

加味薏苡附子败酱散联合非布司他治疗高尿酸血症 33 例临床研究

黎雾峰¹ 赵方方² 黄芳¹ 杨雪军²

(1. 上海中医药大学附属第七人民医院, 上海 200137; 2. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203)

摘要 目的: 观察加味薏苡附子败酱散联合非布司他治疗高尿酸血症的临床疗效。方法: 68 例脾阳不足、湿热痹阻型高尿酸血症患者随机分为治疗组与对照组, 去除脱落病例后每组 33 例。对照组予非布司他 40 mg 口服 (每日 1 次), 连续服用 4 周后停药观察 4 周; 治疗组前 4 周予非布司他 20 mg (每日 1 次) 和加味薏苡附子败酱散中药汤剂 (每日 1 剂早晚分 2 次服) 口服, 后 4 周停用西药, 继续服用中药汤剂。观察并比较 2 组患者治疗前后中医证候积分、血尿酸水平和甘油三酯水平变化情况, 比较 2 组患者中医证候疗效和治疗期间痛风发作次数。结果: 治疗 4 周、8 周后 2 组患者血尿酸水平、中医证候积分均较治疗前明显下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗 8 周后治疗组血尿酸水平、中医证候积分与治疗 4 周时比较差异无统计学意义, 而对照组则较治疗 4 周时明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 8 周后血尿酸水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 治疗 4 周、8 周后中医证候积分明显低于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组治疗 4 周后甘油三酯水平较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 且明显低于同时期对照组 ($P < 0.01$)。2 组中医证候疗效比较, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗组痛风的期间患病率为 9.09%, 明显低于对照组的 42.42% ($P < 0.01$)。结论: 加味薏苡附子败酱散联合非布司他治疗高尿酸血症具有协同作用, 可减少非布司他用量并维持血尿酸降低程度, 在停用西药后延缓血尿酸上升, 能显著改善患者临床症状, 降低血脂水平, 减少因血尿酸骤降引发的痛风发作次数。

关键词 高尿酸血症; 脾阳不足; 湿热痹阻; 薏苡附子败酱散; 非布司他; 血尿酸; 甘油三酯

中图分类号 R589.705 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2020) 06-0035-04

高尿酸血症 (HUA) 是一种由于嘌呤代谢异常而引起的代谢性疾病。越来越多的研究表明, HUA 与代谢综合征、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑血管意外、慢性肾功能衰竭密切相关^[1-3]。目前西医治疗本病多使用促尿酸排泄或抑制尿酸生成药物, 主要为非布司他、别嘌醇、苯溴马隆等 3 种, 虽然服用简便, 疗效明确, 但存在副作用多、中重度肾功能不全禁用、尿酸迅速下降过程中易诱发痛风等问题。薏苡附子败酱散方出自《金匱要略》, 原为肠痈专方, 后用于皮肤、消化、呼吸、妇科等多科病症, 对于阳虚而夹湿寒瘀热诸邪, 异病而同治^[4-5]。本研究我们观察了加味薏苡附子败酱散联合小剂量非布司他对脾阳不足、湿热痹阻型高尿酸血症患者血尿酸、中医证候的影响, 并与足量非布司他组进行比较, 同时观察停用西药 4 周后, 血尿酸的维持情况, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 4 月上海市第七人民医院确诊为 HUA 且符合“脾阳不足、湿热痹

阻”证候的患者 68 例, 按就诊顺序编号用随机数字表法分为治疗组与对照组, 研究期间因转院和死亡脱落 2 例, 最终每组 33 例。治疗组男 31 例, 女 2 例; 平均年龄 (51.21 ± 12.13) 岁; 基础血尿酸 (567.42 ± 54.65) $\mu\text{mol/L}$ 。对照组男 32 例, 女 1 例; 平均年龄 (50.48 ± 12.29) 岁; 基础血尿酸 (558.30 ± 56.35) $\mu\text{mol/L}$ 。2 组患者性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经伦理委员会批准同意, 批件号: 2018-608-37-01。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 HUA 诊断标准参考《高尿酸血症的发病机制与分型诊断》^[6]拟定。在正常嘌呤饮食下, 非同日的 2 次随机空腹血尿酸水平, 男子 $> 416.5 \mu\text{mol/L}$ (即 7.0 mg/dL), 女子 $> 357.0 \mu\text{mol/L}$ (即 6.0 mg/dL)。

1.2.2 中医证候诊断标准 参考《中医病证诊断疗效标准》^[7]及《中医辨证学》^[8]中“脾阳不足、湿热痹阻”证诊断标准。主症: 关节红肿热痛, 头重身困。次症: 倦怠乏力, 口干多汗, 便艰或溏薄。舌脉: 舌质

胖嫩或有齿痕,苔腻或白或黄,脉濡滑或数。具备主症1项,次症2项,参考舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 符合高尿酸血症诊断标准和脾阳不足、湿热痹阻证辨证标准;年龄在18~75岁;近3个月内未参与其他临床药物研究或已经过有效的药物洗脱期;签署知情同意书,自愿参加本研究。

1.4 排除标准 备孕、妊娠及哺乳期的妇女;严重肾功能不全及透析患者;合并严重原发性疾病、恶性肿瘤、传染病及导致消耗增加的疾病者;药物引起的继发性高尿酸血症患者;未按规定用药或未完成研究计划致资料不全者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 予加味薏苡附子败酱散中药汤剂口服。药物组成:薏苡仁30 g,败酱草30 g,熟附片3 g,白术15 g,茯苓30 g,萆薢12 g,威灵仙12 g,虎杖30 g。水煎服,每日1剂,早晚各服200 mL。非布司他(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字H20130058,40 mg/片)20 mg/d,1次/d。前4周中药汤剂联合西药口服,后4周停用西药,仅服用中药汤剂。

2.2 对照组 予非布司他,40 mg/d,1次/d。连续服用4周后停药观察4周。

2组患者治疗期间如痛风急性发作,根据其耐受情况,选用秋水仙碱或非甾体消炎药对症处理,如发作剧烈且口服药物疗效欠佳,在排除反指征的情况下,可使用糖皮质激素。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 血尿酸 分别于治疗前和治疗4周、8周后使用尿酸酶过氧化物偶联法检测2组患者血尿酸。

3.1.2 中医证候积分 分别于治疗前和治疗4周、8周后统计2组患者中医证候积分。主症关节红肿热痛、头重身困,按无、轻、中、重度,分别记为0、3、6、9分;次症倦怠乏力、口干多汗、便艰或溏薄,按无、有,分别记为0、2分;舌脉按舌质胖嫩或有齿痕、苔腻或白或黄、脉濡滑或数的有、无,分别记为0、2分。

3.1.3 甘油三酯 分别于治疗前和治疗4周后使用游离甘油法检测2组患者甘油三酯水平。

3.1.4 不良反应 统计2组患者治疗期间痛风发作次数,以至少1个关节出现红肿热痛表现,并除外感染、外伤等其他因素为标准。治疗前后检测2组患者谷丙转氨酶、血肌酐、血常规,并记录各项不良反应。

3.2 中医证候疗效判定标准 临床痊愈:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征均无明显改善,甚至加重,证候积分减少不足30%。

3.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述。正态分布者采用 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两样本 t 检验;非正态分布者采用Wilcoxon秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后血尿酸水平比较 治疗前2组患者血尿酸水平比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗4周后,2组患者血尿酸水平明显低于治疗前($P < 0.01$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组停药4周后血尿酸水平较治疗4周时明显反弹($P < 0.05$),但仍显著低于治疗前($P < 0.01$);治疗组治疗8周后血尿酸水平稍有反弹,但与治疗4周时比较差异无统计学意义,且明显低于对照组($P < 0.05$)。

表1 治疗组与对照组治疗前后血尿酸水平比较 单位: $\mu\text{mol/L}$

组别	例数	治疗前	4周后	8周后
治疗组	33	567.42 $\pm$ 54.65	338.78 $\pm$ 55.79**	344.51 $\pm$ 52.44***
对照组	33	558.30 $\pm$ 56.35	326.00 $\pm$ 47.57**	378.69 $\pm$ 53.39**☆

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与本组治疗4周后比较,☆ $P < 0.05$;与对照组治疗同时期比较,## $P < 0.05$ 。

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候积分比较 2组患者治疗前中医证候积分比较无统计学差异($P > 0.05$)。治疗4周后2组患者中医证候积分均明显低于治疗前($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组评分明显低于对照组($P < 0.01$)。对照组停药4周后中医证候积分较治疗4周时明显反弹($P < 0.05$),但仍明显低于治疗前($P < 0.05$);治疗组治疗8周后中医证候评分与治疗4周时比较无统计学差异($P > 0.05$),且明显低于对照组($P < 0.01$)。

表2 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较 单位: 分

组别	例数	治疗前	4周后	8周后
治疗组	33	21.09 $\pm$ 3.08	8.48 $\pm$ 4.15***	9.03 $\pm$ 3.97***
对照组	33	20.91 $\pm$ 3.43	16.78 $\pm$ 3.56*	19.21 $\pm$ 2.74*☆

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与本组治疗4周后比较,☆ $P < 0.05$;与对照组治疗同时期比较,## $P < 0.01$ 。

3.4.3 2组患者治疗4周后甘油三酯比较 治疗组治疗前甘油三酯水平为 (21.09 ± 3.08) mmol/L, 治疗后为 (8.48 ± 4.15) mmol/L, 明显低于治疗前($P < 0.01$)。对照组治疗前甘油三酯水平为 (20.91 ± 3.43) mmol/L, 治疗后为 (16.78 ± 3.56) mmol/L, 与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后甘油三酯水平明显低于对照组($P < 0.01$)。

3.4.4 2组患者治疗4周后中医证候疗效比较 见表3。

表3 治疗组与对照组治疗4周后中医证候疗效比较 单位: 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	33	3	6	20	4	87.88 ^{##}
对照组	33	0	1	10	22	33.33

注: 与对照组比较, ^{##} $P < 0.01$ 。

3.5 不良反应 治疗组治疗4周内痛风发作3人次, 停用西药后的4周无痛风急性发作记录; 对照组治疗4周内痛风发作12人次, 停用西药观察的4周内痛风发作2人次。治疗组痛风期间患病率9.09%, 明显低于对照组的42.42% ($P < 0.01$)。所有痛风急性发作患者均由对症治疗缓解。对照组有1例既往有阵发性室上速病史患者, 在8周内快房颤发作2次。2组患者谷丙转氨酶、血肌酐、血常规指标均未见异常。

4 讨论

尿酸由次黄嘌呤、黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下生成, 是人体代谢的终末产物之一, 无论尿酸生成过多还是排泄减少, 抑或两者兼有, 均可致高尿酸血症。目前西医对于本病首先是饮食控制, 避免影响尿酸代谢的生活习惯, 改善酸碱平衡, 在药物治疗上多采用促尿酸排泄或抑制尿酸生成的药物^[9]。其中非布司他作为新一代抑制尿酸生成药物, 疗效显著, 但仍不能避免易反跳、易诱发痛风及诸多副作用。

本病机理及治则, 各地医家认识迥异, 应与我国地域广大, 气候地理、生活风俗及经济水平差异大有关, 这一点《异法方宜论》中即有详解, 篇幅所限不予赘述^[10-12]。结合本病与本地区, 江南地区地势低下, 滨海傍河, 水湿本重, 加之财禄聚集, 享口福而苦心智, 谋虑策划夙夜不寐, 思虑劳倦, 脾土乃伤, 加之久卧久坐伤肉伤气, 遂尔水谷精微不能化生气血, 势必变生败浊, 败浊即为尿酸等代谢产物。若嗜好醪酒, 更滋湿热, 困顿中州, 升降失序, 三焦宣阻。阳明之热, 随精微运化入营血, 聚于皮里膜外及脏腑脉络

间。脉络既已痹阻, 水湿无由出路, 湿胜则阳微也。其痹阻常位于脾胃二经循处, 如第一跖趾关节、足背、膝踝。综上, 我们认为本病病机当为“脾阳不足, 湿热痹阻”。

我们临床使用加味薏苡附子败酱散为主方治疗本病, 取其温脾阳、清湿热、除痹阻之效。薏苡附子败酱散为《金匮要略》名方, 意在温阳化湿解毒治痢, 现增以清热疏瘀除痹之味, 正合江南地区高尿酸血症脾阳不足湿热内蕴之机。原方中, 薏苡仁利水渗湿, 健脾除痹; 附子散阴寒, 逐冷痰, 通关节; 败酱草清热解毒, 消痈定痛。我们另加白术除湿和中益气; 茯苓伍白术, 利水渗湿健脾; 草薢利湿祛风蠲痹; 威灵仙猛急走窜, 宣通经络; 虎杖治“风在骨节间”。

本研究结果表明, 小剂量非布司他联合加味薏苡附子败酱散可达到足剂量非布司他相同的降尿酸疗效, 且本方作用持续, 停用非布司他后, 治疗组仍能保持尿酸稳定, 而对照组已出现尿酸反跳。从中医证候积分的结果可以看出, 本方对患者症状有较明显的改善, 单纯口服非布司他的对照组治疗中中医证候积分也明显降低, 印证了阳虚湿阻蕴热与高尿酸血症确是互为表里。有研究表明, 血尿酸与血脂代谢密切相关, 血脂异常可能导致血尿酸的清除障碍, 体内尿酸水平的增高可导致脂蛋白脂酶活性降低, 甘油三酯的分解减少^[13]。本研究结果发现, 治疗组患者甘油三酯较治疗前明显降低, 而对照组治疗前后甘油三酯含量未见明显差异, 同时治疗组患者痛风发生率明显低于对照组, 由此我们猜测, 加味薏苡附子败酱散降尿酸的作用并非加速尿酸的排泄, 而是减少体内以尿酸和甘油三酯为代表的“邪浊”, 恰与方义相合。对照组有1例患者既往有阵发性室上速病史, 治疗期间快房颤发作2次, 因仅1例此类不良反应, 临床报道亦较少, 无法推断该患者情况是否与非布司他的心脏损害有关, 有待日后进一步观察。有关加味薏苡附子败酱散治疗高尿酸血症的确切作用机制, 还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 王俊. 高尿酸血症与冠心病冠脉病变程度的临床研究[J]. 中外医疗, 2012, 31(30): 76.
- [2] 陈长春, 王丽, 张静. 高尿酸血症与心脑血管疾病危险因素相关性的研究[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(2): 10.
- [3] 刘辉, 李汝琴. 血清尿酸水平与急性卒中预后的关系[J]. 中外医学研究, 2011, 9(1): 44.

健脾扶正中药联合放疗治疗鼻咽癌 48 例临床研究

刘焕娣 赵 辉 王 彤 刘英华
(衡水市第二人民医院, 河北衡水 053000)

摘 要 目的:观察在接受放疗同时加用健脾扶正中药对鼻咽癌(NPC)临床疗效、免疫功能及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、表皮细胞生长因子(EGF)、表皮细胞生长因子受体(EGFR)等指标的影响。方法:96例NPC患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组,每组48例。2组均接受调强放疗,每周照射5次,按预定照射剂量,共治疗6~8周;治疗组同时给予健脾扶正中药口服,连续服用8周。观察并比较2组患者治疗前后主要中医证候评分,外周血CD3+、CD4+含量和CD4+/CD8+比值,血清MMP-9、EGF、EGFR含量改变情况,比较急性放射反应评分和临床疗效。结果:治疗后2组患者主要中医证候(鼻塞、涕血、鼻咽肿块、头痛眩晕)评分均较治疗前明显降低($P<0.01$),治疗组评分明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后治疗组口腔黏膜、耳、唾液腺、咽和食管及喉部放射反应评分均明显低于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者外周血CD3+、CD4+含量和CD4+/CD8+比值均明显低于治疗前($P<0.01$),治疗组上述指标明显高于对照组($P<0.01$)。治疗后2组患者血清MMP-9、EGF、EGFR水平均明显低于治疗前,治疗组上述指标明显低于对照组($P<0.01$)。治疗组近期临床总有效率为91.67%,明显高于对照组的72.92%($P<0.05$)。结论:在放疗同时加用健脾扶正中药有利于保护免疫功能,抑制细胞侵袭因子的表达,改善中医证候,减轻放射损伤,提高临床疗效。

关键词 鼻咽癌;放射疗法;健脾扶正;中药复方;T淋巴细胞亚群;基质金属蛋白酶-9;表皮细胞生长因子;表皮细胞生长因子受体

中图分类号 R739.63 文献标志码 A 文章编号 1672-397X(2020)06-0038-04

基金项目 河北省中医药管理局科研计划项目(2019345)

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生于鼻咽部黏膜的恶性肿瘤,也是头颈部发病率较高的恶性肿瘤之一^[1]。本病恶性程度高,多数患者在确诊时已发生局域淋巴结转移或远处转移^[2]。由于鼻咽部特殊的解剖位置,该区域肿瘤的手术治疗难度较大,同时,NPC的主要病理类型为低分化鳞癌,

对放疗敏感性高,因此放射治疗成为NPC首选的治疗方法^[3]。但患者个体敏感性差异较大,且放疗存在着诸如放射性损伤等毒副作用,限制了临床使用。近年来,中医药在减轻恶性肿瘤患者放疗毒副作用、改善生活质量、提高放疗疗效等方面取得了较好的效果^[4]。我们临床发现,在放疗的基础上加用健脾

- [4] 富晓旭,谢春光.薏苡附子败酱散的临床研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(4):579.
- [5] 张英杰,杨雪军,霍正强,等.薏苡附子败酱散的临床应用[J].上海中医药杂志,2015,49(10):22.
- [6] 张新军.高尿酸血症的发病机制与分型诊断[J].中国心血管杂志,2010,15(6):418.
- [7] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:4,19.
- [8] 王忆勤.中医辨证学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:48.
- [9] WORLD HEALTH ORGANIZATION.Recommendations on stroke Prevention, diagnosis and therapy[J].Stroke,1989,20(7):1407.
- [10] 周倩,金化男,孙鲁英.中医专家对高尿酸血症的临证经

验分析[J].北京中医药,2016,35(3):238.

- [11] 霍晶晶,王丽,于世家.中药治疗无症状高尿酸血症用药规律探析[J].辽宁中医杂志,2015,42(4):685.
- [12] 路腾飞,高树明,于泽胜,等.中医药治疗高尿酸血症用药规律分析[J].中国中医急症,2016,25(2):268.
- [13] 龙欣.无症状高尿酸血症2045例的临床意义[J].现代医药卫生,2010,26(12):1844.

第一作者:黎雾峰(1985—),男,医学硕士,主治医师,中医内科学专业。

通讯作者:杨雪军,医学博士,研究员,硕士研究生导师。13003226766@163.com

修回日期:2019-11-10

编辑:吴 宁