

· 临床 ·

萹苈祛痛方对2型糖尿病合并痛风性关节炎患者P2X7R、NLRP3、FN及肝脂肪变性的影响

石红宾¹, 李中南^{2*}, 陈明月¹, 彭甜甜¹, 陈理¹

(1. 安徽中医药大学第一临床医学院, 合肥 230031; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

[摘要] 目的:探讨萹苈祛痛方对2型糖尿病(T2DM)合并痛风性关节炎(GA)患者血清NLRP3、P2X7R、FN及肝脂肪变性的影响。方法:选取2019年1月至2022年12月在安徽中医药大学第一附属医院就诊的T2DM合并GA患者64例,随机分为萹苈祛痛方组(中药组,32例)和布洛芬组(西药组,32例),同期健康体检30例作为对照组。两组维持基础治疗,西药组加布洛芬,中药组加萹苈祛痛方治疗。连续治疗8周后评估患者治疗前后中医证候评分,比较治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、尿酸(SUA)、血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、受控衰减参数(CAP)、肝脏硬度(LSM)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)、嘌呤能离子通道型受体7(P2X7R)、血清纤维连接蛋白(FN)的差异,记录用药期间出现的药物不良反应。结果:与本组治疗前比较,中药组西药组患者关节红肿疼痛、关节灼热、尿色黄、舌红苔黄腻及中医证候总积分均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),中药组患者口干口渴、多饮多尿、脉滑数积分显著降低($P<0.01$);与西药组治疗后比较,中药组各证候积分及总积分下降更显著($P<0.05$, $P<0.01$)。与本组治疗前比较,中药组西药组治疗后FPG、2 h PG、HbA1c、SCr、SUA、TG、TC、LDL-C水平下降($P<0.05$, $P<0.01$),中药组患者HOMA-IR、ALT、AST、HDL-C水平下降($P<0.05$, $P<0.01$);与西药组治疗后比较,中药组患者除HDL-C外各实验室检查指标均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗前,中药组西药组NLRP3、P2X7R、FN水平均高于对照组($P<0.01$);与本组治疗前比较,两组患者治疗后NLRP3、P2X7R水平均显著降低($P<0.01$);中药组FN水平明显下降($P<0.01$);与西药组治疗后比较,中药组NLRP3、P2X7R、FN水平明显降低($P<0.01$)。治疗前,中药组西药组CAP、LSM水平均高于对照组($P<0.01$);与本组治疗前比较,中药组西药组治疗后CAP、LSM水平降低($P<0.05$, $P<0.01$);与西药组治疗后比较,中药组下降更为显著($P<0.01$)。不良反应发生率比较,中药组为3.13%(1/32),西药组为15.63%(5/32),差异无统计学意义。结论:萹苈祛痛方对2型糖尿病合并痛风性关节炎患者的疗效更佳,能显著减轻患者关节红肿热痛、活动受限、口干多饮等症状,降低血糖、尿酸、血脂,抑制NLRP3、P2X7R、FN的高表达,改善肝脂肪变性。

[关键词] 2型糖尿病合并痛风; NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; 嘌呤能离子通道型受体7; 纤维连接蛋白; 萹苈祛痛方; 肝脂肪变性

[中图分类号] R2-0; R22; R242; R2-031; R259; R587.1; R781.6+4; R971+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)21-0132-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240791

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230921.1025.001>

[网络出版日期] 2023-09-21 17:54:05

Effect of Biling Qutong Prescription on NLRP3, P2X7R, FN, and Hepatic Steatosis in Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Gouty Arthritis

SHI Hongbin¹, LI Zhongnan^{2*}, CHEN Mingyue¹, PENG Tiantian¹, CHEN Li¹

(1. The First Clinical Medical School of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China;

[收稿日期] 2023-07-15

[基金项目] 国家中医临床研究基地业务建设科研专项立项课题(JDZX2012004);安徽省红十字会中医药传承创新发展研究项目(2022ZYD01);安徽省名中医及基层名中医工作室建设项目(中发展[2020]10号)

[第一作者] 石红宾, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治内分泌及代谢病研究, E-mail: hbwj240@126.com

[通信作者] * 李中南, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治内分泌及代谢病研究, E-mail: lzn5151307@sohu.com

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Biling Qutong prescription (BLQT) on serum levels of NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3), purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor (P2X7R), fibronectin (FN), and hepatic steatosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with gouty arthritis (GA). **Method:** Sixty-four patients diagnosed with T2DM comorbid with GA and treated at the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine from January 2019 to December 2022 were enrolled and randomly divided into a BLQT group (Chinese medicine group, 32 cases) and the ibuprofen group (western medicine group, 32 cases). Thirty healthy individuals who underwent routine health examinations during the same period were assigned to the control group. The BLQT group and the western medicine group received basic treatment along with BLQT and ibuprofen, respectively. After 8 weeks of continuous treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score (TCMSS) of the patients was evaluated before and after treatment. The differences in fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial plasma glucose (2 h PG), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), serum uric acid (SUA), serum creatinine (SCr), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), controlled attenuation parameter (CAP), liver stiffness measurement (LSM), NLRP3, P2X7R, and FN levels before and after treatment were compared. Adverse drug reactions that occurred during treatment were recorded. **Result:** The TCMSS for joint redness, swelling, pain, joint burning, yellow urine, and red tongue with yellow and greasy coating, as well as total score were significantly reduced in both the BLQT group and the western medicine group as compared with those before treatment ($P<0.05$, $P<0.01$). The BLQT group also showed a significant reduction in symptom scores such as dry mouth, polyuria, polydipsia, and slippery and rapid pulse ($P<0.01$). Compared with the western medicine group after treatment, the BLQT group exhibited a more significant reduction in all symptom scores and total score ($P<0.05$, $P<0.01$). The BLQT group and the western medicine group showed a decrease in FPG, 2 h PG, HbA1c, SCr, SUA, TG, TC, and LDL-C levels ($P<0.05$, $P<0.01$) after treatment, and the BLQT group showed decreased HOMA-IR, ALT, AST, and HDL-C levels ($P<0.05$, $P<0.01$) compared with those before treatment. When compared with the western medicine group after treatment, the BLQT group showed a more significant reduction in all laboratory parameters except for HDL-C ($P<0.05$, $P<0.01$). Before treatment, NLRP3, P2X7R, and FN levels in both the BLQT group and the western medicine group were higher than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, NLRP3 and P2X7R levels in both groups significantly decreased ($P<0.01$), and FN levels in the BLQT group also decreased significantly ($P<0.01$). When compared with the western medicine group after treatment, the BLQT group showed a more significant reduction in NLRP3, P2X7R, and FN levels ($P<0.01$). Before treatment, CAP and LSM levels in both the BLQT group and the western medicine group were higher than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, CAP and LSM levels in both groups decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the western medicine group after treatment, the BLQT group showed a more significant reduction in CAP and LSM ($P<0.01$). The incidence of adverse reactions was 3.13% (1/32) in the BLQT group and 15.63% (5/32) in the western medicine group, with no significant difference. **Conclusion:** BLQT has good efficacy in patients with T2DM complicated with GA, which can significantly alleviate joint redness, swelling, heat, pain, limited mobility, dry mouth, and polydipsia, reduce blood glucose, uric acid, and lipid levels, suppress the high expression of NLRP3, P2X7R, and FN, and improve hepatic steatosis.

[Keywords] type 2 diabetes mellitus complicated with gouty arthritis; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3); purinergic ligand-gated ion channel 7 receptor (P2X7R); fibronectin (FN); Biling Qutong prescription; hepatic steatosis

目前,2型糖尿病(T2DM)及痛风性关节炎(GA)、高尿酸血症(HUA)等代谢性疾病的患病率逐年攀升,并呈年轻化趋势,已成为世界范围内的公共卫生问题^[1-2]。据文献报道,炎症因子聚集可加快胰岛素抵抗(IR),引起脂代谢紊乱,促进脂肪肝的进展,并最终导致T2DM、GA的发生发展^[3]。既往研究显示,嘌呤能离子通道型受体7(P2X7R)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体在脂肪或肝脏等组织中被激活,诱导促炎细胞因子的释放,引起IR和 β 细胞功能障碍,引发T2DM与GA^[4-5];血清纤维连接蛋白(FN)主要来源于肝细胞,随着IR加重,糖脂代谢紊乱,导致FN含量增加,加快肝脂肪变性及肝纤维化进展^[6]。对于T2DM合并GA的治疗,中医药可通过多靶点、多途径发挥作用,保护靶器官,不良反应少,疗效显著^[7]。本研究通过观察草苓祛痛方对T2DM合并GA患者中医症候、血糖血脂、血尿酸及P2X7R、NLRP3、FN的影响,分析其治疗T2DM合并GA及改善肝脂肪变性的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究纳入2019年1月至2022年12月于安徽中医药大学第一附属医院内分泌科就诊的T2DM合并GA患者,所有患者中医辨证为湿热蕴结型,经多普勒超声检测患有中重度脂肪肝。样本量估算采用《中医药统计学与软件应用》^[8]计算公式为 $n=(Z_{\alpha}+Z_{\beta})^2 \times 2P(1-P)/(P_1-P_2)^2$,公式中, n 为每组所需样本含量, $Z_{\alpha}=1.645$, $Z_{\beta}=1.282$, P_1 为中药组有效率、 P_2 为西药组有效率, $P=(P_1+P_2)/2$,检验水准 $\alpha=0.05$,把握度 $1-\beta=0.9$ 。本课题组前期预试验中药组有效率为92.15%,西药组有效率为59.5%,计算样本量 $n \approx 29$ 例,考虑10%的脱落率,共纳入64例患者,随机数字表法分为中药组32例、西药组32例,西药组因明显胃肠道不适脱落1例,无随访数据脱落1例。最终中药组纳入32例,男性17例,女性15例,平均年龄(54.34±19.45)岁;西药组纳入30例,男性18例,女性12例,平均年龄(56.23±18.44)岁。另选同期健康人30例作对照组,男性20例,女性10例,平均年龄(51.06±15.29)岁。3组的性别、年龄分布差异无统计学意义。本研究经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会审核通过(伦理号2018AH-28),患者或直系亲属均签署研究方案知情同意书。

1.2 诊断标准 T2DM诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[9]制定的标准。痛风诊断符

合2015年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准^[10],根据临床特点、实验室检查、影像学特征评分满足8分即诊断为痛风。

中医诊断参考国家中医药管理局颁布的《中医内科病证诊断疗效标准》^[11-12],辨证属湿热蕴结证。痛风,主证为下肢小关节卒然红肿热痛、拒按,触之局部灼热,得凉则舒。次证为发热口渴,心烦不安,溲黄。舌脉为舌红,苔黄腻,脉滑数。消渴,主证为口干咽燥,烦渴多饮。次证为多食易饥,小便量多,大便干结。舌质红,苔薄黄,脉数。

1.3 纳入标准 ①符合T2DM、GA诊断的患者;②经多普勒超声检测诊断脂肪肝的患者;③处于痛风急性期,未经治疗者;④年龄18~80岁;⑤自愿参与本临床研究者。

1.4 排除标准 ①近期有创伤应激、严重感染者;②合并严重脏器损害或恶性肿瘤者;③孕期、哺乳期或备孕期者;④治疗过程不配合者或对研究药物过敏者;⑤近期服用过影响尿酸水平的药物;⑥活动期或既往消化性溃疡或消化道出血者;⑦临床资料不全者。

1.5 剔除与脱落标准 ①患者自身原因,不能继续研究而退出者;②未按照实验要求服药者及复诊者;③失联或失访者;④出现不良事件不能继续参加试验;⑤其他因素导致不能评估疗效或安全性者。

1.6 治疗方法

1.6.1 基础治疗 中药组、西药组患者均给予禁烟酒、低嘌呤糖尿病饮食、日饮水量2 000 mL,维持口服降血糖药物的基础治疗。

1.6.2 西药组 基础治疗加用布洛芬缓释片(上海上药信谊药厂有限公司生产,国药准字H20000627,0.3 g/片)口服,每次0.3 g,每日2次,疼痛缓解改为每日1次或酌情停药。

1.6.3 中药组 基础治疗加用草苓祛痛方,药物组成为草薢15 g、土茯苓20 g、黄柏10 g、怀牛膝15 g、泽泻15 g、当归10 g、威灵仙15 g、虎杖15 g、苍术10 g、生薏苡仁20 g、土鳖虫10 g,土茯苓、虎杖、泽泻、怀牛膝、黄柏、威灵仙、土鳖虫购于安徽普仁中药饮片有限公司,草薢、苍术、生薏苡仁购于亳州市沪淮药业有限公司,当归购于安徽孟氏中药饮片有限公司,由安徽中医药大学第一附属医院中药制剂中心程志清副主任中药师鉴定,中心YJD30-GL型煎药机(北京东华原医疗设备有限责任公司)煎药(分装,每袋200 mL)。用法为每次1袋,每日

2次,早晚饭后服,疗程8周。

1.7 疗效观察指标

1.7.1 中医证候积分 制订中医证候评分量表^[11-12],主证为关节红肿疼痛,关节灼热,口干口渴;次证为多饮多尿,尿色黄,舌红苔黄腻,脉滑数。主次证均按无、轻、中、重分级,主证分别计0、2、4、6分,共18分,次证分别计0、1、2、3分,共12分,分值越高,表示症状越严重,总分30分。

1.7.2 血液生化指标 检测各组治疗前后指标,空腹血糖(FPG,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0871)、餐后2h血糖(2hPG,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0871)、空腹胰岛素(FINS,试剂盒购于郑州安图生物工程股份有限公司,批号20210819)、丙氨酸氨基转移酶(ALT,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0960)、天冬氨酸氨基转移酶(AST,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0851)、尿酸(SUA,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ1079)、肌酐(SCr,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号2851)、甘油三酯(TG,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0621)、血清总胆固醇(TC,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ0702)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号2466)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,试剂盒购于美国贝克曼库尔特有限公司,批号AUZ1348)、纤维连接蛋白(FN,试剂盒购于重庆中元生物技术有限公司,批号220801)、糖化血红蛋白(HbA1c,美国伯乐公司,批号64542787)、NLRP3、P2X7R(试剂盒均购自武汉基因美科技有限公司,批号20230330),严格按试剂盒说明进行操作。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMR-IR)=(FINS×FPG)/22.5。

1.7.3 肝脏脂肪变性及硬度检测 由安徽中医药大学第一附属医院经验丰富的超声科医师使用FT-C型剪切波组织弹性定量超声诊断系统(无锡海斯凯尔医学技术有限公司)进行瞬时弹性成像检查,获取脂肪受控衰减参数(CAP)和肝脏硬度(LSM)数值。CAP反映肝脂肪变性程度,数值越大,肝脂肪变性程度越重;LSM反映肝纤维化程度,数值越大,肝脏硬度越高。

1.7.4 安全性评价 观察两组患者治疗过程中药物不良反应发生情况,包括过敏反应、胃肠道反应及肝肾损害等,评价两组治疗方案的安全性。

1.8 统计学处理 应用SPSS 26.0软件进行数据处理分析,正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对样本 t 检验,多组比较采用单因素的方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候积分比较 两组患者治疗前中医证候积分差异无统计学意义,资料具有可比性。与本组治疗前比较,两组患者关节红肿疼痛、关节灼热、尿色黄、舌红苔黄腻及中医证候总积分均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);中药组患者口干口渴、多饮多尿、脉滑数积分显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与西药组治疗后比较,中药组患者关节红肿疼痛、关节灼热、口干口渴、多饮多尿、尿色黄、舌红苔黄腻、脉滑数及证候总积分均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后实验室检查结果比较 与本组治疗前比较,两组患者治疗后FPG、2hPG、HbA1c、SCr、SUA、TG、TC、LDL-C水平均明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);中药组患者HOMA-IR、ALT、AST、HDL-C水平均明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。与西药组治疗后比较,中药组患者除HDL-C外,上述指标均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。见表2。

2.3 3组NLRP3、P2X7R、FN水平比较 治疗前与对照组比较,中药组和西药组患者NLRP3、P2X7R、FN水平均显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与本组治疗前比较,两组患者治疗后NLRP3、P2X7R水平均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);中药组FN水平明显下降,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与西药组治疗后比较,中药组患者NLRP3、P2X7R、FN水平均显著降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。其中中药组患者FN水平经治疗后已接近对照组。见表3。

2.4 3组CAP、LSM水平比较 治疗前,与对照组比较,中药组和西药组患者CAP、LSM水平均显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。与本组治疗前比较,两组治疗后CAP、LSM水平均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。与西药组治疗后比较,中药组CAP、LSM水平均显著下降($P<0.01$)。见表4。

2.5 不良反应发生情况 治疗期间,中药组、西药组均未发生严重不良反应。西药组出现肝功能异

表1 两组患者治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome scores between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	关节红肿疼痛	关节灼热	口干口渴	多饮多尿
西药组	30	5.00±1.02	4.33±1.40	3.53±1.25	2.03±0.72
		2.20±1.5 ²⁾	1.73±1.46 ²⁾	2.93±1.55	2.07±0.87
中药组	32	4.94±1.01	4.19±0.93	3.56±1.81	2.03±0.78
		1.06±1.01 ^{2,4)}	1.06±1.24 ^{2,3)}	1.69±1.15 ^{2,4)}	0.81±0.78 ^{2,4)}

组别	例数	尿色黄	舌红苔黄腻	脉滑数	总积分
西药组	30	2.43±0.63	2.20±0.66	2.00±0.70	21.53±3.14
		1.13±0.73 ²⁾	1.70±0.79 ¹⁾	1.60±0.97	13.37±3.34 ²⁾
中药组	32	2.56±0.50	2.31±0.47	2.56±0.50	22.16±2.38
		0.53±0.72 ^{2,4)}	0.75±0.57 ^{2,4)}	0.69±0.74 ^{2,4)}	6.59±2.71 ^{2,4)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与西药组治疗后比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表2同)

表2 两组患者治疗前后实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory indicators between two groups of patients before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	FPG/mmol·L ⁻¹	2 h PG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%	HOMA-IR	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
西药组	30	治疗前	9.34±1.66	16.31±3.59	8.55±1.37	4.58±1.89	41.24±19.07	37.83±14.76
		治疗后	8.33±0.99 ²⁾	13.77±2.95 ²⁾	7.57±1.08 ²⁾	5.66±2.02	38.29±16.23	30.67±14.02
中药组	32	治疗前	9.40±1.29	15.25±3.05	8.46±1.17	5.92±2.27	40.01±11.96	34.65±18.78
		治疗后	7.04±0.79 ^{2,3)}	10.28±1.43 ^{2,3)}	6.78±0.58 ^{2,3)}	3.30±1.35 ^{2,4)}	20.21±9.14 ^{2,3)}	20.56±11.36 ^{2,3)}

组别	例数	时间	Scr/ μ mol·L ⁻¹	SUA/ μ mol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
西药组	30	治疗前	105.53±24.41	473.27±75.56	2.88±1.03	5.20±1.08	1.53±0.56	3.63±0.33
		治疗后	90.68±21.47 ¹⁾	403.73±57.14 ²⁾	2.11±0.45 ²⁾	4.10±0.66 ²⁾	1.33±0.28	3.13±0.42 ²⁾
中药组	32	治疗前	102.16±15.25	478.78±95.47	2.68±1.36	4.88±1.51	1.53±0.36	3.65±0.86
		治疗后	77.80±12.37 ^{2,3)}	353.63±51.44 ^{2,4)}	1.67±0.64 ^{2,4)}	3.34±0.52 ^{2,4)}	1.22±0.31 ¹⁾	2.64±0.58 ^{2,3)}

表3 3组NLRP3、P2X7R、FN水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of NLRP3, P2X7R and FN levels among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NLRP3/ng·L ⁻¹	P2X7R/ng·L ⁻¹	FN/mg·L ⁻¹
对照组	30		3 807.29±342.61	1 949.49±174.93	247.65±37.44
西药组	30	治疗前	11 111.51±304.12 ²⁾	4 542.77±101.75 ²⁾	354.04±74.07 ²⁾
		治疗后	7 247.10±327.08 ^{2,4)}	3 567.90±120.26 ^{1,4)}	355.77±58.37 ¹⁾
中药组	32	治疗前	10 899.09±283.60 ²⁾	4 583.90±132.64 ²⁾	360.35±82.41 ²⁾
		治疗后	5 265.56±335.71 ^{2,4,6)}	3 009.16±133.56 ^{2,4,6)}	286.29±34.95 ^{4,6)}

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与本组治疗前比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;与西药组治疗后比较⁵⁾ $P<0.05$,⁶⁾ $P<0.01$ (表4同)

常(转氨酶升高)1例,轻度胃肠道反应(恶心、胃烧灼感)3例,严重胃肠道反应(呕吐)1例退出研究,不良反应总发生率为15.63%;中药组出现轻度肠胃不适(恶心)1例,不良反应总发生率为3.13%。

3 讨论

T2DM和GA同属代谢性疾病,致病因素及发病机制有诸多相同之处,均可诱发脂肪肝、慢性肾病、心脑血管病等多种疾病^[13]。研究显示,持续慢

性炎症状态、IR在T2DM合并GA发病中发挥关键作用,因此,探讨T2DM合并GA的炎症机制对于有效防控其并发症及靶器官损害有重要意义。T2DM合并GA中医属“消渴”“痹证”范畴,属本虚标实、虚实夹杂证,病机多为“湿、毒、瘀、虚”,其中,脾肾亏虚是发病的基础,湿毒是发病的诱因,瘀血阻络是发病的关键^[14-15]。研究显示,“湿、毒、瘀、虚”等病理状态与慢性低度炎症密切相关^[16-17]。

表4 3组CAP、LSM水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of CAP and LSM levels among three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CAP/dB·m ⁻¹	LSM/kPa
对照组	30		222.97±23.37	5.20±2.06
西药组	30	治疗前	285.56±35.73 ²⁾	8.73±2.15 ²⁾
		治疗后	275.64±35.23 ^{2,3)}	7.34±2.32 ^{2,3)}
中药组	32	治疗前	288.48±27.47 ²⁾	9.27±1.76 ²⁾
		治疗后	245.35±26.68 ^{2,4,6)}	6.22±1.69 ^{1,4,6)}

草苓祛痛方为本院院内制剂,是李中南主任基于泻浊解毒通络补虚法结合多年临床经验研制而成。方中草薢利湿祛浊、除痹痛,土茯苓除湿通利关节,二药相须为用,利湿除痹;苍术祛湿发汗,使湿从上而解,薏苡仁、泽泻化浊渗湿,使湿从下而祛,三药配伍,助草薢、土茯苓除一身之湿浊;虎杖、黄柏清热解毒燥湿,加强除湿浊之力,虎杖兼有活血祛瘀之功;土鳖虫破血逐瘀、威灵仙祛风除湿通络止痛,助草薢,土茯苓通利关节,配伍当归活血补血,使活血而不伤正;怀牛膝补益肝肾、强筋健骨、通利血脉,薏苡仁、苍术兼有补中扶脾之功效,三药同用,补益脾肾,扶助正气。全方针对T2DM合并GA“湿、毒、瘀、虚”的病机特点,攻补兼施,宽猛相济,配伍合理,不仅有祛湿降浊、清热解毒、化瘀止痛之功,且有补益脾肾、强筋壮骨的功效。研究显示,草薢总皂苷可抑制肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 的合成发挥抗炎镇痛作用^[18];并通过加速尿酸排泄改善痛风大鼠关节肿胀及周围组织病理学病变^[19];土茯苓提取物通过抑制NLRP3炎症小体活化,减少下游炎症因子的表达,并且改善晚期糖基化终产物诱导的内皮功能障碍,预防T2DM血管并发症^[20];苍术、黄柏有抗炎、保肝作用^[21-22];泽泻可调节脂代谢紊乱,并通过降低一氧化氮的释放,显著下调IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子的表达^[23];虎杖可调控炎症因子提高胰岛细胞的活性、减轻肝脂肪堆积,调节糖脂代谢并抑制肝纤维化^[24-25];当归多糖可调节免疫反应,减轻氧化应激状态,改善胰岛素代谢^[26];威灵仙通过抑制凋亡蛋白的表达,从而改善胰岛 β 细胞凋亡^[27];怀牛膝有明显的降糖降脂作用,降低T2DM大鼠IR程度,提高其抗氧化能力^[28]。

既往研究显示,P2X7R、NLRP3、FN在T2DM及GA发生发展及肝脂肪变性、肝脏纤维化进程中发挥作用^[29-30]。P2X7R在多种炎性状态下表达上调。

研究显示,当机体处于高糖、高尿酸状态下,胰岛细胞、肝细胞等大量细胞失活凋亡,释放出的ATP活化巨噬细胞表面的P2X7R,激活NLRP3、核转录因子- κ B(NF- κ B)等多条通路。NLRP3炎症小体是P2X7R下游最显著的效应器,处于T2DM及GA炎症反应的核心环节^[31]。高糖高脂及尿酸钠晶体可募集中性粒细胞、单核巨噬细胞并与细胞膜结合,激活NLRP3与效应蛋白胱天蛋白酶-1(Caspase-1)、凋亡相关微粒蛋白(ASC)组装,诱导IL-1 β 、IL-18过度释放,引起炎症反应的级联放大效应,加快T2DM、GA的发展^[2,32]。IL-1 β 等通过胰岛素受体底物蛋白上的丝氨酸磷酸化位点减轻胰岛素级联反应,抑制酪氨酸磷酸化并破坏胰岛素信号传递,产生IR,诱导T2DM、GA及脂肪肝的发生。当机体由轻度脂肪肝向脂肪性肝炎发展的早期,NLRP3炎症小体即被激活,诱导肝脏中的库普弗细胞(KCs)分泌活性Caspase-1和IL-1 β ,加速非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的进展^[33]。FN主要在肝脏中产生,能激活肝星状细胞以形成纤维网状结构,参与调节细胞黏附、迁移、增殖和分化,在脂肪肝及肝纤维化发展中发挥重要作用。研究显示,高糖高脂喂养的肥胖模型FN水平显著升高,其通过与Toll样受体4(TLR4)相互作用,介导小鼠IR的发展,促进脂肪肝发生^[34]。在中重度脂肪肝中,大量产生的FN可诱导胶原蛋白合成增加,形成完全性纤维连接蛋白间隔,促进肝纤维化的发展^[35]。

本研究结果显示,T2DM合并GA及脂肪肝患者P2X7R、NLRP3、FN水平明显升高,说明P2X7R、NLRP3、FN在T2DM和GA发生发展及肝脂肪变性的进展中发挥重要作用。应用草苓祛痛方治疗后,能有效降低T2DM合并GA患者血糖、血脂、尿酸,抑制P2X7R、NLRP3、FN的高表达,减轻炎症状态,降低中医证候积分,改善患者关节红肿热痛及口干、多饮多尿等症状,提高患者生活质量,临床疗效显著。并且下调T2DM合并GA患者CAP、LSM水平,具有改善IR、调节肝功能作用,进而延缓并逆转肝脂肪变性及肝纤维化发展进程,发挥肝脏保护作用。草苓祛痛方的安全性高,未发现脏器受损现象,不良反应少。

综上,草苓祛痛方能有效减轻T2DM合并GA患者临床症状,调节糖脂代谢紊乱,保护靶器官,无明显副作用,值得进一步挖掘推广,研制成中成药。本研究样本量偏少,观察指标不全面,存在部分不可控因素,有一定的局限性,此后研究应增加样本

量,多指标、多维度解析 T2DM 合并 GA 的炎症机制,为中医药干预 T2DM 合并 GA 提供更充分的依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8):668-695.

[2] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 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] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. Immunity, 2022, 55(1):31-55.

[4] 刘业洲,李瑞,白冰,等. P2X7受体/NLRP3轴对痛风急性发作的调控作用机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(6):632-636.

[5] 苗晋鑫,彭孟凡,任伟宏,等. NLRP3炎症小体在糖尿病及并发症的作用及中药经NLRP3对其影响研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16):254-260.

[6] 张菲菲,张学娇,王春晔,等. 纤维连接蛋白/整合素 β 信号通路在短期高脂饮食诱导的脂肪肝中的作用及其机制[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(9):773-780.

[7] 李中南,周媛媛,邢宇婷,等. 萆薢祛痛方对糖尿病痛风大鼠心肌组织内脂素蛋白表达干预及对心脏病理影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4):17-20.

[8] 史周华,何雁. 中医药统计学与软件应用[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017:268.

[9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.

[10] 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.

[11] 佚名. 痛风的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3):224.

[12] 佚名. 消渴的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(11):189.

[13] ROHM T V, MEIER D T, OLEFSKY J M, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders

[J]. Immunity, 2022, 55(1):31-55.

[14] 郭小舟,陶夏平,王斌. 从湿热瘀毒论治糖尿病[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(6):1017-1018, 1021.

[15] 匡文轩,钟卫军,晏峻峰. 898例2型糖尿病中医证型分布规律及其相关因素回顾性研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(16):2345-2350.

[16] 季雯雯,尚文斌. 糖尿病慢性炎症状态浅析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(1):14-15.

[17] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病前期病证结合诊疗指南(2021-03-02) [J]. 世界中医药, 2021, 16(4):533-538.

[18] 李国莺,章维志,姜璐,等. 萆薢总皂苷对尿酸钠诱导THP-1细胞Toll样受体/核转录因子- κ B (TLR/NF- κ B)信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5):34-41.

[19] 商玲. 萆薢的研究进展[J]. 医药前沿, 2012, 2(14):83-84.

[20] 金晓敏,张晓熙,郭璐,等. 基于NLRP3炎症体轴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.

[21] 张思旋,林茜,吴嘉瑞,等. 基于网络药理学的“苍术-黄柏”药对治疗痛风作用机制研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(8):927-933.

[22] 张立宏,张声生,谭海成,等. 基于网络药理学研究黄连-黄柏药对治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(2):147-151, 157.

[23] 戴梦翔,金姝娜,宋成武,等. 泽泻及其炮制品化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(5):1620-1635.

[24] 林思,秦慧真,邓玲玉,等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22):241-250.

[25] 张志清,潘秋,于彤,等. 中药虎杖单体及其复方调脂作用的系统评价[J]. 世界中医药, 2022, 17(19):2747-2752, 2758.

[26] 孟祥云,汪永锋,郭树明,等. 当归多糖对STZ诱导的糖尿病大鼠糖化血清蛋白、免疫反应及氧化应激的影响[J]. 西部中医药, 2022, 35(2):27-31.

[27] 李敏超. 威灵仙水提物对环境毒素引起胰岛细胞(INS-1)凋亡的保护作用研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.

[28] 黄娟娟. 有氧运动联合白芷、怀牛膝提取物干预对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[D]. 郑州:河南大学, 2016.

[29] 康佩芝,苏新平,郭玉星,等. 基于P2X7R/NLRP3信号通道研究痛风清热方对急性痛风性关节炎大鼠局

- 部组织中炎症信号表达的影响[J]. 中药材, 2021, 44(6):1488-1492.
- [30] JÄÄSKELÄINEN I, PETÄISTÖ T, MIRZARAZI DAHAGI E, et al. Collagens regulating adipose tissue formation and functions [J]. Biomedicines, 2023, 11(5):1412.
- [31] DI VIRGILIO F, DAL BEN D, SARTI A C, et al. The P2X7 receptor in infection and inflammation [J]. Immunity, 2017, 47(1):15-31.
- [32] CHEN X, ZHANG D, LI Y, et al. NLRP3 inflammasome and IL-1 β pathway in type 2 diabetes and atherosclerosis: Friend or foe? [J]. Pharmacol Res, 2021, 173:105885.
- [33] YANG W, LIU L, WEI Y, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: A plausible role of adropin [J]. Lab Invest, 2021, 101(3):369-380.
- [34] RAJAK S, HUSSAIN Y, SINGH K, et al. Cellular fibronectin containing extra domain a causes insulin resistance via Toll-like receptor 4 [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):9102.
- [35] 胡严匀. CCl₄诱导肝纤维化大鼠 I 型、III 型胶原蛋白与纤维连接蛋白变化及健脾软肝方的干预作用[D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.

[责任编辑 王鑫]

· 书讯 ·

切开引流术治疗急性乳腺炎的护理干预效果观察 ——评《乳腺病学》

急性乳腺炎是乳腺的急性化脓性感染,是乳腺管内和周围结缔组织的炎症,由于哺乳期乳汁分泌过多,导致乳腺管堵塞不畅,使乳汁淤积,滋生金黄色葡萄球菌入侵引起感染从而诱发急性乳腺炎。急性乳腺炎大多数患者均为第一次分娩,发病的时间多在产后3~4周,在临床上会出现乳房的红、肿、热、痛,局部肿块、脓肿形成,体温上升,白细胞计数增加。如果发生了急性乳腺炎,患侧乳房应该停止哺乳,并用吸乳器吸尽乳汁,促使乳汁通畅排出,局部热敷以利于炎症的早期消散。如果出现了严重的水肿,可以用25%的硫酸镁溶液进行湿热敷。在出现脓肿之前,主要是通过抗感染来促进乳汁排出,如果出现了脓肿,则需要通过切开引流来进行,同时还需要使用抗生素来进行抗感染治疗。

《乳腺病学》由 Jay R.Harris, Marc E.Lippman, Monica Morrow, C.Kent Osborne 主编,山东科技出版社2018年2月出版。本书由来自世界各地的乳腺病学专家组织编写,向读者提供了乳腺疾病的全面知识,分别介绍了乳腺疾病的生物学、流行病学、临床特征和乳腺疾病的治疗等,为临床医师提供乳腺疾病(特别是乳腺癌)单病种和多学科诊疗的新知识。总结了大型临床试验进展情况,并在相关章节以表格的形式简洁、直观地呈现在读者面前。书中以插图和表格的形式展示了乳腺影像、显微组织学、解剖学、手术步骤等知识,便于读者理解。内容介绍采用从基础到临床,从良性乳腺疾病到乳腺癌的渐进式阐述方式,强调乳腺癌的多学科诊疗对于患者获得较好预后的重要性。本书从基础的乳房解剖学入手,对各种良性乳腺疾病作了简要的概述,并详细介绍了乳腺癌的各种诊断方法,以及乳腺癌的流行病学,病因学,发病机理,以及综合治疗方法。关于乳腺癌的治疗,除了传统的手术,化疗,放疗,内分泌治疗之外,还特别介绍了前哨淋巴结活检主要用于肿瘤手术时淋巴结的清扫、乳腺癌术前新辅助化疗、乳房再造、乳腺红光扫描治疗等。其中“分子靶向治疗”中体现了乳腺癌的基础和临床治疗领域的最新进展。还对乳腺癌患者治疗后的护理、康复治疗、心理恢复指导等方面做了详细的阐述。急性乳腺炎按照医生的指导,持续服用抗生素药物、排除忧虑,保持良好的情绪、多休息,以免对胸部造成压迫。冲洗时,患侧乳房停止喂奶,及时将奶水抽干净,定期做好乳房和乳头的检查,发现有乳腺肿胀、疼痛、乳晕水肿等症状。需要在一定的时间内进行哺乳,避免出现乳汁淤积的情况,从而引起乳腺炎,引起乳腺脓肿。护理干预包括手术前对患者进行常规的检查,对患者进行治疗和护理,告诉患者在术中要注意的问题,增加患者对疾病的了解,从而确保手术的顺利进行。手术进行前,要确保手术室内的环境、器械和物品的消毒和完好性,还要确保室内的温湿度,从而提升患者的手术舒适度,并减少术中不良事件的发生。术中要对患者的生命体征进行严密的观察,帮助麻醉医生建立静脉通路,并观察患者的麻醉反应,并在手术的过程中,要对患者的隐私部位进行覆盖,保持体温,定期用生理盐水对患者的皮肤进行清洁。术后了解患者的情况,回答患者的疑问,及时换药,保持病房的通风,消毒与清洁工作。当患者出现发烧时,应立即进行降温处理,同时注意患者的生命体征。当患者出现严重疼痛时,应给予患者积极的抗感染治疗,患者可以适当的使用一些止痛药物,这样的话才能缓解患者的病情。一定要注意观察患者的病情变化,这样才能有效的治愈患者的急性乳腺炎。在实施切开引流术的急性乳腺炎患者中,采用本文的优质护理干预,可以提高治疗的效果,降低并发症的发生率,并改善疼痛的程度,具有十分明显的效果。

《乳腺病学》该书包括各种乳腺疾病的诊治,其中对乳腺癌的阐述尤为详细,适合各层次的妇科医生阅读。因此,更加强调乳腺外科医师、内科医师、放疗科医师、病理科医师、影像学医师、遗传学家、护理专家、心理咨询师和康复师的有效沟通,便于读者由浅入深地理解乳腺疾病各方面的知识,值得在临床中推广。

(作者路娜,邢台市人民医院,河北 邢台 054000)