

尿毒清颗粒联合非布司他治疗高尿酸血症的临床研究

郑建国, 郑栓, 陈强

驻马店市中心医院 肾内科, 河南 驻马店 463000

摘要 **目的** 探讨尿毒清颗粒联合非布司他治疗高尿酸血症的临床疗效。**方法** 选取2014年3月—2016年3月在驻马店市中心医院治疗的高尿酸血症患者140例,随机分为对照组(70例)和治疗组(70例)。对照组患者口服非布司他片,40 mg/次,1次/d;治疗组在对照组基础上口服尿毒清颗粒,5 g/次,4次/d。两组患者均经过12周治疗。观察两组患者临床疗效,比较治疗前后两组患者血清黄嘌呤氧化酶(XOD)、尿酸(BUA)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、血清炎症因子水平以及血清NO和ET-1水平。**结果** 对照组临床总有效率为87.14%,显著低于治疗组的97.14%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清XOD、BUA、Scr、BUN水平均明显降低($P < 0.05$);且治疗组比对照组降低的更明显($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、髓过氧化物酶(MPO)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显降低($P < 0.05$);且治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组患者血清NO水平显著升高,内皮素-1(ET-1)水平显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组患者NO和ET-1水平明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 尿毒清颗粒联合非布司他治疗高尿酸血症可有效降低机体炎症反应,改善血管内皮功能,具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 尿毒清颗粒;非布司他片;高尿酸血症;黄嘌呤氧化酶;髓过氧化物酶;可溶性细胞间黏附分子-1

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0338-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.029

Clinical study on Niaoduqing Granules combined with febuxostat in treatment of hyperuricemia

ZHENG Jian-guo, ZHENG Shuan, CHEN Qiang

Department of Nephrology, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Niaoduqing Granules combined with febuxostat in treatment of hyperuricemia. **Methods** Patients (140 cases) with hyperuricemia in Zhumadian Central Hospital from March 2014 to March 2016 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (70 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Febuxostat Tablets, 40 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Niaoduqing Granules on the basis of the control group, 5 g/time, four times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum XOD, BUA, Scr, BUN, serum inflammatory factors, serum NO and ET-1 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 87.14%, which was significantly lower than 97.14% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the XOD, BUA, Scr and BUN levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And these indexes level in the treatment group decreased more significantly than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-1 β , MPO, sICAM-1 and TNF- α levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum inflammatory factors in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum NO level in two groups was significantly increased, but ET-1 level was significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And serum NO and ET-1 level in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Niaoduqing Granules combined with febuxostat in treatment of hyperuricemia can effectively reduce the inflammatory reaction and improve the vascular endothelial function, which has a certain clinical application value.

Key words: Febuxostat Tablets; Niaoduqing Granules; hyperuricemia; XOD; MPO; sICAM-1

收稿日期: 2017-08-24

作者简介: 郑建国(1973—), 硕士, 主治医师, 主要从事肾内疾病药物治疗研究。Tel: 13461837925 E-mail: 1462375287@qq.com

高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 420 $\mu\text{mol/L}$,女性高于 360 $\mu\text{mol/L}$,即称为高尿酸血症。尿酸是人类嘌呤化合物的终末代谢产物,嘌呤代谢紊乱可导致高尿酸血症,其发病与遗传、性别、年龄、生活方式、饮食习惯、药物治疗和经济发展程度等有关。若不进行有效治疗,随着疾病进展可并发间质性肾炎,重者可导致关节畸形和肾功能损伤^[1]。目前我国高尿酸血症者 1.2 亿,约占总人口的 10%,高发于中老年男性和绝经后女性,但近年来有年轻化趋势,约有 25% 的患者伴有慢性肾功能不全,最终死于尿毒症^[2],严重威胁患者生命安全。因此,寻找积极有效的治疗手段,对控制疾病进展和提高患者生活质量是极为重要的。非布司他可通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度发挥治疗作用^[3]。尿毒清颗粒具有通腑降浊、健脾利湿、活血化瘀等功效^[4]。基于上述研究,本文对高尿酸血症患者采用尿毒清颗粒联合非布司他治疗,取得较满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月在驻马店市中心医院进行治疗的 140 例高尿酸血症患者为研究对象,均符合高尿酸血症诊断标准^[5],且均取得知情同意,其中男 82 例,女 58 例,平均年龄 (55.47 \pm 3.53) 岁,平均病程 (16.42 \pm 1.37) 个月。

排除标准:(1)继发性高尿酸血症者;(2)伴有严重肝功能不全者;(3)伴有自身免疫系统疾病者;(4)伴有恶性肿瘤者;(5)伴有精神障碍者;(6)治疗前应用过对本次疗效评价具有影响的药物者;(7)妊娠或哺乳期妇女;(8)对本研究药物过敏者;(9)伴有凝血功能障碍及活动性消化溃疡出血者;(10)未取得知情同意者。

1.2 药物

非布司他片由杭州朱养心药业有限公司生产,规格 40 mg/片,产品批号 140107、150603;尿毒清颗粒由康臣药业(内蒙古)有限责任公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 140203、150704。

1.3 分组及治疗方法

根据住院先后顺序分为对照组(70 例)和治疗组(70 例)。对照组男 42 例,女 28 例,平均年龄 (55.36 \pm 3.47) 岁,平均病程 (16.31 \pm 1.32) 个月;对照组男 40 例,女 30 例,平均年龄 (55.52 \pm 3.59) 岁,平均病程 (16.53 \pm 1.45) 个月。两组患者一般

临床资料间比较差异无统计学意义,具有可比性。

入组患者均给予健康教育、低嘌呤饮食、补充氨基酸、低蛋白饮食等常规处理。对照组患者口服非布司他片,40 mg/次,1 次/d;治疗组在对照组基础上口服尿毒清颗粒,5 g/次,4 次/d。两组患者均经过 12 周治疗后进行疗效评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:治疗后患者血清尿酸(BUA)水平恢复正常,或较前降低 $\geq 25\%$,不用药可维持 3 个月以上;有效:经过治疗后患者 BUA 水平基本恢复正常,或较前降低 $\geq 15\%$,不用药可维持 1 个月以上;无效:经过治疗后患者 BUA 水平没有改善,或较前降低 $< 15\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

采用血液生化分析仪检测两组治疗前后血肌酐(Scr)、血清尿素氮(BUN)和 BUA 水平;采用 ELISA 法检测黄嘌呤氧化酶(XOD)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、髓过氧化物酶(MPO)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用贝克曼发光免疫法检测一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)水平。

1.6 不良反应

对治疗期间可能出现的过敏、腹泻、恶心、关节痛等药物相关不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 18.0 处理实验数据。对两组 Scr、BUN、B、XOD、IL-1 β 、MPO、sICAM-1、TNF- α 、NO、ET-1 水平比较采用 *t* 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗效果的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者显效 35 例,有效 26 例,无效 9 例,总有效率为 87.14%;治疗组患者显效 46 例,有效 22 例,无效 2 例,总有效率为 97.14%,两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血清 XOD、BUA、Scr、BUN 水平比较

治疗后,两组患者血清 XOD、BUA、Scr、BUN 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组比对照组降低的更明显,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血清炎症因子水平比较

治疗后,两组患者血清 IL-1 β 、MPO、sICAM-1、

TNF- α 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清炎症因子水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清 NO、ET-1 水平比较

治疗后, 两组患者血清 NO 水平显著升高, ET-1 水平显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者 NO 和 ET-1 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组腹泻 2 例, 关节痛 4 例, 恶心 2 例, 不良反应发生率为 11.43%; 治疗组腹泻 1 例, 关节痛 2 例, 恶心 3 例, 不良反应发生率为 8.57%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

体内嘌呤代谢紊乱、尿酸过高可引起高尿酸盐沉积于肾脏, 导致肾损害和肾间质炎症发生, 结晶

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	70	35	26	9	87.14
治疗	70	46	22	2	97.14*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清 XOD、BUA、Scr、BUN 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 2 Comparison on serum XOD, BUA, Scr and BUN levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	XOD/(ng·mL ⁻¹)	BUA/(ng·mL ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μ mol·L ⁻¹)
对照	治疗前	56.51 \pm 4.33	572.47 \pm 42.66	15.39 \pm 3.27	87.88 \pm 7.47
	治疗后	15.36 \pm 1.28*	357.83 \pm 16.17*	9.83 \pm 1.15*	75.49 \pm 3.71*
治疗	治疗前	56.47 \pm 6.32	572.43 \pm 42.64	15.36 \pm 3.25	87.85 \pm 7.43
	治疗后	8.72 \pm 1.14* [▲]	245.82 \pm 15.49* [▲]	6.12 \pm 1.03* [▲]	61.12 \pm 3.64* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors levels between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 70$)

组别	观察时间	MPO/(mmol·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	sICAM-1/(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	0.35 \pm 0.03	42.78 \pm 8.39	223.61 \pm 32.68	745.41 \pm 43.89
	治疗后	0.24 \pm 0.02*	25.64 \pm 4.36*	142.85 \pm 11.56*	436.93 \pm 15.83*
治疗	治疗前	0.38 \pm 0.05	42.75 \pm 8.36	223.57 \pm 32.64	745.36 \pm 43.85
	治疗后	0.12 \pm 0.01* [▲]	17.43 \pm 4.28* [▲]	103.62 \pm 11.47* [▲]	327.62 \pm 15.74* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 NO、ET-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum NO and ET-1 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NO/(mmol·L ⁻¹)		ET-1/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70	35.19 \pm 8.73	41.63 \pm 8.82*	48.65 \pm 7.32	32.83 \pm 3.78*
治疗	70	35.17 \pm 8.74	47.82 \pm 8.85* [▲]	48.67 \pm 7.39	23.54 \pm 3.72* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

的尿酸盐对肾小管阻塞压迫,导致肾小管上皮损伤,发生间质肉芽性炎症,导致肾间质纤维化,引起肾功能损伤,Scr、BUN及尿酸无法排出而引发疾病,对患者生活质量有着严重影响。所以寻找积极有效的治疗手段,对控制疾病进展及提高患者生活质量是极为重要的。

非布司他为2-芳基噻唑衍生物,是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度来发挥治疗作用^[3]。中医认为痛风伴慢性肾功能不全的病因是长期进食肥甘厚醇浆之品,导致脾肾受损,致使湿浊内生、久郁化热,湿热互结、气血瘀滞所引起关节疼痛,长期服药伤及肾脏所致^[7]。尿毒清颗粒是由大黄、白芍、苦参、丹参、黄芪、茯苓、车前草、桑白皮、白术及制何首乌等中药制成的复方制剂,具有补肾益精、健脾益气、活血化瘀的功效^[4]。

XOD可催化次黄嘌呤和黄嘌呤生成BUA,所以当XOD酶活性增高时,会导致BUA生产过多,引起高BUA水平^[8]。IL-1 β 可导致尿酸钠与滑膜液中IgG结合,致使A型滑膜细胞被活化,其为单核细胞产生的炎性因子,是严重反应的重要调节剂^[9]。TNF- α 具有促进炎性细胞聚集和活化等作用^[9]。sICAM-1为免疫球蛋白的一种,在细胞黏附、炎症等过程中具有细胞毒作用^[10]。MPO是一种含血红素辅基的血红素蛋白酶,其活性在一定程度反映了机体炎性反应^[11]。本研究中,治疗后,两组血清IL-1 β 、MPO、sICAM-1、TNF- α 水平均明显降低,且治疗组降低更明显($P<0.05$)。说明尿毒清颗粒联合非布司他片可有效降低机体炎症反应。ET-1为血管收缩肽,对细胞的生理活性具有广泛调节作用,为血管收缩的主要调节剂^[11]。NO为血管扩张剂,具有抗炎可抑制血管内平滑肌细胞迁移和增殖作用,并促进血管内皮细胞凋亡,有利于维持血管内环境^[11]。本研究中,治疗后,两组患者血清NO水平均显著增加,ET-1水平显著降低,且上述指标以治疗组改善更显著($P<0.05$)。说明尿毒清颗粒联合非布司他片可有效改善血管内皮功能。此外,治

疗组的总有效率为97.14%,明显高于对照组的87.14%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后血XOD、BUA、Scr、BUN水平均明显降低,但治疗组降低更明显($P<0.05$)。说明尿毒清颗粒联合非布司他片治疗高尿酸血症效果确切。

综上所述,尿毒清颗粒联合非布司他片治疗高尿酸血症可有效降低机体BUA、Scr、BUN水平,降低机体炎症反应,改善血管内皮功能,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志, 2010, 2(3): 49-55.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1930.
- [3] 秦萍, 刘蒙蒙, 孟志云, 等. 非布司他治疗慢性肾衰竭非透析患者高尿酸血症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 219-223.
- [4] 吴丽虹, 陈桥, 张波. 尿毒清颗粒治疗痛风性肾病49例临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 157-160.
- [5] 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.
- [6] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 346-347.
- [7] 邵明伟, 苏友新. 痰湿体质与痛风的相关性浅探 [J]. 福建中医药, 2009, 40(6): 52-54.
- [8] 邓建平, 林雯. 痛风与高尿酸血症患者血清黄嘌呤氧化酶与炎症因子水平比较 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(7): 953-954.
- [9] 刘淑娟, 丁焕发, 徐晓辰, 等. 急性痛风性关节炎患者血清IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 水平的研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 3-5.
- [10] 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.
- [11] 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.