were randomly divided into control group and observation group, 30 cases in each group. The control group was given diclofenac diethylamine emulgel for external use, and the observation group was given Zhihuang Zhitong Powder for local external use in addition to that of the treatment of the control group. Both groups were treated continuously for 7 days. Visual analog scale (VAS) scores, patient global assessment (PGA) scores and numerical rating scale scores before and after treatment were compared between the two groups. NRS score and TCM syndrome score, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ), interleukin 4 (IL-4) levels, clinical efficacy and adverse reactions. Results: The effective rate was 96.7% in the observation group and 80% in the control group, and the difference between the two groups was statistically

significant ($\chi^2 = 6.30, P = 0.003$). Compared with the control group after treatment, VSA ($Z = -5.35, P = 0.00$), NRS ($Z = -5.32, P = 0.00$), TCM syndrome score ($Z = -6.74, P = 0.00$), ESR ($Z = -2.50, P = 0.01$), CRP ($t = 49.066, P = 0.00$), TNF- α ($Z = -5.24, P = 0.00$), IL-1 β ($Z = -6.2, P = 0.00$) were significantly decreased ($P < 0.05$), PGA ($Z = -3.42, P = 0.00$), IFN- γ ($Z = -3.66, P = 0.00$), IL-4 ($t = 4.89, P = 0.00$) was significantly increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Conclusion: Zhihuang Zhitong Powder combined with diclofenac diethylamine emulgel can significantly improve the clinical symptoms of AGA patients, which may be related to the regulation of related inflammatory factors.

Key words: acute gouty arthritis; Zhihuang Zhitong Powder; diclofenac diethylamine emulgel; inflammatory factor

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由关节和软骨周围沉积的单钠尿酸盐所致的一种晶体相关性疾病^[1],主要影响成年男性,更年期后女性的患病率也会逐渐增高。尿酸是体内代谢产生的物质,过量的尿酸会在关节中沉淀,并形成针状晶体,导致炎症反应的发生。GA 临床分期依据患者发病情况、病情长短及症状体征分为无症状的高尿酸血症期、急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)期、痛风发作间歇期、慢性痛风石性关节炎期及痛风性肾病期 5 个阶段^[2]。AGA 的临床表现包括剧烈的关节疼痛、红肿和局部温度升高。该病最初发作在足部的关节,患者常描述疼痛感如被刀割、火烧或骨裂般剧烈。关节疼痛一般持续数天到数周,常伴发热、寒战等症状,给患者造成严重的生活负担。

近年来,GA 的发作呈逐年上升趋势^[3-4]。现代医学认为,GA 的急性发作是由于尿酸盐结晶刺激滑膜使滑液增多而引起无菌性炎性反应。临床治疗 AGA 的目标是减轻疼痛、减轻炎症和促进关节恢

复。双氯芬酸二乙胺乳膏剂(扶他林)是治疗 GA 常用的外用非甾体类抗炎药。中医学将 GA 归为“痹病”“白虎历节”范畴。梔黄止痛散是我院王宏坤教授治疗 GA 的外治经验方,治疗效果显著。笔者采用梔黄止痛散联合双氯芬酸二乙胺乳膏剂治疗 60 例 AGA 患者取得显著疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2023 年 1 月至 2023 年 12 月在河南省中医院风湿病科门诊就诊的 AGA 湿热蕴结证患者 60 例,按照随机数字法将患者分为对照组与观察组各 30 例。对照组男 29 例,女 1 例;年龄 19~63 (37.73 ± 12.35) 岁;发作为病程 (2.60 ± 1.03) d。观察组男 28 例,女 2 例;年龄 21~60 (37.47 ± 10.36) 岁;发作为病程 (2.53 ± 1.08) d。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 (x̄ ± s, 例)

组别	性别		年龄/岁	病程(t/d)	发病部位				
	男	女			膝	踝	跖趾	踝兼跖趾	其他
对照组	29	1	37.73 ± 12.35	2.60 ± 1.03	2	8	16	3	1
观察组	28	2	37.47 ± 10.36	2.53 ± 1.08	3	6	15	6	0
t/χ ² 值	0.15		0.54	1.03	0.64				
P 值	0.70		0.58	0.32	0.85				

1.2 诊断标准 西医诊断方法依据美国风湿病学会与欧洲抗风湿联盟于 2015 年联合发布的痛风性关节炎的分类标准^[5];中医诊断依据中华中医药学会风湿病分会 2021 年发布的《痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南》^[6]。辨病为痛风病,辨证为湿热蕴结证。主症:关节红肿热痛,关节痛剧骤发;次症:关节活动不利,发热,心烦;舌红、苔黄腻、脉弦滑。患者具备主症 2 项;或者具备 1 项主症以及 2 项次症,结合舌脉,即可辨为湿热蕴结证。

1.3 病例纳入与排除标准(自拟)

1.3.1 纳入标准 (1)符合西医的诊断标准;(2)满足中医诊断标准和辨证要求;(3)患者年龄 ≥ 18 周岁,且 ≤ 65 周岁;(4)患者能够按时复诊及随访;(5)同意签订知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)合并其他严重疾病,如高热不退、间质性肺炎、肾脏淀粉样变、缩窄性心包炎、中枢神经系统血管炎、骨髓抑制、严重肝肾功能损害等;(2)患者重叠其他风湿性结缔组织疾病(系统性

硬化症、系统性红斑狼疮、银屑病关节炎等);(3)具有其他引起的骨关节症状疾病的患者;(4)既往2周内应用糖皮质激素者;(5)属于孕产妇、备孕、哺乳妇女;(6)对试验药物过敏者。

1.4 治疗方法 两组患者均给予 AGA 患者常规治疗,叮嘱患者在治疗期间禁止饮酒、食用高嘌呤食物,并建议患者采取关节制动,减少活动。对照组:给予双氯芬酸二乙胺乳膏剂(扶他林,北京诺华制药有限公司,国药准字 H19990291),早晚各 1 次,每次 3~6 g,涂抹时间 3 min;观察组:在对照组治疗基础上给予外敷梔黄止痛散,由梔子、大黄、冰片、麝香等 14 味中药制成,取梔黄止痛散 20 g 放入器皿中,用适量蜂蜜调成糊状,在纱布上涂匀,外敷于患处。每日 1 次,持续时间 8 h,连用 7 d。

1.5 观察指标 (1)疼痛相关指标:视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)评分、患者总体评分(patient global assessment, PGA)、疼痛数字评价量表(numerical rating scale, NRS)评分及中医证候评分。本病发作的主要特点就是受累关节的疼痛,因此将疼痛评分作为观察指标之一。在患者治疗前和治疗后进行记录评估。0 分:无疼痛;1~3 分:疼痛尚能忍受;4~6 分:疼痛无法入眠;7~10 分:剧痛难忍。(2)实验室指标:观察两组患者治疗前后血液中红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平。采用酶联免疫吸附实验检测炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-4,试剂盒由德国 Ambion 公司提供。(3)不良反应:观察两组用药期间的不良反应。

1.6 临床疗效判定标准 治愈:患者关节肿胀、疼痛等症状完全消退,各项检查指标恢复正常;好转:患者关节症状得到缓解,各项检查结果明显改善;无效:患者的关节症状未见改善,各项检查结果与治疗

前基本一致。
有效率=(治愈+好转)/ $n \times 100\%$
1.7 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组有效率为 96.7%,对照组有效率为 80%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.30, P = 0.003$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较					例
组别	n	治愈	好转	无效	有效率/%
对照组	30	4	20	6	80.0
观察组	30	11	18	1	96.7*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$ 。
2.2 两组患者治疗前后 ESR、CRP 水平比较 治疗后,观察组 ESR、CRP 均低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 ESR、CRP 水平比较					($\bar{x} \pm s$)
组别	n	时间	ESR($v/mm \cdot h^{-1}$)	CRP($\rho/mg \cdot L^{-1}$)	
对照组	30	治疗前	38.40 $\pm$ 7.89	36.71 $\pm$ 5.53	
	30	治疗后	16.74 $\pm$ 3.08	15.60 $\pm$ 2.37	
观察组	30	治疗前	39.72 $\pm$ 8.49	36.91 $\pm$ 4.73	
	30	治疗后	14.48 $\pm$ 2.56*	13.83 $\pm$ 1.77*	

注:与同期对照组比较, * $P < 0.05$ 。
2.3 两组患者治疗前后疼痛相关评分比较 治疗后,观察组 VAS、NRS、中医证候评分降低,PGA 评分显著升高,与同期对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后疼痛相关评分比较							($\bar{x} \pm s$, 分)
组别	n	时间	VAS 评分	PGA 评分	NRS 评分	中医证候评分	
对照组	30	治疗前	6.77 $\pm$ 0.90	3.73 $\pm$ 0.82	7.43 $\pm$ 1.53	24.64 $\pm$ 3.63	
	30	治疗后	2.20 $\pm$ 0.81 [#]	5.52 $\pm$ 1.21 [#]	3.55 $\pm$ 0.74 [#]	23.53 $\pm$ 3.53	
观察组	30	治疗前	6.87 $\pm$ 0.86	3.29 $\pm$ 0.94	7.52 $\pm$ 1.26	23.87 $\pm$ 4.54	
	30	治疗后	1.83 $\pm$ 0.53 ^{#*}	7.93 $\pm$ 1.26 ^{#*}	1.74 $\pm$ 0.71 ^{#*}	8.64 $\pm$ 2.53 ^{#*}	

注:与本组治疗前比较, [#] $P < 0.05$,与同期对照组比较, * $P < 0.05$ 。
2.4 两组患者治疗前后相关炎症因子水平比较 与对照组治疗后比较,血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平显著下降($P < 0.05$),而 IFN- γ 、IL-4 水平显著升高($P < 0.05$),差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表5 两组患者治疗前后相关炎症因子水平比较 (x±s,ng·L⁻¹)

组别	n	时间	TNF-α	IL-1β	IFN-γ	IL-4
对照组	30	治疗前	102.43±23.52	120.75±24.92	17.58±3.27	10.44±2.93
	30	治疗后	61.32±17.97 [#]	100.52±21.22	18.57±3.84	15.63±2.56 [#]
观察组	30	治疗前	100.53±22.86	123.29±25.32	16.95±2.96	10.87±2.45
	30	治疗后	45.43±10.63 ^{#*}	38.73±16.24 ^{#*}	31.72±3.54 ^{#*}	26.26±3.18 ^{#*}

注:与本组治疗前比较,[#]*P*<0.05,与同期对照组比较,**P*<0.05。

2.5 两组不良反应比较 观察组治疗过程中2例出现皮疹,对照组1例发生皮疹,两组间差异无统计学意义(*P*>0.05);两组停药后均恢复正常;两组均无严重不良反应事件发生。

3 讨论

GA是由尿酸排泄紊乱引起的慢性疾病,主要以关节炎和痛风石的形成为主要表现,常见于中老年人。由于患者体内血清尿酸盐水平不断升高,导致尿酸钠晶体沉积在关节、肌腱和其他组织中,从而引发急性炎症的反复发作^[7]。近年来,GA患病率持续升高,并呈现年轻化趋势^[8],常合并多种疾病,包括心血管疾病、慢性肾脏疾病、肥胖等。目前,临床认为该病的发病机制较为复杂^[9]。

GA属中医痹证的范畴。痹证主要表现为关节及周围组织的疼痛、肿胀和功能障碍。《金匱要略》中首见历节病名,历节病除关节疼痛外还有身体消瘦、关节肿大等表现^[10]。朱丹溪《格致余论》首次明确提出“痛风”病名。《丹溪心法》记载:“痛风者,四肢百节走痛,方书谓之白虎历节风证是也。”中医认为,痛风的发病与多种因素有关,包括体质、饮食习惯、情绪变化及环境等因素。历代医家把本病的病因多归结为湿热、外邪、郁火^[11-12]。

由于AGA患者疼痛剧烈,故其治疗原则为迅速改善疼痛、减轻局部组织肿胀^[13]。临床治疗AGA多采用秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素等药物进行治疗,疗效显著但容易出现不良反应,如胃肠道刺激、肝损伤等。扶他林乳剂在患处局部涂抹,能够通过皮肤将其中的有效成分作用到患处,消炎镇痛,减轻炎症反应,从而改善因炎症引起的关节红肿、发热、疼痛等表现。扶他林在急性痛风治疗中同样应用广泛,能够明显改善患者临床症状,同时影响TNF-α、IL-1β、IFN-γ、IL-4等相关炎症因子,并且可避免对胃肠道的刺激及肝脏损伤等不良反应^[14-16]。研究发现,中药对关节软骨、炎症因子等

均有较好的干预作用^[17-18]。中医认为,AGA多为湿热蕴结证^[19],饮食不节,多食、嗜食膏粱厚味,以致湿热内生,热灼津液,炼液为痰,经脉闭塞,血行不利,不通则痛,久之瘀血内阻,则见关节红、肿、热、痛表现。故中医治疗AGA时,临床针对病因病机给予清热利湿,消肿止痛。

中医外治法主要通过外部施治调节和改善人体的病理状态包括拔罐疗法、刮痧疗法、灸疗法、针灸疗法、推拿按摩及外敷疗法等。

外敷疗法是将药物外敷于患者的皮肤表面,通过药物的渗透作用,刺激皮肤和经络,调节局部气血,达到治疗疾病的效果。梔黄止痛散可凉血散瘀、通络止痛、消肿除痹。其中,梔子、大黄二药具有清热解毒、破瘀之效,共为君药;白芷、姜黄、木香合用,行气化瘀兼活血止痛,皆为臣药;天花粉、赤小豆、黄柏利水消肿兼清湿热,为佐药;麝香、冰片具有开窍通络之功,为使药。梔黄止痛散能够通过多种成分的协同作用抑制尿酸合成,减少尿酸盐的沉积和关节炎症的发生^[20-21]。现代药理研究认为,梔黄止痛散能够显著缓解患者的关节疼痛和红肿,改善关节功能,降低炎症因子水平,消除关节肿胀。其中,黄连和梔子的药效成分可以通过经皮渗透作用迅速达到病变关节处,发挥抗炎和镇痛作用^[22-24]。

本研究结果显示,观察组两药联用的临床有效率高于单一使用扶他林的临床效果,且观察组ESR和CRP水平与VAS评分均低于对照组,TNF-α、IL-1β显著降低,IFN-γ、IL-4显著升高。

综上,梔黄止痛散联合扶他林外用药物直达病所,可显著改善AGA患者临床症状,可能与调节相关炎症因子相关。

参考文献:

[1] SIVERA F, ANDRES M, QUILIS N. Gout: Diagnosis and treatment[J]. Med Clin,2017,148(6):271-276.
[2] 刘维. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. 中医

杂志,2023,64(1):98-106.

[3]魏若妍,张源,张复亮,等.上海市徐家汇街道老年人高尿酸血症、痛风患病状况及影响因素研究[J].中国全科医学,2019,22(16):1954-1959,1972.

[4]魏若妍,张源,张复亮,等.上海市徐家汇街道老年人高尿酸血症、痛风患病状况及影响因素研究[J].中国全科医学,2019,22(16):1954-1959,1972.

[5]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]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10):2557-2568.

[6]姜泉,韩曼,唐晓颇,等.痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J].中医杂志,2021,62(14):1276-1288.

[7]DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout:prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(7):380-390.

[8]ZHU B W, WANG Y M, ZHOU W R, et al. Trend dynamics of gout prevalence among the Chinese population, 1990-2019: a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10:1008598.

[9]陆前进,周智广.自身免疫性疾病的治疗现状与挑战[J].中国医师杂志,2014,16(1):2-5.

[10]李青璇,汤小虎,汪宗清,等.慢性痛风性关节炎的中医治疗进展[J].风湿病与关节炎,2022,8(6):65-68.

[11]赵娅娅,照日格图,宋泽冲,等.中医治疗痛风性关节炎的研究进展[J].新疆中医药,2022,40(1):81-84.

[12]丘树林,邓小敏,易倍吉,等.中医药治疗痛风的研究进展[J].内蒙古中医药,2021,40(11):164-167.

[13]高雪珍.痛风的治疗现状及预防原则[J].临床合理用药杂志,2009,2(8):94-96.

[14]王华昆.扶他林超声波透入疗法治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J].新疆中医药,2021,39(3):23-25.

[15]陈跃萍,郑锦红.扶他林乳胶剂外用治疗痛风性关节炎的疗效观察及护理分析[J].中国卫生标准管理,2015,6(26):186-187.

[16]朱爱萍.扶他林乳胶剂外用治疗痛风性关节炎的疗效观察及其护理[J].中国农村卫生,2019,11(3):50-51.

[17]赵东方,尉志强,邢姝琴,等.巴戟天对骨关节炎小鼠软骨细胞自噬、凋亡的影响及机制[J].新乡医学院学报,2023,40(11):1001-1007.

[18]廖婉婷,潘文疆,陈明珠,等.七叶莲对佐剂性关节炎大鼠的治疗效果及对血清白细胞介素-4、白细胞介素-10和肿瘤坏死因子- α 水平的影响[J].新乡医学院学报,2023,9(2):113-118.

[19]胡怡恺.急性痛风性关节炎中医证型分布特点和用药规律探究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.

[20]齐秀春,孙楠,郭喜钦,等.梔黄止痛散治疗急性踝关节扭伤患者的临床效果观察[J].中药药理与临床,2022,38(1):180-184.

[21]杨鑫,单文亚,张建福,等.臭氧联合梔黄止痛散外敷治疗膝关节创伤性滑膜炎疗效观察[J].中国民族民间医药,2018,27(6):108-110.

[22]李红旗,周子朋,郑福增,等.梔黄止痛散联合依托考昔治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J].中国民族民间医药,2018,27(12):124-127.

[23]王铭增,周子朋,郭会卿,等.梔黄止痛散外敷治疗急性痛风性关节炎[J].中医学报,2021,36(3):619-623.

[24]王洋洋,齐秀春,韩崇涛.基于COX信号通路探讨梔黄止痛散对急性痛风性关节炎大鼠的影响[J].中医学报,2022,8(5):1034-1040.

收稿日期:2024-03-19

作者简介:杨鹏远(1986-),女,河南郑州人,医学学士。

编辑:秦小川