

# 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识

中华医学会内分泌学分会

**【共识要点】** 目前中国高尿酸血症(HUA)呈现高流行、年轻化、男性高于女性、沿海高于内地的趋势。HUA 是多种心血管危险因素及相关疾病(代谢综合征、2 型糖尿病、高血压、心血管事件及死亡、慢性肾病等)的独立危险因素。HUA 治疗前建议进行分型诊断,以利于治疗药物的选择。生活方式指导、避免引起 HUA 的因素是预防 HUA 的核心策略。痛风作为与 HUA 直接因果相关的疾病,应严格控制血尿酸在  $360\ \mu\text{mol/L}$  以下,最好达  $300\ \mu\text{mol/L}$ ,并长期维持。对于无症状的 HUA,也应予以积极地分层治疗。

## 前 言

20 世纪 80 年代以来,随着我国人民生活水平的不断提高,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率呈逐年上升趋势,特别是在经济发达的城市和沿海地区,HUA 患病率达  $5\% \sim 23.5\%$ <sup>[14]</sup>,接近西方发达国家水平<sup>[5]</sup>。

HUA 与痛风之间密不可分,并且是代谢性疾病[糖尿病、代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、高脂血症等]、慢性肾病、心血管疾病、脑卒中的独立危险因素。

近年来,国内外对于 HUA 与代谢性疾病及其他系统疾病的相关性有了更多新的研究和认识,但对于无症状 HUA 是否有必要治疗及治疗标准等问题,尚未达成一致意见。因此,中华医学会内分泌学分会组织专家共同制定《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》,为临床上有效控制 HUA 提供指导。

### 一、HUA 的流行病学及其危害

HUA 的流行总体呈现逐年升高的趋势,男性高于女性,且有一定的地区差异,南方和沿海经济发达地区较同期国内其他地区患病率高,可能与该地区人们摄入较多含嘌呤高的海产品、动物内脏、肉类食品以及大量饮用啤酒等因素有关<sup>[2]</sup>。更重要的是,HUA 的患病人群呈现年轻化的趋势。据统计,20 世纪 80 年代欧美国国家 HUA 患病率为  $2\% \sim 18\%$ 。1998 年上海 HUA 患病率为  $10.1\%$ <sup>[6]</sup>;2003 年南京 HUA 患病率为  $13.3\%$ <sup>[7]</sup>;2004 年广州患病率高达  $21.8\%$ <sup>[8]</sup>;2009 年山东 HUA 患病率为  $16.99\%$ ,较同地区 2004 年数据明显增加,而且随着年龄增长而增高<sup>[2]</sup>。2010 年江苏

农村 HUA 患病率达  $12.2\%$ <sup>[9]</sup>。同期黑龙江、内蒙古 HUA 患病率达  $13.7\%$ ,且男性高达  $21\%$ <sup>[10]</sup>。2006 年宁波男、女性 HUA 患病年龄分别为  $(43.6 \pm 12.9)$  岁和  $(55.7 \pm 12.4)$  岁,比 1998 年的上海调查结果中男、女性患病年龄分别提前 15 岁和 10 岁<sup>[11]</sup>。

在 HUA 高流行的同时,大量的研究证据凸显了 HUA 的危害。HUA 与 MS、2 型糖尿病、高血压、心血管疾病、慢性肾病、痛风等密切相关,是这些疾病发生发展的独立危险因素<sup>[12]</sup>。

MS 是一组复杂的代谢紊乱症候群,其发生可能与胰岛素抵抗有关。MS 的患病率随着血尿酸的升高而升高。当血尿酸  $<360$ 、 $360 \sim 414$ 、 $420 \sim 474$ 、 $480 \sim 534$ 、 $540 \sim 594$  和  $>600\ \mu\text{mol/L}$ (注:尿酸单位化学换算关系为  $1\ \text{mg/dl} = 59.5\ \mu\text{mol/L}$ ,参照新的文献及临床方便性考虑,本文按  $1\ \text{mg/dl} = 60\ \mu\text{mol/L}$  进行换算)时,MS 的发生率分别为  $18.9\%$ 、 $36.0\%$ 、 $40.8\%$ 、 $59.7\%$ 、 $62.0\%$  和  $70.7\%$ ,呈显著正相关<sup>[13]</sup>。血尿酸水平与胰岛素抵抗显著相关<sup>[14,15]</sup>,与体重指数和腰围<sup>[16]</sup>、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关<sup>[17]</sup>。

HUA 是 2 型糖尿病发生发展的独立危险因素,2 型糖尿病发病风险随着血尿酸水平的升高而增加<sup>[18-23]</sup>。一项国内的研究发现,HUA 患者发生糖尿病的风险较血尿酸正常者增加  $95\%$ 。将血尿酸按四分位分层后,最高分位组较最低分位组糖尿病风险分别增加  $145\%$ (男性)及  $39\%$ (女性)<sup>[18]</sup>。普通人群中血尿酸水平每增加  $60\ \mu\text{mol/L}$ ,新发糖尿病的风险增加  $17\%$ <sup>[19]</sup>。

血尿酸是高血压发病的独立危险因素,二者可能存在因果关系。尿酸与肾动脉性高血压相关,尤其是使用利尿剂者<sup>[24]</sup>。血尿酸水平每增加  $60\ \mu\text{mol/L}$ ,高血压发病相对危险增加  $13\%$ <sup>[25,26]</sup>。一项动物实验通

过诱导剂使大鼠血尿酸水平在 7 周内升高  $96 \mu\text{mol/L}$ , 收缩压随之平均增加  $2.2 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )。如果同时给予降低血尿酸药物使血尿酸达到正常后,则血压不再升高,提示高尿酸与血压升高存在某些因果关系<sup>[27]</sup>。

血尿酸可预测心血管及全因死亡,是预测心血管事件发生的独立危险因素<sup>[28-30]</sup>。*meta* 分析结果显示,在校正了年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟和高胆固醇血症因素后,HUA 患者的冠心病 (coronary heart disease, CHD) 总体发生风险为 1.09, HUA 患者 CHD 死亡的风险为 1.16。血尿酸每增加  $60 \mu\text{mol/L}$ ,与正常血尿酸相比,CHD 死亡的风险增加 12%。女性患者的相关性更为显著<sup>[31]</sup>。HUA 显著增加心血管死亡风险<sup>[32]</sup>,可能与 HUA 降低 CHD 患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后血流及再灌注、再狭窄增加的风险有关<sup>[29]</sup>。HUA 更是心衰<sup>[33]</sup>、缺血性卒中发生及死亡的独立危险因素<sup>[30,34-36]</sup>。降低血尿酸可以显著改善冠脉血流及扩张型心肌病的左室功能<sup>[37]</sup>,减少高血压肾病患者心血管及全因死亡的风险<sup>[38]</sup>。

血尿酸水平升高可导致急性尿酸性肾病、慢性尿酸性肾病和肾结石,增加发生肾功能衰竭的风险。而肾功能不全又是痛风的重要危险因素。大量研究证实,随着血尿酸的增高,慢性肾病 (CKD)<sup>[39-41]</sup>、糖尿病肾病的患病率<sup>[42,43]</sup> 显著增加,而生存率显著下降<sup>[44,45]</sup>,而且,血尿酸也是急慢性肾功能衰竭发生<sup>[46-48]</sup>及不良预后<sup>[49]</sup>的强有力预测因素。而肾功能不全,肾小球滤过率 ( $\text{eGFR}$ )  $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$  时痛风的风险急剧增加<sup>[50]</sup>。降低血尿酸对肾脏疾病的控制有益<sup>[51]</sup>。在日本,对于 CKD 3 级以上的患者,常规治疗方案推荐使用别嘌醇及苯溴马隆,通过降尿酸治疗延缓 CKD 进展,预防心血管事件发生<sup>[52]</sup>。

HUA 是痛风发生的最重要的生化基础和最直接病因。痛风特指急性特征性关节炎和慢性痛风石疾病,可并发肾脏病变,重者可出现关节破坏、肾功能受损。随着血尿酸水平的增高,痛风的患病率也逐渐升高,但是大多数 HUA 并不发展为痛风,只有尿酸盐结晶在机体组织中沉积下来造成损害才出现痛风;少部分急性期患者,血尿酸水平也可在正常范围,因此, HUA 不能等同于痛风。仅依据血尿酸水平既不能确定诊断、也不能排除诊断。溶解尿酸盐结晶必须降低血尿酸水平。在一项随访 2 ~ 10 年的研究中,血尿酸  $> 360 \mu\text{mol/L}$  时,87.5% (14/16) 患者出现膝关节液尿酸盐结晶,而血尿酸  $\leq 360 \mu\text{mol/L}$  者只有 43.8%

(7/16)<sup>[53]</sup>。另有研究显示,控制血尿酸  $< 360 \mu\text{mol/L}$  时,痛风性关节炎的发作在最近 1 年内只有 1 次,而血尿酸  $> 360 \mu\text{mol/L}$  患者则有 6 次<sup>[53]</sup>。在 3 年的临床观察期间,血尿酸水平越高,1 年后痛风的复发率也越高,显示出血尿酸为  $360 \mu\text{mol/L}$  与痛风发作的显著相关性<sup>[54]</sup>。将血尿酸控制在  $300 \mu\text{mol/L}$  以下则有利于痛风石的溶解。

## 二、HUA 的诊断标准和分型

国际上将 HUA 的诊断定义为:正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹血尿酸水平:男性  $> 420 \mu\text{mol/L}$ ,女性  $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。

分型诊断:HUA 患者低嘌呤饮食 5 d 后,留取 24 h 尿检测尿酸水平。根据血尿酸水平和尿酸排泄情况分为以下三型:(1) 尿酸排泄不良型:尿酸排泄  $< 0.48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,尿酸清除率  $< 6.2 \text{ ml/min}$ 。(2) 尿酸生成过多型:尿酸排泄  $> 0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,尿酸清除率  $\geq 6.2 \text{ ml/min}$ 。(3) 混合型:尿酸排泄  $> 0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ,尿酸清除率  $< 6.2 \text{ ml/min}$ 。[注:尿酸清除率 ( $\text{Cua}$ ) = 尿酸  $\times$  每分钟尿量 / 血尿酸]

考虑到肾功能对尿酸排泄的影响,以肌酐清除率 ( $\text{Ccr}$ ) 校正,根据  $\text{Cua/Ccr}$  比值对 HUA 分型如下: $> 10\%$  为尿酸生成过多型, $< 5\%$  为尿酸排泄不良型, $5\% \sim 10\%$  为混合型。

临床研究结果显示,90% 的原发性 HUA 属于尿酸排泄不良型<sup>[55]</sup>。

## 三、HUA 的筛查和预防

HUA 的高危人群包括:高龄、男性、肥胖、一级亲属中有痛风史、静坐的生活方式等。对于高危人群,建议定期进行筛查,通过检测血尿酸,及早发现 HUA。

预防 HUA 应避免下列各种危险因素。

1. 饮食因素:高嘌呤食物如肉类、海鲜、动物内脏、浓的肉汤、饮酒 (尤其是啤酒) 等均可使血尿酸水平升高。

2. 疾病因素:HUA 多与心血管和代谢性疾病伴发,相互作用,相互影响。因此应注意对这些患者进行血尿酸检测,及早发现 HUA。

3. 避免长期使用可能造成尿酸升高的治疗伴发病的药物:建议经过权衡利弊后去除可能造成尿酸升高的药物,如噻嗪类及袢利尿剂、烟酸、小剂量阿司匹林等。对于需服用利尿剂且合并 HUA 的患者,避免应用噻嗪类利尿剂。而小剂量阿司匹林 ( $< 325 \text{ mg/d}$ ) 尽管升高血尿酸,但作为心血管疾病的防治手段不建议停用。

## 四、HUA 患者血尿酸的控制目标及干预治疗切点



表 1 血尿酸水平超过正常范围或者正常高限时多种伴发症的发生风险增加

作者	试验类型	血尿酸研究切点	研究结果
Dehghan A, et al <sup>[56]</sup>	前瞻性队列研究	>370 μmol/L	4 536 名入选时无糖尿病的受试者,平均随访 10.1 年。血尿酸>370 μmol/L 者比<276 μmol/L 者患糖尿病风险增加 68%
Michiel J, et al <sup>[57]</sup>	前瞻性队列研究	>381 μmol/L	4 385 例既往无 CHD 和脑卒中病史的患者,随访 8.4 年。血尿酸>381 μmol/L 与<251 μmol/L 组比较,发生 CVD 和心肌梗死的风险分别为 1.68 (1.24 ~ 2.27) 和 1.87 (1.12 ~ 3.13)
Kanbay M, et al <sup>[58]</sup>	前瞻性队列研究	男>420 μmol/L 女>360 μmol/L	303 例慢性肾病 3 ~ 5 期者,平均随访 39 个月(6 ~ 46 个月)。46 个月存活率分别为 98.7% (正常血尿酸组),85.8% (HUA 组),2 组有显著性差异( $P=0.002$ )
Iseki K, et al <sup>[39]</sup>	回顾性队列研究	>300 μmol/L	在 6 403 例人群中 2 年的调查,与血尿酸<300 μmol/L 者相比,>480 μmol/L 者肌酐显著升高

表 2 高尿酸血症的饮食建议

避免	限制	鼓励
内脏等高嘌呤食物(肝、肾)	牛、羊、猪肉、富含嘌呤的海鲜	低脂或无脂食品
高果糖谷物糖浆的饮料(如汽水、果汁)或食物	天然水果汁、糖、甜点、盐(包括酱油和调味汁)	蔬菜
酒精滥用(发作期或进展期者严格禁酒)	酒精(尤其是啤酒,也包括白酒)	

控制目标:血尿酸<360 μmol/L(对于有痛风发作的患者,血尿酸宜<300 μmol/L)。

干预治疗切点:血尿酸>420 μmol/L(男性),>360 μmol/L(女性)。

鉴于大量研究证实血尿酸水平超过正常范围或者正常高限时,多种伴发症的发生风险增加(表 1),建议对于 HUA 合并心血管危险因素和心血管疾病者,应同时进行生活指导及药物降尿酸治疗,使血尿酸长期控制在<360 μmol/L。对于有痛风发作的患者,则需将血尿酸长期控制在 300 μmol/L 以下,以防止反复发作。对于无心血管危险因素或无心血管伴发疾病的 HUA 者,建议对于此类患者仍给予以下相应的干预方案。

五、HUA 的治疗

(一) 一般治疗

1. 生活方式指导:生活方式改变包括:健康饮食、限制烟酒、坚持运动和控制体重等。改变生活方式同时也有利于对伴发症(例如 CHD、肥胖、MS、糖尿病、高脂血症及高血压)的管理。积极开展患者医学教育,提高患者防病治病的意识,提高治疗依从性。meta 分析显示饮食治疗大约可以降低 10% ~ 18% 的血尿酸<sup>[59]</sup>或使血尿酸降低 70 ~ 90 μmol/L<sup>[60]</sup>。

(1) 健康饮食:已有痛风、HUA、有代谢性和心血管危险因素及中老年人群,饮食应以低嘌呤食物为主,建议见表 2。

(2) 多饮水,戒烟限酒:每日饮水量保证尿量在 1 500 ml/d 以上,最好>2 000 ml/d。同时提倡戒烟,禁啤酒和白酒,如饮红酒宜适量。

(3) 坚持运动,控制体重:每日中等强度运动 30 min 以上。肥胖者应减体重,使体重控制在正常范围。

2. 适当碱化尿液:当尿 pH 6.0 以下时,需碱化尿液。尿 pH 6.2 ~ 6.9 有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液

排出<sup>[61,62]</sup>,但尿 pH>7.0 易形成草酸钙及其他类结石。因此碱化尿液过程中要检测尿 pH。

常用药物:碳酸氢钠或枸橼酸氢钾钠。

口服碳酸氢钠(小苏打):每次 1 g,每日 3 次。由于本品在胃中产生二氧化碳,可增加胃内压,并可引起嗝气和继发性胃酸分泌增加,长期大量服用可引起碱血症,并因钠负荷增加诱发充血性心力衰竭和水肿。晨尿酸性时,晚上加服乙酰唑胺 250 mg,以增加尿酸溶解度,避免结石形成。

枸橼酸钾钠合剂 Shohl 溶液(枸橼酸钾 140 g,枸橼酸钠 98 g,加蒸馏水至 1 000 ml);每次 10 ~ 30 ml,每日 3 次。使用时应监测血钾浓度,避免发生高钾血症。

枸橼酸氢钾钠颗粒:该药不能用于急性或慢性肾衰竭患者,或当绝对禁用氯化钠时不能使用。枸橼酸氢钾钠也禁用于严重的酸碱平衡失调(碱代谢)或慢性泌尿道尿素分解菌感染。

(二) 积极治疗与血尿酸升高相关的代谢性及心血管危险因素

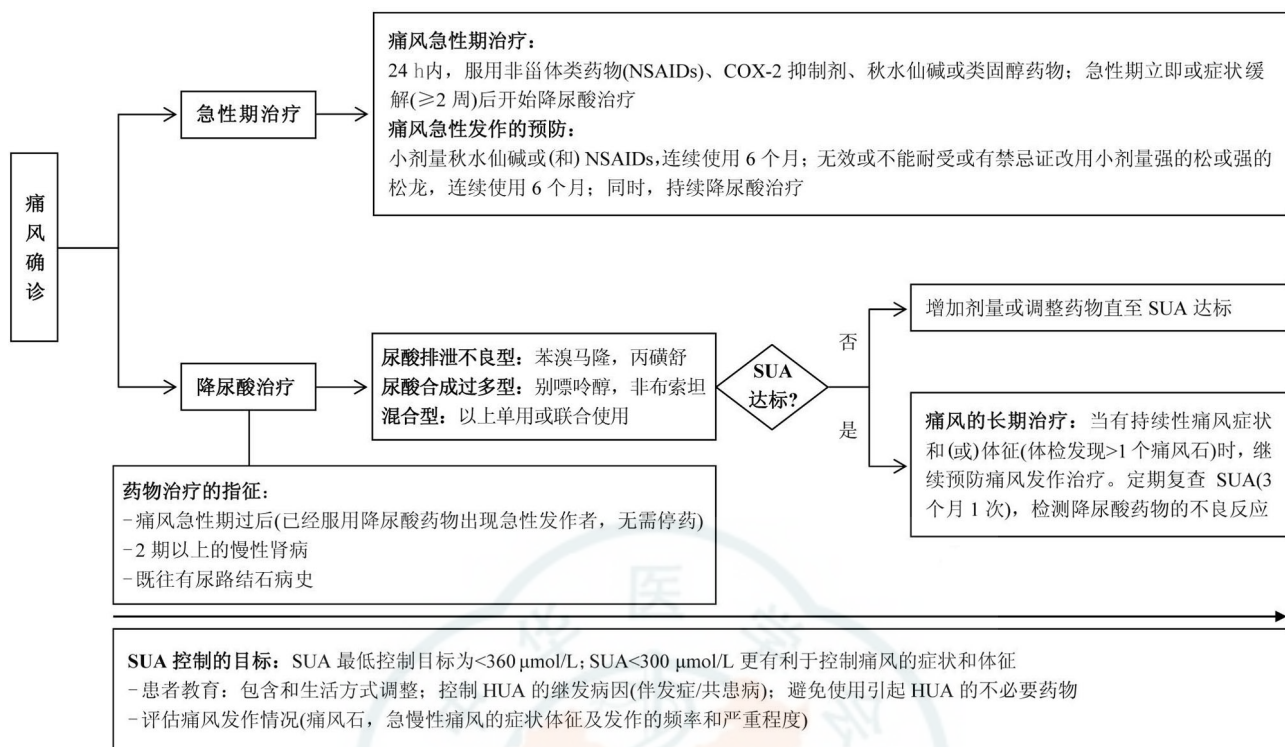
积极控制肥胖、MS、2 型糖尿病、高血压、高脂血症、CHD 或卒中、慢性肾病等。

二甲双胍、阿托伐他汀、非诺贝特、氯沙坦、氨氯地平在降糖、调脂、降压的同时,均有不同程度的降尿酸作用,建议可按患者病情适当选用。

(三) 痛风的治疗路径

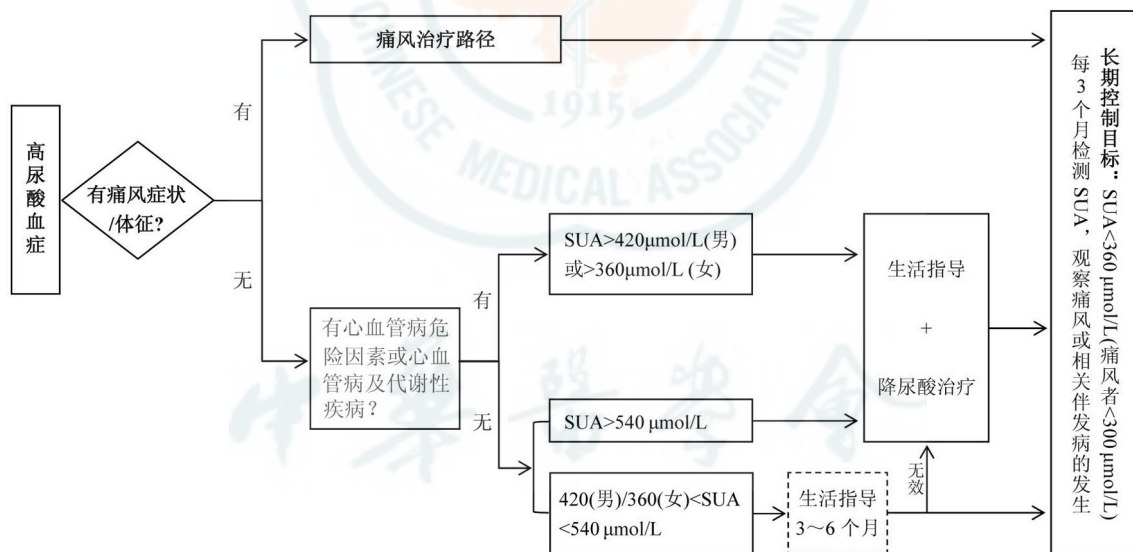
HUA 的治疗是痛风预防和治疗的关键部分,本共识推荐痛风治疗路径见图 1。

约 11% ~ 49% 的痛风患者在急性期时血尿酸在正常值范围内。回顾性分析发现 81% 血尿酸正常的新诊断痛风患者在 1 个月左右尿酸均会升高。痛风急性/发作期但血尿酸正常可能的原因有:(1)在急性炎症及应激情况下,血尿酸作为“负的”急性期反应物临



注:SUA;血尿酸;HUA;高尿酸血症

图 1 痛风的治疗路径



注:SUA;血尿酸

图 2 高尿酸血症治疗路径

时降低;(2)在急性期肾脏排泄尿酸增加;(3)还有些患者在痛风发作时停止了一些引起 HUA 的因素,如停用利尿剂、减肥或戒啤酒。因此血尿酸作为痛风急性发作期的诊断价值有限<sup>[63]</sup>。

确诊痛风后血尿酸的控制目标要低于诊断标准,即均要长期控制到 $<360 \mu\text{mol/L}$ ,以维持在尿酸单钠的饱和点之下,而且有证据显示血尿酸 $<300 \mu\text{mol/L}$  将防止痛风反复发作。因此建议,只要痛风诊断确立,待急性症状缓解( $\geq 2$  周)后开始降尿酸治疗;也可在急

性期抗炎治疗的基础上立即开始降尿酸治疗,维持血尿酸在目标范围内。

#### (四) HUA 治疗路径(图 2)

#### (五) 降尿酸药物的选择

可以根据患者的病情及 HUA 分型,药物的适应证、禁忌证及其注意事项等进行药物的选择和应用。目前临床常见药物包含抑制尿酸合成的药物和增加尿酸排泄的药物,其代表药物分别为别嘌醇和苯溴马隆。



1. 抑制尿酸合成的药物-黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitors, XOI): XOI 抑制尿酸合成, 包括别嘌呤醇及非布司坦。别嘌呤醇及其代谢产物氧嘌呤醇通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性(后者能使次黄嘌呤转为黄嘌呤, 再使黄嘌呤转变成尿酸), 使尿酸生成减少。

### (1) 别嘌呤醇

适应证: ①慢性原发性或继发性痛风的治疗, 控制急性痛风发作时, 须同时应用秋水仙碱或其他消炎药, 尤其是在治疗开始的几个月内; ②用于治疗伴有或不伴有痛风症状的尿酸性肾病; ③用于反复发作性尿酸结石患者; ④用于预防白血病、淋巴瘤或其他肿瘤在化疗或放疗后继发的组织内尿酸盐沉积、肾结石等。

用法及用量: ①小剂量起始, 逐渐加量。初始剂量每次 50 mg, 每日 2~3 次。小剂量起始可以减少早期治疗开始时的烧灼感, 也可以规避严重的别嘌呤醇相关的超敏反应。2~3 周后增至每日 200~400 mg, 分 2~3 次服用; 严重痛风者每日可用至 600 mg。维持量成人每次 100~200 mg, 每日 2~3 次。②肾功能下降时, 如  $C_{cr} < 60 \text{ ml/min}$ , 别嘌呤醇应减量, 推荐剂量为 50~100 mg/d,  $C_{cr} < 15 \text{ ml/min}$  禁用。儿童治疗继发性 HUA 常用量: 6 岁以内每次 50 mg, 每日 1~3 次; 6~10 岁, 每次 100 mg, 每日 1~3 次。剂量可酌情调整。同样需要多饮水, 碱化尿液。

注意事项: 别嘌呤醇的严重不良反应与所用剂量相关, 当使用最小有效剂量能够使血尿酸达标时, 尽量不增加剂量。

不良反应: 包括胃肠道症状、皮疹、肝功能损害、骨髓抑制等, 应予监测。大约 5% 患者不能耐受。偶有发生严重的“别嘌呤醇超敏反应综合征”。

禁忌证: 对别嘌呤醇过敏、严重肝肾功能不全和明显血细胞低下者、孕妇、有可能怀孕妇女以及哺乳期妇女禁用。

密切监测别嘌呤醇的超敏反应。主要发生在最初使用的几个月内, 最常见的是剥脱性皮炎。使用噻嗪类利尿剂及肾功能不全是超敏反应的危险因素。超敏反应在美国发生率是 1:1 000, 比较严重的有 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症、系统性疾病(嗜酸性粒细胞增多症、脉管炎、以及主要器官的疾病), 文献报道死亡率达 20%~25%。

已有研究证明别嘌呤醇相关的严重超敏反应与白细胞抗原(HLA)-B\*5801 密切相关, 而朝鲜族 CKD 3 期患者(HLA-B\*5801 等位基因频率为 12%) 或者是中国汉族、泰国人(HLA-B\*5801 等位基因频率为 6%~8%) 中 HLA-B\*5801 阳性者比白人高(白人

HLA-B\*5801 等位基因频率仅为 2%), 发生超敏反应的风险更大。因此, 2012 年美国风湿病学会(ACR) 建议: 亚裔人群在使用别嘌呤醇前, 应该进行 HLA-B\*5801 快速 PCR 检测, 而 2008 年我国台湾地区已经对于准备使用别嘌呤醇的患者实施该基因的检测, 对于结果阳性的患者禁止使用<sup>[64,65]</sup>, 因此建议有条件时在用药前先进行基因检测。

### (2) 非布司他

2009 年美国食品药品监督管理局(FDA) 批准了一种治疗 HUA 的痛风药物——非布司他(februxostat, 商品名 ULORIC) 上市, 2013 年中国国家食品药品监督管理局(CFDA) 批准非布司他在中国上市。此药为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂<sup>[64]</sup>, 常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶, 通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。

适应证: 适用于痛风患者高尿酸血症的长期治疗。不推荐用于无临床症状的高尿酸血症。

用法及用量: ①非布司他片的口服推荐剂量为 40 mg 或 80 mg, 每日 1 次。推荐非布司他片的起始剂量为 40 mg, 每日 1 次。如果 2 周后, 血尿酸水平仍不低于 6 mg/dl (约 360  $\mu\text{mol/L}$ ), 建议剂量增至 80 mg, 每日 1 次。②给药时, 无需考虑食物和抗酸剂的影响。③轻、中度肾功能不全( $C_{cr} 30 \sim 89 \text{ ml/min}$ ) 的患者无需调整剂量。

不良反应: 常见药物不良反应( $>1/100, <1/10$ ) 主要有肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹。

禁忌证: 本品禁用于正在接受巯唑嘌呤、巯嘌呤治疗的患者。

注意事项: 在服用非布司他的初期, 经常出现痛风发作频率增加。这是因为血尿酸浓度降低, 导致组织中沉积的尿酸盐动员。为预防治疗初期的痛风发作, 建议同时服用非甾体类抗炎药或秋水仙碱。在非布司他治疗期间, 如果痛风发作, 无需中止非布司他治疗。应根据患者的具体情况, 对痛风进行相应治疗。

2. 增加尿酸排泄的药物: 抑制尿酸盐在肾小管的主动再吸收, 增加尿酸盐的排泄, 从而降低血中尿酸盐的浓度, 可缓解或防止尿酸盐结晶的生成, 减少关节的损伤, 亦可促进已形成的尿酸盐结晶的溶解。由于 90% 以上的 HUA 为肾脏尿酸排泄减少所致, 促尿酸排泄药适用人群更为广泛<sup>[55]</sup>。代表药物为苯溴马隆和丙磺舒。在使用这类药物时要注意多饮水和使用碱化尿液的药物。此外, 在使用此类药物之前要测定尿尿酸的排出量, 如果患者的 24 h 尿尿酸的排出量已经增加( $>3.54 \text{ mmol}$ ) 或有泌尿系结石则禁用此类药物, 在溃疡病或肾功能不全者慎用。

### (1) 苯溴马隆

适应证:原发性和继发性高尿酸血症,痛风性关节炎间歇期及痛风结节肿等。长期使用对肾脏没有显著影响,可用于  $\text{Ccr} > 20 \text{ ml/min}$  的肾功能不全患者。对于  $\text{Ccr} > 60 \text{ ml/min}$  的成人无需减量,每日 50 ~ 100 mg。通常情况下服用苯溴马隆 6 ~ 8 d 血尿酸明显下降,降血尿酸强度及达标率强于别嘌醇<sup>[66]</sup>,坚持服用可维持体内血尿酸水平达到目标值。长期治疗 1 年以上(平均 13.5 个月)可以有效溶解痛风石<sup>[67]</sup>。该药与降压、降糖和调脂药物联合使用没有药物相互影响。

用法及用量:成人开始剂量为每次口服 50 mg,每日 1 次,早餐后服用。用药 1 ~ 3 周检查血尿酸浓度,在后续治疗中,成人及 14 岁以上患者每日 50 ~ 100 mg。

不良反应:可能出现胃肠不适、腹泻、皮疹等,但较为少见。罕见肝功能损害,国外报道发生率为 1/17 000。

禁忌证:①对本品中任何成分过敏者。②严重肾功能损害者(肾小球滤过率低于  $20 \text{ ml/min}$ )及患有严重肾结石的患者。③孕妇、有可能怀孕妇女以及哺乳期妇女禁用。

注意事项:治疗期间需大量饮水以增加尿量(治疗初期饮水量不得少于 1 500 ~ 2 000 ml),以促进尿酸排泄,避免排泄尿酸过多而在泌尿系统形成结石。在开始用药的前 2 周可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂,使患者尿液的 pH 控制在 6.2 ~ 6.9 之间。定期测量尿液的酸碱度。

### (2) 丙磺舒

用法及用量:成人 1 次 0.25 g,1 日 2 次,1 周后可增至 1 次 0.5 g,1 日 2 次。根据临床表现及血和尿尿酸水平调整药物用量,原则上以最小有效量维持。

注意事项:不宜与水杨酸类药、阿司匹林、依他尼酸、氢氯噻嗪、保泰松、吡罗美辛及口服降糖药同服。服用本品时应保持摄入足量水分(每天 2 500 ml 左右),防止形成肾结石,必要时同时服用碱化尿液的药物。定期检测血和尿 pH 值、肝肾功能及血尿酸和尿酸等。

禁忌证:①对本品及磺胺类药过敏者。②肝肾功能不全者。③伴有肿瘤的高尿酸血症者,或使用细胞毒的抗癌药、放射治疗患者因可引起急性肾病,均不宜使用本品。有尿酸结石的患者属于相对禁忌证。也不推荐儿童、老年人、消化性溃疡者使用。痛风性关节炎急性发作症状尚未控制时不用本品。如在本品治疗期间有急性发作,可继续应用原来的用量,同时给予秋水仙碱或其他非甾体抗炎药治疗。

### (3) 尿酸酶(uricase)

尿酸酶可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素,从而降低血尿酸水平。生物合成的尿酸氧化酶主要有:①重组黄曲霉菌尿酸氧化酶(Rasburicase),又名拉布立酶,粉针剂,目前适用于化疗引起的高尿酸血症患者。②聚乙二醇化重组尿酸氧化酶(PEG-uricase),静脉注射使用。二者均有快速、强力降低 SUA 的疗效,主要用于重度 HUA、难治性痛风,特别是肿瘤溶解综合征患者。③培戈洛酶(Pegloticase),一种聚乙二醇化尿酸特异性酶,已在美国和欧洲上市,用于降尿酸及减少尿酸盐结晶的沉积,在欧洲获得治疗残疾的痛风石性痛风患者。目前在中国尚未上市。

3. 联合治疗:如果单药治疗不能使血尿酸控制达标,则可以考虑联合治疗。即 XOI 与促尿酸排泄的药物联合,同时其他排尿酸药物也可以作为合理补充(在适应证下应用),如氯沙坦、非诺贝特等。氯沙坦、非诺贝特可以辅助降低痛风患者的尿酸水平。高血压患者伴血尿酸增高,选用氯沙坦抗高血压的同时,亦能降低血尿酸;另外,氯沙坦治疗合并血尿酸升高的慢性心功不全患者可使血尿酸下降。非诺贝特可作为治疗高甘油三酯血症伴高尿酸血症的首选。如果仍不能达标,还可以联合培戈洛酶。

4. 降尿酸药应持续使用:研究证实持续降尿酸治疗比间断服用者更能有效控制痛风发作<sup>[59,68]</sup>,共识建议在血尿酸达标后应持续使用,定期监测。

5. 中药治疗:中药治疗痛风及 HUA 日益受到关注。据报告某些中药具有抗炎、镇痛、活血、消肿和降低血尿酸的作用,希望有设计严谨的循证医学证据予以证实。

参加编写专家组名单(按姓氏拼音排序) 陈璐璐、高政南、郭晓蕙、洪天配、姬秋和、李长贵、李春霖、李强、李焱、李益明、刘超、毋义明、宁光、秦贵军、冉兴无、单忠艳、王卫庆、王颜刚、王佑民、肖新华、尹士男、余学锋、赵家军、朱大龙、邹大进

### 参 考 文 献

- [1] 王德光,郝丽,戴宏,等. 安徽省成人慢性肾脏病流行病学调查. 中华肾脏杂志, 2012, 28: 101-105.
- [2] 阎胜利,赵世华,李长贵,等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风五年随访研究. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27: 548-552.
- [3] 周戈,齐慧,赵根明,等. 上海市浦东新区居民高尿酸血症与慢性肾病相关性研究. 中华流行病学杂志, 2012, 33: 351-355.
- [4] 邹贵勉,黄江燕,车文体,等. 广西城市社区居民高尿酸血症流行病学调查及其与慢性肾脏病的关系. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27: 561-565.
- [5] Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. Am J Manag Care, 2005, 11(15 Suppl): S435-S442.
- [6] 杜惠,陈顺乐,王元,等. 上海市黄浦区社区高尿酸血症与痛风流行病学调查. 中华风湿病学杂志, 1998, 2: 75-78.
- [7] 邵继红,莫宝庆,喻荣彬,等. 南京市社区人群高尿酸血症与痛



- 风的流行病学调查. 疾病控制杂志, 2003, 7:305-308.
- [8] 古萍. 广州市体检人群高尿酸血症患病情况及相关疾病分析. 中国热带医学, 2006, 6:1083-1084.
- [9] 蒙剑芬, 朱玉静, 谈文峰, 等. 江苏省高邮市农村高尿酸血症流行病学调查. 中华风湿病学杂志, 2012, 16:436-441.
- [10] Qiu L, Cheng XQ, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. *C Public Health*, 2013, 13:664.
- [11] 毛玉山, 周丽诺, 叶红英, 等. 宁波市某石化企业员工高尿酸血症和痛风患病率调查. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22:338-341.
- [12] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*, 2012, 125:679-687.
- [13] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*, 2007, 120:442-447.
- [14] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25:1038-1044.
- [15] Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11:157-162.
- [16] Poletto J, Harima HA, Roberta SR, et al. Gouvea ferreira hyperuricemia and associated factors: a cross-sectional study of Japanese-Brazilians. *Cad Saude Publica*, 2011, 27:369-378.
- [17] Soans G, Murgod R. Evaluation of role of hyperuricemia as an active component of metabolic syndrome. *Int J Analyt Pharm Biomed Sci*, 2012, 1:65-72.
- [18] Wang T, Bi Y, Xu M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine*, 2011, 40:109-116.
- [19] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009, 32:1737-1742.
- [20] Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*, 2010, 123:957-961.
- [21] Wiik BP, Larstorp AC, Hoieggren A, et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Am J Hypertens*, 2010, 23:845-851.
- [22] Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care*, 2011, 34:126-128.
- [23] Jia Z, Zhang X, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101:88-96.
- [24] Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*, 1966, 275:457-464.
- [25] Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63:102-110.
- [26] Viazzi F, Antolini L, Giussani M, et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. *Pediatrics*, 2013, 132:e93-e99.
- [27] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a Hovel crystal independent mechanism. *Hypertension*, 2001, 38:1101-1106.
- [28] Ioannou GN, Boyko EJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on the associations of hyperuricemia with mortality. *Atherosclerosis*, 2013, 226:220-227.
- [29] Akpek M, Kaya MG, Uyarel H, et al. The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis*, 2011, 219:334-341.
- [30] Chen JH, Chuang SY. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*, 2009, 61:225-232.
- [31] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62:170-180.
- [32] Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*, 2013, 106:647-658.
- [33] Gotsman I, Keren A, Lotan C, et al. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival. *J Card Fail*, 2012, 18:694-701.
- [34] 廖伟光, 陈协生, 李锦萍, 等. 高血压合并无症状高尿酸血症患者降低血尿酸水平对血压影响的对比研究. 中华临床医师杂志, 2012, 6:98-101.
- [35] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*, 2003, 34:1951-1956.
- [36] Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35:168-174.
- [37] Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*, 2012, 28:721-727.
- [38] Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17:549-553.
- [39] Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *J Hypertens Res*, 2001, 24:691-697.
- [40] Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*, 2000, 10:403-409.
- [41] Kawashima M, Wada K, Oht H, et al. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study. *BMC Nephrology*, 2011, 12:31-36.
- [42] Cai XL, Han XY, Ji LN. High-normal serum uric acid is associated with albuminuria and impaired glomerular filtration rate in Chinese type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124:3629-3634.
- [43] 王黎敏, 庄严, 孟莉. 高尿酸血症对 2 型糖尿病肾病发展的影响. 中国热带医学, 2009, 9:1008-1009.
- [44] Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A, et al. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15:34-42.
- [45] 邱强, 陈香美, 谢院生, 等. 影响 IgA 肾病高尿酸血症的因素. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6:329-331.
- [46] Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: the Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26:2558-2566.
- [47] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney*, 2004, 44:642-650.
- [48] Heras M, Fernández-Reyes MJ, Guerrero MT, et al. Acute renal failure predictors in elderly patients with chronic kidney disease. *Nephrologia*,

- 2012;32:819-823.
- [49] Murea M. Advanced kidney failure and hyperuricemia. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012,19:419-424.
- [50] Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout; NHANES 2009-10. *PLoS One*, 2012,7:e50046.
- [51] Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*, 2006,47:51-59.
- [52] Nakaya I, Namikoshi T, Tsuruta Y, et al. Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey. *Nephrology (Carlton)*, 2011,16:518-521.
- [53] Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol*, 2001,28:577-580.
- [54] Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*, 2004,51:321-325.
- [55] Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clinic J Med*, 2002,69:594-608.
- [56] Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2008,31:353-361.
- [57] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*, 2006,37:1503-1507.
- [58] Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. *Am J Nephrol*, 2012,36:324-331.
- [59] Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*, 2011,23:192-202.
- [60] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 2004,350:1093-1103.
- [61] Trinchieri A, Esposito N, Castelnovo C. Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate. *Arch Ital Urol Androl*, 2009,81:188-191.
- [62] 李强, 于萍. 无症状性高尿酸血症的诊断与治疗. *国际内分泌代谢杂志*, 2011,31:217-223.
- [63] Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2006,65:1301-1311.
- [64] Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012,64:1447-1461.
- [65] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*, 2013,93:153-158.
- [66] Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*, 1998,57:545-549.
- [67] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheuma*, 2002,47:356-360.
- [68] Masbernard A, Giudicelli CP. Ten years' experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia. *S Afr Med J*, 1981,59:701-706.

(收稿日期:2013-09-29)

(本文编辑:陈文辉)