

非布司他治疗尿酸性肾病的临床疗效观察

何志红 易建伟 袁峰 胡文 钱小军

【摘要】 目的 观察非布司他治疗尿酸性肾病的临床疗效。方法 选取我院 2014 年 10 月—2016 年 2 月收治的 66 例患者，随机平行分为对照组和治疗组。对照组采用别嘌醇片治疗，治疗组采用非布司他片治疗，按照非布司他给药量不同，治疗组随机分两组，治疗 A 组(40 mg)与 B 组(80 mg)；对比组间指标变化及不良反应情况。结果

A 组、B 组、对照组可分别使 35.1%、68.7%、33.4% 患者的尿酸下降至 360 μmol/L 以下，B 组疗效显著优于 A 组与对照组($P < 0.05$)，A 组与对照组疗效相当。A 组与 B 组分别使尿酸降低(43.2 ± 21.6)% 和 (53.4 ± 18.7)%，B 组显著优于对照组(44.2 ± 15.1)% ($P < 0.05$)，A 组与对照组疗效相当。肾小球滤过率、血肌酐、24 h 尿蛋白定量比较，组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，具体为 A 组与 B 组、A 组与对照组以及 B 组与对照组。三组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 采用非布司他治疗尿酸性肾病，不仅能降低患者血尿酸，还能起到保护肾脏的作用，效果较好，值得临床推广。

【关键词】 非布司他；尿酸性肾病；临床疗效

中图分类号：R589.7 文献标识码：A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.09.004

Clinical Efficacy of Febuxostat in the Treatment of Uric Acid Nephropathy

HE Zhihong, YI Jianwei, YUAN Feng, et al

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of Febuxostat on uric acid nephropathy. **Methods** 66 patients admitted to our hospital from October 2014 to February 2016 were randomly divided into control group and treatment group in equal number. The control group was treated with allopurinol tablets, and the treatment group with Febuxostat. The latter group was subdivided into groups A and B based on the two dosages: 40 mg and 80 mg, respectively. The index changes and adverse reactions were compared between the groups. **Results** The uric acid among respective 35.1%, 68.7% and 33.4% of the patients in group A, group B and control group was decreased to below 360 umol/L; The effect of B group was significantly better than the other two groups ($P < 0.05$) and group A and the control group presented the same curative effect. In Group A and B, the uric acid was decreased by (43.2 ± 21.6)% and (53.4 ± 18.7)% , respectively. Group B was significantly better than the control group (44.2 ± 15.1)% ($P < 0.05$), but Group A and the control group showed insignificant difference in curative effect. There were significant differences between the three groups in terms of glomerular filtration rate, serum creatinine, 24 - hour urine protein quantitative comparison ($P < 0.05$) but no significant difference in terms of the incidence of adverse reactions between them ($P > 0.05$). **Conclusion** Febuxostat may reduce uric acid in the patients with uric acid nephropathy. On the other hand, it may act to protect kidneys effectively.

【Key words】 Febuxostat; Uric Acid Nephropathy; Clinical Curative Effect

【Author's address】 Yichun People's Hospital, Yichun 336000, China

随着经济的发展和生活条件的改善，原发性高尿酸血症(HUA)发病率呈不断上升趋势。临幊上通常选用别嘌醇(Allopurinol)作为抑制尿酸生成的药物，其临幊效果尚可，然而，具有一定的局限性，包括采用常规剂量 SUA 不能达标，有时能引起危及生命的皮疹和(或)严重的多系统别嘌醇超敏反应综合征及肾毒性^[1-2]。非布司他(Febuxostat)是一新型强效的非嘌呤类选择性 XO 抑制剂，可用于慢性痛风患者持续高尿酸血症的长期治疗，同时非布司

他主要经肝脏代谢，代谢产物经尿液和粪便排出，轻度至中度肾功能不全患者的服药剂量无须调整^[3]。为此，本次研究选取近年来我院收治的 66 例尿酸性肾病患者，探究其通过非布司他治疗的效果。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取我院 2014 年 10 月—2016 年 2 月收治的 66 例尿酸性肾病患者作为本次研究的对象。入选患者随机分治疗组(A 组、B 组)及对照组(别嘌醇组)，组间基本资料无统计学差异($P > 0.05$)，均具有可比性，见表 1。

基金项目：江西省科技支撑计划项目(编号:2015ZBBG70020)

何志红 易建伟 袁峰 胡文 钱小军：宜春市人民医院 江西宜春 336000

表 1 组间基本资料比较 $(\bar{x} \pm s)$

项目	A 组	B 组	对照组
年龄(岁)	41.20 ± 3.4	42.5 ± 4.8	43.4 ± 5.6
男/女(n)	12/10	11/11	12/10
UA(umol/L)	553.48 ± 59.16	548.68 ± 57.24	549.57 ± 57.56
Cr(umol/L)	167.08 ± 15.79	172.38 ± 6.80	173.92 ± 6.00
ALB(g/L)	36.79 ± 3.50	37.22 ± 2.86	38.09 ± 3.74
HB(g/L)	109.79 ± 12.14	105.13 ± 10.16	106.32 ± 15.6
eGFR	86.21 ± 11.50	85.22 ± 9.56	83.14 ± 11.26
体重(kg)	66.21 ± 13.17	65.22 ± 11.12	63.14 ± 10.23
尿蛋白定量(g/d)	1.21 ± 0.50	1.22 ± 0.56	1.14 ± 0.46

1.2 病例选择标准

①年龄 18~75 岁门诊或住院就诊患者,性别不限;②符合尿酸性肾病的诊断标准:确定原发性高尿酸血症,并排除肿瘤(白血病,淋巴瘤等)、药物(利尿剂等)、铅中毒、脱水状态等疾病所致的继发性高尿酸血症;③除外其他肾脏损害因素,并具有下列肾损害表现之一:持续性尿检异常(血尿和蛋白尿),肾小球滤过率(eGFR) > 30 ml/(min · 1.73 m²);④所有患者病情稳定,近 3 个月无手术、出血、输血史;⑤近期 2 个月未服用研究药品;⑥临床无急性发作症状或痛风性关节炎非发作期。所有入选的患者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。

1.3 病例排除标准

①无法或不愿意遵守研究者认可的实验方案;②肝功能不全显示:ALT、AST 超过正常上限 2 倍以上;③痛风急性发作期;④目前或以往有:存在影响药物吸收的严重消化道疾病,如活动性溃疡、慢性腹泻、胃肠道术后等;吸毒及酗酒;严重或药物不能有效控制的高血压(血压 ≥ 180/110 mmHg);心力衰竭、恶性肿瘤及合并应用糖皮质激素、免疫抑制剂、肠道吸附剂及与药物药理作用相似的药物者;妊娠期、哺乳期或未避孕的妇女;对非布司他、别嘌醇成分过敏者。

1.4 治疗方法

所有入选患者均给予低盐、低脂、优质低蛋白、低嘌呤饮食,并给予降压、纠正贫血和改善微循环等治疗,需注意的是观察期间其他药物根据病情变化相应调整。对照组方法:给予 300 mg 别嘌醇治疗,若患者肾功能损伤则将药量调整为 200 mg 或 100 mg;治疗组给予患者非布司他治疗,根据使用剂量不同,分为 A 组与 B 组,A 组给予 40 mg 非布司他治疗,B 组给予 80 mg 非布司他治疗,每日一次。并于治疗 2 个月后对患者的相关指标进行检测观察。

1.5 观察指标

观察比较治疗组与对照组的血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量与肾小球滤过率(eGFR),分析对比两组不良反应发生情况。并对治疗组中 A、B 两组各指标变化及不良反应发生率情况分析比较。

1.6 检测方法

血尿酸(UA):采用全自动生化仪检测,酶比色法检测,试剂盒由宁波美康生物制药有限公司提供。血肌酐(Scr):采用全自动生化仪检测,肌酐酶法检测,试剂盒由日本积水株式会社提供。24 h 尿蛋白定量:采用全自动生化仪检测,比色法检测,试剂盒由上海丰汇医学科技有限公司提供。肾小球滤过率(eGFR):采用 Cockcroft - Gault 公式进行评估。观察时间:用药 0、2、4、8 周后检验上述各项指标,观察其变化。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,检验水平取 0.05,治疗前后及组间数据比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 组间观察指标的比较

治疗 8 周后血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、24 h 尿蛋白定量与肾小球滤过率(eGFR)指标变化比较,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 组间治疗前后测定结果比较

		UA(umol/L)	Cr(umol/L)	eGFR	尿蛋白定量(g/d)
A 组	治疗前	553.48 ± 59.16	167.08 ± 15.79	86.21 ± 11.50	1.21 ± 0.50
	治疗后	475.23 ± 63.45 ³⁾	153.15 ± 6.23 ¹⁾⁽³⁾	91.25 ± 8.71 ¹⁾⁽³⁾	0.76 ± 0.14 ¹⁾⁽³⁾
B 组	治疗前	548.68 ± 57.24	172.38 ± 6.80	85.22 ± 9.56	1.22 ± 0.56
	治疗后	398.34 ± 56.72 ¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	146.61 ± 7.43 ¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	95.13 ± 7.52 ¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	0.56 ± 0.27 ¹⁾⁽²⁾⁽³⁾
对照组	治疗前	549.57 ± 57.56	173.92 ± 6.00	83.14 ± 11.26	1.14 ± 0.46
	治疗后	470.26 ± 69.11 ³⁾	185.56 ± 5.67 ³⁾	78.61 ± 5.09 ³⁾	1.86 ± 0.47 ³⁾

注:治疗后与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 A 组比较,²⁾ $P < 0.05$;各组治疗前后比较,³⁾ $P < 0.05$

2.2 组间临床疗效的比较

A 组与 B 组分别使尿酸降低(43.2 ± 21.6)% 和(53.4 ± 18.7)%,B 组显著优于对照组(44.2 ±

15.1)%($P < 0.05$),A 组与对照组疗效相当。各组治疗前后比较有统计学意义($P < 0.05$)。A 组、B 组与对照组可分别使 35.1% (8/22)、68.7% (15/

22)、33.4% (7/22) 患者的尿酸下降至 360 μmol/L 以下,B 组疗效显著优于 A 组与对照组($P < 0.05$)。

2.3 组间不良反应情况的对比

对照组排便次数增加者 4 例,痛风急性发作者 1 例,不良反应发生率 22.72% (5/22);A 组痛风急性发作者 4 例,不良反应发生率为 18.18% (4/22);B 组肝酶升高、痛风急性发作者各 2 例,不良反应发生率为 18.18% (4/22)。三组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

尿酸是人体内嘌呤核苷酸的分解代谢最终产物,约 2/3 通过肾脏排泄。若体内生成尿酸过多或由肾(尿液)排除减少即引起高尿酸血症。高尿酸血症本身不会产生明显的临床症状,但其通过激活特异性丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 COX-2 mRNA 的表达来促进血管内皮细胞增殖,使得血管内皮增厚,引起肾小球性高血压,从而导致肾损伤^[4]。亦可抑制致密斑一氧化氮合酶系统降低肾一氧化氮的生成,后者生物活性降低诱导内皮功能障碍和氧化应激,导致血管损伤^[5]。新近研究还表明尿酸代谢的产物为内源性致炎因子,导致趋化单核巨噬细胞粘附于受损细胞表面,引起动脉粥样硬化的形成,继而严重影响肾脏功能,成为慢性肾病(CKD)的发病的独立危险因素,并与其进展显著相关^[6]。因此治疗高尿酸是改善或延缓肾功能损害的重要措施之一。

目前治疗高尿酸血症主要是口服药物治疗^[7],治疗方案包括:促进尿酸排泄、抑制尿酸合成^[8-9]。非布司他(Febuxostat)为高选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,是一种治疗高尿酸血症的新药,能快速降低血尿酸水平,全球范围已进行了多项随机双盲对照的临床试验^[10]。国内有学者应用非布司他治疗痛风伴高尿酸血症、慢性肾脏病伴高尿酸血症均取得较好疗效^[11-12]。

本研究结果显示治疗 8 周后非布司他 40 mg/d、80 mg/d 可分别使 35.1%、68.7% 患者的尿酸下降至 360 μmol/L 以下,B 组疗效显著优于对照组 33.4% ($P < 0.05$),而 A 组与对照组疗效相当,但较少引起肝功能异常。A 组与 B 组分别使尿酸降低 (43.2 ± 21.6)% 和 (53.4 ± 18.7)%,B 组显著优于对照组 (44.2 ± 15.1)%($P < 0.05$),A 组与对照组疗效相当,各组治疗前后比较有统计学意义($P < 0.05$)。非布司他能有效降低血尿酸,与剂量有关,这与 Becker M A^[10]、Cada D J^[13]等研究结果类似。

另有研究表明高血尿酸患者 CKD 的患病风险是尿酸水平正常者的 2.4 倍^[14],尿酸水平每升高 1 mg/dL,肾功能下降 14%^[15]。最近一项对 CKD 患

者长达两年的随机对照研究发现,在调整了年龄、糖尿病、蛋白尿和血管紧张素阻滞剂的使用情况后,降低尿酸可显著改善患者的血压、eGFR 及 CRP 水平,具有延缓肾脏疾病进展^[16]。本研究结果显示非布司他降低尿酸的同时,血肌酐下降,尿蛋白定量减少,eGFR 升高,而别嘌醇虽根据肾功能调整用量,仍表现血肌酐升高,表明非布司他是治疗尿酸性肾病首选药物。在本研究中,由于存在样本量小、随访时间短等不足,今后还需开展高质量、长时间随访的临床试验来进一步明确非布司他降低尿酸水平能否延缓 CKD 的发生发展。

此外,非布司他耐受性好,不良反应大多为恶心、关节痛、皮疹、肝酶升高。本品剂量 40 mg 或 80 mg 可有效降低和维持尿酸水平 < 360 μmol/L,使痛风发作次数减少,延缓慢性肾脏病的进展,轻至中度肾功能受损者无需调整剂量,为长期患有高尿酸血症的 1~3 期慢性肾脏病患者提供了新的治疗选择。但对严重肾功能不全即肾小球滤过率 < 30 ml/(min · 1.73 m²) 的患者,应用非布司他的安全性和有效性尚未进行充分评价,目前无相关资料,有待进一步研究观察。

参考文献

- ARELLANO F, SACRISTAN J A. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review [J]. Ann Pharmacother, 1993, 27(3): 337-343.
- HORIUCHI H, OTA M, NISHIMURA S, et al. Allopurinol induces renal toxicity by impairing pyrimidine metabolism in mice [J]. Life Sci, 2000, 66(21): 2051-2070.
- MAYER M D, KHOSRAVAN R, VERNILLET L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment [J]. Am J Ther, 2005, 12(1): 22-34.
- JIN M, YANG F, YANG I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases [J]. Front Biosci, 2012, 17: 656-669.
- GHAEMI S - OSKOUIE F, SHI Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation [J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(2): 160-166.
- JOLLY S E, METE M, WANGH, et al. Uric acid, hypertension, and chronic kidney disease among Alaska Eskimos: the Genetics of Coronary Artery Disease in Alaska Natives (GO-CADAN) study [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2012, 14(2): 71-77.
- KEITH M P, GILLILAND W R. Updates in the management of gout [J]. Am J Med, 2007, 120(3): 221-224.
- KHANNA D, FITZGERALD J D, KHANNA P P, et al. Therapeutic approaches to hyperuricemia [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1431-1446.
- NAOYUKI K, SHIN F, TOSHIKAZU H, et al. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(4 Suppl 2): 19-26.

(下转第 1266 页)

3 讨论

DENV - 3 病毒最初在 1956 年菲律宾暴发疫情中分离到^[8],之后该血清型迅速地扩散至全球各地。截止目前,DENV - 3 可分为 4~5 个基因亚型。I~III 基因亚型是 DENV - 3 感染的主要基因型,且与东南亚、印度次大陆、东非和美洲的 DF/DHF 发生有关。DENV - 3 病毒中的 III 基因亚型被认为可能具有更强的传播效率^[9],甚至更易导致登革出血热的发生,一旦该基因亚型在局部地区形成传播流行,其很快将导致跨区域的大流行^[10]。

广州近 10 年均为 DENV - 1 流行,2009 年和 2010 年流行的 DENV - 3 是距 1980 年 29 年之后的再现^[3],系统发生树分析结果显示 2009 年和 2010 年虽然均分离到 III 基因亚型病毒株,但两年的病毒株却分属两个不同的节点族(节点 A 和节点 B),两者之间的病毒株核苷酸的一致性相对较低(97.7%~98.7%),尚不能证明两年之间的流行存在关联。相反,广州市分离到的病毒株与境外发现病毒株存在高度同源性:A 节点族与 2008 年科特迪瓦分离株更相近,2010 年 5 株病毒与坦桑尼亚 2010 年分离株 AB549332 共同组成 B 节点族,提示两年的 DENV - 3 型病毒可能来源于不同的国家或地区,DENV - 3 病毒可能存在多条输入途径进入广州,既往研究显示 2010 年 3 株白云区分离株,1 株南沙区分离株和 1 株越秀区分离株与坦桑尼亚 2010 年分离株近似,而 2010 年番禺区分离株印度尼西亚病毒株相近似^[5,6,10]。随着国际旅游和对外贸易的发展,登革病毒跨国传播风险也急剧增加。因此,在今后的防控工作中,应在机场等出入境关口建立切实有效的发热病例筛查系统及时发现可疑输入性病例以及加强登革病毒的实验室监测以及时发现早期输入病例^[11]。输入病例进入广州后未得到有效控制是境外基因亚型 DENV - 3 病毒在广州流行的重要原因,因此病例监测系统的灵敏性和输入病例控制的能力也亟待提高。

综上所述,2009 和 2010 年广州登革疫情并非

同一流行株的连续传播或 2009 年毒株在 2010 年的再现,不同基因型的 DENV - 3 型病毒可通过不同的地理路径传入,DENV - 3 不同基因亚型毒株的反复输入是引发广州 2009 年和 2010 年登革热暴发流行的主要因素,分子流行病学研究提示 DENV - 3 在广州的再现流行尚未表现出本地化的趋势。虽然对获取到的所有病毒株进行了同源性分析,但由于仅有 13 份病毒株,本研究的结论仍需大样本的验证,在今后的研究中,将继续加强广州登革热病例监测和登革病毒分离培养工作,进一步探讨输入病例在本地的传播模式,同时验证登革热是否存在本地化的趋势。

参考文献

- [1] 张守平,汪明. 登革热研究进展[J]. 中国兽医杂志,2012,48(10):61~63.
- [2] 方明,麦柏坚,萧翠萍. 发热并白细胞计数正常或减少 238 例临床分析[J]. 现代医院,2014,14(8):46~50.
- [3] 潘越峻,张媛,邓西龙. 重症登革热合并肺部改变患者临床特征分析[J]. 现代医院,2016,16(4):501~503.
- [4] 王天舒,杨兰清,卢海清. 重症登革热患者炎症因子的变化特征[J]. 现代医院,2015,15(3):58~59.
- [5] LUOLI, LIANG H Y, HU Y S, LIU W J, et al. Epidemiological, virological, and entomological characteristics of dengue from 1978 to 2009 in Guangzhou, China[J]. J Vector Ecol, 2012(37):230~240.
- [6] JING Q L, YANG Z C, LUO L, et al. Emergence of dengue virus 4 genotype II in Guangzhou, China, 2010: survey and molecular epidemiology of one community outbreak [J]. BMC Infect Dis, 2012(12):87.
- [7] HUANG M, ZHANG Y J, LIN M Q, et al. Sequence analysis of envelope genes in dengue viruses from Fujian province, 2004~2010[J], Chinese Journal zoonoses, 2012, 28(10):973~977.
- [8] 陈艳佳,熊建英,朱利,等. 4 种血清型登革病毒 NS1 蛋白序列及 B 细胞抗原表位特异性分析[J]. 现代预防医学,2013,40(1):117~123.
- [9] 邓掌,张海林. 全球登革热和登革出血热流行状况及防治研究进展[J]. 中国热带医学,2009,9(12):2318~2321.
- [10] JIANG T, YU X D, HONG W X, et al. Co-circulation of two genotypes of dengue virus serotype 3 in Guangzhou, China, 2009 [J]. Virol J, 2012, 9:125.
- [11] 吴烽,钟玉清,陈胤瑜,等. 登革热传人性风险评估指标体系的研究[J]. 现代预防医学,2006,33(10):1964~1966.

(上接第 1262 页)

- [10] BECKER M A, SCHUMACHER HR J R, WORTMANN R L, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2450~2461.
- [11] 蒋兰兰,金星,沈贊,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] 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.
- [13] CADA D J, LEVIEN T I, BAKER D E. Febuxostat[J]. Hospital Pharmacy, 2009, 44(8):688~699.
- [14] OHNO I, HOSOYA T, GOMI H, et al. Serum uric acid and renal prognosis in IgA nephropathy [J]. Nephron, 2001, 87(4):333~339.
- [15] CHONCHOL M B, SHLIPAK M G, KATZ R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(2):239~247.
- [16] GOICOECHEA M, DE VINUESA S G, VERDA LLES U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(8):1388~1393.