

· 标准与规范 ·

# 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的 实践指南(2017 版)

中国医师协会肾脏内科医师分会

随着我国人民生活水平提高和生活方式改变,高尿酸血症的患病率呈逐年上升趋势,已经成为我国重要的公共卫生问题。肾脏疾病是高尿酸血症的重要病因,而高尿酸血症也是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)最常见的并发症之一。高尿酸血症可加重肾脏病的进展和心脑血管并发症的发生,是导致 CKD、心脑血管疾病和代谢性疾病发生与发展的独立危险因素。目前我国尚缺乏针对肾脏疾病高尿酸血症诊治的临床实践指南。为此,我们围绕肾脏疾病高尿酸血症的流行病学、发病机制、诊断与病情评估、治疗等内容,制定《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版)》,以指导临床更规范地治疗肾脏疾病患者的高尿酸血症。

## 肾脏疾病高尿酸血症的流行病学

随着经济的发展,生活方式和饮食结构发生改变,高尿酸血症(hyperuricemia)的患病率持续升高,中国成人高尿酸血症的患病率为 8.4% ~ 13.3%<sup>[1-2]</sup>,中老年男性和绝经后女性为高发人群,年轻化趋势加剧。高尿酸血症不仅是 CKD 新发的独立危险因素<sup>[3]</sup>,也是促进其进展的独立危险因素<sup>[4-5]</sup>。血尿酸每升高 60  $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dl),肾脏病风险即增加 7% ~ 11%<sup>[6]</sup>,肾功能恶化的风险增加 14%<sup>[7]</sup>。与血尿酸正常人群相比,血尿酸水平在 420 ~ 534  $\mu\text{mol/L}$ (7.0 ~ 8.9 mg/dl)的人群新发肾脏疾病的危险增加 2 倍,而血尿酸  $\geq 540$   $\mu\text{mol/L}$ (9 mg/dl)的人群新发肾脏疾病风险增至 3 倍<sup>[7]</sup>。血尿酸水平男性  $\geq 420$   $\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dl),女性  $\geq 360$   $\mu\text{mol/L}$ (6.0 mg/dl)发生终末期肾病的危险分

别增加 4 倍和 9 倍<sup>[8]</sup>。随着肾小球滤过率的下降,CKD 患者高尿酸血症的患病率逐渐增加,波动在 40% ~ 70%<sup>[9-10]</sup>。伴有高尿酸血症的 CKD 3 ~ 5 期患者出现肾脏病快速进展及达到肾脏替代治疗的风险均较高<sup>[11]</sup>。CKD 3 ~ 4 期患者血尿酸水平每升高 60  $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dl),心血管死亡风险增加 16%,而全因死亡风险增加 17%<sup>[10]</sup>。

## 肾脏疾病高尿酸血症的发病机制

### 一、肾脏在血尿酸代谢中的重要作用

人体内嘌呤来源有两种:内源性嘌呤来源于自身合成或核酸降解(约 600 mg/d),外源性嘌呤来自摄入嘌呤饮食(约 100 mg/d),分别约占每天体内尿酸产生量的 80% 和 20%。在正常状态下,体内尿酸池为 1 200 mg,每天生成尿酸约 700 mg,其中 2/3 经肾脏排泄,1/3 从肠道排泄,另有极少量由汗腺排泄。高尿酸血症的病因包括尿酸排泄减少、尿酸生成增加和两者兼而有之三大类<sup>[12]</sup>。已知肾脏尿酸的代谢过程包括滤过(肾小球 100% 滤过)-重吸收(98% 在近端肾小管 S1 段重吸收)-分泌(50% 在 S2 段分泌)-分泌后重吸收(40% ~ 44% 在 S3 段分泌后重吸收)四个步骤,最后 6% ~ 10% 肾小球滤过的尿酸排出体外<sup>[13]</sup>。疾病、药物和遗传等因素均可导致肾脏尿酸排泄功能下降,导致高尿酸血症发生。

### 二、肾脏疾病导致高尿酸血症发病机制

肾小球和肾小管功能正常是保证尿酸排泄的重要条件,约 90% 的高尿酸血症和痛风患者可能存在肾小球滤过和(或)肾小管分泌功能障碍<sup>[14]</sup>。CKD 患者由于肾组织血管内皮受损,组织缺血、缺氧,导致次黄嘌呤、嘌呤氧化酶表达增高使尿酸产生增多;局部乳酸产生增多、血乳酸水平增高引起尿酸排泄减少;肾小球硬化、入球小动脉收缩引起肾小球滤过率下降,尿酸排泄减少;肾小管功能受损导致尿酸重吸收及分泌异常均可导致血尿酸水平增高。利尿剂的使用导致血容量降低而引起尿酸净重吸收增加也

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.25.003

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB530800, 2015CB553605);国家科技支撑计划(2015BAI12B06);北京市科技计划重大项目(D171100002817002)

通信作者:陈香美,100853 北京,解放军总医院肾脏病科 国家慢性肾病临床医学研究中心 肾脏疾病国家重点实验室 解放军肾脏病研究所,Email: xmchen301@126.com

是引起高尿酸血症的重要机制之一。

### 三、高尿酸血症导致 CKD 进展的细胞生物学机制

从病理生理机制上来看,尿酸是一把“双刃剑”<sup>[15-17]</sup>。生理浓度的血尿酸是细胞外环境中有效的抗氧化剂,清除人体中达 60% 的自由基。但高血尿酸却是细胞内的促氧化剂,通过诱导细胞的氧化应激、线粒体功能失调、炎症反应和肾素-血管紧张素系统(RAS)的活化等机制导致内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖、间质炎症浸润等,引发 CKD 和心血管疾病的发生和进展<sup>[18]</sup>(表 1)。

表 1 高尿酸血症导致肾脏及非肾脏靶器官损伤的细胞生物学机制

细胞生物学机制	靶器官损伤
1. 氧化应激反应	肾脏病理改变:
2. 线粒体功能异常	1. 肾小动脉硬化
3. 内皮细胞功能异常	2. 肾小球内高压
4. 炎症反应	3. 肾小球硬化
5. RAS 系统激活	4. 间质性病变
6. 上皮细胞转分化	5. 急性肾损伤
7. 血管平滑肌细胞增殖	其他靶器官损伤:
8. 其他	1. 代谢综合征
	2. 肥胖
	3. 肝脏疾病
	4. 高血压
	5. 糖尿病

除尿酸结晶沉积导致肾小动脉和肾间质炎症引起肾脏损伤外,高尿酸血症可以诱导氧化应激和内皮功能障碍,导致全身性和肾小球性高血压与肾血管阻力升高,以及肾血流量减少<sup>[19-21]</sup>;通过诱导线粒体钙超载引发的超氧阴离子产生增多,导致血管内皮功能障碍<sup>[22]</sup>;RAS 系统激活后,伴随着肾小球入球小动脉的动脉硬化和肾小球肥大,随时间延长,进一步导致间质性纤维化和肾小球硬化<sup>[23-24]</sup>;高尿酸血症也能够通过诱导肾小管上皮细胞转分化的机制,直接作用于肾间质,导致纤维化<sup>[25]</sup>。在 CKD 进展过程中,高尿酸血症有加速肾小球性高血压和血管损伤的作用,是肾间质血管病变的独立危险因素<sup>[26-27]</sup>,导致与恶化的肾小球硬化和肾小管间质性病变相关的临床蛋白尿和肾衰竭的发生<sup>[28]</sup>。同时,高尿酸血症引起肾脏产生尿酸盐结晶和结石,导致梗阻性肾病的发生和发展,最终导致终末期肾病。

### 肾脏疾病高尿酸血症的 诊断与病情评估

#### 一、CKD 诊断标准和分期

CKD 诊断标准[改善全球肾脏病预后组织(The Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)标准]:(1)肾脏损伤(肾脏结构或功能异常)≥3 个月,伴或不伴估算的肾小球滤过率(eGFR)下降,肾脏病理学检查异常或肾脏损伤(血、尿成分或影像学检查异常);(2) eGFR < 60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> ≥ 3 个月,有或无肾脏损伤证据<sup>[29-31]</sup>。CKD 的分期参考 KDIGO 标准<sup>[31]</sup>。

#### 二、高尿酸血症的诊断标准

血尿酸浓度受性别、年龄、种族、饮食等影响,并存在昼夜节律变化,晨高夜低。高尿酸血症的定义分为生物化学定义和流行病学定义。

高尿酸血症的生物化学定义是指无论性别和年龄,血尿酸值超过 420 μmol/L(7 mg/dl)。生理条件下血液中至少 98% 的尿酸以钠盐形式存在。游离单钠尿酸盐(monosodiumurate, MSU)的溶解度约为 380 μmol/L,4% ~ 5% 的 MSU 与血浆蛋白可逆性结合,因此,血清 MSU 的最大饱和度约为 420 μmol/L(7 mg/dl)。

流行病学定义是指血中尿酸浓度超过正常参考值的上限定义为高尿酸血症。男性血尿酸参考值上限为 420 μmol/L,女性为 360 μmol/L。

本指南建议采用流行病学定义,即在正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹血尿酸男性和绝经后女性 > 420 μmol/L、非绝经期女性 > 360 μmol/L。

#### 三、尿酸的检测方法

测定尿酸的方法有磷钨酸还原法、酶法、伏安法、毛细管电泳法、液相色谱法和同位素稀释质谱法等,其中同位素稀释质谱法具有良好的准确性,但检验过程复杂、费时且成本较高,主要作为临床检验的基准方法。目前临床最常使用的是酶法,结果可靠稳定,且不易受药物干扰。

#### 四、高尿酸血症的分型

根据无嘌呤或严格限制嘌呤饮食 5 d 后血尿酸和尿酸排泄情况,高尿酸血症分为排泄不良型、生成过多型和混合型<sup>[32-33]</sup>。尿酸排泄情况可用尿酸排泄率(urinary uric acid excretion, UE<sub>UA</sub>)和尿酸排泄分数(fractional excretion of uric acid, FE<sub>UA</sub>)两个指标来表示。(1)排泄不良型:UE<sub>UA</sub> < 3 600 μmol · d<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> [600 mg · d<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>],且 FE<sub>UA</sub> < 5.5%。(2)生成过多型:UE<sub>UA</sub> > 3 600 μmol · d<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> [600 mg · d<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>],且 FE<sub>UA</sub> ≥ 5.5%。(3)混合型:UE<sub>UA</sub> > 3 600 μmol · d<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> [600 mg ·

$d^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ], 且  $FE_{UA} < 5.5\%$ 。其中,  $UE_{UA}$  [ $\mu\text{mol} \cdot d^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ] = 尿尿酸 ( $\mu\text{mol}/d$ ) / 体表面积 ( $1.73 \text{ m}^2$ );  $FE_{UA} (\%) = (\text{尿尿酸} \times \text{血肌酐}) / (\text{血尿酸} \times \text{尿肌酐})$ 。

在高尿酸血症患者中, 10% ~ 25% 的患者为尿酸生成过多型, 多可合并排泄不良型, 主要原因包括高嘌呤饮食、饮酒以及引起血尿酸增加的疾病 (骨髓增生性疾病、溶血性贫血、银屑病) 等。而超过 90% 为肾脏排泄不良, 包括慢性肾脏疾病、遗传性疾病 (URAT1、GLUT9、ABCG2 突变)、高血压、代谢综合征、铅中毒、药物 (阿司匹林、利尿剂、钙调磷酸酶抑制剂、抗结核药物等)<sup>[13]</sup>。肾小球和肾小管在尿酸排泄中有不同的作用, 肾小球疾病时肾小球滤过率下降, 肾脏滤过的尿酸也相应减少, 可导致高尿酸血症; 而当存在酸碱平衡紊乱 (如酮症酸中毒) 时, 与肾小管尿酸产生竞争性排泄, 减少肾小管的尿酸排泄, 导致血尿酸升高。故 CKD 时, 尿酸排泄情况多为排泄不良型<sup>[34-35]</sup>。

### 五、尿 pH 值检测的价值

尿 pH 值偏酸时易形成尿酸结晶和尿酸结石, 尿 pH 值检测与调节可预防尿酸结晶结石形成, 并可通过检测尿 pH 值提示尿液碱化疗效, 调整用药。

## 肾脏疾病高尿酸血症的治疗

### 一、CKD 患者高尿酸血症的治疗原则

1. 避免摄入高嘌呤食物如动物内脏, 控制肉类、海鲜和豆类等摄入 (常见食物嘌呤含量见表 2); 多喝水, 避免饮酒及富含果糖的饮料; 低盐饮食, 规律锻炼。

2. 全面筛查高尿酸血症相关心血管疾病风险并积极控制, 包括高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、冠心病、心力衰竭、外周动脉疾病及吸烟等。

3. 避免应用可升高血尿酸的药物, 包括噻嗪类和袢利尿剂、某些抗结核药、小剂量水杨酸类药物、某些降糖药 (磺酰胺类和双胍类降糖药)、含有乙醇的药物、左旋多巴、环孢素 A、他克莫司等 (表 3)。

4. 适当碱化尿液。尿 pH 6.2 ~ 6.9 有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液排出, 尿 pH > 7.0 易形成草酸钙及其他种类结石, 因此碱化尿液过程中要密切监测尿液 pH 值, 并及时调整用药方案。常用药物包括碳酸氢钠、枸橼酸及其钾钠合剂等。

5. CKD 患者降尿酸药物治疗指征和血尿酸控制靶目标与是否发生痛风、原发病、是否透析、是否合并心脑血管疾病等有关。

表 2 常见食物嘌呤含量

食物嘌呤含量 (mg/100g 可食部)	食物举例
<50 (低嘌呤饮食)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 主食类: 米、麦、面及其制品 (馒头、面条、面包), 马铃薯、甘薯、山芋等</li> <li>2. 奶类及制品: 鲜牛奶、奶粉、奶酪、羊奶等</li> <li>3. 各种蛋类: 鸡蛋、鸭蛋、鹌鹑蛋、鸽蛋、动物血、海参、海蜇皮等。蛋类的嘌呤主要在蛋黄中, 蛋白中几乎不含嘌呤</li> <li>4. 蔬菜类: 青菜、卷心菜、芹菜、胡萝卜、黄瓜、茄子、番茄、萝卜、莴笋、豆芽菜、菜花等, 大部分蔬菜属于低嘌呤食物, 可放心食用</li> <li>5. 水果类: 大部分水果属于低嘌呤食物, 可放心食用</li> <li>6. 饮料: 苏打水、茶、果汁、咖啡、麦乳精、巧克力、可可等</li> <li>7. 菌菇类: 蘑菇、金针菇</li> <li>8. 其他: 酱类、蜂蜜、油脂类 (瓜子、植物油、黄油、奶油、杏仁、核桃、榛子)、薏苡仁等</li> </ol>
50 ~ 150 (中嘌呤饮食)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 豆类及其制品: 豆制品 (豆腐、豆腐干、豆奶、豆浆)、干豆类 (绿豆、红豆、黄豆、黑豆、蚕豆、豌豆)、豆苗</li> <li>2. 蔬菜类: 菠菜、笋 (冬笋、芦笋、笋干)、部分豆类 (四季豆、青豆、菜豆、豇豆、豌豆)、海带、银耳</li> <li>3. 肉类: 家禽家畜肉</li> <li>4. 部分水产类: 草鱼、鲤鱼、鲑鱼、比目鱼、鲈鱼、螃蟹、鳝鱼、香螺、鲍鱼、鱼翅</li> <li>5. 油脂类及其他: 花生、腰果、芝麻、栗子、莲子</li> </ol>
150 ~ 1000 (高嘌呤饮食)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 部分豆类及蔬菜: 黄豆、扁豆、紫菜、香菇</li> <li>2. 动物内脏: 家禽家畜的肝、肠、心、胃、肾、肺、脑、胰等内脏, 肉脯、肉馅</li> <li>3. 部分水产类: 鲢鱼、白鲢鱼、鱼皮、鱼卵、鱼干及沙丁鱼、凤尾鱼等海鱼, 贝壳类、虾类等</li> <li>4. 各种浓荤汤汁: 火锅汤、肉汤、鸡汤、鱼汤等</li> <li>5. 其他: 酵母粉、各种酒类, 尤其是啤酒</li> </ol>

注: 以上数据来源于《中国食物成分表 2012 修正版》

6. CKD 合并高尿酸血症患者降尿酸药物的选择原则

(1) 对于  $eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  或接受透析治疗的 CKD 患者, 建议使用抑制尿酸生成的药物。

(2) 对于合并肾结石的 CKD 患者, 建议使用抑制尿酸生成的药物。

(3) 对于  $eGFR \geq 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  且不合并肾结石的 CKD 患者, 若 24 h 尿尿酸排泄率  $< 4\ 200 \mu\text{mol}/1.73 \text{ m}^2$ , 可选择抑制尿酸生成的药物或促进尿酸排泄的药物; 若 24 h 尿尿酸排泄率  $> 4\ 200 \mu\text{mol}/1.73 \text{ m}^2$  时, 则建议选择抑制尿酸生成的药物。

(4) 使用促进尿酸排泄药物的治疗过程中, 应充分饮水和碱化尿液, 定期随访尿量、尿液 pH、尿结

**表 3** 可引起血尿酸升高的药物及其机制

机制	药物名称
尿酸产生增加	6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫脲嘌呤、胰酶制剂、肌苷、果糖、胰岛素、茶碱
尿酸排泄减少	吡嗪酰胺、乙胺丁醇 小剂量水杨酸类药物 吠塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪、氯噻酮、呋达帕胺 环孢素 A、他克莫司 乙醇(乳酸和酮体) 左旋多巴(代谢产物) 烟酸 甲氨蝶呤 咪唑立宾 缩血管药物:肾上腺素、去甲肾上腺素、部分环氧化酶抑制剂 滥用泻药 β-受体阻滞剂 磺酰胺类降糖药、双胍类降糖药

晶、尿酸排泄率和泌尿系统超声,尿液 pH 应控制在 6.2 ~ 6.9, 24 h 尿酸排泄率不宜超过 4 200 μmol/1.73 m<sup>2</sup>。若在尿酸排泄率超过 4 200 μmol/1.73 m<sup>2</sup>的情况下血尿酸仍无法达标,应改用抑制尿酸生成的药物;或者减小促进尿酸排泄药物的剂量,并联合应用抑制尿酸生成的药物。

(5)使用别嘌醇前如条件允许,建议进行 HLA-B5801 基因检测,若为阳性,应避免使用别嘌醇。对肾功能减退患者,别嘌醇的最大剂量应根据 eGFR 调整,若在根据 eGFR 调整的合适剂量下血尿酸无法达标,应改用非布司他或促进尿酸排泄药物,后者也可与别嘌醇联用。

(6)若抑制尿酸生成或促进尿酸排泄药物单药治疗不能使血尿酸水平达标,可以考虑联合治疗。

(7)若抑制尿酸生成药物和促进尿酸排泄药物单药足剂量治疗或联合治疗血尿酸水平无法达标,有条件时可加用或改用尿酸氧化酶。

7. 所有降尿酸药物均应从低剂量开始使用,逐渐加量,直到血尿酸降至目标范围。

8. 应根据药物的代谢动力学以及患者肾小球滤过率调整药物剂量。

二、CKD 非透析患者高尿酸血症的治疗

(一)降尿酸药物治疗时机

无痛风患者在非药物治疗 3 个月后血尿酸 ≥ 420 μmol/L 时可给予降尿酸药物治疗;痛风患者血尿酸 ≥ 360 μmol/L、严重痛风患者血尿酸 ≥ 300 μmol/L 时,应给予降尿酸药物治疗。

(二)血尿酸控制靶目标

目前尚没有循证医学证据表明 CKD 不同阶段

最适宜的尿酸靶目标,本指南建议合并痛风的 CKD 患者:建议控制血尿酸 < 360 μmol/L;合并严重痛风的 CKD 患者(痛风石、慢性关节病变、痛风反复发作 ≥ 2 次/年):建议控制血尿酸 < 300 μmol/L;其他 CKD 患者:建议控制血尿酸在年龄、性别所对应的正常范围,一般建议血尿酸 < 420 μmol/L。不建议应用药物长期控制血尿酸 < 180 μmol/L。

(三)非药物治疗

避免高嘌呤饮食,严格戒饮各种酒类,尤其是啤酒和黄酒;肥胖者,建议采用低热量、平衡膳食,增加运动量,以达到理想体重;保证充分饮水,以保持每日尿量 2 000 ml 以上;积极控制与高尿酸血症相关的心血管疾病危险因素;避免应用可升高血尿酸的药物。

(四)降尿酸药物治疗

1. 抑制尿酸生成的药物:通过抑制嘌呤分解代谢的关键酶,从而抑制尿酸合成。根据作用靶点不同,目前临床常用的为黄嘌呤氧化酶(xanthineoxidase, XO)抑制剂,可通过抑制黄嘌呤氧化酶,阻断次黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸,从而降低血尿酸水平。常用药物如下:

(1)别嘌醇:别嘌醇及其活性代谢产物羟嘌呤醇分别与次黄嘌呤、黄嘌呤竞争性地与 XO 结合,从而抑制尿酸的生成,但仅对还原型 XO 有效。别嘌醇除参与嘌呤分解代谢的调节外,还可参与嘌呤其他代谢的调节,如通过抑制嘌呤核苷磷酸化酶,抑制鸟嘌呤的形成;通过抑制乳清酸核苷酸脱羧酶,干扰嘧啶代谢。

推荐从低剂量开始治疗,一般起始剂量 100 mg/d,逐渐增加剂量以使血尿酸达标。剂量应根据 eGFR 进行调整,具体见表 4。别嘌醇的活性代谢产物羟嘌呤醇通过肾脏排泄,在肾功能减退患者可出现积聚,增加严重过敏反应风险,所以 CKD 患者应密切监测其不良反应。为避免过敏反应,建议

**表 4** 根据肾小球滤过率调整的别嘌醇推荐剂量

估算的肾小球滤过率 [ml · min <sup>-1</sup> · (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	别嘌醇剂量
120	350 mg/d
100	300 mg/d
80	250 mg/d
60	200 mg/d
40	150 mg/d
20	100 mg/d
10	100 mg/2 d
0	100 mg/3 d

用药前检测 HLA-B5801 基因。

(2) 非布司他 (febuxostat): 通过与 XO 非竞争性结合, 抑制 XO 活性, 减少尿酸生成, 从而降低血尿酸水平。与别嘌醇比较, 非布司他的作用机制有以下特点: 对氧化形式和还原形式的 XO 均有抑制作用, 抑制尿酸合成的作用比别嘌醇强, 对别嘌醇治疗无效的患者仍可有效; 与别嘌醇相比, 非布司他具有非嘌呤分子结构, 是选择性 XO 抑制剂; 作用时间较长, 适合每天一次用药; 不影响嘌呤和嘧啶的正常代谢; 49% 通过肾脏排泄, 45% 通过粪便排泄, 属于双通道排泄药物, 因此轻中度肾功能减退患者无需调整剂量。

推荐起始剂量 20~40 mg/d, 如果 2~4 周后血尿酸没有达标, 剂量递增 20 mg/d, 最大剂量 80 mg/d。当血尿酸低于靶目标值  $60 \mu\text{mol/L}$  以上时, 剂量可酌情递减 20 mg/d。eGFR  $> 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时不需减量, 对轻、中度肾功能减退者的疗效优于别嘌醇, 并可用于别嘌醇过敏或 HLA-B 5801 基因阳性者、不耐受和治疗失败的患者, 重度肾功能减退患者非布司他需减量并密切监测肾功能。严重肝功能损害者慎用, 注意个别患者也发生过过敏反应。

2. 促进尿酸排泄的药物: 通过抑制尿酸盐在肾小管的主动重吸收, 增加尿酸盐的排泄, 从而降低血尿酸的水平。在使用这类药物时要注意多饮水和碱化尿液。此外, 在使用此类药物之前和使用过程中均要测定尿酸排泄率, 如果患者尿酸排泄率超过  $4\ 200 \mu\text{mol} \cdot \text{d}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  [ $700 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ] 或出现泌尿系结石, 需减量或停用。

代表药物是苯溴马隆。该药为非选择性抑制尿酸盐阴离子转运体 1 (human urate- anion transporter, URAT1) 和葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 活性。主要由细胞色素氧化酶 P450C9 转化, 少量通过细胞色素氧化酶 P450C19 转化, 药物相互作用少。

肾功能正常者推荐剂量 50~100 mg/d, eGFR  $30 \sim 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  者推荐剂量 50 mg/d, eGFR  $< 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  慎用, 肾结石和急性尿酸性肾病禁用。治疗期间需增加饮水量 ( $2\ 000 \text{ ml/d}$  以上), 以增加尿量和促进尿酸排泄; 可同时使用碱化尿液药物, 使尿 pH 值维持在 6.2~6.9, 以增加尿酸溶解度; 治疗过程中定期随访尿 pH 值、尿酸排泄率、尿结晶和泌尿系统超声, 尿酸排泄率不宜超过  $4\ 200 \mu\text{mol} \cdot \text{d}^{-1} \cdot$

$(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。

3. 新型降尿酸药物: (1) 托匹司他 (topiroxostat): 与非布司他结合位点相同, 通过与氧化型和还原型 XO 结合, 抑制 XO 活性, 减少尿酸生成。其抑制作用具有选择性, 不影响其他嘌呤和嘧啶的合成。该药 100% 从肝代谢, 代谢产物由胆汁排泄, 肾脏安全性高。成年人起始剂量 20 mg/次, 2 次/d, 最大剂量 80 mg/次, 2 次/d。(2) 促进尿酸分解的药物: 尿酸氧化酶可催化尿酸分解为分子量更小、水溶性更高的尿囊素, 从而降低血尿酸水平。分为非重组氧化酶和重组氧化酶两类。非重组氧化酶临床耐受性差, 易诱发过敏反应。重组尿酸氧化酶主要包括黄曲霉尿酸氧化酶 (rasburicase, 拉布立酶)、聚乙二醇化重组尿酸氧化酶 (PEG-uricase) (pegloticase, 培戈洛酶), 目前仍未在中国上市。是常规治疗无效患者的药物选择之一, 目前还没有肾功能减退患者使用重组尿酸酶的相关数据。

4. 其他具有降尿酸作用的药物: (1) 氯沙坦 (losartan): 氯沙坦是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂, 具有肾脏保护作用。氯沙坦可以通过抑制 URAT1 活性促进尿酸排泄, 可以明显降低 CKD 患者的血尿酸水平, 并延缓肾脏病进展<sup>[36]</sup>。(2) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium glucose transporter 2, SGLT2) 抑制剂: 目前研究的药物有卡格列净 (canagliflozin)、达格列净 (dapagliflozin)、依帕列净 (empagliflozin), 他们均可不同程度地降低血尿酸水平, 尤其对 2 型糖尿病患者而言, 不仅可以利于血糖控制, 还可以降低血压、减低体重、减小肾小球滤过压, 改善蛋白尿。

#### (五) 急性痛风发作

CKD 患者急性痛风发作时应积极给予抗炎镇痛治疗。既往已在服用降尿酸药物治疗者可不需停药, 尚未服降尿酸药物者需等待痛风缓解后适时再给予降尿酸药物治疗。

1. 糖皮质激素: 糖皮质激素是治疗 CKD 患者急性痛风发作的有效治疗药物。可通过口服、关节内注射、肌肉注射、静脉注射等途径给药。单关节急性发作, 可行关节内注射, 以减少药物的全身反应, 但应除外合并感染。对于多关节或严重的急性发作时可使用中小剂量糖皮质激素, 如口服泼尼松 20~30 mg/d, 一般使用 7~10 d, 或直至症状缓解。

2. 非甾体类抗炎药 (nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs): 由于其肾毒性作用, 不推荐首选 NSAIDs 治疗 CKD 急性痛风发作。另

外,NSAIDs 可能增加 CKD 患者的心血管疾病风险。因目前缺乏指南推荐其用于 CKD 人群的安全剂量,  $eGFR > 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  患者痛风发作时可谨慎使用 NSAIDs, 但应避免长期或大剂量使用;  $eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  患者尽量避免使用 NSAIDs 药物。

3. 秋水仙碱: 推荐服药方式为 0.5 mg/次, 3 次/d; 或首剂 1.0 mg, 1 h 后再用 0.5 mg, 12 h 后 2 次/d, 0.5 mg/次, 连续用药至痛风急性症状完全缓解。若出现消化道症状及时停药, 如停药 3 h 后仍有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等, 需及时就医。秋水仙碱有引起急性肾损伤的报道, 用药过程中需监测肾功能变化。秋水仙碱 20% 通过肾脏以原形排泄, 重度肾功能减退时半衰期延长 2 ~ 3 倍, 因此需根据  $eGFR$  调整剂量,  $eGFR \geq 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时无需减量,  $eGFR < 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  减量 50%。秋水仙碱不能通过透析清除, 对于血液透析和腹膜透析患者, 推荐剂量为肾功能正常患者的 50%, 连续性肾脏替代治疗患者无需减量。秋水仙碱中毒的常见危险因素有年龄 > 75 岁、合用他汀类药物、肾移植、透析等。

### 三、血液透析患者的高尿酸血症和痛风的治疗

#### (一) 降尿酸药物治疗时机和血尿酸控制靶目标

血液透析患者的血尿酸水平存在周期性变化, 单次透析后下降 60% 以上<sup>[37]</sup>。有关血透患者血尿酸与预后的关系各研究报道差异较大, 一般认为非糖尿病肾病、高龄、营养不良的血液透析患者, 透析前血尿酸  $\geq 540 \mu\text{mol/L}$  时可给予降尿酸药物治疗, 不建议通过药物治疗使透析前血尿酸维持在  $500 \mu\text{mol/L}$  以下<sup>[38]</sup>。合并糖尿病的血透患者(尤其是同时合并心血管并发症), 透析前血尿酸水平应控制在相应性别和年龄人群的正常范围<sup>[29]</sup>。合并痛风患者的治疗时机和血尿酸控制靶目标参考 CKD 非透析患者。

#### (二) 治疗原则

1. 生活方式及饮食结构调整: 参考 CKD 非透析患者。

2. 提高透析充分性: 充分透析可有效降低血尿酸, 应保证透析充分性达标, 每周透析 3 次者单室尿素清除指数(single pool clearance index,  $spKt/V$ ) > 1.4。积极纠正酸中毒。

3. 保护残肾功能: 包括避免使用肾毒性药物、控制单次透析超滤量、及时纠正血容量不足和心力

衰竭等。

#### (三) 降尿酸药物治疗

尽管原则上透析患者呈高尿酸血症状态, 痛风发作频率降低, 但仍然需要使用降尿酸药物以将尿酸控制在目标范围并缓解痛风结节<sup>[39-40]</sup>。但血透患者因肾小球滤过率降低, 促尿酸排泄药物常无效, 需使用其他作用机制降尿酸药物。

1. 别嘌醇: 需要使用降尿酸药物的透析患者, 可选择使用别嘌醇<sup>[41-42]</sup>。间歇性血透患者, 别嘌醇起始剂量为隔天用 100 mg, 透析后使用。每日血透患者透析后应追加 50% 剂量的别嘌醇。

所有类型的肾脏替代治疗在别嘌醇加量期间, 均应每 2 ~ 5 周增加 50 mg, 同时监测透析前血清尿酸浓度。

2. 非布司他: 建议血透患者非布司他初始剂量 5 ~ 10 mg/d, 2 周后复查血尿酸水平后决定是否需调整剂量, 一般最大剂量 40 mg/d<sup>[43-44]</sup>, 部分研究报道透析患者非布司他最大剂量可用至 80 mg/d<sup>[43, 45-48]</sup>。对于不达标者应注意严格控制饮食, 增加透析清除等。

3. 透析患者使用培戈洛酶同肾功能正常者, 起始剂量为每两周静脉注射培戈洛酶 8 mg, 最大剂量为每两周静脉注射 8 mg<sup>[49]</sup>。

4. 血透患者禁用苯溴马隆、lesinurad、丙磺舒、柳氮磺吡啶。

#### (四) 预防痛风发作

秋水仙碱不能被透析滤过, 可增加透析患者肌肉-神经毒性。推荐血透患者使用秋水仙碱剂量为 0.25 mg/次, 2 次/周, 并严密监测<sup>[50]</sup>。

血透患者可考虑使用非甾体类抗炎药, 但需低剂量使用。

#### (五) 痛风发作时的药物使用

1. 秋水仙碱不能被透析滤过, 透析患者痛风发作时可单次使用 0.5 mg 秋水仙碱, 一般 2 周内不重复使用秋水仙碱。

2. 可使用 NSAIDs 治疗痛风发作。

3. 糖皮质激素: 剂量为  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 并快速减量。如起始剂量为 30 mg/d, 可每 2 天减 5 mg<sup>[51]</sup>。

4. 促肾上腺皮质激素 (ACTH): 起始剂量为 25 ~ 50 U 口服, 根据临床表现决定是否需重复用药。口服有禁忌者可皮下或肌肉注射<sup>[52]</sup>。

5. 其他: 白细胞介素 1 (IL-1) 抑制剂阿那白滞素 (anakinra) 的透析清除率 < 2.5%, 透析患者用于

治疗痛风发作时应减量至 100 mg 隔天使用;而卡纳单抗需要进行剂量调整,用量为单次 150 mg 皮下注射,对于治疗有反应且需要重复使用者,使用间隔至少为 12 周。

#### 四、腹膜透析患者高尿酸血症的治疗

1. 降尿酸药物治疗时机和血尿酸控制靶目标:对于合并高尿酸血症的腹膜透析患者,治疗时机为男性  $>420 \mu\text{mol/L}$ 、女性  $>360 \mu\text{mol/L}$ ,即当尿酸超过正常范围时开始降尿酸治疗,将血尿酸水平长期控制在  $<360 \mu\text{mol/L}$ <sup>[53]</sup>。合并痛风患者的治疗时机和血尿酸控制靶目标参考 CKD 非透析患者。

2. 生活方式及饮食结构调整:参考 CKD 非透析患者。

3. 提高腹膜透析充分性:腹膜透析患者有高尿酸血症时透析充分性标准为每周尿素  $\text{Kt/V} \geq 1.7$ ,每周肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)  $\geq 50 \text{ L}/1.73 \text{ m}^2$ 。

4. 保护残肾功能:包括避免使用肾毒性物质,避免血容量不足,酌情使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂,有条件者使用中性 pH 值、低葡萄糖降解产物的腹膜透析液。

5. 药物治疗:药物选择基本同血液透析。(1)非布司他:在腹膜透析患者中尚无非布司他治疗高尿酸血症的疗效、用法用量和不良反应的数据。(2)别嘌醇:部分研究报道了在腹膜透析患者中使用别嘌醇<sup>[54-56]</sup>。目前尚无针对腹膜透析患者使用别嘌醇的疗效、用法用量和不良反应的数据。(3)其他药物:腹膜透析患者高尿酸血症合并高血压时,选用氯沙坦治疗可辅助降低血尿酸。

#### 五、肾移植患者高尿酸血症的治疗

1. 肾移植后可发生尿酸排泄率降低常导致高尿酸血症,也有小概率引起痛风性关节炎,尤其使用环孢素抗排斥者。因药物(别嘌醇、硫唑嘌呤、利尿剂)可能会影响 CKD 以及治疗痛风的药物疗效(包括秋水仙碱、NSAIDs、别嘌醇和非布司他),因此痛风性关节炎较难治疗<sup>[57-58]</sup>。

2. 肾移植受者使用预防和治疗痛风的药物可能存在风险,故需有经验的医师对可能遇到的问题进行指导<sup>[59]</sup>。但无需对肾移植受者的无症状性高尿酸血症进行治疗。

3. 秋水仙碱和环孢素都会影响 P 糖蛋白活性,因此使用环孢素或其他 P 糖蛋白抑制剂的肾移植受者,痛风急性发作期秋水仙碱剂量应限制在 0.5 mg/d,且至少 3 d 内不应重复使用。预防痛风

发作时,秋水仙碱剂量应为每天或隔天 0.25 ~ 0.5 mg(根据肾功能进行调整),并需密切监测防止秋水仙碱导致的肌神经病或血细胞减少,以减少过量秋水仙碱导致的风险。

4. 痛风发作的替代治疗方案包括短期使用 NSAIDs 和移植受者使用的基础剂量的糖皮质激素。同时糖皮质激素应缓慢减量(减量间隔为 10 ~ 14 d)以防复发。

5. 长期使用降尿酸药物时应谨慎监测。(1)因硫唑嘌呤代谢过程中将 6-硫嘌呤转化为 6-硫腺酸需要黄嘌呤氧化酶参与,因此使用硫唑嘌呤者应避免使用别嘌醇和非布司他等黄嘌呤氧化酶抑制剂<sup>[57,60]</sup>。同时使用硫唑嘌呤和黄嘌呤氧化酶抑制剂引起的 6-硫腺酸累积可能导致严重的骨髓毒性<sup>[58]</sup>。(2)对于需要使用黄嘌呤氧化酶抑制剂治疗痛风的患者,推荐使用霉酚酸酯(不影响黄嘌呤抑制剂活性)替代硫唑嘌呤抗器官排斥。

6. 使用别嘌醇时,推荐根据血清尿酸水平和肌酐水平对别嘌醇进行剂量调整,以将尿酸水平维持在  $360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl)以下。要密切观察别嘌醇可能的不良反应。可考虑使用非布司他替代别嘌醇,非布司他的剂量应根据疗效进行调整,而在肌酐清除率  $>30 \text{ ml}/\text{min}$  者不需要进行剂量调整。

7. 对肾功能正常或接近正常的移植受者,可考虑使用促尿酸排泄药物,尤其是苯溴马隆<sup>[61]</sup>。

8. 氯沙坦是唯一具有促尿酸排泄作用的血管紧张素 II 受体拮抗剂,可作为肾移植受者治疗尿酸的合用药<sup>[62]</sup>。

#### 六、急性肾损伤高尿酸血症的治疗

高尿酸血症是手术后和对比剂所致急性肾损伤的危险因素<sup>[63]</sup>,但降低血尿酸浓度能否减少急性肾损伤的发病尚无共识。有小样本随机对照研究观察高尿酸血症患者心脏手术前给予拉布立酶,术后两组患者肌酐水平无明显差异,但拉布立酶治疗组尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白浓度较对照组下降,提示降低术前血尿酸浓度可能对肾小管损伤有预防作用<sup>[64]</sup>。

建议男性和绝经后女性血尿酸浓度高于  $420 \mu\text{mol/L}$  或者非绝经期女性高于  $360 \mu\text{mol/L}$  时,在心血管手术或使用对比剂前将血尿酸浓度降至正常水平。此外,由于急性肾损伤患者容易合并容量过负荷,对于少尿或无尿的急性肾损伤患者,水化和碱化尿液需谨慎。

注:尿酸单位化学换算关系为  $1 \text{ mg}/\text{dl} = 59.45$

$\mu\text{mol/L}$ , 参照最新文献并考虑临床方便性, 本文按  $1 \text{ mg/dl} = 60 \mu\text{mol/L}$  进行换算。

**实践指南执笔人:** 丁小强、冯哲、倪兆慧、林洪丽、王伟铭、汪年松、章晓燕、蔡广研、陈香美

**实践指南参与撰写专家 (按姓氏笔画排序):** 丁小强 (复旦大学附属中山医院肾内科); 丁国华 (湖北省人民医院肾病内科); 丁峰 (上海交通大学医学院附属第九人民医院肾内科); 王伟铭 (上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科); 方敬爱 (山西医科大学第一医院肾内科); 冯哲 (解放军总医院肾脏病科); 刘文虎 (首都医科大学附属北京友谊医院肾内科); 汤力 (解放军总医院肾脏病科); 孙雪峰 (解放军总医院肾脏病科); 李文歌 (中日友好医院肾内科); 李平 (解放军总医院肾脏病科); 李英 (河北医科大学第三医院肾内科); 何娅妮 (第三军医大学大坪医院肾内科); 何强 (浙江省人民医院肾内科); 汪年松 (上海交通大学附属第六人民医院肾内科); 陈香美 (解放军总医院肾脏病科); 林洪丽 (大连医科大学附属第一医院肾内科); 姚丽 (中国医科大学附属第一医院肾内科); 邵凤民 (河南省人民医院肾内科); 袁伟杰 (上海交通大学附属第一人民医院肾内科); 郭志勇 (第二军医大学附属长海医院肾内科); 倪兆慧 (上海交通大学医学院附属仁济医院肾内科); 章晓燕 (复旦大学附属中山医院肾内科); 董哲毅 (解放军总医院肾脏病科); 蔡广研 (解放军总医院肾脏病科)

**实践指南征求意见专家:** 万建新 (福建医科大学附属第一医院肾内科); 王力宁 (中国医科大学附属第一医院肾内科); 王世相 (北京朝阳医院血液净化中心); 王荣 (山东省立医院肾内科); 王俭勤 (兰州大学第二医院肾内科); 王莉 (四川省人民医院肾内科); 王彩丽 (包头医学院第一附属医院肾内科); 尹爱平 (西安交通大学第一附属医院肾脏内科); 甘华 (重庆医科大学附属第一医院肾内科); 史伟 (广东省人民医院肾内科); 付平 (四川大学华西医院肾内科); 白云凯 (昆明医学院第一附属医院肾内科); 邢昌赢 (江苏省人民医院肾内科); 刘必成 (东南大学附属中大医院肾内科); 刘加林 (贵州省人民医院肾内科); 刘健 (新疆医科大学第一附属医院肾病科); 刘章锁 (郑州大学第一附属医院肾内科); 孙世仁 (第四军医大学第一附属医院肾内科); 李荣山 (山西省人民医院肾内科); 李海英 (西藏自治区第一人民医院肾内科); 李雪梅 (北京协和医院肾内科); 李贇 (江西省人民医院肾内科); 杨晓萍 (石河子大学医学院第一附属医院肾病科); 杨琼琼 (中山大学附属第一医院肾内科); 吴永贵 (安徽医科大学第一附属医院肾内科); 张文 (上海交通大学附属瑞金医院肾内科); 张宏 (北京大学第一医院肾内科); 张玲 (重庆医科大学附属第二医院肾内科); 张景红 (解放军第八五医院肾内科); 陈江华 (浙江大学医学院附属第一医院肾内科); 陈丽萌 (北京协和医院肾内科); 陈孟华 (宁夏医科大学总医院肾脏病科); 陈楠 (上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科); 邵凤民 (河南省人民医院肾内科); 苗里宁 (吉林大学第二医院肾科); 林珊 (天津医科大学总医院肾内科);

周巧玲 (中南大学湘雅医院肾内科); 赵久阳 (大连医科大学附属第二医院肾内科); 赵明辉 (北京大学第一医院肾内科); 郝传明 (复旦大学附属华山医院肾内科); 胡文博 (青海省人民医院肾内科); 胡昭 (山东大学齐鲁医院肾脏科); 钟良宝 (海南医学院附属医院肾内科); 姜埃利 (天津医科大学第二医院血液净化中心); 姜探奇 (中山大学附属第三医院肾病内科); 徐钢 (华中科技大学同济医学院附属同济医院肾内科); 涂卫平 (南昌大学第二附属医院肾内科); 唐政 (南京军区总医院肾脏病科); 黄锋先 (中山大学附属第一医院肾内科); 梁敏 (南方医科大学南方医院肾内科); 程虹 (北京安贞医院肾病中心); 焦军东 (哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科); 简桂花 (上海交通大学附属第六人民医院肾内科); 解汝娟 (哈尔滨医科大学第一临床医学院肾内科); 廖蕴华 (广西医科大学第一附属医院肾内科)

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122.
- [4] Toda A, Ishizaka Y, Tani M, et al. Hyperuricemia is a significant risk factor for the onset of chronic kidney disease [J]. *Nephron Clin Pract*, 2014, 126(1): 33-38. DOI: 10.1159/000355639.
- [5] 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. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6e16.
- [6] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6): 1204-1211. DOI: 10.1681/ASN.2007101075.
- [7] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2407-2413. DOI: 10.1681/ASN.2008010080.
- [8] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 642-650.
- [9] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 239-247. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.05.013.
- [10] Madero M, Samak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5): 796-803. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
- [11] Hsieh YP, Chang CC, Yang Y, et al. The role of uric acid in chronic kidney disease patients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(6): 441-448. DOI: 10.1111/nep.12679.
- [12] Rieselbach RE, Steele TH. Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease [J]. *Am J Med*, 1974, 56(5): 665-675.
- [13] Terkeltaub R, Edwards NL. Gout: Diagnosis and Management of Gouty Arthritis and Hypemicricemia [M]. New York: Professional

- Communications, Inc, 2010.
- [14] Jalal DI. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases; a narrative review[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(11): 1863-1869. DOI: 10.1080/03007995.2016.1218840.
- [15] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? [J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1183-1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
- [16] Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(1):1-7. DOI: 10.1124/jpet.107.129031.
- [17] Feig D, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1811-1821. DOI: 10.1056/NEJMr0800885.
- [18] Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9): 2221-2228. DOI: 10.1093/ndt/gft029.
- [19] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4): F1134-F1141. DOI: 10.1152/ajprenal.00104.2008.
- [20] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(4): F1238-1244. DOI: 10.1152/ajprenal.00164.2006.
- [21] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 237-247. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
- [22] Hong Q, Qi K, Feng Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger-mediated mitochondrial calcium overload[J]. *Cell Calcium*, 2012, 51(5): 402-410. DOI: 10.1016/j.ceca.2012.01.003.
- [23] 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.
- [24] Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat[J]. *Am J Nephrol*, 2003, 23(1):2-7.
- [25] Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F471-F480. DOI: 10.1152/ajprenal.00560.2012.
- [26] Wu J, Chen X, Xie Y, et al. Characteristics and risk factors of intrarenal arterial lesions in patients with IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(4): 719-727. DOI: 10.1093/ndt/gfh716.
- [27] 邱强, 陈香美, 谢院生, 等. 影响 IgA 肾病高尿酸血症的因素 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6(6): 329-331. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2005.06.006.
- [28] Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy[J]. *Transplantation*, 2001, 71(7): 900-905.
- [29] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6):2089-2100. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
- [30] Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(5): 713-735. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- [31] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [32] Boss GR, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout. Classification, complications and management [J]. *N Engl J Med*, 1979, 300(26):1459-1468. DOI: 10.1056/NEJM197906283002604.
- [33] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nat Commun*, 2012, 3:764. DOI: 10.1038/ncomms1756.
- [34] Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review[J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(6): 917-933.
- [35] Cameron JS. Uric acid and the kidney [J]. *Proc R Soc Med*, 1973, 66(9): 900-902.
- [36] 崔岩, 冯凤莲, 汤力, 等. 氯沙坦治疗肾脏病患者继发高尿酸血症的疗效观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2004, 4(1): 4-7.
- [37] Latif W, Karaboyas A, Tong L, et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(10):2470-2477. DOI: 10.2215/CJN.00670111.
- [38] Skorecki K, Ghertow GM, Marsden PA, et al. *Brenner and Rector's The Kidney* [M]. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.
- [39] Ohno I, Ichida K, Okabe H, et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan [J]. *Intern Med*, 2005, 44(7): 706-709.
- [40] Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, et al. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases [J]. *Am J Kidney Dis*, 1994, 23(3):347-351.
- [41] 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
- [42] Wright DF, Doogue MP, Barclay ML, et al. A population pharmacokinetic model to predict oxypurinol exposure in patients on haemodialysis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(1): 71-78. DOI: 10.1007/s00228-016-2133-y.
- [43] Horikoshi R, Akimoto T, Inoue M, et al. Febuxostat for hyperuricemia: experience with patients on chronic hemodialysis treatment [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(1):149-150. DOI: 10.1007/s10157-012-0763-7.
- [44] Tsuruta Y, Kikuchi K, Tsuruta Y, et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: a randomized controlled study [J]. *Hemodial Int*, 2015, 19(4): 514-520. DOI: 10.1111/hdi.12313.
- [45] Akimoto T, Morishita Y, Ito C, et al. Febuxostat for hyperuricemia in patients with advanced chronic kidney disease [J]. *Drug Target Insights*, 2014, 8:39-43. DOI: 10.4137/DTI.S16524.
- [46] Mitsuboshi S, Yamada H, Nagai K, et al. Switching from allopurinol to febuxostat: efficacy and tolerability in hemodialysis patients [J]. *J Pharm Health Care Sci*, 2015, 1:28. DOI: 10.1186/s40780-015-0028-1.
- [47] Frassetto LA, Gibson S. Febuxostat and increased dialysis as a treatment for severe tophaceous gout in a hemodialysis patient [J]. *Case Rep Nephrol*, 2016, 2016: 9106935. DOI: 10.1155/2016/9106935.
- [48] Lim DH, Oh JS, Ahn SM, et al. Febuxostat in hyperuricemic patients with advanced CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68(5):819-821. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.07.001.
- [49] Bleyer AJ, Wright D, Alcorn H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis [J]. *Clin Nephrol*, 2015, 83(5): 286-292. DOI: 10.5414/CN108481.

- [50] U. S. Food and Drug Administration. Colcris full prescribing information[EB/OL]. [2016-11-27]. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022352\\_s022lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022352_s022lbl.pdf).
- [51] Neogi T. Clinical practice. Gout[J]. N Engl J Med, 2011, 364(5):443-452. DOI: 10.1056/NEJMcpl001124.
- [52] 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.
- [53] Xia X, He F, Wu X, et al. Relationship between serum uric acid and all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64(2):257-264. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.08.027.
- [54] Dong J, Han QF, Zhu TY, et al. The associations of uric acid, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e82342. DOI: 10.1371/journal.pone.0082342.
- [55] Xia X, Zhao C, Peng FF, et al. Serum uric acid predicts cardiovascular mortality in male peritoneal dialysis patients with diabetes[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(1):20-26. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.10.011.
- [56] Hsieh YP, Yang Y, Chang CC, et al. U-shaped relationship between uric acid and residual renal function decline in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(6):427-435. DOI: 10.1111/nep.12613.
- [57] Elion GB, Callahan S, Nathan H, et al. Potentiation by inhibition of drug degradation: 6-substituted purines and xanthine oxidase [J]. Biochem Pharmacol, 1963, 12(1):85-93. DOI: 10.1016/0006-2952(63)90012-1.
- [58] Ragab AH, Gilkerson E, Myers M. The effect of 6-mercaptopurine and allopurinol on granulopoiesis [J]. Cancer Res, 1974, 34(9):2246-2249.
- [59] Simkin PA, Gardner GC. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: how little is too much? [J]. J Rheumatol, 2000, 27(6):1334-1337.
- [60] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Xu X, Hu J, Song N, et al. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):27. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1.
- [64] Ejaz AA, Dass B, Lingegowda V, et al. Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(2):449-458. DOI: 10.1007/s11255-012-0192-2.

(收稿日期:2017-05-27)

(本文编辑:郭瑞)

## 第二届国际股骨头坏死高峰论坛暨第十四届全国股骨头坏死治疗学习班

为提高股骨头坏死治疗水平,促进新技术、新项目的临床应用,降低并发症,减少、防范医疗纠纷,加强骨科医师之间的联系,由大连大学附属中山医院举办的国家级继续医学教育项目“第二届国际股骨头坏死高峰论坛暨第十四届全国股骨头坏死治疗学习班”定于2017年9月8-10日在大连召开。本次学习班具有很强的学术性和实用性,参加学员授予国家I类继续医学教育学分6分。本次会议将邀请20余名国内外知名骨科、生物材料领域专家就股骨头坏死基础、临床研究新进展作专题报告。此外,本次学习班特别开设髋关节周围解剖观摩以及股骨头坏死保头手术观摩课程,推广和规范股骨头坏死治疗技术,共同为股骨头坏死治疗技术的推广应用做出贡献。

会议诚挚邀请您踊跃投稿,并将择优选取部分稿件进行

大会发言,与顶级专家同台讨论骨坏死相关的热点问题。

征稿要求:(1)论文未公开发表;(2)中文摘要字数在800字以内,摘要按“目的、方法、结果、结论”四项式撰写。(3)请代表按照:基础研究与转化医学、骨显微修复、保髋治疗、新材料新技术应用与护理康复与教育五个专题标明投稿类型。

投稿截止时间:2017年8月10日;投稿邮箱:gksys@126.com

如您参加本次会议,针对会议内容及参会行程安排等事宜请联系:电话:0411-62893509;Email:gksys@126.com。

大会秘书:刘保一 18698733599;王本杰 18698733566;王威 15840815038。