

不同剂量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的疗效观察及影响因素分析[△]

李治纲^{1*}, 刘珊珊¹, 潘明珍², 周春燕¹, 史迎新¹, 何 福^{1#} (1. 喀什地区第二人民医院药学部, 新疆 喀什 844000; 2. 喀什地区第二人民医院肾内科, 新疆 喀什 844000)

中图分类号 R983⁺.2

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)05-0539-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.007



摘要 目的:探讨不同剂量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的疗效,并分析影响疗效的相关因素。方法:选取2020年3月至2022年2月该院收治的146例痛风伴高尿酸血症患者,采用随机数字表法分为A组、B组,各73例。A组患者以低剂量非布司他(40 mg/d)治疗,B组患者以高剂量非布司他(80 mg/d)治疗。持续治疗12周,评定两组患者的疗效,记录不良反应发生情况;比较治疗前后尿酸达标情况,血尿酸、过氧化物酶(MPO)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)水平变化,比较临床特征资料不同的患者尿酸达标率,采用Logistic回归模型分析尿酸达标率的影响因素。结果:A组、B组患者的总有效率[89.04%(65/73) vs. 91.78%(67/73)]、尿酸达标率[54.79%(40/73) vs. 57.53%(42/73)]比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血尿酸、MPO、TNF- α 和IL-6水平均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应。饮水情况、运动情况、肝功能不同及是否饮酒患者的尿酸达标率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic回归分析结果显示,饮水 $<2\ 000$ mL/d、运动 <5 周/次、饮酒及肝功能异常是痛风伴高尿酸血症患者尿酸达标的独立危险因素($P<0.05$)。结论:不同剂量非布司他对痛风伴高尿酸血症患者疗效的影响不大,均能抑制炎症因子表达,达到明显的降尿酸效果,且安全性良好。饮水量、运动情况、饮酒及肝功能是影响其疗效的重要因素,建议根据个体情况,强化疾病管理,从而提高疗效,改善预后。

关键词 非布司他; 痛风; 高尿酸血症; 尿酸达标率

Efficacy Observation and Influencing Factors Analysis of Different Doses of Febuxostat in the Treatment of Gout with Hyperuricemia[△]

LI Zhigang¹, LIU Shanshan¹, PAN Mingzhen², ZHOU Chunyan¹, SHI Yingxin¹, HE Fu¹ (1. Dept. of Pharmacy, Kashgar Prefecture Second People's Hospital, Xinjiang Kashgar 844000, China; 2. Dept. of Nephrology, Kashgar Prefecture Second People's Hospital, Xinjiang Kashgar 844000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of different doses of febuxostat in the treatment of gout with hyperuricemia, and to analyze the related factors affecting the efficacy. **METHODS:** A total of 146 patients with gout and hyperuricemia admitted into the hospital (from Mar. 2020 to Feb. 2022) were extracted to be divided into the group A and group B via the random number table method, with 73 cases in each group. Group A was treated with low-dose febuxostat (40 mg/d), group B was given high-dose febuxostat (80 mg/d). The treatment was continued for 12 weeks, the efficacy of two groups was evaluated, the occurrence of adverse drug reactions was recorded, and the compliance rate, levels of uric acid and serum levels of myeloperoxidase (MPO), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were compared before and after treatment. The uric acid compliance rate of patients with different clinical characteristics was compared, and tLogistic regression model was used to analyze the influencing factors of uric acid compliance rate. **RESULTS:** There was no significant difference in the total effective rate [89.04% (65/73) vs. 91.78% (67/73)] and uric acid compliance rate [54.79% (40/73) vs. 57.53% (42/73)] between the group A and group B ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum uric acid, MPO, TNF- α and IL-6 in two groups decreased significantly compared to before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$), yet there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). During the treatment, there were no obvious adverse drug reactions in two groups. There were statistically significant differences in the uric acid compliance rate in patients with different drinking status, exercise conditions, liver function and whether to consume alcohol ($P<0.05$).

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No. 2021D01C030);新疆维吾尔自治区天山英才计划项目(No. 2021048)

* 主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:sifuture@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:313912918@qq.com

Logistic regression analysis showed that drinking water <2 000 mL/d, exercise <5 weeks/time, alcohol consumption and abnormal liver function were independent risk factors for gout with hyperuricemia and uric acid control ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The effect of different doses of febuxostat on the efficacy of patients with gout with hyperuricemia is not significant, and all of them could inhibit the expression of inflammatory factors and achieve significant uric acid-lowering effect with high safety. Water intake, exercise status, alcohol consumption and liver function are important factors affecting its efficacy. It is recommended to enhance disease management according to individual circumstances, thus improving the efficacy and prognosis.

KEYWORDS Febuxostat; Gout; Hyperuricemia; Uric acid compliance rate

高尿酸血症指人体血尿酸水平过高而诱发的机体状态,随着近年来我国居民生活水平提升、老龄化进程加剧,该病出现高患病率、年轻化趋势^[1]。痛风为常见代谢性疾之一,与嘌呤代谢障碍有关。研究结果证实,高尿酸血症是痛风生理、病理基础,痛风伴高尿酸血症病情若未及时控制,可引起肝肾功能损害、关节破坏和心脑血管意外,严重危害患者健康^[2]。非布司他为新型降尿酸药,具有安全性高、降尿酸快等优势,在临床上已得到广泛应用^[3]。但其用法、用量目前仍无统一标准。痛风达标治疗是欧洲抗风湿病联盟首次提出的理念,要求降尿酸治疗需使血尿酸<360 μmol/L,从而溶解尿酸盐结晶,并抑制新结晶形成^[4]。目前,临床对痛风达标治疗的研究颇多^[5]。然而其达标率仍不甚理想。鉴于此,本研究通过观察不同剂量非布司他在痛风伴高尿酸血症中的应用效果,并分析影响其疗效的相关因素,旨在为临床防治痛风提供参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究经我院伦理委员会审核批准(批件号:KY20200228107)。选取2020年3月至2022年2月我院收治的痛风伴高尿酸血症患者146例。纳入标准:符合《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》^[6]中痛风伴高尿酸血症的诊断标准,血尿酸>460 μmol/L;近2个月无降尿酸药服用史;患者知情本研究,签署同意书。排除标准:合并腹膜透析、尿毒症和血液透析等患者;伴类风湿关节炎、风湿性关节炎、感染性疾病、心脑血管疾病或精神疾病者;妊娠期、哺乳期女性。

采用随机数字表法将所有患者分为A组、B组,各73例。A组患者中,女性21例,男性52例;病程1~10年,平均(5.43±2.01)年;年龄32~74岁,平均(53.28±9.76)岁。B组患者中,女性24例,男性49例;病程2~9年,平均(5.76±1.48)年;年龄34~72岁,平均(52.65±9.12)岁。两组患者的一般资料均衡可比。

1.2 方法

A组患者以小剂量非布司他片(规格:40 mg)治疗,1次40 mg,口服,1日1次。B组患者以大剂量非布司他片(规格同上)治疗,1次80 mg,口服,1日1次。两组患者均持续治疗12周。

1.3 观察指标

(1)观察治疗前后两组患者尿酸达标情况及血尿酸水平,尿酸达标指血尿酸<360 μmol/L。(2)治疗前后分别取两组患者空腹静脉血2 mL,离心后分离血清,以酶联免疫

吸附试验测定过氧化物酶(MPO)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素6(IL-6)水平,试剂盒由上海岚派生物科技有限公司提供。(3)记录治疗期间两组患者不良反应发生情况。(4)自行设计痛风达标治疗调查表,收集患者年龄、性别、体重指数、病程、合并症、吸烟史、饮酒史、饮水情况、运动情况及实验室检查结果(白细胞计数、血红蛋白、肾功能、肝功能、尿pH和尿蛋白等),比较不同临床特征资料患者的尿酸达标率。(5)痛风伴高尿酸血症尿酸达标率的多因素分析。

1.4 疗效评定标准

显效:临床体征或症状消失,血尿酸<360 μmol/L或降低>35%,关节功能正常;有效:关节功能及临床特征有所改善,血尿酸为360~440 μmol/L或降低20%~35%;无效:关节功能及临床特征无明显改善,血尿酸>440 μmol/L或降低<20%^[7]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 25.0处理数据,计数资料如疗效、不良反应等以率(%)描述,行 χ^2 检验;计量资料如尿酸水平、炎症因子水平等以 $\bar{x}\pm s$ 描述,行 t 检验,影响因素采用Logistic回归模型分析;双侧检验, $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

A组患者的总有效率为89.04%,与B组的91.78%比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.316$, $P=0.574$),见表1。

表1 两组患者疗效比较[例(%)]
Tab 1 Comparison of efficacy between two groups [cases (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A组($n=73$)	44 (60.27)	21 (28.77)	8 (10.96)	65 (89.04)
B组($n=73$)	47 (64.38)	20 (27.40)	6 (8.22)	67 (91.78)

2.2 尿酸达标情况及血尿酸水平

治疗后,两组患者的血尿酸水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);但治疗前后两组患者尿酸达标率及血尿酸水平组间比较,差异均无统计学差异($P>0.05$),见表2。

2.3 炎症因子水平变化

治疗后,两组患者的MPO、TNF-α和IL-6水平较治疗前明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前后,两组患者MPO、TNF-α和IL-6水平组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 2 两组患者尿酸达标情况及血尿酸水平比较

Tab 2 Comparison of uric acid compliance rate and uric acid level between two groups

组别	尿酸达标/例(%)	血尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后
A 组($n=73$)	40(54.79)	548.65 $\pm$ 72.34	354.24 $\pm$ 57.69 ^a
B 组($n=73$)	42(57.53)	531.74 $\pm$ 63.86	348.47 $\pm$ 50.32 ^a
χ^2	0.111	1.497	0.644
P	0.739	0.137	0.521

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平变化比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of changes of inflammatory factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	MPO/($\mu\text{mol/L}$)		TNF- α /(ng/L)		IL-6/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组($n=73$)	0.24 $\pm$ 0.10	0.16 $\pm$ 0.05 ^a	46.58 $\pm$ 7.32	30.49 $\pm$ 5.25 ^a	47.85 $\pm$ 4.32	28.57 $\pm$ 2.40 ^a
B 组($n=73$)	0.26 $\pm$ 0.08	0.15 $\pm$ 0.03 ^a	47.84 $\pm$ 6.76	29.06 $\pm$ 4.87 ^a	48.24 $\pm$ 5.01	28.21 $\pm$ 3.53 ^a
t	1.334	1.465	1.080	1.706	0.504	0.721
P	0.184	0.145	0.282	0.090	0.615	0.472

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$

Note:rs. the same group before treatment, ^a $P<0.05$

表 4 临床特征资料不同的患者尿酸达标率比较

Tab 4 Comparison of uric acid compliance rate of patients with different clinical characteristics

项目	特征	病例数	尿酸达标/例(%)	χ^2	P
性别/例	男性	101	56(55.45)	0.069	0.793
	女性	45	26(57.78)		
年龄	<60 岁	87	49(56.32)	0.002	0.963
	≥ 60 岁	59	33(55.93)		
BMI	<24 kg/m^2	65	36(55.38)	0.029	0.865
	$\geq 24 \text{ kg/m}^2$	81	46(56.79)		
病程	<5 年	60	35(58.33)	0.003	0.961
	≥ 5 年	80	47(58.75)		
非布司他剂量	40 mg/d	73	40(54.79)	0.111	0.739
	80 mg/d	73	42(57.53)		
糖尿病	是	36	20(55.56)	0.007	0.932
	否	110	62(56.36)		
高血压	是	45	25(55.56)	0.010	0.921
	否	101	57(56.44)		
高脂血症	是	40	22(55.00)	0.030	0.862
	否	106	60(56.60)		
吸烟	是	89	51(57.30)	0.120	0.729
	否	57	31(54.39)		
饮酒	是	48	21(43.75)	4.476	0.034
	否	98	61(62.24)		
饮水情况	<2 000 mL/d	65	30(46.15)	4.769	0.029
	$\geq 2 000 \text{ mL/d}$	81	52(64.20)		
运动情况	<5 次/周	96	47(48.96)	5.912	0.015
	≥ 5 次/周	50	35(70.00)		
白细胞计数	正常	100	56(56.00)	0.004	0.953
	异常	46	26(56.52)		
血红蛋白	正常	125	70(56.00)	0.010	0.922
	异常	21	12(57.14)		
肾功能	正常	103	58(56.31)	0.003	0.956
	异常	43	24(55.81)		
肝功能	正常	108	67(62.04)	5.813	0.016
	异常	38	15(39.47)		
尿 pH	<6	95	54(56.84)	0.051	0.822
	≥ 6	51	28(54.90)		
尿蛋白	阴性	103	57(55.34)	0.097	0.756
	阳性	43	25(58.14)		

2.4 不良反应

治疗过程中,A 组患者出现 1 例关节疼痛;B 组患者出现 1 例恶心,1 例氨基转移酶水平升高;对症处理后缓解,均未见明显不良反应。

2.5 临床特征资料不同的患者尿酸达标率比较

不饮酒、饮水 $\geq 2 000 \text{ mL/d}$ 、运动 ≥ 5 次/周及肝功能正常患者的尿酸达标率高于饮酒、饮水 $< 2 000 \text{ mL/d}$ 、运动 < 5 次/周及肝功能异常者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.6 痛风伴高尿酸血症尿酸达标率的多因素分析

以痛风伴高尿酸血症尿酸达标率(实际值)为因变量,表 4 中差异有统计学意义的项目为自变量(饮酒:是=1,否=0;饮水: $< 2 000 \text{ mL/d}=1, \geq 2 000 \text{ mL/d}=2$;运动: < 5 次/周=1, ≥ 5 次/周=2;肝功能:异常=1,正常=0),纳入 Logistic 回归模型,结果显示,饮酒、饮水情况、运动情况及肝功能与痛风伴高尿酸血症患者的尿酸达标率有关($P<0.05$),见表 5。

表 5 痛风伴高尿酸血症尿酸达标率的多因素分析

Tab 5 Multivariate analysis of uric acid compliance rate of gout with hyperuricemia

影响因素	β	$S.E.$	Wald χ^2	P	HR	95%CI
饮酒	0.878	0.382	5.279	0.008	2.405	1.276~4.534
饮水情况	-0.806	0.296	7.409	<0.001	0.447	0.253~0.789
运动情况	-0.650	0.254	6.543	<0.001	0.522	0.312~0.874
肝功能	1.086	0.459	5.599	0.003	2.963	1.648~5.326

3 讨论

痛风伴高尿酸血症是常见的慢性代谢异常性疾病,多发于中年男性,若未及时治疗,极易引发高尿酸血症肾病、尿路结石,增加治疗难度^[8]。既往常通过别嘌醇进行治疗,但其不仅会抑制尿酸形成,还可抑制其他酶合成,且不良反应多,应用有明显限制^[9]。因此,寻求更加高效、安全的降尿酸药有积极意义。

非布司他属于黄嘌呤氧化酶抑制剂,能口服吸收,不影响正常嘌呤、嘧啶代谢,生物利用度高,可特异性抑制氧化型、还原型黄嘌呤氧化酶,促进尿酸排泄,减少尿酸形成,从而达到降尿酸效果^[10-11]。文献报道,非布司他能明显减轻肾功能损害,相较于别嘌醇,其降尿酸效果更佳^[12]。本研究结果显示,40 mg 非布司他治疗的总有效率为 89.04%,而 80 mg 非布司他治疗的总有效率为 91.78%,且治疗后两组患者血尿酸水平均显著降低。提示不同剂量非布司他均可达到理想的降尿酸效果。本研究结果还显示,治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应,A 组患者仅出现 1 例关节疼痛,B 组患者出现氨基转移酶水平升高、恶心各 1 例,对症处理后缓解。表明不同剂

量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的安全性均较高。其原因在于非布司他可特异性抑制黄嘌呤氧化酶,故药品不良反应发生风险较低,疗效更佳^[13]。

研究结果证实,痛风伴高尿酸血症能促进氧自由基合成、脂质过氧化和血小板聚集、黏附,参与炎症反应,产生一系列炎症因子^[14]。MPO 为血红素蛋白酶,含有血红素辅基,主要由中性粒细胞或部分巨噬细胞分泌,其表达能反映人体炎症状态,是目前炎症反应常用评价指标^[15]。TNF- α 是涉及系统性炎症的细胞因子之一,有研究结果指出,痛风伴高尿酸血症患者常伴有 TNF- α 高表达^[16]。IL-6 与炎症高度相关,不仅能诱导 C 反应蛋白合成,且其表达升高能刺激巨噬细胞分泌、释放大炎症因子,如 TNF- α ^[17]。本研究结果显示,治疗后,两组患者的血清 MPO、TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但组间比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。提示不同剂量非布司他均能明显抑制血清 MPO、TNF- α 和 IL-6 表达。其原因在于非布司他除降尿酸外,还可提高痛风患者抗氧化、抗炎功能,增强胰岛素敏感性,因此可抑制痛风伴高尿酸血症患者的炎症因子表达,减轻炎症反应。

规范达标的治疗配合科学有效的管理能显著降低患者尿酸水平,改善预后。然而,因部分患者对饮食、尿酸达标治疗的认知不足,我国的痛风治疗效果仍然欠佳,国家风湿病数据中心报道,治疗 3 个月后痛风患者尿酸达标率仅为 29.12%,而治疗 6 个月后尿酸达标率也仅 38.20%^[18]。因此,深入探讨影响痛风治疗效果的有关原因,制定针对性干预措施显得十分关键。本研究中发现,肝功能异常是痛风伴高尿酸血症患者尿酸达标率的独立危险因素,与相关研究结果一致^[19]。分析原因:嘌呤核苷酸合成途径包括补救合成、从头合成,补救合成指利用饮食或细胞内降解的核苷酸合成核苷酸;从头合成指通过前体分子生成核苷酸,外源性、内源性嘌呤通过肝脏代谢合成尿酸^[20]。而肝功能异常者,嘌呤代谢过程可能由于某一特定酶活性改变增加尿酸合成,降低尿酸达标率。另外,本研究还发现,饮酒是痛风伴高尿酸血症患者尿酸达标率的危险因素,而运动 ≥ 5 次/周、饮水 $\geq 2\,000$ mL/d 是其保护因素。分析原因:(1)乙醇能加快嘌呤合成,增加尿酸合成量;乙醇代谢不仅需消耗三磷酸腺苷,还可形成大量乳酸,而三磷酸腺苷分解可形成尿酸,乳酸能抑制尿酸排泄,使尿酸水平升高^[21]。(2)大量饮水利于尿酸排泄,可明显降低尿酸水平。同时,坚持有氧运动能增加血磷含量,减少三磷酸腺苷及其代谢产物,提高三磷酸腺苷周转率,降低尿酸水平^[22]。因此,适度运动、增加饮水量有利于降尿酸。

综上所述,不同剂量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者均具有良好疗效,可抑制炎症因子表达,降低血尿酸水平,且可保证治疗安全性;其疗效影响因素包括饮水量、运动情况、饮酒和肝功能,据此加强疾病管理,根据个体情况,制定针对性的诊疗方案,有益于提高疗效,改善疾病预后。

参考文献

[1] HUANG G, XU R H, XU J B, et al. Hyperuricemia is associated with atrial fibrillation prevalence in very elderly—a community based study in Chengdu, China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12403.
[2] 刘培英, 闻海丰, 牛晓东, 等. 痛风及高尿酸血症的研究进展

[J]. *河北医药*, 2019, 41(8): 1241-1245, 1250.
[3] 全璟平, 陈峰. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症的有效性 & 安全性评价[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(5): 722-724.
[4] KILTZ U, SMOLEN J, BARDIN T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(4): 632-638.
[5] TEH C L, CHEONG Y K, WAN S A, et al. Treat-to-target (T2T) of serum urate (SUA) in gout: a clinical audit in real-world gout patients[J]. *Reumatismo*, 2019, 71(3): 154-159.
[6] 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.
[7] 苗志敏. 痛风病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 82-83.
[8] 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.
[9] BORGHI C, ROSEI E A, BARDIN T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(9): 1729-1741.
[10] 赵洪静, 杨沿浪, 叶寅寅, 等. 非布司他治疗高尿酸血症的研究进展[J]. *安徽医学*, 2018, 39(2): 239-241.
[11] 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.
[12] LIANG N, SUN M S, SUN R X, et al. Baseline urate level and renal function predict outcomes of urate-lowering therapy using low doses of febuxostat and benzbromarone: a prospective, randomized controlled study in a Chinese primary gout cohort[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 200.
[13] 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病高尿酸血症患者有效性 & 安全性影响[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(11): 1197-1200, 1204.
[14] 王宏, 丛培珊, 王君, 等. 高尿酸血症患者血清尿酸水平与糖耐量异常、炎症因子及红细胞参数的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(16): 3084-3087, 3191.
[15] GAO F, LIU X, SHEN Z Y, et al. Andrographolide sulfonate attenuates acute lung injury by reducing expression of myeloperoxidase and neutrophil-derived proteases in mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 939.
[16] 魏晓岩, 李迎婕, 赵学慧, 等. 不同剂量非布司他治疗高尿酸血症伴痛风的效果观察及对机体炎症因子、血管内皮损伤因子的影响[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(10): 27-32.
[17] DI Y Z, WANG J P, CHEN Y L, et al. Elevated interleukin 1 β and interleukin 6 levels in the serum of children with hyperuricemia[J]. *J Clin Rheumatol*, 2018, 24(2): 65-69.
[18] 田新平, 曾小峰. 加强痛风的长期规范化管理改善痛风患者的长远预后[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(11): 829-830.
[19] 庞雨冰, 王慧, 张敏敏, 等. 痛风达标治疗效果的影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(20): 2530-2535.
[20] TOWIWAT P, LI Z G. The association of vitamin C, alcohol, coffee, tea, milk and yogurt with uric acid and gout[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(5): 495-501.
[21] 尹相林, 姚嵩坡, 王嘉淇, 等. 原发性痛风和高尿酸血症危险因素分析[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(19): 1474-1479.
[22] 宋艳玲. 不同运动频次对高尿酸血症患者痛风发作率、血清肌酐水平、尿酸水平及尿 pH 值的影响[J]. *河北医药*, 2020, 42(21): 3214-3217.

(收稿日期:2022-08-10 修回日期:2022-10-22)