

# 非布司他治疗痛风性关节炎的有效性和安全性评价

李春雷<sup>a</sup>, 王士朋<sup>b</sup>(张家口市第二医院, a.药剂科, b.骨科, 河北 张家口 075000)

**摘要:**目的 对依托考昔联合非布司他治疗痛风性关节炎的有效性和安全性进行评价。方法 急性痛风性关节炎患者 197 例, 随机分为 3 组。甲组给予依托考昔和非布司他(40 mg qd)、乙组给予依托考昔和非布司他(80 mg qd), 丙组给予依托考昔和别嘌醇 100 mg tid, 分别于治疗 3 周、7 周、13 周后观察患者关节疼痛、关节肿胀、关节受限程度、血尿酸水平与药物不良反应。结果 13 周后 3 组治疗有效率分别为 96.23%, 100%, 96.23%, 3 周时甲组降尿酸效果最好, 7 周与 13 周时乙组与丙组降尿酸效果好。乙组不良反应发生率最小。结论 依托考昔联合非布司他(80 mg qd)治疗痛风性关节炎效果好, 不良反应最小。

**关键词:** 急性痛风性关节炎; 非布司他; 尿酸

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)18-2325-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.18.017

引用本文: 李春雷, 王士朋. 非布司他治疗痛风性关节炎的有效性和安全性评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(18): 2325-2329.

## Efficacy and Safety Evaluation of Febuxostat in the Treatment of Gouty Arthritis

LI Chunlei<sup>a</sup>, WANG Shipeng<sup>b</sup>(Second Hospital of Zhangjiakou, a.Department of Pharmacy, b.Department of Orthopedics, Zhangjiakou 075000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of etocoxib with febuxostat the treatment of gout arthritis. **METHODS** One hundred and ninety-seven patients with acute gout arthritis were randomly divided into three groups. Treated with etocoxib with febuostat (40 mg qd) to the group A, etocoxib with febuostat (80 mg qd) to the group B, and etocoxib with allopurinol 100 mg tid to the group C. After 1, 3, 7 and 13 weeks of treatment, observed the levels of joint pain, joint swelling and joint limitation, serum uric acid level and adverse drug reactions. **RESULTS** After 13 weeks, the effective rates of the three groups were 96.23%, 100% and 96.23%. At 3 weeks, group A had the best effect of lowering uric acid, and at 7 weeks and 13 weeks, group B and group C had a good effect of lowering uric acid. Group B had the smallest incidence of adverse drug reactions. **CONCLUSION** Etocoxib and febuostat (80 mg qd) have a good effect with little side effects in the treatment of gouty arthritis.

**KEYWORDS:** acute gouty arthritis; febuostat; uric acid

痛风性关节炎原发于血尿酸(serum uric acid, SUA)增高, 产生关节内尿酸结晶, 并由此介导的炎症性关节炎。在 SUA 持续位于高值的情况下, 痛风性关节炎易反复发作, 致残、致畸, 影响关节功能<sup>[1]</sup>。痛风易发作于中、高龄男性且发病率逐年上升, 近些年呈年轻化态势<sup>[2-3]</sup>。研究表明控制 SUA 浓度可从根本上阻止急性痛风性关节炎的发作<sup>[4-5]</sup>。目前抑制尿酸生成的药物中, 代表药物有别嘌醇和非布司他。别嘌醇由于不良反应, 限制了一部分老年患者、过敏体质和肝肾功能不全患者的使用<sup>[6-7]</sup>, 但又因其价格优势使用患者众多。非布司他由于其耐受性好, 尤其可用于轻、中度肾功能不全患者, 被人们渐渐接受<sup>[8]</sup>。本研究探讨依托考昔联合非布司他与依托考昔联合别嘌醇 2 种方法治疗急性痛风性关节炎的疗效与安全性,

观察不同联合用药方式对急性痛风性关节炎患者的效果。

### 1 临床资料

#### 1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 12 月在张家口市第二医院就诊的急性痛风性关节炎患者 197 例。按随机数字表分组, 甲组 67 例, 乙组 59 例, 丙组 71 例。3 组共脱落 43 例。疗程结束甲组 53 例, 乙组 48 例, 丙组 53 例。3 组患者性别、年龄、病程、尿酸水平等经统计学处理无显著差异, 具有可比性, 见表 1。该研究取得医院伦理委员会批准[批号: 伦批 2016(02)]。所有患者均签署知情同意书。

#### 1.2 纳入标准

①符合“急性痛风性关节炎”诊断标准<sup>[9]</sup>; ②临床表现为关节急性疼痛发作, 常于夜间突然发病,

基金项目: 张家口市科技计划自筹经费项目(1521040D)

作者简介: 李春雷, 女, 副主任药师 Tel: (0313)4113125

E-mail: 1979443712@qq.com

且体温 $<38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ；③SUA $>400\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ；④无血白细胞计数低下及肝肾功能正常。

表 1 3 组间资料比较

Tab. 1 Comparison of data among three groups

组别	n	性别		年龄/岁	病程/d	血尿酸水平/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
		男	女			
甲组	53	51	2	58.21 $\pm$ 6.54	3.41 $\pm$ 1.45	606.09 $\pm$ 56.75
乙组	48	46	2	55.21 $\pm$ 8.79	3.58 $\pm$ 1.27	630.59 $\pm$ 65.07
丙组	53	52	1	60.23 $\pm$ 7.97	3.02 $\pm$ 1.05	635.05 $\pm$ 33.79

### 1.3 剔除及脱落病例标准

①因故终止治疗者；②不按时复诊或失访者，无法判断疗效或资料不全者；③不依从设计方案治疗者。

## 2 治疗方法

全部患者尽量减少发作关节活动，避免劳累、受冷、受湿等诱因；低嘌呤饮食，禁酒；每天饮水 $>2\ 000\text{ mL}$ ，促进尿酸排泄。甲组：口服依托考昔每次 120 mg(杭州默沙东制药有限公司，批号：r000481；规格：每片 120 mg)，每日 1 次，最多 7 d。关节疼痛缓解后，停药依托考昔，口服非布司他(江苏万邦生化医药股份有限公司，批号：1802728；规格：每片 40 mg)，40 mg qd，持续 12 周。乙组：口服依托考昔每次 120 mg，每日 1 次，最多 7 d。关节疼痛缓解后，停药依托考昔，口服非布司他(80 mg qd)，持续 12 周。丙组：口服依托考昔每次 120 mg，每日 1 次，最多 7 d。关节疼痛缓解后，停药依托考昔，口服别嘌醇(世贸天阶制造江苏有限责任公司，批号：20180109；规格：每片 100 mg)治疗，100 mg tid，持续 12 周。

## 3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件包进行统计分析。单有序  $R\times C$  表多组间比较采用秩和检验。多组间比较符合正态分布采用单因素方差分析，总体有统计学意义采用 SNK 进行两两比较。治疗前后多次测量数据比较采用重复测量设计方差分析，若数据不满足“球对称假设”( $P<0.05$ )，则调整自由度。3 组不良反应发生率比较采用多样本 $\chi^2$ 检验。所有的统计检验均采用双侧检验， $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 4 疗效观察

观察患者治疗 13 周的 SUA 指标和不良反应发生情况。

## 4.1 症状积分分级量化指标

4.1.1 NRS-11(11 点疼痛程度数字等级量表) 0 分表示无疼痛；1~3 分表示轻度疼痛，不影响工作及睡眠；4~6 分表示中度疼痛，影响工作；7~10 分表示重度疼痛，不能入睡或睡眠中痛醒<sup>[10]</sup>。

4.1.2 关节肿胀 0 分表示肿胀消失或无肿胀；1 分表示关节轻度肿胀，皮肤纹理变浅；2 分表示关节显著肿胀、肿胀部位皮肤发红，皮肤纹理基本消失；3 分表示关节高度肿胀、肿胀部位皮肤暗红，皮肤纹理完全消失。

4.1.3 行动受限 0 分表示关节活动正常；1 分表示关节活动轻度受限；2 分表示关节活动明显受限；3 分表示关节活动严重受限。

## 4.2 疗效评定标准

4.2.1 临床控制 关节疼痛、肿胀等症状消失，关节活动正常，男性 SUA $\leq 350\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、女性 SUA $\leq 300\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，疗效指数 $\geq 95\%$ 。

4.2.2 显效 关节疼痛、肿胀等症状消失，关节活动不受限， $350\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}<$ 男性 SUA $<416\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $300\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}<$ 女性 SUA $<357\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，95% $>$ 疗效指数 $\geq 70\%$ 。

4.2.3 有效 关节疼痛、肿胀等状基本消除，关节活动轻度受限， $350\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}<$ 男性 SUA $<416\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $300\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}<$ 女性 SUA $<357\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，70% $>$ 疗效指数 $\geq 30\%$ 。

4.2.4 无效 关节疼痛、肿胀等症状与关节活动基本无改善，SUA 无下降或虽下降但男性仍 $\geq 416\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，女性仍 $\geq 357\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，疗效指数 $<30\%$ 。

临床控制、显效和有效合计为有效，据此计算总有效率。

注：疗效指数计算公式(尼莫地平法)=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。

## 5 结果

### 5.1 3 组患者治疗结束后有效率比较

经过 13 周的治疗，3 组患者的症状均有所改善，甲组与乙组( $\chi^2=2.27$ ， $P=0.518$ )、甲组与丙组( $\chi^2=7.45$ ， $P=0.059$ )效果无统计学差异，乙组和丙组效果比较有统计学差异( $\chi^2=9.77$ ， $P=0.021$ )，结果见表 2。

### 5.2 3 组患者治疗前后 SUA 浓度

3 组治疗前后 SUA 对比数据不满足“球对称

假设” ( $P<0.05$ ), 进行自由度调整, 有显著性差异 ( $P<0.05$ ); 其时间主效应、干预主效应及其两者的交互效应均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 结果见图 1。通过方差分析, 治疗 3 周后 3 组 SUA 间有统计学差异 ( $P<0.01$ ), 治疗 7 周、13 周后 3 组 SUA 比较无显著差异。结果见表 3。

表 2 3 组患者治疗结束后有效率比较

Tab. 2 Efficiency comparison of three groups after treatment

组别	n	临床控制/n(%)	显效/n(%)	有效/n(%)	无效/n(%)	总有效率/%
甲组	53	31(58.49)	18(33.96)	2(3.77)	2(3.77)	96.23
乙组	48	32(66.67)	14(29.17)	2(4.17)	0	100.00 <sup>1)</sup>
丙组	53	23(43.40)	17(32.08)	11(20.75)	2(3.77)	96.23
$\chi^2$						14.61
P						0.024

注: 与丙组相比, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with group C, <sup>1)</sup> $P<0.05$ .

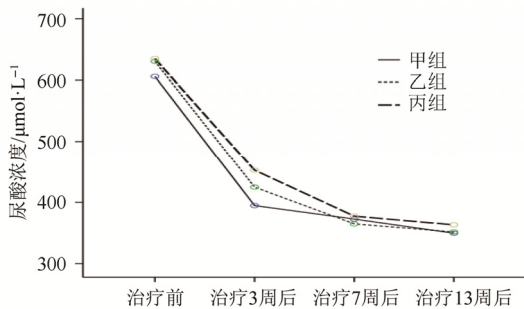


图 1 尿酸浓度随时间变化趋势

Fig. 1 Trend of uric acid concentration with time

表 3 3 组患者治疗前后血尿酸浓度比较

Tab. 3 Comparison of serum uric acid concentration before and after treatment in three groups

组别	n	治疗前	治疗 3 周后	治疗 7 周后	治疗 13 周后
甲组	53	606.09±56.75	394.68±36.84	372.68±22.92	367.18±39.91
乙组	48	630.59±65.07	424.90±44.53 <sup>1)2)</sup>	364.86±36.54	351.68±39.36
丙组	53	635.05±33.79	452.68±41.62 <sup>1)</sup>	371.87±37.28	363.30±40.49

注: 与甲组相比, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; 与丙组相比, <sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

Note: Compared with group A, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with group C, <sup>2)</sup> $P<0.01$ .

### 5.3 3 组患者治疗前后 SUA 值变化

对不同疗效患者的 SUA 变化值进行比较, 因显效和有效尿酸标准相同, 所以合并成 1 组进行分析。结果显示, 治疗后为临床控制效果的 3 组患者 SUA 值变化有统计学意义, 两两比较, 甲组临床控制效果中患者尿酸值降低幅度最小。有效组中, 3 组治疗前后尿酸差值也有统计学差异, 丙组尿酸降低幅度最大, 乙组次之, 甲组最小。无效组中由于例数太少, 不适合统计推断。结果见表 4。

表 4 3 组患者疗前后血尿酸值变化

Tab. 4 Changes of serum uric acid before and after treatment in three groups

组别	n	临床控制	有效	无效
甲组	53	267.53±61.42 <sup>1)2)</sup>	139.42±38.85 <sup>1)2)</sup>	45.74±25.42
乙组	48	324.17±51.04 <sup>3)</sup>	200.87±24.66	0
丙组	53	308.74±28.37	209.99±29.98	63.24±31.02

注: 与乙组相比, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; 与丙组相比, <sup>2)</sup> $P<0.01$ , <sup>3)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with group B, <sup>1)</sup> $P<0.01$ ; compared with group C, <sup>2)</sup> $P<0.01$ , <sup>3)</sup> $P<0.05$ .

### 5.4 3 组患者治疗前后症状、体征比较

3 组患者在治疗前后关节疼痛度、肿胀度、关节受限程度均有好转, 数据不满足“球对称假设” ( $P<0.05$ ), 进行自由度调整, 有显著性差异 ( $P<0.05$ ), 疼痛度、肿胀度、关节受限程度时间主效应有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 但干预主效应与其两者的交互效应没有统计学意义, 结果见图 2。治疗后 3 组的疼痛度、肿胀度、关节受限程度无显著差异。在组间比较中, 只有治疗第 3 周, 甲组和丙组的肿胀度有统计学差异 ( $P<0.05$ )。结果见表 5。

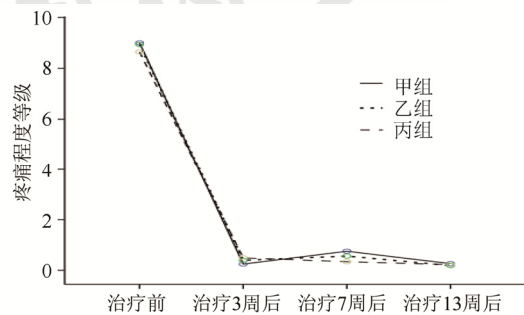


图 2 疼痛程度随时间的变化趋势

Fig. 2 Trends of degree of pain with time

表 5 3 组患者治疗前后症状和体征比较

Tab. 5 Comparison of symptoms and signs before and after treatment in three groups

组别	时间	关节疼痛度	关节肿胀度	关节活动受限度
甲组	治疗前	9.00±0.80	2.64±0.48	2.72±0.45
	治疗 3 周后	0.25±0.43	0.19±0.40 <sup>1)</sup>	0.30±0.46
	治疗 7 周后	0.75±1.69	0.21±0.45	0.26±0.45
	治疗 13 周后	0.26±1.18	0.17±0.61	0.17±0.61
乙组	治疗前	8.94±0.86	2.77±0.42	2.65±0.48
	治疗 3 周后	0.40±1.14	0.21±0.41	0.35±0.60
	治疗 7 周后	0.56±1.38	0.19±0.39	0.33±0.56
	治疗 13 周后	0.19±0.53	0.06±0.24	0.13±0.33
丙组	治疗前	8.64±1.46	2.75±0.43	2.72±0.45
	治疗 3 周后	0.49±1.23	0.47±0.82	0.30±0.57
	治疗 7 周后	0.34±1.14	0.28±0.50	0.23±0.47
	治疗 13 周后	0.23±0.99	0.13±0.48	0.15±0.50

注: 与丙组治疗 3 周关节肿胀度相比, <sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with the joint swelling degree of group C after 3 weeks of treatment, <sup>1)</sup> $P<0.05$ .

### 5.5 3组患者药物不良反应比较

本研究中不良反应有皮疹、胃肠道反应和诱发痛风性关节炎再次发作。3组中甲组诱发痛风性关节炎再次发作不良反应最大。皮疹和胃肠道反应丙组最大,经过多样本 $\chi^2$ 检验,3组均有统计学差异,结果见表6。综合考虑丙组不良反应最大。

表6 3组患者药物不良反应比较

Tab. 6 Comparison of adverse drug reactions in three groups

组别	皮疹	胃肠道反应	诱发痛风性关节炎再次发作
甲组	0	0	41.18%
乙组	0	2.63%	13.16%
丙组	5.26%	7.89%	31.58%
$\chi^2$	32.46	7.39	12.58
<i>P</i>	<0.001	0.025	0.02

## 6 讨论

急性痛风性关节炎是嘌呤核苷酸代谢紊乱、尿酸排泄障碍导致的急性关节疼痛。随着饮食的多样性和生活习惯的多元化,高尿酸血症在全球范围内逐年增长<sup>[11-13]</sup>,其并发的急性痛风性关节炎导致患者生活疼痛、焦虑,生活质量急速下降。

治疗高尿酸血症的药物一般以抑制尿酸生成为主,常用的有黄嘌呤氧化酶抑制剂。根据其结构不同可分为2类,代表药物分别是别嘌醇和非布司他。别嘌醇在急、慢性痛风性关节炎的治疗中应用最为广泛<sup>[14]</sup>。其抑制尿酸生成的主要机制为抑制黄嘌呤氧化酶(xanthineoxidase, XO)的活性,导致嘌呤类不能转化为尿酸,从而降低血清尿酸水平。黄嘌呤氧化酶的钼喋呤活性中心会发生自发性的氧化,因此别嘌醇的作用会逐渐失效<sup>[15]</sup>。为防止别嘌醇作用减弱,增大药物剂量,多次给药成为首要方案。导致的后果就是较高药物浓度可对人体产生不同程度的毒性。别嘌醇常见的轻度不良反应有皮疹、白血病、胃肠道不适、头痛、荨麻疹等,近几年不断有文献报道别嘌醇的超敏反应,机制不明,致死率较高,表现为发热、中毒性表皮坏死松解症、多形性红斑、表皮剥脱性皮炎、肝炎、间质性肾炎、嗜酸性粒细胞增多症等<sup>[6, 16]</sup>。研究证实超敏反应的发生主要与HLA-B\*58:01等位基因有关,而这些基因在亚洲人中比例较高<sup>[17]</sup>。别嘌醇作用于黄嘌呤氧化酶的钼喋呤活性中心时,也会对相关的其他酶类产生作用,同时在动物试验中已经证实会对肾脏产生损伤<sup>[18]</sup>。非布司他较别嘌醇上市晚,其与XO的结合不依赖

与钼原子的氧化还原状态,与6价钼和4价钼都能形成稳定的复合物,不会随钼喋呤的自动氧化而失效,作用时间较长,降尿酸能力较别嘌醇强而持久。非布司他与黄嘌呤氧化酶的钼喋呤活性中心结合,可以抑制其氧化形式和还原形式,从而抑制黄嘌呤氧化酶催化嘌呤类生成尿酸,钼喋呤活性中心自发性氧化失效也不会影响非布司他的作用。非布司他主要是经肝脏代谢,所以对于轻、中度肾功能不全的患者,非布司他也无需调整剂量<sup>[19-20]</sup>。动物试验证实非布司他降低血清尿酸水平强于别嘌醇。

本试验选用了3组不同的联合用药方式对急性痛风性关节炎患者进行干预治疗,3组总有效率有统计学差异,特别是依托考昔联合非布司他80 mg qd(乙组)与依托考昔联合别嘌醇(丙组)2组,有效率有显著差异,乙组有效率优于丙组。3组患者治疗前后SUA水平经过重复测量方差分析,均有显著降低,乙组尿酸下降趋势最为明显。3种治疗方式和3个不同时间段SUA数据值比较均有统计学意义,随着时间推移,患者自身代谢会降低一定的SUA水平,这一点应该是患者禁酒、低嘌呤饮食和大量饮水的结果。3组药物治疗对降低尿酸也起到了非常重要的作用。这两者有交互作用,所以又做了每个单独时间段内的方差分析,方差分析表明,在治疗3周后3组SUA指标有显著差异,甲组的降尿酸效果最好,乙组次之,丙组最差。在7周与13周时3组降尿酸效果并无显著差异。可见在短期内非布司他的降尿酸效果明显好于别嘌醇。根据疗效评定标准,在临床控制的患者中,乙组患者SUA降低最多,甲组降低最少,3组间有统计学差异。有效的患者中,甲组SUA降低最少,乙组和丙组几乎持平。可见虽然非布司他(40 mg qd)服用短期内降尿酸效果最好,但长期服用效果却不如非布司他(80 mg qd)与别嘌醇。

在以往的研究中,非布司他使用剂量40 mg qd和80 mg qd,哪种更好一直存在争议<sup>[21-22]</sup>。所以本研究特设立不同剂量非布司他治疗组,试图通过结果分析何种剂量非布司他更适合急性痛风性关节炎的治疗,结果显示,2种剂量的疗效还是有差异的,在短期疗效上40 mg qd似乎好一些,但是在长期的服用过程中,降低尿酸水平80 mg qd服用剂量更为合适。在不良反应上,80 mg qd用量的痛风性关节炎再次发作率明显低于40 mg qd

用量,但出现了个别胃肠道反应,所以还需要进行更大样本量的研究来确定2种剂量的不良反应情况。

3组的疼痛度、肿胀度、关节受限程度经过重复测量方差分析,可以看出有显著好转,3组治疗方式对结果的影响无统计学意义,可以看出在疼痛度、肿胀度、关节受限程度3方面,3种治疗方式都能起到大致相同的效果。在第3周关节肿胀程度上,甲组优于丙组。在这3组主观评分项目上,可能因个体对痛觉敏感程度不同或心理不同,得到结果并不如尿酸指标灵敏直观。

从研究结果上看,乙组和丙组的长期效果都很好,但在不良反应方面,3组有统计学差异,可以看出乙组的用药方式是不良反应最小的。在脱落病例分析时发现,甲组脱落14例,有4例为服药期间急性痛风性关节炎再次发作,复诊后拒绝再次服药,有10例为不按时复诊和失访。乙组脱落11例,其中1例因过敏反应停止用药,其余均为不按时复诊和失访。丙组脱落病例最多,达到18例,有4例是因过敏停药,2例为急性痛风性关节炎再次发作,复诊后拒绝再次服药,12例为不按时复诊和失访。

综合各方面考虑,非布司他80 mg qd在治疗急性痛风性关节炎方面还是有一定优势的,但因本研究样本量相对不足,所以还需要进一步多样本量的研究来验证这一结果。

## REFERENCES

- [1] 孔雁军译. 风湿病学 临床医师深造双语读物[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2002.
- [2] TAUSCHE A K, JANSEN T L, SCHRÖDER H E, et al. Gout: current diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106(34/35): 549-555.
- [3] WEAVER A L. Epidemiology of gout [J]. *Cleveland Clin J Med*, 2008, 75(Suppl 5): S9-S12.
- [4] 吕婧, 王颜刚. 高尿酸血症患者发生急性痛风性关节炎的前瞻性研究[C]//2008 内分泌代谢性疾病系列研讨会暨中青年英文论坛论文集. 黑龙江哈尔滨, 2008: 93.
- [5] TERKELTAUB R A. Colchicine update: 2008 [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(6): 411-419.
- [6] 蔡泳, 陈雪观. 别嘌醇致严重不良反应分析[J]. *医药导报*,

2012, 31(2): 264-266.

- [7] CHEN X H, ZHAO Z G, WEI L R. Literature analysis and discussion of adverse reactions induced by allopurinol [J]. *Pract Pharm Clin Rem(实用药物与临床)*, 2010, 13(2): 149-151.
- [8] 蒋兰兰, 金星, 沈赞, 等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的有效性及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17): 2827-2830.
- [9] 何培根. 风湿性疾病的诊断标准[J]. *临床内科杂志*, 1995(3): 13-14.
- [10] FARRAR J T, YOUNG J P J, LAMOREAUX L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale [J]. *Pain*, 2001, 94(2): 149-158.
- [11] RODDY E, DOHERTY M. Epidemiology of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6): 223.
- [12] WALLACE K L, RIEDEL A A, JOSEPH-RIDGE N, et al. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(8): 1582-1587.
- [13] SHAO J H, XU Y C, MO B Q, et al. The advance of epidemiological study on gout and hyperuricemia [J]. *Chin J Dis Control Prev(疾病控制杂志)*, 2004, 8(2): 152-154.
- [14] SCHLESINGER N. Management of acute and chronic gouty arthritis [J]. *Drugs*, 2004, 64(21): 2399-2416.
- [15] MASSEY V, KOMAI H, PALMER G, et al. On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by allopurinol and other pyrazolo[3, 4-d]pyrimidines [J]. *J Biol Chem*, 1970, 245(11): 2837-2844.
- [16] CHEN Z N, GU J R. Research progress of allopurinol-induced hypersensitivity [J]. *J New Med(新医学)*, 2016, 47(3): 142-145.
- [17] 熊艳. 中国人群别嘌醇致严重皮肤不良反应的遗传标志物研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [18] HUANG J Q, ZHANG J Y, LI W Z, et al. The therapeutic effect of quercetin on gouty arthritis and its influence in renal function in rats [J]. *Tianjin Med J(天津医药)*, 2016, 44(2): 188-192, 259.
- [19] TERKELTAUB R. Update on gout: new therapeutic strategies and options [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(1): 30-38.
- [20] CHOCHAN S, BECKER M A. Update on emerging urate-lowering therapies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(2): 143-149.
- [21] TAO X J, JIN X, TAO S, et al. Impact of different doses of febuxostat on uric acid and endothelin-1 level in patients with gout and hyperuricemia [J]. *Chin Gen Pract(中国全科医学)*, 2014, 17(2): 170-172.
- [22] SHEN Y, JIN X, TAO S, et al. Different doses of febuxostat and allopurinol influencing soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with hyperuricemia complicated by gout [J]. *Chin Gen Pract(中国全科医学)*, 2014(14): 1665-1667.

收稿日期: 2018-10-23

(本文责编: 李艳芳)