

雪山金罗汉止痛涂膜剂联合双氯芬酸钠缓释片治疗急性期痛风性关节炎的临床研究

王焕程, 刘佳

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘要: **目的** 探讨雪山金罗汉止痛涂膜剂联合双氯芬酸钠缓释片治疗急性期痛风性关节炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月—2016 年 12 月在天津中医药大学第一附属医院就诊的急性期痛风性关节炎患者 60 例, 随机分为对照组 (30 例) 和治疗组 (30 例)。两组患者均口服双氯芬酸钠缓释片, 75 mg/d, 对照组在此基础上涂抹患处双氯芬酸二乙胺乳胶剂, 3 次/d。治疗组在口服双氯芬酸钠缓释片的基础上患处涂抹雪山金罗汉止痛涂膜剂, 3 次/d。两组均治疗 14 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者关节功能及血尿酸 (UA)、血沉 (ESR) 和 C-反应蛋白 (CRP) 水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 70.00%, 显著低于治疗组的 86.67%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者视觉模拟评分 (VAS) 及关节压痛、肿胀、活动障碍积分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组上述症状积分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CRP 和 ESR 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 CRP 和 ESR 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 雪山金罗汉止痛涂膜剂联合双氯芬酸钠缓释片治疗急性期痛风性关节炎临床有效, 可以缓解关节疼痛, 减轻炎症反应, 改善关节功能。

关键词: 雪山金罗汉止痛涂膜剂; 双氯芬酸二乙胺乳胶剂; 痛风性关节炎; 血尿酸; 血沉; C-反应蛋白; 视觉模拟评分

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2642-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.038

Clinical study on Xueshan Jinluohan Analgesic Coating Agent combined with Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets in treatment of acute gouty arthritis

WANG Huan-cheng, LIU Jia

First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Xueshan Jinluohan Analgesic Coating Agent combined with Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets in treatment of acute gouty arthritis. **Methods** Patients (60 cases) with acute gouty arthritis in First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from January 2015 to December 2016 were randomly divided into control (30 cases) and treatment (30 cases) groups. Patients in two groups were *po* administered with Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets, 75 mg/time, and patients in the control group were coating administered with Diclofenac Diethylamine Emulgel, three times daily. Patients in the treatment group were coating administered with Xueshan Jinluohan Analgesic Coating Agent on the basis of the control group, three times daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the joint function, UA, CRP, and ESR levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 70.00%, which was significantly lower than 86.67% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS, Joint tenderness, swelling and movement disorders scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CRP and ESR levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the CRP, ESR levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xueshan Jinluohan Analgesic Coating Agent combined with Diclofenac Sodium Sustained Release Tablets in treatment of acute gouty arthritis is effective, can relieve joint pain, alleviate inflammatory reaction and improve joint function.

Key words: Xueshan Jinluohan Analgesic Coating Agent; Diclofenac Diethylamine Emulgel; gouty arthritis; UA; ESR; CRP; VAS

收稿日期: 2018-06-29

作者简介: 王焕程, 男, 主要从事中西医结合防治痛病研究。E-mail: 13802020852@163.com

急性痛风性关节炎是痛风的主要临床表现，常为首发症状。近年来，随着生活方式的改变，痛风的发病率逐渐升高。美国痛风患病率从1988—1994年的2.64%上升至2007—2010年的3.76%^[1]。我国痛风的患病率在1%~3%，也呈逐年上升趋势^[2-6]。痛风急性发作期指南推荐及早使用非甾体消炎药秋水仙碱和糖皮质激素进行抗炎止痛治疗^[7]，但非甾体消炎药具有胃肠道损伤、心血管不良事件等副作用，秋水仙碱的胃肠道不良反应较高。此外，使用糖皮质激素在临床上的禁忌症也相对较多。双氯芬酸钠缓释片是非甾体类消炎药物，具有解热、消炎、止痛作用，临床上广泛运用于类风湿关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎和痛风性关节炎的治疗^[8-9]。中医药治疗痛风历史悠久，外治与内治相辅相成，疗效肯定，副作用小。中医外治法干预急性期痛风性关节炎具有直接透皮吸收，药力直达病灶，简便易行，安全可靠，副作用小的优势^[10]。雪山金罗汉止痛涂膜剂具有活血化瘀、消肿止痛的功效^[11]。本研究考察了雪山金罗汉止痛涂膜剂联合双氯芬酸钠缓释片治疗急性期痛风性关节炎的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年1月—2016年12月在天津中医药大学第一附属医院就诊的60例急性期痛风性关节炎患者为研究对象，其中男46例，女14例；年龄25~61岁，平均年龄 (38.9 ± 12.9) 岁；病程5~45 h，平均病程 (23.8 ± 5.9) h；首次发病14例，复发46例。

诊断标准：参照中华医学会风湿病学分会制定的《原发性痛风诊断和治疗指南》^[12]，具备以下12项中6项：(1)急性发作大于1次；(2)1 d内炎症反应达到高峰；(3)单关节炎发作；(4)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；(11)无骨侵蚀的骨皮质下囊肿；(12)关节液微生物培养阴性。

纳入标准：符合上述诊断标准；病程 ≤ 72 h；年龄18~65岁；患者知情同意，志愿参加。

排除标准：类风湿关节炎或风湿性关节炎；合并心脑血管、肝、肾及血液系统等原发性疾病；精神病；伴有活动性胃肠疾病；哺乳或妊娠妇女。

1.2 药物

双氯芬酸钠缓释片由北京诺华制药有限公司生

产，规格75 mg/片，产品批号x0588、x0639；双氯芬酸二乙胺乳胶剂由北京诺华制药有限公司生产，规格20 g/支，产品批号x4622、vp0127；雪山金罗汉止痛涂膜剂由西藏诺迪康药业股份有限公司生产，规格45 mL/瓶，产品批号150103、150412。

1.3 分组及治疗方法

60例患者随机分成对照组(30例)和治疗组(30例)，其中对照组男22例，女8例；年龄25~60岁，平均年龄 (38.8 ± 12.6) 岁；病程5~38 h，平均病程 (23.4 ± 6.8) h；首次发病6例，复发24例。治疗组患者男24例，女6例；年龄26~61岁，平均年龄 (39.6 ± 13.2) 岁；病程6~45 h，平均病程 (24.7 ± 7.2) h；首次发病8例，复发22例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组均进行非药物治疗，包括低嘌呤饮食、控制体质量、戒饮啤酒等酒类，且每日2 000 mL以上饮水量。两组患者均口服双氯芬酸钠缓释片，75 mg/d，对照组在此基础上涂抹患处双氯芬酸二乙胺乳胶剂，3次/d。治疗组在口服双氯芬酸钠缓释片的基础上患处涂抹雪山金罗汉止痛涂膜剂，3次/d。两组患者均治疗14 d。

1.4 疗效判定标准^[13]

临床痊愈：关节功能、理化检查指标正常，症状完全消失；显效：关节的功能基本恢复，主要症状消失，理化检查指标基本正常；有效：主要关节功能、理化指标有所改善，主要症状基本消失；无效：临床症状、关节功能、理化指标均无改善。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 关节疼痛程度^[14] 视觉模拟评分(VAS)由一条100 mm直线组成，一端标记为0表示“无痛”，另一端标记为100表示“无法忍受的疼痛”。患者将自身感受的疼痛强度标记在直线上，0点到标记点的长度代表患者的疼痛水平。VAS的评价标准为：0分为无痛，3分(30 mm)以下为轻度疼痛，4~6分(40~60 mm)为中度疼痛，7~10分(70~100 mm)则为重度疼痛。

1.5.2 关节肿胀、压痛、活动障碍评分^[15] 2分为关节肿胀，皮色红，关节活动受限，活动时疼痛较重，累及第1跖趾关节或拇趾关节。4分为关节显著肿胀，皮色发红，触痛较重，活动明显受限。6分为关节高度肿胀，皮色暗红，皮温高，触痛极明显，疼痛剧烈，难以忍受，大关节有渗液，活动严重受限。

1.5.3 尿酸(UA)、C-反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)水平 运用日立全自动生化仪(型号 7600),采用尿酸酶 HMMPS 法检测 UA;运用西门子 DNII,采用散射比浊法检测 CRP;运用 VISION 全自动动态血沉分析仪,采用魏氏法检测 ESR。

1.6 不良反应

观察治疗期间有无丘疹、皮肤发红、水肿、瘙痒、小水泡、大水泡或鳞屑等不良反应发生。

1.7 统计学分析

运用 SPSS 11.5 软件分析数据,以用 $\bar{x} \pm s$ 描述计量资料,组间比较采用 *t* 检验, Ridit 检验分析等级资料,采用双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床效应比较

治疗后,对照组临床痊愈 5 例,显效 9 例,有

效 7 例,无效 9 例,临床总有效率为 70.00%;治疗组临床治愈 12 例,显效 8 例,有效 6 例,无效 4 例,临床总有效率为 86.67%,两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 VAS 评分和关节功能比较

治疗后,两组患者 VAS 评分及关节压痛、肿胀、活动障碍积分均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组上述症状积分均明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组 UA、CRP、ESR 水平比较

治疗后,两组 CRP 和 ESR 水平较治疗前均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 CRP 和 ESR 明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	5	9	7	9	70.00
治疗	30	12	8	6	4	86.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 VAS 评分和关节功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on VAS score and joint function between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	VAS 评分	关节压痛评分	关节肿胀评分	活动障碍评分
对照	30	治疗前	6.88 ± 1.06	4.75 ± 0.81	3.78 ± 0.32	4.35 ± 0.65
		治疗后	2.21 ± 0.42*	1.12 ± 0.31*	0.92 ± 0.12*	0.78 ± 0.16*
治疗	30	治疗前	7.06 ± 1.12	4.89 ± 0.76	3.96 ± 0.15	4.45 ± 0.48
		治疗后	0.96 ± 0.25*▲	0.78 ± 0.16*▲	0.56 ± 0.12*▲	0.43 ± 0.13*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组 UA、CRP、ESR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on UA, CRP and ESR levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ESR/($\text{mm} \cdot \text{h}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	30	治疗前	568.4 ± 89.6	48.9 ± 11.2	36.2 ± 7.6
		治疗后	557.9 ± 78.9	25.6 ± 8.5*	20.5 ± 6.3*
治疗	30	治疗前	572.5 ± 95.7	51.2 ± 10.3	37.7 ± 5.7
		治疗后	567.9 ± 80.6	16.5 ± 4.7*▲	12.9 ± 3.6*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未发生明显不良反应。

3 讨论

痛风性关节炎急性期治疗目的是迅速有效地缓

解和消除关节疼痛,不宜急于降尿酸治疗,应在症状控制2~3周后开始加降尿酸药,因为降尿酸过程中可能会诱发关节炎急性发作^[16]。痛风性关节炎急性期的特效治疗药物是秋水仙碱,但其副作用明显。最新指南推荐非甾体消炎药是痛风性关节炎的一线治疗药物^[7]。痛风性关节炎是由于尿酸盐沉积在关节组织中而引起炎症反应,其炎症的严重程度与CRP水平呈正相关,研究显示痛风性关节炎患者血清CRP水平明显高于高尿酸血症组,提示痛风性关节炎患者的炎症程度较高^[17-18]。回顾性研究显示,痛风性关节炎与血肌酐、血尿酸、ESR和CRP具有相关性^[19]。痛风患者尿酸、全血黏度、血浆比黏度、全血还原黏度、红细胞压积、血沉、三酰甘油、纤维蛋白原、总胆固醇等指标均高于健康人群^[20],且痛风急性发作期组血沉、血尿酸水平明显高于完全缓解期组^[21]。本研究显示治疗后治疗组ESR和CRP水平显著低于对照组,表明雪山金罗汉止痛涂膜剂能抑制炎症反应,减轻炎症损伤,从而缓解临床症状,但其具体的作用靶点和机制尚需进一步研究。

痛风性关节炎属于中医学“历节”“痹证”等范畴。《金匮要略》中载:“诸肢节疼痛,身体尪羸,脚肿如脱,头眩短气”,《外台秘要》中云:“其疾昼静而夜发,发即彻髓,酸疼乍歇,其病如虎之噬,故名曰白虎之病也”,这些典籍描述的以关节炎为核心的病症与痛风性关节炎尤为相似。《丹溪心法》言:“痛风者,四肢百节走痛,他方谓之白虎历节风证,大率有痰、风热、风湿、血虚”。现代医家认为其病机上多由饮食不节,湿浊内蕴,久蕴化热,湿热瘀毒阻止关节而成^[22]。有研究显示湿热蕴结是痛风性关节炎急性期的主要证候,痰浊阻滞是间歇期的主要证候,瘀热阻滞是慢性期的主要证候^[23]。痛风性关节炎的主要病变部位在四肢远端小关节,外治中药可以直接通过皮肤直达患处,疗效显著^[24]。痛风外治法用药规律显示清热药、活血化瘀药、祛风湿药及解表药的使用频次较高,提示“寒、湿、热、瘀、阻”是痛风的主要致病因素^[25]。雪山金罗汉止痛涂膜剂是一种“内病外治”“透皮给药”治疗方法,具有安全、有效、稳定等特点,同时避免了膏剂的高过敏率^[26]。本研究表明,采用雪山金罗汉止痛涂膜剂干预急性期痛风性关节炎,治疗组的VAS及关节肿胀、压痛、活动障碍评分均低于对照组,提示雪山金罗汉止痛涂膜剂能减轻患者关节疼痛和肿胀,促进关节功能的恢复。

综上所述,雪山金罗汉止痛涂膜剂联合双氯芬酸钠缓释片治疗急性期痛风性关节炎具有较好的临床疗效,可以抑制炎症反应,减轻炎症损伤,缓解患者关节疼痛和肿胀,促进关节功能的恢复,且安全性较好,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Juraschek S P, Miller E R, Gelber A C. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988—1994 and 2007—2010 [J]. *Arthritis Care Res*, 2013, 65(1): 127-132.
- [2] 苗志敏, 赵世华, 王颜刚, 等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(5): 421-425.
- [3] 阎胜利, 赵世华, 李长贵, 等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风五年随访研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(7): 548-552.
- [4] 方卫纲, 黄晓明, 王 玉, 等. 北京地区部分人群痛风的流行病学调查 [J]. *基础医学与临床*, 2006, 26(7): 781-785.
- [5] 邵继红, 莫宝庆, 喻荣彬, 等. 南京市社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查 [J]. *疾病控制杂志*, 2003, 7(4): 305-308.
- [6] 樊培新. 深圳地区痛风的流行病学调查 [J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(31): 7807-7808.
- [7] 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.
- [8] 朱科达, 刘风云. 双氯芬酸钠缓释胶囊联合柳氮磺吡啶治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(11): 1358-1362.
- [9] 刘孟兴. 双氯芬酸钠缓释片治疗骨关节炎临床疗效 [J]. *医药论坛杂志*, 2004, 25(15): 40.
- [10] 孙瑜嫻, 胡一帆. 痛风的中医外治法 [J]. *承德医学院学报*, 2011, 28(3): 284-285.
- [11] 姜正谦, 旦 增, 卓玛措, 等. “雪山金罗汉”的止痛消肿作用—456 例临床疗效观察 [J]. *西藏科技*, 1997, 2: 21-24, 26.
- [12] 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.
- [13] 中药新药临床研究指导原则(第二辑) [S]. 1995: 179-183.
- [14] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 273.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 226-229.
- [16] 袁艳平. 急性痛风性关节炎的规范化治疗 [J]. *医学综述*, 2014, 20(21): 3902-3905.

- [17] 王新宴, 宁 波, 王文清, 等. 高尿酸血症和痛风患者血清超敏 C 反应蛋白水平观察 [J]. 人民军医, 2008, 51(12): 791-792.
- [18] 孙际明. 痛风性关节炎及类风湿性关节炎患者血清 hs-CRP 水平的变化和意义 [J]. 实用预防医学, 2010, 17(7): 1427-1428.
- [19] 杨瑞宇, 李兆福, 李具宝, 等. 342 例急性痛风性关节炎病例回顾性分析 [J]. 光明中医, 2013, 28(8): 1569-1571.
- [20] 兰宇斌, 周红星. 痛风性关节炎患者血清中嘌呤能受体和痛风相关炎症因子水平的表达及相关性研究 [J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(4): 524-525.
- [21] 孙伟生. 痛风的相关生化指标分析 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2014, 34(3): 354-355.
- [22] 周腊梅, 陶 娟. 痛风中医文献解析 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(5): 45-47.
- [23] 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.
- [24] 张史昭, 马红珍, 李学铭. 痛风洗剂治疗痛风性关节炎 58 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2001, 42(6): 347-349.
- [25] 佟金秋, 马宝东, 陈岩松. 痛风外治法用药规律系统综述 [J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(9): 1-4.
- [26] 王 云, 耿维凤. 雪山金罗汉止痛涂膜剂的药理作用与临床评价 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(10): 25-27.