

依托考昔对急性痛风性关节炎患者关节病变及肝肾功能改善效果

黎志锋 陈国强 张红卫 罗绮雯

(佛山市第一人民医院, 广东 佛山 528000)

摘要 目的:研究依托考昔对急性痛风性关节炎患者的关节病变和肝肾功能的影响。**方法:**选择我院 2016 年 6 月 - 2017 年 6 月诊治的急性痛风性关节炎患者 120 例, 随机分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组采用双氯芬酸钠 75mg/d 口服, 观察组采用依托考昔 60mg/d 口服, 必要时联合关节腔内注射皮质类固醇(复方倍他米松 3.5mg + 2% 利多卡因 0.5ml + 生理盐水 0.5ml), 疗程为 5 天。比较治疗前和治疗后 1 天、3 天、5 天关节病变评分(包括疼痛、触痛、肿胀和皮肤红晕 4 项), 血尿酸、血沉、C 反应蛋白(CRP)和白细胞计数, 肝功能(ALT 水平), 肾功能(血肌酐水平)以及不良反应。**结果:**治疗后观察组与对照组关节病变评分均逐渐降低, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后 5 天观察组血尿酸、血沉、CRP 水平和白细胞计数均明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组与对照组肝肾功能水平和不良反应发生率比较均无差异($P > 0.05$)。**结论:**依托考昔治疗急性痛风性关节炎患者可明显改善关节病变, 不增加肝肾功能损伤, 有较好的应用安全性和有效性。

关键词 依托考昔; 急性痛风性关节炎; 关节病变; 肝肾功能

Effects of Joint Lesion and Liver - kidney Function in Acute Gouty Arthritis Patients with Etoricoxib

LI Zhi - feng , CHEN Guo - qiang , ZHANG Hong - wei , et al .

(The first people's hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000)

Abstract Objective: To study clinical effects of joint lesion and liver - kidney function in acute gouty arthritis patients with etoricoxib. **Methods:** A total of 120 consecutives as acute gouty arthritis from June 2016 to June 2017 were enrolled and divided randomly into control and observation groups, each of 60 cases. The patients in control group received diclofenac sodium 75mg/d and they in observation group adopted etoricoxib 60mg/d, they all got intra-articular corticosteroid injection(compoundbetamethasone 3.5mg + 2% lidocaine 0.5ml + NS. 0.5ml) if necessary, the course was 5d; then to compare differences of joint lesion scores including pain, tenderness, swelling, and skin blush before and after treatment 1d, 3d, 5d; the levels of serum uric acid, ESR, C reactive protein (CRP) and white blood cell, liver function(ALT), kidney function(serum creatinine) and complications. **Results:** The joint lesion scores in the two groups were gradually lower, and they in observation group were significantly less ($P < 0.05$). The levels of uric acid, ESR, CRP and white blood cell after 5d in observation group were significantly lower ($P < 0.05$). The liver - kidney function and complications in the two groups were no statistical differences ($P > 0.05$). **Conclusion:** It is safe and effective of Etoricoxib for acute gouty arthritis patients, which can greatly improve joint lesion without increasing liver - kidney function damages.

Key words Etoricoxib; Acute gouty arthritis; Joint lesion; Liver - kidney function

中图分类号: R 589.7 文献标识码: A 文章编号: 1673-6567(2023)01-0021-04 DOI 编码: 10.13214/j.cnki.cjotadm.2023.01.006

急性痛风性关节炎是嘌呤类物质代谢紊乱, 导致尿酸产生过多或排泄障碍, 尿酸盐结晶沉积于软组织的代谢性疾病^[1-2]。急性痛风性关节炎归属于代谢性风湿病的范畴, 也为一种晶体相关性关节病。其是由于单钠尿酸盐(Monosodium urate, MSU)沉积于关节内、皮下、肾脏、关节周围等组织及器官, 从而引起的急性炎症及组织损伤^[3-4]。现代研究表明, 急性痛风性关节炎与嘌呤代谢异常和(或)尿酸排出障碍所致的高尿酸血症密切相关, 其中 90.0% 为原发性^[5-6]。近年随着饮食方式的改善, 发病率逐渐升高。急性发作疼痛剧烈, 以足第 1 跖趾关节首发为主, 受累关节红肿热痛, 活动困难^[7]。急性痛风性

关节炎的治疗方法有秋水仙碱、皮质类固醇和非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs), 依托考昔为特异性环氧酶(cyclooxygenase, COX) - 2 抑制剂, 有学者的研究证实, 依托考昔治疗急性痛风性关节炎疗效佳, 安全可靠^[8]。还有学者的研究进一步得出, 依托考昔 90 mg /d 可迅速缓解急性痛风性关节炎患者的疼痛症状, 具有良好的安全性^[9]。基于此, 该研究旨在评价依托考昔对急性痛风性关节炎患者的关节病变和肝肾功能的影响, 以促进依托考昔的临床应用。现报告如下。

临床资料

1 一般资料: 选择我院 2016 年 6 月 - 2017 年 6

月诊治的急性痛风性关节炎患者 120 例。根据 1:1 简单分配原则,120 例患者随机分为对照组和观察组,各 60 例。其中对照组男性 40 例,女性 20 例;年龄 43 - 75 岁,平均为(56.5 ± 12.3)岁;病程 3 - 20 个月,平均为(8.6 ± 2.3)个月;发作次数 1 - 4 次/y,平均为(1.5 ± 0.4)次/y;累及关节 1 - 3 个,平均为(1.3 ± 0.4)个;平均体质质量指数为(24.61 ± 1.57) kg/m²。观察组中男性 42 例,女性 18 例;年龄 42 - 74 岁,平均为(55.8 ± 13.5)岁;病程 3.5 - 22 个月,平均为(8.7 ± 2.5)个月;发作次数 1 - 4 次/y,平均为(1.4 ± 0.5)次/y;累及关节 1 - 3 个,平均为(1.2 ± 0.3)个;平均体质质量指数为(24.56 ± 2.11) kg/m²。观察组与对照组患者的基线资料具有可比性,对比无明显差异($P > 0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。(1)纳入标准:符合 1985 年 Holmes 急性痛风诊断标准;坚持完成治疗,临床资料完善,取得知情同意权;心肝肺主要脏器功能正常患者。(2)排除标准:类风湿性关节炎、创伤性关节炎患者;肝肾功能障碍,糖尿病、营养代谢性疾病等患者;不遵医嘱,不按规程服药治疗者;合并传染性疾病者;合并严重血液系统疾病或体质较差无法耐受者;妊娠或哺乳期妇女。

2 方法:对照组给予双氯芬酸钠治疗。采用双氯芬酸钠(广东台城制药股份有限公司,国药准字 H44020865)75mg/d 口服。观察组给予依托考昔治疗,采用依托考昔(美国 Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd, H20120130)60mg/d 口服,必要时联合关节腔内注射皮质类固醇(复方倍他米松 3.5mg + 2% 利多卡因 0.5ml + 生理盐水 0.5ml)。观察组与对照组患者的治疗疗程均为 5 天,在治疗过程中积极给予健康宣教,指导低嘌呤饮食,尿 pH 值低于 6.5 时加服碳酸氢钠片 1g,每天 3 次;多饮开水,每天饮水 1500ml 以上。

3 观察指标:比较观察组与对照组所有患者治疗前和治疗后 1 天、3 天、5 天关节病变评分(包括疼

痛、触痛、肿胀和皮肤红晕 4 项),血尿酸、血沉、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)和白细胞计数,肝功能(谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平),肾功能(血肌酐水平)以及不良反应。疼痛评分 0 - 4 分,触痛、肿胀和皮肤红晕 0 - 3 分,4 项相加得总分,分值越高,症状越重。采用日立 3700 型全自动生化检测仪及配套试剂检测血尿酸、血沉、CRP、白细胞计数、ALT 和血肌酐水平,分别测量 3 次取平均值。

4 统计学分析:采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不同时间点数据比较采用整体测量的方差分析;计数资料以例数(n)或(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

5 结果

5.1 2 组治疗前后关节病变评分变化比较:治疗后 2 组关节病变评分均逐渐降低,明显低于治疗前,治疗后观察组的关节病变评分明显低于对照组,对比差异都有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后关节病变评分变化比较 ($\bar{x} \pm s$, 分, $n = 60$)

组别	治疗前	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天
对照组	10.23 ± 3.31	8.32 ± 2.93#	6.62 ± 2.51##	4.53 ± 1.62###
观察组	10.63 ± 3.53	7.53 ± 2.42#Δ	5.24 ± 2.13##Δ	3.62 ± 0.93###Δ

注:#,2 组治疗后 1 天与同组治疗前比较, $P < 0.05$;##,治疗后 3 天与同组治疗后 1 天比较, $P < 0.05$;###,治疗后 5 天与同组治疗后 3 天比较, $P < 0.05$;Δ,治疗后观察组与同时间对照组比较, $P < 0.05$

5.2 2 组治疗前后血尿酸、血沉、CRP 和白细胞计数变化比较:治疗后 2 组血尿酸、血沉、CRP 水平和白细胞计数均较前降低($P < 0.05$);2 组治疗后 1 天和 3 天比较无差异($P > 0.05$),但治疗后 5 天观察组上述指标均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后血尿酸、血沉、CRP 和白细胞计数变化比较($\bar{x} \pm s$, $n = 60$)

组别	项目	治疗前	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天
对照组	血尿酸(μmol/L)	532.21 ± 56.03	501.00 ± 52#	476.14 ± 49.01##	456.00 ± 53.03###
	血沉(mm/h)	65.11 ± 24.02	60.00 ± 28#	55.00 ± 29.01##	50.33 ± 25.33###
	CRP(mg/L)	25.14 ± 6.10	23.00 ± 7#	19.22 ± 8.01##	16.23 ± 7.32###
	白细胞计数($\times 10^9/L$)	13.52 ± 2.62	13.30 ± 2.8#	12.52 ± 3.02##	10.82 ± 2.52###
观察组	血尿酸(μmol/L)	544.11 ± 62.48	486.00 ± 56#	458.14 ± 52.14##	439.22 ± 48.33###Δ
	血沉(mm/h)	64.14 ± 25.03	57.00 ± 30#	53.02 ± 26.11##	45.33 ± 23.14###Δ
	CRPCR(mg/L)	27.32 ± 9.01	21.00 ± 8#	17.13 ± 9.88##	13.03 ± 8.14###Δ
	白细胞计数($\times 10^9/L$)	13.92 ± 2.81	13.13 ± 2.55#	11.92 ± 2.63##	8.81 ± 2.51###Δ

注:#,2 组治疗后 1 天与同组治疗前比较, $P < 0.05$;##,2 组治疗后 3 天与同组治疗后 1 天比较, $P < 0.05$;###,2 组治疗后 5 天与同组治疗后 3 天比较, $P < 0.05$;Δ,治疗后观察组与同时间对照组比较, $P < 0.05$

5.3 2 组治疗前后肝肾功能(ALT、血肌酐)变化比较:2 组肝肾功能(ALT、血肌酐)水平比较无差异($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后肝肾功能(ALT、血肌酐)变化比较($\bar{x} \pm s, n=60$)

组别		治疗前	治疗后 1 天	治疗后 3 天	治疗后 5 天
对照组	ALT(U/L)	42.53 ± 5.31	43.64 ± 5.24	44.21 ± 4.94	42.98 ± 6.21
	血肌酐(μmol/L)	156.52 ± 35.23	162.81 ± 36.93	163.22 ± 42.52	158.41 ± 44.23
观察组	ALT(U/L)	41.63 ± 5.52	42.32 ± 5.33	43.51 ± 5.63	42.62 ± 4.81
	血肌酐(μmol/L)	152.82 ± 36.63	154.61 ± 38.23	159.21 ± 39.23	162.33 ± 40.51

5.4 2 组不良反应比较:2 组均未发生恶心、呕吐、腹泻、腹胀等消化道不良反应。

讨 论

急性痛风性关节炎是临床常见病和多发病,易复发,严重降低了患者的生活和工作质量,甚至加重焦虑或抑郁等负面情绪^[10]。现代研究表明,急性痛风性关节炎是风湿内分泌科常见疾病,病因包括环境、遗传等,其在临床上表现为尿酸盐结晶沉积、慢性关节损伤、痛风石、关节畸形功能障碍等^[9]。随着病情的进展,急性痛风性关节炎可导致尿酸性肾结石、慢性间质性肾炎^[11]。秋水仙碱为急性痛风性关节炎的传统治疗药物,但是副作用较大,目前已较少使用;非选择性 NSAIDs 虽效果确切,但胃肠道和心血管不良反应较多,应用受限;全身性应用糖皮质激素易增加糖尿病和骨质疏松等不良反应,应谨慎使用。

痛风的病理机制是尿酸盐结晶沉积在关节及关节周围组织引起的急性炎性反应,当血尿酸水平过度上升时,可导致痛风石表面溶解,尿酸盐或微小痛风石析出^[12]。急性痛风性关节炎的病因不明,在临床上主要表现为关节肿胀、疼痛、活动不利,关节功能受损等,具有较高的致残率,特别是病程≥8 年患者的致残率在 40.0% 以上^[13]。本研究显示,治疗后观察组与对照组关节病变评分均逐渐降低,明显低于治疗前,治疗后观察组的关节病变评分明显低于对照组,对比差异都有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组与对照组血尿酸、血沉、CRP 水平和白细胞计数均较前降低($P<0.05$),观察组与对照组治疗后 1 天和 3 天比较无差异($P>0.05$),但治疗后 5 天观察组上述指标均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明依托考昔治疗急性痛风性关节炎患者可明显改善关节病变,有较好的应用有效性,与相关学者的研究结果一致。从机制上分析,双氯芬酸钠为治疗急性痛风性关节炎的重要药物,可促进缓解临床症状,但是长期使用效果比较低,且存在一定的不良反应。同时痛风性关节炎急性发作多起病急骤,关节剧烈疼痛,常常不能忍受,为此对于治疗的要求更高。研究证实,依托考昔能迅速、有效地控制痛风性关节炎的临床痛症状,主要通过抑制

前列腺素的合成,发挥解热、镇痛和抗炎的作用。依托考昔口服吸收快速、完全,1-2 小时血药浓度达峰值,30 分钟内达止痛效果,每天给药 1 次,用药方便。不过依托考昔的止痛效果有剂量依赖性,但过大剂量可能增加肝肾损伤。依托考昔还可抑制局部细胞产生炎症因子,可抑制前列腺素生成起到减少滑膜的充血、渗出等炎症反应,有利于控制关节疼痛^[14]。急性痛风性关节炎是由粘多糖基质、脂质、蛋白质中的尿酸-钠晶体组成的皮下结节,可在关节间隙处形成。其常见的发病位置包括膝盖、手指、第 1 跖趾关节、手腕和肘部^[15]。急性痛风性关节炎具有一定的家族易感性,多与环境、遗传因素相关,也与高脂血症、腹型肥胖等疾病密切相关。现代医学认为急性痛风性关节炎患者伴随有关节滑膜炎活跃与细胞因子的大量释放,加速关节畸形和功能丧失,造成关节软骨、骨和关节囊破坏^[16]。亮氨酸富集的核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein, NLRP)3 是当前比较常见的模式识别受体,可通过下调白细胞介素(IL)-22 结合蛋白的表达,导致组织损伤,并促进痛风的发生。载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)是脂质代谢过程中的关键酶之一,其是甘油三酯(triglycerides, TG)分解代谢的限速酶,可参与机体的血脂代谢, ApoA1 高表达可导致机体出现严重的脂质代谢异常。ApoA1 是一种多态性蛋白,参与脂蛋白的转化与代谢过程。ApoA1 除了可引起脂质代谢异常,还参与致血管内皮细胞功能失调过程,启动相关信号通路而导致细胞粘附率增加,引起血管内皮细胞和单核细胞活化,有促炎和促发动脉粥样硬化的作用。ApoA1 能竞争性与肝细胞膜受体结合,可使肝脏对高密度脂蛋白的清除减慢,抑制肝脏对高密度脂蛋白的摄取;也可在各类脂蛋白中的分布调节脂蛋白的代谢,继而影响动脉粥样硬化的发生^[17]。作为炎症反应的核心, NLRP3 炎症反应可能对痛风的发生有双重影响,其中 NLRP3 的初级活化可导致炎症级联反应,可为痛风的发生提供适宜的条件。但是组织损伤到一定程度也会诱发 NLRP3 的次级活化,进而抑制痛风病情的进展。当前治疗急性痛风性关节炎的药物比较多,包括秋水仙碱、皮质类固

醇和非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, NSAIDs)。传统 NSAID 在抑制 COX-2 的同时,也可抑制 COX-1,增加胃肠道不适反应,降低了临床效果^[18]。有学者的研究指出,复方倍他米松联合依托考昔治疗急性痛风性关节炎疗效满意,安全性高。本研究显示观察组与对照组肝肾功能(ALT、血肌酐)水平比较无差异($P > 0.05$)。观察组与对照组均未发生恶心、呕吐、腹泻、腹胀等消化道不良反应,表明依托考昔治疗急性痛风性关节炎患者不增加肝肾功能损伤,有较好的应用安全性,与相关学者的研究结果一致。现代研究表明,急性痛风性关节炎患者伴随有尿酸生成过多,导致尿酸盐沉积,形成痛风结石,可诱发机体出现急慢性炎症和组织损害^[19]。血尿酸是嘌呤代谢的终产物,生理浓度的血尿酸参与氧化还原反应,有抗氧化,嘌呤代谢过程中关键酶的缺陷所导致的嘌呤利用障碍和/或嘌呤氧化酶的活性增强是尿酸生成增加的主要原因。特别是血清尿酸水平升高通过抑制一氧化氮途径和激活肾素-血管紧张素系统而导致肾脏血管收缩,从而影响患者的预后,同时也是脑血管病的危险因素之一。依托考昔可改变细胞膜功能,抑制中性粒细胞的趋化、粘附和吞噬作用,从而抑制尿酸的释放^[20]。依托考昔碱可减少单核细胞和中性白细胞释放前列腺素和白三烯,可抑制渗出和水肿以及免疫性炎症,使巨噬细胞产生并分泌抗炎症因子,能改善体液免疫,使患者的淋巴细胞免疫功能恢复,从而抑制 ApoA1、NALP3 的表达。同时本研究创新点为依托考昔在急性痛风性关节炎的治疗价值中提供了重要参考依据,能够显著改善关节疼痛症状,降低血尿酸水平,抑制炎症反应,同时不增加肝肾功能损伤及胃肠道不良反应^[21]。不过该研究不足是样本量较少,分组也比较少,随访时间较短,没有进行动态分析,容易造成研究偏倚,还需要进一步研究验证。

综上所述,依托考昔治疗急性痛风性关节炎患者可明显改善关节病变,不增加肝肾功能损伤,有较好的应用安全性和有效性。

参考文献

[1] 郭敏,成志锋,胡玉华,等. 依托考昔在急性痛风性关节炎应用中的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2014,14(29): 5747.

[2] 李善敬,陈玲,陈艳,等. 环氧化酶-2 抑制剂依托考昔治疗急性痛风性关节炎的疗效和安全性分析[J]. 吉林医学, 2016,37(10):2447-2448.

[3] 方华伟,叶俏,杜鹏飞. 不同剂量依托考昔治疗急性痛风性关节炎的效果及安全性[J]. 新医学,2011,42(2): 85-88.

[4] 陈学均,周勤,文传兵. 依托考昔联合关节腔内注射皮质类固醇治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 西部医学,2013,25(8):1186-1188.

[5] 李风云,勾威,郭丽环,等. 依托考昔治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(31): 3453.

[6] 陆建立. 依托考昔治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J]. 实用药物与临床,2014,69(4): 451.

[7] 徐玲玲,李琳娜,薛耀明,等. 依托考昔治疗急性重度痛风性关节炎的疗效及影响因素[J]. 医学研究杂志, 2015,44(2): 108.

[8] Li T, Chen SL, Dai Q, et al. Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized-double-blind trial[J]. Chin Med J: Engl,2013,126(10): 1867-1871.

[9] 阮立云,顾岳全,张模强. 复方倍他米松联合依托考昔治疗痛风性关节炎 100 例[J]. 淮海医药,2015,33(6): 587-589.

[10] 倪武和,郑汉龙,陈壮雄. 三步推拿法结合依托考昔治疗老年膝骨性关节炎临床研究[J]. 四川中医,2021,39(6):192-195.

[11] 王胜利,温立,张旭坤,等. 附桂骨痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎急性期的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(4):746-750.

[12] 孙斌,王子婧,曹阳,等. 非甾体抗炎药治疗我国中老年骨关节炎疗效和安全性的网状 Meta 分析[J]. 药理学实践杂志,2021,39(3):259-266.

[13] 李向阳,刘宝玉. 补肾壮骨汤联合依托考昔治疗老年膝骨性关节炎的疗效及对患者血清骨代谢指标水平的影响分析[J]. 贵州医药,2022,46(4):612-613.

[14] 陈铭琪,李学涛,候亮楠,等. 祛风止痛胶囊联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(6):1315-1318.

[15] 姜美华,韩志武,徐友平,等. 双醋瑞因联合不同剂量依托考昔治疗急性重度痛风性关节炎的回顾性临床观察[J]. 中国药师,2022,25(3):486-489.

[16] 陈海,吕超,陈际洋,等. 复方硫酸软骨素联合依托考昔治疗肩周炎的临床研究[J]. 中国合理用药探索, 2022,19(4):82-86.

[17] 李勃,陈莉,赵欣. 盘龙七片联合依托考昔治疗膝骨性关节炎的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(1): 156-160.

[18] 计康. 桂枝附子汤加减联合依托考昔治疗寒湿痹阻型急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. 贵州医药,2022,46(6):878-879.

[19] 王雷,余德涛,邢祯全. 依托考昔抑制 SDF-1/CXCR4 信号通路影响骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎症因子表达[J]. 现代免疫学,2021,41(6):468-472.

[20] 许柯青,高德俊,段秋琴. 蕈蕈分清饮联合依托考昔治疗痛风性关节炎的疗效及对血清 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 四川中医,2021,39(2):126-129.

[21] 方晓仪,刘文文,卢翠娜,等. 子午流注针刺法对急性痛风性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国中医急症, 2021,30(1):131-134.