

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.09.020

❖ 临床研究 ❖

非布司他治疗终末期肾病伴高尿酸血症的效果及患者发生心血管事件的影响因素分析

严成君¹, 李岫¹, 马维维², 刘猛³, 王芳煜¹

(皖西卫生职业学院附属医院·六安市第二人民医院, 1. 肾内科及血透室; 2. 骨科; 3. 药剂科, 安徽 六安 237000)

【摘要】目的: 探究非布司他对终末期肾病伴高尿酸血症患者的治疗效果, 并分析患者治愈后发生心血管事件的影响因素。**方法:** 根据治疗方式不同将 80 例 ESRD 合并 HUA 患者分为观察组及对照组, 每组各 40 例。对照组采用常规治疗 + 别嘌醇, 观察组采用常规治疗 + 非布司他片, 均持续干预 12 周。收集两组患者的一般资料、治疗前及干预周期结束后肾功能筛查及相关血清学指标, 记录治疗过程中药物不良反应发生情况, 并随访 6 个月, 记录患者发生心血管事件情况。**结果:** 治疗后, 两组患者血尿酸 (SUA)、血清内皮素 (ET-1)、血肌酐 (SCr)、胱抑素 C (Cys-C)、心肌肌钙蛋白 T (cTnT)、丙二醛 (MDA)、D-二聚体 (D-D)、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$); 血清一氧化氮 (NO)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平高于治疗前, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者残存肾功能 (RRF) 治疗后均有降低, 但观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。随访发现观察组 3 例、对照组 10 例患者在预后 6 个月内发生心血管事件, Logistic 回归分析显示, 血压、血清 SUA、Cys-C、cTnT、MDA、D-D 均是影响患者预后发生心血管事件的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 非布司他可改善终末期肾病伴高尿酸血症患者的 SUA 水平, 保护残存肾功能, 改善血管内皮功能; 血压、血清 SUA、Cys-C、cTnT、MDA、D-D 水平均是影响患者预后发生心血管事件的独立危险因素。

【关键词】 终末期肾病; 高尿酸血症; 非布司他; 治疗效果; 预后; 因素分析

【中图分类号】 R692.5; R589.7 **【文献标志码】** A

Analysis of the effect of febuxostat on end-stage renal disease with hyperuricemia and the influencing factors of cardiovascular events in patients

YAN Cheng-jun¹, LI Shen¹, MA Wei-wei², LIU Meng³, WANG Fang-yu¹

(1. Department of Nephrology and Hemodialysis; 2. Department of Orthopaedics; 3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of West Anhui Health Vocational College, Lu'an Second People's Hospital, Lu'an 237000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the therapeutic effect febustatus on patients with end-stage renal disease and hyperuricemia, and analyze the influencing factors of cardiovascular events after the patients are cured. **Methods:** A total of 80 patients with ESRD combined with HUA were selected as the research objects, and they were divided into study group and control group according to different treatment methods, with 40 cases in each group. The control group received conventional treatment + allopurinol, the study group received conventional treatment + febuxostat tablets, both groups were continuously intervened for 12 weeks. The general clinical data, renal function screening and related serological indicators before treatment and after the intervention period of the two groups of patients were collected, the occurrence of adverse drug reactions during the treatment process was recorded, and the patients were followed up for 6 months to record the occurrence of cardiovascular events. **Results:** Serum uric acid (SUA), serum endothelin (ET-1), serum creatinine (SCr), cystatin C (Cys-C), cardiac troponin T (cTnT), malondialdehyde (MDA) after treatment in the two groups of patients), D-dimer (D-D), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP) levels were lower than those before treatment, and the study group was lower than the control group ($P < 0.05$). Serum nitric oxide (NO), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) levels were higher than those before treatment, and the study group was higher than the control group ($P < 0.05$). The residual renal function of the two groups of patients (RRF) decreased after treatment, but the research group was higher than the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). Follow-up found that 3 patients in the study group and 10 patients in the control group had cardiovascular events within 6 months of prognosis. Binary Logistic

基金项目: 安徽省高校科学研究项目 (KJ2021B006)

作者简介: 严成君 (1986 -), 男, 主治医师。E-mail: yecun_200811@163.com

通讯作者: 王芳煜。E-mail: 394887688@qq.com

regression analysis showed that blood pressure, serum SUA, Cys-C, cTnT, MDA, and D-D were all independent risk factors for cardiovascular events ($P < 0.05$). **Conclusion:** Febuxostat can improve the SUA level in patients with end-stage renal disease with hyperuricemia, protect residual renal function, and improve vascular endothelial function. Blood pressure, serum SUA, Cys-C, cTnT, MDA, D-D levels are all independent risk factors for cardiovascular events.

[Key words] End-stage renal disease; Hyperuricemia; Febustatus; Treatment effect; Prognosis; Factor analysis

终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)是慢性肾病的第五期,该阶段肾脏平滑肌细胞及肾小球系膜细胞增生,肾小球基底膜足细胞损伤,以致肾脏功能发生渐进性、不可逆性减退,同时产生因肾功能丧失继发的一系列代谢紊乱及功能异常^[1]。高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是 ESRD 患者全死亡的暴露因素,而积极治疗降低血尿酸患者可明显延长终点事件的发生时间^[2]。而心血管事件的发生是引发 ESRD 患者死亡的主要原因,心血管疾病发生又与高尿酸等密切相关^[3]。非布司他隶属于非嘌呤选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过紧密结合钼蝶呤相关通道,抑制黄嘌呤氧化酶与底物结合,进而发挥降尿酸的作用^[4-5]。此外,该药还通过改善肾小球滤过率,发挥 ESRD 患者残存肾功能的保护作用。本研究拟探讨非布司他治疗 ESRD 合并 HUA 的临床疗效及安全性,并分析患者预后发生心血管事件的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2021 年 4 月皖西卫生职业学院附属医院收治的 ESRD 合并 HUA 患者 80 例为研究对象,根据治疗方式不同分为观察组及对照组,每组各 40 例。对照组行别嘌醇治疗,观察组行非布司他片治疗。纳入标准:(1)符合中华医学会肾脏病学分会发布的《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》中对 ESRD 的相关诊断标准^[6],肾小球滤过率将至 $15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$; (2)符合中华医学会内分泌学分会发布的《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》中关于 HUA 的相关诊断标准^[7],正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血,测定血尿酸水平男性或者绝经期女性的血尿酸用尿酸酶测定法,测定值 $> 420 \text{ } \mu\text{mol}/\text{L}$,或者非绝经期女性的血尿酸值 $> 362 \text{ } \mu\text{mol}/\text{L}$; (3)入组患者透析血管通路为自体动静脉内瘘或长期导管,透析频率 3 次/周,4 h/次,碳酸氢钠透析液,透析流量 $2\ 000 \text{ mL}/\text{min}$,低分子肝素钙抗凝; (4)患者及家属均知情并同意。排除标准:(1)合并原发性心脏疾病患者; (2)合并严重器质性脑、肺、肝脏疾病或功能异常患者; (3)合并终末期肾病腹膜透析、肾移植患者; (4)合并半年内服用免疫抑制剂; (5)合并半年内发生心血

管急性事件患者; (6)临床资料不全或依从性差者。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	观察组($n=40$)	对照组($n=40$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.202	0.653
男	21 (52.50)	23 (57.50)		
女	19 (47.50)	17 (42.50)		
年龄(岁)	62.50 ± 7.37	61.48 ± 7.68	0.609	0.544
BMI (kg/m^2)	26.75 ± 2.03	26.88 ± 2.12	0.280	0.780
入院收缩压(mmHg)	130.04 ± 10.04	131.05 ± 8.92	0.476	0.636
入院舒张压(mmHg)	81.07 ± 5.21	79.06 ± 6.33	1.551	0.125
空腹血糖(mmol/L)	7.74 ± 3.04	7.69 ± 4.01	0.063	0.950
既往史				
痛风	11(27.50)	12(30.00)	0.061	0.805
脑血管疾病	13(32.50)	10(25.00)	0.549	0.459
冠心病	12(30.00)	13(32.50)	0.058	0.809
高血压	20(50.00)	22(55.00)	0.201	0.654
糖尿病	26(65.00)	27(67.50)	0.056	0.813
个人史				
饮酒史	15(37.50)	13(32.50)	0.220	0.639
吸烟史	11(27.50)	13(32.50)	0.238	0.626

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有入组患者均进行常规治疗,包括低盐、低嘌呤低蛋白饮食、补充 α 酮酸,采用促红细胞生成素改善贫血,钙通道阻滞剂或 β 受体阻滞剂控制血压,服用碳酸氢钠纠正电解质紊乱等。观察组在常规治疗基础上给予非布司他片(杭州朱养心药业有限公司) $40 \text{ mg}/\text{次}$, $1 \text{ 次}/\text{d}$,持续干预 12 周;对照组在常规治疗基础上给予别嘌醇(广东彼迪药业有限公司) $100 \text{ mg}/\text{d}$, $1 \text{ 次}/\text{d}$,持续干预 12 周。

1.2.2 观察指标 (1)收集两组患者的一般临床资料,包括性别、年龄、既往史、个人史。(2)收集治疗前及干预周期结束后肾功能筛查及相关血清学指标:分别于治疗前及干预周期结束后 1 d,采集患者清晨空腹静脉血 5 mL ,采用尿酸酶-过氧化物酶偶联法检验血尿酸(SUA)水平,混合试剂混匀,自动生化分析仪(罗氏公司 Cobas6000)按仪器说明书要求进行测定,试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司。(3)硝酸还原法检测血清一氧化氮(NO)水平:按步骤加入样本和 R1、R2 混合实际, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 60 min,加入 R3、R4,抽提室温静置 40 min $3\ 500 \sim 4\ 000$

rpm,离心 40 min,取上清 0.5 mL,加入显色剂,静置 10 min,550 nm 波长,0.5 cm 光径测定,试剂盒购自上海懋康生物科技有限公司。(4)放射免疫法检测血清内皮素(ET)-1、血肌酐(SCr)水平:取静脉血 2 mL,注入含 10% 乙二胺四乙酸钠(NaEDTA)30 μ L 和抑肽酶 40 μ L 的试管中,混匀,4 $^{\circ}$ C 3 000 rpm 离心 10 min,分离血浆待测或 -20 $^{\circ}$ C 以下保存,操作严格按照说明书进行,ET-1 检测试剂盒购自上海邦景实业有限公司;血肌酐检测试剂盒购自上海抚生实业有限公司。(5)胶乳颗粒增强免疫浊度法检测血清胱抑素 C(Cys-C)水平:配制待测样品及不同浓度的标准品,分别加入酶标仪的孔板的不同微孔中,然后在各个微孔中先后加入由浓度 15 ~ 30 g/L 的表面活性剂和浓度 0.01 ~ 0.1 mmol/L 的缓冲液组成的 R1 试剂,由浓度为 0.2 ~ 2.0 g/L 的偶联有抗体的胶乳微球、质量浓度为 0.01 ~ 0.1% 的防腐剂、浓度为 0.01 ~ 0.1 mmol/L 的缓冲液组成的 R2 试剂,将孔板放入酶标仪中,在 30 ~ 40 $^{\circ}$ C 下恒温震荡 1 ~ 5 min,生成不溶性复合物,酶标仪自动在 546 nm 波长处检测各个微孔中免疫复合物的吸光值,根据不同浓度的标准品吸光值拟合标准曲线,并自动根据标准曲线计算待测样品中待测物浓度,试剂盒购自上海初态生物科技有限公司。(6)免疫层析法检测血清 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP):试剂条标记线一端浸入待测标本中,2 ~ 5 s 后在标本加样处加一定量待检样本,平放于水平桌面上,5 ~ 20 min 内观察结果,试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司。(7)化学发光法检测血清心肌钙蛋白 T(cTnT):设标准孔 7 孔,依次加入 100 μ L 不同浓度的标准品;空白孔加 100 μ L,余孔加待测样品 100 μ L,酶标板加上覆膜,37 $^{\circ}$ C 温育 5 h;弃去液体,甩干,不用洗涤;每孔加入 100 μ L 检测溶液 A,酶标板加上覆膜,37 $^{\circ}$ C 温育 1 h;弃去孔内液体,自动洗板机洗涤,重复上述步骤洗涤检测溶液 B;每孔加底物溶液 100 μ L,覆膜避光温育 10 min,在微孔板型多功能化学发光仪上测量化学发光信号(RLU 值),试剂盒购自上海西格生物科技有限公司。(8)双抗体夹心法检测血清超氧化物歧化酶(SOD)水平:分别设置空白孔、待测样品孔。在酶标包被板上待测样品孔中先加样品稀释液 40 μ L,再加待测样品 10 μ L(样品最终稀释为 5 倍),将样品加于酶标板孔底部,尽量不触及孔壁,轻轻晃动混匀;37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,30 倍浓缩洗涤液用蒸馏水 30 倍稀释备用;洗涤后静置拍干,加酶;重复温育、洗涤操作;每孔加显色剂,避光显色,加终止液 50 μ L,终止反应;450 nm 波长依序测量各孔吸光度,试剂盒购自合肥莱尔生物科技有

限公司。(9)硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛(MDA)水平:标准管、标准空白管、测定管、测定空白管各 10 ng/mL 标准品;漩涡混匀器混匀,试管口用保鲜薄膜扎紧,用针头刺一小孔,95 $^{\circ}$ C 水浴 40 min;取出后流水冷却,然后 4 000 rpm,离心 10 min,使沉淀完全;取上清,吸取上清比色时用移液器吸取上清加入比色皿中,尽量避免倾倒,以免沉淀进入比色皿,影响吸光度;把比色皿置于 532 nm 处,1 cm 光径,蒸馏水调零,测各管吸光度值,试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司。(10)二硫代二硝酸苯甲酸显色法检测血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px):分别制备溶血液上清液、血清上清液、组织上清液等样品待测,测定管 0.5 mL 上清液、4.5 mL 5,5'-二硫代双(DTNB)混匀,室温放置 10 min 后,420 nm 处测定吸光度,试剂盒购自合肥莱尔生物科技有限公司。(11)酶联免疫吸附法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、D-二聚体(D-D)水平:配置标准品,加样洗板,每孔加入第一抗工作液 100 μ L,将反应板充分混匀后置 37 $^{\circ}$ C 60 min,继续重复洗板两次;每孔加入底物工作液 100 μ L,置 37 $^{\circ}$ C 暗处反应 15 min;每孔加入 100 μ L 终止液混匀;30 min 内用酶标仪在 450 nm 处测吸光值,CRP、IL-6 检测试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司;D-D 测试盒购自上海酶联生物科技有限公司。(12)采集患者清晨第一次排尿尿中段 100 ~ 200 mL,采用尿素酶偶联法检测尿素浓度,尿素酶分解尿素产生氨,在谷氨脱氢酶的作用下使 DADH 氧化为 NAD⁺,通过 340 nm 吸光度的降低值计算尿素含量,试剂盒购自上海尚宝生物科技有限公司。(残余肾功能^[8]RRF = 肾尿素氮清除率/肾肌酐清除率)。

1.2.3 临床疗效观察^[9] 显效:SUA 水平较治疗前水平降低 $\geq 25\%$,停药后疗效维持时间 ≥ 3 个月;有效:SUA 水平较治疗前水平降低 $\geq 15\%$,停药后疗效维持时间 ≥ 1 个月;无效:SUA 水平较治疗前无明显变化甚至升高。总有效率 = (显效 + 有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 观察不良反应及随访 记录治疗过程中两组患者不良药物反应的发生情况;干预结束后随访观察 6 个月,记录两组患者发生心血管事件的情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 进行统计分析。计数资料以 [n (%)] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验;采用二元 Logistic 回归分析患者预后发生心血管事件的危险因素。*P* < 0.05 表示差异统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清学指标及残余肾功能比较

治疗后,两组患者血清 SUA、ET-1、SCr、Cys-C、cTnT、MDA、D-D、IL-6、CRP 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组(均 $P < 0.05$);血清 NO、SOD、GSH-Px 水平均高于治疗前,且观察组高于对照组(均 $P < 0.05$);两组患者残存肾功能治疗后均有降低,但观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血清学指标及残余肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

时间	观察组(n=40)	对照组(n=40)	t 值	P 值
治疗前				
SUA(μmol/L)	427.02 ± 85.66	421.42 ± 76.89	0.308	0.759
NO(mmol/L)	36.77 ± 9.00	38.71 ± 14.08	0.734	0.465
ET-1(ng/L)	47.30 ± 10.16	48.63 ± 16.15	0.400	0.690
SCr(μmol/L)	493.08 ± 36.86	496.85 ± 52.00	0.374	0.709
Cys-C(mg/L)	2.31 ± 0.35	2.35 ± 0.51	0.409	0.684
NT-proBNP(pg/mL)	362.15 ± 23.80	356.42 ± 24.86	1.053	0.296
cTnT(mg/mL)	0.046 ± 0.006	0.047 ± 0.007	0.686	0.495
SOD(U/mL)	156.67 ± 24.05	155.55 ± 32.60	0.175	0.862
GSH-Px(μmol/L)	81.46 ± 6.79	80.52 ± 6.57	0.629	0.531
MDA(nmol/mL)	8.17 ± 2.63	8.92 ± 2.46	1.317	0.192
D-D(mg/L)	2.26 ± 0.89	2.31 ± 0.88	0.253	0.801
IL-6(pg/mL)	141.69 ± 22.08	146.75 ± 22.12	1.024	0.309
CRP(mg/L)	15.55 ± 2.11	15.59 ± 2.47	0.078	0.938
RRF(ml/L)	1.60 ± 0.10	1.61 ± 0.13	0.386	0.701
治疗后				
SUA(μmol/L)	351.53 ± 88.11 ^{*#}	397.63 ± 90.76 [*]	2.305	0.024
NO(mmol/L)	50.22 ± 13.46 ^{*#}	42.37 ± 10.37 [*]	2.922	0.005
ET-1(ng/L)	25.45 ± 3.49 ^{*#}	31.26 ± 9.86 [*]	3.513	0.001
SCr(μmol/L)	357.56 ± 18.40 ^{*#}	394.52 ± 30.82 [*]	6.512	0.000
Cys-C(mg/L)	2.01 ± 0.21 ^{*#}	2.27 ± 0.49 [*]	3.085	0.003
NT-proBNP(pg/mL)	321.33 ± 18.74 ^{*#}	310.06 ± 19.17 [*]	2.659	0.010
cTnT(mg/mL)	0.042 ± 0.003 ^{*#}	0.045 ± 0.005 [*]	3.254	0.002
SOD(U/mL)	185.86 ± 26.50 ^{*#}	164.83 ± 28.50 [*]	3.418	0.001
GSH-Px(μmol/L)	140.62 ± 10.26 ^{*#}	96.85 ± 7.41 [*]	21.873	0.000
MDA(nmol/mL)	5.74 ± 1.47 ^{*#}	6.81 ± 2.31 [*]	2.472	0.016
D-D(mg/L)	0.56 ± 0.14 ^{*#}	1.01 ± 0.27 [*]	9.358	0.000
IL-6(pg/mL)	100.09 ± 11.42 ^{*#}	118.40 ± 15.31 [*]	6.063	0.000
CRP(mg/L)	3.19 ± 1.04 ^{*#}	3.74 ± 1.09 [*]	2.309	0.024
RRF(ml/L)	1.26 ± 0.15 ^{*#}	0.51 ± 0.10 [*]	26.312	0.000

* $P < 0.05$,与同组治疗前比较,# $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组治疗后显效率 40%、有效率 35%、总有效率 75%,对照组治疗后显效率 22.5%、有效率 30%、总有效率 52.56%;观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗过程中不良药物反应情况比较

观察组患者治疗中 1 例发生头晕,不良反应发生率为 2.50%,对照组 1 例皮疹,2 例轻度肝功能异常,不良反应发生率为 7.50%,两组不良反应发生

情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组(n=40)	16(40.00)	14(35.00)	10(25.00)	75.00(30)
对照组(n=40)	9(22.50)	12(30.00)	19(47.50)	52.56(21)
χ^2 值				4.381
P 值				0.036

2.4 患者预后发生心血管事件的危险因素分析

通过预后 6 个月随访患者发生心血管事件记录发现,观察组 1 例发生缺血性心脏病,2 例心力衰竭,对照组 3 例发生心肌梗死,2 例缺血性心脏病,5 例心力衰竭;将预后发生心血管事件患者与未发生患者分为两组,比较患者一般资料及治疗前临床指标进行统计学分析发现,性别、BMI、血压、血糖、治疗药物、SUA、SCr、Cys-C、cTnT、SOD、GSH-Px、MDA、D-D、IL-6、CRP 水平均与患者发生心血管事件有关($P < 0.05$);将上述差异项纳入二元 Logistic 回归分析发现,血压、SUA、Cys-C、cTnT、MDA、D-D 均是影响患者预后发生心血管事件的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4 及表 5。

表 4 患者预后发生心血管事件的单因素分析[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	未发生心血管事件(n=67)	发生心血管事件(n=13)	χ^2/t 值	P 值
性别			5.875	0.015
男	40(59.70)	3(23.08)		
女	27(40.30)	10(76.92)		
年龄(岁)	61.71 ± 7.67	59.97 ± 7.51	0.751	0.455
BMI(kg/m ²)	25.87 ± 2.22	27.41 ± 2.04	2.317	0.023
入院收缩压(mmHg)	131.32 ± 10.33	143.36 ± 9.00	3.919	<0.001
入院舒张压(mmHg)	80.21 ± 3.49	83.27 ± 6.08	2.525	0.014
空腹血糖(mmol/L)	6.82 ± 2.05	8.94 ± 3.34	3.047	0.003
治疗药物			4.501	0.034
非布司他	37(55.22)	3(23.08)		
别嘌醇	30(44.78)	10(76.92)		
SUA(μmol/L)	393.69 ± 62.48	441.07 ± 77.90	2.716	0.008
NO(mmol/L)	33.35 ± 12.59	35.31 ± 11.14	0.522	0.603
ET-1(ng/L)	43.13 ± 7.84	45.20 ± 14.48	0.744	0.459
SCr(μmol/L)	473.88 ± 41.61	493.73 ± 37.01	25.781	<0.001
Cys-C(mg/L)	1.97 ± 0.42	2.37 ± 0.34	3.229	0.002
NT-proBNP(pg/mL)	362.02 ± 19.88	357.40 ± 27.26	0.720	0.474
cTnT(mg/mL)	0.046 ± 0.007	0.047 ± 0.006	200.702	<0.001
SOD(U/mL)	145.59 ± 23.71	163.12 ± 28.12	2.367	0.020
GSH-Px(μmol/L)	83.52 ± 5.71	75.71 ± 6.81	5.493	<0.001
MDA(nmol/mL)	6.18 ± 2.63	8.83 ± 2.39	3.370	0.001
D-D(mg/L)	1.99 ± 0.72	2.53 ± 0.90	2.374	0.020
IL-6(pg/mL)	141.42 ± 25.57	157.66 ± 21.24	2.147	0.035
CRP(mg/L)	15.19 ± 1.87	13.24 ± 2.47	3.529	0.002
RRF(ml/L)	1.64 ± 0.12	1.63 ± 0.13	0.271	0.787

表 5 患者预后发生心血管事件的多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	0.849	1.140	0.555	2.338	0.250 ~ 21.841	0.456
BMI	0.621	0.419	2.197	1.861	0.819 ~ 4.229	0.138
入院收缩压	0.672	0.307	4.787	1.958	1.073 ~ 3.576	0.029
入院舒张压	0.362	0.159	5.193	1.437	1.052 ~ 1.963	0.023
空腹血糖	0.645	0.464	1.935	1.906	0.768 ~ 4.728	0.164
治疗药物	-0.653	1.145	0.326	0.520	0.055 ~ 4.908	0.568
SUA	0.033	0.015	5.000	1.034	1.004 ~ 1.064	0.025
SCr	0.032	0.017	3.466	1.033	0.998 ~ 1.068	0.063
Cys-C	4.846	2.079	5.433	127.256	2.162 ~ 7489.400	0.020
cTnT	6.337	3.410	3.984	1.312	2.615 ~ 13.417	0.046
SOD	-0.011	0.022	0.266	0.989	0.946 ~ 1.033	0.606
GSH-Px	0.003	0.070	0.002	1.003	0.874 ~ 1.152	0.961
MDA	0.942	0.327	8.293	2.566	1.351 ~ 4.874	0.004
D-D	1.656	0.675	6.018	5.236	1.395 ~ 19.654	0.014
IL-6	0.029	0.025	1.338	1.029	0.980 ~ 1.081	0.247
CRP	0.295	0.182	2.639	1.344	0.941 ~ 1.919	0.104
常数	-24.018	8.987	7.143	0.000	-	0.008

3 讨论

尿酸的形成和排泄在正常机体内存在动态平衡,但慢性肾病患者肾功能异常,血尿酸和换嘌呤氧化酶通过促进慢性炎症,损害内皮功能,加速氧化应激反应,激活肾素-血管紧张素系统等途径,加剧肾脏纤维化^[10]。循证医学^[11-12]证实,血清尿酸的升高与 ESRD 患者全因和心血管死亡有关。目前临床通过降低血尿酸水平,延缓肾脏疾病进展的治疗方案受到广泛肯定,其中别嘌醇与医保限定非布司他均是临床降尿酸的常用药物。别嘌醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂的代表药物,其通过黄嘌呤氧化酶抑制尿酸的产生,但因其常见用药不良反应(如皮疹、胃肠道紊乱、肝肾损害)而在临床应用中存在一定的局限性^[13-14]。与其相较,医保限定非布司他在肾功能影响少程度较小,还具有一定的肾功能保护作用,对糖尿病、慢性肾病合并高尿酸血症患者疗效更佳^[15]。本研究显示,治疗后两组患者 SUA 水平均低于治疗前,炎症因子如 IL-6、CRP 水平均降低,观察组疗效更佳。此外,在比较两组有关血管内皮性能、氧化应激反应、凝血、及心肌细胞影响发现,观察组对上述考察指标的改善情况均明显优于对照组;干预期间,观察组的药物不良反应发生率也明显低于对照组,与上述研究^[15]基本吻合。虽然与别嘌醇相比,医保限定非布司他在降低 ESRD 合并 HUA 患者 SUA 的功能上表现尚佳,但观察组患者预后 6 个月内仍有 3 例患者发生心血管事件,而对照组更多。尽管已知高血尿酸是影响患者预后心血管事件的相关风险,但尚有其他危险因素影响 ESRD 合并 HUA

患者的预后状态。

超过 50% ESRD 患者死亡归因于心血管疾病,而心血管疾病发生归因于高血压的比例超过 30%,而高血压患者同行伴随其他心血管危险因素的占比超过 31.9%^[16],高血压对 ESRD 合并 HUA 患者预后的不良影响。cTnT、CRP 等与 ESRD 患者预后发生心血管事件密切相关^[17]。ESRD 患者长期处于微炎症状态,而炎症因子可介导相关细胞因子持续刺激血管内皮及心肌细胞,诱发亚临床心脏微血管改变,使 cTnT 水平升高。本研究将预后发生心血管事件患者与未发生患者分为两组,比较两组的资料发现,性别、BMI、血压、血糖、治疗药物、SUA、SCr、Cys-C、cTnT、SOD、GSH-Px、MDA、D-D、IL-6、CRP 水平均是 ESRD 患者预后发生心血管事件的可疑影响因素,其中血压、SUA、Cys-C、cTnT、MDA、D-D 均为独立危险因素。由于 ESRD 患者代谢紊乱导致内环境改变,尤其是肾脏对尿内毒素的排出及滤过作用降低,使如羰基化合物、晚期糖基化终产物、氧化修饰低密度脂蛋白等毒素刺激细胞大量生成活性氧,并降低抗氧化作用,诱导机体发生氧化应激反应^[18]。然而长期处于氧化应激转态下的 ESRD 患者,一方面通过介导一氧化氮失活,加重血管皮损伤,而血管内皮损伤可刺激血小板凝聚,促进 D-D 等凝血因子分泌,加重血管内皮损伤负效应;另一方面促进单核巨噬细胞活化,诱导炎症相关基因表达,加剧炎症因子对心肌细胞的损伤^[19]。Cys-C 是近年来反应肾小球过滤变化的理想同源标志物,其可与组织蛋白酶、同型半胱氨酸等相互作用,参与心肌梗死、动脉粥样硬化等心血管病理过程^[20]。

综上,非布司他可改善终末期肾病伴高尿酸血症患者的 SUA 水平,保护残存肾功能,改善血管内皮功能;血压、血清 SUA、Cys-C、cTnT、MDA、D-D 水平均是影响患者预后发生心血管事件的独立危险因素。

参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 终末期糖尿病肾脏病肾替代治疗的中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(1): 62-75.
- [2] 张琨, 王少亭, 胡晓舟, 等. 维持性血液透析患者并发心血管疾病危险因素分析[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 82-84.
- [3] Calvo RY, Amneta MRG, Kritiz-SilVerstein D, et al. Relation of serum uric acid to severity and progression of coronary artery calcium in postmenopausal white and filipino women (from the Rancho Bernardo study) [J]. American Journal of Cardiology, 2014, 113(7): 1153-1158.
- [4] Day R, Kamel B, Kannangara DR, et al. Xanthine oxidoreductase and its inhibitors; relevance for gout [J]. Clinical Science, 2016, 130(23): 2167-2180.

- [5] Chen C, Lu JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An overview [J]. *Medical Science Monitor*, 2016, 22(1): 2501 - 2512.
- [6] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255 - 304.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1 - 13.
- [8] 刘翠兰, 金玉杰, 韩小丽, 等. 肠道微生态制剂对老年慢性肾衰竭腹膜透析病人残余肾功能、微炎症及氧化应激的影响[J]. *实用老年医学*, 2021, (4): 358 - 361.
- [9] 苏晓娟, 李芳, 宋颖, 等. 非布司他与别嘌醇治疗慢性肾脏病合并高尿酸血症的疗效及安全性比较[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(2): 113 - 115.
- [10] Kim IY, Lee DW, Lee SB, *et al.* Corporation HP. The role of uric acid in kidney fibrosis: Experimental evidences for the causal relationship [J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014: 638732.
- [11] Jeong HY, Cho HJ, Kim SH, *et al.* Association of serum uric acid level with coronary artery stenosis severity in Korean end-stage renal disease patients [J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2017, 36(3): 282 - 289.
- [12] Hirooka K, Anju K, Moriyama Y, *et al.* Calciphylaxis after aortic valve replacement in a patient with end-stage renal disease [J]. *Annals of Vascular Diseases*, 2021, 14(4): 376 - 379.
- [13] Lei T, Ma H. A few comments about the evaluation for small and diminutive colorectal polyps in end-stage renal disease patients [J]. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2021, 28(1): 80.
- [14] Bae EH, Oh TR, Suh SH, *et al.* Underweight and weight change increases end-stage renal disease risk in patients with diabetes: A nationwide population-based cohort study [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 154.
- [15] 刘宏贵, 晋泽军, 王金宝. 非布司他治疗老年维持性血液透析合并高尿酸血症的临床效果[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21): 4758 - 4760.
- [16] Yu DH, Huang JF, Hu DS, *et al.* Association between prehypertension and clustering of cardiovascular disease risk factors among Chinese adults [J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2009, 53(5): 388 - 400.
- [17] 林蓉宇, 陈文. 血清视黄醇结合蛋白与维持性血液透析终末期肾病患者心血管事件的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(1): 53 - 58.
- [18] Schetter V, Wisland E, Methe H, *et al.* Oxidative stress during dialysis I effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998, 13(10): 2588 - 2593.
- [19] Murase T, Knme N, Hase T, *et al.* Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF-kappaB and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 1999, 19(6): 1412 - 1420.
- [20] 陈继英, 唐东兴. 脂联素、血肌酐、血清胱抑素 C 水平与维持性血液透析患者心血管事件的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(5): 1219 - 1221.

(收稿日期: 2022 - 03 - 12

修回日期: 2022 - 04 - 21)