

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.032

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.032>

枸橼酸盐碱化尿液在高尿酸血症中的作用

岳丽丽 综述 杜新 审校

[南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)肾内科, 南京 210006]

[摘要] 随着社会经济的发展,人们生活水平的提高,我国高尿酸血症的患病率逐年增高,并呈年轻化趋势,已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。枸橼酸盐应用于高尿酸血症不仅可防治尿酸结石,还可以降低血尿酸,改善肾功能,减少促进尿酸排泄药物的不良反应,在多个国内外指南和国内多个高尿酸血症专家共识推荐使用。

[关键词] 高尿酸血症;碱化尿液;碳酸氢钠;枸橼酸盐

Role of citrate on urine alkalization in hyperuricemia

YUE Lili, DU Xin

(Department of Nephrology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

Abstract With the development of economy and the improvement of living standard, the prevalence of hyperuricemia is on the increase in China. Hyperuricemia has become the second largest metabolic disease following diabetes mellitus. Citrate can not only prevent and treat uric acid calculi in hyperuricemia, but also reduce blood uric acid, improve renal function, and reduce adverse reactions of drugs which promote the excretion of uric acid. It has been recommended by numerous international guidelines and consensuses in hyperuricemia.

Keywords hyperuricemia; alkalized urine; sodium bicarbonate; citrate

随着社会经济的发展,人们生活水平的提高,我国高尿酸血症的患病率逐年增高,并呈年轻化趋势,高尿酸血症已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病。未发作痛风的高尿酸血症称为无症状高尿酸血症。高尿酸血症是内分泌代谢疾病,血尿酸升高除可引起痛风之外,还与泌尿系统和心脑血管等系统疾病的发生和发展有关^[1]。近几年,我国发布了关于高尿酸血症管理与治疗的

4个专家共识^[1-4]和1个实践指南^[5]。高尿酸血症患者需要综合及长期全程管理,其治疗有非药物治疗和药物治疗,药物治疗主要为降尿酸治疗、碱化尿液治疗、痛风发作的治疗及并发症和合并症的治疗。碱化尿液是高尿酸血症治疗中不可或缺的重要一环。现结合国内外指南和研究^[1-10],将碱化尿液在高尿酸血症治疗中的重要作用做一简要综述,并阐述尿液碱化剂枸橼酸盐在高尿酸血症

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-06

通信作者 (Corresponding author): 杜新, Email: duxin@njmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 中华医学会临床医学科专项基金 (14050430580); 江苏省第 15 批六大高峰人才 (WSN-113)。This work was supported by the Chinese Society of Nephrology (14050430580) and High-level Talents of the Fifteenth "Six Talents Peaks" in Jiangsu Province (WSN-113), China.

中的动物和临床研究进展^[11-16]。

基于2006年欧洲抗风湿病联盟(The European League Against Rheumatism, EULAR)痛风治疗指南的更新, 2011年痛风和高尿酸血症诊断和治疗意见^[6]指出: 别嘌醇使用量>300 mg/d时, 必须使用尿碱化剂, 同时要多饮水。使用丙磺舒治疗时也要使用碱化尿液治疗。

2012年美国风湿病学会痛风和高尿酸血症管理指南^[7]指出: 高尿酸血症患者应考虑使用尿碱化剂枸橼酸钾、监测尿pH值及增加液体摄入, 这些也是尿石症的风险管理策略(C级证据)。指南还强调, 在使用促进尿酸排泄的药物时必须同时使用枸橼酸钾以碱化尿液。该指南未提及碳酸氢钠的使用。

2017年英国风湿病学会痛风管理指南^[8]指出: 有痛风和尿石病史的患者应鼓励每天饮用水>2 L, 避免脱水。在复发结石形成者中, 应考虑用枸橼酸钾碱化尿液(60 mEq/d)。相对低质量的随机对照试验有中等强度的证据^[9]表明: 随着液体摄入量的增加, 高尿酸血症继发痛风石风险降低(RR=0.45, 95%CI: 0.24~0.84), 而通过补充枸橼酸盐治疗, 风险进一步降低(RR=0.25, 95%CI: 0.14~0.44)。

2018年台湾发表的痛风和高尿酸血症多学科指南^[10]指出: 对于痛风或高尿酸血症患者, 碱化尿液是必要的, 尤其是在尿酸排泄过多的患者, 可避免尿酸性结石的发生。

尿酸在酸性血液中不容易溶解, 当pH值为5.0时, 每升尿液只能溶解尿酸80~120 mg; 而pH值为6.0时, 约溶解尿酸220 mg; pH值为6.2~6.9时, 其溶解度最高达100%^[11]。因此, 接受降尿酸药物, 尤其是促尿酸排泄药物治疗的患者及尿酸性肾石症患者, 推荐将尿pH值维持在6.2~6.9, 以增加尿液中尿酸溶解度。尿pH值过高(pH>7.0)有增加草酸钙、磷酸钙和碳酸钙等结石形成的风险^[3-4]。因此, 碱化尿液过程中要注意监测患者的尿pH值。碱化尿液主要有以下两种措施: 1)碳酸氢钠。碳酸氢钠可碱化尿液、增加尿酸排出和降低血尿酸^[11]。适用于慢性肾功能不全合并高尿酸血症和/或痛风患者。起始剂量0.5~1.0 g口服, 3次/d, 与其他药物相隔1~2 h服用。将尿pH值维持在6.2~6.9最合适, 主要不良反应为胀气、胃肠道不适。由于本品在胃中产生CO₂, 可增加胃内压, 并可引起暖气和继发性胃酸分泌增加。碳酸氢钠含有钠盐, 长期应用会导致钠负荷过重, 产生水肿、高血压及充血性心力衰竭^[1,4]。需注意的是, 在碳酸氢钠

治疗高尿酸血症过程中, 碳酸氢钠会增加尿酸钠过饱和状态, 增加尿酸钠在肾沉积的风险, 容易诱发尿酸结石^[12]。尽管没有钠诱导的高钙尿症, 但是使用碳酸氢钠后会造成单钠尿酸盐诱导的草酸钙结晶和结石^[12]。2)枸橼酸盐制剂。枸橼酸又称为柠檬酸。枸橼酸制剂包括枸橼酸氢钾钠、枸橼酸钾和枸橼酸钠, 以前者最为常用。枸橼酸盐是尿液中最强的内源性结石形成抑制物, 同时可碱化尿液, 增加尿酸溶解度, 溶解尿酸结石并防止新结石的形成^[1]。枸橼酸氢钾钠起始剂量2.5~5.0 g/d, 服用期间需监测尿pH值以调整剂量。不良反应: 可见轻度胃痛和腹痛, 罕见腹泻和恶心, 偶有高钾血症。急性肾损伤或慢性肾衰竭(G₄₋₅期)、严重酸碱平衡失调及肝功能不全患者禁用^[1]。

动物实验和临床研究^[13-17]证实枸橼酸钾有降低血尿酸的作用。柠檬水果也有类似作用。Chen等^[13]研究枸橼酸钾对ABCG2和GLUT9基因表达的变化。ABCG2的英文全称是ATP-binding cassette superfamily G member 2, 意为ATP结合盒超家族G成员2。ABCG2位于肾近端小管细胞的刷状缘膜中, 与肾分泌尿酸有关^[14]。葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)家族包含14个成员, 其中GLUT9的基因多态性与血尿酸升高有关^[15]。ABCG2和GLUT9均参与肾尿酸转运, 这些尿酸转运蛋白的过度表达和表达不足都会影响尿酸的排泄, 并使血清尿酸升高到高于正常的水平。研究^[13]认为柠檬是一种健康的水果, 具有很高的药用价值。该研究^[13]发现柠檬水溶性提取物(lemon water soluble extract, LET)能降低尿酸钾致高尿酸血症小鼠的尿酸水平, 组织病理学分析提示LET对小鼠肾损伤较小, 它只影响高尿酸血症小鼠ABCG2和GLUT9 mRNA表达, 而不影响健康小鼠。进一步研究^[13]结果表明: 柠檬酸钾, 而不是柠檬酸, 是LET的主要成分, 具有降低尿酸的作用。这项研究^[13]还表明: 柠檬确实对治疗高尿酸血症具有独特的药用价值, 柠檬酸钾有可能作为治疗高尿酸血症的开发药物。通过LET和柠檬酸钾降低尿酸可能直接促进高尿酸血症患者体内过量尿酸的降解。Saito等^[16]研究了枸橼酸碱化剂和别嘌醇联合应用于高尿酸血症患者降低血尿酸, 改善肾功能。治疗后两组血尿酸均明显下降。这项研究^[16]观察了肾功能减退的受试者肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)值的变化。该研究^[16]认为Ccr值<90 mL/min的肾功能减退的受试者被确定为“慢性肾脏疾病”。

在亚组研究^[16]中, 枸橼酸联合别嘌醇治疗组(15个受试者)的Ccr值显著增加, 从71升至85.8 mL/min($P=0.0067$), 而别嘌醇单药治疗组(16个受试者)没有观察到Ccr值的显著变化, 提示枸橼酸不仅具有降低血尿酸的作用, 还能改善肾小球滤过率。

Saito等^[17]评估了枸橼酸盐与黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇对肥胖和/或代谢综合征合并高尿酸血症患者的肾功能和尿酸作用, 研究了联合用药对改善肾功能的疗效。这项研究^[17]还进行了事后分析, 将同意参与研究的患者被随机分配到单独接受别嘌醇(单药治疗)或与枸橼酸盐制剂联合治疗组, 入组人群包括31名BMI>25 kg/m²的肥胖患者(单药治疗15例, 联合治疗16例)。分别于治疗前和治疗后12周测定Ccr、血尿酸水平和血脂水平。在联合治疗组中, 肥胖患者Ccr显著升高, 血尿酸水平显著降低, 而在有代谢综合征相关临床参数的患者中, Ccr有升高趋势, 血尿酸水平下降, 但差异无统计学意义。别嘌醇单药治疗组血脂水平无改善[治疗前三酰甘油水平(204±102) mg/dL, 治疗后(182±89.4) mg/dL, $P=0.3233$]; 联合治疗组用药前三酰甘油水平是(166±127) mg/dL, 用药后(217±182) mg/dL, $P=0.0961$, 所以联合治疗组的血三酰甘油水平趋于改善, 需要扩大样本量进行研究以确认是否有统计学意义。该研究^[17]表明: 对于肥胖患者, 枸橼酸盐不仅可降低血尿酸水平, 对肾功能也有改善作用, 也可能会改善血脂水平。

尿酸的溶解度具有pH值依赖性, 在尿pH值为6.0时尿酸的溶解度约为500 mg/L, 而在尿pH值>6.5时尿酸溶解度降为100 mg/L^[18]。当尿pH值>6.5时, 尿酸主要以离子型尿酸盐的形式存在, 一般不会形成尿酸结石; 反之, 当尿pH值<5.5时, 尿酸全部处于非解离状态, 如果达到过饱和状态, 便会促进尿酸结石形成^[18]。

口服枸橼酸盐被吸收后可被代谢为碳酸氢盐, 提高碱负荷, 从而抑制肾小管对枸橼酸的重吸收来增加尿枸橼酸排泄量, 还有一部分直接以原形排入尿中, 这不仅可预防结石的生成, 也能降低结石生长的速度。枸橼酸盐的形式包括钠盐和钾盐, 这两种形式对尿液的作用是不同的, 混合使用两种盐提高尿pH的作用更强。单用枸橼酸钾盐有助于降低尿钙浓度, 但是高血钾症和肾功能不全者慎用; 单用枸橼酸钠盐的缺点是容易引起高钙尿。枸橼酸氢钾钠具有良好的离子配比, 其常规剂量为9~12 g/d, 其中6 g在

傍晚服用^[18]。

综上所述, 枸橼酸盐对碱化尿液有举足轻重的地位, 应用于高尿酸血症不仅可防治尿酸结石, 还可以降低血尿酸, 改善肾功能, 减少促进尿酸排泄药物的不良反应, 在多个国内外指南和国内多个高尿酸血症专家共识推荐使用^[1-11]。商品化的枸橼酸氢钾钠颗粒由德国研制, 服用方便, 包装里有尿液pH试纸, 方便根据尿pH调整药物剂量, 不良反应少, 是枸橼酸制剂的首选产品。目前关于枸橼酸盐改善高尿酸血症临床研究的文献^[16-17]极其有限, 需大样本的临床研究来验证枸橼酸盐能否改善高尿酸血症。

参考文献

1. 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.
Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases. Chinese multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2017, 56(3): 235-248.
2. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(6): 463-469.
Expert consensus group on the diagnosis and treatment of hyperuricemia in Chinese patients with chronic kidney disease. Expert consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2017, 33(6): 463-469.
3. 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 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]. 中国全科医学, 2010, 11(11): 1145-1149.
Branch of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia with cardiovascular disease[J]. Chinese General Practice, 2010, 11(11): 1145-1149.
4. 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): 913-920.
Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Chinese experts' consensus on the treatment of hyperuricemia and gout[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2013, 29(11): 913-920.
5. 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25):

- 1927-1936.
Nephrologist Branch of Chinese Medical Association. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of hyperuricemia in renal diseases in China (2017)[J]. Natl Med J China. 2017; 97(25):1927-1936.
6. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia[J]. Postgrad Med, 2011, 123(6 Suppl 1): 3-36.
 7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, 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.
 8. Hui M, Carr A, Cameron S, et al. The British Society for rheumatology guideline for the management of gout[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(7): e1-e20.
 9. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE, et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(7): 535-543.
 10. Yu KH, Chen DY, Chen JH, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(4): 772-787.
 11. 李强, 于萍. 无症状性高尿酸血症的诊断与治疗[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2011, 31(4): 217-223.
 - LI Qiang, YU Ping. Diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia[J]. In J Endocrinol Metab, 2011, 31(4): 217-223.
 12. Pinheiro VB, Baxmann AC, Tiselius HG, et al. The effect of sodium bicarbonate upon urinary citrate excretion in calcium stone formers[J]. Urology, 2013, 82(1): 33-37.
 13. Chen L, Li M, Wu JL, et al. Effect of lemon water soluble extract on hyperuricemia in a mouse model[J]. Food Funct, 2019, 10(9): 6000-6008.
 14. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(25): 10338-10342.
 15. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st century[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(2): E141-E145.
 16. Saito J, Matsuzawa Y, Ito H, et al. The alkaliizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol[J]. Endocr Res, 2010, 35(4): 145-154.
 17. Saito J, Matsuzawa Y, Ito H, et al. Alkaliizer administration improves renal function in hyperuricemia associated with obesity[J]. Jpn Clin Med, 2013, 4: 1-6.
 18. 孙西钊. 枸橼酸氢钾钠防治尿石症研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(9): 1148-1149.
SUN Xizhao. Research progress in prevention and treatment of urolithiasis with potassium hydrogen citrate[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2005, 22(9): 1148-1149.

本文引用: 岳丽丽, 杜新. 枸橼酸盐碱化尿液在高尿酸血症中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(7): 1828-1831. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.032

Cite this article as: YUE Lili, DU Xin. Role of citrate on urine alkalization in hyperuricemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(7): 1828-1831. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.07.032