结缔组织疾病相关性肾损害专题

·综 述·

高尿酸血症肾脏损害的药物治疗进展

郭永平[1]，汪年松[2*]
（1. 上海健康医学院附属上海市第六人民医院东院肾脏风湿科，上海 201306；2. 上海交通大学附属第六人民医院肾脏内科，上海 200233）

摘要：高尿酸血症是慢性肾脏病（CKD）发生和进展的独立危险因素，近年来我国成人高尿酸血症的发病率呈快速上升趋势。临床上高尿酸血症肾损害的类型包括急性尿酸性肾病、慢性尿酸性肾病和尿酸性肾石症。适当的药物治疗可降低血尿酸水平，还可在一定程度上改善 CKD 患者的整体预后。本文综述高尿酸血症肾脏损害类型及治疗药物的临床评价。

关键词：高尿酸血症；慢性肾脏病（CKD）；药物治疗
中图分类号：R692.9；R983.+2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)10-0649-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.001

Progress in drug therapy for hyperuricemia kidney damage

GUO Yong-ping[1], WANG Nian-song[2*]
（*1. Department of Nephrology, Shanghai Sixth People's Hospital East Campus Affiliated to Shanghai University of Medcine & Health Sciences, Shanghai 201306; 2. Department of Nephrology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China*）

Abstract: Hyperuricemia is an independent risk factor for chronic kidney disease（CKD）and its progression. In recent years, the incidence of hyperuricemia has been increasing rapidly in China. The clinical type of hyperuricemia includes acute uric acid nephropathy, chronic uric acid nephropathy and uric acid nephrolithiasis. Proper drug treatment can reduce the level of serum uric acid, and may improve the overall prognosis of CKD. This review describes several types of hyperuricemia kidney damage and the clinical evaluation of therapeutic agents.

Key words: hyperuricemia; chronic kidney disease（CKD）; drug therapy

近年来随着社会经济快速发展，人们饮食结构及生活方式的改变，高尿酸血症的发病率呈快速上升趋势，已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病[1]。尿酸是正常人体饮食摄入及体内代谢产生的嘌呤化合物经肝脏进一步代谢所产生。人体内，尿酸盐的饱和浓度为 420 μmol/L，血尿酸水平超过此值会导致尿酸盐在体内关节或其他部位的沉积，并产生相应的临床表现，因此根据该生物化学特性定义，无论男性女性，血尿酸水平大于 420 μmol/L（7 mg/dl），即为高尿酸血症[2]。

近年来高尿酸血症在全球的发病率呈现逐渐升高趋势，美国国民健康与营养调查（NHANES）数据显示，2007—2008 年，美国高尿酸血症的患病率男性为 21.2%，女性为 21.6%[3]。中国的流行病学数据表明，我国成人高尿酸血症的患病率为 8.4% ～

收稿日期：2018-06-19；**修回日期：**2018-08-24
作者简介：郭永平，科副主任，副主任医师，医学博士，浦东新区医学会肾脏病专委会委员，临床长期从事肾脏内科疾病的诊治工作，对各种慢性肾脏病的诊治，包括慢性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、糖尿病肾病等的临床处理有一定经验。
通信作者：汪年松，科主任，主任医师，教授，博士生导师，擅长各种急慢性肾病、各种风湿性疾病的诊治，尤其对糖尿病肾病、强直性脊柱炎、延缓慢性肾功能不全进展、各种血液净化技术的应用和各种透析并发症的防治有较深入的研究。
基金项目：上海健康医学院种子基金项目(HMSF-17-22-016)。

13.3%，尽管不同地区发病率存在较大差异，但患病率总体呈现增长趋势，中老年男性和绝经后女性为高发人群，男性高于女性，城市高于农村，沿海高于内陆，并且有年轻化趋势[4-5]。高尿酸血症患者常常伴发高脂血症、高血压及肥胖等其他代谢异常，并会出现不同程度的肾功能异常、蛋白尿、肾结石等肾脏损害表现，有些患者甚至可能进展至尿毒症需要行肾脏替代治疗，因此对于这类患者，早发现、早治疗就尤为重要。本文简要综述高尿酸血症肾脏损害的类型及药物治疗。

1 高尿酸血症肾脏损害以及类型

高尿酸血症的发病与肾脏的关系非常密切，生理上，肾脏是人体内尿酸排泄的重要器官，正常状态下，人体内每天产生的尿酸约 2/3 由肾脏排泄，余 1/3 由肠道及汗腺等排出体外。肾脏对尿酸的排泄过程包括肾小球滤过、肾小管重吸收、分泌以及分泌后重吸收四个步骤，疾病、药物和遗传等因素均可导致肾脏尿酸排泄功能下降，从而导致高尿酸血症[6]。另一方面，高尿酸血症又可以导致或者加重肾脏疾病的发生、发展。目前研究证明，高尿酸血症不仅是慢性肾脏病（CKD）新发的独立危险因素，也是促进 CKD 进展的独立危险因素[7-8]。血尿酸水平每升高 60 μmol/L，肾脏病的发病风险即增加 7% ～ 11%，肾功能恶化的风险则增加 14%[9-10]。血尿酸水平男性≥ 420 μml/L，女性≥ 360 μml/L，发生终末期肾脏病的危险分别增加 4 倍和 9 倍[11]。由此可见，高尿酸血症与 CKD 之间常常互为因果，相互促进，最终加速了 CKD 进展。

高尿酸血症导致肾脏损害的机制非常复杂，目前研究揭示的可能机制包括诱导细胞氧化应激、线粒体功能失调、炎症反应、内皮功能异常、肾素 - 血管紧张素系统（RAS）激活以及上皮细胞转分化、血管平滑肌细胞增殖等，从而导致肾小球硬化、球内高压、间质纤维化、肾脏小动脉硬化等病变，最终导致肾脏结构、功能异常[12]。高尿酸血症肾损害的临床表现类型包括急性尿酸性肾病、慢性尿酸性肾病和尿酸性肾石症。以上临床类型时常会合并存在，进一步加重肾脏病进展，促进终末期肾脏病的发生，需要积极防治。

1.1 急性尿酸性肾病

急性尿酸性肾病是严重的高尿酸血症导致大量的尿酸盐在肾小管急性沉积并阻塞肾小管从而引起的少尿、无尿性急性肾损伤，多见于肿瘤溶解综合征。急性尿酸性肾病通常可逆，临床关键在于预防，避免其发生。一旦发生，则应该积极补液、水化治疗，必要时可予以透析治疗。降尿酸治疗应选用重组尿酸酶或黄嘌呤氧化酶抑制剂。

1.2 慢性尿酸性肾病

慢性尿酸性肾病是高尿酸血症肾脏损害的最常见类型，临床主要表现为缓慢进展的肾功能损害、肾小管功能障碍以及不同程度的蛋白尿等。慢性尿酸性肾病发展晚期可导致尿毒症。慢性尿酸性肾病的治疗主要是降尿酸治疗，可以根据肾功能损害的临床分期选用不同的降尿酸药物，降尿酸目标一般为＜ 360 μmol/L，但对于痛风频繁发作或伴有痛风石（又称痛风结节）者，降尿酸目标可以＜ 300 μmol/L，但不建议低于 180 μmol/L。

1.3 尿酸性肾石症

尿酸盐在肾脏结晶并沉积为结石即尿酸性肾石症，临床表现为不同程度的血尿、腰痛等，如果发生输尿管梗阻，则可能出现少尿、无尿、发热以及血肌酐升高等，慢性梗阻则可以导致肾积水、肾实质萎缩，甚至发展为尿毒症。碱化尿液、足量饮水是预防尿酸性肾石症的重要措施。对于已经形成的尿酸性肾结石，一般需要采用排石、超声波碎石或外科手术治疗。

2 高尿酸血症肾脏损害的药物治疗

高尿酸血症肾脏损害患者需要纳入正规的慢性病管理，接受高尿酸血症相关知识的科普教育及生活方式干预等一般治疗。鼓励患者与医生一起制定个体化的综合治疗方案，积极监测肾功能、筛查其他脏器合并症，力争血尿酸水平控制长期达标，保

护肾功能，防治 CKD 并发症。通常建议的一般治疗措施包括：低嘌呤饮食、限制酒精摄入量、适量饮水、碱化尿液、减重、规律运动以及戒烟或避免被动吸烟等[1]。某些降尿酸药物在治疗高尿酸血症的同时具有肾脏保护作用，但目前研究证据仍不充分，且可能的保护机制等仍值得深入认识。高尿酸血症肾脏损害患者接受降尿酸治疗的靶目标，也尚缺乏充分的循证学证据，因此在接受药物治疗时，建议对患者肾脏功能及结构作全面评估，根据 CKD 分期、是否伴有肾结石、梗阻等肾脏形态结构异常情况并结合相关药物的药理作用及不良反应，参考痛风治疗指南的靶目标，合理用药[13]。目前临床研究评价降尿酸药物治疗是否同时具有肾脏保护作用，多集中在药物的降尿酸效果、降低血压、减少蛋白尿以及延缓患者肾小球滤过率估算值（eGFR）下降等方面。

临床高尿酸血症治疗药物主要有抑制尿酸生成类药物和促进尿酸排泄药物，抑制尿酸生成类药物可抑制黄嘌呤氧化酶活性，减少尿酸在体内的合成，降低血尿酸水平，常用的有别嘌醇、非布司他等。促进尿酸排泄药物可抑制尿酸盐在肾小管的主动重吸收，增加尿酸盐的排泄，降低血尿酸水平。但该类药物是否具有肾脏功能保护作用，仍值得深入研究。由于该类药物使尿液中尿酸盐的排泄增加，容易促使肾脏尿酸盐结石形成，故用药期间需要多饮水、碱化尿液，并定期 B 超检查随访，必要时减量或停用。目前主要使用的药物为苯溴马隆。此外，全球上市的高尿酸血症治疗新药还有促进尿酸排泄的药物雷西纳德（lesinurad）以及新型促尿酸分解药物如尿酸氧化酶拉布立酶等，这些药物对肾脏的保护作用有待临床研究评价的具体结果。

2.1 抑制尿酸生成药物

2.1.1 别嘌醇

推荐别嘌醇起始剂量为低剂量，一般成人起始剂量为 50 ～ 100 mg/d，逐渐增加剂量，并根据 eGFR 调整剂量，使血尿酸水平达标。CKD 4 ～ 5 期患者可以使用别嘌醇，但剂量不要超过 100 mg/d[14]。对于接受血液透析或腹膜透析并需要降尿酸治疗的患者，亦可以使用别嘌醇，但需要注意使用剂量，谨慎使用[15]。别嘌醇的活性代谢产物羟嘌呤醇通过肾脏排泄，肾功能减退患者可能会出现积聚，增高严重过敏反应风险，因此建议用药前检测 *HLA-B5801* 基因，阳性患者禁止使用。临床研究表明，别嘌醇可以降低 CKD 患者的血尿酸水平，同时还可以延缓患者的 CKD 进展[16]。2014 年 Siren 等[17]研究报道，别嘌醇在有效控制 CKD 3 ～ 4 期患者血尿酸水平的同时，可以降低患者血钾水平、降低血清低密度脂蛋白（LDL）及 C- 反应蛋白（CRP），并提高患者 eGFR，提示别嘌醇可以延缓 CKD 患者肾功能恶化，并具有心血管保护作用。2018 年 Fatemeh 等[18]研究报道，对儿童 CKD 1 ～ 3 期患者，别嘌醇治疗可以有效降低血尿酸水平，同时还可以降低 CRP、降低患者血压、升高 eGFR 水平，提示，别嘌醇可以抑制儿童 CKD 患者炎症状态，并延缓肾脏病进展。目前对别嘌醇提高 CKD 患者 eGFR 水平的临床研究结果存在争议，有研究表明别嘌醇改善 CKD 患者 eGFR 水平不明显，而有的研究却提示别嘌醇可以提高 CKD 2 ～ 4 期患者 eGFR 水平达 11.9 ml/(min·1.73 m^2)[19-20]。由此可见，别嘌醇是否能改善 eGFR 水平仍有待更多、更大样本的临床研究来明确其对肾脏的保护作用。此外，还有临床研究表明，对于肾移植伴有高尿酸血症的患者，别嘌醇治疗可以降低全因死亡风险和移植肾功能丧失[21]。

2.1.2 非布司他

选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他抑制尿酸合成作用较别嘌醇强，通过肝脏、肾脏双通道排泄，故轻中度肾功能异常不需要调整剂量。推荐成人起始剂量为 20 ～ 40 mg/d，逐渐增加剂量，使血尿酸水平达标，最大剂量为 80 mg/d。目前已有非布司他用于 CKD、透析患者及肾移植患者的临床研究[22-24]，但这些患者在应用该药时需要减少剂量，并严密监测肝功能、心功能情况等。2018 年一项临床研究荟萃分析表明，非布司他可以延缓轻中度 CKD 患者的

肾功能下降，对于 eGFR 小于 45 ml/(min·1.73 m^2) 的 CKD 3 期患者，使用非布司他治疗较别嘌醇具有更好的降尿酸效果，并同时可减少 eGFR 下降，延缓肾脏病进展[25-26]。但也有临床研究表明，与别嘌醇相比，非布司他治疗 CKD 患者具有更好的降尿酸、降蛋白尿效果，而对患者 eGFR 的影响没有显著差异[27]。因此，非布司他降尿酸治疗是否可以有效延缓慢性肾脏病患者病情进展，仍需进一步深入研究。

2.1.3 托匹司他

托匹司他作用机制类似于非布司他，该药物 100% 由肝脏代谢，肾脏安全性高。成人起始剂量一次 20 mg，一日 2 次，最大剂量一次 80 mg，一日 2 次。2017 年日本的一项小样本临床研究评估托匹司他治疗 30 例 CKD 患者的临床研究，结果发现，托匹司他可以有效降低 CKD 患者血尿酸水平，并可同时降低患者尿蛋白排泄率、降低血压，但对患者血肌酐水平、eGFR 没有影响[28]。托匹司他也可以用于血透患者高尿酸血症的治疗，较非布司他更有效[29]，但作为一种新药，该药物临床使用尚有限，值得深入研究。

2.2 促进尿酸排泄药物

2.2.1 苯溴马隆

苯溴马隆推荐成人起始剂量为 25 ～ 50 mg/d，根据 eGFR 调整剂量，最大剂量 75 ～ 100 mg/d，早餐后服用。当 eGFR 小于 30 ml/(min·1.73m^2) 或伴有尿酸性肾石症患者以及急性尿酸性肾病患者禁用。使用时需要监测患者肝功能。苯溴马隆治疗对高尿酸血症患者具有明确的肾脏保护作用。2011 年一项回顾性研究分析了苯溴马隆对 CKD3 ～ 5 期患者的治疗作用，结果发现，苯溴马隆对这些 CKD 患者具有确切的降尿酸作用，治疗期间还可以维持患者 eGFR 稳定，提示，苯溴马隆可能具有肾脏保护作用[30]。另一项来自中国台湾地区的临床研究表明，与别嘌醇相比，苯溴马隆治疗 CKD 患者不仅具有更好的降尿酸效果，同时能够降低 CKD 患者进展至终末期肾脏病风险高达 50%[19]。提示，苯溴马隆对肾脏具有保护作用。

2.2.2 雷西纳德

新型选择性尿酸重吸收抑制剂雷西纳德通过抑制肾小管上皮细胞尿酸盐重吸收转运因子 -1（URAT1）和有机酸转运子 4（OAT4）发挥作用。目前建议与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合使用，推荐成人剂量为 200 mg/d。2017 年一项纳入 330 例患者的随机对照研究表明，雷西纳德联合非布司他治疗可以提高降尿酸治疗的达标率，促进痛风石溶解，但同时也发现雷西纳德可以导致部分患者血肌酐升高，导致肾功能损伤[31]。因其存在导致急性肾功能衰竭的风险，故 CKD 3 ～ 5 期患者不建议使用。近期研究显示，新药 verinurad 可用于治疗痛风，该药是一个高效的 URAT1 抑制剂，具有确切的降尿酸作用，但其对肾脏的作用如何，目前尚不明确[32]。

2.3 新型促尿酸分解药物

新型促尿酸分解药物主要指尿酸氧化酶，可以通过催化尿酸分解为分子量更小、水溶性更高的尿囊素，从而降低血尿酸水平。目前有拉布立酶（rasburicase）、培戈洛酶（pegloticase），主要用于治疗难治性痛风患者或预防血液系统恶性肿瘤患者急性高尿酸血症，但上述药物均未在国内上市。有研究表明，培戈洛酶可用于 CKD 患者，包括已经透析的终末期肾脏病患者，且剂量无需调整，但需要监测患者心功能[33]。

2.4 其他药物

具有降尿酸作用的其他药物包括氯沙坦、钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT 2）抑制剂以及非诺贝特等。氯沙坦可以通过抑制 URAT1 活性促进尿酸排泄，可以明显降低 CKD 患者的血尿酸水平，延缓肾脏病进展。目前上市的 SGLT 2 抑制剂主要有卡格列净、达格列净、依帕列净等，它们均可不同程度地降低血尿酸水平，同时可以改善蛋白尿、减小肾小球滤过率，但对肾脏功能的影响尚不明确[12]。碳酸氢钠和枸橼酸制剂如枸橼酸氢钾钠颗粒等也可以用于治疗尿酸性肾石症。服药期间均需要检测酸碱平

衡及肝功能，急性肾损伤、严重肾衰竭（G4 ～ G5 期）及肝功能不全患者避免使用[34]。很多单味中药及中药复方具有明确的降尿酸作用，长期用于中医临床实践，比如黄柏、苍术、土茯苓、虎杖、车前子以及二妙散等，其降尿酸作用机制复杂，既有抑制黄嘌呤氧化酶的作用，又可以促进尿酸排泄，某些复方制剂在降尿酸作用的基础上同时具有肾脏保护作用[35]，值得临床推广并进一步研究。

3 结语和展望

综上所述，高尿酸血症与肾脏疾病的关系非常密切，两者往往互为因果，相互促进，共同促进 CKD 的进展。由于高尿酸血症是 CKD 发生、发展和预后不良的危险因素，故积极干预、治疗高尿酸血症可能有利于 CKD 患者的整体预后改善。尽管目前降尿酸治疗的药物种类繁多，新的降尿酸治疗药物也在不断研发当中，但这些药物在有效降低患者血尿酸水平的同时，对患者肾脏的影响却不尽相同。有的药物可以同时降低患者的尿蛋白排泄率、降低血压，维持或提高 eGFR 水平，因此具有一定的肾脏保护作用。有些药物可降低 CKD 患者的血钾、CRP 水平，降低心血管风险甚至全因死亡率。而有些药物虽然具有确切的降尿酸作用，却可能导致肾功能损害。因此，在临床治疗中，强调结合患者实际情况个体化用药，避免药物毒副作用。当然，鉴于目前临床研究的资料有限，今后仍需要有更多的临床研究就 CKD 不同分期的血尿酸达标值、降尿酸治疗的肾脏获益、重度肾功能不全时的降尿酸药物选择及剂量以及终末期肾脏病透析患者的降尿酸治疗等方面的问题给出答案和循证医学证据。

参考文献：

[1] 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.

[2] Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(3): 422-439.

[3] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007-2008[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10): 3136-3141.

[4] Liu H, Zhang XM, Wang YL, *et al*. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling[J]. J Nephrol, 2014, 27(6): 653-658.

[5] Liu R, Han C, Wu D, *et al.* Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 762820-762820.

[6] Rieselbach RE, Steele TH. Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease[J]. Am J Med, 1974, 56(5): 665-675.

[7] Li L, Yang C, Zhao Y, *et al.* Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. Bio Med Central Nephrol, 2014, 15(1): 122-122.

[8] Chang HY, Tung CW, Lee PH, *et al.* Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population[J]. Am J Med Sci, 2010, 339(6): 509-515.

[9] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(12): 2407-2413.

[10] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(2): 239-247.

[11] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, *et al*. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(4): 642-650.

[12] 中国医师协会肾脏内科医师分会．中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南（2017 版）[J]．中华医学杂志，2017, 97(25): 1927-1936.

[13] 中华医学会风湿病学分会．2016 中国痛风诊疗指南［J］．浙江医学，2017, 39(21): 1823-1832.

[14] Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, *et al.* Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(2): 412-421.

[15] Jalalzadeh M, Nurcheshmeh Z, Mohammadi R, *et al.* The effect of allopurinol on lowering blood pressure in hemodialysis

patients with hyperuricemia[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(11): 1039-1046.

[16] Kim Y, Shin S, Kim K, *et al*. Effect of urate lowering therapy on renal disease progression in hyperuricemia patients with chronic kidney disease[J]. J Rheumatol, 2015, 42(11): 2143-2148.

[17] Siren S, Sebnem K, Berna A, *et al*. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(2): 316-320.

[18] Ghane Sharbaf F, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2018, 33(8): 1405-1409.

[19] Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, *et al.* Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, doi: 10.1093/ndt/gfx313.

[20] Krishnamurthy A, Lazaro D, Stefanov DG, *et al*. The Effect of allopurinol on renal function[J]. J Clin Rheumatol, 2017, 23(1): 1-5.

[21] Nikolaos P, Samad K, Felix SS, *et al*. Effects of treatment of asymptomatic hyperuricemia on graft survival and mortality in kidney transplant recipients[J]. Ann Transplant, 2016, 21(1): 350-359.

[22] Lim DH, Oh JS, Ahn SM, *et al*. Febuxostat in hyperuricemia patients with advanced CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(5): 819-821.

[23] Frassetto LA, Gibson S. Febuxostat and increased dialysis as a treatment for severe tophaceous gout in a hemodialysis patient[J]. Case Rep Nephrol, 2016, doi: 10.1155/2016/9106935.

[24] Sofue T, Inui M, Hara T, *et al.* Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8(1): 245-253.

[25] Xiang XZ, Yun LT, Kai XH, *et al*. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Medicine, 2018, 97(13): e0161- e0161.

[26] Yuki T, Toshio M, Takahito M, *et al*. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(11): 1643-1648.

[27] Kim S, Kim HJ, Ahn HS, *et al*. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis[J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(3): 274-281.

[28] Horino T, Hatakeyama Y, Ichii O, *et al*. Effects of topiroxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(2): 337-345.

[29] Mitsuboshi S, Yamada H, Nagai K, *et al*. Comparison of clinical advantage between topiroxostat and febuxostat in hemodialysis patients[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(9): 1463-1467.

[30] Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, *et al*. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease[J]. Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(12): 1035-1038.

[31] Nicola D, Graeme J, Robert T, *et al.* Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(9): 1903-1913.

[32] Roy F, Peter W, Jeffrey NM, *et al*. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: a phase Ⅱa, open-label study[J]. RMD Open, 2018, 4(1): e000584- e000584.

[33] Bleyer AJ, Wright D, Alcorn H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis[J]. Clin Nephrol, 2015, 83(5): 286-292.

[34] Saito J, Matsuzawa Y, Ito H, *et al*. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol[J]. Endocr Res, 2010, 35(4): 145-154.

[35] Guo Y, Jiang Q, Gui D, *et al*. Chinese herbal formulas Si-Wu-Tang and Er-Miao-San synergistically ameliorated hyperuricemia and renal impairment in rats induced by adenine and potassium oxonate[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 37(4): 1491-1502.

（责任编辑：雷　玲）