

健脾化湿祛瘀方治疗青年高尿酸血症临床研究

丁红生，陆树萍，钱静华

嘉兴市中医院，浙江 嘉兴 314001

[摘要] 目的：观察健脾化湿祛瘀方治疗高尿酸血症的有效性。方法：选取青年高尿酸血症患者 132 例，依据 24 h 尿酸排泄量分为尿酸生成过多亚组与尿酸排泄减少亚组，每个亚组再采用随机数字表法分为 2 个组别。尿酸排泄减少亚组，亚组 1 共 47 人，亚组 2 共 45 人；尿酸生成过多亚组，亚组 3 和亚组 4 各 20 人。亚组 1 和亚组 3 均服用健脾化湿祛瘀方治疗，亚组 2 口服苯溴马隆治疗，亚组 4 口服别嘌醇治疗。疗程均为 6 个月，治疗结束后比较肾功能以及转氨酶诸项指标变化。结果：亚组 1 总有效率为 87.23%，亚组 2 总有效率为 91.11%，2 组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组 3 总有效率为 80.00%，亚组 4 总有效率为 95.00%，2 组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前，尿酸排泄减少亚组 2 组之间血尿酸水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，尿酸排泄减少亚组 2 组血尿酸水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$)；但是治疗后，亚组 1 和亚组 2 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前，尿酸生成过多亚组 2 组之间血尿酸水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，尿酸生成过多亚组 2 组血尿酸水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$)；但是治疗后，亚组 3 和亚组 4 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。亚组 3 治疗后血肌酐 (CREA) 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)。亚组 1 急性痛风性关节炎发生 4 例 (8.51%)，亚组 2 急性痛风性关节炎发生 12 例 (26.67%)，2 组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.275, P=0.022$)。亚组 3 急性痛风性关节炎发生 1 例 (5.00%)，亚组 4 急性痛风性关节炎发生 8 例 (40.00%)，2 组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2=5.161, P=0.023$)。结论：健脾化湿祛瘀方与苯溴马隆、别嘌醇一样均能有效降低血尿酸水平，且安全有效。

[关键词] 高尿酸血症；痛风；健脾化湿祛瘀方；苯溴马隆；别嘌醇；尿酸

[中图分类号] R589.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 03-0159-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.048

Clinical Study on the Effect of Jianpi Huashi Quyu Prescription on Hyperuricemia in Young People

DING Hongsheng, LU Shuping, QIAN Jinghua

Abstract: Objective: To observe the effectiveness of Jianpi Huashi Quyu prescription in treating hyperuricemia. Methods: A total of 132 cases of young patients with hyperuricemia were divided into the excessive uric acid production subgroup and the reductive uric acid excretion subgroup according to 24-hour uric acid excretion. Each subgroup was divided into two groups according to the random number table method, with 47 patients in Subgroup 1 and 45 in Subgroup 2 in the reductive uric acid excretion subgroup, and with 20 in Subgroup 3 and 20 in Subgroup 4 in the excessive uric acid production subgroup. Subgroup 1 and Subgroup 3 were treated with Jianpi Huashi Quyu prescription; Subgroup 2 received oral administration of benzboromarone; Subgroup 4 was given allopurinol orally for treatment. The treatment lasted for 6 months. After treatment, the changes in the indexes concerning kidney function and transaminase were compared. Results: The total effective rate was 87.23% in Subgroup 1 and 91.11% in Subgroup 2, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). The total effective rate was 80.00% in Subgroup 3 and 95.00% in Subgroup 4, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the level of blood uric acid between the two subgroups of the reductive uric acid excretion subgroup ($P > 0.05$). After treatment, the levels of blood uric acid in the two subgroups of the reductive uric acid excretion subgroup were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), there being no significance in the difference between subgroup 1 and subgroup 2 ($P > 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the level of blood uric acid between the two subgroups of

[收稿日期] 2018-06-11

[基金项目] 嘉兴市科技局课题 (2015AY23045); 全国第四批中医临床优秀人才研修项目 (2017-24 号)

[作者简介] 丁红生 (1973-)，男，主任中医师，研究方向：中西医结合风湿病学。

the excessive uric acid production subgroup ($P > 0.05$). After treatment, the levels of blood uric acid in the two subgroups of the excessive uric acid production subgroup were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), there being no significance in the difference between subgroup 3 and subgroup 4 ($P > 0.05$). After treatment, the level of serum creatinine(CREA)in Subgroup 3 was significantly decreased when compared with that before treatment($P < 0.05$). There were 4 cases of acute gouty arthritis in Subgroup 1(8.51%)and 12 cases in Subgroup 2(26.67%), the difference being significant($\chi^2=5.275$, $P=0.022$). There was 1 case of acute gouty arthritis in Subgroup 3(5.00%) and 8 cases in Subgroup 4 (40.00%), the difference being significant($\chi^2=5.161$, $P=0.023$). Conclusion: Jianpi Huashi Quyu prescription, as well as benzbromarone and allopurinol, can effectively reduce the level of blood uric acid, and is safe with significant effect.

Keywords: Hyperuricemia; Gout; Jianpi Huashi Quyu granules; Benzbromarone; Allopurinol; Uric acid

痛风是一种单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病，与高尿酸血症直接相关。既往认为痛风与高尿酸血症为老年人多发，近年的一些研究显示，高尿酸血症的患病率逐渐年轻化^[1]。现代医学已经证明高尿酸血症是导致痛风的直接原因，降低尿酸才能控制痛风；同时，高尿酸血症与高血压、胰岛素抵抗、肥胖、高脂血症等有密切的关系，是加重动脉硬化，促进心、脑血管疾病发生、进展的重要因素^[2]。有国外学者也认为仔细地管理高尿酸血症，对于预防甚至治疗心血管疾病和慢性肾病是至关重要的^[3]。因此，研究安全有效的降低高尿酸血症的治疗方法有着重要的临床意义。

高尿酸血症依据 24 h 尿酸排泄量分为尿酸生成过多型(约占 10%)与尿酸排泄减少型(约占 90%)，高尿酸血症的分型有助于降尿酸药物的选择^[4]。现代中医药工作者结合中医理论分析高尿酸血症，多数认为高尿酸血症与脾虚痰湿有关^[5]。因此本研究采用自拟健脾化湿祛瘀方干预青年高尿酸血症，并依据 24 h 尿酸排泄量进行分组，有助于今后进一步分析健脾化湿祛瘀方降尿酸的机理，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2015 年 4 月至 2017 年 3 月本院收治的符合高尿酸血症纳入标准的患者，共计 132 例。依据 24 h 尿尿酸排泄量进行分组，24 h 尿尿酸排泄量 $< 600 \text{ mg}$ 进入尿酸排泄减少亚组， $> 600 \text{ mg}$ 进入尿酸生成过多亚组，每个亚组再采用随机数字表法分为 2 个组别。尿酸排泄减少亚组，亚组 1 共 47 人，其中男 44 人，女 3 人，年龄 20~39 岁，平均 (31.45 ± 5.06) 岁；亚组 2 共 45 人，其中男 42 人，女 3 人，年龄 21~40 岁，平均 (31.13 ± 5.07) 岁，2 亚组基本资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。尿酸生成过多亚组，均为男性，亚组 3 共 20 人，年龄 24~39 岁，平均 (31.50 ± 5.17) 岁；亚组 4 共 20 人，年龄 23~38 岁，平均 (31.75 ± 4.48) 岁；2 亚组基本资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 高尿酸血症的诊断标准依据 2011 年中华医学会影响风湿病学分会发布的《原发性痛风诊断和治疗指南》^[4]。

1.3 辨证标准 参照国家中医药管理局医政司颁布的《22 个

专业 95 个病种中医诊疗方案》痛风诊疗方案^[6]，入选病例辨证均符合脾虚湿阻证。表现为痛风无症状期，或仅有轻微的关节症状，或高尿酸血症，或见身困倦怠，头昏头晕，腰膝酸痛，纳食减少，脘腹胀闷，舌质淡胖或舌尖红，苔白或黄厚腻，脉细或弦滑等。

1.4 纳入标准 参照 2011 年中华医学会风湿病学分会发布的《原发性痛风诊断和治疗指南》^[4]与中国医师协会心血管内科医师分会 2010 年发布的《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》^[7]，符合下列标准：①符合 1977 年美国风湿病学会的急性痛风性关节炎分类标准，有过 1 次以上急性痛风性关节炎发作，目前处于缓解期，在急性发作平息至少 2 周后；②不符合急性痛风性关节炎分类标准，但血尿酸高于 90 mg/L ，经过饮食控制 3 个月，血尿酸仍高于 90 mg/L ；③不符合急性痛风性关节炎分类标准，但血尿酸高于 80 mg/L ，经过饮食控制 3 个月，有家族史或伴发相关疾病的血尿酸高于 80 mg/L 的患者。④同意进入本课题研究并签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①存在尿路结石或急慢性尿酸盐肾病的患者；②合并心脑血管、肝肾、造血系统及内分泌系统等严重疾病及精神病的患者；③对于实验所用药物有过敏史的患者；④处于妊娠、哺乳期的妇女，或者准备妊娠的妇女；⑤存在以下导致继发性高尿酸血症的疾病：血液系统疾病(溶血性贫血、白血病、恶性淋巴瘤、骨髓瘤、真性红细胞增多症)；糖原累积病 I 型，肿瘤放化疗后，肾功能衰竭、脱水、尿崩症、癫痫持续状态、横纹肌溶解、甲状腺疾病、酸中毒、铬中毒、铍中毒等；⑥近期使用影响血尿酸水平的药物：如乙胺丁醇、左旋多巴、水杨酸类、利尿剂、氯沙坦、吡嗪酰胺、烟酰胺、环孢霉素 A、激素类避孕药等，不能停用上述药物患者。

2 治疗方法

所有患者均依据中华医学会风湿病学分会 2011 年发布的《原发性痛风诊断和治疗指南》推荐，除去处理因素不同外，均采用标准的非药物治疗措施，包括患者的教育、适当调整生活方式和饮食结构。

2.1 亚组 1、3 均采用自拟健脾化湿祛瘀方中药颗粒剂，以便患者长期服用，处方：生黄芪、土茯苓各 20 g，茯苓、薏苡

仁、丹参各15 g, 草薢、牛膝、淫羊藿各10 g, 每天1剂, 每剂分2次服用, 每次加水100 mL冲服。

2.2 亚组2 苯溴马隆的初始剂量25 mg/天, 每2周增加25 mg, 渐至50 mg, 每天1次; 同时加碳酸氢钠片碱化尿液, 每次0.5 g口服, 每天3次。

2.3 亚组4 别嘌醇的初始剂量为100 mg, 每天1次口服, 2周后每次100 mg口服, 每天2次, 4周后每次100 mg口服, 每天3次。治疗期间出现急性痛风性关节炎发作, 予芬必得胶囊0.3 g口服, 每天2次, 至症状缓解后2周, 期间不停用降尿酸药物。

疗程为6个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 观察2组患者治疗前后血尿酸变化, 监测治疗期间有无药物不良反应, 治疗前后检测血常规、肝功能、肾功能、尿常规。

3.2 统计学方法 用SPSS19.0统计分析软件, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 自身前后对照采用配对t检验; 组间两两比较, 计量资料采用独立t检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 以治疗后血尿酸下降率与治疗后血尿酸水平来综合判断疗效。血尿酸下降率=(治疗前值-治疗后值)/治疗前值×100%。显效: 治疗后血尿酸水平≤350 μmol/L, 或血尿酸下降≥30%以上; 有效: 治疗后血尿酸水平>350 μmol/L, 但较原基础水平降低>15%且<30%; 无效: 治疗后血尿酸水平≥420 μmol/L, 或较原基础水平下降≤15%。显效与有效合计为总有效, 据此计算总有效率。

4.2 尿酸排泄减少亚组降尿酸疗效比较 见表1。亚组1总有效率为87.23%, 亚组2总有效率为91.11%, 2组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 尿酸排泄减少亚组降尿酸疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)	Z值	P值
亚组1	47	33	8	6	87.23	4.434	0.665
亚组2	45	39	2	4	91.11		

4.3 尿酸排泄减少亚组治疗前后血尿酸水平比较 见表2。治疗前, 尿酸排泄减少亚组2组之间血尿酸水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 尿酸排泄减少亚组2组血尿酸水平均较治疗前降低($P<0.05$); 但是治疗后, 亚组1和亚组2比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.4 尿酸生成过多亚组降尿酸疗效比较 见表3。亚组3总有效率为80.00%, 亚组4总有效率为95.00%, 2组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.5 尿酸生成过多亚组治疗前后血尿酸水平比较 见表4。治疗前, 尿酸生成过多亚组2组之间血尿酸水平比较, 差异无

统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 尿酸生成过多亚组2组血尿酸水平均较治疗前降低($P<0.05$); 但是治疗后, 亚组3和亚组4比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 尿酸排泄减少亚组治疗前后血尿酸水平比较($\bar{x} \pm s$) μmol/L

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
亚组1	47	534.57±66.307	365.89±88.587	14.819	0.00
亚组2	45	548.73±59.900	360.20±64.574	18.305	0.00
F值		0.000	3.515		
P值		0.998	0.064		

表3 尿酸生成过多亚组降尿酸疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)	Z值	P值
亚组3	20	11	5	4	80.00	1.180	0.283
亚组4	20	14	5	1	95.00		

表4 尿酸生成过多亚组治疗前后血尿酸水平比较($\bar{x} \pm s$) μmol/L

组别	n	治疗前	治疗后	t值	P值
亚组3	20	522.55±67.383	386.85±87.729	10.197	0.000
亚组4	20	507.00±66.552	343.65±61.395	9.085	0.000
F值		0.302	1.401		
P值		0.586	0.244		

4.6 尿酸排泄减少亚组治疗前后其它实验室检查指标比较 见表5。尿酸排泄减少亚组治疗前后, 亚组1和亚组2丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、血肌酐(CREA)各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 2组ALT、AST、BUN、CREA各项指标无明显变化, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表5 尿酸排泄减少亚组治疗前后其它实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	亚组1(n=47)	亚组2(n=45)	F值	P值
ALT(U/L)	治疗前	34.45±14.831	34.38±11.997	2.917	0.091
	治疗后	33.66±10.426	33.82±8.465	3.414	0.068
AST(U/L)	治疗前	25.15±8.949	24.71±9.622	0.018	0.894
	治疗后	25.34±6.012	24.31±6.164	0.367	0.546
BUN(mmol/L)	治疗前	4.685±0.769	4.600±0.612	2.808	0.097
	治疗后	4.772±0.692	4.623±0.610	1.449	0.232
CREA(μmol/L)	治疗前	78.11±11.926	77.78±12.663	0.301	0.584
	治疗后	76.17±9.723	77.53±9.595	0.008	0.929

4.7 尿酸生成过多亚组治疗前后其它实验室检查指标比较 见表6。尿酸生成过多亚组治疗前后, 亚组3和亚组4 ALT、AST、BUN、CREA各项指标比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 2组ALT、AST、BUN各项指标无明显变化, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。亚组3治疗后CREA水平较治疗前明显下降($P<0.05$), 亚组4的CREA水平较治疗前无明显变化($P>0.05$)。

表6 尿酸生成过多亚组治疗前后其它实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

指 标	时 间	亚组 3(n=20)	亚组 4(n=20)	F 值	P 值
ALT(U/L)	治疗前	41.95±24.981	32.00±17.446	3.128	0.085
	治疗后	34.25±14.592	35.05±9.918	2.976	0.093
AST(U/L)	治疗前	31.70±14.246	25.10±10.508	1.650	0.207
	治疗后	29.00±7.093	26.20±6.279	1.057	0.310
BUN(mmol/L)	治疗前	4.502±1.064	4.905±0.920	0.749	0.392
	治疗后	4.832±1.251	4.752±1.004	2.286	0.139
CREA(μmol/L)	治疗前	80.950±10.144	74.750±10.731	0.828	0.369
	治疗后	77.550±7.515 ^①	74.150±7.485	0.014	0.907

与同组治疗前比较, ① $P<0.05$

4.8 不良反应 所有患者给药期间均未出现如白细胞、血红蛋白、血小板明显下降。亚组1急性痛风性关节炎发生4例(8.51%), 亚组2急性痛风性关节炎发生12例(26.67%), 2组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=5.275$, $P=0.022$)。亚组3急性痛风性关节炎发生1例(5.00%), 亚组4急性痛风性关节炎发生8例(40.00%), 2组比较, 差异有统计学意义($\chi^2=5.161$, $P=0.023$)。服用苯溴马隆的患者有2例出现肝功能异常转而服用中药, 未纳入研究病例亚组2; 服用别嘌醇的患者有1例出现皮疹, 及时停药, 未纳入研究病例亚组4。

5 讨论

高尿酸血症在中医古籍中没有明确记载, 对于其病因病机及治疗, 现代医家多数观点均提到脾虚湿浊与高尿酸血症、痛风的关系。《素问·至真要大论》云: “诸湿肿满, 皆属于脾。”脾主运化水谷水液、升清降浊, 为“后天之本”。脾运化失调, 湿浊内生, 循经下注关节易发生痛风病症。多数高尿酸血症患者嗜食膏粱厚味、肥甘酒酪, 久之脾胃运化失调, 酿湿生浊, 痰湿留滞于经络之中, 未发时无关节症状, 但身困倦怠、头昏头晕、腰膝酸痛、纳食减少、脘腹胀闷等脾虚湿阻之象时有出现, 发则或化热、或成瘀、或聚而成毒, 沿脾经下注表现为关节红肿疼痛, 舌质淡胖或舌尖红, 苔白或黄厚腻, 脉细或弦滑, 中医辨证属脾虚湿浊之证。

本研究自拟健脾化湿祛瘀中药方剂, 方中以生黄芪入脾益气为君; 茯苓、薏苡仁入脾经健脾渗湿为臣; 佐土茯苓、萆薢入胃经祛湿利关节健脾, 丹参入肝脾经活血祛瘀、养血凉血, 淫羊藿温肾祛风除湿, 牛膝补肝肾、活血祛瘀、引血下行。综合本方, 以健脾祛湿为主, 兼祛风湿、利关节、活血消肿功效, 以调理脾经气血失调为主, 兼顾其它。方中诸药都是中医治疗痛风与高尿酸血症的常用药物, 主要药物经现代药理研究证明能降低血尿酸: 中药黄芪对胰岛素抵抗并高尿酸血症模型大鼠具有明显降血尿酸作用^[8]; 黄芪药渣发酵产物能显著降低高尿酸血症小鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮水平, 能显著提高24 h尿液中尿酸和肌酐的排泄量以及尿酸的排泄分数, 具有促进肾脏尿酸排泄的作用^[9]; 高剂量粉萆薢水提物能显著降低小鼠和大鼠血清尿酸含量^[10]; 土茯苓通过下调大鼠肾脏

URAT1基因的mRNA表达促进尿酸排泄^[11]。本研究显示采用健脾化湿祛瘀方降低高尿酸血症有效。另外, 研究还显示中药治疗组急性痛风性关节炎的发病率低于对照组, 且具有部分降低肌酐作用, 是否与所用中药的抗炎、抗氧化、保护肾脏作用有关, 值得进一步研究。

本研究结果显示, 中药治疗的2个亚组降尿酸有效率低于同组的苯溴马隆与别嘌醇, 但未达到统计学差异, 说明自拟健脾化湿祛瘀中药方剂与苯溴马隆、别嘌醇一样均能有效降低血尿酸水平, 且自拟健脾化湿祛瘀中药方剂对于尿酸生成过多型与尿酸排泄减少型均有效, 具体机制需要进一步研究。与苯溴马隆、别嘌醇降尿酸相比, 健脾化湿祛瘀法降低血尿酸的同时, 诱发急性痛风性关节炎的比例较低, 且在部分患者中有降低血肌酐的作用。

[参考文献]

- [1] 张艳男, 郭美宜, 荣胜忠, 等. 城市体检人群高尿酸血症患病情况及危险因素分析[J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15(4): 328-331.
- [2] 冯玫, 李玉翠. 关注无症状高尿酸血症[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(6): 475-477.
- [3] Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13(2): 23-28.
- [4] 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.
- [5] 黄庆仪, 周新华, 吕天越, 等. 高尿酸血症相关因素及其与中医证型的关系研究[J]. 新中医, 2010, 42(6): 27-28.
- [6] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医临床诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 270.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. 中国全科医学, 2010, 13(4B): 1145-1149.
- [8] 杨传经, 李雪梅, 孔德明, 等. 单味中药黄芪改善胰岛素抵抗对血尿酸影响的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1621-1623.
- [9] 陆潭, 张李阳, 陈玉胜. 一种黄芪药渣发酵产物的抗高尿酸血症活性[J]. 江苏农业科学, 2013, 41(9): 288-291.
- [10] 费洪荣, 毛幼桦, 朱玮, 等. 粉萆薢降尿酸作用研究[J]. 医药导报, 2007, 26(11): 1270-1272.
- [11] 孙红, 王少明, 庄捷, 等. 土茯苓等中药抑制URAT1表达及降尿酸作用筛选研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(4): 403-407.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)