

非布司他治疗 2 型糖尿病早期肾病合并无症状高尿酸血症的疗效观察

刘丹, 吴红艳

(长江大学附属第一医院内分泌科, 湖北 荆州 434000)

摘要:目的 评价非布司他对 2 型糖尿病早期肾病合并无症状高尿酸血症 (HUA) 患者血尿酸 (SUA)、尿蛋白排泄率 (UAER) 及氧化应激的作用。方法 将 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者 60 例按随机数字表法均分为两组, 对照组 30 例维持原口服降糖药或胰岛素方案不变, 治疗组 30 例在此基础上加用非布司他片 40 mg · d⁻¹, 疗程 24 周。观察两组患者治疗前后 SUA、UAER 及氧化应激标志物 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 和 3-硝基酪氨酸修饰蛋白 (3-NT) 的变化。结果 与治疗前及对照组相比, 非布司他治疗后患者的 SUA、UAER 和 8-OHdG 均明显下降 ($P < 0.05$), 3-NT 无明显变化 ($P > 0.05$)。结论 非布司他可以有效降低 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者的 SUA 和 UAER, 改善氧化应激。

关键词: 糖尿病肾病; 高尿酸血症; 脱氧鸟苷; 酪氨酸; 非布司他

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.10.033

Curative effect of febuxostat in the treatment of early type 2 diabetic nephropathy with asymptomatic hyperuricemia

LIU Dan, WU Hongyan

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of febuxostat on the serum uric acid (SUA), urinary albumin excretion rate (UAER) and oxidative stress in early type 2 diabetic nephropathy patients complicated with asymptomatic hyperuricemia (HUA). **Methods** Sixty patients with early type 2 diabetic nephropathy complicated with asymptomatic HUA were assigned into 2 groups according to the random number table. Patients in the control group ($n = 30$) maintained the original regimens of oral hypoglycemic agents or insulin; patients in the treatment group ($n = 30$) were treated with additional febuxostat tablets with a dose of 40 mg/day for 24 weeks. Changes of SUA, UAER, and oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and 3-nitrotyrosine-modified proteins (3-NT) before and after treatment in both groups were observed. **Results** SUA, UAER, and 8-OHdG in the febuxostat-treated patients were significantly decreased compared with that before the treatment and the control group ($P < 0.05$), but the 3-NT level was not significantly changed ($P > 0.05$). **Conclusions** Febuxostat may effectively reduce the SUA and UAER and improve oxidative stress in early type 2 diabetic nephropathy patients complicated with asymptomatic hyperuricemia.

Key words: Diabetic nephropathy; Hyperuricemia; Deoxyguanosine; Tyrosine; Febuxostat

糖尿病肾病 (DN) 是导致终末期肾病的主要原因, 同时也是心血管疾病的重要危险因素。以前的

研究认为高血糖、高血压和高血脂是糖尿病肾病的危险因素^[1]。即使对于“三高”进行严格控制, 2 型

[7] 张伊平, 石娜. 百癣夏塔热片联合异维 A 酸胶丸治疗寻常痤疮疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2012, 11(2): 114-114.

[8] 肖卫棉, 何翠英. 中药配方颗粒辨证内服联合异维 A 酸胶丸治疗中重度痤疮疗效观察 [J]. 中国美容医学, 2013, 22(12): 1330-1332.

[9] 王彦, 胡媚, 杨桂芝. NB-UVB 联合百癣夏塔热片治疗寻常型银屑病疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2014, 30(2): 124-125.

[10] Ma ZQ, HU H, HE TT, et al. An assessment of traditional Uighur medicine in current Xinjiang region (China). [J]. African Journal of Traditional Complementary & Alternative Medicines, 2014, 11(2): 301-314.

[11] 赵鹏. 红蓝光照射联合口服异维 A 酸治疗寻常痤疮的疗效观

察 [J]. 山西医药杂志, 2014, 23(6): 669-670.

[12] 蒋小音, 袁江, 王文娟, 等. 红蓝光照射联合胶原贴敷料治疗寻常痤疮疗效观察 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2013, 6(1): 37-38.

[13] 郭培果. 反相高效液相色谱法测定百癣夏塔热胶囊中槲皮素含量 [J]. 中国药业, 2015, 24(7): 55-56.

[14] 杨宪鲁, 王海燕, 雷旭光, 等. 红蓝光联合治疗对寻常痤疮患者血清 IL-1、IL-6、IL-8 水平的影响 [J]. 中国美容医学杂志, 2013, 22(22): 2200-2202.

[15] 吴威翠, 朱宏明. 百癣夏塔热片治疗寻常痤疮 54 例疗效观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(6): 660-661. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5509.2012.06.019.

(收稿日期: 2016-12-01, 修回日期: 2018-07-17)

糖尿病出现 DN 的比例和原有肾病进展的比例仍然高达 36.4% 和 97.4%, 这表明除了“三高”之外, 应该还有其他未被发现的微血管危险因素存在^[2]。许多研究表明无症状高尿酸血症(HUA)是肾病发生和预后不良的独立危险因素, 血尿酸(SUA)与 2 型糖尿病患者的尿白蛋白排泄率(UAER)明显相关^[3-4]。传统的降尿酸药物别嘌醇可以延缓微量白蛋白尿的发生和发展, 保护 DN 患者的肾功能^[5-6]。非布司他是一种新型降尿酸药物, 它可以有效抑制黄嘌呤氧化酶(XO), 降低 SUA 水平, 改善氧化应激。目前关于非布司他在 DN 中应用的研究还很少。本研究旨在评价非布司他对 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者 SUA、UAER 及氧化应激的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 9 月至 2016 年 1 月在长江大学附属第一医院内分泌科住院的 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者 60 例, 以随机数字表均分为两组。治疗组 30 例, 男 12 例, 女 18 例, 年龄(46.3 ± 8.4)岁, 糖尿病病程(5.8 ± 3.2)年; 对照组 30 例, 男 13 例, 女 17 例, 年龄(49.6 ± 7.8)岁, 糖尿病病程(5.2 ± 2.4)年。两组的一般资料比较均差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。

入选标准: ①符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 且 UAER 在 20 ~ 200 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 。②无症状 HUA 定义为: SUA 男性和绝经后女性 $> 420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 绝经前女性 $> 360 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 且无痛风、尿路结石等临床症状发生。③排除各种原发性和继发性肾小球疾病、泌尿系感染、肾盂肾炎和多囊肾。④没有服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 2 受体拮抗剂、他汀类药物等可以影响 UAER 的药物。

本研究已经得到长江大学附属第一医院医院

伦理委员会批准, 所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组维持原口服降糖药或胰岛素方案不变, 治疗组在此基础上加用非布司他片(江苏恒瑞医药股份有限公司, 生产批号 1506025JP)40 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 24 周。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗前后 SUA、UAER 及氧化应激指标 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)和 3-硝基酪氨酸修饰蛋白(3-NT)的变化。使用 ELISA 法检测血清 8-OHdG 和 3-NT。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较使用配对 t 检验, 组间比较使用两样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 SUA 的变化 两组患者治疗前的 SUA 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组的 SUA 较治疗前和对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的 SUA 较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 治疗前后 UAER 的变化 两组患者治疗前的 UAER 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组的 UAER 较治疗前和对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的 UAER 较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 治疗前后氧化应激指标的变化 两组患者治疗前的氧化应激指标比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组的 8-OHdG 较治疗前和对照组均差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组的 8-OHdG 较治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者的 3-NT 较治疗前均差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组的 3-NT 较对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者 60 例一般资料的两组比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别(男/女) /例	年龄/年	糖尿病病程/年	体质指数/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	空腹血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	30	13/17	49.6 ± 7.8	5.2 ± 2.4	24.7 ± 1.5	124 ± 8	74 ± 7	6.31 ± 0.32
治疗组	30	12/18	46.3 ± 8.4	5.8 ± 3.2	24.6 ± 1.2	122 ± 8	72 ± 5	6.45 ± 0.45
$t(\chi^2)$ 值		(0.069)	1.577	0.822	0.285	0.968	1.273	1.389
P 值		0.79	0.12	0.41	0.78	0.34	0.21	0.17
组别	餐后 2h 血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	LDL/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HDL/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$		
对照组	9.61 ± 0.73	6.7 ± 0.8	5.24 ± 0.58	1.83 ± 0.36	2.99 ± 0.72	1.08 ± 0.53		
治疗组	9.66 ± 0.75	6.9 ± 0.6	5.18 ± 0.76	1.92 ± 0.51	2.78 ± 0.48	1.09 ± 0.31		
$t(\chi^2)$ 值	0.262	1.095	0.344	0.790	1.329	0.089		
P 值	0.79	0.28	0.73	0.43	0.19	0.93		

注: HbA1c 为糖化血红蛋白; TC 为总胆固醇; TG 为三酰甘油; LDL 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL 为高密度脂蛋白胆固醇

表 2 2 型糖尿病早期肾病合并无症状 HUA 患者 60 例治疗前后血尿酸、UAER 和氧化应激指标的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SUA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	UAER/ $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$	8-OHdG/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	3-NT/ $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	30				
治疗前		482.4 ± 23.0	65.6 ± 7.8	1.31 ± 0.17	28.1 ± 1.4
治疗后		478.5 ± 16.0	63.4 ± 7.4	1.29 ± 0.13	27.5 ± 1.2
差值检验 <i>P</i> 值		0.491	0.308	0.642	0.109
治疗组	30				
治疗前		476.6 ± 18.0	68.3 ± 5.9	1.25 ± 0.32	27.5 ± 1.5
治疗后		325.3 ± 17.0	29.3 ± 6.4	0.61 ± 0.26	26.6 ± 2.3
差值检验 <i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.105
组间对应比较					
成组检验 <i>P</i> 值					
治疗前		0.281	0.136	0.369	0.115
治疗后		0.000	0.000	0.000	0.064

注: SUA 为血尿酸;UAER 为尿蛋白排泄率;8-OHdG 为 8-羟基脱氧鸟苷;3-NT 为 3-硝基酪氨酸修饰蛋白

3 讨论

无症状 HUA 指的是没有痛风性关节炎发作或尿酸性肾结石形成的 HUA。除了导致痛风性关节炎以外^[7],无症状 HUA 还与 2 型糖尿病、高血压、代谢综合征、脑中风以及心血管疾病紧密相关^[8-12]。最近的研究表明血尿酸是 DN 的独立危险因素^[12-13]。OH 等^[14]在 1743 例健康韩国男性中进行了一项为期五年的前瞻性研究,结果显示与基线 SUA < 321.3 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的受试者相比,基线血尿酸 > 380.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和在 321.3 ~ 380.8 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间的受试者出现微量蛋白尿的风险分别增加 2.27 倍和 1.52 倍。因此,控制糖尿病患者的 SUA 对于 DN 的预防和治疗具有重大意义。

非布司他是一种新型非嘌呤类 XO 抑制剂,广泛应用于痛风患者的降尿酸治疗。与别嘌呤醇相比,非布司他不仅对氧化型和还原型 XO 都具有很高的亲和力,而且对 XO 具有高度选择性^[15]。因此,非布司他的降尿酸能力远比别嘌呤醇强大,副作用也明显减少。本研究结果显示,非布司他治疗可以显著降低合并 HUA 的 2 型糖尿病早期肾病患者的 SUA。

除了降低 SUA 之外,我们的研究还发现非布司他治疗组的 UAER 减少,该结果与多个动物实验结果相一致。Lee 等^[16]在雄性 Sprague-Dawley 大鼠中进行的研究发现非布司他可以使糖尿病大鼠的蛋白尿减少。Komers 等^[17]也发现非布司他可以使 2 型糖尿病 Zucker 肥胖大鼠的 SUA 恢复正常,蛋白尿减少,肾结构改变减轻。临床研究已经证实别嘌呤醇可以改善合并无症状 HUA 的 2 型糖尿病患者的蛋白尿和肾功能^[5],我们的研究表明非布司他也具有类似的肾脏保护作用。

氧化应激在 DN 的发生和发展中起重要作用。动物实验已经证实非布司他可以使糖尿病大鼠的多种氧化应激标志物(尿 8-OHdG、肾皮质硝基酪氨酸)水平下降^[16]。在晚期慢性肾脏病患者中进行的临床研究也发现非布司他可以降低血 8-OHdG。本研究结果显示,非布司他治疗 24 周后,治疗组的血 8-OHdG 水平较基线和对对照组均明显降低^[18],这表明非布司他可能是通过减轻氧化应激发挥其肾脏保护作用。有趣的是,我们检测的另一个氧化应激标志物血 3-NT 水平治疗前后差异无统计学意义,这与 Akimoto 等^[18]和张徐明等^[19]的研究结果一致。我们推测其原因可能是由于 8-OHdG 的生成比 3-NT 更加依赖 XO 所致。

氧化应激的减轻不仅可以保护肾脏,也可以保护心血管。动物实验表明非布司他通过增强 XO 活性改善 ApoE(-/-)小鼠的内皮功能,抑制动脉粥样硬化斑块形成^[20]。此外,在阿霉素诱导的心肌病大鼠模型中,非布司他通过抗氧化和抗凋亡作用发挥心脏保护作用^[21]。血尿酸是 2 型糖尿病患者颈动脉内膜病变的危险因素^[22]。Liu 等^[23]进行了一项随机平行对照研究,将 176 例合并无症状高尿酸血症的 2 型糖尿病患者分为别嘌呤醇组和传统治疗组,观察 3 年,研究结果显示别嘌呤醇不仅降低 SUA,同时改善胰岛素抵抗,降低血 hs-CRP,抑制颈动脉内膜中层厚度(IMT)。由于非布司他抑制 XO 的能力更强,其抑制 IMT 的能力可能也更强。日本就此已经于 2014 年启动了 PRIZE 研究,旨在评价非布司他对高尿酸血症患者 IMT 的效果^[24]。

综上所述,非布司他可以有效降低合并无症状 HUA 的 DN 患者的 SUA,减轻氧化应激,从而减少

蛋白尿,保护肾脏功能。此外,氧化应激的减轻还对糖尿病的另一常见并发症心血管疾病具有保护作用。因此,非布司他适合在合并HUA的DN患者中推广应用。

参考文献

- [1] HARJUTSALO V, GROOP PH. Epidemiology and risk factors for diabetic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(3):260-266.
- [2] GAEDE P, LUND-ANDERSEN H, PARVING HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6):580-591.
- [3] KIM ES, KWON HS, AHN CW, et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(5):309-313.
- [4] ZOPPINI G, TARGHER G, CHONCHOL M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1):99-104.
- [5] LIU P, CHEN Y, WANG B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia; 3-year randomized parallel-controlled study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(4):475-482.
- [6] 王友云, 杜浩昌, 杜渊. 降尿酸用于无症状高尿酸血症糖尿病肾病临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(20):2181-2183.
- [7] WANG Y, YAN S, LI C, et al. Risk factors for gout developed from hyperuricemia in China; a five-year prospective cohort study [J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(3):705-710.
- [8] GONÇALVES JP, OLIVEIRA A, SEVERO M, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome [J]. *Endocrine*, 2012, 41(3):450-457.
- [9] GÜR M, SAHIN DY, ELBASAN Z, et al. Uric acid and high sensitive C-reactive protein are associated with subclinical thoracic aortic atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2013, 61(2):144-148.
- [10] KANBAY M, YILMAZ MI, SONMEZ A, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36(4):324-331.
- [11] LI M, HOU W, ZHANG X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2):265-270.
- [12] 宣丽萍, 郑芬萍, 林细华, 等. 2型糖尿病患者血清游离脂肪酸

与肾小球滤过率的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(17):1320-1324.

- [13] BARTÁKOVÁ V, KURICOVÁ K, PÁCAL L, et al. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(7):1300-1307.
- [14] OH CM, PARK SK, RYOO JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):4-12.
- [15] TAKANO Y, HASE-AOKI K, HORIUCHI H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase [J]. *Life Sci*, 2005, 76(16):1835-1847.
- [16] LEE HJ, JEONG KH, KIM YG, et al. Febuxostat ameliorates diabetic renal injury in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 40(1):56-63.
- [17] KOMERS R, XU B, SCHNEIDER J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with febuxostat on the development of nephropathy in experimental Type 2 diabetes [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(17):2573-2588.
- [18] AKIMOTO T, MORISHITA Y, ITO C, et al. Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease [J]. *Drug Target Insights*, 2014, 8:39-43.
- [19] 张徐明, 姬森国, 刘群, 等. 非布司他对急性痛性关节炎患者氧化应激的影响 [J]. *上海医药*, 2015, 36(21):28-31.
- [20] NOMURA J, BUSO N, IVES A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4:4554.
- [21] KRISHNAMURTHY B, RANI N, BHARTI S, et al. Febuxostat ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2015(237):96-103.
- [22] 朱凤平, 唐友云, 黄婷婷. 2型糖尿病颈动脉内膜病变相关危险因素及与大血管病变的关系 [J]. *安徽医药*, 2014, 18(7):1324-1327.
- [23] LIU P, WANG H, ZHANG F, et al. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia; a 3-year randomized parallel-controlled study [J]. *Intern Med*, 2015, 54(17):2129 - 2137.
- [24] JUN-ICHI OYAMA, ATSUSHI TANAKA, YASUNORI SATO, et al. Rationale and design of a multicenter randomized study for evaluating vascular function under uric acid control using the xanthine oxidase inhibitor, febuxostat; the PRIZE study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:87.

(收稿日期:2016-08-28, 修回日期:2018-07-23)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志 2019 年专题报道征稿

为加大报道力度和深度,强化报道计划性,本刊 2019 年将推出“甲状腺疾病”“心血管疾病”“呼吸系统疾病”“微创外科”“骨科”等专题报道。欢迎专家总结相关研究以展示成果;欢迎遐邇闻名的大咖不吝珠玉以交流学术。综述、述评、论著均可,基础研究、临床经验、指南解读皆行,体裁不论,长短不限,惟求原创、切题,言之成文,论之有据(述评也请附参考文献)。即日起欢迎赐稿,本刊虚位以待;审稿从速,稿酬从优。