

非布司他治疗慢性肾衰竭非透析患者高尿酸血症的疗效观察

秦萍¹, 刘蒙蒙¹, 孟志云², 杨兴², 赵洪军^{2*}

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053

2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 261053

摘要: **目的** 观察非布司他片治疗慢性肾衰竭非透析患者高尿酸血症的临床疗效。**方法** 选择2014年1月—2015年6月在潍坊市中医院肾内科的60例并发高尿酸血症的慢性肾功能衰竭的住院患者, 随机分成对照组和治疗组, 每组各30例。所有患者均给予低盐、低蛋白、低嘌呤饮食, 并给予慢性肾功能不全的常规治疗。对照组口服别嘌醇片100 mg, 3次/d; 治疗组口服非布司他片40 mg, 1次/d。两组均连续治疗12周。观察两组的临床疗效, 并在治疗前及治疗后第1、2、4、6、8、10、12周检查生化指标血尿酸(SUA)、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血浆白蛋白(ALB)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)及血常规相关指标白细胞(WBC)计数、血红蛋白(HB)。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为80.00%, 治疗组总有效率为96.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者SUA、Scr、BUN水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义($P<0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后ALT、AST、ALB、TG、TC、HDL-C、LDL-C、WBC、HB均无明显改变, 差异无统计学意义。**结论** 非布司他片较别嘌醇片更能有效地降低慢性肾功能衰竭非透析患者的SUA水平, 起效快, 效果肯定, 且无明显不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 非布司他片; 别嘌醇片; 慢性肾衰竭; 高尿酸血症; 血尿酸

中图分类号: R983

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)02-0219-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.022

Clinical observation of febuxostat in treatment of hyperuricemia in patients with chronic renal failure and non dialysis

QIN Ping¹, LIU Meng-meng¹, MENG Zhi-yun², YANG Xing², ZHAO Hong-jun²

1. Weifang Medical University, Weifang 261053, China

2. Weifang Traditional Chinese Hospital, Weifang 261053, China.

Abstract: Objective To observe the effect of Febuxostat Tablets in treatment of hyperuricemia in patients with chronic renal failure and non dialysis. **Methods** Patients (60 cases) with chronic renal failure and non dialysis in Department of Urology of Weifang Traditional Chinese Hospital from January 2014 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. All patients were given low salt, low protein, and low purine diet, and given the conventional treatment of chronic renal insufficiency. The patients in the control group were *po* administered with Allopurinol Tablets, 100 mg/time, three times daily. The patients in the treatment group were *po* administered with Febuxostat Tablets, 40 mg/time, once daily. The patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated. Biochemical indexes, such as serum uric acid (SUA), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT), aspartic acid amino shift enzyme (AST), albumin (ALB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and routine blood test biochemical indicators, such as white blood cell (WBC) count and hemoglobin (HB) were determined before treatment and 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 weeks after treatment. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.00% and 96.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the levels of SUA, Scr, and BUN in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically

收稿日期: 2015-08-11

作者简介: 秦萍(1988—), 女, 山东诸城人, 硕士研究生, 从事慢性肾脏病的研究。Tel: 18369695368 E-mail: bzyxyqp@126.com

*通信作者 赵洪军(1962—), 男, 山东临朐县人, 主任医师, 从事慢性肾脏病的研究。Tel: 13853666493 E-mail: dayizhaoshi@163.com

significant in the same group ($P < 0.05$). And these indicators in the treatment group were lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of ALT, AST, ALB, TG, TC, HDL-C, LDL-C, WBC, and HB had no differences in the same group. **Conclusion** Compared with Allopurinol Tablets, Febuxostat Tablets has better clinical effect in treatment of hyperuricemia in patients with chronic renal failure and non dialysis, which can effectively reduce the levels of SUA, has rapid effect and define effect with little adverse reaction, and which has a certain clinical application value.

Key words: Febuxostat Tablets; Allopurinol Tablets; chronic renal failure; hyperuricemia; blood uric acid

尿酸是人体内嘌呤类化合物分解代谢的最终产物, 主要经肾脏排泄, 而尿酸排泄障碍是引起高尿酸血症的重要因素, 临床上 80%~90% 的高尿酸血症存在尿酸排泄障碍。慢性肾衰竭患者肾小球滤过率均有不同程度的下降, 使尿酸的排泄相应减少, 故高尿酸血症是慢性肾脏病的常见并发症之一。而尿酸在肾脏的沉积及对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活等可加重肾脏损害, 导致肾功能进一步加重。目前, 临床上控制高尿酸血症的主要措施有控制高嘌呤饮食的摄入、降尿酸药物的应用等。研究显示并发痛风者的高尿酸血症患者均宜长期稳定控制血尿酸 (SUA) 达到 $< 360 \mu\text{mol/L}$ 这一理想水平, 而且有证据显示 $\text{SUA} < 300 \mu\text{mol/L}$ 将可防止痛风反复发作^[1]。非布司他为新型非嘌呤类选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂, 能同时抑制还原型和氧化型黄嘌呤氧化酶, 形成的药物-酶复合物极其稳定, 其降 SUA 作用较别嘌醇更强^[2]。临床发现, 与别嘌醇等传统降尿酸药物比较, 非布司他用于部分轻、中度慢性肾衰竭合并高尿酸血症的患者作用迅速, 1 周即可见效。本研究通过观察慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者应用非布司他前后 SUA 值的变化, 研究非布司他对慢性肾衰竭非透析患者 SUA 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月—2015 年 6 月在潍坊市中医院肾内科的 60 例并发高尿酸血症的慢性肾功能衰竭的住院患者, 其中男性 38 例, 女性 22 例, 年龄 33~86 岁, 平均年龄 (54.70 ± 11.01) 岁, 病程 8~36 月, 平均病程 (18.73 ± 5.89) 月, 原发病中慢性肾小球肾炎 28 例、糖尿病肾病 14 例、高血压肾损害 7 例、多囊肾 6 例、先天性肾脏发育异常 1 例、原因不明者 4 例。患者及家属均对本研究知情, 并均签署知情同意书。

1.2 药物

别嘌醇片由重庆青阳药业有限公司生产, 规格

100 mg/片, 产品批号 131003; 非布司他片由江苏万邦生化医药股份有限公司生产, 规格 40 mg/片, 产品批号 1312708。

1.3 入选标准

符合高尿酸血症的诊断标准^[1], 即在正常嘌呤饮食状态下, 非同日 2 次空腹 SUA 水平, 男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$, 而且所有患者均符合下列条件: (1) 年龄 ≥ 20 周岁; (2) 慢性肾功能衰竭 ≥ 6 个月, $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min}$; (3) 排除已行替代治疗的患者; (4) 排除原发性高尿酸血症、痛风性肾病、肝功能异常、肾小管性酸中毒等。

1.4 分组与治疗方法

所有患者随机分成对照组和治疗组, 每组各 30 例。其中, 对照组男 18 例, 女 12 例; 年龄 33~66 岁, 平均年龄 (54.57 ± 9.71) 岁; 病程 10~36 个月, 平均病程 (19.13 ± 6.27) 个月。治疗组男 20 例, 女 10 例; 年龄 35~86 岁, 平均年龄 (54.83 ± 12.34) 岁; 病程 8~29 个月, 平均病程 (18.33 ± 5.57) 个月。两组患者的性别、年龄及病程等差异均无统计学意义。

所有患者均给予低盐、低蛋白、低嘌呤饮食, 并给予慢性肾功能不全的常规治疗。对照组口服别嘌醇片 100 mg, 3 次/d; 治疗组口服非布司他片 40 mg, 1 次/d。两组均连续治疗 12 周。

1.5 疗效评判标准^[3]

显效: SUA 水平降至正常, 或较治疗前降幅 $\geq 25\%$, 停药后效果可维持超过 3 个月; 有效: SUA 水平基本恢复正常, 或较治疗前降幅 $\geq 15\%$, 停药后可维持不少于 1 月; 无效: SUA 无明显改变, 或较治疗前降幅 $< 15\%$ 。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 指标检测

在治疗前及治疗后第 1、2、4、6、8、10、12 周检查生化指标 SUA、血肌酐 (Scr)、血尿素氮 (BUN)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、血浆白蛋白 (ALB)、胆固醇 (TC)、

三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 及血常规相关指标白细胞 (WBC) 计数、血红蛋白 (HB)。抽取空腹静脉血 3 mL, 生化指标各分项分别采取比色法、酶法等由奥林巴斯 AU5800 全自动生化分析仪进行测定。抽取静脉血 1.5 mL, 采用迈瑞 BC6800 全自动血常规分析仪进行血常规相关指标测定。

1.7 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无皮疹、瘙痒、恶心、肝功损害、血细胞减少等不良反应。

1.8 统计分析

计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间正态分布资料的比较采用 t 检验, 非正态分布采用秩和检验, 计数资料用 χ^2 检验分析。以 SSPS 17.0 统计软件进行统计处理。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 10 例, 有效 14 例, 总效率为 80.00%; 治疗组显效 19 例, 有效 10 例, 总效率为 96.67%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗前两组患者各项指标差异均无统计学意义。治疗后, 两组患者 SUA、Scr、BUN 水平均显著降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后 ALT、AST、ALB、TG、TC、HDL-C、LDL-C、WBC、HB 均无明显改变, 差异无统计学意义, 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	30	10	14	6	80.00
治疗	30	19	10	1	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Table 2 Comparison on observational indexes in two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

组别	观察时间	SUA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	Scr/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	BUN/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	696.07 $\pm$ 82.42	288.38 $\pm$ 60.30	18.06 $\pm$ 3.28	24.87 $\pm$ 7.48
	治疗后	539.48 $\pm$ 61.88*	267.22 $\pm$ 64.21*	16.33 $\pm$ 3.32*	25.57 $\pm$ 6.15
治疗	治疗前	688.29 $\pm$ 129.87	296.50 $\pm$ 61.34	18.69 $\pm$ 3.28	22.07 $\pm$ 6.37
	治疗后	356.24 $\pm$ 64.93* [▲]	228.94 $\pm$ 46.05* [▲]	14.57 $\pm$ 2.73* [▲]	20.13 $\pm$ 6.61
组别	观察时间	AST/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	21.77 $\pm$ 6.21	41.15 $\pm$ 8.95	2.32 $\pm$ 0.57	4.54 $\pm$ 1.50
	治疗后	19.53 $\pm$ 4.49	41.74 $\pm$ 2.61	2.02 $\pm$ 0.48	4.49 $\pm$ 1.03
治疗	治疗前	20.33 $\pm$ 5.77	39.51 $\pm$ 3.48	2.43 $\pm$ 0.52	4.78 $\pm$ 0.87
	治疗后	23.37 $\pm$ 6.21	40.39 $\pm$ 3.86	2.23 $\pm$ 0.68	4.79 $\pm$ 0.80
组别	观察时间	HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	WBC/($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	HB/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	1.39 $\pm$ 0.52	3.17 $\pm$ 0.93	5.89 $\pm$ 1.16	96.20 $\pm$ 15.20
	治疗后	1.42 $\pm$ 0.31	2.94 $\pm$ 0.77	6.33 $\pm$ 1.47	97.93 $\pm$ 12.47
治疗	治疗前	1.45 $\pm$ 0.40	2.90 $\pm$ 0.62	6.38 $\pm$ 1.11	97.50 $\pm$ 11.79
	治疗后	1.56 $\pm$ 0.56	2.97 $\pm$ 0.56	6.50 $\pm$ 1.19	99.57 $\pm$ 13.99

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 不良反应

两组治疗过程中均无皮疹、胃肠反应、肝功损害及血细胞降低等不良反应发生。

3 讨论

慢性肾脏病在我国的发病率逐渐升高,发病率为9.4%~14.4%^[4],已是严重影响我国人民身体健康的重大社会问题。慢性肾衰竭后,肾小球滤过率下降,排泄减少,致使尿酸在体内大量集聚,导致高尿酸血症^[5]。而人体每天产生总量的2/3需经肾脏排泄,1/3经小肠排泄入肠道^[6]。因此高尿酸血症是慢性肾脏病的主要并发症之一。国际国内一般将高尿酸血症的诊断定义为正常嘌呤饮食状态下,非同日2次空腹SUA水平,男性 $>420\mu\text{mol/L}$,女性 $>360\mu\text{mol/L}$ ^[1]。根据产生的原因不同将高尿酸血症分为尿酸排泄不良型、尿酸生成过多型及混合型,而临床研究结果显示,90%的原发性高尿酸血症属于尿酸排泄不良型^[7]。慢性肾衰竭患者由于排泄减少,均有不同程度的SUA升高。SUA水平与肾衰竭的发生和进展密切相关,SUA也是急慢性肾功能衰竭预后差最为有力的预测因素之一^[8]。长期的高尿酸血症不仅可导致尿酸盐在体内沉积,也可通过晶体依赖方式,刺激激活肾素-血管紧张素系统,从而加重肾脏损害^[9]。降低SUA水平对肾脏病的控制是有益的^[10]。在日本,对于慢性肾脏病3级以上的患者,常规治疗方案推荐使用降尿酸药物,通过降尿酸治疗,延缓慢性肾脏病进展^[11]。因此,控制慢性肾功能衰竭患者的SUA水平可减少肾功能的进一步损害。

目前临床上常见的降尿酸药物有两类:促进尿酸排泄的药物和抑制尿酸生成的药,二者均有肯定的疗效。抑制尿酸生成的药物主要是抑制黄嘌呤氧化酶,从而抑制嘌呤转化为尿酸,降低SUA浓度,代表药物是别嘌醇、非布司他,是慢性肾功能不全合并高尿酸血症患者首选的降尿酸药物^[12]。别嘌醇是次黄嘌呤异构体,它通过竞争性地抑制黄嘌呤氧化酶,减少尿酸的生成,降低血液中尿酸的浓度。但是别嘌醇禁用于严重肝肾功能不全和明显血细胞低下、孕妇、严重别嘌醇过敏者、有可能怀孕妇女以及哺乳期妇女,因此别嘌醇临床应用受到很大限制。而非布司他是一种新型非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂^[13]。其结构与别嘌醇完全不同,为非嘌呤类似物,对黄嘌呤氧化酶的抑制具有选择性,很少影响嘌呤及嘧啶代谢中其他酶的活性,对别嘌

醇过敏的患者不存在交叉反应。并且较少经肾脏排泄,对于轻、中度慢性肾衰竭患者的治疗,有较高的安全性。本研究结果也证实,在轻、中度肾功能不全患者中,非布司他降尿酸的疗效优于别嘌醇,与文献报道^[14]相符。

本研究说明非布司他较别嘌醇能更好地降低慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者的SUA值,且服用剂量小,与非布司他临床实验结果一致^[15]。本研究中发现,两组患者治疗后,SUA、Scr、BUN水平均较治疗前明显下降,但是治疗组下降更明显。考虑在慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者的治疗过程中,在一定范围内,SUA水平控制的越理想,慢性肾衰竭的进展就越缓慢。而本研究中两组患者在治疗后均未出现明显副作用,治疗前后血脂、血象等血液检测指标也未出现明显变化,丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶水平也未出现升高,但有报道非布司他在临床研究中最常见的副作用为肝酶水平升高^[16],考虑可能与本研究样本数量较小、用药时间较短有关。

综上所述,非布司他能够有效地降低慢性肾功能衰竭非透析患者的SUA水平,起效快,效果肯定,且无明显不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [2] Okamoto K, Eger B T, Nishino T, *et al.* An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(3): 1848-1855.
- [3] 杨小凤. 降尿酸汤和别嘌醇片治疗高尿酸血症的随机对照研究 [J]. 现代诊断与治疗杂志, 2015, 26(6): 1247-1248.
- [4] 谢伟基, 张夏兰, 廖翼曼, 等. 汕头地区在职人员的慢性肾脏病发病率调查 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 880-883.
- [5] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1435-1454.
- [6] 张宛哲, 舒礼良, 王建生, 等. 别嘌醇治疗慢性肾衰竭合并高尿酸血症患者疗效及对UA、Cr、BUN水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1848-1849.
- [7] Dincer H E, Dincer A P, Levinson D J. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat [J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69(8): 594-597.

- [8] Murea M. Advanced kidney failure and hyperuricemia [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(6): 419-424.
- [9] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 1269-1292.
- [10] Siu Y P, Leung K T, Tong M K, *et al.* Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1): 51-59.
- [11] Nakaya I, Namikoshi T, Tsuruta Y, *et al.* Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey [J]. *Nephrology* (Carlton), 2011, 16(5): 518-521.
- [12] Khanna D, Khanna P P, Fitzgerald J D, *et al.* 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis [J]. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2012, 64(10): 1447-1461.
- [13] 刘玉艳, 李阅东, 唐建飞, 等. 抗痛风新药非布司他的临床研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(10): 1103-1106.
- [14] Becker M A, Schumacher H R, Espinoza L R, *et al.* The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R63.
- [15] Ernst M E, Fravel M A. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout [J]. *Clin Ther*, 2009, 31(11): 2503-2518.
- [16] 马培奇. 降尿酸药物研究进展 [J]. 上海医药, 2012, 33(3): 18-20.