

无症状高尿酸血症的诊治争议

赵雅茜, 陈桃, 孙蕊, 胡惠方, 赵毅

基金项目: 国家自然科学基金委员会面上项目(编号:81771742); 国家重点研发计划项目(编号:2019YFE0108200)

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院风湿免疫科

作者简介: 赵雅茜(1994-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 风湿免疫疾病的临床诊治。E-mail: cynthiazhao945@163.com

通信作者: 赵毅(1977-), 男, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 天然免疫与风湿免疫病发病机制和治疗靶点。

E-mail: zhao.y1977@163.com



赵毅, 四川大学华西医院风湿免疫科副主任, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师。现任中华医学会风湿病学分会青年委员会副主任委员、中国医师协会风湿免疫科医师分会青年委员会副主任委员、中国医师协会免疫吸附分会委员、四川省医师协会风湿免疫分会副会长、四川省医学会风湿病学专业委员会常委兼秘书、四川省细胞生物学会理事、四川省细胞生物学会细胞治疗专业委员会副主任委员、四川省学术和技术带头人、四川省卫生健康委学术技术带头人。承担国家自然科学基金项目3项, 国家重点研发计划项目1项。以通信作者在 *PNAS* 等期刊发表10余篇高水平SCI文章。任 *Front Immunol*、*J Immunol Res* 等杂志编委及客座主编。

[摘要] 无症状高尿酸血症患病率高, 我国18~59岁居民高尿酸血症患病率约为9.8%, 60岁以上老年人高尿酸血症患病率为5.5%~19.3%。无症状高尿酸血症可引起尿酸盐结晶沉积于组织从而导致慢性炎症, 其与高血压、肾功能不全等疾病的发生密切相关。对无症状高尿酸血症患者的诊治目前仍存在争议。该文就无症状高尿酸血症的定义、代谢、对免疫及脏器的影响以及当前诊治争议等作一分析评价。

[关键词] 无症状高尿酸血症; 痛风; 降尿酸治疗; 高尿酸血症

[中图分类号] R 589.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)11-1068-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.02

The debate on diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia ZHAO Ya-xi, CHEN Tao, SUN Rui, et al. Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[Abstract] The prevalence of asymptomatic hyperuricemia is high. In China, the prevalence of hyperuricemia in residents aged 18-59 years is 9.8%, and that in the elderly over 60 years old is 5.5%-19.3%. Asymptomatic hyperuricemia can cause urate crystals to deposit in tissues, resulting in chronic inflammation. It is closely related to the comorbidities such as hypertension and renal insufficiency. At present, the diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia remains controversial. This paper analyzes and evaluates the definition, metabolism, effects on immunity and organs, and current controversies in diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia.

[Key words] Asymptomatic hyperuricemia; Gout; Uric acid lowering therapy; Hyperuricemia

高尿酸血症与痛风是因尿酸排泄减少和(或)嘌呤代谢紊乱导致的一种常见代谢性疾病。随着居民生活水平提高, 我国高尿酸血症及痛风发病率逐年升高且呈年轻化趋势^[1]。高尿酸血症是体内尿酸盐沉积、心血管疾病、代谢综合征及肾脏疾病的独立危险因素^[2]。目前对已有痛风发作的高尿酸血症的处理基本达成共识, 但对无症状高尿酸血症是否干预

及干预时机等仍有争议。基于此, 本文对无症状高尿酸血症的诊断及治疗争议进行分析评价。

1 定义及流行病学

高尿酸血症与痛风是我国居民常见的慢性代谢性疾病之一。虽然国内尚无大规模流行病学调查数据, 但根据近年研究数据推测我国高尿酸血症患病率为5.46%~19.30%, 痛风患病率为0.86%~2.20%^[3]。

患病率具有男性高于女性、沿海高于内陆、城市高于农村以及随年龄增长而升高的特点。目前高尿酸血症与痛风的临床病程分为以下阶段:无症状高尿酸血症期、无症状单钠尿酸盐晶体沉积期、急性痛风性关节炎、间歇期、慢性痛风石及慢性痛风性关节炎^[4]。无症状高尿酸血症是指血尿酸水平达到高尿酸血症标准,但无急性关节炎症状,并且未合并尿酸盐性肾病及尿酸盐结石^[3]。高尿酸血症目前无国际公认定义,通常定义为非同日正常饮食状态下2次测得男性空腹血尿酸 > 420 $\mu\text{mol/L}$, 女性空腹血尿酸 > 360 $\mu\text{mol/L}$ ^[5]。近年来得益于双能CT及关节超声等高分辨率及高度特异性成像技术的快速发展^[6], 30% ~ 50%的无症状高尿酸血症患者经超声或双能CT可查见关节及肌腱中存在尿酸盐结晶沉积^[7]。

2 尿酸的代谢机理

尿酸是嘌呤代谢的产物。人体中2/3的尿酸由内源性的细胞代谢分解的核酸及其他嘌呤类化合物代谢产生,1/3的尿酸来源于外源性食物(如果糖、酒精、高嘌呤饮食)中的嘌呤经酶的作用分解^[8]。在人类进化过程中,编码尿酸酶的基因发生失活突变,无法将尿酸代谢为可溶性尿囊素,因此,人体中尿酸水平高于其他哺乳动物^[9]。肾脏是排泄尿酸的主要器官,约2/3的尿酸经肾脏排泄,其余1/3的尿酸由肠道排出体外。肾脏与肠道的尿酸转运体在高尿酸血症的发病机制中发挥着重要作用。血尿酸浓度主要受肾脏的尿酸盐转运体1(urete transporter 1, URAT1)、ATP结合匣式转运子G2(ATP-binding cassette family G2 transporters, ABCG2)、钠离子依赖磷酸盐转运体1(Na^+ dependent phosphate transporter 1, NPT1)、葡萄糖转运蛋白9(glucose transporter 9, GLUT9)4种尿酸转运体及肠道的ABCG2转运体调控^[9]。位于肾脏近端小管顶膜的URAT1尿酸转运体在尿酸的重吸收中发挥重要作用。GLUT9转运体负责尿酸在肾小管基底外侧膜的重吸收。NPT1转运体是位于肾脏近端小管的尿酸分泌转运体。ABCG2转运体是位于肾脏及肠道的尿酸转运体。血尿酸水平受多种因素影响,根据具体病因不同可将高尿酸血症进一步划分为原发性与继发性^[10]。常见引起继发性血尿酸升高的因素主要包括血液系统疾病、肾脏疾病、药物因素以及人体有机酸产生过多抑制尿酸排泄等^[10]。血液系统疾病如多发性骨髓瘤、急慢性白血病等在治疗过程中可因细胞内核酸大量分解导致尿酸产生过多而引起高尿酸血症。肾小管疾病、肾功能不全等肾脏疾病可因尿酸排泄不足导致尿酸水平升高。

临床常用的吡嗪酰胺等抗结核药物、利尿剂、小剂量阿司匹林以及免疫抑制剂(环孢素、他克莫司、硫唑嘌呤)等可引起尿酸水平升高。此外,在人体饥饿状态、过度运动、饮酒以及糖尿病酮症酸中毒时可因体内有机酸产生过多,抑制尿酸排泄而引起尿酸水平升高。

3 尿酸对脏器的影响

目前认为尿酸在胞外是具有潜在抗炎作用的抗氧化剂。在胞内,尿酸通过抑制单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)相关蛋白激酶等多种途径发挥作用^[2]。胞内尿酸水平过高可诱导白细胞信号通路重组及表观遗传修饰,从而引起对炎症信号的持续超敏反应^[2]。可溶性尿酸与尿酸盐晶体可分别通过依赖或不依赖炎症小体的尿酸盐晶体机制及可溶性尿酸机制介导发挥潜在促炎作用^[11]。

3.1 对心血管的影响 高尿酸血症是发生心血管不良事件的独立危险因素,是慢性心力衰竭患者预后不良的标志^[12]。纳入55 607例患者的荟萃分析发现高尿酸血症可增加高血压患病风险,血尿酸水平每增加1 mg/dl,高血压患病率增加1.13倍^[13]。其潜在机制为血管内皮细胞暴露于可溶性尿酸引起活性氧剂量依赖性增加,同时尿酸增加血管紧张素II和血管紧张素受体表达,增加内皮细胞的衰老与凋亡^[2]。尿酸可诱导血管平滑肌细胞肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)的激活,导致血管紧张素II产生^[14]。增加心血管事件风险的尿酸水平阈值目前尚无确切定论。针对青年人的队列研究发现,当男性血尿酸水平高于345 $\mu\text{mol/L}$,其患高血压的风险会随着血尿酸水平升高而升高^[15]。

3.2 对肾脏的影响 慢性肾功能不全患者因尿酸有效排泄率下降往往合并高尿酸血症,但二者间的因果关系目前尚未明确。可溶性尿酸盐具有生物活性,可影响肾脏和血管功能^[16]。可溶性尿酸盐可以通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)依赖的方式诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域3(nucleotide binding and oligomerization domain-like receptor pyrin domain containing three, NLRP3)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、人白细胞抗原-DR(human leukocyte antigen-DR)和细胞分化抗原40(cluster of differentiation 40, CD40)上调,从而导致肾脏系膜细胞的损伤^[8]。针对人类内皮细胞的研究发现,尿酸可显著增加活性氧与血管紧张素II的含量,因此与肾脏疾病的发生有关^[17]。研究发现当男性血尿酸水平低于773 $\mu\text{mol/L}$,女性血尿酸水平

低于 595 $\mu\text{mol/L}$ 时,血尿酸水平不会影响患者发展为慢性肾功能不全的风险^[18]。通过降尿酸治疗能否延缓慢性肾功能不全进展仍不确切,尚需要大量临床试验验证慢性肾功能不全患者降尿酸治疗的有效性与其安全性。

4 高尿酸血症的诊断争议

高尿酸血症的定义尚未完全统一。目前包括我国指南在内的大多数研究将高尿酸血症定义为非同日正常饮食状态下 2 次测得男性空腹血尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性空腹血尿酸 $>360 \mu\text{mol/L}$ ^[5]。针对高尿酸血症的定义,可分为统计学定义与生化定义两种类型^[13]。统计学定义基于人群中女性血尿酸水平低于男性,且两种性别中的尿酸水平分布满足高斯曲线^[19]。因此,高尿酸血症的统计学定义是指血尿酸水平高于人群中平均值的两个标准差^[13]。而生化定义是从尿酸在血液中的溶解度考虑,因尿酸溶解度受温度的影响,因此生化定义还有待进一步完善^[13]。

5 无症状高尿酸血症的治疗争议

目前无症状高尿酸血症的治疗存在较多争议,争议主要集中于以下方面:降尿酸治疗的必要性、降尿酸治疗的时机以及降尿酸治疗对脏器的保护情况。

5.1 降尿酸治疗的必要性以及降尿酸治疗的时机
Wu 等^[20]纳入 2 237 例患者研究发现高血尿酸水平可增加急性痛风发作的频率以及医疗费用,血尿酸 $>6 \text{ mg/dl}$ 时尿酸水平每增加 1 个单位,痛风急性发作的概率增加 11.9%。基于此,2018 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)痛风管理指南^[4]以及 2019 年意大利风湿学会痛风诊断管理指南^[21]均推荐当血尿酸 $>8 \text{ mg/dl}$ 时开始启动降尿酸治疗。然而, Kimura 等^[22]纳入 467 例无症状高尿酸血症患者的随机对照研究发现,使用非布司他降尿酸治疗组与安慰剂组相比,在 108 周的随访中痛风性关节炎实际发生率均较低(0.91% vs 5.86%)。考虑到患者需要承担药物不良反应风险且服用降尿酸药物只为预防痛风发作这一低概率事件,2020 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)指南^[23]推荐血尿酸 $>9 \text{ mg/dl}$ 时可有条件地启动降尿酸治疗,对于无症状高尿酸血症(血尿酸 $>6.8 \text{ mg/dl}$ 时)患者条件允许情况下不建议启动降尿酸治疗。上述指南推荐意见的不同,原因在于关注临床事件不同。EULAR 指南、意大利风湿病学会(The Italian Society of Rheumatology, SIR)指南以尿酸水平升高增加痛风急性发作概率为考虑,希望通过降尿酸治疗减少痛风的发生;而 ACR 指南关注点在于高

尿酸血症发展为痛风性关节炎的概率较低,降尿酸治疗承受药物不良反应且获益有限。随着近年来双能 CT 及关节超声等高分辨率及高度特异性成像技术的快速发展,对痛风的定义也随之发生改变,即“不论是否有临床表现,只要组织中存在单钠尿酸盐结晶”^[24]。因此,笔者认为应客观看待指南推荐意见间的差异,部分指南依据的原始文献时间较早,对临床事件如痛风的诊断标准不同,因此可能低估高尿酸血症引起痛风发作的概率。

5.2 降尿酸治疗的器官获益 如前文所述,血尿酸在体内具有促炎作用,除发展为痛风外,对人体心血管、肾脏等多个器官均有影响。Feig 等^[25]对高血压患者的双盲随机对照试验表明,降尿酸可以使患者收缩压和舒张压水平分别下降约 6.9 mmHg 和 5.1 mmHg。纳入 10 684 例患者的荟萃分析结果显示,黄嘌呤氧化酶抑制剂可以减少高危患者的心血管事件的发生率,但当别嘌呤剂量超过 300 mg/d 尤其与利尿剂联用时,其心脏保护作用会丧失^[26]。当男性血尿酸 $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性血尿酸 $>360 \mu\text{mol/L}$ 时使用别嘌醇治疗无症状高尿酸血症患者能够更有效地预防心血管事件^[26]。纳入 1 187 例慢性肾脏病患者的 Cochrane 系统评价发现,降尿酸治疗 1 年后肾功能可得到改善,血肌酐水平下降并且肾小球滤过率升高,但在降尿酸治疗 2 年后肾小球滤过率无显著变化^[27]。目前有关无症状高尿酸血症患者降尿酸治疗的研究多为观察性研究,因此,对该部分人群降尿酸治疗的风险与获益情况还有待高质量随机对照研究进一步探究。笔者认为对无症状高尿酸血症的管理不应仅考虑减少其痛风发生的风险,也应对患者合并症以及降尿酸治疗的潜在不良反应进行综合评估,从而予以个体化治疗。相比药物降尿酸治疗,应更加重视对合并症的管理,包括生活方式干预以及在管理合并症过程中尽可能避免使用升高尿酸的药物等。目前无症状高尿酸血症的研究仍面临一些挑战:(1)动物模型有限。由于大多数哺乳动物体内均含有尿酸酶,并且产生血清尿酸水平较低,从而增加了造模难度。(2)流行病学数据有限。基于北美及欧洲的人群研究并未常规测量血尿酸水平,而一些亚洲国家的数据库虽常规包含血尿酸水平,但无法区分是无症状高尿酸血症患者还是痛风患者。(3)缺少有决定性意义的诊断方法。部分研究缺少对痛风有决定性意义的诊断方法(如双能 CT、MRI 等),从而导致各研究间一致性欠佳。(4)非经典部位痛风的漏诊。痛风是无症状高尿酸血症研究的临床结局事件之

一。除跖趾关节、踝关节等经典痛风发作部位外,部分患者尿酸盐结晶可沉积于骶髂关节、眼、外鼻、椎体、阴茎等非经典部位。无法及时识别并确诊非经典部位痛风会导致多种因素影响研究结果。

6 小结

过去认为高尿酸血症是“无症状旁观者”。而目前研究发现尿酸盐结晶与可溶性尿酸均可促进代谢性炎症、激活固有免疫并通过激活表观遗传学途径进一步放大促炎反应。这提示无症状高尿酸血症可能不仅可以获益于降尿酸治疗,也可获益于针对免疫的治疗,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)抑制剂等。无症状高尿酸血症的诊断以及治疗目前仍存在争议,未来仍需大规模前瞻性临床研究进一步验证该部分患者降尿酸治疗的时机、有效性与安全性。近年来关节超声及双能CT的发展为痛风的诊断提供了独立而有力的依据,今后开展相关研究需注意完善相关临床结局事件(如痛风)的决定性意义诊断方法,同时注意对痛风等临床结局事件非典型表现准确识别以提高研究结果的准确性。

参考文献

[1] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会循证医学专业委员会.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J].中国综合临床,2010,26(7):780-784.

[2] Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020,32(1):71-79.

[3] 张瑞华,秦明照.老年人无症状高尿酸血症诊治策略及进展[J].中华老年医学杂志,2020,39(2):233-237.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 周庆秋,卢忠武.双源CT双能量成像在痛风患者尿酸盐沉积结晶中的诊断价值[J].中国临床新医学,2016,9(8):716-719.

[7] Wang P, Smith SE, Garg R, et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual-energy CT[J]. *RMD Open*, 2018,4(1):e000593.

[8] Eleftheriadis T, Golfinopoulos S, Pissas G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial[J]. *J Adv Res*, 2017,8(5):555-560.

[9] Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019,5(1):69.

[10] 中华医学会,中华医学会杂志社,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(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2020,19(6):486-494.

[11] Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020,16(2):75-86.

[12] Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal[J]. *Eur J Intern Med*, 2020,74:8-17.

[13] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014,26(2):186-191.

[14] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008,26(2):269-275.

[15] Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013,72(8):1321-1327.

[16] Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? [J]. *Clin Rheumatol*, 2017,36(12):2637-2644.

[17] Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010,28(6):1234-1242.

[18] Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018,71(6):851-865.

[19] Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia [J]. *Am J Med*, 1965,39:242-251.

[20] Wu EQ, Patel PA, Mody RR, et al. Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? [J]. *J Rheumatol*, 2009,36(5):1032-1040.

[21] Ughi N, Prevete I, Ramonda R, et al. The Italian Society of Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of gout[J]. *Reumatismo*, 2019,71(S1):50-79.

[22] Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018,72(6):798-810.

[23] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020,72(6):744-760.

[24] 吴东海.无症状高尿酸血症是否需要治疗[J].中华风湿病学杂志,2016,20(5):289-291.

[25] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008,300(8):924-932.

[26] Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018,18(1):24.

[27] Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,10(10):CD009460.

[收稿日期 2021-10-08][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

赵雅茜,陈桃,孙蕊,等.无症状高尿酸血症的诊治争议[J].中国临床新医学,2021,14(11):1068-1071.