

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.022

文章编号: 1005-8982(2017)19-0106-05

血尿酸持续达标治疗在难治性痛风中的意义

杨舟, 詹锋, 林书典, 张延

(海南省人民医院 肾病风湿科, 海南 海口 570100)

摘要:目的 为促进难治性痛风患者血尿酸持续达标治疗的有效实施,引起患者及医护人员对血尿酸持续达标治疗的重视,形成规范化的治疗和管理措施提供科学依据。**方法** 选取 2013 年 6 月-2015 年 6 月海南省人民医院肾病风湿科住院的原发性难治性痛风患者 92 例为研究对象,对患者进行 1 年的治疗及随访,记录其治疗实施情况和疾病控制情况。**结果** 在过去的 1 年中,有 39 例患者坚持实施了规范化血尿酸持续达标治疗,患者依从率为 42.4%;经过 1 年的治疗,坚持血尿酸持续达标治疗的患者痛风发作频率较治疗前降低($Z = -3.020, P = 0.003$),受累关节数有所减少($Z = -2.453, P = 0.014$),痛风石体积缩小了($\chi^2 = 5.786, P = 0.013$),有并发症的患者人数也明显减少($\chi^2 = 4.083, P = 0.039$);1 年后,坚持“血尿酸持续达标治疗”的患者痛风发作频率($Z = 2.915, P = 0.004$)、受累关节数($Z = 2.881, P = 0.004$)、痛风石体积缩小率($\chi^2 = 6.321, P = 0.012$)均少于未坚持血尿酸持续达标治疗的患者。**结论** 血尿酸持续达标治疗可有效降低痛风发作频率、减少受累关节数、缩小痛风石体积和减少并发症的发生,今后需通过加强健康宣教、建立患者的随访档案、及时监督患者复查、规范痛风的非药物和药物治疗和关注并发症,以推动血尿酸持续达标规范化治疗更好地实施。

关键词: 血尿酸;持续达标治疗;难治性痛风

中图分类号: R589.7

文献标识码: A

Significance of continuous standard treatment of blood uric acid in patients with primary intractable gout

Zhou Yang, Feng Zhan, Shu-dian Lin, Yan Zhang

(Department of Rheumatic Immunology, Hainan Provincial People's Hospital,
Haikou, Hainan 570100, China)

Abstract: Objective To implement the continuous standard treatment of blood uric acid in patients with primary and intractable gout, in order to draw attention of the patients and health care workers to this treatment, and provide scientific basis for the standardization of treatment and management measures. **Methods** Ninety-two patients with primary refractory gout in the Department of Rheumatic Immunology in our hospital from June 2013 to June 2015 were chosen. They were followed up for 1 year, and the treatment and disease control were recorded. **Results** In the past 1 year, 39 patients (42.4%) adhered to the continuous standard treatment of blood uric acid, the frequency of gout attack ($P < 0.05$) and the number of affected joints ($P < 0.05$) were significantly reduced, most tophi were narrowed ($P < 0.05$), and the number of the patients with complications were significantly reduced ($P < 0.05$). After one year of treatment, the frequency of gout attack ($P < 0.05$), the number of affected joints ($P < 0.05$) and the reduction rate of tophus volume ($P < 0.05$) were significantly decreased in the patients who adhered to the continuous standard treatment of blood uric acid compared to the patients who did not. **Conclusions** The continuous standard treatment of blood uric acid can effectively reduce the frequency of gout attack, the number of affected joints, the volume of tophi and the incidences of complications; hence we need to strengthen the health education, establish the patients' follow-up files and timely supervise the patients to review, standardize the drug and non-drug therapies for gout, and pay attention to complications, so as to promote better implementation of the continuous standard treatment of

收稿日期: 2016-12-03

[通信作者] 詹锋, E-mail: renal@126.com

blood uric acid.

Keywords: serum uric acid; continuous standard treatment; primary and intractable gout

痛风是由单钠尿酸盐沉积于关节、滑膜或其他器官组织所导致的局部炎症性疾病,多伴有痛风石形成、关节畸形和肾功能不全等,严重影响了患者的生活质量和寿命^[1-3]。2012年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)提出了痛风诊治指南,表明有效控制血尿酸是治疗痛风的关键^[4-5]。然而,痛风的治疗是一个长期综合管理的过程,在我国乃至全世界,其治疗依旧不够规范^[6]。本研究对海南省人民医院难治性痛风患者进行了相关治疗,了解其血尿酸持续达标治疗的依从性和治疗意义,为引起患者及医护人员对血尿酸持续达标治疗的重视,形成规范化的治疗和管理措施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年6月-2015年6月本院肾病风湿科住院的原发性难治性痛风患者92例为研究对象,所有患者符合ACR痛风分类标准,认知障碍及不愿意配合者除外。收集患者1年内血尿酸持续达标治疗情况,1年测量次数不少于12次,以每次血尿酸水平达到正常为标准,持续12次及以上即可以为患者坚持实施了血尿酸持续达标治疗,否则,认为患者未能坚持血尿酸持续达标治疗。首次入院时,记录患者年龄、性别、体重指数、病程、家族史、痛风发作频率/年、受累关节数、痛风石个数和体积、合并症(心血管疾病、肾病等)以及既往使用降尿酸药物的情况,然后,对患者进行1年的治疗及随访,1年以后,记录患者治疗实施情况和疾病控制情况。

1.2 痛风治疗方法

1.2.1 非药物治疗 痛风的非药物治疗总结来说是12个字:管住嘴,迈开腿,控体重,多喝水。难治性痛风患者应减少食用动物内脏、海鲜等高嘌呤食物,避免饮用酒精饮料,戒烟,多吃新鲜蔬菜和水果,坚持适量运动,每周要进行5次以上有氧运动,超重或肥胖者应减轻体重,每日饮水2 000~3 000 ml,以白开水、碱性矿泉水和果汁为主。

1.2.2 药物治疗 当血尿酸值 $>540\mu\text{mol/L}$ 时,则应立即采取药物治疗。临床上降尿酸药物一般有3类药物:①促尿酸排泄药,包括苯溴马隆和丙磺舒,

分别适用于原发性高尿酸血症及非发作期痛风性关节炎和肾功能正常的高尿酸血症患者;②抑制尿酸生成的药物,包括别嘌醇和非布司他,适用于反复发作的慢性痛风者或痛风患者高尿酸血症的长期治疗;③促尿酸分解的药物,包括拉布立酶和聚乙二醇尿酸酶,主要用于难治性痛风,特别是肿瘤溶解综合症患者或急性尿酸性肾病患者。

本院常用的治疗药物是别嘌醇、非布司他和苯溴马隆。

1.3 治疗实施方法

持续达标治疗包含了持续和达标2层含义,其中,持续是指治疗过程的持续性,降尿酸过程所需数年、数10年、几十年不等;达标即控制血尿酸水平达到正常标准,对于一般痛风患者,血尿酸应控制在 $360\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl)以下,而对于难治性痛风患者,血尿酸应控制在 $240\mu\text{mol/L}$ (4 mg/dl)以下。

1.4 疾病控制

在1年的随访期间内,定期监测研究对象的血尿酸水平。在调整降尿酸药物的过程中,患者每2~5周须测定一次尿酸水平,每3~6个月须定期复查血常规、尿常规、肾功能,6~12个月须定期复查血压、血糖、肝功能、消化系统和泌尿系统B超,了解其身体状况。

治疗1年后,收集患者疾病控制情况,包括患者痛风发作频率,是否有新关节受累,是否有新发痛风石,B超检查痛风石数量和大小变化的变化,记录患者合并症(心血管事件/肾脏疾病等)发生的频率。

1.5 统计学方法

数据处理采用SPSS16.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用构成比/率(%)表示,比较采用 χ^2 检验或配对 χ^2 检验,等级资料以频数表示,比较采用秩和检验或配对样本的符号秩检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者首次入院情况

92例难治性痛风患者平均年龄为(56.4 ± 17.8)岁,平均病程为(7.8 ± 3.3)年,男女性别比为33:13,50%的患者超重或肥胖,28.3%的患者有痛风家族史,47.8%的患者每月都有痛风发作,84.8%的患

者受累关节超过 1 个,63.0%的患者有痛风石,52.3%的患者出现并发症,52.3%患者须长期使用降尿酸药物。

2.2 患者血尿酸持续达标治疗实施情况

对 92 例难治性痛风患者实施相关治疗和综合管理,1 年后,坚持血尿酸持续达标治疗的患者有 39 例,患者依从率为 42.4%。其余患者中,失访者 9 例,占 9.8%,转院治疗者 7 例,占 7.6%,未能坚持血尿酸持续达标治疗者 37 例,占 40.2%。观察每个月患者血尿酸持续达标治疗的实施情况,随着时间的推移,未能坚持血尿酸持续达标治疗的患者越来越多,在 5~7 个月的时候增长较快,见表 1 和图 1。

2.3 坚持血尿酸持续达标治疗患者治疗前后痛风相关情况比较

比较坚持血尿酸持续达标治疗患者治疗前后痛风发作频率、受累关节数、痛风石和合并症发生情况,发现经过 1 年的血尿酸持续达标治疗后,患者痛风发作频率降低($Z=-3.020, P=0.003$),受累关节数减少($Z=-2.453, P=0.014$),大部分患者的痛风石体积缩小($\chi^2=5.786, P=0.013$),有并发症的患者人数也减少($\chi^2=4.083, P=0.039$),差异有统计学意义。见表 2。

2.4 两组患者治疗后痛风相关情况比较

比较 39 例坚持血尿酸持续达标治疗的患者和 37 例未坚持血尿酸持续达标治疗的患者 1 年后痛风发作频率、受累关节数、痛风石和合并症发生情况,发现坚持血尿酸持续达标治疗的患者痛风发作频率($Z=2.915, P=0.004$)、受累关节数($Z=2.881,$

$P=0.004$)、痛风石体积缩小发生率($\chi^2=6.321, P=0.012$)均少于未坚持治疗的患者,差异有统计学意义。见表 3。

表 1 患者血尿酸持续达标治疗实施情况 例(%)

月份	坚持血尿酸持续达标治疗	未坚持血尿酸持续达标治疗	失访	转院	合计
1	87(94.6)	4(4.3)	1(1.1)	0(0.0)	92(100.0)
2	84(91.3)	6(6.5)	2(2.2)	0(0.0)	92(100.0)
3	79(85.8)	10(10.9)	2(2.2)	1(1.1)	92(100.0)
4	76(82.6)	12(13.0)	3(3.3)	1(1.1)	92(100.0)
5	70(76.1)	16(17.4)	4(4.3)	2(2.2)	92(100.0)
6	64(69.6)	22(23.9)	4(4.3)	2(2.2)	92(100.0)
7	55(59.8)	30(32.6)	5(5.4)	2(2.2)	92(100.0)
8	51(55.4)	32(34.8)	6(6.5)	3(3.3)	92(100.0)
9	49(53.3)	32(34.8)	7(7.6)	4(4.3)	92(100.0)
10	44(47.8)	35(38.1)	8(8.7)	5(5.4)	92(100.0)
11	40(43.5)	37(40.2)	8(8.7)	7(7.6)	92(100.0)
12	39(42.4)	37(40.2)	9(9.8)	7(7.6)	92(100.0)

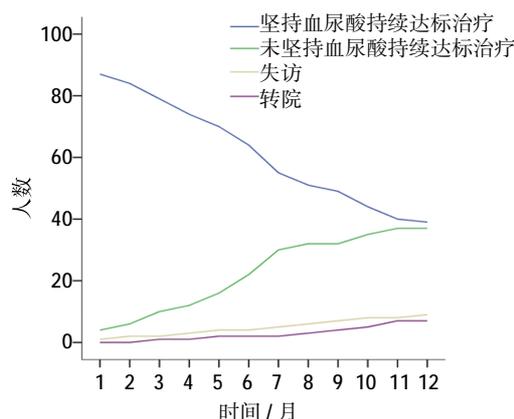


图 1 患者不同月份血尿酸持续达标治疗实施情况

表 2 坚持血尿酸持续达标治疗患者治疗前后痛风相关情况比较

组别	痛风发生频率				单关节	受累关节		痛风石体积		并发症	
	每年 1 次	6 个月 ~ 1 年 / 次	2~6 个月 / 次	持续或 每月 1 次		寡关节 (2~4 个)	多关节 (≥5 个)	大(直径 ≥ 1 cm)	小(直径 < 1 cm)	有	无
治疗前	2	8	10	19	6	18	15	25	14	22	14
治疗后	6	13	14	6	14	18	7	15	24	14	25
Z/χ^2 值			-3.020			-2.453		5.786		4.083	
P 值			0.003			0.014		0.013		0.039	

表 3 两组患者治疗 1 年后痛风相关情况比较

组别	痛风发生频率				单关节	受累关节		痛风石体积		并发症	
	每年 1 次	6 个月 ~ 1 年 / 次	2~6 个月 / 次	持续或 每月 1 次		寡关节 (2~4 个)	多关节 (≥5 个)	大(直径 ≥ 1 cm)	小(直径 < 1 cm)	有	无
坚持治疗组(n=39)	6	13	14	6	14	18	7	12	27	14	25
未坚持治疗组(n=37)	2	5	16	14	3	22	14	22	15	18	19
Z/χ^2 值			2.915			2.881		6.321		1.266	
P 值			0.004			0.004		0.012		0.260	

3 讨论

痛风是一种尿酸盐晶体沉积所导致的疾病,其特点是疾病预防难、病程长、多伴发合并症,晚期医疗费用较高,而治疗效果欠佳⁷。本研究发现,相对于治疗前,坚持尿酸持续达标治疗的患者痛风发作频率降低,受累关节数减少,大部分患者的痛风石体积均缩小,有并发症的患者人数也减少,达到了较好的治疗效果。本研究还比较了坚持尿酸持续达标治疗的患者和未能坚持尿酸持续达标治疗的患者 1 年后痛风发作频率、受累关节数、痛风石体积和合并症发生情况,发现坚持尿酸持续达标治疗的患者痛风发作频率、受累关节数、痛风石体积缩小发生率均少于未能坚持患者。因此,对难治性痛风患者进行科学有效的管理,保证尿酸持续达标是痛风治疗的关键,希望通过本次研究,引起患者及医护人员对“尿酸持续达标治疗”的重视。

痛风的治疗是一个长期的过程,涉及急性发作期、长程降尿酸、合并症治疗等多个环节,既要及时有效地控制痛风的急性发作,又要长期控制患者尿酸水平以减少尿酸盐沉积对关节和肾脏所造成的损害⁸⁻¹⁰。本研究发现,患者实施规范化尿酸持续达标治疗的依从率仅达到了 42.4%,这可能与治疗过程中,患者缺乏痛风治疗相关知识,治疗的主动性和依从性较差,而部分医师主要关注痛风的急性发作,不够重视尿酸水平的长期有效控制,降尿酸时间不持续且力度不够有关¹¹⁻¹²。结合研究结果和治疗过程中的经验,在今后的治疗过程中,不仅要根据患者实际情况,规范其药物治疗和非药物治疗方法,还要依循以下 3 点,提高难治性痛风患者尿酸持续达标治疗的依从性和治疗效果,希望通过本次研究,能为形成规范化的治疗和管理措施提供科学依据。

①加强健康宣教:健康宣教时痛风规范化治疗是很重要的一个环节,医师需要向患者解释痛风的发生原理,不同阶段治疗的方案和目的,预防性痛风进一步发展的重要性,强调高尿酸血症与痛风发生、复发和严重化密切相关,并对痛风患者给予生活方式和用药指导,更有效及时地采取措施来预防各种急慢性并发症的发生。对文化水平较低的患者,可采用发放图文小册的方式进行宣教,在思想上对患者进行引导,告知患者规律用药和定期复查的重要性,对于文化水平较高的患者,重点是解答患者的疑惑,巩固其疾病相关知识。医院每月可开展与痛风

相关的专题小讲座和病友交流会,鼓励病友间相互交流和分享治病心得,以提高患者对疾病的认知和增强其坚持治病的信心和决心;②建立患者的随访档案:一旦启动尿酸持续达标治疗,就要建立患者的随访档案,及时监督患者进行复查。一般患者每 2~5 周须测定一次尿酸水平,作为调整药物剂量的依据。在尿酸达标、痛风症状和体征消失之后,患者还应继续使用药物的最小维持剂量,以保证尿酸长期维持在目标范围之内。主管医师每隔一段时间须进行电话回访,尤其是治疗 5~7 个月时,针对患者存在的问题进行及时反馈和指导,对于长期不参加随访和复查的患者,须电话提醒或上门访视进行督促;③关注并发症:在规范化治疗的同时,要及时关注患者与尿酸有关的代谢性疾病和心血管危险因素,积极控制高血压、高脂血、高血糖、冠心病和肾功能不全等并发症,同时告知患者定期监测肝肾功能,注意观察药物可能产生的不良反应。对有合并症的患者提倡使用一箭双(三)雕药物,如阿托伐他汀、氯沙坦等分别适合于痛风合并高血脂和高血压的患者,痛风合并糖尿病的患者应尽量避免使用磺脲类以及双胍类降糖药,以减少其对肾功能的影响。

尿酸持续达标治疗是痛风治疗的关键,可有效降低痛风发作频率、减少受累关节数、缩小痛风石体积和减少并发症的发生,今后须通过加强健康宣教、建立患者的随访档案、及时监督患者复查、规范痛风的非药物和药物治疗和关注并发症,对难治性痛风患者进行科学有效的管理,推动的尿酸持续达标规范化治疗更好地实施。

参 考 文 献:

- [1] 曾学军.《2010 年中国痛风临床诊治指南》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(6): 438-441.
- [2] OH J S, CHOI S W, KOO B S, et al. Efficacy of combined treatment with allopurinol and benzbromarone in gout patients with chronic renal impairment [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 63 (Suppl 10): S401.
- [3] 王昱, 张卓莉. 痛风难治的原因和治疗现状 [J/CD]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(10): 11-15.
- [4] 刘湘源. 不容忽视痛风的降尿酸治疗 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010; 14(6): 361-363.
- [5] KHANNA D, FITZGERALD J D, KHANNA P, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2012, 64(10): 1431-1446.

- [6] 刘湘源, 郑晓娟. 尿酸持续达标是难治性痛风治疗的关键[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(2): 168-170.
- [7] 林颖达, 朱小霞, 薛愉, 等. 痛风研究进展[J]. 内科理论与实践, 2011; 6(5): 379-386.
- [8] TERKELTAUB R. Update on gout: new therapeutic strategies and options[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(1): 30-38.
- [9] 吴炜戎, 罗政, 江东霖, 等. 广州社区风湿病患者生命质量现状及影响因素的调查研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(21): 2490-2494.
- [10] 刘慧, 迟蕾, 阎志翻, 等. 高尿酸血症与痛风的流行特征及影响因素[J]. 中国现代医药杂志, 2011, 12(7): 106-108.
- [11] 杨俊萍. 对痛风患者进行科学管理的必要性 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(1): 58-60.
- [12] 赵大宝. 应将痛风当作慢性进展性疾病进行量化评估和长期达标治疗[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(3): 145-147.

(张蕾 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 旬刊(2017 年 7 月开始), 系中国科技论文统计源期刊、北大中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设基础研究·论著、临床研究·论著、综述、新进展研究·论著、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投稿细则

1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。	6. 所有栏目需附关键词 3~5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。
2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。	7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm × 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。
3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。	8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期); 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版地: 出版社, 年份; 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5. 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.
4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。	9. 综述第一作者须有副高以上职称证明, 并注明综述人、审校人字样(参考文献 35 条以上)。
5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200~500 个字。综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。	10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。