

# 维生素 C 联合非布司他对高尿酸血症伴痛风患者 sICAM-1 及尿酸的影响

刘 星,刘璟琰,张思宇

(鞍钢集团总医院内分泌科,辽宁 鞍山 114000)

**摘要:**目的 探讨维生素 C 联合非布司他对高尿酸血症伴痛风患者血清可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)及尿酸的影响。方法 选取我院 2018 年 4 月~2019 年 4 月收治的 78 例高尿酸血症伴痛风患者,采用随机数字表法分为观察组以及对照组,各 39 例。两组均予以痛风定胶囊口服治疗,对照组在此基础上给予维生素 C+别嘌醇口服治疗,观察组在此基础上给予维生素 C+非布司他口服治疗,比较两组炎症因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、sICAM-1]水平、尿酸水平、氧化应激反应指标[晚期氧化蛋白产物(AOPP)、丙二醛(MDA)、血清超氧化物歧化酶(SOD)]水平及不良反应。结果 两组治疗 6 个疗程后 TNF- $\alpha$ 、sICAM-1、尿酸水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组治疗前 AOPP、MDA、SOD 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组治疗 6 个疗程后 AOPP、MDA 水平较治疗前降低,SOD 水平较治疗前升高,且观察组 AOPP、MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );观察组不良反应发生率为 12.82%,低于对照组的 7.69%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 高尿酸血症伴痛风患者采用维生素 C 联合非布司他治疗可有效降低炎症因子与尿酸水平,减轻机体氧化应激反应,且不会增加不良反应。

**关键词:**高尿酸血症伴痛风;维生素 C;非布司他;别嘌醇;血清可溶性细胞间粘附分子-1;尿酸;氧化应激反应

中图分类号:R511.5

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.07.024

文章编号:1006-1959(2020)07-0087-03

## Effects of Vitamin C Combined with Febuxostat on sICAM-1 and Uric Acid in Patients with Hyperuricemia and Gout

LIU Xing,LIU Jing-yan,ZHANG Si-yu

(Department of Endocrinology, Ansteel Group Hospital, Anshan 114000,Liaoning,China)

**Abstract:**Objective To investigate the effect of vitamin C combined with febuxostat on serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and uric acid in patients with hyperuricemia and gout.Methods 78 patients with hyperuricemia and gout treated in our hospital from April 2018 to April 2019 were selected and divided into observation group and control group with random number table method,39 cases in each. Both groups were given oral treatment of Tongfengding capsules,and the control group was given oral treatment of vitamin C+allopurinol,and the observation group was given oral treatment of vitamin C+febuxostat on this basis,comparing inflammatory factors [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ),sICAM-1]level,uric acid level,oxidative stress response index[late oxidation protein product(AOPP),malondialdehyde(MDA),serum superoxide dismutase (SOD)]level and Adverse reactions.Results After 6 courses of treatment,the levels of TNF- $\alpha$ ,sICAM-1 and uric acid in the two groups were lower than before treatment,and the observation group was lower than the control group,the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ).Before treatment,the levels of AOPP,MDA,and SOD between the two groups were not statistically significant ( $P>0.05$ ). After 6 courses of treatment,the levels of AOPP and MDA of the two groups were lower than before treatment,and the levels of SOD were higher than before treatment.AOPP and MDA levels were lower than the control group, SOD levels were higher than the control group,the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ),the incidence of adverse reactions in the observation group was 12.82%,lower than 7.69% in the control group,the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ).Conclusion The treatment of hyperuricemia with gout patients with vitamin C combined with febuxostat can effectively reduce the levels of inflammatory factors and uric acid, reduce the body's oxidative stress response,and will not increase adverse reactions.

**Key words:**Hyperuricemia with gout;Vitamin C;Febuxostat;Allopurinol;Serum soluble intercellular adhesion molecule-1;Uric acid;Oxidative stress

高尿酸血症伴痛风是因尿酸大量沉积于骨关节、肾脏所致的慢性炎症损伤,其与嘌呤代谢紊乱、尿酸水平升高密切相关<sup>[1]</sup>。现阶段临床治疗该病主要以降低尿酸水平、止痛为原则,别嘌醇是临床常用抑制尿酸生成药物,其可降低黄嘌呤氧化酶活性,降低尿酸水平,进而发挥良好治疗效果。维生素 C 可提高机体尿酸溶解能力,促进尿酸排出。非布司他是一种新型降尿酸药物,其除了可降低尿酸水平外,还可降低机体炎症反应及氧化应激反应,减轻肾脏损伤程度<sup>[2]</sup>。但目前临床关于维生素 C 与非布司他联合使用治疗报高尿酸血症伴痛风道较少,鉴于此,本研究将探讨维生素 C 联合非布司他对高尿酸血症伴痛风患者 sICAM-1 及尿酸的影响,旨在为临床用药提供参考,现报道如下。

尿酸血症伴痛风患者 sICAM-1 及尿酸的影响,旨在为临床用药提供参考,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取鞍钢集团总医院 2018 年 4 月~2019 年 4 月收治的 78 例高尿酸血症伴痛风患者,本研究经医学伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。采用随机数字表法分为对照组和观察组,各 39 例。对照组男 28 例,女 11 例;年龄 24~65 岁,平均年龄(44.61 $\pm$ 5.24)岁;体重 48~84 kg,平均体重(66.54 $\pm$ 6.47)kg。观察组男 29 例,女 10 例;年龄 25~66 岁,平均年龄(45.62 $\pm$ 5.37)岁;体重 47~85 kg,平均体重(66.63 $\pm$ 6.51)kg。两组性别、年龄、体重比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),研究具有

作者简介:刘星(1972.1-),女,辽宁鞍山人,博士,主任医师,主要从事糖尿病及并发症的研究

可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①均符合高尿酸血症伴痛风诊断标准<sup>[1]</sup>;②经实验室检查男性空腹血尿酸水平 $>420\ \mu\text{mol/L}$ ,女性 $>360\ \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:①严重肝肾功能不全;②处于哺乳或妊娠期妇女;③1个月存在利尿剂、类固醇治疗史;④对本研究药物过敏者。

1.3 方法 两组均实施饮食干预,告知患者严禁烟酒、食酸性食物等,予以痛风定胶囊(四川升和药业股份有限公司,国药准字 Z10970025,规格:0.4 g/粒)口服治疗,3粒/次,3次/d。对照组在此基础上予以维生素 C(江西新赣江药业股份有限公司,国药准字 H36022276,规格:0.1g/片)+别嘌醇(广东彼迪药业有限公司,国药准字 H44021368,规格:0.1 g)口服治疗,维生素 C 1片/次,3次/d,别嘌醇初始剂量为 0.05 g/次,服用 2 周后剂量增加至 0.2 g/次,3次/d,连续治疗 4 周为 1 个疗程。观察组予以维生素 C+非布司他(杭州朱养心药业有限公司,国药准字 H20130009,规格:40 mg)口服治疗,维生素 C 使用剂量与对照组相同,非布司他初始剂量为 40 mg/次,若连用两周后,血清尿酸水平仍 $>6\ \text{mg/dl}$ ,药量可增加至 80 mg/次,1次/d,连续治疗 4 周为 1 个疗程。两组均连续治疗 6 个疗程。

1.4 观察指标 于治疗前、治疗 6 个疗程后,取患者清晨空腹静脉血 5 ml,分别置于 2 支抗凝管内,一

支以 3000 r/min 离心 15 min,取上层血清,以酶联免疫吸附法测定两组肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、可溶性细胞间粘附分子-1(sICAM-1)水平,以尿酸氧化酶-过氧化物酶偶联法测定两组尿酸水平。另一支以酶联免疫吸附法测定晚期氧化蛋白产物(AOPP),以硫代巴比妥酸反应法检测丙二醛(MDA),以黄嘌呤氧化镁比色法测定血清超氧化物歧化酶(SOD)。记录两组治疗期间不良反应发生情况,如腹泻、头晕、贫血等。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS 18.0 软件处理,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组炎症因子与尿酸水平比较 两组治疗前 TNF- $\alpha$ 、sICAM-1、尿酸水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗 6 个疗程后 TNF- $\alpha$ 、sICAM-1、尿酸水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 两组氧化应激反应指标比较 两组治疗前 AOPP、MDA、SOD 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗 6 个疗程后 AOPP、MDA 水平较治疗前降低,SOD 水平较治疗前升高,且观察组 AOPP、MDA 水平低于对照组,SOD 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 两组炎症因子与尿酸水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	TNF- $\alpha$ (ng/L)	sICAM-1(ng/ml)	尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )
对照组	39	治疗前	49.57 $\pm$ 8.41	564.51 $\pm$ 133.25	534.15 $\pm$ 115.46
		治疗后	34.62 $\pm$ 4.67 <sup>a</sup>	364.26 $\pm$ 68.74 <sup>a</sup>	351.46 $\pm$ 80.41 <sup>a</sup>
观察组	39	治疗前	49.55 $\pm$ 8.32	567.42 $\pm$ 134.52	534.26 $\pm$ 114.62
		治疗后	29.41 $\pm$ 4.53 <sup>ab</sup>	328.54 $\pm$ 64.23 <sup>ab</sup>	311.42 $\pm$ 79.41 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 2 两组氧化应激反应指标水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	AOPP(nmol/L)	MDA(nmol/L)	SOD(ng/ml)
对照组	39	治疗前	187.46 $\pm$ 13.54	7.54 $\pm$ 2.15	90.57 $\pm$ 11.57
		治疗后	105.41 $\pm$ 20.16 <sup>a</sup>	5.41 $\pm$ 1.31 <sup>a</sup>	98.46 $\pm$ 16.78 <sup>a</sup>
观察组	39	治疗前	187.68 $\pm$ 13.61	7.51 $\pm$ 2.17	91.48 $\pm$ 11.62
		治疗后	82.15 $\pm$ 19.24 <sup>ab</sup>	4.35 $\pm$ 1.07 <sup>ab</sup>	108.54 $\pm$ 24.08 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

2.3 不良反应 对照组出现腹泻 2 例、头晕 1 例、贫血 2 例,总发生率为 12.82%(5/39);观察组腹泻 2 例、贫血 1 例,总发生率为 7.69%(3/39),两组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=0.139$ , $P=0.455$ )。

## 3 讨论

高尿酸血症与痛风是嘌呤代谢障碍引起的代谢性疾病,但痛风发病有明显的异质性,除高尿酸

血症外可表现为急性关节炎、痛风石、慢性关节炎、关节畸形、慢性间质性肾炎和尿酸性尿路结石。高尿酸血症患者只有出现上述临床表现时,才称之为痛风。临床上分为原发性和继发性两大类,前者多由先天性嘌呤代谢异常所致,常与肥胖、糖脂代谢紊乱、高血压、动脉硬化和冠心病等聚集发生,后者则由某些系统性疾病或者药物引起。高尿酸血症伴

痛风是由嘌呤代谢异常引发的慢性疾病,其好发于中年男性群体,初期无显著临床特征,若不及时干预,尿酸大量沉积易引发痛风性关节炎,严重可诱发肾脏及心血管疾病,影响患者身心健康<sup>[4]</sup>。目前临床多采用饮食干预、口服止痛药等方式缓解临床症状,虽可减轻疼痛程度,但难从根本降低尿酸水平,因此寻求有效治疗方式是临床亟待解决的问题。

据临床研究显示,高尿酸血症伴痛风患者多有 TNF- $\alpha$ 、sICAM-1 水平升高表现<sup>[5,6]</sup>。TNF- $\alpha$  属于机体常见炎症细胞因子,其水平升高易加剧机体炎症反应,引发痛风性关节炎,损伤肾脏。sICAM-1 属于一种免疫蛋白球,由 ICAM-1 通过蛋白酶裂解作用脱落后在血液中的可溶形式,在细胞黏附、炎症等过程中发挥细胞毒作用。已有研究证实,sICAM-1 的表达与血尿酸水平密切相关,其可介导机体白细胞生成,增强内皮细胞粘附功能,损伤心血管内皮细胞<sup>[7]</sup>。而细胞内尿酸水平过高时,易诱导机体发生氧化应激,促进血管收缩物质分泌及促炎因子生成,同时还可促进细胞增殖、抑制胰岛素分泌,引发心血管疾病,且会刺激促氧化剂及促炎通路,对肾脏造成损伤<sup>[8]</sup>。因此,降低炎症因子与尿酸水平,改善氧化应激反应对扼制疾病发展具有重要意义。别嘌呤醇是嘌呤调节剂,其可降低黄嘌呤氧化酶活性,阻止次嘌呤及黄嘌呤向尿酸转化,进而降低血清尿酸含量,且其可减少骨关节及肾脏中尿酸沉着量,进而有效调节尿酸水平,降低炎症反应<sup>[9-12]</sup>。

本研究中两组治疗前 AOPP、MDA、SOD 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗 6 个疗程后 AOPP、MDA 水平均较治疗前降低,SOD 水平均较治疗前升高,且观察组 AOPP、MDA 水平低于对照组 [(82.15 $\pm$ 19.24)nmol/L vs (105.41 $\pm$ 20.16)nmol/L、(4.35 $\pm$ 1.07)nmol/L vs (5.41 $\pm$ 1.31)nmol/L],SOD 水平高于对照组 [(108.54 $\pm$ 24.08)ng/ml vs (98.46 $\pm$ 16.78)ng/ml],差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明维生素 C+非布司他口服治疗可有效改善氧化应激反应指标水平。分析其原因可能为,非布司他属于新型非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂,其对氧化型、还原型黄嘌呤均具有一定抑制作用,且药物稳定性较高,故降低尿酸作用更强,同时其可阻滞炎症因子生成,降低机体炎症反应。维生素 C 又被称之为 L-抗坏血酸,其可增强组织内淤积尿酸溶解能力,利于尿酸排出<sup>[13,14]</sup>。此外,非布司他选择性抑制黄嘌呤氧化酶,可减轻机体氧化应激反应<sup>[15,16]</sup>。对照组出现腹泻 2 例、头晕 1 例、贫血 2 例,总发生率为 12.82%(5/39);观察组腹泻 2 例、贫血 1 例,总

发生率为 7.69%(3/39)。两组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),表明采用维生素 C+非布司他口服治疗可有效缓解患者临床症状,且不会增加不良反应。

综上所述,高尿酸血症伴痛风患者采用维生素 C 联合非布司他治疗可有效降低炎症因子与尿酸水平,减轻机体氧化应激反应,且不会增加不良反应。

#### 参考文献:

- [1] 王国庆,邹延峰.高尿酸血症及痛风易感基因研究进展[J].安徽医药,2019,23(7):1280-1285.
- [2] 祝开思,张彩香,林章梅.高尿酸血症患者血清胱抑素 C 和尿肝型脂肪酸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.
- [3] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.
- [4] 周玥,陈建军,楼季庄,等.非布司他治疗痛风伴重度肾功能不全患者的疗效[J].江苏医药,2016,42(18):2038-2040.
- [5] 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血尿酸、TNF- $\alpha$  和 sICAM-1 水平的影响[J].广西医科大学学报,2017,34(8):1224-1226.
- [6] 张文,解为慈,徐金娥,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.
- [7] 张立勋.90 例痛风合并高尿酸血症患者应用非布司他的临床疗效及安全性分析[J].医药前沿,2016,6(24):62-63.
- [8] 华明,孙朝璐.非布司他对别嘌呤醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症患者对于肾脏保护的作用[J].福建医科大学学报,2018,52(2):107-111.
- [9] 孙海斌.尿酸减轻氧化应激诱导的血管内皮细胞损伤[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(10):1019-1022.
- [10] 张军霞,陈诚,张碧琳,等.别嘌呤醇对合并高尿酸血症的空腹血糖受损患者内皮功能的影响[J].中国糖尿病杂志,2016,8(10):618-622.
- [11] 黄金沐,池慧琼,林少凯.比较非布司他片与别嘌呤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.
- [12] 刘晓然,李泰明.黄嘌呤氧化酶抑制剂在高尿酸血症治疗中的研究进展[J].轻工科技,2017(9):20-21.
- [13] 陈远翔,廖飞.血清尿酸测定中维生素 C 氧化酶抗干扰能力研究[J].国际检验医学杂志,2014(2):208-209,212.
- [14] 姜珊,张丹娣.茶多酚和维生素 C 联合补充治疗高尿酸血症伴脂代谢异常患者的临床效果观察[J].河北医学,2017,23(10):1724-1729.
- [15] 赵艳红.非布司他和别嘌呤醇治疗原发性痛风疗效和安全性的比较[J].浙江医学,2018,40(10):1088-1090.
- [16] 陈士芳,许瑜佳,殷丽娟,等.非布司他治疗高尿酸血症、高脂血症患者血管内皮功能损伤的临床研究[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(5):409-413.

收稿日期:2020-01-08;修回日期:2020-03-17

编辑/李国苗