

小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇在老年痛风患者中疗效及安全性观察^{*}

刘晓蓉 陈泽莲 陈瑶 崔容海
(四川大学华西医院药剂科, 四川 成都 640041)

【摘要】 目的 分析小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇治疗老年痛风的疗效及安全性。方法 采用随机数字表法将我院于 2019 年 12 月—2020 年 12 月收治的 68 例老年痛风患者分为对照组和观察组各 34 例, 两组均采取常规对症治疗, 对照组在常规对症治疗基础上联合使用别嘌呤醇, 观察组在对照组基础上联合使用小剂量秋水仙碱, 对比两组疗效、疼痛情况、血常规指标、炎症因子、不良反应发生率。结果 观察组治疗总有效率较对照组更高($P < 0.05$); 观察组关节疼痛发作次数较对照组更少, 且治疗后数字评价量表(NRS)评分更低($P < 0.05$); 观察组治疗后尿酸、红细胞沉降率均较对照组更低($P < 0.05$), 两组治疗后肌酐水平无统计学差异($P > 0.05$); 观察组治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17(IL-17)均较对照组更低($P < 0.05$); 观察组恶心呕吐、上腹部不适、肝肾异常等不良反应总发生率较对照组更低($P < 0.05$)。结论 老年痛风患者给予小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇治疗可有效控制症状, 减轻疼痛程度, 减少疼痛发作次数, 改善血管内皮功能, 抑制炎症因子表达, 且安全性可靠。

【关键词】 小剂量秋水仙碱; 别嘌呤醇; 老年; 痛风; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R589.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 09. 020

Efficacy and safety of colchicine combined with allopurinol in elderly gout patients

LIU Xiaorong, CHEN Zelian, CHEN Yao, CUI Ronghai

(Department of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the efficacy and safety of low dose colchicine combined with allopurinol in the treatment of gout in the elderly. **Methods** 68 elderly gout patients admitted to West China Hospital of Sichuan University from December 2019 to December 2020 were divided into the control group and the observation group by random number table method. Both groups were treated with conventional symptomatic treatment. The control group ($n=34$) used allopurinol on the basis of conventional symptomatic treatment, and the observation group ($n=34$) used small dose colchicine on the basis of the control group to compare the efficacy, pain, blood routine indicators, inflammatory factors Incidence of adverse reactions. **Results** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The number of joint pain attacks in the observation group was less than that in the control group, and the NRS score after treatment was lower ($P < 0.05$). After treatment, uric acid and erythrocyte sedimentation rate in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), there was no significant difference in creatinine level between the two groups after treatment ($P > 0.05$). After treatment, Tumor necrosis factor(TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-17 (IL-17) in observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The total incidence of adverse reactions such as nausea and vomiting, upper abdominal discomfort, liver and kidney abnormalities in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of low dose colchicine combined with allopurinol in elderly gout patients can effectively control symptoms, relieve pain, reduce the number of pain attacks, improve vascular endothelial function, inhibit the expression of inflammatory factors, and is safe and reliable.

【Key words】 Low dose colchicine; Allopurinol; Elderly; Gout; Curative effect; Security

基金项目:安全用药科普标准化服务研究项目(CMEI2018KPYJ00601)

通讯作者:陈泽莲, E-mail:554240079@qq.com

引用本文:刘晓蓉,陈泽莲,陈瑶,等.小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇在老年痛风患者中疗效及安全性观察[J].西部医学,2023,35(9):1349-1352. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 09. 020

痛风是高发于老年人群体的疾病,该病的根本原因是因为机体尿酸水平过高导致尿酸结晶沉积,从而引发关节炎^[1]。痛风患者以关节红肿热痛为典型症状,随着病情发展,疼痛逐渐加重,最终可导致患者病变关节畸形,关节活动严重受限^[2]。另有研究认为,痛风还可导致心血管疾病发生风险增加,危害患者生命安全^[3]。别嘌醇是临床治疗痛风常用药,该药物通过抑制黄嘌呤氧化酶发挥治疗效果,但其对部分患者疗效并不理想^[4]。秋水仙碱因独特弱化机体白细胞活性的效果,可减少乳酸形成,从而抑制尿酸盐结晶沉积,被广泛应用于痛风治疗中^[5]。有报道指出,在常规治疗基础上应用小剂量秋水仙碱疗效好,且可以避免大剂量用药引发的副作用^[6]。然而目前尚缺少小剂量秋水仙碱联合别嘌醇治疗的报道,基于此,本研究以我院收治的老年痛风患者为例开展研究,旨在为临床治疗提供新思路,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将我院于 2019 年 12 月—2020 年 12 月收治的 68 例老年痛风患者分为对照组和观察组各 34 例,对照组中男性 22 例,女性 12 例;年龄 60~82 岁,平均(70.85±5.73)岁;病程 3 个月~4 年,平均(1.47±0.44)年;痛风部位:手指关节 10 例,膝关节 5 例,肘关节 6 例,脚趾 13 例。观察组中男性 20 例,女性 14 例;年龄 60~85 岁,平均(71.63±5.11)岁;病程 2 个月~4 年,平均(1.80±0.35)年;痛风部位:手指关节 11 例,膝关节 6 例,肘关节 7 例,脚趾 10 例,两组患者一般资料差异无统计意义($P > 0.05$)。本研究经由我院医学伦理委员会批准通过。纳入标准:①临床症状、尿酸检查、关节滑液检查、X 线检查、病理检查等结果符合《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》^[7]中痛风的诊断标准。②年龄≥60 岁。③对研究知情且签署知情同意书。排除标准:①合并凝血功能障碍、血液系统疾病。②合并认知、意识、精神障碍。③合并活动性胃肠道疾病。④用药依从性差。⑤妊娠期、哺乳期。⑥对别嘌醇、秋水仙碱药物成分不耐受。

1.2 治疗方法 两组均采用低嘌呤饮食、降血脂、降血压等常规对症治疗,对照组在常规对症治疗基础上联合使用别嘌醇,使用黑龙江澳利达奈德制药有限公司生产的别嘌醇缓释胶囊(国药准字 H20041338),口服,0.25 g/次,1 次/d,连续治疗 4 周。观察组在对照组基础上联合使用小剂量秋水仙碱,使用广东彼迪药业有限公司生产的秋水仙碱片(国药准字 20113208),口服,0.05 mg/次,2 次/d,若出现严重胃肠道反应立即停药,24 h 后再行用药,连续治疗 4 周。

1.3 观察指标 疗效评估标准^[8]:①显效:尿酸处于正常值范围,关节疼痛及肿胀症状基本消失。②好转:尿酸相较治疗前有所下降,关节疼痛有所缓解,关节肿胀大部分消退。③未愈:未达到上述标准。总有效率=(显效数+有效数)/总数×100%。评估两组疼痛情况,记录治疗期间关节疼痛急性发作次数,采用数字评价量表(NRS)评估患者疼痛度,由 0 分起始,逐渐过渡至 10 分,患者根据个人主观感受在表中做标记,分值增高代表疼痛感越强。采集两组空腹静脉外周血 3 mL,常温下离心提血清,采用全自动生化分析仪测量尿酸、血肌酐、红细胞沉降率等血常规指标。采集两组空腹静脉外周血 3 mL,常温下离心提血清,行酶联免疫法检测肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor, TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-17(IL-17)等炎症因子水平,仪器使用日本协和医药株式会社生产的 AP-960 全自动酶联免疫分析仪,试剂盒使用上海谷研生物科技有限公司生产的酶联免疫试剂盒,严格遵循说明书操作。统计两组恶心呕吐、上腹部不适、肝肾异常等不良反应发生率。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料以%表示, χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效对比 观察组治疗总有效率较对照组更高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效对比 [$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups

组别	<i>n</i>	显效	好转	未愈	总发生率
观察组	34	19(55.88)	11(32.35)	4(11.76)	30(88.24)
对照组	34	15(44.12)	7(20.59)	12(35.29)	22(64.71)
χ^2					5.231
<i>P</i>					0.022

2.2 两组疼痛情况对比 观察组关节疼痛发作次数较对照组更少,且治疗后 NRS 评分更低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组疼痛情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pain between the two groups

组别	<i>n</i>	关节疼痛急性发作次数(次)	NRS 评分(分)	
			治疗前	治疗后
观察组	34	1.67±0.30	6.53±0.89	1.21±0.34 ^①
对照组	34	2.31±0.44	6.70±0.71	3.85±0.57 ^①
<i>t</i>		7.008	0.871	23.194
<i>P</i>		<0.001	0.387	<0.001

注:与治疗前对比,① $P < 0.05$ 。

2.3 两组血常规指标对比 观察组治疗后尿酸、红细胞沉降率均较对照组更低($P < 0.05$),两组治疗后

肌酐水平无统计学差异($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组血常规指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of blood routine indicators between the two groups

组别	n	尿酸($\mu\text{mol/L}$)		肌酐($\mu\text{mol/L}$)		红细胞沉降率(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	701.43 \pm 82.24	440.27 \pm 67.15 ^①	93.11 \pm 10.31	92.47 \pm 10.75	45.29 \pm 5.83	19.40 \pm 4.34 ^①
对照组	34	688.91 \pm 96.54	498.03 \pm 65.39 ^①	91.62 \pm 9.92	92.13 \pm 10.14	44.71 \pm 5.69	29.67 \pm 4.90 ^①
t		0.576	3.593	0.607	0.134	0.415	9.149
P		0.567	0.001	0.546	0.894	0.679	<0.001

注:与治疗前对比,① $P<0.05$ 。

2.4 两组炎症因子对比 观察组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 均较对照组更低($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组炎症因子对比($\bar{x}\pm s$,ng/L)

Table 4 Comparison of inflammatory factors between the two group

组别	n	TNF- α		IL-1 β		IL-17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	30.21 \pm 2.55	18.67 \pm 2.39 ^①	56.89 \pm 4.18	22.25 \pm 2.71 ^①	54.72 \pm 5.78	23.08 \pm 3.44 ^①
对照组	34	30.85 \pm 2.91	22.60 \pm 2.52 ^①	57.14 \pm 4.30	43.49 \pm 2.56 ^①	54.11 \pm 5.37	31.41 \pm 4.24 ^①
t		0.964	6.598	0.243	33.222	0.451	8.896
P		0.169	<0.001	0.809	<0.001	0.654	<0.001

注:与治疗前对比,① $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应发生率对比 观察组恶心呕吐、上腹部不适、肝肾异常等不良反应总发生率较对照组更低($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组不良反应发生率对比 [$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 5 Comparison of adverse reaction rates between the two groups

组别	n	恶心呕吐	上腹部不适	肝肾异常	总发生率
观察组	34	2(5.88)	3(8.82)	1(2.94)	6(17.65)
对照组	34	6(17.65)	5(14.71)	3(8.82)	14(41.18)
χ^2					4.533
P					0.033

3 讨论

痛风是与酶及代谢异常、核酸转换增加、嘌呤摄入增加、肾清除能力减弱等因素密切相关的关节疾病,该病的常见诱发因素包括不健康饮食、使用抑制尿酸排泄的药物、过量饮酒、合并代谢疾病等^[9-10]。痛风患者主要症状表现为关节红肿热痛,部分患者可伴有发热、畏寒、全身不适、心动过速,对患者生活质量有严重影响^[11-12]。别嘌呤醇是临床常用治疗痛风的药物,其作用机制是拮抗黄嘌呤氧化酶和黄嘌呤脱氢酶活性,阻断次黄嘌呤的转化过程,从而抑制尿酸形成,减少尿酸盐沉积^[13]。但有报道显示,部分患者单用别嘌呤醇效果不佳,且老年患者常受到药物不良反应困扰^[14]。

秋水仙碱是从百合科药物中提取出的生物碱,可抑制白细胞的吞噬与活动减少尿酸结晶沉积,减轻疼痛反应^[15]。但是,秋水仙碱容易引发胃肠道不良反应,出现水、电解质紊乱,而这与其剂量有关^[16]。李冠

等^[17]发现,小剂量秋水仙碱联合常规治疗不仅可以提高疗效,且可以降低不良反应的发生风险。

本研究结果显示,观察组治疗总有效率较对照组更高,且关节疼痛发作次数更少,治疗后 NRS 评分更低($P<0.05$)。这是因为别嘌呤醇可抑制尿酸形成,降低疼痛发作频率与强度,而秋水仙碱可以结合中性白细胞微管蛋白亚单位,改变中性白细胞细胞膜功能,抑制其趋化、黏附、吞噬作用,减少炎症反应,缓解痛风发作,同时小剂量秋水仙碱维持用药可以抑制关节局部细胞,控制关节周围红肿等炎症变化^[18]。观察组治疗后尿酸、红细胞沉降率均较对照组更低($P<0.05$)。这可能与小剂量秋水仙碱与别嘌呤醇联合作用打破炎症反应与尿酸变化之间的相互影响有关,从而更好地改善尿酸及相关指标^[19]。而两组治疗后肌酐水平无统计学差异($P>0.05$),证明小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇治疗不会影响肾功能。

除代谢因素外,免疫与炎症反应也参与老年痛风的发生与发展^[20]。其中 TNF- α 属于多向性促炎因子,由活化的 T 细胞、B 细胞及单核细胞分泌^[21];IL-1 β 是生物学活性受到严格调控的促炎细胞因子,其参与多种细胞活动及多种免疫性炎症反应^[22];IL-17 可促进 T 细胞激活并刺激上皮细胞产生多种细胞因子,诱导成纤维细胞分泌,从而加重炎症反应^[23]。本研究中,观察组治疗后 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 均较对照组更低($P<0.05$),提示小剂量秋水仙碱联合别嘌呤醇治疗可以改善老年痛风患者炎症因子水平。刘元德

等^[24]的研究中显示,使用大剂量秋水仙碱治疗不良反应发生率可达 58.3%,而小剂量秋水仙碱治疗不良反应发生率仅为 20.0%。本组中,观察组恶心呕吐、上腹部不适、肝肾异常等不良反应总发生率较对照组更低($P < 0.05$),同样证明小剂量秋水仙碱安全有效。究其原因是小剂量秋水仙碱维持性给药可以减少痛风急性发作次数,减少药物使用频率,且避免了大剂量给药对胃肠的伤害^[25]。

4 结论

老年痛风患者给予小剂量秋水仙碱联合别嘌醇治疗可有效控制症状,减轻疼痛程度,减少疼痛发作次数,改善血管内皮功能,抑制炎症因子表达,且安全性可靠。

【参考文献】

- [1] 沈赞,金星,陶沙,等. 不同剂量非布司他与别嘌醇对高尿酸血症伴痛风患者可溶性细胞间黏附分子 1 影响的对比观察[J]. 中国全科医学,2014(14):1665-1667.
- [2] 陈念辉,周辰光,周淑娴,等. 小剂量秋水仙碱与吲哚美辛联合中药方剂治疗风湿热痹型痛风性关节炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2021,21(2):182-184.
- [3] PÉREZ RUIZ F, RICHETTE P, STACK A G, *et al.* Failure to reach uric acid target of < 0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality[J]. RMD Open,2019,5(2):e001015.
- [4] 吴惠玲. 苯溴马隆与别嘌醇对原发性痛风高尿酸血症患者血浆瘦素、关节疼痛的影响[J]. 医学临床研究,2018,35(4):791-793.
- [5] 郭玉婷. 苯溴马隆与秋水仙碱联合地塞米松治疗痛风性关节炎患者的疗效比较[J]. 中国药物与临床,2022,22(3):265-268.
- [6] 盛世争,方圆. 小剂量秋水仙碱联合复方倍他米松治疗痛风性关节炎急性期疗效分析[J]. 中国基层医药,2021,28(2):227-231.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.
- [8] 兰敏,胡丹,柏杨,等. 非布司他联合苯溴马隆治疗痛风性关节炎伴多发痛风石形成[J]. 西部医学,2020,32(9):1363-1366,1370.
- [9] JEON Y S, HWANG D S, HWANG J M, *et al.* Pathological Fracture of the Femoral Neck due to Tophaceous Gout: An Unusual Case of Gout[J]. Hip Pelvis,2019,31(4):238-241.
- [10] 林慧,李志敏,陆志夫. 加味白虎汤联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎的效果及对患者炎症因子水平的影响[J]. 中国医药,2020,15(8):1292-1296.
- [11] LEE S Y, PARK W, SUH Y J, *et al.* Association of Serum Uric Acid with Cardiovascular Disease Risk Scores in Koreans[J]. Int J Environ Res Public Health,2019,16(23):E4632.
- [12] 吴佳瑛,顾颖杰. 秋水仙碱治疗痛风性关节炎的疗效及对患者红细胞沉降率、C 反应蛋白、尿酸水平的影响[J]. 中国基层医药,2018,25(11):1432-1435.
- [13] 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.
- [14] 邵莉,魏丽. 苯溴马隆与别嘌醇治疗原发性痛风高尿酸血症疗效与安全性比较的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(6):722-726.
- [15] FU T, CAO H, YIN R, *et al.* Associated factors with functional disability and health-related quality of life in Chinese patients with gout: a case-control study[J]. BMC Musculoskelet Disord,2017,18(1):429.
- [16] LI Y J, PERNG W T, TSENG K Y, *et al.* Association of gout medications and risk of cataract: a population-based case-control study[J]. QJM,2019,112(11):841-846.
- [17] 李冠,罗伟军. 苯溴马隆联合小剂量秋水仙碱治疗痛风患者的效果及安全性分析[J]. 中国医药导报,2020,17(4):14-17.
- [18] 杨彦龙,李小琴,史静,等. 小剂量秋水仙碱联合得宝松治疗急性痛风性关节炎的疗效分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(15):2103-2105,2108.
- [19] 李东升,黎声飞,吕静,等. 美洛昔康联合小剂量秋水仙碱治疗痛风性关节炎疗效及对患者炎症指标和红细胞沉降率的影响[J]. 广东医学,2020,41(14):1442-1445.
- [20] 钟晓武,姚承佼,周京国,等. 白介素-8 在原发性痛风性关节炎患者外周血的达及意义[J]. 西部医学,2017,29(10):1369-1372.
- [21] 杨君慧. 别嘌醇联合益气除痹通络方治疗慢性痛风性关节炎疗效及对白细胞介素家族、TNF- α 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(16):1800-1802,1813.
- [22] 霍晓聪,黄新翔,王曼,等. 不同剂量非布司他与别嘌醇对痛风患者尿酸、NACHT-LRR-PYD 结构域蛋白 3 及白细胞介素-1 β 水平影响的对比研究[J]. 广西医学,2018,40(4):378-381.
- [23] 唐莉. 别嘌醇联合痛风定胶囊对痛风患者炎症因子、肝肾功能及相关指标的影响研究[J]. 海南医学院学报,2016,22(21):2551-2554.
- [24] 刘元德,李昊. 小剂量秋水仙碱联合美洛昔康治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 海南医学,2018,29(17):2486-2489.
- [25] 金都,梁一民,牟晓月. 不同剂量秋水仙碱对痛风急性发作患者疼痛与炎症的缓解作用比较[J]. 中华全科医学,2020,18(7):1143-1146.

(收稿日期:2022-08-09;修回日期:2023-06-28;编辑:张翰林)