

## · 学术探讨 ·

# 中西医结合防治高尿酸血症并发心血管病的关键问题探讨

刘 晶<sup>1,2</sup> 徐 浩<sup>3</sup>

**摘要** 目前在我国高尿酸血症的发病率正逐年上升。研究证实,高尿酸是心血管病的独立危险因素。如何防治高尿酸血症并发心血管病,具有重要的临床意义。实践表明,中西医结合治疗是高尿酸血症合并心血管病的有效方法,但由于相关研究严重不足,制约了中西医结合的临床应用。笔者将对中西医结合防治高尿酸血症并发心血管病的几个关键问题进行探讨,以期临床及实验研究提供思路。

**关键词** 中西医结合;高尿酸血症;心血管病

**The Key Arguments Against Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Treatment in Hyperuricemia with Cardiovascular Disease** LIU Jing<sup>1,2</sup> and XU Hao<sup>3</sup> 1 Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300193); 2 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700); 3 Cardiovascular Diseases Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing (100091)

**ABSTRACT** With the changing of Chinese residents' lifestyle and the diet structure, the incidence of hyperuricemia is increasing. Studies have demonstrated that hyperuricemia may be an important causal risk factor for cardiovascular disease. How to prevent and treat hyperuricemia with cardiovascular disease has an important clinical significance. Practices show that treatment by integrative medicine is the best way to treat hyperuricemia with cardiovascular disease. However, the serious deficiencies of clinical research restricted the clinical application of integrated traditional Chinese and Western medicine treatment. In clinics several key points should be noticed. Our aim is to provide the basis for clinical and experimental research on the prevention and treatment of hyperuricemia with cardiovascular disease by integrated traditional Chinese and Western medicine.

**KEYWORDS** integrated traditional Chinese and Western medicine; hyperuricemia; cardiovascular disease

近年来,随着我国经济高速发展,居民生活方式发生了迅速转变,尤其以高精制谷物、红肉、油炸类及加工肉类为主的膳食比例的增加,加上老龄化问题的日渐加重,使得我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的发病率逐年增高,并且已经成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病,呈现出高流行、年轻化、男性比例高、沿海城市发病率较高的流行趋势<sup>[1]</sup>。此外心血管病

的流行,使利尿剂和阿司匹林的使用增加,进一步加重了这一趋势。研究表明我国 HUA 的患者约占总人口的 13.3% (5.5% ~ 23.6%), 而沿海城市则为 18.6%<sup>[2]</sup>。进一步证明其高流行和高发病率的特点。

我国心血管病患病率和病死率正处于上升阶段。《中国心血管病报告 2015》显示心血管病死亡占我国城乡居民死亡原因的首位,其农村和城市的死亡率分别为 44.6% 和 42.51%, 今后 10 年心血管病患者仍将快速增长<sup>[3]</sup>。HUA 作为心血管病新独立危险因素,其流行趋势不减,所以如何防治 HUA 合并心血管病就显得十分迫切。在我国,西药和中药作为临床治疗 HUA 的两大措施,各具特色。西药的快速、精准、有效及中医药的个体化、整体化、动态诊疗,使两者在防治 HUA 过程中发挥不同的优势,但也存在不足。临床实

基金项目:首都临床特色应用研究项目(No. Z151100004015090)

作者单位:1. 天津中医药大学研究生院(天津 300193); 2. 中国中医科学院研究生院(北京 100700); 3. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:徐 浩, Tel: 010-62875599, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10. 7661/j. cjm. 20180528. 085

践表明,在 HUA 防治过程中,中西医结合优势互补可明显提高效果<sup>[4]</sup>,有望成为 HUA 并发心血管病的最佳防治方式。但鉴于中西医对 HUA 并发心血管病均无统一的认知,为此笔者对中西医结合 HUA 的几个关键问题进行探讨,以期对中西医结合防治 HUA 并发心血管病的临床及实验研究提供思路。

### 1 HUA 与心血管病的关系

正常水平的血尿酸对机体有一定的抗氧化应激、刺激神经和升高血压的作用。但是随着血尿酸水平的增高,其危险性逐渐显露。近年来,10 余个大规模前瞻性研究结果均证实 HUA 是心血管病的独立危险因素。2015 年一项包含 3 315 例患者的孟德尔随机对照研究再次证明了这一点<sup>[5]</sup>。其中 HUA 与高血压关系尤为密切,而多个横断面研究、队列和干预性研究均已确定 HUA 是高血压的独立危险因素<sup>[6,7]</sup>。此外血尿酸升高还可以增高高血压患者其他心血管病的发病率。当患者同时患有高血压病和 HUA 时,其心血管病的发病率是血尿酸水平正常患者的 3~5 倍<sup>[8]</sup>。而在对不同人群血尿酸水平与心血管病关系的研究中发现,血尿酸对于儿童血压有着决定性的作用,且不受生活习惯改变的影响<sup>[9]</sup>。我国的相关研究发现,血尿酸 $\geq 352.5 \mu\text{mol/L}$  对老年女性心血管病患病率有一定的预测意义<sup>[10]</sup>。

关于尿酸作用于心血管病的机制较为复杂,与肾素-血管紧张素-醛固酮系统、交感神经系统、一氧化氮(nitric oxide, NO)及内皮素等均有关。目前实验已证实尿酸是内皮功能失常的主要危险因素之一<sup>[11]</sup>,通过氧化应激和炎症反应发挥其不良作用<sup>[12,13]</sup>。体外细胞实验进一步证实尿酸通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)通路影响 eNOS 活性和 NO 的产生<sup>[14]</sup>。最新的实验研究表明,HUA 引发高血压的机制可能与激活肾脏远端肾单位上皮钠离子通道和调节上皮钠通道调控复合物有关<sup>[15]</sup>。而 HUA 引起动脉粥样硬化与其促进低密度脂蛋白胆固醇氧化有关<sup>[16]</sup>。

### 2 中医学对 HUA 并发心血管疾病的认识

中医学中尚无 HUA 并发心血管疾病的认识,而且仅对 HUA 引起的“痛风”、“白虎历节”等症状有记载,忽略了无症状 HUA 这一仅表现为实验室检查异常的“未病”状态。《格致余论》云:“食味甚厚,性燥急,患痛风挛缩数月”<sup>[17]</sup>,古人很早就已经认识到痛风和饮食之间的关系。中医学认为 HUA 的病因包括先天禀赋不足,年老体衰,尤其是后天饮食失节可为主要病因。现代人长期过食肥甘厚腻之物,嗜好腌炸烧烤

及酒热海腥,导致脏腑功能受损,损伤脾胃,脾失健运,升清降浊无权,则痰湿内生,与血相结则生瘀浊,流滞于经脉则引发病症,日久瘀血化毒则生变证。

西医对 HUA 定义尚未统一,2017 年《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》提出新的定义:正常嘌呤饮食下,非同日 2 次空腹血尿酸水平 $> 420 \mu\text{mol/L}$ <sup>[18]</sup>。当血尿酸 $> 420 \mu\text{mol/L}$  时,可趋化中性粒细胞和巨噬细胞,引起炎症相关因子的释放<sup>[19]</sup>,导致血管内膜的急慢性炎症损伤,引发心血管病<sup>[20]</sup>。

### 3 中西医治疗的理念

降尿酸治疗是否可以防治心血管病,是目前研究的热点。Goicoechea M 等<sup>[21]</sup>研究发现别嘌醇在降低血尿酸的同时可降低心血管事件的发生率和住院率。高剂量别嘌醇治疗可延长胸痛患者的活动时间,还可以增强稳定性心绞痛患者的血管内皮功能<sup>[22]</sup>。但高剂量的别嘌醇存在一定的不良反应,而且目前研究缺乏随机对照试验和大样本、高质量、长期随访的临床研究证实降尿酸在防治心血管病中的临床价值,所以仅是倾向于对 HUA 这一危险因素进行干预。

降尿酸治疗要求通过多种模式管理高风险个体,包括提高认知、形成良好的生活习惯、建立健康的膳食结构,同时配合适当的药物治疗,对患者的依从性有较高的要求,是一项系统工程。在最新的多学科专家共识中提出个体化、分层、达标治疗,长期管理,同时考虑尿酸本身的生理作用,设定降尿酸治疗的下线,重点强调对患者的管理和非药物治疗的重要性<sup>[18]</sup>。确诊 HUA 合并心血管病后,需根据患者血尿酸水平和心血管病,决定药物使用和治疗目标。

中医学对无症状 HUA 的治疗,其“治未病”的理论对 HUA 及心血管病均可起到积极预防的作用。治未病包含了未病先防和既病防变。未病先防,在发现血尿酸升高时,或者血尿酸尚未升高的极高危患者,通过使用中药调整机体的偏盛偏衰,及时补虚泻实,达到预防疾病效果。既病防变,在治疗 HUA 的过程中,掌握 HUA 的转变规律,阻止病理产物痰浊、血瘀的产生,对可能造成的心血管不良影响进行积极预防,减少心血管并发症的发生。而在 HUA 已经并发心血管病需同时进行降尿酸治疗及心血管治疗时,中医学可以通过整体调节,结合患者体质差异,分析脏腑功能失调与血尿酸升高和进一步引发心血管病之间的关系,审症求因,根据不同的致病因素进行防治,再结合患者不同的证候表现进行辨证论治,将降尿酸与心血管病治疗进行统一,从而发挥

最大的治疗效果。临床观察发现,许多名老中医的经验方在治疗 HUA 方面具有良好的疗效,相关研究也对除湿化痰方、化湿活血方、金钱草加味汤、芪苓汤、痛风十四味饮组、泄浊除痹汤、浊瘀清汤、补肾泄浊汤和中医经方基础上的加减方:健脾四妙汤、温胆汤加味等进行了荟萃分析,结果显示中医药在治疗 HUA 方面,可有效控制血尿酸增高,稳定病情,近期疗效与西药对照组相当,长期疗效仍需进一步的观察研究,但不良反应发生率显著低于西药组<sup>[23]</sup>。但是其对心血管疾病的防治作用也依然需进一步观察。

#### 4 西药与中药的配伍使用

降尿酸治疗可以消除或者最小化高尿酸对心血管病产生的影响。但降尿酸治疗存在一定的不良反应,其中较为严重的是别嘌呤醇的超敏反应综合征。所以降尿酸治疗虽然已经被多数研究者推荐用于无症状 HUA 的治疗,但其安全性和有效性仍有进一步研究的必要性。

中医在治疗 HUA 时无论有无临床症状,均以健脾泄浊化痰为基本大法,且贯穿疾病始终<sup>[24]</sup>,即使并发心血管病,其基本病机也是由于脾失健运而导致病理产物的生成,进一步诱发疾病。结合正虚邪实两方面的原因,分清主次,根据证候的不同进行辨证。治疗上需将扶正祛邪贯穿始终,并从整体出发,改善患者症状,调整机体脏腑功能。中医药防治疗效确切,同时不良反应小,配合小剂量的降尿酸药物使用,不仅可增其疗效,同时避免了大剂量使用对机体造成的危害。但两者如何配伍发挥“增效减毒”的协同作用,目前尚缺乏系统性研究。

除了辨证选药之外,还可以结合中药现代药理研究结果进行选药。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)是体内核酸代谢的重要酶,能催化黄嘌呤和次黄嘌呤氧化生成尿酸,产生过氧化物。所以抑制或减少 XOD 可使体内尿酸的生成减少,同时也减少过氧化物的生成。张宸等<sup>[25]</sup>收集治疗 HUA 的 25 种中药及 5 个中药基本方,均有较好的抑制 XOD 减少尿酸生成和促进尿酸排泄的作用。此外,有些活血化瘀的药物如丹参,不仅能降低尿酸,同时具有保护心血管、防止心血管病发生的作用;土茯苓可抑制 HUA 模型小鼠生成 UA,同时对肾脏有一定的保护作用,还可降低甘油三酯和胆固醇<sup>[26]</sup>。由此可见中药的多效性及多靶点治疗恰好为 HUA 并发心血管病提供良好的治疗选择。

#### 5 重视非药物治疗

非药物治疗在 HUA 的治疗过程中十分重要。现代医学提倡均衡饮食,限制热量、酒及嘌呤的摄入,大

量饮水,食用果糖含量较少的水果,减轻体重及规律运动等改变生活习惯以降低血尿酸水平,以防止其进一步的发展。中医学也可以为 HUA 非药物治疗提供较好的选择和手段,如药膳和修身养性太极功法都可以在疾病初期发挥一定的治疗作用。中医讲究“药食同源”,尤其是与饮食密切相关的 HUA,在纠正患者饮食结构的同时,结合药性选择食物如山药、薏苡仁、茯苓等,也可以起到一定防治作用。由于这些食物药性和缓,可长期服用而发挥持久的治疗作用。此外药物治疗期间,针灸、推拿、足浴及拔火罐等非药物疗法也可增强治疗效果,达到综合防治的目的。

综上所述,心血管病和 HUA 的相互影响使 HUA 合并心血管病的防治形势不容乐观。一旦确诊 HUA 后,应立即进行健康宣教及生活方式干预,对患者采取综合长期的全程管理,并且根据血尿酸水平及合并症状体征,决定药物治疗的时机,制定相应的治疗目标和进行分层管理。西药的快速、精准、有效及中医药的个体化、整体化、动态诊疗,使两者在 HUA 心血管并发症防治中各有特点。从理论、实践上对中西医治疗进行深入及全面的探讨,结合临床及实验研究,明确两者结合点及作用机制,中西医优势互补发挥协同作用,可望明显提高临床治疗效果,为 HUA 并发心血管病提供更加科学有效的防治手段。

**利益冲突:** 本文不存在利益冲突。

#### 参 考 文 献

- [1] 李静,李雨璘,黄艳.高尿酸血症的流行病学研究[J].中国心血管杂志,2016,21(2):415-417.
- [2] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. Bio Res Intern, 2015, 2015(15S): 1-12.
- [3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J].中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [4] 刘长波.扶正降浊方治疗高尿酸合并高脂血症临床研究[J].中国现代药物应用,2016,10(1):263-264.
- [5] Kleber ME, Delgado G, Grammer TB, et al. Urinary acid and cardiovascular events: a mendelian randomization study [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(11): 2831-2838.
- [6] Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension [J]. Hypertens Res, 2014, 37(8): 785-789.

- [7] Loeffler LF, Navasacien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in u. s. adolescents: national health and nutrition examination survey 1999–2006 [J]. *Hypertens*, 2012, 59(4): 811–817.
- [8] Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan [J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(3): 369–379.
- [9] Viazzi F, Rebora P, Giussani M, et al. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk [J]. *Hypertens*, 2016, 67(5): 934–940.
- [10] Huang G, Xu JB, Zhang TJ, et al. Hyperuricemia is associated with cardiovascular diseases clustering among very elderly women—a community based study in Chengdu, China [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 996.
- [11] Hong Q, Qi K, Feng Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger-mediated mitochondrial calcium overload [J]. *Cell Calcium*, 2012, 51(5): 402–410.
- [12] Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role [J]. *Intern Emerg Med*, 2007, 2(1): 1–2.
- [13] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 9(1): 13–23.
- [14] Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: A mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction [J]. *Int Mol Med*, 2016, 37(4): 989–997.
- [15] Xu W, Huang Y, Li L, et al. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC) [J]. *Metab*, 2016, 65(3): 73–83.
- [16] Jiang X, Li M, Yang Q, et al. Oxidized low density lipoprotein and inflammation in gout patients [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(1): 65–69.
- [17] 元·朱丹溪著. 施仁潮整理. 格致余论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 5.
- [18] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235–248.
- [19] Lyngdoh T, Marquesvidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating, inflammatory cytokines in the population-based colaus study [J]. *PLoS One*, 2012, 6(5): e19901.
- [20] Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 164.
- [21] Goicoechea M, de Vinusea SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1388–1393.
- [22] Rajendra NS, Ireland S, George J, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(8): 820–828.
- [23] 舒祝明, 施政, 章建军, 等. 中医药治疗高尿酸血症临床疗效荟萃分析 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(5): 439–442.
- [24] Zhou L, Liu L, Liu X, et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and adverse effects of Chinese herbal decoction for the treatment of gout [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85008.
- [25] 张宸, 李君玲, 田佳星, 等. 高尿酸血症的中医药治疗研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(6): 670–673.
- [26] 郭淑云, 张薇, 张琰, 等. 土茯苓水提物对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸和甘油三酯、胆固醇的影响 [J]. *中国药房*, 2011, 22(47): 4439–4440.

(收稿: 2017-05-02 在线: 2020-08-10)

责任编辑: 汤 静