

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.11.019

· 临床研究 ·

糖尿病肾病伴高尿酸血症患者应用非布司他治疗的效果及对肾功能的影响

吕帆, 梁李阳, 田金歌

(方城县人民医院 内分泌科, 河南 方城 473200)

摘要: **目的** 探讨糖尿病肾病伴高尿酸血症患者应用非布司他治疗的效果及对肾功能的改善作用。**方法** 选取方城县人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 10 月收治的糖尿病肾病伴高尿酸血症患者 83 例, 随机数字表法分成两组, 均接受糖尿病常规治疗, 其中一组 41 例增加别嘌醇片治疗为对照组, 另一组 42 例增加非布司他治疗为观察组。两组均治疗 3 个月, 随访 6 个月。比较两组各项指标。**结果** 观察组、对照组临床总有效率比较, 前者更高; 观察组、对照组治疗前、治疗后血清尿酸 (SUA) 水平、尿白蛋白排泄率 (UAER) 水平、微量白蛋白尿 (MAU) 水平、尿白蛋白肌酐比 (ACR) 水平、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、血清空腹胰岛素 (FINS)、餐后 2 h 血糖 (2hPG) 水平比较, 均降低, 组间比较, 前者均更低; 观察组、对照组随访期间不良反应总发生率比较, 前者更低 (均 $P < 0.05$)。**结论** 非布司他可以提高糖尿病肾病伴高尿酸血症患者治疗效果, 降低血尿酸水平, 改善血糖水平及肾功能, 减少不良反应。

关键词: 糖尿病肾病; 高尿酸血症; 肾功能; 非布司他

中图分类号: R692.5

Effect of febuxostat on diabetic nephropathy with hyperuricemia and its influence on renal function

LYU Fan, LIANG Liyang, TIAN Jing

(Department of Endocrinology, Fangcheng County People's Hospital, Fangcheng, Henan 473200, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the effect of febuxostat on diabetic nephropathy with hyperuricemia and its improvement on renal function. **[Methods]** From January 2021 to October 2022, 83 cases of diabetic nephropathy with hyperuricemia in Fangcheng County People's Hospital were selected. According to the random number table method, they were divided into two groups, all of whom received routine treatment of diabetes. One group of 41 cases treated with allopurinol tablets was selected as the control group, and the another group of 42 cases treated with febuxostat was selected as the observation group. Both groups were treated for 3 months and followed up for 6 months. The indexes of the two groups were compared. **[Results]** Compared with the control group, the clinical total effective rate of the observation group was higher. Compared with before treatment, the levels of serum uric acid (SUA), urinary albumin excretion rate (UAER), microalbuminuria (MAU), urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), serum fasting insulin (FINS) and 2-hour postprandial blood glucose (2hPG) of the observation group and the control group decreased after treatment, and the former was even lower. The total incidence of adverse reactions of the observation group was lower than that of the control group during the follow-up period (all $P < 0.05$). **[Conclusion]** Febuxostat can improve the therapeutic effect of diabetic nephropathy with hyperuricemia, reduce the level of serum uric acid, improve the level of blood sugar and renal function, and reduce adverse reactions.

Keywords: diabetic nephropathy; hyperuricemia; renal function; febuxostat

糖尿病肾病是糖尿病引起的肾脏疾病，属于糖尿病最常见的微血管并发症，其在临床上常表现为蛋白尿、高血压、水肿等，严重的甚至出现肾衰竭。高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍引起的代谢性疾病，糖尿病肾病患者通常合并高尿酸血症，表现为血尿酸水平异常升高，对患者肾功能造成不良影响。现阶段，临床上治疗高尿酸血症的主要药物有别嘌醇片、非布司他等，其中别嘌醇片通过抑制黄嘌呤氧化酶活性，减少尿酸合成，进而降低尿酸浓度，起到治疗作用，但其长期服用易引起胃肠道不适及皮肤过敏反应，整体治疗效果不是很理想^[1-3]。非布司他是新型高效黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂，阻止尿酸合成能力较强，并且不会影响其他酶类正常活性，治疗高尿酸血症效果较好。但目前临床上关于非布司他应用于糖尿病肾病伴高尿酸血症的相关研究不多，基于此，本研究旨在分析非布司他改善糖尿病肾病伴高尿酸血症患者肾功能的效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

此次研究共纳入 83 例研究对象，均自方城县人民医院中选取，于 2021 年 1 月至 2022 年 10 月完成选例，此次研究对象为糖尿病肾病伴高尿酸血症患者，以随机数字表法为分组原则将其分配成两组，均接受糖尿病常规治疗，此基础上，其中一组 41 例增加别嘌醇片治疗，命名为对照组；另一组 42 例增加非布司他治疗，命名为观察组。对照组中男 24 例、女 17 例；年龄 45~70 岁、平均 (57.47 ± 4.23) 岁；糖尿病病程 1~10 年、平均 (6.24 ± 0.58) 年；体重指数 21~29 kg/m²，平均 (24.26 ± 1.46) kg/m²。观察组中男 24 例、女 18 例；年龄 46~70 岁、平均 (57.48 ± 4.25) 岁；糖尿病病程 1~11 年，平均 (6.26 ± 0.57) 年；体重指数 21~28 kg/m²，平均 (24.25 ± 1.48) kg/m²。两组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。

诊断标准：糖尿病肾病，《糖尿病肾病防治专家共识（2014 年版）》^[4] 中相关内容；高尿酸血症，《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》^[5] 中相关内容。纳入标准：①符合上述诊断标准者；②年龄 45~70 岁者；③患者和家属对本研究可能产生的风险及收益已充分知悉等。排除标

准：①合并其他代谢类疾病者；②对本次研究相关药物不耐受者；③心脏、肾脏、肝脏等重要脏器功能衰竭者等。方城县人民医院医学伦理委员会对本研究进行详细审核是否符合规范要求，已批准进行。

1.2 方法

把常规糖尿病治疗予以所有患者，主要内容有：合理饮食、适当运动、控制血糖水平，对于合并高血压、高血脂的患者予以调脂、降压药等。以上述疗法为基础，对照组增加上海信谊万象药业股份有限公司提供的别嘌醇片（国药准字 H31020334，规格：0.1 g），用药剂量：0.05 g/次，用药频率 2 次/d，2 周后改为 0.1 g/次，用药频率 2 次/d，口服。观察组增加杭州朱养心药业有限公司提供的非布司他片（国药准字 H20130009，规格：40 mg），用药剂量：20 mg/次，用药频率 1 次/d，2 周后改为 40 mg/次，用药频率 1 次/d，口服。两组持续治疗 3 个月，随访 6 个月。

1.3 观察指标

①临床疗效。治疗后，参照《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》拟定疗效判定标准：血清尿酸（SUA）下降幅度 $>40\%$ 为显效； $10\% < \text{SUA 下降幅度} \leq 40\%$ 为有效；SUA 下降幅度 $\leq 10\%$ 为无效，总有效率 = $1 - \text{无效率}$ 。②血清尿酸（SUA）、尿白蛋白排泄率（UAER）、微量白蛋白尿（MAU）、尿白蛋白肌酐比（ACR）。检测时间：治疗前、治疗后，患者空腹状态下采集静脉血 5 mL，离心机参数 3 000 r/min、11 min 获得血清，取其中 3 mL 血清使用尿酸氧化酶法测定血清 SUA 水平；收集患者 24 h 尿液，使用化学发光法测定微量白蛋白、肌酐、UAER、MAU，计算 ACR。③胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、空腹胰岛素（FINS）、餐后 2 h 血糖（2hPG）。检测时间：治疗前、治疗后，取剩余 2 mL 血清使用爱来宝（济南）医疗科技有限公司提供的全自动生化分析仪（型号 BK-200）测定血清 FINS、空腹血糖（FBG）水平， $\text{HOMA-IR} = (\text{FINS} \times \text{FBG}) / 22.5$ ；餐后 2 h，采集患者静脉血 3 mL，分离血清方法同②，使用全自动生化分析仪测定血清 2hPG 水平。④不良反应。于随访期间统计两组出现不良反应情况（恶心呕吐、皮疹、瘙痒、肾功能异常等）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行分析，计量资料以

均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组、对照组临床总有效率比较, 前者更高, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.672, P=0.031$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	41	20(48.78)	11(26.83)	10(24.39)	31(75.61)
观察组	42	29(69.05)	10(23.81)	3(7.14)	39(92.86)

2.2 两组 SUA、UAER、MAU、尿 ACR 比较

观察组、对照组治疗后血清 SUA 水平、UAER、MAU 水平、尿 ACR 进行比较, 均降低, 组间比较, 前者均更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 SUA、UAER、MAU、尿 ACR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SUA/($\mu\text{mol/L}$)		UAER/($\mu\text{g/min}$)		MAU/(mg/24h)		尿 ACR/(mg/g)	
		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	41	472.15 $\pm$ 55.76	421.52 $\pm$ 25.85 [†]	166.42 $\pm$ 18.85	124.23 $\pm$ 10.74 [†]	262.52 $\pm$ 32.65	224.56 $\pm$ 21.47 [†]	125.86 $\pm$ 15.54	92.42 $\pm$ 14.26 [†]
观察组	42	470.13 $\pm$ 55.64	387.16 $\pm$ 23.67 [†]	165.45 $\pm$ 18.72	96.32 $\pm$ 10.65 [†]	263.55 $\pm$ 32.63	187.85 $\pm$ 20.21 [†]	126.82 $\pm$ 15.52	65.47 $\pm$ 12.26 [†]
t		0.165	6.318	0.235	11.887	0.144	8.023	0.282	9.240
P		0.869	<0.001	0.815	<0.001	0.886	<0.001	0.779	<0.001

注: †与治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.3 两组血清 FINS、2hPG 水平、HOMA-IR 比较

观察组、对照组治疗后血清 FINS、2hPG 水

平、HOMA-IR 进行比较, 均降低, 组间比较, 前者均更低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 HOMA-IR、FINS、2hPG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HOMA-IR		FINS/(mU/L)		2hPG/(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	5.28 $\pm$ 0.65	4.23 $\pm$ 0.32 [†]	18.13 $\pm$ 1.58	12.32 $\pm$ 1.27 [†]	13.24 $\pm$ 0.58	10.12 $\pm$ 0.47 [†]
观察组	42	5.26 $\pm$ 0.64	3.15 $\pm$ 0.28 [†]	18.11 $\pm$ 1.56	10.63 $\pm$ 1.15 [†]	13.23 $\pm$ 0.57	8.20 $\pm$ 0.39 [†]
t		0.141	16.375	0.058	6.358	0.079	20.274
P		0.888	<0.001	0.954	<0.001	0.937	<0.001

注: †与治疗前比较, $P<0.05$ 。

2.4 不良反应

观察组、对照组随访期间不良反应总发生率比较, 前者更低, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.332, P=0.021$)。见表 4。

表 4 两组不良反应比较 [n(%)]

组别	n	恶心呕吐	皮疹	瘙痒	肾功能异常	总发生
对照组	41	3(7.32)	2(4.88)	2(4.88)	2(4.88)	9(21.95)
观察组	42	1(2.38)	0(0.00)	1(2.38)	0(0.00)	2(4.76)

3 讨论

近年来, 随着生活饮食习惯、结构的变化, 糖尿病发生率呈直线上升趋势, 糖尿病肾病合并高尿酸血症患病率随之增加。高尿酸血症会损伤血管内皮功能, 促进糖尿病肾病微血管病变, 加

重病情, 因此, 稳定尿酸水平, 有助于控制疾病进展, 改善患者预后^[6-8]。别嘌醇片虽有一定疗效, 但其可能对肝肾功能造成不良影响, 实际应用中存在局限性。

非布司他非嘌呤类抑制剂, 其作用机制与别嘌醇类似, 但非布司他分子结构和别嘌醇不一样, 导致非布司他对黄嘌呤氧化酶具有非常高的选择性, 对氧化型、还原型黄嘌呤氧化酶均有较强抑制作用, 进入机体后能够快速和尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶结合, 形成稳定药物-酶复合物, 抑制尿酸的合成, 降低血尿酸水平, 减轻肾脏排出尿酸的负担, 进而对肾功能起到改善作用, 提高治疗效果^[9-11]; 同时非布司他可以阻滞肾素-血管紧张素、内皮细胞氧化, 降低肾小球内压, 减

少尿蛋白产生,防止肾间纤维化,对 p22、p47 磷酸化蛋白表达有抑制作用,能够改善高糖诱导的 HK-2 凋亡,对肾脏功能有一定保护作用,延缓疾病进展。本研究结果显示,观察组、对照组临床总有效率比较,前者更高;观察组、对照组治疗后血清 SUA 水平、UAER、MAU 水平、尿 ACR 进行比较,前者均更低,表明非布司他可以提高糖尿病肾病伴高尿酸血症患者治疗效果,降低血尿酸水平,改善肾功能,促进病情好转。

高尿酸血症会抑制一氧化氮(NO)活性,阻碍胰岛素摄取葡萄糖,使胰岛素抵抗加重,而胰岛素抵抗又会促进糖酵解中间产物转化为磷酸核糖焦磷酸,促进尿酸合成,加剧高尿酸血症,形成恶性循环。非布司他通过降低尿酸水平,对炎症、凋亡等多种机制起到抑制作用,从而改善胰岛素抵抗,改善血糖水平。此外,非布司他不会对嘌呤通路中的腺嘌呤磷酸核酸转移酶等其他酶类的活性产生不良影响,并且有多种代谢途径,不良反应较少,在轻、中度肾功能不全的患者中均可使用,安全性较高^[12-14]。本研究结果显示,观察组、对照组治疗后血清 FINS、2hPG 水平、HOMA-IR 进行比较,前者均更低;观察组、对照组随访期间不良反应总发生率进行比较,前者更低,表明非布司他可以改善糖尿病肾病伴高尿酸血症患者血糖水平,减少不良反应。

综上,非布司他可以提高糖尿病肾病伴高尿酸血症患者治疗效果,降低血尿酸水平,改善血糖水平及肾功能,减少不良反应。但本研究存在样本量较少的不足,后续仍需多渠道、多中心扩充样本量进一步探究。

参 考 文 献

[1] 卞志翔,朱士建,陈佩华.尿毒清颗粒联合非布司他片治疗糖尿病肾病合并高尿酸血症的疗效观察[J].兰州大学学报(医学

版),2018,44(4):53-57.

- [2] 孟祥雪,叶盛开,陈海英,等.黄嘌呤氧化酶抑制剂对 2 型糖尿病肾病合并高尿酸血症患者血管内皮功能的影响[J].安徽医学,2020,41(6):644-648.
- [3] 韦蓓蓓.探讨非布司他对早期糖尿病肾病伴高尿酸血症患者肾功能与预后的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2020,4(11):37-39.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J].中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [5] 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.
- [6] 李敬,刘旭颖,高燕,等.非透析糖尿病肾病患者合并高尿酸血症的危险因素及非布司他的保护作用[J].中国医师进修杂志,2022,45(9):800-806.
- [7] 赵艳玲,黄文,施珍,等.非布司他治疗 CKD3-4 期糖尿病肾病合并高尿酸血症的疗效[J].温州医科大学学报,2020,50(5):382-386.
- [8] 周将,肖姝婷,赵亮,等.非布司他治疗糖尿病肾病合并高尿酸血症的临床疗效和安全性[J].慢性病学杂志,2020,21(9):1299-1301.
- [9] 张静雯,汪宁,邱红霞,等.非布司他治疗早期糖尿病肾病合并高尿酸血症疗效及对患者肾功能影响研究[J].陕西医学杂志,2020,49(2):209-211,230.
- [10] 陈利佳,臧丽,毛楠,等.非布司他治疗慢性肾脏病早中期和晚期患者的疗效安全性比较及对肾功能和血脂的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2022,23(6):503-505.
- [11] 陈宇,周振昭,许运承,等.非布司他治疗老年糖尿病肾病合并高尿酸血症疗效及对尿酸的影响[J].安徽医药,2021,25(6):1256-1259.
- [12] 涂修龙,王伟,赵婕,等.非布司他与别嘌醇治疗糖尿病肾病合并高尿酸血症临床对比分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(7):623-624.
- [13] 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.
- [14] 张春林,王小翠,王慧,等.非布司他治疗 2 型糖尿病肾病合并高尿酸血症的临床观察[J].中国药房,2018,29(4):501-505.

(龚仪 编辑)