网络首发时间：2022-07-25 18:02:27
网络首发地址：https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20220725.0847.002.html

论著·临床研究

小剂量非布司他改善无症状高尿酸血症高龄患者肾功能的临床研究

赖秀秀[1]，朱青燕[1]，谈佳奇[2]，杨　令[1]，朱　琰[1]，周公民[1]
1. 浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院望江山院区老干部科，杭州 310024；2. 浙江省湖州市南浔区人民医院肾内科，湖州 313009

［摘要］**目的**·探讨小剂量非布司他治疗慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）合并无症状高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）的高龄患者的效果、安全性及对肾功能的影响。**方法**·采用前瞻性队列研究，选取2021年2月—2021年7月在浙江省人民医院望江山院区住院并符合入组标准的102例高龄患者作为研究对象，根据药物使用剂量分为小剂量组（20 mg/d）、正常剂量组（40 mg/d）和对照组（未予药物治疗，生活方式干预为主）。总疗程3个月。计算各组患者每个月血尿酸（serum uric acid，SUA）达标率，收集并计算患者基线及治疗1、3个月后的SUA、血肌酐（serum creatinine，Scr）、内生肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）、估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）等指标的变化，其中eGFR1、eGFR2的计算分别采用简化的肾脏病饮食改良研究公式及慢性肾脏病流行病学协作公式。同时观察药物引起的心脑血管事件、痛风、过敏等不良反应。采用χ^2检验比较性别构成、基础疾病、用药情况的组间差异，采用单因素方差分析（one-way ANOVA）比较SUA、Scr、Ccr、eGFR1、eGFR2的组间差异。**结果**·治疗1、2、3个月后，小剂量组和正常剂量组的SUA达标率分别93.8%、93.8%、90.6%和93.8%、93.8%、96.9%。相较于对照组，上述2组SUA水平显著降低（均P=0.000）。此外，治疗3个月后小剂量组的Ccr、eGFR1、eGFR2高于基线值（P=0.006，P=0.013，P=0.015）及对照组同期水平（P=0.019，P=0.020，P=0.021）。同时，小剂量组和正常剂量组SUA的下降幅度差异无统计学意义，但均显著大于对照组（均P=0.000）。小剂量组Ccr、eGFR1、eGFR2的升高幅度均较对照组显著增加（P=0.004，P=0.002，P=0.003），与正常剂量组相比差异无统计学意义。所有患者观察期间均未出现严重不良反应。**结论**·小剂量和正常剂量非布司他对CKD合并无症状HUA的高龄患者的降尿酸疗效相当，均可获得较高的SUA达标率，并可一定程度改善肾功能，且不良反应少，安全性高。建议非布司他干预无症状HUA可从小剂量开始。

［关键词］非布司他；剂量；老年人；慢性肾脏病；高尿酸血症
［DOI］10.3969/j.issn.1674-8115.2022.07.001　［中图分类号］R589.7；R592　［文献标志码］A

Clinical study of low dose febuxostat on improving renal function in elderly patients with asymptomatic hyperuricemia

LAI Xiuxiu[1], ZHU Qingyan[1], TAN Jiaqi[2], YANG Ling[1], ZHU Yan[1], ZHOU Gongmin[1]
1. Department of Veteran Cadres, Wangjiangshan Branch, Zhejiang Provincial People's Hospital/People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou 310024, China; 2. Department of Nephrology, Nanxun District People's Hospital, Huzhou City, Zhejiang Province, Huzhou 313009, China

[Abstract] Objective·To investigate the efficacy, safety and effect on renal function of low-dose febuxostat in the treatment of elderly patients with chronic kidney disease (CKD) complicated with asymptomatic hyperuricemia (HUA). **Methods**·In this prospective cohort study, a total of 102 elderly patients who were hospitalized in the Wangjiangshan Branch, Zhejiang Province People's Hospital from February 2021 to July 2021 and met the enrollment conditions were selected. They were divided into low dose group (20 mg/d), normal dose group (40 mg/d) and control group (without urate-lowering drug, mainly lifestyle intervention). The total course of treatment was 3 months. The control rates of serum uric acid (SUA) were calculated in each group monthly. The changes of SUA, serum creatinine (Scr), creatinine clearance rate (Ccr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were

[基金项目] 浙江省卫生健康科技计划（2022505395）。
[作者简介] 赖秀秀（1989—），女，主治医师，硕士；电子信箱：lxx1989lxx@163.com。
[通信作者] 周公民，电子信箱：whazqp@163.com。
[Funding Information] Health and Technology Program of Zhejiang Province (2022505395).
[Corresponding Author] ZHOU Gongmin, E-mail: whazqp@163.com.

collected and calculated at baseline and after 1 and 3 months of treatment. Meanwhile, eGFR1 was calculated by the simplified diet in renal disease (MDRD) equation, and eGFR2 was calculated by the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation. At the same time, cardiovascular and cerebrovascular events, gout attack, allergy and other adverse events caused by febuxostat were recorded. χ^2 test was used to compare the differences in gender composition, basic disease and drug use among the three groups. One-way ANOVA was used to compare the differences in SUA, Scr, Ccr, eGFR1 and eGFR2 among the three groups. **Results**·After 1, 2 and 3 months of treatment, the control rates of SUA in the low dose group and normal dose group were 93.8%, 93.8%, 90.6% and 93.8%, 93.8%, 96.9%, respectively. The SUA levels in the above two groups were significantly decreased, compared with the control group (all *P*=0.000). Ccr, eGFR1, eGFR2 in the low dose group were higher than those at baseline (*P*=0.006, *P*=0.013, *P*=0.015) and those in the control group (*P*=0.019, *P*=0.020, *P*=0.021). There were no significant differences in the decrease of SUA between the normal dose group and the low dose group, but they were significantly greater than those in the control group (all *P*=0.000). The increase of Ccr, eGFR1 and eGFR2 in the low dose group was significantly higher than that in the control group (*P*=0.004, *P*=0.002, *P*=0.003), but the difference was not statistically significant compared with the normal dose group. Severe adverse events specific to febuxostat were not observed. **Conclusion**·Low dose and normal dose of febuxostat both have a similar urate-lowering efficacy in elderly patients with CKD complicated with asymptomatic HUA, getting a high control rate of SUA and improving renal function without serious adverse events. It is suggested a low dose of febuxostat at the beginning of the clinical intervention of asymptomatic HUA.

[Key words] febuxostat; dosage; elderly people; chronic kidney disease (CKD); hyperuricemia (HUA)

高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）是由于人体内尿酸生成增加或者排泄减少所引起的代谢性疾病。近年来多项国内外研究[1-2]发现HUA不仅是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的常见并发症，也是CKD发生、发展的独立危险因素。老年人群是CKD和HUA高发人群，CKD的发病风险与其血尿酸（serum uric acid，SUA）水平呈现出明显的正相关关系；高水平SUA人群患CKD的风险是低水平SUA人群的10.64倍[3]。既往研究[4]表明降尿酸治疗有助于延缓CKD患者肾功能恶化的进展，因此选用一种安全、有效的降尿酸药物并借此改善高龄患者的肾功能尤为重要。

非布司他是一种选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂，主要在肝脏代谢，后通过胆汁和肾脏排泄，对于轻中度肾功能不全患者无须减量，且不良反应较少[5-6]。已有研究[7-9]证实正常剂量（40 mg/d）及以上的非布司他在老年人群中应用的安全性及有效性。然而有关小剂量非布司他在CKD合并无症状HUA的高龄老年人群中的疗效和安全性的研究较少。本研究旨在通过前瞻性队列研究观察小剂量和正常剂量非布司他在改善上述特殊人群肾功能方面的疗效差异及安全性，以期为高龄患者降尿酸治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年2月—2021年7月在浙江省人民医院望江山院区住院的CKD合并无症状HUA患者作为研究对象。样本量计算：本研究拟根据非布司他治疗剂量分为小剂量组（20 mg/d）、正常剂量组（40 mg/d）和对照组（未予药物治疗，生活方式干预为主）；主要结局指标为SUA水平，根据既往文献[9-11]及预试验情况，估计治疗3个月后上述3组的SUA均值分别为356、305、400 μmol/L，方差分别为75、45、60 μmol/L；3组患者人数比例为1∶1∶1，设双侧α=0.05，检验效能=0.95。利用PASS 15软件单向方差分析F检验（one-way ANOVA F-tests）模块计算，每组样本量最少为21例；考虑10%的脱落率，则每组至少需纳入24例患者。最终，本研究共确定了102例CKD合并无症状HUA患者作为研究对象。

入组标准：① 年龄75~100岁。② 符合改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）发布的《2021年肾小球疾病管理临床实践》中关于CKD 3~4期的诊断标准[12]。除外其他急性肾损害及透析患者。③ 符合无症状HUA的诊断标准[13]。正常嘌呤饮食下，非同日2次空腹SUA水平男性>420 μmol/L，女性>360 μmol/L，且未合并痛风、尿酸盐结晶或尿酸性肾病的临床症状、体征及影像学表现。

排除标准：① 近1个月内有痛风发作或使用过其他降尿酸药物者。② 肝功能异常者。谷丙转氨酶（glutamic-pyruvic transaminase，GPT）、谷草转氨酶（glutamic-oxaloacetic transaminase，GOT）>参考值2倍或活动性病毒性肝炎等。③ 2个月内发生严重心力衰竭、恶性心律失常、急性心脑血管意外、急性或慢性感染、血液系统疾病、活动性肿瘤、结核、获得性

免疫缺陷综合征等。④ 研究者认为不适合入选的患者。

退出标准：① 肾功能恶化需要肾脏替代治疗。② 发生严重不良反应事件导致无法继续研究。③ 主动要求退出者。④ 研究者认为不适合继续研究的其他情况。

1.2　研究方法

1.2.1　研究分组　将患者分为小剂量组、正常剂量组和对照组。小剂量组给予非布司他20 mg/d（杭州朱养心药业有限公司，批准文号为国药准字Z19993147，规格40 mg/片）。正常剂量组给予非布司他40 mg/d，若治疗期间SUA<200 μmol/L，则减量为20 mg/d，之后至观察终点不再调整剂量。对照组不使用额外降尿酸药物。此外，上述3组均接受常规治疗，包括低嘌呤饮食、药物降血压、降血糖及控制血脂等。

1.2.2　资料收集　记录患者一般资料，包括年龄、性别、身高、体质量、基础疾病、用药情况等。于基线阶段，治疗1、3个月后分别检测收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP），计算体质量指数（body mass index，BMI）。同时抽取晨起空腹静脉血，采用日式717A全自动生化仪测定SUA、血肌酐（serum creatinine，Scr）、胱抑素C（cystatin C，Cys-C）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、白蛋白、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、三酰甘油（triacylglycerol，TAG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）等。另留取清晨中段清洁尿标本，检测尿常规、尿白蛋白、尿肌酐等，计算尿白蛋白与尿肌酐比值（urine albumin to creatinine ratio，UACR）。

1.2.3　观察指标　计算各组患者基线及治疗1、2、3个月后的SUA达标人数及达标率（SUA降至360 μmol/L为达标），收集并计算患者基线及治疗1、3个月后的SUA、Scr、Ccr、eGFR1、eGFR2。采用Cockcroft-Gault公式[14]计算内生肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr），采用简化的肾脏病饮食改良研究公式（modification of diet in renal disease equation，MDRD公式）[15]及慢性肾脏病流行病学协作公式（chronic kidney disease epidemiology collaboration equation，CKD-EPI公式）[16]分别估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）（分别记为eGFR1、eGFR2）。期间记录相关不良反应：心脑血管事件、过敏、皮疹、皮肤瘙痒、胃肠道不适、呼吸道感染、转氨酶升高等。若有痛风发作，可予秋水仙碱或小剂量激素对症处理。

1.3　统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用单因素方差分析（one-way ANOVA）；符合偏态分布的定量资料以M（Q_1，Q_3）表示，组间比较采用Kruskal-Wallis检验。定性资料以n（%）表示，组间比较采用χ^2检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床资料

共纳入102例符合CKD合并无症状HUA的患者，其中小剂量组、正常剂量组、对照组各34例。失访情况：小剂量组中1例拒绝再次抽血，1例因反复肺部感染不适宜继续入组而脱落；正常剂量组中1例在试验期间发生重症肺炎死亡，1例在治疗期间使用抗生素引起转氨酶升高2倍以上。

2.2　小剂量组及正常剂量组SUA达标率

小剂量组在治疗1、2、3个月后SUA达标人数（达标率）分别为30例（93.8%）、30例（93.8%）、29例（90.6%）。正常剂量组在治疗1、2、3个月后SUA达标人数（达标率）分别为30例（93.8%）、30例（93.8%）、31例（96.9%）。其中正常剂量组9例患者的非布司他剂量在第1个月后调整为20 mg/d，随访结束后1例患者SUA未达标。

2.3　患者治疗前后SUA、肾功能相关指标比较

3组患者治疗前性别组成、年龄、BMI、SUA、Scr、Ccr、eGFR1、eGFR2等各项指标差异无统计学意义（均P>0.05，表1）。治疗1、3个月后，小剂量组和正常剂量组的SUA均低于基线水平，且低于对照组同期水平，差异有统计学意义（均P=0.000）。

治疗3个月后，小剂量组的Scr低于基线水平及对照组同期水平，差异有统计学意义（*P*=0.007，*P*=0.045）；Ccr、eGFR1、eGFR2均高于基线水平（*P*=0.006，*P*=0.013，*P*=0.015），且显著高于对照组同期水平（*P*=0.019，*P*=0.020，*P*=0.021），差异有统计学意义。同时，正常剂量组的Scr虽低于基线水平及对照组同期水平，但差异无统计学差异（*P*>0.05）；Ccr、eGFR1、eGFR2显著高于对照组同期水平（*P*=0.019，*P*=0.027，*P*=0.029），且eGFR1、eGFR2水平高于基线水平，差异有统计学意义（*P*=0.036，*P*=0.024）。结果见表2。

表1　3组患者基线临床特征

Tab 1　Clinical characteristics of patients at baseline in the three groups

Item	Normal dose group (*n*=32)	Low dose group (*n*=32)	Control group (*n*=34)	F/χ^2 value	*P* value
Age/year	88.66±2.88	89.28±3.47	89.68±3.35	0.824	0.442
Male/*n* (%)	18 (56.3)	13 (40.6)	15 (44.1)	1.735	0.420
SBP/mmHg	126.34±11.23	127.13±8.95	126.38±13.92	0.046	0.955
DBP/mmHg	65.16±9.04	65.91±5.53	65.85±9.46	0.083	0.920
BMI/(kg·m^{-2})	24.97±4.08	25.20±5.50	24.58±3.32	0.171	0.843
HbA1c/%	6.34±0.75	6.23±0.53	6.30±0.66	0.204	0.816
HB/(g·L^{-1})	115.56±16.42	121.66±16.89	119.94±16.07	1.170	0.315
Albumin/(g·L^{-1})	39.50±3.50	39.68±3.64	39.65±3.38	0.025	0.976
TAG/(mmol·L^{-1})	1.23±0.53	1.37±0.65	1.36±0.73	0.486	0.616
TC/(mmol·L^{-1})	3.94±0.95	3.72±0.85	4.09±0.85	1.457	0.238
HDL-C/(mmol·L^{-1})	1.24±0.24	1.22±0.31	1.22±0.28	0.063	0.939
LDL-C/(mmol·L^{-1})	2.12±0.95	1.89±0.62	2.25±0.68	1.859	0.161
SUA/(μmol·L^{-1})	494.16±57.12	487.34±70.03	492.00±61.98	0.097	0.907
Scr/(μmol·L^{-1})	119.71±24.01	115.80±23.52	117.33±22.81	0.227	0.798
Cys-C/(mg·L^{-1})	1.71±0.36	1.68±0.35	1.71±0.37	0.109	0.897
Ccr/(mL·min^{-1})	33.05±8.69	31.75±7.55	30.18±7.08	0.228	0.796
eGFR1/[mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$]	48.52±10.47	47.28±9.27	47.12±7.62	0.227	0.797
eGFR2/[mL·min^{-1}·(1.73 m^2)$^{-1}$]	42.91±9.79	41.89±8.63	41.54±6.91	0.230	0.795
UACR	0.06 (0.05, 0.14)	0.06 (0.04, 0.09)	0.09 (0.06, 0.13)	3.547	0.170
Hcy/(μmol·L^{-1})	17.03±5.23	17.51±5.24	16.83±5.28	0.141	0.868
Comorbidity/*n* (%)					
Diabetes mellitus	13 (40.6)	7 (21.9)	7 (20.6)	4.083	0.147
Hypertension	26 (81.3)	26 (81.3)	28 (82.4)	0.018	0.991
Coronary atherosclerotic heart disease	20 (62.5)	23 (71.9)	17 (50.0)	3.355	0.187
Drug/*n* (%)					
ACEI/ARB	17 (53.1)	12 (37.5)	12 (35.3)	2.521	0.283
Calcium antagonists	9 (28.1)	10 (31.3)	16 (47.1)	2.986	0.225
Diuretics	11 (34.4)	13 (40.6)	10 (29.4)	0.917	0.632
Sodium bicarbonate	2 (6.3)	–	–	–	–
SGLT2i	–	–	–	–	–
Calcium dobesilate	–	1 (3.1)	–	–	–

Note: ACEI/ARB—angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blocker; SGLT2i—sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors.

表2　3组患者SUA与肾功能变化比较

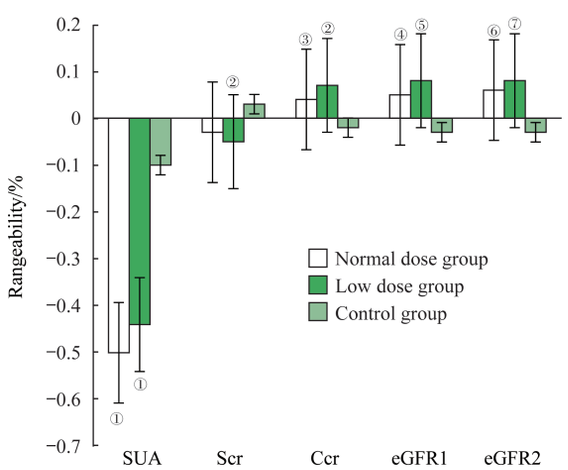
Tab 2　Comparison of the changes in SUA and renal function among the three groups

Group	Normal dose group（n=32）	Low dose group（n=32）	Control group（n=34）	P value①	P value②
SUA/（μmol·L^{-1}）					
Baseline	494.16±57.12	487.34±70.03	492.00±61.98	0.884	0.775
1 month after treatment	233.00±89.20③	267.87±52.98③	448.79±46.74	0.000	0.000
3 months after treatment	245.28±86.41③	269.78±58.87③	439.15±64.21③	0.000	0.000
Scr/（μmol·L^{-1}）					
Baseline	119.71±24.01	115.80±23.52	117.33±22.81	0.681	0.789
1 month after treatment	120.00±25.76	109.85±18.80④	117.95±25.20	0.745	0.146
3 months after treatment	117.41±32.71	109.13±20.11⑤	120.42±24.30	0.671	0.045
Ccr/（mL·min^{-1}）					
Baseline	33.05±8.69	31.75±7.55	30.18±7.08	0.120	0.329
1 month after treatment	33.17±9.47	33.64±8.95⑥	29.96±7.27	0.126	0.070
3 months after treatment	34.46±10.44	33.97±9.01⑥	29.21±7.07	0.019	0.019
eGFR1/［mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$］					
Baseline	48.52±10.47	47.28±9.27	47.12±7.62	0.536	0.941
1 month after treatment	48.67±11.35	50.27±11.31⑦	47.12±8.27	0.528	0.200
3 months after treatment	51.20±13.49④	50.65±11.00⑦	45.28±6.97	0.027	0.020
eGFR2/［mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$］					
Baseline	42.91±9.79	41.89±8.63	41.54±6.91	0.511	0.855
1 month after treatment	43.04±10.57	44.62±10.35⑧	41.55±7.56	0.511	0.170
3 months after treatment	45.54±12.65⑨	44.98±10.15⑩	40.07±6.44	0.029	0.021

Note: ①P value of comparison between the control group and the normal dose group; ②P value of comparison between the control group and the low dose group. ③P=0.000, ④P=0.036, ⑤P=0.007, ⑥P=0.006, ⑦P=0.013, ⑧P=0.014, ⑨P=0.024, ⑩P=0.015, compared with the baseline level.

2.4　3组患者治疗前后SUA、Scr、eGFR变化幅度比较

治疗3个月后，小剂量组和正常剂量组SUA的降低幅度显著大于对照组，差异有统计学意义（均P=0.000）；小剂量组和正常剂量组比较差异无统计意义（P>0.05）。治疗3个月后，小剂量组Scr的下降幅度显著优于对照组，差异有统计学意义（P=0.004）。治疗3个月后，小剂量组Ccr、eGFR1、eGFR2的升高幅度均较对照组明显，差异有统计学意义（P=0.004，P=0.002，P=0.003）。见图1。



Note: ①P=0.000, ②P=0.004, ③P=0.045, ④P=0.010, ⑤P=0.002, ⑥P=0.011, ⑦P=0.003, compared with the control group.

图1　3组患者SUA、Scr、Ccr、eGFR变化幅度比较

Fig 1　Comparison of changes in SUA, Scr, Ccr, eGFR among the three groups

2.5　药物不良反应及安全性分析

所有患者观察期间均未出现痛风发作、严重皮疹、过敏及心脑血管不良事件（表3）。其中发生肝功能异常的患者主要表现为GPT、GOT轻度升高，但均未高于正常上限2倍。小剂量组1例患者有尿频尿急感，观察期间尿常规均正常。

表3 各组不良反应发生情况

Tab 3 Adverse events in the three groups

Adverse event	Normal dose group（*n*=32）	Low dose group（*n*=32）	Control group（*n*=34）
Gout/*n*（%）	0（0）	0（0）	0（0）
Rash/*n*（%）	1（3.1）	0（0）	0（0）
Cardiovascular and cerebrovascular event/*n*（%）	0（0）	0（0）	0（0）
Gastrointestinal event/*n*（%）	1（3.1）	1（3.1）	0（0）
Respiratory event/*n*（%）	6（18.8）	7（21.9）	5（14.7）
Hepatic dysfunction/*n*（%）	3（9.4）	1（3.1）	2（5.9）
Pollakiuria/*n*（%）	0（0）	1（3.1）	0（0）
Allergy/*n*（%）	0（0）	0（0）	0（0）

3 讨论

尿酸是人体内嘌呤代谢终产物，主要通过肾脏代谢。当SUA浓度过高时，尿酸盐晶体析出可黏附及沉积在关节、软组织及血管内皮，增加氧化应激及炎性反应，从而诱发关节软骨、肾脏、内膜等急性或慢性炎症[17]。既往文献[17]对于痛风性关节炎合并肾脏疾病、心脑血管疾病或者代谢性疾病时均建议降尿酸治疗，但对于CKD合并无症状的HUA患者，降尿酸的起始治疗阈值仍有争议。多项回顾性研究[3,18]发现，即使SUA在正常范围内轻度升高，也会引起eGFR下降。因此早期充分重视并对尿酸代谢进行积极干预显得尤为重要。

本研究结果显示，与正常剂量组相比，小剂量非布司他亦可显著降低SUA水平；治疗1~3个月后，SUA达标率均在90%以上。治疗3个月后，小剂量组的Ccr、eGFR1、eGFR2及其变化幅度显著优于对照组同期水平（P<0.05），与正常剂量组相比，在改善肾功能方面无明显差异，且无严重不良事件发生。

2020年美国风湿病学会痛风管理指南[13]及国内专家共识[17]均建议无症状HUA患者的SUA控制在6 mg/dL（360 μmol/L）以内，但不建议长期低于3 mg/dL（180 μmol/L）。本研究在治疗1个月后，正常剂量组的SUA下降幅度较大，且其中9例患者因SUA水平偏低而调整了非布司他剂量。虽然正常剂量的非布司他降尿酸效果显著，但是尿酸下降速度过快可能增加痛风性关节炎发作风险。王贵红等[19]研究发现逐渐增加非布司他剂量在初始降尿酸治疗期间可有效减少痛风发作，效果与同时服用秋水仙碱相当。YAMANAKA等[20]也有类似结果。TOJIMBARA等[21]研究发现小剂量非布司他（10~20 mg/d）在肾移植患者中具有73%的尿酸达标率，且无严重不良反应。LIANG等[22]发现非布司他20 mg/d可有效降低SUA水平，3个月内最多可提高Ccr约5 mL/min。上述结果提示非布司他20 mg/d即可满足大部分CKD合并无症状HUA的高龄患者控制SUA水平的临床需求，既可获得同样的降低SUA效果并改善肾功能，又可减少可能出现的不良反应。

一项长达4年的随访研究[23]显示，非布司他组无肾脏疾病进展的肾脏生存时间显著长于别嘌呤醇组和对照组，前者能降低74.3%肾脏疾病进展的风险。与之结果的类似是，TSUJI等[24]发现，HUA合并CKD、高血压的患者在非布司他治疗6个月后eGFR显著升高，然后逐渐下降，第2年时肾功能仍能维持在初时水平。然而，并非所有使用非布司他的患者都获得了eGFR的改善。KIMURA等[25]的研究中，只有无蛋白尿或血清肌酐水平低于中位数的无症状HUA患者的eGFR下降斜率显著受到抑制，提示非布司他可能对肾功能损害较小的患者更有效。

总之，非布司他降尿酸治疗在延迟CKD患者肾功能下降方面有一定助益，其可能机制在于：① 高水平尿酸可以通过尿酸盐结晶沉积肾小管间质直接损伤肾脏组织[26]，同时，尿酸还可以通过促进氧化应激、内皮功能障碍、炎症反应，激活肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）等多项机制[27-29]引起肾功能损害；而降低SUA有助于减轻上述不利反应，保护肾功能。② 非布司他本身可能具有肾脏保护作用，与SUA降低无关。TANAKA等[30]研究发现，在非布司他治疗12周后，试验组患者尿蛋白和尿β2微球蛋白（β2-microglobulin，β2-MG）水平的下降程度明显高于对照组，其中β2-MG的降低率与非布司他剂量显著相关，但上述2项指标

的变化与SUA水平变化无关。在5/6肾切除大鼠模型[31]中，非布司他可以保留肾传入小动脉形态和减少肾小管间质纤维化，从而改善蛋白尿，保留肾功能。另外，非布司他可改善单侧输尿管梗阻大鼠肾脏中巨噬细胞的浸润和小管间质纤维化，并降低氧化应激标志物的水平[32]。

本次研究纳入的研究对象为高龄患者，该人群药物代谢能力下降，易发生药物蓄积和药物相关不良事件。观察期间所有患者对非布司他耐受性良好，无心脑血管不良事件，无痛风发作及过敏反应，有个别患者有皮疹、轻度转氨酶升高，但GPT、GOT均未超过上限2倍。各组发生呼吸道感染病例稍多，考虑与高龄患者本身体质差、抵抗力弱有关。

本研究有一定的局限性：作为队列研究，临床因素有可能被忽视或低估；由于研究对象是在同一医院的患者，且样本量偏少，可能存在选择偏倚；患者有高血压、糖尿病、心脑血管病等合并症，且在非布司他治疗前及治疗过程中服用过不同药物，难以得出SUA和eGFR的变化是由非布司他这一单一变量引起的结论。

综上所述，小剂量和正常剂量非布司他对CKD合并无症状HUA的高龄患者的降尿酸疗效均较为理想，使肾功能获得一定改善，且不良反应少，安全性高。临床实践中针对上述患者，建议使用非布司他可时从小剂量（20 mg/d）开始，其后根据SUA水平调整剂量，并密切监测不良反应。考虑到本研究为队列研究，未来有待于通过更多的循证医学证据来支持本研究结论。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究涉及的所有实验均已通过浙江省人民医院伦理委员会的审核批准（文件号2021QT105，日期2021-03-01）。所有实验过程均遵照《赫尔辛基宣言》相关准则进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by Zhejiang Province People's Hospital Ethics Committee （approval letter No. 2021QT105，dated 01/03/2021）. All experimental protocols were carried out by following the guidelines of *World Medical Association Declaration of Helsinki*. Consent letters have been signed by the research participants or their relatives.

作者贡献/Authors′Contributions

赖秀秀、周公民参与了实验设计；赖秀秀、朱青燕参与了论文的写作和修改；赖秀秀、谈佳奇、杨令参与了数据分析工作；赖秀秀、朱青燕、谈佳奇、杨令、朱琰参与了数据的收集工作。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LAI Xiuxiu and ZHOU Gongmin. The manuscript was drafted and revised by LAI Xiuxiu and ZHU Qingyan. The data analysis was conducted by LAI Xiuxiu，TAN Jiaqi and YANG Ling. LAI Xiuxiu，ZHU Qingyan，TAN Jiaqi，YANG Ling and ZHU Yan participated in the data collection. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

・Received： 2022-03-09
・Accepted： 2022-06-10

参・考・文・献

[1] 赵芳雅, 陆俊茜, 张磊, 等. 上海地区糖尿病人群高尿酸血症的易患因素及肾功能预后分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(7): 783-788.
ZHAO F Y, LU J Q, ZHANG L, et al. Analysis of risk factors of hyperuricemia and its outcomes of renal function in diabetes mellitus in Shanghai[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ (Med Sci), 2019, 39(7): 783-788.

[2] LI L, YANG C, ZHAO Y L, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 122.

[3] 赖秀秀, 来芹美, 周公民, 等. 高龄女性血尿酸水平与肾功能的关联性[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(5): 401-405.
LAI X X, LAI Q M, ZHOU G M, et al. Association between serum uric level and renal function in elderly women[J]. J Wenzhou Med Univ, 2020, 50(5): 401-405.

[4] HU A M, BROWN J N. Comparative effect of allopurinol and febuxostat on long-term renal outcomes in patients with hyperuricemia and chronic kidney disease: a systematic review[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(11): 3287-3294.

[5] BECKER M A, SCHUMACHER H R, ESPINOZA L R, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(2): R63.

[6] HOSOYA T, OHNO I. 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): S27-S34.

[7] SEZAI A, SOMA M, NAKATA K I, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD) [J]. J Cardiol, 2015, 66(4): 298-303.

[8] BEDDHU S, FILIPOWICZ R, WANG B, et al. A randomized controlled trial of the effects of febuxostat therapy on adipokines and markers of kidney fibrosis in asymptomatic hyperuricemic patients

with diabetic nephropathy[J]. Can J Kidney Health Dis, 2016, 3: 2054358116675343.

[9] 孙蔚楠, 朱清, 阎磊, 等. 非布司他治疗3~5期伴高尿酸血症老年慢性肾脏病的疗效与安全性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 862-865.
SUN W N, ZHU Q, YAN L, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia with chronic kidney disease stage 3–5[J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(4): 862-865.

[10] MATSUO H, ISHIKAWA E, MACHIDA H, et al. Efficacy of xanthine oxidase inhibitor for chronic kidney disease patients with hyperuricemia[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(4): 307-313.

[11] 邓卫, 谢辉, 张海红, 等. 无症状高尿酸血症患者综合干预的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3): 443-446
DENG W, XIE H, ZHANG H H, et al. Clinical effect of comprehensive intervention on 182 cases of asymptomatic hyperuricemia[J]. J Pract Med, 2017, 33(3): 443-446.

[12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276.

[13] FITZGERALD J D, DALBETH N, MIKULS T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2020, 72(6): 744-760.

[14] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.

[15] 张博旦, 李寒, 孙倩美. 不同肾小球滤过率评估公式在老年人中的适用性分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 313-317.
ZHANG B D, LI H, SUN Q M. Applicability analyses for glomerular filtration rate evaluation formula in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(4): 313-317.

[16] MEEUSEN J W, KASOZI R N, LARSON T S, et al. Clinical impact of the refit CKD-EPI 2021 creatinine-based eGFR equation[J]. Clin Chem, 2022, 68(4): 534-539.

[17] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases. Chinese multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(3): 235-248.

[18] KAMEI K, KONTA T, HIRAYAMA A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(12): 2286-2292.

[19] 王贵红, 夏江莉, 周胜利, 等. 逐步增加口服非布司他剂量降尿酸治疗减少痛风性关节炎发作[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(6): 388-391.
WANG G H, XIA J L, ZHOU S L, et al. Reduced gout flares with stepwise dose increase of febuxostat during the initial introduction of urate-lowering therapy[J]. Chin J Rheumatol, 2020, 24(6): 388-391.

[20] YAMANAKA H, TAMAKI S, IDE Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(2): 270-276.

[21] TOJIMBARA T, NAKAJIMA I, YASHIMA J, et al. Efficacy and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(2): 511-513.

[22] LIANG N, SUN M S, SUN R X, et al. Baseline urate level and renal function predict outcomes of urate-lowering therapy using low doses of febuxostat and benzbromarone: a prospective, randomized controlled study in a Chinese primary gout cohort[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 200.

[23] LEE J W, LEE K H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2019, 51(3): 467-473.

[24] TSUJI T, OHISHI K, TAKEDA A, et al. The impact of serum uric acid reduction on renal function and blood pressure in chronic kidney disease patients with hyperuricemia[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(6): 1300-1308.

[25] KIMURA K, HOSOYA T, UCHIDA S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 72(6): 798-810.

[26] ZHU W, PANG M, DONG L, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of iridoid glycosides from Paederia scandens (LOUR.) MERRILL (Rubiaceae) on uric acid nephropathy rats[J]. Life Sci, 2012, 91(11-12): 369-376.

[27] SÁNCHEZ-LOZADA L G, LANASPA M A, CRISTÓBAL-GARCÍA M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations [J]. Nephron Exp Nephrol, 2012, 121(3/4): e71-e78.

[28] ZHOU Y, FANG L, JIANG L, et al. Uric acid induces renal inflammation *via* activating tubular NF- κB signaling pathway[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39738.

[29] CORRY D B, ESLAMI P, YAMAMOTO K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress *via* the vascular renin-angiotensin system[J]. J Hypertens, 2008, 26(2): 269-275.

[30] TANAKA K, NAKAYAMA M, KANNO M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(6): 1044-1053.

[31] SÁNCHEZ-LOZADA L G, TAPIA E, SOTO V, et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia[J]. Nephron Physiol, 2008, 108(4): p69-p78.

[32] OMORI H, KAWADA N, INOUE K, et al. Use of xanthine oxidase inhibitor febuxostat inhibits renal interstitial inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(4): 549-556.

［本文编辑］ 崔黎明