

无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议

中国专家共识解读

郭立新

文章编号: 1005—2194(2011)04—0271—03 中图分类号: R5 文献标志码: A

摘要: 高尿酸血症(HUA)不仅是一种代谢性疾病,而且与众多心血管疾病密切相关。本文对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进行了解读,论述了 HUA 的危险因素、诊断标准、HUA 与心血管疾病因果关系的流行病学、无症状 HUA 药物治疗相关临床研究及治疗建议等内容。

关键词: 高尿酸血症; 心血管疾病; 诊疗共识

Interpretation of the Chinese expert consensus recommendations for diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular diseases GUO Li-xin Beijing Hospital of Ministry of Public Health Beijing 100730 China

Summary Hyperuricemia (HUA) is a metabolic disease with close links to a number of cardiovascular diseases. The present study interprets the Chinese expert consensus recommendations for diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular diseases and illustrates the risk factors, diagnostic criteria, epidemiology of causal relationship between HUA and cardiovascular diseases, clinical studies and recommendations on medical treatment of asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: hyperuricemia; cardiovascular diseases; diagnosis and treatment consensus



郭立新, 主任医师、教授、博士研究生导师。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, 北京市糖尿病学会副主任委员, 中国医师协会内分泌代谢科分会常委兼副总干事, 中华医学会老年医学分会内分泌学组副组长。《中华内分泌代谢杂志》、《中国实用内科杂志》等杂志编委。国家自然科学基金评审委员, 中华医学科技奖评审委员, 国家基本药物评审委员, 卫生部专科医师培训基地评审委员, 首都发展基金项目评审委员等。发表论文 70 余篇, 主编内分泌专著 2 部。

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是指由于嘌呤代谢紊乱和尿酸代谢障碍导致血尿酸升高的一种现象。HUA 的诊断标准一般定义为血尿酸男 $> 420 \mu\text{mol/L}$ 女 $> 357 \mu\text{mol/L}$ 。无症状高尿酸血症是指没有发作痛风的 HUA。随着人们生活水平的提高和生活方式的变化, HUA 发病率逐年增加, 但往往由于无明显临床症状而被人们忽视。血尿酸异常通常与传统的代谢性心血管疾病危险因素

高血压、高脂血症、2 型糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗等伴发, 且高尿酸与血管、心脏、肾脏不良预后密切相关。国内外大量流行病学和临床研究显示, HUA 不仅仅是一个常见的代谢疾病, 其与高血压、冠心病、动脉粥样硬化、心力衰竭和心肌梗死以及脑卒中等众多心血管疾病密切相关, 甚至是其独立的危险因素。虽然目前尚缺乏循证医学证据显示降低尿酸可降低心血管事件风险, 但有学者认为降尿酸治疗有望成为一种心血管疾病防治的新途径^[1]。无症状高尿酸血症是否有治疗的必要性、如何治疗、治疗的靶目标等是目前需要解决的问题。为此, 中国医师协会心血管内科医师分会会同国内部分内分泌学者进行了广泛的讨论, 达成了相应的中国专家共识。

1 HUA 的流行病学

共识的制定是基于我国高尿酸血症高发的现状。HUA 的患病率随着所在国家经济水平的提高而增加, 与糖尿病、高脂血症有着相似的流行趋势, 提示 HUA 与生活方式密切相关。我国的流行病学资料也支持这一推论。20 世纪 80 年代初期到 90 年代中期调查显示, 这段时间我国 HUA 患病率平均增加了 10 倍^[2]。且沿海及经济发达地区 HUA 的患病率较同期国内其他地区高^[3-5], 根据 2000 年以后各地 HUA 患病率的报道, 患病率约占总人口的 10%, 保守估计

目前我国约有 HUA 者 1.2 亿, 高发年龄为中老年男性和绝经后女性, 且近年来发病人群逐渐年轻化。

2 尿酸的代谢

尿酸是人体嘌呤代谢的产物。体内尿酸有内源性、外源性两个来源, 从体内核酸分解代谢而来的属于内源性, 从富含嘌呤食物中分解而来的属于外源性。嘌呤在能量供应、代谢调节以及组成辅酶等方面起着十分重要的作用。嘌呤经过一系列代谢变化, 最终产物叫尿酸, 内源性为自身合成或核酸降解 (大约 600 mg/d, 约占体内总尿酸量的 80%); 外源性为摄入嘌呤饮食 (大约 100 mg/d, 约占体内总尿酸量的 20%)。在正常状态, 体内尿酸池为 1200 mg, 每天产生尿酸约 750 mg, 排出约 800 ~ 1000 mg, 30% 从肠道和胆道排泄, 70% 经肾脏排泄。肾脏是尿酸排泄的重要器官, 如果肾肌酐清除率减少 5% ~ 25%, 就可导致 HUA。正常情况下, 人体每天尿酸的产生和排泄基本上保持动态平衡, 凡是影响血尿酸生成和 (或) 排泄的因素均可以导致血尿酸增加, 导致高尿酸血症。血液中 98% 的尿酸以钠盐形式存在, 当血中尿酸浓度超过其在血液中的溶解度时, 尿酸盐或尿酸结晶即由血液中沉积到组织中, 引起一系列病理反应。

3 HUA 的危险因素

共识指出了与 HUA 有关的常见危险因素, 并认为控制危险因素中可改变因素有利于减少该病的发生。HUA 与年龄、性别、地区分布、种族、遗传和社会地位都有一定关系。随年龄增加、男性、一级亲属中有 HUA 史、静坐的生活方式和地位高的人群以及存在心血管疾病危险因素和肾功能不全患者易发生 HUA。进食高嘌呤食物、饮酒 (啤酒、白酒) 以及剧烈体育锻炼均可使血尿酸增加。噻嗪类利尿剂、小剂量阿司匹林、复方降压片、吡嗪酰胺、硝苯地平、普萘洛尔等药物长时间应用可导致血尿酸增高。

4 HUA 的诊断标准

共识中关于 HUA 的诊断标准是目前国际通行的标准, 即正常嘌呤饮食状态下, 非同日两次空腹血尿酸男 > 420 $\mu\text{mol/L}$ 或女 > 357 $\mu\text{mol/L}$ 。男女参考值的差异主要是由于雌激素对尿酸代谢的影响所致。为了便于临床上病因的明确, 根据尿酸排泄率及尿酸清除率, 共识把 HUA 分为尿酸排泄不良型、尿酸生成过多型以及混合型。其方法是患者低嘌呤饮食 5 d 后, 留取 24 h 尿检测尿酸水平。

5 HUA 与心血管疾病因果关系的流行病学

共识重点关注了 HUA 与心血管疾病之间的关系, 阐述了 HUA 与其他心血管疾病危险因素之间的关联, 这也是该共识的一大亮点。共识综合了多项基础及临床研究, 认为 HUA 与多种心血管疾病危险因素及心血管疾病存在联系。

原发性高血压患者 90% 合并 HUA 而继发性高血压患

者只有 30% 合并 HUA。提示 HUA 与原发性高血压可能有因果关系。因此, 多年前就有学者提出血尿酸参与高血压的发生发展, 低嘌呤饮食可作为预防高血压的手段之一。近年多个心血管流行病学研究一致证实血尿酸是高血压发病的独立危险因素, 血尿酸每增加 59.5 $\mu\text{mol/L}$, 高血压发病相对危险增加 25%。动物试验通过诱导剂使大鼠血尿酸在 7 周内升高 95.2 $\mu\text{mol/L}$, 收缩压随之平均增加 2.2 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 证实高尿酸与高血压的因果关系。

研究提示长期 HUA 与糖耐量异常和糖尿病发病具有因果关系, 长期 HUA 可破坏胰腺 B 细胞功能而诱发糖尿病。前瞻性研究发现, 基线血尿酸浓度在正常高值者, 远期糖耐量异常和 2 型糖尿病的发病危险比 < 280 $\mu\text{mol/L}$ 者增加 78%。

动物试验观察到, 人工形成高尿酸血症鼠血甘油三酯明显高于正常血尿酸鼠, 提示尿酸对血甘油三酯代谢有一定影响。国内外的流行病学资料显示, 血尿酸和甘油三酯之间有相关性, 前瞻性研究提示基础甘油三酯是未来 HUA 独立预测因素。

代谢综合征的病理生理基础是高胰岛素血症和胰岛素抵抗。胰岛素抵抗使糖酵解过程以及游离脂肪酸代谢过程中血尿酸生成增加, 同时通过增加肾脏对尿酸的重吸收, 直接导致高尿酸血症。代谢综合征患者中 70% 同时合并 HUA。有学者提出将 HUA 纳入代谢综合征的一个亚组分。

目前研究认为, 尿酸是冠心病死亡独立危险因素。多项研究显示, 校正传统心血管疾病危险因素和利尿剂使用后发现, 无论男女, 尿酸是普通人群全因死亡和冠心病死亡的独立危险因素^[6-8]。血尿酸每升高 59.5 $\mu\text{mol/L}$, 死亡危险性男性增加 48%, 女性增加 126%。血尿酸 > 357 $\mu\text{mol/L}$ 是冠心病的独立危险因素, 血尿酸 > 416.5 $\mu\text{mol/L}$ 是脑卒中的独立危险因素。研究显示, 血尿酸升高 86 $\mu\text{mol/L}$ 预测心血管事件的能力高于总胆固醇升高 1.078 mmol/L 和血压升高 21.3 mmHg。另有两项前瞻性研究显示, HUA 可作为急慢性心力衰竭死亡的独立预测指标。但血尿酸是否可作为心血管事件的独立危险因素, 以及血尿酸对心血管事件的影响是否有性别差异, 值得进一步探讨。

6 无症状 HUA 药物治疗相关临床研究及治疗建议

共识认为, 由于所进行的研究有限, 目前对无症状 HUA 合并多种心血管危险因素或心血管疾病时是否给予降尿酸治疗, 还没有一致意见^[9-10]。对于降尿酸治疗能否成为一个降低心血管终点事件的有效措施还缺乏高质量循证医学证据。对于长期 HUA, 血管壁已经发生动脉硬化并形成高血压, 此时的高血压已成非尿酸依赖性, 即使应用降尿酸药物, 也不会产生明显的降压作用。因此, HUA 应早期发现早期干预。

对于无症状高尿酸血症的治疗, 共识有如下建议: (1) 强调生活方式改变是治疗 HUA 的核心, 包括健康饮食、戒

烟、坚持运动和控制体重。饮食应以低嘌呤食物为主，多饮水，戒烟酒。每日饮水量保证在 1500 mL 以上，戒烟，禁啤酒和白酒，红酒适量。坚持运动，控制体重。使 $BM I < 24$ （2）积极治疗与血尿酸升高相关的代谢性危险因素，如高脂血症、高血压、高血糖、肥胖和吸烟，应作为 HUA 治疗的重要组成部分。（3）避免应用使血尿酸升高的药物，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，同时碱化尿液、多饮水，保持每日尿量在 2000 mL 以上。（4）根据高尿酸血症的临床分型合理选择降低血尿酸的药物，包括增加尿酸排泄的药物、抑制尿酸合成的药物，治疗中应关注药物的不良反应。如发作痛风，应积极给予抗炎镇痛药物治疗，但不必停用原用降尿酸药物。

共识提出了无症状性 HUA 治疗的目标值：血尿酸 $< 357 \mu\text{mol/L}$ 。在体检时常规进行血尿酸检测，尽早发现无症状 HUA。无症状 HUA 合并心血管危险因素或心血管疾病时，血尿酸值 $> 476 \mu\text{mol/L}$ 给予药物治疗；无心血管危险因素或心血管疾病的 HUA 血尿酸值 $> 535.5 \mu\text{mol/L}$ 给予药物治疗。同时要积极控制无症状 HUA 患者并存的心血管危险因素。

参考文献

[1] 心血管疾病防治指南与共识，人民卫生出版社 ISBN978—7—117—12128—6/R 12129 P198—213。
[2] Fang WG Huang XM Wang Y et al The analysis of hyperuricemia among 1977 people's cases in Beijing area and the related factors [J]. Chin J Med 2006 86(25): 1764—1768。
[3] Zhang XH Yu WG Yu LX et al The epidemiology investigation of hyperuricemia and gout in Shandong province Haiyang city

community resident [J]. Chinese Journal of General Practitioners 2006 5(4): 216—219(In Chinese).
[4] Gu P Health examination people's hyperuricemia cases in Guangzhou city and the related disease analysis [J]. China Tropical Medicine 2006 6(6): 1082—1084
[5] Yu W Lu JB Zhang XJ et al 13324 residents serum uric in foshan area and the related index analysis [J]. Chinese Journal of Investigated Traditional and Western Nephrology 2005 7(7): 401—403
[6] Meisinger C Koenig W Baumert J et al Uric Acid levels are associated with all cause and cardiovascular disease mortality independent of Systemic Inflammation in Men from the general population The MONICA/KORA Cohort study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008 28(6): 1186—1192
[7] 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(6): 856—857
[8] Krishnan E Baker JF Furst DE et al Gout and the risk of acute myocardial infarction [J]. Arthritis Rheum 2006 54 2688—2696
[9] Obeyesrere P Tennill C Gutjahr G et al Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease [J]. J Am Soc Nephrol 2008 19(12): 2251—2253
[10] Kanbay M Ozkara A Selcoki Y et al Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure creatinine clearance and proteinuria in patients with normal renal functions [J]. Int Urol Nephrol 2007 39 1227—1233

2011—02—11 收稿 本文编辑：颜廷梅

文苑撷英

奥古斯都 不再相信神鸟

公元前 44 年，罗马共和国末期的军事统帅奥古斯都·凯撒（原名盖乌斯·屋大维）登上政治舞台。奥古斯都只有 18 岁，是凯撒大帝的养子。几年后，奥古斯都要统一罗马，并向位于东部的劲敌安东尼宣战。

决战之前，很多人都不看好年轻的奥古斯都。因为他的对手安东尼身经百战，战功卓著，还拥有埃及艳后的鼎力支持。可决战的结果却出人预料，奥古斯都大获全胜，安东尼与埃及艳后双双自杀。

得胜之后，奥古斯都笑着问自己的部属：“开战之初，你们有谁料到了我将赢得这场决战？”大家面面相觑，突然一位中年男子站出来说道：“陛下，虽然我没有料到您能获得最终的胜利，但我养的鸟却很早以前就料到了！”

奥古斯都大喜：“快拿这只神鸟来，让我欣赏一番！”

中年男子取来小鸟，小鸟一见到奥古斯都·凯撒，便立即清晰地叫道：“万岁！凯撒必胜！”欣喜若狂的奥古斯都

当即决定：重赏中年男子，封这只鸟为罗马第一神鸟。一时间，罗马贵族养鸟、养宠物蔚然成风。有识之士叹道：这必定是一个昏庸之君，罗马离亡国不远了。

半年后，奥古斯都听说，在那个中年男子家中还有一只神鸟。奥古斯都便要求中年男子进献，中年男子却有难色。在奥古斯都的强令下，卫士找到了这只鸟。它一见到奥古斯都，便同样以清晰明亮的声音叫道：“万岁！安东尼必胜！”

奥古斯都恍然大悟：所谓的神鸟，只不过是这个狡猾的中年男子在投机。他认识到，即使有神灵护佑，凡事也需人为。自此，奥古斯都运用他的智慧和勤奋，极力维护国家的和平与稳定。他开创了罗马帝国，并给罗马带来两个世纪的和平与繁荣。而奥古斯都本人也成为世界历史上最伟大的帝王之一。

（尹玉生 编译 摘自《环球人物》）