

· 综 述 ·

痛风性关节炎的中西医治疗概况

王春亮¹ 谢兴文² 宋 敏¹ 李鼎鹏¹ 吕立桃¹

痛风(gout)是由于体内嘌呤代谢长期发生紊乱,致尿酸过高而引起的一组疾病,其临床特点包括高尿酸血症,急、慢性关节炎反复发作和软组织损伤等。近年来,痛风发病率逐渐升高,且逐渐呈现出年轻化趋势^[1]。目前,西药治疗痛风仍缺乏有效的针对性防治手段,临床以防治高尿酸血症为主;中药在降低复发率、减轻药物自身不良反应等方面有一定优势。本文就目前中西医对痛风性关节炎的药物治疗做一概述,旨在探索更佳的治疗方法。

1 发病机制

1.1 痛风分为原发性和继发性两大类,原发性痛风有不足 1% 为嘌呤代谢中酶缺乏所致,如黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶等,其余大多机制不明。继发性主要由某些血液病、慢性肾病和药物等引起。有研究表明,痛风发生率约占临床高尿酸血症患者的 10%~20%^[2]。西医认为高尿酸血症是痛风的生化基础,体温在 37℃ 时血中尿酸饱和度为 420 μmol/L,如血尿酸长时间持续超过这个饱和点则称为高尿酸血症^[3],超过此浓度时尿酸易形成结晶沉积在组织中。在关节滑液中则可引起一系列炎症反应,表现出痛风性关节炎症状。

1.2 国医大师朱良春^[4]冠其名为“浊瘀痹”,认为形体丰腴、素有痰湿之人,嗜酒喜啖,致脏腑功能失调,升清降浊无权,痰湿不能泄化,与血相结为浊瘀,滞留于经脉,久则损及脾肾。黄春林^[5]认为痛风是先天不足、饮食失调、感受外邪等因素导致脾失健运,肾失温煦,引起体内水液代谢紊乱以及血脉滞涩不畅,从而产生湿浊、湿热及瘀血等内邪。久则蕴结肝、胆,流注肢节。范冠杰^[6]认为该病患者饮食肥厚辛辣使脾胃运化失调,湿浊内生,或风寒湿邪侵入人体,与体内的湿浊搏结,流注关节、肌肉、骨骼,使气血运行不畅发为本病。由此可见,不论内因还是外因,机体正气亏虚,

脏腑功能失调,致湿、热、瘀、毒互夹而流注关节,阻滞脉道是其关键,病位多以脾、肝、肾为主。属于本虚标实,脾肾为本,湿、热、瘀、毒为标。

2 西医治疗药物

2.1 治疗痛风性关节炎急性发作的药物

秋水仙碱为治疗急性痛风性关节炎的特效药物,由于其治疗剂量与中毒剂量十分接近,易发生胃肠道症状及肝细胞坏死等不良反应,近年来已逐渐被其他抗痛风药物取代^[7]。非甾体类抗炎药(NSAIDs)是治疗急性痛风性关节炎的首选药物,其主要是通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的活性而发挥抗炎作用的。非选择性 NSAIDs 有严重的胃肠道不良反应,选择性 COX-2 抑制剂可将此不良反应降低 50%,且其疗效不亚于非选择性 NSAIDs^[8]。另外有学者^[9]验证非选择性 NSAIDs 与胃保护剂(GPA)合用可以减轻单用非选择性 NSAIDs 所产生的上消化道事件。近年来新发现的多为选择性 COX-2 抑制剂,但其仍有明显的心血管不良反应,因此非甾体类抗炎药的应用受到了限制。糖皮质激素类药物主要用于严重的急性痛风发作伴有较重全身症状,且秋水仙碱或非甾体抗炎药治疗无效的患者,但其有肾脏、胃肠道等不良反应,停药后易有反跳现象,不宜长期使用。Zhang YK 等^[10]为期 7 天的随机对照研究中,对 30 例急性痛风性关节炎志愿者一次性肌肉注射 7 mg 倍他米松注射液,对照组口服双氯芬酸钠(75 mg/次,2 次/天),对两组进行疼痛强度对比及综合性评估,结果表明单用复方倍他米松在治疗急性痛风性关节炎方面疗效较好,起效较快并有较高的耐受性。

2.2 治疗高尿酸血症的药物

2.2.1 抑制尿酸生成的药物 别嘌醇为其经典药物,但其有严重毒性尤其是对于肾脏功能损伤的患者。非布索坦(febugostat)为新型的非嘌呤类黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)抑制剂,Hatoum H 等^[11]对分别应用别嘌醇(17 199 例)和非布索坦(1 190 例)的痛风患者在药物疗效、影响因素及预后等方面进行了描述性统计,结果表明非布索坦更易使血尿酸降低到目标水平(<360 μmol/L),其中老年及女性患者尤为明显,在肾功能不全患者中仍可使

基金项目:兰州市科技发展计划项目(No. 2013-4-86);甘肃省科技重大专项计划项目(No. 1203FKDA036)

作者单位:1. 甘肃中医药大学中医系(兰州 730000);2. 甘肃省中医院骨科(兰州 730050)

通讯作者:谢兴文, Tel: 15002591615, E-mail: 827975272@qq.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 11. 1406

用^[12],有望成为首选药。托匹司他(FYX-051)为新型芳基三唑类竞争性 XO 抑制剂,在氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症小鼠模型中,FYX-051 表现出高效且长效的降尿酸作用,具有较好的研发前景^[13],但有报道称其对大鼠具有肾毒性^[14]。

2.2.2 促进尿酸排泄的药物 目前国内主要使用的有丙磺舒、苯磺唑酮及苯溴马隆。由于这类药可以升高酸性尿中结石的形成,存在尿路结石或慢性尿酸盐肾病患者慎用,急性尿酸性肾病禁用,且其存有潜在肝毒性。Lesinurad(RDEA594)是一种尿酸盐转运蛋白(URAT1)抑制剂。Fleischmann R 等^[15]研究表明 Lesinurad 与非布索坦联合应用可被良好耐受,且血尿酸 >480 $\mu\text{mol/L}$ 的痛风受试者血尿酸水平均能降至 360 $\mu\text{mol/L}$ 或 300 $\mu\text{mol/L}$ 以下,为非布索坦等药应答不佳的痛风患者提供治疗新方法。

2.2.3 尿酸酶类药物 尿酸氧化酶能催化尿酸成水溶性易被肾脏排泄的尿囊素,通过补充人体内缺乏的尿酸氧化酶可治疗高尿酸血症。拉布立酶是一种黄曲霉尿酸酶,Trifilio SM 等^[16]进行的临床对照试验表明拉布立酶对高尿酸血症有显著治疗作用,一般 1 000 U/d 肌肉注射或静脉滴注。聚乙二醇(PEG)尿酸酶是通过对尿酸酶进行 PEG 修饰,延长尿酸酶半衰期,维持其稳定性从而降低血清中尿酸的含量,治疗高尿酸血症,这类酶目前有 pegloticase。但有报道称 pegloticase 在一些痛风患者中存在免疫原性,因此开发新一代此类药物需进一步降低 PEG-尿酸酶的免疫原性^[17]。

3 中医药治疗

现代中医医家对痛风以病因病机为切入点、辨证论治为原则进行组方遣药。佟强^[18]结合热毒瘀的病机本质,认为治宜清热解毒、活血化瘀、扶正祛邪,用药多以桃仁、红花、生地、当归、牛膝、黄柏、土茯苓、萆薢、黄芪、薏苡仁、山药等为主。黄春林治疗痛风采用健脾补肾益气之药与清热利湿、活血之药合用,注重顾护脾胃气机,补虚泻实,用药多以海螵蛸、丹参、秦皮、黄芪、淫羊藿、茯苓等为主^[5]。名老中医杨宗善分期辨证论治将其分为急性发作期,证属风湿热痹型,用药以清利湿热药为主,如黄芩、苦参、知母、茵陈、泽泻、羌活、当归等;慢性间歇期,证属痰瘀痹阻型,用药以化痰、祛瘀药为主,如桃仁、川芎、牛膝、南星、苍术、黄柏、防己、羌活等;久病痛风,证属肝肾亏虚型,用药多以熟地、杜仲、牛膝、桑寄生、黄芪、当归等补益药为主^[19]。由此表明,痛风治疗以祛湿、化瘀、解毒为主,辅以清热,补益脾肾,调理脏腑等法。根据病情变化,辨证施治,从

而达到补虚泻实,调理脏腑气血之目的。

4 中西医结合治疗

目前许多临床工作者对中西医结合治疗痛风进行了探索,既结合了中医“整体观念”和“辨证论治”思想,又充分利用了西医对本病急性期的有效控制作用,减轻了西药的不良反应,取得了可喜的成绩。汪德芬等^[20]对 33 例急性痛风性关节炎患者在秋水仙碱治疗基础上加服四妙勇安汤加味(金银花、玄参、当归、生甘草、生地、山药、炒薏苡仁、川牛膝、川芎等)治疗,结果治疗组临床治愈率为 60.6%,与单用秋水仙碱的对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗前后血尿酸、血沉水平下降,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。薛川松等^[21]对 54 例急性痛风发作患者在西医对症治疗基础上加用中医外敷(赤芍、延胡索、乳香、没药、薏苡仁、黄柏、苍术、虎杖)及口服中药(熟附子、细辛、肉桂、黄芪、当归、茯苓、白芍等)进行治疗,结果痊愈率为 74.1%,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。李远志等^[22]对 35 例急性痛风性关节炎患者在西医常规治疗(尼美舒利分散片加别嘌醇片)基础上口服痛风宁颗粒冲剂(苍术、土茯苓、川牛膝、防己、黄柏、金钱草、姜黄、蜂房),总有效率观察组为 94.3%、对照组为 77.1%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后血尿酸、血沉(ESR)指标均改善。赵富强^[23]认为痛风宁颗粒对大鼠急性痛风性关节炎抗炎镇痛作用的机制可能与其影响“TLR/NF- κB ”信号通路中关键信号分子 I κB - α 、IKK- α 的表达,从而抑制 PGE₂、IL-8 的生成有关。李茜等^[24]对 65 例痛风患者在口服塞来昔布及别嘌醇的基础上加服清热利湿(四妙散)、滋补肝肾(独活寄生汤)中药治疗,疼痛症状改善方面与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1 年内复发患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究表明加味四妙散(四妙散基础上加川木通、茵陈、羌活)对实验性痛风作用机制主要与抑制黄嘌呤氧化酶活性、降低炎症细胞因子的含量等有关^[25]。

5 展望

目前临床上治疗痛风药物种类较多,西药长于控制急性痛风性关节炎发作,可以迅速缓解患者症状。在痛风间歇期及慢性期,主要以控制尿酸水平、减少尿酸盐沉积为目标,但大多有不良反应和复发率较高等弊端。中医学根据患者不同的体质辨证施治,在痛风间歇期及慢性期的治疗有一定优势,且不良反应小。中药参与中西医结合的宗旨在于吸收中西医学各自的优势、特长,取长补短,提高临床疗效^[26],中西医结合

治疗痛风性关节炎能将其很好的体现出来。笔者认为可以进一步研究探讨中、西药在防治痛风发作方面的作用机制,为中西医治疗痛风性关节炎提供更为可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] 袁昕. 痛风与高尿酸血症流行病学及临床治疗进展[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(20): 11.
- [2] Miao ZM, Zhao SH, Yan SL, et al. NALP3 inflammasome functional polymorphisms and gout susceptibility[J]. Cell Cycle, 2009, 8(1): 27-30.
- [3] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀主编. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2663.
- [4] 田华, 顾冬梅. 朱良春教授治疗痛风性关节炎经验介绍[J]. 新中医, 2010, 42(9): 132-133.
- [5] 黎创, 吴一帆. 黄春林治疗高尿酸血症及痛风经验分析[J]. 河北中医, 2012, 34(9): 1287-1288.
- [6] 谢雯雯. 范冠杰治疗急性痛风性关节炎经验[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(9): 1766-1767.
- [7] Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today [J]. Joint Bone Spine, 2006, 73(6): 672-678.
- [8] Suresh E, Das P. Recent advances in management of gout[J]. QJM, 2012, 105(5): 407-417.
- [9] Masclee GM, Valkhoff VE, van Soest EM, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(2): 178-189.
- [10] Zhang YK, Yang H, Zhang JY, et al. Comparison of intramuscular compound beta methasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout[J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(5): 633-638.
- [11] Hatoum H, Khanna D, Lin SJ, et al. Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat [J]. Postgrad Med, 2014, 126(2): 65-75.
- [12] Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. Multi-center, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(4 Suppl 2): S50-S56.
- [13] Matsumoto K, Okamoto K, Ashizawa N, et al. FYX-051: a novel and potent hybrid-type inhibitor of xanthine oxidoreductase [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(1): 95-103.
- [14] Shimo T, Ashizawa N, Moto M, et al. FYX-051, a xanthine oxidoreductase inhibitor, induces nephropathy in rats, but not in monkeys [J]. Toxicol Pathol, 2009, 37(4): 438-445.
- [15] Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricemia [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(12): 2167-2174.
- [16] Trifillio SM, Pi J, Zook J, et al. Effectiveness of a single 3-mg rasburicase dose for the management of hyperuricemia in patients with hematological malignancies [J]. Bone Marrow Transplant, 2011, 46(6): 800-805.
- [17] Richette P, Garay R. Novel drug discovery strategies for gout [J]. Expert Opin Drug Discov, 2013, 8(2): 183-189.
- [18] 佟强. 浅谈急性痛风性关节炎的辨治[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 832.
- [19] 石鹏, 林为民, 赵武, 等. 杨宗善治疗痛风经验总结[J]. 陕西中医, 2013, 34(1): 57-58.
- [20] 汪德芬, 裴瑞霞, 王归圣. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎 33 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 392.
- [21] 薛川松, 崔小红, 吴宇, 等. 中西医结合治疗痛风临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(185): 1577-1579.
- [22] 李远志, 周仁实. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(9): 739-740.
- [23] 赵富强. 基于“TLR/NF- κ B”信号通路研究痛风宁颗粒抗炎、镇痛的机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012: 24.
- [24] 李茜, 马秀文. 中西医结合治疗痛风 65 例[J]. 现代医院, 2012, 12(9): 36-37.
- [25] 孙新平. 加味四妙散抗痛风作用的研究[D]. 天津: 天津大学化工学院, 2008.
- [26] 王阶, 何庆勇, 李海霞. 中西医结合方法论与发展趋势的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(6): 565-567.

(收稿:2014-04-16 修回:2015-09-11)