急性痛风性关节炎的治疗进展

王叶新 综述 邓忠良 审校

痛风一词起源于拉丁文(*gutta*)意为“一滴”侵害衰弱关节的恶性体液^[1]。痛风是由于遗传性或获得性病因导致嘌呤代谢紊乱,及/或尿酸排泄减少所引起的一组疾病,它是由尿酸钠或尿酸结晶从超饱和的细胞外液沉积于组织所致的一种或多种病变的临床综合征。痛风的临床特点为高尿酸血症、特征性反复发作的急性单关节炎、尿酸钠盐形成痛风石沉积、痛风性慢性关节炎和关节畸形,严重者可导致骨关节病变和骨关节活动障碍与畸形,若未经适当治疗,可累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸性肾结石形成,导致痛风性肾病。近年来,随着人们生活水平的提高,痛风的患病率呈逐渐增高的趋势^[1,2]。

急性痛风性关节炎是痛风最常见的首发症状,亦是痛风的最基本的类型;典型发作一般多起病急骤,有时呈爆发性,多于午夜足痛惊醒,其疼痛性质为刀割、咬噬样,关节及周围组织红、肿、热、痛。初次发病时绝大多数仅侵犯单个关节,其中以第一跖趾关节最为常见,偶可同时发生多关节炎,其次为足背、足跟、踝、膝、腕和肘关节。目前,急性痛风性关节炎尚无根治的办法,但是及时有效的早期治疗可以有效的减少痛风的发作,使病情逆转^[1]。

1 一般治疗

急性痛风性关节炎发作时患者需绝对卧床休息,抬高患肢,以促进局部的血液循环,另外还需关节制动,注意保暖。一般应休息至关节疼痛缓解 72 h 后才可开始活动。

1.1 饮食治疗:饮食疗法是痛风的基础疗法。急性痛风性关节炎患者应严格限制饮食中嘌呤的摄入,需选含嘌呤低的食物(如谷类),尽量避免高嘌呤食物(如动物内脏)^[3]。痛风患者多伴有肥胖、高脂血症和糖尿病,故应积极降低体重,限制热量摄入,适当限制饮食中蛋白质及脂肪含量;供给充足的 B 族维生素和维生素 C;多食蔬菜、水果等碱性食物,使

尿液趋于碱化,对治疗有利;大量饮水,保证液体摄入量维持在每天 2000 ml 以上,以保证尿量,促进尿酸的排出。有研究表明,提高机体对胰岛素的敏感性有利于尿酸的排泄,减轻体重和低蛋白饮食有助于增加机体对胰岛素的敏感性^[4,6]。但低嘌呤饮食往往为高碳水化合物和饱和脂肪酸,能降低机体对胰岛素敏感性,不利于尿酸的排泄。Dessein 等^[4]建议应限制碳水化合物摄入,按比例增加蛋白质及不饱和脂肪酸的摄入,提高机体对胰岛素的敏感性,从而促进血尿酸排出。

1.2 碱化尿液:急性痛风性关节炎患者尿 pH 值最好保持在 6.5~6.8 之间,这样不仅可以防止尿酸盐结晶,而且可使已形成的尿酸盐结石溶解。除多饮水外,可适当给予碱化尿液的药物。

1.3 避免使用影响尿酸排泄的药物:许多药物可影响尿酸排泄。降尿酸药物不仅没有抗炎止痛治疗急性关节炎的作用,而且还会因为不正确的使用使血尿酸下降过快,促使关节内痛风石表面溶解,形成不溶性结晶而加重炎症反应或关节炎迁移。某些利尿药,特别是噻嗪类可减少肾小管对尿酸的分泌,最终导致血尿酸升高^[7]。有研究表明,小剂量的阿司匹林减少尿酸排泄^[8],其他抑制尿酸排泄的药物还有青霉素、维生素 B₁、B₁₂、胰岛素、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、烟酸、左旋多巴及环孢霉素 A 等。

1.4 避免引起痛风发作的各种诱因:酒精摄入与高尿酸血症相关,并可诱发急性痛风性关节炎^[9]。有研究表明,乙醇代谢能使血乳酸浓度增高,乳酸可抑制肾小管分泌尿酸,降低尿酸的排泄;同时乙醇还能促进腺嘌呤核苷酸转化,使尿酸合成增加。妥善处理应激因素,如急性感染、外科手术、急性失血、创伤以及精神紧张等。

2 药物治疗

2.1 秋水仙碱:秋水仙碱对控制急性痛风性关节炎发作有非常显著的疗效,对症状出现在 24 h 内的急性痛风性关节炎效果好^[10]。它在治疗和预防痛风方面的卓越疗效与其抑制嗜中性粒细胞有关,其作

用机制主要是抑制嗜中性粒细胞浸润^[11]和乳酸的形成。秋水仙碱和微管蛋白结合,而阻止微管蛋白形成微管,同时抑制 LTB_4 和 C_5a 的产生,进而抑制受累关节局部组织中多形核白细胞的趋化活动,使关节症状迅速缓解。秋水仙碱对其他类型的关节炎疗效一般,但对急性痛风性关节炎却有特异的消炎止痛作用。在关节疼痛缓解或出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等胃肠道副反应时停药^[12]。亦有报道静脉注射秋水仙碱疗效确切,但值得注意的是,静脉注射外漏,可引起组织坏死^[13,14],静脉注射剂量过大容易引起秋水仙碱中毒,严重者可导致死亡^[15-17],故众多医生提倡应限制或彻底禁止静脉使用秋水仙碱。秋水仙碱的副作用与药物的剂量有关,剂量小于0.5 mg/kg时通常较为安全;当剂量超过0.8 mg/kg时,则极易引起严重的副作用,甚至可导致死亡。故有学者提出采用小剂量疗法(0.5 mg,每小时1次,至症状控制或出现腹泻停药)此种疗法能有效地控制关节肿痛,减轻胃肠道的不良反应,并避免大剂量使用时导致白细胞减少,再生障碍性贫血以及肝、肾损害等不良发应。

2.2 非甾体类抗炎药 对于无并发症的急性痛风性关节炎发作的患者可首选非甾体类抗炎药物,特别是不能耐受秋水仙碱的患者尤为适用,非甾体类抗炎药与秋水仙碱合用可增强止痛效果。其作用机制为抑制环氧化酶,阻断花生四烯酸形成前列腺素,从而发挥其抗炎作用。常用的有:吲哚美辛(消炎痛)、布洛芬、保泰松或羟基保泰松以及苯氧苯丙酸、萘普生、芬必得、炎痛喜康等治疗急性痛风均有效,应尽可能早期用药,在急性期一般服用3 d,待关节肿痛减轻后改为每日一次。有研究表明,氧化酶2(COX 2)在急性痛风性关节炎发作时起重要作用^[18],有学者指出,选择性环氧化酶2抑制药艾托考昔、罗非考昔治疗急性痛风性关节炎疗效比传统的非甾体类抗炎药明显^[2,16,19]。

2.3 糖皮质激素 糖皮质激素适用于上述药物无效或不能耐受或严重反复发作的急性痛风性关节炎^[17,20]。FAM等^[20]主张采用皮质类固醇局部关节注射以控制急性痛风性关节炎的发作。对于单一急性关节发作者,可采用长效型糖皮质激素做局部注射。有人用小剂量曲安奈德关节内注射,可有效缓解急性痛风性关节炎发作。糖皮质激素虽然对急性关节炎发作具有迅速缓解作用,但停药后症状容易复发,且长期服用易致糖尿病、高血压等并发症,故不易长期应用。亦有研究表明应用促肾上腺皮质激素

素能有效缓解急性痛风性关节炎的发作,但未见其疗效优于糖皮质激素的报道^[18]。

2.4 其他:黄火高等^[21]报道,大剂量PPAR γ (过氧化物酶体增殖物活化型受体)激动剂吡格列酮可显著减轻大鼠急性痛风性关节炎。但是PPAR γ 激动剂能否改善痛风患者整体病情尚有待于进一步研究和临床观察。对于严重的多发性急性痛风性关节炎,有痛风石沉积,反复发作,并且应用秋水仙碱、非甾体类抗炎药及糖皮质激素无效者可用TNF- α 拮抗剂依那西普皮下注射^[22,23]。另外,尚红等^[24]报道急性痛风性关节炎可将硫酸镁湿敷红肿处,并配合相应的一般治疗及药物治疗可明显缓解疼痛,疗效确切。局部浸润及关节腔内注射镇痛药液,可缓解痛风性关节炎急性期的剧痛^[25]。少数关节疼痛剧烈者,可口服可待因或肌肉注射哌替啶(杜冷丁)。

3 关节镜治疗

关节镜检查不仅可以明确诊断,而且还可以在二期行关节内清理术,尽可能地清除关节内沉积的尿酸盐结晶,并反复彻底冲洗关节腔,减轻关节内炎症反应,延缓晚期骨性关节炎的发生^[26]。

4 心理治疗

过度身心疲劳和精神紧张、焦虑、抑郁等不良情绪,均可使血尿酸骤然升高而诱发急性痛风性关节炎发作或加重。因此,在治疗过程中始终要注意有针对性的心理干预和调适,及时消除各种不良情绪和心理压力,增强患者战胜疾病的信心和主观能动性,保持乐观向上的良好心态,积极投入与配合完成各项康复治疗活动,以提高治疗效果^[27]。

5 物理治疗

临床实践证明,应用光、电、温热等物理因子治疗痛风已取得了较好的疗效。紫外线、红外线照射可改善局部血液循环和新陈代谢,且有消炎、止痛和缓解肌肉挛缩作用;直流电离子导入有电刺激和药物的双重作用,可改善局部血液循环和营养代谢作用,有利于炎症消散和改善功能^[28,29]。值得提出的是锂离子导入还有增加尿酸盐溶解和防止尿酸盐在组织内沉积的作用。局部腊疗、泥敷、温包裹和全身温水浴、蒸气浴、砂浴、矿泉浴等温热疗法,对改善血液循环和促进新陈代谢,以及缓解疼痛、解除肌肉挛缩和僵硬等均有较好的疗效^[27]。局部冷冻治疗是一种有效的治疗缓解急性痛风性关节炎的辅助疗

法,可以明显缓解疼痛症状,并减少关节滑液的分泌^[30]。

6 中医药治疗

近年来,中医药治疗急性痛风性关节炎的研究倍受关注,如分段论治、专方治疗、中药外治以及针灸穴位治疗等均取得较好疗效^[29,31]。

7 预防

急性痛风性关节炎治疗及时,大部分患者的急性炎症一般在1周以内完全缓解。有研究表明,急性痛风性关节炎在春季最易发作,在此期间应注意健康的饮食和生活方式,如控制体重、限制酒精摄入以及合理的饮食习惯是预防痛风的最好方法^[4,32]。

【参 考 文 献】

- [1] Suresh E. Diagnosis and management of gout : a rational approach. *Postgrad Med J* 2005 81 :572-579.
- [2] Kim KY, Ralph Schumacher H, Hunsche E, et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther*, 2003 25(6):1593-1617.
- [3] Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol* 2002 29 :1350-1355.
- [4] Dessein PH, Shipton AE, Stanwix AE, et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum and lipoprotein levels in gout : a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2000 59 :539-543.
- [5] Piatti PM, Monti F, Ferion I, et al. Hypocaloric high-protein diet improves glucose oxidation and spares lean body mass :comparison to hypocaloric high-carbohydrate diet. *Metabolism*, 1994, 43 :1481-1487.
- [6] Tsunoda S, Kamide K, Minami J, et al. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients : effect of a low-energy diet and insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens* 2002 15(8) :697-701.
- [7] Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid and other risk in a prospective study. *J Rheumatol* 2000 27 :1501-1505.
- [8] Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000 43 :103-106.
- [9] Chang HY, Pan WH, Yeh WT, et al. Hyperuricemia and gout in Taiwan : results from the Nutritional and Health Survey in Taiwan (1993-1996). *J Rheumatol* 2001 28(7):1640-1646.
- [10] Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. *BMJ*, 2003 327 :1275-1276.
- [11] Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda G, et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest*, 1998, 78(5) :559-569.
- [12] Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine : 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*, 1998 28 :48-59.
- [13] Lange U, Schuman C, Schmidt KL. Current aspects of colchicines therapy. Classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res* 2001 6 :150-160.
- [14] Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout : a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 1990, 19 :329-336.
- [15] Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicines administration. *J Emerg Med* 2002 22(4) :385-387.
- [16] Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 50(2) :598-606.
- [17] Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician*, 1999 59(7) :1799-1806, 1810.
- [18] Schlesinger N, Hmacher H. Gout : can management be improved ? *Curr Opin Rheumatol* 2001 13(3) :240-244.
- [19] Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, et al. A single-blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis. *Clin Ther* 2004, 20 :399-406.
- [20] Fam AG. Managing problem gout. *Ann Acad Med Singapore*, 1998, 27(1) :93-99.
- [21] 黄火高, 韩星海, 尚健, 等. 吡格列酮对大鼠急性痛风性关节炎的防治作用. *第二军医大学学报* 2005 26(12) :1380-1383.
- [22] Tausche AK, Richter K, Grässler A, et al. Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs : treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. *Ann rheum Dis*, 2004, 63 :1351-1352.
- [23] LaDuca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. New drugs used to modulate inflammatory disease. *Dermatol Clin*, 2001, 19 :617-635.
- [24] 尚红, 张黎荣, 赵东. 痛风性关节炎(急性发作)的疼痛治疗. *中国疼痛医学杂志* 2005 11(5) :189-190.
- [25] 刘爱琴, 杨宝旭. 痛风性关节炎的疼痛治疗. *中国冶金工业医学杂志* 2005 22(3) :366-367.
- [26] 张羽飞, 许春利, 王福生, 等. 关节镜在诊治急性踝关节痛风性关节炎中的应用. *中国内科学杂志* 2006 12(2) :133-134.
- [27] 吕国良. 痛风的诊断和综合康复治疗. *解放军保健医学杂志*, 2004 1(3) :143-144.
- [28] 王贵芳, 张黎棚, 刘世文. 声光电物理因子组合治疗痛风效果观察. *中国临床康复* 2002 6(1) :81-82.
- [29] 杨惠琴. 激光穴位点射疗法对痛风急性期的疗效观察. *中国中医骨伤科杂志* 2006 14(1) :18-20.
- [30] Schlesinger N, Detry MA, Holland Bk, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002 29(2) :331-334.
- [31] 韦亚萍. 痛风性关节炎的中医药治疗研究. *中华实用中西医结合杂志* 2005 18(8) :1141-1142.
- [32] Schlesinger N. Acute Gouty Arthritis Is Seasonal : Possible Clues to Understanding the Pathogenesis of Gouty Arthritis. *JCR : J Clin Rheumatol* 2005 11(4) :240-242.

(收稿日期 2006-05-05)