

## · 高尿酸血症/痛风相关代谢性疾病专栏 ·

## 高尿酸血症/痛风流行病学特点及危险因素

王靖宇 常宝成

**【摘要】** 高尿酸血症/痛风的患病率逐年攀升,呈现高流行、年轻化、男性高于女性、沿海高于内地的流行趋势。肥胖、高血压、高血脂、高血糖等与高尿酸血症/痛风的发生、发展密切相关。小剂量阿司匹林、袢利尿剂和噻嗪类利尿剂等药物亦可促进血清尿酸水平的升高。高尿酸血症是 2 型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、心血管事件、脑卒中和慢性肾脏病等疾病的独立危险因素,是痛风发作的最主要生化基础和最直接病因。对于高尿酸血症/痛风患者,应强调早期发现和早期治疗。

**【关键词】** 高尿酸血症;痛风;流行病学;危险因素

**Epidemiological characteristics and risk factors of hyperuricemia/gout** Wang Jingyu, Chang Baocheng. Department of Diabetic Nephropathy, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 300070 Tianjin, China  
Corresponding author: Chang Baocheng, Email:changbc1970@126.com

**【Abstract】** The morbidity of hyperuricemia/gout increases gradually, which is characterized as hyperendemic, younger in age, higher male morbidity and higher morbidity in coastal areas. Obesity, hypertension, hyperlipidemia and hyperglycemia are closely related to the development and progression of hyperuricemia/gout. Low dose of aspirin, loop diuretics and thiazide diuretics all contribute to the increase of serum uric acid. Hyperuricemia is an independent risk factor for type 2 diabetes, hypertension, atherosclerosis, cardiovascular events, cerebral stroke and chronic kidney disease. Hyperuricemia is also the major biochemical basis and direct cause of gout attack. So the importance of early detection and early treatment should be emphasized for hyperuricemia/gout patients.

**【Key words】** Hyperuricemia; Gout; Epidemiology; Risk factor

早在公元前 5 世纪,希波克拉底就有关于痛风(gout)临床表现的记载。痛风一词源自拉丁文 Guta(一滴),意指一滴有害液体造成关节伤害,痛像一阵风,来得快,去得也快,故名痛风。古代痛风多好发于帝王将相,但随着生活水平的提高,痛风/高尿酸血症(HUA)的患病率逐年增加。尿酸生成增加和(或)排泄减少均可导致 HUA 的发生。国际上 HUA 定义为:正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平:男性血尿酸  $>420 \mu\text{mol/L}$ ,女性血尿酸  $>360 \mu\text{mol/L}$ 。当血尿酸水平超过关节单钠尿酸盐饱和度而析出沉积于外周关节及周围组织时,称为痛风。没有痛风发作的 HUA 称为无症状 HUA,因其没有明显的临床症状,尚未引起人们的足够重视。

## 1 HUA/痛风的流行病学特点

**1.1 HUA/痛风患病率逐年升高** 美国 2007—2008 年国家健康和营养调查(NHANES)发现,HUA 的患病率为 21.4%,比 1988—1994 年调查结果升高了 3.2%<sup>[1]</sup>。意大利 2009 年 HUA 的患病率达 11.9%,明显高于 2005 年的 8.54%<sup>[2]</sup>。同样,我国 HUA 患病率也呈显著升高趋势。20 世纪 80 年代初,我国对北京、上海、广州 20 岁以上的成年人调查发现,男性 HUA 患病率约 1.4%,女性为 1.3%;90 年代中后期男性 HUA 患病率为 8.2%~19.8%,女性为 5.1%~7.0%,10 年间我国 HUA 患病率增加约 10 倍<sup>[3]</sup>。HUA 是痛风发作的最主要生化基础和最直接病因,流行病学显示,近年来痛风发作也呈显著上升趋势。NHANES 数据显示,美国 1988—1994 年痛风患病率为 2.64%,2007—2010 年患病率升高至 3.76%<sup>[4]</sup>。意大利初级医疗保健数据库分析显示,2005 年 18 岁以上门诊患者痛风患病率为 0.67%,到 2009 年,患病率升高至 0.91%<sup>[2]</sup>。英国 2012 年

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.02.002

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院糖尿病肾病科,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所,卫生部激素与发育重点实验室,天津市代谢性疾病重点实验室

通信作者:常宝成,Email:changbc1970@126.com

调查显示:成人痛风患病率已高达3.22%,与1997年相比升高了63.9%<sup>[5]</sup>。2002年调查的2438名青岛常住居民中痛风患病率为0.36%;2004年,山东沿海地区(包括青岛、烟台、威海、日照和东营)成年常住居民调查显示,痛风患病率约为1.14%,2009年增加至1.36%<sup>[6]</sup>。

1.2 HUA/痛风患病率有明显地区、种族差异 全球范围内,发达国家HUA/痛风患病率高于发展中国家。北美和西欧国家痛风较为常见,患病率为1%~4%,而前苏联、伊朗、马来西亚等地区痛风患病率较低<sup>[7]</sup>。我国南方和沿海经济发达地区HUA/痛风患病率明显高于同期其他地区。2009—2010年中南大学肾脏病研究所采用多阶段分层、随机抽样方法分析了中国慢性肾脏病流行病学调查的资料,结果显示,中国成人HUA的患病率为8.4%,且城市患病率(14.9%)显著高于农村地区(6.6%),经济发达地区HUA患病率已接近国际经济发达地区<sup>[8]</sup>。HUA/痛风的这种地区分布特点可能与该地区居民摄入过多高嘌呤的海产品、动物内脏、肉类及大量饮酒等因素有关。

种族之间比较,毛利人和中国台湾人HUA/痛风患病率最高,甚至可达10%以上<sup>[9]</sup>。美国包括11963人的流行病学调查显示,黑人无论男女痛风发病率均高于白人<sup>[10]</sup>。而在我国不同民族中,回族血尿酸水平明显高于汉族,汉族明显高于维吾尔族,维吾尔族又明显高于哈萨克族,可能与不同民族遗传背景、地域特点及饮食习惯有关。

1.3 HUA/痛风患病随年龄增加而升高,且呈年轻化趋势 美国2007—2008年的NHANES数据发现,20~29岁组痛风患病率为0.4%,30~39岁组为1.3%,40~49岁组为3.3%,50~59岁组为3.7%,60~69岁组为8.0%,70~79岁组为9.3%,而80岁以上组高达12.6%,可能与年龄增长、肾功能下降以及尿酸排泄降低有关<sup>[1]</sup>。另外,按年龄段分组,HUA患病人群呈年轻化趋势,2006年,宁波男性、女性HUA患病年龄分别为(43.6±12.9)岁和(55.7±12.4)岁,比1998年上海调查结果中男性、女性患病年龄分别提前15岁和10岁<sup>[11]</sup>。

1.4 HUA/痛风患病率性别差异明显 大量研究显示,HUA/痛风的发生有明显的性别差异,男性患病率显著高于女性。不同国家调查显示,痛风患病率男性:女性约3~4:1<sup>[7]</sup>。男性痛风发生风险与年龄呈线性相关,随着年龄的增长,痛风的发生率稳定增长;而女性在绝经期前痛风风险很低,绝经后迅速升

高。考虑与雌二醇的促尿酸排泄作用有关;另外,雄激素可促进肾小管尿酸重吸收、抑制尿酸排泄,且男性饮酒量、饮酒频率及高嘌呤饮食明显高于女性。

## 2 HUA/痛风的危险因素

2.1 肥胖 肥胖与HUA/痛风的关系由来已久。1951年Gertler等即发现血尿酸水平升高与体重及身高/体重比有明确的相关关系。从美国1988—1994年和2007—2010年两个NHANES数据来看,体重指数与HUA和痛风均呈线性正相关<sup>[4]</sup>。荟萃分析显示:相对于体重指数为20 kg/m<sup>2</sup>的患者,体重指数为25,30,35,40 kg/m<sup>2</sup>的患者发生痛风的相对风险分别为1.78,2.67,3.62和4.64,即体重指数增加,痛风发作风险增加<sup>[12]</sup>。有效减重可使HUA患者血尿酸水平下降。肥胖是HUA的独立危险因素,其导致HUA的可能机制如下:(1)内脏脂肪堆积,游离脂肪酸增加,导致5-磷酸核糖向磷酸核糖焦磷酸进行的从头合成亢进,尿酸合成增加。(2)肥胖患者常合并胰岛素抵抗,高水平的胰岛素可刺激肾小管Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>交换,在H<sup>+</sup>排泌增加的同时,肾小管尿酸重吸收增加。(3)交感神经系统和肾素-血管紧张素系统激活,乳酸产生增加,乳酸可竞争性抑制肾小管尿酸排泌,使血尿酸水平增加。

2.2 饮酒 过量的酒精摄入是痛风发作的独立危险因素。美国保健随访研究发现,与不摄入酒精者相比,每日摄入酒精量0.1~4.9 g,5.0~9.9 g,10.0~14.9 g,15.0~29.9 g,30.0~49.9 g及>50 g者发生痛风的相对危险性分别为1.09,1.25,1.32,1.49,1.96及2.53<sup>[13]</sup>。啤酒中含有大量嘌呤成分,因此诱发痛风的风险最大。饮酒促进血尿酸水平升高的可能原因:(1)乙醇刺激人体合成乳酸,乳酸竞争性抑制肾小管尿酸排泌。(2)乙醇可通过增加ATP降解为单磷酸腺苷,从而促进尿酸生成。(3)某些酒类,特别是发酵型饮品如啤酒,在其发酵过程中产生大量嘌呤,长期大量饮用可促进HUA甚至痛风的发生。(4)饮酒的同时常伴随高嘌呤食物的摄入,更增加HUA和痛风的发生风险。(5)长期大量饮酒导致的慢性酒精相关性肝脏疾病与胰岛素水平升高有关,可抑制胰岛素信号通路,增加胰岛素抵抗风险,使尿酸重吸收增加,血尿酸水平升高<sup>[14]</sup>。

2.3 高血压 高血压患者血尿酸水平与HUA的患病率均显著高于非高血压者。初诊高血压患者和血压正常的健康体检者对比研究发现,高血压患者血尿酸水平显著高于血压正常者,且高血压组HUA患病率达56%以上,显著高于血压正常组

(22.5%)<sup>[15]</sup>。高血压是痛风发作的独立危险因素。对美国居民进行长达 9 年的随访,发现患有高血压的参与者发生痛风的风险显著高于非高血压者(4.6% vs. 1.5%)<sup>[16]</sup>。其可能机制为,高血压导致微血管病变,组织缺氧,血乳酸水平升高,抑制尿酸盐在肾小管分泌,引起尿酸滞留导致 HUA;另外,不少高血压患者长期应用利尿剂,袢利尿剂和噻嗪类利尿剂等均可促进血尿酸水平增加。

**2.4 高血糖** 高血糖是 HUA 的危险因素。糖尿病患者嘌呤分解代谢增强、尿酸生成增加,血尿酸水平升高,而 HUA 可加重肾脏损伤,使肾脏尿酸排泄减少,进一步加重 HUA 的发生、发展。但血糖与血尿酸水平的变化并非线性相关。研究发现,空腹血糖在 7~9 mmol/L 时,随着空腹血糖升高,血尿酸水平逐渐升高;当空腹血糖 > 10 mmol/L 时,随着空腹血糖的升高,血尿酸水平反而下降<sup>[17]</sup>。另一研究提示, HbA1c 6%~6.9% 时,随着 HbA1c 的升高,血尿酸水平升高;当 HbA1c ≥ 7.0% 时,随着 HbA1c 的升高,血尿酸水平却降低<sup>[18]</sup>。糖尿病对痛风发作的影响也有类似的结果。健康改善网络数据库显示,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者痛风发作的风险降低了 33%,且随着糖尿病病程的延长,痛风发作的相对危险度降低,这种现象在 1 型糖尿病患者中更为明显<sup>[19]</sup>。分析原因,这种相反的变化可能与中至重度高血糖导致糖尿,而由此导致的渗透性利尿、血尿酸重吸收减少有关<sup>[18]</sup>。另外,与非糖尿病患者相比,糖尿病前期者血尿酸水平升高。除了高血糖的作用外,糖尿病前期者胰岛素抵抗明显。研究显示,胰岛素抵抗时,血尿酸水平升高,与空腹 C 肽、空腹胰岛素水平呈正相关<sup>[18]</sup>。高水平的胰岛素可刺激肾小管 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> 交换,在 H<sup>+</sup> 分泌增加的同时,肾小管尿酸重吸收增加<sup>[20]</sup>。另外,也可能与高胰岛素激活肾脏尿酸转运体 1,促进尿酸重吸收有关<sup>[21]</sup>。

**2.5 脂代谢紊乱** 与胰岛素抵抗相关的脂代谢紊乱以极低密度脂蛋白、甘油三酯的升高和高密度脂蛋白-胆固醇的下降为特征。早在 1975 年 Bansal 就证实了血尿酸水平与脂代谢紊乱相关。血清低密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯升高是 HUA 的危险因素之一。血尿酸水平每升高 60 μmol/L,甘油三酯升高 0.6 mmol/L,总胆固醇升高 0.05 mmol/L<sup>[22]</sup>。高甘油三酯血症在男性(尿酸 < 420 μmol/L),甚至可以确认为痛风诱因<sup>[23]</sup>。在甘油三酯的合成过程中,肝脏内游离脂肪酸合成增加,这与嘌呤的重新合成相关,从而加速尿酸的产生。

**2.6 其他** 富含嘌呤的食物(如肉类、海鲜)可增加 HUA/痛风发生风险;果糖是唯一可升高血尿酸水平的碳水化合物,可促进尿酸合成,抑制尿酸排泄,故含果糖饮料等的大量摄入可使血尿酸水平升高。慢性肾脏病患者 HUA/痛风患病率增高,且 HUA 加速肾功能不全的进展<sup>[24]</sup>。2 型糖尿病、代谢综合征及冠心病患者血尿酸水平与血清肌酐呈正相关,与估算的肾小球滤过率呈负相关<sup>[17]</sup>。美国居民动脉粥样硬化风险研究数据显示,肾小球滤过率下降(< 60 ml/min)的患者痛风发生风险是肾小球滤过率(> 90 ml/min)正常患者的两倍<sup>[16]</sup>。多种药物与 HUA 密切相关。袢利尿剂、噻嗪类利尿剂发生痛风的相对危险度分别为 2.64 和 1.70<sup>[25]</sup>。小剂量阿司匹林(75~150 mg/d)、环孢素、他克莫司和吡嗪酰胺等可促进血尿酸升高,增加痛风的发生风险。

### 3 HUA/痛风的危害

HUA 是 2 型糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、心血管事件、脑卒中、慢性肾脏疾病等的独立危险因素,是痛风发作的最主要生化基础和最直接病因。美国 2007—2008 年的 NHANES 数据显示:70% 以上的痛风患者合并高血压或 2 期以上的慢性肾脏病,50% 的痛风患者合并肥胖,25% 的痛风患者合并糖尿病<sup>[26]</sup>。而一项针对痛风患者长达 6~7 年的随访发现,血尿酸水平长期高于 360 μmol/L 的患者,高血压、糖尿病、心血管疾病和尿路结石的风险均显著增加<sup>[27]</sup>。

HUA 是 2 型糖尿病的危险因素。一项荟萃分析纳入共包含 42 834 名参与者的 14 个队列研究,随访 2~13.5 年,结果显示,血尿酸水平每增加 60 μmol/L,新发糖尿病风险增加 17%<sup>[28]</sup>。血尿酸水平升高可加重胰岛素抵抗,考虑与尿酸降低一氧化氮水平,进而减少一氧化氮介导的血管扩张使葡萄糖吸收受损有关;另外,尿酸可直接促进炎症反应、氧化应激,导致胰岛素抵抗。2 型糖尿病患者血尿酸水平是糖尿病周围神经病变、外周动脉疾病的独立预测因子;且与糖尿病肾病发生、发展密切相关,基础血尿酸水平升高,使糖尿病患者微量/大量蛋白尿及早期肾功能减退风险增加<sup>[17]</sup>。

HUA 是高血压的独立危险因素。包括 18 个前瞻性队列研究共 55 607 例参与者的荟萃分析显示,血尿酸水平每增加 60 μmol/L,高血压发生的相对风险增加 13%<sup>[29]</sup>。同时,HUA 亦可增加高血压患者的靶器官损害。研究显示,血尿酸水平与高血压患者中微量白蛋白尿的发生率显著呈正相关( $r =$

0.529,  $P < 0.001$ )。高血压合并 HUA 的患者左心室肥厚的发生率显著高于血尿酸水平正常的高血压患者,血尿酸水平是高血压患者心血管损害的可靠标志物<sup>[30]</sup>。而应用别嘌醇等药物降低尿酸的过程中,患者的高血压也得到一定程度的改善。

HUA 可增加冠心病的发生及死亡风险。一项荟萃分析显示,在校正了年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟和高胆固醇血症等因素后,HUA 患者冠心病总体发生风险为 1.09,冠心病死亡风险为 1.16;血尿酸水平每升高 60  $\mu\text{mol/L}$ ,冠心病的死亡风险增加 12%,且女性相关性更显著<sup>[31]</sup>。此外,HUA 亦是急性心肌梗死、脑卒中等心血管事件的独立危险因素。HUA 对心血管的损害可能与血尿酸水平升高激活肾素-血管紧张素系统、炎症反应、促进脂质过氧化、破坏血管内皮细胞、加速血管壁脂质沉积等有关。

因此,对于 HUA/痛风患者,应强调早期发现和早期治疗。对于高危人群(高龄、男性、肥胖、一级亲属中有痛风史、静坐的生活方式等),应定期检测血尿酸水平,及早发现 HUA。对于痛风患者,要积极做好三级预防。一级预防:痛风患者应采用低热能膳食,以保持理想体重,避免高嘌呤食物,严格戒饮各种酒类,多饮水保持尿量;二级预防:避免促使尿酸盐结晶的诱因;避免受凉受潮、过度疲劳、精神紧张,穿鞋要舒适,防止关节损伤,慎用影响尿酸排泄的药物;三级预防:对巨大痛风结石如有穿破的危险,或在关节邻近影响关节功能者,应考虑手术切除。对已穿破形成窦道者可将尿酸盐结晶刮除,待肉芽组织形成后再植皮;如关节已有严重破坏者,必要时可作关节融合。

## 参 考 文 献

- [1] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population; the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008 [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10):3136-3141. DOI:10.1002/art.30520.
- [2] Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5):694-700. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201254.
- [3] 胡大一,丁荣晶. 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]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(4):253-256. DOI:10.3969/j.issn.1008-1089.2011.02.028.
- [4] Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1):127-132. DOI:10.1002/acr.21791.
- [5] Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4):661-667. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204463.
- [6] 路杰,崔凌凌,李长贵. 原发性痛风流行病学研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(3):244-247. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.03.020.
- [7] Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(11):649-662. DOI:10.1038/nrrheum.2015.91.
- [8] Liu H, Zhang XM, Wang YL, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling[J]. *J Nephrol*, 2014, [Epub ahead of print].
- [9] Tu FY, Lin GT, Lee SS, et al. Prevalence of gout with comorbidity aggregations in southern Taiwan[J]. 2015, 82(1):45-51. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.07.002.
- [10] Maynard JW, McAdams-DeMarco MA, Law A, et al. Racial differences in gout incidence in a population-based cohort: Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 179(5):576-583. DOI:10.1007/s40620-014-0082-z.
- [11] 毛玉山,周丽诺,叶红英,等. 宁波市某石化企业员工高尿酸血症和痛风患病率调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(4):338-341. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2006.04.011.
- [12] Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(8):1591-1601. DOI:10.1007/s00394-014-0766-0.
- [13] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study[J]. *Lancet*, 2004, 363(9417):1277-1281. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
- [14] Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(2):210-216. DOI:10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
- [15] 王占成,阮长武,姬文慧,等. 无症状高尿酸血症与高血压关系的研究[J]. *医学综述*, 2013, 19(23):4367-4369. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2013.23.050.
- [16] McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2012, 14(10):675-679. DOI:10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x.
- [17] Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: is there a link? [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(27):4930-4937. DOI:10.2174/1381612811319270016.
- [18] Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels--the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(5):713-717. DOI:10.1093/rheumatology/ken066.
- [19] Rodríguez G, Soriano LC, Choi HK. Impact of diabetes against the future risk of developing gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(12):2090-2094. DOI:10.1136/ard.2010.130013.

(下转第 88 页)

- 2004,10(4):190-204.
- [33] Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, et al. Association of incident gout and mortality in dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008,19(11):2204-2210. DOI: 10.1681/ASN.2007111256.
- [34] Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients [J]. *Prog Transplant*, 2004, 14 (2): 143-147.
- [35] Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440 (7081): 237-241.
- [36] So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9 (2): R28.
- [37] So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 3064-3076. DOI: 10.1002/art.27600.
- [38] Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout [J]. *Am J Med*, 2011, 124(2): 155-163. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.09.012.
- [39] Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(2): 135-140.
- [40] Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, et al. Gout-current diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106 (34-35): 549-555. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0549.
- [41] Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment [J]. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 22-34.
- [42] Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 1998, 57(9): 545-549.
- [43] Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30 (12): 1035-1038. DOI: 10.1080/15257770.2011.622732.
- [44] Mazali FC, Johnson RJ, Mazzali M. Use of uric acid-lowering agents limits experimental cyclosporine nephropathy [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 120(1): e12-e19. DOI: 10.1159/000330274.

(收稿日期:2016-01-21)

(上接第 81 页)

- [20] Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12 (2): 113-119. DOI: 10.1007/s11906-010-0098-2.
- [21] Doshi M, Takiue Y, Saito H, et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model mice [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1290-1294. DOI: 10.1080/15257770.2011.603711.
- [22] Bicker C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02155-5.
- [23] Chen JH, Pan WH, Hsu CC, et al. Impact of obesity and hypertriglyceridemia on gout development with or without hyperuricemia: a prospective study [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(1): 133-140. DOI: 10.1002/acr.21824.
- [24] Krishnan E. Chronic kidney disease and the risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (12): 3271-3278. DOI: 10.1002/art.38171.
- [25] Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 185-196. DOI: 10.1002/art.38203.
- [26] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. *Am J Med*, 2012, 125 (7): 679-687. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [27] Joo K, Kwon SR, Lim MJ, et al. Prevention of comorbidity and acute attack of gout by uric acid lowering therapy [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(5): 657-661. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.657.
- [28] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1737-1742. DOI: 10.2337/dc09-0288.
- [29] Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63 (1): 102-110. DOI: 10.1002/acr.20344.
- [30] Ofori SN, Odia OJ. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 253-261. DOI: 10.2147/VHRM.S61363.
- [31] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62 (2): 170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.

(收稿日期:2016-01-18)