非布司他联合血液透析对慢性肾脏病的疗效及对成纤维细胞生长因子 23 及骨代谢的影响

张 静[1]，杨晓宁[1]，李丽娜[2]，潘晓葚[2*]
（1. 青岛市市立医院集团西院区，青岛市老年病医院肾内科，山东青岛 266071；
2. 青岛市市立医院集团西院区，青岛市老年病医院血液净化中心，山东青岛 266071）

摘要：目的 探讨非布司他联合血液透析治疗慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的效果及对成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）23 及骨代谢的影响。**方法** 选择 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在我院肾内科接受治疗的 CKD 患者 105 例，采用随机数表法分为试验组（n = 53，血液透析＋非布司他）和对照组（n = 52，血液透析）。比较两组临床疗效、血清 FGF23、血尿酸、血钙、血磷、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）、血肌酐（serum creatinine，Scr）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，对照组及试验组总有效率差异有统计学意义（51.92% *vs* 81.13%，P < 0.05），不良反应发生率差异无统计学意义（9.43% *vs* 19.23%，P > 0.05）。两组血清 FGF23、血尿酸、血磷、PTH、Scr、BUN 水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。两组血钙水平均随时间推移而升高，且试验组高于对照组，差异有统计学意义（P < 0.05）。血清 FGF23 及血尿酸与血磷、PTH、Scr 及 BUN 呈正相关（P < 0.05），与血钙呈负相关（P < 0.05）。**结论** 在 CKD 患者中应用非布司他联合血液透析效果显著，可有效改善血清 FGF23 及骨代谢水平，且安全性较佳。

关键词：非布司他；血液透析；慢性肾脏病；成纤维细胞生长因子 23；骨代谢
中图分类号：R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）06-0632-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.020

Effects of febuxostat combined with hemodialysis on chronic kidney disease and effect on fibroblast growth factor 23 and bone metabolism

ZHANG Jing[1], YANG Xiaoning[1], LI Lina[2], PAN Xiaomi[2*]
（*1. Department of Internal Medicine, Qingdao Municipal Hospital Group, Qingdao Geriatric Hospital, Qingdao 266071, Shandong Province, China; 2. Blood Purification Center, Qingdao Municipal Hospital Group, Qingdao Geriatric Hospital, Qingdao 266071, Shandong Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of febuxostat combined with hemodialysis in the treatment of chronic kidney disease（CKD） and its effect on fibroblast growth factor（FGF）23 and bone metabolism. ***Methods*** A total of 105 patients with CKD who treated at the department of nephrology in our hospital from February 2020 to February 2021 were selected and divided into experimental group（n=53, hemodialysis＋febuxostat） and control group（n=52, hemodialysis） by random number table method. The clinical efficacy, serum FGF23, serum uric acid, serum calcium, blood phosphorus, parathyroid hormone（PTH）, serum creatinine（Scr）, blood urea nitrogen（BUN） and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, there was a statistically significant difference in the total effective rate between the control group and the experimental group（51.92% *vs* 81.13%, P<0.05）, but no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions（9.43% *vs* 19.23%, P>0.05）. The levels of serum FGF23, blood uric acid, blood phosphorus, PTH, Scr and BUN in both groups were decreased with time, and the experimental group were

收稿日期：2021-11-28；**修回日期：**2022-10-31
作者简介：张静，初级护师，研究方向：内科临床护理管理。
通信作者：潘晓葚，主管护师，研究方向：血液净化。

lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum calcium level of both groups increased with time, and the experimental group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum FGF23 and blood uric acid were positively correlated with blood phosphorus, PTH, Scr and BUN ($P<0.05$), and negatively correlated with blood calcium ($P<0.05$). ***Conclusion*** Febuxostat combined with hemodialysis has a significant effect in patients with CKD, which can effectively improve serum FGF23 and bone metabolism, with good safety.

Key words: febuxostat; hemodialysis; chronic kidney disease; fibroblast growth factor 23; bone metabolism

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）是一种多种因素引发的慢性肾脏结构和功能障碍，我国成年人群发病率高达 10.8%，若不接受及时诊治，则会进一步发展为肾功能恶化、心血管疾病等，已成为全球性公共健康问题之一[1—2]。

血液透析是治疗 CKD 的一种常用方法，可帮助清除代谢废物，维持电解质及酸碱平衡[3]。非布司他是一种新型非嘌呤类黄嘌呤氧化酶抑制剂，可选择性抑制非嘌呤类黄嘌呤氧化酶，且不经过肾脏排泄，可减少肾损伤，被广泛用于治疗 CKD，但其治疗维持性血液透析患者研究相对少见[4]。研究显示，多种细胞因子参与了 CKD 发生发展，观察治疗期间水平变化具有重要意义[5—7]。FGF23 是一种人体重要的调磷因子，可减少磷重吸收，随着肾功能下降而水平上升，并参与 CKD 发生发展，且与骨代谢紊乱有关。目前，关于非布司他联合血液透析治疗的研究尚不多，故现探讨非布司他联合血液透析治疗慢 CKD 的效果，并分析对 FGF23 及骨代谢的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2020 年 2 月至 2021 年 2 月在我院接受治疗的 CKD 患者 105 例，研究已获得我院伦理委员会批准实施［2020- 伦审第（09）号］。根据总有效率，计算样本量[8]：$n=p_1\times(1-p_1)+p_2\times(1-p_2)/(p_2-p_1)^2\times(\mu_\alpha+\mu_\beta)^2$，取 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，则 $\mu_\alpha=1.96$，$\mu_\beta=1.28$，预实验中观察组有效率为 81%，对照组 51%，$n=[(0.81\times0.19)+(0.51\times0.45)]\times(1.96+1.28)^2/(0.81-0.51)^2$，计算得出 $n=47$ 例，两组最少需要 94 例，实际入组 105 例。

纳入标准：①符合 CKD 诊断，参照《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》[9]，合并乏力、腰酸、夜尿增多的等症状，尿检及肾功能异常。②年龄＞18 岁，性别不限。③终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）患者，内生肌酐清除率＜ 10 ml/min，血肌酐（serum creatinine，Scr）＞ 707 μmol/L。④透析时血流通畅，超滤接近或达到干体质量。⑤临床病例资料完整。⑥知情同意本研究，签署知情同意书。⑦伴高尿酸血症[10]，在正常嘌呤饮食状态下，非同日 2 次空腹血尿酸浓度＞ 420 μmol/L。

排除标准：①合并胃溃疡。②心功能异常者。③近 3 个月有严重创伤或者手术。④严重自身免疫性疾病。⑤需肾脏移植者。

1.2 方法

采用随机数表法将所有患者分为试验组（$n=53$）和对照组（$n=52$），两组均进行普通血液透析。对照组给予血液透析，采用日本东丽和威高血透机，碳酸盐透析液，透析液流速设置为 500 ml/min，血流速度 200 ～ 250 ml/min，每次 4 h，每周 1 ～ 3 次。试验组在对照组治疗基础上给予非布司他片（40mg/ 片，20191106，福安药业集团烟台只楚药业有限公司）一日 1 次口服，初始剂量为每次 20 mg，治疗 4 周后剂量递增为一日 40 mg。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

主要指标：临床疗效[9]。评定标准：Scr 减少≥ 20% 为显效；Scr 减少≥ 10% 为有效；Scr 无明显改善或加重为无效。

次要指标：采集肘静脉血 4 ml，提取血清，采用上海鑫乐生物科技有限公司提供的酶联免疫法试剂盒测定 FGF23；骨代谢指标：血钙、血磷、甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）；采用全自动生化分析仪（郑州安图生物工程有限公司）检测血尿酸；记录血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）变化情况；记录不良反应。

1.4 统计学分析

以 SPSS24.0 软件包处理，计量资料如符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验；如不符合正态分布，以中位数和四分位间距表示，组间比较采用非参数秩和检验，同组比较采用配对样本 t 检验。单向有序等级资料采用秩和检验，计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验组 53 例，男 36 例，女 17 例，年龄（64.28±3.13）岁，病程（5.12±1.12）年，血液透析时间（26.52±1.45）个月，每周透析 3 次，每次透析 4 h，慢性肾小球肾炎（glomerulonephritis，GN）22 例，高血压肾病 17 例，糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）10 例，其他 4 例。

对照组 52 例，男 39 例，女 13 例，年龄（64.56±3.23）岁，病程（5.15±1.27）年，血液透析时间（26.46±1.41）个月，每周透析 3 次，每次透析 4 h，慢性 GN20 例，高血压肾病 18 例，DN13 例，其他 1 例。两组基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1[肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）]。

2.2 临床治疗效果评价

试验组显效 26 例（49.06%），有效 17 例（32.08%），无效 10 例（18.87%），总有效 43 例 81.13%）；对照组显效 17 例（32.69%），有效 10 例（19.23%），无效 25 例（48.08%），总有效 27 例（51.92%）。试验组总有效率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=4.352$，$P<0.05$）。

2.3 FGF23 及血尿酸水平比较

较治疗前，两组血清 FGF23、血尿酸水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组血清 FGF23、血尿酸水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.4 骨代谢指标水平比较

较治疗前，两组骨代谢指标水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组血钙水平随时间推移而升高，且试验组高于对照组（$P<0.05$），血磷、PTH 水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组（$P<0.05$），见表 3。

2.5 两组肾功能水平比较

较治疗前，两组肾功能水平差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组 Scr、BUN 水平均随时间推移而下降，且试验组低于对照组（$P<0.05$），见表 4。

2.6 两组安全性评价

试验组发生皮疹 1 例（1.89%），恶心 2 例

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别/男/女/n(%)	年龄/岁	病程/年	透析时间/个月	原发疾病/n(%)				GFR/ml(min·1.73m^2)$^{-1}$	Scr/μmol·L^{-1}
					慢性GN	高血压肾病	DN	其他		
试验组（n=53）	36(67.92)/17(32.08)	64.28±3.13	5.12±1.12	26.52±1.45	22(41.51)	17(32.08)	10(18.87)	4(7.55)	48.71±8.14	172.25±18.56
对照组（n=52）	39(75.00)/13(25.00)	64.56±3.23	5.15±1.27	26.46±1.41	20(38.46)	18(34.62)	13(25.00)	1(1.92)	48.67±8.20	170.98±18.93
χ^2值	0.644	0.451	0.128	0.215	2.306				0.025	0.347
P值	0.422	0.653	0.898	0.830	0.511				0.980	0.729

表 2 两组 FGF23 及血尿酸水平比较

Table 2 Comparison of FGF23 and blood uric acid levels between the two groups

组别	FGF23/pg·ml^{-1}		血尿酸/μmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=53）	324.81±38.24	141.05±29.83	557.74±45.04	337.54±32.14
对照组（n=52）	321.29±38.36	280.18±41.56	561.05±46.05	418.28±25.06
t值	0.471	19.736	0.372	14.337
P值	0.639	0.000	0.710	0.000

表 3 两组骨代谢指标水平比较

Table 3 Comparison of bone metabolism indexes between the two groups

组别	血钙/mmol·L^{-1}		血磷/mmol·L^{-1}		PTH/pg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=53）	1.67±0.21	2.84±0.21	3.82±0.41	2.01±0.34	671.52±151.45	281.52±155.56
对照组（n=52）	1.69±0.23	2.02±0.16	3.85±0.45	2.66±0.33	672.05±152.16	525.25±175.56
t值	0.465	22.475	0.357	9.938	0.018	7.533
P值	0.643	0.000	0.722	0.000	0.986	0.000

表 4 两组肾功能水平比较

Table 4 Comparison of renal function levels between the two groups

组别	Scr/μmol·L^{-1}		BUN/mmol·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组（n=53）	237.22±10.10	105.18±8.52	46.47±2.79	21.25±1.81
对照组（n=52）	238.31±10.12	152.62±10.45	46.51±2.88	29.41±1.79
t值	0.552	25.518	0.072	23.224
P值	0.582	0.000	0.943	0.000

（3.77%），肝损伤 1 例（1.89%），血细胞减少 1 例（1.89%），总发生 5 例（9.43%）；对照组发生皮疹 2 例（3.85%），恶心 2 例（3.85%），肝损伤 1 例（1.92%），血细胞减少 3 例（5.77%），总发生 10 例（19.23%）。两组不良反应总发生率差异无统计学意义（χ^2 = 2.057，P > 0.05）。

2.7 血清 FGF23 及血尿酸与骨代谢、肾功能水平间相关性分析

血清 FGF23 及血尿酸与血磷、PTH、Scr 及 BUN 呈正相关（r = 0.389，0.521，0.754，0.584，0.596，0.419，0.569，0.451，P < 0.05），血清 FGF23 及血尿酸与血钙之间呈负相关（r = −0.575，−0.614，P < 0.05）。

3 讨论

CKD 是一种慢性进展性疾病，可导致高磷血症和高钙血症等，主要表现为水、电解质、酸碱平衡紊乱，随着患者肾功能下降，毒素蓄积，可导致 ESRD 发生。根据 GFR 该病可分为 1～5 期，其中 1～3 期一般无明显症状，4～5 期则可有高血压、中枢神经系统障碍，严重危及生命安全[11]。

目前，血液透析被临床常用于治疗 CKD。血液透析是将体内血液引流至体外，通过弥散原理进行物质交换，以清除血液中毒素，达到血液净化效果[12]。研究显示，血液透析不能有效清除中大分子毒素，且透析时间越长，体内大分子物质积聚越多，增加多种并发症发生率[13]。非布司他是一种新型降尿酸

药，能抑制氧化型黄嘌呤氧化酶，降低尿酸水平同时不增加不良反应。研究显示，非布司他能改善肾功能，延缓 CKD 进展[14]。

本研究结果显示，非布司他联合血液透析治疗组总有效率为 81.13%，明显高于单独使用血液透析者。张黎[15]研究也显示，非布司他对维持性血液透析患者有较好疗效，可降低血尿酸水平及炎性因子水平。分析原因可能是 CKD 可导致 GFR、尿酸升高，残余肾小球起到代偿作用，导致肾功能下降，而非布司他可抑制氧化型、还原型黄嘌呤氧化酶，可有较好降低尿酸水平。

近年来，随着研究不断深入，学者发现多种细胞因子参与 CKD 发生发展[16—17]。FGF23 是一种血磷调节因子，能促进尿磷排泄，抑制肠道对磷重吸收。研究显示，早期 CKD 患者肾脏清除能力下降，可导致 FGF23 水平异常[18]。本研究将血清 FGF23 作为参与 CKD 的重要指标，结果显示非布司他联合血液透析治疗组血清 FGF23 水平明显低于单独使用血液透析的患者，且血尿酸水平也低于对照组。分析原因可能是 CKD 可导致体内肾脏损伤及钙磷异常，而非布司他可保护血管内皮细胞，增强抗氧作用，通过减轻炎性反应以延缓肾功能损伤进展，进而降低 FGF23 水平。

本研究还显示，治疗后患者血钙、血磷、PTH 水平明显改善，且非布司他联合血液透析治疗组改善程度优于对照组，Scr、BUN 水平明显下降，且联合组低于对照组，同时治疗期间未发生明显不良反应。进一步提示非布司他联合血液透析可改善体内骨代谢指标及肾功能水平。分析原因可能是非布司他有较强降尿酸作用，可保护血管内皮细胞，改善患者 GFR 水平及肾功能。

另外，血清 FGF23 及血尿酸与血磷、PTH、Scr 及 BUN 呈正相关，与血钙呈负相关，提示血清 FGF23 与血尿酸与骨代谢、肾功能关系密切。豆利军等[19]研究也显示，随着肾功能的下降，FGF23 水平升高，该指标可能在预测 CKD 中有重要价值。

4 结论

综上所述，在 CKD 患者中应用非布司他联合血液透析效果显著，可有效改善血清 FGF23 及骨代谢水平，且安全性较佳。然而，本研究时间较短，更长期的疗效及安全性仍有待持续探讨。

参考文献：

[1] 张雪琴, 郭广凤, 陆晨. 他汀类药物对慢性肾脏病患者预后的影响[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(3): 427-430.

[2] 曾艳, 赵韶静, 陈华茜, 等. 溶酶体相关膜蛋白2及其抗体与慢性肾脏病患者肾功能变化的关系[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(9): 776-781.

[3] 赵赟, 杨向东. 慢性肾脏病患者维持性血液透析前后凝血功能变化及其临床意义[J]. 现代仪器与医疗, 2018, 24(2): 84-85.

[4] 任广伟, 李明明, 杨洪娟, 等. 非布司他对维持性血液透析伴高尿酸血症患者血清炎性因子水平和肝功能的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(14): 2171-2174.

[5] 董中亮, 任晓曼, 伞吉爽, 等. 成纤维细胞生长因子23在肾脏和慢性肾脏病及其并发症中的作用及其机制[J]. 生理科学进展, 2018, 49(4): 285-288.

[6] Foti KE, Wang D, Chang AR, *et al*. Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States[J]. Kidney Int, 2021, 99(3): 686-695.

[7] 韩毓, 孙晶, 王杨威, 等. FGF23在慢性肾脏病及矿物质和骨代谢异常中的相关作用[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(11): 2027-2031.

[8] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[9] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.

[10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 293-303.

[11] 代小雨, 王琴, 杨晗, 等. 不同剂量非布司他对慢性肾脏病4期合并无症状高尿酸血症患者的疗效及安全性观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(2): 124-126.

[12] Neaga B, Banaganapalli B, Nasser K, *et al*. Exome sequencing and metabolomic analysis of a chronic kidney disease and hearing loss patient family revealed RMND1 mutation induced

sphingolipid metabolism defects[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(1): 324-334.

[13] 谭红金, 葛亮, 刘娜利, 等. 血液透析联合低频度血液灌流治疗慢性肾脏病患者矿物质及骨代谢异常[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(1): 81-84.

[14] Ali MS, Ernst M, Robinson DE, *et al*. Alendronate use and bone mineral density gains in women with moderate-severe (stages 3B-5) chronic kidney disease: an open cohort multivariable and propensity score analysis from Funen, Denmark[J]. Arch Osteoporos, 2020, 15(1): 81.

[15] 张黎. 非布司他对维持性血液透析患者残余肾功能及炎性因子水平的影响[J]. 中国医药, 2020, 15(2): 276-279.

[16] 闫奇奇, 郝丽, 张森. 慢性肾脏病患者血清FGF23水平与钙磷代谢及临床相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 776-780.

[17] 龚淑文, 谢海英, 官继超, 等. 慢性肾脏病患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与心血管事件相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(2): 154-158.

[18] 段培林, 张爱枝. 慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子23水平及其与冠状动脉钙化的关联研究[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(21): 3206-3208.

[19] 豆利军, 李耀增, 张顺国. 血清FGF-23水平变化与慢性肾病维持性血液透析患者冠状动脉钙化的相关性及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(18): 1964-1967.

（编辑：虞　瑛）

（上接第573页）

[16] Niture SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2 – an update[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 66(1): 36-44.

[17] Li H, Chen Y, Zhang J, *et al*. Shikonin attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by upregulation of Nrf2 through Akt/GSK3β signaling[J]. Molecules, 2018, 24(1): 110-129.

[18] Xing HY, Cai YQ, Wang XF, *et al*. The cytoprotective effect of hyperoside against oxidative stress is mediated by the Nrf2 – ARE signaling pathway through GSK-3β inactivation[J]. PLoS One, 2015, 10(12): 1451-1483.

[19] Wu H, Tang C, Tai LW, *et al*. Flurbiprofen axetil attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing inflammation in a rat model of transient global cerebral ischemia/reperfusion[J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): 217-225.

（编辑：刘玲玲）