

降尿酸药物影响肾功能不全老年患者肾功能的研究进展

蔡 莉, 詹勇慧

景德镇市第二人民医院 肾内科, 江西 景德镇 333000

摘要: 肾功能不全是由多种原因共同作用导致的机体酸碱失衡、水电解质紊乱等。该疾病好发于老年群体, 临床症状主要表现为贫血、代谢性酸中毒、高血压等, 严重者可累及全身多个脏器组织。高尿酸血症可进一步导致老年肾功能不全疾病的发生, 进而加重肾功能损害, 甚至痛风。此外老年人常用降脂降压、抗生素等药物, 更易引发因药物引起的肾损害, 故探讨降尿酸药物别嘌醇、非布司他、托匹司他、丙磺舒、苯溴马隆、拉布立酶、培戈洛酶治疗对老年肾功能不全患者肾功能的影响, 以期为临床治疗提供参考。

关键词: 降尿酸药物; 肾功能不全; 别嘌醇; 非布司他; 苯溴马隆

中图分类号: R983 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2020)10 - 2105 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.036

Research progress of uric acid-lowering drugs on elderly renal insufficiency

CAI Li, ZHAN Yong-hui

Department of Nephrology, The Second People's Hospital of Jingdezhen, Jingdezhen 333000, China

Abstract: Renal insufficiency is caused by a variety of reasons, which lead to acid-base imbalance of the body, water and electrolyte disorder and so on. The disease predisposes to the elderly. The main clinical symptoms are anemia, metabolic acidosis, hypertension, and so on. In severe cases, multiple organs and tissues of the body can be involved. Hyperuricemia can further lead to the occurrence of renal insufficiency in the elderly, and then aggravate the damage of renal function, even gout. In addition, medications such as lipid and blood pressure lowering and antibiotics are commonly used in the elderly, which are more likely to cause renal damage from drugs. This paper discusses the effects of uric acid lowering drugs, such as allopurinol, febuxostat, topista, probenecid, benzbromarone, labilise, and pegolose on renal function in elderly patients with renal insufficiency, in order to provide reference for clinical treatment.

Key words: uric acid-lowering drugs; renal insufficiency; allopurinol; febuxostat; benzbromarone

近年来, 随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变, 人们食用高蛋白、高嘌呤类食物增加, 高尿酸血症发病率呈逐年增高趋势, 同时随着年龄增长, 人体肾脏体积逐渐缩小、皮质逐渐变薄, 导致肾脏功能出现一定程度退化, 同时伴以老年高血压、糖尿病等基础疾病进一步促使肾小球硬化, 最终引发老年肾功能不全, 且难以逆转^[1-2]。肾功能不全是一种较为常见的肾脏疾病, 其病因一方面是由肾结核、先天性肾脏疾病、肾小球肾炎等相关肾脏疾病引起, 另一方面主要是由机体代谢、尿路疾病等相关因素引起的糖尿病、高血压进而加重肾功能损伤。该疾病的临床症状可根据疾病不同发展期有

不同表现, 常见临床表现为记忆力减退、高血压、贫血、浮肿等症状^[3-4]。此外, 相关研究指出高尿酸血症可导致老年肾功能不全患者的肾功能进一步受损^[5-6]。

肾功能不全是指患者因肾功能衰退而引发肾脏滤过功能降低, 导致机体排泄、代谢产物、维持水电解质平衡均出现障碍, 诱发高尿酸血症。肾脏是排泄尿酸的重要脏器, 尿酸排泄量的降低可引发机体血尿酸水平升高, 同时高尿酸血症可导致肾小球血管内皮细胞功能异常; 此外高尿酸血症可诱发炎症反应, 两者均可造成肾脏损害。既往研究多集中于高尿酸血症对肾功能的影响, 如由于机体嘌呤

收稿日期: 2020-09-18

作者简介: 蔡 莉 (1983—), 女, 江西人, 主治医师, 本科, 研究方向为高尿酸血症对老年人肾功能的影响。E-mail: c13684880569@126.com

物质代谢紊乱导致尿酸含量增加,促使高尿酸血症发生,并可引起间质纤维化,影响患者肾功能^[7]。

已有研究表明,痛风与肾功能不全、心血管疾病等密切相关,近年随着痛风性肾病病情的发展,肾脏均出现功能衰退症状,进而造成肾功能不全^[8]。高尿酸血症具有促进肾血管收缩作用,并可激活肾素血管紧张素,加强肾皮质血管收缩、肾小动脉高压等,进而导致肾功能受损。欧淑萍等^[9]指出高尿酸血症引起的肾功能损害最严重的病变部位为肾髓质,其病机主要在于尿酸盐结晶沉积导致肾髓质受损。此外,流行病学研究中发现血清尿酸水平可作用于肾小球小动脉,进而促使微血管发生病变,增加肾功能不全发病风险。通过降尿酸治疗对肾功能不全的治疗效果也可反映并证实降尿酸治疗与该疾病的关系^[10-11]。

研究表明,降尿酸治疗对肾功能恶化具有延缓作用^[12]。降尿酸药物的选择可分为抑制尿酸生成药、促尿酸排泄药和促尿酸溶解药^[13]。其中抑制尿酸生成药主要为黄嘌呤氧化酶抑制剂,代表药物主要是别嘌醇、非布司他、托匹司他等;促尿酸排泄药主要有丙磺舒、苯溴马隆等;促尿酸溶解药物为拉布立酶、培戈洛酶等。本文探讨降尿酸药物治疗对老年肾功能不全患者肾功能的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 抑制尿酸生成药

1.1 别嘌醇

高尿酸血症临床表现为发热、红斑、肾功能损伤等,甚至可危及生命,临床常用别嘌醇治疗。别嘌醇的代谢产物可通过占据钼蝶呤基团进而降低黄嘌呤氧化酶的活性,从而达到降低血清尿酸水平的作用,并可有效减轻高尿酸对肾脏、血管损伤^[14]。但部分研究发现,嘌呤代谢的其他通路可受嘌呤基团阻碍,引起诸多不良反应,同时可对血液、消化系统造成影响,引起别嘌醇超敏反应综合征^[15]。老年肾功能不全患者常伴有多种疾病,故使用别嘌醇治疗老年肾功能不全患者时需特别注意是否引起药物性肾损伤。别嘌醇在治疗老年肾功能不全时可出现其代谢产物水平升高,进而引发药物不良反应;此外,有研究报道,使用别嘌醇过量可引起超敏综合征合并肾功能不全,并加速患者死亡,提示在治疗老年肾功能不全中使用别嘌醇药物时,务必根据内生肌酐清除率进行减量治疗,以防止加重肾损伤^[16]。

1.2 非布司他

非布司他属于黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂,主要通过肝脏进行代谢,并将代谢产物经肠道排出,安全性高^[17]。非布司他同时具有双通道代谢特点,可通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性,降低血清尿酸水平^[18]。有研究发现,使用非布司他降尿酸有达标率且不良反应较少特点,同时可降低老年肾功能不全患者肾功能损害程度,但目前仍需关于非布司他与其他降尿酸药物对比的高质量研究^[19]。

1.3 托匹司他

托匹司他为新型非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂,具有双重抑制作用,对抑制黄嘌呤氧化还原酶具有可选性、可逆性特点,从而有效降低血清尿酸水平,同时具有长效降酸作用^[20]。临床试验数据显示,托匹司他的毒性、不良反应小,患者耐受性高,且对中、重度肾功能不全患者肾功能影响较小,可较大程度上改善患者临床症状^[21]。

2 促尿酸排泄药

丙磺舒、苯溴马隆等药物机制主要通过抑制尿酸的重吸收,促进尿酸排泄,但其对于老年肾功能不全患者并不适用,主要原因可能在于其引发尿酸盐晶体沉积于尿路,进而加重患者痛感和肾功能损害,故临床应用较少^[22]。

2.1 丙磺舒

丙磺舒作为临床常用抗痛风药物,具有抑制青霉素、头孢菌素等有机酸分泌作用,促进抗生素药效发挥最大化^[23],此外可通过抑制尿酸盐的主动再吸收,加快尿酸盐排泄,并对已形成的尿酸盐进行溶解,从而有效降尿酸^[24]。相关研究表明,临床使用丙磺舒治疗肾功能不全可达同样的疗效,但也存在与部分抗炎药物产生拮抗作用的情况,用药存在局限性^[25]。

2.2 苯溴马隆

苯溴马隆属苯骈呋喃衍生物,可通过作用于肾脏近曲小管 S1、S3 段有效降低尿酸转运蛋白 1、人葡萄糖转运蛋白 9 的活性,抑制肾小管对尿酸的重吸收,进而降低高尿酸血症对老年肾功能不全患者的肾功能损害^[26]。在用药安全性方面,其在临床应用中对肾脏的影响较小,对高尿酸血症伴轻中度肾功能不全患者的治疗亦存在重要积极作用^[27]。相关研究显示,苯溴马隆可通过降低血清尿酸水平,清除氧自由基和脂质过氧自由基,抑制血管平滑肌细胞对尿酸的摄取,从而对细胞和组织发挥保护作用

用,减少肾功能损害^[28]。但长期使用苯溴马隆过程中亦可引起恶心、腹泻等不良反应,因此在临床治疗中应根据病情状况安全使用^[29]。

3 促尿酸溶解药

3.1 拉布立酶

拉布立酶属重组尿酸氧化酶,可通过促进尿酸氧化对无活性尿囊素进行溶解,从而达到快速降低血清尿酸的作用,多用于血液恶性肿瘤患者中急性高尿酸血症的治疗,起效快,同时也可出现发热、皮疹等不良反应,严重者可引起肾功能损害^[30]。

3.2 培戈洛酶

培戈洛酶属重组聚乙二醇化尿酸氧化酶,其作用机制同拉布立酶,可用于降低血清尿酸,减少尿酸盐结晶沉积。研究显示,临床使用培戈洛酶对于慢性肾病患者无显著影响,安全性较高,但可引起过敏、输注反应等不良反应^[31]。

4 总结

肾功能不全是由多种因素共同引起,同时与高血压、高血脂等基础疾病密切相关,因此降尿酸治疗应根据老年肾功能不全患者的特点进行对症治疗。目前研究主要集中降尿酸药物对肾疾病合并高尿酸血症的影响上,为降尿酸治疗与肾功能之间的关系提供了更加客观的依据。本文探讨了降尿酸药物治疗对老年肾功能不全患者的肾功能影响。也有部分研究指出降尿酸治疗可对肾功能起到一定的保护作用,同时也发现降尿酸药物治疗在老年肾功能不全患者中存在一定的不良反应,如丙磺舒可与非甾体抗炎药产生药物拮抗作用。此外,不同降尿酸药物疗效、机制的对比研究较少,在降尿酸治疗中,医务工作者常通过经验进行药物选择,降尿酸药物治疗对于肾脏保护作用尚缺乏充分的证据,仍需大量对照试验加以证实。

参考文献

[1] 郑敏,麻骏武.高尿酸血症和痛风的遗传学研究进展[J].遗传,2016,38(4):300-313.
 [2] 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.
 [3] 郭阳,孙岩,于慧颖,等.连续性肾替代疗法治疗老年慢性肾功能不全合并多器官功能障碍效果分析[J].临床军医杂志,2017,45(2):184-186.
 [4] 王茹,李月红,王梅.老年肾功能不全的评价及诊治进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(4):295-298.

[5] 祖爽,张森,何舒宁,等.降尿酸治疗对慢性肾脏病2-5期合并高尿酸血症患者肾功能的影响[J].中华肾脏病杂志,2018,34(9):648-653.
 [6] 严婷婷,沈洁,史向辉,等.非布司他与别嘌醇治疗痛风伴肾功能不全患者疗效观察[J].中国药物与临床,2017,17(5):695-697.
 [7] 谢庆云.高尿酸血症患者早期肾功能损害的临床分析[J].贵州医药,2016,40(5):492-493.
 [8] 丁弘,朱进华,田英,等.痛风患者并发肾功能不全的危险因素分析[J].现代医学,2018,46(8):858-862.
 [9] 欧淑萍,林萍华.高尿酸血症对老年糖尿病肾病早期患者肾功能的影响[J].中国慢性病预防与控制,2015,23(12):940-941.
 [10] 王毅兴,王维淳,高建东,等.降尿酸方联合别嘌醇治疗尿酸性肾病的临床研究[J].上海中医药杂志,2018,52(8):50-52.
 [11] 史春云,王建国.高尿酸血症对糖尿病患者肾功能的影响及其易患因素[J].现代仪器与医疗,2017,23(6):80-82.
 [12] 庄红玲,张程亮,桂玲,等.1例宫颈癌患者合并肾功能不全和高尿酸血症的药物治疗分析[J].中国药师,2017,20(6):1092-1094.
 [13] 胡小华,张黎明.高尿酸血症合并慢性肾脏病降尿酸药物的研究进展[J].药学服务与研究,2019,19(5):321-325.
 [14] 胡瑞海,贾微微,黄志芳,等.别嘌醇治疗高尿酸血症对CKD患者肾功能影响的观察[J].人民军医,2017,60(2):161-163.
 [15] 江宇泳,刘洋,侯艺鑫.别嘌醇过量致超敏综合征合并肾功能不全急性加重死亡[J].药物不良反应杂志,2014,16(5):307-309.
 [16] 马凌悦,胡琨,向倩,等.别嘌醇致抗中性粒细胞胞浆抗体相关性小血管炎肾损害患者药物超敏反应综合征的病例分析[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):345-347.
 [17] 朱峰.不同剂量非布司他治疗痛风伴高尿酸血症及肾功能不全患者疗效及安全性观察[J].浙江医学,2017,39(21):1927-1928.
 [18] 周乔,苏江,吴晓丹,等.非布司他与别嘌醇在降尿酸治疗中的有效性和安全性对比研究[J].实用医院临床杂志,2016,13(6):68-70.
 [19] 耿洁,吴倩,杨文彦,等.非布司他治疗原发性痛风合并轻中度肾功能不全的临床疗效[J].现代生物医学进展,2017,17(26):159-162.
 [20] 卢文龙,陈炯,古双喜,等.托匹司他的合成研究进展[J].合成化学,2020,28(4):104-109.
 [21] 严定安,张蕾,田金英,等.酰胺类黄嘌呤氧化酶抑制剂的设计合成及活性评价[J].药学学报,2017,

- 52(6): 952-958.
- [22] 俞 阳, 周 奇, 张静怡, 等. 痛风慢性期降尿酸治疗的系统评价再评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(12): 1368-1375.
- [23] Finch A, Kubler P. The management of gout [J]. *Aust Prescr*, 2016, 39(4): 119-122.
- [24] 张恩红, 崔 璨. 丙磺舒联合别嘌醇治疗痛风间歇期临床研究 [J]. 中外医疗, 2016, 35(26): 115-117.
- [25] 陈 渊, 李可大. 痛风性关节炎诊疗简况 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(6): 176-179.
- [26] 钱宏利, 张国胜, 许路军, 等. 益肾降浊方联合苯溴马隆治疗尿酸性肾病临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(12): 2493-2496.
- [27] Jordan K M, Cameron J S, Snaith, M, *et al.* British Society for Rheumatology and British Health Professionals in rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2007, 46(8): 1372-1374.
- [28] 胡瑞海, 贾微微, 黄志芳, 等. 苯溴马隆治疗高尿酸血症对 CKD 患者肾功能影响的观察 [J]. 人民军医, 2017, 60(6): 571-573.
- [29] 梁菁菁, 辛 雷, 李浩然, 等. 苯溴马隆或非布司他分别联合依托考昔治疗轻中度肾功能不全痛风患者 86 例疗效观察及成本-效果分析 [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(12): 43-46.
- [30] 宋艳梅, 李雪静, 杜雨蒙, 等. 心力衰竭合并高尿酸血症药物治疗的病例报告及文献分析 [J]. 药学服务与研究, 2019, 19(2):133-136.
- [31] Yood R A, Ottery F D, Irish W, *et al.* Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials [J]. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 54.