

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.19.042

非布司他治疗老年高尿酸血症痛风患者的临床疗效及安全性分析*

郭洪佩 范俊 路臻豪 张爱霞 刘伟

(上海同济大学附属杨浦医院 风湿科 上海 200090)

摘要 目的:探究非布司他治疗老年高尿酸血症痛风患者的临床疗效及安全性。**方法:**选取我院 2017 年 3 月-2018 年 3 月收治的高尿酸血症并发痛风患者 60 例,将其分为对照组和观察组,每组各 30 例。对照组采取苯溴马隆治疗,观察组采取非布司他进行治疗,对比两组患者的疗效和不良反应的发生情况。**结果:**治疗后,观察组患者治疗的总有效率为 96.7%,显著高于对照组患者(80%, $P<0.05$);观察组患者的尿酸水平为(341.58 ± 10.16) $\mu\text{mol/L}$,血沉水平变为(17.92 ± 8.43) mm/h,均显著低于对照组患者[(341.58 ± 10.16) $\mu\text{mol/L}$, (26.08 ± 10.17) mm/h, $P<0.05$];观察组患者生活质量(quality of life, QOL)评分明显优于对照组患者($P<0.05$);观察组患者只发生 1 例胃肠道反应,不良反应发生率为 3.33%(1/30),显著低于对照组[23.33%(7/30), $P<0.05$]。**结论:**与苯溴马隆相比,非布司他治疗老年高尿酸血症并痛风疗效更好,安全性更高。

关键词:痛风;高尿酸血症;非布司他;疗效

中图分类号:R589.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)19-3780-04

Efficacy and Safety of Febuxostat in the Treatment of Elderly Patients with Hyperuricemia and Gout*

GUO Hong-pei, FAN Jun, LU Zhen-hao, ZHANG Ai-xia, LIU Wei

(Yangpu Hospital, Shanghai Tongji University Rheumatology, Shanghai, 200090, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy and safety of febuxostat in the treatment of elderly patients with hyperuricemia and gout. **Methods:** 60 patients with hyperuricemia and gout were selected in our hospital from March 2017 to March 2018, and divided into the control group and the observation group for 30 patients each. The control group was treated with benzbromarone, and the observation group was treated with febuxostat. Then compare the efficacy and adverse reactions between the two groups. **Results:** After treatment, the total treatment effect ratio of the observation group was 96.7%, which was significantly higher than 80% of the control group ($P<0.05$). And the uric acid level of the observation group became (341.58 ± 10.16) $\mu\text{mol/L}$, the erythrocyte sedimentation level became (17.92 ± 8.43) mm/h, which was significantly lower than that in the control group [(341.58 ± 10.16) $\mu\text{mol/L}$, (26.08 ± 10.17) mm/h, $P<0.05$]; The quality of life(QOL) scores of the observation group were significantly higher than the control group ($P<0.05$). Only one case of gastrointestinal reaction occurred in the observation group. The adverse reaction rate was 3.33% (1/30), which was significantly lower ([23.33%(7/30), $P<0.05$]). **Conclusion:** Compared with benzbromarone, febuxostat is more effective and safer in treating elderly hyperuricemia with gout.

Key words: Gout; Hyperuricemia; Febuxostat; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R589.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)19-3780-04

前言

在正常嘌呤饮食情况下,测量非同日的两次空腹尿酸水平时,女性在 360 $\mu\text{mol/L}$ 以上,男性在 420 $\mu\text{mol/L}$ 以上,则被诊断为高尿酸血症^[1]。高尿酸血症是一种代谢性疾病与嘌呤代谢紊乱有密切关系,近来发病呈现年轻化趋势^[2]。该病可分为原发性高尿酸血症和继发性高尿酸血症^[3]。据统计,原发性高尿酸血症有 90%是由于尿酸排泄降低,机制涉及肾小管重吸收增加,肾小球过滤减弱以及肾小管分泌降低^[4,5]。而继发性的高尿酸血

症与尿酸排泄减少和尿酸产生过量相关^[6]。高尿酸血症极可能导致尿酸盐结晶而沉积在关节部位而造成炎性疾病,是痛风发病的生化基础。高尿酸血症并发痛风患者若不及时治疗则更容易引发尿路结石和尿酸肾病等,增加治疗难度^[7]。非布司他是一种新型的降尿酸药物,本研究主要探讨了非布司他治疗老年高尿酸血症并发痛风患者的临床效果及安全性,结果报道如下。

1 资料与方法

* 基金项目:上海市卫生和计生委支持项目(20134337)

作者简介:郭洪佩(1966-),女,学士,风湿内科主任,研究方向:脊柱关节病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、痛风等疾病诊疗,电话:13641774938, E-mail: guohongpei@sina.com

(收稿日期:2019-03-21 接受日期:2019-04-18)

1.1 临床资料

选取我院 2017 年 3 月 -2018 年 3 月收治的高尿酸血症并发痛风的老年患者 60 例作为研究对象,纳入标准为:(1)确诊为高尿酸血症并发痛风,痛风病程超过 12 个月,出现关节疼痛,炎症现象,水肿,关节变形,肾结石甚至肾衰现象。男性患者尿酸水平高于 $420\ \mu\text{mol/L}$, 女性患者尿酸水平超过 $360\ \mu\text{mol/L}$;(2)患者在入院治疗之前未接受过其它的会影响到体内尿酸水平的药物;(3)排除血细胞白细胞下降、肝功能障碍以及有高尿酸血症病史的患者;(4)对本次研究知情并签署知情同意书。根据治疗方式的不同,将患者分为对照组和观察组,每组各 30 例。其中,对照组患者男性 19 例,女性 11 例,年龄为 54-78 岁,平均年龄为 (66.7 ± 2.2) 岁,发病时间为 1-3 年,平均病程为 (1.4 ± 0.6) 年。观察组患者男性 18 例,女性 12 例,年龄为 54-80 岁,平均年龄为 (66.5 ± 2.8) 岁,发病时间为 1-3 年,平均病程为 (1.3 ± 0.7) 年。两组患者在年龄、性别分布、平均病程等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者采取治疗的药物为苯溴马隆(尔同舒)(宜昌长江药业有限公司 国药准字 H20040348),每次 50 mg, 每日 1 次。观察组患者采取治疗药物为非布他司(江苏万邦生化医药股份有限公司 国药准字 H20130058),每日一次,每次 40 mg。两组患者均每隔两周测一次尿酸水平,若已达到正常水平则不再增量,否则无好转,可在医师指导下增加使用量。治疗期间患者注意饮食禁忌,降低对脂类物质的摄入,增大碱性食物的比例,

加强运动。治疗 24 周之后对患者的治疗效果进行统计分析。

1.3 观察指标

对比两组患者临床疗效,尿酸相关的指标变化,生活质量指数 QOL 评分以及不良反应的发生情况。(1)临床疗效主要分为显效、有效和无效三个等级。显效指经过治疗之后患者的临床症状完全消失,尿酸水平恢复正常水平同时有关痛风的症状消失。有效指经过治疗之后患者的临床症状有所改善,尿酸水平在接近正常水平相比治疗之前有改善,痛风症状有好转。无效指患者的临床症状无好转甚至恶化,尿酸水平无改善,痛风症状也无改善。总有效率 = $100\% - \text{无效}\%$ 。(2)尿酸相关指标主要检测治疗前后患者的尿酸水平以及血沉水平。(3)QOL 评分总分 60 分,分为良好(51-60 分),较好(41-50 分),一般(31-40 分),较差(21-30 分),极差(20 分以下)五个等级。(4)不良反应的发生情况,主要包括肝功能损伤、肾功能损伤以及胃肠道反应的发生情况。

1.4 统计学分析

本次研究采用 SPSS 20.0 软件统计分析数据,计量资料用 " $\bar{x}\pm s$ " 表示,组间比较采用 t 检验,;计数资料用[例(%)]表示,组间比较采用 t 检验,。以 $P<0.05$ 提示差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效的对比

治疗后,观察组患者治疗的总有效率为 96.7%,显著高于对照组患者(80%, $P<0.05$),具体见表 1。

表 1 两组患者临床疗效对比[例(%)]

Table 1 Clinical efficacy comparison between the two groups[n(%)]

Groups	Marked	Effective	Invalid	Total efficiency
Control group(n=30)	13	11	6	80%
Observation group(n=30)	17	12	1	96.7%
χ^2	-	-	-	5.554
P	-	-	-	<0.05

2.2 两组患者治疗前后尿酸相关指征对比

治疗后,两组患者的尿酸水平、血沉水平均较治疗前显著下降 ($P<0.05$), 观察组患者的尿酸水平变为 (341.58 ± 10.16)

$\mu\text{mol/L}$, 血沉水平变为 $(17.92\pm 8.43)\text{mm/h}$,均显著低于对照组患者($P<0.05$),具体见表 2。

表 2 两组患者治疗前后尿酸相关指征对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the Uric acid-related indications before and after treatment of the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups		Uric acid($\mu\text{mol/L}$)	ESR(mm/h)
Control group(n=30)	Before treatment	631.23 ± 11.56	56.33 ± 11.28
	After treatment*	413.19 ± 10.08	26.08 ± 10.17
Observation group(n=30)	Before treatment	631.05 ± 11.74	56.45 ± 14.17
	After treatment*	$341.58\pm 10.16^{\#}$	$17.92\pm 8.43^{\#}$

Note: * indicates a comparison between the same indicators after treatment, $P<0.05$; $^{\#}$ indicates the contrast of the same index of the observation group and the control group after treatment, $P<0.05$.

2.3 两组患者 QOL 评分对比

观察组患者 QOL 评分处于良好等级的占 50%, 优良率明显高于对照组($z=12.796$, $P<0.05$),具体见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况对比

治疗过程中, 对照组患者 2 例发生肾功能损害, 2 例发生肝功能损害, 3 例发生胃肠道反应, 不良反应总发生率为

23.33%(7/30),而观察组患者只发生 1 例胃肠道反应,不良反应 见表 4。
总发生率为 3.33%(1/30),显著低于对照组患者($P<0.05$),具体

表 3 两组患者 QOL 评分的对比[例(%)]

Table 3 QOL scores comparison of the two groups[n(%)]

Groups	Great	Better	General	Poor	Very poor
Control group(n=30)	9(30)	9(30)	8(26.67)	3(10)	1(3.33)
Observation group(n=30)	15(50)	10(33.3)	5(16.67)	0(0)	0(0)
Z					12.796
P					<0.05

表 4 两组患者不良反应发生情况对比[例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between two groups [n(%)]

Groups	Renal impairment	Liver impairment	Gastrointestinal reaction	Total incidence rate
Control group (n=30)	2	2	3	7(23.33%)
Observation group (n=30)	0	0	1	1(3.33%)
χ^2	-	-	-	6.552
P	-	-	-	<0.05

3 讨论

人体内尿酸是人类嘌呤化合物的代谢终末产物,由于遗传、年龄、生活方式、药物治疗、饮食习惯、经济发展程度等因素的影响,尿酸代谢发生异常^[10-13]。高尿酸血症是一种由于嘌呤代谢发生紊乱使生成的尿酸水平显著高于正常值范围^[8,9]。高尿酸血症可分为原发性和继发性。90%的原发性高尿酸血症与尿酸排泄减少密切相关,原因可能有肾小球滤过能力降低,肾小管分泌能力降低和肾小球重吸收加强^[14]。此外,尿酸生成增加也可导致高尿酸血症,与关于尿酸生成相关酶活性以及数量下降密切相关^[15]。而继发性的尿酸血症多由于肾病变,体内有机酸增加和利尿剂大量使用造成的尿酸排泄减少或骨髓以及淋巴增生性疾病引发大量尿酸产生。高尿酸血症高血压病发的独立危险因素,可诱发糖尿病,也是冠心病死亡的独立危险因素,并造成肾损害等^[16-18]。高尿酸血症造成的痛风是由于体内尿酸水平明显升高造成尿酸盐在骨关节部位以及肾脏部位的大量沉积,使得关节部位出现疼痛、红肿、水肿、炎症、肾功能损害等。关节部位常见于手部关节、肘部以及膝盖等,使骨质受到严重侵害腐蚀,则关节变形;涉及肾脏会诱发肾结石、肾衰等,严重影响患者的正常生活甚至危及生命^[19,20]。

药物是高尿酸血症合并痛风患者最主要的治疗手段。传统的治疗药物苯溴马隆是一种苯骈呋喃衍生物,抑制肾小管对尿酸重吸收,使血浆尿酸浓度降低。当血液的尿酸含量降低到溶解度以下时,尿酸结晶的形成以及沉积在关节内的概率降低。该药物的局限性在于会引起一定的不良反应,包括胃肠道反应发生腹泻,恶心,以及皮疹,瘙痒,潮红等。若有肝肾功能不全的患者或明显血细胞水平偏低的患者绝对禁用。另一种药物别嘌醇则是黄嘌呤氧化酶抑制剂,可阻滞黄嘌呤和次黄嘌呤转化为

尿酸,因而尿酸合成减少,血浆中尿酸浓度降低。但该药物也存在较多的不良反应,例如荨麻疹等过敏反应,恶心腹泻呕吐等胃肠道不良反应,手脚麻木,头晕头痛等末梢神经炎症,血小板减少,粒细胞缺乏等血液系统疾病,脱发,白内障等。

新型药物非布司他也是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,可通过降低血清尿酸水平而发挥治疗效果,可用作长期的高尿酸血症的治疗,并且显著降低了不良反应的发生概率^[21,22]。研究表明^[23]相比苯溴马隆,非布司他可显著提高痛风伴随高尿酸血症患者的(非布司他 100%,苯溴马隆 89.09%),同时仅观察到患者发生恶心的副作用,而苯溴马隆治疗的患者发生肝功能受损、肾功能受损、恶心呕吐的不良反应,提示非布司他对老年高尿酸血症具有更好的疗效以及更高安全性。邓宁^[24]等研究发现使用非布司他治疗高尿酸血症治疗六个月后,患者血尿酸水平可降到 $(309.98 \pm 111.27) \mu\text{mol/L}$,肝肾功能相关指标治疗中 Cr 升为 $(98.56 \pm 13.28) \mu\text{mol/L}$,BUN 升为 $(5.89 \pm 1.97) \text{mmol/L}$,AST 降为 $(29.63 \pm 7.10) \text{U/L}$,ALT 升高为 $(35.09 \pm 14.23) \text{U/L}$,但无统计学意义上的变化,因而未影响到肝肾功能正常。蒋立英^[25]在其研究中发现使用非布司他治疗高尿酸血症并高尿酸血症 4 周后,治疗总有效率为 97.44%明显高于使用别嘌醇治疗的 76.92%,尿酸水平可降为 $(428.13 \pm 10.42) \mu\text{mol/L}$,血沉水平可降为 $(25.25 \pm 10.94) \text{mm/h}$,痛风结晶变为 $(8.66 \pm 0.42) \%$,不良反应发生率仅为 2.56%,明显优于别嘌醇治疗的 25.64%。本次研究结果显示非布司他治疗患者的总有效率为 96.7%,显著高于苯溴马隆治疗的患者,患者尿酸、血沉水平均显著下降,QOL 评分明显更优,治疗过程中不良反应更少。以上研究结果提示非布司他对老年高尿酸血症具有较好的疗效和安全性。

综上所述,与苯溴马隆相比,非布司他治疗老年高尿酸血症并痛风疗效更好,安全性更高,有更大的临床参考价值。

参考文献(References)

- [1] 杨唐宇. 非布司他联合痛风定胶囊对高尿酸血症患者炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 737-739
- [2] 陶小军, 金星, 陶沙, 等. 不同剂量非布司他对痛风伴高尿酸血症的效果及对内皮素-1水平的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(2): 170-172
- [3] 祝开思, 张彩香, 林章梅, 等. 高尿酸血症患者血清胱抑素C和尿肝型脂蛋白结合蛋白水平及非布司他治疗痛风效果分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(9): 626-629
- [4] Sun C Y, Liu Q, Li Q, et al. Application of febuxostat in the treatment of gout with hyperuricemia Impact on QOL scores [J]. Med J China PAP, 2018, 29 (11): 1021-1023
- [5] 韩凤. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的临床效果[J]. 中国当代医药, 2015, 22(33): 81-82, 85
- [6] 周乔, 苏江, 吴晓丹, 等. 非布司他与别嘌醇在降尿酸治疗中的有效性和安全性对比研究[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(6): 68-70
- [7] 李威. 非布司他与别嘌醇在痛风中应用的短期临床效果对照分析[J]. 空军医学杂志, 2017, 33(1): 48-51
- [8] 张文, 解为慈, 徐金城, 等. 非布司他对痛风合并高尿酸血症患者血清sICAM-1, ET-1及尿酸水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5303-5305
- [9] 刘欢, 舒建龙, 庞学丰, 等. 痛风方联合非布司他对痛风高尿酸血症患者IL-6及IL-12的影响研究[J]. 河北中医, 2016, 38(11): 1676-1679
- [10] 祝开思, 张彩香, 林章梅. 高尿酸血症患者血清胱抑素C和尿肝型脂蛋白结合蛋白水平及非布司他治疗痛风效果分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(9): 626-629
- [11] Huang L L, Song F. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of chronic kidney disease with hyperuricemia[J]. CHSM, 2018, 9(22): 72-74
- [12] 丘余良, 李述捷, 阮诗玮. 非布司他对高尿酸血症患者临床应用的Meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 511-516
- [13] 蔡秋萍, 冯曦, 李小平, 等. 非布司他治疗高尿酸血症肾损害的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 178, 183
- [14] 商雪莹, 邓霖, 宋雨凌, 等. 苯溴马隆与非布司他在治疗2型糖尿病伴高尿酸血症的获益及安全性[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 402-405
- [15] 蔡辉, 苏晓娟, 华锦程, 等. 非布司他与别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症的疗效比较[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(8): 496-499
- [16] 朱和同, 李先维. 非布司他联合别嘌醇治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的疗效与安全性[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(7): 892-894
- [17] 傅奕, 魏林, 王凤, 等. 非布司他与前列地尔治疗慢性肾衰竭伴高尿酸血症疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 53-55
- [18] 汪洋畅, 李松兴, 汤桂丽. 非布司他治疗维持血液透析痛风伴高尿酸血症的临床效果[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(11): 1990-1991
- [19] 黄金沐, 池慧琼, 林少凯. 比较非布司他片与别嘌醇片治疗高尿酸血症伴痛风的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(20): 2009-2012
- [20] 舒涛, 蒋中才, 高代丽. 不同剂量非布司他对痛风伴高尿酸血症患者尿酸水平及血清ET-1、NO和MPO的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(40): 106-108, 112
- [21] 张涛, 王芳, 张文涛, 等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的效果及其对尿酸、TNF- α 和sICAM-1水平的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8): 1224-1226
- [22] 陈松, 黄健, 杨静, 等. 非布司他治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的临床研究[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 472-474
- [23] Lei Y P. Analysis of effect of dieting intervention in treatment of sneil patients with type 2 diabetes and arthrolithiasis[J]. System Med, 2017, 6(2): 47-50
- [24] 邓宁, 黄家锋, 李结敏. 非布司他治疗高尿酸血症的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(23): 105-106
- [25] 蒋立英. 非布司他治疗痛风并高尿酸血症患者的疗效及不良反应分析[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(58): 11373-11374
- (上接第3762页)
- [25] Navaneethan U, Lourdasamy D, Mehta D, et al. Endoscopic resection of large sporadic non-ampullary duodenal polyps: efficacy and long-term recurrence[J]. Surg Endosc, 2014, 28(9): 2616-2622
- [26] Pagitz M, Koch M, Hausmann J, et al. High-Quality Endoscopic Mucosal Resection-The Process Explained [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(14): 1032-1038
- [27] Moon RC, Teixeira AF, Neto MG, et al. Efficacy of Utilizing Argon Plasma Coagulation for Weight Regain in Roux-en-Y Gastric Bypass Patients: a Multi-center Study[J]. Obes Surg, 2018, 28(9): 2737-2744
- [28] Kawamura T, Sakai H, Ogawa T, et al. Feasibility of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Lesions: A Single Center Study in Japan[J]. Gastroenterology Res, 2018, 11(4): 274-279
- [29] Hwang MJ, Kim KO, Kim AL, et al. Histologic discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic mucosal resections specimens of colorectal polyp in actual clinical practice [J]. Intest Res, 2018, 16(3): 475-483
- [30] 陈瑜凤, 芦茜, 钱润林, 等. 高频电切术、氩离子凝固术、内镜下粘膜切除术治疗结肠息肉临床效果比较[J]. 当代医学, 2016, 22(6): 50-51