



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.013

· 论著 ·

# 非布司他与别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症的疗效及安全性比较

苏晓娟 李芳 宋颖 袁颖

**【摘要】 目的** 比较非布司他与别嘌醇在治疗慢性肾脏病(CKD)患者合并高尿酸血症(HUA)的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月~2019 年 1 月我院收治的 CKD 合并 HUA 患者 104 例,随机分为观察组(52 例)及对照组(52 例)。观察组患者使用非布司他治疗,剂量为 20~40 mg/d,对照组患者使用别嘌醇治疗,剂量为 100~200 mg/d,均治疗 24 周。分析比较两组患者治疗前后肾功能相关指标[血尿酸(SUA)、血肌酐(SCr)、估算的肾小球滤过率(eGFR)、胱抑素 C(Cys-C)]、炎症相关指标[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素 6(IL-6)]、心功能相关指标[心肌钙蛋白 T(cTnT)、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)]水平、临床疗效及药物不良反应情况。**结果** 治疗后观察组患者 UA、SCr、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前,eGFR 高于同组治疗前;对照组患者 UA、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者 UA 水平低于同期对照组( $P < 0.05$ )。观察组治疗总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。两组均未出现明显的心血管不良事件及药物不良反应。**结论** 与别嘌醇相比,非布司他降尿酸的作用更强,同时能保护肾功能及改善炎症状态。

**【关键词】** 非布司他; 别嘌醇; 慢性肾脏病; 高尿酸血症

**【中图分类号】** R589.7

**【文献标识码】** A

随着生活水平的提高及检测手段的进步,高尿酸血症(HUA)的发生率呈逐年增高趋势,已成为继高血压、高血糖、高血脂之后的“第四高”。有研究显示血尿酸(SUA)和黄嘌呤氧化酶(XO)可以通过促进炎症、损害内皮功能、加速氧化应激和激活肾素-血管紧张素系统(RAS)促进肾脏纤维化<sup>[1-2]</sup>。循证医学的证据表明通过降 SUA 水平能够有效减少肾脏疾病的发病率,并且能够延缓肾脏疾病的进展,因此慢性肾脏病

基金项目:复旦大学附属中山医院厦门医院课题(KYYJ201918)

作者单位:361006 福建厦门,复旦大学附属中山医院厦门医院老年病科(苏晓娟、李芳、宋颖);上海市复旦大学附属中山医院老年病科(袁颖)

通讯作者:袁颖,E-mail:yuan.ying@zs-hospital.sh.cn

## 参 考 文 献

- [1] Dietger N, Helen B, Yoshiko A, et al. Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) [J]. Blood, 2019, 134(1):2035.
- [2] 张会,申徐良,苏飞跃. 芦可替尼治疗移植抗宿主病的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(7):499-501.
- [3] Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease[J]. Dermatol Clin, 2019, 37(4):569-582.
- [4] Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol, 2012, 158(1):30-45.
- [5] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease[J]. Br J Haematol, 2012, 158(1):46-61.
- [6] Ravinet A, Cabrespine A, Socié G, et al. Impact of Thymoglobulin by Stem Cell Source (Peripheral Blood Stem Cell or Bone Marrow) After Myeloablative Stem Cell Transplantation From HLA 10/10-Matched Unrelated Donors: A Report From the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire[J]. Transplantation, 2016, 100(8):1732-1739.
- [7] Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond[J]. Leukemia, 2007, 21(7):1387-1394.
- [8] Nishihori T, Al-Kadhimi Z, Hamadani M, et al. Antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefits and limitations [J]. Immunotherapy, 2016, 8(4):435-447.
- [9] 王筱啸,王军祥,赵越,等. 抗人胸腺细胞免疫球蛋白与抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白体外淋巴细胞杀伤效价的比较[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(4):58-61.
- [10] 许兰平. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(I)-适应证、预处理方案及供者选择(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8):775-780.
- [11] 谢晓恬,何薇,石苇,等. 抗人 T 淋巴细胞球蛋白和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白治疗儿童再生障碍性贫血的效应对比研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(4):294-298.
- [12] Chen HR, Ji SQ, Wang HX, et al. Humanized anti-CD25 monoclonal antibody for prophylaxis of graft-vs-host disease (GVHD) in haploidentical bone marrow transplantation without ex vivo T-cell depletion[J]. Exp Hematol, 2003, 31(11):1019-1025.
- [13] Zhang R, Shi W, Wang HF, et al. Idarubicin-intensified haploidentical HSCT with GvHD prophylaxis of ATG and basiliximab provides comparable results to sibling donors in high-risk acute leukemia[J]. BMT, 2017, 52(9):1253-1260.
- [14] 余国攀,刘启发,孙亮,等. 不同剂量 ATG 对造血干细胞移植患者 EB 病毒感染影响研究[C]. 中华医学会. 中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集, 2012:219.

(收稿日期:2021-08-06)

(本文编辑:余晓曼)

(CKD)合并 HUA 患者通过降尿酸治疗可以获益。别嘌醇为代表的 XO 抑制剂是临床目前常用的降尿酸治疗药物之一,降尿酸机制为通过 XO 抑制尿酸的产生,适用于尿酸生成过多的患者,但因其具有皮疹、胃肠道反应、肝肾功损害等不良反应,在降尿酸治疗的应用中有一定局限<sup>[3-5]</sup>。另一类降尿酸药物是以非布司他为代表的非嘌呤选择性 XO 抑制剂,通过紧密结合钼蝶呤相关的分子通道,来抑制底物与 XO 的结合,达到降尿酸的作用<sup>[6-8]</sup>,对 HUA 患者肾功能或有保护作用,该药适用于有痛风症状的 HUA 患者的长期治疗<sup>[9]</sup>。本研究将比较非布司他与别嘌醇在治疗 CKD 患者合并 HUA 的临床疗效及安全性。

## 对象与方法

1. 对象:选择 2016 年 1 月~2019 年 1 月我院收治的 CKD 合并 HUA 患者 104 例,其中男 53 例,女 51 例,年龄 62~87 岁,平均年龄(73.0±3.8)岁。纳入标准:CKD 1~3 期同时伴 SUA 水平>480 μmol/L。排除标准:(1)严重内环境紊乱;(2)严重心脏疾病;(3)严重呼吸系统疾病;(4)近期有活动性消化性溃疡;(5)严重肝功能异常;(6)血液系统疾病;(7)妊娠或哺乳期。将所有患者随机分为观察组(52 例)及对照组(52 例),其中观察组男 28 例,女 24 例,年龄 62~83 岁,平均年龄(68.0±4.3)岁;对照组男 25 例,女 27 例,年龄 68~87 岁,平均年龄(72.0±4.9)岁。两组患者性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组中原发性 HUA 15 例,继发性 HUA 37 例;对照组中原发性 HUA 16 例,继发性 HUA 36 例。本研究已获得我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均采用包括优质低蛋白饮食、补充 α 酮酸(开同片)、降压及维持内环境稳定等 CKD 的常规治疗。观察组患者应用非布司他剂量

为 20~40 mg/d(起始剂量为 20 mg/d,如两周后 SUA 水平仍≥360 μmol/L,非布司他加量至 40 mg/d);对照组患者应用别嘌醇剂量为 100~200 mg/d(起始剂量为 100 mg/d,如两周后 SUA 水平仍≥360 μmol/L,别嘌醇加量至 200 mg/d)。两组患者均治疗 24 周。

(2)临床疗效:临床症状和体征明显改善,SUA 下降 20% 以上,血肌酐(SCr)下降 50% 以上或降至正常判定为显效;临床症状和体征均有所好转,SUA 下降 10%~20%,SCr 下降 20%~50% 判定为有效;临床症状和体征无改善甚至加重,SUA 下降未达到 10%,SCr 下降未达到 20% 判定为无效<sup>[10]</sup>。

(3)一般资料和临床资料收集:收集所有患者的性别、年龄,分别收集两组患者治疗前后肾功能指标[SUA、SCr、估算的肾小球滤过率(eGFR)、胱抑素 C(Cys-C)]、炎症相关指标[C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、白细胞介素 6(IL-6)]及心功能相关指标[心肌钙蛋白 T(cTnT)、N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)]水平。记录所有患者临床疗效情况,计算总有效率。总有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。记录药物不良反应情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者治疗前后肾功能、炎症、心功能相关指标比较:治疗后观察组患者 SUA、SCr、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前,eGFR 高于同组治疗前;对照组患者 SUA、Cys-C、CRP、ESR、NT-proBNP 水平均低于同组治疗前( $P<0.05$ )。治疗后观察组患者 SUA 水平低于同期对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肾功能、炎症、心功能相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		例数	肾功能相关指标			
			SUA(μmol/L)	SCr(μmol/L)	eGFR[ ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	Cys-C(mg/L)
观察组	治疗前	52	590.59 ± 47.45	208.83 ± 22.91	49.23 ± 13.69	2.46 ± 0.29
	治疗后	52	346.02 ± 29.62 <sup>ab</sup>	157.56 ± 18.40	58.46 ± 16.91 <sup>a</sup>	2.01 ± 0.21 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	52	593.54 ± 42.12	191.35 ± 48.23	48.92 ± 12.55	2.44 ± 0.38
	治疗后	52	378.88 ± 29.20	174.52 ± 30.82	47.85 ± 12.35	2.13 ± 0.49 <sup>a</sup>

组别		例数	炎症相关指标			心功能相关指标	
			CRP(μmol/L)	ESR(μmol/L)	IL-6(pg/ml)	cTnT(ng/ml)	NT-proBNP(pg/ml)
观察组	治疗前	52	5.57 ± 2.11	40.71 ± 15.67	4.69 ± 2.08	0.046 ± 0.006	362.15 ± 23.80
	治疗后	52	3.19 ± 1.04 <sup>a</sup>	18.06 ± 10.05 <sup>a</sup>	3.09 ± 1.42	0.045 ± 0.003 <sup>b</sup>	321.33 ± 18.74 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	52	5.59 ± 2.47	41.25 ± 14.79	4.75 ± 2.12	0.047 ± 0.007	356.42 ± 24.86
	治疗后	52	3.74 ± 1.09 <sup>a</sup>	24.83 ± 9.62	3.40 ± 1.31	0.045 ± 0.005	314.06 ± 19.17 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

2. 两组患者临床疗效比较: 观察组临床治疗总有效率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	52	42	7	3	94.23
对照组	52	31	10	11	78.84

3. 药物不良反应情况: 对所有患者进行血常规、肝肾功能、心电图监测, 结果发现在治疗过程中两组均有 2 例患者出现轻度肝功能异常, 对照组有 1 例患者出现皮疹, 其余患者均未出现明显心血管不良事件及药物不良反应。

## 讨 论

HUA 是肾损伤的独立危险因素, 可加重肾脏疾病进展, 通过降尿酸治疗起到延缓肾脏病进展的作用<sup>[11]</sup>, 因此临床治疗中合理化选择降尿酸药物可起到延缓 CKD 合并 HUA 患者的肾功能进展作用。非布司他是非嘌呤选择性 XO 抑制剂, 因其经过肝脏代谢, 因此相对于其他降尿酸药物对肾功能影响程度较小, 有利于保护 CKD 患者的肾功能。非布司他可同时抑制氧化型和还原型 XO, 因此与别嘌醇相比降 UA 作用更强。本研究结果提示, 在 CKD 合并 HUA 患者治疗中, 与别嘌醇相比, 非布司他的降尿酸效果更明显, 治疗总有效率更显著。同时发现二者均有明显减轻炎症反应作用, 与既往研究结果一致<sup>[12-13]</sup>。此外, 有研究表明, 两种药物均可降低患者的 SCr 水平<sup>[14-15]</sup>。本研究结果表明, 两组患者治疗后 Cys-C 水平均较同组治疗前降低, 观察组患者 SCr、eGFR 水平显著改善。但本研究并未发现对照组 SCr、eGFR 水平治疗前后有显著差异, 可能原因包括: (1) 本研究是观察性的, 混杂因素较多, 可能会造成混杂偏倚; (2) 观察性研究存在选择偏倚, 可能导致入选人群之间存在差异。

从药物安全性角度上看, 非布司他临床常见的不良反应有肝功能异常、恶心、关节痛和皮疹等。2017 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布的非布司他的药物风险报告<sup>[16]</sup>中指出非布司他可能增加心脏相关死亡事件风险, 这使非布司他的心血管风险格外受到关注。有研究表明, 应用非布司他相对于别嘌醇降 SUA 治疗后心血管事件发生率增加可能与 SUA 水平下降过快从而诱导的氧化应激反应有关<sup>[17]</sup>。但也有研究显示, 与别嘌醇相比, 非布司他降 SUA 后心血管事件发生率无明显增加, 并且与用药种类及时间和剂量无明显相关<sup>[18]</sup>。本研究中使用非布司他和别嘌醇治疗的两组患者 NT-proBNP 水平在治疗后较同组治

疗前均有所下降, 随访均未有心血管不良事件发生, 提示非布司他并不会增加心血管事件发生率。本研究存在一定不足, 如使用别嘌醇的患者未测定 HAB5801 基因, 在今后的研究中我们会在应用别嘌醇前完善该基因的检测。

总之, 与别嘌醇相比, 非布司降低 SUA 水平能力更强, 且能够起到保护肾功能的作用, 同时药物不良反应较少, 为 CKD 合并 HUA 患者的治疗提供了参考。

## 参 考 文 献

- [1] Kim IY, Lee DW, Lee SB, et al. Corporation HP. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 638732.
- [2] 林淑芹. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6): 460-462.
- [3] Biagioni E, Busani S, Rinaldi L, et al. Acute renal failure and liver necrosis associated to allopurinol therapy [J]. Anaesth Intensive Care, 2012, 40(1): 190-191.
- [4] Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2018, 54(1): 147-176.
- [5] 蔡士铭, 李月红. 别嘌醇过敏致嗜酸性粒细胞增多和系统性症状的药物反应一例 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(7): 491-492.
- [6] Day RO, Kamel B, Kannagara DR, et al. Xanthine oxidoreductase and its inhibitors: relevance for gout [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(23): 2167-2180.
- [7] Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2501-2512.
- [8] Tatuo H, Iwao O. A repeated oral administration study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase in patients with impaired renal function in Japan: pharmacokinetic and pharmacodynamic study [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(4 suppl 2): 27-34.
- [9] Waller A, Jordan KM. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2017, 9(2): 55-64.
- [10] 中华中医药学会肾病分会. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案) [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 23-25.
- [11] 温雯, 李月红, 穆荣. 高尿酸血症肾损害研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(5): 309-311.
- [12] Fahmi AN, Shehatou GS, Shebl AM, et al. Febuxostat protects rats against lipopolysaccharide-induced lung inflammation in a dose-dependent manner [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2016, 389(3): 269-278.
- [13] Ding XQ, Wu WY, Jiao RQ, et al. Curcumin and allopurinol ameliorate fructose-induced hepatic inflammation in rats via miR-200a-mediated TXNIP/NLRP3 inflammasome inhibition [J]. Pharmacol Res, 2018, 137: 64-75.
- [14] Jasvinder A Singh, Kasem S Akhras, Aki Shiozawa. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U. S. managed care cohort [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 120.
- [15] Sezai A, Unosawa S, Taoka M, et al. Changeover Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia with Cardiovascular Disease: Sub-Analysis for Chronic Kidney Disease (TROFEO CKD Trial) [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 26(4): 202-208.
- [16] U. S. Food and Drug Administration. FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric) [EB/OL]. (2017-11-15) [2019-02-20] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm684702.htm>.
- [17] Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13: 23-28.
- [18] Chohan S, Becker MA, MacDonald PA, et al. Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(2): 256-261.

(收稿日期: 2021-08-18)

(本文编辑: 余晓曼)