

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0015-04

老年人高尿酸血症与痛风的诊治特点

【作者】 杨亚兵 刘梅林

北京大学第一医院老年内科 (北京 100034)

【摘要】 痛风是老年人最常见的炎性关节疾病。衰老导致的肾脏功能减退和高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病以及利尿药、阿司匹林等药物的广泛使用,是导致老年高尿酸血症和痛风患病率和发病率不断增高的主要原因。与中年发病的原发性痛风相比,老年痛风患者女性发病率增多、多关节炎起病较多、缺乏急性痛风性关节炎症状。由于老年人容易发生药物不良反应,秋水仙碱和非甾体抗炎药在急性痛风性关节炎治疗中的应用受到限制,而糖皮质激素则是相对安全的选择。饮食调整、锻炼、减肥等非药物治疗对于老年痛风患者来说是必不可少的辅助治疗。

【关键词】 老年;高尿酸血症;痛风

【中图分类号】 R589.7; R969.3

【文献标识码】 A

高尿酸血症和痛风在老年人群中患病率和发病率不断增加,是影响老年人身体健康的重要危险因素。痛风是老年人最常见的炎性关节疾病^[1]。痛风性关节炎可导致肢体功能减退。高尿酸血症和痛风可导致肾脏的并发症如尿酸性肾结石、尿酸性肾病等,严重影响患者的生活质量。大量的研究表明,血尿酸浓度与许多传统的心血管危险因素包括老年、男性、高血压、糖尿病、高甘油三酯血症、肥胖、胰岛素抵抗等存在相关性,高尿酸血症是动脉粥样硬化的危险因素之一^[2]。

1 危险因素

痛风是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍引起一组代谢性疾病。嘌呤代谢的终末产物尿酸在血液中的浓度超过其生理的饱和浓度($7\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)就会析出尿酸盐结晶,在组织和器官内沉积,造成组织学改变,进而引起痛风性关节炎、痛风和痛风性肾病等。高尿酸血症的发生主要与两个因素有关:一是尿酸排泄减少;二是尿酸生成增多。由尿酸生成过多引起的痛风不足10%,主要与磷酸焦磷酸(PRPP)合成酶、磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤核糖转移酶等嘌呤代谢相关的酶缺陷有关。超过90%的痛风是由于尿酸

排泄障碍引起。在老年痛风患者中,高尿酸血症主要与各种原因导致的继发性尿酸排泄减少有关^[3]。导致老年人血尿酸升高的主要原因有:①衰老致生理性的肾功能减退;②合并疾病影响尿酸排泄功能;③药物,如利尿药、阿司匹林、二氢麦角碱、免疫抑制剂等^[4]。

老年人常合并高血压、糖尿病、动脉粥样硬化、代谢综合征、心力衰竭等多种疾病,可使肾动脉硬化、肾内微循环血量不足、肾小球滤过率下降及肾小管尿酸分泌功能降低,导致尿酸排泄障碍而引起高尿酸血症及痛风。高血压导致肾脏微循环障碍,影响肾脏的排泄功能。此外,高血压患者大量长期使用的利尿药,如氢氯噻嗪、呋塞米和呋塞米,可抑制肾小管对尿酸的分泌,导致高血压患者血尿酸水平升高^[5]。糖尿病患者的高血糖、高胰岛素也可抑制尿酸的排泄。另外,长期的糖尿病可引起糖尿病肾病,使肾小球滤过率下降,尿酸排泄减少^[6]。代谢综合征是包括糖尿病或糖耐量减退、中心性肥胖、高血压、脂代谢紊乱、高尿酸、微量蛋白尿等的一组代谢疾病。代谢综合征的中心环节是胰岛素抵抗,老年人随着年龄的增长,胰岛细胞数量及功能下降,加之外周

脂肪组织增多,影响葡萄糖的作用,因此老年痛风患者有更明显的胰岛素抵抗^[7]。

导致高尿酸血症和痛风的另一个重要的原因就是利尿药和小剂量的阿司匹林等干扰尿酸排泄药物的长期使用^[8]。利尿药可以减少肾小球率过滤、增加肾脏对尿酸的重吸收及减少尿酸的分泌,使血尿酸浓度升高^[9]。利尿药不仅可使高尿酸血症和痛风发病率和患病率增加,还可以增加痛风的急性发作^[10]。阿司匹林 $> 2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 可以促进尿酸排泄,而阿司匹林 $< 2\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$ 降低肾小球率过滤、影响肾小管的重吸收和分泌^[11]。环孢素、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、烟酸等也是常见的影响尿酸排泄的药物^[4]。

此外,摄入过多富含嘌呤的食物和饮酒等外源性嘌呤也是导致老年高尿酸血症和痛风发病率增高的主要原因^[1]。

2 临床特点

临床上可将痛风分为4个连续的阶段:无症状高尿酸血症期、急性痛风性关节炎、临床缓解期、慢性痛风石性痛风。在老年痛风患者中,女性的发病率明显增加^[1]。由于女性激素的作用,生育期妇女明显低于同龄男性,发生痛风者罕见。老年女性体内激素水平下降,发生痛风者明显增多^[12]。老年痛风患者发生急性痛风性关节炎比较少见,在小于60岁的患者中80%~90%有下肢末端的急性单关节炎症状,而只有50%老年痛风患者有此症状^[4]。老年痛风患者常合并多种慢性疾病。主要的合并症为高血压、冠心病、高血脂和糖尿病。痛风合并原发性高血压最常见^[3]。老年痛风患者往往以亚急性或慢性多关节炎的形式起病,症状通常比较隐匿,主要累及手的小关节。长期服用利尿药和非甾体抗炎药导致肾功能受损的老年痛风患者,在疾病的早期就可出现痛风石沉积,而没有急性痛风性关节炎发作的病史。在老年患者中,骨关节炎和晶体沉积性疾病经常同时存在,在 Heberde 和 Bouchard 结节的皮下常常有痛风石沉积^[13]。老年痛风患者的发病往往与利尿药的使用有关。

3 治疗

由于机体功能的下降和存在老年易患疾病,老年痛风患者更容易对药物治疗发生不良反应。老年人肾功能储备下降,使秋水仙碱、非甾体抗炎药和降尿酸治疗在老年痛风患者中的应用受到限制。糖皮质激素对老年痛风急性发作的控制是一个相对安全的选择^[14]。另外,饮食调整、锻炼、减肥等非药物治疗对于老年痛风患者来说也是必不可少的辅助治疗。

3.1 无症状高尿酸血症期

男性和绝经后女性血尿酸浓度大于 $7\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 女性绝经前血尿酸浓度大于 $6\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 无痛风发作史即诊断为无症状的高尿酸血症。此期的患者应积极寻找尿酸增高的原因,而不应盲目的使用降尿酸药。限制富含嘌呤食物的摄入、避免使用影响尿酸排泄的药物、积极治疗各种影响尿酸代谢的疾病是治疗老年高尿酸血症的主要手段。当血尿酸浓度男性大于 $12 \sim 13\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、女性大于 $10\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 或发生肿瘤溶解综合征时,应积极使用药物来控制血尿酸浓度^[3]。

3.2 急性痛风性关节炎

非甾体抗炎药对无肾功能不全和消化道出血危险的患者有较好的疗效。在出现急性痛风性关节炎症状或诊断急性痛风性关节炎之后,立即给予非甾体抗炎药的常规抗炎剂量,直至症状完全消失后24h,在2~3d内减量。然而非甾体抗炎药在老年人中容易引起消化不良、高血钾、氮质血症等不良反应,使其在老年急性痛风性关节炎的治疗中受到限制^[15]。肌酐清除率 $< 50\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、消化道溃疡、肝功能不良、充血性心力衰竭以及正在进行抗凝治疗者慎用非甾体抗炎药^[16]。老年人应使用短效的非甾体抗炎药,同时要定期监测血压、肌酐和电解质。选择性环氧化酶-2 (COX-2) 抑制虽然可以减少非甾体抗炎药导致的胃肠道不良反应,但其容易发生肾脏和心脏毒性,较少用于老年痛风的治疗。

糖皮质激素对肾功能损害的急性痛风性关节炎

炎患者有较好的疗效。在使用糖皮质激素之前必须先排除细菌性关节炎的可能。老年人在使用糖皮质激素时应注意监测血糖、血压、电解质、精神神经症状等^[14]。对于垂体-肾上腺轴完整的住院病人可以使用促肾上腺皮质激素 (ACTH)，但其在痛风治疗中的应用尚缺乏明确指南。

秋水仙碱治疗窗比较窄，使其应用受到极大限制。腹泻和呕吐是秋水仙碱最常见的不良反应，可以导致老年人严重脱水，肝、肾、心功能不良以及心律失常的患者更容易发生秋水仙碱中毒^[17]，秋水仙碱还可以引起周围神经病变和横纹肌溶解^[15]。但是秋水仙碱可以缩短急性痛风性关节炎的病程，秋水仙碱 0.6 mg，1 天 1~2 次就足以控制急性痛风性关节炎^[18]。

3.3 临床缓解期

积极寻找引起痛风和高尿酸血症的危险因素。限制饮酒和食用富含嘌呤的食物，尤其是动物的内脏。应多食含脂肪低等食物、大豆和富含蛋白的植物。限制使用氢氯噻嗪、阿司匹林、左旋多巴、呋塞米、烟酸、二氢麦角碱、环孢素等影响尿酸排泄的药物。减肥，增加运动，治疗代谢综合征等有助于降低高尿酸血症，预防痛风发作。同时使用降尿酸药，控制血尿酸浓度^[14-15]。

3.4 慢性痛风石性痛风

慢性痛风石性痛风治疗的主要目标是维持血尿酸在正常范围，保护肾脏和关节，预防痛风导致的肾脏和关节损害。

急性痛风性关节炎发作 1~2 周后即可开始降尿酸治疗，如果在急性发作期开始降尿酸治疗会影响痛风的控制并引起反跳。血尿酸水平控制在 4.6~6.6 mg·dL⁻¹ 可以预防痛风的再次发作^[19]，控制在 5 mg·dL⁻¹ 以下可使痛风石吸收^[20]。在痛风急性发作后的 6 个月内可以用秋水仙碱 0.6 mg，1 天 1~2 次或小剂量非甾体抗炎药预防痛风再次发作^[18]。如果痛风再次发作不需要停止降尿酸治疗。常用的降尿酸药物有促尿酸排泄剂和黄嘌呤氧化酶抑制剂。对于分泌减少型患者（普通饮食尿酸

排泄 24 h < 800 mg，无嘌呤饮食 24h < 600 mg），年龄小于 60 岁，肌酐清除率 > 60 mL·min⁻¹，无痛风性肾石病病史可以用促尿酸排泄剂^[4]。常用的促尿酸排泄剂有丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆等。其主要不良反应有促进肾结石和痛风的发生，以及出现皮疹，皮肤瘙痒等变态反应^[16]。别嘌呤醇是最常用的黄嘌呤氧化酶抑制剂，主要用于尿酸生成过多的痛风患者（24 h 尿酸排泄 > 800 mg）。对于肾功能不全、痛风石沉积、肾结石、对促尿酸排泄剂无效或禁忌的患者同样可以考虑使用别嘌呤醇^[3,16]。老年人别嘌呤醇的起始剂量通常为 50~100 mg，隔日 1 次，然后每两周增加 50~100 mg·d⁻¹，直至血尿酸浓度小于 6 mg·dL⁻¹。少数患者可发生危及生命的不良反应，包括出现麻疹样皮疹或斑丘疹、血管炎、肝炎以及肾衰竭，死亡率达 20%^[3]。

总之，痛风是老年人最常见的炎症性关节疾病，可导致关节、血管和肾脏的病变，与高血压、糖尿病、代谢综合征等多种疾病相关，是危害老年人身体健康的重要因素。老年人易发生药物不良反应，使秋水仙碱和非甾体抗炎药在痛风治疗中受到限制。停用干扰尿酸代谢的药物、限制富含嘌呤食物的摄入、治疗并存病、减肥等非药物治疗在老年人中有更加重要的意义。

【参考文献】

- [1] Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8 (Suppl.): S2
- [2] Chu NF, Wang DJ, Liou SH, et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factor among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol*, 2000, 16 (1): 13-17
- [3] Ene-Stroescu D, Gorbien MJ. Gouty arthritis. A primer on late-onset gout. *Geriatrics*, 2005, 60: 24-31
- [4] Francesco DL, Marcello G, Matteo C, et al. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int*, 2007, 28: 1-6
- [5] Rieder MJ, Roman RJ, Greene AS. Reversal of microvascular rarefaction and reduced renal mass hypertension. *Hypertension*, 1997, 30 (1 pt 1): 144-150

(下转第 62 页)

治疗(充分引流)不够及时,给抗感染治疗带来很大的困难。复杂性腹腔感染,外科治疗是关键,脓肿如不及时引流,抗菌药物就很难发挥作用。初始经验治疗(头孢米诺 2g, q12h)抗菌力度不够,第5天换成舒普深+阿米卡星情况好转。此病例不一定要使用万古霉素,腹腔感染治疗早期一般不需要覆盖 G⁺ 球菌。后来尿中发现真菌加用氟康唑也无必要,因为没有合并真菌感染的依据。病人体弱、患有多种疾病(有糖尿病,高血压,胰腺炎史)、有多次手术史,此次腹腔感染相当重,如果初始治疗就应用碳青霉烯类(如厄他培南),强有力地覆盖 G⁻ 肠道杆菌,效果可能会更好些。今后在实践中一定要结合患者的临床实际

情况多方面加以分析,辩证地看待细菌培养和药敏结果,排除污染等其他因素,最终认定病原菌,确定治疗方案。北京宣武医院药剂科王育琴主任说,目前全球细菌耐药的问题日益严重,重症感染和耐药菌日益增多,这与临床不合理用药和细菌的变迁密切相关。临床药师应该在抵抗细菌耐药中正确应用临床思维,发挥自己的作用,应对更多的挑战。

出席活动的青年药师一致认为,积极参与此次活动,与资深的临床专家、药学专家进行理论及工作实践的探讨与交流,获益匪浅。

(毛璐整理,马小军、王汝龙、黎沾良审评)

(上接第17页)

- [6] Lin KC, Tsai ST, Lin HY, et al. Different progression of hyperglycemia and diabetes among hyperuricemic men and women in the kinmen study. *J Rheumatol*, 2004, 31 (6): 1159-1165
- [7] Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, et al. Insulin resistance and insulin-secretion dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabet care*, 2001, 24: 89-94
- [8] Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK general practice research database, 1990 - 1999. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 267-272
- [9] Becker MA, Levinson DJ. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*, 13th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, 2041-2071
- [10] Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*, 2006, 33: 1341-1344
- [11] Caspi D, Lubart E, Graff B, et al. The effect of min-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum*, 2000, 43 (1): 103-108
- [12] Michet CJ Jr, Evans JM, Fleming KC, et al. Common rheumatologic diseases in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995, 70 (12): 1205-1214
- [13] Foldes K, Petersilge CA, Weisman MH, et al. Nodal osteoarthritis and gout: a report of four new cases. *Skeletal Radiol*, 1996, 25: 421-424
- [14] Singh H, Torralba KD. Therapeutic challenges in the management of gout in the elderly. *Geriatrics*, 2008, 63 (7): 13-20
- [15] Hoekison KT, Wortmann RL. Management of gout in older adults: barriers to optimal control. *Drugs Aging*, 2007, 24 (1): 21-36
- [16] Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician*, 1999, 59 (4): 925-934
- [17] *Geriatric Medicine: An Evidence Based Approach*-4th Ed. (2003): Chapter 42. Rheumatologic Diseases-Daniel J. Brauner, Leif B. Sorensen, and Michael H. Ellman
- [18] Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (8): 1372-1374
- [19] Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 431: 13-18
- [20] Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med*, 1996, 334 (7): 445-451