

· 综 述 ·

慢性肾衰竭高尿酸血症的认识争议和治疗*

毕礼明 综述,朱冬云,马济佩 审校

(南京中医药大学无锡附属医院无锡市中医医院肾病科,江苏无锡 214001)

关键词:肾衰竭;高尿酸血症;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)29-3004-03

尿酸在肾脏排泄存在四室效应,早期肾功能不全就可表现为尿酸升高。慢性肾衰竭^[1]患者均有不同程度的血尿酸水平升高,血尿酸水平与肾衰竭的进展相关,并且是慢性肾衰竭发生的独立预测因素。同时尿酸的水平与慢性肾脏病的发生密切相关,有一项研究^[2]表明尿酸在小于或等于 5.3 mg/dL、5.4~6.4 mg/dL、6.5~7.6 mg/dL、≥7.7 mg/dL 的四个范围,慢性肾脏病的患病率分别为 1.8%、3.6%、5.5%、11.9%,而这些肾脏病患者的估算肾小球滤过率(GFR)为(53.44±7.72) mL/min。因此慢性肾衰竭和高尿酸血症互为因果。监测血尿酸和治疗高尿酸血症为预防慢性肾脏病的一个重要策略。从理论上讲高尿酸血症是慢性肾衰竭进展的危险因素,通过降低血尿酸水平可以延缓慢性肾衰竭进展,当然也有相反的观点。

1 慢性肾衰竭高尿酸血症的认识争议

1.1 高尿酸血症是否有争议的争议 早年的一些研究^[3]表明尿酸化学结构与三甲基黄嘌呤咖啡因相似,提出高尿酸血症对智力和能力有益,为人体良好状态的表现,然而在 1960 年后大量的研究表明他们的相关性很小。目前认为高尿酸血症与痛风和肾脏病密切相关,同时也是心血管病的危险因素和标记。而近年来体外试验^[4]表明尿酸有潜在的抗氧化能力,能清除羟自由基、过氧化亚硝酸盐。体内在氧化应激条件时尿酸被氧化,且可节余其他的抗氧化剂如维生素 C。血尿酸水平受控于尿酸的排泄和降解,大部分情况下以肾脏排泄为主,体内许多因素可以影响肾小管重吸收和排泄尿酸。有学者认为肾脏清除尿酸并不是偶然的,而是一种未知的信号调整,是对体内氧化应激水平的反应,既然多数心血管病存在因氧自由基产生过多的炎症状态,高尿酸血症可以被认为是体内的一种有潜在益处的代偿反应。

1.2 高尿酸血症对肾脏影响的程度争议 在高尿酸血症和痛风患者的肾脏病理检查中,尿酸盐结晶往往只在肾脏局部存在且比较轻微,同时因尿酸盐沉积在肾小管内易溶解,典型的针状放射状排列的结晶病理改变难以找到,这些患者多为中老年且合并高血压,而患者肾脏血管及间质病理变化与高血压肾损害相似,故往往认为其病理改变可能与高血压相关。在慢性肾衰竭时更是存在多种导致肾脏病进展的因素,高尿酸血症在促进肾脏病进展的地位还存在争议。

1.3 降尿酸的安全性争议 近来的研究逐渐倾向于高尿酸血症是肾脏疾病独立危险因素,并对肾脏疾病的进展起着促进作用。也有研究表明^[5]在高血压的女性患者中尿酸水平为肾功能不全的标记,高尿酸血症(>6.0 mg/dL)与慢性肾脏病[估

算 GFR<60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]独立相关。但是慢性肾衰竭患者应用降尿酸药物时发生不良反应增多,可能会发生致命性过敏反应。同时高尿酸血症合并多种高危因素,能否通过降低慢性肾衰竭患者的血尿酸水平而延缓肾衰竭进展或使患者获益存在一定的争议。由于降尿酸获益与存在治疗的相关不良反应的矛盾,如何正确的调整治疗方案需要积极评估。

1.4 尿酸水平控制范围的争议 低水平的尿酸可以进一步减少尿酸盐的沉积,预防痛风的发作,甚至可以促进痛风石溶解。但是当前有一项相关研究^[6],入选 294 位开始透析的慢性肾脏疾病的终末期(CKD5 期)患者[GFR 中位数 6.4 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹],从检测开始到随访中位时间为 27 个月(3~72 个月),其中 94 人死亡。根据血尿酸水平分为 3 组(低水平组尿酸小于 5.3 mg/dL,中等水平组尿酸在 5.3~8.9 mg/dL,高水平组尿酸大于 8.9 mg/dL),研究发现高水平组及低水平组有更多的全因死亡率。在年龄、性别、GFR、血脂、血磷、C-反应蛋白(CRP)、心血管疾病、糖尿病、利尿药、别嘌呤醇治疗等校正后,发现尿酸水平与死亡率成 J 型关系,其中高水平组危害比为 1.96,低水平组危害比为 1.42。此外尿酸水平与三酰甘油、血磷、CRP、细胞黏附分子 1 成正相关,与钙水平、高密度脂蛋白、脂蛋白 A 成负相关。此研究表明过低的尿酸增加死亡率。慢性肾衰竭患者的血尿酸水平建议控制在 5.3~8.9 mg/dL。这与既往预防痛风发作而获得更低尿酸水平差异有统计学意义。

2 慢性肾衰竭高尿酸血症的治疗

本文通过回顾近年慢性肾衰竭高尿酸血症的研究评估当前治疗的有效性和安全性,为临床更好的降尿酸治疗提供帮助。

2.1 生活习惯的改变 在生活习惯中每天锻炼减轻体重、限制红色肉类及含糖饮料摄入^[7],可降低尿酸水平、减少痛风发作危险、减轻胰岛素抵抗及其并发症。虽然适度的饮酒、进食含糖水果、海鲜摄入尤其是鱼油可一定程度上预防心血管疾病,但对于高尿酸血症患者需要根据个体情况制定。乳制品、蔬菜、坚果、豆类、低糖水果、所有谷类等可以减轻胰岛素抵抗而预防痛风及其并发症。咖啡和维生素 C 可以降低尿酸而预防痛风的并发症。既往研究表明维生素 C 可以促进尿酸排泄,一项纳入 184 例非吸烟的高尿酸血症患者的随机对照试验,将维生素 C 与安慰剂作比较的研究,结果显示,维生素 C 组每天 500 mg,疗程 2 个月,血尿酸水平下降 0.5 mg/dL,安慰剂组血尿酸水平下降 0.09 mg/dL^[8]。且维生素 C 还可增加

* 基金项目:江苏省中医药管理局立项资助项目(LZ09098);江苏省无锡市科技局课题(CS055015,CSE00816);江苏省无锡市卫生局课题(ZXM0805)。

患者的估算 GFR。未报道维生素 C 有明显的不良反应。另外一项研究也证实服用不同维生素 C 的剂量血尿酸水平也不同(维生素 C 剂量小于 90、90~249、250~499、500~999、大于或等于 1 000 mg/d 分别对应血尿酸 6.4、6.1、6.0、5.7、5.7 mg/dL),较大剂量维生素 C 的使用可降低高尿酸血症的患病率^[9]。同时也有研究表明维生素 C 可以降低痛风的风险,对预防痛风发作有效^[10]。然而大剂量维生素 C(4~12 g/d)对正常血尿酸水平患者并不增加尿酸的排泄。高尿酸血症合并慢性肾衰竭时生活习惯的调整需要同时参考慢性肾衰竭的饮食要求。

2.2 别嘌呤醇 别嘌呤醇通过本身及其代谢产物抑制黄嘌呤氧化酶,阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,从而降低血清尿酸水平,已经有多项研究证实其可以延缓慢性肾脏病进展,但机制尚不十分清楚。有研究表明别嘌呤醇具有清除氧自由基的能力^[11],降低氧化应激,上调一氧化氮合成酶活性,阻止氧自由基通过脂质过氧化反应破坏生物膜结构,从而保护血管内皮细胞。目前人们对慢性肾脏病合并无症状性高尿酸血症是否展开治疗、何时治疗、尿酸降至何水平尚未达成一致意见,况且别嘌呤醇不良反应较多,对血液系统、消化系统、泌尿系统都可能造成损害,远期效果尚需进一步的大规模临床试验证实。针对别嘌呤醇引起骨髓抑制方面,应定期检查全血细胞,必要时补充升白或红细胞药。既往有研究表明肾功能不全患者长期使用每天 300 mg 别嘌呤醇体内别嘌呤醇浓度升高,肾功能不全时应避免或减少剂量使用别嘌呤醇,以免产生威胁生命的别嘌呤醇毒性^[12]。因为在肾功能正常时别嘌呤醇二酯半衰期为 20 h,而在无尿时达 250 h。在明显痛风、酗酒、严重肝病时别嘌呤醇过敏发生率也会增高。也有学者认为当前并没有充分研究证实使用小剂量的别嘌呤醇(≤ 300 mg/d)可以减少超敏反应的发生,超敏反应的发生也不完全与别嘌呤醇二酯浓度相关,但是长期的使用的安全性需要进一步研究^[13]。

Siu 等^[14]认为应用别嘌呤醇治疗慢性肾脏病的高尿酸血症,并使尿酸降至正常,同时对控制血压和延缓慢性肾脏病进展有益。并开展了一个共 52 例患者的前瞻性、随机、对照试验,分为 100~300 mg 的别嘌呤醇组和常规治疗组(对照组),共治疗 12 个月,在治疗 3、6、12 个月检测相关血液和生化指标。终点设定为肾功能稳定的血肌酐水平增加小于 40%,或者肾功能损害的血肌酐水平升高小于基线的 40%,或者开始透析治疗,或者死亡。治疗组中有一个因严重的皮肤过敏反应退出,而血尿酸水平从 (9.75 ± 1.18) mg/dL 降至 (5.88 ± 1.01) mg/dL,在收缩压和舒张压方面两组差异无统计学意义,经 12 个月治疗发现别嘌呤醇组血肌酐有下降趋势,但差异无统计学意义,在最终透析方面,治疗组为 4/25,而对照组为 12/26,别嘌呤醇可以显著降低轻中度慢性肾脏病高尿酸血症患者的尿酸水平,12 个月的治疗中其使用安全并可保护肾功能。

同时最近一项更长时间研究表明别嘌呤醇可以独立于年龄、性别、糖尿病、CRP、清蛋白、肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂应用而延缓肾脏病($GFR < 60$ mL/min)进展^[15]。2 年观察发现别嘌呤醇组增加 eGFR (1.3 ± 1.3) mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m²)⁻¹,而对照组下降 (3.3 ± 1.2) mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m²)⁻¹,同时与标准治疗相比,心血管事件风险下降 71%。另外一项慢性肾脏病的尿酸水平与长期预后研究表明,838 位进行血压控制和饮食控制的慢性肾衰竭患者,平均年龄为 (52 ± 12) 岁,GFR 为 (33 ± 12) mL $\cdot$ min⁻¹ $\cdot$ (1.73 m²)⁻¹,尿酸为 (7.63 ± 1.66) mg/dL,通过中位数 10 年的观察,208 名全因死

亡,127 名死于心血管疾病,553 名达到肾衰竭^[16]。高水平尿酸与全因死亡率增加相关,并增加心血管死亡的趋向,而与肾衰竭无关。进一步分析提示每增加尿酸 1mg/dL 可增加 16% 的全因死亡率,但不增加肾衰竭。研究表明 CKD3~4 期患者高尿酸血症为全因和心血管死亡的独立危险因素,而与肾衰竭无关。当然这项研究的不足主要是基于单个尿酸指标。这更多的适用于年轻的非糖尿病的慢性肾脏病。

别嘌呤醇还可能对代谢综合征、慢性肾脏病、非酒精性脂肪肝、缺血再灌注损伤、肿瘤治疗的不良反应等有潜在的治疗作用^[17],但仍在研究中。

2.3 苯溴马隆 苯溴马隆能有效地抑制尿酸在肾小管的再吸收,迅速地促进尿酸排泄,从而降低血清尿酸的含量,减少尿酸在关节或肾脏的沉着。苯溴马隆有很强的降低尿酸的作用,用药后血尿酸迅速下降,易诱发尿酸盐转移性沉积。

有些研究表明苯溴马隆较别嘌呤醇能更好地延缓肾脏病进展^[18]。家族性青春性高尿酸血症肾病为尿调节素基因突变所致,肾功能衰竭呈慢性和进展性,别嘌呤醇的治疗仍会导致 Ccr 一年下降超过 3 mL/min。该疾病的高尿酸血症是由于尿酸经肾小管分级排泄减少,而别嘌呤醇并不影响排泄。苯溴马隆使尿酸排泄正常化,联合应用别嘌呤醇可以延缓该疾病的进展,但是研究病例相对较少。一位 53 岁的女性患者在未使用苯溴马隆前 Ccr 为 38 mL/min,一年后下降到 16 mL/min,加用 100 mg 苯溴马隆后稳定在 17 mL/min。其 32 岁的儿子 Ccr 为 58 mL/min,应用苯溴马隆后平稳在 60 mL/min,观察过程持续了 68 个月。

有一项开放、随机、对照的研究表明,将 Ccr 在 20~80 mL/min 的患者分为苯溴马隆和别嘌呤醇组^[19],使用苯溴马隆尿酸下降明显,17 例患者中只有 1 例尿酸未达到 6 mg/dL,而别嘌呤醇组则是 19 例患者中 7 人未达标,同时这些患者还间断服用利尿剂,因此对于服用利尿药物的患者苯溴马隆的效果较别嘌呤醇好。

在苯溴马隆和别嘌呤醇联合治疗的研究表明,对于伴有肾功能不全的痛风和高尿酸血症联合治疗有效且更能获益^[20],因为联合应用后别嘌呤醇剂量减少而降低了别嘌呤醇二酯浓度,且不影响黄嘌呤和次黄嘌呤的浓度。

当然在存在尿酸高排泄状态或严重肾衰竭时促尿酸排泄的药物不宜使用。

2.4 其他药物 慢性肾衰竭时因药物调整剂量而进一步影响其效果,常常合并难治性痛风^[21]。患者因此而关节功能障碍和破坏出现生活质量下降。多种因素可以导致难治性痛风,常常与别嘌呤醇的延缓使用和剂量不足相关。Febuxostat 是新型的黄嘌呤氧化酶抑制剂,可以作为潜在的治疗难治性痛风的多一种选择,过敏的不良反应较别嘌呤醇更少,并且目前的数个临床研究能证实其有效性和安全性^[22]。尿酸酶可以通过催化尿酸向尿囊素转化而快速的降低尿酸^[23]。RDEA594 可作为选择性的促尿酸排泄药物用来降低尿酸,但是在肾结石、高排泄尿酸水平等时不应使用。这些新药的出现为治疗带来更多的选择。某些调节血脂的贝特类药物(如非诺贝特)和抗高血压药物(如氯沙坦)可能通过促进尿酸排泄而具有一定程度降低血尿酸作用^[24-25]。

3 展望

近年来许多研究表明高尿酸血症是动脉粥样硬化独立危险因素^[26],与冠心病、心肌梗死、原发性高血压、脑卒中、总心血管事件发生率、病死率呈正相关,并且具有独立性。而慢性

肾脏病患者尿酸水平不宜过高也不宜过低,这也充分说明尿酸在体内能起到一定的有益作用。当前研究似乎表明别嘌呤醇治疗慢性肾衰竭合并高尿酸血症更容易发生超敏反应,这就给当前的医疗带来困难,作者希望更大规模和更长时间的临床试验来证实别嘌呤醇的安全性。别嘌呤醇和苯溴马隆联合用药有益,仍期待开展更多的临床试验。新药的出现为更好的控制高尿酸血症带来希望,但能否使得合并的心肾疾病获益则需要更长时间的考验。

参考文献:

- [1] Chang HY, Tung CW, Lee PH, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population[J]. *Am J Med Sci*, 2010, 339(6):509-515.
- [2] Satirapoj B, Supasindh O, Chaiprasert A, et al. Relationship between serum uric acid levels with chronic kidney disease in a Southeast Asian population[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(2):253-258.
- [3] Neogi T. Asymptomatic hyperuricemia: perhaps not so benign[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(5):734-737.
- [4] Kirschbaum B. Renal regulation of plasma total antioxidant capacity[J]. *Med Hypotheses*, 2001, 56(6):625-629.
- [5] Borges RL, Hirota AH, Quinto BM, et al. Uric acid as a marker for renal dysfunction in hypertensive women on diuretic and nondiuretic therapy[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009, 11(5):253-259.
- [6] Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5):761-771.
- [7] Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(2):165-172.
- [8] Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(6):1843-1847.
- [9] Gao X, Curhan G, Forman JP. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(9):1853-1858.
- [10] Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(5):502-507.
- [11] Williams AL, Chen L, Scharf SM. Effects of allopurinol on cardiac function and oxidant stress in chronic intermittent hypoxia[J]. *Sleep Breath*, 2010, 14(1):51-57.
- [12] 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.
- [13] Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(2):135-140.
- [14] 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[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1):51-59.
- [15] Goicoechea M, Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8):1388-1393.
- [16] Madero M, Sarnak MJ, Wang X. Uric acid and long-term outcomes in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5):796-803.
- [17] Suzuki I, Yamauchi T, Onuma M, et al. An inhibitor of uric acid synthesis——can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2009, 45(5):363-378.
- [18] Lhotta K. Stopping progression in familial juvenile hyperuricemic nephropathy with benzbromarone[J]. *Kidney Int*, 2003, 64(5):1920-1921.
- [19] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment an open, randomized, actively controlled study[J]. *J Clin Rheumatol*, 1999, 5(2):49-55.
- [20] Ohno I, Okabe H, Yamaguchi Y, et al. Usefulness of combination treatment using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia accompanying renal dysfunction: kinetic analysis of oxypurinol[J]. *Nippon Jinzo Gakkaishi*, 2008, 50(4):506-512.
- [21] Fels E, Sundry JS. Refractory gout: what is it and what to do about it[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(2):198-202.
- [22] Whelton A, Macdonald PA, Zhao L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat[J]. *J Clin Rheumatol*, 2011, 17(1):7-13.
- [23] Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9760):165-177.
- [24] Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, 42(2):321-325.
- [25] Rayner BL, Trinder YA, Baines D, et al. Effect of losartan versus candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics[J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(2):208-213.
- [26] 刘江涛, 杨珩, 周华东. 高尿酸血症与老年患者颈动脉硬化斑块发生的临床研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(11):1305-1306.