

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.020

文章编号: 1005-8982(2017)26-0097-05

非布司他对慢性肾脏病 3~5 期合并高尿酸血症患者的肾脏保护作用及相关机制

黄新忠, 薛海燕, 袁莉

(南通大学附属医院 肾内科, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 探讨非布司他对慢性肾脏病 3~5 期合并高尿酸血症的肾脏保护作用及对氧化应激的影响。**方法** 采用非布司他治疗 45 例慢性肾脏病 3~5(CKD3~5)期合并高尿酸血症患者,随访 24 周,根据血尿酸下降值将患者分为 4 组:A 组(≤ 4 mg/dl)、B 组($>4 \sim 5$ mg/dl)、C 组($>5 \sim 6$ mg/dl)及 D 组(>6 mg/dl),比较各组患者临床资料、肾小球滤过率(eGFR)、不良反应以及氧化应激指标的影响。**结果** 4 组患者性别、年龄、体重指数、饮酒、痛风病史、痛风石、尿酸、高血压、糖尿病及心血管疾病等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 24 周后 4 组 eGFR 均有不同程度降低,与 A、B、C 组比较,D 组降幅最小。治疗前后 D 组与 A、B、C 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。D 组血清丙二醛、晚期氧化蛋白产物降幅最大,血清超氧化物歧化酶活性上升幅度最大。4 组患者急性痛风发作、肝功能、恶心及皮疹比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 非布司他治疗肾功能受损的 CKD3~5 期合并高尿酸血症及痛风的透析前患者,安全有效,副作用小,可能通过其降低血尿酸水平,增强抗氧化作用,延缓 eGFR 的下降速度,保护肾功能。

关键词: 高尿酸血症;慢性肾脏病;非布司他;肾小球滤过率;氧化应激

中图分类号: R692.5

文献标识码: A

Protective effect of Febuxostat on stage 3-5 chronic kidney disease complicated with hyperuricemia and its mechanism

Xin-zhong Huang, Hai-yan Xue, Li Yuan

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Nantong University,
Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract: Objectives To investigate the protective effect of Febuxostat on chronic kidney disease (CKD) complicated with hyperuricemia and its mechanism. **Methods** Stage 3-5 CKD patients with hyperuricemia who received Febuxostat for 24 weeks were divided into 4 groups according to the level of serum uric acid (SUA): group A (≤ 4 mg/dl), group B ($> 4-5$ mg/dl), group C ($> 5-6$ mg/dl) and group D (> 6 mg/dl). The clinical data, estimated glomerular filtration rate (eGFR), the incidences of adverse events and the indexes of oxidative stress were compared among the four groups. **Results** Forty-five patients were enrolled in the study. Univariate analysis revealed that gender, age, BMI, drinking, history of gout, gouty tophi, uric acid, hypertension, diabetes and cardiovascular diseases were not significantly different among the four groups ($P > 0.05$). After 24 weeks of Febuxostat treatment, eGFR decreased in all four groups, the group D had the smallest decrease. Compared with the groups A, B and C, the group D had the the maximum decrease in serum malondialdehyde and advanced oxidative protein products and the maximum increase in serum superoxide dismutase activity ($P < 0.05$). There was no significant difference in acute gout attack, liver function, nausea or rash among the four groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Febuxostat is a safe, effective and low side-effect drug for stage 3-5 CKD patients with hyperuricemia and gout. It decreases the level of SUA, enhances anti-oxidation, slows down the decreasing rate of eGFR and eventually protects renal function.

收稿日期:2016-07-20

[通信作者] 袁莉, E-mail: yuanlint@163.com; Tel: 0513-81160212

Keywords: hyperuricemia; chronic kidney disease; Febuxostat; estimated glomerular filtration rate; oxidative stress

高尿酸血症是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发生的独立危险因素,降低血尿酸(serum uric acid,sUA)水平不仅可以控制痛风的发作,而且可以延缓 CKD 进展^[1]。目前,临床上主要用于抑制尿酸合成的药物是别嘌醇,但其是竞争性抑制黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XO)。只对氧化形式有抑制作用,而且它是单途径代谢,不良反应较多,肾功能不全者需慎用,因此限制其在临床上的应用^[2]。非布司他是一种新型的非嘌呤类选择性 XO 抑制剂,通过多种代谢途径,轻中度肾功能不全患者无需调整剂量,不良反应较小,美国食品和药物管理局于 2009 年 2 月批准其用于痛风患者的高尿酸血症的治疗^[3-4]。目前国内鲜见其在 CKD3-5 期末透析患者中的应用,本研究通过探讨非布司他对慢性肾脏病 3-5 期合并高尿酸血症患者的血尿酸、肾功能、不良反应及氧化应激的影响,以期为非布司他在延缓慢性肾脏病合并高尿酸血症患者肾功能进展以及安全性、有效性提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月 -2014 年 12 月在本院内科门诊、住院的 CKD3-5 期合并高尿酸血症的未透析患者 45 例。纳入标准:①年龄在 18 ~ 70 岁;②慢性肾脏病 3-5 期,估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)10 ~ 60 ml/(min·1.73 m²),应用肾脏病饮食改良公式(modification of diet in renal disease,MDRD)计算;③既往诊断痛风的患者,符合美国风湿病学会诊断标准:sUA>8.0mg/dl;④所有患者均签署知情同意书。排除标准:①孕妇、准备妊娠或哺乳期妇女;②肝功能异常者[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)> 正常值 1.5 倍];③血压≥160/100 mmHg 或 I 和糖尿病患者;④1 年内存在活动性消化道溃疡;⑤近 1 周内使用过降尿酸药物或影响尿酸代谢或排泄的药物者;⑥白细胞、血小板计数等异常,或伴有其他血液系统疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 ①人口学资料:身高、年龄、性别、体重及血压;②既往病史:饮酒、痛风病史、痛风石、

高血压、糖尿病及心血管疾病;③收集患者基线以及用药 8、16 及 24 周时肝和肾功能、血脂、血糖、血常规及尿常规。以血尿酸 <6 mg/dl 计算达标率,因肝功能损害、恶心及皮疹等过敏不良反应中途停药者不计入达标率。

1.2.2 非布司他使用指征 入组患者均给予非布司他(江苏恒瑞医药股份有限公司,40 mg)治疗,非布司他的起始剂量为 40 mg,1 次/d。服用 2 周血清尿酸未达到 <6 mg/dl,服用 80 mg/d。

1.2.3 分组方法 共收集符合入选标准的 CKD3-5 期合并高尿酸血症患者共 45 例,根据患者非布司他治疗 24 周后血尿酸的下降值将患者分为 4 组:A 组:血尿酸下降值≤4 mg/dl;B 组:血尿酸值下降 >4 ~ 5 mg/dl;C 组:血尿酸值下降 >5 ~ 6 mg/dl;D 组:血尿酸值下降 >6 mg/dl。记录 4 组患者治疗期间不良反应的发生率,对比各组间差异,并观察用药期间不同组 eGFR 的变化。

1.2.4 氧化应激指标的测定 晨起空腹采集静脉血并分离血清,置入 -80℃冰箱冷冻保存。采用硫代巴比妥酸反应法和黄嘌呤氧化酶比色法分别测定血清丙二醛(Malonaldehyde,MDA)含量和血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)活性。具体操作步骤严格按试剂盒(南京建成生物研究所)说明书进行。晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products,AOPP)的测定:取待测血浆(1:4 稀释)或氯胺 T 标准品(0 ~ 100 μmol/L)0.3 ml,加入 2.7 ml 磷酸盐缓冲液(pH 7.4,20 mmol),依次加入 150 μl 碘化钾 KI(1.16 mol/L)和 0.3 ml 冰醋酸,用 752 紫外分光光度计 340 nm 测吸光度。AOPP 浓度以相当的氯胺 T 浓度表示(μmol/L)。KI 和氯胺 T 均由北京化学试剂公司提供。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件,计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以率表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

患者中男性 37 例,女性 8 例;平均年龄(51.0 ±

10.6) 岁; 平均体重指数 (body mass index, BMI) (24.9 ± 4.8) kg/m²; 平均血尿酸浓度 (9.3 ± 1.2) mg/dl; 合并糖尿病 4 例, 高血压病 22 例, 心血管疾病 8 例。4 组间基线性别、年龄、BMI、饮酒、痛风病史、痛风石、尿酸、高血压、糖尿病及心血管疾病比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1、2。

2.2 4 组 eGFR 变化的比较

4 组基线 eGFR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 8 周后 4 组 eGFR 轻度下降。治疗 16 周后 D 组与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.518, P = 0.022$)。治疗 24 周后 D 组与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 5.279, P = 0.000$), D 组与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.874, P = 0.012$), D 组与 C 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.963, P = 0.009$), 4 组 eGFR 均有不同程度下降, D 组降幅最小。见表 3。

表 1 4 组临床资料比较 例(%)

组别	男性	饮酒	痛风石	高血压	糖尿病	心血管疾病
A 组 (n=12)	10(83)	8(67)	3(25)	6(50)	1(8.3)	2(17.0)
B 组 (n=11)	9(82)	8(73)	3(27)	5(45)	1(9.1)	2(18.2)
C 组 (n=12)	10(83)	8(67)	3(25)	6(50)	1(8.3)	2(17.0)
D 组 (n=10)	8(80)	7(70)	2(20)	5(50)	1(10.0)	2(20.0)
χ^2 值	0.055	0.137	0.159	0.069	0.025	0.055
P 值	0.997	0.987	0.984	0.995	0.999	0.997

表 3 4 组 eGFR 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	基线		8 周后		16 周后		24 周后	
	例数	eGFR/[ml/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	例数	eGFR/[ml/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	例数	eGFR/[ml/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	例数	eGFR/[ml/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]
A 组	12	30.63 ± 8.74	11	-1.93 ± 0.38	11	-2.87 ± 0.66	9	-4.24 ± 0.96
B 组	11	29.81 ± 7.53	10	-1.97 ± 0.41	10	-2.65 ± 0.49	9	-3.25 ± 0.83
C 组	12	28.77 ± 7.84	12	-1.88 ± 0.32	11	-2.43 ± 0.51	10	-3.07 ± 0.62
D 组	10	29.26 ± 8.65	10	-1.64 ± 0.28	9	-2.21 ± 0.47	8	-2.34 ± 0.35
F 值		0.112		1.803		2.738		9.782
P 值		0.953		0.163		0.057		0.000

有统计学意义 ($t = 4.999, P = 0.000$), D 组血清 AOPP 与 C 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 2.587, P = 0.020$), D 组降幅最大。治疗前后血清 SOD 活性上升幅度与 D 组 > C 组 > B 组 > A 组, D 组治疗前后血清 SOD 活性上升幅度与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 9.008, P = 0.000$), D 组治疗前后血清 SOD 活性上升幅度与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 6.361, P = 0.000$), D 组治疗前后血清 SOD 活性上升幅度 C 组比较, 差异

表 2 4 组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	BMI/(kg/m ²)	痛风病史 / 年	尿酸 I/(mg/dl)
A 组 (n=12)	49.6 ± 9.8	24.6 ± 5.6	9.2 ± 3.4	9.0 ± 1.3
B 组 (n=11)	50.6 ± 11.4	25.7 ± 5.8	8.6 ± 3.2	9.2 ± 1.2
C 组 (n=12)	52.3 ± 10.3	25.1 ± 5.7	9.1 ± 3.5	9.4 ± 0.9
D 组 (n=10)	51.6 ± 11.1	24.4 ± 6.1	8.8 ± 3.1	9.6 ± 1.2
F 值	0.145	0.109	0.078	0.561
P 值	0.932	0.955	0.971	0.644

2.3 4 组不良反应的比较

D 组治疗过程中急性痛风发生率为 30%(3/10), D 组与 A 组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.721, P = 0.293$), D 组与 B 组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.485, P = 0.311$), D 组与 C 组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.721, P = 0.293$), 4 组患者肝功能异常、恶心、皮疹和总不良反应率的比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 4 组治疗前后氧化应激指标的比较

D 组治疗前后血清 MDA 与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 7.845, P = 0.000$), D 组治疗前后血清 MDA 与 B 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 4.447, P = 0.000$), D 组治疗前后血清 MDA 与 C 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 1.583, P = 0.045$), D 组降幅最大。D 组血清 AOPP 与 A 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 8.627, P = 0.000$), D 组血清 AOPP 与 B 组比较, 差异

表 4 4 组不良反应比较 例(%)

组别	急性痛风发作	肝功能异常	恶心	皮疹	合计
A 组 (n=9)	1(8.3)	1(8.3)	0(0)	1(8.3)	3(25)
B 组 (n=9)	1(9.1)	0(0)	1(9.1)	1(4)	3(27)
C 组 (n=10)	1(8.3)	1(8.3)	0(0)	0(0)	2(17)
D 组 (n=8)	3(30.0)	1(10.0)	1(10.0)	0(0)	5(50)
χ^2 值	3.094	1.071	2.402	2.009	3.144
P 值	0.377	0.784	0.493	0.570	0.370

有统计学意义($t=3.104, P=0.007$), D 组上升幅度最大。见表 5。

表 5 4 组治疗前后氧化应激相关指标变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA/(nmol/ml)	AOPP/(μ mol/L)	SOD/(u/ml)
A 组(n=9)	-2.03 ± 0.22	-5.68 ± 1.65	6.81 ± 1.67
B 组(n=9)	-3.15 ± 0.54	-9.48 ± 2.37	10.19 ± 1.65
C 组(n=10)	-4.19 ± 1.07	-12.25 ± 3.41	14.27 ± 2.01
D 组(n=8)	-5.01 ± 1.12	-16.37 ± 3.29	18.24 ± 3.38
F 值	21.095	22.440	41.996
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

近年来,随着人口老龄化、生活水平的提高与饮食结构的改变,特别是富含蛋白质与嘌呤食物摄入增加,慢性肾脏病合并痛风及高尿酸血症的发生率升高,而高尿酸血症是痛风发生的最重要的生化基础^[6]。最近研究表明,高尿酸血症是 CKD 进展的危险因素,因此降低血尿酸水平,控制痛风发作可能是延缓肾功能恶化的重要手段。一项纳入 48 177 例 >20 岁成年人的健康研究发现,血尿酸水平 >6.0 mg/dl 的女性,进入终末期肾病的概率高出 <6.0 mg/dl 的成年女性的 5.77 倍^[6]。国外 SATIRAPOJ 等^[7]对 44 例并发高尿酸血症的 CKD2-3 期的患者作为期 12 周的观察,平均年龄(70.14 ± 8.50)岁,结果显示别嘌醇治疗可以降低血尿酸水平,同时降低收缩压与舒张压, eGFR 从治疗前(43.22 ± 14.44)ml/(min·1.73 m²)上升至(45.34 ± 16.09)ml/(min·1.73 m²),提示降低尿酸水平可以改善早期 CKD 的肾功能。最近 SEZER 等^[8]对 96 例并发高尿酸血症的 CKD3-4 期的患者作为期 12 个月的分组观察试验。其中,男性占 57%,平均年龄(65.3 ± 12.4)岁,平均 eGFR 为(44.62 ± 14.38)ml/(min·1.73 m²),结果显示别嘌醇治疗组血尿酸和 C 反应蛋白水平均降低,而对照组比较无差异。治疗组平均 eGFR 较治疗前上升(3.3 ± 1.2)ml/(min·1.73 m²),而对照组则降低(1.3 ± 0.6)ml/(min·1.73 m²),提示别嘌醇可降低尿酸水平,延缓 CKD3-4 期透析前患者的肾功能进展。

非布司他是近年来研究的一种新型的非嘌呤类选择性 XO 抑制剂,通过与 XO 的钼蝶呤活性位点结合,孤立氧化还原状态的钼辅因子,从而抑制 XO 与底物的结合,因此不管对氧化形式还是还原形式的 XO 均有抑制作用,且对嘌呤或嘧啶代谢的其他酶类

无影响。较别嘌醇能更有效的降低血尿酸的水平,且不良反应少。另外,非布司他的代谢途径不同于别嘌醇,属于多途径代谢,代谢后的非活性物质 49%通过肾脏排泄、45%通过粪便排泄,其余的则通过胆汁排泄,所以适合轻、中度肾功能不全的痛风及高尿酸血症的患者。最近国外 SHIBAGAKI 等^[9]对 70 例 CKD3b、4、5 期的患者使用非布司他治疗 24 周后评估 eGFR、血压及蛋白尿等指标,结果表明,治疗后 >70%的患者血尿酸水平 <6.0 mg/dl,不良反应少,因此非布司他对 CKD3b、4、5 期的患者是安全有效。本研究的结果表明,D 组患者非布司他治疗 24 周后 eGFR 下降,低于 A、B、C 组的下降幅度,提示在一定范围内血尿酸降的越低,越能有效的延缓 eGFR 的下降速率,保护肾功能。

本研究将 45 例 CKD3-5 期的透析前患者采用 40 或 80 mg 非布司他治疗 24 周,根据治疗后血尿酸的下降值分成 4 组,比较各组性别、年龄、BMI、饮酒、痛风病史、痛风石、尿酸、高血压、糖尿病及心血管疾病基础资料,研究结果表明,4 组患者基础资料的比较无差异,非布司他可有效降低和维持 sUA 水平 <6.0 mg/dl。4 组不良反应如肝功能异常、恶心及皮疹的比较无差异,但 D 组急性痛风的发生率较其他 3 组升高,可能和血尿酸降低过快,使沉积在关节的尿酸盐释放,从而导致痛风急性发作率相应升高。SCHUMACHER 等^[10]进行为期 28 周的临床 III 期双盲随机对照研究也表明,80 mg/d 的非布司他组和 120 mg/d 的非布司他组痛风发作率分别为 25.8%和 36.0%,随剂量的增加而上升。

近年来随着对 CKD 发病机制的深入研究发现,氧化应激、炎症反应等参与 CKD 的发生、发展,并且随着肾功能进一步恶化,其氧化应激及炎症状态增强。非布司他属于非嘌呤类选择性 XO 抑制剂,对氧化形式还是还原形式的 XO 均有抑制作用^[11]。国外 FUKUI 等^[12]对 43 例高尿酸血症的门诊患者使用非布司他治疗研究其对氧化应激的影响,结果表明非布司他能降低反应性氧代谢产物(reactive oxygen species, ROS)的产生。本研究结果表明,D 组非布司他治疗后血清过氧化物 MDA、AOPP 降幅均高于 A、B、C 组,同时,抗氧化酶 SOD 活性上升幅度 D 组最高,提示非布司他具有抗氧化作用,血尿酸降的幅度越大,MDA、AOPP 降的越大,SOD 升的越高。

综上所述,非布司他可用于治疗肾功能受损的 CKD₃₋₅ 期合并高尿酸血症及痛风的透析前患者,安

全有效,副作用小,可能通过其降低血尿酸水平,增强抗氧化作用,延缓 eGFR 的下降速度,保护肾功能。但是本研究观察病例数较少,观察时间较短,因此还需进一步扩大样本量,采用随机对照多中心研究去证实。

参 考 文 献:

- [1] DAI H, LU S, TANG X, et al. Combined association of serum uric acid and metabolic syndrome with chronic kidney disease in hypertensive patients[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 30(4): 413-423.
- [2] HOSOYA T, OGAWA Y, HASHIMOTO H, et al. Comparison of topiroxostat and allopurinol in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(3): 290-297.
- [3] FILIOPOULOS V, HADJIYANNAKOS D, VLASSOPOULOS D. Febuxostat Renoprotection in CKD Patients with Asymptomatic Hyperuricemia[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 989-990.
- [4] MOME R, BAKINDE N. Febuxostat for Asymptomatic Hyperuricemia in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(6): 989.
- [5] WITT M, SCHULZE-KOOPS H. Hyperuricemia and gout: New aspects of an old disease[J]. *Internist (Berl)*, 2016, 57(7): 656-665.
- [6] 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.
- [7] SATIRAPOJ B, WIRAJIT O, BURATA A, et al. Benefits of allopurinol treatment on blood pressure and renal function in patients with early stage of chronic kidney disease[J]. *J Med Assoc Thai*, 2015, 98(12): 1155-1161.
- [8] SEZER S, KARAKAN S, ATESAGAOGLU B, et al. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25(2): 316-320.
- [9] 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.
- [10] SCHUMACHER J R H R, BECKER M A, WORTMANN R L, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(11): 1540-1548.
- [11] CHINCHILLA S P, URIONAGUENA I, PEREZ-RUIZ F. Febuxostat for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9(5): 665-673.
- [12] FUKUI T, MARUYAMA M, YAMAUCHI K, et al. Effects of febuxostat on oxidative stress[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(7): 1396-1401.

(李科 编辑)