

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.18.039

不同剂量百令胶囊联合非布司他对慢性肾功能不全伴高尿酸血症患者肾功能及血脂水平的影响*

符薇薇¹ 陈洁¹ 陈兴强¹ 林丽娟¹ 吴琳虹¹ 李季芳²

(1 海南省三亚市人民医院肾内科 海南 三亚 572000; 2 海南省人民医院营养科 海南 海口 570311)

摘要 目的:探讨不同剂量百令胶囊联合非布司他对慢性肾功能不全(CRF)伴高尿酸血症(HU)肾功能及血脂水平的影响。**方法:**选取 2017 年 7 月至 2018 年 8 月三亚市人民医院收治的 CRF 伴 HU 患者 167 例为研究对象,按照数表法随机分为大剂量联合组(n=42)、中剂量联合组(n=42)、小剂量联合组(n=42)和非布司他单用组(n=41),所有研究对象均给予非布司他(40 mg/次,1 次/日)治疗,大、中、小剂量联合组再分别给予百令胶囊 3g/次、2g/次、1g/次,均 3 次/日。比较治疗后的临床疗效、治疗前后肾功能指标[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、血 β_2 微球蛋白(血 β_2 -MG)、尿 β_2 -MG、24 h 尿蛋白定量]、血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]水平以及不良反应。**结果:**治疗后,大剂量联合组肾功能及高尿酸血症的临床总有效率最优($P<0.05$),其次为中剂量联合组,小剂量联合组和非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$);各组患者治疗后 BUN、Scr、UA、血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、24h 尿蛋白定量水平均有不同程度的下降,其中大剂量联合组降低最显著($P<0.05$),小剂量联合组和非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$);大、中、小剂量联合组患者治疗后 TG、TC、LDL 均有下降,HDL 上升,其中大剂量联合组 TG、TC、LDL 降低最显著($P<0.05$),HDL 升高最显著($P<0.05$);各组患者不良反应发生率比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**大剂量百令胶囊联合非布司他治疗 CRF 伴 HU 能改善患者的肾功能和血脂指标,其不良反应发生率较低,但是稍高于其他剂量组,建议临床医师根据患者病情选择合适的剂量。

关键词:肾功能;高尿酸血症;百令胶囊;非布司他;慢性肾功能不全;剂量**中图分类号:**R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)18-3572-05

Effects of Different Doses of Bailing Capsule Combined with Febuxostat on Renal Function and Blood Lipid Levels in Patients with Chronic Renal Insufficiency with Hyperuricemia*

FU Wei-wei¹, CHEN Jie¹, CHEN Xing-qiang¹, LIN Li-juan¹, WU Lin-hong¹, LI Ji-fang²

(1 Department of Nephrology, Sanya People's Hospital of Hainan Province, Sanya, Hainan, 572000, China;

2 Department of Nutriology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of different doses of Bailing capsule combined with febuxostat on renal function and blood lipid levels in patients with chronic renal insufficiency (CRF) with hyperuricemia (HU). **Methods:** 167 patients with CRF with HU who were admitted to Sanya People's Hospital from July 2017 to August 2018 were selected as the study subjects, they were randomly divided into high-dose combination group (n=42), medium-dose combination group (n=42), low-dose combination group (n=42) and febuxostat alone group (n=41) according to the number table method. All subjects were treated with febuxostat (40 mg/time, 1 time/day), the high, medium and low dose groups were given Bailing capsule 3 g/time, 2 g/time and 1 g/time respectively, 3 times/day. The clinical efficacy of patients after treatment, renal function indicators before and after treatment [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), serum uric acid (UA), urine protein index (urine β_2 microglobulin (urine β_2 -MG), blood β_2 microglobulin (blood β_2 -MG), 24 h urine protein quantitation], blood lipid indicators [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL)] levels and adverse reactions were compared. **Results:** After treatment, the high-dose combination group had the best improvement in renal function and hyperuricemia, followed by the medium-dose group ($P<0.05$). There was no significant difference between the low-dose combination group and the febuxostat alone group ($P>0.05$). The levels of BUN, Scr, UA, urinary β_2 -MG, blood β_2 -MG, and 24 h urinary protein were decreased in different groups, and the high-dose combination group was significantly lower ($P<0.05$). There was no significant difference between the low-dose group and the febuxostat alone group ($P>0.05$). After treatment, TG, TC and LDL decreased in high, medium and low dose groups, and HDL increased. Among them, TG, TC and LDL in the high-dose combination group decreased most significantly ($P<0.05$), and HDL increased most significantly ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the groups ($P>0.05$). **Conclusion:** High-dose Bailing capsule

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(160132027A2121)

作者简介:符薇薇(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:肾病诊治,E-mail: fuweiwei0301@163.com

(收稿日期:2019-12-29 接受日期:2020-01-24)

combined with febuxostat in the treatment of CRF with HU can significantly improve the renal function and blood lipid index, and it has good clinical efficacy, the incidence of adverse reactions was low, but slightly higher than other dose groups, recommended that clinicians choose the appropriate dose according to the patient's condition.

Key words: Renal function; Hyperuricemia; Bailing capsule; Febuxostat; Chronic renal insufficiency; Dose

Chinese Library Classification(CLC): R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)18-3572-05

前言

我国慢性肾功能不全(CRF)的发病率约为 8%-10%,CRF 患者肾功能受损,血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)上升明显,尿酸排泄受到障碍,造成酸中毒,从而极易造成高尿酸血症(HU),影响人们生活质量^[1-3]。目前临床上治疗 CRF 伴 HU 的方式包括均衡饮食、大量饮水、降低尿酸、碱化尿液等。非布司他是一种新型非嘌呤选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,降低血尿酸(UA)的作用更显著,大部分代谢产物可通过肝脏排泄,减少患者的肾损伤,因此不良反应较少^[4-6]。百令胶囊是一种含有冬虫夏草菌种的生物制剂,有补肺肾、益精气作用,还具有改善肾血流量、清除自由基、抑制血小板聚集、降低脂质过氧化物水平、加强脏器微血管聚集的作用,从而改善肾脏功能^[7]。目前,常使用中西医结合方法治疗该类疾病,并已取得明显疗效,但对于使用不同剂量的百令胶囊与西药结合治疗的报道较少。因此本研究通过探讨不同剂量的百令胶囊联合非布司他治疗 CRF 伴 HU 患者的临床疗效,并观察其对肾功能和血脂指标的影响,以期临床 CRF 伴 HU 患者的合理用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 7 月至 2018 年 8 月在三亚市人民医院就诊的 CRF 伴 HU 患者 167 例,纳入标准:(1)根据《中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识》^[1],符合 HU 的诊断标准(正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹 UA 水平男>420 $\mu\text{mol/L}$,绝经期女>360 $\mu\text{mol/L}$,非绝经期女>420 $\mu\text{mol/L}$);(2)根据《中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识》^[1],符合慢性肾脏病的评估和管理标准制定的 CRF 的诊断标准(Scr>133 $\mu\text{mol/L}$,内生肌酐清除率<80 mL/min);(3)尿蛋白排泄率 $\geq 200 \mu\text{g/min}$ 。排除标准:(1)血液系统疾病者;(2)原发性 HU 者;(3)由于服用药物造成的继发性 HU 者;(4)患有急性痛风、糖尿病、急性肾损伤者;(5)对所用药物过敏者;(6)患有消化性溃疡、溃疡并出血、溃疡穿孔者;(7)患有严重心血管疾病、肝功能不全以及精神病者。按数表法随机分为大剂量联合组、中剂量联合组、小剂量联合组、非布司他单用组,其中大剂量联合组 42 例,男 21 例,女 21 例,平均年龄(61.43 $\pm$ 6.27)岁,平均病程(7.21 $\pm$ 2.30)年,包括高血压肾病 13 例、慢性肾小球肾炎 14 例、糖尿病肾病 10 例、慢性间质性肾炎 3 例、多囊肾 2 例;中剂量联合组 42 例,男 22 例,女 20 例,平均年龄为(62.92 $\pm$ 5.36)岁,平均病程(7.42 $\pm$ 2.41)年,包括高血压肾病 14 例、慢性肾小球肾炎 13 例、糖尿病肾病 11 例、慢性间质性肾炎 1 例、多囊肾 3 例;小剂量联合组 42 例,男 22 例,女 20 例,平均年龄(62.15 $\pm$ 7.24)岁,平均病程(7.27 $\pm$ 2.34)年,包括高血压肾

病 12 例、慢性肾小球肾炎 14 例、糖尿病肾病 11 例、慢性间质性肾炎 2 例、多囊肾 3 例。非布司他单用组 41 例,男 21 例,女 20 例,平均年龄(62.35 $\pm$ 6.19)岁,平均病程(7.33 $\pm$ 2.47)年,包括高血压肾病 14 例、慢性肾小球肾炎 14 例、糖尿病肾病 10 例、慢性间质性肾炎 2 例、多囊肾 1 例,四组一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本次研究通过三亚市人民医院医学伦理委员会批准,患者自愿签订知情同意书。

1.2 治疗方法

非布司他单用组给予非布司他(江苏万邦生化医药股份有限公司,国药准字 H20130058,规格 40 mg/片)治疗,40 mg,口服,1 次/日;在非布司他单用组的基础上,大剂量联合组给予百令胶囊(杭州中美华东制药有限公司,国药准字 Z109110036,规格 0.2 g/粒)治疗,3 g/次,口服,3 次/日;中剂量联合组给予百令胶囊治疗,2 g/次,口服,3 次/日;小剂量联合组给予百令胶囊治疗,1 g/次,口服,3 次/日。所有患者疗程均为 6 个月。

1.3 疗效评价^[1]

(1)肾功能疗效判定标准:显效:肾小球滤过率增加 $\geq 20\%$ 或 Scr 降低 $\geq 20\%$ 。有效:肾小球滤过率增加 $\geq 10\%$ 或 Scr 降低 $\geq 10\%$;无效:肾小球滤过率无增加或 Scr 增加。(2)HU 临床疗效判定标准为:显效:血 UA 降至正常或降幅 $\geq 25\%$,有效:血 UA 降幅 $\geq 15\%$,无效:血 UA 未见明显降低或降幅 $<15\%$,总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

(1)肾功能指标检测:①于治疗前后空腹抽取患者静脉血 10 mL,2800 r/min 离心 10 min,取上清液于 -20℃ 冰箱保存。采用肌酐酶法检测血 Scr 水平,酶比色法检测血 UA 水平,脲酶法测定 BUN 水平,采用免疫透射比浊法测定血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平;②取患者晨尿 10 mL,采用全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,BS-480 型)检测 24 小时尿蛋白定量,采用免疫透射比浊法测定尿 β_2 -MG 水平。(2)血脂指标检测:于治疗前后空腹抽取患者静脉血 10 mL,2800 r/min 离心 10 min,取上清液于 -20℃ 冰箱保存,采用全自动生化分析仪及相关试剂盒(上海申索佑福医学诊断用品有限公司)检测血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平。(3)比较四组治疗期间发生的不良反应。

1.5 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两两比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能临床疗效比较

大剂量联合组肾功能临床疗效总有效率高于中剂量联合组、小剂量联合组、非布司他单用组,中剂量联合组总有效率高于

于小剂量联合组和非布司他单用组,小剂量联合组和非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 肾功能临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy of renal function [n(%)]

Groups	n	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Febuxostat alone group	41	5(12.20)	17(41.47)	19(46.34)	22(53.66)
Low-dose combination group	42	6(14.29)	19(45.24)	17(40.48)	25(59.52)
Medium-dose combination group	42	9(21.43)	25(59.52)	8(19.05)	34(80.95)ab
High-dose combination group	42	11(26.19)	29(69.05)	2(4.76)	40(95.24)abc
χ^2					4.246
P					0.038

Note: Compared with febuxostat alone group, ^a $P<0.05$; Compared with low-dose combination group, ^b $P<0.05$; Compared with medium-dose combination group, ^c $P<0.05$.

2.2 HU 临床疗效比较

大剂量联合组 HU 临床疗效总有效率高于中剂量联合组、小剂量联合组、非布司他单用组,中剂量联合组总有效率高于

小剂量联合组和非布司他单用组($P<0.05$),小剂量联合组和非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 2。

表 2 HU 临床疗效比较[n(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy of HU [n(%)]

Groups	n	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Febuxostat alone group	41	5(12.20)	15(36.59)	21(51.22)	20(48.78)
Low-dose combination group	42	8(19.05)	15(35.71)	19(45.24)	23(54.76)
Medium-dose combination group	42	10(23.81)	22(52.38)	10(23.81)	32(76.19)ab
High-dose combination group	42	11(26.19)	28(66.67)	3(7.14)	39(92.86)abc
χ^2					5.215
P					0.014

Note: Compared with febuxostat alone group, ^a $P<0.05$; Compared with low-dose combination group, ^b $P<0.05$; Compared with medium-dose combination group, ^c $P<0.05$.

2.3 治疗前后肾功能指标比较

治疗前,各组患者 BUN、Scr、UA、血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、24 小时尿蛋白定量比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,各组患者 BUN、Scr、UA、血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、24 小时尿蛋白定量较治疗前均有下降,其中大剂量联合组均低于其他各组($P<0.05$),中剂量联合组低于小剂量联合组、非布司他单用组($P<0.05$),小剂量联合组和非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

2.4 治疗前后血脂指标比较

治疗前,各组患者 TC、TG、HDL、LDL 比较无统计学意义($P>0.05$),治疗后,大、中、小剂量联合组患者 TC、TG、LDL 均降低,HDL 均升高,各组的血脂指标组间两两比较差异均有统计学意义,大剂量联合组的血脂指标最优($P<0.05$),治疗前后,非布司他单用组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 4。

2.5 不良反应

治疗期间,小剂量联合组出现胃部不适 1 例,不良反应发

生率为 2.38%(1/42);中剂量联合组出现胃部不适 1 例,腹泻 1 例,不良反应发生率为 4.76%(2/42);大剂量联合组出现胃部不适 1 例,腹泻 1 例,恶心 1 例,不良反应发生率为 7.14%(3/42),非布司他单用组出现胃部不适 1 例,不良反应发生率为 2.44%(1/41),各组患者不良反应发生率比较无统计学差异($\chi^2=0.703$, $P=0.269$)。

3 讨论

CRF 是因各种原因造成的慢性进行性肾实质损害,致使肾脏明显萎缩,肾脏基本功能减退的临床综合征,以代谢产物潴留、水电解质和酸碱平衡失调为主要临床表现,并可累及心血管、血液、神经肌肉等各系统,从而产生一系列并发症^[8-10]。HU 是因人体内嘌呤的新陈代谢发生障碍,UA 合成增加或排出减少,使人体血液中 UA 增高,超过正常范围而产生^[11-13],HU 经常作为 CRF 的合并症发生。由于肾小管受损,肾上腺皮质激素药物对肾功能不全的患者效果不佳。为了降低 CRF 患者的 UA,临床常用黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇^[14-16]。然而,患者肾脏的

表 3 治疗前后肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of renal function before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)		UA(mmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Febuxostat alone group (n=41)	16.35 $\pm$ 6.14	13.93 $\pm$ 5.62 ^a	242.52 $\pm$ 80.41	217.23 $\pm$ 85.74 ^a	487.63 $\pm$ 109.55	441.38 $\pm$ 96.34 ^a
Low-dose combination group(n=42)	16.64 $\pm$ 5.44	13.72 $\pm$ 5.37 ^a	245.26 $\pm$ 72.52	208.93 $\pm$ 83.79 ^a	486.33 $\pm$ 107.35	439.42 $\pm$ 99.14 ^a
Medium-dose combination group(n=42)	15.94 $\pm$ 5.72	11.31 $\pm$ 5.14 ^{abc}	239.83 $\pm$ 77.64	169.77 $\pm$ 88.35 ^{abc}	488.52 $\pm$ 112.41	397.07 $\pm$ 93.32 ^{abc}
High-dose combination group(n=42)	16.16 $\pm$ 6.23	9.57 $\pm$ 4.39 ^{abcd}	246.31 $\pm$ 82.37	130.72 $\pm$ 89.51 ^{abcd}	487.59 $\pm$ 108.28	356.05 $\pm$ 91.46 ^{abcd}
F	0.107	6.691	0.058	8.744	0.006	7.574
P	0.956	0.000	0.982	0.000	0.999	0.000

Groups	24h urinary protein(mg / 24 h)		urinary β_2 -MG (mg / L)		blood β_2 -MG (mg / L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Febuxostat alone group(n=41)	1.61 $\pm$ 0.62	1.17 $\pm$ 0.46 ^a	1.99 $\pm$ 0.51	1.77 $\pm$ 0.43 ^a	3.51 $\pm$ 0.58	3.07 $\pm$ 0.66 ^a
Low-dose combination group (n=42)	1.58 $\pm$ 0.47	1.09 $\pm$ 0.34 ^a	1.97 $\pm$ 0.61	1.71 $\pm$ 0.55 ^a	3.47 $\pm$ 0.49	2.97 $\pm$ 0.45 ^a
Medium-dose combination group(n=42)	1.64 $\pm$ 0.68	0.87 $\pm$ 0.22 ^{abc}	1.92 $\pm$ 0.54	1.50 $\pm$ 0.37 ^{abc}	3.46 $\pm$ 0.53	2.72 $\pm$ 0.59 ^{abc}
High-dose combination group (n=42)	1.55 $\pm$ 0.59	0.65 $\pm$ 0.31 ^{abcd}	1.89 $\pm$ 0.59	1.36 $\pm$ 0.23 ^{abcd}	3.49 $\pm$ 0.47	2.43 $\pm$ 0.57 ^{abcd}
F	0.178	19.456	0.149	6.127	0.076	9.441
P	0.911	0.000	0.930	0.001	0.973	0.000

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$; Compared with febuxostat alone group, ^b $P < 0.05$; Compared with low-dose combination group, ^c $P < 0.05$; Compared with medium-dose combination group, ^d $P < 0.05$.

表 4 治疗前后血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of blood lipid indexes before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		HDL(mmol/L)		LDL(mmol/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Febuxostat alone group (n=41)	7.92 $\pm$ 2.04	7.75 $\pm$ 1.95	2.89 $\pm$ 0.97	2.56 $\pm$ 1.21	1.08 $\pm$ 0.34	1.10 $\pm$ 0.25	3.37 $\pm$ 0.69	3.02 $\pm$ 1.19
Low-dose combination group(n=42)	7.83 $\pm$ 1.82	6.68 $\pm$ 1.72 ^{ab}	2.95 $\pm$ 1.09	2.11 $\pm$ 0.81 ^{ab}	1.03 $\pm$ 0.15	1.27 $\pm$ 0.46 ^{ab}	3.14 $\pm$ 0.73	2.57 $\pm$ 0.83 ^{ab}
Medium-dose combination group(n=42)	7.94 $\pm$ 2.15	5.90 $\pm$ 1.84 ^{abc}	2.97 $\pm$ 0.93	1.77 $\pm$ 0.75 ^{abc}	0.98 $\pm$ 0.23	1.47 $\pm$ 0.37 ^{abc}	3.22 $\pm$ 0.67	2.23 $\pm$ 0.71 ^{abc}
High-dose combination group(n=42)	7.87 $\pm$ 1.93	5.11 $\pm$ 1.73 ^{abcd}	2.91 $\pm$ 0.86	1.43 $\pm$ 0.77 ^{abcd}	1.01 $\pm$ 0.27	1.62 $\pm$ 0.31 ^{abcd}	3.29 $\pm$ 0.61	1.89 $\pm$ 0.79 ^{abcd}
F	0.026	8.522	0.059	2.688	1.114	11.259	0.875	4.785
P	0.994	0.000	0.981	0.048	0.345	0.000	0.455	0.003

Note: Compared with before treatment, ^a $P < 0.05$; Compared with febuxostat alone group, ^b $P < 0.05$; Compared with low-dose combination group, ^c $P < 0.05$; Compared with medium-dose combination group, ^d $P < 0.05$.

清除率降低,造成别嘌醇的主要代谢产物羟基别嘌醇大量积累,因而产生副作用。非布司他已成为一种新型别嘌醇氧化酶的选择性抑制剂,与别嘌醇相比,使用非布司他治疗时不良事件的风险较低^[17-19]。百令胶囊是含有冬虫草菌粉的生

物制剂,具有镇静、增强免疫功能、调节激素水平、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护肝肾等脏器的功效^[20-22]。CRF 伴 HU 是由于多种机制造成的,选择中西医结合治疗具有减少给药剂量,增强疗效,减少不良反应等作用。百令胶囊联合非布司他可以提

高患者免疫功能,对抗患者肾组织纤维化,对损伤的肾组织有保护作用。联合用药可以从多种途径抑制患者肾单位凋亡,有效提高肾病综合征患者的治疗效果,促进肾功能恢复,抑制血小板活化,改善机体炎症反应。百令胶囊治疗 CRF 时常选择口服给药,一次 2-6 粒(0.5g/粒),一日 3 次,因此本研究采用百令胶囊大(3g/次,3 次/日)、中剂量(2g/次,3 次/日)、小剂量(1g/次,3 次/日)联合非布司他探索治疗 CRF 伴 HU 的最佳剂量,为临床合理用药提供理论依据。

本研究显示,大剂量联合组肾功能及高尿酸血症的总有效率高于中、小剂量联合组,中剂量联合组总有效率高于小剂量联合组,说明大剂量百令胶囊联合非布司他可明显提高疗效,改善肾功能及高尿酸症状,可能与百令胶囊可增加有效肾单位数量,阻断脂质的过氧化反应,改善肾小球滤过膜的通透性,并保护细胞膜结构,减轻肾脏负担,进而提高肾功能有关^[23],并且非布司他的代谢产物无活性且经历胆汁排泄,能够减少对患者肾功能的损伤,与王惠芳等人报道相符^[24]。治疗后各组患者 BUN、Scr、血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、24h 尿蛋白定量水平较治疗前均有明显下降,其中大剂量联合组优于中、小剂量联合组,中剂量联合组优于小剂量联合组,提示大剂量百令胶囊联合非布司他可明显降低患者肾功能相关指标水平,其中非布司他通过抑制黄嘌呤氧化酶来减少尿酸的产生,黄嘌呤是黄嘌呤氧化酶的底物,具有与黄嘌呤类似的分子结构。相比之下,非布司他与黄嘌呤具有不同的分子结构,是一种选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,不会抑制其他核酸代谢酶,通过黄嘌呤氧化酶产生尿酸作为嘌呤代谢的终末代谢产物。黄嘌呤氧化酶参与活性氧的产生,蔚楠等报道^[10],非布司他比别嘌呤醇更有效地抑制内皮细胞结合的黄嘌呤氧化酶产生的活性氧。非布司他通过减少肾脏入球小动脉壁增厚、降低肾单位球内压,从而降低尿蛋白的含量,此外,有研究指出,百令胶囊能够提高患者的细胞免疫功能,抑制肾脏转化生长因子- β 的表达,从而减轻患者肾小管间质纤维化、肾小球硬化的程度,延缓患者肾功能的进一步恶化^[25,26];亦可通过减少炎性介质的释放,促进肾小管上皮细胞产生并分泌表皮因子,拮抗转化生长因子- β 1 (Transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的作用,从而抑制肾小管萎缩和肾间质纤维化,大剂量百令胶囊与非布司他联用效果更佳。本研究中各组患者在接受联合治疗后,UA 水平均有明显下降,其中大剂量联合组降低明显,说明大剂量百令胶囊与非布司他发挥协同作用,通过增强非布司他抑制黄嘌呤氧化酶与底物结合,阻止次黄嘌呤和黄嘌呤转化为 UA,从而减少 UA 生成和降低患者的 UA^[27,28]。本研究显示,大剂量百令胶囊联合非布司他对患者的血脂指标改善最明显,百令胶囊含有氨基酸、腺苷等有效成分,其中腺苷可促进超氧化物歧化酶生成,清除器官自由基水平,并可降低血液血脂水平,改善血脂过高造成的肾动脉粥样硬化,最终保护肾功能^[29,30]。各组不良反应发生率比较无统计学差异,说明大剂量百令胶囊与非布司他联用安全有效。

综上所述,采用大剂量的百令胶囊联合非布司他治疗 CRF 伴 HU 患者,临床疗效显著,可改善患者肾功能和血脂水平,不良反应发生率较低,但是稍高于其他剂量组,建议临床医师根据患者病情选择合适的剂量。

参考文献(References)

- [1] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识 [J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(6): 463-469
- [2] Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review [J]. Nephrourol Mon, 2015, 7(3): 27233
- [3] Chanchaoentana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(28): 3684-3703
- [4] Poh XE, Lee CT, Pei SN. Febuxostat-induced agranulocytosis in an end-stage renal disease patient: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(2): e5863
- [5] Juge PA, Truchetet ME, Pillebout E, et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers [J]. Joint Bone Spine, 2017, 84(5): 595-598
- [6] Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor [J]. Am Health Drug Benefits, 2017, 10(8): 393-401
- [7] 岳琴. 百令胶囊联合二甲双胍对糖尿病肾病患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 310-313
- [8] Ghosh D, McGann PM, Furlong TJ, et al. Febuxostat-associated rhabdomyolysis in chronic renal failure [J]. Med J Aust, 2015, 203(2): 107-108
- [9] 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, 13(2): 1-10
- [10] 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
- [11] Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 6681
- [12] Hou YL, Yang XL, Wang CX, et al. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: a retrospective study of urban residents [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 81
- [13] Hu T, Wang B, Liao X, et al. Clinical features and risk factors of pruritus in patients with chronic renal failure [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(2): 964-971
- [14] Costanzo P, Džavík V. Coronary Revascularization in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease [J]. Can J Cardiol, 2019, 35(8): 1002-1014
- [15] Mechler K, Liantonio J. Palliative Care Approach to Chronic Diseases: End Stages of Heart Failure, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Liver Failure, and Renal Failure [J]. Prim Care, 2019, 46(3): 415-432
- [16] Parmar K, Thakur A, Tyagi S. Alkaline-encrusting pyelitis - A rare disastrous complication postPCNL leading to chronic renal failure [J]. Indian J Urol, 2019, 35(3): 240-241

- [14] 康涵威,王昱林.胰岛素局部应用联合负压封闭引流技术治疗糖尿病足及对患者炎症因子影响分析[J].糖尿病天地, 2018, 15(7): 53-54
- [15] 戈欣,周一彤.胰岛素局部应用在糖尿病足负压治疗中的疗效观察[J].解放军预防医学杂志, 2019, 37(12): 22-24
- [16] Wynn M, Freeman S. The efficacy of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: A systematised review [J]. J Tissue Viability, 2019, 28(3): 152-160
- [17] 高峰,张宝林.负压吸引低浓度胰岛素灌洗治疗糖尿病足疗效观察[J].临床心身疾病杂志, 2016, 22(z1): 196-197
- [18] 李际涛,杨洪志,刘洪涛,等.丹红注射液联合胰岛素治疗糖尿病性肢端坏疽临床研究[J].中国药业, 2019, 28(14): 47-49
- [19] Ludwig-Slomeczynska AH, Borys S, Seweryn MT, et al. DNA methylation analysis of negative pressure therapy effect in diabetic foot ulcers[J]. Endocr Connect, 2019, 8(11): 1474-1482
- [20] 李立,毛远桂,刘德伍.负压吸引联合胰岛素局部应用对糖尿病足皮肤愈合过程 β -catenin 和 cyclinD1 表达的影响[J].广东医学, 2019, 40(4): 567-571
- [21] 曹建辉,杨秀军,汤金波,等.美宝湿润烧伤膏联合高压氧治疗糖尿病足溃疡效果观察[J].现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1638-1641
- [22] 赵敏超,赵敏越,袁伟健,等.局部应用胰岛素促进糖尿病创面愈合的研究进展[J].医学综述, 2018, 24(20): 4078-4085
- [23] Scimeca CL, Bharara M, Fisher TK, et al. Novel use of insulin in continuous-instillation negative pressure wound therapy as "wound chemotherapy"[J]. J Diabetes Sci Technol, 2010, 4(4): 820-824
- [24] 孙勇,杨卫玺,王光军,等.VSD 联合胰岛素溶液短期强化冲洗治疗糖尿病足溃疡创面的疗效观察[J].现代中西医结合杂志, 2016, 22(4): 403-405
- [25] 崔小伟. 胰岛素泵治疗对老年 2 型糖尿病足患者血糖波动及氧化应激损伤的影响[J].中国医疗器械信息, 2017, 23(18): 75-76
- [26] 杨善进,王兴元,侯薇薇.胰岛素泵强化治疗对老年 2 型糖尿病足溃疡患者氧化应激损伤及溃疡愈合的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(21): 114-115
- [27] 邹译娴,邹晓玲,吴源陶.自体脂肪干细胞局部注射对糖尿病足创面愈合及细胞因子、Wnt/ β -catenin 通路的影响[J].临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 985-988
- [28] 杨梅,钟晓卫,李华琦,等.脐带间充质干细胞治疗糖尿病足的研究进展[J].中国糖尿病杂志, 2017, 25(10): 953-956
- [29] 吕晓玉,王中京.糖尿病足创面中 Wnt/ β -catenin 通路变化与细胞因子、凋亡基因的相关性研究 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(15): 1161-1163, 1170
- [30] 李文惠,杨晓,闫少庆,等.紫朱软膏对糖尿病足溃疡 Wnt/ β -catenin 信号通路表达的影响[J].中医学报, 2019, 34(4): 859-862

(上接第 3576 页)

- [17] Maekawa M, Tomida H, Aoki T, et al. Successful treatment of refractory gout using combined therapy consisting of febuxostat and allopurinol in a patient with chronic renal failure [J]. Intern Med, 2014, 53(6): 609-612
- [18] 赵书山,王健,张正芳,等.非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者疗效的影响因素分析[J].现代实用医学, 2019, 31(1): 42-44, 141
- [19] 张文,解为慈,徐金娥,等.非布司他对痛风合并高尿酸血症患者血清 sICAM-1, ET-1 及尿酸水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(27): 5303-5305
- [20] 周岳琴. 百令胶囊联合二甲双胍对糖尿病肾病患者的临床疗效[J].中成药, 2019, 41(2): 310-313
- [21] 张志宏,张卫东,姚鲲,等.百令胶囊对慢性移植肾病的疗效研究[J].中国现代医学杂志, 2007, 17(22): 2760-2763
- [22] 刘知陶,植荣昌,麦丽梅,等.百令胶囊联合沙美特罗替卡松辅助支气管哮喘 30 例临床观察[J].疑难病杂志, 2012, 11(8): 620-621
- [23] 黄馨,白瑜,黄群,等.不同剂量百令胶囊联合常规治疗对慢性肾功能不全患者疗效观察[J].药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 81-84
- [24] 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]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(10): 721-728
- [25] 林海仁,麦振华,梁国强,等.百令胶囊联合硝苯地平缓释片对高血压合并慢性肾功能不全患者血清胱抑素 C 及 24h 尿蛋白定量水平的影响[J].四川医学, 2015, 36(6): 869-872
- [26] Marques SA, Merlotto MR, Ramos PM, et al. American tegumentary leishmaniasis: severe side effects of pentavalent antimonial in a patient with chronic renal failure [J]. An Bras Dermatol, 2019, 94(3): 355-357
- [27] 赖志廷,莫凤琼,罗演华,等.百令胶囊联合非布司他治疗痛风合并高尿酸血症的临床疗效观察 [J]. 心电图杂志 (电子版), 2019, 8(1): 86-87
- [28] Stubnova V, Os I, Høiegggen A, et al. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 4
- [29] 谢晓元,罗朋立.百令胶囊治疗老年慢性肾脏病的疗效[J].中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6876-6877
- [30] Khadka M, Pantha B, Karki L. Correlation of Uric Acid with Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease [J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2018, 56(212): 724-727