

• 循证医学与临床用药 •

口服中成药治疗痛风性关节炎的网状 Meta 分析

李树冬¹, 谢芳¹, 刘永利¹, 郭玉星^{2*}, 邵先舫^{3*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410218

2. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙 410006

3. 湖南中医药大学附属常德医院, 湖南 常德 415000

摘要: **目的** 采用网状 Meta 分析评价口服中成药治疗痛风性关节炎的疗效以及安全性, 为痛风性关节炎的临床治疗提供循证依据。**方法** 计算机检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、CBM、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 等数据库, 检索有关口服中成药治疗痛风性关节炎的临床随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限为各数据库建库至 2020 年 10 月。采用 Cochrane 推荐的偏倚风险评估工具对纳入的 RCT 进行质量评价。应用 R 软件和 GeMTC 0.14.3 版本进行贝叶斯模型网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 26 篇 RCT, 总样本量 2358 例, 其中试验组 1307 例, 对照组 1051 例, 共纳入 14 种口服中成药。网状 Meta 分析结果表明, 在总有效率方面, 排序前 3 的药物为滑膜炎颗粒联合化学药 > 湿热痹片 (胶囊) 联合化学药 > 黄柏胶囊联合化学药; 在降低血尿酸水平方面, 排序前 3 的药物为百令胶囊联合尿毒清颗粒 > 通滞苏润江胶囊 > 三黄胶囊联合化学药; 在不良反应事件的发生方面, 联合中成药的治疗方案普遍优于单纯口服化学药治疗, 发生率最低的治疗方案为如意珍宝丸联合化学药。**结论** 痛风性关节炎口服中成药的治疗方案中, 提高有效率方面首选滑膜炎颗粒联合常规口服化学药, 在降低血尿酸水平上首选百令胶囊联合尿毒清颗粒; 对于痛风性关节炎的诊疗应当综合评估, 注重中成药与常规口服化学药的联合应用, 以最佳化治疗效果及减少不良反应为基准。

关键词: 中成药; 痛风性关节炎; 网状 Meta 分析; 随机对照试验; 贝叶斯模型

中图分类号: R285.64 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)13-3980-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.13.021

Network Meta-analysis of oral Chinese patent medicine in treatment of gouty arthritis

LI Shu-dong¹, XIE Fang¹, LIU Yong-li¹, GUO Yu-xing², SHAO Xian-fang³

1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410218, China

2. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, China

3. Changde Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changde 415000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of Chinese patent medicine in the treatment of gouty arthritis by network Meta-analysis, in order to provide evidence for gouty arthritis. **Methods** The clinical randomized controlled trials (RCT) for the treatment of gouty arthritis with Chinese patent medicine were searched from the databases of CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library, and Web of Science from the establishment of each database to October 2020. And data extraction and quality assessment were performed according to the Cochrane standards. R Project and GeMTC 0.14.3 were then used for network Meta-analysis. **Results** Finally, 26 RCTs with a total sample size of 2358 cases were included, including 1307 cases in the experimental group and 1051 cases in the control group and a total of 14 oral Chinese patent medicines were included. Network Meta-analysis results showed that, in terms of total effective rate, the top three drugs were Synovitis Granules (滑膜炎颗粒)+WM

收稿日期: 2021-03-12

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (2019JJ50352); 湖南省中医药科研计划重点项目 (201913); 长沙市科技计划项目 (kq2004057); 湖南省研究生科研创新项目 (CX20200800)

作者简介: 李树冬 (1994—), 男, 在读博士研究生, 研究方向为中医骨伤科。Tel: 18874065941 E-mail: 1144743815@qq.com

*通信作者: 邵先舫, 男, 教授, 博士研究生导师。E-mail: 826389265@qq.com

郭玉星, 男, 副主任医师, 医学博士后。E-mail: 459673129@qq.com

(Western medicine) > Shirebi Tablets (Capsules) [湿热痹片(胶囊)] + WM > Huangbai Capsules (黄柏胶囊) + WM; In terms of reducing blood uric acid level, the top three drugs were Bailing Capsules (百令胶囊) + Niaoduqing Granules (尿毒清颗粒) > Tongzhi Surunjiang Capsules (通滞苏润江胶囊) > Sanhuang Capsules (三黄胶囊) + WM; In terms of adverse reaction events, the treatment combined with Chinese patent medicine was generally better than oral WM treatment alone. The lowest incidence was Ruyi Zhenbao Pill (如意珍宝丸) combined with conventional oral WM. **Conclusion** In conclusion, in choosing oral Chinese patent medicine for the treatment of gouty arthritis, Synovitis Granule combined with conventional oral WM is the first choice to improve the effective rate, and Bailing Capsule combined with Niaoduqing Granule is the first choice to reduce the level of blood uric acid level. And for the diagnosis and treatment of gouty arthritis should be evaluated comprehensively, paying attention to the combination of traditional Chinese medicine and conventional oral Western medicine, in order to optimize the treatment effect and reduce adverse reactions as the benchmark.

Key words: Chinese patent medicine; gouty arthritis; network Meta-analysis; randomized controlled trial; Bayesian model

痛风性关节炎 (gouty arthritis) 是一种常见的骨科及内分泌科疾病, 属于炎症性关节炎疾病, 随着近年来生活水平大幅提高和人民群众对个人健康关注度的提高, 痛风性关节炎已高度引起公众健康的关注^[1-2]。痛风性关节炎是由于尿酸盐沉积在关节囊、滑囊、软骨、骨质和其他组织中而引起病损及炎性反应, 其临床特征为严重的关节痛、关节发红和肿胀以及活动受限, 常发于 40 岁以上男性, 多见于第一跖趾关节, 也可发生于其他较大关节, 尤其是踝部与足部关节, 由于其易复发和难以治愈, 严重影响着患者的生活质量和社会工作^[3-4]。调查显示在中国大陆, 高尿酸血症与痛风的男性发病率为 19.4%, 女性发病率为 7.9%, 且发病呈现年轻化趋势^[2]。不只是在中国, 在欧洲其发病率也呈现稳步上升趋势, 根据国家和地区的不同, 发病率在 0.9% ~ 2.5%^[5-6]。2016 年欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 痛风指南^[1]和 2020 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 痛风临床实践指南^[7]都指出对于痛风性关节炎的治疗应综合治疗, 包括非药物治疗和药物治疗, 非药物治疗包括患者健康教育、控制饮食和生活方式; 药物治疗以能够快速控制急性炎症反应并减轻关节疼痛为原则, 一线用药有秋水仙碱、非甾体类抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和糖皮质激素。以上药物虽具有一定的疗效, 但存在诸多药物不良反应, 近年来对于秋水仙碱药物毒性作用和 NSAIDs 类药物加重心血管疾病的报道也较为多见^[8-11]。糖皮质激素推荐作为在秋水仙碱和 NSAIDs 类药物疗效较差和存在禁忌症时的替代方案使用, 并且其有可能加重糖尿病和高血脂症^[12-13]。

痛风性关节炎在中医学属于“痹病”“热痹”“白虎历节病”, 可因先天禀赋不足、脾肾亏虚、过食辛

辣腥腻、膏粱厚味、外感邪气等病因导致脏腑积热, 内伏毒邪, 毒攻骨节而致病。故临床多以清热利湿、舒筋通络及滋养肝肾为治则, 痛风性关节炎的中医药疗法丰富多样, 在临床上有着明确的疗效^[14-17]。除复方汤剂、针灸、中草药外敷等, 目前也有很多中成药用于痛风性关节炎的治疗。大量临床观察和随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 证明, 单用某种中成药或与西药联合运用可有效缓解痛风性关节炎的症状, 提高患者生活质量, 减少不良反应的发生。查阅资料发现, 目前不同中成药间缺少直接随机对照疗效比较, 故本研究收集整理相关资料, 运用网状 Meta 分析统计, 间接比较几种不同中成药的疗效及差异, 为临床用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 研究类型为临床 RCT, 不考虑是否为盲法, 语言限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 研究对象为明确诊断为痛风性关节炎的患者, 不限年龄、性别和种族, 采纳文献中需明确提及痛风性关节炎的诊断标准, 西医诊断主要参照美国风湿病协会 1977 年制订的急性痛风性关节炎分类标准^[18], 中医诊断主要参照国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》中的“痛风的诊断依据、证候分类、疗效评定”标准^[19], 二者符合其一即可。

1.1.3 干预措施 对照组为常规口服类化学药 (如秋水仙碱、非甾体类药物等) 治疗; 治疗组均采用口服中成药 (需经药品监管部门批准上市且药品使用说明书适应症中有对于痛风性关节炎的描述) 治疗或加用对照组常规化学药治疗, 用法、用量及疗程不限; 且两组患者均未进行额外方式 (针灸、推拿、药物外敷、手术等) 治疗。

1.1.4 结局指标 总有效率 (临床疗效)、血尿酸

(blood uric acid, BUA) 水平、不良反应事件(安全事件)。

1.2 排除标准

排除会议报道、病例报告、个案报道、动物实验、综述、重复发表的文献;数据有明显错误、数据不完整或不清楚无法联系到作者,全文无法获取的研究;不含有以上结局指标的研究。

1.3 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)、CBM、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 等数据库,搜索与本研究相关文献,时限为数据库建库至2020年10月,使用“痛风性关节炎”“中医”等为中文数据库检索词,使用“Gouty Arthritis”“Arthritides, Gouty”“traditional Chinese medicine”“Zhong Yi Xue”“herb”等为英文数据库检索词。以PubMed检索为例,检索策略如下: #1Gouty Arthritis[MeSH Terms] OR Arthritides, Gouty[MeSH Terms] OR Gouty Arthritides[MeSH Terms]; #2Traditional Chinese Medicine[MeSH Terms] OR Traditional Medicine, Chinese[MeSH Terms] OR Zhong Yi Xue[MeSH Terms] OR herb[MeSH Terms]; #3 #1 AND #2。

1.4 文献筛选与资料提取

采用NoteExpress文献管理软件对导入的文献题录进行查重,查重后阅读文献的标题和摘要进行初筛,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献搜索并阅读全文进行复筛,以确定最终是否纳入;对文献中相对缺失或论述不清的数据及其他对本研究非常重要的信息,可通过文献内相关联系方式与作者取得联系。以上筛选工作由2位研究者根据事先确定的纳入标准和排除标准独立进行并提取资料,如遇分歧,则与第3位研究者协商裁决。建立Excel资料表提取资料,主要包括纳入文献的第一作者、发表时间及病例一般资料,包括样本量、平均年龄、性别组成、干预措施、疗程、不良反应事件、结局指标等内容。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

依据Cochrane系统评价手册推荐的5.4版本偏倚风险评估工具对纳入研究进行方法学质量评价,评价指标包括随机方法、分配隐藏、受试者和干预措施实施者施盲、结果评价者施盲、数据完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚7个方面。为每一项做出低风险(low risk)、风险不明(unclear risk)

和高风险(high risk)的判断。

1.6 统计分析

本研究采用Review Manager 5.4.1软件对纳入文献进行偏倚风险评价。在Stata14.0软件中运用“metan”命令对纳入文献进行直接比较Meta分析,并基于临床研究的异质性根据干预措施进行亚组分析和敏感性分析。异质性检验根据 I^2 和 P 值判断研究的异质性大小:参考Cochrane handbook, $I^2 \leq 50\%$ 或 $P \geq 0.05$ 认为纳入文献无统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析; $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$ 则说明纳入文献有统计学异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。并利用Stata软件绘制网络证据图以及发表偏倚校正比较漏斗图。采用R软件和GeMTC进行贝叶斯模型网状Meta分析,对纳入研究的干预措施进行直接证据和间接证据比较;模型采用4条马尔可夫链进行初始值设定,初始值2.5,预迭代20 000次用于退火,迭代50 000次以达到模型收敛,观察轨迹密度图收敛性,并当潜在尺度减少因子(potential scale reduction factors, PSRF)趋向于1时提示模型收敛满意,否则继续增加迭代次数。当存在闭合环时,采用节点分析的方法检测直接证据和间接证据的不一致性,计算其差异;以 $P > 0.05$ 判断为一致,结果选择一致性模型。根据贝叶斯模型下得到的干预措施后验概率排序,判断每种措施成为最有效治疗的可能性。

本研究严格按照网状Meta分析优先报告条目PRISMA扩展声明进行报告。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索出10 713篇文献,其中CNKI 4517篇, Wangfang 4548, VIP 272篇, CBM 1302篇, PubMed 55篇, Web of Science 5篇, Cochrane Library 14篇,将所有文献题录导入NoteExpress文献管理软件,筛选剔除重复文献4540篇,阅读题目及摘要排除文献6057篇,进一步阅读全文排除不符合纳入标准及存在争议文献90篇,最终纳入文献26篇^[20-45],均为中文文献。总样本量2358例,其中试验组1307例,对照组1051例。共纳入14种口服中成药:如意珍宝丸、新癩片、滑膜炎颗粒、痛风定胶囊、通心络、痛风舒片、通滞苏润江胶囊、元胡止痛滴丸、三黄胶囊、黄柏胶囊、百令胶囊联合尿毒清颗粒、问荆合剂、通络开痹片、湿热痹片(胶囊)。文献筛选流程见图1,纳入研究基本特征见表1。

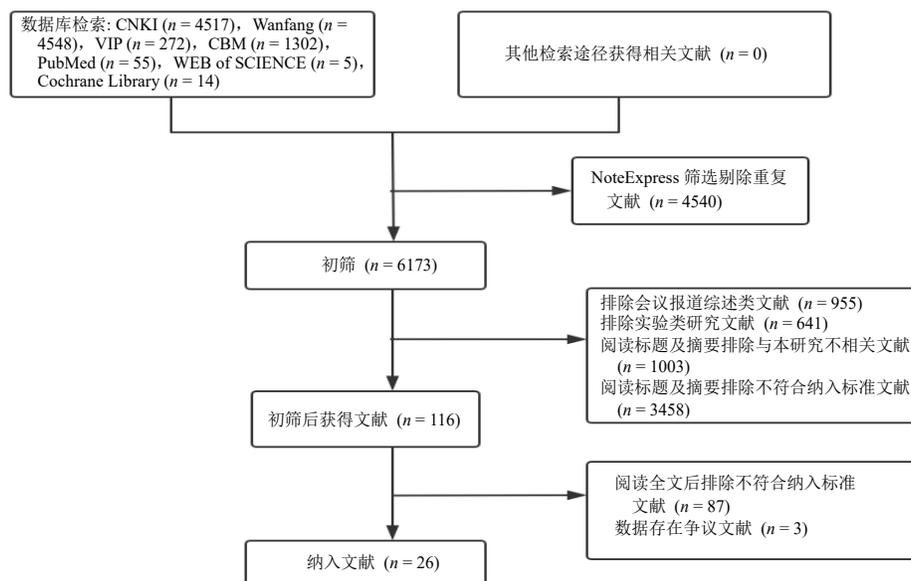


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening process

2.2 纳入研究的质量评价

纳入的 26 篇文献中, 随机分配方法方面, 1 篇文献为高风险^[20], 采用了就诊序号和尾数奇偶号分组; 8 篇文献为低风险^[21-28], 采用随机数字表法分配; 其余 17 篇文献均仅提及随机, 但未明确说明随机分配方式。分配隐藏方面, 1 篇文献为低风险^[27], 采取了中央随机; 其余 25 篇文献均未明确提及。盲法方面, 2 篇文献^[29-30]采取了单盲, 1 篇文献^[27]采取了中央随机; 纳入的所有文献均未说明结局的盲法评价, 故视为风险不明。数据不完整性和选择性报告均为低风险, 其他偏倚风险为不明。纳入研究的偏倚风险评估见图 2。

2.3 总有效率

2.3.1 证据网络 纳入的 26 篇文献均报道了总有效率, 共 2358 例患者, 涉及 18 种给药措施, 网络证据见图 3。2 点之间的线条代表 2 种成药之间进行直接比较的证据, 无连线则表明无直接比较, 可通过间接比较获得结果, 线条的粗细表示纳入的所有研究中采用这 2 种成药的研究数量, 圆点大小表示采用该种中成药的纳入病例样本量大小。结果显示均为直接比较, 无闭合环形成; 口服中成药中新癩片的研究样本量最大($n=280$), 新癩片联合化学药、痛风定胶囊联合化学药与单纯口服常规化学药相比研究数量最多 (均为 3)。

2.3.2 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示, 所有研究基本分布于中部的中线两侧, 左右分布大致对称,

提示发表偏倚风险可能性较小, 少数研究偏离回归线较远, 提示可能存在小样本研究, 见图 4。

2.3.3 传统 Meta 分析 汇总数据后, 异质性 Q 检验 $P \geq 0.05$ 、 $I^2 = 12.6\%$ ($< 50\%$), 纳入文献无统计学异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析及亚组分析结果显示, 新癩片、通滞苏润江胶囊 2 种药物分别单独使用时以及滑膜炎颗粒、通心络、痛风舒、问荆合剂、通络开痹片分别联合化学药在提高总有效率方面与单纯常规口服化学药无明显统计学差异; 如意珍宝丸、痛风定胶囊、元胡止痛滴丸、三黄胶囊、黄柏胶囊、通滞苏润江胶囊、新癩片、湿热痹片 (胶囊) 分别联合化学药以及痛风定胶囊、百令胶囊联合尿毒清颗粒分别单独使用时对比单纯口服化学药能明显提高总有效率, 差异均有统计学意义, 见表 2。

2.3.4 收敛性评价 本研究构建于贝叶斯模型基础上, 4 条马尔可夫链在预迭代 20 000 次后上下波动较小, 迭代轨迹密度图趋于稳定, 表明模型已收敛至平稳目标分布, 具有较好的收敛性, 见图 5; 各 PSRF 均小于 1.05, 说明不同链间的结果趋于相等, 提示模型收敛满意, 迭代总次数足够, 无需额外增加, 结果较稳定。

2.3.5 网状 Meta 分析 对纳入研究进行网状 Meta 分析, 网状 Meta 分析共产生 153 个两两比较, 其中 6 个比较的差异有统计学意义, 在总有效率方面: ①与单独使用新癩片 (B) 相比, 新癩片联合化学药

表 1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic information included in this study

纳入文献	n/例 (男/女)		平均年龄/岁		干预措施		疗程	结局指标
	试验	对照	试验	对照	试验	对照		
宋恩峰等 ^[21]	100 (95/5)	50 (47/3)	45.38	43.8	如意珍宝丸+扶他林缓释片+碳酸氢钠片	扶他林缓释片+碳酸氢钠片	7 d	①②③
张明等 ^[35]	70	50			新痹片	秋水仙碱	3 d	①
张意侗等 ^[22]	30 (27/3)	30 (28/2)	43.6±11.3	43.3±10.4	滑膜炎颗粒+布洛芬缓释胶囊	布洛芬缓释胶囊	7 d	①②
万丹 ^[34]	60 (40/20)	63 (39/24)	45.3±3.6	48.3±3.2	痛风定胶囊+苯溴马隆胶囊和碳酸氢钠片	苯溴马隆胶囊和碳酸氢钠片	4 周	①②
周刚等 ^[36]	30 (18/12)	30 (19/11)	50	48	通心络联合别嘌醇片	扶他林片联合别嘌醇片	4 周	①②
张明等 ^[37]	210	100	54	55	新痹片	秋水仙碱	3 d	①③
展俊平等 ^[23]	36	37	43.2±7.6	45.6±7.2	痛风舒片	双氯芬酸钠缓释片	4 周	①③
展俊平等 ^[23]	34		44.8±7.9		痛风舒片+双氯芬酸钠缓释片	双氯芬酸钠缓释片	4 周	①③
伍红桦等 ^[20]	50 (39/11)	42 (33/9)	40.5	39.5	通滞苏润江胶囊	双氯芬酸钠	14 d	①②③
王瑞亮 ^[38]	55 (40/15)	55 (38/17)	51.6±13.5	52.3±14.2	元胡止痛滴丸+双氯芬酸钠缓释胶囊	双氯芬酸钠缓释胶囊	7 d	①③
姚晓颖等 ^[24]	30 (17/13)	30 (20/10)	52.3±10.2	53.2±10.3	三黄胶囊+双氯芬酸钠缓释片	双氯芬酸钠缓释片	10 d	①
章懿婷等 ^[39]	20 (18/2)	20 (17/3)	52.6±10.6	53.6±11.7	三黄胶囊+美洛昔康	美洛昔康	10 d	①②
矫建 ^[40]	98	82			黄柏胶囊+肠溶阿斯匹林片	肠溶阿斯匹林片	7 d	①
王一帆等 ^[25]	26 (23/3)	24 (20/4)	35.66±7.27	37.14±8.32	百令胶囊联合尿毒清颗粒	苯溴马龙片		①②③
李同相 ^[41]	32 (23/9)	30 (22/8)	37.3	39.1	通滞苏润江胶囊+秋水仙碱、别嘌醇、碳酸氢钠	秋水仙碱、别嘌醇、碳酸氢钠	15~30 d	①
赵勇 ^[33]	30 (28/2)	30 (29/1)	51.28±5.44	50.35±4.29	新痹片+别嘌醇	秋水仙碱	2 周	①②
池顺智等 ^[26]	44 (42/2)	38 (35/3)	55.5±5.6	55.5±5.6	痛风定胶囊+秋水仙碱+别嘌醇	秋水仙碱+别嘌醇	1 周	①③
贾璐等 ^[27]	36	36	46.33±12.95	46.58±13.10	问荆合剂+非布司他	非布司他	12 周	①②③
强树华 ^[42]	25 (15/10)	25 (13/12)	46.3±5.3	45.9±3.7	通络开痹片+尼美舒利分散片	尼美舒利分散片	2 周	①②③
王瑞等 ^[28]	41 (35/6)	41 (31/10)	48.1±0.6	47.8±0.4	通滞苏润江胶囊+碳酸氢钠片+别嘌醇	碳酸氢钠片+别嘌醇	14 d	①②③
孔平 ^[32]	29	29			新痹片+别嘌醇片	布洛芬缓释胶囊+别嘌醇片	14 d	①②
孙国民 ^[43]	21 (20/1)	18 (15/3)	46.3	43.6	湿热痹片+洛索洛芬	洛索洛芬	8 周	①③
覃永壮 ^[29]	50	50	56.9	56.8	痛风定胶囊	秋水仙碱片	45 d	①
朱芳晓等 ^[44]	36	36			通滞苏润江胶囊	双氯芬酸钠缓释片	2 周	①③
张雷钧 ^[30]	55 (42/13)	50 (35/15)	51.6±6.2	50.8±7.4	痛风定胶囊+别嘌醇+吲哚美辛	别嘌醇+吲哚美辛	8 周	①②
罗勇等 ^[45]	34 (33/1)	33 (32/1)	46.3	42.6	湿热痹胶囊+碳酸氢钠片+双氯芬酸钠缓释片	碳酸氢钠片+双氯芬酸钠缓释片	10 d	①②③
何代斌 ^[31]	30 (28/2)	30 (29/1)	50.17±6.22	51.30±4.18	新痹片+别嘌醇片	布洛芬缓释胶囊+别嘌醇片	2 周	①②

①总有效率 ②血尿酸水平 ③不良应事件

①total effective rate ②BUA level ③adverse event

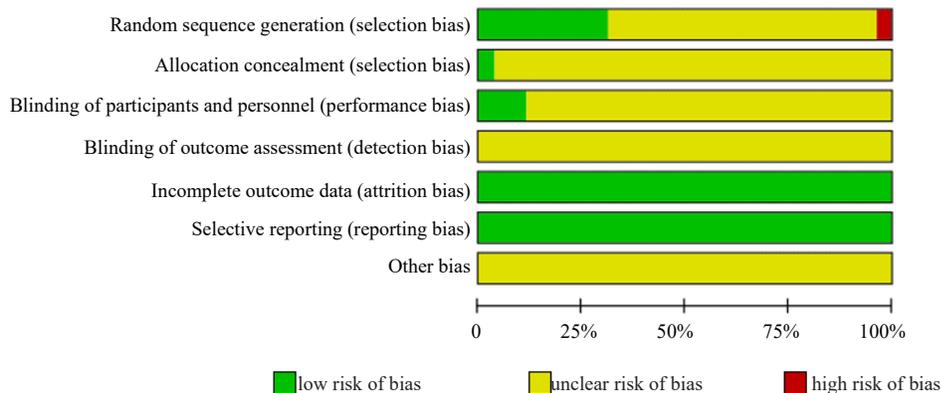
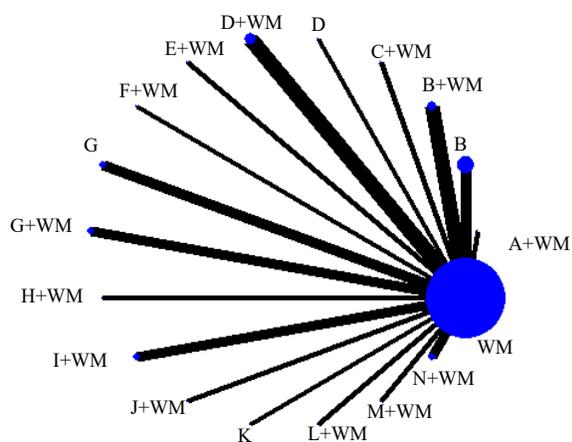


图2 纳入研究产生偏倚风险的项目所占比例

Fig. 2 Percentage of projects at risk of bias included in this study



A-如意珍宝丸 B-新癩片 C-滑膜炎颗粒 D-痛风定胶囊 E-通心络 F-痛风舒片 G-通滞苏润江胶囊 H-元胡止痛滴丸 I-三黄胶囊 J-黄柏胶囊 K-百令胶囊联合尿毒清颗粒 L-问荆合剂 M-通络开痹片 N-湿热痹片(胶囊) WM-化学药,表2—8,图4、6、7同

A-Ruyi Zhenbao Pill B-Xinhuang Tablet C-Synovitis Granules D-Tongfengding Capsules E-Tongxinluo F-Tongfengshu Tablet G-Tongzhi Surunjiang Capsules H-Yuanhu Zhitong Dropping Pills I-Sanhuang Capsules J-Huangbai Capsules K-Bailing Capsules + Niaodqing Granules L-Wenjing Mixture M-Tongluo Kaibi Tablet N-Shirebi Tablet (Capsules) WM-chemical drugs, same as below tables 2—8, figures 4, 6, 7

图3 痛风性关节炎改善总有效率的证据网络

Fig. 3 Network diagram of total effective rate of gouty arthritis

(B+WM)、湿热痹片(胶囊)联合化学药(N+WM)和痛风定胶囊(D)疗效更好;②与通滞苏润江胶囊(G)相比,黄柏胶囊联合化学药(J+WM)和湿热痹片(胶囊)联合化学药(N+WM)疗效更好;③与问荆合剂联合化学药相比,湿热痹片(胶囊)联合化学药(N+WM)疗效更好,见表3。

对各治疗措施的有效率进行概率排序,分为Rank 1~18共18个等级,由于有效率越高越好,所以Rank 1数值越大表示疗效越好;结合传统Meta分析、网状Meta分析结果,对各组进行排序:滑膜

炎颗粒+化学药(0.21) > 湿热痹片(胶囊)+化学药(0.15) > 黄柏胶囊+化学药(0.13) > 如意珍宝丸+化学药(0.12) = 痛风定胶囊(0.12) > 三黄胶囊+化学药(0.10) > 新癩片+化学药(0.06) = 百令胶囊联合尿毒清颗粒(0.06) > 通络开痹片+化学药(0.04) > 通心络+化学药(0.02) > 新癩片 = 痛风定胶囊+化学药 = 痛风舒片+化学药 = 通滞苏润江胶囊 = 通滞苏润江胶囊+化学药 = 元胡止痛滴丸+化学药 = 问荆合剂+化学药 = 单纯化学药(0),提示滑膜炎颗粒联合常规口服化学药的有效率最高,见表4。

2.3.6 敏感性分析 采用剪补法对本研究进行敏感性分析,剔除漏斗图中不对称的相关研究^[23,31-33],对余下的22项研究再次合并得到结果。传统Meta分析显示,各干预措施相较于单纯口服常规化学药治疗,总有效率 [OR=2.93, 95%可信区间(95% CI) [2.109, 4.069], P>0.1, I²=21.5% (<50%)],其中有统计学差异的亚组类别与原分析结果一致。网状Meta分析显示,剔除研究后的各干预措施有效率排序为湿热痹片(胶囊)+化学药(0.22) > 滑膜炎颗粒+化学药(0.19) > 黄柏胶囊+化学药(0.12) > 如意珍宝丸+化学药(0.11) = 痛风定胶囊(0.11) > 三黄胶囊+化学药(0.10) > 百令胶囊联合尿毒清颗粒(0.08) > 通络开痹片+化学药(0.05) > 新癩片 = 痛风定胶囊+化学药 = 通滞苏润江胶囊 = 通滞苏润江胶囊+化学药 = 元胡止痛滴丸+化学药 = 问荆合剂+化学药 = 单纯化学药(0)。该结果与上述传统Meta结果一致,与原网状Meta分析排序结果基本一致。敏感性分析提示,本研究关于口服中成药治疗痛风性关节炎总有效率的的结果稳定可靠。

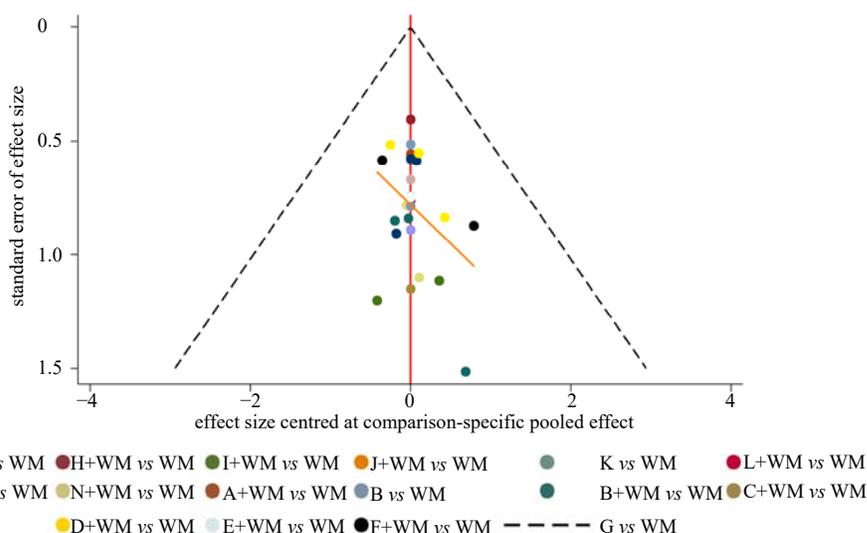


图 4 不同干预措施治疗痛风性关节炎总有效率比较-校正漏斗图

Fig. 4 Funnel plot for correction comparison of overall efficacy of different treatments for gouty arthritis

表 2 有效率的传统 Meta 分析

Table 2 Meta analysis of effective rate

干预措施	研究数量	合并比值比 (OR) [95% CI]	P 值	I ² /%
A+WM	1	7.389 [2.482, 21.994]	0.000*	
B	2	1.053 [0.452, 2.452]	0.904	0.0
C+WM	1	4.462 [0.468, 42.514]	0.194	
D+WM	3	3.138 [1.605, 6.135]	0.001*	0.0
E+WM	1	2.739 [0.635, 11.823]	0.177	
F+WM	1	2.100 [0.675, 6.529]	0.200	
G	2	1.278 [0.508, 3.216]	0.603	15.5
H+WM	1	2.571 [1.162, 5.693]	0.020*	
I+WM	2	5.242 [1.075, 25.572]	0.040*	0.0
J+WM	1	7.581 [2.472, 23.243]	0.000*	
K	1	4.600 [1.069, 19.799]	0.040*	
G+WM	2	2.763 [1.052, 7.261]	0.039*	0.0
B+WM	3	5.397 [1.827, 15.943]	0.002*	0.0
L+WM	1	0.500 [0.112, 2.224]	0.363	
M+WM	1	2.875 [0.502, 16.477]	0.236	
N+WM	2	8.035 [2.280, 28.320]	0.001*	0.0
D	1	6.714 [1.803, 24.998]	0.005*	

*两组对比差异有统计学意义 (P<0.05), 下表同

*difference between the two groups was statistically significant (P<0.05), same as below tables

2.4 血尿酸水平

2.4.1 证据网络 纳入的 26 篇文献中, 14 篇详细报道了治疗后的血尿酸水平变化, 共 1056 例患者, 涉及 13 种给药措施, 均为直接比较, 无闭环环形成; 口服中成药中痛风定胶囊的研究样本量最大 (n=115), 新癬片联合化学药、痛风定胶囊联合化学药与单纯口服常规化学药相比研究数量最多 (均为 2), 网络证据见图 6。

2.4.2 发表偏倚 比较-校正漏斗图显示, 所有研究基本分布于中线上, 左右分布大致对称, 提示发表偏倚风险可能性较小, 部分研究偏离回归线较远, 提示可能存在小样本研究效应, 见图 7。

2.4.3 传统 Meta 分析 汇总数据后, 异质性 Q 检验 P<0.05、I²=96.5% (>50%), 纳入文献存在高度异质性, 基于干预措施进行亚组分析, 痛风定胶囊联合化学药口服治疗的 2 项研究合并后异质性较

表 4 有效率的网状排序

Table 4 Probability ranking of effective rate

干预措施	Rank1	Rank2	Rank3	Rank4	Rank5	Rank6	Rank7	Rank8	Rank9	Rank10	Rank11	Rank12	Rank13	Rank14	Rank15	Rank16	Rank17	Rank18
A+WM	0.12	0.15	0.13	0.12	0.11	0.1	0.07	0.06	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0	0	0	0
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	0.01	0.02	0.04	0.07	0.11	0.16	0.19	0.28	0.11
B+WM	0.06	0.1	0.11	0.11	0.12	0.11	0.12	0.09	0.06	0.05	0.03	0.02	0.01	0.01	0	0	0	0
C+WM	0.21	0.07	0.07	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.03	0.02	0.03	0.02
D	0.12	0.13	0.13	0.11	0.1	0.09	0.07	0.06	0.06	0.04	0.03	0.03	0.02	0.01	0.01	0	0	0
D+WM	0	0	0.01	0.02	0.03	0.06	0.09	0.13	0.15	0.15	0.13	0.1	0.07	0.04	0.01	0	0	0
E+WM	0.02	0.02	0.03	0.04	0.04	0.06	0.06	0.07	0.07	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.06	0.05	0.04	0.02
F+WM	0	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.04	0.05	0.07	0.08	0.09	0.11	0.12	0.12	0.09	0.06	0.07	0.03
G	0	0	0	0	0	0	0.01	0.02	0.02	0.04	0.06	0.08	0.12	0.17	0.17	0.13	0.13	0.06
G+WM	0	0.01	0.01	0.03	0.04	0.05	0.07	0.08	0.1	0.11	0.12	0.11	0.1	0.07	0.04	0.02	0.01	0
H+WM	0	0.01	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.07	0.08	0.11	0.12	0.14	0.13	0.1	0.05	0.03	0.02	0.01
I+WM	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.08	0.07	0.07	0.06	0.06	0.05	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
J+WM	0.13	0.14	0.14	0.13	0.11	0.09	0.07	0.06	0.04	0.03	0.03	0.02	0.01	0	0	0	0	0
K	0.06	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.09	0.08	0.08	0.07	0.07	0.06	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01	0
L+WM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	0.01	0.02	0.02	0.03	0.04	0.06	0.12	0.68
M+WM	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.09	0.07	0.06	0.04	0.05	0.02
N+WM	0.15	0.18	0.14	0.13	0.1	0.09	0.06	0.05	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01	0	0	0	0	0
WM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.09	0.24	0.37	0.24	0.04

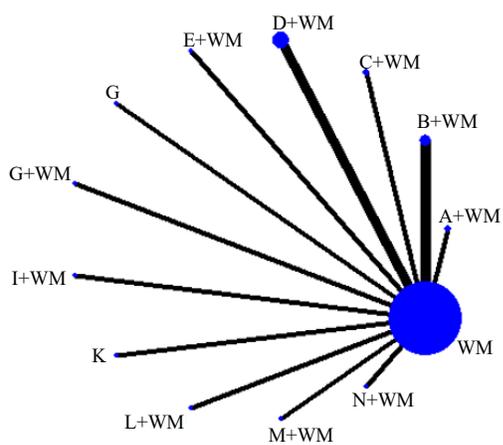


图 6 血尿酸水平的证据网络

Fig. 6 Network diagram of BUA level

大 ($I^2=99.5\%$), 敏感性分析逐一剔除研究后, 异质性变化不明显, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。分析结果显示, 在降低血尿酸水平方面, 除痛风定胶囊联合化学药对比单纯口服化学药治疗无统计学意义外, 其余干预措施均有统计学意义; 其中如意珍宝丸联合化学药、滑膜炎颗粒联合化学药、通心络联合化学药、通滞苏润江胶囊、三黄胶囊联

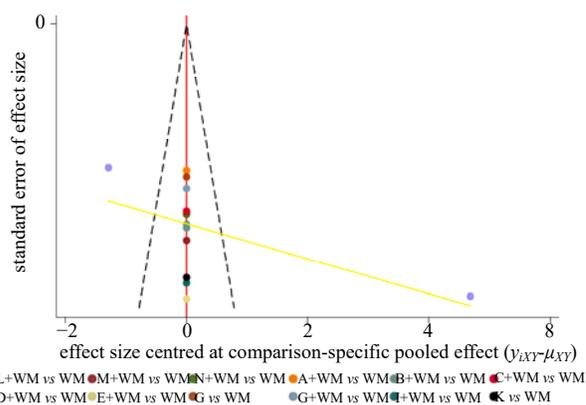


图 7 不同干预措施治疗痛风性关节炎血尿酸水平比较-校正漏斗图

Fig. 7 Funnel plot for correction comparison of BUA level of different treatments for gouty arthritis

合化学药、百令胶囊联合尿毒清颗粒、通络开痹片联合化学药、通滞苏润江胶囊联合化学药、新痹片联合化学药、湿热痹片(胶囊)联合化学药要优于单纯口服化学药治疗, 而单纯口服化学药治疗要优于问荆合剂联合化学药治疗效果, 见表 5。

2.4.4 收敛性评价 如图 8 所示, 4 条马尔可夫链

表 5 血尿酸水平的传统 Meta 分析

Table 5 Meta analysis of BUA level

干预措施	研究数量	均数差 (MD) [95% CI]	P 值	I ² /%
A+WM	1	-1.896 [-2.298, -1.494]	0.000*	
C+WM	1	-0.528 [-1.043, -0.012]	0.045*	
D+WM	2	2.273 [-3.576, 8.122]	0.446	99.5
E+WM	1	-3.106 [-3.864, -2.347]	0.000*	
G	1	-0.612 [-1.032, -0.192]	0.004*	
I+WM	1	-1.588 [-2.299, -0.870]	0.000*	
K	1	-2.126 [-2.825, -1.427]	0.000*	
L+WM	1	0.541 [0.020, 1.061]	0.042*	
M+WM	1	-1.089 [-1.684, -0.493]	0.000*	
G+WM	1	-0.829 [-1.280, -0.377]	0.000*	
B+WM	2	-1.207 [-1.600, -0.814]	0.000*	0.0
N+WM	1	-1.237 [-1.762, -0.713]	0.000*	

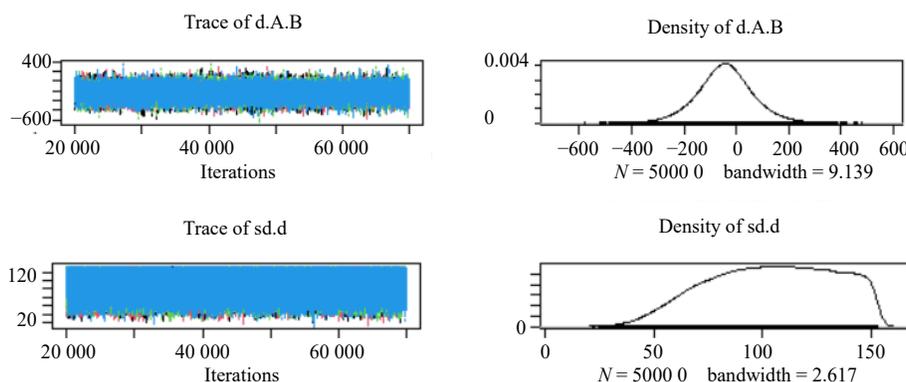


图 8 降低血尿酸水平的马尔可夫链的轨迹密度图

Fig. 8 Trajectory density graph of Markov chain on BUA level

在预迭代 20 000 次后上下波动较小, 迭代轨迹密度图趋于稳定, 表明模型已收敛至平稳目标分布, 具有较好的收敛性; 各比较 PSRF 均小于 1.05, 提示模型收敛满意, 结果较稳定。

2.4.5 网状 Meta 分析 对 14 篇研究进行网状 Meta 分析, 网状 Meta 分析共产生 78 个两两比较, 差异均无统计学意义, 在降低血尿酸水平方面, 13 种给药措施疗效相当, 见表 6。

对各治疗措施降低血尿酸水平疗效进行概率排序, 分为 Rank 1~13 共 13 个等级, 由于血尿酸水平越低越好, 所以 Rank 13 数值越大表示疗效越好; 结合传统 Meta 分析、网状 Meta 分析结果, 对各组进行排序: 百令胶囊联合尿毒清颗粒 (0.32) > 通滞苏润江胶囊 (0.13) > 三黄胶囊+化学药 (0.10) > 通心络+化学药=通络开痹片+化学药 (0.08) > 湿热痹片 (胶囊) +化学药 (0.07) > 如意珍宝丸+化学

药=通滞苏润江胶囊+化学药 (0.06) > 新痹片+化学药 (0.05) > 滑膜炎颗粒+化学药 (0.03) > 痛风定胶囊+化学药=问荆合剂+化学药 (0.01) > 单纯化学药 (0), 提示百令胶囊联合尿毒清颗粒降低血尿酸水平效果最好, 见表 7。

2.4.6 敏感性分析 采用剪补法对本研究进行敏感性分析, 剔除漏斗图中不对称的相关研究^[30,34], 对余下的 12 项研究再次合并得到结果。传统 Meta 分析显示, 各干预措施相较于单纯口服常规化学药治疗, 可降低血尿酸水平 [标准均数差 (standard mean difference, SMD) = -1.215, 95% CI [-1.686, -0.744], P<0.1, I²=89.2% (>50%)], 其中有统计学差异的亚组类别与原分析结果一致。网状 Meta 分析显示, 剔除研究后的各干预措施有效率排序为百令胶囊联合尿毒清颗粒 (0.65) > 通滞苏润江胶囊 (0.11) > 三黄胶囊+化学药 (0.05) > 通心络+

表 6 血尿酸水平的网状 Meta 分析
Table 6 Network Meta analysis of BUA level

干预措施	A+WM	B+WM	C+WM	D+WM	E+WM	G	G+WM
A+WM	0	-37.19[-305.01,238.52]	23.06[-294.15,328.41]	27.57[-251.62,295.68]	-23.21[-340.82,284.88]	-48.75[-369.48,272.42]	-5.32[-316.31,307.44]
B+WM		0	57.33[-209.06,325.54]	64.97[-161.12,281.36]	12.88[-263.34,278.15]	-13.79[-292.08,270.77]	31.89[-238.09,292.32]
C+WM			0	6.73[-270.71,276.98]	-44.12[-355.57,265.24]	-68.55[-394.59,248.21]	-27.74[-327.75,286.98]
D+WM				0	-52.23[-311.47,217.62]	-76.98[-351.52,203.45]	-34.05[-303.11,233.67]
E+WM					0	-23.91[-343.07,290.75]	18.30[-291.41,327.46]
G						0	44.75[-273.95,356.29]
G+WM							0

干预措施	I+WM	K	L+WM	M+WM	N+WM	WM
A+WM	-33.10[-340.95,275.42]	-108.07[-416.94,205.48]	89.37[-229.75,400.06]	-20.43[-330.57,294.59]	-21.75[-322.65,289.89]	43.83[-176.27,258.76]
B+WM	3.60[-264.24,275.99]	-73.48[-341.27,199.24]	124.03[-145.10,394.97]	16.52[-249.76,284.06]	13.49[-245.69,278.53]	79.28[-76.03,235.26]
C+WM	-55.26[-357.93,260.63]	-130.22[-441.16,188.33]	67.14[-247.07,375.96]	-40.73[-351.49,271.32]	-43.70[-347.38,267.95]	20.94[-196.20,240.76]
D+WM	-60.69[-328.16,222.04]	-136.91[-405.41,141.58]	60.79[-211.25,333.70]	-47.77[-314.56,222.88]	-49.61[-313.97,223.21]	14.38[-139.68,177.32]
E+WM	-7.38[-316.99,299.31]	-85.40[-398.51,225.94]	109.91[-201.14,428.58]	3.05[-297.46,313.07]	0.80[-306.06,309.28]	66.65[-150.86,286.14]
G	15.70[-299.34,339.69]	-60.36[-384.36,266.15]	137.15[-188.52,462.63]	29.42[-284.72,344.50]	26.90[-290.58,341.66]	91.61[-141.56,326.16]
G+WM	-29.39[-326.80,287.94]	-103.85[-411.66,206.86]	93.63[-219.10,407.71]	-15.04[-323.91,294.97]	-15.01[-321.03,290.24]	48.64[-172.64,267.67]
I+WM	0	-76.44[-393.44,239.64]	120.11[-198.78,434.47]	13.05[-290.10,323.53]	9.99[-303.24,328.68]	75.82[-145.24,292.90]
K		0	195.44[-119.24,508.36]	88.09[-230.54,404.55]	87.03[-224.98,393.96]	150.55[-71.82,371.33]
L+WM			0	-107.20[-427.87,204.78]	-107.69[-416.60,202.51]	-46.14[-272.52,178.78]
M+WM				0	-1.62[-307.16,308.74]	62.15[-157.60,281.29]
N+WM					0	64.22[-153.88,283.57]
WM						0

表 7 血尿酸水平的网状排序
Table 7 Probability ranking of BUA level

干预措施	Rank1	Rank2	Rank3	Rank4	Rank5	Rank6	Rank7	Rank8	Rank9	Rank10	Rank11	Rank12	Rank13
A+WM	0.09	0.09	0.08	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	0.08	0.08	0.07	0.07	0.06
B+WM	0.01	0.03	0.04	0.05	0.06	0.08	0.09	0.12	0.13	0.12	0.12	0.09	0.05
C+WM	0.12	0.12	0.09	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.07	0.06	0.06	0.05	0.03
D+WM	0.08	0.12	0.12	0.10	0.10	0.10	0.10	0.08	0.07	0.06	0.04	0.02	0.01
E+WM	0.05	0.07	0.07	0.06	0.06	0.07	0.08	0.09	0.09	0.09	0.10	0.09	0.08
G	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.08	0.08	0.10	0.11	0.13	0.13
G+WM	0.08	0.09	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.06
I+WM	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.09	0.10	0.10	0.10	0.10
K	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.04	0.06	0.07	0.09	0.12	0.17	0.32
L+WM	0.35	0.16	0.1	0.08	0.06	0.05	0.05	0.04	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01
M+WM	0.06	0.07	0.07	0.07	0.06	0.08	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.08
N+WM	0.05	0.06	0.07	0.06	0.06	0.08	0.08	0.09	0.10	0.10	0.10	0.09	0.07
WM	0.01	0.07	0.18	0.25	0.23	0.15	0.08	0.03	0.01	0	0	0	0

化学药=湿热痹片(胶囊)+化学药(0.04) > 通络开痹片+化学药=新痹片+化学药(0.03) > 如意珍宝丸+化学药=通滞苏润江胶囊+化学药(0.02) > 滑膜炎颗粒+化学药(0.01) > 问荆合剂+化学药=

单纯化学药(0)。该结果与上述传统 Meta 结果一致, 与原网状 Meta 分析排序结果基本一致。敏感性分析提示, 本研究关于口服中成药治疗痛风性关节炎降低血尿酸水平的结果稳定可靠。

2.5 不良反应事件

纳入的26篇文献中有13篇文献对不良反应进行了报道(表8),其中关于元胡止痛滴丸、痛风定胶囊、通络开痹片、百令胶囊联合尿毒清颗粒的4项研究均报道2组未发生不良反应事件;意珍宝丸联合化学药的不良反应事件率为1%、新痹片的不良反应事件率

为1.4%、痛风舒片联合化学药的不良反应事件率为20%、通滞苏润江胶囊的不良反应事件率为7%、问荆合剂联合化学药的不良反应事件率为32.3%、通滞苏润江胶囊联合化学药的不良反应事件率为2.4%、湿热痹片(胶囊)的不良反应事件率为20%,单纯口服常规化学药的不良反应事件率为31.5%。

表8 不良反应事件分析

Table 8 Analysis of adverse reactions

纳入文献	干预措施		样本量		不良反应事件	
	试验	对照	试验	对照	T	C
宋恩峰等 ^[21]	A+WM	WM	100	50	1例胃肠反应	3例胃肠反应
张明等 ^[37]	B	WM	210	100	3例胃肠道不适	89例胃肠道不适
展俊平等 ^[23]	F+WM	WM	70	37	3例消化不良, 1例头痛晕, 1例皮疹, 1例心功异常, 5例肝功异常, 3例肾功异常	9例消化不良, 2例头痛晕, 3例皮疹, 1例水肿, 2例心功异常, 6例肝功能异常, 5例肾功能异常
伍红桦等 ^[20]	G	WM	50	42	3例胃肠道反应, 1例肝肾功能异常	6例胃肠道反应, 2例胃出血, 3例肝肾功能异常
王瑞亮 ^[38]	H+WM	WM	55	55	0	0
王一帆等 ^[25]	K	WM	26	24	0	0
池顺智等 ^[26]	D+WM	WM	44	38	0	0
贾璐等 ^[27]	L+WM	WM	31	28	10例(具体描述不详)	14例(具体描述不详)
强树华 ^[42]	M+WM	WM	25	25	0	0
王瑞等 ^[28]	G+WM	WM	41	41	1名胃肠道不适	0
孙国民 ^[43]	N+WM	WM	21	18	9例胃肠道反应	10例胃肠道反应
朱芳晓等 ^[44]	G	WM	36	36	2例胃肠道反应	7例胃肠道反应, 3例肝功能异常
罗勇等 ^[45]	N+WM	WM	34	33	2例胃肠道反应	1例胃肠道反应

3 讨论

痛风性关节炎具体的发病机制尚未清楚,疾病本身的临床特征和易复发性都降低了患者的生活质量,对于其治疗方案的复杂多样性同样为临床医生带来了困扰。中西医结合治疗痛风性关节炎能充分整合化学药起效快、快速改善临床症状、缓解副作用、减少不良反应的发生、提高治疗方案有效率,具有广阔的应用和研究前景^[46-47]。目前国内医药市场上针对痛风性关节炎的中成药品种繁多,临床上也已有多项对照研究系统评价了不同中成药治疗痛风性关节炎的有效性、安全性等,但尚缺乏不同中成药之间直接比较的研究评价,因此对于临床医生选取最佳治疗方案尚无指导及推广依据。本研究首次采用网状 Meta 分析的方法,比较不同口服中成药治疗痛风性关节炎的疗效,根据相关结局指标进行排序,为痛风性关节炎口服中成药的临床使用提供更可靠全面的循证医学依据。

本研究最终纳入文献26篇,涉及18种给药措施,包括单独应用中成药、中成药联合应用口服化学药、单独使用化学药,涉及14种口服中成药。研究表明,在提高有效率方面,滑膜炎颗粒联合化学药>湿热痹片(胶囊)联合化学药>黄柏胶囊联合化学药为排序前3的药物;在降低血尿酸水平方面,百令胶囊联合尿毒清颗粒>通滞苏润江胶囊>三黄胶囊联合化学药为排序前3的药物;不良反应事件的发生方面,联合中成药的治疗方案普遍优于单纯口服化学药治疗,发生率最低的治疗方案为如意珍宝丸联合化学药。鉴于各结局指标排序的差异较大,尚不能提供规范的最佳中成药用药选择,但值得一提的是在有效率和降低血尿酸水平2结局指标中最差排序均包括了痛风定胶囊联合化学药以及问荆合剂联合化学药。同时根据本研究结果,临床医生可根据痛风性关节炎患者不同临床症状严重程度选择不同中成药治疗方案以达到最佳

治疗效果。

本研究存在以下局限性：①纳入文献质量整体不高，包括随机方法、分配隐藏和盲法实施不清楚等；②部分干预措施纳入研究数不足、样本量较小，会导致对比和排序结果“假阳性”的出现；③常规化学药种类和干预时间不统一，临床异质性增大；④相关安全性报道临床异质性较大，无统一观察方法，无法进行定量合并评价。

综上所述，根据目前统计研究，痛风性关节炎选择口服中成药的治疗方案中提高有效率方面首选滑膜炎颗粒联合常规口服化学药，在降低血尿酸水平方面首选百令胶囊联合尿毒清颗粒。对于痛风性关节炎的诊疗应当综合评估，注重中成药与常规口服化学药的联合应用，以最佳化治疗效果及减少不良反应为基准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 29-42.
- [2] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 762820.
- [3] Stamp L K, Dalbeth N. Prevention and treatment of gout [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(2): 68-70.
- [4] 梁慧英, 廖琳, 何善智, 等. 中西医结合分期治疗慢性期痛风性关节炎 30 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(2): 136-139.
- [5] Bardin T, Bouée S, Clerson P, et al. Prevalence of gout in the adult population of France [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(2): 261-266.
- [6] Kuo C F, Grainge M J, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 661-667.
- [7] FitzGerald J D, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(6): 744-760.
- [8] Cheng H F, Harris R C. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(14): 1795-1804.
- [9] Hoskison K T, Wortmann R L. Management of gout in older adults: Barriers to optimal control [J]. *Drugs Aging*, 2007, 24(1): 21-36.
- [10] 杨媛, 李静, 甄健存, 等. 抗痛风药别嘌醇、苯溴马隆及秋水仙碱不良反应报告分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(15): 1296-1297.
- [11] 张伊莉, 蒋文中, 杨志前, 等. 急性秋水仙碱中毒 3 例报告 [J]. *中国职业医学*, 2019, 46(2): 203-207.
- [12] Choi H K, De Vera M A, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(10): 1567-1570.
- [13] 王雯雯, 吴华香. 国内外痛风诊疗指南的比较与解析 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(16): 1775-1778.
- [14] 项鑫, 刘春雪, 李慧璟. 腹针配合刺血疗法治疗老年性痛风性关节炎 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(20): 4349-4350.
- [15] 沈芳, 汤样华, 徐灿达, 等. 加味四黄膏外敷辅助治疗急性痛风性关节炎的疗效观察 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(5): 919-922.
- [16] 钟玉涛, 兰筱雪, 王瑾, 等. 电针配合药物治疗急性痛风性关节炎的疗效观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2020, 39(11): 1424-1428.
- [17] 范宏涛, 宁雪梅, 梅坚, 等. 加减清热祛湿通痹汤治疗痛风性关节炎的临床疗效观察 [J]. *中国社区医师*, 2020, 36(34): 89-90.
- [18] Wallace S L, Robinson H, Masi A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. *Arthritis Rheum*, 1977, 20(3): 895-900.
- [19] 中医病证诊断疗效标准 [S]. 1994: 31-32.
- [20] 伍红桦, 张波, 邓少林, 等. 通滞苏润江胶囊治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2009, 17(12): 53-54.
- [21] 宋恩峰, 梅莎莎. 如意珍宝丸治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(1): 41-42.
- [22] 张意侗, 谢秋芳, 梁晖, 等. 滑膜炎颗粒治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床研究 [J]. *现代中药研究与实践*, 2020, 34(4): 70-73.
- [23] 展俊平, 孟庆良, 杜敏, 等. 痛风舒联合双氯芬酸治疗痛风性关节炎湿热瘀阻证 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(8): 472-477.
- [24] 姚晓颖, 潘昉, 沈孟宏. 三黄胶囊治疗急性痛风性关节炎的效果观察 [J]. *心理医生*, 2018, 24(17): 157-158.
- [25] 王一帆, 朱学启, 杨磊, 等. 百令胶囊联合尿毒清颗粒控制缓解期痛风性关节炎血尿酸水平临床观察 [J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(4): 38-40.
- [26] 池顺智, 李可大. 痛风定胶囊联合西药治疗急性痛风性关节炎随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*,

- 2013, 27(22): 39-40.
- [27] 贾璐, 汪荣盛, 贾胜洪, 等. 问荆合剂联合非布司他治疗湿热蕴结型痛风的临床疗效研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(5): 14-18.
- [28] 王瑞, 宋平, 高海峰. 通滞苏润江胶囊在治疗痛风性关节炎中的应用 [J]. 山西中医, 2014, 30(10): 52-53.
- [29] 覃永壮. 痛风定胶囊治疗老年痛风性关节炎的临床疗效 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(8): 10.
- [30] 张雷钧. 痛风定胶囊治疗急性痛风性关节炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(8): 854-855.
- [31] 何代斌. 新癢片联合别嘌醇治疗痛风性关节炎的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(19): 69-70.
- [32] 孔平. 新癢片联合别嘌醇治疗痛风性关节炎的临床分析 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(30): 20-21.
- [33] 赵勇. 新癢片+别嘌醇治疗痛风性关节炎疗效分析 [J]. 医药前沿, 2012, 2(8): 170.
- [34] 万丹. 苯溴马隆与痛风定胶囊联合治疗痛风性关节炎的临床效果 [J]. 中国农村卫生, 2018(1): 62.
- [35] 张明, 周蓉. 新癢片治疗急性痛风性关节炎 70 例 [J]. 上海中医药杂志, 1996(10): 20-21.
- [36] 周刚, 张朝晖, 龚勋, 等. 通心络联合别嘌醇片治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007(13): 1748-1749.
- [37] 张明, 周敏. 新癢片治疗急性痛风性关节炎 210 例临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(3): 232.
- [38] 王瑞亮. 元胡止痛滴丸治疗急性痛风性关节炎 55 例 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6): 716.
- [39] 章懿婷, 刘秋红. 三黄胶囊治疗急性痛风性关节炎 20 例 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(33): 217-219.
- [40] 矫建. 中西药合用治疗急性痛风性关节炎 98 例 [J]. 实用中医药杂志, 2002(11): 35.
- [41] 李同相. 中西医结合治疗痛风性关节炎 32 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(10): 45-46.
- [42] 强树华. 通络开痹片联合尼美舒利治疗急性痛风性关节炎的临床观察 [J]. 中国现代医生, 2019, 57(20): 120-122.
- [43] 孙国民. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎 21 例疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1774-1775.
- [44] 朱芳晓, 周润华, 莫汉有, 等. 通滞苏润江胶囊治疗急性痛风性关节炎的临床研究及对 IL-1 β 、TNF- α 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 687-689.
- [45] 罗勇, 郭明阳. 湿热痹胶囊治疗急性痛风性关节炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(5): 838-839.
- [46] 黄晶, 杨婷, 王雨, 等. 痛风病的国内外认识及治疗进展与思考 [J]. 世界中医药, 2021, 16(1): 1-7.
- [47] 瞿估, 俞泓波. 中医治疗急性痛风性关节炎研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(5): 63-66.

[责任编辑 潘明佳]