



(扫描二维码查看原文)

· 标准 · 方案 · 指南 ·



专家介绍:冯高科,医学博士,武汉大学人民医院心内科副主任医师,规培生导师。曾在 Cardiovascular Research Foundation 进行博士后研究。从事冠心病、高血压、肺高血压等诊治,尤其擅长冠心病的介入治疗、肺高血压的诊疗以及慢性心脏疾病的管理。担任《实用心脑血管病杂志》青年编委、《European Heart Journal》青年编委,美国心脏病学会(ACC) Fellow-in-Training 会员,海峡两岸医药卫生交流协会高血压专委会委员。



专家介绍:徐林,医学博士,武汉大学人民医院心内科主任医师,副教授,硕士研究生导师。从事冠心病、高血压、肺高血压、瓣膜病、心肌病、心律失常及心力衰竭等诊治,尤其擅长冠心病的介入治疗、肺高血压的诊疗以及慢性心脏疾病的管理。担任中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组委员,第七批中国共产党中央委员会组织部援疆专家,武汉市中青年骨干医师,武汉大学珞珈青年学者,湖北省胸痛中心质控专家组秘书,湖北省心血管创新俱乐部成员,海峡两岸医药卫生交流协会老年专委会青年委员。

《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识:2021年更新版》更新要点解读

冯高科,徐林

【摘要】 2021年1月, *Cardiology Journal* 发布了《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识:2021年更新版》(简称2021年更新版共识),其是对《2018年高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗共识》的更新。由来自波兰、意大利的多位心血管方面的专家共同制订,旨在对高尿酸血症合并心血管高风险患者的疾病管理进行指导。2021年更新版共识的核心内容包括:“高尿酸血症最新的流行病学特点、高尿酸血症在心血管疾病中的病理生理学效应、遗传因素对个体化诊断和治疗策略的影响、高尿酸血症和心血管疾病相关的最新研究、评估当前尿酸阈值预测心血管事件风险、高尿酸血症的治疗选择对于心血管的影响、治疗和管理策略、对临床医生最相关的指导信息”等内容。本文针对2021年更新版共识更新要点做详细解读,以期给中国临床医生对高尿酸血症合并心血管高风险患者的诊断和治疗提供了更多参考内容。

【关键词】 高尿酸血症;心血管高风险;诊断;治疗;共识

【中图分类号】 R 589.9 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.083

冯高科,徐林.《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识:2021年更新版》更新要点解读[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(5):1-7.[www.syxnf.net]

FENG G K, XU L. Interpretation of the *Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk: 2021 Update* [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29(5): 1-7.

Interpretation of the *Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk: 2021 Update* FENG Gaoke, XU Lin

Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University/Cardiovascular Research Institute, Wuhan University/Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, China

Corresponding author: XU Lin, E-mail: linxu2018@whu.edu.cn

【Abstract】 In January 2021, the *Cardiology Journal* published *Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk: 2021 Update* (short for the latest consensus in 2021),

which is an update of the 2018 *Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk*. It was jointly developed by many cardiovascular experts from Poland and Italy to guide the disease management of people with hyperuricemia and high cardiovascular risk. The core content of the latest consensus in 2021 includes: "the latest epidemiological characteristics of hyperuricemia, the pathophysiological effects of hyperuricemia in cardiovascular diseases, the influence of genetic factors on individualized diagnosis and treatment strategies, and the latest research related to cardiovascular disease, assessment of the current uric acid threshold to predict the risk of cardiovascular events, the cardiovascular impact of hyperuricemia treatment options, treatment and management strategies, and the most relevant guidance information for clinicians." This article provides a detailed interpretation of the latest consensus in 2021, in order to provide more reference for Chinese clinicians in the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk.

【Key words】 Hyperuricemia; High cardiovascular risk; Diagnosis; Treatment; Consensus

随着社会经济的快速发展, 人们的饮食结构和生活方式发生了巨大的改变, 高尿酸血症的发病率逐年升高, 尤其是在我国, 高尿酸血症患者大幅度增加, 并呈现出年轻化的趋势, 已经成为仅次于糖尿病的第二大代谢疾病。血尿酸水平升高除可引起痛风之外还与心脑血管疾病的发生和发展息息相关。

自《2018年高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗共识》^[1] (简称2018年版共识) 发布近3年来又有很多最新关于高尿酸血症的研究公布, 因此, 由来自波兰、意大利的多位心血管方面的专家共同制订并发布了《关于高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识: 2021年更新版》^[2] (简称2021年更新版共识), 是对2018年版共识的更新, 旨在对高尿酸血症合并心血管高风险患者的疾病管理进行指导。本文对2021年更新版共识做深入解读, 并进一步结合中国相关指南和共识, 以期对中国高尿酸血症合并心血管高风险患者的临床管理提供合理规范的指导。

1 高尿酸血症最新的流行病学特点

2021年更新版共识对高尿酸血症的流行病学给出了新的相关数据, 美国健康和营养检查调查 (NHANES 2007—2016) 评估, 男性高尿酸血症患病率为20.2%, 女性为20.0%。血尿酸 > 6.0 mg/dl 占总人口的32.3%, 其中男性占49.5%, 女性占16.4%。值得注意的是, 高尿酸血症的患病率随年龄增长而升高, 在80岁及以上人群中达到最高, 为27.8%。在65岁及以上患者中, 为27.2%^[3]。爱尔兰健康系统发表的数据指出, 2006—2014年高尿酸血症的患病率在男性从19.7%上升至25.0%, 在女性从20.5%上升至24.1% ($P < 0.001$); 肾小球滤过率 (GFR) > 90 ml/min 的患者高尿酸血症的患病率为12.2%, 而GFR < 15 ml/min 的患者高尿酸血症的患病率则达到63.9%^[4]。

结合以上给出的数据可以看出高尿酸血症的患病率呈现出逐年上升的趋势, 并且随着肾功能恶化高尿酸血症患病率明显增加。被其他国家接纳的西方生活方式、移民到西方国家而产生文化和社会经济背景的变化以及从农村到城市的移动影响血尿酸水平^[5-6]。

2 高尿酸血症在心血管疾病中的病理生理学效应

2021年更新版共识再次强调了高尿酸血症在心血管疾病中的病理生理学效应。血尿酸水平的升高最重要的来源包括富含嘌呤/果糖的饮食、遗传或环境因素、代谢失调和以下情

况之一: (1) 内源性尿酸生成过多; (2) 排泄减少。但尿酸生成过多和排泄受限究竟谁对心血管产生不良影响更为重要, 现有知识存在一定的局限性, 这会成为心血管和高尿酸血症领域最热门的话题之一。不过无论是尿酸生成过多还是排泄受限, 其中参与损伤的氧化应激机制均是非常重要的影响因素。

3 遗传因素对个体化诊断和治疗策略的影响

2021年更新版共识中对于遗传因素有了更多的证据和认识, 首先越来越多的证据显示遗传和环境因素在高尿酸血症的发展中扮演关键角色。全基因组关联研究发现, 高尿酸血症的遗传基础是由含有尿酸转运蛋白和参与尿酸排泄相互作用的蛋白位点主导的; 其中, GLUT9和ABCG2被认为是最有意义的蛋白位点。SLC2A9是编码GLUT9蛋白的基因位点, 其在尿酸盐转运和再摄取中发挥关键作用, 编码的GLUT9蛋白对尿酸盐排泄进入尿液和从血中再吸收十分有用, GLUT9不同的变异也影响尿酸的排泄和从血中再吸收^[7]。而且BCRP基因编码的ABCG2蛋白参加肠道排泄和尿酸在近曲小管上皮细胞的转运^[8]。ABCG2的突变妨碍了血尿酸的调节, 导致高尿酸血症。

相较于2018年版共识, 2021年更新版共识对于基因的治疗策略更加进一步, 这些进展为患者的个体化治疗提供了轮廓清晰的路径, 遗传数据能够为高尿酸血症患者的预后提供有用信息, 帮助临床医生选择降低尿酸的治疗剂量, 提供改变生活方式的正确建议。

4 高尿酸血症和心血管疾病相关的最新研究

2021年更新版共识补充了高尿酸血症和心血管疾病相关的最新研究。关于高尿酸血症和缺血性心脏病相关性的多中心、随机对照、前瞻性研究——ALL-HEART研究正在进行, 期待研究的相关结果报道^[9]。大量研究证实, 高血压相对风险增高与高水平血尿酸之间的相关性独立于传统的危险因素^[10-18]。血尿酸水平对脑卒中的病理生理学有很大影响^[19]。最新CIRCS研究者提出, 血尿酸水平升高是女性脑卒中的独立预测因子, 证明, 血尿酸水平和代谢综合征 (高体质指数、腰围、空腹血糖和血脂异常) 相关^[20-21]。一项纳入123 238例研究对象的大规模前瞻性队列研究, 时间为2006—2012年, 结果显示随着时间的推移, 累积平均值的增加和血尿酸水平的升高均与心房颤动发生风险增加有关^[22-23]。这些研究的结

论再次提升了高尿酸血症在心血管疾病中的风险地位。

5 评估当前血尿酸阈值预测心血管事件风险

2021年更新版共识增加了血尿酸阈值预测心血管事件风险的相关研究和分析。其中血尿酸被认为是心血管事件如高血压^[24]、代谢综合征^[25-26]、冠心病^[27]、糖尿病^[28]、脑血管病^[29-30]、慢性肾脏病(CKD)^[31]和其他心血管疾病^[32-33]发生、发展的一个独立因素,并且反过来这些并发症同样增加了高尿酸血症的发病率^[34]。经过充分验证的大样本量的研究证实,和痛风相比,血尿酸对心血管疾病作用的阈值更低,主要原因可能氧化应激的产生和黄嘌呤氧化酶作用下生成的血尿酸盐相关产物有关,并且在很大程度上独立于血尿酸沉积所致的炎症^[35]。大量研究证实,高尿酸血症导致心血管疾病、糖尿病、脂质代谢和肾脏疾病的恶化^[36-38];增高的血尿酸水平和增高的心血管风险相关^[39-40],进一步强调重新定义血尿酸阈值对于识别高尿酸血症患者合并心血管高风险的重要性。

6 高尿酸血症的治疗选择对于心血管的影响

6.1 别嘌醇仍是一线降尿酸治疗

LI等^[41]系统性综述24项指南文献,其中19项提供了血尿酸控制目标水平,大多数建议为6.0 mg/dl (360 μ mol/L),除了南非的指南建议为5.0 mg/dl (300 μ mol/L)。2019年波兰高血压指南也推荐血尿酸控制目标水平为5.0 mg/dl^[42]。不同临床试验对高尿酸血症的定义差异很大,使得流行病学报告有些不一致,难以进行比较。黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI),尤其是别嘌醇,依然是几乎所有指南的一线推荐。在FAST(痛风患者非布司他和别嘌醇长期心血管安全性的比较:多中心、前瞻性、随机、开放、非劣效性研究)试验发表之后,非布司他被推荐使用^[43-44],FAST研究结果与CARES(痛风合并心血管疾病患者使用非布司他和别嘌醇的心血管安全性)研究结果^[45]相异。

6.2 非布司他尚需进一步的临床试验

非布司他是一种非嘌呤类的XOI,推荐用于难治性或不耐受别嘌醇的患者,CKD 1~3期患者不需要调整剂量。非布司他可强效地抑制黄嘌呤氧化酶活性,和常规剂量别嘌醇相比,其具有更强的降尿酸效果^[46]。然而,一项主要基于大样本量的随机研究比较非布司他和别嘌醇的安全性,初步结果认为,非布司他的心血管事件小幅度增高^[47]。但是,一项包含35项研究的Meta分析并未显示非布司他和别嘌醇在心血管事件上有差异[RR=1.69, 95%CI (0.54, 5.34), P=0.37]^[48]。欧洲医药管理局(EMA)在Lancet上发表的关于非布司他和别嘌醇合理试验(FAST),即使和CARES研究相比使用了更高的剂量,结果并不支持非布司他增加心血管风险^[44]。因此,需要进一步的临床试验阐明这一问题。

在心血管影响方面,高尿酸血症治疗选择仍然处于没有明确的结论阶段,2021年更新版共识提出,更多的研究倾向于将别嘌醇作为一线降尿酸治疗,对于非布司他的使用仍需进一步的大规模临床试验来证实。

7 治疗和管理策略:更新的5步建议

2021年更新版共识在治疗和管理策略部分主要更新了高尿酸血症患者治疗的5步建议,见图1。

7.1 第一步:评估血尿酸水平

欧洲心血管学会和欧洲高血压

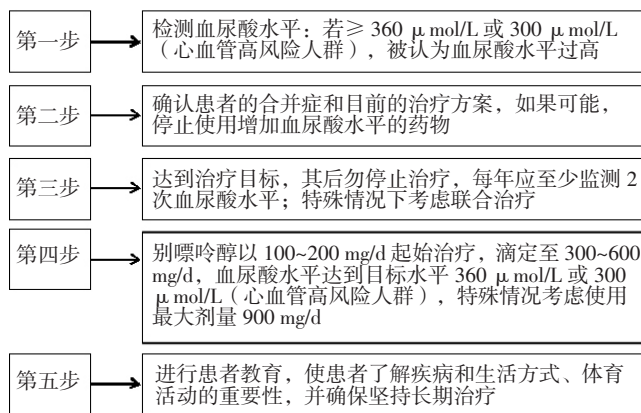


图1 高尿酸血症患者治疗的5步建议

Figure 1 Management strategy for patients suffering from hyperuricemia

压学会均推荐将检测血尿酸水平作为心血管疾病和高血压患者筛查的一部分^[49]。2021年更新版共识建议:血尿酸控制目标水平为6 mg/dl (360 μ mol/L),应规律监测血尿酸水平并保持在6 mg/dl以下。对于心血管高风险的患者(至少包括以下两项:高血压、糖尿病、血脂异常、靶器官损伤或既往发生过心血管事件),应把血尿酸水平控制在5 mg/dl以下。

7.2 第二步:检查合并症并积极治疗,停止使用影响血尿酸水平的药物

对高尿酸血症患者,应制定和实施恰当的治疗策略,考虑更加严格地控制相关的危险因素,调整使用不直接影响血尿酸水平的药物,有效地管理影响血尿酸水平的伴随疾病,如高血压、2型糖尿病、代谢综合征、CKD和心血管疾病^[26, 31-33],在临床实际中,如果潜在益处超过潜在危害,就应该考虑可行的改变,特别是以下情况:如果可以替换,建议将利尿剂(主要包括氢氯噻嗪)改为其他降压药物;虽然氯沙坦是唯一能降低血尿酸水平的血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin II receptor blockade, ARB)^[50],但并不推荐从其他ARB类药物转为氯沙坦;在心血管疾病的一级预防中,应停止使用小剂量阿司匹林或者考虑改为其他药物,但不推荐在心血管疾病的二级预防中停用小剂量阿司匹林。不推荐将降胆固醇类药物改为非诺贝特。建立多学科团队制定最优诊断和治疗策略,必须对高尿酸血症的重要性进行恰当的评估,改进对临床实践指南的依从性,提高对高尿酸血症及其相关共病的认识,并加强监测。

7.3 第三步:推荐生活方式的改变

2021年更新版共识与2018年版共识一样,强调最有意义的生活方式改变是:限制嘌呤的摄入,包括红肉和海鲜;限制高果糖食物的摄入;限制饮酒。限酒或者戒酒能降低血尿酸水平达1.6 mg/dl^[51];肥胖或超重患者应定期锻炼并减肥;增加咖啡、奶制品、樱桃^[50, 52]和维生素C的摄入^[53]。

7.4 第四步:使用XOI作为一线治疗药物,滴定剂量至血尿酸水平达标

2016欧洲抗风湿病联盟(European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR)循证建议推荐别嘌醇作为一线治疗药物,建议患者初始剂量为100~200 mg/d,每2~4周增加100 mg/d,最大剂量为900 mg/d,逐步调整剂量达到血尿酸控制目标水平^[54]。CKD患者,由于肾功能损

伤可能导致药物或其代谢产物（羟嘌呤醇）蓄积，使药物的 $t_{1/2}$ 延长。因此，对于重度CKD患者，别嘌呤醇每日用量低于100 mg或间隔更长的时间使用100 mg。在特殊情况下，如果有合适的设备存在，应该调整别嘌呤醇剂量至维持血浆羟嘌呤醇水平在100 μ mol/L（15.2 mg/L）以下。若透析患者使用别嘌呤醇，应该在透析后立刻给予300~400 mg，而在其他时间不需要额外的剂量。

7.5 第五步：血尿酸控制目标水平后不能停止治疗，2次/年持续监测血尿酸水平，特殊患者可考虑联合治疗。采用该疗法的高尿酸血症患者中只有2/5血尿酸控制目标水平^[55]。如果血尿酸水平仍无法达标，除GFR < 30 ml/min的患者外，其他患者应该在密切监测下将别嘌呤醇的剂量增加至900 mg，或者改为苯溴马隆或苯溴马隆加别嘌呤醇^[56]。由于别嘌呤醇过敏综合征和严重的皮肤变态反应（通常发生在治疗8周后），应该谨慎地增加以达到目标剂量^[57-59]。目前导致这种不良反应的因素包括初始剂量过大、CKD、合并使用利尿剂以及存在HLA-B*5801基因^[60-61]。尽管大剂量别嘌呤醇（ ≥ 300 mg/dl）与降低全因死亡率相关^[62]，但考虑最佳剂量是未来研究的主要方向。

雷西纳德（lesinurad）是一种口服的URAT1和OAT4肾转运子选择性抑制剂，能够提高肾脏对尿酸的排泄，通过抑制尿酸重吸收以降低血尿酸水平。对于治疗不达标的患者推荐雷西纳德200 mg/d联用别嘌呤醇。和单一治疗相比，加用雷西纳德能够提高别嘌呤醇的有效性，有利于避免最大剂量地使用XOI^[63]。雷西纳德联用别嘌呤醇是治疗单用别嘌呤醇血尿酸水平不达标的痛风伴高尿酸血症的成年人的新选择^[64-65]。一旦血尿酸水平持续控制达标，雷西纳德的剂量应该长期维持，并持续2次/年监测血尿酸水平^[66]。

8 对临床医生最相关的指导信息

2021年新版共识最后给出了对于临床医生最相关的指导信息。主要包括：（1）每5例患者就有1例患有高尿酸血症，高尿酸血症的患病率持续增加；（2）应告知所有高尿酸血症患者影响因素，包括合并症、心血管危险因素和药理因素等；（3）如有必要，建议高尿酸血症患者进行生活方式、饮食调整，肥胖患者应减重，应严格遵守推荐的治疗方法；（4）推荐血尿酸控制目标水平 < 6 mg/dl；对于心血管高风险患者，血尿酸控制目标水平应 < 5 mg/dl；（5）建议将别嘌呤醇作为一线降尿酸药物。根据别嘌呤醇的药物特性，建议轻度患者别嘌呤醇初始剂量为100~200 mg/d，中度患者为300~600 mg/d，重度患者为700~900 mg/d；（6）别嘌呤醇的剂量应逐步增加，以实现血尿酸控制目标水平，之后应每年监测2次；（7）如果未达到血尿酸控制目标水平，可考虑别嘌呤醇和雷西纳德联合治疗。

9 小结

中国尚未见高尿酸血症与心血管高风险相关的指南和共识，最新版《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）》^[67]中，对于高尿酸血症合并心血管高风险患者没有提出更多相关指导建议，只是对于药物使用方面强调非布司他在亚裔人群中并无足够的证据证明其增加心源性猝死风险，故中国专家组

推荐非布司他为痛风患者的一线降尿酸药物。但在合并心脑血管疾病的老年人中应谨慎使用，并密切关注心血管事件。

经过对2021年新版共识的解读，给中国临床医生提供了参考内容。众多证据表明，高尿酸血症是代谢性疾病、CKD、心血管疾病、脑卒中的独立危险因素，是过早死亡的独立预测因子。高尿酸血症是多系统受累的全身性疾病，已受到多学科的高度关注。近年来，国内外对于高尿酸血症与代谢性疾病及其他系统疾病的相关性有了更多新的研究和认识。2021年新版共识以心血管高风险为中心原则，更多关注最新的相关研究证据，具有更好的实用性和时效性。为患者、医务工作者、卫生管理者以及企业提供了参考依据。但是高尿酸血症与心血管高风险的相关性仍需要进一步的证据和相关基础研究来明确和提供更多具体的参考。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BORGHI C, TYKARSKI A, WIDECKA K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk [J]. *Cardiol J*, 2018, 25 (5): 545-563. DOI: 10.5603/CJ.2018.0116.
- [2] BORGHI C, DOMIENIK-KARLOWICZ J, TYKARSKI A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update [J]. *Cardiol J*, 2021, 28 (1): 1-14. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
- [3] CHEN-XU M, YOKOSE C, RAI S K, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71 (6): 991-999. DOI: 10.1002/art.40807.
- [4] KUMAR A U A, BROWNE L D, LI X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish Health System from 2006-2014: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (5): e0198197. DOI: 10.1371/journal.pone.0198197.
- [5] FEIG D I, KANG D H, JOHNSON R J. Uric acid and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (17): 1811-1821. DOI: 10.1056/NEJMr0800885.
- [6] JOHNSON R J, TITTE S, CADE J R, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures [J]. *Semin Nephrol*, 2005, 25 (1): 3-8. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002.
- [7] VITART V, RUDAN I, HAYWARD C, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout [J]. *Nature Genetics*, 2008, 40 (4): 437-442. DOI: 10.1038/ng.106.
- [8] ICHIDA K, MATSUO H, TAKADA T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 764. DOI: 10.1038/ncomms1756.
- [9] MACKENZIE I S, FORD I, WALKER A, et al. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-

- HEART study [J]. *BMJ Open*, 2016, 6 (9) : e013774.DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013774.
- [10] GRAYSON P C, KIM S Y, 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.
- [11] BOMBELLI M, RONCHI I, VOLPE M, et al.Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality [J]. *J Hypertens*, 2014, 32 (6) : 1237-1244.DOI: 10.1097/HJH.0000000000000161.
- [12] KRISHNAN E, KWOH C K, SCHUMACHER H R, et al.Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome [J]. *Hypertension*, 2007, 49 (2) : 298-303.DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6.
- [13] PERLSTEIN T S, GUMIENIAK O, WILLIAMS G H, et al.Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study [J]. *Hypertension*, 2006, 48 (6) : 1031-1036.DOI: 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c.
- [14] FORMAN J P, CHOI H, CURHAN G C.Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169 (2) : 155-162.DOI: 10.1001/archinternmed.2008.521.
- [15] MELLE P B, BLEYER A J, ERLINGER T P, et al.Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Hypertension*, 2006, 48 (6) : 1037-1042.DOI: 10.1161/01.HYP.0000249768.26560.66.
- [16] ZHANG W, SUN K, YANG Y, et al.Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and metaanalysis [J]. *Clin Chem*, 2009, 55 (11) : 2026-2034. DOI: 10.1373/clinchem.2009.124891.
- [17] SHANKAR A, KLEIN R, KLEIN B E K, et al.The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study [J]. *J Hum Hypertens*, 2006, 20 (12) : 937-945.DOI: 10.1038/sj.jhh.1002095.
- [18] SUNDSTRÖM J, SULLIVAN L, D'AGOSTINO R B, et al.Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence [J]. *Hypertension*, 2005, 45 (1) : 28-33.DOI: 10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a.
- [19] AE R, KANBAY M, KUWABARA M.The causality between the serum uric acid level and stroke [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43 (4) : 354-356.DOI: 10.1093/eurheartj/ehi879.
- [20] NORVIK J V, STORHAUG H M, YTREHUS K, et al.Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: the tromsø study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 85.DOI: 10.1186/s12872-016-0265-8.
- [21] SHIRASAWA T, OCHIAI H, YOSHIMOTO T, et al.Cross-sectional study of associations between normal body weight with central obesity and hyperuricemia in Japan [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20 (1) : 2.DOI: 10.1186/s12902-019-0481-1.
- [22] LI S, CHENG J, CUI L, et al.Cohort study of repeated measurements of serum urate and risk of incident atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (13) : e012020.DOI: 10.1161/JAHA.119.012020.
- [23] HONG M, PARK J W, YANG P S, et al.A mendelian randomization analysis: the causal association between serum uric acid and atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50 (10) : e13300.DOI: 10.1111/eci.13300.
- [24] CANNON P J, STASON W B, DEMARTINI F E, et al.Hyperuricemia in primary and renal hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1966, 275 (9) : 457-464.DOI: 10.1056/NEJM196609012750902.
- [25] FORD E S, LI C, COOK S, et al.Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents [J]. *Circulation*, 2007, 115 (19) : 2526-2532.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.657627.
- [26] PUIG J G, MARTÍNEZ M A.Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20 (2) : 187-191.DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f4b1ed.
- [27] TUTTLE K, SHORT R, JOHNSON R.Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87 (12) : 1411-1414.DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01566-1.
- [28] DEGHAN A, VAN HOEK M, SIJBRANDS E J G, et al.High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (2) : 361-362.
- [29] SCHRETLEN D J, INSCORE A B, VANNORSDALL T D, et al.Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults [J]. *Neurology*, 2007, 69 (14) : 1418-1423.DOI: 10.1212/01.wnl.0000277468.10236.f1.
- [30] LEHTO S, NISKANEN L, RÖNNEMAA 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.DOI: 10.1161/01.str.29.3.635.
- [31] YU K H, KUO C F, LUO S F, et al.Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (2) : R83.DOI: 10.1186/ar3806.
- [32] ABBOTT R, BRAND F, KANNEL W, et al.Gout and coronary heart disease: the framingham study [J]. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41 (3) : 237-242.DOI: 10.1016/0895-4356(88)90127-8.
- [33] DE VERA M A, RAHMAN M M, BHOLE V, et al.Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (6) : 1162-1164.DOI: 10.1136/ard.2009.122770.
- [34] BORGHI C, ROSEI E A, BARDIN T, et al.Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease [J].

- J Hypertens, 2015, 33 (9) : 1729–1741.DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701.
- [35] VIRDIS A, MASI S, CASIGLIA E, et al. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years [J]. Hypertension, 2020, 75 (2) : 302–308.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
- [36] KLEBER M E, DELGADO G, GRAMMER T B, et al. Uric acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26 (11) : 2831–2838.DOI: 10.1681/ASN.2014070660.
- [37] YAN D, WANG J, JIANG F, et al. A causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: a Mendelian randomization analysis [J]. Int J Cardiol, 2016, 214: 194–199.DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.206.
- [38] KUWABARA M, BORGHI C, CICERO A F G, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: a five-year cohort study in Japan [J]. Int J Cardiol, 2018, 261: 183–188.DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.045.
- [39] BORGHI C, DESIDERI G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease: the emerging role of xanthine oxidase inhibition [J]. Hypertension, 2016, 67 (3) : 496–498.DOI: 10.1161/hypertensionaha.115.06531.
- [40] BOVE M, CICERO A F, VERONESI M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13: 23–28.DOI: 10.2147/VHRM.S115080.
- [41] LI Q, LI X, WANG J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements [J]. BMJ Open, 2019, 9 (8) : e026677.DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
- [42] TYKARSKI A, FILIPIAK K J, JANUSZEWICZ A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tetniczym—2019 rok [J]. Nadciśnienie Tetnicze w Praktyce, 2019, 5 (1) : 1–86.
- [43] BARDIN T, RICHELLE P. FAST: new look at the febuxostat safety profile [J]. Lancet, 2020, 396 (10264) : 1704–1705.DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 32343-6.
- [44] MACKENZIE I, FORD I, NUKI G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2020, 396 (10264) : 1745–1757.DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32234-0.
- [45] WHITE W B, SAAG K G, BECKER M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. N Engl J Med, 2018, 378 (13) : 1200–1210.DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
- [46] KEENAN R T, PILLINGER M H. Febuxostat: a new agent for lowering serum urate [J]. Drugs Today: Barc, 2009, 45 (4) : 247–260.DOI: 10.1358/dot.2009.45.4.1354217.
- [47] BECKER M A, SCHUMACHER H R, WORTMANN R L, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [J]. N Engl J Med, 2005, 353 (23) : 2450–2461.DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
- [48] ZHANG T, POPE J E. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis [J]. Rheumatology: Oxford, 2017, 56 (7) : 1144–1153.DOI: 10.1093/rheumatology/kex065.
- [49] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (33) : 3021–3104.DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- [50] MATSUMURA K, ARIMA H, TOMINAGA M, et al. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study [J]. Clin Exp Hypertens, 2015, 37 (3) : 192–196.DOI: 10.3109/10641963.2014.933968.
- [51] RALSTON S H, CAPELL H A, STURROCK R D. Alcohol and response to treatment of gout [J]. Br Med J Clin Res Ed, 1988, 296 (6637) : 1641–1642.DOI: 10.1136/bmj.296.6637.1641-a.
- [52] JACOB R A, SPINOZZI G M, SIMON V A, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women [J]. J Nutr, 2003, 133 (6) : 1826–1829.DOI: 10.1093/jn/133.6.1826.
- [53] SCHLESINGER N. Dietary factors and hyperuricaemia [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11 (32) : 4133–4138.DOI: 10.2174/138161205774913273.
- [54] RICHELLE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76 (1) : 29–42.DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- [55] BORGHI C, PEREZ-RUIZ F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (5) : 983–992.
- [56] NEOGI T, DALBETH N, STAMP L, et al. Renal dosing of allopurinol results in suboptimal gout care [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76 (1) : e1.DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210352.
- [57] STAMP L K, O'DONNELL J L, ZHANG M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63 (2) : 412–421.DOI: 10.1002/art.30119.
- [58] REES F, JENKINS W, DOHERTY M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72 (6) : 826–830.DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201676.
- [59] RAMASAMY S N, KORB-WELLS C S, KANNANGARA D R W, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012 [J]. Drug Saf, 2013, 36 (10) : 953–980.DOI: 10.1007/s40264-013-0084-0.

- [60] HERSHFIELD M S, CALLAGHAN J T, TASSANEYAKUL W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93 (2): 153-158. DOI: 10.1038/clpt.2012.209.
- [61] HANDE K, NOONE R, STONE W. Severe allopurinol toxicity [J]. *Am J Med*, 1984, 76 (1): 47-56. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90743-5.
- [62] WEI L, FAHEY T, STRUTHERS A D, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63 (9): 1327-1333. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x.
- [63] SCIRÈ C A, ROSSI C, PUNZI L, et al. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34 (8): 1411-1417. DOI: 10.1080/03007995.2018.1454896.
- [64] DEEKS E D. Lesinurad: a review in hyperuricaemia of gout [J]. *Drugs Aging*, 2017, 34 (5): 401-410. DOI: 10.1007/s40266-017-0461-y.
- [65] PÉREZ-RUIZ F, JANSEN T, TAUSCHE A K, et al. Efficacy and safety of lesinurad for the treatment of hyperuricemia in gout [J]. *Drugs Context*, 2019, 8: 212581. DOI: 10.7573/dic.212581.
- [66] DALBETH N, JONES G, TERKELTAUB R, et al. Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1): 8. DOI: 10.1186/s13075-018-1788-4.
- [67] 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.
- Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019) [J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2020, 36 (1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.

(收稿日期: 2021-03-30)

(本文编辑: 陈素芳)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

PRISMA 2020 申明: 报告系统综述摘要清单项目

为协助系统综述透明完整报告的完成, 研究者制定了系统综述及 Meta 分析的首选项目报告 (PRISMA), 并对系统综述最新进展中的方法和术语进行解释。PRISMA 2020 摘要清单与 2013 年发布的 PRISMA 摘要清单中包含的内容相同, 但 PRISMA 2020 摘要清单进行修订以使其项目内容与 PRISMA 2020 声明一致, 并包括一个建议作者指定用于呈现和综合结果方法的新项目 (项目 6)。

一、术语表

- 系统综述: 使用明确的系统性方法整理并评估有关特定问题研究结果的综述。
- 统计综合: 两项及多项研究定量结果的结合。
- 效果评估的 Meta 分析: 一种用于综合结果的统计方法, 当研究可获得结果估计值及其方差时, 得出定量的结果汇总。
- 结果: 为研究者收集的事件结局或衡量指标 (如生活质量, 死亡率)。
- 结果: 对于特定的结果, 为点估计 (如均值差, 风险比或比例) 和精度度量 (如置信度 / 可信区间) 的组合。
- 报告: 提供有关特定信息的研究文件 (纸质或电子文件)。
- 记录: 在数据库或网站中建立索引报告的标题或摘要 (或两者均有) (如在 Medline 索引文章的标题或摘要)。涉及记录相同的报告 (如相同的期刊文章) 是“重复项”; 但是, 记录中仅相似的报告 (如提交给两次不同的会议) 应该被认为是独立的。
- 研究: 一项调查, 如临床试验, 其中包括一组明确的参与者以及一项或多项干预措施和结果。

二、系统综述摘要清单

1. 将报告确定为系统综述
2. 明确说明综述要解决的主要目标或问题
3. 确定综述的纳入和排除标准
4. 确定用于检索研究的信息源 (如数据库、登记册) 及上一次检索研究的日期
5. 在纳入的研究中确定用于评估偏倚风险的方法
6. 确定用于呈现和综合结果的方法
7. 呈现所纳入的研究和参与者的总数并总结研究的相关特征
8. 呈现主要结果, 最好指出纳入的研究总数及每个研究的参与者, 如果进行了 Meta 分析, 需报告汇总估算值和置信度 / 可信区间, 对于比较组, 请指明结果的方向 (即哪个组更受青睐)
9. 简要概述综述中所含证据的局限性 (如研究偏倚, 不一致和不精确的风险)
10. 对结果及其重要含义进行常规解释
11. 确定综述的主要资金来源
12. 提供注册名称和注册号

(来源: 中国全科医学杂志微信公众号)