

药源性高尿酸血症临床分析及风险管理

任晓蕾¹, 詹轶秋¹, 张春燕¹, 黄琳¹, 封宇飞²

1. 北京大学人民医院药学部 (北京 100044)
2. 北京大学人民医院临床试验机构 (北京 100044)

【摘要】目的 从临床实例出发探讨药源性高尿酸血症的发生特点, 为临床用药安全及风险管理提供依据。**方法** 检索建库至 2022 年 12 月 31 日医药期刊公开发表的药源性高尿酸血症的病例报道, 同时收集我院 2010—2022 年上报的药源性高尿酸血症不良反应 (ADR) 报告, 提取患者性别、年龄、怀疑药品、药品的用法用量、血尿酸水平、ADR 诱导时间、治疗与转归等信息进行统计分析。**结果** 共纳入病例 45 例, 其中文献病例 18 例, 我院 ADR 病例 27 例。男性 25 例, 女性 20 例, 年龄 14~82 岁, 平均年龄 (53.18 ± 19.45) 岁; 引起高尿酸血症的药物主要涉及抗结核药、利尿药、抗感染药、复方降压药、抗血小板药、质子泵抑制剂、调节免疫功能药和抗精神病药。用药后血尿酸 $> 420\sim 480 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 4 例, $> 480\sim 540 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 13 例, $> 540 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 28 例。高尿酸血症的诱导时间最短为 2 d, 最长数年。经停药、对症治疗或药物减量后血尿酸水平下降或恢复正常。**结论** 多种药物可引起高尿酸血症, 服用易引起高尿酸血症药物的患者, 尤其是老年患者, 应定期监测血尿酸水平。医务人员应了解易引起高尿酸血症的药物, 做好用药风险管理, 减少药源性高尿酸血症的发生。

【关键词】 高尿酸血症, 药源性; 安全用药; 风险管理

Clinical analysis and risk management of drug-induced hyperuricemia

Xiao-Lei REN¹, Yi-Qiu ZHAN¹, Chun-Yan ZHANG¹, Lin HUANG¹, Yu-Fei FENG²

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Clinical Trial Site, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Lin HUANG, Email: huanglin@pkuph.edu.cn; Yu-Fei FENG, Email: fengyufei@126.com

【Abstract】Objective To discuss the occurrence characteristics of drug-induced hyperuricemia based on clinical examples, and to provide evidence for clinical drug safety and risk management. **Methods** Case reports of drug-induced hyperuricemia publicly published in medical journals from inception to December 31, 2022 were retrieved, and adverse drug reaction (ADR) reports of drug-induced hyperuricemia reported in our hospital from 2010 to 2022 were collected. The information such as patient gender, age, suspected drugs, drug usage and dosage, blood uric acid level, ADR induction time, treatment and prognosis for statistical analysis was extracted. **Results** There were 18 cases searched for literature, and our hospital reported 27 cases of hyperuricemia related to ADR, totaling 45 cases, including 25 males and 20 females, aged 14-

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309002

通信作者: 黄琳, 博士, 主任药师, Email: huanglin@pkuph.edu.cn;

封宇飞, 硕士, 主任药师, Email: fengyufei@126.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

82 years, with an average age of (53.18±19.45) years. Drug-induced hyperuricemia mainly involved antituberculosis drugs, diuretics, anti-infective drugs, compound antihypertensive drugs, antiplatelet drugs, proton pump inhibitors, immunomodulatory drugs and antipsychotics. Among the 45 patients after treatment, serum uric acid was >420-480 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in 4 cases, >480-540 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in 13 cases, and >540 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ in 28 cases. The time it takes to induce hyperuricemia varies from 2 days to several years. After drug withdrawal, symptomatic treatment or dose reduction, blood uric acid level decreased or returned to normal. **Conclusions** A variety of drugs can cause hyperuricemia. Patients taking these drugs, especially elderly patients, should monitor the blood uric acid levels regularly. Medical staff should know the drugs causing hyperuricemia, and do a good job in medication risk management to reduce the occurrence of drug-induced hyperuricemia.

【Keywords】 Hyperuricemia, Drug-induced; Drug safety; Risk management

尿酸是嘌呤代谢的最终产物，主要由细胞分解代谢的核酸、其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）指因尿酸合成增加和（或）尿酸排泄减少所引起的一种嘌呤核苷酸代谢紊乱所导致的代谢性疾病^[1]。依据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》^[2]，无论男性还是女性，非同日2次血尿酸水平超过420 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，可确诊为HUA。HUA分为原发性和继发性，药源性HUA属于继发性的HUA，指药物影响机体尿酸排泄，导致血液中尿酸浓度升高，出现HUA^[3]。药物引起HUA的个案时有报道，本研究采用文献病例分析与回顾性研究方法，对药物引起的HUA病例进行综合分析，探讨药源性HUA的特点，提出风险管理建议，为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献病例分析

1.1.1 纳入与排除标准

纳入标准：①文献类型为原始病例报道的个案和病例系列；②文献内容信息较完整；③药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）因果关系明确，根据《药品不良反应报告和监测工作手册》^[4]中“ADR关联性评价标准”进行评价，纳入评价结果为肯定、很可能及可能的ADR。

排除标准：①综述、无法获得全文或重复发表文献；②ADR因果关系不明确或无法判断。

1.1.2 文献检索策略

计算机检索CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed和Embase数据库，检索时间均为建库至2022年12月31日。中文检索词包括：高

尿酸血症、药源性、不良反应；英文检索词包括：hyperuricemia、drug-induced、adverse drug reactions、case report、case series。以PubMed为例，具体检索策略见框1。

```
#1 hyperuricemia
#2 drug-induced OR adverse drug reactions
#3 Case report OR Case series
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed数据库检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

1.1.3 文献筛选与资料提取

根据纳入与排除标准逐篇筛选文献，提取患者性别、年龄、怀疑药品、药品的用法用量、血尿酸水平、ADR诱导时间、治疗与转归等信息，并对病例的ADR因果关系进行评价。

1.2 回顾性研究

1.2.1 研究对象

采用回顾性研究方法，基于国家药品不良反应监测系统纳入北京大学人民医院2010—2022年报告的所有HUA相关ADR病例。本研究已通过北京大学人民医院伦理委员会批准（批件号：2022PHB059-002）。

1.2.2 资料收集

根据原始ADR报告表，收集患者性别、年龄、怀疑药品、药品的用法用量、血尿酸水平、ADR诱导时间、治疗与转归等信息，并对病例的ADR因果关系进行评价。

1.3 统计学分析

应用Microsoft Excel 2016和SPSS 22.0软件进行描述性分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，计数资料以 $n(\%)$ 表示。

2 结果

2.1 病例来源与因果关系评价

文献检索方面：初检共获得文献 767 篇，经逐层筛选最终纳入符合条件的个案和病例系列报道 15 篇，均为中文文献，提取病例 18 例，筛选流程图见图 1。此外，收集我院 2010—2022 年报告的 HUA 相关 ADR 27 例。研究共纳入病例 45 例，其中 3 例患者既往有痛风病史，45 例 ADR 的因果关系评价结果：很可能 35 例，可能 10 例。

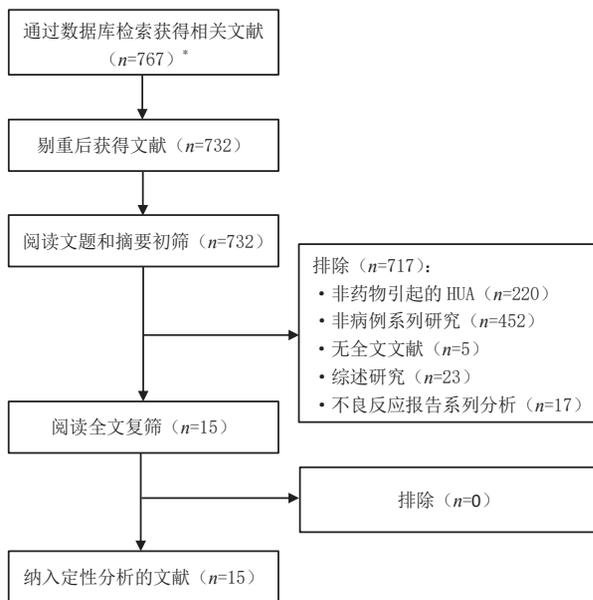


图1 文献筛选流程

Figure 1. Literature selection process

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：CNKI (n=293)、WanFang Data (n=453)、VIP (n=6)、PubMed (n=8)、Embase (n=7)

2.2 年龄与性别分布

45 例病例中，男性 25 例 (55.56%)，女性 20 例 (44.44%)，男女比例为 1.25 : 1，年龄为 14~82 岁，平均年龄 (53.18 ± 19.45) 岁。见表 1。

2.3 诱发HUA的药物分布

45 例病例中，引起 HUA 的药物主要涉及抗结核药、利尿药、抗感染药、复方降压药、抗血小板药、质子泵抑制剂、调节免疫功能药和抗精神病药，详见表 2。

2.4 血尿酸水平

45 例患者中，用药后 4 例血尿酸为 > 420~480 μmol · L⁻¹，13 例为 > 480~540 μmol · L⁻¹，28 例 > 540 μmol · L⁻¹。

2.5 诱导时间

45 例患者 HUA 的诱导时间不等，最短为用药后 2 d，最长数年，详见表 3。

表1 发生药源性高尿酸血症的患者年龄与性别分布
Table 1. Age and gender distribution of patients with drug-induced hyperuricemia

年龄组 (岁)	例数			构成比 (%)
	男性	女性	合计	
0~	0	2	2	4.44
18~	5	8	13	28.89
45~	11	3	14	31.11
65~82	9	7	16	35.56
合计	25	20	45	100.00

表2 诱发药源性高尿酸血症的药物

Table 2. Drugs that induce drug-induced hyperuricemia

药品分类	药品名称 (例数)	例数 (%)
抗结核药	吡嗪酰胺 (22)	22 (48.89)
利尿药	呋达帕胺 (3)、氢氯噻嗪 (2)、呋塞米 (1)、螺内酯+呋塞米 (1)	7 (15.56)
复方降压药	氯沙坦钾氢氯噻嗪 (1)、缬沙坦氢氯噻嗪 (1)、复方阿米洛利 (阿米洛利/氢氯噻嗪) (1)、复方利血平氨苯蝶啶 (利血平/硫酸双肼屈嗪/氢氯噻嗪/氨苯蝶啶) (1)	4 (8.89)
抗感染药	左氧氟沙星 (3)、莫西沙星 (1)	4 (8.89)
抗血小板药	阿司匹林 (2)、替格瑞洛 (1)	3 (6.67)
质子泵抑制剂	埃索美拉唑 (1)、兰索拉唑 (1)	2 (4.44)
调节免疫功能药	干扰素 (1)、环孢素 (1)	2 (4.44)
抗精神病药	奥氮平 (1)	1 (2.22)
总计		45 (100.00)

表3 药源性高尿酸血症的诱导时间

Table 3. The occurrence time of drug-induced hyperuricemia

发生时间	药物	例数
<1个月	吡嗪酰胺、埃索美拉唑、兰索拉唑、呋塞米、螺内酯+呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺、环孢素、莫西沙星、左氧氟沙星、替格瑞洛	34
1个月~1年	缬沙坦氢氯噻嗪、氯沙坦钾氢氯噻嗪、吲达帕胺、奥氮平	4
>1年	干扰素、阿司匹林、吲达帕胺、氢氯噻嗪、复方利血平氨苯蝶啶（利血平/硫酸双胍屈嗪/氢氯噻嗪/氨苯蝶啶）、复方阿米洛利（阿米洛利/氢氯噻嗪）	7

2.6 治疗与转归

45例患者中, 19例患者予以停药, 13例患者予以停药+对症治疗, 12例患者未停药但予以对症治疗, 1例患者将药物减量。对症治疗一般为碳酸氢钠、别嘌醇等药物治疗。根据上述处理后患者血尿酸水平下降, 其中9例患者恢复至正常。9例患者的恢复时间为3~90 d, 其中3例患者1周内恢复, 4例患者1周至1个月内恢复, 2例患者1~3个月内恢复。

3 讨论

3.1 病例一般情况

HUA的高危人群包括: 高龄、男性、肥胖、一级亲属中有痛风史、静坐的生活方式等^[5]。本研究45例药源性HUA患者中, 45岁及以上中老年患者人数较多, 有30例(66.67%); 男女比例为1.25:1, 与HUA的疾病特点相一致。另外, 老年患者常同时患有多种慢性疾病, 多药联合治疗时药物可共同抑制尿酸排泄, 此外身体机能减退、肾小管排泄功能降低、尿酸排出减少也会导致血尿酸增加^[6]。

3.2 药物诱发HUA的机制

药物通过促进内源性尿酸生成和减少尿酸排出而影响血尿酸水平, 根据药物作用机制的不同分为4种: ①增加嘌呤的摄入; ②通过细胞溶解、增加白细胞产生、溶血等方式增加内源性尿酸的产生; ③降低肾脏对尿酸盐的清除率; ④增加尿酸盐的产生和降低其清除率^[3]。

45例药源性HUA病例的诱发药物主要涉及抗结核药和利尿药, 此外还有抗感染药、复方降压药、抗血小板药、质子泵抑制剂、调节免疫功能药和抗精神病药。45例患者中22例为吡嗪酰胺导致HUA, 吡嗪酰胺是抗结核治疗的核心药物之一, HUA是其除肝毒性外最常见的ADR, 通

过其代谢产物5-羟吡嗪酸抑制肾小管对尿酸的清除, 减少尿酸的排泄, 从而导致血尿酸浓度增加^[7]。11例HUA与利尿药相关(7例利尿药, 4例含利尿药的复方降压药), 其中噻嗪类利尿药和袢利尿药(不包括保钾利尿药), 如呋塞米、氢氯噻嗪等, 能够直接和间接增加尿酸盐重吸收及减少尿酸盐分泌, 呈剂量依赖性, 多见于大剂量或长期应用时^[8]。4例喹诺酮类抗感染药导致HUA, 可能的机制包括: 喹诺酮类主要经肾脏排泄, 可能竞争性抑制尿酸排泄; 在中性或碱性环境下药物在肾小管析出结晶, 造成肾机械性损伤及肾小管分泌功能紊乱^[3]。抗血小板药广泛应用于临床, 在减少心、脑血管事件发病率和死亡率方面发挥了重要的作用, 其中阿司匹林对尿酸代谢的影响是双向的, 小剂量阿司匹林可减少尿酸排泄, 大剂量阿司匹林却会加快尿酸排泄^[9]。替格瑞洛最常见的ADR为呼吸困难和出血, 导致HUA少见, 可能的机制包括: 替格瑞洛及其主要活性代谢产物中含嘌呤成分, 增加了外源性嘌呤的摄入; 替格瑞洛对腺苷吸收的抑制作用, 使血中腺苷浓度增加, 腺苷经代谢后可产生尿酸, 使血尿酸水平升高; 尿酸代谢途径被替格瑞洛及其代谢产物抑制, 使肾脏对尿酸的清除能力下降^[10-11]。质子泵抑制剂影响尿酸代谢可能的机制是对肾脏的H⁺-K⁺-ATP酶产生抑制作用, 从而影响Na⁺、K⁺的转运及H⁺的分泌, 使肾小管酸碱平衡紊乱导致尿酸排泄减少^[12]。

3.3 药源性HUA的处理

一般情况下, 药物引起的无症状HUA不需要特殊处理, 控制低嘌呤饮食、多喝水、保持每日尿量在2 000 mL以上可促进尿酸排泄。若血尿酸值持续上升, 应该及时更换治疗高血压、糖尿病等基础疾病的药物, 避免使用诱发HUA的药物, 如用螺内酯替代噻嗪类利尿药, 氯吡格雷替代阿

司匹林进行抗血小板治疗等。对于有痛风高风险者或血尿酸 $> 535 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 者还可以服用降低尿酸的药物, 如别嘌醇等, 同时配合碳酸氢钠碱化尿液^[13]。

3.4 风险管理建议

3.4.1 识别风险人群

关于吡嗪酰胺相关 HUA 的影响因素研究^[7,14]显示, 男性、年龄、身体质量指数、用药前血尿酸水平、合并糖尿病是发生 HUA 的影响因素, 对这类人群应严密观察。此外, 还应了解易引起尿酸升高的药物, 例如本文报告的吡嗪酰胺、利尿药、喹诺酮类抗感染药、小剂量阿司匹林、质子泵抑制剂等药物, 对长期用药、联合用药患者要加强监护。

3.4.2 积极预防

应用易引起血尿酸升高的药物治疗时, 尤其是有痛风病史、老年、多种基础疾病的高风险人群, 应合理饮食、保持正常体重以及营养均衡, 尽量减少高嘌呤以及高脂肪食物的摄入, 禁止饮酒, 多食用预防尿酸过高的食物, 有利于排出尿酸。同时多喝水, 定期检测血尿酸水平, 做好治疗过程中的 HUA 防治工作, 最大限度降低药物导致尿酸升高的危害, 确保临床用药安全。

3.4.3 科学应对

大部分药源性 HUA 患者为无症状性 HUA, 很少需要药物降尿酸治疗。对于有痛风个人史或家族史的高血压患者, 服用利尿药可能会引起痛风加重, 如需继续使用利尿药治疗, 则应同时加用降尿酸药物治疗。对于有症状的 HUA 患者, 应明确引起 HUA 的药物并予以适当的降尿酸治疗。评估获益风险比决定是否停用引起 HUA 的药物: 若有替代药物并且不会引起血尿酸升高, 如有证据支持降压药物中血管紧张素受体阻断药、钙通道阻滞剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂具有改善 HUA 的作用^[15], 患者可停用引起 HUA 的降压药物, 改为上述药物继续治疗; 若该药物不可替代, 如应用小剂量阿司匹林预防心脑血管疾病的痛风患者, 因某种原因阿司匹林不可替代时不推荐停药, 可密切监测血尿酸水平, 必要时予以降尿酸药物治疗。

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^[16]。血尿酸水平的早期干预有利于减少并发症及其损

害。而药源性 HUA 是临床治疗中容易忽视的一个问题, 对于风险人群要加强血尿酸水平的监测, 一旦发现服药过程中出现 HUA 时要科学应对, 及时、合理调整治疗药物。

3.5 本研究的局限性

本研究也存在一定的局限性: 首先, 本研究回顾性分析了有关药源性 HUA 的文献病例报道及我院上报至国家药品不良反应监测系统中有 HUA 的 ADR 报告, 收集的病例数较少, 无法全面分析诱发 HUA 的药物; 其次, 对于这些自发报告提取数据时会存在数据不完整的情况, 如患者基础疾病、家族痛风史、合并用药等, 影响本研究进行更深层次的分析。未来可根据本研究发现的一些问题, 进行回顾性的病例研究, 进一步分析药物导致 HUA 的相关影响因素。

参考文献

- 1 范茂丹, 徐芬, 杨敏. 27 例药源性高尿酸血症的药物使用分析及处理措施 [J]. 中国疗养医学, 2012, 21(2): 168. [Fan MD, Xu F, Yang M. Analysis and treatment of drug use in 27 cases of drug-induced hyperuricemia[J]. Chinese Journal of Convalescent Medicine, 2012, 21(2): 168.] DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2012.02.037.
- 2 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
- 3 秦贵军. 药源性高尿酸血症 [J]. 药品评价, 2015, 12(7): 19-22. [Qin GJ. Drug-induced hyperuricemia[J]. Drug evaluation, 2015, 12(7): 19-22.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2015.07.006.
- 4 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册 [EB/OL]. (2012-11-01) [2019-06-29]. <http://111.202.232.186/CDR/help/index/index.html>.
- 5 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001.
- 6 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会. 老年人多重用药安全管理专家共识 [J]. 中国糖尿病志, 2018, 26(9): 705-717. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2018.09.001.
- 7 蒲强红, 李佳萌, 李凡敏, 等. 结核病化疗药物吡嗪酰胺致高尿酸血症的危险因素研究 [J]. 中华全科医

- 学, 2021, 19(12): 2058–2060. [Pu QH, Li JM, Li FM, et al. Risk factors for tuberculosis chemotherapeutic drug pyrazinamide-induced hyperuricemia[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(12): 2058–2060.] DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002236.
- 8 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): 185. DOI: 10.1002/art.38203.
- 9 张海英, 卓来东, 李玉珍. 小剂量阿司匹林对正常小鼠及高尿酸血症模型小鼠血尿酸的影响[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(5): 434–436. [Zhang HY, Zhuo LD, Li YZ. Effect of mini-dose aspirin on uric acid in normal and hyperuricemic mice[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2009, 18(5): 434–436.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2009.05.018.
- 10 Teng R, Oliver S, Hayes MA, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(9): 1514–1521. DOI: 10.1124/dmd.110.032250.
- 11 Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10): 1867–1876. DOI: 10.1111/jth.12360.
- 12 袁钢, 许晴晴, 吴旭. 探讨质子泵抑制剂(PPIs)对痛风活动的影响机制[J]. *内蒙古中医药*, 2013, 32(9): 50–51. [Yuan G, Xu QQ, Wu X. To investigate the mechanism of proton pump inhibitors (PPIs) on gout activity[J]. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013, 32(9): 50–51.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-0979.2013.09.051.
- 13 周捷. 药源性高尿酸血症的致病药物及防治对策[J]. *中国现代药物应用*, 2008, 2(16): 108–109. [Zhou J. Drug-induced hyperuricemia about its causative drugs and preventive and therapeutic methods[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2008, 2(16): 108–109.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-9523.2008.16.110.
- 14 田娜妮, 何青青, 朱琳, 等. 吡嗪酰胺相关高尿酸血症的影响因素分析[J]. *中国医药导刊*, 2022, 22(4): 389–392. [Tian NN, He QQ, Zhu L, et al. Analysis of influencing factors of hyperuricemia induced by pyrazinamide[J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2022, 22(4): 389–392.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2022.04.016.
- 15 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会共识专家组. 高血压伴无症状高尿酸血症管理中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(11): 1014–1019. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2022.11.004.
- 16 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. [Zhao YX, Chen T, Sun R, et al. The debate on diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2021, 14(11): 1068–1071.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.02.

收稿日期: 2023年03月20日 修回日期: 2023年08月22日
本文编辑: 沈静怡 杨燕