

· 临床论著 ·

虎贞清风胶囊治疗湿热蕴结证急性痛风性关节炎 多中心随机双盲对照研究

刘宏潇¹ 姜 泉¹ 黄清春² 王义军³ 雷 鹏⁴ 张建新⁵ 张永红⁶ 金 泽⁷ 吴 洋⁸ 于世家⁹
王济华¹⁰ 付 滨¹¹ 许东云¹² 李小群¹³ 乌力吉巴特尔¹⁴ 陈平雁¹⁵ 连凤梅¹

摘要 **目的** 评价虎贞清风胶囊治疗湿热蕴结证急性痛风性关节炎的临床疗效和安全性。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心、优效性检验临床试验设计。由全国 14 家医院共收集 480 例中医辨证为湿热蕴结证急性痛风性关节炎患者，采用分层区组随机化方法，使用 SAS 软件按 3:1 随机分为治疗组（360 例）和对照组（120 例）。治疗组口服虎贞清风胶囊，对照组口服虎贞清风胶囊模拟剂，两组均每次 4 粒、每日 3 次给药，共治疗 3 天。在治疗第 3 天进行疼痛视觉模拟评分（VAS），观察治疗前后关节疼痛 VAS 评分、中医证候积分、各单项症状消失率、血沉（ESR）、C 反应蛋白（CRP）、白细胞（WBC）计数及不良事件发生率。**结果** 480 例患者中 438 例纳入全分析集（FAS）进行疗效分析，其中治疗组 325 例，脱落 35 例（不良事件 2 例，失访 29 例，违背方案 2 例，缺乏疗效退出试验 2 例）；对照组 113 例，脱落 7 例（失访 2 例，违背方案 5 例）。治疗组第 3 天疼痛 VAS 评分及差值下降程度均优于对照组，差异均有统计学意义（ $t=7.241$ ， $t=6.452$ ， $P<0.01$ ）。治疗组中医证候总有效率 91.4%（297/325），优于对照组 [68.1%（77/113）]，差异亦有统计学意义（ $\chi^2=7.184$ ， $P<0.01$ ）；治疗组治疗第 3 天中医证候评分及差值均少于对照组，差异均有统计学意义（ $t=7.126$ ， $t=6.417$ ， $P<0.01$ ）。关节疼痛、关节肿胀、关节发热、关节肌肤颜色、活动不便、关节压痛、发热、口渴、烦躁不安 9 项症状消失率，除发热症状外，治疗组均高于对照组（ $P<0.01$ ）。两组 ESR、CRP、WBC 计数比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。治疗期间不良事件发生率治疗组 24.4%（87/357），对照组 24.8%（30/121），差异无统计学意义（ $\chi^2=0.009$ ， $P>0.05$ ）。**结论** 虎贞清风胶囊可有效缓解急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）关节疼痛，起效时间短，但安全性与安慰剂相当，临床应用较安全。

关键词 虎贞清风胶囊；急性痛风性关节炎；湿热蕴结证；有效性；安全性

Huzhen Qingfeng Capsule for Treatment of Acute Gouty Arthritis: a Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial LIU Hong-xiao¹, JIANG Quan¹, HUANG Qing-chun², WANG Yi-jun³, LEI Peng⁴, ZHANG Jian-xin⁵, ZHANG Yong-hong⁶, JIN Ze⁷, WU Yang⁸, YU Shi-jia⁹, WANG Ji-hua¹⁰, FU Bin¹¹, XU Dong-yun¹², LI Xiao-qun¹³, WU Li-ji-ba-te-er¹⁴, CHEN Ping-yan¹⁵, and LIAN Feng-mei¹ 1 Department of Rheumatology and Immunology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Department of Rheumatology, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510006); 3 Department of Rheumatism, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102); 4 Department of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an

作者单位：1. 中国中医科学院广安门医院风湿病科（北京 100053）；2. 广东省中医院风湿科（广州 510006）；3. 中国中医科学院望京医院风湿病科（北京 100102）；4. 陕西省人民医院中医科（西安 710068）；5. 厦门市中医院骨科（福建 361009）；6. 河南省洛阳正骨医院风湿病科（河南 471002）；7. 黑龙江中医药大学附属第二医院针灸科（哈尔滨 150001）；8. 云南省中医医院风湿病科（昆明 650021）；9. 辽宁中医药大学附属医院内分泌科（沈阳 110032）；10. 河南中医药大学第一附属医院风湿病科（郑州 450000）；11. 天津中医药大学第二附属医院肾病风湿科（天津 300150）；12. 昆明医科大学第一附属医院中医科（昆明 650032）；13. 陕西中医药大学附属医院骨科（陕西 712000）；14. 内蒙古民族大学附属医院风湿免疫科（呼和浩特 028007）；15. 南方医科大学生物统计学系（广州 510515）

通讯作者：姜 泉，Tel: 010-88001060, E-mail: doctorjq@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20221024.313

(710068) ; 5 Department of Orthopedics, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian (361009) ; 6 Department of Rheumatism, Luoyang Orthopedic Traumatological Hospital of Henan Province, Henan (471002) ; 7 Department of Acupuncture, Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin (150001) ; 8 Department of Rheumatism, Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming (650021) ; 9 Department of Endocrine, First Affiliated Hospital, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang (110032) ; 10 Department of Rheumatism, First Affiliated Hospital, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou (450000) ; 11 Department of Nephropathy and Rheumatology, Second Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300150) ; 12 Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming (650032) ; 13 Department of Orthopedics, The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi (712000) ; 14 Department of Rheumatism and Immunology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia University for the Nationalities, Huhehaote (028007) ; 15 Department of Biostatistics, Southern Medical University, Guangzhou (510515)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of Huzhen Qingfeng Capsule (HZQFC) in the treatment of acute gouty arthritis patients with damp-heat accumulation syndrome (DHAS) . **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, superiority testing clinical trial was performed. A total of 480 acute gouty arthritis patients with DHAS were collected from 14 hospitals across China. They were randomly assigned to the treatment group (360 cases) and the control group (120 cases) using SAS Software at 3:1 by stratified block randomization. Patients in the treatment group took HZQFC, while those in the control group took HZQFC simulators. All patients took 4 capsules each time, 3 times a day, for a total of 3 days. The visual analogue scale (VAS) of pain, TCM syndrome score, the disappearance rate of each symptom, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), blood routines (white blood cell count), and the incidence of adverse events were observed before and after treatment. **Results** Of 480 subjects, 438 were included in the full analysis set (FAS) for efficacy analysis. There were 325 cases in the treatment group with 35 cases dropped off (including 2 cases with adverse events, 29 lost to follow-ups, 2 cases violating the protocols, and 2 cases withdrawn from the trial due to lack of efficacy) . There were 113 cases in the control group with 7 cases dropped off (including 2 cases lost to follow-ups and 5 cases violating the protocols) . The VAS score and difference of pain in the treatment group on the third day were better than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t = 7.241$, $t = 6.452$, $P < 0.01$) . The total effective rate of TCM syndrome in the treatment group was 91.4% (297/325), better than that [68.1% (77/113)] in the control group with statistical difference ($\chi^2 = 7.184$, $P < 0.01$) . The TCM syndrome scores and differences of the treatment group on the third day were better than those of the control group, and the differences were statistically significant ($t = 7.126$, $t = 6.417$, $P < 0.01$) . In terms of the disappearance rate of 9 individual symptoms, including joint pain, joint swelling, joint fever, joint skin color, mobility inconvenience, joint tenderness, fever, thirst, restlessness, the disappearance rate of the treatment group was higher than that of the control group except fever ($P < 0.01$) . After 3 days of treatment there were no significant differences in ESR, CRP, or WBC count between the two groups ($P > 0.05$) . The incidence of adverse events during the treatment was 24.4% (87/357) in the treatment group and 24.8% (30/121) in the control group, and the difference was not significant ($\chi^2 = 0.009$, $P > 0.05$) . **Conclusions** HZQFC effectively relieved joint pain of acute gouty arthritis patients with DHAS, with shorter onset time. But its safety was comparable to placebos. So the clinical application was safe.

KEYWORDS Huzhen Qingfeng Capsule; acute gouty arthritis; damp-heat accumulation syndrome; effectiveness; security

痛风性关节炎 (gouty arthritis, GA) 是一种单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 沉积所致的晶体相关性关节病, 属代谢性风湿病范畴。其发生与

嘌呤代谢紊乱及 (或) 尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关^[1]。自然病程分为急性发作期、间歇发作期及慢性痛风石病变期。典型急性发作期主要表现为

发病急骤,疼痛剧烈,数小时内症状发展至高峰,关节及周围软组织出现明显的红肿热痛^[2]。中医药治疗痛风历史悠久、疗效显著,目前研究多认为痛风急性期以湿热蕴结为主要病机^[3],急则治其标,缓解关节症状为首要任务。虎贞清风胶囊是广州暨南生物医药研究开发基地有限公司研制的中药第六类新药之一,由虎杖、车前草、女贞子、蜂房组成,具有清热利湿、化痰利浊、滋补肝肾的功效,本研究开展多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的临床研究,评价其治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床疗效和安全性,现报告如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参考美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)急性GA分类标准^[4],以下3条中符合1条即可:(1)关节液中有特异性尿酸盐结晶;(2)用化学方法或偏振光显微镜证实痛风石含有尿酸盐结晶;(3)具备以下12项(临床、实验室、X线表现)中6项:①急性关节炎发作>1次;②炎症反应在1天内达高峰;③单关节炎发作;④可见关节发红;⑤第一跖趾关节疼痛或肿胀;⑥单侧第一跖趾关节受累;⑦单侧跗骨关节受累;⑧可疑痛风石;⑨高尿酸血症;⑩不对称关节内肿胀(X线证实);⑪无骨侵蚀的骨皮质下囊肿(X线证实);⑫关节炎发作时关节液微生物培养阴性。

1.2 中医辨证分型标准 湿热蕴结证参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]中相关标准,即:(1)主症:关节疼痛,关节肿胀,关节发热,关节肌肤颜色改变;(2)次症:活动不便,关节压痛,发热,口渴,烦闷不安。(3)舌脉:舌质红,苔黄或黄腻,脉滑数或濡数。主症4项必备,次症2项必备,结合舌脉即可诊断。

2 纳入标准 (1)符合GA诊断标准及湿热蕴结证辨证分型标准;(2)急性发作<48h,本次发作未用过治疗药(包括秋水仙碱、非甾类抗炎药及激素等)者;(3)视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)^[6]≥4分;(4)年龄18~65岁;(5)同意参加本试验,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)妊娠、准备妊娠或哺乳期妇女;(2)尿酸性肾病肾功能不全者,肌酐(creatinine, Cr)>正常上限者;(3)肝功能实验室指标AST或ALT≥2倍正常值上限;(4)合并有其他严重循环、造血、消化、内分泌系统疾病者;(5)过敏体质,已知对本药物成分过敏者,或对双氯芬酸钠过敏者;

(6)正在参加或者近1个月内参加过其他临床试验;(7)曾用过本试验观察药物;(8)发热超过38.5℃;(9)酗酒和(或)精神活性物质,药物滥用者和依赖者;(10)根据研究者的判断,具有使入组复杂化的其他病变或情况,如工作环境经常变动、生活环境不稳定等易造成失访者。

4 样本量计算方法 本试验主要疗效指标为治疗后3天关节疼痛VAS评分变化值(下降值)。根据II期临床试验结果,治疗组(虎贞清风胶囊)平均下降(3.81±1.59)分,对照组(安慰剂)平均下降(2.35±1.59)分。假设VAS评分变化值总体均数治疗组为3.8,对照组为2.4,两总体的方差相等,均为1.6。基于差异性检验,设定双侧检验水准为0.05,检验效能95%。采用非平衡设计,按照试验药组:对照组=3:1分配病例,估算最小样本量治疗组为72例,对照组为24例。同时根据《新药审批办法》^[7]中对新药III期临床试验中试验组的有效病例数≥300例的最小样本量要求,按照20%脱落率计算,最终确定治疗组样本量为360例,对照组为120例。

5 一般资料 本试验于2015年6月—2017年10月共招募593例GA患者,并以中国中医科学院广安门医院为组长单位,14家医院参加,最终符合纳入标准患者480例。其中中国中医科学院广安门医院43例、广东省中医院64例、河南省洛阳正骨医院32例、黑龙江中医药大学附属第二医院32例、内蒙古民族大学附属医院17例、昆明医科大学第一附属医院32例、陕西省人民医院36例、中国中医科学院望京医院32例、云南省中医医院32例、辽宁中医药大学附属医院32例、河南中医药大学第一附属医院32例、天津中医药大学第二附属医院32例、厦门市中医院32例、陕西中医药大学附属医院32例。采用分层区组随机化方法。分别按中心进行分层,选取段长为4。借助SAS 9.4软件PROC PLAN过程语句,给定种子数,产生480例受试者所接受处理(试验药和对照药)的随机安排(即随机编码表),将受试者以3:1随机分入治疗组和对照组。两组患者性别、年龄、身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)及治疗前病情比较(表1),差异无统计学意义(P>0.05)。本研究获中国中医科学院广安门医院伦理委员会批准(No.2015EC009),并在药物临床试验登记与信息公示平台进行方案注册(临床试验登记号:CTR20150783)。

6 治疗方法 本试验针对受试者及研究者采用双盲设计,观察医生应按每位患者就诊先后顺序

表 1 两组基线资料比较

项目	治疗组 (325 例)	对照组 (113 例)	Z/ χ^2	P 值
性别 (例, 男/女)	301/24	106/7	0.012	0.915
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	42.5 \pm 11.9	40.3 \pm 11.2	-1.686	0.093
身高 (cm, $\bar{x} \pm s$)	171.0 \pm 8.3	172.1 \pm 6.2	1.770	0.077
体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	74.2 \pm 12.4	76.7 \pm 12.3	1.817	0.070
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.6 \pm 8.0	25.8 \pm 3.4	1.531	0.127
治疗前 VAS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	6.1 \pm 1.4	6.1 \pm 1.3	0.315	0.753
中医证候评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	19.6 \pm 5.2	20.0 \pm 5.0	0.723	0.470
病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	35.0 \pm 48.2	31.1 \pm 48.8	-1.004	0.316
急性发作时长 (h, $\bar{x} \pm s$)	21.7 \pm 11.4	20.6 \pm 11.4	-0.862	0.389
ESR (mm/h, $\bar{x} \pm s$)	14.1 \pm 15.7	13.1 \pm 14.5	0.392	0.696
CRP (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	10.56 \pm 16.11	10.86 \pm 14.93	0.675	0.500
WBC 计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	7.68 \pm 2.27	7.98 \pm 2.35	1.256	0.210
本病治疗史 (例, 有/无)	47/66	137/188	0.011	0.917
合并疾病或症状 (例, 有/无)	36/77	94/231	0.346	0.556
合并其他药物 (例, 有/无)	15/98	44/281	0.005	0.944

和药物编号发放药品, 该药物编号将在整个试验过程中保持不变。研究单位将提供给每位患者足够用 3 天的同一药物编号的研究药品。全部随机编码所形成的盲底连同产生随机数的初值、区组的长度等参数, 一式两份密封后交主要临床试验机构和申办者两处妥善保存。治疗组给予虎贞清风胶囊 (成分: 虎杖、车前草、女贞子、蜂房; 用药比例: 3:2.4:2.4:1; 每粒 0.4 g, 相当生药 2.33 g, 广东一力集团制药有限公司生产, 批号: 141015), 口服, 每次 4 粒, 每日 3 次。对照组给予安慰剂 (虎贞清风胶囊模拟剂, 0.4 g/粒, 内容为棕褐色至黑褐色的淀粉物质, 广东一力集团制药有限公司生产, 批号: 141015), 口服, 每次 4 粒, 每日 3 次。两组疗程均为 3 天。

试验期间不使用其他中西药物和治疗方法 (包括物理疗法、心理疗法等); 治疗第 2 天如疼痛不能耐受, 则加非甾体抗炎镇痛药双氯芬酸钠 (25 mg/片; 北京诺华制药有限公司生产, 生产批号: X1003/X1053)。必要时服, 每天不超过 3 次, 每天不超过 150 mg, 每次服药的间隔 >4 h, 并应详细记录患者服药时间、药物使用次数和使用量; 合并其他疾病必须继续服用的其他药物和治疗方法, 必须在合并用药表中详细记录。

7 观察指标及检测方法

7.1 疼痛-VAS 评分 采用 VAS 评分^[6]法, 记录治疗前及治疗第 3 天服药后疼痛强度, 并计算 VAS 评分及差值 (治疗第 3 天-治疗前)。

7.2 中医证候评分及疗效评定 采取半定量计分方法^[8], 将湿热蕴结证急性痛风性关节炎患者关节

疼痛、关节肿胀、关节发热、关节肌肤颜色、活动不便、关节压痛、发热、口渴、烦躁不安的症状分级量化, 按症状严重程度从轻至重分为正常、轻、中、重 4 级, 分别赋分 0、1、2、3 分。计算治疗 3 天后的中医证候积分及差值, 并计算疗效指数。疗效指数 = (治疗前证候积分 - 治疗后证候积分) / 治疗前证候积分 $\times 100\%$ 。临床痊愈: 疗效指数减少 >95%; 显效: 疗效指数减少 70%~95%; 有效: 疗效指数减少 30%~69%; 无效: 疗效指数减少 <30%。有效率 (%) = (临床痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

7.3 中医临床症状消失率 记录关节疼痛、关节肿胀、关节发热、关节肌肤颜色、活动不便、关节压痛、发热、口渴、烦躁不安 9 个症状的初发例数及消失例数, 计算治疗 3 天后各症状消失率。消失率 (%) = 消失例数 / 初发例数 $\times 100\%$ 。

7.4 血沉 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 检测及 WBC 计数 采用魏氏法测定 ESR、免疫比浊法测定 CRP, WBC 采用全自动血液分析仪测定。

7.5 不良反应 记录治疗前后生命体征 (体温、心率、呼吸、血压等), 血、尿、便常规, 心电图, 肝、肾功能及不良事件发生情况。

8 统计学方法 采用 SAS 9.4 统计学软件对数据进行分析。有效性分析采用 LOCF (last observation carried forward) 方式填补, 即把未能观察到全部治疗过程的病例资料, 用最后一次观察数据转接到试验最终结果, 根据意向性 (intention to treat, ITT) 分析的原则^[9], 全分析集 (full analysis set,

FAS) 即经随机化分组, 至少进行 1 次干预且具有干预后评价数据的病例。安全性评价不对缺失数据进行估计。对于符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈偏态分布的定量资料以中位数及四分位数 [median (inter-quartile range, M (IQR))] 进行统计描述, 采用 t 检验、 t' 检验或秩和检验; 定性资料采用频数和百分比进行描述, 采用 $Pearson \chi^2$ 检验、 $Fisher$ 精确检验或 $Wilcoxon$ 秩和检验进行统计分析; 考虑中心效应时采用 $CMH \chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 (图 1) 本试验共招募 593 例患者, 符合纳入标准并自愿参加试验的患者为 480 例 (治疗组 360 例、对照组 120 例), 根据 ITT 分析及 FAS, 最终 438 例 (治疗组 325 例, 对照组 113 例) 纳入数据统计。42 例因不良事件、违背方案、无法接受试验、失访等脱落 (治疗组 35 例、对照组 7 例), 总脱落率 8.1% (治疗组 8.9%、对照组 5.8%)。

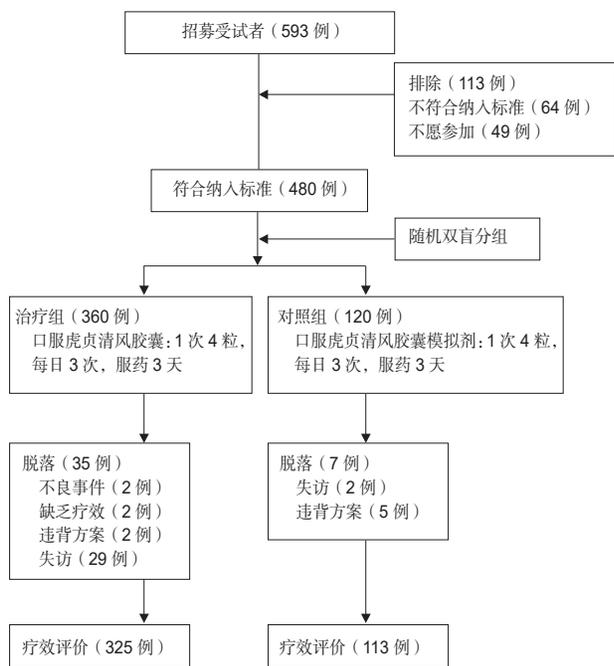


图 1 病例流程图

2 两组治疗前后 VAS 评分比较 (表 2) 与本组治疗前比较, 两组治疗后疼痛 VAS 评分均下降 ($t_{\text{治疗}}=6.452, t_{\text{对照}}=7.264, P < 0.01$); 且治疗组较对照组降低更甚 ($t=7.241, P < 0.01$); 两组差值比较, 差异有统计学意义 ($t=6.452, P < 0.01$)。

3 两组中医证候评分及差值比较 (表 3) 与

本组治疗前比较, 两组治疗后中医证候评分均下降 ($t_{\text{治疗}}=6.417, t_{\text{对照}}=7.405, P < 0.01$); 且治疗组低于对照组 ($t=7.126, P < 0.01$); 两组差值比较, 治疗组中医证候评分下降更明显 ($t=6.417, P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后 VAS 评分及差值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	VAS
治疗	325	治疗前	6.1 ± 1.4
		治疗后	2.3 ± 1.6* ^Δ
		差值	-3.8 ± 1.9 ^Δ
对照	113	治疗前	6.1 ± 1.3
		治疗后	3.7 ± 1.9*
		差值	-2.4 ± 1.9

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, ^Δ $P < 0.01$

表 3 两组治疗前后中医证候评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中医证候评分
治疗	325	治疗前	19.6 ± 5.2
		治疗后	6.3 ± 4.9* ^Δ
		差值	-13.3 ± 6.0 ^Δ
对照	113	治疗前	20.0 ± 5.0
		治疗后	11.1 ± 6.9*
		差值	-8.8 ± 6.0

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, ^Δ $P < 0.01$

4 两组中医证候疗效比较 治疗 3 天后, 治疗组临床痊愈 33 例, 显效 148 例, 有效 116 例, 无效 28 例, 总有效率为 91.4% (297/325), 对照组分别为 0、26、51、36 例, 总有效率为 68.1% (77/113), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.184, P < 0.01$)。

5 两组治疗后单项症状消失率比较 (表 4) 与对照组比较, 治疗 3 天后, 除发热症状外, 治疗组单项症状消失率更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

6 两组治疗前后 ESR、CRP 及 WBC 计数比较 (表 5) 与本组治疗前比较, 两组治疗后 ESR、CRP 及 WBC 计数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

7 两组有或无合并用药比较 合并使用扶他林发生率治疗组为 21.2% (69/325), 对照组为 32.7% (37/113)。在无合并使用扶他林两组中, 治疗组 VAS 评分为 2.2 ± 1.5 分, 对照组为 3.9 ± 2.0 分, 差异有统计学意义 ($t=6.511, P < 0.01$); 两组 VAS 评分差值, 治疗组为 3.9 ± 1.7 分, 对照组为 2.2 ± 2.0 分, 差异亦有统计学意义 ($t=56.778, P < 0.01$); 经中心校正后两组比较, 差异亦有统计学意义 ($t=3.385, P < 0.01$)。

8 两组不良反应发生情况比较 治疗组不良事件发生率为 24.4% (87/357), 共有 134 例次; 对照组不良事件发生率为 24.8% (30/121), 共有 42 例次。

表 4 两组治疗后单项症状消失率比较 [% (消失例数 / 初发例数)]

组别	例数	关节疼痛	关节肿胀	关节发热	关节肌肤颜色	活动不便	关节压痛	发热	口渴	烦躁不安
治疗	325	22.8 (74/325)*	43.4 (141/325)*	76.0 (247/325)*	62.8 (204/325)*	50.3 (160/318)*	31.8 (103/324)*	91.6 (87/95)	81.5 (163/200)*	72.1 (168/233)*
对照	113	3.5 (4/113)	21.2 (24/113)	50.4 (57/113)	42.5 (48/113)	22.3 (25/112)	16.1 (18/112)	80.0 (28/35)	58.0 (40/69)	39.8 (33/83)
χ^2		21.182	17.513	25.793	14.130	26.477	10.256	-	15.339	27.685
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.117	<0.01	<0.01

注：发热症状采用 Fisher 检验；与对照组比较，* $P < 0.01$

表 5 两组治疗前后 ESR、CRP 及 WBC 计数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	ESR (mm/h)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
治疗	325	治疗前	14.1 ± 15.7	10.56 ± 16.11	7.68 ± 2.27
		治疗后	15.2 ± 17.4	8.94 ± 13.85	7.14 ± 2.15
		差值	0.8 ± 9.5	-1.51 ± 17.44	-0.53 ± 2.05
对照	113	治疗前	13.1 ± 14.5	10.86 ± 14.93	7.98 ± 2.35
		治疗后	14.0 ± 17.0	10.04 ± 20.42	7.39 ± 2.11
		差值	0.7 ± 11.2	-0.62 ± 15.79	-0.60 ± 1.77

治疗组与对照组不良事件发生率相当，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.009$, $P>0.05$)。

讨 论

急性 GA 典型特征是自发性尿酸晶体形成并沉积于关节囊、滑膜及软组织，促进细胞因子大量释放，导致关节局部的红、肿、热、痛^[10]。目前针对急性 GA 的治疗目标是快速控制炎症反应、缓解临床症状，西药治疗以秋水仙碱、非甾体抗炎药或糖皮质激素为痛风急性发作的一线用药，但存在胃肠道不适等不良反应，尤其对于老龄、肾功能不全、既往有消化道溃疡、出血、穿孔的患者，应用时存在诸多限制^[11]。因此，寻找安全、有效的中医药疗法是目前研究的热点。

急性 GA 在中医学中归属于“痹证”“历节”“脚气”等范畴，“痛风”一词首见于南北朝梁代《名医别录》，经后世医家发挥，朱丹溪在《格致余论·痛风论》中设专篇记载其病因病机：“彼痛风者，大率因血受热已自沸腾，其后或涉冷水，或立湿地，或扇取凉，或卧当风。寒凉外搏，热血得寒，污浊凝涩，所以作痛。夜则痛甚，行于阴也”。认为痛风的病因病机不外乎风、痰、湿、虚、瘀等^[12]。中医学针对痛风的诊疗理念经历代传承发展至今，形成了养治并举、病证结合、分期论治的原则^[13]，认为痛风急性发作期以湿热蕴结证为主，朱婉华等^[14]研究表明在 444 例 GA 患者中，33.78% 的患者属湿热蕴结证，

为急性期主要证候。

虎贞清风胶囊药物处方则是基于急性 GA 清热利湿、化痰利浊、滋补肝肾的治疗法则，在长期临床实践中形成的经验方，由虎杖、车前草、女贞子、蜂房四味药组成。方中虎杖有祛风利湿，散瘀定痛之功效，治疗风湿痹痛、关节不利，既能清热解毒，利湿化痰，又能祛除瘀血，故为君药，其主要成分大黄素、白藜芦醇苷等具有抗炎作用^[15]。臣药车前草善利尿、通淋、化痰，可使三焦湿热之邪从小便而出，助君药虎杖清热解毒，利湿化痰。女贞子既滋补肝肾，又防虎杖、车前草二药苦寒伤阴，故为佐药。药理研究显示女贞子具有保肝、增强免疫、抗炎等作用^[16]。蜂房甘、平，归胃经，具有祛风止痛，补肾助阳之功效，且能缓和药性，故为佐使。现代药理研究表明蜂房具有镇痛、抗炎、抗溃疡、扩张血管、利尿等作用，可促进组织再生修复，能够减轻痛风患者的主观症状，促进关节炎和痛风石破溃后的恢复^[17, 18]。全方配伍严谨，用药精当，以虎杖苦寒降泄祛瘀，车前草甘寒利湿，配甘平祛风之蜂房，加女贞子防止苦寒利湿太过伤阴，共奏清热利湿，化痰利浊，滋补肝肾之功效。

本研究结果表明，在降低疼痛 VAS 评分方面虎贞清风胶囊具有显著优势。急性 GA 病情虽具有一定自限性，通常在炎症发作后 7~10 天内自发性缓解^[19]，但《外台秘要》曾形容痛风之“痛”：“其疾昼静而夜发，发即彻髓，酸疼乍歇，其病如虎之噬”，可见急性期疼痛之剧烈难忍，严重影响患者生活质量，并且不及时干预可转为慢性病情，迁延难愈极易复发。因此快速缓解疼痛、控制疾病炎症为治疗首要任务，本药在疗程为 7 天的 II 期临床试验中已显示出在用药第 3 天时的显著止痛效果，本次扩大样本试验进一步证实了其在缓解疼痛方面的优势。在中医证候方面，相对于安慰剂，虎贞清风胶囊可在第 3 天明显改善湿热蕴结证患者中医证候积分，治疗总有效率显著高于安慰剂组；在治疗中医单项症状方面，服用虎贞清风胶囊患者改善关节疼痛、关节肿胀、关

节发热、关节肌肤颜色、活动不便、关节压痛、口渴、烦躁不安等症状明显，显著优于安慰剂，而对于发热症状的改善尚不明显，可能是由于两组初发发热症状的患者较少，因此差异无统计学意义。本试验允许的合并用药双氯芬酸钠属非甾体类抗炎药，可通过抑制脂氧酶，减少患者体内白三烯、缓激肽等产物的生成，发挥解热镇痛作用，但不良反应较多，本研究安慰剂组合并用药率高于治疗组，对无合并用药亚组进行统计分析，虎贞清风胶囊治疗第 3 天依然显示出良好的止痛效果，VAS 评分较安慰剂组显著下降。两组实验室指标均较起病时有所下降，但两组未显示出明显差异，可能与急性 GA 炎症的自发性消退有关。而未纳入对治疗前后尿酸指标的观察也是本次试验的不足之处，痛风诊疗规范^[20]指出急性 GA 发作期间不推荐降尿酸药物治疗，但目前可溶性尿酸是否具有促炎效应仍存在争议，因此后期可针对相关的实验室检查进一步开展较大样本量的研究。

此外，虎贞清风胶囊不良反应发生率与安慰剂无明显差异。故虎贞清风胶囊治疗急性 GA（湿热蕴结证）临床疗效确切，临床应用安全性较好，具有临床推广使用价值。

利益冲突：本试验研究药物及安慰剂均由广东一力集团制药有限公司提供，但厂家未参与本试验实施及结局评价，并且无任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413.
- [2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 293-303.
- [3] 李君霞, 王茂杰, 黄闰月, 等. 痛风中医证型的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 2956-2958.
- [4] 钟南山, 陆再英主编. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 857.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 29-30.
- [6] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines

for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1447-1461.

- [7] 卫生部. 新药审批办法[J]. 中华人民共和国国务院公报, 1999, 21(17): 701-710.
- [8] 刘炳林. 药物临床试验中疗效评价指标及常见评价方法[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2074-2077.
- [9] 张学中, 张建方. 药品临床研究中的 ITT 原则[J]. 中国新药杂志, 2000, 29(1): 21-22.
- [10] 袁如玉, 陈莹, 彭永德, 等. 急性痛风性关节炎自发消退机制研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(5): 431-434.
- [11] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [12] 张帆, 周胜利. 浅论朱丹溪《格致余论》从血论治痛风特色[J]. 中医药学报, 2018, 46(6): 106-108.
- [13] 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.
- [14] 朱婉华, 张爱红, 顾冬梅, 等. 痛风性关节炎中医证候分布规律探讨[J]. 中医杂志, 2012, 53(19): 1667-1670.
- [15] 李菁雯, 陈祥龙, 孟祥智. 虎杖及其提取物的研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(3): 103-106.
- [16] 刘亭亭, 王萌. 女贞子化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 228-234.
- [17] 张娜, 解红霞. 蜂房的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(24): 3447-3449.
- [18] 倪士峰, 刘惠, 李传珍, 等. 蜂房药理学研究现状[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(5): 71-73.
- [19] 林丛, 曹灵, 徐睿, 等. 巨噬细胞在急性痛风性关节炎中的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(8): 773-776.
- [20] 徐东, 朱小霞, 曾学军, 等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6): 421-426.

(收稿: 2022-04-17 在线: 2022-11-23)

责任编辑: 段碧芳
英文责编: 张晶晶