

蠲痹历节清方治疗 痛风性关节炎瘀热阻滞证 31 例临床观察

伍浩¹, 熊辉², 方菁¹, 罗志强¹, 舒杨¹

(1. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙, 410005;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的: 观察蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎瘀热阻滞证的临床疗效及其对关节滑液中 MMP-9 表达的影响。方法: 将 62 例痛风性关节炎瘀热阻滞证患者随机分为 2 组各 31 例。治疗组采用蠲痹历节清方治疗, 对照组采用依托考昔治疗, 疗程均为 15d。观察 2 组治疗前后临床症状及 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、血尿酸(UA)、血清白介素-8(IL-8)、MMP-9 的变化, 评定综合疗效。结果: 总有效率治疗组为 90.32%, 对照组为 83.87%, 组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组 CRP、ESR、UA、IL-8、MMP-9 治疗前后组内比较及治疗后组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 蠲痹历节清方治疗急性痛风性关节炎瘀热阻滞证疗效显著。

[关键词] 急性痛风性关节炎; 瘀热阻滞证; 中医药疗法; 蠲痹历节清方

[中图分类号] R259.897 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.005

Clinical effect of Juanbi Lijieqing prescription in treatment of gouty arthritis with heat stasis syndrome: an analysis of 31 cases

WU Hao¹, XIONG Hui², FANG Jing¹, LUO Zhi-qiang¹, SHU Yang¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effect of Juanbi Lijieqing prescription in the treatment of acute gouty arthritis with heat stasis syndrome and its effect on the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in synovial fluid. Methods: A total of 62 patients with gouty arthritis with heat stasis syndrome were randomly divided into treatment group and control group, with 31 patients in each group. The patients in the treatment group were given Juanbi Lijieqing prescription, and those in the control group were given etoricoxib. The course of treatment was 15 days for both groups. The two groups were compared in terms of the changes in clinical symptoms, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum uric acid (UA), interleukin-8 (IL-8), and MMP-9 after treatment, and overall clinical outcome was evaluated. Results: There was a significant difference in overall response rate between the treatment group and the control group (90.32% vs 83.87%, $P < 0.05$). Both groups had significant changes in CRP, ESR, UA, IL-8, and MMP-9 after treatment, and there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Conclusion: Juanbi Lijieqing prescription has a good clinical effect in the treatment of acute gouty arthritis with heat stasis syndrome.

Key words: acute gouty arthritis; heat stasis; traditional Chinese medicine treatment; Juanbi Lijieqing prescription

痛风性关节炎是临床常见多发病, 该病主要是因为人体嘌呤代谢异常, 血尿酸数值增高而引起的急性炎症性疾病。发病时, 表现为急性炎症反应^[1], 在急性期临床症状多见红、肿、热、痛等。目前临床医师常选用非甾体抗炎药治疗, 但这些西药

往往伴随毒副作用^[2], 比如胃肠道的溃疡、中枢性疾病、肝毒性及肾损害等, 使治疗更为复杂^[3]。研究证实, 许多生物因子在痛风的起病过程中起着关键作用, 而其中 Matsukawa A 等^[4]证实在急性痛风性关节炎发病的过程中, 因 MSU 晶体的刺激, 血液

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81574005)

第一作者: 伍浩, 男, 2015 级硕士研究生, 研究方向: 中医药防治骨病、筋伤

通讯作者: 熊辉, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治骨病、筋伤, E-mail: xh_hn@sina.com

中的单核细胞及关节滑液中的巨噬细胞分泌释放大量的血清白介素-8(IL-8)。Cui YX等^[5]证实血清中的IL-8是引发中国人急性痛风性关节炎的一种炎性介质,它参与关节滑膜周围细胞的炎性反应。Chu SC等^[6]发现,在关节滑液中,MSU晶体可以诱导巨噬细胞表达MMP-9。Hsieh MS等^[7]则发现,MMP-9可以破坏关节软骨的细胞外基质,导致关节软骨损伤,从而引起急性痛风性关节炎。近年来,对痛风性关节炎治疗作用的研究,多以细胞因子为主,它可以广泛参与关节周围细胞的生理及病理变化^[8]。本课题组拟探究蠲痹历节清方对急性痛风性关节炎瘀热阻滞证患者血清中CRP、ESR、UA、IL-8及关节滑液中MMP-9表达的影响。现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2016年1月至2017年6月在湖南省中医院就诊的患者62例,随机分2组各31例。治疗组中,男26例,女5例;年龄30~60岁,平均 (55.1 ± 6.2) 岁;急性发作平均病程 (23.78 ± 13.45) h。对照组中,男25例,女6例;年龄20~69岁,平均 (54.3 ± 7.2) 岁;急性发作平均病程 (24.50 ± 11.97) h。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准(1977年)^[9]拟定。(1)关节出现明显的疼痛感及肿胀感;(2)影像学资料表现为关节单侧肿胀;(3)炎症发作期间关节滑液细菌培养呈阴性;(4)病变关节周围皮肤发红、皮肤温度较健侧升高。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]拟定。辨证为瘀热阻滞证:关节疼痛,局部肿胀变形,活动受限,皮肤干燥,肤色暗紫,触之不适,舌紫暗或伴有瘀点、苔黄,脉细涩或沉弦。

1.3 纳入标准 (1)符合上述西医诊断与中医辨证标准,且关节局部肿胀,可以通过关节穿刺术获得关节滑液标本;(2)年龄20~70岁;(3)愿意接受长期随访。

1.4 排除标准 (1)对本观察药物过敏;(2)合并原发性器质性疾病;(3)年龄20岁以下或70岁以上。

1.5 脱落标准 (1)观察过程中自行退出;(2)发生药物毒副作用,无法配合继续观察;(3)未遵医嘱

要求严格控制饮食及规律服用药物。

2 治疗方法

2.1 治疗组 采用蠲痹历节清方治疗。处方:苍术、黄芩、茵陈、苦参、当归、知母各15g,土茯苓、姜黄各10g,甘草8g,均为湖南省中医院药房提供,每天1剂,水煎分2次服用。

2.2 对照组 予依托考昔片治疗。默沙东安康信(依托考昔片,MerckSharp&DohmeCorp公司生产,批准文号:H20130300,规格:120mg×5片)口服,每次1片,每天1次。

2组患者均需忌食高嘌呤食物,日常多饮水。疗程均为15d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 (1)血清炎性因子CRP、ESR、UA、IL-8测定:分别抽取治疗前后的清晨空腹静脉血,用磷钨酸还原法测定血清尿酸值,ESR采用魏氏法检测,CRP、IL-8采用酶联免疫吸附法检测^[2]。(2)测定关节滑液中的MMPs:取患者治疗前和治疗后的膝关节滑液标本,采用ELISA法检测标本中的MMP-9^[7]。

3.2 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]拟定。治愈:关节的疼痛、肿胀等症状消失,关节活动度恢复正常;显效:症状明显好转,关节活动度正常或接近正常;好转:关节疼痛、肿胀等症状缓解;无效:用药后临床症状无任何缓解。

3.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析与处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若达到正态性及方差齐性,运用 t 检验;若不满足,则可采用秩和检验。计数资料用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组综合疗效比较 总有效率治疗组为88.16%,对照组为80.76%,2组比较,差异有统计学意义。(见表1)

表1 2组综合疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	31	17	6	5	3	88.16 ^a
对照组	31	16	7	3	5	80.76

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组治疗前后炎症指标水平及血清IL-8、MMP-9比较 2组各项检测指标治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义。(见表2)

表 2 2 组治疗前后 CRP、ESR、UA、IL-8、MMP-9 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	UA(μ mol/L)	IL-8(pg/mL)	MMP-9(ng/mL)
治疗组	31	治疗前	36.23 $\pm$ 8.51	45.17 $\pm$ 11.24	485.17 $\pm$ 33.12	85.43 $\pm$ 8.34	285.11 $\pm$ 40.84
		治疗后	18.14 $\pm$ 10.37 ^{ab}	13.64 $\pm$ 10.52 ^{ab}	301.24 $\pm$ 25.32 ^{ab}	76.17 $\pm$ 7.18 ^{ab}	205.41 $\pm$ 37.24 ^{ab}
对照组	31	治疗前	37.32 $\pm$ 9.26	44.82 $\pm$ 12.31	461.25 $\pm$ 34.25	86.31 $\pm$ 8.21	304.24 $\pm$ 47.34
		治疗后	19.30 $\pm$ 10.24 ^a	16.23 $\pm$ 10.29 ^a	278.42 $\pm$ 31.47 ^a	80.64 $\pm$ 7.13 ^a	241.36 $\pm$ 39.78 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$ 。

3.5 2 组不良反应发生率比较 治疗组均未出现明显不良反应。对照组 31 例中出现不同程度的胃肠道反应 10 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 35.48%,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨 论

研究证实,痛风性关节炎患者急性发作期关节及周围滑膜、软骨等组织内可以出现大量沉积的尿酸盐结晶。当尿酸盐结晶进入关节腔,刺激关节周围的滑膜及软组织细胞,释放多种炎性因子,从而出现关节周围的滑膜及软骨的损伤。

血清中的 ESR 和 CRP 是临床中反应局部炎症的重要指标。急性痛风性关节炎的患者,MSU 晶体通过 toll 受体途径,刺激血液中的单核细胞及关节滑液中的巨噬细胞的 NLRP3 炎性体,激活 caspase-1,从而分泌大量的 IL-1 β 、IL-8 等^[8-11],而 IL-8 会加强关节滑膜周围细胞的炎性反应,表现为踝关节、掌指关节、膝关节等的急性炎症。基质金属蛋白酶(MMPs)广泛存在于关节中,痛风性关节炎发病过程至少与 MMPs 中的 5 种有关,其中就有 MMP-9(又称明胶酶 B)^[7]。细胞外的基质主要由一些多糖及蛋白聚糖组成,它们构成复杂的网架结构,支持并连接软骨,是关节软骨的重要构成部分。而 MMP-9 主要分布在关节软骨表面,它能特异性地降解关节软骨细胞外的基质,降解胶原并使胶原结构损坏,加速关节软骨周围的细胞失去保护的屏障,引发关节软骨病变,导致关节局部炎症。在正常的关节中,MMP-9 表达量很少,但研究证实,当关节处于急性痛风的炎症阶段,其关节滑液中的 MMP-9 便会过度表达^[6],降解关节周围细胞外基质,加速关节软骨的退行性变、损伤以及残缺,导致痛风性关节炎的发生^[12]。

临床治疗中,现代医学多以具有解热、镇痛、抗炎作用的 NSAID 类药物,比如环氧化酶-2 抑制剂依托考昔,虽然临床疗效明显,在痛风性关节炎的急性期,可以明显减轻患者的疼痛感及肿胀,但对于胃肠道、心脑血管、肝肾等都有一定程度的副作

用,在长期治疗过程中,对人体的损伤较为明显^[13]。本病属于中医学“痹”范畴,病因复杂,涉及湿、热、寒、风、瘀、痰等病因,多因感受外邪,经脉闭阻,关节气血不畅所致,从而表现为关节的麻木、酸胀、肿痛等症状^[14]。而究其病因,不仅仅是先天的禀赋不足,素体虚弱,平日缺乏锻炼等,还与劳累过度耗伤正气,机体防御能力衰退,致外邪更进一步入侵有关。而后天喜食肥甘厚腻或者海腥酒味,导致中焦脾失健运,湿邪内生;瘀滞关节,而损伤筋脉肢体^[15]。本病主要的中医证型为瘀热阻滞、湿热蕴结、肝肾阴虚等,其中瘀热阻滞型在临床较为常见^[16]。患者发病以瘀热淤积关节为主,表现为关节周围局部胀痛、活动不利、肢体麻木等,治以活血化瘀、健脾燥湿、疏通血脉。本方重用苍术、当归共为君药,苍术燥湿健脾,强健中焦脾胃,当归助其活血化瘀、去风湿热。臣以黄芩、茵陈助君药清热燥湿、退黄、清中焦瘀热。佐以苦参、知母助清利湿热,养血活血,土茯苓以清热解毒除湿、通利关节,姜黄以破血行气、疏通关节。甘草调和诸药,为佐使之用。针对瘀热阻滞型急性痛风性关节炎,本方可以起到活血化瘀、健脾燥湿的作用,控制急性期的疼痛及关节肿胀,减轻关节内炎症指标的表达,减轻患者症状,且副反应较少。

本课题组研究证实:本方在治疗瘀热阻滞型痛风性关节炎患者时,可以降低其血清血尿酸,炎症指标 CRP、ESR 以及血清 IL-8,同时实验结果提示,本方可能通过调控巨噬细胞中 MMP-9 的表达,从而减轻痛风性关节炎炎症反应的效应,但其具体作用机制仍需进一步研究。

参考文献

[1] Fabio Martinon. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation[J]. Immunological Reviews,2010,233(1): 218-232.
[2] 陆小龙,郭玉星. 蠲痹历节清方治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报,2015(5): 23-25.
[3] 熊辉,姜国勇,胡楠,等. 痛风性关节炎中医证素及证型的聚类研究[J]. 中医正骨,2011(11): 26-28.

中药内外合治肉芽肿性小叶性乳腺炎 118 例疗效观察

李松莲¹, 聂佳欣¹, 严伊宁¹, 周媛¹, 葛安琪¹, 刘丽芳²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙, 410007)

[摘要] 目的: 观察中药内外合治肉芽肿性小叶性乳腺炎的临床疗效。方法: 选取肉芽肿性小叶性乳腺炎患者 118 例, 采用中药消痈乳康汤为主方辨证分型加减内服治疗, 并根据乳腺局部肿块、脓肿、瘰管情况灵活结合外治法(如箍围法、切排法、祛腐生肌法、提脓祛腐法、垫棉绑缚法)治疗。结果: 痊愈 115 例, 好转 3 例, 复发 2 例。痊愈率 97.5%, 复发率 1.7%。结论: 中药内外合治肉芽肿性小叶性乳腺炎效果显著。

[关键词] 肉芽肿性小叶性乳腺炎; 中医疗法; 内外合治; 消痈乳康汤

[中图分类号] R269.58 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.006

Clinical effect of combined internal and external traditional Chinese medicine therapy in treatment of granulomatous lobular mastitis: an analysis of 118 cases

LI Song-lian¹, NIE Jia-xin¹, YAN Yi-ning¹, ZHOU Yuan¹, GE An-qi¹, LIU Li-fang²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical effect of combined internal and external traditional Chinese medicine (TCM) therapy in the treatment of granulomatous lobular mastitis. Methods: A total of 118 patients with granulomatous lobular mastitis were enrolled and treated with oral administration of modified Xiaoyong Rukang

[4] Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, et al. Neutrophil accumulation and activation by homologous IL-8 in rabbits. IL-8 induces destruction of cartilage and production of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in vivo[J]. Journal of Immunology, 1995, 154(10): 5418-25.

[5] Cui YX, Zhao H, Guo HQ. Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population[J]. Genetics & Molecular Research Gmr, 2016, 15(4): gmr15048511.

[6] Chu SC, Yang SF, Lue KH, et al. The clinical significance of gelatinase B in gouty arthritis of the knee[J]. Clinica Chimica Acta, 2004, 339(1-2): 77-83.

[7] Hsieh MS, Ho HC, Chou DT, et al. Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in gouty arthritis and stimulation of MMP-9 by urate crystals in macrophages[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2003, 89(4): 791.

[8] Omori H, Kawada N, Inoue K, et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol. 2012, 14(2): 5497-556.

[9] Wallace SL, Robinson H, Massi AT, et al. Preliminary criteria for

the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum, 1977(20): 895-900.

[10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 32.

[11] 黄继勇, 张艳. 痛风患者外周血中炎症因子 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 的变化[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1487-1489.

[12] 曾荣南, 吴启富, 接红宇, 等. 痛风清冲剂对痛风性关节炎患者血脂与血液流变学影响的临床研究[J]. 中西医结合杂志, 2012, 7(7): 596-598.

[13] 杨良山, 钟琴. 痛风性关节炎中医病因病机研究综述[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8): 53-56.

[14] 杜明瑞, 郭志忠, 冯福海. 四妙散为主方治疗痛风性关节炎疗效与安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 212-216.

[15] 梁爽, 黄凯裕. 基于数据挖掘的针灸治疗急性痛风性关节炎临床选穴规律分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(12): 2598-2604.

[16] 王旭, 刘斌. 痛风性关节炎的影像学诊断及进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2012, 35(3): 251-254.

(收稿日期: 2017-12-01)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81473680)

第一作者: 李松莲, 女, 2015 级硕士研究生, 研究方向: 中医外治法

通讯作者: 刘丽芳, 女, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医外治法研究, E-mail: liuliff@126.com