



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102240372 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 201110167957. 1

(22) 申请日 2011. 06. 21

(71) 申请人 武汉市中医医院

地址 430014 湖北省武汉市汉口江岸区黎黄
陂路 49 号

(72) 发明人 张荒生 张义生 陈丽川

(74) 专利代理机构 武汉开元知识产权代理有限
公司 42104

代理人 樊戎 潘杰

(51) Int. Cl.

A61K 36/90 (2006. 01)

A61P 19/06 (2006. 01)

A61K 33/06 (2006. 01)

A61K 35/64 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

一种治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物
及制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物,该药物是由下述重量份数的原料药制成的药剂:生石膏 10 ~ 60 份、知母 5 ~ 20 份、忍冬藤 10 ~ 40 份、车前草 10 ~ 40 份、土茯苓 15 ~ 40 份、赤芍 5 ~ 20 份、甘草 3 ~ 15 份、全蝎 1 ~ 15 份、薏苡仁 5 ~ 60 份。本发明药物对急性痛风性关节炎和高尿酸血症有明显的治疗作用,无毒副作用,安全有效。本发明还公开了该药物颗粒剂的制备方法。用本发明制备方法所制得的颗粒剂,服用方便,口感好,见效快。

1. 一种治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物,其特征在于它是由下述重量份数的原料药制成的药剂:

生石膏 10~60 份、知母 5~20 份、忍冬藤 10~40 份、车前草 10~40 份、土茯苓 15~40 份、赤芍 5~20 份、甘草 3~15 份、全蝎 1~15 份,薏苡仁 5~60 份。

2. 根据权利要求 1 所述的治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物,其特征在于它是由下述重量份数的原料药制成的药剂:

生石膏 25~40 份、知母 8~16 份、忍冬藤 15~28 份、车前草 22~36 份、土茯苓 20~30 份、赤芍 6~15 份、甘草 5~10 份、全蝎 5~12 份,薏苡仁 20~35 份。

3. 根据权利要求 1 所述的治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物,其特征在于它是由下述重量份数的原料药制成的药剂:

生石膏 40 份、知母 10 份、忍冬藤 15 份、车前草 15 份、土茯苓 15 份、赤芍 10 份、甘草 6 份、全蝎 10 份,薏苡仁 30 份。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物,其特征在于:它是由所述 9 味原料药为活性成分,加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备而成的药剂,所述的药剂为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、口服液或针剂。

5. 根据权利要求 4 所述的治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物的方法,其特征在于,所述颗粒剂的制备方法如下:

a. 按照所述重量配比称取原料药备用;

b. 粉碎:取备用薏苡仁的 2/3 经干燥后,粉碎成 100 目细粉,混匀,制得药物细粉(I);

c. 提取:取备用剩下 1/3 的薏苡仁及其它 8 味原料药用水浸泡 0.5~1 小时,再用水煎煮两次,每次用 8~10 倍量的水煎煮 1~2 小时,合并煎液,静置沉淀 12~24 小时,过滤,滤液浓缩至相对密度为 1.20~1.45 的清膏(II);

d. 微波干燥:取清膏(II),在 60℃~75℃,压力 -0.08MPa~-0.10MPa 下微波真空干燥,得干浸膏块;

e. 混合粉碎:取上述干浸膏块,破碎,加入药物细粉(I),混合粉碎,过 10 目筛,筛去粗粒,得干浸膏粉(III);

f. 制粒干燥:取干浸膏粉(III) 加其重量 1%~10% 的乙醇,混匀制软材,10 目筛制粒,60℃干燥,得干燥颗粒,分装,制得颗粒剂。

一种治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种中药药物,具体地指一种治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物及制备方法。

背景技术

[0002] 痛风是长期嘌呤代谢紊乱、血尿酸增高所致组织损伤的一组疾病。痛风又称“高尿酸血症”,嘌呤代谢障碍,属于关节炎的一种。现代医学认为痛风由于遗传性或获得性病因导致嘌呤代谢障碍和血尿酸持续升高而引起的疾病。其临床特点包括高尿酸血症、痛风性急性或慢性关节炎反复发作、痛风石沉积、痛风结节肿性慢性关节炎及高尿酸血症肾病等。

[0003] 现在痛风的患病率正在逐年增加,痛风已成为严重危害人类健康的疾病之一,但目前尚无完全治愈痛风性关节炎和高尿酸血症的治疗药物及方法。一般以止痛、消炎及防止再次发作为主要治疗目的的西药均存在不同程度的毒副作用与不良反映;同时,由于痛风具有反复发作的特点,患者多难以长期接受西药治疗。因此,目前尚无完全治愈痛风的安全可靠的特效药。

发明内容

[0004] 为了解决上述问题,本发明的首要目的是按照中医药理论提供一种安全有效治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物。

[0005] 本发明的另一目的是提供上述治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物的制备方法。

[0006] 本发明治疗痛风性关节炎和高尿酸血症的药物是由下述重量份数的原料药制成的药剂:

[0007] 生石膏 10 ~ 60 份、知母 5 ~ 20 份、忍冬藤 10 ~ 40 份、车前草 10 ~ 40 份、土茯苓 15 ~ 40 份、赤芍 5 ~ 20 份、甘草 3 ~ 15 份、全蝎 1 ~ 15 份、薏苡仁 5 ~ 60 份。

[0008] 本发明药物的优选重量份配比范围是:

[0009] 生石膏 25 ~ 40 份、知母 8 ~ 16 份、忍冬藤 15 ~ 28 份、车前草 22 ~ 36 份、土茯苓 20 ~ 30 份、赤芍 6 ~ 15 份、甘草 5 ~ 10 份、全蝎 5 ~ 12 份、薏苡仁 20 ~ 35 份。

[0010] 本发明药物的最佳重量份配比是:

[0011] 生石膏 40 份、知母 10 份、忍冬藤 15 份、车前草 15 份、土茯苓 15 份、赤芍 10 份、甘草 6 份、全蝎 10 份、薏苡仁 30 份。

[0012] 生石膏:本品为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏,生石膏辛、甘,大寒入胃腑,具有清热泻火,除烦止渴的作用。其主要有效成分为含水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),其水煎液具有解热、中枢镇痛、解渴等作用。

[0013] 知母:本品为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎。知母苦、甘、寒,入肺、胃、肾经,具有清热泻火、生津润燥作用。知母主要有效成分为甾体皂苷、双苯吡酮类(芒果苷、异芒果苷)、多糖类(知母多糖 A ~ D),其水煎液具有解热作用、抗血

小板聚集作用、抗炎作用（知母芒果苷有显著的抗炎作用）等。

[0014] 忍冬藤：本品为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥茎枝，主产地为山东、河南。忍冬藤主要化学成分是绿厚酸 (Chorogenic acid)、挥发油；具有清热解毒，疏风通络作用，可用于温病发热，热毒血痢，痈肿疮疡，风湿热痹，关节红肿热痛。

[0015] 土茯苓：本品为百合科植物光叶菝葜 *Smilax glabra* Roxb. 的干燥根茎。土茯苓甘、淡、平，具有除湿、解毒、通利关节作用，用于治疗梅毒、筋骨疼痛、肾炎水肿、淋浊、带下、湿热疮毒、痈肿、瘰疬等。其主要活性成分之一落新妇苷具有利尿、镇痛、解毒作用的。

[0016] 车前草：本品为车前科植物车前 *Plantago asiatica* L. 或平车前 *Plantago depressa* Willd. 的干燥全草。车前草甘、寒，主要有效成分为车前子胶、车前苷，具有清热、利尿、凉血作用。

[0017] 薏苡仁：本品为禾本科植物薏苡 *Coix lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁，主产于河北、福建、辽宁。薏苡仁性凉，味甘、淡，具有健脾渗湿、清热排脓、除痹止泻的作用，用于水肿、脚气、小便不利、湿痹拘挛、脾虚泄泻等症。其主要有效成分为薏苡仁脂、碳水化合物，具有镇痛抗炎抗血栓形成作用。

[0018] 赤芍：本品为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 或川赤芍 *Paeonia veitchii* Lynch 的干燥根，主产于内蒙。赤芍苦、微寒，归肝经，具有清热凉血，散瘀止痛作用。其主要有效成分为芍药苷，具有抗血小板聚集、降低血液黏度、减少红细胞压积，改善血液流变学指标、抑制胆汁郁积因子、降低血浆血栓素 B2 (TX)、利胆、利尿等作用。

[0019] 全蝎：本品为钳蝎科动物东亚钳蝎 *Buthus martensii* Karsch 的干燥体，主产于山东、河南、湖北等地。全蝎性味辛、平，有毒。归肝经。具有息风镇痉，攻毒散结、通络止痛作用，用于小儿惊风、抽搐痉挛、中风口渴、半身不遂、破伤风、风湿顽痹、偏正头痛、疮疡、瘰疬。其活性物质蝎毒素 III 具有很强的镇痛作用。

[0020] 甘草：本品为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根及根茎，主产于内蒙、甘肃、新疆。甘草具有补益、解毒、润肺止咳、缓急止痛之功。其主要有效成分为甘草皂甙。具有抗炎症及抗过敏性反应作用；甘草甜素和甘草次酸具有糖皮质激素样的抗炎症作用，甘草次酸盐对大鼠甲醛性关节炎有明显的抑制作用。

[0021] 本发明药物组合物可以多种方式使用，如直接加水煎煮成汤剂服用；或由上述 9 味原料药为活性成分，加上药学上可接受的辅料或辅助性成分制备而成的药剂，所述的药剂为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、口服液或针剂等，优选颗粒剂。

[0022] 根据上述 9 味中药的理化性质及药理作用，对本发明药物提取工艺及制剂工艺进行研究，得到本发明药物较为合理的制备方法。

[0023] 本发明所提供颗粒剂药物的制备方法如下：

[0024] a. 按照所述重量配比称取原料药备用；

[0025] b. 粉碎：取备用薏苡仁的 2/3 经干燥后，粉碎成 100 目细粉，混匀，制得药物细粉 (I)；

[0026] c. 提取：取备用剩下 1/3 的薏苡仁及其它 8 味原料药用水浸泡 0.5～1 小时，再用水煎煮两次，每次用 8～10 倍量的水煎煮 1～2 小时，合并煎液，静置沉淀 12～24 小时，过滤，滤液浓缩至相对密度为 1.20～1.45 的清膏 (II)；

[0027] d. 微波干燥:取清膏(II),在60℃~75℃,压力-0.08MPa~-0.10MPa下微波真空干燥,得干浸膏块;

[0028] e. 混合粉碎:取上述干浸膏块,破碎,加入药物细粉(I),混合粉碎,过10目筛,筛去粗粒,得干浸膏粉(III);

[0029] f. 制粒干燥:取干浸膏粉(III)加其重量1%~10%的乙醇,混匀制软材,10目筛制粒,60℃干燥,得干燥颗粒,分装,即可制得痛风性关节炎和高尿酸血症的颗粒剂。

[0030] 本发明药物的用法与用量:本发明药物的用量取决于具体剂型,以及病人的年龄、体重、健康状况等因素。作为指导:颗粒剂,成人每次口服10g,每日3次,7天为一疗程,治疗2~3个疗程。

[0031] 本发明的有益效果:

[0032] (1) 本发明药物以生石膏、知母为君,车前草、忍冬藤、土茯苓、薏苡仁为臣,全蝎、赤芍为佐,甘草为使药,对治疗痛风性关节炎和高尿酸血症有显著效果。本发明药物可以降低血尿酸,改善关节功能,减轻关节炎症,降低血沉,无明显毒副作用与不良反应。本发明药物能显著降低采用腺嘌呤、乙胺丁醇灌喂大鼠诱导高尿酸血症动物模型,引起的大鼠高尿酸血症模型的血尿酸值;对注射尿酸钠盐结晶所致的大鼠关节炎模型的关节肿胀疼痛及炎症反应有显著的抑制作用。

[0033] (2) 用本发明制备方法所制得的颗粒剂,服用方便,口感好,见效快,对急性痛风性关节炎并发肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症等也具有一定治疗作用。

具体实施方式

[0034] 实施例1

[0035] 组成:生石膏40份、知母10份、忍冬藤15份、车前草15份、土茯苓15份、赤芍10份、甘草6份、全蝎10份、薏苡仁30份。制备方法:

[0036] a. 将上述9味中药,按处方量称取备用;

[0037] b. 粉碎:取备用薏苡仁20g干燥,再粉碎成100目细粉,混匀,制得药物细粉(I);

[0038] c. 提取:取备用剩下的薏苡仁10g及其它8味原料药用水浸泡0.5小时,再用水煎煮两次,第一次加入10倍量水煎煮1.5小时,第二次加入8倍量水煎煮1.0小时,合并煎液,合并煎液,静置沉淀18小时,过滤,滤液浓缩至60℃时相对密度为1.35的清膏(II);

[0039] d. 微波干燥:取清膏(II),在75℃,压力-0.10MPa下微波真空干燥,得干浸膏块;

[0040] e. 混合粉碎:取上述干浸膏块,破碎,加入药物细粉(I),混合粉碎,过10目筛,筛去粗粒,得干浸膏粉(III);

[0041] f. 制粒干燥:取干浸膏粉(III)加其重量3%乙醇,混匀制软材,10目筛制粒,60℃干燥,得干燥颗粒,分装入药用复合膜内,每袋装10g,制得颗粒剂。

[0042] 所得颗粒中所含有菝葜皂苷元、芒果苷、绿厚酸、车前子胶、车前苷、落新妇苷、甘草酸铵、芍药苷、甘草甜素、甘草次酸等成份。以上成份均可采用中华人民共和国药典2005年版一部的方法进行测定。

[0043] 按照药典记载的薄层色谱法对薏苡仁、知母、甘草进行鉴别,鉴定了甘草的甘草酸铵、甘草甜素、甘草次酸,薏苡仁的菝葜皂苷元,土茯苓的落新妇苷,赤芍的芍药苷的存在。同时对其性状、水分、粒度、砷盐、重金属、溶化性、微生物限度、稳定性等进行检查和测定,

均符合药典的要求。按照药典记载的高效液相色谱法对菝葜皂苷元及落新妇苷进行测定,其含量分别在 3.5mg/袋和 0.9mg/袋以上。

[0044] 实施例 2

[0045] 组成:生石膏 10g、知母 5g、忍冬藤 10g、车前草 10g、土茯苓 15g、赤芍 5g、甘草 3g、全蝎 1g、薏苡仁 6g。

[0046] 制备方法:

[0047] a. 将上述 9 味中药,按处方量称取备用;

[0048] b. 粉碎:取备用薏苡仁 4g 干燥,再粉碎成 100 目细粉,混匀,制得药物细粉(I);

[0049] c. 提取:取备用剩下的薏苡仁 2g 及其它 8 味原料药用水浸泡 0.5 小时,再用水煎煮两次,第一次加入 8 倍量水煎煮 1 小时,第二次加入 8 倍量水煎煮 1 小时,合并煎液,合并煎液,静置沉淀 14 小时,过滤,滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.25 的清膏(II);

[0050] d. 微波干燥:取清膏(II),在 60℃,压力 -0.08MPa 下微波真空干燥,得干浸膏块;

[0051] e. 混合粉碎:取上述干浸膏块,破碎,加入药物细粉(I),混合粉碎,过 10 目筛,筛去粗粒,得干浸膏粉(III);

[0052] f. 制粒干燥:取干浸膏粉(III) 加其重量 1% 乙醇,混匀制软材,10 目筛制粒,60℃干燥,得干燥颗粒,分装入药用复合膜内,每袋装 10g,制得颗粒剂。

[0053] 实施例 3

[0054] 组成:生石膏 60g、知母 20g、忍冬藤 40g、车前草 40g、土茯苓 40g、赤芍 20g、甘草 15g、全蝎 15g、薏苡仁 60g。

[0055] 制备方法:

[0056] a. 将上述 9 味中药,按处方量称取备用;

[0057] b. 粉碎:取备用薏苡仁 40g 干燥,再粉碎成 100 目细粉,混匀,制得药物细粉(I);

[0058] c. 提取:取备用剩下的薏苡仁 20g 及其它 8 味原料药用水浸泡 1 小时,再用水煎煮两次,第一次加入 10 倍量水煎煮 2 小时,第二次加入 10 倍量水煎煮 2 小时,合并煎液,合并煎液,静置沉淀 24 小时,过滤,滤液浓缩至 60℃时相对密度为 1.45 的清膏(II);

[0059] d. 微波干燥:取清膏(II),在 60℃,压力 -0.08MPa 下微波真空干燥,得干浸膏块;

[0060] e. 混合粉碎:取上述干浸膏块,破碎,加入药物细粉(I),混合粉碎,过 10 目筛,筛去粗粒,得干浸膏粉(III);

[0061] f. 制粒干燥:取干浸膏粉(III) 加其重量 1% 乙醇,混匀制软材,10 目筛制粒,60℃干燥,得干燥颗粒,分装入药用复合膜内,每袋装 10g,制得颗粒剂。

[0062] 动物试验

[0063] 试验 1 本发明药物对大鼠急性痛风性关节炎的作用

[0064] 1. 试验材料

[0065] 1.1 试验动物

[0066] 采用 32 只雄性 SD(Sprague Dawley) 大鼠,体重 (200±20) (华中科技大学同济医学院试验动物中心提供)。

[0067] 1.2 材料

[0068] 生理盐水、5 号注射器、手术刀、10% 水合氯醛、吐温 -80、NaOH、HCl、5% HNO₃、4% 多聚甲醛。

[0069] 1.3 药物

[0070] 试验组用药为本发明实施例 1 所制得的中药；阳性药对照组用药为秋水仙碱，从医院或药房购买，每片 200mg，由中国集成药厂（上海）生产。

[0071] 1.4 试验试剂

[0072] ①尿酸 (Uric acid, 99%) : 25g, A Johnson Matthey Company ; Z10970025, 产品批号 : 030101 ;

[0073] ② LP-PLA2 (磷脂酶 A2) 测定试剂盒 : 武汉中美科技生物工程有限公司 ;

[0074] ③ IL-6 (白介素 -6) 测定试剂盒 : 武汉中美科技生物工程有限公司 ;

[0075] ④ IL-1 α (白介素 -1 α) 测定试剂盒 : 武汉中美科技生物工程有限公司。

[0076] 1.5 主要仪器

[0077] 螺旋千分尺 ; 石蜡切片机 ; 美国 DYNATECH MR5000 酶标仪 ; 高倍光学显微镜 (Olympus) ; 振荡混合器 : 上海医学仪器厂 ; 显微镜 : BH-2, OLYMPUS, 日本 ; 数字摄像机 : TK-C1381, Victor 公司日本。

[0078] 2. 试验方法

[0079] 2.1 尿酸钠 (MSU) 结晶及尿酸钠溶液的制备

[0080] 2.1.1 尿酸钠 (MSU) 结晶制备方法

[0081] 194ml 蒸馏水中加入 6ml 1M 的 NaOH, 煮沸, 加 1g 尿酸, 用 1N HCl 调 pH 至 7.2, 搅拌冷却, 于 4℃ 冰箱保存 24 小时, 去上清液用滤纸将沉淀物水分吸干, 70℃ 干燥箱烘 2 小时, 取出, 刮下粉末, 放入研钵内研成细末, 用孔径 250 μ m 的金属筛过筛, 制成尿酸钠结晶。

[0082] 2.1.2 尿酸钠溶液的制备

[0083] 取 250mg 尿酸钠结晶加 9ml 生理盐水, 再加 1ml 吐温 -80, 加热搅拌, 配制成 10ml 尿酸钠溶液。

[0084] 2.2 试验分组与动物模型

[0085] 大鼠适应性喂养 1 周后, 按随机分为 4 组, 每组 8 只, 分别为 : 空白对照组、模型组、阳性药对照组、试验组。

[0086] 参照 Coderre 等的方法进行造模, 模型组、阳性药对照组和试验组的大鼠腹腔均注射 10% 水合氯醛 (30ml/kg) 麻醉, 选模型组组外侧后方为穿刺点, 针口斜面朝前上方与胫骨成 45° 夹角穿入踝关节腔, 以 5 号针头向关节腔注入 0.2ml 25mg/ml MSU 溶液, 以关节囊对侧鼓起为注入标准, 诱导急性关节炎模型。相应地, 空白对照组注射同等剂量的生理盐水。

[0087] 给药剂量分别为 : 实验动物用量按动物体表面积比率换算等效剂量换算, 试验组为 0.9mg/kg ; 阳性药对照组为 0.6g/kg ; 空白对照组、模型组用同体积纯净水灌胃。每天灌胃给药 1 次, 连续给药 5d。

[0088] 3. 观察指标

[0089] 3.1 步态

[0090] 造模后大鼠继续喂药, 72 小时后观察各大鼠步态变化, 步态分级按 Coderre 介绍的方法, 分级评估药物对动物步态的影响, 如表 1 所示。

[0091] 表 1 分级评估参考标准

[0092]

分级	参 考 标 准	积分
0 级	正常行走	0
I 级	轻微跛行, 受试下肢略有弯曲	1
II 级	中度跛行, 受试下肢刚触及地面	2
III 级	重度跛行, 受试下肢离开地面, 3 足着地行走	3

[0093] 3.2 踝关节厚度:

[0094] 使用螺旋千分尺测量右后肢踝关节厚度,其方法是关节屈曲时测量 3 次,取平均数记录其踝关节厚度值。造模前螺旋千分尺测量各鼠右后肢踝关节厚度,造模 72 小时后在相同部位测量关节厚度。按下列公式计算出肿胀百分率:肿胀率(%)=(致炎后足跖踝关节厚度-致炎前足跖踝关节厚度)/致炎前足跖踝关节厚度×100%。

[0095] 4. IL-1 α 、IL-6、LP-PLA₂ 测定方法

[0096] 在无菌条件下取各组大鼠踝关节滑膜组织,分别放入 EPPENDROF 管中,称取 20mg 加组织提取液(试剂盒提供),电动匀浆,3000rpm 离心,15min 后,按酶联免疫法测定,求每毫克组织含量。

[0097] 5. 结果

[0098] 5.1 一般性观察

[0099] 在试验过程中,空白对照组大鼠皮毛白而润泽,活动自如,反应灵敏,饮食及尿便正常;阳性药对照组则逐渐出现体毛欠光泽,精神欠佳,懒动,食量减少,大便稀溏;试验组精神、饮食尚可,体毛稍欠光泽,大便稀溏且量多。

[0100] 5.2 步态变化的影响

[0101] 四组试验对步态变化的影响如表 2 所示。

[0102] 表 2 药物时步态变化的影响

[0103]

组别	动物数(只)	0 级	I 级	II 级	III 级
空白对照组	8	7	1	0	0
模型组	8	0	0	2	6
阳性药对照组	8	1	1	4	2
试验组	8	1	2	3	2

[0104] 经 Ridit 检验结果表明,模型组与空白对照组之间差异非常显著,提示尿酸钠所致关节炎模型是成功的。试验组、阳性药对照组与模型组比较有非常显著性差异, $P < 0.01$;但试验组与阳性药对照组之间相比较没有统计学意义。

[0105] 5.3 对造模前后各组踝关节厚度变化的影响

[0106] 四组试验对造模前后各组踝关节厚度变化的影响结果如表 3 所示。

[0107] 表 3 造模前后各组踝关节厚度(mm)的变化的影响

[0108]

组别	动物数 (只)	造模前踝 关节厚度	造模后踝 关节厚度	差值 (d)	肿胀率 (%)
空白对照组	8	7.318±0.050	7.322±0.021 [#]	0.018±0.040 [#]	1.01±0.255 [#]
模型组	8	7.236±0.026	7.889±0.069 [*]	0.654±0.069 [*]	13.51±0.727 [*]
阳性药 对照组	8	7.242±0.035	7.797±0.067 ^{*#}	0.583±0.089 ^{*#}	9.01±1.237 ^{*#}
试验组	8	7.301±0.045	7.884±0.069 ^{*#}	0.554±0.091 ^{*#}	8.07±1.222 ^{*#}

[0109] 注 : * 造模后踝关节厚度空白对照组与其余各组比较 ($p < 0.01$), # 造模后踝关节厚度模型组与其余各组比较 ($p < 0.01$);

[0110] * 差值空白对照组与其余各组比较 ($p < 0.01$), # 差值模型组与其余各组比较 ($p < 0.05$);

[0111] * 肿胀率空白对照组与其余各组比较 ($p < 0.01$), # 肿胀率模型组与其余各组比较 ($p < 0.01$)。

[0112] 通过采用 F 检验后继以 q 检验, 组内治疗前后差异采用成对数据的 t 检验。造模前各组踝关节厚度无统计学差异 ($p > 0.5$); 造模后空白对照组与其余各组踝关节厚度有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 模型组与其余各组踝关节厚度有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 阳性药对照组与试验组无统计学意义 ($p > 0.5$)。造模前后的差值空白对照组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 模型组与其余各组有统计学差异 ($p < 0.05$); 造模前后有有显著统计学差异 ($p < 0.01$)。踝关节肿胀率空白对照组与其余各组有有显著统计学差异 ($p < 0.01$); 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$); 阳性药对照组与试验组无统计学意义 ($p > 0.5$)。

[0113] 5.4 对大鼠血清 IL-1 α 、IL-6、LP-PLA₂ 的影响

[0114] 四组试验对大鼠血清 IL-1 α 、IL-6、LP-PLA₂ 的影响结果如表 4 所示。

[0115] 表 4 对血清 IL-1 α 、IL-6、LP-PLA₂ 的影响

[0116]

组别	动物数 (只)	IL-1 α (pg/ml)	IL-6 (od 值)	LP-PLA ₂ (pg/ml)
空白对照组	8	16.007±1.303 [*]	0.387±0.020 [*]	15.222±0.342 [#]
模型组	8	49.478±3.970 [#]	0.996±0.059	12.227±0.856 [*]
阳性药对照组	8	29.228±1.036 ^{*#}	0.505±0.055 [*]	5.723±0.453 ^{*#}
试验组	8	32.642±1.320 ^{*#}	0.618±0.300 [*]	4.461±0.281 ^{*#}

[0117] 注: #IL-1 α 空白对照组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), *IL-1 α 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$);

[0118] *IL-6 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$);

[0119] #LP-PLA₂ 空白对照组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), *LP-PLA₂ 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$).

[0120] 通过采用 F 检验后继以 q 检验, 对血清 IL-1 α 的影响, 空白对照组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 阳性药对照组与试验组无统计学意义 ($p > 0.5$); 对血清 IL-6 的影响, 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 其余各组无统计学意义 ($p > 0.5$); 对血清 LP-PLA₂ 的影响, 空白对照组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 模型组与其余各组有显著统计学差异 ($p < 0.01$), 阳性药对照组与试验组无统计学意义 ($p > 0.5$).

[0121] 5.5 病理变化

[0122] 空白对照组的滑膜组织的滑膜细胞彼此疏松排列, 其间为胶原性间质, 无炎细胞浸润。模型组: 滑膜炎症明显, 炎细胞浸润, 滑膜细胞增生, 成纤维细胞及小血管增生, 纤维炎性蛋白渗出物, 和软骨细胞增生, 可见大量的嗜酸粒细胞。阳性药对照组: 少许滑膜细胞增生、变性, 炎细胞减少, 无纤维组织增生。试验组: 少许滑膜细胞增生, 炎症不明显, 无纤维组织增生。

[0123] 动物试验 1 结果显示: 本发明中药组合物可以抑制尿酸盐所致的关节肿胀及炎症反应, 对急性痛风性关节炎有明显的治疗作用。

[0124] 试验 2 本发明药物对大鼠高尿酸血症的影响

[0125] 1. 试验材料

[0126] 1.1 动物

[0127] 健康成年雄性 SD 大鼠 66 只, 体重 $200 \pm 20\text{g}$, 华中科技大学同济医学院试验动物中心提供。

[0128] 1.2 仪器

[0129] 赛多利斯 BP-1 电子天平, 分辨率 0.1mg , 德国赛多利斯公司生产; 75 型分光光度计, 上海第三分析仪器厂生产; 80-2 低速离心机, 上海手术器械厂生产; HW1 型电热恒温水浴箱, 北京市医疗设备厂生产。

[0130] 1.3 试剂及药物

[0131] ①腺嘌呤片: 每片 10mg , 天津力生制药股份有限公司, 批号: 0611010;

[0132] ②盐酸乙胺丁醇片: 每片 100mg , 武汉中联集团四药药业有限公司, 国药准字: H42020293;

[0133] ③苯溴马隆 (利加利仙): 苯溴马隆, 成都华神集团股份有限公司产品, 规格: 50mg , 批号 20070601;

[0134] ④本发明实施例 1 所制得的中药。

[0135] 2 试验方法

[0136] 2.1 分组

[0137] 大鼠适应性喂养 7d 后 (室温 $16 \sim 22^\circ\text{C}$, 湿度 $65\% \sim 70\%$, 自由饮水进食), 随机数字表法将 66 只大鼠分为 6 组, 即空白对照组, 模型组, 试验组低、中、高剂量组, 阳性药对照组, 每组 11 只。

[0138] 2.2 造模

[0139] 参照文献造模方法及预试验结果。将模型组, 试验组低、中、高剂量组, 阳性药对照组的SD大鼠用腺嘌呤 100mg/kg、盐酸乙胺丁醇 250mg/kg 溶于蒸馏水中配制成混悬液, 按体重 10ml/kg 造模剂灌胃, 每日灌服 2ml, 连续造模 21 天。空白对照组不予处理。

[0140] 2.3 给药

[0141] 给药: 开始造模即给药, 每天给药 1 次, 试验组低、中、高剂量组灌胃中药颗粒, 试验组高剂量组为 1.8mg/kg、试验组中剂量组为 0.9mg/kg 和试验组低剂量组为 0.45mg/kg。阳性药对照组灌胃苯溴马隆 (利加利仙) 为 0.022mg/kg。空白对照组和模型组分别给予蒸馏水 2ml 灌胃。灌胃给药共计 21 天。

[0142] 2.4 检测指标

[0143] 分别于试验第 7、14 天眼球采血检测尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA)、黄嘌呤氧化酶 (XOD), 第 21 天取血检测 BUN、Cr、UA、XOD, 后处死大鼠, 取左侧肾脏与肝脏, 10% 甲醛固定, HE 染色。于试验第 21 天体重、肾重与肾指数的变化。

[0144] 2.4.1 肾指数

[0145] 用电子分析天平称取双侧肾脏: 肾脏指数 = 肾重 / 体重 (mg/g)。

[0146] 2.4.2 血清尿素氮、肌酐、尿酸

[0147] BUN、Cr、UA 测定取 2mL 血分离血清, 用岛津 7200 全自动生化分析仪测定。

[0148] 2.4.3 黄嘌呤氧化酶 (XOD) 测定

[0149] 取 1ml 血, 以 3500r/min, 离心 10min 分离血清, 取澄清上清液, 751 分光仪比色法测定并计算。

[0150] 2.4.4 对肾脏的间质纤维化分级的影响

[0151] 取左侧肾脏用肝素生理盐水原位灌流去除血细胞后, 入 10% 中性甲醛固定, 行 HE 染色, 光镜下测量肾间质病变范围, 观察炎症细胞浸润情况。肾间质纤维化程度按 Piraini 方法半定量分级: 0 级为小管间质无病变; 1 级为轻度, 病变范围 < 20%; 2 级为中度, 病变范围为 20% ~ 40%; 3 级为重度, 病变范围 > 40%。

[0152] 3. 结果

[0153] 3.1 一般情况

[0154] 模型组大鼠随着灌胃的日数增加, 而出现体重增加缓慢, 表现多饮、多尿、皮毛干枯、畏寒拱背、精神萎靡。四组治疗组 (试验组低、中、高剂量组及阳性药对照组) 大鼠症状均较模型组、空白对照组轻, 但不如空白对照组动物健康。

[0155] 3.2 体重、肾重与肾比重的变化

[0156] 3 周后, 六组试验对尿酸性肾病大鼠体重、肾重、肾指数的影响结果如表 5 所示。

[0157] 表 5 六组试验对尿酸性肾病大鼠体重、肾重、肾指数的影响

[0158]

组别	例数	体重 (g)	肾重 (g)	肾指数 (%)
空白对照组	11	245.00 ± 9.51*	1.760 ± 0.061*	0.729 ± 0.050*
模型组	11	214.46 ± 5.79	2.208 ± 0.038	1.032 ± 0.024
试验组高剂量组	11	283.12 ± 6.32*	1.756 ± 0.059*	0.620 ± 0.017*
试验组中剂量组	11	259.74 ± 6.23*	1.684 ± 0.043*	0.651 ± 0.028*
试验组低剂量组	11	223.79 ± 7.28*	1.846 ± 0.092*	0.827 ± 0.043*
阳性药对照组	11	243.41 ± 4.81*	1.776 ± 0.039*	0.773 ± 0.028*

[0159] 注 : * 模型组与各组比较 ($p < 0.05$)

[0160] 与模型组比, 空白对照组和四组治疗组肾脏重量有显著性差异降低显著, 体重增加明显, 有显著性差异。四组治疗组间比较无显著性差异。

[0161] 3.3 对高尿酸血症大鼠的血清的影响

[0162] 六组试验对高尿酸血症大鼠第 7、14 天的血清 BUN、Cr、UA 的影响, 分别如表 6 和表 7 所示。

[0163] 表 6 第 7 天对血清 BUN、Cr、UA 的影响

[0164]

组别	例数	BUN(mmol/l)	Cr(umol/l)	UA(umol/l)
空白对照组	11	7.46±0.43	29.86±1.24*	67.38±10.39*
模型组	11	9.38±1.86	35.67±2.30	96.88±9.80
试验组高剂量组	11	5.66±0.44*	33.20±1.59*	61.33±5.63*
试验组中剂量组	11	5.70±0.50*	31.00±1.45*	63.17±6.38*
试验组低剂量组	11	6.90±0.67*	35.60±1.86*	75.80±4.59
阳性药对照组	11	6.20±0.29*	33.73±0.92*	83.83±10.524

[0165] 注 : *BUN 模型组与四组治疗组比较 ($p < 0.05$) ; *Cr 模型组与其余各组比较 ($p < 0.05$) ; *UA 模型组与空白对照组、高剂量组和中剂量组比较 ($p < 0.05$)。

[0166] 试验结果表明 : 第 7 天血清中的 UA, 模型组较空白对照组和试验组高、中剂量组明显升高 ($p < 0.05$) ; 第 7 天血清中的 BUN, 模型组与四组治疗组较明显升高 ($p < 0.05$) , Cr 模型组与其余各组比较 ($p < 0.05$)。

[0167] 表 7 第 14 天对血清 BUN、Cr、UA 的影响

[0168]

组别	例数	BUN(mmol/L)	Cr(umol/L)	UA(umol/l)
空白对照组	11	6.60±0.18*	26.14±0.91*	69.25±4.02*
模型组	11	7.72±0.36	32.00±1.13	92.25.38±5.53
试验组高剂量组	11	6.74±0.18*	27.80±0.58*	66.13±2.71*
试验组中剂量组	11	6.82±0.26*	26.60±0.51*	58.63±1.83*
试验组低剂量组	11	7.54±0.20	29.60±0.51*	62.13±1.79*
阳性药对照组	11	7.08±0.47	27.60±0.51*	69.80±9.10*

[0169] 注 : *BUN 模型组与空白对照组、高剂量组和中剂量组比较 ($p < 0.05$) ; *Cr 模型组与其余各组比较 ($p < 0.05$) ; *UA 模型组与比较比较 ($p < 0.05$)。

[0170] 试验结果表明 : 第 14 天血清中的 BUN, 模型组较空白对照组和试验组高、中剂量组明显升高 ($p < 0.05$)。第 14 天血清中的 Cr, 模型组与其余各组比较明显升高 ($p < 0.05$) , 低剂量组较空白对照组升高 ($p < 0.05$) , 中剂量组较空白对照组、低剂量组降低 ($p < 0.05$) , 中剂量组与空白对照组无明显差异。第 14 血清中的 UA, 模型组较其余各组显著升高 (14 天 : $p < 0.05$)。

[0171] 六组试验对对高尿酸血症大鼠第 21 天血清 BUN、Cr、UA、XOD 的影响如表 8 所示。

[0172] 表 8 第 21 天对血清 BUN、Cr、UA、XOD 的影响

[0173]

组别	例数	BUN(mmol/L)	Cr(umol/L)	UA(umol/l)	XOD(IU/L)
空白对照组	11	7.34±0.37*	28.86±0.86*	64.38±6.92*	35.13±1.84*
模型组	11	10.08±1.37	37.50±2.86	101.88±8.01	68.72±7.45
试验组高剂量组	11	5.66±0.44*	28.80±0.97*	61.33±5.63*	53.23±13.55

试验组中剂量组	11	$5.70 \pm 0.50^*$	$28.80 \pm 1.59^*$	$62.50 \pm 6.11^*$	57.34 ± 12.87
试验组低剂量组	11	$7.46 \pm 0.13^*$	$30.40 \pm 0.68^*$	$73.60 \pm 3.44^*$	69.56 ± 2.45
阳性药对照组	11	$6.20 \pm 0.29^*$	$29.80 \pm 1.02^*$	$71.17 \pm 6.51^*$	$37.12 \pm 0.60^*$

[0174] 注 : *BUN 模型组与其余各组比较 ($p < 0.05$) ; *Cr 模型组与其余各组比较 ($p < 0.01$) ; *UA 模型组与其余各组比较 ($p < 0.01$) ; *XOD 模型组、低剂量组与空白对照组、阳性药对照组 ($p < 0.05$)

[0175] 试验结果表明 : 第 21 天血清中的 UA, 模型组较其余各组显著升高 ($p < 0.01$) ; 血清 Cr 和 BUN 的变化, 模型组较其余各组较显著性升高 (Cr : $p < 0.01$, BUN : $p < 0.05$) ; 血清中的 XOD, 模型组、低剂量组比空白对照组、阳性药对照组显著升高 ($p < 0.05$)。

[0176] 3.4 对肾脏的间质纤维化分级的影响

[0177] 本发明六组试验对肾脏的间质纤维化分级的影响如表 9 所示。

[0178] 表 9 对肾脏的间质纤维化分级

[0179]

组别	例数	肾间质纤维化分级(只)			
		0	I	II	III
空白对照组	11	10	2	0	0
模型组	11	0	0	5	6
试验组高剂量组	11	1	2	7	1
试验组中剂量组	11	1	3	5	2
试验组低剂量组	11	1	2	5	3
阳性药对照组	11	1	4	4	2

[0180] 经 Ridit 检验结果表明, 模型组与空白对照组有显著性差异 ($p < 0.01$), 模型组与四组治疗组有明显差异 ($p < 0.05$)。

[0181] 动物试验 2 结果显示 : 本发明中药组合物有促进尿酸排出、降低尿酸含量的作用, 对高尿酸血症有明显的治疗作用。

[0182] 临床试验

[0183] 西医诊断标准 : 参照卫生部发布的“中药新药治疗痛风的临床研究指导原则”中的西医诊断标准及孟昭亨编著的《痛风》中急性痛风性关节炎的诊断标准。中医辨证标准 : 根据前期研究结论及痛风颗粒的组方原则, 参照国家标准《中医病证治法术语》中所规定的湿热壅滞证、湿毒证、湿热瘀阻证的诊断标准及《中医病证诊断疗效标准》痛风四个证型中湿热蕴结证与瘀热阻滞证的判定标准, 对纳入病例进行湿浊痹热证的中医证候辨证诊断。

[0184] 1、研究病例的纳入与排除标准

[0185] (1) 纳入病例标准 : 符合上述急性痛风性关节炎的西医诊断标准, 并属于湿浊瘀热证的中医证候诊断, 男性, 年龄 18 ~ 65 岁者, 均可纳入。

[0186] (2) 排除病例标准 :可疑有恶性疾患者 ;排除继发性痛风者 ;伴有严重肝肾功能障碍者 ;伴有类风湿性关节炎,风湿性关节炎,强直性脊柱炎等患者 ; 伴有精神病、老年性痴呆等不能配合者 ;合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者 ;不符合纳入标准,不属于中医湿浊瘀热证型者 ;未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者 ;不同意配合临床治疗观察者。

[0187] 2、研究方法

[0188] 2.1 研究对象分组 :

[0189] 采用随机对照试验方案,按 1 : 1 的比例,将研究对象随机分配到试验组与对照组,试验组 30 例,对照组 30 例。两组组患者的平均年龄、病程长短、病情轻重、中医证候诊断、诱发因素、体型类型等,经齐同性检验, $P > 0.1$, 均无显著差异,具有可比性。

[0190] 2.2 用药方法与剂量

[0191] 2.2.1 试验组 :本发明实施例 1 所制得的中药,每袋 10g,每次 1 袋,每日 3 次,温开水溶解,饭前 0.5 ~ 1 小时内服。

[0192] 2.2.2 对照药 :苯溴马隆,成都华神集团股份有限公司产品,规格 :50mg,每次 1 片,每日 1 次,批号 20070601。

[0193] 2.2.3 注意事项 :服药期间禁服高嘌呤饮食,辛辣刺激物,饮酒等。

[0194] 2.2.4 用药时间 :两组患者均连续服药,7 天为一疗程,共两个疗程后统计疗效。

[0195] 3. 观察指标

[0196] 3.1 血、尿酸值 :

[0197] 于治疗前及治疗两周后早上空腹采血以磷钨酸比色法测血清尿酸值。

[0198] 3.2 血沉及血液常规、尿液常规、肝功能与肾功能 :

[0199] 分别于用药前及服药 2 周后空腹抽血测 1 次。

[0200] 3.3 治疗前后关节异常程度积分的变化 :

[0201] 制定临床观察表,于治疗前后分别调查记录患者关节疼痛、关节肿胀及关节活动受限的变化,并换算成各自积分。

[0202] 4. 疗效判定

[0203] 4.1 西医疗效判定标准 :

[0204] 参照“中药新药治疗痛风的临床研究指导原则”所制定的疗效判定标准,分四级,具体如下 :

[0205] (1) 临床控制 :症状完全消失,关节功能恢复正常,血尿酸小于 380 $\mu\text{mol/L}$,血沉、白细胞计数下降至正常水平。

[0206] (2) 显效 :主要症状消失,关节功能基本恢复,血尿酸小于 416 $\mu\text{mol/L}$,血沉、白细胞计数基本恢复正常值水平。

[0207] (3) 有效 :主要症状基本消失,关节功能有所改善,血尿酸、血沉、白细胞计数等有所下降。

[0208] (4) 无效 :与治疗前比较,各方面均无改善。

[0209] 4.2 对关节异常程度影响的判定标准 :

[0210] 治疗前后关节疼痛、关节肿胀及关节活动受限程度总积分进行比较,①临床控制 :关节功能正常,关节异常各项记分只有 0 ~ 1 分者 ;②显效 :关节功能基本正常,关节异常

积分下降 $\geq 2/3$;③有效:关节活动可以进行,关节异常积分下降 $< 2/3, \geq 1/3$;④无效:关节功能仍明显障碍,关节异常积分下降 $< 1/3$ 者。患者关节异常的轻重分级如表 10 所示。

[0211] 表 10 患者关节异常的轻重分级表

[0212]

症状	轻(+)	中(++)	重(+++)
关节疼痛	疼痛较重,累及第一跖趾或伴其他关节,间歇期在半年以上	疼痛重,急性发作,主要累及第一跖趾及附踝关节,发作间歇期为数月至半年之间	疼痛剧烈,难以忍受,急性发作间歇期短,甚至1月内可作数次,可累及多个关节
关节肿胀及活动受限	关节肿胀;皮色红,活动受限,活动时疼痛较重,轻度跛行	关节显著肿胀;皮色暗红,触痛较重,活动明显受限,明显跛行	关节高度肿胀;皮色暗红,皮温高,触痛极明显,大关节有渗液,活动严重受限

[0213] 无症状、体征 = 0 分,轻 (+) = 1 分,中 (++) = 2 分,重 (+++) = 3 分;关节异常主要考察关节疼痛及关节肿胀、活动受限程度,分别记分。

[0214] 5. 血常规、尿常规及肝肾功能的观察

[0215] 所有患者治疗前后测血常规、尿常规及肾功能。

[0216] 6. 结果

[0217] 6.1 急性痛风性关节炎的临床疗效

[0218] 本发明药物试验组和对照组对急性痛风性关节炎的临床疗效结果如表 11 所示。

[0219] 表 11 两组总体疗效比较

[0220]

组别	N(例)	痊愈例(%)	显效例(%)	有效例(%)	无效例(%)	总有效率(%)
试验组	30	21(70)	6(20)	2(6.7)	1(3.3)	96.7
对照组	30	18(60)	5(16.7)	5(16.7)	2(6.7)	93.3

[0221] 表中数据经 Ridit 分析,组间差异显著, $P < 0.05$ 。

[0222] 由表 11 可看出,两组治疗总有效率虽均达到 90% 以上,但两组间疗效综合比较仍有显著差异,本发明药物试验组对急性痛风性关节炎具有更明显的效果。

[0223] 6.2 对急性痛风性关节炎患者血尿酸的影响

[0224] 两组试验对急性痛风性关节炎患者血尿酸的影响结果如表 12 所示。

[0225] 表 12 两组患者治疗前后血尿酸变化的比较

[0226]

组别	N(例)	治前	治后
试验组	30	674.82 \pm 30.21	305.38 \pm 42.68*
对照组	30	642.25 \pm 41.75	330.77 \pm 46.09*

[0227] 注：※ 表示治前与治后比较， $P < 0.05$ 。

[0228] 由表 12 可看出，两组治疗前后比较，血尿酸均非常显著下降， $P < 0.05$ ；治后两组比较，两组之间差异无显著性（ $P > 0.05$ ）。

[0229] 6.3 对急性痛风性关节炎患者血沉的影响

[0230] 两组试验对急性痛风性关节炎患者血沉的影响结果如表 13 所示。

[0231] 表 13 两组患者治疗前后平均血沉变化的比较

[0232]

组别	N (例)	血 沉 值 (mm/h)		
		治前平均	治后平均	治疗前后差值
试验组	30	39.6±16.8	20.5±7.1 [*]	19.8±3.1
对照组	30	39.2±17.1	26.8±9.8 ^{*#}	14.6±3.32 [#]

[0233] * 表示治前与治后比较， $P < 0.01$ ；# 表示与试验组比较， $P < 0.01$ 。

[0234] 由表 13 可看出，两组治疗前后比较，血沉均非常显著下降， $P < 0.01$ ；治后两组比较，试验组较对照组下降显著， $P < 0.01$ ；治疗后血沉的下降数值比较，试验组非常显著大于对照组， $P < 0.01$ 。

[0235] 6.4 对急性痛风性关节炎患者关节功能的影响

[0236] 两组试验对急性痛风性关节炎患者关节功能的影响结果如表 14 所示。

[0237] 表 14 两组治疗前后关节功能平均积分变化比较

[0238]

组别	N (例)	治前关节功能 平均积分	治后关节功能 平均积分	前后差值
试验组	30	5.57±1.53	0.93±0.95 [*]	4.36±1.29
对照组	30	5.61±1.41	0.98±0.86 [*]	4.57±1.23

[0239] * 表示治前与治后比较， $P < 0.01$ 。

[0240] 由表 14 可看出，两组治疗前后关节功能均有非常显著提高， $P < 0.01$ ，但两组间没有显著差异。

[0241] 6.5 血常规、尿蛋白、肝功能及肾功能的变化

[0242] 两组试验用药前后血常规、尿蛋白、肝功能及肾功能的变化，结果如表 15 所示。

[0243] 表 15 血常规及肝肾功能变化

[0244]

	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
白细胞	6.92±0.31	6.01±0.45	7.25±0.66	5.84±0.58
血红蛋白	92.52±7.91	90.4±8.26	89.74±10.27	87.61±9.33
谷丙转氨酶	25.59±3.30	28.73±4.65	29.66±3.98	28.88±4.76
谷草转氨酶	27.27±4.18	32.64±3.90	26.69±5.42	27.82±4.91
血尿素氮	15.79±2.41	17.22±2.68	17.94±3.36	19.35±4.29
血肌酐	526.38±48.77	574.49±50.23	497.69±52.91	522.74±48.54

[0245] 对照组用药后有 6 例患者出现白细胞明显下降,以及出现皮疹、胃肠道不适各 2 例和 6 例;试验组用药前后以上指标无明显变化 ($P > 0.05$);两组肝肾功能无明显变化。

[0246] 以上临床试验结果显示:本发明中药组合物可以抑制尿酸盐所致的关节肿胀及炎症反应,有促进尿酸排出、降低尿酸含量的作用,对急性痛风性关节炎和高尿酸血症有明显的治疗作用。