

中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症 诊治专家共识

中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组

通信作者：余学清，中山大学附属第一医院肾内科广东医科大学，Email: yuxq@mail.sysu.edu.cn

出处：中华肾脏病杂志, 2017,33(06): 463-469.

前言

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为全球性重要公共卫生问题,中国流行病学研究显示,我国普通人群 CKD 的患病率为 10.8%,中国南方地区普通人群为 12.1%,农村地区为 13.6%,高原地区藏族人群为 19.1%,北方地区普通人群为 16.9%。CKD 持续进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)会严重影响患者的生存和生活质量。ESRD 所需的医疗费用也对国家、社会 and 患者家庭造成巨大的经济负担。寻找可控的危险因素进而采取针对性措施对于延缓 CKD 的持续进展非常重要。

我国 CKD 患者中的高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)患病率为 36.6%~50.0%,随 CKD 的进展其患病率明显升高。在 IgA 肾病患

者队列中的研究显示，HUA 是肾功能进展的独立危险因素，且该作用独立于患者的基线 eGFR 水平。维持性腹膜透析（腹透）患者的队列研究显示，血尿酸水平与腹透患者的全因死亡及心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）死亡均独立相关。

然而，目前对于 CKD 患者中无症状 HUA 的治疗仍存在争议。我们需要基于目前已有的证据和经验，制定符合中国 CKD 患者实际情况的专家共识，指导临床医生关注和重视 CKD 患者 HUA 的诊断和治疗，并为将来制定临床指南提供基础。

证据来源

1. 证据来源：本共识以关键词检索当前有关 CKD 合并 HUA 的相关研究证据，主要关键词包括：慢性肾脏病（chronic kidney disease）、高尿酸

血症 (hyperuricemia)、指南 (guideline)、荟萃分析 (meta analysis)、系统评价 (systemic review)、随机对照试验 (randomized controlled trial)。检索数据库包括: Embase、Medline、PubMed、循证医学数据库 (包括 CDSR、DARE、CCTR 及 ACP Journal Club)、OVID 平台数据库、Springer-Link、Elsevier ScienceDirect 电子期刊、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国期刊网全文数据库 (CNKI)、万方数据资源系统和中文科技期刊全文数据库 (VIP)。检索时间从建库至 2016 年 8 月底。同时检索医脉通、Uptodate、Dynamed 补充指南和相关研究, 查看纳入研究的参考文献。若缺乏指南和系统评价证据支持, 则选用随机对照试验 (RCT), 若 RCT 缺乏, 则补充观察性研究和综述。见图 1。

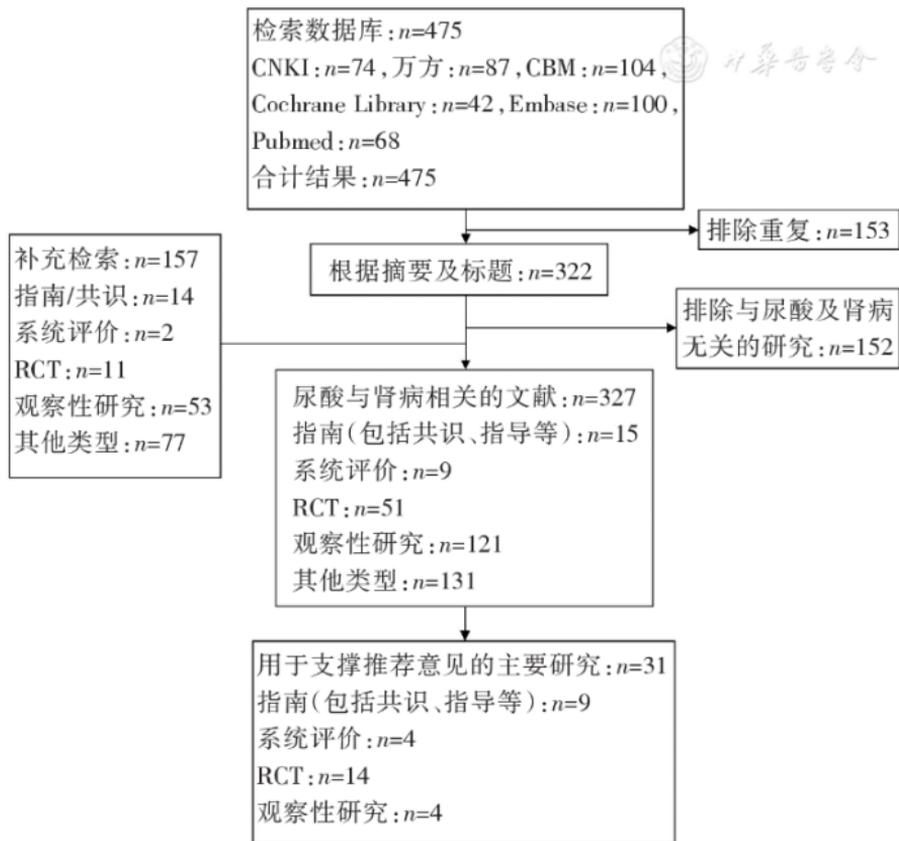


图 1 证据筛选流程图

2. 纳入、排除标准: 纳入所有 CKD 合并 HUA 相关的研究, 研究类型包括指南、系统评价、观察性研究、综述。部分研究作为支撑推荐意见的相关

证据，部分研究作为提供参考的背景材料。未纳入非中、英文发表的研究和摘要。见图 1。

3. 方法学质量评价：对检索到的文献进行质量评价，其中对指南使用 AGREE II 工具，对系统评价使用 AMSTAR 工具，对 RCT 使用 Cochrane Risk of Bias 工具，对观察性研究使用对应的方法学质量评价工具。

诊断标准和分型

1. CKD 的诊断标准和分期：CKD 的诊断标准：
①肾脏损伤（肾脏结构或功能异常） ≥ 3 个月，伴或不伴有肾小球滤过率（GFR）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 $GFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 达到或超过 3 个月，有或无肾脏损伤证据。CKD 的分期参考改善全球肾脏病预后组织（The Kidney Disease:

Improving Global Outcomes, KDIGO) 的标准。

2. HUA 的诊断标准和分型: HUA 的诊断标准: 正常嘌呤饮食状态下, 非同日 2 次空腹血尿酸 (serum uric acid, SUA) 水平, 男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $> 357 \mu\text{mol/L}$; 没有出现痛风或痛风石时为无症状 HUA。HUA 的分型诊断, 是根据患者低嘌呤饮食 5 d 后, 留取 24 h 尿检测尿酸水平的结果, 分为 3 型, 具体如下: (1) 尿酸排泄不良型: 尿酸排泄 $< 0.48 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 尿酸清除率 $< 6.2 \text{ ml/min}$; (2) 尿酸生成过多型: 尿酸排泄 $> 0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 尿酸清除率 $\geq 6.2 \text{ ml/min}$; (3) 混合型: 尿酸排泄 $> 0.51 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 尿酸清除率 $< 6.2 \text{ ml/min}$ 。

治疗

一、患者教育和规律随访监测

积极开展患者教育，提高患者防病、治病的意识，提高治疗依从性，对于伴有 HUA 的 CKD 患者的治疗至关重要。

1. 生活方式指导：对患者生活方式的指导应包括以下方面：健康饮食（详见表 1）、坚持适度运动、控制体重和限制烟酒等。建议患者根据个人情况坚持适度运动（每天 30 min 以上中等强度的锻炼，如散步、太极拳、瑜伽、阻力训练等有氧运动）。患者在运动中应避免剧烈运动及突然受凉。肥胖者应减体重，控制体重在正常范围。

2. 规律随访监测：对伴有 HUA 的 CKD 患者，建议治疗前全面评估肾功能和合并症、并发症情况，并在治疗过程中向患者强调规律随访监测的重要性。建议患者在监测估算肾小球滤过率（eGFR）、尿蛋白水平的同时，至少每 3~6 个月检测 1 次血

尿酸水平。

表 1CKD 伴 HUA 患者饮食建议

应避免	应限制	建议鼓励
·高嘌呤饮食（如胰脏或胸腺、肝脏、肾脏、骨髓等动物内脏）	·牛肉、羊肉、猪肉	·低脂肪或全脱脂牛奶制品
·高果糖的玉米糖浆，甜化的苏打水，其他饮料或食物	·嘌呤含量高的海产品（如虾蟹、贝类）	·新鲜蔬菜、水果（如苹果、杏子、橘子、桃子、梨）
·高蛋白饮食	·整份的天然甜果汁	·杂粮
·啤酒或白酒，对伴发痛风患者且在发作或控制不良期，需严格禁酒	·食糖，包括甜饮料和甜品	·多饮水（每天 2000 ml 以上）
·辛辣食物，如辣椒、大蒜、韭菜	·食盐，包括果酱、肉汁和腌制品	·低蛋白饮食
	·红酒	
	·高脂，特别是高胆固醇食品（如肥肉、肉皮、蛋黄、鱼子、鱿鱼、蹄筋）	

二、饮食治疗

1. 健康饮食：饮食治疗在伴有 HUA 的 CKD 患者治疗中占有非常重要的地位，研究显示饮食治疗可以降低 10%~18% 的血尿酸水平或使血尿酸降低 70~90 $\mu\text{mol/L}$ 。

推荐患者的饮食应以低嘌呤食物为主，具体建议详见表 1。对于患者正在接受非透析治疗的 CKD 患者，应结合低蛋白饮食营养方案。避免高蛋白饮

食、海鲜、动物内脏、大量乳制品的食用。避免啤酒、白酒，也应减少富含果糖的饮料摄入。

2. 多饮水：建议患者每日饮水量 2000 ml 以上，可促进尿酸排泄并预防尿路结石。结合患者肾功能及血压情况，从患者尿量的角度，建议保证每日的尿量在 1500 ml 以上，最好 2000 ml。

3. 适当碱化尿液：建议碱化尿液，尿 pH 在 6.2~6.9 范围间内最有利于尿酸盐结晶溶解和从尿液排出，但尿 pH>7.0 易形成草酸钙及其他类结石。因此，碱化尿液过程中要注意检测患者的尿 pH 值。

建议碱化尿液的方法：碳酸氢钠或枸橼酸合剂。碳酸氢钠(小苏打)口服：每次 0.5~1g，每日 3 次。在 CKD 患者中碳酸氢钠可同时改善代谢性酸中毒，因此具有双重功效。但也需要注意钠负荷诱发患者

充血性心力衰竭和水肿的可能。枸橼酸合剂口服时应注意监测 CKD 患者的血钾水平，避免发生高钾血症。

三、药物治疗

(一) 急性痛风发作治疗

痛风关节炎急性发作期的治疗建议：及早（应在 24 h 内）给予抗炎止痛治疗，推荐的用药包括：非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素和秋水仙碱。建议使用选择性环氧化酶 2 (COX-2) 抑制剂，该药可针对性地抑制 COX-2，减少对 CKD 患者胃肠道损伤的不良作用。研究显示，依托考昔治疗急性痛风疗效优于吲哚美辛、双氯芬酸、塞来昔布。但 CKD 患者在使用 NSAIDs 时应警惕引起急性肾损伤，更应充分水化，密切注意肾功能情况。NSAIDs 不耐受或禁忌的患者可考虑用糖皮质激素（如泼尼松

30~35 mg/d, 共 3~5 d) 或秋水仙碱。秋水仙碱最好在症状出现的 12~24 h 内开始使用, 但其不能用于重度肾功能或肝功能损害的患者。急性期不宜积极降尿酸治疗, 除非一直在服用降尿酸药物。

CKD 患者痛风急性发作时应特别重视水化和碱化尿液, 并在上述治疗的同时辅以局部 NSAIDs 药物的使用, 改善患者的症状, 最大限度减少全身用药的毒副作用。

(二) 降尿酸治疗

CKD 患者 HUA 的降尿酸治疗, 建议根据患者的伴随症状、合并症、并发症、肾功能情况和尿酸水平合理实施。对于伴有痛风的 CKD 患者, 应在早期积极给予非药物治疗及降尿酸治疗。对于无症状的伴有 HUA 的 CKD 患者, 男性血尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性血尿酸 $>360 \mu\text{mol/L}$, 建议降尿酸治疗。降

尿酸一线药物包括抑制尿酸生成药物(别嘌醇和非布司他),促进尿酸排泄药物(苯溴马隆和丙磺舒)可为备选药物,治疗的血尿酸水平最低控制目标应 $<360 \mu\text{mol/L}$,在伴有严重痛风时建议控制目标 $<300 \mu\text{mol/L}$ 。不推荐长期维持血尿酸水平 $<180 \mu\text{mol/L}$ 。目前,对于无症状的伴有HUA的CKD患者,降尿酸的起始治疗阈值仍有争议,需要未来的进一步研究来确定。对于降尿酸治疗对肾脏的益处也需要更多高质量、大样本的RCT来证实。

1. 抑制尿酸生成药物:(1)别嘌醇:适应证:

①慢性原发性或继发性痛风的治疗;②伴或不伴痛风症状的高尿酸血症的CKD患者;③反复发作性尿酸结石患者;④预防白血病、淋巴瘤或其他肿瘤在化疗或放疗后继发的组织内尿酸盐沉积、肾结石等。

用法及用量：从小剂量起始，逐渐加量。初始剂量：每次 50~100 mg，每日 1~3 次。2~3 周后增至每日 300 mg，分 2~3 次服用。肾功能下降时，如 $eGFR < 60 \text{ ml/min}$ 时别嘌醇应减量，推荐剂量为 50~100 mg/d， $eGFR < 15 \text{ ml/min}$ 时应禁用。

注意事项：①别嘌醇的严重不良反应与所用剂量相关，当使用最小有效剂量能够使血尿酸达标时，尽量不增加剂量。②控制急性痛风发作时，建议同时应用秋水仙碱或其他消炎药，尤其是在治疗的早期。

不良反应：包括胃肠道症状、皮疹、肝功能损害、骨髓抑制等，应密切监测。偶有发生严重的“别嘌醇超敏反应综合征”，应予以重视和积极处理。

禁忌证：对别嘌醇过敏、严重肝肾功能不全和

明显血细胞低下者、孕妇、有可能怀孕妇女以及哺乳期妇女。禁用于正在接受硫唑嘌呤治疗的患者。

密切监测别嘌醇的超敏反应。别嘌醇的超敏反应主要发生在最初使用的几个月内，最常见的是剥脱性皮炎。使用噻嗪类利尿剂及肾功能不全是发生超敏反应的危险因素。

对于特定人群（3 期或 3 期以上 CKD 的朝鲜人、所有中国汉族和泰国人），其 HLA-B*5801 等位基因频率较高，HLA-B*5801 阳性个体发生严重别嘌醇超敏反应危险性极高。因此，HLA-B*5801 阳性的患者忌用。

（2）非布司他：适用于痛风患者 HUA 的长期治疗。

用法及用量：①口服推荐剂量为 40 mg 或 80 mg，每日 1 次。推荐起始剂量为 40 mg，每日 1 次。

若 2 周后，血尿酸水平仍不低于 $360 \mu\text{mol/L}$ ，建议剂量增至 80 mg，每日 1 次。②给药时，无需考虑食物和抗酸剂的影响。③轻、中度肾功能不全（eGFR 30~89 ml/min）的患者无需调整剂量。④对于 CKD 4 期及以上患者，已有多项研究显示非布司他的有效性及安全性，建议起始剂量为 20 mg，每日 1 次。

不良反应：主要有肝功能异常、恶心、关节痛、皮疹。数项研究显示非布司他的不良反应发生率低于别嘌醇。

禁忌证：本品禁用于正在接受硫唑嘌呤、巯嘌呤治疗的患者。

注意事项：在服用非布司他的初期，可见痛风发作频率增加。源于血尿酸浓度降低，导致组织中沉积的尿酸盐动员。为预防治疗初期的痛风发作，

建议同时服用非甾体类抗炎药或秋水仙碱。在非布司他治疗期间，若痛风发作，无需中止非布司他治疗。应根据患者的具体情况进行适当调整。

针对高尿酸血症不同治疗方法的有效性和安全性比较的研究分析显示，与其他药物相比，非布司他具有更好的疗效和安全性。

2. 促进尿酸排泄药物：若使用促排尿酸药物（包括苯溴马隆、丙磺舒）降低患者血尿酸水平，在治疗开始前和治疗过程中，要特别注意多饮水和使用碱化尿液的药物。若患者 24 h 尿尿酸的排出量已经增加（ $>3.54 \text{ mmol}$ ）或有泌尿系尿酸结石则应禁用此类药物，在溃疡病或肾功能不全者慎用。

（1）苯溴马隆：适用于原发性和继发性高尿酸血症。

用法及用量：成人起始剂量为每次口服 50 mg，

每日 1 次，早餐后服用。成人及 14 岁以上患者每日 50~100 mg。轻、中度肾功能不全患者（eGFR >60 ml/min）无须调整剂量。

不良反应：可能出现肝损、胃肠不适、腹泻、皮疹、阳痿等，但较为少见。

禁忌证：对本品中任何成分过敏者。严重肾功能损害者（eGFR <30 ml/min）及有肾结石的患者，孕妇、有可能怀孕妇女以及哺乳期妇女。

注意事项：①治疗期间需大量饮水以增加尿量（治疗初期饮水量不得少于 1500~2000 ml/d），避免排泄尿酸过多而在泌尿系统形成尿酸结石；②监测肝肾功能；③开始用药期间，建议给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂，使患者尿液的 pH 控制在 6.2~6.9。

（2）丙磺舒：促排降尿酸治疗中，可选择丙

磺舒作为单药疗法促排尿酸。

用法及用量：成人起始剂量为每次口服 0.25 g，1 日 2 次，1 周后可增至每次 0.5 g，1 日 2 次。根据临床表现及血和尿尿酸水平调整药物用量，原则上以最小有效量维持。丙磺舒的不良反应为肠胃不适、食欲下降、皮肤出疹，泌尿系尿酸结石等；当 $eGFR < 30 \text{ ml/min}$ 时无效，应避免使用。丙磺舒目前已较少临床使用，注意事项与苯溴马隆相似。

3. 兼有降尿酸作用的其他药物：氯沙坦不但能降血压，同时能促进尿酸排泄。高血压患者，可考虑使用氯沙坦，但单独使用的降尿酸作用较弱。

有研究显示，非诺贝特与他汀类药物（尤其是阿托伐他汀）具有促进尿酸排泄作用。伴有高脂血症的患者，可考虑使用非诺贝特或他汀类药物，但两者的降尿酸作用都较弱。

4. 降尿酸药物的使用推荐意见: CKD 患者 HUA 建议治疗流程见图 2, 各期 CKD 患者 HUA 的推荐治疗方案见表 2。

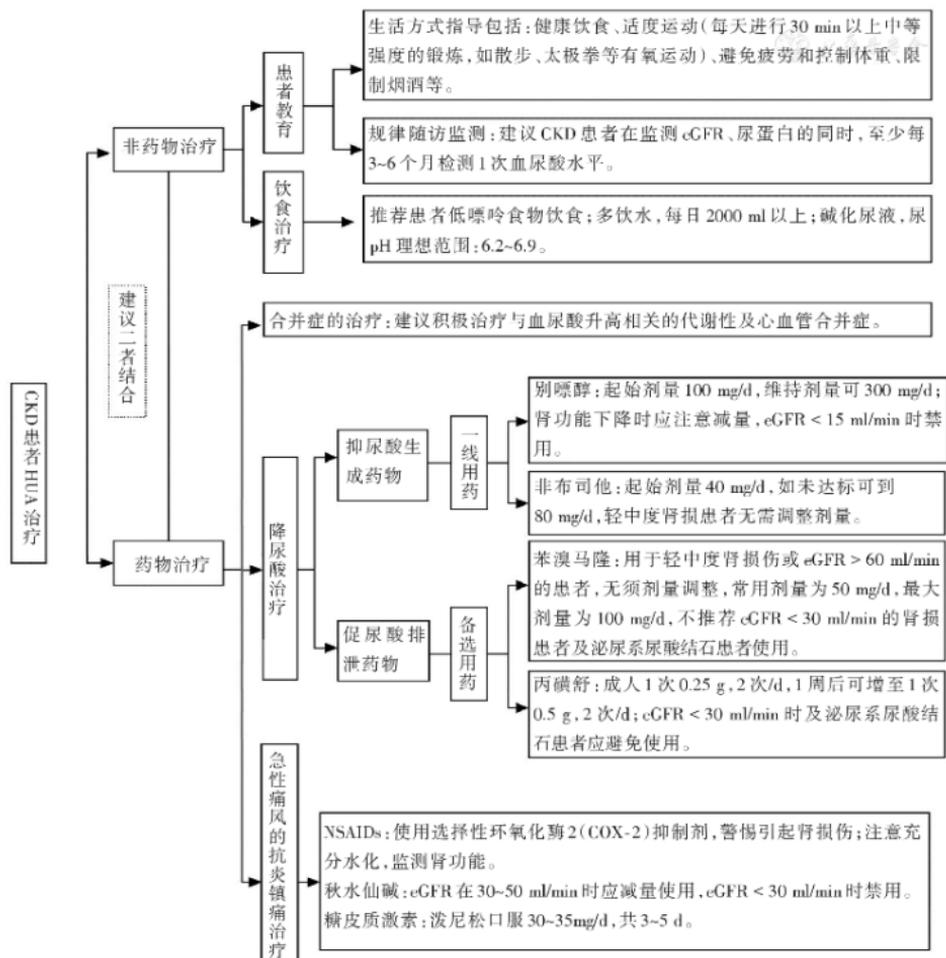


图 2CKD 患者 HUA 的治疗

表 2 CKD 各期患者 HUA 药物选择

CKD 分期	eGFR	抑尿酸生成药物		促尿酸排泄药物	
		别嘌醇	非布司他	苯溴马隆	丙磺舒
1期	≥ 90	起始剂量≤100 mg/d, 然后逐渐增加至维持剂量, 需根据肾功能来调整	起始剂量为 40 mg/d, 轻中度肾功能不全无须调整剂量	常用剂量 50 mg/d, 最大剂量 100 mg/d, 轻中度肾功能不全无须调整剂量	以最小有效量维持治疗
2期	60~89, 轻度肾损				
3期	30~59, 中度肾损	eGFR < 60 时, 推荐剂量 50~100			
4期	15~29, 重度肾损	mg/d, 需根据肾功能来调整	推荐剂量为 20 mg/d	eGFR < 30 不推荐使用, 无效	当 eGFR < 30 时无效, 应避免使用
5期	< 15, 肾衰竭	eGFR < 15 时禁用	或 40 mg/d		
特殊情况	24 h 尿酸过高	根据肾功能调整剂量		禁用	禁用
	透析患者	禁用	耐受性可	禁用	禁用
	泌尿系尿酸结石	耐受性良好	耐受性良好	禁忌	禁忌
注意事项		肾功能不全者和老年患者的别嘌醇重度过敏反应发生风险增加	未列出	应用时须碱化尿液	应用时须碱化尿液

注: eGFR 单位: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$

表 2CKD 各期患者 HUA 药物选择

(三) 药物相互作用

在应用降尿酸药物治疗 CKD 患者 HUA 时, 应注意各药物之间的相互作用, 详见表 3。

综上, HUA 是 CKD 发生、发展和预后的危险因素。充分重视和积极干预 HUA 将有利于 CKD 患者的预后。在临床实践工作中, 应参考指南共识, 并

根据患者的具体情况实施个体化治疗，提高疗效，减少和防范药物的不良反应，改善患者的长期预后。我们期待在该领域有更多大样本、长随访的 RCT 研究为将来的临床指南的制定提供更多循证医学依据。

表 3 降尿酸药物与其他药物的相互作用

药物种类	非布司他	别嘌醇	苯溴马隆
黄嘌呤氧化酶底物类药物			
茶碱	联用时应谨慎	未见报道	未见报道
硫唑嘌呤、巯嘌呤	禁止同用	禁止同用	未见报道
细胞毒类化疗药物			
环磷酰胺	细胞毒类药物化疗期间使用非布司他的安全性数据未知	与环磷酰胺同用时，对骨髓的抑制可更明显	未见报道
抗凝药			
华法林、双香豆素、茚满二酮衍生物等	无显著相互作用，可联用	同用时，抗凝药的效应可加强，应注意调整剂量	华法林与苯溴马隆联用致国际标准化比值升高
水杨酸盐	未见报道	未见报道	促尿酸排泄作用可因水杨酸盐和苯溴马隆而减弱
苯磺唑酮	未见报道	未见报道	未见报道
噻嗪类利尿剂	无显著相互作用，可联用	同用时，对高血压或肾功能差的患者，有发生肾功能损害及出现过敏的报道	未见报道
秋水仙碱、替普生、吲哚美辛、地昔帕明	无显著相互作用，非布司他可与这些药物联用	未见报道	未见报道
氟苯西林	未见报道	同用时，皮疹的发生率增多，尤其在尿酸血症患者	未见报道
铁剂	未见报道	不宜同用	未见报道
尿酸化药	未见报道	同用时，可增加肾结石形成的可能	未见报道
吡嗪酰胺	未见报道	未见报道	促尿酸排泄作用被抗结核药吡嗪酰胺抵消
降糖药			
罗格列酮	无显著相互作用，可联用	未见报道	未见报道

中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组名单（按姓氏笔画排序）：丁国华、万建新、王力宁、王荣、王保兴、王莉、尹爱平、付平、白云凯、邢昌赢、孙林、刘必成、刘章锁、李文歌、李英、李荣山、李雪梅、李德天、李赟、吴永贵、何娅妮、余学清、张景红、陈江华、陈孟华、陈崑、邵凤民、林珊、苗里宁、周巧玲、胡伟新、郝传明、郝丽、查艳、倪兆慧、徐钢、贾强、黄娜娅、焦军东、廖蕴华

执笔者：余学清、陈崑

参考文献（略）