

低剂量非布司他治疗尿酸性终末期肾病 对患者肾功能的改善效果及安全性分析

周仕冲¹, 庄乙君²

(1. 琼海市人民医院肾内科, 海南 琼海 571400; 2. 海南医学院第二附属医院肾内科, 海南 海口 570216)

【摘要】目的 探讨不同剂量非布司他治疗尿酸性终末期肾病对患者肾功能及尿单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、 α_1 微球蛋白 (α_1 -MG), 血清 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 水平的影响。**方法** 选取 2021 年 2 月至 2023 年 1 月琼海市人民医院与海南医学院第二附属医院共同收治的 95 例尿酸性终末期肾病患者, 以随机数字表法将患者分为对照组 (48 例) 与观察组 (47 例)。对照组患者以 40 mg/d 的非布司他治疗, 观察组患者以 20 mg/d 的非布司他治疗, 均治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后外周血尿酸 (SUA)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、肾小球过滤率 (eGFR)、尿 MCP-1、 α_1 -MG 及血清 β_2 -MG 水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与治疗前比, 治疗后两组患者外周血 SUA 水平均显著降低 (均 $P<0.05$); 两组患者治疗前后组内与组间外周血 Scr、BUN 及 eGFR 及治疗后 SUA 组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 与治疗前比, 治疗后两组患者尿 MCP-1、 α_1 -MG 及血清 β_2 -MG 水平均显著降低 (均 $P<0.05$); 但组间比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); 治疗期间, 观察组患者不良反应总发生率显著低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 20 mg 及 40 mg 的非布司他均可降低尿酸性终末期肾病患者尿酸水平, 减轻炎症及肾小管损伤, 对肾功能有一定的改善作用, 疗效相当, 但相比于高剂量药物治疗, 低剂量的非布司他可有效降低不良反应发生风险, 更为安全可靠。

【关键词】 尿酸性终末期肾病; 非布司他; 剂量; 肾功能

【中图分类号】 R692.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.16.0046.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.16.016

尿酸性肾病是由于血尿酸 (SUA) 产生过多或排泄减少所形成的高尿酸血症导致的肾损害, 如早期就诊并进行恰当治疗, 则肾脏病变可明显减轻或停止发展, 但由于尿酸性肾病早期无明显不适症状, 易延误治疗时间, 病情持续恶化下可发展为终末期肾病。对于尿酸性终末期肾病的治疗, 临床多行透析或药物治疗以降低 SUA 水平, 抑制肾间质纤维化, 改善肾功能, 延缓肾脏疾病的发展^[1]。非布司他是一种抗痛风药物, 主要用于痛风患者高尿酸血症的长期治疗, 可有效抑制尿酸合成, 降低 SUA 浓度, 是临床常用的治疗高尿酸血症的药物^[2], 临床推荐用量在 20~80 mg, 由于其在 2013 年才于中国上市, 在国内使用年限仅有 10 年, 其最佳用量目前国内尚无明确定论, 有待进一步研究观察。有研究报道, 低剂量非布司他治疗肾脏疾病, 药物不良反应较小^[3], 但药物剂量减小是否影响整体疗效仍需进一步研究, 基于此, 本研究旨在探讨不同剂量非布司他治疗尿酸性终末期肾病的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2023 年 1 月琼海市人民医院与海南医学院第二附属医院收治的 95 例尿

酸性终末期肾病患者, 以随机数字表法将患者分为对照组 (48 例) 与观察组 (47 例)。对照组患者中男性 35 例, 女性 13 例; 年龄 54~82 岁, 平均 (68.92 ± 8.46) 岁; BMI $21 \sim 30 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(26.57 \pm 3.07) \text{ kg/m}^2$ 。观察组患者中男性 37 例, 女性 10 例; 年龄 53~80 岁, 平均 (68.47 ± 8.52) 岁; BMI $20 \sim 30 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(26.43 \pm 3.14) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定 (试行方案)》^[4] 中尿酸性终末期肾病的诊断标准, 且病情进展为慢性肾脏 5 期, 必须依赖透析治疗或肾移植维持生命; 入组前尚未接受透析治疗; 年龄 18~85 岁。排除标准: 既往有严重糖尿病或高血压病史; 入组前 1 周内曾服用过其他降尿酸药物; 肝功能明显异常。琼海市人民医院、海南医学院第二附属医院医学伦理委员会已详细审核本次研究是否符合规范, 研究获得批准, 且患者或其家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患者均接受控制嘌呤类饮食, 控制血压, 纠正水、电解质及酸碱紊乱, 铁剂补血等基础治疗, 并以自体动静脉内瘘进行血液透析治疗, 行右或左前臂头静脉、桡动脉端侧吻合术^[5], 术后以血液透析机 (广

州瑞博医疗设备有限公司, 型号:OBERS-3000)进行血液透析, 透析器膜面积 1.1~1.5 m², 血流量设置为 200~250 mL/min, 使用血液透析及相关治疗用浓缩物[广州白云山明兴制药有限公司, 国械注准 20173104449, 规格:MX01B-Ⅱ碳酸氢盐浓缩透析液(B液)11 L], 流量设置为 500 mL/min, 4 h/次, 每周 3~4 次。在此基础上, 两组患者均口服非布司他片(江苏中天药业有限公司, 国药准字 H20213171, 规格:20 mg/片)治疗, 其中对照组患者使用剂量为 40 mg/次, 1 次/d; 观察组患者使用剂量为 20 mg/次, 1 次/d。均治疗 3 个月。

1.3 观察指标 ①临床疗效, 患者治疗 3 个月后 SUA 水平恢复正常或降低 >25%, 且血尿、腹胀、腰痛、水肿等临床症状得到有效改善为显效; 患者治疗 3 个月后 15% ≤ SUA 水平较治疗前降低 ≤ 25%, 临床症状有所减轻为有效; 患者治疗 3 个月后 SUA 水平较治疗前降低 <15%, 临床症状未见改善为无效^[4]。总有效率 = 显效率 + 有效率。②肾功能, 于患者治疗前后空腹状态下抽取肘部静脉血 4 mL, 取 2 mL 以全自动生化分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司, 型号:URIT-8036)检测 SUA、肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平, 并计算肾小球过滤率(eGFR), 男性:[(140-年龄)×体重(kg)/Scr(μmol/L)×1.23]; 女性:[(140-年龄)×体重(kg)×1.04/Scr(μmol/L)]。③尿单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、尿 α₁ 微球蛋白(α₁-MG)及血清 β₂-微球蛋白(β₂-MG)水平, 收集患者治疗前及治疗 3 个月后 24 h 尿液, 混合均匀后取 5 mL 经离心机[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司, 型号:Allegra X-30R]处理(转速 3 000 r/min、10 min), 得到上清液, 以酶联免疫吸附法检测尿 MCP-1, 以免疫比浊法检测尿 α₁-MG, 并取②中剩余 2 mL 血液样本, 以 3 000 r/min 转速离心 10 min, 取血清, 采用免疫比浊法检测血清 β₂-MG 水平。④不良反应, 统计两组患者治疗期间肝功能损伤、恶心、关节痛、皮疹、腹痛腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 采用 χ² 检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 以(̄x±s)表示, 采用 t 检验。以

P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组患者临床总有效率比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	48	26(54.17)	15(31.25)	7(14.58)	41(85.42)
观察组	47	32(68.09)	12(25.53)	3(6.38)	44(93.62)
χ ² 值					0.937
P 值					>0.05

2.2 两组患者肾功能指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者外周血 SUA 水平均显著降低, 差异均有统计学意义(均 P<0.05); 两组患者治疗前后组内与组间外周血 Scr、BUN 及 eGFR 水平及治疗后 SUA 组间比较, 差异均无统计学意义(均 P>0.05), 见表 2。

2.3 两组患者尿 MCP-1、α₁-MG 及血清 β₂-MG 水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者尿 MCP-1、α₁-MG 及血清 β₂-MG 水平均显著降低, 差异均有统计学意义(均 P<0.05); 但组间比较, 差异均无统计学意义(均 P>0.05), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间, 观察组患者不良反应总发生率显著低于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 见表 4。

3 讨论

尿酸是人体内嘌呤的代谢产物, 一旦尿酸水平过高, 且无法正常排出, 就会引发高尿酸血症, 导致尿酸盐和尿酸沉积于肾小管间质, 损害肾小管功能并引发肾血管病变, 引起尿酸性肾病。非布司他主要通过控制尿酸的生成以延缓尿酸所造成的肾脏损害, 间接达到延缓尿酸性终末期肾病患者病情进展的目的, 但该药物可能会造成一定的胃肠道不良反应, 且其剂量与不良反应风险成正比。

本研究中, 与治疗前比, 治疗后两组患者外周血 SUA 水平均显著降低; 两组患者临床总有效率, 以及治疗前后组内与组间外周血 Scr、BUN 及 eGFR 及治疗后 SUA 组间

表 2 两组患者肾功能指标比较(̄x±s)

组别	例数	SUA(μmol/L)		Scr(μmol/L)		BUN(mmol/L)		eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	647.64±99.60	464.88±84.96*	272.88±46.80	256.80±43.32	7.56±0.62	7.35±0.55	27.36±5.76	28.80±8.52
观察组	47	641.40±107.28	453.24±82.08*	276.12±48.60	268.92±42.36	7.54±0.59	7.33±0.57	25.80±6.24	26.88±7.92
t 值		0.294	0.679	0.331	1.378	0.161	0.174	1.267	1.137
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, *P<0.05。SUA: 血尿酸; Scr: 肌酐; BUN: 血尿素氮; eGFR: 肾小球过滤率。

表 3 两组患者尿 MCP-1、α₁-MG 及血清 β₂-MG 水平比较 (x̄±s)

组别	例数	MCP-1(pg/mL)		α ₁ -MG(mg/L)		β ₂ -MG(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	217.76±106.60	103.85±31.57*	27.44±11.65	10.27±3.91*	1.99±0.59	1.16±0.32*
观察组	47	248.41±105.20	100.80±32.90*	25.30±10.64	9.90±3.80*	1.97±0.61	1.13±0.35*
t 值		1.410	0.461	0.934	0.468	0.162	0.436
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。MCP-1：单核细胞趋化蛋白 -1；α₁-MG：α₁ 微球蛋白；β₂-MG：β₂- 微球蛋白。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	肝功能损伤	恶心	关节痛	皮疹	腹痛腹泻	总发生
对照组	48	2(4.17)	2(4.17)	3(6.25)	2(4.17)	1(2.08)	10(20.83)
观察组	47	0(0.00)	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	0(0.00)	3(6.38)
χ ² 值							4.198
P 值							<0.05

比较，差异均无统计学意义，表明 20 mg 及 40 mg 的非布司他均可有效降低患者尿酸水平，对肾功能有一定改善作用，疗效及肾功能改善作用效果相当，与代小雨等^[6]的研究结果近似。尿酸性终末期肾病由于肾脏内尿酸盐晶体沉积较多，其肾脏存在局部炎症、氧化应激反应，会对肾功能持续损害。非布司他能够抑制尿酸合成，从而减少肾脏尿酸盐晶体沉积，减轻肾脏炎症、氧化应激反应，并能降低肾单位球内压，保护肾脏功能^[7]。

MCP-1 是炎症性疾病中单核细胞调控的重要趋化因子，正常肾组织仅表达微量 MCP-1，但在尿酸性终末期肾病的肾脏组织中 MCP-1 的表达异常增加，进而趋化单核细胞至局部参与炎症反应；α₁-MG 可自由通过滤过膜再被肾小管重吸收，尿中 α₁-MG 水平升高则提示肾小管功能受损；血液中 β₂-MG 能够从肾小管毛细血管自由滤过，99.9% 被近端肾小管重吸收并分解，因此血清中 β₂-MG 水平升高则提示肾小管重吸收功能降低。尿酸性终末期肾病最早期主要以肾间质损害为主，首先表现为肾小管浓缩功能下降，因此尿 α₁-MG 及血清 β₂-MG 水平处于异常升高状态^[8]。本研究中，治疗后两组患者尿 MCP-1、α₁-MG 及血清 β₂-MG 水平均显著降低；但组间相比，差异无统计学意义，说明不同剂量非布司他均可减轻尿酸性终末期肾病患者炎症及肾小管损伤。非布司他能够经肾脏、胆汁排泄，有效降低肾脏排泄负担，有助于肾功能的恢复；同时有研究报道，非布司他能够降低高尿酸血症合并慢性肾脏病患者 SUA 水平，提高 eGFR，降低肾病恶化风险，进而保护肾脏功能^[9]；此外，低剂量非布司他也可有效改善尿酸性终末期肾病患者肾脏功能，降低炎症反应，增强对肾脏功能的保护。本研究中，观察组患者不良反应总发生率显著低于对照组，表明相比于高剂量，低剂量的非布司他更为安全可靠。余秋如等^[10]进行了类似研究，其研究结果显

示，不同剂量非布司他疗效相当，但低剂量非布司他临床应用更为安全，进一步佐证了本研究结论。

综上，20 mg 及 40 mg 的非布司他均可降低尿酸性终末期肾病患者尿酸水平，减轻炎症及肾小管损伤，对肾功能有一定的改善作用，但相比于高剂量，低剂量的非布司他可有效降低不良反应发生风险，更为安全可靠。

参考文献

[1] 苗艳, 吴俊, 闫磊, 等. 非布司他治疗非终末期糖尿病肾病合并高尿酸血症的有效性及其对肾功能的影响 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(10): 1192-1197.

[2] 黄新忠, 薛海燕, 袁莉. 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 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(26): 97-101.

[3] 舒涛, 蒋中才, 高代丽. 不同剂量非布司他对痛风伴高尿酸血症患者血尿酸水平及血清 ET-1、NO 和 MPO 的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(4): 106-108, 112.

[4] 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.

[5] 陈圳炜, 曾海鸥, 黄凤琴, 等. 动静脉内瘘吻合口处桡动脉钙化对内瘘及终末期肾脏病患者存活率的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 822-830.

[6] 代小雨, 王琴, 杨晗, 等. 不同剂量非布司他对慢性肾脏病 4 期合并无症状高尿酸血症患者的疗效及安全性观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(2): 124-126.

[7] 魏晓岩, 李迎婕, 赵学慧, 等. 不同剂量非布司他治疗高尿酸血症伴痛风的效果观察及对机体炎症因子、血管内皮损伤因子的影响 [J]. 临床误诊误治, 2019, 32(10): 27-32.

[8] 黄美蓉, 刘慧, 杜彩霞, 等. 不同剂量非布司他治疗尿酸性终末期肾病疗效的比较 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(36): 64-67.

[9] 王惠芳, 张伟, 李宁, 等. 非布司他治疗慢性肾脏病 3~5 期伴高尿酸血症患者的疗效分析及对肾功能的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(9): 900.

[10] 余秋如, 陈茹芳, 刘喜霞. 不同剂量非布司他治疗终末期肾病伴高尿酸血症患者的临床疗效及安全性 [J]. 广西医学, 2022, 44(21): 2484-2487, 2492.