

高尿酸血症对慢性肾脏病影响的研究进展

刘丹丹¹, 崔雯霞², 胡云², 王春²

南京医科大学鼓楼临床医学院老年科, 江苏 南京 210008

摘要: 慢性肾脏病(CKD)已成为全球公共卫生问题,不仅与心血管疾病、糖尿病等疾病密切相关,还与死亡率增加、住院和医疗保健费用增加相关。因此,早期发现和干预相关危险因素对于延缓 CKD 进展至关重要。高尿酸血症是体内嘌呤代谢紊乱的结果,由于经济水平提高及生活习惯的改变,研究报道我国高尿酸血症的发病率呈逐渐增长趋势。目前有研究显示高尿酸血症不仅仅是 CKD 的并发症,而是 CKD 进展的危险因素之一。高尿酸血症导致 CKD 进展机制包括高尿酸诱导氧化应激导致内皮功能障碍、肾血管收缩;激活肾素-血管紧张素系统;引起传入小动脉平滑肌细胞增殖和肾小管间质纤维化等。基础和临床相关研究结果也显示降低尿酸水平可延缓 CKD 的进展,但也有研究显示高尿酸血症与 CKD 之间无明显相关性。本文就高尿酸血症的定义、导致 CKD 进展机制及药物治疗等方面进行综述,以提高临床医师对高尿酸血症与 CKD 之间关系的认识。

关键词: 慢性肾脏病; 高尿酸血症; 机制; 药物治疗

中图分类号: R 692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)01-0120-04

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为一个全球性的公共卫生问题。美国肾脏数据系统估计 2012 年美国 CKD 患病率(不包括终末期肾病)为 13.6%,我国的调查显示中国成年人 CKD 患病率高达 10.8%^[1]。CKD 不仅可进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD),且与心血管疾病风险增加、高死亡率和住院医疗保健费用增加相关^[2-3]。虽然 CKD 是不可逆的,但 CKD 的进展是可以通过治疗来延缓的。因此,早期发现和干预 CKD 进展的危险因素,可以降低 CKD 相关的并发症和死亡率。目前已知与 CKD 相关的危险因素有高血压、蛋白尿、糖尿病等^[4]。由于与肾小球滤过率降低相关,高尿酸血症被认为是 CKD 的并发症,但最近一些研究提出高尿酸血症不仅仅是 CKD 的并发症,而且是 CKD 进展的危险因素之一。Li 等^[5]观察性研究显示高尿酸血症是非 CKD 患者新诊断 CKD 的独立危险因素,而 Madero 等^[6]队列研究则显示高尿酸血症与 CKD 进展之间无相关性。因此,尿酸是否在 CKD 的发病机制中起作用仍然存在争议。本文对高尿酸血症在 CKD 进展中的作用以及降尿酸治疗对 CKD 影响方面的研究进展作一综述。

1 尿酸的来源及代谢

尿酸是体内肝脏、肌肉、肠道的嘌呤核苷酸代谢的难溶性循环终产物。与人类不同的是,大多数其他哺乳动物在嘌呤代谢中具有特殊的酶,即尿酸酶(尿酸氧化酶),尿酸酶将尿酸氧化成 5-羟甲基尿酸盐和尿囊素,尿囊素是一种高度水溶性化合物,大多数能从尿液中排泄。在进化的早期,由于基因突变的原因,人类和灵长类动物丧失了尿酸酶活性及酶促产生尿酸酶的能力,因此,人体血清尿酸水平远远高于其他哺乳动物,易发生高尿酸血症^[7]。

尿酸水平在体内处于动态平衡。约 2/3 的尿酸是内源性的,主要由肝脏、肌肉、和肠道产生,而剩余的 1/3 来自饮食,包括果糖、酒精和富含嘌呤的食物,如某些肉类和海鲜。果糖是尿酸的重要来源,高果糖饮食可消耗细胞内三磷酸腺苷和核酸转换,导致尿酸形成^[8]。人体内产生的尿酸主要由肾脏(65%~75%)和肠道(25%~35%)排泄,肠道尿酸排泄主要是微生物对尿酸的降解作用,肾脏主要通过肾近端小管重吸收和分泌等复杂途径来维持尿酸的稳态^[9]。

目前研究认为近端小管处理尿酸通过四种模型,即肾小球滤过、肾小管重吸收、再吸收后分泌、分泌后重吸收^[10]。尿酸自肾小球滤过,但由于近端小管重吸收,其排泄分数 < 10%。关于肾小管处理尿酸的认识仍在不断发展,最近研究显示近端小管的重吸收和分泌由某些有机酸转运蛋白介导,包括尿酸转运蛋白 1(URAT1,由 SLC22A12 基因编码)和葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9,由 SLC2A9 基因编码)^[9]。URAT1 定位于近端小管细胞的顶膜上,其将尿酸盐从肾小球超滤液中转移到肾小管上皮细胞的胞质溶液中^[9]。Shin 等^[11]研究显示,URAT1 可被丙磺舒、苯溴马隆、氯沙坦等促尿酸排泄药物抑制。GLUT9 在肾脏中表达,主要在基底外侧膜上,重吸收入肾小管上皮细胞胞质中的尿酸在 GLUT9 的介导下排出体外^[9]。Preitner 等^[12]的研究显示,GLUT9 可能是尿酸稳态的主要调节因子。另外,侧腔分泌的尿酸与几种尿酸转运蛋白如 ATP 结合盒转运子亚家族 G 成员 2(ABCG2)、钠依赖性磷酸盐协同转运蛋白 1(NPT1,由 SLC17A1 基因编码)和 4(NPT4,由 SLC17A3 基因编码)相关^[13-14]。ABCG2 基因,也称为乳腺癌抗性蛋白(BCRP),是尿酸外排转运蛋白,定位于近端肾小管细胞和小肠上皮细胞的顶膜。ABCG2 在肠道中的表达水平高于肾脏,表明 ABCG2 通过肠道尿酸排泄来调节尿

酸水平, ABCG2 敲除小鼠的肠道尿酸排泄减少。全基因组关联研究表明, ABCG2 的突变与高水平的血清尿酸盐水平相关, 因 ABCG2 的功能丧失后, 肾脏和肠道中的尿酸盐分泌均降低^[13,15]。NPT1 和 NPT4 是位于肾近端小管中的尿酸盐输出蛋白^[14]。Chiba 等^[16]研究显示 NPT1 的功能增益突变可以预防肾脏排泄不足痛风(痛风的主要亚型)的发展, 并且 NPT4 被认为有助于利尿剂诱导的高尿酸血症的形成^[14]。

2 高尿酸血症的定义及流行病学

国际上高尿酸血症通常被定义为男性尿酸 > 7 或 7.5 mg/dl, 女性尿酸 > 6 或 6.5 mg/dl。尿酸的饱和浓度为 6.8 mg/dl, 超过该水平尿酸趋于结晶, 晶体诱发痛风性关节炎^[5]。我国高尿酸血症的定义为正常饮食下, 非同日两次空腹血尿酸水平: 男性 > 420 $\mu\text{mol/L}$, 女性 > 360 $\mu\text{mol/L}$ ^[10]。在美国, 以血清尿酸 > 7 mg/dl 定义为高尿酸血症, 则高尿酸血症的患病率为 13%, 若以男性血清尿酸 > 7 mg/dl, 女性血清尿酸 > 5.7 mg/dl 定义为高尿酸血症, 则高尿酸血症的患病率高达 21%^[17], 我国成年人高尿酸血症的患病率为 8.4% ~ 13.3%^[10]。流行病学研究显示, 随着女性绝经人数的增加, 50 岁以后女性高尿酸血症逐渐增加, 这可能与绝经后女性体内雌激素的含量逐渐下降, 雌激素对肾脏的保护作用下降相关^[18]。Takiue 等^[19]研究报道, 雌激素通过清除肾脏中的尿酸和降低激素替代的卵巢切除小鼠的尿酸水平, 从而降低 URAT1 和 GLUT9 的蛋白表达。Hak 等^[20]研究也观察到接受激素替代治疗的绝经后妇女尿酸水平较低, 因此, 女性高尿酸血症在绝经后更为普遍。

3 高尿酸血症与 CKD 的关系

血清尿酸水平随着 CKD 的进展而增加, 但高尿酸血症在 CKD 进展中的作用仍是有争议的。近来, 一项涉及超过 190 000 名基线肾功能正常参与者的 13 项观察性试验的荟萃分析中显示, 高尿酸血症是非 CKD 患者新诊断 CKD 的独立危险因素, 这种关联在西方人群比在亚洲人群更强, 这种差异可能与种族、地理因素、饮食差异有关。此外, 在尿酸水平升高的患者中, 随着随访时间的延长, 新发 CKD 的风险越大, 这表明高尿酸血症可能在慢性肾功能不全的长期进展中发挥作用^[5]。Kuo 等^[21]研究表明在基线 eGFR 为 $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的 63 758 名受试者中, 高尿酸血症患者的 eGFR 平均每年下降 $(2.5 \pm 9.5) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, 几乎是尿酸正常患者的两倍水平。在一项平均随访时间为 5 年的回顾性 IgA 肾病患者队列研究中 ($n = 353$), 高尿酸血症是血清肌酐升高或进展为 ESRD 的显著独立危险因素^[22]。另一项涉及 803 名 CKD 患者的回顾性队列研究也显示高尿酸血症与 CKD 进展为 ESRD 显著相关^[23]。在糖尿病患者中也发现了类似结果, 一项针对 1 型糖尿病患者的研究发现, 在正常范围内血清尿酸的升高, 也是 CKD 进展的强预测因子^[24]。

也有研究显示, 高尿酸血症与 CKD 进展之间无显著关系。对 177 例非糖尿病轻中度 CKD 患者随访 7 年结果显示, 高尿酸血症(调整 GFR 和蛋白尿基线后)不是 CKD 进展的独

立预测因子^[25]。同样, 在 CKD 饮食改良研究中, 对 838 例 CKD 3 ~ 4 期患者随访 10 年发现, 高尿酸血症与 ESRD 的发展无显著相关^[6]。

产生这一矛盾的原因可能与研究者在研究设计、高尿酸血症及 CKD 的定义方面存在差异有关。另一方面, 尿酸主要通过引起全身和肾小球高血压导致肾损伤, 而在肾病患者中, 通常由于水和钠潴留而导致严重的全身性高血压, 尿酸依赖性病理机制的贡献可能变得不那么重要。

4 高尿酸血症导致 CKD 进展的机制

基础研究表明, 高尿酸血症导致肾小管收集管腔内的晶体结晶, 尿酸结晶黏附在肾上皮细胞表面并诱导炎症反应^[26], 此外, 伴有肾内晶体沉积的高尿酸尿阻碍肾小管并增加肾结石形成的风险以降低 GFR。单核细胞趋化因子蛋白-1 可能是与局部炎症相关的趋化因子介质之一^[27]。在动物研究中, 高尿酸血症大鼠的肾脏炎症(TNF- α)、纤维化(TGF- β)和氧化(HO-1)标志物增加^[28]。Kohagura 等^[29]对 167 名日本 CKD 患者进行肾活检发现, 在调整年龄、性别、高血压、糖尿病和 eGFR 后, 血清尿酸水平 > 7.2 mg/dl 与肾动脉壁增厚和透明变性相关。高尿酸血症会增加肾素活性, 导致血管紧张素 II 上调, 从而引起血管平滑肌细胞增殖, 高尿酸血症导致的血管壁增厚也会导致肾脏的管腔闭塞和灌注不足, 导致肾小管间质严重纤维化及动脉高血压^[10]。Diwan 等^[28]研究表明, 尿酸直接刺激肾小球传入小动脉平滑肌细胞的增殖并引起肾小球静水压升高, 引起肾小球高血压并导致肾小球肥大和硬化。尿酸在细胞外环境中可能起到抗氧化作用, 但在细胞内可能是促氧化剂, 刺激 NADPH 氧化酶, 诱发氧化应激和内皮功能障碍, 导致肾血管阻力升高和肾血流减少^[10]。

5 高尿酸血症的药物治疗

目前, 临床上常用的降尿酸药物主要包括两大类: 抑制尿酸合成的药物与促进尿酸排泄的药物, 通常药物的选择需根据患者的病因、肝肾功能及并发症的情况来决定。

5.1 抑制尿酸生成的药物 此类药物是通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性来减少尿酸生成, 是降尿酸的首选药物, 常用药物包括别嘌醇和非布司他。别嘌醇是一种传统的降尿酸药, 别嘌醇被黄嘌呤氧化酶代谢为羟基别嘌醇, 羟基别嘌醇反过来抑制黄嘌呤氧化酶。在 19 项随机试验的荟萃分析中, 共有 992 名患有 3 ~ 5 期 CKD 的患者, 与对照组相比, 别嘌醇组的患者尿酸和血压显著降低, eGFR 升高^[30]。Kanbay 等^[31]对 59 例高尿酸血症患者进行了一项小型病例对照研究, 对 eGFR $\geq 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的参与者, 进行 300 mg/d 别嘌醇治疗 3 个月, 结果显示收缩压和舒张压均有所改善, eGFR 显著增加。别嘌醇代谢产物主要通过肾脏代谢, 故其最大剂量需要根据 eGFR 做相应调整, 且别嘌醇可能导致严重的皮肤过敏反应, 如 Steven-Johnson 综合征, 故用药前 HLA-B*58:01 基因筛查可避免出现药物相关并发症^[32]。非布司他与别嘌醇不同, 它是选择性抑制黄嘌呤氧化酶, 主要通过肾脏和粪便双通道排泄, 故轻中度肾功能损害的患者不需要调整

剂量。Lee 等^[33] 研究显示,非布司他降尿酸能力强于别嘌醇,且显著降低肾脏病进展的风险,而别嘌醇与肾脏疾病进展无相关性。此外,迄今为止未发现非布司他与 Steven-Johnson 综合征相关,被认为是不能耐受别嘌醇的替代品^[34]。

5.2 促进尿酸排泄药物 促尿酸排泄药主要是通过非选择性抑制肾小管 URAT1 和 GLUT9 的活性,减少肾小管中尿酸的主动重吸收,增加尿酸的排泄作用,从而降低血清尿酸浓度,应用此类药物的患者需要多饮水并碱化尿液,以防止泌尿系结石的形成^[10]。苯溴马隆是此类药物的代表,主要由细胞色素 P450 (CYP) 2C9 代谢,人的 P4502C9 具有广泛的遗传多态性,此多态性与苯溴马隆的副作用和药代动力学相关。有报道苯溴马隆的代谢产物 1-羟基苯溴马隆或 6-羟基苯溴马隆可致肝毒性。Muraya 等^[36] 的动物研究显示苯溴马隆不仅可降低尿酸水平,而且可延缓 CKD 的进展。

5.3 其他降尿酸药物 (1) 氯沙坦:氯沙坦是一种血管紧张素 II 受体阻滞剂,对 CKD 患者具有肾脏保护作用。与其他 ARB 不同,氯沙坦可通过抑制 URAT1,使近端小管尿酸重吸收减少来降低尿酸水平^[10]。为了确定尿酸降低对用氯沙坦治疗的 T2DM 和肾病患者肾脏功能的影响,对使用氯沙坦试验降低非胰岛素依赖型糖尿病终点的数据进行事后分析,1 342 例患者,在氯沙坦治疗的 6 个月内,尿酸水平显著降低,此外,尿酸每降低 0.5 mg/dl,血清肌酐升高或 ESRD 发展减少 6%。排除尿酸对肾脏结果的影响使氯沙坦的肾脏保护作用从 22% 降低至 17%,表明氯沙坦的尿酸降低作用约占该药物肾脏保护作用的五分之一^[37]。该事后分析的结果表明降低血清尿酸水平可能会延迟 CKD 的进展。(2) SGLT2 抑制剂: SGLT2 是一种高容量、低亲和力的葡萄糖转运蛋白,主要存在于肾近端小管中,约介导 90% 的葡萄糖重吸收^[38]。SGLT2 抑制剂是一种新型抗糖尿病药物,包括卡格列净、达格列净等,可增加尿糖排泄,从而改善血糖状态,它还可能具有一些有益的肾脏相关作用,包括降低肾小球内压和改善白蛋白尿^[10]。此外,SGLT2 抑制剂还可通过诱导糖尿病介导 GLUT9 尿酸转运蛋白来降低血清尿酸水平,由于 SGLT2 抑制,尿液中葡萄糖增多,导致尿酸在管状细胞顶膜上的交换水平升高,所以更多的尿酸从血液中释放到尿液中,最终降低尿酸水平^[39]。

6 结 语

流行病学结果显示,目前 CKD 的患病率逐渐增加,对公共健康的危害日益加重。随着对 CKD 影响因素的深入研究,目前大量实验和流行病学结果支持高尿酸血症是 CKD 进展的独立危险因素,且有研究显示降低尿酸能改善 CKD 的进展,但也有研究认为高尿酸血症与 CKD 进展无相关性。因此,高尿酸血症对 CKD 进展的影响仍有待进一步研究。

参考文献

[1] Zhang LX, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815 - 822.

[2] Sud M, Tangri N, Pintilie M, et al. Risk of end-stage renal disease

and death after cardiovascular events in chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2014, 130 (6): 458 - 465.

- [3] Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, et al. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33 (2): 231 - 241.
- [4] Yang W, Xie DW, Anderson AH, et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63 (2): 236 - 243.
- [5] Li L, Yang C, Zhao YL, 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]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 122.
- [6] Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53: 796 - 803.
- [7] Wu XW, Muzny DM, Lee CC, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution [J]. *J Mol Evol*, 1992, 34 (1): 78 - 84.
- [8] Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31: 447 - 452.
- [9] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 8 - 14.
- [10] 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 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (25): 1927 - 1936.
- [11] Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al. Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16 (2): 156 - 162.
- [12] Preitner F, Bonny O, Laverrière A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (36): 15501 - 15506.
- [13] Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (25): 10338 - 10342.
- [14] Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (45): 35123 - 35132.
- [15] Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra - renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): e30456.
- [16] Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, et al. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (1): 281 - 287.
- [17] Zhu YY, 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.
- [18] Guan SC, Tang Z, Fang XH, et al. Prevalence of hyperuricemia among Beijing postmenopausal women in 10 years [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 64: 162 - 166.
- [19] Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, et al. The effect of female hor-

- mones upon urate transport systems in the mouse kidney[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(2):113-119.
- [20] Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the third national health and nutrition examination survey [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(5):R116.
- [21] Kuo CF, Luo SF, See LC, et al. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function[J]. *Scand J Rheumatol*, 2011, 40(2):116-121.
- [22] Shi YJ, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35(3):153-160.
- [23] Uchida S, Chang WX, Ota T, et al. Targeting uric acid and the inhibition of progression to end-stage renal disease—A propensity score analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0145506.
- [24] Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6):1337-1343.
- [25] Sturm G, Kollerits B, Neyer U, et al. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? the mild to moderate kidney disease study[J]. *Exp Gerontol*, 2008, 43(4):347.
- [26] Sedaghat S, Hoorn EJ, van Rooij FJ, et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e76827.
- [27] Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(6):F991-F997.
- [28] Diwan V, Mistry A, Gobe G, et al. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2013, 68(2):197-207.
- [29] Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(1):43-49.
- [30] Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16:58.
- [31] Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(8):1887-1894.
- [32] Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11):3567-3572.
- [33] Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(3):467-473.
- [34] Kamatani N, Naoyuki K, Fujimori S, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study [J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(4 Suppl 2):S44-S49.
- [35] He LL, Li C, Liu X, et al. Comparative study on the interaction between 3 CYP2C9 allelic isoforms and benzbromarone by using LC-MS/MS method [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1070:97-103.
- [36] Muraya N, Kadowaki D, Miyamura S, et al. Benzbromarone attenuates oxidative stress in angiotensin II-and salt-induced hypertensive model rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7635274.
- [37] Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial [J]. *Hypertension*, 2011, 58(1):2-7.
- [38] Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8):495-502.
- [39] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(7):391-404.

收稿日期:2019-05-22 编辑:王国品

(上接第 119 页)

- [24] 邹雨荷, 丁小凡, 谭丽蓉, 等. 谷氨酰胺联合清热补益中药预防急性放射性肠炎的临床观察 [J]. *广东医学院学报*, 2007(5):553-554.
- [25] 卢晟. 加味痛泻要方预防急性放射性肠炎临床分析 [J]. *中外医疗*, 2011, 30(14):37, 39.
- [26] Liu M, Liu BL, Wang HD, et al. Dosimetric comparative study of 3 different postoperative radiotherapy techniques (3D-CRT, IMRT, and RapidArc) for II-III stage rectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(1):e372.
- [27] Wiesendanger-Wittmer EM, Sijtsema NM, Muijs CT, et al. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 102(3):325-334.
- [28] Shukla P, Gupta D, Bisht SS, et al. Circadian variation in radiation-induced intestinal mucositis in patients with cervical carcinoma [J]. *Cancer*, 2010, 116(8):2031-2035.

收稿日期:2019-03-13 收回归日期:2019-04-14 编辑:王国品