

痛风伴慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者尿酸达标治疗的临床研究

黄玮 詹锋 林书典 张廷 杨舟 黄艳艳 詹宇威 刘颖

【摘要】 目的 观察尿酸达标治疗对痛风伴慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者肾功能的影响。**方法** 分析 44 例痛风伴慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者, 根据经 12 个月降尿酸治疗后血尿酸水平是否达标分为 2 组, 血尿酸 $< 360 \mu\text{mol/L}$ 为达标组, 血尿酸 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ 为未达标组, 比较 2 组患者降尿酸治疗前后肾功能情况; 根据降尿酸药物分为 3 组, 即苯溴马隆组、非布司他组及别嘌醇组, 对 3 组降尿酸药物患者降尿酸治疗疗效进行分析。**结果** 达标组 21 人, 经 12 个月的降尿酸治疗肾小球滤过率估算值 (eGFR) 由 $(40.54 \pm 12.16) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 升高至 $(55.79 \pm 15.70) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; 未达标组 23 人, eGFR 由 $(38.32 \pm 14.20) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 降至 $(36.39 \pm 15.11) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 治疗后 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。苯溴马龙、非布司他及别嘌醇 3 种降尿酸药物降尿酸治疗达标率、治疗 6 个月及 12 个月后的血尿酸及 eGFR 比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。**结论** 尿酸达标治疗可提高痛风伴慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者肾小球滤过率; 苯溴马龙、非布司他及别嘌醇降尿酸疗效相当, 对延缓慢性肾脏病进展上无明显差异。

【关键词】 痛风; 慢性肾脏病; 苯溴马隆; 非布司他; 别嘌醇

Clinical efficacy of target therapy of uric acid in gout patients complicated with stage III-IV chronic kidney disease

Huang Wei, Zhan Feng, Lin Shudian, Zhang Yan, Yang Zhou, Huang Yanyan, Zhan Yuwei,

Liu Ying. Department of Rheumatism, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China

Corresponding author, Zhan Feng, E-mail: renal@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy of target therapy of uric acid upon the renal function in gout patients complicated with stage III-IV chronic kidney disease (CKD). **Methods** Clinical data of 44 gout patients complicated with stage III-IV CKD were retrospectively analyzed. All patients received uric acid level-lowering therapy for 12 months and were divided into the target group (serum uric acid level $< 360 \mu\text{mol/L}$) and non-target group (serum uric acid level $\geq 360 \mu\text{mol/L}$). The renal function after uric acid-lowering therapy was statistically compared between two groups. According to the uric acid-lowering drugs, all patients were divided into the benzbromarone, febuxostat and allopurinol groups. The clinical efficacy of each drug was statistically compared among three groups. **Results** In the target group ($n = 21$), the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was elevated from $(40.54 \pm 12.16) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ to $(55.79 \pm 15.70) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. In the non-target group ($n = 23$), the eGFR was declined from $(38.32 \pm 14.20) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ to $(36.39 \pm 15.11) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$. Statistical significance was noted in terms of post-treatment eGFR between two groups ($P < 0.05$). No statistical significance was identified in achievement rate of uric acid therapy, serum uric acid and eGFR after 6- and 12-month therapy among use of benzbromarone, febuxostat and allopurinol (all $P > 0.05$). **Conclusions** Target therapy of uric acid can enhance the glomerular filtration rate in gout patients complicated with stage III-IV CKD. Administration of benzbromarone, febuxostat and allopurinol yields identical clinical efficacy in lowering uric acid level and preventing the progression of CKD.

【Key words】 Gout; Chronic kidney disease; Benzbromarone; Febuxostat; Allopurinol

痛风是常见疾病,据报道痛风患病率为 1% ~ 6%, 在中国为 1% ~ 3%, 且随着生活水平的提高,痛风的发病率逐年增加^[1-2]。痛风的主要病因是高尿酸血症,高尿酸血症可以引起一系列疾病,如痛风、慢性肾病、糖尿病、高血压病等,并且是上述疾病发展、恶化的重要因素之一。多个痛风指南推荐控制血尿酸小于 360 $\mu\text{mol/L}$, 达标治疗后患者临床症状、体征和尿酸结晶的沉积可以控制,甚至逆转^[2-4]。许多慢性肾脏病的研究提示尿酸是该病的进展因素,这些研究对象多为慢性肾病伴高尿酸血症患者^[5-6]。本研究主要探讨痛风作为慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者主要病因,经尿酸达标治疗后是否可以增加肾小球滤过率估算值 (eGFR), 延缓慢性肾脏病的进展。

对象与方法

一、研究对象

我们对 2014 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日在海南省人民医院肾病风湿科住院并诊断为痛风伴慢性肾脏病患者 (共 88 例) 进行回顾性临床观察。排除资料信息不全及条件不符合患者, 共有 44 例 (男/女: 41/3) 进入本研究, 年龄 30 ~ 80 (中位年龄 64) 岁。

二、病例纳入与排除标准

纳入标准: 痛风诊断标准采用普遍使用的 1990 年美国风湿病学会 (ACR) 痛风诊断标准^[4]。eGFR 计算采用 MDRD 公式, 入选时 eGFR 在 15 ~ 60 $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 即符合慢性肾脏病分期 3 ~ 4 期的患者^[7]。

排除标准: 排除慢性肾脏病 2 期或 5 期患者, 痛风初起病时已有慢性肾病、糖尿病、高血压病的患者, 有急性肾损伤、24 h 尿蛋白定量 > 1 g/d 者, 筛选时 ALT 及 AST 大于正常值 2 倍者, 妊娠者。

三、研究方法

2 组患者均进行痛风及慢性肾病健康宣教, 告知低嘌呤饮食, 每日饮食中蛋白质摄入量控制在 0.8 ~ 1.0 g/kg; 加强日常运动及每日尿量控制在 2 000 ~ 3 000 ml。使用常规护肾、降压及控制血糖药物。患者降尿酸药物为苯溴马隆、别嘌醇或非布司他三者之一。其中苯溴马隆服用剂量为 50 ~ 100 mg/d, 对肾结石患者禁用; 我院别嘌醇剂型为缓释片剂, 用量为 250 mg/d; 非布司他用量为 40 mg/d; 暂无联合用药患者。对患者血尿酸控制在 300 $\mu\text{mol/L}$ 以下者, 如果无痛风石或肾结石可

酌情减少降尿酸药物剂量。在治疗前 3 ~ 6 个月使用秋水仙碱 0.5 ~ 1 mg/d 预防痛风发作; 治疗过程中出现急性痛风性关节炎发作的患者, 选择甲泼尼龙 4 ~ 20 mg/d 治疗, 用药至症状缓解; 禁用 NSAID 药物。观察过程中无患者出现严重的药物过敏、肝功能受损、血细胞减少、恶性高血压、酮症酸中毒、心肌梗死等药物副作用或伴发疾病。

四、观察指标

将降尿酸治疗 12 个月时作为观察终点, 在治疗 12 个月时血尿酸 < 360 $\mu\text{mol/L}$ 称为降尿酸治疗达标, 成为达标组; 血尿酸 \geq 360 $\mu\text{mol/L}$ 为未达标组, 观察尿酸达标治疗对患者血清肌酐、eGFR 影响。同时, 在所有入组患者中, 观察不同降尿酸药物疗效差异。

五、统计学处理

采用 SPSS 22.0 对数据进行统计分析。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 将 3 组药物治疗前、治疗 6 个月时及 12 个月时患者血尿酸、eGFR 的数值进行对数转换, 比较采用重复测量方差分析, 进一步两两比较采用 Bonferroni 法。率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、血尿酸达标治疗与肾功能情况比较

降尿酸治疗第 12 个月时血尿酸 < 360 $\mu\text{mol/L}$ 的患者列为达标组, 共有 21 例患者符合标准, 均为男性 (100%), 年龄 30 ~ 80 岁; 在降尿酸治疗第 12 个月时血尿酸 \geq 360 $\mu\text{mol/L}$ 者为未达标组, 共 23 例, 其中男 20 例 (86.96%), 年龄 43 ~ 80 岁。

将 2 组数据分别进行比较; 在治疗前 2 组数据中性别、年龄、血尿酸、血清肌酐、eGFR 对比, P 值均大于 0.05, 差异无统计学意义。在治疗 6 个月及 12 个月时, 达标组患者血尿酸水平较未达标组低, eGFR 较未达标组高; 2 组数据比较 P 值均小于 0.005, 差异有统计学意义, 见表 1。

二、3 种降尿酸药物血尿酸水平达标情况比较

依据患者选择药物的不同, 计算患者使用药物后血尿酸水平达标比例。其中苯溴马隆组有 12 例 (达标 8 例)、非布司他组 19 例 (达标 11 例), 别嘌醇组 13 例 (达标 5 例), 苯溴马隆组达标率最高, 为 66.67%, 而别嘌醇组达标率最低, 为 38.46%, 非布司他组为 57.89%, 3 组药物达标率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.153$, $P = 0.341$)。

表 1		3 组痛风伴慢性肾脏病 3 ~ 4 期患者尿酸达标治疗与肾功能情况	
项 目	达标组	未达标组	P 值
例数	21	23	
性别（男,%）	100	87	0. 265
年龄（岁）	59. 50 ± 14. 34	63. 31 ± 10. 50	0. 752
血尿酸（μmol/L）			
治疗前	611. 06 ± 107. 71	598. 50 ± 139. 80	0. 515
治疗 6 个月	377. 06 ± 120. 64	548. 44 ± 126. 05	0. 001
治疗 12 个月	282. 94 ± 38. 67	574. 56 ± 167. 80	<0. 001
血清肌酐（mmol/L）			
治疗前	176. 19 ± 63. 89	177. 13 ± 57. 41	0. 616
治疗 6 个月	148. 69 ± 50. 21	204. 25 ± 108. 40	0. 023
治疗 12 个月	133. 12 ± 41. 39	207. 81 ± 127. 22	0. 007
eGFR[ml/（min · 1. 73 m ² ）]			
治疗前	40. 54 ± 12. 16	38. 32 ± 14. 20	0. 515
治疗 6 个月	49. 79 ± 17. 18	35. 06 ± 13. 36	0. 002
治疗 12 个月	55. 79 ± 15. 70	36. 39 ± 15. 11	0. 002

3 组治疗 12 个月时的血尿酸较治疗前均有明显下降（ $P<0.01$ ），eGFR 均有明显的升高（ $P=0.025$ ）。3 组药物血尿酸值对数处理后运用统计方法进行统计分析，不满足球形假设（ $P=0.004$ ， $F=11.182$ ），选择 Greenhouse-Geisser 校正结果 $P=0.324$ ， $F=39.674$ ；同样方法对 eGFR 数值对数后进行统计分析，也不满足球形假设（ $P<0.001$ ， $F=29.393$ ），Greenhouse-Geisser 显著性统计结果中 $P=0.076$ ， $F=3.046$ 。

表 2		3 种药物对痛风伴慢性肾脏病 3 ~4 期患者肾功能影响情况		
项 目	苯溴马隆	非布司他	别嘌醇	
例数	12	19	13	
血尿酸 (μmol/L)				
治疗前	554. 00 ± 130. 25	570. 00 ± 82. 37	640. 00 ± 134. 03	
治疗 6 个月	372. 00 ± 126. 34	444. 00 ± 113. 21	408. 00 ± 194. 62	
治疗 12 个月	310. 00 ± 139. 97	327. 00 ± 104. 79	371. 00 ± 202. 88	
eGFR[ml/(min · 1. 73 m ²)]				
治疗前	45. 28 ± 14. 23	38. 20 ± 12. 87	46. 59 ± 10. 85	
治疗 6 个月	45. 92 ± 18. 75	38. 83 ± 13. 07	46. 33 ± 15. 37	
治疗 12 个月	51. 57 ± 16. 83	46. 62 ± 16. 39	54. 94 ± 19. 11	

讨 论

2009 年至 2010 年美国国家健康和营养检查调查显示痛风患者大约 750 万人，其中 203 万（29%）有中度到重度肾功能损伤^[8]。Kang 等^[9]对一组痛风患者的随诊研究发现，随着时间的推

移，30%~60% 的痛风患者出现肾功能减退。慢性痛风引起慢性肾脏病的病因主要有下列因素：痛风性肾病、高血压病、糖尿病、药物（主要为 NSAID 类药物）、老年。慢性痛风性肾病为单钠尿酸盐结晶沉积在远端集合管和髓质间质，继发炎症反应。疾病初期是尿酸盐结晶在肾间质沉积，

周围有巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞和嗜酸性细胞等炎性细胞聚集,造成急性间质损害,若病情持续发展,可进展至肾间质纤维化。肾脏组织病理学表现为非特异性的肾小动脉硬化、肾小球硬化和肾间质纤维化^[10]。对于已经出现的严重肾间质纤维化的慢性痛风性肾病只能依照慢性肾脏病治疗原则来改善病情,但防止后续的尿酸盐结晶沉积在肾小管和间质是控制痛风性肾病的根本,也是延缓痛风性肾病所致的慢性肾脏病进展的最重要疗法。在 Whelton 等^[11]的研究中,痛风患者每降低 60 $\mu\text{mol/L}$ 的血尿酸,可以保存 1.2 ml/(min \cdot 1.73 m²) 的 eGFR。同时,在治疗痛风伴慢性肾脏病患者中,患者出现关节炎急性发作而无法使用 NSAID 类药物镇痛为治疗过程中的一项挑战,除了使用小剂量激素缓解关节疼痛,如何做到减少痛风性关节炎发作次数、甚至让痛风不发作也成为治疗的重要目标。许多临床研究已经证实,持续控制血尿酸在 360 $\mu\text{mol/L}$ 以下,可以逐步消除痛风的发作,使痛风石溶解甚至消失,若血尿酸小于 300 $\mu\text{mol/L}$ 更加速了痛风石的溶解和消失进程^[12-14]。

本研究所纳入患者的慢性肾脏病病因多为痛风性肾病,同时可能还有与 NSAID 类药物或高血压病相关的慢性肾病。本研究显示未进行治疗前 2 组患者年龄、性别背景无差别,肾功能水平相当,经降尿酸治疗后,在血尿酸达标治疗患者中,伴随血尿酸水平下降,eGFR 随之升高。较低水平的血尿酸对肾脏保护作用的机制可能为:①降低血尿酸水平可能可以通过血管紧张素 II 受体依赖相关作用,从而减少肾小球压力,缓解肾功能;②降低血尿酸水平可减少血尿酸对肾脏毛细血管内皮细胞的氧化功能,保护肾功能;③降低血尿酸水平可使循环血液中的尿酸池水平下降,促进在肾脏中沉积的尿酸盐结晶溶解,缓解肾功能^[14-17]。

别嘌醇、非布司他和苯溴马隆是目前常用的 3 种降尿酸药物,已经证实慢性肾脏病 3~4 期可以安全使用,对各药的疗效不同的研究有不同结果^[3-6]。苯溴马隆为促尿酸排泄药物,疗效好,但对肾功能不全及有肾石症患者应慎用。Becker 等^[15]报道 2 269 例的痛风患者以尿酸达标 (<360 $\mu\text{mol/L}$) 为目标的研究中,对痛风伴慢性肾脏病患者,非布司他 (40 mg/d) 的疗效优于别嘌醇 (轻度肾功能受损 300 mg/d,中度肾功能受损 200 mg/d),而非布司他 80 mg/d 效果更佳。在本研究中发现苯溴马隆 (50~100 mg/d)、非布司

他 (40 mg/d) 和别嘌醇 (250 mg/d) 3 组药物治疗后,均有血尿酸明显的降低及 eGFR 增加,但 3 组药物间两两对比,血尿酸、血清肌酐及 eGFR 差异均无统计学意义,仅有苯溴马隆的尿酸达标率数据上优于其他两个药物,这提示 3 种降尿酸药物对痛风伴慢性肾脏病 3~4 期患者均有效,药物之间在保护肾功能方面无明显差异。

总而言之,痛风伴慢性肾脏病 3~4 期患者血尿酸达标治疗 (血尿酸 <360 $\mu\text{mol/L}$) 可以提高肾小球滤过率,暂停慢性肾脏病进展;苯溴马隆、非布司他、别嘌醇对痛风伴慢性肾脏病 3~4 期患者均有效,可降低血尿酸,改善肾功能,但这 3 种药物间对比对降尿酸和延缓慢性肾脏病进展上无明显差异。

参 考 文 献

- [1] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (10): 3136-3141.
- [2] 中华风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南. *中华内科杂志*, 2016, 55 (11): 892-899.
- [3] Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pasucual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (10): 1312-1324.
- [4] Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990, 16 (3): 539-550.
- [5] Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FN. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2014, 25 (2): 316-320.
- [6] Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res*, 2014, 37 (10): 919-925.
- [7] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999, 130 (6): 461-470.
- [8] Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS ONE*, 2012, 7 (11): e50046.

- [9] Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease; possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol*, 2005, 25 (1): 43-49.
- [10] Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, Alpers CE. AJKD atlas of renal pathology: gouty nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69 (1): e5-e6.
- [11] Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat; a quantitative study. *Postgrad Med*, 2013, 125 (1): 106-114.
- [12] Striranganathan MK, Vinik O, Falzon L, Bombardier C, van der Heijde DM, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout; a Cochrane systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*, 2014, 92: 63-69.
- [13] Bruce SP. Febuxostat; a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacotherapy*, 2006, 40 (12): 2187-2194.
- [14] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*, 2002, 47 (4): 356-360.
- [15] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout; the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12 (2): R63.
- [16] Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (9): 2221-2228.
- [17] Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney diseases. *Am J Nephrol*, 2007, 27 (5): 435-440.

(收稿日期: 2017-02-06)

(本文编辑: 杨江瑜)

