

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.019

非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎疗效及对患者血清炎性因子的影响

郭占胜, 刘鑫, 蔡亚敏

(中国人民解放军湖南省军区机关医院口腔科, 湖南 长沙 410001)

摘要:目的 探讨非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎临床疗效及对患者血清炎性因子的影响。方法 选取医院2015年6月至2017年11月收治的伴高尿酸血症慢性牙周炎患者114例,根据治疗方式的不同分为观察组和对照组,各57例。对照组患者给予常规对症治疗,观察组患者在对照组治疗基础上给予非布司他辅助治疗。结果 观察组治疗总有效率为89.47%,高于对照组的75.44% ($\chi^2=3.881, P=0.049$);治疗后,两组患者的尿酸、白细胞介素1 β 、超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 水平均较治疗前下降($P<0.05$),且观察组各指标水平较对照组下降明显($P<0.05$);两组患者不良反应发生率比较(10.53%比7.02%),差异无统计学意义($\chi^2=0.438, P=0.508$)。结论 非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎的临床疗效显著,可有效降低血尿酸及血清炎性因子水平,安全可靠。

关键词:非布司他;辅助治疗;高尿酸血症;慢性牙周炎;临床疗效;炎性因子

中图分类号:R969.4;R983.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0060-04

Clinical Effect of Febuxostat in the Adjuvant Treatment of Chronic Periodontitis Complicated with Hyperuricemia and Its Effect on Serum Inflammatory Factors

Guo Zhansheng, Liu Xin, Cai Yamin

(Department of Stomatology, Hunan Provincial Military District Hospital, Changsha, Hunan, China 410001)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of febuxostat in the adjuvant treatment of chronic periodontitis complicated with hyperuricemia and its effect on serum inflammatory factors. **Methods** Totally 114 patients with chronic periodontitis complicated with hyperuricemia admitted to our hospital from June 2015 to November 2017 were selected and divided into the control group and the observation group, 57 cases in each group. The control group was given conventional symptomatic treatment, on this basis, the observation group was given febuxostat for adjuvant treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 89.47%, which was higher

第一作者:郭占胜,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为口腔医学与老年病学,(电子信箱)764097602@qq.com。

善心功能^[13]。伊伐布雷定吸收较快,可单纯性减慢心率,无任何负性肌力作用,通过降低心率以延长心室舒张时间,协调心肌氧供与氧耗比值,改善患者心室充盈及每搏输出量,以达改善心功能的目的^[14]。两组药品不良反应无明显差异,提示伊伐布雷定较安全。

综上所述,伊伐布雷定片对冠心病心绞痛患者临床积极作用显著,可有效改善患者心功能。但由于样本量较小,尚需更多临床试验来证实药物安全性及经济成本问题。

参考文献:

- [1] 墨景芳,陈彩霞. 丹红注射液辅助治疗冠心病心绞痛39例[J]. 中国药业,2014,23(6):75.
- [2] 舒波,李毅. 稳心颗粒治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛37例[J]. 中国药业,2013,22(16):102-103.
- [3] 王长城,朱华峰. 中西医结合治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(23):2552-2553.
- [4] 许继艳,常秀武,丁瑞峰,等. 中西医结合治疗60例冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 中国生化药物杂志,2014,23(3):111-113.
- [5] 马振,任长杰. If电流抑制剂——伊伐布雷定[J]. 中国心血管病研究,2016,14(3):207-210.
- [6] 徐丽君,刘学凯,刘云飞,等. 冠心宁注射液治疗冠心病心绞痛46例[J]. 中国药业,2014,23(14):107.
- [7] 叶太生,张莹雯,胡汉昆,等. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性系统评价[J]. 医药导报,2013,32(1):100-105.
- [8] 周勇. 复方丹参滴丸治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 中国老年学杂志,2013,33(8):1874-1875.
- [9] 杨巧梅,梁玉芝,杨威,等. 伊伐布雷定延长离体心脏单动作电位时程及其致心律失常作用[J]. 中国循环杂志,2015,30(6):585-589.
- [10] 时珊珊,吴晓羽. 伊伐布雷定在心血管疾病中的临床研究进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(6):613-616.
- [11] 黄龙祥. 伊伐布雷定在心血管疾病应用中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2014,35(3):375-379.
- [12] 王娜,宋冬梅,张振秋,等. 伊伐布雷定及去甲伊伐布雷定的血药浓度测定及初步药动力学研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,27(15):2800-2805.
- [13] 郑丽云,郭歆,余鹏,等. 盐酸伊伐布雷定片人体药动力学研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(1):55-62.
- [14] 贾艳艳,鹿成韬,宋颖,等. 伊伐布雷定人体药动力学研究[J]. 解放军药学学报,2012,28(4):295-299.

(收稿日期:2018-03-10)

than 75.44% of the control group ($\chi^2 = 3.881$, $P = 0.049$). After treatment, the levels of uric acid, IL-1 β , hs-CRP and TNF- α in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group decreased more significant than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups showed no statistically significant difference (10.53% vs. 7.02%, $\chi^2 = 0.438$, $P = 0.508$). **Conclusion** Febuxostat is safe and effective in the adjuvant treatment of chronic periodontitis complicated with hyperuricemia, it can effectively reduce the levels of serum uric acid and serum inflammatory factors.

Key words: febuxostat; adjuvant treatment; hyperuricemia; chronic periodontitis; clinical effect; inflammatory factors

高尿酸血症是指由嘌呤代谢障碍或尿酸排泄不足所引起的机体尿酸过多而导致的代谢性疾病,其中以尿酸排泄过少多见^[1]。高水平的血尿酸可增加血管炎性反应发生的危险性,既往较大样本前瞻性研究已证实,血尿酸的水平 and 代谢综合征发生率呈平行关系,可作为代谢综合征的一部分^[2]。牙周炎是口腔科较常见的疾病,在牙周疾病的发病中约占 95%,也是始发于牙菌斑的长期存在于口腔内的慢性非特异性炎症,可引发代谢综合征^[3-4]。有研究证实,牙周炎和高胆固醇血症、血管内超炎症状态、动脉粥样硬化发生密切相关,是代谢综合征发生的独立危险因素^[5]。目前,临床关于高尿酸血症和牙周炎共同病理机制及生物学基础尚未完全阐明^[6]。随着人们生活水平的提高,饮食习惯的变化,高尿酸血症发生率呈逐年上升趋势,伴高尿酸血症慢性牙周炎患者也随之增加^[7]。其治疗多集中在牙周炎,忽略了高尿酸血症的治疗,疗效不佳^[8]。非布司他是一种新型的降尿酸药物,疗效显著,但有关其对患者血清炎症因子影响的研究报道较少。本研究中探讨了非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎临床疗效及对患者血清炎症因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合欧洲抗风湿联盟(EULAR)大会(2011年)中修订的高尿酸血症诊断标准^[9];符合《牙周病学》中牙周炎诊断标准^[10]。

纳入标准:能正常阅读和听写;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:合并血液性疾病或近期感染;合并恶性肿瘤;对本研究治疗药物过敏;近2周应用过其他降尿酸、抗菌药物治疗。

病例选择与分组:选择我院2015年6月至2017年11月收治的伴高尿酸血症慢性牙周炎患者114例,根

据治疗方式的不同分为观察组和对照组,各57例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者给予口服碳酸氢钠片(上海玉瑞生物科技有限公司,国药准字H41024197,规格为每片0.5g)1.0g,3次/日,替硝唑片(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,国药准字H20033090,规格为每片0.5g)0.5g,1次/日;在牙周袋内注射盐酸米诺环素软膏(Sunstar INC公司,进口药品注册证号H20100244,规格为每支0.5g),1次/日。观察组患者在对照组患者治疗基础上口服非布司他片(商品名优立通,江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字H20130058,规格为每片40mg)80mg,1次/日。两组患者均连续治疗1个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:所有患者均在治疗前后抽取清晨空腹静脉血5mL,高速离心后,放入冷藏室待测。采用全自动生化分析仪检测患者血尿酸水平,酶联免疫吸附(ELISA)法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)水平,散射比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,所有操作均严格按试剂盒说明书进行。

疗效判定:显效为牙周袋变浅或未见牙周袋,未感疼痛,咀嚼功能较前明显改善,未见分泌物,炎症反应消退;有效为牙周袋变浅,牙龈肿痛基本消失,咀嚼功能有所改善,未见明显炎症渗出物,炎症反应减轻;无效为上述症状、体征无改善,或较前加重。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0统计软件包处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

见表2至表4。

表1 两组患者一般资料比较($n = 57$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		BMI(kg/m ²)		病程(年)	
		范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$	范围	$\bar{X} \pm s$
观察组	34/23	30~75	47.55 $\pm$ 4.62	21~28	24.23 $\pm$ 2.51	0.5~5	3.36 $\pm$ 1.02
对照组	35/22	31~74	46.88 $\pm$ 4.58	22~27	25.01 $\pm$ 2.54	1~6	3.41 $\pm$ 1.05
t/χ^2 值	0.037		0.939		0.798		0.258
P 值	0.848		0.350		0.426		0.797

注: BMI为体质量指数。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), n=57]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	31(54.39)	20(35.09)	6(10.53)	51(89.47)*
对照组	26(45.61)	17(29.82)	14(24.56)	43(75.44)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 3.881$, * $P = 0.049 < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=57]

组别	皮疹、皮肤瘙痒	恶心	头晕	消化道症状	合计
观察组	2(3.51)	1(1.75)	1(1.75)	2(3.51)	6(10.53)*
对照组	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	4(7.02)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.438$, * $P = 0.508 > 0.05$ 。

表4 两组患者尿酸 IL-1 β , hs-CRP, TNF- α 水平比较($\bar{X} \pm s$, n=57)

组别	尿酸($\mu\text{mol/L}$)		IL-1 β (ng/L)		hs-CRP(mg/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	593.25 $\pm$ 55.67	285.63 $\pm$ 36.53 ^a	4.85 $\pm$ 1.35	2.86 $\pm$ 0.78 ^a	3.48 $\pm$ 1.15	1.63 $\pm$ 0.65 ^a	47.65 $\pm$ 6.89	31.51 $\pm$ 3.78 ^a
对照组	595.61 $\pm$ 56.12	393.77 $\pm$ 48.11 ^a	4.83 $\pm$ 1.38	3.91 $\pm$ 0.93 ^a	3.51 $\pm$ 1.17	2.54 $\pm$ 0.87 ^a	48.13 $\pm$ 7.21	42.41 $\pm$ 4.23 ^a
t 值	0.225	13.516	0.078	6.531	0.138	6.326	0.363	14.507
P 值	0.822	<0.001	0.938	<0.001	0.890	<0.001	0.717	<0.001

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

牙周炎是临床常见的口腔疾病,患者机体中 IL-1 β , hs-CRP, TNF- α 等炎症因子水平异常增高。有研究表明,慢性牙周炎患者存在 IL-18, Toll 样受体-4 及尿酸水平异常增高表达,推测其可能参与了牙周炎的发生和发展^[11-12]。国内相关研究证实,伴高尿酸血症慢性牙周炎患者血清 IL-1 β , hs-CRP, TNF- α 等炎症因子水平均高于单纯慢性牙周炎及高尿酸血症患者,表明炎症因子和伴高尿酸血症慢性牙周炎发生、发展密切相关^[13]。

血清 IL-1 β 和 hs-CRP 是炎症反应的常见指标,其中 hs-CRP 还是一种敏感度高的炎症和组织损伤标志物,牙周炎患者高水平 hs-CRP 可引起局部炎症反应,增加血管损伤及病变的危险性,且与尿酸水平呈正相关关系^[14]。TNF- α 是由单核细胞和巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,有抗肿瘤作用,参与了免疫反应、代谢及炎症反应^[15]。目前,临床对于伴高尿酸血症慢性牙周炎患者多采取对症支持治疗。碳酸氢钠可中和过多的尿酸,常用于治疗高尿酸血症,替硝唑有抑制细菌 DNA 转录、合成的作用,盐酸米诺环素可改善牙龈放线杆菌、卟啉菌等所引起的牙周炎症状,均是常用于治疗牙周炎的常用药物^[16]。非布司他为选择性非黄嘌呤氧化酶抑制剂,对尿酸浓度降低作用显著,具有生物利用度高、吸收好等优点,且抗酸药及食物不会对药物吸收造成影响^[17-18]。其与临床传统的抑酸药物嘌呤结构不同,是非嘌呤类似物,故受嘧啶及嘌呤代谢过程中产生的酶类作用影响较小,可减少不良反应的发生。本研究结果显示,观察组疗效及治疗后尿酸及 IL-1 β , hs-CRP, TNF- α 水平改善程度均优于对照组($P < 0.05$),表明非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎可提高疗效,且降低尿酸及血清炎症因子水平更明显,这可能与非布司他可有效降低尿酸水平,从而减轻炎症反应及氧自由基、炎症因子释放相关^[19]。

综上所述,非布司他辅助治疗伴高尿酸血症慢性牙周炎患者临床疗效显著,可有效降低尿酸及血清炎症因子水平,安全可靠,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Banu S, Jabir NR, Mohan R, et al. Correlation of Toll-like receptor 4, interleukin-18, transaminases, and uric acid in patients with chronic periodontitis and healthy adults[J]. Journal of Periodontology, 2015, 86(3): 431-433.
- [2] 申 筠, 薄 艳. 非布司他治疗痛风及高尿酸血症临床研究及应用进展[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 30(10): 1107-1108.
- [3] 唐 宇. 非布司他联合痛风定胶囊对高尿酸血症患者炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(7): 737-739.
- [4] 张彩香, 林章梅, 梁艳玲, 等. 高尿酸血症患者血清白介素-6和转化生长因子- β 1 水平及应用非布司他治疗前后的变化[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(3): 250-253.
- [5] 潘丽华, 金惠敏. 降尿酸新药非布司他降低尿酸和保护肾功能的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(12): 1124-1125.
- [6] 马 刚, 郭 娟. 生长抑素联合乌司他丁治疗消化道出血的临床疗效及其对炎症因子的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(11): 1081-1083.
- [7] 唐 莹, 刘国萍, 冯亚敏, 等. α -硫辛酸对2型糖尿病牙周炎患者氧化应激及牙周临床指标的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2015, 25(5): 420-424.
- [8] 林章梅, 张荣山, 范晨雪, 等. 非布司他对高尿酸血症大鼠肾小管上皮间质转化及血清 IL-6、转化生长因子 β 1 的影响[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(5): 153-155.
- [9] 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.
- [10] 张双全. 米诺环素局部治疗牙周炎的临床效果评价[J]. 临床误诊误治, 2016, 31(10): 93-94.
- [11] 李 威. 非布司他与别嘌醇在痛风中应用的短期临床效果对照分析[J]. 空军医学杂志, 2017, 33(1): 48-51.
- [12] 季华庆, 杨 平. 血必净注射液联合乌司他丁对重症急性胰腺炎患者临床疗效及对血清炎症因子水平的影响[J].