

## 注射用丹参多酚酸盐联合苯溴马隆治疗痛风性关节炎的临床研究

赵振杰<sup>1</sup>, 王冲<sup>2</sup>, 李俊业<sup>2</sup>, 郭马珑<sup>1</sup>

1. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院) 骨关节老年病科, 河南 洛阳 471000

2. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院) 颈腰腿痛一科, 河南 洛阳 471000

**摘要:** **目的** 探讨注射用丹参多酚酸盐联合苯溴马隆胶囊治疗痛风性关节炎的临床疗效。**方法** 选取2019年7月—2020年9月在河南省洛阳正骨医院就诊的92例痛风性关节炎患者,按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各有46例。对照组口服苯溴马隆胶囊,50 mg/次,1次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐,200 mg/次,1次/d。两组患者连续治疗4周。观察两组的临床疗效,比较两组的疼痛消失时间、红肿消失时间,检测两组血清中白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、尿酸、血沉水平。**结果** 治疗后,治疗组的总有效率为93.48%,对照组的总有效率为78.26%,两组对比有明显差异( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者的视觉模拟评分法(VAS)评分显著降低( $P < 0.05$ );治疗组VAS评分降低更明显( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组的疼痛消失时间、红肿消失时间短于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组的IL-8、IL-1 $\beta$ 、尿酸、血沉显著降低,TGF- $\beta_1$ 显著升高( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组的IL-8、IL-1 $\beta$ 、尿酸、血沉低于对照组,TGF- $\beta_1$ 高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 注射用丹参多酚酸盐联合苯溴马隆胶囊可提高痛风性关节炎的临床疗效,减轻疼痛程度,降低炎症因子水平。

**关键词:** 注射用丹参多酚酸盐; 苯溴马隆胶囊; 痛风性关节炎; 疼痛程度; 炎症因子

**中图分类号:** R98 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)03-0517-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.020

## Clinical study on Salvianolic Acids for injection combined with benbromarone in treatment of gouty arthritis

ZHAO Zhen-jie<sup>1</sup>, WANG Chong<sup>2</sup>, LI Jun-ye<sup>2</sup>, GUO Ma-long<sup>1</sup>

1. Department of Osteoarthritis and Geriatrics, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471000, China

2. Department of Neck, Waist and Leg Pain, Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Luoyang 471000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Salvianolic Acids for injection combined with Benzbromarone Capsules in treatment of gouty arthritis. **Methods** Patients (92 cases) with gouty arthritis in Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province from July 2019 to September 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Patients in the control group were *po* administered with Benzbromarone Capsules, 50 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Salvianolic Acids for injection on the basis of the control group, 200 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, the disappearance time of pain and swelling in two groups were compared, and the levels of IL-8, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$ , serum uric acid, and erythrocyte sedimentation rate in two groups were detected. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.48%, while that of the control group was 78.26%, and there was significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VAS score of two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the VAS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the pain disappearance times and swelling disappearance time of the treatment group were shorter than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-8, IL-1 $\beta$ , serum uric acid, and erythrocyte sedimentation rate of two groups were significantly decreased, while TGF- $\beta_1$  of two groups was significantly

收稿日期: 2021-01-08

基金项目: 河南省中医药科学研究专项(2018ZY2019)

作者简介: 赵振杰(1982—),男,河南洛阳人,主治医师,研究方向为颈椎病的非手术治疗。E-mail: fangjingfuyi690201@163.com

increased ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-8, IL-1 $\beta$ , serum uric acid, and erythrocyte sedimentation rate of the treatment group were lower than those of the control group, while TGF- $\beta_1$  of the treatment group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Salvianolic Acids for injection combined with Benzbromarone Capsules can improve the curative effect of gouty arthritis, reduce the degree of pain, and reduce the level of inflammatory factors.

**Key words:** Salvianolic Acids for injection; Benzbromarone Capsules; gouty arthritis; pain degree; inflammatory factor

痛风性关节炎通常是由于尿酸盐沉积于关节软骨、滑囊等部位引起炎症性组织损伤的病变,可能与饮食、天气、外伤、遗传等多种因素相关<sup>[1]</sup>。苯溴马隆是非竞争性黄嘌呤氧化酶抑制剂,具有高效、耐受等特点,能降低血清尿酸水平,抑制尿酸盐晶体的形成<sup>[2]</sup>。丹参多酚具有活血祛瘀、通脉的功效,能降低血液黏度,改善局部血液循环,广泛用于心脑血管病变、肝肾病变、骨科病变的治疗<sup>[3]</sup>。本研究选取在河南省洛阳正骨医院就诊的 92 例痛风性关节炎患者,采用注射用丹参多酚酸盐联合苯溴马隆胶囊治疗,分析其临床运用价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2020 年 9 月在河南省洛阳正骨医院就诊的 92 例痛风性关节炎患者。其中女 40 例,男 52 例;年龄 37~63 岁,平均(43.38 $\pm$ 4.15)岁;病程 2~13 年,平均(8.10 $\pm$ 1.76)年;病变关节分为膝关节 20 例、踝关节 15 例、第一跖趾关节 57 例。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合痛风性关节炎诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)依从性良好,遵医嘱规范用药;(3)年龄 39~63 岁;(4)患者均知情同意。

排除标准:(1)其他类型的关节炎;(2)其他内分泌、免疫系统病变;(3)心、肝、肺等重要器官严重病变;(4)关节外伤史或畸形;(5)对选用药物有过敏史;(6)参加其他研究;(7)参与其他临床研究;(8)伴有其他部位的急慢性感染病变。

### 1.3 分组方法

按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各有 46 例。对照组中女 21 例,男 25 例;年龄 37~62 岁,平均(43.05 $\pm$ 4.26)岁;病程 2~13 年,平均(8.14 $\pm$ 1.79)年;病变关节分为膝关节 11 例、踝关节 8 例、第一跖趾关节 27 例。治疗组中女 19 例,男 27 例;年龄 39~63 岁,平均(43.76 $\pm$ 4.08)岁;病程 2~14 年,平均(8.03 $\pm$ 1.74)年;病变关节分为膝关节 9 例、踝关节 7 例、第一跖趾关节 30 例。两组患者一般资料无明显差异,具有可比性。

### 1.4 治疗方法

对照组口服苯溴马隆胶囊(昆山龙灯瑞迪制药有限公司生产,规格 50 mg/粒,产品批号 20190601、20200103),50 mg/次,1 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司生产,规格 0.1 g/瓶,产品批号 20190606、20200210),200 mg/次,1 次/d。两组患者连续治疗 4 周。

### 1.5 临床疗效标准<sup>[5]</sup>

治愈:症状体征完全消失,实验室指标基本恢复;好转:症状好转,关节肿胀、疼痛减轻,实验室指标有好转;未愈:症状或实验室指标无改变。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 关节疼痛程度** 对患者治疗前后的主观疼痛程度采用视觉模拟评分法(VAS)测定。取一 10 cm 的刻度尺,0 端为无痛,10 端为无法忍受的剧烈疼痛,患者根据自身主观疼痛程度在刻度尺上标记,检测者记录相应评分,分值越低则疼痛越轻<sup>[6]</sup>。

**1.6.2 症状缓解时间** 记录两组患者主要症状缓解时间,包括疼痛消失时间、红肿消失时间。

**1.6.3 炎症因子** 采集患者晨起时的外周静脉血 4 mL,经抗凝、离心、分离后,在恒美 HM-SY96A 型酶标仪上采用酶联免疫吸附试验测定血清中白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )水平,在博科 BK-200 型全自动生化仪上检测血尿酸、血沉水平,试剂盒均由上海纪宁公司生产。

### 1.7 不良反应观察

记录两组患者治疗期间药物的不良反应(如恶心、呕吐、皮疹、头晕、心悸等)发生情况。

### 1.8 统计学处理

数据采用 SPSS 23.0 分析,以  $\chi^2$  检验进行组间计数资料比较,以  $\bar{x} \pm s$  表示计数资料,独立  $t$  检验对比组间数据,配对  $t$  检验对比组内数据。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率为 93.48%,对照组总有效率为 78.26%,两组对比有明显差异( $P < 0.05$ ),见表 1。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	46	12	24	10	78.26
治疗	46	17	26	3	93.48*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.2 两组关节疼痛程度比较

治疗后, 两组的 VAS 评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 治疗组 VAS 评分降低更明显 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表2 两组 VAS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 46$ )Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 46$ )

组别	VAS 评分	
	治疗前	治疗后
对照	5.19 ± 1.76	2.97 ± 0.74*
治疗	5.31 ± 1.70	2.29 ± 0.65* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.3 两组症状缓解时间比较

治疗后, 治疗组的疼痛消失时间、红肿消失时间短于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表3 两组疼痛消失时间、红肿消失时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on the disappearance times of pain and swelling between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	疼痛消失时间/d	红肿消失时间/d
对照	46	9.10 ± 1.95	7.40 ± 1.25
治疗	46	7.27 ± 1.83*	5.38 ± 1.03*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.4 两组炎症因子比较

治疗后, 两组的 IL-8、IL-1 $\beta$ 、尿酸、血沉显著降低, TGF- $\beta_1$  显著升高 ( $P < 0.05$ ); 治疗后, 治疗组的 IL-8、IL-1 $\beta$ 、尿酸、血沉低于对照组, TGF- $\beta_1$  高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

## 2.5 两组不良反应比较

治疗后, 两组的恶心、呕吐、皮疹、头晕、心悸的例数差别不大, 药物不良反应发生率无明显差异, 见表 5。

表4 两组 IL-8、IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta_1$ 、尿酸、血沉比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 46$ )Table 4 Comparison on IL-8, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$ , serum uric acid, and erythrocyte sedimentation rate between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 46$ )

组别	观察时间	IL-8/(ng L <sup>-1</sup> )	IL-1 $\beta$ /(pg mL <sup>-1</sup> )	TGF- $\beta_1$ /(pg mL <sup>-1</sup> )	尿酸/( $\mu$ mol L <sup>-1</sup> )	血沉/(mm h <sup>-1</sup> )
对照	治疗前	35.23 ± 6.41	138.77 ± 32.13	28.02 ± 5.13	679.76 ± 92.14	20.51 ± 3.40
	治疗后	29.54 ± 5.80*	101.93 ± 25.47*	31.76 ± 6.41*	421.42 ± 73.35*	17.06 ± 3.11*
治疗	治疗前	35.18 ± 6.27	139.42 ± 31.56	27.91 ± 5.20	682.13 ± 97.25	20.82 ± 3.19
	治疗后	24.09 ± 4.35* <sup>▲</sup>	82.65 ± 21.09* <sup>▲</sup>	36.84 ± 7.57* <sup>▲</sup>	354.86 ± 61.07* <sup>▲</sup>	14.57 ± 2.46* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	皮疹/例	头晕/例	心悸/例	发生率/%
对照	46	1	0	2	1	0	8.70
治疗	46	2	1	1	1	1	13.04

### 3 讨论

痛风性关节炎是由长期血尿酸升高或嘌呤代谢障碍引起,好发于中年男性,病变部位多为第一跖趾关节或踝关节,主要症状为关节红肿、疼痛,急性发作时可引起剧烈疼痛,影响患者的日常活动<sup>[7]</sup>。

目前西医治疗痛风性关节炎以饮食控制、药物控制为主。苯溴马隆是强效的尿酸阴离子交换剂,能可逆性阻断肾小球再吸收尿酸,阻止血清中尿酸水平的升高,促进尿酸排泄,有效降低尿酸盐晶体的生成,减轻对关节、周围组织的损伤<sup>[8-9]</sup>。丹参多酚是由丹参中提取的水溶性成分,能活血通经、化瘀镇痛、消痈凉血、清心除烦,还能抗血小板聚集,调节血脂,改善血液流变学和血管内皮功能,保护肾功能<sup>[10]</sup>。丹参多酚酸对痛风性关节炎的疗效确切,能调节嘌呤代谢水平,减轻血液高凝状态,改善骨代谢<sup>[11]</sup>。本研究结果发现,治疗组的临床疗效明显高于对照组,关节疼痛、疼痛消失时间、红肿消失时间均短于对照组。结果表明,丹参多酚联合苯溴马隆能提高痛风性关节炎的疗效,减轻患者关节疼痛和红肿的症状。

尿酸增高是导致痛风性关节炎的主要原因,形成的尿酸盐以晶体沉积于病变部位关节的软骨、骨囊、骨膜等部位,促使周围组织细胞中单核、巨噬细胞激活,释放大量的炎症因子,引发局部关节滑膜炎,导致局部骨质损伤,大量炎症因子参与病情的发展<sup>[12]</sup>。IL-8具有趋化作用,能促使大量的炎症介质向关节损伤部位聚集,增强具有炎症和变态反应,进一步破坏骨质<sup>[13]</sup>。IL-1 $\beta$ 是痛风炎症反应的启动因子,能持续性诱导多种炎症因子的分泌,引发局部炎症级联反应,在关节破坏中发挥关键作用,与痛风患者的病情存在正相关性<sup>[14]</sup>。TGF- $\beta_1$ 是调节细胞生长因子,可促使成纤维细胞的表型转化,还能抑制免疫活性细胞的增殖,抑制TNF- $\alpha$ 等炎症因子的分泌<sup>[15]</sup>。本研究结果发现,治疗组的IL-8、IL-1 $\beta$ 、血尿酸、血沉低于对照组,TGF- $\beta_1$ 高于对照组。结果提示,丹参多酚联合苯溴马隆能降低痛风性关节炎的炎症反应,有助于降低骨质的炎症损伤,对控制病情具有积极意义。

综上所述,注射用丹参多酚酸盐联合苯溴马隆

胶囊可提高痛风性关节炎的临床疗效,减轻疼痛程度,降低炎症因子水平。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 王洁颖. 痛风性关节炎 [J]. 中国临床医生杂志, 2009, 37(1): 24-28.
- [2] 黎志锋, 陈国强, 张红卫, 等. 非布司他联合苯溴马隆治疗对急性痛风性关节炎患者血清尿酸水平及氧化应激的影响 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(14): 1685-1687.
- [3] 张晓雷, 陈俊华, 郭春霞, 等. 丹参多酚酸盐的药理作用研究 [J]. 世界临床药物, 2013, 34(5): 292-297.
- [4] 美国风湿病学会. 急性痛风性关节炎分类标准 [J]. 中华风湿病学杂志, 1998, 2(2): 120.
- [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: 50-51.
- [6] 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): 34.
- [7] 王叶新, 邓忠良. 急性痛风性关节炎的治疗进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(1): 74-76.
- [8] 施利华, 郭攀, 周志刚. 双氯芬酸钠联合苯溴马隆、甲泼尼龙对痛风性关节炎患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2547-2550.
- [9] 刘军慧, 钟飞, 韩少玲, 等. 秋水仙碱、苯溴马隆胶囊联合治疗痛风性关节炎非急性发作期 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(2): 71-75.
- [10] 吴燕燕, 孙煜, 王易. 丹参多酚酸盐活血化瘀作用的多元化药理作用 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(11): 975-979.
- [11] 霍河水. 丹参多酚酸盐联合激素治疗对痛风性关节炎患者尿酸及骨代谢和血液高凝状态的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(4): 481-482.
- [12] 李迎春, 徐建华. 急性痛风性关节炎的发病机制及研究进展 [J]. 安徽医学, 2013, 34(1): 96-98.
- [13] 钟晓武, 谢文光, 姚承佼, 等. 白介素-8在原发性痛风性关节炎患者外周血的达及意义 [J]. 西部医学, 2017, 29(10): 1369-1372.
- [14] 杨焯晗, 肖碧跃, 谢梦洲, 等. 痛风性关节炎中医证型与IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 相关性研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(4): 625-627.
- [15] 赖爱云, 徐健, 陶丽. RETN, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 及TGF- $\beta$ 在痛风性关节炎患者外周血和滑膜液中的表达及意义 [J]. 西部医学, 2019, 31(7): 1082-1087.

[责任编辑 解学星]