

# 苯溴马隆对无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变的疗效

陈柯婷

诸暨市第四人民医院

DOI:10.32629/ffcr.v4i2.19975

**[摘要]** 目的: 探究苯溴马隆在无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变患者中的早期干预疗效,为影像学阳性的高尿酸血症患者提供规范化治疗的循证依据。方法: 本研究纳入2023年6月至2024年6月在本院就诊且经高频超声证实存在关节内尿酸盐结晶沉积的无症状高尿酸血症患者60例。按随机数字表法分为对照组(饮食干预)和试验组(饮食干预联合苯溴马隆50 mg/d),每组30例。随访12个月,评估两组患者尿酸水平、关节超声结晶体积变化指标。结果: 治疗12个月后,试验组血尿酸水平较基线显著下降,且下降幅度显著优于对照组( $P < 0.05$ )。试验组关节内尿酸盐结晶半定量体积显著低于对照组( $P < 0.05$ )。试验组随访期间痛风发生率显著低于对照组( $P < 0.05$ )。结论: 苯溴马隆可显著降低无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变患者的血尿酸水平,并有效促进关节内尿酸盐结晶的溶解。

**[关键词]** 无症状高尿酸血症; 亚临床关节病变; 苯溴马隆; 高频超声

中图分类号: R696+.6 文献标识码: A

## Efficacy of Bromophenylmalonate in Asymptomatic Hyperuricaemia with Subclinical Arthropathy

Keting Chen

Zhejiang Zhuji Fourth People's Hospital

**[Abstract]** Objective: To evaluate the efficacy of bromophenylmalonate as an early intervention in patients with asymptomatic hyperuricaemia and subclinical arthropathy, and to provide evidence-based guidance for the standardised management of hyperuricaemic patients with positive imaging findings. Methods: A total of 60 patients with asymptomatic hyperuricaemia who attended our hospital between June 2023 and June 2024 and were found to have intra-articular urate crystal deposition on high-frequency ultrasound were enrolled in this study. Participants were randomly assigned using a random number table to either a control group (dietary intervention alone) or a trial group (dietary intervention combined with bromophenylmalonate 50 mg/day), with 30 patients in each group. All patients were followed up for 12 months to monitor changes in serum uric acid levels and the volume of urate crystal deposition on joint ultrasound. Results: After 12 months of treatment, serum uric acid levels in the trial group had decreased significantly from baseline, with a greater reduction than that observed in the control group ( $P < 0.05$ ). The semi-quantitative volume of intra-articular urate crystals was also significantly reduced in the trial group ( $P < 0.05$ ). Furthermore, the incidence of gout attacks during the follow-up period was significantly lower in the trial group than in the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusion: Bromophenylmalonate significantly lowers serum uric acid levels in patients with asymptomatic hyperuricaemia and subclinical joint lesions and effectively promotes the dissolution of intra-articular urate crystals.

**[Key words]** asymptomatic hyperuricaemia; subclinical joint lesions; febuxostat; high-frequency ultrasound

### 1 前言

高尿酸血症是由嘌呤代谢紊乱导致的常见代谢性疾病。当血尿酸浓度持续超过饱和点时,尿酸盐结晶可在关节腔、滑膜、软骨及周围组织中析出并沉积<sup>[1]</sup>。流行病学数据显示,全球范围内高尿酸血症患病率持续上升,呈现年轻化、男性高于女性、沿海

高于内陆等特点<sup>[2]</sup>。长期以来,无症状高尿酸血症被视为一种无需药物干预的良性代谢状态。然而,随着高频超声等影像技术的发展,越来越多研究证实,相当一部分无症状患者的关节内已存在尿酸盐结晶沉积<sup>[3]</sup>。邱可为等对100例无症状高尿酸血症患者进行肌肉骨骼超声检查,发现双轨征、滑膜增生、关节积液及

骨侵蚀的发生率分别高达25%、68%、48%和22%，显著高于健康对照组<sup>[4]</sup>。基于此，《2019年中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》明确指出：对于无症状高尿酸血症患者，若影像学检查发现尿酸盐晶体沉积或痛风性骨侵蚀，可诊断为“亚临床痛风”，并建议启动相应治疗<sup>[5]</sup>。然而，目前针对无症状高尿酸血症伴关节内尿酸盐结晶沉积这一特定人群的早期药物干预研究仍显不足。

临床上常用的降尿酸药物主要分为抑制尿酸生成类(如别嘌醇、非布司他)和促进尿酸排泄类(如苯溴马隆、丙磺舒)<sup>[6]</sup>。苯溴马隆通过抑制肾近曲小管尿酸盐转运蛋白1 (URAT1)及葡萄糖转运体9 (GLUT9)，减少尿酸重吸收，从而促进尿酸排泄，同时可加速已沉积的尿酸盐结晶溶解<sup>[7]</sup>。近期研究表明，低剂量苯溴马隆(50 mg/d)治疗尿酸排泄减少型痛风患者时，其降尿酸效果优于低剂量非布司他，且具备更优的安全性<sup>[8]</sup>。目前尚缺乏苯溴马隆在此类患者中的应用效果研究。

为此，本研究拟系统评估苯溴马隆早期治疗无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变患者的临床疗效，旨在为该类患者提供切实可行的早期治疗依据。

## 2 研究方法

### 2.1 研究对象

本研究共纳入2023年6月至2024年6月就诊于诸暨市第四人民医院门诊及住院部的无症状高尿酸血症患者60例。

### 2.2 研究设计

将本研究纳入的受试者随机分配至试验组与对照组，随访周期为12个月。研究方案已通过诸暨市第四人民医院伦理委员会审批。所有受试者均在充分知情后签署知情同意书。

纳入标准：(1) 男性血尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$ ，女性 $>360 \mu\text{mol/L}$ ；(2) 年龄18~70岁；(3) 近3个月未服用影响尿酸代谢的药物；(4) 肝、肾功能正常；(5) 无痛风发作史；(6) 高频超声检查提示关节内存在尿酸盐结晶沉积；(7) 自愿参加试验并签署知情同意书。

排除标准：(1) 继发性高尿酸血症；(2) 合并肾结石、严重肾衰竭( $\text{eGFR}<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )、尿毒症患者；(3) 合并严重心脑血管疾病、肝功能损伤、恶性肿瘤患者；(4) 哺乳期、妊娠期女性；(5) 对本研究所用药物过敏者。

脱落标准：(1) 试验过程中依从性差，影响有效性和安全性评价者；(2) 发生严重不良事件、并发症，不宜继续接受试验者；(3) 试验过程中自动退出者；(4) 失访或死亡者。

### 2.3 随机化与盲法

采用随机数表法产生随机序列，按1:1比例分配至试验组与对照组。随机序列由不参与临床评估的统计人员保管，密封于不透光信封中。由于药物剂型差异，本研究未对受试者及干预实施者设盲，但结局评估者对分组情况保持盲态。

### 2.4 干预措施

两组患者均接受基础治疗：低嘌呤、低盐、低蛋白饮食指导，建议每日饮水2000 ml以上，避免饮酒及高果糖饮料摄入。试验组：在基础治疗上加用苯溴马隆片(昆山龙灯瑞迪制药有限公司

生产，批准文号J20180056，规格50 mg/片)。剂量为50 mg/次，1次/日，餐后1~2小时口服。对照组：仅接受基础治疗，不予降尿酸药物干预。

### 2.5 观察指标

#### 2.5.1 主要疗效指标

(1) 血尿酸水平：于治疗前及治疗后第1、3、6、9、12个月检测空腹血尿酸，记录末次检测的尿酸水平。(2) 关节内尿酸盐结晶变化：采用高频超声(配备18 MHz线阵探头)评估双侧膝关节、第一跖趾关节、踝关节、腕关节。记录痛风石的存在与否及程度。对结晶体积进行半定量评估：0级(无沉积)、1级(局灶性沉积)、2级(多灶性沉积)、3级(弥漫性沉积)。由同一位具有肌骨超声培训资质的超声医师完成所有检查。

#### 2.5.2 次要疗效指标

(1) 痛风发作比例：记录随访期内痛风急性发作的例数。(2) 血尿酸达标率：男性 $\leq 350 \mu\text{mol/L}$ 、女性 $\leq 300 \mu\text{mol/L}$ 的比例。

### 2.6 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验，符合正态分布且方差齐时以均数±标准差表示，两组间比较采用独立样本t检验。计数资料以例数和百分比(n, %)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 两组患者基线资料比较

两组患者入组时在年龄、性别、血尿酸水平及结晶沉积程度等基线特征方面均衡可比( $P>0.05$ )，见表1。

表1 基线资料

组别	例数	性别(%)		年龄(岁)	血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	结晶沉积程度(评分)
		男	女			
对照组	30	18(60.00)	12(40.00)	54.43±9.64	490.83±73.37	2.27±0.64
试验组	30	17(56.67)	13(43.33)	53.63±7.62	501.11±72.74	2.33±0.66
t/ $\chi^2$		0.069		0.357	-0.545	-0.397
P		0.793		0.723	0.588	0.693

### 3.2 两组患者血尿酸水平比较

试验组患者治疗后血尿酸水平降至 $313.34\pm 93.03 \mu\text{mol/L}$ ，显著低于对照组的 $400.38\pm 111.80 \mu\text{mol/L}$ ( $P<0.05$ )，见表2。同时，试验组患者治疗后血尿酸达标率为80%，显著高于对照组的53.3%( $P<0.05$ )，见表2。

表2 对照组和试验组治疗12个月后血尿酸水平和血尿酸水平达标率

项目	对照组	试验组	t/ $\chi^2$	p
血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	400.38±111.80	313.34±93.03	3.278	<0.05
血尿酸达标率(%)	16(53.33)	24(80.00)	4.800	<0.05

### 3.3 两组患者关节内尿酸盐结晶体积比较

试验组患者治疗后关节内尿酸盐结晶体积半定量分级较治疗前降低，且显著低于对照组( $P<0.05$ )，见表3。

表3 对照组和试验组治疗12个月后关节内尿酸盐结晶体积半定量分级

项目	对照组	试验组	t	p
结晶沉积程度(评分)	1.83±0.46	1.13±0.35	6.652	<0.05

### 3.4 两组患者痛风发作风险比较

试验组患者随访期内痛风急性发作的比例显著低于对照组(P<0.05), 见表4。

表4 对照组和试验组随访期内痛风急性发作的比例

项目	对照组	试验组	$\chi^2$	p
痛风急性发作比例(%)	13 (43.33)	4 (13.33)	6.648	<0.05

## 4 讨论

本研究系统评估了苯溴马隆在无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变患者中的早期干预价值。研究结果表明, 早期干预不仅能显著降低血尿酸水平, 还能有效促进关节内尿酸盐结晶的溶解, 减少痛风的发生。这一发现不仅补充了当前关于亚临床高尿酸血症管理的循证医学证据, 也为重新审视痛风的干预时机提供了新的临床视角。

传统观点将无症状高尿酸血症视为单纯的生化异常<sup>[9]</sup>。然而, 影像学与病理学证据正在挑战这一认知。尿酸盐结晶的形成并不必然立即诱发急性炎症, 但其在关节内的长期“静默”存在, 足以引发局部亚临床炎症及微结构损伤<sup>[10]</sup>。本研究以影像学证据作为干预依据, 强调以“结构损伤”而非“临床症状”为切入点, 体现了精准医学“早期干预、靶向病变”的理念。

在这一理念指导下, 苯溴马隆的早期应用具备了更明确的病理生理学基础<sup>[11]</sup>。从晶体动力学角度分析, 当血尿酸持续低于饱和浓度时, 组织间隙中的尿酸盐晶体将逐渐溶解并被清除<sup>[12]</sup>。本研究观察到试验组患者的结晶体积显著下降, 证实了长期稳定的低尿酸环境可逆转局部晶体沉积。

相较于传统研究以急性发作次数或血尿酸水平为主要终点, 影像学定量评估具有更高的客观性和连续性。高频超声因其无辐射、可重复性强、操作便捷等优势, 在基层医院具有良好的普及基础<sup>[13]</sup>。建立统一的结晶量化评分体系, 将有助于形成亚临床痛风治疗反应的新标准。本研究将影像学改善作为核心指标之一, 正是基于其在早期疗效评估中的高敏感性。研究结果表明试验组患者关节内尿酸盐结晶体积半定量分级显著下降。

尽管当前国内外指南对无症状高尿酸血症是否常规用药仍存在争议, 但《2019年中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》已率先提出: 若影像学证实存在晶体沉积, 应考虑启动治疗。本研究为这一推荐提供了实证支持。若不予干预亚临床沉积, 长期可能导致晶体负荷持续增加、急性发作频率升高、关节结构不可逆破坏及心血管风险增加<sup>[14]</sup>。因此, 将治疗策略从“症状驱动”转向“结构驱动”, 或将成为未来痛风湿管理的变革方向。

## 5 结论

综上所述, 本研究结果表明苯溴马隆早期干预可显著降低

无症状高尿酸血症伴亚临床关节病变患者的血尿酸水平, 并有效促进关节内尿酸盐结晶的溶解, 且减少痛风的发生。本研究为影像学阳性的高尿酸血症患者启动早期药物干预提供了循证医学依据, 支持将影像学指标纳入高尿酸血症的分层管理体系中。以超声筛查为基础的“早筛查—早诊断—早治疗”模式, 有望在基层医疗机构推广应用, 从而延缓或阻止痛风及关节结构性损伤的发生发展。

### [基金资助]

诸暨市医药卫生科技计划项目: 2023YW171。

### [参考文献]

- [1]刘苑,李广权,袁汀,等.城乡居民高尿酸血症患病率及相关因素分析[J].公共卫生与预防医学,2024,35(3):149-152.
- [2]林焯,陈艳萍.高尿酸血症的患病率及相关因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(4):349-350.
- [3]李强,于萍.无症状性高尿酸血症的诊断与治疗[J].国际内分泌代谢杂志,2011,31(4):217-219,223.
- [4]邱可为,罗福漳,袁志仁.肌肉骨骼超声在无症状高尿酸血症患者关节病变中的早期诊疗价值[J].临床医学工程,2020,7(9):1131-1132.
- [5]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.
- [6]刘培英,闻海丰,牛晓东.痛风及高尿酸血症的研究进展[J].河北医药,2019,41(8):1241-1245.
- [7]宋艳玲.苯溴马隆治疗高尿酸血症和痛风的疗效观察[J].中国医药导刊,2014,16(5):858-859.
- [8]周伯炜.苯溴马隆联合小剂量非布司他对高尿酸血症合并痛风患者sCD163NLRP3水平的影响[J].河北医学,2021,27(11):1912-1916.
- [9]郭立新.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识解读[J].中国实用内科杂志,2011,31(4):271-273.
- [10]王胜男,吕望,林素仙.无症状高尿酸血症患者的关节超声特点[J].浙江医学,2020,42(9):969-971,975.
- [11]彭本君,李艳玲.苯溴马隆治疗痛风伴高尿酸血症的临床效果观察[J].中国社区医师,2023,39(27):32-34.
- [12]王蕾明,卢立芹,徐瑾.苯溴马隆治疗痛风伴高尿酸血症对患者肾功能的影响及血清BUA水平变化与预后的相关性分析[J].湖南师范大学学报:医学版,2020,17(4):109-112.
- [13]胡麦果,李拾林,吕国荣,等.高频超声在无症状高尿酸血症检测中的应用价值[J].中华超声影像学杂志,2014,23(12):49-53.
- [14]邵川洋,胡尊英,闵繁懿,等.足踝部尿酸盐沉积双能CT检出情况与亚临床痛风患者病程及实验室检查指标的关系[J].精准医学杂志,2022,37(4):351-354,359.

### 作者简介:

陈柯婷(1986--),女,汉族,浙江省诸暨市人,浙江省绍兴市诸暨市第四人民医院,本科,主治医师,内分泌风湿科。