

四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化临床研究

朱永福¹, 蔡彬彬², 林崇泽¹, 吴睿轩¹, 邵思思¹

1. 浙江中医药大学附属温州市中医院肾病风湿免疫科, 浙江 温州 325000
2. 温州市中西医结合医院中医妇科, 浙江 温州 325000

[摘要] 目的: 观察四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化的临床疗效。方法: 采用随机数字表法将 96 例痛风合并动脉粥样硬化患者分为试验组与对照组各 48 例。对照组给予常规西药治疗, 试验组在对照组基础上给予四妙汤加减方治疗。比较 2 组临床疗效及治疗前后中医证候积分、视觉模拟评分法 (VAS)、颈动脉内膜中层厚度 (IMT)、红细胞沉降率 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、尿酸 (UA) 和血脂指标。结果: 试验组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗后中医证候积分、VAS 评分、IMT、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、ESR、CRP、UA 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且试验组治疗后上述指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化疗效确切, 能够降低患者血脂和 UA 水平, 减轻炎症反应。

[关键词] 痛风; 动脉粥样硬化; 湿热蕴结; 四妙汤加减方; 血脂; 尿酸

[中图分类号] R589.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 19-0069-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.013

Clinical Study on Modified Simiao Decoction Assisting Treatment for Gout Complicated with Atherosclerosis

ZHU Yongfu¹, CAI Binbin², LIN Chongze¹, WU Ruixuan¹, SHAO Sisi¹

1. Department of Nephrology, Rheumatology and Immunology, Wenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, Wenzhou Zhejiang 325000, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine Gynecology, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Simiao Decoction assisting treatment for gout complicated with atherosclerosis. **Methods:** A total of 96 cases of patients with gout complicated with atherosclerosis were divided into the trial group and the control group according to the random number table method, with 48 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the trial group was additionally treated with modified Simiao Decoction based on the treatment of the control group. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, Visual Analogue Scale (VAS) scores, carotid intima-media thickness (IMT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), uric acid (UA) and blood lipid indexes before and after treatment and the clinical effects were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate in the trial group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndrome scores, VAS scores, IMT, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ESR, CRP and UA in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the trial group were lower than those in the

[收稿日期] 2022-12-02
[修回日期] 2023-07-24
[基金项目] 温州市科技计划项目 (Y20210894)
[作者简介] 朱永福 (1990-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: zyfdex00@126.com。
[通信作者] 邵思思 (1985-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: shaosisi1208@qq.com。

control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Simiao Decoction has a definite effect in the auxiliary treatment of gout complicated with atherosclerosis, which can reduce the levels of blood lipids and UA, and reduce inflammatory reactions.

Keywords: Gout; Atherosclerosis; Damp-heat accumulation; Modified Simiao Decoction; Blood lipid; Uric acid

痛风是一种慢性代谢性疾病,病情易反复发作,随着疾病的发展可能出现动脉粥样硬化血管病变,加重冠心病、高血压病、糖尿病和肾病风险^[1-2]。临床通过给予非布司他、秋水仙碱、他汀类药物以控制症状和降低血脂,但仍有部分患者尿酸(UA)和血脂控制效果不佳,无法有效实现疾病长期管理。近年来,中西医结合疗法在治疗痛风中取得较好疗效^[3-4]。中医将痛风归属于痹证、热痹范畴,认为发病与痰、湿、热、瘀有关,湿热邪气内阻经脉,浊毒伏于关节,使不通则痛,其中湿热蕴结证为临床常见证型,治疗以清热利湿、化瘀通络为原则。本研究采用四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合原发性痛风诊断标准^[5]。患者出现有症状的关节炎或关节囊中检查出尿酸盐结晶或存在痛风石;根据症状性发作时曾经累及的关节或滑膜囊、受累关节表现、关节疼痛发作时间特点、痛风石的临床证据、血清 UA 水平、关节液分析、影像学特征等进行评分,累及分值 ≥ 8 分。外周关节和滑囊至少 1 次表现为肿胀、疼痛或压痛的发作,同时符合上述任意 1 项即可诊断为痛风。动脉粥样硬化参考文献[6]拟定。彩色多普勒超声仪扫查颈动脉,颈动脉内膜中层厚度(IMT) $\text{IMT} \geq 0.9 \text{ mm}$ 即可诊断为动脉粥样硬化。

1.2 辨证标准 参考文献[7]中湿热蕴结证的辨证标准拟定。关节红肿,疼痛,昼轻夜重,活动障碍,口渴喜饮,烦躁不安,小便短黄,舌质红,苔黄腻,脉弦滑。

1.3 纳入标准 符合上述标准; $\text{IMT} \geq 0.9 \text{ mm}$; 年龄 ≥ 18 岁;处于痛风缓解期;肝肾功能正常;近 1 个月未服用过影响 UA 生成或排泄的药物;签署知情同意书。

1.4 排除标准 患有严重心脑血管疾病、自身免疫缺陷性疾病;继发性痛风;肝肾功能障碍;患有严重消化系统、恶性肿瘤、血液系统疾病;对本研究药物过敏。

1.5 一般资料 选取 2021 年 5 月—2022 年 6 月在浙江中医药大学附属温州市中医院就诊的 96 例痛风合并动脉粥样硬化患者,根据随机数字表法分为 2 组,试验组与对照组各 48 例。试验组男 41 例,女 7 例;年龄 42~74 岁,平均 (59.36 ± 8.49) 岁;病程 3~10 年,平均 (6.21 ± 1.95) 年。对照组男 39 例,女 9 例;年龄 44~75 岁,平均 (60.20 ± 9.14) 岁;病程 4~11 年,平均 (6.36 ± 2.04) 年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经浙江中医药大学附属温州市中医院医学伦理委员会审核批准(WTCM-KT-2021038)。

2 治疗方法

所有患者均给予常规健康宣教和生活饮食指导,包含多饮水,多食用蔬菜、低脂或无脂食品,避免食用高嘌呤食物,适当运动。

2.1 对照组 给予常规西药治疗,口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051407),每次 20 mg,每天 1 次;非布司他片(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字 H20130059),每次 40 mg,每天 1 次;秋水仙碱片(昆药集团股份有限公司,国药准字 H53021389),每次 0.5 mg,每天 1 次,连续治疗 4 周。

2.2 试验组 在对照组基础上给予四妙汤加减方治疗,处方:土茯苓、薏苡仁各 30 g,地龙、乌梢蛇、车前草、泽泻、厚朴、佛手各 10 g,山慈菇、川牛膝、滑石、赤芍各 15 g,苍术 12 g,黄柏、牡丹皮各 9 g,炙甘草 6 g。夹瘀者加丹参 12 g,桃仁 10 g;有痛风结石者加金钱草、海金沙各 20 g;关节灼热感明显者加羌活 9 g;关节变形,且僵硬者加威灵仙

12 g。每天1剂,加水煎至200 mL,分早晚2次服用,连续治疗4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。对2组治疗前后关节红肿、疼痛、活动障碍、口渴喜饮、烦躁不安、小便短黄等中医证候进行评估,根据严重程度分别计0、1、2、3分,总分0~18分,得分越高表明症状越严重^[7]。②疼痛。采用视觉模拟评分法(VAS)对2组治疗前后疼痛程度进行评估,根据患者疼痛感受计0~10分,0分表示无痛,10分表示剧烈疼痛。③IMT。采用颈动脉超声仪检测2组治疗前后IMT。④血清指标。采集患者空腹外周静脉血3 mL,检测2组治疗前后C-反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、红细胞沉降率(ESR)、UA水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件进行数据分析。以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[7]结合临床经验拟定。临床控制:痛风症状消失,实验室指标恢复正常;显效:痛风症状显著缓解,实验室指标显著改善;有效:痛风症状有所缓解,实验室指标有所改善;无效:痛风症状无明显缓解甚至加重,实验室指标无明显变化。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。试验组、对照组的总有效率分别为91.67%、72.92%,2组比较,试验组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较					
组别	例数	临床控制	显效	有效	无效
试验组	48	15(31.25)	13(27.08)	16(33.33)	4(8.33)
对照组	48	10(20.83)	12(25.00)	13(27.08)	13(27.08)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2组治疗前后中医证候积分、VAS评分比较 见表2。治疗前,2组中医证候积分、VAS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组中医证候积分、VAS评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且试验组治疗后中医证候积分、VAS评分均低于对

照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后中医证候积分、VAS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	中医证候积分	VAS评分
试验组	治疗前	48	12.16 ± 2.78	7.13 ± 1.64
	治疗后	48	5.57 ± 1.41 ^{①②}	3.23 ± 0.75 ^{①②}
对照组	治疗前	48	12.33 ± 2.49	7.05 ± 1.37
	治疗后	48	7.15 ± 2.04 ^①	4.06 ± 0.82 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后IMT、血脂水平比较 见表3。2组治疗前IMT、LDL-C、TG水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗后IMT、LDL-C、TG水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且试验组治疗后血脂与IMT水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后IMT、血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	IMT(mm)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)
试验组	治疗前	48	2.31 ± 0.45	4.45 ± 0.56	1.16 ± 0.11
	治疗后	48	1.92 ± 0.37 ^{①②}	3.74 ± 0.39 ^{①②}	1.02 ± 0.13 ^{①②}
对照组	治疗前	48	2.34 ± 0.51	4.37 ± 0.68	1.18 ± 0.14
	治疗后	48	2.13 ± 0.49 ^①	4.01 ± 0.57 ^①	1.10 ± 0.12 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后ESR、CRP、UA水平比较 见表4。治疗前,2组ESR、CRP、UA水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组ESR、CRP、UA水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且试验组治疗后ESR、CRP、UA水平低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后ESR、CRP、UA水平比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	时间	例数	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	UA(μ mol/L)
试验组	治疗前	48	47.64 ± 8.10	10.24 ± 2.31	557.36 ± 65.24
	治疗后	48	33.37 ± 5.22 ^{①②}	4.29 ± 1.16 ^{①②}	364.59 ± 53.20 ^{①②}
对照组	治疗前	48	46.95 ± 7.66	10.15 ± 2.55	554.98 ± 51.39
	治疗后	48	36.82 ± 4.80 ^①	5.15 ± 1.48 ^①	427.60 ± 59.33 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

近年来,中国痛风发病率逐年升高,且发病群体逐渐呈现年轻化^[2]。痛风还可引起动脉硬化,增加远期心血管疾病风险^[8]。中医认为痛风合并动脉粥样硬化病机复杂,多由过食肥甘厚味、外感六邪、饮

酒过度,致使脾胃运化失司,化生湿浊热毒,瘀滞血脉,痹阻经络,伏于关节,发而为病,其中湿热蕴结证为临床常见证型,治疗以清热祛湿、解毒化浊、通络止痛为原则。本研究采用四妙汤加减方治疗,方中黄柏清热解毒、燥湿除湿,苍术燥湿健脾,共为君药。薏苡仁利水渗湿、健脾除痹,车前草清热利尿、凉血解毒,泽泻利水渗湿、泄热化浊,滑石、山慈菇清热解毒、利尿,土茯苓解毒除湿、通利关节,共为臣药;川牛膝逐瘀通经、通利关节,赤芍清热凉血、活血化瘀、散瘀止痛,牡丹皮、地龙清热凉血、通络止痛,乌梢蛇祛风通络、止痉通痹,厚朴、佛手燥湿降气、疏肝理气,共为佐药;炙甘草益气补中,缓和药性,为使药。诸药合用,共奏清热利湿、解毒化浊、通络止痛之功效。本研究中试验组总有效率高于对照组,中医证候积分低于对照组,提示四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化效果显著,能够有效缓解患者中医症状。

痛风产生的尿酸盐主要需要经肾脏排出,痛风患者多UA生成过多或排泄受阻,外周血UA水平明显增高,临床可通过检测UA水平间接反映痛风病情的严重程度^[1]。长期痛风多会导致尿酸盐沉积于关节或组织部位,产生关节疼痛、肿胀等炎症反应^[9]。痛风急性发作时,ESR、CRP水平显著升高,在一定程度上能反映痛风和炎症反应的严重程度^[10]。本研究结果显示,试验组ESR、CRP、UA水平均低于对照组,提示四妙汤加减方辅助治疗可进一步减轻痛风病情和炎症反应程度。研究发现,相比于健康人群,痛风患者颈动脉内膜厚度有所增厚,提示动脉粥样硬化风险增加,及早预防并延缓动脉粥样硬化进展对改善痛风患者远期预后积极意义^[11-12]。本研究结果显示,2组治疗后IMT均较治疗前降低,且试验组低于对照组,提示四妙汤加减方可一定程度上延缓动脉粥样硬化进展。动脉粥样硬化病机复杂,其中脂质代谢障碍是主要病机之一,受累动脉血管内膜局部存在脂质积聚和外周血脂异常,体现在LDL-C、TG水平升高。本研究发现试验组LDL-C、TG水平低于对照组,提示四妙汤加减方有降脂作用。现代药理学研究表明,泽泻有抗动脉粥样硬化、调节血脂的作用;厚朴中的有效成分厚朴酚可改善动脉粥样硬化大鼠脂质代谢异常;佛手中的有效成分黄酮可调节血脂、抗动脉粥样硬化^[13-15]。

综上所述,四妙汤加减方辅助治疗痛风合并动脉粥样硬化效果显著,可进一步减轻患者临床症状,调节UA和血脂水平,延缓动脉粥样硬化。

[参考文献]

- [1] 中华医学会,中华医学杂志社,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.
- [2] 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.
- [3] 施建明, 朱延涛. 中医药治疗痛风研究进展[J]. 新中医, 2020, 52(11): 22-25.
- [4] 刘维. 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.
- [5] 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.
- [6] TOUBOUL P J, HENNERICI M G, MEAIRS S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006[J]. Cerebrovascular Diseases, 2007, 23(1): 75-80.
- [7] 国家中医药管理局. ZY/T001.1-001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 32.
- [8] JENSEN M P, KAROLY P, BRAVER S. The measure of clinical pain in intensity: A comparison of six methods[J]. Pain, 1986, 27(1): 117-126.
- [9] 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [10] 吴佳瑛, 顾颖杰. 秋水仙碱治疗痛风性关节炎的疗效及对患者红细胞沉降率、C反应蛋白、尿酸水平的影响[J]. 中国基层医药, 2018, 25(11): 1432-1435.
- [11] ELISEEV M S, DENISOV I S, MARKELOVE E I, et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study[J]. Ter Arkh, 2017, 89(5): 10-19.
- [12] PENG L H, HE Y, XU W D, et al. Carotid intima-media thickness in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(11): 2967-2977.
- [13] 李佳欣, 陈思琦, 吴鑫宇, 等. 泽泻现代药理学研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(2): 143-146.
- [14] 张晓文, 范娜, 郭耀东, 等. 厚朴酚对高脂饮食诱导的动脉粥样硬化大鼠脂质代谢和免疫反应的调节作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 647-650.
- [15] 龚正, 龚亮, 吕培勇, 等. 佛手黄酮对高脂血症兔血脂及动脉粥样硬化相关危险因素水平的影响[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(1): 14-17.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)