



郭立新 医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师。现任卫生部北京医院内分泌科主任，兼任中华医学会糖尿病学会委员、中国医师协会内分泌代谢科分会常委兼副总干事，北京糖尿病学会副主任委员。主要致力于糖尿病血管病变发生机制及其早期干预、老年内分泌代谢疾病研究。先后承担和参与多项国家级及省部级课题研究，主编内分泌专著2部、参编6部，发表学术论文80余篇。

Treatment of hyperuricemia through Chinese expert consensus about hyperuricemia and gout treatment

从《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》谈高尿酸血症的治疗

卫生部北京医院内分泌科 郭立新

中图分类号 R589.7 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2014)01-0021-04

摘要 高尿酸血症作为一种常见并具有广泛危害的代谢性疾病，越来越受到广大内分泌科医生的关注。本文基于近期颁布的由中华医学会内分泌学分会制定的《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》，对高尿酸血症从危害、分型诊断、治疗路径及其不同情况下的治疗进行论述。

关键词 高尿酸血症；痛风；共识；分型诊断；治疗路径

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变，高尿酸血症和痛风的患病率逐年增加。据估计，我国普通人群高尿酸血症的患病率大约为10%，与糖尿病患率相当；估计我国沿海和经济发达地区达高尿酸血症的患病率在20%以上，已经达到或接近欧美发达国家水平^[1]。高尿酸血症和痛风总体呈现出高发生率、年轻化、男性高于女性、沿海高于内地的流行趋势。作为一种常见并具有广泛危害的代谢性疾病，高尿酸血症和痛风应得到广大内分泌代谢科医生的足够重视，使得患者能得到有效的管理。

为此，中国医师协会心血管与内分泌代谢科分会及中华医学会内分泌学分会先后组织部分专家制定了《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》，以指导和规范专业人员正确处理该疾病。而近期颁布的由中华医学会内分泌学分会制定的《高尿酸血症(HUA)和痛风治疗的

专家共识》，集中体现了当前国内外对于HUA和痛风危害与防治相关性研究的新成果和新认识，为临水上HUA和痛风的规范性治疗提供了有益的借鉴和指导。

高尿酸血症具有多脏器危害的相关性特点

高尿酸血症对多个组织器官具有危害作用，这一结论得越来越得到临床的认识和重视。普遍认为，HUA是多种代谢相关性疾病和心血管危险因素(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)发生发展的独立危险因素。血尿酸升高伴发的相关危害的广泛性使高尿酸血症被看成是继高血压、高血脂和糖尿病“三高”之后的第四个重要的危险因素。《共识》强调，在治疗方案确定时应积极治疗与SUA升高相关的代谢性及心血管危险因素，积极控制肥胖、代谢综合征、2型糖尿病、高血

压、高脂血症、CHD或卒中、慢性肾病等，而二甲双胍、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，均有不同程度地降低尿酸的作用，可优先使用。

《共识》指出，高尿酸血症是痛风发生的最重要的生化基础和最直接的致病因素。痛风是否发生以及发作的频率与血尿酸水平的直接相关。唯有有效而长期地控制血尿酸水平，才可能从根本上避免痛风的发生与复发。

对高尿酸血症分型诊断以进行更有针对性的治疗

《共识》明确指出了国际上对于高尿酸血症的诊断标准为：在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平男性 $>420\mu\text{mol/L}$ ，女性 $>360\mu\text{mol/L}$ 即可诊断为高尿酸血症。HUA患者低嘌呤饮食5d后，留取24h尿检测尿尿酸水平。根据SUA水平和尿尿酸排泄情况分为尿酸排泄不良型(尿酸排泄 $<0.48\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ，尿酸清除率 $<6.2\text{ ml/min}$)；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 $\geq 6.2\text{ ml/min}$)；混合型(尿酸排泄 $>0.51\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ，尿酸清除率 $<6.2\text{ ml/min}$)。考虑到肾功能对尿酸排泄的影响，以肌酐清除率(Ccr)校正，根据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，约90%的原发性高尿酸血症属于尿酸排泄不良型^[2,3]。完善相关检查以明确高尿酸血症的类型对于临幊上准确合理地选择降尿酸药物具有指导作用。

高尿酸血症的治疗应根据其危险因素进行分层管理

《共识》根据高尿酸血症是否发生痛风或者合并其他相关疾病或危险因素，提出了分层管理的观点。一是当有痛风发作且发作频繁时，即使尿酸正常范围(男性SUA $<420\mu\text{mol/L}$ ，女性SUA $<360\mu\text{mol/L}$ ，也需进行降尿酸治疗，控制靶目标值为SUA $<300\mu\text{mol/L}$ ；二是当合并糖尿病、心血管危险因素或慢性肾病时，尿酸超过正常范围，应启动降尿酸治疗，控制目标

值应为SUA $<360\mu\text{mol/L}$ ；三是没有上述相关危险因素，也没有痛风发作，但SUA $>520\mu\text{mol/L}$ ，也应启动降尿酸治疗。

应该认识到，高尿酸血症引起痛风发作和关节损害只是其一个显性的临床表现而已，而高尿酸可引起血管内皮损伤和肾脏的慢性损害，加重胰岛素抵抗，增加糖尿病和代谢综合征以及高血压、冠心病、脑卒中等发生的风险，提示我们应该把高尿酸作为一个全面的心血管危险因素来综合对待。总之，我们应该全面看待高尿酸血症的危害，不论是否有急慢性关节损害，高尿酸血症绝对不是一个临幊上可以忽视、不予管理的状态。

高尿酸血症患者血尿酸的起始治疗与控制目标

鉴于成人男性和女性正常血尿酸水平的差异和高尿酸血症诊断标准的不同，共识提出对于高尿酸血症合并代谢性疾病、心血管危险因素和心血管疾病者，应把男性SUA $>420\mu\text{mol/L}$ ，女性SUA $>360\mu\text{mol/L}$ 作为干预治疗的起始点(切点)。《共识》在总结大量临幊研究结果的基础上，建议对于有痛风发作的患者，则需将血尿酸长期控制在 $300\mu\text{mol/L}$ 以下，以防止反复发作。《共识》明确指出了HUA和痛风患者的血尿酸的控制目标，将为临幊上规范治疗提供指导作用。强调同时进行生活方式转换及药物降尿酸治疗，使SUA长期控制在 $<360\mu\text{mol/L}$ ，也成为本共识的亮点之一。

痛风和高尿酸血症的治疗路径

1. 《共识》的作用

在总结国内外痛风治疗指南和大量高尿酸血症和痛风治疗临幊研究的基础上，制定了简洁而清晰的痛风和高尿酸血症治疗路径，将为临幊上的规范治疗提供了指导。

2. 痛风急性期的治疗

目前仍采用24h内服用NSAIDs、COX-2抑制剂、秋水仙碱或类固醇药物等进行抗炎治疗；而对于降尿酸药物的治疗，传统的方法是在急性期症状缓解(≥ 2 周)开始，但是2012年美国ACR痛风治疗指南首次提

出在抗炎治疗的基础上，可以立即开始降尿酸治疗。本《共识》将其纳入，以便临幊上选择使用，并在今后的实践中加以验证。

3. 痛风急性发作的预防

《共识》强调了对部分患者小剂量抗炎药连续使用6个月的必要性，同时配合持续的降尿酸治疗6个月以上。有利于促进体内尿酸盐结晶的溶解和清除，使扩大的体内尿酸池逐渐恢复正常，控制痛风的慢性发展和多次复发；共识强调了痛风治疗的长期性和定期复查血尿酸的重要性。

4. 正确理解生活方式指导在HUA和痛风防治中的作用

应加强患者的宣传教育，包括健康饮食、限制烟酒、坚持运动和控制体重等预防高尿酸血症的重要措施。每日尿量1500ml以上和适当碱化尿液(尿pH 6.2~6.9)有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液排出。但是也应认识到，即使是很严格的嘌呤饮食控制，多数患者血尿酸水平的下降也只是大约10%~18%^[4]或70~90μmol/L^[5]。因此，单纯的饮食控制对血尿酸的降低作用虽然有效，但影响有限。

5. 合理选择降尿酸药物

《共识》对目前临幊上使用的两类降尿酸药物：抑制尿酸合成的药物(别嘌醇为代表)和增加尿酸排泄的药物(苯溴马隆和丙磺舒)进行了详细的介绍。

别嘌醇需小剂量起始，逐渐加量。肾功能不全患者应减量，推荐剂量为50~100mg/d， $\text{Cr} < 15 \text{ ml/min}$ 禁用。《共识》特别指出，别嘌醇亚裔人群包括中国汉族人使用时发生严重超敏反应的风险高于白人，此类反应与白细胞抗原HLA-B*5801等位基因的阳性率直接相关。中国汉族人为此基因阳性率为6%~8%，而白人仅为2%。建议亚裔人群在使用别嘌醇前如有条件应该进行HLA-B*5801基因快速PCR检测^[6,7]。而2008年我国台湾地区已经对于准备使用别嘌醇的患者实施该基因的检测，对于结果阳性者不予使用。在药物安全性越来越受到人们重视的环境下，用药前先进行该基因的检测，可以减少和规避药物不良反应发生的风险。另一药物非布索坦(Febuxostat)，为非嘌呤类黄嘌呤氧化酶选择性抑制剂。该药的服用剂量为40mg或80mg，每日1次。

苯溴马隆是一种增加尿酸排泄的药物，常用剂量下，具有良好的降尿酸达标率，长期应用还可以部分溶解痛风石。该药也适用于 $\text{Cr} > 20 \text{ ml/min}$ 的肾功能不全的痛风和高尿酸血症患者使用。近年来无论是欧洲风湿病联盟(EULAR)还是英国风湿病学会(BSR)，无论是日本、菲律宾，还是中国大陆及台湾地区的痛风和HUA治疗指南或共识，都对该药的良好疗效和安全性给予充分的肯定。在不具有条件进行高尿酸血症病因分型的情况下，促尿酸排泄药可能具有更为广泛的适用人群。治疗期间每日饮水量不得少于1500~2000ml，以促进尿酸排泄，在开始用药的前2周可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂。不良反应主要是胃肠不适、腹泻、皮疹等，较为少见，罕见肝功能损害。对本品过敏、严重肾功能损、严重肾结石患者禁用。丙磺舒0.25g，每日2次，一周后可增至一次0.5g，每日2次，以后可给予最小有效量维持。肝肾功能不全、伴有肿瘤、放化疗患者均不宜使用本品，不推荐儿童、老年人、消化性溃疡者使用。

尿酸酶可催化尿酸氧化为更易溶解的尿囊素，用于降尿酸及减少尿酸盐结晶的沉积，但目前在中国尚未上市。

《共识》建议，如果单药治疗不能使SUA控制达标，可以审慎考虑联合治疗。降尿酸药应持续使用以有效控制痛风发作，同时定期监测。在中药治疗方面共识认为仍需设计严谨的循证医学证据。

高尿酸血症和痛风的高患病率已经是一个不争的事实，且已被证实与多种心脑血管危险因素相关，并可导致多系统损害，早期正确的处理有利于减少相关并发症或伴发病。《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》的颁布将有利于提高的广大临幊工作者对高尿酸血症与痛风危害的认识，进一步规范其临床诊治，改善患者预后，提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识[Z].中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议, 2013.
- [2] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会循证医学专业委员会.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J].中国全科医学, 2010, 13: 1145-1149.

(下转第31页)

苦参、川牛膝。慢性痛风关节炎期，2法：①化湿散寒、活血通痹，方药常选萆薢、防风、汉防己、威灵仙、秦艽、车前子、川牛膝、秦皮、木瓜、细辛等。②化痰除湿、活血通痹，方药选车前子、萆薢、山慈姑、白芥子、穿山龙、秦艽、威灵仙、夏枯草、生蒲黄、川牛膝、川芎、木瓜等。缓解期，2法：①祛湿通络、滋补肝肾、活血通痹，药选萆薢、秦艽、女贞子、山萸肉、鹿衔草、制首乌、桑寄生、川牛膝、车前子、秦皮、生蒲黄、山慈姑。②化湿祛痰、温补脾肾、活血通络，药选萆薢、杜仲、淫羊藿、补骨脂、川牛膝、车前子、木瓜、茯苓、生炒薏米、桑寄生、生蒲黄、山慈姑^[7]。应该说中医在高尿酸肾病诊治方面，已经积累了不少经验。

高尿酸血症用药方面，针对近10年中医治疗高尿酸血症文献进行统计分析，发现治疗高尿酸血症及其肾病，最常用的药物是土茯苓、萆薢、薏苡仁、泽泻、牛膝、车前子等，常用利水渗湿药、清热药、健脾补肾药、活血化瘀药，常用归经肝脾肾的药物，也提示高尿酸肾病肝脾肾并治，利湿、清热、活血化瘀与疏肝健脾补肾标本兼治，具有重要的临床意义。现代药理学研究表明：土茯苓有明显利尿、镇痛作用，能降低高尿酸血症模型小鼠UA水平和血清XOD活性，减轻由于高尿酸血症引发其他代谢异常^[8]。萆薢总皂苷能降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平^[9]。牛膝能减少脂质吸收，阻止类脂质在血清滞留或渗透到动脉内膜，从而改变了脂质及嘌呤的代谢，最终达到降脂、降血尿酸、消除尿蛋白的目的^[10]。提示土茯苓、萆薢、牛膝等中药主要通过抑制尿酸生成或促进尿酸排泄达到降低血尿酸作用。有学者更通过高嘌呤饲料诱导高尿酸血症鸡模型，用于观察中药痹清胶囊等抗尿酸与保护肾功能的作用，也取得了有意义的结果^[11]。

(上接第23页)

- [3] Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat[J]. Cleve Clinic J Med, 2002, 69: 594-608.
- [4] Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature[J]. Curr Opin Rheumatol, 2011, 23: 192-202.
- [5] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men[J]. N Engl J Med, 2004, 350: 1093-1103.

展望

高尿酸肾病近年来已经引起中医与中西结合学者关注。在其治疗方面，也积累了不少经验，临床报告不少。但经严格科研设计，符合循证医学精神的临床试验不多。进一步进行科研设计，加强临床试验质控，对科学评价中医药疗效，突显中医药保护高尿酸肾病肾功能的优势，是非常必要的。另外，在明确诊断与分期基础上，开展多中心临床证候学研究，以探索高尿酸肾病证候分布与演变规律，对深入认识该病病因病机，从而寻求高尿酸肾病有效防治措施，也具有重要意义。

参考文献

- [1] 吕仁和,赵进喜.糖尿病及其并发症中西医诊治学[M].北京:人民卫生出版社, 2009, 775-786.
- [2] 赵进喜.内分泌代谢病中西医诊治[M].沈阳:辽宁科学技术出版社, 2004, 254-262.
- [3] 杨晋翔,赵进喜.疼痛性疾病中医现代治疗学(第一版)[M].北京:学苑出版社, 2001, 775-786.
- [4] 杨晋翔.疼痛性疾病中医现代治疗学(第一版)[M].北京:学苑出版社, 2001: 514-524.
- [5] 李海昌,温成平,谢志军,等.间歇期与慢性期痛风中医证候的文献研究[J].中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2530-2534.
- [6] 吴文静,王世东,周鑫.基于因子分析的痛风病病机研究[J].世界中医药, 2013, 8(5): 491-494.
- [7] 肖庆昌,吕仁和.应用“六对论治”诊治痛风肾病的经验[J].辽宁中医杂志, 2001, 28(8): 470-471.
- [8] 高菁,李靖,于秀辰,等.商宪敏教授论治痛风经验[J].北京中医药大学学报(中医临床版), 2005, 12(3): 30-31.
- [9] 郭淑云,张薇,张琰,等.土茯苓水提物对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸和甘油三酯、胆固醇的影响[J].中国药房, 2011, 22(47): 4439-4440.
- [10] 陈光亮,刘海鹏,韩茹,等.萆薢总皂苷合用牛膝总皂苷降血尿酸和抗炎作用的组方合理性研究[J].中国药理学通报, 2007, 23(11): 1467-1471.

[10] 马毅,吴佩,夏祥厚,等.牛膝治疗高尿酸血症高脂血症[J].辽宁中医杂志, 2003, 30(11): 943.

收稿日期：2013-12-2 接受日期：2013-12-18

- [6] 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[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64: 1447-1461.
- [7] Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93: 153-158.

收稿日期：2013-12-5 接受日期：2013-12-26

从《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》谈高尿酸血症的治疗

作者: 郭立新

作者单位: 卫生部北京医院内分泌科

刊名: 药品评价

英文刊名: Drug Evaluation

年, 卷(期): 2014(1)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_yppj201401008.aspx