

• 临床研究 •

非布司他治疗肾移植后高尿酸血症的有效性和安全性

姜佳佳¹ 傅茜¹ 龙思哲² 张桓熙¹ 苏晓均¹ 李军¹ 吴成林¹ 邓荣海¹ 刘龙山¹
张武军² 王长希³

¹中山大学附属第一医院器官移植中心, 广州 510080; ²中山大学附属第一医院信息中心, 广州 510080; ³广东省器官捐献与移植免疫重点实验室, 广州 510080

通信作者: 刘龙山, Email: liulongshan2003@163.com

【摘要】目的 探讨非布司他治疗肾移植术后高尿酸血症的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 6 月至 2018 年 7 月门诊定期随访并服用非布司他的肾移植后高尿酸血症受者 124 例, 比较服药前和服药 3 个月后的血尿酸水平、血常规及肝肾功能, 随访期内不良事件、受者及移植肾存活情况。**结果** 非布司他治疗 3 个月后, 血尿酸水平降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 血尿酸达标率为 66.1%, 移植肾肾小球滤过率维持稳定。中位随访 12.0 个月, 未发生严重不良事件, 随访期间人/肾存活率 100%。**结论** 非布司他治疗肾移植术后高尿酸血症具有良好的有效性和安全性。

【关键词】 肾移植; 高尿酸血症; 有效性

基金项目: 国家自然科学基金 (81670680, 81700655), 广东省科技计划项目 (2015B020226002, 2014B020212006, 2017A020215012), 广东省自然科学基金项目 (2018A030313016), 广东省器官捐献与移植免疫重点实验室 (2013A061401007)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.03.008

Efficacy and safety of febuxostat in renal transplant recipients with hyperuricemia

Jiang Jiajia¹, Fu Qian¹, Long Sizhe², Zhang Huanxi¹, Su Xiaojun¹, Li Jun¹, Wu Chenglin¹, Deng Ronghai¹, Liu Longshan¹, Zhang Wujun², Wang Changxi³

¹Organ Transplant Center, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Information Data Center, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ³Guangdong Provincial Key Laboratory on Organ Donation & Transplant Immunology, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Liu Longshan, Email: liulongshan2003@163.com

【Abstract】Objective To assess the efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in renal transplant recipients. **Methods** A total of 124 renal transplant patients with hyperuricemia receiving febuxostat between June 2016 and July 2018 were retrospectively analyzed. Uric acid (UA), liver function and renal function parameters before and 3 months after treatment were compared. Adverse events, recipient and renal allograft survival were recorded throughout the follow-up period. **Results** Serum level of uric acid significantly decreased after 3-month treatment ($P < 0.001$). And 66.1% of them achieved target UA level at Month 3 after dosing. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was maintained. No severe adverse event was observed. All recipient and renal grafts survived during the follow-up period. **Conclusions** Febuxostat is both effective and safe in the treatment of hyperuricemia in renal transplant.

【Key words】 Renal transplantation; Hyperuricemia; Efficacy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670680 & 81700655); Guangdong Provincial Technical Research Program (2015B020226002, 2014B020212006 & 2017A020215012); Guangdong Natural Science Foundation (2018A030313016); Guangdong Provincial Key Laboratory for Organ Donation & Transplant Immunology (2013A061401007)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.03.008

肾移植术后约 25% 受者伴发高尿酸血症, 是导致移植物功能不全的独立危险因素^[1-2]。相较于别嘌醇, 非布司他 (FX) 选择性抑制黄嘌呤氧化酶, 其不良反应较小。目前在国内肾移植术后高尿酸血症受者应用的研究甚少。因此, 我们分析本中心资料以探讨肾移植术后高尿酸血症受者应用 FX 的有效性和安全性, 以及影响疗效的因素。

资料与方法

一、研究对象

2016 年 6 月至 2018 年 7 月期间在本中心诊断为高尿酸血症并服用非布司他治疗的肾移植受者, 记录用药信息。

入组标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 性别不限; (3) 移

植肾功能稳定,血清肌酐(SCr)水平波动<20%;(4)在本院行肾移植手术;(5)血清尿酸(UA)浓度男性>420 μmol/L,女性>360 μmol/L^[3]。

排除标准:(1)痛风急性发作期;(2)谷氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)>正常值 2 倍;(3)血白细胞计数(WBC)<4.0 × 10⁹/L,血红蛋白(Hb)<90 g/L 或其他血液系统疾病者;(4)恶性肿瘤患者;(5)随访时间≤1 个月;(6)有任何类型的精神疾病。

根据上述标准,最终有 124 例受者纳入本研究。其中,男性 89 例,女性 35 例;受体年龄(39.0 ± 10.0)岁,体重(56.1 ± 10.4)Kg,身高体重指数(BMI)(20.3 ± 3.0)kg/m²。首次肾移植受者 123 例;合并高血压 79 例,糖尿病 7 例,高脂血症 14 例;服用咪唑立宾 19 例。

二、非布司他剂量

非布司他剂量 10~40 mg/d,初始剂量由血尿酸水平和受者体重决定,根据药物治疗反应调整用量。100 例初始降尿酸药物为非布司他,24 例由其他降尿酸药物(别嘌醇或苯溴马隆)转换为非布司他。62 例在术后 3 个月开始使用非布司他,其中有 23 例转换用药。术后采用钙调磷酸酶抑制剂、抗细胞增殖类药物和糖皮质激素三联免疫抑制方案。

三、观察指标及判断标准

记录用药前及用药 3 个月时的实验室检查指标,包括:肝肾功能、生化、血常规、肾小球滤过率的估算值(eGFR)等,eGFR 采用 Cockcroft-Gault 公式估算。有效性评价包括血尿酸水平达标率,血尿酸下降程度,受者和移植肾的存活率;安全性评估包括用药后是否出现严重贫血、白细胞减少症、肝功能异常、消化道症状、心血管事件等不良事件。

血尿酸浓度达标标准:男性 420 μmol/L,女性

360 μmol/L^[3]。低于该水平为达标组,高于该水平为未达标组。比较两组之间临床指标的差异,探讨影响非布司他疗效的因素。

四、统计学处理

统计软件使用 IBM SPSS 25.0 版。正态分布计量资料以平均值±标准差表示,治疗前后及组间比较采用 *t* 检验。非正态分布计量资料以中位数(P₂₅~P₇₅)表示,治疗前后及两组之间比较分别采用 Wilcoxon 符号秩检验和 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。探讨非布司他疗效影响因素时采用 Logistic 回归分析,单因素分析中 *P*<0.2 纳入多因素分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、有效性评价

治疗后 3 个月,受者血尿酸水平较治疗前下降,差异有统计学意义(*P*<0.001),66.1%受者血尿酸水平达标(表 1)。与使用吗替麦考酚酯或麦考酚酸钠受者相比,服用咪唑立宾中的受者用药前与用药 3 个月的尿酸水平、血尿酸水平达标率差异无统计学意义(*P*>0.05)。血尿酸水平中位下降值为 141.0 μmol/L(63.5~187.5 μmol/L);血尿酸降低百分比中位数为 28.0%(14.3%~38.3%)。中位随访时间 12 个月(6.9~19.3 个月)。随访期间人/肾存活率 100%。

达标组与未达标组比较,用药前的受者年龄、血压、血糖、总胆固醇、甘油三酯、血尿酸、SCr、eGFR 参数差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表 2)。单因素分析发现,高血压、转换用药和首次用药距移植时间可能是影响非布司他疗效的因素(*P*<0.2,表 3)。

表 1 肾移植后高尿酸血症受者经非布司他治疗后各项指标比较

分组	血尿酸(μmol/L)	血肌酐(μmol/L)	eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73m ²)	WBC(10 ⁹ /L)	Hb(g/L)
治疗前	501.21 ± 71.7	127.7 ± 36.9	54.4 ± 15.4	8.0 ± 2.6	121.6 ± 19.8
治疗 3 个月	374.7 ± 94.5	126.7 ± 39.8	55.8 ± 16.2	7.3 ± 2.3	131.6 ± 17.6
<i>P</i> 值	<0.001	0.063	0.074	<0.05	<0.001

注:eGFR 为估算肾小球滤过率;WBC 为白细胞计数;Hb 为血红蛋白

表 2 非布司他治疗达标组和未达标组的肾移植受者基本资料比较

分组	例数(%)	受者年龄(岁)	血压		空腹血糖(mmol/L)
			收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	
达标组	82(66.1%)	38.8 ± 10.4	130.1 ± 13.1	81.4 ± 10.6	4.7 ± 1.1
未达标组	42(33.9%)	39.3 ± 9.5	127.7 ± 14.2	82.6 ± 9.8	4.8 ± 1.6
<i>P</i> 值		0.826	0.390	0.563	
分组	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	血尿酸(μmol/L)	血肌酐(μmol/L)	eGFR(ml·min ⁻¹ ·1.73m ²)
达标组	4.5 ± 1.1	1.5 ± 1.0	498.8 ± 65.1	126.4 ± 33.2	55.0 ± 14.9
未达标组	4.7 ± 1.1	1.6 ± 1.5	501.3 ± 84.6	130.2 ± 43.6	52.7 ± 16.2
<i>P</i> 值	0.457	0.612	0.856	0.600	0.485

注:eGFR 为估算肾小球滤过率

进一步多因素分析结果提示,受者首次用药时间距手术时间 ≥ 3 个月会降低非布司他治疗达标率($P < 0.05$),相较于三个月内开始用药,超过3个月才开始用药的达标率较低(表3)。

二、安全性评价

治疗3个月后Hb浓度升高($P < 0.001$),WBC较服药前减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);6例WBC减低,末次随访恢复正常。5例腹泻,其中1例自行好转,其余经调整免疫抑制剂及对症处理后恢复;未见其余不良事件。

讨 论

许多肾移植受者患有高尿酸血症,而高尿酸血症被认为是慢性肾病(CKD)发展的独立危险因素^[4]。别嘌醇的潜在致死性全身过敏反应常在肾功能不全及老年患者发生^[5-6]。非布司他选择性抑制XO,主要在肝内代谢,可用于轻度到中度肾功能不全患者,且其降尿酸效果优于别嘌醇^[7-8]。本研究中,服用非布司他后血尿酸水平较治疗前明显下降,66.1%受者血尿酸水平达标,与既往报道非布司他的尿酸达标率相近^[9-10]。非布司他可降低尿酸,改善肾小球高血压和肾小球系膜基质扩张,延缓肾小球前动脉疾病的发展^[11],长期使用可延缓肾功能恶化^[12]。本研究用药前后eGFR、SCr差异无统计学意义,提示非布司他在降尿酸过程中可维持肾功能稳定。

本研究大部分受者用药剂量为40 mg/d,少部分使用10~20 mg/d。Tojimbara等^[9]研究发现,非布司他(10或20 mg/d)具有良好的降尿酸作用,治疗后肾功能稳定,且无严重不良反应。但也有学者

认为肾功能不全受者无需调整非布司他剂量^[13]。因此,值得进一步研究非布司他治疗最优剂量。本研究发现,与移植后3个月内开始用药比较,超过3个月开始用药的达标率较低。进一步研究表明,移植3个月后使用非布司他的受者中,有37%是因其他药物降尿酸效果不好或出现不良反应等原因转为非布司他,其高尿酸血症较难控制;此外,可能存在某些机制使移植后3个月内更易控制尿酸,因此提倡及早发现和移植后高尿酸血症。

血尿酸水平升高是心脑血管疾病发展的独立危险因素^[14-15]。非布司他可通过降低血尿酸水平,进而减少心血管事件(CVD)发生^[16]。2017年美国药监局(FDA)援引CARES研究结果,通报了非布司他的心血管事件^[17]。不过,CARES研究对象是合并心血管疾病的高龄痛风患者,且CVD主要发生在合用阿司匹林或非甾体抗炎药(NSAIDs)的高危患者。因此,同时符合以下条件的患者需慎用:(1)男性50岁或女性55岁以上;(2)既往心脑血管病史,包括心肌梗死、住院治疗的不稳定型心绞痛、冠脉或脑血管再生术后、卒中、住院治疗的短暂性脑缺血发作、周围血管疾病、合并微血管病变或大血管病变的糖尿病;(3)服用阿司匹林或NSAIDs类药物。对于普通或低危人群,非布司他与CVD的关系并不明确。一项多中心随机双盲对照的前瞻性研究表明,没有证据提示非布司他的心血管风险^[13];另一项痛风患者的队列研究显示,非布司他与心血管风险无关^[16]。本研究中,未发现心肌梗死、脑血管疾病等不良事件。

本研究124例受者随访期间未发现严重不良事件。非布司他治疗前后WBC计数仍在正常范围内,

表3 影响非布司他治疗达标的单因素分析及多因素分析

因素	优势比 OR	95 % CI	P 值	优势比 OR	95 % CI	P 值
性别(男性、女性)	1.026	0.450~2.341	0.951			
年龄(≥ 40 岁、 < 40 岁)	1.100	0.523~2.316	0.802			
供者类型 (亲属活体、器官捐献)	1.096	0.518~2.321	0.810			
高血压(是、否)	2.073	0.963~4.462	0.062 *	1.936	0.865~4.337	0.108
糖尿病(是、否)	3.237	0.377~27.810	0.284			
高脂血症(是、否)	0.649	0.209~2.010	0.453			
咪唑立宾(是、否)	0.658	0.243~1.787	0.412			
转换用药(是、否)	0.531	0.214~1.316	0.172 *	0.972	0.358~2.638	0.956
首次用药距手术的时间 (≥ 3 个月、 < 3 个月)	0.286	0.122~0.673	0.004 *	0.286	0.122~0.673	0.004
基础尿酸水平 ($\geq 500 \mu\text{mol/L}$ 、 $< 500 \mu\text{mol/L}$)	1.340	0.622~2.889	0.455			

注: * 为 $P < 0.2$ 的项目,纳入多因素分析,优势比(比值比,odds ratio,OR),95 %CI 为 95 %可信区间

无临床意义。6 例发生一过性轻度的低白细胞血症,未予特殊处理,末次随访恢复正常;我们发现这些受者首次用药时间均在术后 3 个月内,不排除术后初期其他合并药物的影响,但也提示使用非布司他时需注意监测 WBC。

综上所述,本研究提示非布司他用于肾移植术后高尿酸血症受者具有良好的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mazali FC, Mazzali M. Uric acid and transplantation [J]. *Seminars in Nephrology*, 2011, 31 (5): 466-471. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.012.
- [2] Haririan A, Metireddy M, Cangro C, et al. Association of serum uric acid with graft survival after kidney transplantation; a time-varying analysis [J]. *Am J Transplant*, 2011, 11 (9): 1943-1950. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03613.x.
- [3] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.25.003.
- [4] Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, et al. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017.
- [5] Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis [J]. *Drugs*, 2004, 64 (21): 2399-2416. DOI: 10.2165/00003495-200464210-00003.
- [6] Richette P, Bardin T. Gout [J]. *The Lancet*, 2010, 375 (9711): 318-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
- [7] Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout; a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 983-992.
- [8] Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout; the confirms trial [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): R63. DOI: 10.1002/9780470291238.ch38.
- [9] Tojimbata T, Nakajima I, Yashima J, et al. Efficacy and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46 (2): 511-513. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.09.045.
- [10] 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: 245-253. DOI: 10.2147/DDDT.S56597.
- [11] Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 23(4): 1179-1185. DOI: 10.1093/ndt/gfm783.
- [12] Whelton A, MacDonald PA, Zhao L, et al. Renal Function in Gout [J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(1): 7-13. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318204aab4.
- [13] Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment [J]. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 22-34. DOI: 10.1097/00045391-200501000-00005.
- [14] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2 (6): 556-562. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.797662.
- [15] Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Uric acid and cardiovascular events; a mendelian randomization study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (11): 2831-2838. DOI: 10.1681/ASN.2014070660.
- [16] Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, pilot study [J]. *Clin Drug Investig*, 2015, 35 (12): 823-831. DOI: 10.1007/s40261-015-0349-8.
- [17] Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New perspectives in rheumatology: implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial and the associated food and drug administration public safety alert [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70 (11): 1702-1709. DOI: 10.1002/art.40583.

(收稿日期: 2019-02-27)