

DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2024.10.021

· 经验交流 ·

# 高剂量非布司他联合贝前列素钠对慢性肾脏病 3~5 期合并高尿酸血症患者肾功能保护及血管内皮功能、血清炎性因子水平的作用机制探讨

付欣, 熊美丽, 徐亚沛, 白金宇, 崔东锋

(郑州市第三人民医院 肾病风湿科, 河南 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 探讨高剂量非布司他联合贝前列素钠对慢性肾脏病 (CKD) 3~5 期合并高尿酸血症 (HUA) 患者肾功能保护及血管内皮功能、血清炎性因子水平的作用机制。**方法** 将郑州市第三人民医院 2020 年 2 月至 2023 年 2 月收治的 100 例 CKD 3~5 期合并 HUA 患者按照随机数表法分为对照组 (50 例) 及观察组 (50 例), 两组患者均给予非布司他+贝前列素钠, 对照组给予常规剂量非布司他, 观察组给予高剂量非布司他。治疗 3 个月后观察两组患者临床疗效, 肾功能 [血肌酐 (Ser)、血尿素 (BUN) 及 24 h 尿蛋白定量], 血管内皮功能 [血清内皮素-1 (ET-1) 较对照组低, 一氧化氮 (NO)], 血清炎症因子水平 [超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )] 及不良反应。**结果** 观察组患者总有效率 (96.00%) 高于对照组 (80.00%) ( $P<0.05$ ); 治疗后观察组患者 Ser、BUN 及 24 h 尿蛋白定量均低于对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后观察组患者 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组 ( $P<0.05$ ); 治疗后观察组患者炎性因子水平 hs-CRP、IL-6 及 TNF- $\alpha$  均低于对照组 ( $P<0.05$ ); 观察组患者不良反应发生人数 2 例, 发生率 (4.00%) 与对照组不良反应发生人数 1 例, 发生率 (2.00%) 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** 使用高剂量非布司他联合贝前列素钠对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者治疗效果较好, 且在改善其肾功能、血管内皮功能, 降低炎症方面高剂量非布司他联合贝前列素钠效果更好, 但高剂量存在较多不良反应, 安全性较差, 因此, 应根据患者的具体情况选择合适的剂量对患者进行治疗。

**关键词:** 非布司他; 贝前列素钠; 慢性肾脏病; 高尿酸血症

**中图分类号:** R692

慢性肾脏病 (CKD) 指由各种原因造成的肾脏结构与功能慢性进展性破坏, 临床表现为不同程度尿蛋白、浮肿、高血压、肾功能损伤的一组综合征<sup>[1]</sup>。流行病学调查发现, 当前全球 CKD 患者高达 5 亿, 甚至更高<sup>[2]</sup>。研究显示, 尿酸排泄障碍、机体嘌呤代谢紊乱会导致患者出现高尿酸血症 (HUA)<sup>[3]</sup>。此外, 由于 CKD 患者肾功能下降, 导致机体尿酸排泄功能下降, 因此, 多数 CKD 患者往往合并 HUA<sup>[4]</sup>。目前, 治疗 CKD 合并 HUA 患者治疗采用非布司他及贝前列素钠, 研究显示, 联合上述两种药物治疗效果较好。但对于剂量问题, 临床存在一定的争议<sup>[5]</sup>。此外, 对于联合用药是否会对患者机体内炎性因子、血管内皮因子产生影响, 缺乏较为完善的报道。因此, 本研究将对两种剂量的非布司他联合贝前列素钠 CKD 3~5 期合并 HUA 患者, 探讨高剂量的治疗效果。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

前瞻性选取郑州市第三人民医院 2020 年 2 月至 2023 年 2 月收治的 100 例 CKD 3~5 期合并 HUA 患者按照随机数表法分为对照组 (50 例) 和观察组 (50 例)。纳入标准: ①符合 CKD 的诊断标准, 且属于 CKD 3~5 期<sup>[6]</sup>; ②合并 HUA; ③患者及其家属签署知情同意书。排除标准: ①心、肝功能异常者; ②合并精神类疾病, 无法配合治疗者; ③合并其他严重基础疾病者。对照组男 26 例 (52.00%), 女 24 例 (48.00%); 年龄 45~62 岁, 平均 (47.15 $\pm$ 1.33) 岁; 病程 3~6 年, 平均 (4.21 $\pm$ 0.58) 年; CKD 分期: 3 期 15 例 (30.00%), 4 期 16 例 (32.00%), 5 期 19 例 (38.00%)。观察组男 27 例 (54.00%), 女 23 例 (46.00%); 年龄 44~63 岁, 平均 (47.11 $\pm$ 1.01) 岁; 病程 3~7 年, 平均 (4.33 $\pm$ 0.44) 年; CKD 分期: 3 期 14 例 (28.00%), 4 期 19 例 (38.00%), 5 期 17 例 (34.00%)。两组患者上述基

收稿日期: 2023-12-12

线资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

两组患者均给予山东朗诺制药有限公司生产的非布司他 (国药准字 H20213864, 规格: 40 mg × 10 片), 联合深圳万乐药业有限公司生产的贝前列素钠 (国药准字 J20130165, 规格: 20 μg × 10 片/盒) 进行治疗, 其中贝前列素钠, 40 μg/次, 3 次/d。观察组给予高剂量非布司他 80 mg/d, 对照组患者给予非布司他 40 mg/d。两组患者均采取口服的方式进行治疗, 治疗 3 个月。

### 1.3 观察指标和评价标准

临床疗效: 于治疗后 3 个月对其临床疗效进行评价。分为显效 (患者临床症状明显改善, 血尿酸水平降低超过 20%)、有效 (患者临床症状有所改善, 血尿酸水平改善 10%~20%)、无效 (患者临床症状, 血尿酸无改善)。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

肾功能: 干预前及干预 3 个月后抽取患者 5 mL 清晨静脉血采用肌酶法测定血肌酐 (Ser), 采用脲酶法测定其血尿素 (BUN), 留取两组患者 10 mL 晨尿采用全自动生化分析仪 (上海聚慕医疗器械有限公司) 检测其 24 h 尿蛋白定量。

血管内皮功能: 干预前及干预 3 个月后采取两组患者 5 mL 清晨静脉血, 检测两组患者血清内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 水平, 检测方法为酶联免疫吸附试验 (ELISA)。

炎症因子水平: 干预前及干预 3 个月后抽取

两组患者 5 mL 清晨静脉血使用 ELISA 检测其白细胞介素-6 (IL-6), 肿瘤坏死因子-α (TNF-α), 采用全自动生化分析仪检测其血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。

不良反应: 记录两组患者干预 3 个月内发生的包括肝功能异常、消化道反应等不良反应情况。其中肝功能异常表现为谷草转氨酶检测值超过 37 μ/L 或谷丙转氨酶检测值超过 40 μ/L, 检测方式于清晨抽取患者 5 mL 空腹静脉血进行检测, 消化道反应包括: 恶心、呕吐等。

### 1.4 统计学方法

数据录入 SPSS 22.0 软件中分析。计数资料 (治疗效果、不良反应等) 以百分率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料 (肾功能、血管内皮功能, 血清炎症因子水平等) 以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

观察组患者显效 33 例, 有效 15 例, 无效 2 例, 总有效人数 48 例, 总有效率 (96.00%); 对照组显效 28 例, 有效 12 例, 无效 10 例, 总有效人数 40 例, 总有效率 (80.00%); 两组比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.061, P=0.014$ )。

### 2.2 两组患者治疗前后肾功能比较

治疗后观察组患者肾功能指标 Ser、BUN 及 24 h 尿蛋白定量均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肾功能比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	Ser/(mmol/L)		BUN(μmol/L)		24 h 尿蛋白定量/g	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	231.52±25.64	123.64±10.74 <sup>†</sup>	16.32±2.04	8.52±1.11 <sup>†</sup>	1.65±0.47	0.52±0.13 <sup>†</sup>
对照组	231.47±25.73	135.65±12.34 <sup>†</sup>	16.28±1.97	9.56±1.15 <sup>†</sup>	1.69±0.44	0.66±0.15 <sup>†</sup>
$t$	0.010	5.873	0.102	4.684	0.451	5.028
$P$	0.992	<0.001	0.919	<0.001	0.653	<0.001

注: †与同组治疗前比较,  $P<0.05$ 。

### 2.3 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

治疗后观察组患者 ET-1 低于对照组, NO 高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗后观察组患者炎症因子水平 hs-CRP、IL-6 及 TNF-α 均低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血管内皮功能比较

( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	ET-1/(ng/L)		NO/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	48.62±5.83	21.65±2.83 <sup>†</sup>	68.65±6.92	84.25±8.91 <sup>†</sup>
对照组	48.23±5.26	33.74±3.27 <sup>†</sup>	68.32±6.71	72.62±6.92 <sup>†</sup>
$t$	0.362	22.365	0.248	7.621
$P$	0.718	<0.001	0.805	<0.001

注: †与同组治疗前比较,  $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP/(mg/L)		IL-6/(ng/L)		TNF- $\alpha$ /( $\mu$ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	21.12 $\pm$ 2.93	8.11 $\pm$ 0.21 <sup>†</sup>	123.28 $\pm$ 15.52	40.32 $\pm$ 5.45 <sup>†</sup>	105.18 $\pm$ 11.94	42.65 $\pm$ 5.03 <sup>†</sup>
对照组	20.52 $\pm$ 2.04	10.75 $\pm$ 1.64 <sup>†</sup>	125.98 $\pm$ 19.95	55.31 $\pm$ 4.02 <sup>†</sup>	101.51 $\pm$ 9.58	50.25 $\pm$ 5.55 <sup>†</sup>
<i>t</i>	1.255	12.774	0.754	16.440	1.767	7.262
<i>P</i>	0.212	<0.001	0.453	<0.001	0.080	<0.001

注: †与同组治疗前比较,  $P<0.05$ 。

### 2.5 两组患者不良反应比较

观察组患者肝功能异常发生 1 例, 消化道反应发生 1 例, 不良反应发生人数共 2 例, 发生率 (4.00%); 对照组患者消化道反应发生 1 例, 不良反应发生人数共 1 例, 发生率 (2.00%); 两组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

CKD 通常由原发性肾病和继发性肾病导致的慢性进行性肾实质损害<sup>[7]</sup>。HUA 是 CKD 常见的合并症。调查显示, HUA 与 CKD 间相互影响, 严重者将导致患者出现脑卒中、冠心病等, 严重威胁患者的生命安全<sup>[8]</sup>。目前, 对于 CKD 合并 HUA 患者, 以药物治疗治疗为主, 以非布司他及贝前列素钠最为常见。有研究证实两种药物联合治疗 CKD 合并 HUA 患者治疗效果确切<sup>[9]</sup>。但在临床上对于非布司他的使用剂量存在一定的争议, 因此, 为寻找合适的剂量, 本研究对比高剂量及正常剂量的非布司他联合贝前列素钠对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者效果发现, 对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者来说使用高剂量及常规剂量非布司他联合贝前列素钠治疗效果相同, 但在改善其肾功能、血管内皮功能, 降低炎症方面高剂量非布司他联合贝前列素钠效果更好, 但高剂量存在较多不良反应, 安全性较差。

本研究显示观察组患者总有效率 (96.00%) 高于对照组 (80.00%) ( $P<0.05$ )。说明对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者来说使用观察组治疗方式治疗效果更好。分析原因: 非布司他对各类酶基本不产生影响, 且该药物的降尿酸作用较强。贝前列素能够扩张肾小球出入球动脉, 降低肾动脉血流阻力, 通过增加缓激肽等物质的释放, 抑制血栓素 A 的合成。当两种药物联合使用, 多项药理机制协同效应从而达到治疗效果。非布司他疗效与用药剂量成正比, 因此高剂量的发挥更高的疗效, 治疗效果更好。

有报道称, 高尿酸血症不能能够损害肾脏功能, 同时还能激发机体的氧化应激反应, 加重机

体的炎症反应<sup>[10]</sup>。并且, 该疾病还能影响其血管内皮功能中的 NO 水平, 从而对血管内皮造成一定的损害, 影响血管正常舒张。本研究显示治疗后观察组患者肾功能指标 (Ser、BUN 及 24 h 尿蛋白定量), 血管内皮功能指标 (ET-1), 炎症因子水平 (hs-CRP、IL-6 及 TNF- $\alpha$ ) 均低于对照组, NO 高于对照组。说明高剂量非布司他联合贝前列素钠治疗 CKD 3~5 期合并 HUA 患者可有效提高其肾功能, 血管内皮功能, 降低炎症。观察组治疗方式有助于患者快速吸收药效, 具有较高的生物利用度, 且剂量越大, 药效作用越强。非布司他抑制机体内的黄嘌呤氧化酶, 从而有效降低尿酸水平, 调节血管内皮损伤因子水平, 加速尿酸的排除, 且与常规剂量相比, 高剂量药效更强, 尿酸排效果更好, 从而肾功能, 血管内皮功能及炎症均得以改善。

另外, 本研究显示两组患者不良反应对比无统计学意义。说明对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者来说使用高剂量非布司他联合贝前列素钠治疗会产生不良反应, 且不良反应发生率具有增长的趋势, 但两组比较差异无统计学意义, 原因可能与本研究样本量较少有关, 也可能与剂量增加, 导致对机体影响更大有关。

综上所述, 对 CKD 3~5 期合并 HUA 患者来说使用高剂量及常规剂量非布司他联合贝前列素钠治疗效果相同, 但在改善其肾功能、血管内皮功能, 降低炎症方面高剂量非布司他联合贝前列素钠效果更好, 但高剂量存在较多不良反应, 安全性较差, 因此, 应根据患者的具体情况选择合适的剂量对患者进行治疗。本研究也存在一定的不足: 本研究样本较少, 易存在一定的偏差。基于此, 后续将根据上述缺陷, 增大样本量行进一步研究。

### 参考文献

- [1] 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识专家组. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识[J]. 中国血液净化, 2023, 22(4): 241-253.

- [2] LAMEIRE NH, LEVIN A, KELLUM JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(3): 516-526.
- [3] 林晓烁, 尹辛成, 徐光勋, 等. 白虎加桂枝汤联合苯溴马隆片治疗高尿酸血症合并急性痛风性关节炎的疗效及其作用机制[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(4): 727-730, 735.
- [4] 王宏杰. 自拟清热利湿汤联合非布司他治疗慢性肾脏病患者合并高尿酸血症的临床观察[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(4): 354-356.
- [5] 张冬青, 胡梦婷, 干佳琦, 等. 不同剂量非布司他联合贝前列素钠对慢性肾病伴高尿酸血症患者肾功能及氧化应激的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(3): 358-362.
- [6] 刘必成, 伍敏. 关于慢性肾脏病诊断标准的争议与思考[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(12): 989-991.
- [7] 张显龙, 刘旭生, 傅立哲, 等. 远程饮食记录法与纸质 3 d 饮食记录法对慢性肾脏病患者营养管理依从性的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(15): 1909-1914.
- [8] KIDNEY Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2021, 99(3S): S1-S87.
- [9] 卞志翔, 陈佩华, 顾慧益, 等. 非布司他片联合贝前列素钠片对高尿酸血症合并慢性肾脏病患者疗效观察[J]. *重庆医学*, 2019, 48(14): 2484-2486, 2489.
- [10] 马琳琳, 杨琼, 龚美亮, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 与中老年无症状高尿酸血症的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 445-450.

(张咏 编辑)