

非布司他片治疗痛风伴高尿酸血症的临床研究及其对炎症因子 IL-1 β 和 NALP3 水平的影响

李含阳, 张 玉, 于 莹

(佳木斯市中心医院药剂科, 黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 研究非布司他片治疗痛风伴高尿酸血症(HUA)的临床疗效,及其对白细胞介素-1 β (IL-1 β)和嗜中性粒细胞碱性磷酸酶家族3(NALP3)水平的影响。方法 纳入2019年12月-2021年10月佳木斯市中心医院收治的60例痛风伴HUA病例,依据随机数字表法分为对照组(30例)和观察组(30例)。对照组给予别嘌醇片治疗,观察组应用非布司他片治疗,比较两组临床疗效、血尿酸、血肌酐、炎症因子(IL-1 β 、NALP3)、不良反应、血尿酸复常率及痛风发作情况。结果 观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$);两组治疗后血尿酸、血肌酐水平低于治疗前,且观察组血尿酸、血肌酐水平低于对照组($P<0.05$);观察组治疗后IL-1 β 、NALP3水平低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后血尿酸复常率高于对照组,痛风发作率低于对照组($P<0.05$)。结论 非布司他片治疗痛风伴HUA疗效确切,可降低患者血尿酸、肌酐、IL-1 β 及NALP3水平,下调炎症反应趋势,改善其血尿酸复常率及痛风发作情况,安全性佳。

关键词: 痛风;高尿酸血症;非布司他片;别嘌醇片;血尿酸

中图分类号:R589.7

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.10.027

文章编号:1006-1959(2023)10-0124-04

Clinical Study of Febuxostat Tablets in the Treatment of Gout with Hyperuricemia and its Effect on the Levels of Inflammatory Factors IL-1 β and NALP3

LI Han-yang, ZHANG Yu, YU Ying

(Department of Pharmacy, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical efficacy of febuxostat tablets in the treatment of gout with hyperuricemia (HUA) and its effect on the levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and neutrophil alkaline phosphatase family 3 (NALP3). **Methods** Sixty patients with gout and HUA admitted to Jiamusi Central Hospital from December 2019 to October 2021 were included and divided into control group (30 patients) and observation group (30 patients) according to the random number table method. The control group was treated with allopurinol tablets, and the observation group was treated with febuxostat tablets. The clinical efficacy, blood uric acid, serum creatinine, inflammatory factors (IL-1 β , NALP3), adverse reactions, blood uric acid normalization rate and gout attack were compared between the two groups. **Results** The effective rate of treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum uric acid and serum creatinine in the two groups were lower than those before treatment, and the levels of serum uric acid and serum creatinine in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β and NALP3 in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The recovery rate of serum uric acid in the observation group was higher than that in the control group after treatment, and the attack rate of gout was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Febuxostat tablets are effective in the treatment of gout with HUA, which can reduce the levels of serum uric acid, creatinine, IL-1 β and NALP3, down-regulate the trend of inflammatory response, improve the recovery rate of serum uric acid and gout attack, with good safety.

Key words: Gout; Hyperuricemia; Febuxostat tablets; Allopurinol tablets; Serum uric acid

痛风(gout)为临床常见代谢性风湿病,多与高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)合并出现,其发病存在明确异质性,且伴有不同程度炎症反应,可引发慢性关节炎、痛风石及尿酸性肾病等病症,严重影响着患者的肢体功能及生存质量^[1-2]。目前,降尿酸为痛风伴HUA的主要治疗原则,旨在通过减少尿酸

生成,达到治疗目的,其传统用药多以别嘌醇等药物为主,但其应用受限于肝肾功能不全者,临床疗效有限^[3,4]。非布司他是近年来临床常用的新型抑制尿酸生成药,可通过抑制黄嘌呤氧化酶,降低血尿酸水平,其结构不同于传统药物,降尿酸作用更为显著^[5]。现阶段,国内关于非布司他治疗痛风并HUA的临床报道日益增多,但对其治疗过程中炎症调控作用的研究尚不多见。基于此,本研究结合2019年12月-2021年10月佳木斯市中心医院收治的60例痛风伴HUA病例资料,观察非布司他片治疗痛风伴

作者简介:李含阳(1984.6-),女,黑龙江佳木斯人,本科,主管药师,主要从事药理学工作

HUA 的临床疗效及其对炎症因子白细胞介素 1β (Interleukin- 1β , IL- 1β) 与核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NACHT-LR-PYD-containing protein3, NALP3) 水平的影响, 现分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 12 月-2021 年 10 月佳木斯市中心医院收治的 60 例痛风伴 HUA 病例, 依据随机数字表法分为对照组 (30 例) 和观察组 (30 例)。对照组男 21 例, 女 9 例; 年龄 29~68 岁, 平均年龄 (41.85 ± 5.12) 岁; 病程 1~9 年, 平均病程 (4.23 ± 1.58) 年。观察组男 20 例, 女 10 例; 年龄 28~69 岁, 平均年龄 (41.77 ± 5.20) 岁; 病程 1~9 年, 平均病程 (4.21 ± 1.60) 年。两组性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可比较。本研究经医院伦理委员会批准, 患者均知情且自愿参加。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: ①符合痛风与高尿酸血症诊断标准^[6]; ②病历资料完整; ③本次药物无过敏; ④近 1 个月未使用降尿酸药物。排除标准: ①继发性高尿酸血症患者; ②痛风急性发作期患者; ③合并心血管疾病及肝功能异常者; ④肾功能异常及血液透析患者; ⑤自身免疫性疾病者; ⑥妊娠及哺乳期患者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予别嘌醇片 (合肥久联制药有限公司, 国药准字 H34021248, 规格: 0.1 g/片) 口服, 初始剂量 0.05 g/次, 1 次/d, 持续 2 周后, 若血清尿酸水平仍高于正常值, 可递增至 0.2~0.3 g/d, 分 2~3 次服用, 最大剂量不可超过 0.6 g/d, 共 6 个月。

1.3.2 观察组 给予非布司他片 (阿斯泰来制药有限公司, 国药准字 J20180084, 规格: 20 mg/片) 口服, 40 mg/次, 1 次/d, 持续 2 周后, 若血清尿酸水平仍高于正常值, 剂量增加至 80 mg/d, 共 6 个月。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、血尿酸、血肌酐、炎症因子 (IL- 1β 、NALP3)、不良反应 (肝功能异常、关节疼痛、瘙痒/皮疹、白细胞异常等)、血尿酸复常率 (连续 3 个月血尿酸水平 $<360\text{ }\mu\text{mol/L}$)、痛风发作情况。临床疗效: ①显效: 治疗结束后, 症状消失, 血尿酸水平恢复正常; ②有效: 治疗结束后, 症状缓解, 血尿酸水平明显下降; ③无效: 症状及血尿酸水平无明显改善, 或加重。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。血尿酸正常参考值: 男 210~450 $\mu\text{mol/L}$, 女 150~390 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较行 t 检验, 计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组 ($\chi^2=4.320$, $P=0.038$), 见表 1。

2.2 两组血尿酸、血肌酐水平比较 两组治疗后血尿酸、血肌酐水平低于治疗前, 且观察组血尿酸、血肌酐水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组炎症因子比较 两组治疗后 IL- 1β 、NALP3 水平低于治疗前, 且观察组 IL- 1β 、NALP3 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	30	13(43.33)	15(50.00)	2(6.67)	28(93.33)
对照组	30	11(36.67)	13(43.33)	6(20.00)	24(80.00)

表 2 两组血尿酸、血肌酐水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	n	血尿酸		血肌酐	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	586.79 \pm 86.91	335.16 \pm 20.47*	138.64 \pm 45.19	89.17 \pm 14.74*
对照组	30	591.28 \pm 87.15	350.22 \pm 20.62*	138.80 \pm 46.08	97.53 \pm 15.80*
t		0.200	2.839	0.014	2.119
P		0.842	0.006	0.989	0.038

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$

表3 两组炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β (pg/ml)		NALP3(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	953.67 \pm 64.45	827.85 \pm 16.74*	7.76 \pm 0.63	7.43 \pm 0.48*
对照组	30	955.72 \pm 65.51	841.67 \pm 16.89*	7.81 \pm 0.65	7.60 \pm 0.51*
t		0.122	3.183	0.303	2.112
P		0.903	0.002	0.763	0.039

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 两组不良反应比较 两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.218, P=0.640$),见表4。

治疗后血尿酸复常率高于对照组,痛风发作率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.5 两组血尿酸复常率、痛风发作情况比较 观察组

表4 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	肝功能异常	关节疼痛	瘙痒/皮疹	白细胞异常	发生率
观察组	30	0	0	1(3.33)	1(3.33)	2(6.67)
对照组	30	0	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	3(10.00)

表5 两组血尿酸复常率、痛风发作情况比较[n(%)]

组别	n	血尿酸复常率	痛风发作率
观察组	30	18(60.00)	8(26.67)
对照组	30	11(36.67)	15(50.00)
χ^2		4.286	4.444
P		0.038	0.035

3 讨论

HUA 是痛风发病的主要病理基础,多由嘌呤代谢紊乱及尿酸排泄障碍引起^[7]。其中,尿酸为人体嘌呤分解代谢产生的终末期产物,以尿酸盐形式存在于体内;尿酸代谢酶功能异常可造成血液尿酸盐的过度饱和,导致尿酸盐结晶形成并沉积于关节、组织中,进而诱发痛风^[8,9]。因此,降低体内尿酸水平,是治疗痛风并 HUA 的重要方式。非布司他是一种非嘌呤分子结构的新型黄嘌呤氧化酶抑制剂,可选择性抑制黄嘌呤氧化酶的氧化形式及还原形式,减少次黄嘌呤-黄嘌呤及黄嘌呤-尿酸的氧化反应,进而降低血尿酸水平,在痛风及 HUA 治疗中具有积极作用^[10-12]。此外,非布司他与黄嘌呤氧化酶的结合,无需依赖钼原子的氧化还原状态,避免了钼原子自发性氧化导致的失效问题^[13]。同时,非布司他的非嘌呤分子结构,不会对嘌呤及嘧啶代谢造成相关影响,进一步保证了药物的治疗安全,适用于痛风及 HUA 的长期治疗^[14,15]。

本研究结果显示,观察组治疗有效率高于对照组($P<0.05$),提示非布司他片治疗痛风伴 HUA 效果确切,其疗效优于传统别嘌呤醇,与黄金沐等^[16]研究结论相符。研究表明^[17],在痛风发展进程中,随着血尿酸水平的升高,其肾脏病变风险逐渐增加,可导致肾功能下降,引起肌酐等指标异常。本研究结果中,两组治疗后血尿酸、血肌酐水平低于治疗前,且观察组血尿酸、血肌酐水平低于对照组($P<0.05$),表明非布司他片可降低患者的血尿酸及血肌酐水平,对病情控制及肾功能改善均具有积极意义。此外,研究指出^[18],炎症反应在痛风发作过程中具有重要作用。其中,NALP3 属于胞浆蛋白复合体,可与尿酸结合,形成 NALP3 蛋白寡聚体,并在凋亡相关斑点样蛋白(ASC)半胱天冬酶的结合下,组成炎症复合物,分泌 IL-1 β ,引发炎症细胞的大量聚集,加重体内炎症反应,导致病情加重^[19,20]。本研究中,两组治疗后 IL-1 β 、NALP3 水平低于治疗前,且观察组 IL-1 β 、NALP3 水平低于对照组($P<0.05$),表明非布司他可拮抗

IL-1 β 、NALP3,下调体内炎性表达,有利于痛风与HUA病情的转归。药物安全性方面,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示非布司他可在提高疗效的同时,控制药物毒副作用,保证患者的用药安全。分析认为,非布司他具有非嘌呤分子结构这一特点,无需大剂量重复给药以维持血药浓度,大大减少了药物蓄积引起的毒副作用,不良反应发生率普遍较低^[21,22]。观察组治疗后血尿酸复常率高于对照组,痛风发作率低于对照组($P<0.05$),表明非布司他可保证良好的血尿酸复常率,同时降低其痛风发作风险。

综上所述,非布司他片治疗痛风伴HUA疗效确切,可降低患者血尿酸、肌酐、IL-1 β 及NALP3水平,下调炎性反应趋势,改善其血尿酸复常率及痛风发作情况,安全性佳。

参考文献:

- [1]陆飞妃,安首臣,侯冠昕,等.非布司他与别嘌醇对高龄伴心血管疾病高尿酸血症患者有效性及安全性影响[J].临床军医杂志,2021,49(11):1197-1200,1204.
- [2]全璟平,陈峰.非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的有效性及其安全性评价[J].山西医药杂志,2021,50(5):722-724.
- [3]池向耿,蔡琪,王天,等.不同剂量非布司他联合枸橼酸钾缓释片对痛风伴高尿酸血症肾结石患者微炎状态、血管内皮细胞功能的影响[J].陕西医学杂志,2020,49(12):1665-1668.
- [4]刘岩,李斯琪,刘兵,等.非布司他与别嘌醇治疗高龄高尿酸血症患者的效果和安全性[J].中国临床保健杂志,2020,23(5):607-612.
- [5]车源霞,晏晨.不同剂量非布司他对痛风伴高尿酸血症患者血清ET-1、血尿酸、MPO及NO水平的影响[J].中国老年学杂志,2020,40(17):3621-3623.
- [6]中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):293-303.
- [7]郭洪佩,范俊,路臻豪,等.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[J].现代生物医学进展,2019,19(19):3780-3783.
- [8]Shiozawa A,Szabo SM,Bolzani A,et al.Serum Uric Acid and the Risk of Incident and Recurrent Gout: A Systematic Review[J].The Journal of Rheumatology,2017,44(3):388-396.
- [9]孙昌友,柳青,李清,等.痛风伴高尿酸血症应用非布司他治疗效果及其对QOL评分的影响[J].武警医学,2018,29(11):1021-1023.
- [10]赵艳红.非布司他和别嘌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.
- [11]郭丽环,苏伟海,勾威,等.非布司他与别嘌醇治疗痛风高尿酸血症临床观察[J].中国煤炭工业医学杂志,2018,21(2):158-162.
- [12]黄新忠,薛海燕,袁莉.非布司他对慢性肾脏病3~5期合并高尿酸血症患者的肾脏保护作用及相关机制[J].中国现代医学杂志,2017,27(26):97-101.
- [13]朱峰.不同剂量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症及肾功能不全患者疗效及安全性观察[J].浙江医学,2017,39(21):1927-1929.
- [14]孟娟,袁晓旭,路跃武.非布司他与别嘌醇治疗原发性痛风的疗效及其对胰岛素抵抗的影响研究[J].中国全科医学,2017,20(30):3745-3748.
- [15]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.
- [16]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.
- [17]Dalbeth N,Phipps-Green A,Frampton C,et al.Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis[J].Annals of the Rheumatic Diseases,2018,77(7):1048-1052.
- [18]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- α 和sICAM-1水平的影响[J].广西医科大学学报,2017,34(8):1224-1226.
- [19]Goldberg EL,Asher JL,Molony RD,et al. β -Hydroxybutyrate Deactivates Neutrophil NLRP3 Inflammasome to Relieve Gout Flares[J].Cell Reports,2017,18(9):2077-2087.
- [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血尿酸水平及血清ET-1、NO和MPO的影响[J].解放军医药杂志,2017,29(4):106-108,112.
- [21]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.
- [22]White WB,Saag KG,Becker MA,et al.Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout[J].New England Journal of Medicine,2018,378(13):1200-1210.

收稿日期:2022-07-07;修回日期:2022-07-19

编辑/肖婷婷