

DOI:10.19538/j.nk2023060106

# 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)

中国民族卫生协会重症代谢疾病分会  
高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组

**摘要:**中国高尿酸血症(HUA)患病率逐年增高,已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。血尿酸升高除引起痛风之外,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。共识在《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》(2017版)基础上,由风湿免疫、肾脏、内分泌代谢、心血管、神经、泌尿、营养、儿科、老年、药学、影像、血液肿瘤、呼吸、重症、中医学和病理共16个学科专家共同更新、修订而成,旨在持续推动全国各相关学科对HUA相关疾病的认识,规范和指导其临床实践,改善患者预后,为相关学科的各级临床医师提供参考。

**关键词:**高尿酸血症;高尿酸血症相关疾病;诊断;治疗;专家共识

**中图分类号:**R589.7 **文献标识码:**A

**China multi-disciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases (2023 edition).** Critical Metabolism Branch of China National Health Association, Multi-disciplinary Expert Group on Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases

**Corresponding author:** ZOU He-jian, E-mail: hjzou@fudan.edu.cn; GAO Xin, E-mail: happy20061208@126.com; LI Lin, E-mail: lilin\_616@163.com

**Abstract:** The prevalence of hyperuricemia (HUA) in China has been increasing year by year and it has stepped up to the second most common metabolic disease following diabetes mellitus. Besides gout, HUA is also related to the occurrence and development of kidney, endocrine metabolism, cardiovascular and cerebrovascular diseases. The expert consensus is based on Chinese multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of HUA and its related diseases in 2017, which was updated and revised by rheumatologists, nephrologists, endocrinologists, cardiologists, neurologists, urologists, nutritionists, pediatricians, gerontologists, pharmacists, radiologists, oncologists, respiratory physicians, critical medicine specialists, traditional Chinese medicine specialists and pathologists. The consensus aims to continuously promote the knowledge of HUA-related diseases in all relevant disciplines, standardize and guide clinical practice and improve the prognosis of patients, and provide references for clinicians from related disciplines at all levels.

**Keywords:** hyperuricemia; hyperuricemia-related diseases; diagnosis; treatment; expert consensus

随着社会发展,人们生活方式及饮食结构改变,我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率也逐年增高,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。血尿酸水平升高除可引起痛风外,还与肾脏、内分泌代谢、心脑血管等系统疾病的发生发展有关。本共识参照系统医学模式,联合风湿免疫、肾脏、内分泌代谢、心血管、神经、泌尿、营养、儿科、老年、药学、影像、血液肿瘤、

呼吸、重症、中医学和病理等学科专家,对2017年版《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》内容进行更新,旨在推动多学科协作,指导和规范HUA相关疾病的临床实践<sup>[1-2]</sup>。

## 1 HUA定义

高尿酸血症是指成人在正常嘌呤饮食情况下,不分男女,非同日2次空腹血尿酸水平超过420  $\mu\text{mol/L}$ 。

## 2 HUA流行病学

血尿酸水平受年龄、性别、种族、遗传、饮食习

基金项目:上海市申康医院发展中心重大临床研究项目(SHDC2020CR1013B)

通信作者:邹和建,电子信箱:hjzou@fudan.edu.cn;高鑫,电子信箱:happy20061208@126.com;李林,电子信箱:lilin\_616@163.com

惯、药物、环境等多种因素影响,近年来HUA患病率呈现增长趋势,男性高于女性,城市高于农村,沿海高于内陆,患病率较前呈年轻化趋势<sup>[3]</sup>。2018—2019年中国慢性病及危险因素监测数据表明,我国成人居民HUA患病率为14.0%,男性与女性患病率分别为24.5%和3.6%,患病高峰年龄段为:男性18~29岁、30~39岁及≥70岁(患病率分别为32.3%、28.4%、19.5%);女性18~29岁、60~69岁及≥70岁(患病率分别为4.2%、4.4%、8.0%)<sup>[4]</sup>。

### 3 HUA 系统性损害的机制

尿酸由饮食摄入(约20%)和体内分解(约80%)的嘌呤化合物经肝脏代谢产生,约2/3通过肾脏,1/3通过消化道排泄<sup>[5-6]</sup>。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<sup>[7]</sup>。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(附录A)<sup>[5]</sup>。正常情况下,人体血液中尿酸的饱和浓度为420 μmol/L,当血尿酸超过饱和浓度,单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体析出可直接黏附、沉积于关节及周围软组织、肾组织和血管等部位,趋化巨噬细胞、中性粒细胞;细胞与晶体相互作用后释放致炎症因子[如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-6等]以及基质金属蛋白

酶9、水解酶等,引起关节软骨、骨质、肾脏以及血管壁等急慢性炎症损伤,导致心、脑、肾等多器官损害<sup>[8-10]</sup>。

### 4 HUA 和痛风的临床特点及诊断

4.1 HUA 正常嘌呤饮食下,非同日2次空腹血尿酸水平>420 μmol/L即可诊断HUA。除特发性血尿酸升高之外,血液系统肿瘤、慢性肾功能不全、先天性代谢异常、中毒、药物等因素也可引起血尿酸水平升高(附录A和B)。

4.2 痛风 HUA患者出现尿酸盐晶体沉积,导致关节炎(痛风性关节炎)、尿酸盐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,本共识中痛风均指痛风性关节炎。HUA患者突发第一跖趾、踝、足背、膝等单关节红、肿、热、痛,应考虑痛风可能,长期反复发作可逐渐累及上肢关节,可伴有痛风石形成。

根据病程可将痛风分为4期,分别为:(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<sup>[11]</sup>。2018年《欧洲抗风湿病联盟(European League against Rheumatism, EULAR)痛风诊断专家建议》将高尿酸血症分为无症状期和有症状期(图1)<sup>[12]</sup>。

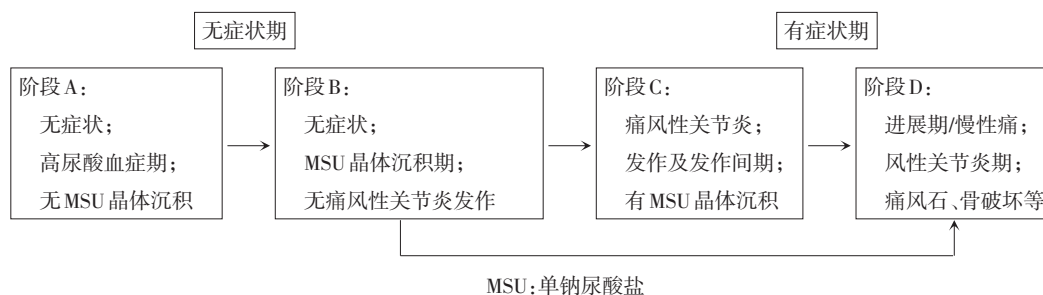


图1 2018年《欧洲抗风湿病联盟痛风诊断专家建议》高尿酸血症分期

4.2.1 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、足背、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,多数在2周内可完全自然缓解,反复发作则受累关节逐渐增多,症状持续时间延长,发作间歇期缩短。

4.2.2 痛风石 未经治疗的患者常在首发症状10年后出现痛风石,常出现于第一跖趾、耳廓、前臂伸面、指关节、肘关节等部位。痛风石可小如芝麻,也可大如鸡蛋,挤压后可破溃或形成瘘管,有白色豆

腐渣样排出物。

4.2.3 关节液检查 急性期关节囊或关节滑膜囊积液偏振光显微镜下可见负性双折光的针形尿酸钠晶体,具有确诊价值。

4.2.4 关节超声检查 超声检查主要用于痛风性关节炎的诊断,发现尿酸盐结晶沉积和(或)痛风性骨侵蚀等关节损害,动态评估降尿酸治疗的疗效<sup>[13-15]</sup>。特异性表现包括:(1)关节或肌腱内的痛风石样沉积,表现为被低回声边界包围的卵圆形点状

高回声(云雾状高回声区);(2)双轨征:关节软骨表面的线状致密高回声。非特异性表现包括:(1)关节积液,滑液中出现点状高回声(暴风雪征);(2)滑膜增厚,伴或不伴血流信号增多;(3)骨侵蚀。

4.2.5 双能CT 采用2种不同能量的X射线进行扫描,将不同的组织成分以不同的颜色标识,特异性区分组织与关节周围尿酸盐结晶,显示病灶周围骨质破坏等病理改变。可用于诊断、降尿酸疗效评估和痛风性关节炎患者的临床管理<sup>[16-18]</sup>。

4.2.6 X线片 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。晚期可致关节间隙狭窄;痛风石沉积者可见骨质呈凿孔样缺损,边缘锐利,骨质边缘可有骨质增生反应。

诊断既往多采用1977年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)痛风分类标准(附录C),符合3项中任意1项即可分类为痛风<sup>[19]</sup>。近年来,关节B超检查和双能CT检查逐渐普及,建议采用2015年ACR/EULAR痛风分类标准(附录D),诊断痛风的灵敏度显著提高<sup>[20-21]</sup>。

## 5 HUA和痛风的防治

HUA患者确诊后应立即对患者进行宣教及生活方式干预。根据患者的血尿酸水平及出现的临床症状、体征,决定药物起始治疗的时机,并制定相应的治疗目标,进行综合管理。

5.1 疾病评估 规范的疾病评估有助于明确HUA的原因和病情,及时发现相关并发症,尽早给予多学科诊疗,改善患者预后。

5.1.1 病史采集 详细询问患者HUA的起病时间,痛风发作的次数和频率,既往治疗;采集肥胖、2型糖尿病、高血压、高脂血症、肾病、泌尿系结石、心脑血管疾病等伴发疾病及治疗状况;每日能量摄入量、膳食结构、饮食习惯和偏好等;一级亲属是否患有HUA或痛风;用药史及药物过敏史。

5.1.2 体格检查 应常规测量身高、体重、腰围、臀围、血压等,检查患者关节,尤其是曾经有痛风性关节炎发作的部位有无红肿、痛风石和关节畸形等。

5.1.3 辅助检查 应常规检查血尿常规、肝肾功能(估算肾小球滤过率)、血脂、血糖。必要时可进行糖耐量试验以确定糖代谢状况。可进行关节部位超声、双能CT、X线等检查以评估关节部位的病变

情况。有条件的情况下可进行尿酸排泄率或排泄分数、HLA-B\*5801基因、关节囊或关节滑膜囊积液偏振光显微镜检测等。

5.1.4 疾病活动期和严重程度的评估 根据患者的病史、体格检查、实验室及仪器检查结果确定HUA的疾病分期。

5.1.5 复诊 应评估患者的依从性、疗效、不良反应,酌情调整治疗方案。

5.2 患者管理 患者管理是HUA及痛风防治的基础,患者与医师共同制定并执行治疗方案,出现严重并发症或合并症、治疗效果不佳时及时转诊至上一级医疗机构或由专科医师诊治<sup>[22-23]</sup>。

5.2.1 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(附录B);(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。

5.2.2 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可能的诱发因素,提出预防措施,并制定个体化的急性发作时紧急处理方案;(3)处于急性痛风发作期的患者,已接受降尿酸药物治疗者无须停药,尚未开始降尿酸者可以在充分抗炎的基础上立刻启动药物降尿酸治疗,也可以在痛风急性发作缓解后再考虑启动药物降尿酸治疗<sup>[22]</sup>;(4)初始药物降尿酸治疗者应酌情给予预防痛风急性发作的药物(见5.4.4)。

5.2.3 高危人群管理 一级亲属患有HUA或痛风者,久坐、高嘌呤高脂饮食等不良生活方式者,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、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)、心力衰竭(简称心衰)、卒中等]以及慢性肾脏病(定义及分期见附录E)者均属于高危人群,须建立定期筛查方案,普及HUA和痛风医学知识,提高防治意识,定期监测血尿酸水平,尽早发现并诊治HUA或痛风。

5.3 非药物治疗 (1)提倡健康饮食,鼓励患者多食用新鲜蔬菜、鸡蛋,适量食用低脂、脱脂奶制品、富含 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸的鱼类、豆类及豆制品



(肾功能不全者须在专科医师指导下食用)<sup>[24]</sup>。限制动物性高嘌呤食物的摄入。饮食建议见表1。(2)心肾功能正常者须多饮水,维持每日尿量2000~3000 mL。可饮用低脂、脱脂牛奶及乳制品,避免饮用可乐、橙汁、苹果汁等含果糖饮料或含糖软饮料。(3)可食用含果糖较少的水果,如樱桃、草莓、菠萝、西瓜、桃子等。(4)限制酒精摄入,禁饮啤酒、黄酒和烈酒。(5)肥胖患者建议以每月减重1.5~3.0 kg的速度将体重控制在理想范围(体质指数:18.5~23.9)。(6)鼓励适量运动。建议每周至少进行150 min中等强度的有氧运动[每次30 min,每周5次,心率在(220-年龄)×(50%~70%)范围内]。应避免剧烈运动以免诱发痛风发作,运动后及时补充水分。(7)戒烟,避免被动吸烟。

表1 高尿酸血症患者的饮食建议

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

5.4 药物治疗 HUA经非药物干预疗效不佳时采用药物治疗。药物治疗方案须遵循个体化、分层、达标、长程管理的原则,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。

5.4.1 降尿酸治疗 目前我国临床上常用的降尿酸药物主要包括抑制尿酸合成和促进尿酸排泄两类,须根据病因、合并症以及肝、肾功能状况选择药物,并注意药物的相互作用(见附录F)。药物治疗起始时机和治疗目标见表2<sup>[22,25-29]</sup>。

表2 药物降尿酸治疗的时机和目标值

| 临床表现                                                                                                                                                        | 起始时机           | 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、尿酸性肾结石或肾功能损害[eGFR<60 mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]、高血压、糖耐量异常或糖尿病、血脂紊乱、肥胖、冠状动脉粥样硬化性心脏病、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(≥2次/年)者治疗目标 |
| (1)痛风性关节炎发作1次;(2)无痛风发作,但出现以下任何一项:尿酸性肾结石或肾功能损害[eGFR<60 mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )]、高血压、糖耐量异常或糖尿病、血脂紊乱、肥胖、冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中、心功能不全                             | SUA>480 μmol/L | SUA<300 μmol/L;不建议SUA降至<180 μmol/L                    |
| 无                                                                                                                                                           | SUA>540 μmol/L | SUA<420 μmol/L;不建议SUA降至<180 μmol/L                    |

注:eGFR,估算肾小球滤过率;SUA,血尿酸

5.4.1.1 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。(1)别嘌醇:成人初始剂量50~100 mg/d,每2~4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eGFR[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]×1.5 mg<sup>[30]</sup>。eGFR在15~59 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)的患者推荐剂量为50~100 mg/d;eGFR<15 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)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皮炎、重症多形红斑型药疹、中毒性表皮坏死松解症等超敏反应综合征。HLA-B\*5801基因阳性、老年、大剂量起始应用别嘌醇、应用噻嗪类利尿剂和肾功能不全是别嘌醇发生超敏反应综合征的危险因素。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,推荐在别嘌醇治疗前进行该基因筛

查<sup>[25,31-32]</sup>。(2)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,2~4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[eGFR30~89 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]患者无须调整剂量,重度肾功能不全[eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]患者慎用。不良反应包括肝功能损害、恶心、皮疹等<sup>[33-34]</sup>。目前多项研究表明,非布司他对于心血管系统的影响尚无定论<sup>[35-37]</sup>。在合并心、脑血管疾病的高龄患者中,从小剂量起始,同时关注心血管事件风险。

5.4.1.2 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)及葡萄糖转运蛋白9(GLUT9),抑制肾小管尿酸重吸收,增加尿酸排泄,降低血尿酸水平。

苯溴马隆的成人起始剂量为25~50 mg/d,2~4

周后根据血尿酸水平调整剂量至50 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·1.73 m<sup>2</sup>)患者推荐50 mg/d<sup>[38]</sup>;eGFR<20 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)或尿酸性肾结石患者禁用。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>2000 mL/d。苯溴马隆可能具有潜在的心血管保护作用<sup>[39-40]</sup>,其不良反应有胃肠不适、腹泻、皮疹和肝功能损害等<sup>[41-42]</sup>。

**5.4.2 碱化尿液治疗** 对于接受降尿酸药物,尤其是促尿酸排泄药物治疗的患者及尿酸性肾结石患者,推荐将尿pH值维持在6.2~6.9,以增加尿中尿酸溶解度。

**5.4.2.1 枸橼酸盐制剂** 包括枸橼酸钾、枸橼酸氢钾钠和枸橼酸钠。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,增加尿酸在尿液中的溶解度,溶解尿酸结石并防止新结石的形成。枸橼酸钾剂量为1.08~2.16 g/次,3次/d;枸橼酸钾缓释片剂量为1.08~2.16 g/次,3次/d;枸橼酸氢钾钠剂量为7.5~10 g/d,分3次服用;枸橼酸钠剂量为1~3 g/次,4次/d,服用期间须监测尿pH值以调整剂量。急性肾损伤或慢性肾衰竭[eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]、严重酸-碱平衡失调及肝功能不全的患者禁用<sup>[43]</sup>。高钾血症时可选择使用枸橼酸钠。

**5.4.2.2 碳酸氢钠** 适用于肾功能不全合并HUA和(或)痛风患者。起始剂量0.5~2.0 g/次口服,1~4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,高钾血症时可选择使用。

**5.4.3 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。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、非甾体类抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素是急性关节炎发作的一线治疗药物。

**5.4.3.1 秋水仙碱** 通过抑制白细胞趋化、吞噬作用及减轻炎症反应发挥止痛作用。痛风发作12 h内需尽早使用;36 h后疗效显著降低,不作为首选药物。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/次,1~3次/d口服。使用细胞色素P450 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,肾功能损害患者须减量。eGFR 35~49 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时每日最大剂量0.5 mg;eGFR 10~34 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时每次最大剂量0.5 mg,隔日1次;eGFR<10 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)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。

**5.4.3.2 NSAIDs** 包括非选择性环氧化酶(COX)抑制剂和COX-2选择性抑制剂2种,若无禁忌证推荐早期足量使用NSAIDs速效制剂。非选择性COX抑制剂存在消化道溃疡、胃肠道穿孔、上消化道出血等不良反应,对于不耐受非选择性COX抑制剂的患者可选用COX-2选择性抑制剂,其胃肠道不良反应可降低50%;活动性消化道溃疡和(或)出血,或既往有复发性消化道溃疡和(或)出血病史者为所有NSAIDs使用禁忌证。COX-2选择性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使用过程中须监测肾功能,慢性肾衰竭[eGFR<30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]未透析患者不建议使用。

**5.4.3.3 糖皮质激素** 研究表明,糖皮质激素与口服NSAIDs治疗急性痛风性关节炎疗效相似,不良反应无显著差异<sup>[41-42]</sup>。口服泼尼松0.5 mg/(kg·d),连续用药5~10 d后停药,或者0.5 mg/(kg·d)用药2~5 d后逐渐减量,总疗程7~10 d。不宜口服时可静脉使用糖皮质激素。应注意预防和治疗高血压、糖尿病,预防水钠潴留、感染、消化道不良反应等,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。

**5.4.3.4 其他治疗** 秋水仙碱、NSAIDs或糖皮质激素治疗无效的难治性急性痛风,或患者使用上述药物有禁忌时,可考虑IL-1受体拮抗剂,包括阿那白滞素、利纳西普、卡那单抗等。其中,卡那单抗被欧洲药品管理局批准用于发作频繁且对秋水仙碱、NSAIDs或糖皮质激素不耐受或疗效不佳的痛风患者,使用方法150 mg/d单剂量皮下注射。另外,局部冰敷可作为辅助治疗,协同改善症状。

**5.4.3.5 联合治疗** 对于严重痛风发作患者[视觉模拟评分(VAS)≥7分,多关节受累或1个以上大关



节受累],可在抗炎症药物(秋水仙碱、NSAIDs、糖皮质激素)中选择2种联合治疗,联合方案可以酌情选择2种药物足剂量,或1种药物足量联合1种药物预防剂量。药物的联合方案推荐NSAIDs联合秋水仙碱,糖皮质激素联合秋水仙碱,任何1种药物口服联合糖皮质激素关节腔注射;不推荐糖皮质激素联合NSAIDs口服,以防发生消化道不良反应。

**5.4.4 降尿酸治疗** 初期痛风急性发作的预防痛风患者初始降尿酸治疗时血尿酸水平骤降易诱发痛风急性发作,应酌情使用药物预防。首选小剂量秋水仙碱,推荐剂量0.5~1.0 mg/d,轻度肾功能不全无须调整剂量,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,需关注胃肠道、心血管、肾损伤等不良反应。对于伴有冠心病等慢性心血管疾病或慢性肾脏病患者,应慎用NSAIDs。秋水仙碱和NSAIDs疗效不佳或存在禁忌时改用小剂量泼尼松( $\leq 10$  mg/d),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调整。降尿酸药物小剂量起始可以显著降低痛风发作风险。

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,但应告知有发作的风险。一旦发生急性痛风性关节炎,应及时治疗,且考虑后续预防用药。

**5.4.5 痛风石治疗** 痛风石患者经积极治疗,血尿酸降至 $<300 \mu\text{mol/L}$ ,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,术后仍须接受规范化综合治疗。

**5.5 中医中药** 中医药干预本病强调养治并举、病证结合、分期论治的原则。患者平素宜慎口节欲,避免饮酒或过食肥甘厚腻,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,健脾泄浊化痰均为基本治法,贯穿治疗始终,常用药物有薏苡仁、土茯苓、菝葜、萆薢、虎杖等<sup>[44]</sup>。

症情累及关节,突发红肿灼痛者,为痛风性关节炎急性期,核心证候为湿热蕴结证,治以清热利湿、消肿止痛,推荐方为四妙散或当归拈痛汤,常用药物有黄柏、苍术、车前子、茵陈、羌活等。若肿痛迁延反复、关节畸形,或伴痛风石甚则破溃者,为痛

风性关节炎慢性期,常见证候有痰瘀痹阻证、脾虚湿热证和脾肾亏虚证<sup>[45]</sup>。痰瘀痹阻证治以化痰祛瘀、蠲痹通络,推荐方为上中下通用痛风方,常用药物有威灵仙、天南星、姜黄、桂枝等;伴见痛风石者,宜在化痰祛瘀基础上加以软坚散结,常用药物如皂角刺、半夏等。脾虚湿热证治以益气健脾、清热利湿,推荐方为升阳益胃汤合宣痹汤,常用药物有黄芪、茯苓、蚕砂等。脾肾亏虚证治以健脾益肾,推荐方为四君子汤合金匱肾气丸,常用药物有党参、白术、山药、山茱萸等。

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。实证除浊瘀外,多因湿热、石阻为患。湿热者治当清热利湿,方选八正汤或萆薢化毒汤,常用药物如车前草、萆薢、蒲公英、木瓜、秦艽等。石阻者治当排石通淋,方选石韦散,常用药物如石韦、滑石、海金沙等。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、枸杞子等。

在辨证论治的基础上,选方用药还可依据现代药理学研究成果酌情加减。如土茯苓、虎杖、菝葜、黄柏、葛根、姜黄能抑制黄嘌呤氧化酶的活性,降低血尿酸水平;萆薢、栀子、车前草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,亦可根据疾病分期,辨证施用中药外治法。痛风急性期,当以清热祛湿、消肿止痛为先,局部用药可选用大黄、苍术、黄柏、芒硝、栀子等。痛风慢性期,以化痰祛瘀、蠲痹通络为要,局部用药可选用陈皮、川芎、桃仁、红花等,并佐以肉桂、白芥子等透皮作用较强的药物,使药效直达病所。

## 6 多学科联合诊疗

HUA与肾脏、内分泌代谢、心脑血管等系统的疾病存在密切而复杂的联系,治疗HUA时应遵循多学科联合治疗的原则,降尿酸治疗同时兼顾靶器官保护。

**6.1 HUA与肾脏疾病** 一方面,HUA时尿酸盐晶体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结石;另一方面,肾脏疾病影响尿酸的排泄,引起继发性HUA,HUA又可导致和

(或)加重肾脏疾病<sup>[46]</sup>。

**6.1.1 慢性尿酸盐肾病** 持续HUA尿酸钠晶体可沉积并损伤肾组织,长期HUA患者出现夜尿增多、低比重尿、小分子蛋白尿等肾小管功能障碍,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,确诊往往需要肾活检排除其他慢性肾脏病后确诊。肾脏病理可见尿酸盐晶体沉积于肾小管和肾间质,以髓质为重。冷冻切片或酒精固定组织中见针尖样、双折光放射状排列的尿酸盐晶体,石蜡切片中仅见溶解后针尖样缝隙,周围可见细胞反应、巨细胞等。肾小球无特异性病变。慢性尿酸盐肾病首先采用非药物治疗,药物治疗时机及治疗目标见表2。

**6.1.2 急性尿酸性肾病** 急性尿酸性肾病是短时间内大量细胞破坏后释放出大量尿酸,导致尿酸盐晶体析出并阻塞肾小管,引起少尿或无尿性急性肾损伤,多见于肿瘤溶解综合征(tumor lysis syndrome, TLS),较少见的病因包括癫痫发作、横纹肌溶解等<sup>[47]</sup>。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,肾穿刺活检可明确诊断。肾脏病理可见肾小管变性、坏死,大量无定形物质阻塞集合管,肾间质水肿。肾小球无明显病变或呈缺血状态。

急性尿酸性肾病通常可逆,重在预防。密切监测患者的生化指标及临床症状,具有高危患者积极补液,必要时使用袢利尿剂,保持尿量>100 mL/h。降尿酸治疗可采用别嘌醇、非布司他,基线尿酸显著升高的中、高危患者可考虑使用重组尿酸酶。必要时采用肾脏替代治疗。

**6.1.3 尿酸性肾结石** 我国尿酸结石约占泌尿系结石的5.1%,仅次于草酸钙结石,呈上升趋势<sup>[48]</sup>。尿酸性肾结石与高尿酸尿或低尿pH值有关。尿酸性肾结石患者尿液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线片不显影,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。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。双能CT有助于鉴别尿酸结石<sup>[49-50]</sup>。建议对已排出的结石进行结石成分分析,尿酸性肾结石成分常见为无水尿酸、二水尿酸、尿酸铵、一水尿酸钠<sup>[48]</sup>。尿酸性肾结石治疗可采用一般治疗、药物治疗、体外冲击波碎

石(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)和手术治疗。

**6.1.3.1 一般治疗** 适于结石直径小于0.6 cm且未导致尿路梗阻、感染或疼痛等症状的患者,可以采用增加液体摄入、限制高嘌呤饮食及适当运动促进结石排出。

**6.1.3.2 口服药物治疗** 保持24 h尿量2500 mL以上;口服别嘌醇100 mg/次,2~3次/d;碱化尿液:枸橼酸氢钾钠早、午饭后各服2.5 g,晚饭后服5 g,使尿pH达到6.2~6.8。枸橼酸钾(2~3 g/次),2~3次/d。枸橼酸钾缓释片2.16 g/次,3次/d。对高钾血症者,可选择碳酸氢钠或枸橼酸钠。中药治疗常采用排石颗粒、尿石通等药物促进排石。

**6.1.3.3 ESWL** 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<sup>2</sup>的部分鹿角形结石。结石远端器质性梗阻、肾功能不全、未获控制的尿路感染为禁忌。因尿酸结石透X线,ESWL治疗需要采用超声进行定位。推荐ESWL治疗总次数不超过3次,肾结石连续2次ESWL应间隔10~14 d,输尿管结石若治疗需要,可在48~72 h重复ESWL<sup>[48]</sup>。

**6.1.3.4 手术治疗** 包括经皮肾镜取石术(percutaneous nephrolithotomy, PNL)及逆行肾内输尿管软镜碎石术(retrograde intrarenal surgery, RIRS)、腹腔镜手术、开放手术。如严重感染可先行置双J管引流或经皮肾穿刺肾造瘘引流。PNL用于大于2.0 cm肾结石、复杂性肾结石、ESWL无效患者。躯体严重畸形、过度肥胖等难以建立经皮肾通道者为PNL禁忌;RIRS可用于体外冲击波碎石效果不佳,直径<2.0 cm的结石。腹腔镜手术或开放手术作为ESWL、PNL、RIRS存在禁忌或应用过后效果不佳的备选方案<sup>[48]</sup>。

**6.1.4 慢性肾脏病合并HUA** 虽然HUA是CKD的独立危险因素,但降尿酸治疗能否延缓CKD进展尚无定论<sup>[51]</sup>。多数西方学者不推荐治疗CKD患者的无症状HUA,而中国、日本、韩国等亚洲专家多推荐积极治疗<sup>[28]</sup>。

CKD患者的HUA治疗时机及靶目标值同慢性尿酸盐肾病。痛风发作时的控制药物、降尿酸药物及预防痛风发作药物应用须根据原发病、并发症及



肾功能情况进行选择(详见5.4)。

**6.2 HUA与代谢性疾病** 高尿酸血症与肥胖、糖代谢紊乱、血脂异常、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)等多种代谢性疾病存在密切联系。胰岛素抵抗是这些疾病的共同病理生理基础。

**6.2.1 肥胖** 肥胖,尤其是内脏脂肪增加的腹型肥胖与HUA关系密切<sup>[52]</sup>。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降尿酸的有效方法<sup>[53]</sup>。减重手术不仅显著降低肥胖患者的血尿酸水平,且降低术后HUA的发生率和痛风发作的频率<sup>[54]</sup>。

**6.2.2 糖代谢紊乱及相关并发症** 2型糖尿病患者HUA检出率增高<sup>[55]</sup>。血尿酸水平增高是2型糖尿病的独立危险因素,增加2型糖尿病患者心血管疾病和脑血管意外(包括血栓栓塞性和出血性脑卒中)的风险<sup>[56-60]</sup>。血尿酸升高还是2型糖尿病患者发生外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)的独立危险因素和糖尿病肾病进展恶化的重要预测因子<sup>[61-62]</sup>。HUA与糖尿病周围神经病变以及威胁视力的糖尿病视网膜病变风险增加也有关联<sup>[63-64]</sup>。

口服降糖药物影响血尿酸水平的临床资料较为有限。钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)-2抑制剂能降低血尿酸水平<sup>[65]</sup>。胰高糖素样肽(GLP)-1受体激动剂对血尿酸水平几乎没有影响<sup>[66]</sup>。二甲双胍可以降低体重,改善胰岛素抵抗,推测其可能降低血尿酸水平。有研究显示基线血尿酸>360  $\mu\text{mol/L}$ 的2型糖尿病患者应用吡格列酮可显著降低血尿酸水平<sup>[67]</sup>。胰岛素治疗可能升高血尿酸并诱发痛风,建议治疗前给予相应的预防性措施<sup>[68]</sup>。荟萃分析显示降尿酸药物别嘌醇可以降低非糖尿病患者的空腹血糖<sup>[69]</sup>。

**6.2.3 血脂异常** 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<sup>[70]</sup>。对于高胆固醇血症或动脉粥样硬化合并HUA的患者,优先考虑阿托伐他汀<sup>[71]</sup>;对于高甘油三酯血症合并HUA的患者,优先考虑非诺贝特<sup>[72]</sup>。上述2种药物均具有促尿酸排泄的作用。

**6.2.4 NAFLD** HUA与NAFLD关系密切<sup>[73-74]</sup>。NAFLD人群中HUA的发生率增高,肝脏脂肪含量增加伴随血尿酸水平和HUA发生率的增高<sup>[75]</sup>。血尿酸水平升高不仅是NAFLD的独立预测因子,还与

NAFLD患者肝组织学损伤的严重程度有关,降低HUA患者的SUA水平可能会降低NAFLD的发病风险<sup>[76-79]</sup>。

**6.3 HUA与心血管疾病** HUA是心血管疾病的独立危险因素,与许多传统的心血管危险因素相互作用且共同参与心血管疾病的发生、发展及转归<sup>[8]</sup>。对于HUA合并高血压、冠心病、心衰等的患者是否应给予降尿酸药物治疗来降低心血管事件发生率尚存争议,欧美指南多不推荐,而亚洲国家如中国、日本多持积极态度。

小剂量秋水仙碱除了在痛风急性发作期发挥抗炎作用之外,近年来的多项临床试验证实存在现有冠心病二级预防的基础上,小剂量秋水仙碱作为一种抗炎药物可以进一步改善冠心病患者的预后<sup>[80]</sup>。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。

**6.3.1 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<sup>[81-82]</sup>。血尿酸每增加60  $\mu\text{mol/L}$ ,高血压发生风险增加15%~23%<sup>[83-84]</sup>。

对于HUA合并高血压患者,优先考虑具有促尿酸排泄作用的降压药物,尽量避免使用利尿剂。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%<sup>[85-86]</sup>。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HUA合并缺血性卒中的高血压患者<sup>[87]</sup>。

**6.3.2 HUA与冠心病** 血尿酸每升高60  $\mu\text{mol/L}$ ,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%<sup>[88]</sup>;女性冠心病危险性增加48%<sup>[89]</sup>。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,可能与雌激素的影响有关<sup>[90]</sup>。

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;小剂量阿司匹林(75~325 mg/d)轻度升高血尿酸,但考虑到其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<sup>[91]</sup>。阿托伐他汀具有较弱的降尿酸作用,合并HUA的冠心病二级预防可优先使用<sup>[92]</sup>。

HUA是对比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,并减少对比剂的剂量<sup>[93]</sup>。

**6.3.3 HUA与心衰** 血尿酸增高与慢性心衰严重程度相关,SUA增高是慢性心衰患者预后不佳的独立预测因子<sup>[91,94]</sup>。

急性失代偿性心衰患者使用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<sup>[95]</sup>。

新型抗心衰药物包括血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)和SGLT-2抑制剂被证实具有一定的促尿酸排泄从而降低血尿酸的作用,在心衰合并HUA的患者中可以考虑早期启用<sup>[65,96]</sup>。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,因而对于合并HUA的心衰患者,首选非噻嗪类利尿剂;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。

**6.3.4 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)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。

**6.3.4.1 HUA与缺血性卒中** HUA是缺血性卒中的独立危险因素,控制血尿酸水平对女性HUA患者预防缺血性卒中发生可能具有更重要的意义<sup>[97-98]</sup>。

血尿酸升高是缺血性卒中复发的独立危险因素,也可作为急性缺血性卒中患者预后不良的评估指标<sup>[99-100]</sup>。但部分研究显示急性缺血性卒中患者进行溶栓治疗时血尿酸保持在较高水平有助于改善临床症状及预后<sup>[101]</sup>。血尿酸过低也与急性缺血性卒中结局不良相关<sup>[102-103]</sup>。血尿酸与缺血性卒中预后的“U”型关系,提示生理浓度的血尿酸水平对缺血性卒中预后最为有利。

HUA患者合并缺血性卒中或经评估具有缺血性卒中高危因素,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6.3.2。

**6.3.4.2 HUA与神经退行性疾病** 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,

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<sup>[104]</sup>。血尿酸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<sup>[105-107]</sup>。我国老年人群中也发现正常范围内偏高水平的血尿酸可能有利于延缓轻度认知功能障碍的进展<sup>[108]</sup>。HUA的治疗并不会导致认知功能障碍,有研究对痛风患者进行降尿酸治疗后发现血尿酸达标后新发痴呆的风险降低,在长时间使用苯溴马隆的男性患者中获益尤为明显<sup>[109]</sup>。

血尿酸高的人群发生帕金森病的风险较低,尤其见于伴血尿酸高或痛风的男性患者,女性则无明显相关性<sup>[110-112]</sup>。血尿酸升高有助于减少帕金森病的发生率和延缓其进展<sup>[113]</sup>。在早期帕金森病患者中观察到,血尿酸低患者更易合并震颤与姿势步态异常,伴发疲劳症状<sup>[114]</sup>。血尿酸及尿酸与肌酐比值与帕金森病分期负相关,提示血尿酸可作为预测帕金森病发病和进展的生物学指标<sup>[115]</sup>。

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

### 6.3.5 特殊人群HUA

**6.3.5.1 老年HUA** 高龄是HUA的重要危险因素。老年人群因多病、共病和增龄导致肾功能减退,再加上可能使用影响尿酸代谢的药物,如小剂量阿司匹林、噻嗪类利尿剂等,多项研究显示HUA在老年人群中的发生率随年龄增加持续上升<sup>[116-119]</sup>。

老年HUA可无临床症状,痛风发作常不典型,可表现为亚急性发病,也可累及多关节,双手小关节受累较常见,且老年患者骨关节炎和痛风石常共存<sup>[120]</sup>。

对老年人群中痛风频繁发作者(每年发作 $\geq 2$ 次,出现痛风石或结构性关节损伤证据者),特别是存在显著血尿酸升高( $>535\mu\text{mol/L}$ )及伴有合并症患者,建议采用药物降尿酸治疗,长期维持较低的血尿酸水平可减小痛风石,减少痛风急性发作,同时也可稳定或改善痛风老年患者的肾功能<sup>[121]</sup>。老年患者用药需要进行安全性评价并考虑药物的相互作用。当NSAIDs和秋水仙碱的使用受限时,可首选糖皮质激素,同时密切监测血糖、血压、电解质、感染及认知状况等<sup>[122]</sup>。

**6.3.5.2 儿童和青少年HUA** 儿童和青少年的尿酸水平因性别、年龄及不同发育阶段而不同<sup>[123]</sup>。HUA和痛风较成人少见,多合并潜在疾病,主要病因包括遗传代谢性疾病[如次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)缺乏、腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)缺乏;家族性青少年高尿酸血症肾病等]、恶性疾病(如白血病或淋巴瘤)或药物副反应(如噻嗪类利尿剂)等。近年来由生活方式、代谢综合征导致儿童及青少年HUA和痛风明显增加<sup>[124-126]</sup>。生活方式指导对代谢综合征所致HUA治疗尤其重要。别嘌醇是儿童HUA常用药物,用药剂量推荐:<6岁:50 mg/次,1~3次/d;6~10岁:100 mg/次,1~3次/d。其他治疗参见成人。

**6.3.5.3 TLS** TLS是肿瘤细胞自发或治疗后快速破坏、细胞内物质释放入血导致的代谢紊乱,常见于白血病、淋巴瘤、神经母细胞瘤、小细胞肺癌。高肿瘤负荷患者在抗肿瘤治疗1周内突发尿酸升高、腰痛、少尿,甚至急性肾损伤应高度怀疑TLS。TLS的诊断标准及危险分层见附录G<sup>[127]</sup>。

具有TLS高危因素的患者应积极(口服或静脉)补液水化,化疗开始前48 h开始,持续到化疗后48 h,心肾功能允许情况下每天补液量为3 L/m<sup>2</sup>。达到最佳水合状态后尿量仍少的患者使用袢利尿剂,保持尿量不低于100~150 mL/h。采用碳酸氢钠碱化尿液目前尚有争议;低风险患者密切监测生化指标及临床症状;中高风险患者采用药物降尿酸治疗,化疗前1~2 d开始,持续到化疗后1周。别嘌醇成人推荐剂量为600~800 mg/d,分2~3次服用,根据基线尿酸水平、肾脏功能情况减量。不耐受别嘌醇的患者可选用非布司他,肾衰竭也无须调整剂量。重组尿酸酶直接降解尿酸作用快速而显著,但由于价格及副反应等因素,仅用于基线尿酸显著升高(>480 μmol/L)的中、高危患者。如患者出现严重高钾血症、高磷血症或酸中毒,或容量超负荷而利尿剂无效情况下,应考虑肾脏替代治疗(血液透析优于腹膜透析),治疗时机要早于常规透析指征。

## 7 结语

2017年版《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》引起了国内各学科对HUA相关疾病的广泛关注,促进了学科间的合作交流,提高了我国HUA相关疾病的诊疗水平和规范程度。本版共识

在2017年版基础上,参考了近5年来的相关研究进展,拓宽了参与学科,增加了HUA患者及高危人群的评估管理内容,增加了儿童、老年及肿瘤患者等特殊人群的HUA诊疗内容,扩大了适用人群。本共识旨在持续推动全国各相关学科对HUA相关疾病的认识,规范和指导其临床实践,改善患者预后。专家组建议今后继续推进多学科联合研究,尤其是开展我国不同地区、不同民族及儿童、高龄等特殊人群HUA的流行病学调查、发病机制及临床干预研究,为下一步制定中国HUA相关疾病临床实践指南提供更多的循证医学依据。

### 共识专家组成员(按姓氏笔画排序,\*为各学科组长):

刁孟元(浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院);马可(复旦大学附属华山医院);丰伟民(衡阳市中心医院);王力宁(中国医科大学附属第一医院);王丽敏(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心);王彦喆(中国医科大学附属第一医院);王敏(浙江大学医学院附属邵逸夫医院);方宇远\*(上海交通大学医学院附属仁济医院);邓江红(首都医科大学附属北京儿童医院);龙仙萍(遵义医科大学附属医院);朴雪梅(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院);吕力为\*(香港大学);吕晓希\*(中国医学科学院药物研究所);朱小霞(复旦大学附属华山医院);向阳\*(恩施慧宜中西医结合风湿医院);刘芳(上海市宝山区老年护理医院);李兵\*(同济大学附属上海市第四人民医院);李林(海军军医大学第二附属医院);李岩(同济大学附属上海市第四人民医院);李海龙(中国医学科学院北京协和医院);李彩凤\*(首都医科大学附属北京儿童医院);吴忠(复旦大学附属华山医院);何超\*(海军军医大学第二附属医院);邹和建(复旦大学附属华山医院);汪莉(上海交通大学医学院附属仁济医院);沙来买提·沙力(复旦大学附属中山医院);张昀(中国医学科学院北京协和医院);张梅(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心);张雪莲(中日友好医院);陈伟\*(中国医学科学院北京协和医院);陈丽(山东大学齐鲁医院);陈彤\*(复旦大学附属华山医院);陈玥颖(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院);陈海冰(同济大学附属第十人民医院);陈璐璐(华中科技大学同济医学院附属协

和医院);林孝义(台湾阳明大学);林寰东(复旦大学附属中山医院);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院);罗阳阳(衡阳市中心医院);周易(复旦大学附属中山医院);周京国(成都医学院第一附属医院);周建军\*(复旦大学附属中山医院);周脉耕(中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心);周曙俊(常州市第一人民医院);孟超(上海交通大学医学院附属仁济医院);赵久阳(大连医科大学附属第二医院);赵龙姝(上海市光华中西医结合医院);郝传明(复旦大学附属华山医院);施晓倩(同济大学附属上海市第四人民医院);袁海霞(复旦大学附属中山医院);高鑫\*(复旦大学附属中山医院);郭晓蕙(北京大学第一医院);黄锋(广西医科大学第一附属医院);梅长林\*(海军军医大学第二附属医院);龚艳君(北京大学第一医院);梁朝朝\*(安徽医科大学附属第一医院);彭艾(同济大学附属第十人民医院);董芳(同济大学附属上海市第四人民医院);韩曼(中国中医科学院广安门医院);蔡叶华(复旦大学附属华山医院);蔡菁菁(中南大学湘雅三医院);管阳太\*(上海交通大学医学院附属仁济医院);樊松(安徽医科大学第一附属医院);薛鸾\*(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院);戴宇翔\*(复旦大学附属中山医院);戴若莲(上海交通大

学医学院附属仁济医院);戴冽(中山大学孙逸仙纪念医院)

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、吕晓希、汪莉、邓江红

附录A 导致尿酸升高的因素

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、尿酸转运蛋白异常。

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。

附录B 影响尿酸代谢的常用药物

影响尿酸代谢的常用药物见表B1。

表B1 影响尿酸代谢的常用药物

| 类别            | 药物         | 剂量                             | 尿酸改变范围                                |
|---------------|------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| 增加或降低血尿酸水平的药物 | 阿司匹林       | <325 mg/d                      | -3.5%~+6.16% <sup>[116,128-129]</sup> |
|               | 增加血尿酸水平的药物 | 阿司匹林                           | 1~2 g/d                               |
| 降低血尿酸水平的药物    | 吲达帕胺       | 1.0~2.5 mg/d                   | +7.6%~+13.2% <sup>[131-133]</sup>     |
|               | 氢氯噻嗪       | 12.5~50.0 mg/d                 | +8.92%~+17.00% <sup>[134-136]</sup>   |
|               | 呋塞米        | 20~1000 mg/d                   | +6.0%~+41.2% <sup>[137-138]</sup>     |
|               | 烟酸         | 3000 mg/d                      | +14.1% <sup>[139]</sup>               |
|               | 环孢素A       | 150~300 mg/(m <sup>2</sup> ·d) | +25%~+95% <sup>[140-142]</sup>        |
|               | 美托洛尔       | 200 mg/d                       | +3.5% <sup>[143]</sup>                |
|               | 阿司匹林       | >3 g/d                         | -8%~-26% <sup>[130]</sup>             |
|               | 瑞舒伐他汀      | 10 mg/d                        | -10.3%~0% <sup>[144-145]</sup>        |
|               | 阿托伐他汀      | 10~80 mg/d                     | -8.5%~-11.0% <sup>[146-147]</sup>     |
|               | 非诺贝特       | 200 mg/d                       | -16%~-26% <sup>[146,148-149]</sup>    |
|               | 硝苯地平       | 60 mg/d                        | -1.85% <sup>[150]</sup>               |
|               | 氨氯地平       | 5~10 mg/d                      | -5.8%~-29.0% <sup>[87,151-153]</sup>  |
|               | 卡托普利       | 25~50 mg/d                     | -13.47% <sup>[153]</sup>              |
|               | 氯沙坦        | 50~100 mg/d                    | -2.7%~-22.1% <sup>[154-156]</sup>     |
|               | 沙库巴曲-缬沙坦   | 50~200 mg/次,2次/d               | -3.90%~-8.05% <sup>[96,157]</sup>     |
|               | 卡格列净       | 50~300 mg/d                    | -8.6%~-13.6% <sup>[158-159]</sup>     |
|               | 达格列净       | 5~10 mg/d                      | -14.7%~-21.3% <sup>[160-163]</sup>    |
|               | 恩格列净       | 10~25 mg/d                     | -6%~-15% <sup>[164-165]</sup>         |



附录C 1977年美国风湿病学会(ACR)急性痛风性关节炎分类标准

符合以下3项中的任何1项即可诊断为痛风。

(1)关节液中有特异性尿酸盐晶体。

(2)用化学方法或偏振光显微镜证实痛风石中含尿酸盐晶体。

(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。

附录D 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

评估: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1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:评分标准(不符合充分标准情况下使用),见表D1。

表D1 2015年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)痛风评分标准

| 项目                                                                           | 分类                                 | 评分 |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----|
| 临床                                                                           |                                    |    |
| 症状发作曾累及的关节/滑囊 <sup>1)</sup>                                                  | 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(患者自述或医生观察到)                                                           | 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间特征(无论是否抗炎治疗,符合下列≥2项为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                                                                  | 典型症状复发(即≥2次)                       | 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、耳廓、鹰嘴黏液囊、指腹、肌腱(如跟腱)                | 存在                                 | 4  |
| 实验室检查                                                                        |                                    |    |
| 血尿酸(SUA):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         | <240 μmol/L                        | -4 |
|                                                                              | 360 μmol/L≤SUA<480 μmol/L          | 2  |
|                                                                              | 480 μmol/L≤SUA<600 μmol/L          | 3  |
|                                                                              | ≥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” <sup>2)</sup> 或双能CT显示有尿酸盐沉积 <sup>3)</sup> | 存在(任何1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1处骨侵蚀 <sup>4)</sup>                         | 存在                                 | 4  |

注:表中分值相加≥8分即可分类为痛风;官方推荐计算器见<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>或下载“痛风诊断”APP;1)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;2)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);3)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,阳性结果被定义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;4)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鸡翼样表现。

附录E 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)把慢性肾脏病(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,见表E1。可用血清肌酐水平根据CKD-EPI公式估算eGFR进行分期,见表E2。

表E1 CKD诊断标准

|          |                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肾损伤标志    | 白蛋白尿[尿白蛋白排泄率(AER)≥30 mg/24 h,或尿白蛋白肌酐比值(ACR)≥3 mg/mmol];<br>尿沉渣异常;肾小管相关病变;组织学异常;<br>影像学所见结构异常;肾移植病史 |
| 肾小球滤过率下降 | 估算肾小球滤过率≤60 mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )                                                          |

注:以上任意一项指标持续超过3个月即可诊断

表E2 CKD分期

| CKD分期 | eGFR[mL/(min·1.73 m <sup>2</sup> )] | 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                                 | 肾功能衰竭  |

注:在缺少肾损伤证据时,G1和G2期均不能诊断为CKD;CKD-EPI公式:eGFR=a×(血肌酐/b)<sup>-1.154</sup>×(0.993)<sup>年龄</sup>;a:女性=144 男性=141;b:女性=0.7 男性=0.9;c:女性血清肌酐≤7 mg/L=-0.329,血清肌酐>7 mg/L=-1.209,男性血清肌酐≤7 mg/L=-0.411,血清肌酐>7 mg/L=-1.209

附录F 常用的降尿酸药物和痛风治疗药物与其他药物的相互作用

常用的降尿酸药物和痛风治疗药物与其他药物的相互作用见表F1。

附录G 肿瘤溶解综合征的诊断标准及危险分层

肿瘤溶解综合征的诊断标准见表G1,风险分层见图G1。

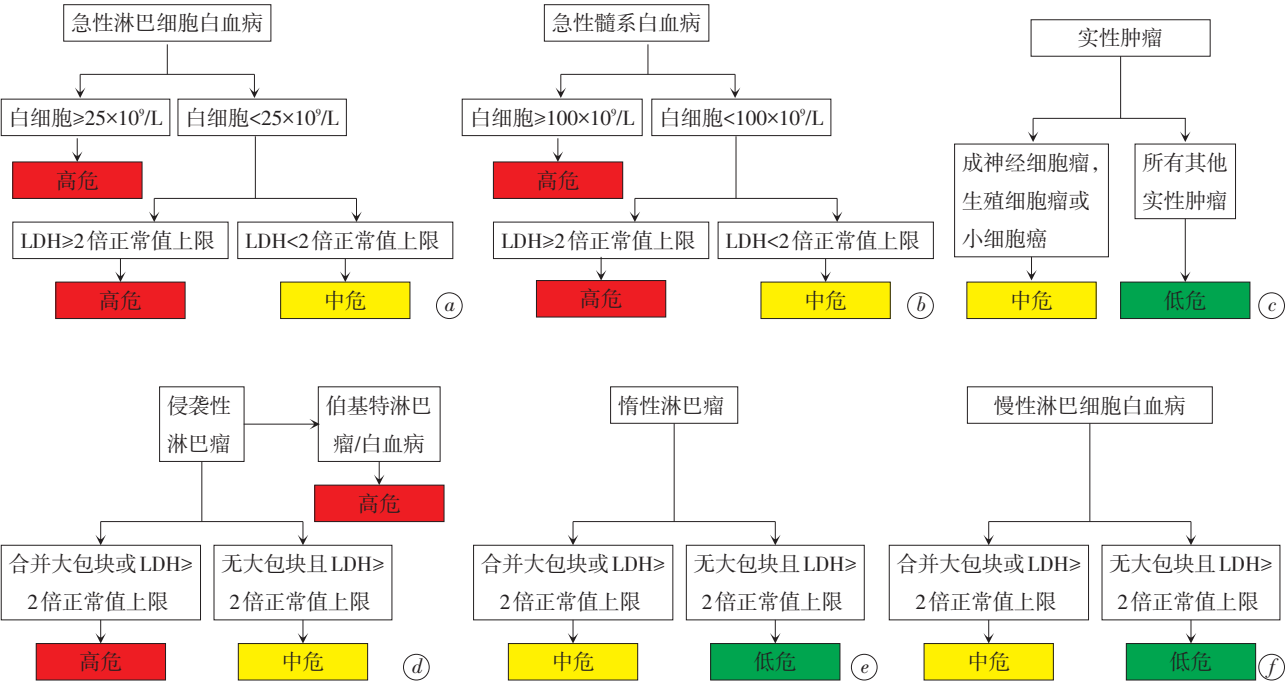
表F1 常用的降尿酸药物和痛风治疗药物与其他药物的相互作用

| 降尿酸药物 | 药物相互作用原理                                                                                                                 | 代表药物                                                                                                                                                      |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 非布司他  | 显著增加相互作用药物血药浓度,可能达到毒性水平<br>协同产生肝脏不良反应<br><br>改变在体内的代谢方式,并导致该药副产物的血药浓度升高<br>尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UGT)酶的强效诱导剂可能会增加非布司他的代谢并降低其治疗效果 | 硫唑嘌呤、巯嘌呤<br>来氟米特、洛美他派、米泊美生、培西达替尼、特立氟胺、表柔比星、甲氨蝶呤<br>氨茶碱、二羟丙茶碱、胆茶碱、茶碱<br>利福平、卡马西平、苯巴比妥、苯妥英、利托那韦                                                             |
| 别嘌醇   | 显著增加相互作用药物血药浓度,可能达到毒性水平<br>增加别嘌醇的超敏反应风险<br><br>导致骨髓抑制风险<br>可能降低别嘌醇的药效<br>别嘌醇抑制CYP3A4活性产生的药物相互作用<br>增加出血风险<br>减少铁剂的吸收     | 硫唑嘌呤、巯嘌呤、环磷酰胺、培美曲塞<br>所有血管紧张素转换酶抑制剂、噻嗪类利尿剂、钙通道阻滞剂降<br>压药、青霉素类、苯达莫司汀<br>去铁酮、硫唑嘌呤、巯嘌呤<br>碳酸铝、氢氧化铝、氢氧化铝镁、硫糖铝<br>阿托伐他汀、辛伐他汀、环孢素A、他克莫司、华法林<br>华法林、双香豆素<br>口服铁剂 |
| 苯溴马隆  | 降低苯溴马隆的排尿酸效果<br>苯溴马隆作为双香豆素衍生物可能增加出血风险<br>苯溴马隆可能会增强西酞普兰的QT间期延长效应<br>苯溴马隆抑制CYP2C9活性产生的药物相互作用                               | 阿司匹林、噻嗪类利尿剂<br>华法林、双香豆素<br>西酞普兰<br>胺碘酮、氯沙坦、厄贝沙坦、瑞舒伐他汀、华法林                                                                                                 |

表G1 肿瘤溶解综合征的诊断标准

| 实验室TLS(24 h内≥2项达标)            | 临床TLS(实验室TLS+至少1项)                                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 尿酸>475 μmol/L;                | AKI(肌酐>1.5倍正常值上限或>26.5 μmol/L或尿量<0.5 mL/(kg·h)×6 h; |
| 钾>6.0 mmol/L;                 | 考虑高钾血症引起的心律失常、猝死;                                   |
| 磷>1.5 mmol/L;                 | 心律失常、猝死、癫痫发作、神经肌肉激惹(手足抽搐、肌肉抽搐、感觉异常、支气管和喉痉挛)或考虑      |
| 钙<1.12 mmol/L或校正钙<1.75 mmol/L | 低钙血症引起的低血压或心力衰竭                                     |

注:TLS,肿瘤溶解综合征;AKI,急性肾衰竭



LDH:乳酸脱氢酶;a.急性淋巴细胞白血病;b.急性髓系白血病;c.实体肿瘤;d.侵袭性淋巴瘤;e.惰性淋巴瘤;f.慢性淋巴细胞白血病

图 G1 溶瘤综合征的风险分层

参考文献

[1] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3):235-248.

[2] Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese multidisciplinary expert consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(20):2473-2488.

[3] Li Y, Shen Z, Zhu B, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Glob Health Action, 2021, 14(1):1874652.

[4] Zhang M, Zhu XX, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015 - 16 and 2018 - 19[J]. Front Immunol, 2022, 12:791983.

[5] Weinman EJ KT. Uric acid and the kidney, in Suki WN, Eknoyan G (eds): the kidney in systemic disease[M]. New York: John Wiley & Sons, 1981:258-306.

[6] Dykman D, Simon EE. Hyperuricemia and uric acid nephropathy[J]. Arch Intern Med, 1987, 147(7):1341-1345.

[7] Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's nephrology and acid-base disorders[M]. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Education, 2017:88-94.

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

[9] Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2):400.

[10] Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality[J]. BMC Nephrol, 2013, 14:164.

[11] 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.

[12] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1):31-38.

[13] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):1-13.

[14] Hammer HB, Karoliussen L, Terslev L, et al. Ultrasound shows rapid reduction of crystal depositions during a treat-to-target approach in gout patients: 12-month results from the NOR-Gout study[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(11):1500-1505.

[15] Ebstein E, Forien M, Norkuviene E, et al. Ultrasound evaluation in follow-up of urate-lowering therapy in gout phase 2 (USEFUL-2): duration of flare prophylaxis[J]. Joint Bone Spine, 2020, 87(6):647-651.

[16] 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.

[17] 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.



- [18] Desai MA, Peterson JJ, Garner HW, et al. Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout [J]. *Radiographics*, 2011,31(5):1365-1377.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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*, 2016,20(2):141-143.
- [22] 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.
- [23] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2020,19(6):486-494.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020,72(6):879-895.
- [27] 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.
- [28] Hisatome I, Li P, Miaki J, et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease- Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia [J]. *Circ J*, 2021,85(2):130-138.
- [29] Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia; multidisciplinary consensus in Taiwan [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018,21(4):772-787.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Wang CW, Dao RL, Chung WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016,16(4):339-345.
- [33] Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [J]. *N Engl J Med*, 2005,353(23):2450-2461.
- [34] Schumacher HR Jr, 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.
- [35] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. *N Engl J Med*, 2018,378(13):1200-1210.
- [36] Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study [J]. *Circulation*, 2018,138(11):1116-1126.
- [37] Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2020,396(10264):1745-1757.
- [38] Van Ecteld 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.
- [39] Kang EH, Park EH, Shin A, et al. Cardiovascular risk associated with allopurinol vs. benzbromarone in patients with gout [J]. *Eur Heart J*, 2021,42(44):4578-4588.
- [40] Ohta Y, Ishizuka A, Arima H, et al. Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia [J]. *Hypertens Res*, 2017,40(3):259-263.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] 姜泉,韩曼,唐晓颇,等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2021,62(14):1276-1288.
- [46] Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with

- incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies [J]. *PLoS One*, 2014,9(6): e100801.
- [47] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011,364(19):1844-1854.
- [48] Abdelbary AM, Al-Dessoukey AA, Moussa AS, et al. Value of early second session shock wave lithotripsy in treatment of upper ureteric stones compared to laser ureteroscopy [J]. *World J Urol*, 2021,39(8):3089-3093.
- [49] Hidas G, Eliahou R, Duvdevani M, et al. Determination of renal stone composition with dual-energy CT: in vivo analysis and comparison with x-ray diffraction [J]. *Radiology*, 2010,257(2): 394-401.
- [50] Manglaviti G, Tresoldi S, Guerrer CS, et al. In vivo evaluation of the chemical composition of urinary stones using dual-energy CT [J]. *Am J Roentgenol*, 2011,197(1):W76-W83.
- [51] Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and Meta-analysis based on observational cohort studies [J]. *BMC Nephrol*, 2014,15:122.
- [52] Zhou Z, Li K, Li X, et al. Independent and joint associations of body mass index, waist circumference, waist-height ratio and their changes with risks of hyperuricemia in middle-aged and older Chinese individuals: a population-based nationwide cohort study [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021,18(1):62.
- [53] 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.
- [54] Yeo C, Kaushal S, Lim B, et al. Impact of bariatric surgery on serum uric acid levels and the incidence of gout—a meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2019,20(12):1759-1770.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Cao JY, Waldman B, O'Connell R, et al. Uric acid predicts long-term cardiovascular risk in type 2 diabetes but does not mediate the benefits of fenofibrate: the FIELD study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020,22(8):1388-1396.
- [59] Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, et al. Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The CARdiovascular STudy in the ELderly (CASTEL) [J]. *Acta Diabetol*, 2007,44(3):99-105.
- [60] Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Stroke*, 1998,29(3):635-639.
- [61] Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with Type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2004,21(7):724-729.
- [62] 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.
- [63] Hu Y, Chan Z, Li C, et al. Higher serum uric acid levels are associated with an increased risk of vision-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(4):23.
- [64] Yu S, Chen Y, Hou X, et al. Serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2016,53(2):1045-1051.
- [65] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018,20(2):458-462.
- [66] Muskiet MHA, Bunck MC, Heine RJ, et al. Exenatide twice-daily does not affect renal function or albuminuria compared to titrated insulin glargine in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a 52-week randomised trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,153:14-22.
- [67] Kutoh E, Hori T. Effect of pioglitazone on serum uric acid levels in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes [J]. *Endocr Res*, 2013,38(3):151-159.
- [68] MacFarlane LA, Liu CC, Solomon DH. The effect of initiating pharmacologic insulin on serum uric acid levels in patients with diabetes: a matched cohort analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015,44(5):592-596.
- [69] Chen J, Ge J, Zha M, et al. Effects of uric acid-lowering treatment on glycemia: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:577.
- [70] Hou YL, Yang XL, Wang CX, et al. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: a retrospective study of urban residents [J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):81.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level

- with non- alcoholic fatty liver disease: a cross- sectional study[J]. *J Hepatol*, 2009,50(5):1029-1034.
- [74] Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between serum uric acid and non- alcoholic fatty liver disease: a Meta- analysis[J]. *Acta Med Indones*, 2017,49(2):136-147.
- [75] Lin H, Li Q, Liu X, et al. Liver fat content is associated with elevated serum uric acid in the Chinese middle-aged and elderly populations: Shanghai Changfeng study[J]. *PLoS One*, 2015,10(10):e0140379.
- [76] Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men[J]. *Metabolism*, 2011,60(6):860-866.
- [77] Wei F, Li J, Chen C, et al. Higher serum uric acid level predicts non- alcoholic fatty liver disease: a 4- year prospective cohort study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:179.
- [78] Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and Meta- analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017,29(9):1031-1035.
- [79] Ma Z, Zhang J, Kang X, et al. Hyperuricemia precedes non- alcoholic fatty liver disease with abdominal obesity moderating this unidirectional relationship: three longitudinal analyses [J]. *Atherosclerosis*, 2020,311:44-51.
- [80] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low- dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019,381(26):2497-2505.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Biscaglia S, Ceconi C, Malagu M, et al. Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention[J]. *Int J Cardiol*, 2016,213:28-32.
- [85] 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):681-689.
- [86] Hoiegggen 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.
- [87] 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.
- [88] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow- up study, 1971- 1992. National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *JAMA*, 2000,283(18):2404-2410.
- [89] Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow- up study [J]. *Am J Epidemiol*, 1995,141(7):637-644.
- [90] 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.
- [91] Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data [J]. *Eur Heart J*, 2011,32(6):712-720.
- [92] Derosa G, Maffioli P, Reiner Z, et al. Impact of statin therapy on plasma uric acid concentrations: a systematic review and Meta- analysis[J]. *Drugs*, 2016,76(9):947-956.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] 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.
- [96] Mogensen UM, Kober L, Jhund PS, et al. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM- HF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018,20(3):514-522.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Wang P, Li X, He C, et al. Hyperuricemia and prognosis of acute ischemic stroke in diabetic patients [J]. *Neurol Res*, 2019,41(3):250-256.
- [100] Mapoure YN, Ayeah CM, Ba H, et al. The prognostic value of serum uric acid in the acute phase of ischemic stroke in black Africans[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018,27(3):783-792.
- [101] Sun Z, Feng J, He M, et al. Higher uric acid is associated with



- better discharge recovery and short-term outcome in stroke patients treated with thrombolysis[J]. *Neurol Sci*, 2021,42(8):3225-3231.
- [102] Yang Y, Zhang Y, Li Y, et al. U-shaped relationship between functional outcome and serum uric acid in ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,47(6):2369-2379.
- [103] Cabrera NFH, Saavedra SP, Gonzalez HA, et al. Hyperuricaemia as a prognostic factor for acute ischaemic stroke[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021,36(4):279-284.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Engel B, Gomm W, Broich K, et al. Hyperuricemia and dementia—a case-control study[J]. *BMC Neurol*, 2018,18(1):131.
- [107] Pan SY, Cheng RJ, Xia ZJ, et al. Risk of dementia in gout and hyperuricaemia: a meta-analysis of cohort studies[J]. *BMJ Open*, 2021,11(6):e041680.
- [108] 苏畅,胡丹标,王辛,等. 中国四省55岁及以上人群轻度认知功能障碍与高尿酸血症的关联性[J]. *卫生研究*, 2021,50(1):8-14.
- [109] Chuang TJ, Wang YH, Wei JC, et al. Association between use of anti-gout preparations and dementia: nested case-control nationwide population-based cohort study[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020,7:607808.
- [110] 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.
- [111] Alonso A, Rodriguez LA, Logroscino G, et al. Gout and risk of Parkinson disease: a prospective study[J]. *Neurology*, 2007,69(17):1696-1700.
- [112] 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.
- [113] Yu Z, Zhang S, Wang D, et al. The significance of uric acid in the diagnosis and treatment of Parkinson disease: an updated systemic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(45):e8502.
- [114] Huang X, Ng SY, Chia NS, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018,55:50-54.
- [115] Zhong LL, Song YQ, Tian XY, et al. Level of uric acid and uric acid/creatinine ratios in correlation with stage of Parkinson disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018,97(26):e10967.
- [116] 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.
- [117] Reyes AJ. Cardiovascular drugs and serum uric acid[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003,17(5-6):397-414.
- [118] Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising?[J]. *J Rheumatol*, 2002,29(11):2403-2406.
- [119] 杨婷,王书蕊,王瑞瑞,等. 中国老年人高尿酸血症患病率的系统评价[J]. *中国医药导报*, 2020,17(29):106-110.
- [120] Stamp LK, Jordan S. The challenges of gout management in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2011,28(8):591-603.
- [121] Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout?[J]. *Arthritis Rheum*, 2007,57(7):1324-1328.
- [122] Billy CA, Lim RT, Ruospo M, et al. Corticosteroid or nonsteroidal antiinflammatory drugs for the treatment of acute gout: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Rheumatol*, 2018,45(1):128-136.
- [123] Kubota M. Hyperuricemia in children and adolescents: present knowledge and future directions[J]. *J Nutr Metab*, 2019,2019:3480718.
- [124] Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(16):2767-2778.
- [125] Cameron JS, Simmonds HA. Hereditary hyperuricemia and renal disease[J]. *Semin Nephrol*, 2005,25(1):9-18.
- [126] Zhou H, Ma ZF, Lu Y, et al. Elevated serum uric acid, hyperuricaemia and dietary patterns among adolescents in mainland China[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020,33(4):487-493.
- [127] Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020,45(5):645-660.
- [128] Zhang P, Wang H, Chen XH, et al. Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020,24(5):2719-2724.
- [129] Li JR, Fan Y, Liu ML. Association between low-dose aspirin and uric acid in the elderly: an observational retrospective cross-sectional study[J]. *Int J Gen Med*, 2021,14:3635-3643.
- [130] 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.
- [131] Okamura K, Shirai K, Totake N, et al. Prospective direct comparison of antihypertensive effect and safety between high-dose amlodipine or indapamide in hypertensive patients uncontrolled by standard doses of angiotensin receptor blockers and amlodipine[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018,40(2):99-106.
- [132] Zhang JL, Yu H, Hou YW, et al. Impact of long-term potassium supplementation on thiazide diuretic-induced

- abnormalities of glucose and uric acid metabolisms [J]. *J Hum Hypertens*, 2018,32(4):301-310.
- [133] Ohta Y, Kamide K, Hanada H, et al. Genetic factors associated with elevation of uric acid after treatment with thiazide-like diuretic in patients with essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2020,43(3):220-226.
- [134] Kondo K, Toh R, Ishida T, et al. Comparison of telmisartan/amlodipine and telmisartan/hydrochlorothiazide in the treatment of Japanese patients with uncontrolled hypertension: the TAT-Kobe study [J]. *Blood Press Monit*, 2016,21(3):171-177.
- [135] Karim A, Zagarella J, Hutsell TC, et al. Spironolactone. III. Canrenone-- maximum and minimum steady-state plasma levels [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1976,19(2):177-182.
- [136] Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension [J]. *Hypertension*, 1995,26(1):112-117.
- [137] Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Effect of furosemide on renal excretion of oxypurinol and purine bases [J]. *Metabolism*, 2001,50(2):241-245.
- [138] Paterna S, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2000,2(3):305-313.
- [139] Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: a randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial* [J]. *JAMA*, 2000,284(10):1263-1270.
- [140] Steidel K, Brandis M, Kramer M, et al. Cyclosporine inhibits renal uric acid transport in renal transplants not in children treated for nephrotic syndrome [J]. *Ren Fail*, 1990,12(3):193-198.
- [141] Kanbay M, Akcay A, Huddam B, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients [J]. *Transplant Proc*, 2005,37(7):3119-3120.
- [142] Hoyer PF, Lee IJ, Oemar BS, et al. Renal handling of uric acid under cyclosporin A treatment [J]. *Pediatr Nephrol*, 1988,2(1):18-21.
- [143] Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER 3rd. Metoprolol increases uric acid and risk of gout in African Americans with chronic kidney disease attributed to hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2017,30(9):871-875.
- [144] Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Effects of rosuvastatin on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a randomized controlled pilot trial [J]. *Scand J Rheumatol*, 2011,40(6):411-421.
- [145] Tousoulis D, Andreou I, Tsiatas M, et al. Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of inflammatory process and oxidative stress [J]. *Atherosclerosis*, 2011,214(1):151-157.
- [146] Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Targeting vascular risk in patients with metabolic syndrome but without diabetes [J]. *Metabolism*, 2005,54(8):1065-1074.
- [147] Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004,43(4):589-599.
- [148] Uetake D, Ohno I, Ichida K, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1 [J]. *Intern Med*, 2010,49(2):89-94.
- [149] Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018,6(4):310-318.
- [150] Ruilope LM, Kirwan BA, de Brouwer S, et al. Uric acid and other renal function parameters in patients with stable angina pectoris participating in the ACTION trial: impact of nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) and relation to outcome [J]. *J Hypertens*, 2007,25(8):1711-1718.
- [151] Rubio-Guerra AF, Garro-Almendares AK, Elizalde-Barrera CI, et al. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2017,11(2):57-62.
- [152] Lee HY, Kang HJ, Koo BK, et al. Clinic blood pressure responses to two amlodipine salt formulations, adipate and besylate, in adult Korean patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 8-week comparison [J]. *Clin Ther*, 2005,27(6):728-739.
- [153] Mahmood IH. Effects of captopril and amlodipine on serum uric acid in type 2 diabetic hypertensive patients [J]. *RMJ*, 2008,33(1):52-55.
- [154] Dang A, Zhang Y, Liu G, et al. Effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population [J]. *J Hum Hypertens*, 2006,20(1):45-50.
- [155] Nishida Y, Takahashi Y, Susa N, et al. Comparative effect of angiotensin II type I receptor blockers on serum uric acid in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective observational study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013,12:159.
- [156] Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor

- antagonist, in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 42(3):333-335.
- [157] Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):2093-2101.
- [158] 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.
- [159] Kutoh E, Wada A, Murayama T, et al. Characterization of metabolic parameters in responders and nonresponders treated with canagliflozin monotherapy in drug-naïve subjects with type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(2):185-190.
- [160] Yuan T, Liu S, Dong Y, et al. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12:92.
- [161] Hao Z, Huang X, Shao H, et al. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:2407-2413.
- [162] 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.
- [163] Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733):2223-2233.
- [164] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [165] Shimizu W, Kubota Y, Hoshika Y, et al. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):148.

2023-03-05 收稿

(上接第452页)

- [22] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南(2022年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(1):6.
- [23] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10):2496-2502.
- [24] Fakhouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome[J]. *Lancet*, 2017, 390(10095):681-696.
- [25] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44):3441-3455.
- [26] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2):281-295.
- [27] Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4):e148-e149.
- [28] Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4):e157-e164.
- [29] Ulrichs H, Silence K, Schoolmeester A, et al. Antithrombotic drug candidate ALX-0081 shows superior preclinical efficacy and safety compared with currently marketed antiplatelet drugs[J]. *Blood*, 2011, 118(3):757-765.
- [30] Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(6):511-522.
- [31] Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23):2169-2181.
- [32] Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, et al. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):245.

2023-03-01 收稿