

〔文章编号〕 1007-0893(2022)18-0133-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.18.042

# 高尿酸血症肾病的中西医研究进展

王练花<sup>1</sup> 周瑾<sup>1\*</sup> 陈香<sup>2</sup>

(1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市保健委员会办公室, 广东 深圳 518000)

〔摘要〕 随着社会经济、人民生活水平的提高及不良饮食方式的增加, 高尿酸血症发病率持续上升, 高尿酸血症引起的肾脏损害发病率也随之逐年增加, 严重者可导致尿毒症, 需进行肾脏替代治疗, 严重影响患者的生命质量和预期寿命。因此高尿酸血症肾病越来越受到人们的重视, 目前高尿酸血症肾病患者大部分需长期甚至终生服用降尿酸药物, 临床可选用西药较少, 且伴有一定的不良反应, 部分药物存在肝肾功能损害和潜在的心血管风险, 临床应用受限, 在保护和恢复肾功能方面疗效欠佳, 因此寻找治疗高尿酸血症肾病安全有效的方法越来越受到关注, 中医药在降尿酸延缓肾脏病进展方面颇具前景。本文作者通过国内外文献, 对中西医治疗高尿酸血症肾病研究进展进行综述, 旨在了解中西医治疗优势与不足, 以期临床合理治疗该病提供参考借鉴。

〔关键词〕 高尿酸血症肾病; 肾功能损害; 中西医

〔中图分类号〕 R 589; R 692 〔文献标识码〕 A

高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下, 非同日 2 次空腹血尿酸水平男性高于  $420 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 女性高于  $360 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 即称为高尿酸血症<sup>[1]</sup>。血尿酸超过其在血液或组织液中的饱和度可在关节局部形成尿酸钠晶体并沉积诱发局部炎症反应和组织破坏即痛风; 可在肾脏沉积引发急性肾病、慢性间质性肾炎或肾结石, 称之为尿酸性肾病, 又称为高尿酸血症肾病。有相当一部分高尿酸血症患者可终身不出现关节炎等明显症状, 称为无症状高尿酸血症<sup>[2]</sup>。高尿酸血症和痛风是同一疾病的不同状态, 无症状高尿酸血症和痛风是一个连续的病理过程<sup>[3]</sup>。随着社会经济、人民生活水平提高和不良饮食方式的增加, 高尿酸血症发病率呈逐年上升趋势, 中国大陆高尿酸血症的患病率 13.3%, 患病人数已超过 1.2 亿<sup>[4]</sup>, 已成为继糖尿病之后第二大代谢性疾病<sup>[5]</sup>。随着研究的进展发现, 高尿酸血症可导致痛风急性发作、关节致残、代谢紊乱、肾脏损害等, 其中高尿酸血症引起的肾功能损害最为常见, 危害最大。目前, 高尿酸血症肾病可能需要长期甚至终身服药治疗, 现代医学在降尿酸和抗炎镇痛方面疗效肯定, 但存在较严重的毒副作用, 且停药后血尿酸极易反跳<sup>[6]</sup>, 临床可选用药物较少, 在保护和恢复肾功能方面疗效欠佳, 因此寻求治疗高尿酸血症肾病安全有效的方法越来越受到关注。高尿酸血症患者大部分仅在体检中发现血尿酸升高, 起初无明显症状及不

适, 难以引起患者重视, 易错失最佳治疗时机, 严重者可导致尿毒症。合并肾功能损害的无症状高尿酸血症患者, 降尿酸治疗可明显改善其肾功能、延缓慢性肾功能不全的进展<sup>[7]</sup>, 可见对高尿酸血症及其早期肾功能损害的防治显得尤为重要。因此笔者对高尿酸血症肾病的中西医治疗进展做一综述, 以期为广大医务工作者增强对高尿酸血症危害的认识, 旨在了解中西医治疗优势与不足, 为临床合理治疗该病提供参考借鉴, 改善高尿酸血症肾病的治疗和预后。

## 1 高尿酸血症肾病西医研究进展

### 1.1 高尿酸血症肾病发病机制

高尿酸血症引起肾脏疾病的机制是血尿酸生成增多和排泄减少形成高尿酸血症, 可在肾脏沉积引发急性肾病、慢性间质性肾炎或肾结石等<sup>[8]</sup>。高尿酸血症肾病导致肾功能损害包括间接损害和直接损害: 间接损害是指高尿酸通过诱导炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍、激活肾素血管紧张素系统等途径引发肾损伤, 逐渐进展至终末期肾脏病, 直接损害指尿酸盐沉积于肾远端小管、肾间质和集合管, 其周围有大量炎症和巨噬细胞聚集, 可导致肾小管间质纤维化、肾小球损伤等, 进一步可发展为间质性肾炎、肾小球硬化、肾功能衰竭<sup>[9]</sup>。人体肾功能出现损伤的情况下, 对尿酸排泄功能减弱, 导致尿

〔收稿日期〕 2022-07-22

〔基金项目〕 广东省中医药管理局项目(20212196); 广东省高水平医院临床研究项目(20193357022)

〔作者简介〕 王练花, 女, 主治中医师, 主要研究方向是肾脏病、内分泌疾病的中西医结合治疗。

〔\*通信作者〕 周瑾(E-mail: 2993754876@qq.com; Tel: 13823766092)

酸堆积,反过来加重肾功能损害,引发更为严重的肾病。

## 1.2 西医治疗现状

### 1.2.1 一般治疗

低嘌呤饮食(如避免摄入动物内脏、红肉、海鲜等),限制饮酒,适当运动,减轻体质量,每天饮水 2000 mL 以上,慎用噻嗪类利尿药等。

### 1.2.2 碱化尿液

碱化尿液是治疗尿酸性肾功能损害的有效措施,其有利于防止尿酸盐在肾间质持续沉积,甚至得到碱化的尿液可以将酸性的尿酸盐结晶溶解,并随尿液排出,当尿 pH < 6.0 时,建议碱化尿液治疗,使尿 pH 维持在 6.2~6.9,常用碱化尿液药物有碳酸氢钠、枸橼酸制剂<sup>[10]</sup>。同时要避免 pH 超过 7.0,过分碱化的尿液相反容易促使碳酸盐和磷酸盐结石的形成。

### 1.2.3 痛风急性发作治疗

高尿酸血症肾病痛风急性发作时应予抗炎镇痛治疗,目的是使疼痛减轻或消失。目前应用的抗炎镇痛药物主要有以下 3 种:(1)秋水仙碱:是治疗痛风急性发作的一线用药,建议急性痛风 24 h 内使用,治疗越早,效果越好,不良反应为骨髓抑制和肝肾功能损害,需定期复查血常规和肝肾功能。肾功能不全患者,应根据估算肾小球滤过率调整秋水仙碱用量,尿毒症期禁用秋水仙碱。

(2)糖皮质激素:《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》<sup>[2]</sup>将糖皮质激素推荐为治疗痛风二线抗炎镇痛药物,主要不良反应为:骨质疏松、体质量增加、血糖血压升高、消化道溃疡甚至出血、免疫力下降等。(3)非甾体抗炎药:非甾体抗炎药目前为痛风急性期一线用药,不良反应主要有消化道溃疡、出血、穿孔等,由于所有非甾体抗炎药均可能导致肾脏缺血诱发和加重急慢性肾功能不全,因此尿酸性肾病患者建议慎用或禁用非甾体抗炎药<sup>[2]</sup>。

## 1.3 降尿酸治疗

### 1.3.1 抑制尿酸生成的药物

1.3.1.1 别嘌醇 别嘌醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制黄嘌呤氧化酶,使尿酸生成减少,适用于尿酸生成过多患者,目前为高尿酸血症患者降尿酸治疗一线用药,成人初始剂量为 50~100 mg·d<sup>-1</sup>,最大剂量 600 mg·d<sup>-1</sup>。不良反应有皮肤过敏反应及肝肾功能损害,严重者可发生致死性剥脱性皮炎,一旦发生,致死率高达 30%<sup>[2]</sup>。因此使用别嘌醇之前应进行 HLA-B\*5801 基因检测,对于 HLA-B\*5801 阳性患者不推荐使用别嘌醇。别嘌醇进入体内后全部由肾脏排泄,肾功能不全患者应适当减量,慢性肾脏病 5 期禁用。

1.3.1.2 非布司他 非布司他是新型选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,有较好的降尿酸效果,因其主要通过肝脏

清除,在肾功能不全患者具有较高安全性,尤其适用于慢性肾功能不全患者,《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》<sup>[2]</sup>推荐非布司他为痛风患者的一线降尿酸药物,但不推荐应用于无症状高尿酸血症患者<sup>[2]</sup>。初始剂量为 20~40 mg·d<sup>-1</sup>,最大剂量 80 mg·d<sup>-1</sup>。不良反应为肝功能损害、恶心、呕吐等。王昱等<sup>[11]</sup>研究表明,合并心血管疾病的痛风患者使用非布司他会增加全因死亡和心血管疾病死亡的风险,因此在合并心血管疾病的老年患者应密切关注心血管事件。非布司他在轻中度肾功能不全患者无需调整剂量,慢性肾脏病 4~5 期患者慎用。非布司他服药期间易引发痛风,痛风期间常与秋水仙碱或非甾体消炎药合用<sup>[2]</sup>。

### 1.3.2 促进尿酸排泄的药物

苯溴马隆通过抑制肾近端小管尿酸盐的重吸收,增加尿酸排泄,特别适用于尿酸排泄减少的高尿酸血症患者,《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》推荐苯溴马隆作为高尿酸血症与痛风降尿酸治疗的一线用药<sup>[2]</sup>,对于有肾结石及尿酸合成增多的患者不推荐使用。用药期间应注意大量饮水及碱化尿液。成人初始剂量为 25~50 mg·d<sup>-1</sup>,最大剂量为 100 mg·d<sup>-1</sup>。不良反应有肝功能损害、胃肠不适、腹泻、皮疹。因此在使用苯溴马隆时,应从小剂量开始,避免同其他具有肝毒性的药物同时使用,对于慢性肾脏病 4~5 期患者不推荐使用<sup>[12]</sup>。

### 1.3.3 重组尿酸酶制剂

聚乙二醇重组尿酸氧化酶等于 2010 年 9 月获美国食品药品监督管理局批准上市,适用于常规治疗无效或不耐受的难治性痛风患者,目前药物有拉布立酶、普瑞凯希等,其价格昂贵,制备复杂,临床应用受限,需个体化用药<sup>[13]</sup>。

## 2 高尿酸血症肾病中医研究进展

### 2.1 中医病因病机

中医文献无“高尿酸血症、高尿酸血症肾病”等病名记载,根据疾病特点高尿酸血症可归为中医学“血浊”范畴;痛风急性发作期,可归属于“白虎历节”“热痹”“历节病”;痛风反复发作,关节变形,痛风石等,可归属于“顽痹”“骨痹”;高尿酸血症导致肾脏损害,以泌尿系结石为主,可归属于“石淋”“尿血”范畴,临床以肾脏病变、肾功能不全为主,可归属于“水肿”“关格”“虚劳”。国医大师朱良春教授认为高尿酸血症属于“浊瘀痹”,高尿酸血症或痛风发作,湿浊瘀滞内阻是其主要病机<sup>[14]</sup>。仝小林教授认为高尿酸血症、痛风的病理中心在胃肠,基本病机为中满内热浊停<sup>[15]</sup>。国医大师郑新工作室认为尿酸性肾病的病因为先天肾气不充,后天嗜食肥甘而脾气不运,故导致体内湿浊失运,浊毒失排,毒瘀互结,

瘀阻肾络，损伤肾脉，最终导致慢性肾功能衰竭<sup>[16]</sup>。孙硕等认为尿酸性肾病的发病与郁息息相关，临床可辨证分为血郁型、湿郁型、痰郁型。血郁根据瘀血形成的原因不同，可分为气滞血瘀、血虚血瘀、血寒血瘀和血热血瘀证，湿郁又可分为湿热内蕴证和寒湿痹阻证，痰郁为痰浊内阻证<sup>[17]</sup>。现代大多医家认为本病的病理特点为本虚标实、虚实夹杂，本虚为脾肾、肝肾、气阴两虚，标实为湿热、痰瘀、浊毒。本病病位在肾，涉及肝、脾，病因病机可概括为脾肾亏虚，气、血、水运行失调，导致体内湿浊失运，浊毒失排，毒瘀互结，瘀阻肾络，损伤肾脉，最终发为本病。

## 2.2 中医治疗

### 2.2.1 专方治疗

朱良春教授<sup>[14]</sup>喜用痛风方加味治疗，痛风方由土茯苓、萆薢、泽兰、晚蚕砂、威灵仙、车前子、鬼箭羽、赤芍等组成，重在泄浊活血、祛湿通络。针对高尿酸血症、痛风的治疗，仝小林教授<sup>[15]</sup>实证期多采用葛根芩连汤、大柴胡汤、大黄黄连泻心汤、小陷胸汤等通腑泄热，利湿化痰，慢性期方用黄芪桂枝五物汤加当归补血汤益气活血、温经通痹。著名风湿病专家房定亚教授<sup>[18]</sup>将痛风分为急性发作期和慢性缓解期，急性期以自拟痛风方加减，痛风方由葛根、土茯苓、马齿苋、海金沙、金钱草、滑石、威灵仙、萆薢、山慈菇、车前子组成，并配合自制外敷药清热消肿；自制外敷方由生大黄、芒硝、乳香等组成，外敷于关节红肿热痛处，能明显缩短疼痛时间。慢性缓解期宜从本论治、补益脾肾，常选清宫寿桃丸；若合并出现尿蛋白者以芡实合剂加减，并认为瘀血贯穿痛风性关节炎疾病的始终，治疗需活血化瘀，选用血府逐瘀汤加减取得良好临床疗效。陈以平教授<sup>[19]</sup>按急性发作期与慢性缓解期分期辨治，寒湿痹阻者方用桂枝芍药附子汤加减，湿热痹阻者方以陈氏清解方加减：苍术、土牛膝、黄柏、当归、赤芍、虎杖、萆薢、忍冬藤、土茯苓、制大黄，局部红肿可外敷金黄膏；痛甚可加服新癆片。缓解期最常见证型为脾肾气虚、湿浊阻滞，方用陈氏益肾泄浊方加减：黄精、黄芪、续断、狗脊、当归、虎杖等。孙硕等<sup>[17]</sup>临床辨证为血郁、湿郁、痰郁三种情况，血郁可见气滞血瘀证、血虚血瘀证、血寒血瘀证和血热血瘀证，分别用活络效灵丹、桃红四物汤、生化汤和四物汤治疗；湿郁可见湿热内蕴证和寒湿痹阻证，分别用四妙散和苍术胜湿汤加减治疗；痰郁用指迷茯苓丸治疗。周瑾针对高尿酸血症肾病的病理特点，根据自身多年临床经验，研制专利配方“益清方”，益清方由中药生地、土茯苓、白术、赤芍、海金沙等药味组成，具有补肾健脾、清热泄浊活血之功。方中生地黄清热凉

血养阴，土茯苓利湿泄浊、解毒利关节，白术健脾燥湿，赤芍祛瘀止痛、清热凉血等。经过研究证实本方有良好的疗效，不仅能有效降低患者的血尿酸水平，而且对表现肾功能损害者起到稳定和改善的作用<sup>[20]</sup>。

### 2.2.2 专药治疗

程晓霞教授<sup>[21]</sup>临证时指出痛风缓解期可以用土茯苓、猫须草、玉米须各 30 g 煎水当茶饮，有一定降血尿酸的作用。针对血尿酸升高，仝小林教授<sup>[22]</sup>在辨证论治的基础上合用土茯苓、威灵仙、萆薢三味小方三药均具有明确的降尿酸作用。针对泌尿系结石，仝小林教授<sup>[23]</sup>临床常用鸡内金、大叶金钱草、桃仁治疗尿石症，三味药组成治疗尿石症的核心药物，具有明确的通淋排石疗效。

### 2.2.3 中成药治疗

字蕾等<sup>[24]</sup>将诊断为慢性尿酸性肾病的患者共 84 例，将两组患者随机分为对照组和观察组各 42 例，对照组给予别嘌醇片口服，观察组在对照组治疗基础上加海昆肾喜胶囊口服。结果可见海昆肾喜胶囊联合别嘌醇片治疗尿酸性肾病较单用别嘌醇片效果更好，安全可靠。谭秦湘等<sup>[25]</sup>将 80 例慢性尿酸性肾病患者随机分为两组各 40 例，两组均给予西医常规治疗，观察组在西医常规治疗的基础上加用肾康颗粒治疗，对照组加用安慰剂治疗，疗程为 3 个月。研究结果显示肾康颗粒治疗尿酸性肾病不仅可以降低尿酸，还能改善肾功能和延缓疾病的进展。孟得静等<sup>[26]</sup>观察中药菊苣酸酯清胶囊治疗尿酸性肾病临床疗效，共选取尿酸性肾病患者 84 例随机分为两组，治疗组（42 例）在内科基础治疗上加服中药菊苣酸酯清胶囊及别嘌醇片，对照组（42 例）在内科基础治疗上加服别嘌醇片。结果显示治疗组降低血尿酸、改善肾功能疗效均优于对照组，菊苣酸酯清胶囊治疗尿酸性肾病疗效显著。

## 3 结语和思考

随着社会经济发展人民生活水平提高及不良饮食方式的增加，高尿酸血症发病率呈逐年上升趋势，长期的血尿酸升高是导致肾脏疾病的重要原因之一，目前大部分高尿酸血症肾病患者需长期甚至终生服药，目前西医治疗以促进尿酸排泄、抑制尿酸合成为主，可以在一定程度上降低血尿酸水平，但存在较严重的毒副作用，降尿酸过程中易诱发痛风，且停药后血尿酸极易反跳，临床应用因其毒副作用具有局限性，增加了患者用药风险，导致患者依从性不良，因此寻找治疗高尿酸血症肾病安全有效方法成为亟待解决的医疗难题。中医药整体论治，平稳降尿酸，从整体改善人体状态，降尿酸过程不出现痛风，停药后不易反弹，不仅可以有效降低患者的血尿



酸水平, 而且对肾功能损害可起到稳定和改善及延缓其进展的作用, 安全有效毒副作用小。但纵观文献, 目前众多医家对高尿酸血症肾病的辨证论治没有形成统一标准, 都是基于众多医家对自己临证经验的总结与归纳, 加之口服中药因其口感不佳, 煎药方式繁琐, 降尿酸及镇痛效果不如西药见效快, 患者长期用药的依从性欠佳, 使其临床应用受限, 难于推广, 因此在对于治疗高尿酸血症肾病的传承与发展的的问题仍然需要进一步整理和推广专家经验, 对一些临床常用的单方、验方、外用方制成中成药或外用膏药, 开发疗效确切的中药单体, 方便临床使用, 以发挥中医药优势, 提高中医药在治疗高尿酸血症肾病领域的影响力, 使更多患者能够得到更加安全有效的治疗。

#### [参考文献]

- (1) 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. 内科学 (M). 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 485.
- (2) 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.
- (3) 黄叶飞, 杨克虎, 陈澍洪, 等. 高尿酸血症 / 痛风患者实践指南 (J). 中华内科杂志, 2020, 59(7): 519-527.
- (4) 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.
- (5) 李静. 高尿酸血症的流行病学研究 (J). 中国心血管杂志, 2016, 21(2): 83-86.
- (6) 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南 (J). 柳州医学, 2012, 25(3): 184-188.
- (7) Dalbeth N, House ME, Aati O, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study (J). Ann Rheum Dis, 2015, 74(5): 908-911.
- (8) Pontremoli R. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL-HEART, and FEATHER studies (J). Curr Med Res Opin, 2017, 33(Suppl 3): 27-32.
- (9) 李晓倩, 纪伟, 瞿伟, 等. 尿酸性肾病中西医研究进展 (J). 实用中医内科杂志, 2021, 35(10): 136-139.
- (10) 林淑芄. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)》解读 (J). 临床内科杂志, 2020, 37(6): 460-462.
- (11) 王昱, 谢一帆, 张卓莉. 也谈非布司他的心血管安全性 (J). 药物不良反应杂志, 2020, 22(8): 445-449.
- (12) 朱楠, 侯杰, 李洁, 等. 降尿酸药物别嘌醇、非布司他和苯溴马隆的严重不良反应综述 (J). 中国合理用药探索, 2021, 18(6): 6-9.
- (13) 尧贵林, 王海勇, 陆涛. 促尿酸排泄药物研究进展 (J). 中国药科大学学报, 2016, 47(4): 491-496.
- (14) 吴坚, 蒋熙, 姜丹, 等. 国医大师朱良春高尿酸血症辨治实录及经验撷菁 (J). 江西中医药, 2014, 46(12): 1-3.
- (15) 王青, 张少强, 田佳星. 全小林教授辨治痛风经验 (J). 吉林中医药, 2017, 37(11): 1095-1098.
- (16) 骆言, 熊维建, 雷蕾, 等. 国医大师郑新工作室运用中医药防治尿酸性肾病临证经验 (J). 中医临床研究, 2020, 12(13): 74-76.
- (17) 孙硕, 曹爽, 张莎莎, 等. 从郁论治尿酸性肾病 (J). 国医论坛, 2020, 35(2): 20-21.
- (18) 韩淑花, 杜丽妍, 周彩云, 等. 房定亚分期论治痛风性关节炎浅谈 (J). 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(3): 320-321.
- (19) 姜威, 徐旻, 陈以平. 陈以平教授辨治痛风性肾病经验撷菁 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 192-194.
- (20) 周瑾, 蔡青, 彭享胜. 一种用于治疗痛风的药物组合物及其制备方法: 201110250514.9 (P). 2012-9-19.
- (21) 何邦友, 程晓霞. 程晓霞教授治疗尿酸性肾病经验 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(7): 627-628.
- (22) 顾成娟, 赵晓华, 赖杏荣, 等. 土茯苓、威灵仙、萆薢治疗高尿酸血症: 全小林三昧小方撷萃 (J). 吉林中医药, 2020, 40(12): 1556-1558.
- (23) 吴学敏, 顾成娟, 欧文娥, 等. 大叶金钱草、鸡内金、桃仁治疗尿石症经验: 全小林三昧小方撷萃 (J). 吉林中医药, 2020, 40(7): 868-870.
- (24) 字蕾, 张莹, 李娜. 海昆肾喜胶囊联合别嘌醇片治疗尿酸性肾病的疗效观察 (J). 云南中医中药杂志, 2020, 41(1): 46-48.
- (25) 谭秦湘, 陈国姿, 陈思诺, 等. 肾康颗粒治疗慢性尿酸性肾病临床研究 (J). 新中医, 2018, 50(5): 90-94.
- (26) 孟得静, 胡宝丰, 李秋英, 等. 菊苣酸酯清胶囊治疗尿酸性肾病合并高脂血症疗效观察 (J). 内蒙古中医药, 2020, 39(9): 3-4.