·标准与讨论·

中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识

高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组

Chinese multi-disciplinary consensus for the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases

Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases

Corresponding author: Mei Changlin, Department of Nephrology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, Email: chlmei1954@126.com; Ge Junbo, Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, Email: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn; Zou Hejian, Department of Rheumatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, Email: hjzou@fudan.edu.cn; Gao Xin, Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, Email: happy20061208@126.com

【Summary】 The prevalence of hyperuricemia (HUA) in China has been increasing rapidly during the past decade and this disease has stepped up to the second most common metabolic disease following diabetes mellitus. Different disciplinary panels have developed guidelines and consensus on hyperuricemia and gout in respective fields. However, hyperuricemia has been well illustrated to be related to multiple organ disorders such as kidney injuries, endocrine and metabolic abnormalities, and cardiocerebrovascular diseases etc. A multi-disciplinary expert consensus on hyperuricemia and its related diseases will therefore provide a more comprehensive understanding in the diagnosis and treatment of the diseases. The following manuscript is the first consensus established by a task force including rheumatologists, nephrologists, endocrinologists, cardiologists, neurologists, urologists and traditional Chinese medicine experts. This consensus aims at promoting multi-disciplinary collaboration and providing guidelines in clinical practice for general practitioners, doctors from different disciplines at different levels.

【Key words】 Hyperuricemia; Hyperuricemia-related diseases; Consensus

随着社会经济发展,人们生活方式及饮食结构改变,我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率逐年增高,并呈年轻化趋势,已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。血尿酸升高除可引起痛风之外,还与肾脏、内分泌代谢、心脑血管等系统疾病的发生和发展有关。既往部分学科已从本专业出发制定了相关临床指南或专家共识,各有侧重。本共识参照系统医学模式,邀请风湿免疫、肾脏、内分泌代谢、心血管、神经、泌尿和中医科等学科专家共同讨论、制定而成,是我国 HUA 相关疾病的首个多学科专家共识,旨在推动多学科协作,指导和规范 HUA 相关疾病的临床实践。

一、HUA 定义

根据流行病学资料,既往 HUA 定义为正常嘌呤饮食下,非同日两次空腹血尿酸水平男性 >420 μmol/L,女性 >360 μmol/L。因尿酸盐在血液中的饱和浓度为 420 μmol/L(不分性别),超过此值可引起尿酸盐结晶析出,在关节腔和其他组织中沉积。因此,本共识将血尿酸水平 >420 μmol/L (7 mg/dl)定义为 HUA。

二、HUA 流行病学

血尿酸水平受年龄、性别、种族、遗传、饮食习惯、药物、环境等多种因素影响。我国目前尚缺乏全国范围的 HUA 流行病学调查资料。来自不同时间、地区的资料显示,近年来 HUA 患病率总体呈现增长趋势[1-2],近 10 年的流行病学研究显示,我国不同地区 HUA 患病率存在较大的差别,为 5.46% ~ 19.30%,其中男性为 9.2% ~ 26.2%,女性为 0.7% ~ 10.5%[3-7]。痛风的患病率各地报道 0.86% ~ 2.20% 不等,其中男性为 1.42% ~ 3.58%,女性为 0.28% ~ 0.90%[1,3,8]。HUA 及痛风的患病率随年龄增长而增高,男性高于女性,城市高于农村,沿海高于内陆[9]。

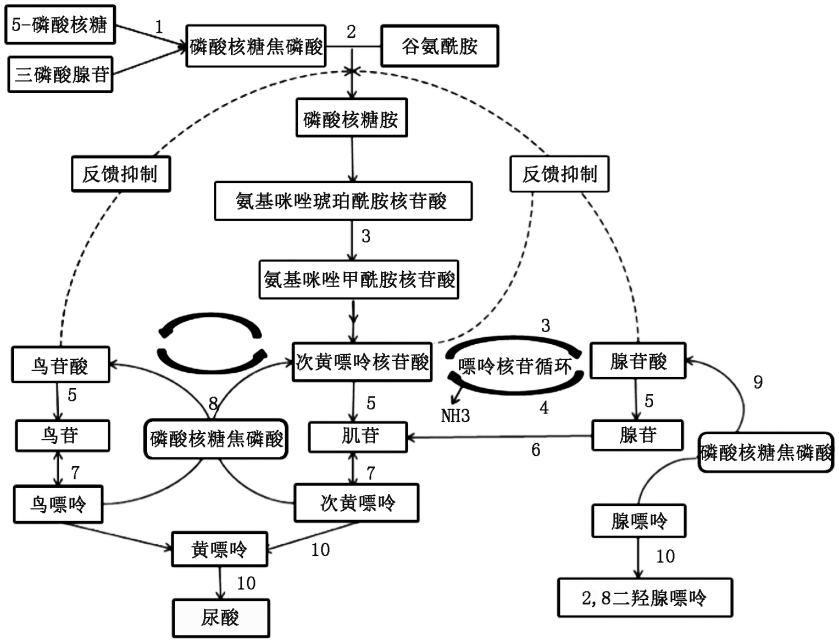
三、HUA 系统性损害的病理生理

尿酸由饮食摄入和体内分解的嘌呤化合物在肝脏中产生(图 1)[10],约 2/3 尿酸通过肾脏排泄,其余由消化道排泄。尿酸经肾小球滤过、近端肾小管重吸收、分泌和分泌后再吸收,未吸收部分从尿液中排出(图 2)[11-12]。正常情况下,体内尿酸产生和排泄保持平衡,凡导致尿酸生成过多和/或排泄减少的因素均可导致 HUA(附件 1)[10]。

当血尿酸超过饱和浓度,尿酸盐晶体析出可直接黏附、沉积于关节及周围软组织、肾小管和血管等部位,趋化中性粒细胞、巨噬细胞;细胞与晶体相互作用后释放致炎症因子(如IL-1β、IL-6等)以及金属蛋白酶9、水解酶等[13-15],引起

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.021

通信作者:梅长林,第二军医大学附属长征医院肾内科,上海,200433,Email:chlmei1954@126.com;葛均波,复旦大学附属中山医院心内科,上海,200032,Email:ge.junbo@zs-hospital.sh.cn;邹和建,复旦大学附属华山医院风湿免疫科,上海,200040,Email:hjzou@fudan.edu.cn;高鑫,复旦大学附属中山医院内分泌科,上海,200032,Email:happy20061208@126.com



1. 磷酸核糖焦磷酸(PRPP)合成酶;2. 磷酸核糖酰胺转移酶;3. 腺苷琥珀酸裂解酶; 4. 腺苷酸脱氨酶;5. 5′-核苷酸酶;6. 腺苷脱氨酶;7. 嘌呤核苷磷酸化酶;8. 次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT);9. 腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT);10. 黄嘌呤氧化酶

图 1　尿酸生成示意图

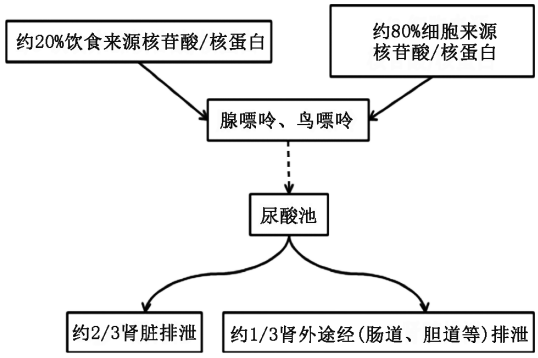


图 2　尿酸代谢示意图

关节软骨、骨质、肾脏以及血管内膜等急慢性炎症损伤[16]。

HUA 引起心、脑、肾等多器官损害的机制包括促进氧自由基生成、损伤血管内皮细胞[17-21]、上调内皮素并下调一氧化氮合酶的表达,导致血管舒缩功能失调;引起 LDL-C 氧化修饰,导致动脉粥样硬化[22];损害线粒体、溶酶体功能[23],引起肾小管上皮细胞和心肌细胞凋亡等;激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血管重构、器官受损[16,24];促进炎性反应,导致血小板聚集黏附[25-26]。

四、HUA 和痛风诊断

(一)HUA

日常饮食下,非同日两次空腹血尿酸水平 >420 μmol/L 即可诊断 HUA。血液系统肿瘤、慢性肾功能不全、先天性代谢异常、中毒、药物等因素可引起血尿酸水平升高(附件 1,2)。年龄 <25 岁、具有痛风家族史的 HUA 患者需排查遗传性嘌呤代谢异常疾病。

(二)痛风

HUA 患者出现尿酸盐结晶沉积,导致关节炎(痛风性关节炎)、尿酸性肾病和肾结石称为痛风,也有学者仅将痛风性关节炎称为痛风。

HUA 患者突发足第一跖趾、踝、膝等单关节红、肿、热、痛,即应考虑痛风可能,长期反复发作的患者可逐渐累及上肢关节,伴有痛风石形成。根据病程,痛风可分为 4 期:(1)无症状 HUA 期;(2)痛风性关节炎急性发作期;(3)痛风性关节炎发作间歇期;(4)慢性痛风性关节炎期[27]。

痛风诊断要点如下:

1. 痛风性关节炎:中青年男性多见,常首发于第一跖趾关节,或踝、膝等关节。起病急骤,24 h 内发展至高峰。初次发病常累及单个关节,持续数天至数周可完全自然缓解,反复发作则受累关节逐渐增多,症状持续时间延长,两次关节炎发作间歇期缩短。

2. 痛风石:未经治疗的患者首发症状 20 年后约 70% 可出现痛风石,常出现于第一跖趾、耳郭、前臂伸面、指关节、肘关节等部位。痛风石可小如芝麻,大如鸡蛋或更大,受挤压后可破溃或形成瘘管,有白色豆腐渣样排出物。

3. 关节液检查:急性期关节滑囊液偏振光显微镜下可见双折光的针形尿酸钠晶体,具有确诊价值。

4. 关节 B 超检查:关节腔内可见典型的“暴雪征”和“双轨征”,具有诊断价值。关节内点状强回声及强回声团伴声影是痛风石常见表现[28]。

5. 双能(源)CT:特异性区分组织与关节周围尿酸盐结晶,具有诊断价值[29-30]。

6. X 线:早期急性关节炎可见软组织肿胀,反复发作后可出现关节软骨缘破坏、关节面不规则、关节间隙狭窄;痛风石沉积者可见骨质呈凿孔样缺损,边缘锐利,缺损呈半圆形或连续弧形,骨质边缘可有骨质增生反应。

诊断痛风既往多采用 1977 年美国风湿病学会(ACR)痛风分类标准(附件 3),符合 3 项中任意 1 项即可分类为痛风[31]。近年关节 B 超检查和双能 CT 检查逐渐普及,建议采用 2015 年 ACR/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出的 ACR/EULAR 痛风分类标准(附件 4),当表中分值相加≥8 分即分类为痛风。目前研究显示,2015 年分类标准更科学、全面、系统,诊断痛风的敏感性显著提高[32-35]。

(三)并发症

痛风患者最常见表现为痛风性关节炎,但长期 HUA 可

引起和/或加重其他多器官损伤,并发肾脏病变(急性尿酸性肾病、慢性尿酸盐肾病、肾石症)、高血糖、血脂紊乱、高血压、冠心病、心功能不全及卒中等[36]。

五、HUA 防治

HUA 及痛风一经确诊,应立即对患者进行宣教及生活方式干预。HUA 患者需要综合和长期的全程管理,按照血尿酸水平及合并的临床症状/体征,决定药物起始治疗时机,并制定相应的治疗目标,进行分层管理。

(一)患者管理

患者管理是 HUA 及痛风防治的基础,科学的防治方法是患者在医师的帮助下对疾病及自身情况充分了解后,与医师共同制定并执行治疗方案,注重长程管理。出现严重并发症或合并症、治疗效果不佳时建议及时转诊上一级医疗机构[37]。

1. HUA 患者管理:(1)普及 HUA 相关常识;(2)给予饮食、运动等方面的健康指导,制定个体化的生活方式干预;(3)筛查并预防痛风及并发症;(4)与专科医师合作,多学科共同制定共患病治疗方案,尽量避免使用引起血尿酸升高的药物(附件 2);(5)药物治疗须长程控制,血尿酸持续达标,接受药物治疗的患者必须同时接受健康的生活方式干预。

2. 痛风患者管理:(1)痛风性关节炎患者首先遵循 HUA 管理原则;(2)医师须告知患者生活中避免可能的诱发因素,提出正确的预防措施,并制定个体化的急性发作时紧急处理方案;(3)痛风急性发作缓解后再考虑开始药物降尿酸治疗,已接受降尿酸药物治疗者急性期无需停药,初始药物降尿酸治疗者应给予预防痛风急性发作的药物。

3. 出现并发症患者管理:(1)一经确诊的 HUA 或痛风患者应积极筛查并发症或合并症,及时制定多学科联合治疗方案;(2)急、慢性尿酸(盐)肾病患者须避免使用损害肾脏药物,监测肾功能并指导药物选择,中重度肾功能不全者痛风急性期治疗首选糖皮质激素;(3)肾石症患者须碱化尿液,必要时给予溶石或手术治疗;(4)合并高血糖、血脂紊乱、高血压者须同时积极降糖、调脂、降压治疗,尽量选择有利于尿酸排泄的药物;(5)心肌梗死、心功能不全者痛风急性发作期避免使用环氧化酶 2(COX-2)抑制剂。

4. 高危人群管理:一级亲属中有 HUA 或痛风患者,久坐、高嘌呤高脂饮食等不良生活方式者,存在肥胖、代谢异常性疾病(如糖代谢异常、血脂紊乱、非酒精性脂肪肝等)、心脑血管疾病(如高血压、冠心病、心力衰竭、卒中等)以及慢性肾脏病(定义及分期见附件 5)等高危人群建立定期筛查方案,普及 HUA 和痛风医学知识,提高人群防治意识,定期监测血尿酸水平,尽早发现并诊治 HUA 或痛风。

(二)非药物治疗

1. 提倡均衡饮食,限制每日总热量摄入,控制饮食中嘌呤含量。以低嘌呤饮食为主(表 1),严格限制动物内脏、海产品和肉类等高嘌呤食物的摄入。富含嘌呤的蔬菜(莴笋、菠菜、蘑菇、菜花等)、豆类及豆制品与 HUA 及痛风发作无明显相关性,鼓励患者多食用新鲜蔬菜,适量食用豆类及豆制品(肾功能不全者须在专科医生指导下食用)[38]。

表 1　高尿酸血症的饮食建议

饮食建议	食物种类
鼓励食用	蔬菜;低脂、脱脂奶及其制品;鸡蛋
限制食用	牛肉、羊肉、猪肉、富含嘌呤的海鲜;调味糖、甜点、调味盐(酱油和调味汁);红酒、果酒
避免食用	果糖饮料;动物内脏;黄酒、啤酒、白酒

2. 大量饮水可缩短痛风发作的持续时间,减轻症状。心肾功能正常者需维持适当的体内水分,多饮水,维持每日尿量 2 000 ~ 3 000 ml。可饮用牛奶及乳制品(尤其是脱脂奶和低热量酸奶),避免饮用可乐、橙汁、苹果汁等含果糖饮料或含糖软饮料。咖啡与 HUA 及痛风的关系尚无定论,有研究显示饮用咖啡不增加 HUA 的风险,并可能降低发生痛风的风险[39-40]。

3. 水果因富含钾元素及维生素 C,可降低痛风发作风险[41]。HUA 患者可食用含果糖较少的水果,如樱桃、草莓、菠萝、西瓜、桃子等。

4. 酒精摄入可增加 HUA 患者痛风发作风险[42],酒精摄入量与痛风的发病风险呈剂量效应关系[43]。HUA 患者应当限制酒精摄入,禁饮黄酒、啤酒和白酒。红酒是否增加血尿酸水平存在争议[44-45]。

5. 肥胖增加 HUA 患者发生痛风的风险[46],减轻体重可有效降低血尿酸水平[47-48]。建议 HUA 患者将体重控制在正常范围(BMI 18.5 ~ 23.9 kg/m^2)。

6. 规律运动可降低痛风发作次数,减少 HUA 相关死亡[49]。鼓励 HUA 患者坚持适量运动。建议每周至少进行 150 min(30 min/d × 5 d/周)中等强度[运动时心率在(220 - 年龄) × (50% ~ 70%)范围内]的有氧运动。运动中应当避免剧烈运动或突然受凉诱发痛风发作。

7. 吸烟或被动吸烟增加 HUA 和痛风的发病风险,应当戒烟、避免被动吸烟。

(三)药物治疗

HUA 经非药物干预疗效不佳时采用药物治疗。治疗方案需个体化、分层、达标、长程管理,逐步调整剂量,避免短期内血尿酸水平波动过大诱发痛风急性发作。

1. 降尿酸治疗:临床上常用的降尿酸药物包括抑制尿酸合成和促进尿酸排泄两类,需根据病因、合并症及肝、肾功能选择药物。药物治疗原则见表 2[37,50-51]。

(1)抑制尿酸生成药物:该类药物通过抑制黄嘌呤氧化酶活性,减少尿酸合成。常用药物包括别嘌醇和非布司他等。

别嘌醇:成人初始剂量 50 ~ 100 mg/d,每 2 ~ 5 周测血尿酸水平 1 次,未达标患者每次可递增 50 ~ 100 mg,最大剂量 600 mg/d。肾功能不全患者起始剂量每日不超过 1.5 mg/ eGFR(估算的肾小球滤过率)[52]。G3 ~ 4 期患者推荐剂量为 50 ~ 100 mg/d;G5 期患者禁用。别嘌醇可引起皮肤过敏反应及肝肾功能损伤,严重者可发生致死性剥脱性

表 2　药物降尿酸治疗原则[37,50-51]

临床表现	药物降尿酸起始治疗时机	治疗目标
• (1)痛风性关节炎发作≥2 次;或(2)痛风性关节炎发作 1 次,且同时合并以下任何一项:年龄 <40 岁、有痛风石或关节腔尿酸盐沉积证据、尿酸性肾石症或肾功能损害(≥G2 期)、高血压、糖耐量异常或糖尿病、血脂紊乱、肥胖、冠心病、卒中、心功能不全	开始治疗	SUA <360 μmol/L;出现痛风石、慢性痛风性关节炎,或痛风性关节炎频繁发作者治疗目标 SUA <300 μmol/L;不建议 SUA 降至 180 μmol/L 以下
• (1)痛风性关节炎发作 1 次;或(2)无痛风发作,但出现以下任何一项:尿酸性肾石症或肾功能损害(≥G2 期)、高血压、糖耐量异常或糖尿病、血脂紊乱、肥胖、冠心病、卒中、心功能不全	SUA >480 μmol/L	同上
• 无	SUA >540 μmol/L	SUA <420 μmol/L;不建议 SUA 降至 180 μmol/L 以下

注:SUA 为血清尿酸;肾功能损害(G2 期)指估算的肾小球滤过率(eGFR)60 ~ 89 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2};痛风性关节炎频繁发作指发作≥2 次/年

皮炎等超敏反应综合征。HLA-B * 5801 基因阳性、应用噻嗪类利尿剂和肾功能不全是别嘌醇发生不良反应的危险因素。HLA-B * 5801 基因在中国(汉族)、韩国、泰国人中阳性率显著高于白种人,推荐在服用别嘌醇治疗前进行该基因筛查[50,53],阳性者禁用。

非布司他:新型选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂。初始剂量 20 ~ 40 mg/d,2 ~ 5 周后血尿酸不达标者,逐渐加量,最大剂量 80 mg/d。因其主要通过肝脏清除,在肾功能不全和肾移植患者中具有较高的安全性,轻中度肾功能不全(G1 ~ 3 期)患者无需调整剂量,重度肾功能不全(G4 ~ 5 期)患者慎用。不良反应包括肝功能损害、恶心、皮疹等[54-55]。

(2)促尿酸排泄药物:苯溴马隆通过抑制肾小管尿酸转运蛋白-1(URAT1),抑制肾小管尿酸重吸收而促进尿酸排泄,降低血尿酸水平。

苯溴马隆:成人起始剂量 25 ~ 50 mg/d,2 ~ 5 周后根据血尿酸水平调整剂量至 75 mg/d 或 100 mg/d,早餐后服用;可用于轻中度肾功能异常或肾移植患者,eGFR 20 ~ 60 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}患者推荐 50 mg/d[56-58];eGFR <20 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}或尿酸性肾石症患者禁用。服用时须碱化尿液,将尿液 pH 值调整至 6.2 ~ 6.9,心肾功能正常者维持尿量 2 000 ml 以上。不良反应有胃肠不适、腹泻、皮疹和肝功能损害等[59-60]。

(3)新型降尿酸药物:包括尿酸酶和选择性尿酸重吸收抑制剂。

尿酸酶:将尿酸分解为可溶性产物排出。包括拉布立酶(rasburicase)和普瑞凯希(pegloticase)。拉布立酶是一种重组尿酸氧化酶,主要用于预防和治疗血液系统恶性肿瘤患者的急性 HUA,尤其适用于放化疗所致的 HUA。使用拉布立酶可诱发抗体生成而使疗效下降[61]。普瑞凯希是一种聚乙二醇重组尿酸氧化酶,适用于大部分难治性痛风,可用于其他药物疗效不佳或存在禁忌证的成年难治性痛风患者。普瑞凯希主要不良反应包括严重心血管事件、输液反应和免疫原性反应[62]。

选择性尿酸重吸收抑制剂:RDEA594(lesinurad)通过抑制 URAT1 和有机酸转运子 4(OAT4)发挥疗效,用于单一足量使用黄嘌呤氧化酶抑制剂仍不能达标的痛风患者,可与黄嘌呤氧化酶抑制剂联合使用。服药的同时加强水化,服药前须评估肾功能,G3b ~ 5 期患者不建议使用[63]。

2. 碱化尿液治疗:接受降尿酸药物,尤其是促尿酸排泄药物治疗的患者及尿酸性肾石症患者,推荐将尿 pH 值维持在 6.2 ~ 6.9,以增加尿中尿酸溶解度。尿 pH 值过高增加磷酸钙和碳酸钙等结石形成风险。

(1)碳酸氢钠:适用于慢性肾功能不全合并 HUA 和/或痛风患者。起始剂量 0.5 ~ 1.0 g 口服,3 次/d,与其他药物相隔1 ~ 2 h服用。主要不良反应为胀气、胃肠道不适,长期应用需警惕钠负荷过重及高血压。

(2)枸橼酸盐制剂:包括枸橼酸氢钾钠、枸橼酸钾和枸橼酸钠,以前者最为常用。枸橼酸盐是尿中最强的内源性结石形成抑制物,同时可碱化尿液,增加尿尿酸溶解度,溶解尿酸结石并防止新结石的形成。枸橼酸氢钾钠起始剂量 2.5 ~ 5.0 g/d,服用期间需监测尿 pH 值以调整剂量。急性肾损伤或慢性肾衰竭(G4 ~ 5 期)、严重酸-碱平衡失调及肝功能不全患者禁用[64]。

3. 痛风急性发作期的药物治疗:急性发作期治疗目的是迅速控制关节炎症状。急性期应卧床休息,抬高患肢、局部冷敷。尽早给予药物控制急性发作,越早治疗效果越佳。秋水仙碱或非甾体类消炎药(NSAIDs)是急性关节炎发作的一线治疗药物,上述药物有禁忌或效果不佳时可考虑选择糖皮质激素控制炎症。急性发作累及 1 ~ 2 个大关节,全身治疗效果不佳者,可考虑关节内注射短效糖皮质激素,避免短期内重复使用。

(1)秋水仙碱:通过抑制白细胞趋化、吞噬作用及减轻炎性反应发挥止痛作用。推荐在痛风发作 12 h 内尽早使用,超过 36 h 后疗效显著降低。起始负荷剂量为 1.0 mg 口服,1 h 后追加 0.5 mg,12 h 后按照 0.5 mg, 1 ~ 3 次/d。使用细胞色素 P_{450} 3A4 酶或磷酸化糖蛋白抑制剂者(如环孢素 A、克拉霉素、维拉帕米、酮康唑等)避免使用秋水仙碱。秋水仙碱不良反应随剂量增加而增加,常见有恶心、呕吐、腹泻、腹痛等胃肠道反应,症状出现时应立即停药;少数患者可出现肝功能异常,转氨酶升高,超过正常值 2 倍时须停药;肾

脏损害可见血尿、少尿、肾功能异常,肾功能损害患者须酌情减量。eGFR 35 ~ 49 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}时每日最大剂量 0.5 mg;eGFR 10 ~ 34 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}时每次最大剂量 0.5 mg,隔日 1 次;eGFR < 10 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}或透析患者禁用。秋水仙碱可引起骨髓抑制,使用时注意监测血常规[37,50]。

(2)NSAIDs:包括非选择性环氧化酶(COX)抑制剂和 COX-2 抑制剂两种,若无禁忌推荐早期足量使用 NSAIDs 速效制剂。非选择性 COX 抑制剂主要存在消化道溃疡、胃肠道穿孔、上消化道出血等胃肠道不良反应,对于不耐受非选择性 COX 抑制剂的患者可选用 COX-2 抑制剂,其胃肠道不良反应可降低 50%;活动性消化道溃疡/出血,或既往有复发性消化道溃疡/出血病史者为所有 NSAIDs 使用禁忌证[65]。COX-2 抑制剂可能引起心血管事件的危险性增加,合并心肌梗死、心功能不全者避免使用。NSAIDs 使用过程中需监测肾功能,严重慢性肾脏病(G4 ~ 5 期)未透析患者不建议使用。

(3)糖皮质激素:主要用于严重急性痛风发作伴有较重全身症状,秋水仙碱、NSAIDs 治疗无效或使用受限的患者以及肾功能不全患者。全身给药时,口服泼尼松 0.5 mg · kg^{-1} · d^{-1}连续用药 5 ~ 10 d 停药,或者 0.5 mg · kg^{-1} · d^{-1}用药 2 ~ 5 d 后逐渐减量,总疗程 7 ~ 10 d[37,50]。不宜口服用药时,可考虑静脉使用糖皮质激素。使用糖皮质激素应注意预防和治疗高血压、糖尿病、水钠潴留、感染等不良反应,避免使用长效制剂。急性发作仅累及 1 ~ 2 个大关节,全身治疗效果不佳者,可考虑关节腔内注射短效糖皮质激素,避免短期内重复使用。

(4)新药治疗:NSAIDs、秋水仙碱或糖皮质激素治疗无效的难治性急性痛风,或者当患者使用上述药物有禁忌时,可以考虑 IL-1 受体拮抗剂治疗[37,66-67]。

4. 降尿酸治疗初期痛风急性发作的预防:由于血尿酸水平波动易诱发痛风急性发作,痛风患者初始降尿酸治疗时应使用药物预防痛风发作。首选口服小剂量秋水仙碱,推荐剂量 0.5 ~ 1.0 mg/d,轻度肾功能不全无需调整剂量,定期监测肾功能;中度肾功能不全患者剂量减半,0.5 mg 隔日 1 次口服或酌情递减;重度肾功能不全或透析患者避免使用。秋水仙碱无效时采用 NSAIDs,使用时关注胃肠道、心血管、肾损伤等不良反应。对于有冠心病等慢性心血管疾病者,应权衡利弊,慎重选用 NSAIDs。秋水仙碱和 NSAIDs 疗效不佳或存在使用禁忌时改用小剂量泼尼松或泼尼松龙(≤10 mg/d),同时注意监测和预防骨质疏松等不良反应。预防治疗维持 3 ~ 6 个月,根据患者痛风性关节炎发作情况酌情调整[37,50]。

无痛风发作病史的 HUA 患者接受降尿酸治疗时不推荐使用预防痛风发作药物,但应告知有诱发痛风发作的风险。一旦发生急性痛风性关节炎,应及时治疗,并且考虑后续预防用药的必要性。

5. 痛风石治疗:痛风石患者经积极治疗,血尿酸降至 300 μmol/L 以下维持 6 个月以上,痛风石可逐渐溶解、缩小。对于痛风石较大,压迫神经或痛风石破溃,经久不愈者可考虑手术治疗,但患者术后仍须接受规范化综合治疗[37,50]。

(四)中医中药

中医药干预本病强调养治并举、病证结合、分期而论的原则。患者平素宜慎口节欲,避免饮酒或过食肥甘厚腻,可长期服用能纠正体质偏颇的食疗如薏苡仁、芡实、山药等,同时通过运动,增强体质、调摄精神,起到防病治病作用。治疗上,HUA 无论有无临床症状,健脾泄浊化淤为基本治法,贯穿治疗始终,常用药物有薏苡仁、土茯苓、菝葜、萆薢、虎杖等[68]。

症情累及关节,突发红肿灼痛者,为痛风急性期,以邪实为主,多采用清热利湿、通络止痛之法,方选四妙散或当归拈痛汤,常用药物有黄柏、苍术、车前子、茵陈、羌活、蚕砂等。若肿痛迁延反复、关节畸形,或伴皮下结节和/或破溃者,为痛风慢性期,属虚实夹杂,多采用化痰祛淤、蠲痹通络之法,兼以健脾、补肾、养肝等,方选上中下通用痛风方,常用药物有威灵仙、天南星、姜黄、桂枝等。

症情内舍肾府,出现尿中伴砂石或尿少身肿者,为痛风性肾病,治疗仍守健脾补肾、泄浊通络之法,另视其虚实寒热辨证论治。实证除浊淤外,多因湿热、石阻为患。湿热者排尿频数、淋漓灼痛,治当清热利湿,方选八正汤或萆薢化毒汤,常用药物如车前草、萹蓄、蒲公英、木瓜、秦艽等。石阻者排尿艰涩,或突然中断,或尿中夹有砂石,治当排石通淋,方选石韦散,常用药物如石韦、滑石、海金砂等。虚证多责于脾肾,阳虚为主者治宜温阳化饮,推荐方如温脾汤合济生肾气丸,常用药物如黄芪、党参、杜仲、狗脊、川断、附片等;阴虚为主者治宜滋阴固本,推荐方如左归丸或六味地黄丸,常用药物如熟地、黄精、杞子、山萸肉等。

在辨证论治的基础上,选方用药还可参考现代药理学研究成果酌情使用。研究表明,土茯苓[69-70]、虎杖[71]、菝葜[72]、姜黄[73]能抑制黄嘌呤氧化酶的活性,降低血尿酸水平;萆薢[74]、栀子[75]、车前草[76]等可调控尿酸盐转运蛋白的表达,减少尿酸的重吸收,促进尿酸排泄。

此外,中药外敷、熏洗等局部治疗能使药效直达病所,有助于消肿止痛;中药保留灌肠既可通腑排毒,又可通过肠道吸收,使药效布散全身;针灸采用局部和循经取穴相结合,发挥标本同治的作用。

(五)多学科联合诊疗

HUA 常伴随其他系统疾病,如其他代谢性疾病、肾脏疾病、心脑血管疾病等。治疗合并这些疾病的 HUA 时应遵循多学科联合治疗原则。

1. HUA 与肾脏疾病:HUA 时尿酸盐沉积在肾脏可直接导致慢性尿酸盐肾病、急性尿酸性肾病和尿酸性肾石症;另一方面,肾脏疾病影响尿酸的排泄,发生继发性 HUA,HUA 又可导致/加重肾脏疾病。HUA 已证实是慢性肾脏病的独立危险因素。

(1)慢性尿酸盐肾病:慢性尿酸盐肾病发病机制是持续

HUA 尿酸钠结晶沉积在肾髓质间质组织,激活局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统,损伤内皮细胞,引起肾小球高压力、慢性炎症反应、间质纤维化等病理改变[77]。HUA 患者出现肾小管功能障碍,如夜尿增多、低比重尿、小分子蛋白尿等,提示存在慢性尿酸盐肾病。尿酸升高水平与肾功能损伤程度可不匹配,排除其他慢性肾脏病后可考虑诊断,但通常很难与合并 HUA 的其他慢性肾脏病鉴别,确诊往往需要肾活检证实肾组织中有尿酸盐结晶沉积。晚期慢性尿酸盐肾病可导致肾小球滤过率下降和慢性肾衰竭。

慢性尿酸盐肾病一旦确诊即开始非药物治疗,疗效不佳者根据尿酸水平及合并症开始药物治疗。出现肾功能损害(G2 期及以上)、尿酸性肾石症患者血尿酸超过 480 μmol/L 即开始降尿酸治疗,治疗目标值 <360 μmol/L。如合并严重痛风(如痛风石、慢性关节炎、痛风频繁发作)患者应更严格控制血尿酸水平,治疗目标值 <300 μmol/L,但不建议降至 180 μmol/L 以下[37,50-51]。

(2)急性尿酸性肾病:急性尿酸性肾病是严重的 HUA 导致过量尿酸沉积并阻塞肾小管引起的少尿或无尿性急性肾损伤[78],多见于肿瘤溶解综合征[79]。急性尿酸性肾病可发生尿路梗阻,出现腰痛、少尿或无尿。急性肾损伤若合并血尿酸显著升高(>900 μmol/L)应考虑急性尿酸性肾病,确诊常需肾活检,排除小管间质性肾炎等。肾脏病理可见肾小管不同程度变性、坏死,伴有部分肾小管萎缩和肾间质纤维化。肾小球无明显病变或毛细血管襻缺血皱缩。偏振光显微镜可见到肾小管腔内尿酸结晶沉积[80]。

急性尿酸性肾病通常可逆,重在预防。高风险患者积极静脉补液,心肾功能允许情况下将尿量维持在 80 ~ 100 $ml \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$。首选重组尿酸酶,或黄嘌呤氧化酶抑制剂将血尿酸控制在 300 μmol/L 以下;确诊急性尿酸性肾病患者需要紧急处理,及时有效的治疗下肾功能有望恢复正常。治疗措施包括[81]:①严格低嘌呤饮食。②水化治疗:在没有禁忌情况下,每日液体摄入量应达到 3 000 ml,保持尿量达到 80 ~ 100 $ml \cdot m^{-2} \cdot h^{-1}$。③降尿酸药物:根据治疗前尿酸水平和/或发生肿瘤溶解综合征的风险选用。治疗前血尿酸 <480 μmol/L、肾功能无严重受损且发生肿瘤溶解综合征风险仅为中低度的患者可采用别嘌醇治疗,而治疗前血尿酸水平已经升高的患者建议选用尿酸酶治疗。非布司他临床资料较少,仅在不宜或不能使用尿酸酶、别嘌醇的患者中谨慎使用。④必要时血液透析治疗。

(3)尿酸性肾石症:随着生活水平的提高和饮食结构的改变,尿酸性肾石症发病率呈上升趋势。美国尿酸结石占泌尿系结石 8% ~14%[82],我国占 5.1%[83],仅次于草酸钙结石。尿液中尿酸溶解度下降和过饱和是尿酸结石形成的前提。尿酸性肾石症常表现为腰痛和血尿;急性梗阻时可引起急性肾损伤,表现为发热、少尿、无尿、肾积水、血肌酐升高等;慢性梗阻可引起肾积水和肾实质萎缩,甚至发展为终末期肾病[84]。

尿酸性肾石症患者尿液 pH 值常低于 6.0,尿沉渣检查可见尿酸盐结晶。肾脏 B 超可见高回声区伴声影。尿酸性结石 X 线摄片不显影(阴性结石),阴性结石需与肾脏黄嘌呤、次黄嘌呤结石鉴别,后两者在碱性环境中不能溶解。若混有草酸钙、磷酸钙等成分,则表现为密度不一的结石影。静脉肾盂造影表现为充盈缺损。CT 对尿酸性肾石症的诊断很有帮助,尿酸结石 CT 值为 300 ~ 400 HU,低于胱氨酸结石,但高于血块、肿瘤等病变。建议对已排出的结石进行结石成分分析以明确诊断。

尿酸性肾石症治疗可采用排石疗法、体外冲击波碎石和/或手术治疗。

排石疗法:适于结石直径 0.5 ~ 1.0 cm,且未导致尿路梗阻、感染或疼痛等症状的患者,包括一般疗法、中医中药和溶石疗法[85]。一般疗法包括增加液体摄入、限制高嘌呤饮食及适当运动;中药治疗常采用排石颗粒、尿石通等药物;溶石疗法临床上常采用枸橼酸氢钾钠颗粒口服。

冲击波碎石:排石疗法治疗 1 ~ 2 个月后如效果不佳可采用,适用于:①直径 <2.0 cm 的肾盂结石、肾上盏或肾中盏结石;②直径 <1.0 cm 的肾下盏结石,1.0 ~ 2.0 cm 下盏结石根据是否存在不利因素决定;③直径 2.0 ~ 3.0 cm 或表面积 <500 mm^2 的部分鹿角形结石。冲击波碎石禁用于结石远端器质性梗阻、肾功能不全、未获控制的尿路感染。

手术治疗:如尿酸结石造成尿路梗阻、严重感染或肾功能受损时采用手术治疗,包括开放手术、经皮肾镜手术及输尿管软镜手术。大于 2.0 cm 肾结石、复杂性肾结石建议采用经皮肾镜。躯体严重畸形、过度肥胖等难以建立经皮肾通道者为手术禁忌;输尿管软镜手术可用于体外冲击波碎石效果不佳,直径小于 2.0 cm 的结石。特殊类型的尿酸性结石如鹿角形结石可考虑溶石疗法、体外冲击波碎石及经皮肾镜取石等多种方法的联合治疗。

(4)慢性肾脏病合并 HUA:治疗时机及靶目标值同慢性尿酸盐肾病。慢性肾脏病患者的 HUA 治疗药物根据原发病、并发症及肾功能情况进行选择。

慢性肾脏病(G4 ~ 5 期)患者的痛风急性发作时不宜使用 NSAIDs,可给予糖皮质激素短期口服或关节内注射,也可根据 eGFR 酌情采用低剂量秋水仙碱治疗(见痛风急性发作期治疗)[86-87]。

慢性肾脏病患者的降尿酸治疗可以降低肾小球尿酸负荷,延缓慢性肾脏病进展,依据个体化治疗原则选择抑制尿酸生成药物和/或促尿酸排泄药物。肾功能受损可能增加别嘌醇的毒性,治疗需要从低剂量起始并小心滴定(详见药物治疗部分)[52,88-91]。非布司他在轻中度肾功能不全患者(G1 ~ 3 期)和轻中度肝损伤患者(Child-Pugh 分级 A/B)中应用无需调整剂量,G4 ~ 5 期患者谨慎使用。非布司他超敏反应综合征发生率低于别嘌醇[54-55];促尿酸排泄药物苯溴马隆可用于轻中度肾功能不全(eGFR 20 ~ 60 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$)患者,推荐 50 mg/d,尿酸性肾石症和重度肾功能不全(eGFR <20 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$)患者禁用[56-58]。

为防止慢性肾脏病患者降尿酸治疗时诱发痛风发作,治

疗同时需预防性使用秋水仙碱。eGFR < 10 ml · min^{-1} · 1.73 m^{-2}或透析患者禁用,可考虑短期应用小剂量糖皮质激素。

2. HUA 与代谢综合征:代谢综合征是以肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等多种心血管疾病的危险因素同时存在于同一个体的临床症候群,是一组在代谢上相互关联的多种危险因素的组合,这些因素直接促进了动脉粥样硬化性心血管疾病的发生,也增加了发生 2 型糖尿病的风险[92]。多项研究显示,HUA 与代谢综合征存在密切的联系,亦有学者将 HUA 作为代谢综合征的组分之一。胰岛素抵抗是代谢综合征的共同病理生理基础[93-96]。

(1)肥胖:尤其是腹型肥胖与 HUA 关系密切[97]。肥胖相关的轻度慢性炎症和胰岛素抵抗状态增加 HUA 和痛风的风险。减轻体重特别是减小腹围是非药物治疗降低尿酸水平的有效方法[98-99]。

(2)高血压:大量研究显示 HUA 是高血压的独立危险因素[100-101]。对于 HUA 合并高血压患者,优先考虑利尿剂以外的降压药物。氯沙坦钾具有促尿酸排泄的作用,并通过降低血尿酸水平使心血管事件减少 13% ~29%[102-103]。氨氯地平是具有促尿酸排泄作用的二氢吡啶类钙拮抗剂,推荐用于合并缺血性卒中的高血压患者[104]。

(3)高血糖:有研究显示糖尿病患者 HUA 检出率增高[105]。血尿酸水平增高不仅增加 2 型糖尿病的患病风险[106],而且是非糖尿病人群未来发生 2 型糖尿病的独立危险因素[107-108]。HUA 还是糖尿病肾病进展和恶化的重要预测因子[109-112]。

糖代谢异常患者血尿酸 >480 μmol/L 应立即起始降尿酸药物治疗。现有的临床资料没有显示降糖药物对血尿酸水平具有不良影响。磺脲类药物可促进尿酸的排出[113],α 糖苷酶抑制剂阿卡波糖可减轻因蔗糖分解导致的血尿酸水平的升高[114],噻唑烷二酮类药物可能通过减轻胰岛素抵抗而降低血尿酸水平[115-116],达格列净、卡格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂能降低血尿酸水平[117-118]。

(4)血脂紊乱:血脂紊乱是 HUA 和痛风常见的合并症,高甘油三酯血症是发生 HUA 的独立预测因素。对于高胆固醇血症或动脉粥样硬化合并 HUA 患者,优先考虑阿托伐他汀[119];对于高甘油三酯血症合并 HUA 的患者,优先考虑非诺贝特[120]。上述两种药物均具有促尿酸排泄作用。

3. HUA 与心血管疾病:HUA 是心血管疾病的独立危险因素,同时与许多传统的心血管危险因素相互作用参与心血管疾病的发生、发展及转归[121-122]。对于 HUA 合并高血压、冠心病、心力衰竭(心衰)等患者,若血尿酸 >480 μmol/L,应起始药物降尿酸治疗,可有效防治与其相关的心血管疾病,降低心血管事件发生率[123-127]。

黄嘌呤氧化酶抑制剂在降低血尿酸之外,改善内皮功能、减少氧化应激、调节心肌能量代谢,从而进一步降低心血管事件的发生率[128]。NSAIDs 类药物可导致水钠潴留及肾功能损伤,增加心衰恶化与心衰住院风险,因而在急、慢性心衰患者中应尽量避免使用该类药物。

(1)HUA 与高血压: HUA 与高血压之间存在独立的相互关系,血尿酸水平是高血压发病、长期血压变化及预后的独立预测因子。血尿酸水平每增加 60 μmol/L,高血压发生的风险增加 15% ~23%[129-130]。对于高尿酸合并高血压患者降压药物的选择详见 HUA 与代谢综合征部分。

(2)HUA 与冠心病:血尿酸水平每升高 60 μmol/L,女性心血管病病死率和缺血性心脏病病死率增加 26% 和 30%;男性增加 9% 和 17%,女性冠心病危险性增加 48%[101-102]。HUA 是女性全因死亡和冠心病死亡的独立危险因素,HUA 对男性和女性冠心病的发生和预后影响不同,可能与雌激素水平的影响有关[131-132]。

在冠心病一级、二级预防的药物治疗方面,应考虑阿司匹林和阿托伐他汀等药物对血尿酸的影响。阿司匹林对于尿酸代谢的影响具有剂量特异性:大剂量阿司匹林(>3 g/d)可明显抑制肾小管对尿酸的重吸收,促进尿酸排泄;中等剂量阿司匹林(<1 ~2 g/d)抑制肾小管对尿酸的排泄,从而引起血尿酸水平升高[133];小剂量阿司匹林(75 ~325 mg/d)轻度升高血尿酸[134],但考虑到 75 ~325 mg/d 阿司匹林抗血小板作用相关的心、脑血管获益,对合并 HUA 的患者不建议停用,建议碱化尿液、多饮水,同时监测血尿酸水平。阿托伐他汀具有较弱的降尿酸作用[119],合并 HUA 的冠心病二级预防可优先使用。

HUA 是造影剂相关急性肾损伤的独立危险因素,HUA 患者接受冠状动脉 CT 成像或冠状动脉造影前建议检测血尿酸,并进行危险分层,加强水化,避免使用高渗性对比剂,并减少对比剂剂量[135]。

(3)HUA 与心衰:血尿酸水平增高与慢性心衰严重程度相关,并随纽约心脏病学会心功能分级(NYHA 分级)加重而增加,血尿酸水平增高是慢性心衰患者预后不佳的独立预测因子[126, 134]。

急性失代偿性心衰患者使用襻利尿剂或合并慢性肾衰竭等都可能引起血尿酸升高,导致不良预后,去除这些混杂因素后,高尿酸仍与短期预后不良(院内死亡)和长期预后不良(心源性死亡和心衰再次入院)相关[136]。

长期使用排钾利尿剂(尤其是噻嗪类利尿剂)降低肾脏尿酸清除率,可诱发或加重 HUA。对于合并 HUA 的心衰患者,首选非噻嗪类利尿剂,同时摄取适量的水分并碱化尿液;另外,因噻嗪类利尿剂可能增加别嘌醇发生超敏反应的风险,尽量避免二者同时使用。

4. HUA 与神经系统疾病:HUA 与多种神经系统疾病相关。HUA 促进缺血性卒中的发生及不良预后,而在神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病等疾病中,观察到血尿酸升高具有保护作用。尿酸与神经系统疾病间的内在联系有待进一步探索。

(1)HUA 与缺血性卒中:血尿酸水平升高,尤其血尿酸 >420 μmol/L 是卒中的独立危险因素[137],HUA 促进卒中发

生[138]，是我国人群缺血性卒中的独立危险因素[19]。此外对非卒中患者的长期随访发现，血尿酸水平的增高可能是女性患者无症状性脑梗死及预期卒中的重要血清学指标[139]，提示控制血尿酸水平对女性 HUA 患者预防卒中发生可能具有更重要的意义。

高血尿酸水平与卒中后早期死亡风险呈正相关，血尿酸水平增高可提示患者卒中后 90 d 预后不良[140]。急性卒中患者血尿酸增高是卒中复发的独立危险因素[16]。血尿酸水平可作为急性缺血性卒中患者预后评估的一项指标，预测卒中后死亡及复发的风险。

而对脑梗死溶栓患者而言，高血尿酸水平与脑梗死容积小以及预后良好（改良 Rankin 量表评分小于 2 分）相关，较低血尿酸水平与恶性大脑中动脉梗死以及出血转化相关[141]。溶栓患者高血尿酸水平与临床症状改善呈正相关，阿替普酶溶栓同时静脉输注尿酸治疗能够改善女性患者预后，而对于男性患者不明显，可能与女性基础血尿酸水平低于男性有关[142-143]。

HUA 促进缺血性卒中发生，增加卒中后早期死亡及复发，对 HUA 进行长期管理，有效降低血尿酸水平可以减少缺血性卒中的发生及不良预后，其治疗起始目标和最终目标参照相关章节。仅对急性缺血性卒中溶栓患者建议短期内将血尿酸保持在较高水平有助于改善临床症状及预后。HUA 患者合并卒中或经评估具有卒中高危因素，需要考虑药物治疗。用药时应充分考虑阿司匹林和阿托伐他汀等药物对血尿酸的影响。具体参见相关冠心病用药。

（2）HUA 与神经退行性疾病：阿尔茨海默病是最常见的痴呆类型，轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病患者血尿酸水平较正常人群低，高尿酸饮食可延缓轻度认知功能障碍患者转变为阿尔茨海默病的进程[144]。血尿酸水平升高有助于减少阿尔茨海默病的发生，保护阿尔茨海默病患者的认知功能损伤[145-146]。血尿酸水平过低增加轻度认知功能障碍患者认知功能下降的风险[147]。

帕金森病是好发于中老年人的一种常见中枢神经系统退行性疾病，血尿酸水平高的人群发生帕金森病的风险较低[148-149]。血尿酸水平升高有助于减少帕金森病的发病率和延缓其进展[150-151]。伴血尿酸水平高或痛风的男性患者发生帕金森病的风险相对较低，女性则无明显相关性[152]。

血尿酸水平和神经系统疾病的关系复杂，HUA 促进缺血性卒中的发生及预后不良，生理浓度的血尿酸水平对神经系统有一定的保护作用，血尿酸水平过低有可能增加神经退行性疾病发生的风险，故将血尿酸水平控制在合理范围内有助于整体健康。

本共识是首个 HUA 相关疾病的多学科专家共识。共识从系统医学角度全面认识疾病，参考国内外研究的最新成果，结合中国国情和国内诊疗实践特点，多学科协作、中西医结合、内外兼治，连续、全程、系统地管控 HUA 及其相关疾病，旨在推动国内各学科对 HUA 相关疾病的认识，规范和指导其临床实践，改善患者预后。本共识采用统一的 HUA 诊断标准，提出个体化、分层、达标治疗，长程管理，同时考虑尿酸本身的生理作用，设定降尿酸治疗目标的下限，重点强调患者管理及非药物治疗的重要性。鉴于中国人群的相关研究数据相对缺乏、临床研究质量有待提高等现状，本共识建议今后开展多学科联合研究，尤其是开展我国不同区域 HUA 及其影响因素的流行病学研究，降尿酸治疗对相应系统损害结局的前瞻性研究，单一和联合降尿酸药物治疗的安全性及有效性研究等，为下一步制定中国人 HUA 相关疾病临床指南提供依据。

附件 1　导致血尿酸升高的因素

尿酸生成过多：特发性、富含嘌呤饮食、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶（HPRT）缺乏症、5-磷酸核糖-1-焦磷酸（PRPP）合成酶亢进症、溶血、淋巴增生性疾病、骨髓增生性疾病、真红细胞增多症、银屑病、Paget′s 病、糖原贮积症（Ⅲ、Ⅳ、Ⅶ型）、横纹肌溶解、运动、饮酒、肥胖。

尿酸排泄减少：特发性、肾功能不全、多囊肾病、糖尿病、尿崩症、高血压、饥饿性酮症、酸中毒（乳酸酸中毒、糖尿病酮症酸中毒）、铅中毒、铍中毒、甲状腺功能减退、甲状旁腺功能亢进、妊娠中毒症、巴特综合征、唐氏综合征、肉状瘤病。

混合性机制：葡萄糖-6-磷酸酶缺乏、果糖-1-磷酸醛缩酶缺乏、饮酒、休克。

附件 2　影响尿酸代谢的药物

导致尿酸升高的药物：阿司匹林（<2 g/d）、噻嗪类利尿剂、吡嗪酰胺、环孢素 A、细胞毒药物、左旋多巴、果糖、襻利尿剂、乙胺丁醇、他克莫司、烟酸、甲氧氟烷。

促进尿酸排泄的药物：醋酸己脲、促肾上腺皮质激素、维生素 C、尿苷、甲氯芬那酸、酚红、苯基丁氮酮、丙磺舒、射线造影剂、阿司匹林（>2 g/d）、磺吡酮、糖皮质激素、愈创木酚甘油醚、格隆溴铵、降脂酰胺、氯沙坦、降钙素、利血平、枸橼酸、双香豆素、二氟尼柳、雌激素、非诺贝特、氯苯唑胺。

附件 3　1977 年美国风湿病学会（ACR）急性痛风性关节炎分类标准

1. 关节液中有特异性尿酸盐结晶。

2. 用化学方法或偏振光显微镜证实痛风石中含尿酸盐结晶。

3. 具备以下 12 项（临床、实验室、X 线表现）中 6 项：（1）急性关节炎发作 >1 次；（2）炎症反应在 1 d 内达高峰；（3）单膝关节炎发作；（4）可见关节发红；（5）第一跖趾关节疼痛或肿胀；（6）单侧第一跖趾关节受累；（7）单侧跗骨关节受累；（8）可疑痛风石；（9）高尿酸血症；（10）不对称关节内肿胀（X 线证实）；（11）无骨侵蚀的骨皮质下囊肿（X 线证实）；（12）关节炎发作时关节液微生物培养阴性。

符合以上 3 项中的任何 1 项即可分类为痛风。

附件 4　2015 年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)痛风分类标准

步骤	分类	评分
第一步:纳入标准(只在符合本条件情况下,采用下列的评分体系)	至少一次外周关节或滑囊发作性肿胀,疼痛或压痛	
第二步:充分标准(如果具备,则可直接分类为痛风而无需下列其他“要素”)	有症状的关节或滑囊中存在单钠尿酸盐晶体(如在滑液中)或痛风石	
第三步:标准(不符合“充分标准”情况下使用)		
● 临床		
症状发作曾累及关节/滑囊[a]	踝关节或中足(作为单关节或寡关节的一部分发作而没有累及第一跖趾关节)	1
	累及第一跖趾关节(作为单关节或寡关节发作的一部分)	2
关节炎发作特点(包括以往的发作)		
▶受累关节“发红”(患者自述或医师观察到)	符合左栏 1 个特点	1
▶受累关节不能忍受触摸、按压	符合左栏 2 个特点	2
▶受累关节严重影响行走或无法活动	符合左栏 3 个特点	3
发作或者曾经发作的时序特征 无论是否抗炎治疗,符合下列两项或两项以上为 1 次典型发作		
▶到达疼痛高峰的时间 <24 h	1 次典型的发作	1
▶症状在≤14 d 内缓解	典型症状反复发作(即 2 次或 2 次以上)	2
▶发作间期症状完全消退(恢复至基线水平)		
痛风石的临床证据 透明皮肤下的皮下结节有浆液或粉笔灰样物质,常伴有表面血管覆盖,位于典型的部位:关节、耳郭、鹰嘴黏液囊、指腹、肌腱(如跟腱)	存在	4
● 实验室检查		
血尿酸:通过尿酸酶方法测定 理想情况下,应该在患者没有接受降尿酸治疗的时候和症状发生 4 周后进行评分(如发作间期),如果可行,在这些条件下进行复测。并以最高的数值为准	血尿酸 <240 μmol/L	−4
	血尿酸 240 ~ <360 μmol/L	0
	血尿酸 360 ~ <480 μmol/L	2
	血尿酸 480 ~ <600 μmmol/L	3
	血尿酸≥600 μmol/L	4
有症状关节或滑囊进行滑液分析 (需要由有经验的检查者进行检测)	单钠尿酸盐阴性	−2
● 影像学		
尿酸盐沉积在(曾)有症状的关节或滑囊中的影像学证据:超声中“双轨征”[b] 或双能 CT 显示有尿酸盐沉积[c]	存在(任何一个)	4
痛风相关关节损害的影像学证据:双手和/或足在传统影像学表现有至少一处骨侵蚀[d]	存在	4

注:官方推荐计算器见 http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz 或下载“痛风诊断”APP;[a] 症状发作是指包括外周关节(或滑囊)的肿胀、疼痛和/或压痛在内的有症状时期;[b] 透明软骨表面不规则的回声增强,且与超声波束的声波作用角度相独立(注意:假阳性的“双轨征”可能出现在软骨表面,改变超声波束的声波作用角度时会消失);[c] 在关节或关节周围的位置存在颜色标记的尿酸盐,使用双能 CT 扫描获取影像,在 80 kV 和 140 kV 扫描能量下获取数据,使用痛风特异性软件应用 2 个材料分解算法分析颜色标记的尿酸盐,阳性结果被定为在关节或关节周围的位置存在颜色标记的尿酸盐,应排除甲床、亚毫米波、皮肤、运动、射束硬化和血管伪影造成的假阳性;[d] 侵蚀被定义为骨皮质的破坏伴边界硬化和边缘悬挂突出,不包括远端指间关节侵蚀性改变和鸥翼样表现

附件 5　慢性肾脏病(CKD)定义及分期

2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)把 CKD 定义为肾脏出现影响健康的结构或功能异常超过 3 个月。

● CKD 诊断标准:1. 以下任意一项指标持续超过 3 个月;且至少满足 1 项。

(1)肾损伤标志:白蛋白尿[尿白蛋白排泄率(AER)≥30 mg/24h;尿白蛋白肌酐比值(ACR)≥3 mg/mmol];尿沉渣异常;肾小管相关病变;组织学异常;影像学所见结构异常;肾移植病史。

(2)肾小球滤过率下降:eGFR≤60 $ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$

● CKD 的 GFR 分期:可用血清肌酐估算公式或其他指标(如胱抑素 C 或清除率测定)对 GFR 进行初步评估进行分期。

CKD 的 GFR 分期

GFR 分期	eGFR($ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73\ m^{-2}$)	表述
G1	≥90	正常或增高
G2	60 ~ 89	轻度下降
G3a	45 ~ 59	轻到中度下降
G3b	30 ~ 44	中到重度下降
G4	15 ~ 29	重度下降
G5	<15	肾衰竭

注:在缺少肾损伤证据时,G1 和 G2 期均不能诊断为 CKD;改良 MDRD公式 eGFR = 186 × 血肌酐$^{-1.154}$ × 年龄$^{-0.203}$ × (0.742,女性);CKD − EPI 公式 eGFR = a × (血肌酐/b)^{c} × (0.993)^{年龄}(a 女性 = 144,男性 = 141;b 女性 = 0.7,男性 = 0.9;c 女性血清肌酐≤0.7 mg/dl = −0.329,血清肌酐 >0.7 mg/dl = −1.209,男性血清肌酐≤0.7 mg/dl = −0.411,血清肌酐 >0.7 mg/dl = −1.209,1 mg/dl = 88.4 μmol/L)

共识专家组成员：风湿免疫科 邹和建（复旦大学附属华山医院）；伍沪生（北京积水潭医院）；周京国（川北医学院附属医院）；曾学军（北京协和医院）；戴冽（中山大学孙逸仙纪念医院）；吴华香（浙江大学医学院附属第二医院）；朱小霞（复旦大学附属华山医院）；**肾脏病科** 梅长林（第二军医大学附属长征医院）；郝传明（复旦大学附属华山医院）；陈楠（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；刘必成（东南大学附属中大医院）；陈江华（浙江大学医学院附属第一医院）；杨莉（北京大学第一医院）；聂静（南方医科大学南方医院）；余晨（上海同济大学附属同济医院）；彭艾（上海同济大学第十人民医院）；郁胜强（第二军医大学附属长征医院）；李林（第二军医大学附属长征医院）；**心血管科** 葛均波（复旦大学附属中山医院）；霍勇（北京大学第一医院）；张抒扬（中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院）；陈韵岱（解放军总医院）；董吁钢（中山大学附属第一医院）；梁春（第二军医大学附属长征医院）；戴宇翔（复旦大学附属中山医院）；**内分泌科** 高鑫（复旦大学附属中山医院）；李长贵（青岛大学附属第一医院）；赵家军（山东省立医院）；陈海冰（上海交通大学第六人民医院）；成志锋（哈尔滨医科大学附属第四医院）；林寰东（复旦大学附属中山医院）；**神经内科** 管阳太（上海交通大学医学院附属仁济医院）；汪凯（安徽医科大学第一附属医院）；罗本燕（浙江大学医学院第一附属医院）；戴若莲（上海交通大学医学院附属仁济医院）；**中医科** 姜泉（中国中医科学院广安门医院）；薛鸾（上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院）；**泌尿外科** 梁朝朝（安徽医科大学附属第一医院）；陈明（东南大学附属中大医院）；樊松（安徽医科大学附属第一医院）

学术秘书及执笔： 李林、朱小霞、戴宇翔、林寰东、戴若莲、薛鸾、樊松

参 考 文 献

[1] 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. DOI: 10.1155/2015/762820.

[2] 陈涛, 李卫, 王杨, 等. 高尿酸血症的患病情况及相关因素分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13): 49-52. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.13.018.

[3] 姚宗良, 姜胜杰, 刘慧, 等. 青岛市沿海社区人群高尿酸血症与痛风的流行病学调查[J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(11): 672-675. DOI: 10.3760/j.issn:1007-7480.2007.11.009.

[4] 廖予婕. 2112 例铁路职工高尿酸血症患病率及相关疾病的分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(11): 833-834. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2009.11.001.

[5] 曹利君, 洪晓平. 镇海地区机关事业单位人群血尿酸水平调查分析[J]. 检验医学, 2009, 24(11): 804-807. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2009.11.012.

[6] 李艳梅. 西宁地区职业人群高尿酸血症患病率调查与饮食干预[J]. 青海医药杂志, 2009, 39(8): 80-81.

[7] 韩献华, 姚学颖, 房兴胜. 体检人群高尿酸血症患病率及血脂血糖异常情况的调查分析[J]. 山西医药杂志, 2008, 37(5): 438-439. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2008.05.024.

[8] 郭荣胜, 李鑫元, 李元鑫, 等. 哈尔滨地区痛风的流行病学调查[J]. 中国伤残医学, 2011, 19(5): 117-117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6567.2011.05.099.

[9] 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. DOI: 10.1007/s40620-014-0082-z.

[10] Larry Jameson J, Loscalzo J. Harrison's nephrology and acid-base disorders[M]. 2nd ed. New York: McGrawHill, 2012: 85-123.

[11] Lee SJ, Terkeltaub RA. New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia[J]. Curr Rheumatol Rep, 2006, 8(3): 224-230.

[12] Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(2): 155-175. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.

[13] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1811-1821. DOI: 10.1056/NEJMra0800885.

[14] Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2015, 16: 296. DOI: 10.1186/s12891-015-0762-4.

[15] Martillo MA, Nazzal L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2): 400. DOI: 10.1007/s11926-013-0400-9.

[16] Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164.

[17] Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(11): 654-661. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.124.

[18] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(2): 225-232. DOI: 10.1002/art.24164.

[19] Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2013, 13: 115. DOI: 10.1186/1471-2261-13-115.

[20] Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(10): 1929-1934. DOI: 10.1093/rheumatology/keq184.

[21] Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease[J]. Semin Nephrol, 2005, 25(1): 39-42.

[22] Jiang X, Li M, Yang Q, et al. Oxidized low density lipoprotein and inflammation in gout patients[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69(1): 65-69. DOI: 10.1007/s12013-013-9767-5.

[23] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities[J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(1): 13-23. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.143.

[24] Kanbay M, Segal M, Afsar B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. Heart, 2013, 99(11): 759-766. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302535.

[25] Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents[J]. Drug Res (Stuttg), 2016, 66(5): 270-274. DOI: 10.1055/s-0035-1569405.

[26] Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(7): 1850-1858.

[27] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2011.06.013.

[28] Chowalloor PV, Siew TK, Keen HI. Imaging in gout: a review of the recent developments[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2014, 6(4): 131-143. DOI: 10.1177/1759720X14542960.

[29] Choi HK, Al-Arfaj AM, Eftekhari A, et al. Dual energy

computed tomography in tophaceous gout[J]. Ann Rheum Dis, 2009,68(10):1609-1612. DOI: 10.1136/ard.2008.099713.
[30] 林颖达, 朱小霞, 薛愉, 等. 痛风研究进展[J]. 内科理论与实践,2011,6(5):379-386.
[31] Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. Arthritis Rheum, 1977,20(3):895-900.
[32] Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2015,74(10):1789-1798. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
[33] 杨雪, 刘磊, 朱小霞, 等. 2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟痛风分类标准评述[J]. 中华风湿病学杂志,2016,30(2):141-143. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2016.02.017.
[34] 张冰清, 盛峰, 谷俊杰, 等.《2015 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟痛风分类标准》摘译[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2015,9(4):333-336. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.04.021.
[35] 中华医学会风湿病学分会. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2016,55(11):892-899. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.11.019.
[36] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. Am J Med, 2012,125(7):679-687.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
[37] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
[38] 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(11): 1093-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa035700.
[39] Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study[J]. Arthritis Rheum, 2007,56(6):2049-2055. DOI: 10.1002/art.22712.
[40] Park KY, Kim HJ, Ahn HS, et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2016,45(5):580-586. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.003.
[41] Tsai YT, Liu JP, Tu YK, et al. Relationship between dietary patterns and serum uric acid concentrations among ethnic Chinese adults in Taiwan[J]. Asia Pac J Clin Nutr,2012,21(2):263-270.
[42] Wang M, Jiang X, Wu W, et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout[J]. Clin Rheumatol, 2013,32(11):1641-1648. DOI: 10.1007/s10067-013-2319-y.
[43] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study[J]. Lancet, 2004,363(9417):1277-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
[44] Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey[J]. Arthritis Rheum, 2004,51(6):1023-1029. DOI: 10.1002/art.20821.
[45] Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study [J]. Am J Med, 2014,127(4):311-318. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019.
[46] Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Eur J Nutr, 2014,53(8):1591-1601. DOI: 10.1007/s00394-014-0766-0.
[47] Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men[J]. Am J Clin Nutr, 2008,87(5):1480-1487.
[48] Richette P, Poitou C, Manivet P, et al. Weight loss, xanthine oxidase, and serum urate levels: a prospective longitudinal study of obese patients[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016,68(7):1036-1042. DOI: 10.1002/acr.22798.
[49] Chen JH, Wen CP, Wu SB, et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused [J]. Ann Rheum Dis, 2015,74(11):2034-2042. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205312.
[50] 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(10):1447-1461. DOI: 10.1002/acr.21773.
[51] Yamanaka H, Metabolism TG. Essence of the revised guideline for the management of hyperuricemia and gout[J]. Japan Med Assoc J, 2012,55(4):324-329.
[52] Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol[J]. Arthritis Rheum, 2012,64(8):2529-2536. DOI: 10.1002/art.34488.
[53] Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency[J]. Am J Med, 1984,76(1):47-56.
[54] Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [J]. N Engl J Med, 2005,353(23):2450-2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
[55] Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial [J]. Arthritis Rheum, 2008,59(11):1540-1548. DOI: 10.1002/art.24209.
[56] Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2011,30(12):1035-1038. DOI: 10.1080/15257770.2011.622732.
[57] van Echteld IA, van Durme C, Falzon L, et al. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review[J]. J Rheumatol Suppl, 2014,92:48-54. DOI: 10.3899/jrheum.140462.
[58] Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study[J]. Nephrol Dial Transplant, 1994,9(5):548-551.
[59] Lee MH, Graham GG, Williams KM, et al. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? [J]. Drug Saf, 2008,31(8):643-665.
[60] Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, et al. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2004,22(5):651.
[61] Dinnel J, Moore BL, Skiver BM, et al. Rasburicase in the management of tumor lysis: an evidence-based review of its place in therapy[J]. Core Evid, 2015,10:23-38. DOI: 10.2147/CE.S54995.
[62] Becker MA, Baraf HS, Yood RA, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment [J]. Ann Rheum Dis, 2013,72(9):1469-1474. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201795.
[63] Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al. Pharmacodynamic,

pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(12): 2167-2174. DOI: 10.1093/rheumatology/ket487.

[64] 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. DOI: 10.3109/07435800.2010.497178.

[65] 邹和建, 姜林娣. 2012 年美国风湿病学会痛风治疗指南评析[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(6): 458-460. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6087.2012.06.016.

[66] Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(2): 328-335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.

[67] Graf SW, Whittle SL, Wechalekar MD, et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e initiative[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(3): 341-351. DOI: 10.1111/1756-185X.12557.

[68] Zhou L, Liu L, Liu X, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of Chinese herbal decoction for the treatment of gout[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85008. DOI: 10.1371/journal.pone.0085008.

[69] Xu WA, Yin L, Pan HY, et al. Study on the correlation between constituents detected in serum from rhizoma smilacis glabrae and the reduction of uric acid levels in hyperuricemia[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(2): 747-754. DOI: 10.1016/j.jep.2013.09.024.

[70] Hong Q, Yu S, Mei Y, et al. Smilacis glabrae rhizoma reduces oxidative stress caused by hyperuricemia via upregulation of catalase[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(5): 1675-1685. DOI: 10.1159/000366369.

[71] 侯建平, 王亚军, 严亚峰, 等. 虎杖提取物抗动物高尿酸血症的实验研究[J]. 西部中医药, 2012, 25(5): 21-24. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6852.2012.05.009.

[72] Chen L, Yin H, Lan Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of Smilax china L[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(2): 399-405. DOI: 10.1016/j.jep.2011.03.033.

[73] 殷华峰, 戴平, 陈旅翼, 等. 姜黄降尿酸作用的实验研究[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(2): 134-135. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7806.2011.02.011.

[74] 陈光亮, 朱立然, 那莎, 等. 萆薢总皂苷对大鼠慢性高尿酸血症和肾小管尿酸转运体 1 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2348-2353. DOI: 10.4268/cjcmm20131427.

[75] 胡庆华, 朱继孝, 李宁, 等. 栀子苷对氧嗪酸钾盐致小鼠高尿酸血症的作用及其机制研究[J]. 中南药学, 2013, 11(10): 721-725. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2013.10.001.

[76] 曾金祥, 毕莹, 魏娟, 等. 车前草提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机理研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2064-2066. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.09.004.

[77] Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(12): 2888-2897.

[78] Kjellstrand CM, Cambell DC 2nd, von Hartitzsch B, et al. Hyperuricemic acute renal failure[J]. Arch Intern Med, 1974, 133(3): 349-359.

[79] Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6): 999-1008. DOI: 10.1007/s00467-013-2549-x.

[80] Ejaz AA, Mu W, Kang DH, et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(1): 16-21. DOI: 10.2215/CJN.00350106.

[81] Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review[J]. Ann Hematol, 2016, 95(4): 563-573. DOI: 10.1007/s00277-015-2585-7.

[82] Romero V, Akpinar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors[J]. Rev Urol, 2010, 12(2-3): e86-96.

[83] 叶章群, 李炯明. 尿石症诊断治疗指南[M]//那彦群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 129-165.

[84] Wiederkehr MR, Moe OW. Uric acid nephrolithiasis: a systemic metabolic disorder[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2011, 9(3-4): 207-217. DOI: 10.1007/s12018-011-9106-6.

[85] Heilberg IP. Treatment of patients with uric acid stones[J]. Urolithiasis, 2016, 44(1): 57-63. DOI: 10.1007/s00240-015-0843-8.

[86] Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(4): 1060-1068. DOI: 10.1002/art.27327.

[87] Stamp LK, Merriman TR, Barclay ML, et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of "inadequate response" to allopurinol in the treatment of gout[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(2): 170-174. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.007.

[88] Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events[J]. Semin Dial, 2007, 20(5): 391-395. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2007.00270.x.

[89] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(11): 4134-4139. DOI: 10.1073/pnas.0409500102.

[90] Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout[J]. Ann Rheum Dis, 2001, 60(10): 981-983.

[91] 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. DOI: 10.1002/art.30119.

[92] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.10.020.

[93] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia[J]. Am J Med, 2007, 120(5): 442-447. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.040.

[94] Liu PW, Chang TY, Chen JD. Serum uric acid and metabolic syndrome in Taiwanese adults[J]. Metabolism, 2010, 59(6): 802-807. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.09.027.

[95] Yang T, Chu CH, Bai CH, et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study[J]. Atherosclerosis, 2012, 220(2): 525-531. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.014.

[96] Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men[J]. Metabolism, 2008, 57(6): 845-852. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.01.030.

[97] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals[J]. J Rheumatol,

2010,37(2):410-416. DOI: 10.3899/jrheum.090736.
[98] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study [J]. Arch Intern Med, 2005,165(7):742-748. DOI: 10.1001/archinte.165.7.742.
[99] Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the multiple risk factor intervention trial [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49 (12): 2391-2399. DOI: 10.1093/rheumatology/keq256.
[100] Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension[J]. Hypertens Res, 2014, 37 (8): 785-789. DOI: 10.1038/hr.2014.75.
[101] Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: national health and nutrition examination survey,1999-2006[J]. Hypertension, 2012,59(4):811-817. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244.
[102] Fan Y, Wei F, Lang Y, et al. Losartan treatment for hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population: a meta-analysis [J]. J Hypertens, 2015, 33 (4): 681-688; discussion 689. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000478.
[103] Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study [J]. Kidney Int, 2004,65(3):1041-1049. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
[104] Chanard J, Toupance O, Lavaud S, et al. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18 (10):2147-2153. DOI: 10.1093/ndt/gfg341.
[105] Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2011,6 (11):e27817. DOI: 10.1371/journal.pone.0027817.
[106] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2009,32(9):1737-1742. DOI: 10.2337/dc09-0288.
[107] Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. PLoS One, 2013,8 (2):e56864. DOI: 10.1371/journal.pone.0056864.
[108] Bhole V, Choi JW, Kim SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study[J]. Am J Med, 2010,123(10):957-961. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
[109] Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, et al. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)][J]. Acta Diabetol, 2016,53(4):599-607. DOI: 10.1007/s00592-015-0825-x.
[110] Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the coronary artery calcification in type 1 diabetes study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (6): 1865-1869. DOI: 10.1093/ndt/gfp740.
[111] Hovind P, Rossing P, Tarnow L, et al. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study [J]. Diabetes, 2009, 58 (7):1668-1671. DOI: 10.2337/db09-0014.
[112] 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. DOI: 10.2337/dc10-0227.
[113] Huo T, Xiong Z, Lu X, et al. Metabonomic study of biochemical changes in urinary of type 2 diabetes mellitus patients after the treatment of sulfonylurea antidiabetic drugs based on ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2015,29(1):115-122. DOI: 10.1002/bmc.3247.
[114] Moriwaki Y, Kobayashi T, Inokuchi T, et al. Acarbose alleviates rise in plasma uric acid concentration induced by sucrose ingestion[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2008,46(4): 187-192.
[115] Kutoh E, Hori T. Effect of pioglitazone on serum uric acid levels in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes[J/OL]. Endocr Res, 2012. [2016-12-28]. http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07435800.2012.745128?journalCode=ierc20. [published online ahead of print December 5,2012]. DOI:10.3109/07435800.2012.745128.
[116] 苗志敏, 王灿, 孟冬梅, 等. 罗格列酮对尿酸代谢的影响及机制探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(9):792-796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.09.016.
[117] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009,32(4):650-657. DOI: 10.2337/dc08-1863.
[118] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (4): 426-429. DOI: 10.1111/dom.12439.
[119] Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž, et al. Impact of statin therapy on plasma uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis[J]. Drugs, 2016,76(9):947-956. DOI: 10.1007/s40265-016-0591-2.
[120] Derosa G, Maffioli P, Sahebkar A. Plasma uric acid concentrations are reduced by fenofibrate: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. Pharmacol Res, 2015, 102: 63-70. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.09.012.
[121] Feig DI. Uric acid and hypertension[J]. Semin Nephrol, 2011, 31(5):441-446. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.008.
[122] Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2014,9(12):e114259. DOI: 10.1371/journal.pone.0114259.
[123] Ohta Y, Ishizuka A, Arima H, et al. Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia [J/OL]. Hypertens Res, 2016. [2016-12-29]. http://www.nature.com/hr/journal/vaop/ncurrent/full/hr2016139a.html. [published online ahead of print October 20,2016] DOI: 10.1038/hr.2016.139.
[124] Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016,6:19520. DOI: 10.1038/srep19520.
[125] Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3 (1): 73-81. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
[126] Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Atherosclerosis, 2014,232(2):265-270. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.051.
[127] Chen JH, Lan JL, Cheng CF, et al. Effect of urate-lowering therapy on all-cause and cardiovascular mortality in

hyperuricemic patients without gout: a case-matched cohort study [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145193. DOI: 10.1371/journal.pone.0145193.

[128] Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, et al. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Can J Cardiol, 2012, 28(6): 721-727. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.04.005.

[129] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1101-1106.

[130] Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, et al. Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention[J]. Int J Cardiol, 2016, 213: 28-32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.086.

[131] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2010, 62(2): 170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.

[132] Zhang JW, He LJ, Cao SJ, et al. Association of serum uric acid and coronary artery disease in premenopausal women[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106130. DOI: 10.1371/journal.pone.0106130.

[133] Yu TF, Gutman AB. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man [J]. J Clin Invest, 1959, 38(8): 1298-1315. DOI: 10.1172/JCI103905.

[134] Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients[J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(1): 103-108. DOI: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<103::AID-ANR13>3.0.CO;2-C.

[135] Guo W, Liu Y, Chen JY, et al. Hyperuricemia is an independent predictor of contrast-induced acute kidney injury and mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Angiology, 2015, 66(8): 721-726. DOI: 10.1177/0003319714568516.

[136] Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with acute heart failure [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(10): 1616-1621. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.02.039.

[137] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(7): 885-892. DOI: 10.1002/art.24612.

[138] Sarfo FS, Akassi J, Antwi NK, et al. Highly prevalent hyperuricaemia is associated with adverse clinical outcomes among ghanaian stroke patients: an observational prospective study[J]. Ghana Med J, 2015, 49(3): 165-172.

[139] Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction[J]. J Neurol Sci, 2010, 297(1-2): 6-10. DOI: 10.1016/j.jns.2010.07.007.

[140] Dawson J, Lees KR, Weir CJ, et al. Baseline serum urate and 90-day functional outcomes following acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(2): 202-203. DOI: 10.1159/000226580.

[141] Logallo N, Naess H, Idicula TT, et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study [J]. BMC Neurol, 2011, 11: 114. DOI: 10.1186/1471-2377-11-114.

[142] Llull L, Laredo C, Renú A, et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2015, 46(8): 2162-2167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.

[143] Amaro S, Cánovas D, Castellanos M, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rtPA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms[J]. Int J Stroke, 2010, 5(4): 325-328. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00448.x.

[144] Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(7): 915-919.

[145] Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis[J]. Age (Dordr), 2016, 38(1): 16. DOI: 10.1007/s11357-016-9871-8.

[146] Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2006, 21(4): 344-348. DOI: 10.1002/gps.1469.

[147] Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment[J]. Neurodegener Dis, 2009, 6(1-2): 23-28. DOI: 10.1159/000170883.

[148] de Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2005, 58(5): 797-800. DOI: 10.1002/ana.20663.

[149] Alonso A, Rodríguez LA, Logroscino G, et al. Gout and risk of Parkinson disease: a prospective study[J]. Neurology, 2007, 69(17): 1696-1700. DOI: 10.1212/01.wnl.0000279518.10072.df.

[150] Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2009, 66(12): 1460-1468. DOI: 10.1001/archneurol.2009.247.

[151] Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis [J]. Biomark Med, 2010, 4(5): 701-712. DOI: 10.2217/bmm.10.94.

[152] Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis[J]. BMJ Open, 2013, 3(11): e003620. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003620.

（收稿日期：2017-01-03）

（本文编辑：侯鉴君）