

- [16] NUNEZ LOPEZ YO, COEN PM, GOODPASTER BH, et al. Gastric bypass surgery with exercise alters plasma microRNAs that predict improvements in cardiometabolic risk [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(7): 1121-1130.
- [17] ZHANG W, HSU P, ZHONG B, et al. MiR-34a Enhances chondrocyte apoptosis, senescence and facilitates development of osteoarthritis by targeting DLL1 and regulating PI3K/AKT pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 1304-1316.
- [18] KILGOUR AH, GALLAGHER IJ, MACLULLICH AM, et al. Increased skeletal muscle 11betaHSD1 mRNA is associated with lower muscle strength in ageing [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84057. DOI: 10.1371/journal.pone.0084057.
- [19] OHLSSON C, VANDENPUT L, TIVESTEN A. DHEA and mortality: what is the nature of the association? [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 248-253.
- [20] TANAKA R, HIROHAMA K, OZAWA J. Can muscle weakness and disability influence the relationship between pain catastrophizing and pain worsening in patients with knee osteoarthritis? A cross-sectional study [J]. *Braz J Phys Ther*, 2019, 23(3): 266-272.
- [21] VLAEYEN J W, LINTON S J. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art [J]. *Pain*, 2000, 85(3): 317-332.
- [22] PÉREZ CHAPARRO C, ZECH P, SCHUCH F, et al. Effects of aerobic and resistance exercise alone or combined on strength and hormone outcomes for people living with HIV. A meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203384. DOI: 10.1371/journal.pone.0203384.
- [23] GENEEN LJ, MOORE RA, CLARKE C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of cochrane reviews [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): CD011279. DOI: 10.1002/14651858.CD011279.pub3.
- [24] HAIDER S, GRABOVAC I, DORNER TE. Effects of physical activity interventions in frail and prefrail community-dwelling people on frailty status, muscle strength, physical performance and muscle mass-a narrative review [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2019, 131(11/12): 244-254.
- [25] BRUST KB, CORBELL KA, AL-NAKKASH L, et al. Expression of gluconeogenic enzymes and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver of diabetic mice after acute exercise [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 495-504.
- [26] SATO K, IEMITSU M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 200-205.
- [27] 王锐旋, 林创辉, 吴胜喜. 踝泵运动对ICU昏迷患者足下垂及压疮发生的影响 [J]. *岭南急诊医学杂志*, 2019, 24(1): 85-86.
- [28] 曹彭凯, 王晓猛, 白伟侠, 等. 2018年版《骨关节炎诊疗指南》解读 [J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(11): 1241-1243.
- [29] 余宏, 刘琰. 振动训练足球运动员膝关节屈伸肌群肌肉的力量 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(15): 2327-2331.
- [30] 符得红, 戴祝, 黎洲, 等. TKA术中上移膝关节线获得膝屈伸间隙平衡的临床应用 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2019, 34(4): 350-353.

(收稿日期: 2020-01-06, 修回日期: 2020-03-09)

引用本文: 徐涵. 高尿酸血症对未透析慢性肾脏病残余肾功能的影响及非布司他的保护效果分析 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(6): 1224-1228. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.040.

◇ 临床医学 ◇



高尿酸血症对未透析慢性肾脏病残余肾功能的影响及非布司他的保护效果分析

徐涵

作者单位: 滁州市第一人民医院肾脏内科, 安徽 滁州 239000

摘要: **目的** 分析高尿酸血症(HUA)对未透析慢性肾脏病(CKD)病人残余肾功能的影响及非布司他的保护效果。**方法** 回顾性纳入2017年8月至2018年8月于滁州市第一人民医院肾病科住院的未透析CKD病人188例,其中合并HUA者86例,无HUA者102例。对合并HUA者的86例根据治疗方法不同分为非布司他组(46例)和别嘌醇组(40例)。病人均接受常规治疗,别嘌醇组给予别嘌醇片口服,非布司他组给予非布司他片口服,4周为1个疗程,持续治疗6个疗程。检测合并HUA组和无HUA组入组时的空腹血尿酸、肾功能指标[血清肌酐、血尿素氮、估算肾小球滤过率(eGFR)],检测非布司他组和别嘌醇组治疗前后的血尿酸水平及肾功能指标、血浆白蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平的变化。**结果** 合并HUA组病人的血尿酸(510.42 ± 124.28) $\mu\text{mol/L}$ 、血尿素氮(23.64 ± 6.27) mmol/L 、血清肌酐(358.88 ± 92.14) $\mu\text{mol/L}$ 水平均显著高于无HUA组的血尿酸(388.95 ± 98.26) $\mu\text{mol/L}$ 、血尿素氮(18.20 ± 5.70) mmol/L 、血清肌酐(270.33 ± 75.26) $\mu\text{mol/L}$, eGFR(38.24 ± 10.74) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 水平显著低于无HUA组(46.20 ± 12.68) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ($P < 0.05$); Pearson相关性分析显示,合并HUA的病人血尿酸水平与eGFR负相关($r = -0.526$, $P < 0.05$),与血尿素氮、血清肌酐水平正相关($r = 0.422, 0.398$, $P < 0.05$);非布司他组的治疗有效率91.30%显著高于别嘌醇组70.00% ($P < 0.05$),治疗后非布司他组的血尿酸(320.44 ± 60.38) $\mu\text{mol/L}$ 、血尿素氮(14.23 ± 2.78) mmol/L 、血清肌酐(230.52 ± 44.21) $\mu\text{mol/L}$ 水平均显著低于别嘌醇组的血尿酸(388.24 ± 64.55) $\mu\text{mol/L}$ 、血尿素氮(16.53 ± 3.33) mmol/L 、血清肌酐(278.55 ± 60.23) $\mu\text{mol/L}$, eGFR(56.92 ± 12.38) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 水平显著高于别嘌醇组 eGFR(49.70 ± 12.70) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73$

$\text{m}^2)^{-1}$ ($P < 0.05$); 非布司他组和别嘌醇组治疗前后的白蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平比较, 均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 HUA 可对未透析 CKD 病人残余肾功能造成严重影响; 非布司他对病人肾功能具有保护作用, 采用非布司他积极治疗可有效降低血尿酸水平, 或可延缓 CKD 进展。

关键词: 高尿酸血症; 肾功能不全, 慢性; 未透析; 慢性肾脏病; 残余肾功能; 非布司他

Effect of hyperuricemia on residual renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease and protective effect of febuxostat

XU Han

Author Affiliation: Department of Nephrology, Chuzhou First People's Hospital, Chuzhou, Anhui 239000, China

Abstract: **Objective** To analyze the effect of hyperuricemia (HUA) on residual renal function in patients with non-dialysis chronic kidney disease (CKD) and the protective effect of febuxostat. **Methods** A hundred and eighty-eight patients with non-dialysis CKD, who were admitted to Department of Nephropathy, Chuzhou First People's Hospital between August 2017 and August 2018, were enrolled in the study, including 86 patients with HUA and 102 without HUA. Eighty-six patients with HUA were assigned into febuxostat group (46 cases) and allopurinol group (40 cases) according to different treatment methods. All patients were given conventional treatment. The allopurinol group was treated with oral allopurinol tablets, and the febuxostat group was treated with oral febuxostat tablets for 6 courses of continuous treatment with 4 weeks as a course. The fasting serum uric acid (SUA) and renal function indicators [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR)] in the HUA group and the non-HUA group at the beginning of the study, changes of SUA levels, renal function indexes, plasma albumin (Alb), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in the febuxostat group and allopurinol group before and after treatment were detected. **Results** The levels of SUA [$(510.42 \pm 124.28) \mu\text{mol/L}$], BUN [$(23.64 \pm 6.27) \text{mmol/L}$] and Scr [$(358.88 \pm 92.14) \mu\text{mol/L}$] in HUA group were significantly higher than the levels of SUA [$(388.95 \pm 98.26) \mu\text{mol/L}$], BUN [$(18.20 \pm 5.70) \text{mmol/L}$], Scr [$(270.33 \pm 75.26) \mu\text{mol/L}$] in non-HUA group, and the level of eGFR [$(38.24 \pm 10.74) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$] was significantly lower than eGFR [$(46.20 \pm 12.68) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$] in non-HUA group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that SUA levels in patients with HUA were negatively correlated with eGFR ($r = -0.526$, $P < 0.05$), but were positively correlated with BUN and Scr levels ($r = 0.422$, 0.398 , $P < 0.05$). The effective rate of treatment in the febuxostat group was significantly higher than that in the allopurinol group [91.30% vs. 70.00% , $P < 0.05$]. The levels of SUA [$(320.44 \pm 60.38) \mu\text{mol/L}$], BUN [$(14.23 \pm 2.78) \text{mmol/L}$], Scr [$(230.52 \pm 44.21) \mu\text{mol/L}$] in the febuxostat group were significantly lower than SUA [$(388.24 \pm 64.55) \mu\text{mol/L}$], BUN [$(16.53 \pm 3.33) \text{mmol/L}$], Scr [$(278.55 \pm 60.23) \mu\text{mol/L}$] in the allopurinol group, and eGFR [$(56.92 \pm 12.38) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$] was significantly higher than eGFR [$(49.70 \pm 12.70) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{m}^2)^{-1}$] in the allopurinol group ($P < 0.05$). There were no significant differences in Alb, TC or TG levels between the febuxostat group and the allopurinol group ($P > 0.05$). **Conclusions** HUA can seriously affect the residual renal function of patients with non-dialysis CKD. Febuxostat has a protective effect on renal function. Active treatment with febuxostat can effectively reduce the level of SUA and delay the progression of CKD.

Key words: Hyperuricemia; Renal insufficiency, chronic; Non-dialysis; Chronic kidney disease; Residual renal function; Febuxostat

慢性肾脏病(CKD)是以尿蛋白排泄增加和肾功能进行性减退为主要病理表现的慢性代谢性疾病^[1]。随着肾脏疾病进展, 肾功能减退及肾小球滤过率(GFR)降低, 肾脏对尿酸的排泄异常, 可导致血尿酸升高, 长此以往并将引发高尿酸血症(HUA), 因此临床上 CKD 合并 HUA 病例并不鲜见^[2-3]。已有研究证实, HUA 是引起 CKD 的高危致病因素^[4]。对此类病人, HUA 的发生直接加重肾脏疾病进展, 促进疾病向终末期发展, 使病人接受肾脏替代治疗的风险增加^[5]。非布司他是一类降尿酸治疗药^[6]。本研究分析 HUA 对未透析 CKD 病人残余肾功能的影响及非布司他对肾功能的保护效果, 具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2017 年 8 月至 2018 年

8 月于滁州市第一人民医院肾病科住院的未透析 CKD 病人 188 例, 其中合并 HUA 者 86 例, 无 HUA 者 102 例。参照《中国慢性肾脏病病人合并高尿酸血症诊治专家共识》^[7]中 CKD、HUA 诊断标准。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②神志清楚, 病例资料完整; ③病人知情, 自愿参与研究。排除标准: ①已行血液透析、腹膜透析、肾移植治疗者; ②药物、肿瘤、血液系统病变等继发性 HUA; ③急性痛风发作期; ④合并严重心脏疾病、肝功能不全、免疫、呼吸系统等疾病; ⑤严重水电解质、酸碱平衡紊乱; ⑥治疗药物过敏; ⑦妊娠及哺乳期妇女; ⑧治疗依从性差, 中途退出者。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。对合并 HUA 者的 86 例根据治疗方法不同分为非布司他组(46 例)和别嘌醇组(40 例), 合并

HUA 组和无 HUA 组、非布司他组和别嘌醇组的性别、年龄等基线资料比较均差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1, 2。

表 1 合并高尿酸血症(HUA)组和无 HUA 组基线资料比较

项目	合并 HUA 组 ($n=86$)	无 HUA 组 ($n=102$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别(男/女)/例	62/24	70/32	0.268	0.605
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	52.35 $\pm$ 12.13	54.30 $\pm$ 10.38	(0.177)	0.681
吸烟/例(%)	18(20.93)	24(23.53)	3.080	0.079
饮酒/例(%)	40(46.51)	51(50.00)	0.227	0.633
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.98 $\pm$ 19.66	138.28 $\pm$ 18.50	(1.213)	0.227
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.20 $\pm$ 12.44	78.73 $\pm$ 11.26	(0.379)	0.705
24 h 尿蛋白定量/(g, $\bar{x} \pm s$)	4.68 $\pm$ 0.54	4.75 $\pm$ 0.65	(0.794)	0.428
白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.50 $\pm$ 5.20	40.42 $\pm$ 4.52	(1.298)	0.196
CKD 原发病因/例(%)			0.990	0.963
慢性肾小球炎	28(32.56)	33(32.35)		
肾病综合征	21(24.42)	25(24.51)		
高血压肾损害	15(17.44)	14(13.73)		
糖尿病肾病	9(10.47)	10(9.80)		
梗阻性肾病	3(3.49)	5(4.90)		
其他	10(11.63)	15(14.71)		
CKD 分期/例(%)			0.339	0.953
1~2 期	13(15.12)	17(16.67)		
3 期	25(29.07)	30(29.41)		
4 期	31(36.05)	38(37.25)		
5 期	17(19.77)	17(16.67)		

注:CKD(慢性肾脏病)分期参照 KDOQI 临床实践指南^[8]。

表 2 非布司他组和别嘌醇组的基线资料比较

项目	非布司他组 Q ($n=46$)	别嘌醇组 ($n=40$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
性别(男/女)/例	32/14	30/10	0.314	0.575
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.08 $\pm$ 10.85	52.42 $\pm$ 11.70	(0.185)	0.628
吸烟/例(%)	9(19.57)	9(22.50)	0.111	0.739
饮酒/例(%)	24(52.17)	16(40.00)	1.275	0.259
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.20 $\pm$ 15.95	135.20 $\pm$ 16.62	(0.284)	0.777
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79.02 $\pm$ 13.20	79.57 $\pm$ 12.33	(0.199)	0.843
24 h 尿蛋白定量/(g, $\bar{x} \pm s$)	4.65 $\pm$ 0.66	4.70 $\pm$ 0.58	(0.371)	0.712
白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	39.54 $\pm$ 3.48	39.45 $\pm$ 3.46	(0.120)	0.905
CKD 原发病因/例(%)			1.178	0.947
慢性肾小球炎	15(32.61)	13(32.50)		
肾病综合征	11(23.91)	10(25.00)		
高血压肾损害	7(15.22)	8(20.00)		
糖尿病肾病	6(13.04)	3(7.50)		
梗阻性肾病	2(4.35)	1(2.50)		
其他	5(10.87)	5(12.50)		
CKD 分期/例(%)			0.110	0.991
1~2 期	7(15.22)	6(15.00)		
3 期	14(30.43)	11(27.50)		
4 期	16(34.78)	15(37.50)		
5 期	9(19.57)	8(20.00)		

注:CKD(慢性肾脏病)分期参照 KDOQI 临床实践指南^[8]。

1.2 治疗方法 病人均接受常规治疗,包括保持低嘌呤、低蛋白、低盐饮食、促红细胞生长素纠正贫血、 β 受体阻滞剂降压等药物治疗,并纠正电解质平衡。别嘌醇组给予别嘌醇片(上海信谊万象药业股份有限公司,批号 H31020334,批次 05161001)口服,50 毫克/次,2 次/天,治疗 1 周后根据病人病情每周递增 50~100 mg。非布司他组给予非布司他片(江苏万邦生化医药股份有限公司,批号 H20130058,批次 16127191、1803736)口服,40 mg/d,1 次/天,两周后若血尿酸水平仍未达标则调整为 80 mg/d。4 周为 1 个疗程,持续治疗 6 个疗程。治疗期间持续关注病人血压、尿蛋白定量情况、原发病控制情况及贫血控制情况。

1.3 观察指标 采用 BD7500 型全自动生化分析仪分别检测合并 HUA 组和无 HUA 组入组时的空腹血尿酸水平及肾功能指标[血清肌酐、血尿素氮],估算肾小球滤过率(eGFR)根据简化 MDRD 方程计算。采用同一仪器和方法分别检测非布司他组和别嘌醇组治疗前后的血尿酸水平及肾功能指标,并检测血浆白蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平的变化。

1.4 疗效标准 参照《原发性痛风诊断和治疗指南》^[9]评估疗效。显效:血尿酸水平较治疗前降低 $\geq 25\%$;有效:血尿酸水平较治疗前降低 15%~25%;无效:血尿酸水平较治疗前降低不足 15%,或有持续恶化趋势。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 19.0 处理数据,血尿酸水平、肾功能指标等均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组计量资料比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后的比较采用配对样本 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验;等级数据的比较采用秩和检验的方法;采用 Pearson 相关性分析合并 HUA 的病人血尿酸水平与肾功能指标的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并 HUA 组和无 HUA 组的血尿酸水平及肾功能指标比较 合并 HUA 组病人的血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平均显著高于无 HUA 组,eGFR 水平显著低于无 HUA 组(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.2 合并 HUA 的病人血尿酸水平与肾功能指标的关系 Pearson 相关性分析显示,合并 HUA 的病人血尿酸水平与 eGFR 负相关($r=-0.526, P<0.05$),与血尿素氮、血清肌酐水平正相关($r=0.422, 0.398, P<0.05$)。

2.3 非布司他组和别嘌醇组的治疗效果比较 非布司他组的治疗有效率显著高于别嘌醇组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 非布司他组和别嘌醇组的肾功能指标比较 两组治疗前的肾功能指标比较差异无统计学意义

表3 合并高尿酸血症(HUA)组和无HUA组的血尿酸水平及肾功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	血尿酸/ ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$	血尿素氮/ (mmol/L)	血清肌酐/ ($\mu\text{mol/L}$)
合并HUA组	86	510.42±124.28	38.24±10.74	23.64±6.27	358.88±92.14
无HUA组	102	388.95±98.26	46.20±12.68	18.20±5.70	270.33±75.26
<i>t</i> 值		7.481	4.595	6.227	7.253
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:eGFR为估算肾小球滤过率。

表4 非布司他组和别嘌醇组的治疗效果比较

组别	例数	显效/例	有效/例	无效/例	有效/例(%)
非布司他组	46	24	18	4	42(91.30)
别嘌醇组	40	15	13	12	28(70.00)
$Z(\chi^2)$ 值			2.030		(6.413)
<i>P</i> 值			0.042		0.011

($P>0.05$);治疗后非布司他组的血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平均显著低于别嘌醇组,eGFR水平显著高于别嘌醇组($P<0.05$)。见表5。

2.5 非布司他组和别嘌醇组的其他观察指标比较 非布司他组和别嘌醇组治疗前后的白蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平比较,均差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

3 讨论

目前已有大量研究显示,在动物模型、健康人、高血压、糖尿病及CKD病人中血尿酸水平升高都是肾功能损害的独立危险因素,HUA在CKD的发生发展中具有重要作用^[10-12]。日本冲绳县综合健康维护协会开展的一项大规模筛查研究对年龄超过20岁的48 177名筛查者进行调查发现:血尿酸 $\geq 7.0 \text{ mg/dL}$

的男性发展为终末期肾病(ESRD)的风险约为正常男性的4倍,血尿酸 $\geq 6.0 \text{ mg/dL}$ 的女性发展为ESRD的风险约为正常女性的9倍^[13]。Obermayr等^[14]分析了21 475名健康志愿者随访7年的数据发现:血尿酸水平轻微升高(7.0~8.9 mg/dL)者发生肾脏疾病的风险增加近一倍,而血尿酸水平明显升高($\geq 9.0 \text{ mg/dL}$)时发生肾脏疾病的风险增加了两倍,即使在调整了eGFR基线、性别、年龄、抗高血压药物和代谢综合征成分(血糖、三酰甘油和血压等)之后,肾脏疾病风险的增加仍然显著,肾脏疾病发生的风险与尿酸水平大致呈线性增加。本研究结果亦证实,合并HUA组病人的血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平均显著高于无HUA组,eGFR水平显著低于无HUA组,Pearson相关性分析显示合并HUA的病人血尿酸水平与eGFR负相关,与血尿素氮、血清肌酐水平正相关,提示合并HUA可对CKD病人的残余肾功能造成损害,加快肾脏疾病进展。分析其原因在于:HUA可使尿酸盐沉积于肾小管和肾间质,大量尿蛋白刺激系膜细胞,引起细胞增生、基质增多及肾血管收缩,激活肾素-血管紧张素(RAS)系统,导致间质纤维化及肾小动脉高压,从而导致肾功能受损;且尿蛋白大量丢失还可影响机体的代谢和免疫功能。还有学者认为HUA可作为CKD进展的独立因素的原因与间质性肾炎合并肾结石、可溶性尿酸的肾毒性、介导氧化应激和炎症反应等机制有关^[15-16]。

已有大量研究证实降尿酸治疗可有效延缓CKD进展^[17-18]。别嘌醇片是降尿酸治疗的经典药物,Siu等^[19]前瞻性研究发现应用别嘌醇片治疗1年后,治疗组病人血尿酸水平明显降低,且84%的病人肾功能维持稳定,而未给予别嘌醇片治疗的对照

表5 非布司他组和别嘌醇组的肾功能指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	血尿酸/($\mu\text{mol/L}$)		eGFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$		血尿素氮/(mmol/L)		血清肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非布司他组	46	508.42±89.25	320.44±60.38	38.68±7.12	56.92±12.38	23.24±4.56	14.23±2.78	360.56±88.66	230.52±44.21
别嘌醇组	40	512.44±95.63	388.24±64.55	38.40±5.72	49.70±12.70	24.06±5.32	16.53±3.33	355.24±85.27	278.55±60.23
<i>t</i> 值		0.202	5.030	0.199	2.665	0.770	3.491	0.283	4.251
<i>P</i> 值		0.841	<0.001	0.843	0.009	0.444	<0.001	0.778	<0.001

注:eGFR为估算肾小球滤过率。

表6 非布司他组和别嘌醇组的其他观察指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	白蛋白/(g/L)		总胆固醇/(mmol/L)		三酰甘油/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
非布司他组	46	39.54±3.48	40.40±3.88	4.77±1.74	4.42±0.98	1.58±0.62	1.44±0.55
别嘌醇组	40	39.45±3.46	41.25±3.62	4.62±1.49	4.64±0.88	1.62±0.71	1.65±0.82
<i>t</i> 值		0.120	1.045	0.426	1.088	0.279	1.411
<i>P</i> 值		0.905	0.299	0.671	0.280	0.781	0.162

组仅53.8的病人肾功能维持稳定,提示别嘌醇片可通过降低尿酸延缓CKD进展。但近年来有学者指出,别嘌醇片在发挥降尿酸作用的同时也会影响嘌呤、嘧啶代谢其他酶活性,可能诱发相关超敏反应及发热、皮疹等不良反应^[20],剂量指南推荐基于肌酐清除率进行剂量调整,对于肾功能损害的病人日剂量超过300 mg可能导致别嘌醇超敏反应综合征。非布司他是非嘌呤类高选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,主要经肝脏代谢,对轻中度肾功能不全者的安全性较高,无须减量,可抑制还原型、氧化型黄嘌呤氧化酶,形成较稳定的药物-酶复合物,降尿酸作用明显且作用迅速。Sakai等^[21]对别嘌醇片治疗无效的HUA病人采用非布司他治疗,结果发现病人不仅血尿酸明显降低,且eGFR也较基线水平有了明显提高,提示非布司他可有效降低血清尿酸浓度,并可能抑制肾功能的进行性下降。此后有系统性分析研究发现HUA病人应用非布司他治疗可获得较别嘌醇片更强的降尿酸效果及更低的不良反应发生率^[22]。Tanaka等^[23]对CKD 3期伴HUA病人的治疗研究还发现,非布司他治疗12周后肾肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、尿白蛋白、尿 $\beta 2$ 微球蛋白均得到显著改善,可有效保护肾脏,改善病人肾功能。本研究结果也显示治疗后非布司他组的血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平均显著低于别嘌醇组,eGFR水平显著高于别嘌醇组,提示非布司他可减少肾间质纤维化形成,发挥肾脏保护作用,其肾脏保护作用可能优于别嘌醇,且非布司他对蛋白尿的有利影响似乎与其强降尿酸作用有关,其作用原因可能是非布司他降低血尿酸,提高抗氧化作用,阻止入球小动脉壁肥厚和肾间质纤维化,延缓GER降低速度,从而保护了病人的残余肾脏功能。但对于小样本的短期研究来说,eGFR水平变化不是最佳的研究终点,这一结论还需在后期采集更大样本量后持续补充及完善。此外本研究还发现,非布司他组和别嘌醇组治疗前后的白蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平比较均差异无统计学意义,提示应用非布司他治疗并不会对病人营养状况及血脂水平造成明显影响。

综上所述,HUA可对未透析CKD病人残余肾功能造成严重影响,而采用非布司他积极降尿酸治疗有助于保护病人肾功能,或可延缓CKD进展。

参考文献

- [1] 裴小华,柏云,赵卫红.老年3b期或以上慢性肾脏病患者的管理2016欧洲最优肾脏临床实践组织临床实践指南解读[J].中华老年医学杂志,2018,37(5):492-495.
- [2] 张雄峰,李正胜,钟琴,等.慢性肾脏病合并高尿酸血症治疗的

- 的现状与挑战[J].中国全科医学,2019,22(17):2020-2024.
- [3] 冯哲,陈香美.重视并规范肾脏疾病高尿酸血症的诊治[J].中华医学杂志,2017,97(25):1921-1922.
- [4] 许洪涛,郭正勇,张慧泽,等.慢性肾脏病患病及进展危险因素分析[J].安徽医药,2017,21(5):866-869.
- [5] 刘天元,何樟秀,郝丽荣.高尿酸血症与慢性肾脏病关系研究进展[J].中国血液净化,2018,17(6):416-419.
- [6] 赵洪静,杨沿浪,叶寅寅,等.非布司他治疗高尿酸血症的研究进展[J].安徽医学,2018,39(2):239-241.
- [7] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组.中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J].中华肾脏病杂志,2017,33(6):463-469.
- [8] KRAMER H, BERNIS JS, NALLY J, et al. A decade after the KDOQI CKD guidelines: impact on NKF-KDOQI[J]. Am J Kidney Dis, 2012,60(5):694-696.
- [9] 中华医学会风湿病学分会.原发性痛风诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(6):410-413.
- [10] 谢超,张胜健,谭嘉莉,等.血尿酸升高是导致肾功能下降的独立危险因素[J].中华肾脏病杂志,2019,35(2):100-105.
- [11] 王莉,徐柳青,施映枫,等.高尿酸血症肾损害动物模型建立及发生机制研究[J].中华肾脏病杂志,2015,31(3):203-207.
- [12] 杨沿浪,周伟,张道友,等.不同性别高尿酸血症与慢性肾脏病的相关研究[J].中国动脉硬化杂志,2018,26(8):825-830.
- [13] ISEKI K, IKEMIYA Y, INOUE T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort[J]. Am J Kidney Dis, 2004,44(4):642-650.
- [14] OBERMAYR RP, TEMML C, GUTJAHR G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2008,19(12):2407-2413.
- [15] 郑荔娟,朱鹏立.降尿酸治疗与慢性肾脏病相关研究进展[J].临床心血管病杂志,2016,32(3):303-305.
- [16] 叶葳,王德光,王成付,等.安徽省成人高尿酸血症患病率及相关危险因素分析[J].第二军医大学学报,2015,36(9):972-977.
- [17] 辛雷,梁菁菁,高颖,等.降尿酸治疗对肾脏保护作用的研究进展[J].中国全科医学,2019,22(17):2025-2029.
- [18] 王庆文.慢性肾脏病患者降尿酸药的合理应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(1):48-49.
- [19] SIU YP, LEUNG KT, TONG MK, 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.
- [20] 华明,孙朝珺.非布司他对别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症患者对于肾脏保护的作用[J].福建医科大学学报,2018,52(2):107-111.
- [21] SAKAI Y, OTSUKA T, OHNO D, et al. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease[J]. Renal Failure, 2014,36(2):225-231.
- [22] 龚书豪,卢婉君,欧阳柳荣,等.非布司他治疗慢性肾脏病伴高尿酸血症患者疗效及对肾功能影响的Meta分析[J].天津医药,2018,46(10):1102-1107.
- [23] 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, 2015,19(6):1044-1053.

(收稿日期:2020-01-04,修回日期:2020-03-03)