

中药复方改善急性痛风性关节炎症状和功能的研究进展

梁园园¹, 黄廷荣^{2*}

¹湖北中医药大学中医学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属黄石医院(黄石市中医医院)肾病科, 湖北 黄石

收稿日期: 2023年9月6日; 录用日期: 2023年10月1日; 发布日期: 2023年10月10日

摘要

随着现代生活方式的改变, 急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)的年轻化趋势日益凸显, 必须引起足够的重视。AGA作为炎症性关节炎之一, 不仅会引起患者关节红肿热痛, 活动受限, 除此之外, AGA反复发作还可以造成关节损害和残疾, 甚至肾脏功能的损害, 最终导致尿毒症。常规西药治疗虽见效快, 但同时也存在着胃肠道及肝肾功能损害、骨髓抑制等不良反应, 停药后易复发, 因此中医药治疗AGA成为研究热点, 中药复方治疗AGA不仅疗效安全, 能够快速缓解急性期关节肿痛症状, 还可以改善关节活动度, 减轻关节功能障碍, 减少复发率, 值得临床广泛应用。

关键词

急性痛风性关节炎, 尿酸, 炎症因子, 中药复方, 研究进展

Research Progress on Improving Symptoms and Function of Acute Gouty Arthritis with Chinese Herbal Compound

Yuanyuan Liang¹, Tingrong Huang^{2*}

¹Institute of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Nephropathy, Huangshi Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine (Huangshi Traditional Chinese Medicine Hospital), Huangshi Hubei

Received: Sep. 6th, 2023; accepted: Oct. 1st, 2023; published: Oct. 10th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 梁园园, 黄廷荣. 中药复方改善急性痛风性关节炎症状和功能的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15682-15686. DOI: 10.12677/acm.2023.13102193

Abstract

With the change of modern lifestyle, the trend of young age of acute gouty arthritis has become increasingly prominent, and enough attention must be paid to it. As one of inflammatory arthritis, AGA will not only cause redness, swelling, heat and pain in patients' joints, but also limit their activities. In addition, repeated attacks of AGA can also cause joint damage and disability, even damage to renal function, and eventually lead to uremia. Although the conventional Western medicine treatment has a quick effect, it also has adverse reactions such as gastrointestinal tract, liver and renal function damage, bone marrow suppression, etc., which are easy to recur after drug withdrawal. Therefore, the treatment of AGA by traditional Chinese medicine has become a research hotspot. Chinese herbal compound is not only effective and safe, and can quickly alleviate the symptoms of acute stage pain and swelling, but also can improve joint mobility, reduce joint dysfunction, and reduce the recurrence rate. It is worth extensive clinical application.

Keywords

Acute Gouty Arthritis, Uric acid, Inflammatory Factor, Chinese Herbal Compound, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痛风性关节炎是一种反复发作的无菌性关节炎, 关节和周围内可见尿酸单钠晶体沉积[1]。痛风发病率随年龄增长而升高, 男性高于女性, 男性发病率约为 0.28%~0.37%, 女性在绝经期之后, 由于体内雌激素水平急速下降, 高尿酸血症和痛风发病率迅速升高[2]。急性痛风性关节炎多侵犯单个关节, 第一跖趾关节常最先受累, 其次为足背、踝、足跟、膝、腕、肘及其他关节。受累关节呈虫噬样、刀割样剧烈疼痛, 伴关节红肿明显, 局部皮温升高, 活动不利, 不能触地, 常于夜间或清晨发作[3] [4], 给患者带来极大痛苦。西医治疗痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)虽能在急性期快速缓解疼痛, 但不良反应多, 可选择的药物有限。因此, 探求低毒疗效持久的中医药治疗成为 AGA 的研究热点。以往关于中药复方改善 AGA 关节症状和功能方面的文献综述较少, 故笔者现将近年来相关研究综述如下, 以为临床提供参考价值。

2. AGA 的西医发病机制及治疗

AGA 与高尿酸和炎症反应密切相关。当机体尿酸盐(monosodium urate, MSU)超过饱和浓度(420 $\mu\text{mol/L}$)时, 会促进 MSU 结晶沉积于关节及周围组织诱导炎症反应, 并释放炎症因子介导组织损伤。炎症因子主要通过多种免疫细胞和信号通路等途径, 募集中性粒细胞浸润及释放更多的炎症因子, 形成级联放大反应, 引起关节及周围组织炎症损伤, 诱导痛风性关节炎急性发作。

西医治疗 AGA 常用的药物有非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)、秋水仙碱、糖皮质激素, 目前国内指南推荐 NSAIDs、秋水仙碱为一线用药。NSAIDs 引起胃肠道损害是最常见的不良反应, NSAIDs 相关性溃疡并出血是最严重的并发症, 尤其是 60 岁以上老年患者[5] [6] [7]。秋水仙碱虽能快速缓解疼痛, 但是具有广泛毒性, 包括胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害等。

3. 急性痛风性关节炎的中医病因病机

中医古籍中关于“痛风”这一疾病往往以病机或症状等来命名, 中医古籍中的“痛风”并不仅仅局限于现代医学意义上的由尿酸盐结晶沉积导致的痛风, 而现代医学中的痛风可以归属于中医的“痹证”、“历节”、“痛风”、“白虎”、“脚气”等范畴。宋朝《太平圣惠方》亦曰: “其疾昼静而夜发, 即彻骨髓酸疼, 其痛如虎之啮, 故名曰白虎风病是也。” 痛风作为独立的病名首见于明代朱丹溪的《格致余论》: “彼痛风者, 大率因血受热, 已自沸腾, 其后或涉冷水, 或立湿地, …… , 寒凉外搏, 热血得寒, 汗浊凝涩, 所以作痛; 夜则痛甚, 行于阴也”, 朱丹溪认为“痛风”因于自身血热而外受风寒湿气, 血中污浊凝滞经脉, “所以作痛”, 并在书中详细地论述了痛风的理法方药。明代张仲景《景岳全书》亦指出饮食不节, 嗜食酒肉肥甘, 是痛风发作的病因, 这与现代医学认为长期高嘌呤饮食会引发痛风的观点相契合。国医大师朱良春[8]认为中医学痛风是指广义的痹证, 这与现代医学所论述的 GA 及其并发症并不能完全契合, 因此提出了“浊瘀痹”理论, 丰富了《内经》对于痹证的分类。朱老认为湿浊瘀阻为发病之因, 并以“泄浊化瘀、调益脾肾”作为痛风性关节炎治疗大法。邓运明教授[9]从脾胃论治痛风, 他认为脾胃失和为痛风之本, 湿热痹阻为发病之标。综合古今医家观点, 笔者认为 AGA 以脾胃亏虚为本, 湿热痰瘀为标。暴饮暴食, 嗜食海腥厚味、酒肉肥甘, 导致中焦脾胃受损, 健运失司, 升清降浊失常, 水液不能正化, 聚为水湿痰浊, 阻滞气血运行, 水湿痰瘀互结, 留注四肢关节, 筋脉凝涩, 郁而化热, 痹阻于肌肤、关节, 出现关节红肿热痛或痛风石, 日久留滞肾络, 出现肾功能损伤。其中湿热痰瘀既是病理产物, 也是致病因素, 从而导致病情反复, 迁延难愈。

4. 中医复方治疗 AGA

4.1. 减轻关节肿痛程度, 缩短关节红肿热痛时间

戴海东[10]通过临床观察发现, 自拟清热祛湿通痹汤(苍术、黄柏、薏苡仁各 15 g, 猪苓、益母草白术各 12 g, 威灵仙、秦艽各 10 g, 姜黄、牛膝各 6 g)可以改善观察组痛风性关节炎患者在关节疼痛、肿胀、压痛、皮温、功能等方面的程度, 且尿酸(uric acid, UA)和炎症指标水平均有明显下降, $P < 0.05$ 。刘璐等[11]实验研究发现加味四妙散(四妙散 + 土茯苓)高、低剂量组、秋水仙碱组均能减轻 AGA 大鼠右踝关节肿胀程度和关节周围软组织的炎症细胞浸润, 高、低剂量组关节肿胀度和炎症细胞浸润均低于模型组, 且高剂量组效果优于低剂量组($P < 0.05$)。左瑞庭等[12]在秋水仙碱组基础上加用加减桂苓甘露饮, 该联合组 AGA 患者的关节疼痛视觉模拟评分(VAS)和疼痛数字评价量表(NRS)评分明显低于单纯使用中药组和西药组($P < 0.05$), 联合组自我感觉总体评价评分(PGA 评分)明显高于其他两组($P < 0.05$)。张仲博等[13]在对照组基础上加用加味草薢胜湿汤(草薢、薏苡仁各 15 g, 桑寄生、泽泻、通草、滑石、赤茯苓、牡丹皮、地龙各 10 g, 黄柏 6 g), 治疗后 3 d, 7 d, 14 d, 观察组同期临床症状和体征总积分(TSS)、中医证候评分均明显低于对照组($P < 0.05$)。王欢欢等[14]予以观察组 52 例 AGA 患者自拟痛风方治疗 7 d, (苍术、赤小豆、黄柏、忍冬藤、牛膝各 20 g, 薏苡仁、茯苓、赤芍、车前草、白术、虎杖各 15 g, 木瓜、威灵仙、当归各 10 g, 川芎、桃仁、熟大黄、甘草、地龙、乌梢蛇各 8 g), 观察组关节症状缓解时间(2.56 ± 0.63)明显短于对照组(4.83 ± 0.74) ($P < 0.05$)。

综上, 目前研究大多从关节疼痛评分、临床症状和体征以及中医证候评分等方面评定并证实中药复方治疗 AGA 疗效显著, 具有不可比拟的优势。

4.2. 改善关节活动度、步态, 减轻关节功能障碍, 减少复发率

欧翠萍等[15]运用祛湿化痰解毒定痛汤(川芎、鸡血藤各 30 g, 黄柏、生地各 25 g, 薏苡仁、土茯苓、

木瓜、忍冬藤各 20 g, 赤芍、白花蛇舌草、牛膝各 15 g, 苍术、秦艽、防己、独活各 10 g)治疗 AGA 患者 14 d 后发现, 实验组患者 Lysholm 评分和膝关节活动度均较治疗前升高, 且高于对照组($P < 0.05$), 提示祛湿化痰解毒定痛汤可以改善 AGA 患者膝关节功能, 缓解膝关节症状。张扬等[16]研究发现泄浊除痹汤(生蒲黄、威灵仙、泽泻、萆薢、木瓜、山慈菇、车前子、牛膝、王不留行、泽兰、土茯苓、生薏苡仁各 10 g)在改善 AGA 患者关节功能、缓解关节疼痛方面明显优于对比组, 研究组膝关节最大屈曲度(126.4 ± 2.3)大于对比组(118.3 ± 2.1) ($P < 0.05$), 研究组 VAS 评分和 WOMAC 评分均低于对比组, $P < 0.05$ 。刘伟伟等[17]观察急性期痛风性关节炎大鼠发现, 白虎加桂枝汤对于改善大鼠跛行步态起效时间(8 h)显著短于秋水仙碱(24 h), 且效用更持久, 疗效更安全。王刚等[18]在对照组基础上加用利湿通络方(生薏苡仁、木瓜各 30 g, 土茯苓、车前草、赤芍各 20 g, 萆薢、苍术、泽兰、丹参、秦艽、忍冬藤、威灵仙、地龙各 15 g, 山慈菇、蜂房、桂枝各 10 g), 起效快, 观察组 3 个月痛风性关节炎复发率(8.64%)显著低于对照组(28.26%), 关节受限也较对照组改善($P < 0.05$)。

由上可知, 中药复方改善急性期关节功能障碍作用显著, 且在减少复发率方面优于西医疗法。

中药复方不良反应少, 疗效安全, 具有降低血尿酸、炎症因子水平等作用, 部分方剂还可以改善肾功能。姚璐莎等[19]研究发现当归拈痛汤可以降低观察组 AGA 大鼠滑膜组织内炎症因子含量和血尿酸水平, 降低大鼠肾脏脏指数(肾脏脏指数 = 肾脏重量/体重*100%), 改善肾脏充血、水肿, 保护肾脏功能。

5. 中药复方治疗 AGA 的作用机制

目前研究发现, 中药复方治疗 AGA 作用机制主要集中于降低炎症因子水平、下调炎症因子 mRNA 的表达、降尿酸等方面。部分研究还发现其机制还可能和改善肠道菌群、调节细胞凋亡和骨代谢等有关[20]。多项研究发现[19] [21] [22], 当归拈痛汤可以减轻关节肿胀, 其主要通过下调炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导性一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 等的表达、降低基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP-3)水平和 UA 浓度等途径治疗 AGA。王永辉等[23]研究发现, 桂枝芍药知母汤治疗 GA 的机制可能与降低滑膜组织中 Toll 样受体-2 (Toll-like receptor 2, TLR-2)、TLR-4 以及 Toll-髓性分化因子(MyD88)的表达, 抑制炎症因子的生成, 增加核因子 κ B 酶抑制蛋白- α (NF- κ B inhibitor α , I κ B- α), 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- γ)及抗炎因子中转化生长因子- β 1 的表达, 抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)活化, 降低“TLR-MyD88”信号通路炎症因子转录表达有关。也有研究发现桂枝芍药知母汤可以降低前列腺素 E2、白三烯 B4 等相关炎症因子水平, 改善局部炎症反应[24]。刘广宇[25]等研究发现, 白虎加桂枝汤可能通过抑制 NALP3 和 TLRs 信号通路降低小鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子水平, 且随着剂量升高其抗炎作用更加显著。

6. 小结与展望

综上所述, 中药复方治疗痛风性关节炎疗效确切, 多靶点、多途径, 不良反应少, 缩短红肿疼痛缓解时间, 降低 UA 和炎症指标水平, 保护肾脏功能, 改善关节活动度, 减轻关节受限程度, 改善步态。但是, 目前 AGA 临床观察以单中心、小样本的研究居多, 缺乏多中心、大样本的研究, 循证医学依据不足; AGA 的辨证分型和治疗规范尚未统一, 多依医者临床经验, 因此难以对临床疗效做出客观性的评价。随着未来研究的不断深入, 期望可以增加多中心、大样本的临床研究, 重视诊疗规范统一, 重视复发率等远期反馈情况, 将病程、实验指标与中医辨证相结合, 凸显中医内治的临床优势, 更好、更快地减轻患者痛苦, 发扬中医药特色。

参考文献

- [1] 郭敏侠, 李娜芝, 张初玲, 等. 黄酮类化合物抗痛风和痛风性关节炎作用及机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(9): 1283-1288.
- [2] Yang, T., Yan, D., Huang, X., et al. (2019) Termipaniculatones A-F, Chalcone-Flavonone Heterodimers from *Terminthia paniculata*, and Their Protective Effects on Hyperuricemia and Acute Gouty Arthritis. *Phytochemistry*, **164**, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.05.019>
- [3] 张哲旗, 张文举, 杨豪. 草薢消痛饮治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(24): 100-101.
- [4] 董泓, 王丽敏, 王志强, 等. 急性痛风发作的昼夜差异: 一项男性痛风患者的临床研究[J/OL]. 北京大学学报(医学版), 2023: 1-15. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20230824.1437.008.html>, 2023-09-28.
- [5] 王晶晶. 非甾体抗炎药和幽门螺杆菌感染对消化性溃疡并发出血的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2017(7): 72.
- [6] 韦忠娜, 邹弢, 邱智, 等. 非甾体抗炎药不良反应报告 43 例分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(24): 158-160.
- [7] 王忠宪. 对非甾体抗炎药相关性上消化道出血患者临床特征的研究[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(14): 123-124.
- [8] 朱婉华, 顾冬梅, 蒋恬, 等. 浊瘀痹——痛风中医病名探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(17): 1521-1522.
- [9] 李华南, 刘峰, 涂宏, 等. 邓运明教授从脾胃辨证论治痛风经验[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 180-182.
- [10] 戴海东. 清热祛湿通痹汤治疗痛风性关节炎的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2020, 27(3): 407-408, 462.
- [11] 刘璐, 张全波, 青玉凤, 等. 加味四妙散汤剂对大鼠急性痛风性关节炎的疗效及可能作用机制的研究[J]. 新医学, 2017, 48(6): 375-379.
- [12] 左瑞庭, 孟庆良, 马俊福, 等. 桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 113-118.
- [13] 张仲博, 史栋梁, 杜旭召, 等. 加味革薢胜湿汤治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 65-70.
- [14] 王欢欢, 金秀娟. 痛风方联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎临床疗效及其机制探讨[J]. 四川中医, 2022, 40(2): 112-115.
- [15] 欧翠萍, 龚远青, 刘德虎. 祛湿化痰解毒定痛汤治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 光明中医, 2021, 36(10): 1551-1553.
- [16] 张杨, 肖嘉, 张娜, 等. 泄浊除痹汤治疗痛风性关节炎临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(21): 3297-3299.
- [17] 刘伟伟, 刘秋玉, 周子正, 等. 白虎加桂枝汤对高尿酸血症并急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制探究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2254-2259.
- [18] 王刚, 陈晓, 丁培东. 利湿通络方治疗急性痛风性关节炎及高尿酸血症 46 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(1): 181-184.
- [19] 姚璐莎, 王莘智. 当归拈痛汤对急性痛风性关节炎大鼠关节肿胀及组织炎症因子影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 37-39.
- [20] 章晓云, 曾浩, 李华南, 等. 痛风性关节炎的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 256-267.
- [21] 雷桂平. 当归拈痛汤对急性痛风性关节炎患者血清 MMP-3 的影响[J]. 中医临床研究, 2011, 3(13): 42-44.
- [22] 陈绍华, 王沁筠, 吴昌桂, 等. 当归拈痛汤治疗急性痛风性关节炎疗效和作用机制的小鼠实验研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(24): 3116-3121, 3128.
- [23] 王永辉, 房树标, 李艳彦, 等. 基于 Toll-MyD88 信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 121-126.
- [24] 武士杰, 周然, 王永辉. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制的探讨[J]. 光明中医, 2015, 30(1): 37-40.
- [25] 刘广宇, 徐西林, 李志刚, 等. 白虎加桂枝汤对急性痛风性关节炎大鼠 TLRs 和 NALP3 信号通路的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023: 1-7. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230517.1739.014.html>, 2023-09-28.