

非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症的疗效和机制分析

咸 伟, 董 吉, 周朝阳

河南医学高等专科学校附属医院 肾病风湿科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 分析非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症的疗效和机制。**方法** 回顾2015年10月—2017年10月到河南医学高等专科学校附属医院诊治的慢性肾病伴高尿酸血症的患者共108例,按照随机原则分为两组,观察组54例患者采用非布司他治疗,对照组54例患者采用别嘌醇治疗,疗程均为24周。检测两组患者治疗前后血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、血尿素氮(BUN)、血白蛋白(Alb)和尿微量蛋白尿(u-mAlb)水平,比较两组患者疗效,记录肝功能受损、皮疹、胃肠道反应和血脂升高等不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组患者各项指标无明显差异;治疗后UA、Scr、BUN、u-mAlb、eGFR均较治疗前明显降低,Alb较治疗前明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后观察组患者UA、Scr、BUN和u-mAlb明显低于对照组,eGFR和Alb明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者高尿酸血症治疗总有效率为77.78%,明显高于对照组的55.56%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者肾功能治疗总有效率为83.33%,明显高于对照组的62.96%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组肝功能受损、皮疹、胃肠道反应和血脂升高等不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症疗效确切,能够有效降低血尿酸水平,保护患者肾功能,不良反应发生率低,建议临床推广应用。

关键词: 慢性肾病; 高尿酸血症; 非布司他; 别嘌醇

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0517-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.026

Efficacy and mechanism of febuxostat in treatment of chronic kidney disease accompanied with hyperuricemia

XIAN Wei, DONG Ji, ZHOU Chaoyang

Henan Medical College Affiliated Hospital, Rheumatic Rheumatology, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To analyze the efficacy and mechanism of febuxostat in treatment of chronic kidney disease accompanied with hyperuricemia. **Methods** A total of 108 patients diagnosed with chronic kidney disease accompanied with hyperuricemia in our hospital from October 2015 to October 2017 were involved in this research. They were randomly divided into two groups. 54 patients in observation group were treated with febuxostat, and 54 patients in control group were treated with allopurinol. Efficacy was compared in two groups. **Results** Indexes in two groups before treatment showed no obvious difference. After treatment, levels of blood uric acid, serum creatinine, blood urea nitrogen and urinary microalbuminuria in observation group were significantly lower than those in control group, and estimated value of glomerular filtration rate and blood albumin were obviously higher compared to control group ($P < 0.05$). Total effective rates of hyperuricemia and renal function in observation group were significantly higher than those in control group, and adverse reaction incidence of liver function damage, erythra, gastrointestinal reaction and blood lipid increase was obviously lower compared to control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy of febuxostat in treatment of chronic kidney disease accompanied with hyperuricemia is remarkable, which can effectively reduce blood uric acid level, protect renal function of patients and lower adverse reaction incidence, and recommend clinical popularization and application.

Key words: chronic kidney disease; hyperuricemia; Febuxostat; Allopurinol

肾脏是人体排泄代谢产物和毒素的重要器官, 尿酸排泄受阻, 极易诱发高尿酸血症。血尿酸水平慢性肾病患者肾功能减退, 肾小球滤过功能受损, 的高低是衡量肾功能的重要指标, 早期降低血尿酸

收稿日期: 2018-07-10

第一作者: 咸 伟(1975—), 女, 副主任医师, 本科, 主要从事肾病方面的研究。Tel: 15346577360 E-mail: zg464671@163.com

对于延缓慢性肾病进展具有积极作用^[1]。别嘌醇是临床治疗高尿酸血症的主要药物,通过抑制黄嘌呤氧化酶减少尿酸生成,但由于黄嘌呤氧化酶可发生自发还原,别嘌醇对嘌呤和嘧啶其他代谢相关酶也会产生影响,不良反应发生率较高^[2]。有报道显示^[3],非布司他能够高选择性抑制黄嘌呤氧化酶,血尿酸降低作用更显著,且大部分不经肾脏排泄,不良反应发生率低。本研究探讨非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症的疗效,并分析可能的机制,为临床提供参考。

1 一般资料和方法

1.1 临床资料

回顾2015年10月—2017年10月到河南医学高等专科学校附属医院诊治的慢性肾病伴高尿酸血症的患者共108例,符合轻中度慢性肾功能衰竭诊断^[4],排除原发性高尿酸血症、近期曾使用别嘌醇、糖皮质激素或免疫抑制剂治疗的患者。按照随机原则分为两组,观察组54例患者,其中男31例,女23例,年龄62~79岁,平均(66.4±7.3)岁,病程1~11年,平均(7.2±4.1)年,原发疾病:高血压肾病14例,慢性肾小球肾炎12例,糖尿病肾病11例,慢性间质性肾炎9例,多囊肾8例;对照组54例患者,其中男29例,女25例,年龄63~81岁,平均(67.2±7.5)岁,病程2周~10年,平均(7.9±4.5)年,原发疾病:高血压肾病15例,慢性肾小球肾炎11例,糖尿病肾病13例,慢性间质性肾炎6例,多囊肾9例。关于两组患者的性别、年龄、病程及原发疾病等因素的分析,不具有统计学意义。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 方法^[5]

所有患者均给予低盐、低脂、优质低蛋白和低嘌呤饮食,规律运动,控制血压,纠正贫血,碱化尿液,维持水电解质和酸碱平衡。对照组患者采用别嘌醇片(上海信谊万象药业股份有限公司,国药准字H31020334,规格0.1 g,批号150628)治疗,初始用量为100 mg、1次/d,以后逐渐增量至100 mg/次、

3次/d。观察组患者采用非布司他片(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字H20130058,规格40 mg,批号150274)治疗,前4周用量为20 mg、1次/d,以后增量至40 mg、1次/d。疗程均为24周。

1.3 观察指标和评价标准

1.3.1 检测两组患者治疗前后血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率估算值(eGFR)、血尿素氮(BUN)、血白蛋白(Alb)和尿微量蛋白尿(u-mAlb)水平,记录肝功能受损、皮疹、胃肠道反应和血脂升高等不良反应发生情况。

1.3.2 高尿酸血症疗效^[6] 血UA降至正常或降幅≥25%为显效,血UA降幅≥15%为有效,血UA未见明显降低或降幅<15%为无效。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.3.3 肾功能疗效^[7] Scr降幅≥20%为显效,Scr降幅≥10%为有效,Scr未见明显降低或降幅<10%为稳定,Scr升高为无效。

总有效率=(显效+有效+稳定)/本组例数

1.4 统计学方法

本文运用SPSS19.0对实验获得的数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以%表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验指标设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后UA水平和高尿酸血症疗效比较

两组患者治疗前UA水平无明显差异,治疗后均较治疗前明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组血UA<360 $\mu\text{mol/L}$ 的患者比例明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者高尿酸血症治疗总有效率为77.78%,明显高于对照组的55.56%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后Scr水平和肾功能疗效比较

两组患者治疗前Scr水平无明显差异,治疗后

表1 两组患者治疗前后血尿酸水平和高尿酸血症疗效比较

Table 1 Comparison on serum uric acid level and hyperuricemia before and after treatment between two groups

组别	n/例	UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			高尿酸血症疗效			
		治疗前	治疗后	<360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}/\%$	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	493.72±121.59	449.18±113.25*	35.19	13	17	24	55.56
观察	54	490.48±123.64	363.35±101.97*#	64.81#	18	24	12	77.78#

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

均较治疗前明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者肾功能治疗总有效率为83.33%,明显高于对照组患者的62.96%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。

2.3 两组患者治疗前后各相关指标比较

两组患者治疗前各相关指标无明显差异,治疗后两组患者eGFR值、BUN、u-mAlb均明显下降,

Alb明显升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者BUN和u-mAlb明显低于对照组,eGFR、Alb明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者肝功能受损、皮疹、胃肠道反应和血脂升高等不良反应发生率为14.81%,明显低于对照组患者的29.63%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表4。

表2 两组患者治疗前后血肌酐水平和肾功能疗效比较

Table 2 Comparison on serum creatinine level and renal function between two groups before and after treatment

组别	n/例	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		肾功能疗效				
		治疗前	治疗后	显效/例	有效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	148.92 $\pm$ 30.37	123.28 $\pm$ 21.45*	9	10	15	20	62.96
观察	54	151.52 $\pm$ 32.16	96.56 $\pm$ 15.74 [#]	16	14	15	9	83.33 [#]

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

表3 两组患者治疗前后各相关指标比较

Table 3 Comparison on relevant indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)		BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		Alb/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)		u-mAlb/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	54	33.85 $\pm$ 11.52	23.29 $\pm$ 7.47*	9.68 $\pm$ 0.75	8.75 $\pm$ 0.46*	32.16 $\pm$ 2.08	33.62 $\pm$ 2.62*	359.68 $\pm$ 155.23	139.41 $\pm$ 54.18*
观察	54	34.75 $\pm$ 13.68	29.24 $\pm$ 6.63 [#]	9.65 $\pm$ 0.87	7.87 $\pm$ 0.48 [#]	31.26 $\pm$ 2.46	36.13 $\pm$ 2.94 [#]	356.76 $\pm$ 175.63	92.04 $\pm$ 45.72 [#]

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

表4 两组患者不良反应发生率比较

Table 4 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	肝功能受损/例	皮疹/例	胃肠道反应/例	血脂升高/例	不良反应发生率/%
对照	54	3	4	5	4	29.63
观察	54	1	2	2	3	14.81*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

慢性肾病是临床多发疾病,好发于老年人,高尿酸血症是慢性肾病的常见并发症。肾脏是尿酸排泄的主要器官,慢性肾病患者肾小球滤过功能减退,尿酸排泄受阻,加之肾小管尿酸重吸收增加,引起高尿酸血症的发生^[8]。血尿酸水平升高可引起氧化应激反应,促进炎症介质释放,激活肾素-血管紧张素-醛固酮轴,降低NO合酶功能和肾上皮间质转化,加剧肾血管、肾小管和间质损伤,增加慢性肾病患者肾功能恶化几率^[9]。此外,血尿酸水平升高

还可使慢性肾病患者出现胰岛素抵抗,激活纤溶酶原激活物抑制因子,损伤血管内皮,活化血小板,诱使血小板黏附、聚集,毛细血管进入高凝状态,肾小球基底膜电荷屏障功能受损,患者出现微量蛋白尿^[10],同时血尿酸水平升高也会提高冠状动脉粥样硬化和脑卒中等心脑血管疾病发生风险^[11]。

针对慢性肾病伴高尿酸血症患者的治疗,目前临床多采用别嘌醇,通过抑制黄嘌呤氧化酶,发挥减少尿酸生成和加快尿酸排泄的作用。但别嘌醇仅对还原型黄嘌呤氧化酶具有抑制作用,从而酶中

的钼活性中心可自发还原^[12],降血尿酸作用难以充分起效,又因别嘌醇对嘌呤和嘧啶其他代谢相关酶也会产生抑制效应,因此易发生各种不良反应,临床广泛应用受限^[13]。有报道指出,作为一种非嘌呤类抑制剂,非布司他对黄嘌呤氧化酶具有高选择性,可同时抑制氧化型和还原型黄嘌呤氧化酶^[14],与之结合后可形成稳定复合物,降血尿酸功能更加显著,且非布司他不对嘌呤和嘧啶其他代谢相关酶起作用,不良反应发生较少,适用于轻中度肾功能受损患者^[15]。

本临床调查显示,治疗后观察组患者血尿酸水平明显低于对照组,血UA<360 μmol/L的患者比例明显高于对照组,高尿酸血症治疗总有效率明显高于对照组,证实非布司他降血尿酸作用明显强于别嘌醇;治疗后观察组患者血肌酐水平明显低于对照组,肾小球滤过率估算值下降幅度明显小于对照组,肾功能治疗总有效率明显高于对照组,证实非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症,可有效保护患者肾功能,延缓慢性肾病疾病进展;治疗后观察组患者血尿素氮和尿微量蛋白尿明显低于对照组,血白蛋白明显高于对照组,肝功能受损、皮疹、胃肠道反应和血脂升高等不良反应发生率明显低于对照组,证实非布司他用于慢性肾病伴高尿酸血症患者的治疗,较别嘌醇更加安全有效。

综上所述,非布司他治疗慢性肾病伴高尿酸血症,较别嘌醇临床疗效更为确切,能够更有效的降低患者血尿酸水平,保护患者肾功能,延缓疾病恶化进展,不良反应发生率更低,建议临床推广应用。

参考文献

- [1] 何志红, 易建伟, 袁峰, 等. 非布司他治疗尿酸性肾病的临床疗效观察 [J]. 现代医院, 2016, 16(9): 1260-1266.
- [2] 孟凤珠, 温凯, 高华, 等. 丁苯酞对老年急性脑梗死的疗效及对血清尿酸、C反应蛋白和血液流变学的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(1): 96-99.
- [3] 汤艳华, 江敏, 刘玲, 等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(21): 40-42.
- [4] Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 13(2): 1-10.
- [5] 陈松, 黄健, 杨静, 等. 非布司他治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的临床研究 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 472-474.
- [6] 朱和同, 李先维. 非布司他联合别嘌醇治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症的疗效与安全性 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(7): 892-894.
- [7] 傅奕, 魏林, 王风, 等. 非布司他与前列地尔治疗慢性肾衰竭伴高尿酸血症疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(1): 53-55.
- [8] Ye P, Yang S M, Zhang W L, et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Ther, 2013, 35(2): 180-189.
- [9] 何俊锋. 非布司他与别嘌醇在痛风治疗中降尿酸有效性和安全性比较 [J]. 临床合理用药, 2017, 10(6): 12-13.
- [10] 张靖华, 王长安, 黑小杰, 等. 还原型谷胱甘肽联合重组人促红素治疗尿毒症贫血患者的有效性与安全性 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1464-1467.
- [11] 蒋兰兰, 金星, 沈赟, 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.
- [12] Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction [J]. Hypertens Res, 2014, 37(10): 919-925.
- [13] 唐运洪. 非布司他在高尿酸血症合并肾功能不全患者中的应用效果与安全性 [J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(20): 124-125.
- [14] 汤备卫. 吡格列酮联合二甲双胍对2型糖尿病周围神经病变患者血尿酸变化的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1032-1035.
- [15] 秦萍, 刘蒙蒙, 孟志云, 等. 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 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(2): 219-223.