

高尿酸血症与缺血性卒中及其药物治疗

王丽 薛爽

卫生部中日友好医院神经内科 (北京 100029)

【摘要】 全球多项研究显示, 高尿酸血症是缺血性脑卒中的独立危险因素之一, 血尿酸水平升高可增加脑卒中的发生率和死亡率。高尿酸血症与缺血性卒中的危险因素 (高血压、糖尿病、高血脂、动脉粥样硬化等) 共同促进缺血性脑卒中的发生。对高尿酸血症的治疗已经从急性期治疗转变为强调长期控制血尿酸达标, 预防各种并发症。高尿酸血症的治疗包括调整饮食结构、改变生活方式、积极控制与血尿酸升高相关的危险因素、避免应用血尿酸升高的药物、碱化尿液等。降低血尿酸的药物包括增加尿酸排泄的药物、抑制尿酸合成药物、辅助降尿酸药。如果引起血尿酸增高的原因不能去除, 需要长期降尿酸治疗。

【关键词】 高尿酸血症; 缺血性脑卒中; 苯溴马隆

【中图分类号】 R743; R589.7

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.003

Hyperuricemia, ischemic stroke, and its pharmacotherapy Wang Li, Xue Shuang.

Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 Several studies have shown the hyperuricemia(HUA) is independent of risk factor for ischemic stroke, elevated serum uric acid levels can increase the incidence of stroke and mortality of patients with hyperuricemia. Hyperuricemia and risk factors for ischemic stroke, such as high blood pressure, diabetes, hyperlipidemia, atherosclerosis, etc, jointly promote the occurrence of ischemic stroke. The control of hyperuricemia has been changed, which was from the acute phase treatment to emphasis on long-term control of the urine and preventing various complications. The treatment of hyperuricemia includes adjusting the diet structure, changing lifestyle, controlling serum uric acid-related metabolic risk factors aggressively, avoiding use of drugs which could increase serum uric acid, and alkaline urine. The drugs which can reduce the blood uric acid including drugs that increased uric acid excretion, inhibited uric acid synthetic, and auxiliary drugs. If the causes of elevated serum uric acid can not be removed, long-term treatment is necessary to control of blood uric acid level.

【Key words】 Hyperuricemia; Ischemic stroke; Benzbromarone

尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物, 人体每天尿酸的产生和排泄在正常情况下保持动态平衡。当尿酸产生过多或排泄不足时, 血尿酸水平不断增加, 最终导致高尿酸血症 (HUA)。近年来, 随着生活水平的不断提高, 我国居民饮食结构发生改变, 摄入动物蛋白、海产品、豆类、脂肪增加, 导致体内尿酸生成增多, 高尿酸血症的发病率较以往显著增多。以往认为尿酸仅

是引起老年人痛风的主要原因, 10% ~ 20% 高尿酸血症患者发生痛风^[1]。大部分患者无症状, 作为一种代谢障碍性疾病, 已成为许多疾病的危险因素。全球多项研究显示, 高尿酸血症是缺血性脑卒中的独立危险因素之一, 血尿酸水平升高可增加脑卒中的发生率和死亡率^[2-3], 已引起临床的广泛关注。

1 高尿酸血症与缺血性卒中的危险因素

1.1 高尿酸血症与高血压

Olivetti 心脏研究中心对 547 例中年男性随访 12 年, 发现血尿酸水平每增加 $1\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($59.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 并发高血压的相对危险就增加 23%^[4]。众多高尿酸血症和心脑血管疾病研究资料显示, 高尿酸血症是高血压发病的独立危险因素和预测因子^[5-6]。血尿酸水平与高血压的发生、发展和预后密切相关。一方面, 血尿酸水平的升高会损害动脉内膜, 造成动脉硬化, 从而使外周血管阻力增加, 导致血压增加; 另一方面, 高血压又会引起肾小动脉硬化及微血管病变, 导致组织缺氧, 乳酸生成增加, 竞争性抑制尿酸排泄, 促进血尿酸水平升高^[7]。由此可见, 高尿酸血症与高血压相互作用、相互影响, 而早期管理高尿酸血症可能会延迟原发性高血压的发生。

1.2 高尿酸血症与糖尿病

在 2 型糖尿病发病中, 尿酸与胰岛素抵抗有关^[8]。长期高尿酸血症可破坏胰岛 β 细胞功能而诱发糖尿病^[9]。血清尿酸偏高的患者, 包括年轻患者, 患 2 型糖尿病的风险增加^[10]。Pladevall 等^[11]报道, 高尿酸血症可加速 2 型糖尿病患者血管的病变, 增加卒中发生及卒中后死亡的风险。Lehto 等^[12]对 1017 例 2 型糖尿病患者随访 7 年, 发现 2 型糖尿病患者中血尿酸水平高于 $295 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者发生卒中的风险是低尿酸水平患者的 2 倍, 并提出高尿酸血症是 2 型糖尿病患者发生卒中的独立危险因素。

1.3 高尿酸血症与高脂血症及动脉粥样硬化

高尿酸血症常合并血脂异常和载脂蛋白 (Apo) 代谢异常, 尤其是伴高甘油三酯血症, 血清尿酸含量与血液中甘油三酯含量有明显的相关性^[13]。血脂升高又会使体内酮体增多, 影响肾脏功能, 增加尿酸量。可见, 高尿酸血症与高脂血症相互促进, 相互影响。高尿酸血症还可导致低密度脂蛋白的氧化及脂质过氧化, 伴随氧自由基生成的增加并参与炎症反应和动脉粥

样硬化形成^[14]。研究表明, 高尿酸血症是动脉粥样硬化的独立危险因素^[15]。高尿酸血症与动脉硬化的进展直接相关, 在动脉粥样硬化斑块中发现有较多尿酸盐结晶沉积于血管壁, 在高尿酸情况下, 尿酸盐结晶通过与脂蛋白结合引起血管的炎症反应, 使血管内膜受损, 促进血小板聚集, 从而促进血栓形成。Pacifico 等^[16]对 170 名青少年血尿酸与颈动脉内中膜厚度 (IMT) 的研究发现, 血尿酸增高与颈动脉 IMT 显著性相关。Kawamoto 等^[14]研究了血尿酸与老年人颈动脉粥样硬化的关系, 发现颈动脉 IMT 随血尿酸水平升高而增厚, 提出血尿酸是颈动脉血管病变的独立危险因素。

2 高尿酸血症与缺血性卒中

2.1 高尿酸血症是缺血性卒中的独立危险因素

血尿酸水平与脑卒中的发生密切相关。高尿酸血症还可导致血液黏稠度增高, 增加发生血栓性疾病的风险。尿酸盐结晶可引起炎症反应, 从而激活血小板和凝血过程, 促进血栓形成^[17]。Bos 等^[18]在鹿特丹研究 (Rotterdam Study) 中对 4385 例受试者追踪调查 8.4 年, 研究血清尿酸水平与心肌梗死和卒中的关系, 结果显示高尿酸血症是缺血性卒中的独立危险因素^[19]。2009 年, Kim 等^[3]展开了 16 个回顾性队列研究来评估尿酸与卒中风险的关系, 系统分析了 238449 名成人的资料。Meta 分析显示: 高尿酸组与正常尿酸组相比, 卒中发生相对危险度明显增加 (RR: 1.47, 95% CI: 1.05 ~ 1.76), 卒中的死亡率也增加 (RR: 1.26, 95% CI: 1.12 ~ 1.39)。

2.2 高尿酸血症可独立预测缺血性卒中的不良预后

Weir 等^[20]分析 2498 例急性缺血性卒中患者血清尿酸水平与卒中后 90d 的转归情况以及远期缺血性卒中、心肌梗死和血管性死亡的关系, 发现高尿酸血症是急性缺血性卒中转归不良和卒中后血管事件高发的独立预测因素。Chiquete 等^[21]发现急性缺血性脑卒中后血清尿酸水平低常常具有非常好的短期预后, 血清尿

酸反应性升高与梗死面积成正比,认为血清尿酸水平不仅仅是卒中预后的独立预测因子,还是卒中严重程度的一个急性期标志物。PIUMA 研究^[22]对 1720 例未接受治疗的原发性高血压患者随访 4 年,统计了心脑血管事件发生的例数,并分析死亡患者与血尿酸的关系,结果显示在未接受治疗的原发性高血压患者中,血尿酸水平升高是发生心脑血管疾病和死亡的独立预测因子。

综上所述,高尿酸血症通过促进高血压、糖尿病、高血脂、动脉粥样硬化等危险因素的发生发展及促进血栓形成、增加脑卒中的发病并使脑卒中的预后不良。因此,临床上可应用降低血尿酸药物防治高尿酸血症患者发生卒中。

3 高尿酸血症的诊断标准

男性原发性高尿酸血症往往从青春期开始,成年男性尿酸值超过育龄期女性是由于雌激素可增强肾尿酸清除。正常饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性大于 $416.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($7\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 或女性大于 $357.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 可诊断为高尿酸血症。

3.1 高尿酸血症的分类

原发性高尿酸血症,是指在没有并存病或应用影响尿酸生成或排泄的药物的情况下,尿酸盐过饱和而出现的高尿酸血症。继发性高尿酸血症,是指由另一种疾病、药物、食品或毒素导致的尿酸盐产生过多或肾清除率下降而出现的高尿酸血症。如果高尿酸血症是持久性的,应详细询问病史并进行体格检查和实验室评估,目的是发现潜在可治疗的病因,包括淋巴组织增生及骨髓增殖性疾病、银屑病、维生素 B_{12} 缺乏、先兆子痫和铅暴露。

3.2 高尿酸血症的分型诊断

分型诊断有助于发现高尿酸血症病因和指导抗尿酸药物的选择。高尿酸血症患者低嘌呤饮食 5d 后,根据血和尿尿酸水平计算出尿酸清除率(尿酸清除率 = 尿尿酸 \times 每分钟尿量 /

血尿酸)。依据尿酸排泄和清除率确定高尿酸血症的类型:①尿酸排泄不良型 尿酸排泄小于 $0.48\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,尿酸清除率小于 $6.2\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;②尿酸生成过多型 尿酸排泄大于 $0.51\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,尿酸清除率 $\geq 6.2\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$;③混合型 尿酸排泄大于 $0.51\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,尿酸清除率小于 $6.2\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。排除肌酐水平的影响,可根据尿酸清除率 / 肌酐清除率比值分类:大于 10% 为尿酸生成过多型,小于 5% 为尿酸排泄不良型,5% ~ 10% 之间为混合型。

4 高尿酸血症的管理

4.1 改变生活方式

2007 年英国风湿病协会 (BSR) 关于痛风治疗指南^[23]中推荐调整饮食结构、改变生活方式和非药物治疗:①超重患者应降低体重,但应避免高蛋白及低糖类饮食;②鼓励进食脱脂奶、酸奶、大豆、植物蛋白及樱桃;③应限制红肉及含嘌呤高的食物;应严格控制肝脏、牡蛎及酵母提取物摄取,应限制过量蛋白质摄取;④痛风及有尿酸石病史者应鼓励每天饮水多于 2000mL,避免脱水;对于痛风石反复形成的患者应给予枸橼酸钾碱化尿液;⑤严格戒白酒和啤酒,戒烟和坚持适当运动。Cardona 等^[24]对 64 例高尿酸血症患者进行低尿酸饮食随访 2 周,发现血尿酸和 24h 尿酸排泄均显著下降。

4.2 积极管理与血尿酸升高相关的代谢性危险因素

2006 年欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 痛风防治建议^[25]强调,要积极控制与高尿酸血症相关的危险因素如高血脂症、高血压、高血糖和吸烟等,这应作为高尿酸血症治疗的重要组成。Feher 等^[26]研究发现,对高尿酸血症和痛风患者,非诺贝特联合别嘌呤醇治疗具有快速、降低尿酸盐作用,可用于治疗高脂血症合并高尿酸血症和预防痛风。Dang 等^[27]研究发现氯沙坦可降低近端肾小管对尿酸的重吸收,增加尿酸的排泄,降低血尿酸水平。氯沙坦可用于控制高血压合并高尿酸血症患者的血压并降低血尿酸水平。

4.3 尽量避免使用升高尿酸的药物

如利尿剂（包括噻嗪类、袢利尿剂）、糖皮质激素、胰岛素、环孢素、他克莫司、尼古丁、吡嗪酰胺、烟酸等，这类药物会降低肾脏排泄尿酸的功能，引起继发性高尿酸血症^[28]。陈慧等^[29]的研究发现，原发性高血压患者 25.83% 合并高尿酸血症，低剂量噻嗪类利尿剂会加重血尿酸增高。如果原发性高血压患者合并轻、中度高尿酸血症，应尽量避免服用噻嗪类利尿剂，而应首选氯沙坦治疗。

4.4 碱化尿液

痛风患者的尿 pH 比正常人低，尿酸在酸性尿液中不易溶解，尿酸盐在体内的沉积形成结石。苏厚恒等^[30]观察单钠尿酸盐晶体在不同 pH 环境中的形态学变化，发现尿酸盐晶体在 pH 5.5 ~ 6.1 的酸性条件下呈针状，有聚集现象；随着 pH 的提高，在 6.5 ~ 7.6 时，尿酸盐晶体针状趋于变小，并分散于液体中。服用碳酸氢钠或枸橼酸钠可以碱化尿液、增加尿酸排泄和轻度降低血尿酸。使用时需监测尿 pH，将尿 pH 维持在 6.2 ~ 6.9，以增加尿液中尿酸的溶解，利于尿酸排泄和阻止结石形成。同时还要保持每日饮水量大于 2L。

4.5 药物治疗

4.5.1 药物治疗开始的指征 无症状高尿酸血症合并高血压、糖耐量异常或糖尿病、高脂血症、冠心病、脑卒中、心力衰竭或肾功能异常者，如血尿酸值大于 $476 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($8\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)，必须开始药物治疗；无以上疾病，血尿酸值大于 $535.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($9\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$) 给予药物治疗^[31]。每年发作 2 次以上的急性痛风患者，在间歇期开始降尿酸药物治疗最为经济合理。因为沉积晶体的溶解可能诱发痛风急性发作，指南建议对于急性发作的痛风患者应经过非甾体消炎药（NSAIDs）等控制症状 2 ~ 3 周后才开始降尿酸治疗。已服用降尿酸药物者出现急性痛风发作时不必停药^[25]。

4.5.2 药物治疗的目标和疗程 降尿酸治疗的目标是促进晶体溶解和防止晶体形成，需要使

血尿酸水平低于尿酸单钠的饱和点，因此，血尿酸治疗目标值：血尿酸小于 $357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)^[32]。理想值为 $297.5 \sim 357 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($5 \sim 6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)。对高尿酸血症的治疗已经从急性期治疗转到强调长期控制尿酸达标，预防各种合并症。如果引起血尿酸增高的原因不能去除，需要长期降尿酸治疗。

4.5.3 药物治疗的选择 增加尿酸排泄的药物可抑制肾脏对尿酸的主动再吸收，主要用于尿酸排泄减少型，以及对别嘌醇过敏或疗效不佳者。90% 以上的高尿酸血症由于尿酸排泄减少所致，促尿酸排泄药有苯溴马隆、丙磺舒、磺吡酮等。后两种由于不良反应过大已停用。苯溴马隆的作用机制是抑制肾近曲小管细胞顶侧刷状缘尿酸转运蛋白，抑制肾小管对尿酸的重吸收，从而降低血尿酸水平，因此苯溴马隆是强效的促尿酸排泄药^[33]。Ccr 小于 $20\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者禁用。苯溴马隆不良反应较少，包括胃肠道症状、皮疹、肾绞痛、粒细胞减少等，罕见严重的肝毒性作用；与降压、降脂和降糖药物合用没有相互影响；作用可因水杨酸盐和苯磺唑酮而减弱。应用时须碱化尿液，注意监测肝肾功能。该类由于促进尿酸排泄，可能引起尿酸盐晶体在尿路沉积，有尿酸结石的患者禁用。

抑制尿酸合成药物，代表药物为别嘌醇。用于原发性和继发性高尿酸血症，尤其是尿酸产生过多型或不宜使用尿酸排泄药者。它通过抑制次黄嘌呤氧化酶，使次黄嘌呤、黄嘌呤合成尿酸受阻，使尿酸生成减少，降低血尿酸浓度。常见的不良反应为过敏反应（皮疹）、胃肠道反应、药物热、肝酶升高、骨髓抑制等，应予监测。大约 5% 患者不能耐受。少数患者可发生危及生命的不良反应，包括超敏反应综合征，血管炎、肝炎、剥脱性皮炎、进行性肝肾衰竭，甚至死亡。肾功能不全和年龄超过 60 岁的不良反应风险增加，应根据肾小球滤过率减量使用。别嘌醇与氨苄西林、噻嗪类利尿剂或血管紧张素转换酶抑制剂合并使用时，可能增加药物过敏反应，应避免使用过大剂量。与增加尿酸的药物合用会影响药效，与巯唑嘌呤或巯嘌呤合

用时,使嘌呤合成过分受阻,抑制 DNA 合成,影响免疫系统,同时会使后者分解代谢减慢,增加毒性。肾功能不全增加别嘌醇重度过敏反应的发生风险,应用时应注意监测。服药期间定期查肝肾功能、血常规。肝功能和白细胞进行性下降时应停用。严重肝功能不全和明显白细胞低下者禁用。

新型降尿酸药物如黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他,对黄嘌呤氧化酶具有比别嘌醇更强的特异性抑制作用,非布司他主要通过肝脏氧化和糖酯化作用代谢,经肾脏排泄较少,对肾功能影响较小。非布司他主要适用于对别嘌醇过敏、耐受性差的患者,不宜使用促尿酸排泄药物或难治性痛风者^[34],不推荐用于治疗无症状性高尿酸血症。非布司他发生与蛋白结合率有关的药物相互作用的可能性较小。皮肤不良反应程度大多轻至中度,对肝脏的影响较小^[35]。奥昔嘌醇是一种与别嘌醇类似的黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制黄嘌呤氧化酶以减少血清和尿液中的尿酸水平。与别嘌醇仅 2 ~ 3 h 的半衰期相比,奥昔嘌醇的半衰期却有 18 ~ 30 h,具有每天 1 次给药的优点,但过敏反应较多^[36]。

辅助降尿酸药如氯沙坦,可用于高血压伴有高尿酸血症的患者,非诺贝特可用于高甘油三酯血症伴有高尿酸血症的患者。

【参考文献】

- [1] Alderman M, Aiyyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20 (3): 369-379.
- [2] Dawson J, Lees KR, Weir CJ, et al. Baseline serum urate and 90-day functional outcomes following acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 202-203.
- [3] 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.
- [4] Jossa F, Farinero E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study[J]. *J Hum Hypertens*, 1994, 8(9): 677-681.
- [5] Sundstr,m J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence[J]. *Hypertension*, 2005, 45(1): 28-33.
- [6] Ji HF, Shen L. Uric acid potentially links fatty liver and high blood pressure [J]. *Hepatology*, 2010, 52(4): 1518-1519.
- [7] Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12(2): 108-117.
- [8] Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, et al. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes[J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(4): 318-321.
- [9] Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(2): 310-316.
- [10] 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.
- [11] Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al. A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1): 113-122.
- [12] Lehto S, Niskanen L, Ronnema 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.
- [13] Moriawaki Y, Yamamoto T, Takahashi S, et al. Apolipoprotein E phenotypes in patients with gout: relation with hypertriglyceridaemia [J]. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54(5): 351-354.
- [14] Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons [J]. *Intern Med*, 2005, 44(8): 787-793.
- [15] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5): 1038-1044.
- [16] Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 45-52.
- [17] Longo-Mbenza B, Luila EL, Mbete P, et al. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans[J]. *Int J Cardiol*, 1999, 71(1): 17-22.
- [18] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1503-1507.
- [19] Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2): 401-407.
- [20] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 1951-1956.
- [21] Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Serum Uric Acid and Outcome after Acute Ischemic Stroke: PREMIER

- Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 168–174.
- [22] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study [J]. *Hypertension*, 2000, 36(6): 1072–1078.
- [23] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Rheumatology*, 2007, 46(8): 1372–1374.
- [24] Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, et al. Response to a urate-lowering diet according to polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(5): 903–905.
- [25] Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(10): 1312–1324.
- [26] Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout [J]. *Rheumatology*, 2003, 42 (2): 321–325.
- [27] 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.
- [28] Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics [J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(6): 542–552.
- [29] 陈慧, 杨柳青, 俞玲, 等. 噻嗪类利尿剂、氯沙坦及其复方制剂对高血压患者的血清尿酸水平的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(6): 523–526.
- [30] 苏厚恒, 孙欣, 崔佳佳, 等. 单钠尿酸盐晶体在不同 pH 值环境中的形态变化与意义 [J]. *泰山医学院学报*, 2010, 31(3): 197–199.
- [31] 心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治中国专家共识小组. 心血管疾病合并无症状高尿酸血症诊治建议 (第二版) [J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(4): 241–249.
- [32] Baker JF, Schumacher HR. Update on gout and hyperuricemia [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(3): 371–377.
- [33] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 447–452.
- [34] Stevenson M, Pandor A. Febuxostat for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a NICE single technology appraisal [J]. *Pharmacoeconomics*, 2011, 29(2): 133–140.
- [35] 张玉秋. 治疗高尿酸血症致慢性痛风的新药非布司他 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(12): 1406–1407.
- [36] Chung Y, Stocker SL, Graham GG, et al. Optimizing Therapy With Allopurinol: Factors Limiting Hypouricemic Efficacy [J]. *Am J Med Sci*, 2008, 335(3): 219–226.
-
- (上接 4 页)
- [14] Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Mostafavi Pour Manshadi SM, et al. Comparison of aspirin plus heparin with heparin alone on asymptomatic perioperative deep vein thrombosis in candidates for elective off-pump coronary artery bypass graft: A randomized clinical trial [J]. *Cardiol*, 2013, 20(2): 139–143.
- [15] Puri A, Bansal A, Narain VS, et al. Comparative assessment of platelet GpIIb/IIIa receptor occupancy ratio with Eptifibatide/Tirofiban in patients presenting with ACS and undergoing PCI [J]. *Indian Heart*, 2013, 6(5): 152–157.
- [16] Lalor N, Conde D, Rodriguez L, et al. Predictors of myocardial infarction after an acute coronary syndrome with clopidogrel and prasugrel [J]. *Am Emerg Med*, 2013, 31(8): 1287–1288.
- [17] Shurlock B. Centres worldwide review percutaneous coronary intervention vs. CABG guidelines for diabetic patients following FREEDOM study [J]. *Eur Heart*, 2013, 3(4): 1014–1016.
- [18] Samama MM, Horellou MH, Achkar A, et al. [Perioperative use of antithrombotic agents: recommendations of the American College of Chest Physicians (ACCP) and the French Superior Health Authority (HAS)] [J]. *Mal Vasc*, 2010, 3(5): 220–234.
- [19] Augereau C, Couaillac JP, Fonfrede M, et al. [Evaluation of the AFSSAPS clinical practice guidelines on prevention and treatment of thrombo-embolic disease in medicine (2009), in comparison with those of the American College of Chest Physicians (ACCP 2008) with the help of the AGREE tool] [J]. *Ann Biol Clin*, 2011, 6(9): 357–362.
- [20] Steele MJ, Fox JS, Fletcher JP, et al. Clopidogrel dilemma for orthopaedic surgeons [J]. *ANZ Surg*, 2011, 8(1): 774–784.
- [21] Schoenefeld E, Donas K, Radicke A, et al. Perioperative use of aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy [J]. *VASA*, 2012, 4(1): 282–287.
- [22] Valgimigli M, Park SJ, Kim HS, et al. Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials [J]. *Int Cardiol*, 2013, 168(3): 2579–2587.
- [23] Matsumi J, Takeshita S, Shishido K, et al. Risk of long-term dual antiplatelet therapy following drug-eluting stent implantation in octogenarians [J]. *Interv Cardiol*, 2013, 2(6): 114–122.