

# 高尿酸血症與腎臟疾病

王翠華 邱建勳 許育瑞 曾淑芬 黃娟 王昱鑫\* 朱柏齡 林裕峰

三軍總醫院內科部腎臟科 高雄醫學大學附設醫院檢驗科\*

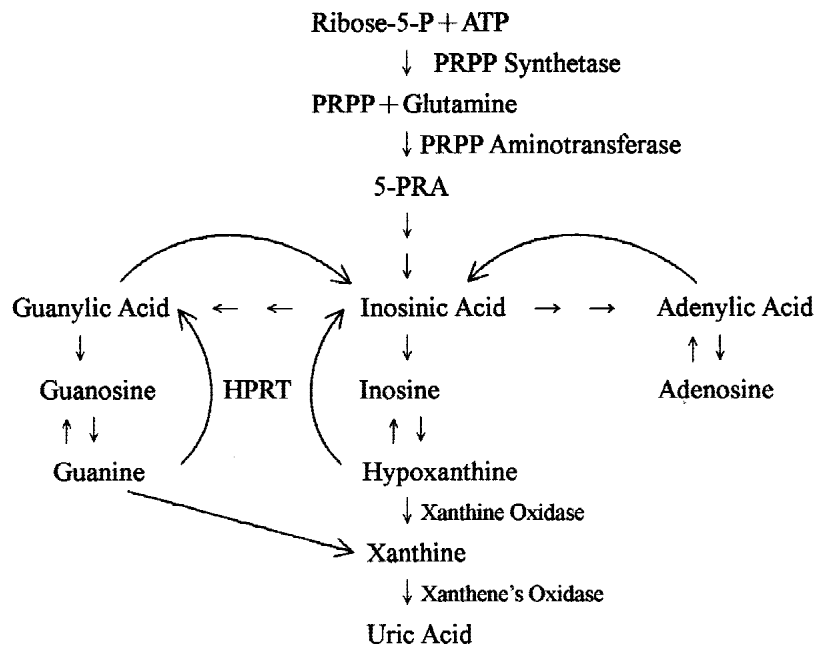
關鍵字：hyperuricemia, gout, uremia, dialysis

## 前言

尿酸為人類內在及外來核酸嘌呤類(purine)的代謝產物。在多數動物中，尿酸由尿酸(uricase)代謝；而人類無此酵素，所以無法將尿酸氧化成尿囊素(allantoin)。因此，人類以排泄尿酸的方式作為嘌呤代謝的最終途徑見圖1)，此一代謝方式，使人類容易得到高尿酸血症。本篇希望能探討長期高尿酸血症對腎臟的損傷，同時強

調在正常人的尿酸是從腎臟排出體外，所以腎臟機能有障礙時也會導致血中尿酸上升。

尿酸過度生成(urate overproduction)通常發生在急性的腫瘤溶解症候群(tumor lysis syndrome)、橫紋肌溶解(rhabdomyolysis)、骨髓增殖性病變(myeloproliferative disorders)、淋巴增殖性病變(lymphoproliferative disorders)與慢性溶血性貧血(chronic hemolytic anemia)，這些疾病因治療方式或某些因素導致核酸快速轉換(turnover)或組織破壞，使得尿酸結晶阻塞腎小管引起急性腎衰竭。



PRPP、phosphoribosylpyrophosphate；5-PRA、5-PHOSPHORIBOSYL-1-amine；  
HGPT, hypoxanthine phosphoribosyltransferase。(參考文獻9)

圖1 嘌呤的代謝及尿酸的形成

慢性的尿酸過度生成很可能是導致腎結石或痛風。無症狀的慢性高尿酸血症未必能造成腎臟疾病、痛風或結石，但是必須注意的是，長期處於高尿酸血症容易造成心臟血管系統的損傷。另外，高尿酸血症患者對胰島素敏感度降低，造成血糖上升，而其葡萄糖負荷試驗會有百分之三十至四十呈現異常。

## 高尿酸血症與痛風的分類及定義

### 一、高尿酸血症

持續的高尿酸血症是痛風的危險因素，一般的定義為血清尿酸鹽濃度大於 7 mg/dl，此數值為血漿中尿酸鹽的飽和度。英國和美國對高尿酸血症的定義採用血清尿酸鹽濃度大於平均值加上二個標準差，即成年男性血清尿酸鹽濃度大於 7 mg/dl，成年女性血清尿酸鹽濃度大於 6 mg/dl 為高尿酸血症。尿酸是構成細胞核核酸成份嘌呤代謝的最終產物，約三分之二的尿酸從尿液排出，約三分之一的尿酸從腸道排出，高尿酸血症可由尿酸製造速率過高、排泄減少或二者同時存在所引起 [1-3]。

1. 尿酸過度生成：除先天遺傳酵素 HPRT 缺乏的原因外，後天的原因包括高嘌呤飲食、飲酒、肥胖、運動、血液疾病，例如：骨髓增殖性病變、淋巴增殖性病變與慢性溶血性貧血等。
2. 尿酸排泄減少：除原發性腎臟疾病使尿酸清除減少，續發性原因包括鉛中毒、高血壓、饑餓、酮酸中毒、藥物治療 Cytoxics、Diuretics、Salicylates [4]。
3. 若病人肌酸酐清除率 (Creatinine clearance) 大於 10 ml/min 以上時，每個腎元對尿酸鹽 (Urate) 的排除能力仍舊維持恆定，但進一步惡化時排除尿酸鹽的功能就會明顯下降，在此情況下每個腎元排出後的重吸收也隨之減少，在清除率小於 10 ml/min 以後重吸收的能力下降至正常人的四分之一 [18]。

### 二、痛風

大部分患者血中尿酸濃度會上升，但約有百分之三十的患者血中尿酸濃度處於正常值內。痛風性關節炎所引發的急性關節疼痛典型位置在腳的大拇趾) 讓人刻骨銘心，而痛風結石的出現 (臉、耳朵、手肘等) 會影響外觀，而其排出不良使腎臟功能低下造成腎小管、腎絲球、間質組織及血管等病變；若沈積於尿道，有時會併發尿道結石 [5]。最正確的診斷是直接在患者關節抽取關節液，然後在偏光顯微鏡下觀察看到尿酸鹽結晶才能確定。另外，有一種假性痛風 (pseudogout) 常發現在老年人，症狀是突發性的關節痛，但疼痛部位主要是膝、腕關節軟骨的鈣化疾病，其所沈積的 calcium pyrophosphate dihydrate 分泌到關節腔時所引發的疼痛，常在關節的 X 光片中看到；除此之外，如果病患有新陳代謝方面的疾病時，也有可能併發假性痛風，例如甲狀腺機能亢進或低下、血鐵沈著症、威爾森氏病、糖尿病等，若以典型痛風治療方式治療時，效果會較差，應先治療原來的疾病，對改善症狀才有幫助 [6]。

## 高尿酸血症與痛風的病因學

### 一、會造成高尿酸血症的疾病

1. 酒精成癮：大量喝酒可藉由尿酸製造過多與尿酸排洩減少雙重機制而導致高尿酸血症。某些酒精性飲料如啤酒含有較高嘌呤量，可能也是導致高尿酸血症的一個因素。
2. 糖尿病：在高尿酸血症的患者發現其對胰島素敏感度降低，誘發胰島素加速分泌，使得腎小管重吸收增加，同時合併胰島素抗性增加，造成醣類代謝異常，最後使血糖上升；嚴重者，也容易引起糖尿病酮酸中毒 (Diabetic ketoacidosis) [7]。
3. 高血酯症：除遺傳因素之外，高尿酸血症與飲食、肥胖和飲酒有相當大的關係。如果高尿酸血症的患者合併高密度脂蛋白 (HDL) 下降或低密度脂蛋白 (LDL) 偏高，很容易在關節液內與

尿酸一起造成堆積使得關節損傷，並且刺激多型性白血球產生吞噬作用，造成痛風發作。另外，也容易使動脈硬化，進而影響心血管與腦血管病變[8]。

4. 肥胖：根據衛生署公佈身體質量指數(BMI)大於27者稱為肥胖，而腹圍超過100公分者，其肥胖程度與血中尿酸值成正比，且合併胰島素抗性增加、胰島素敏感度降低、葡萄糖耐受性差。在痛風的人口中，每二人就有一人是肥胖，也可說是每天的飲食攝取過量導致的結果[8]。
5. 高尿酸血症與高血壓：高尿酸血症併發高血壓的頻率很高，若長期控制不良會造成動脈硬化引發高血壓。有一點必須注意是，常被醫界作為治療高血壓thiazides類的利尿劑，其副作用會使血液中尿酸增加，因此醫師要為病患選擇最適合的降血壓藥物[3]。

## 二、增加尿酸合成的藥物

1. 利尿劑：會增加腎臟近曲小管回收尿酸鹽的比例而造成高尿酸血症。
2. 抗結核病藥物：Pyrazinamide可完全抑制腎小管對尿酸鹽的分泌[3,8-9]。

## 高尿酸血症造成的病變

- 一、痛風性關節炎：其發病率隨著血中尿酸濃度提升及年齡增加而增加，且男多於女，女性多發生於停經後[10]。
- 二、急性尿酸腎病變(acute urate nephropathy)：常見於內生性尿酸過度產生造成集尿管的阻塞，臨床表現為乏尿或無尿的急性腎衰竭。最早的報告是發現病人在接受化學治療後合併快速腫瘤細胞壞死，或是大量細胞過度增生與代謝，使組織快速被破壞，產生高尿酸血症，淋巴瘤比白血病常見[7,9-10]。腫瘤溶解症候群引起急性腎衰竭是因為大量腫瘤細胞壞死，造成電解質代謝異常，包括高血磷、高血鉀、酸中毒、體液不足及輸尿管

阻塞，嚴重者甚至會造成致命的危機[7]。臨床上若病人腎功能不全，又預行化學治療時，可於數日前開始給予allopurinol，避免高尿酸血症，同時必須矯正代謝不平衡的問題，以及給予足夠的靜脈液體、鹼化尿液；另外，也可利用血液透析快速矯正高尿酸血症，平均每六小時的血液透析可降低百分之五十的血中尿酸鹽，使化學治療的副作用降低[9]。實驗室檢查可見血中尿素氮、肌酸酐上升、血中磷與尿酸鹽比值偏高，尿中尿酸鹽與肌酸酐比值大於1 [9-10]。

- 三、慢性尿酸腎病變：高尿酸血症及痛風究竟會不會造成腎病變？若長期腎髓間質沉積尿酸鈉 sodium urate，濃度愈高時，組織形成痛風石的機會愈大。痛風性腎病變最特異表徵為在集尿管中有尿酸微結石 microcalculi 及在髓部間質有針樣的尿酸鹽沉積[11]；據Batuman等研究指出高尿酸血症造成腎衰竭應併有高血壓及痛風石造成腎臟損傷[10]。另外，Yu等人經過十一年追蹤痛風患者的研究，也發現不論有無接受高尿酸血症藥物治療，腎功能無太大的差異；但在合併高血壓後，腎絲球過濾速率在十年後有明顯的下降[9]。Berger追蹤524位痛風患者的腎功能發現，有GFR下降及蛋白尿者較易有痛風石，但尿路結石的比例較不受GFR下降影響[12]。另外，Ifudu等人發現201位腎衰竭患者在接受規則透析治療後仍會痛風發作的人都合併有高血壓史[13]。比較單純性痛風和痛風合併有高血壓的對照，可看見痛風病人比同性別、同年齡的正常人腎功能較差；有痛風石的病人又比沒有痛風石的腎功能更差；若再合併心血管等疾病會進一步惡化腎功能[3,9]。某些家族有尿酸排出不足的障礙，此為自體顯性遺傳疾病，雖然接受促尿酸排泄藥物治療，數年後仍進展為腎衰竭，但多數進展為腎衰竭時並無高血壓或其他疾病存在，因此腎病變被歸咎為高尿酸血症，

故稱之家族性幼年型痛風腎病變 Familial juvenile gouty nephropathy, FJGN [9-10]。

四、慢性鉛中毒腎病變：許多文章顯示，鉛所引起的腎病變與痛風有關，鉛會干擾尿酸的排泄造成進行性腎病變，在腎小管上皮細胞可發現包涵體 inclusion bodies。診斷包括曾經吸收過量鉛的病史、去除其它可能引起慢性腎病變的原因、中度至重度雙側的腎臟萎縮，臨床可使用EDTA lead mobilization test 檢測尿液鉛排出量是否增加，並隔絕鉛的暴露源，使用allopurinol治療並不能改善鉛中毒腎病變[9-10,14]。

五、無症狀性高尿酸血症：無症狀的高尿酸血症大於8 mg/dl 若沒有痛風或發作不頻繁，不見得需要治療，但病人若使用利尿劑、抗結核藥物或水楊酸造成血中尿酸大於 10 mg/dl，可考慮使用降尿酸藥物治療，對於有痛風石和尿酸製造增加及排泄量增加者可給予allopurinol治療[7]。Reaven提出X症候群 Syndrome X，同時有肥胖、高血壓、高血酯、胰島素拮抗時，可預期會造成血管損傷影響腎功能[17]。

## 痛風對腎病末期病人的影響

Ifudu對201位病人長達12年的追蹤發現：

1. 不論病人選擇腹膜或血液透析治療，只要對病人作好衛教改變臨床生活型態，可以預期性地減少痛風發作。
2. 通常腎病末期病人因免疫力降低，因此不容易有痛風發作，隨著規律的透析治療病人逐漸恢復抵抗力才引起身體免疫反應造成發作。
3. 本篇研究雖未量測透析後的尿酸值，但就病人臨床反應推測透析後的尿酸值可以降至令人滿意的數值[13]。就Lin等研究提出以腎臟移植成功的病人與末期腎病變病人作比較，只要不對移植的腎臟產生排斥，白血球不產生免疫反應，則痛風的機會也會降低。但是規則透析治

療病患，血清尿酸濃度亦可維持在正常值。另外，隨著年齡的增長，末期腎病變未接受透析治療的病人則痛風發作的機會就會增加[15]。

## 治療

### 飲食方面

1. 急性發作時選擇低嘌呤的食物，如五穀根莖類、奶類、瓜類蔬菜、水果。蛋白質來源以雞蛋和奶類為主。若超過理想體重的10%時，應逐步減輕體重。每月減輕體重以 1至2公斤為宜，且急性發作時不宜減輕體重。
2. 絕對避免飲酒(空腹飲酒更易引起急性發作)或長時間禁食。
3. 避免暴飲暴食，並避免食用高嘌呤的食物(見表1)，力求飲食均衡。
4. 養成定時解便的習慣以避免便秘。
5. 若經常發作且有食物選取的疑問，可與專業營養師討論，切莫相信民間偏方[1]。

### 藥物方面

1. 急性發作：可用NSAIDS，如Indomethacin：每6小時50 mg持續服用二天之後改為每8小時50 mg再服用三天即減量每8小時25 mg並於二至三

表1. 高嘌呤的食物

高嘌呤的食物

酵母粉

小魚乾、扁魚乾

紫菜、香菇、蘆筍

黃豆、豆苗、發芽豆類

肉汁、雞精、濃肉高湯

小管、草蝦、牡蠣、蛤蜊、干貝

雞肝、鴨肝、豬肝、牛肝、豬腸

(參考林家富、陳成龍：基層醫學 2001,17(9)：188-194)

天後停藥；當不可使用NSAIDs時可選擇口服或靜脈注射類固醇，若直接關節內注射則會迅速緩解症狀；另外colchicine在急性發作12至24小時比較有效，6至12小時後症狀可緩解，因副作用大，不建議常規使用。

2. 慢性發作：一般用來降血中尿酸的藥物，常用xanthine合成抑制劑，如allopurinol。Allopurinol抑制xanthine oxidase的作用，使其不能將hypoxanthine轉化成xanthine和將xanthine轉化成尿酸。使血清及尿液中尿酸的濃度降低，此種藥物沒有止痛、抗發炎或促尿酸排泄的活性。劑量為每天200至600 mg分次服用，劑量大小視嚴重情況而定。正常24小時內尿中尿酸鹽的量約為1至3.6 mmol/day，若小於1 mmol/day表示排泄不足，大於3.6 mmol/day表示尿酸生成過多。另外，預防癌症化學療法時引起的尿酸腎病變，每天600至800 mg，連續2至3天，飲用大量的水分，再逐漸減至最低有效維持劑量。副作用最常見為皮膚紅疹，發生率約5至20%。而藥物交互作用方面，與ampicillin併用會增加皮膚過敏的發生率；與thiazide、salicylates、sulfipyrazone、probenecid和xanthines會減少allopurinol的效應；另外，尿酸酸化會造成尿酸沉積，增加腎結石的發生率；與coumadin等抗凝血劑並用會延長抗凝血時間。注意事項方面，分為以下數點：

- (1) 應飯後服用減低腸胃不適。
- (2) 若情況許可應併用大量的開水，並鹼化尿液防止尿酸沉積。
- (3) 服藥期間不可飲酒，避免服用酸化尿液的藥物如vitamine C、aspirin。
- (4) 須連續服用二至六週才能達到較大療效。
- (5) 定期檢查血液常規值及尿酸值，並注意肝臟及腎功能的變化；另外，依據成人個別肌酸酐清除率決定allopurinol的維持劑量(見表3)。
- (6) 對於口服allopurinol若有Steven Johnson Syndrome、皮膚過敏、發燒、肝炎、嗜伊

紅性白血球炎、腎功能低下等過敏反應者，也可考慮使用靜脈給予。Smalley等對1172人容易發生腫瘤溶解症及急性腎病變等危險群作了21年的研究累計結果發現，對於不能使用口服藥物而在首次選擇靜脈allopurinol降低尿酸，比口服有效且安全達到療效，在成人有87%可降低尿酸，小孩有95%可降低尿酸；在預防高危險群患者的高尿酸血症，成人有93%，小孩有92%可預防腫瘤溶解產生的高尿酸，而且由靜脈給予產生的毒性反應非常輕微，在近2000人的研究僅有10例輕度至中度的皮膚過敏反應，這項結果對於腫瘤溶解症及急性腎病變的患者可提供更適合的選擇[16]。

另外也可使用促尿酸排泄劑如benzbromarone、probenecid等(見表2)。

## 結論

對於高尿酸血症的防治應符合預防勝於治療的原則，早期發現問題，教育病人，並指導相關飲食控制維持適當體重及配合運動，並注意病人是否伴隨有慢性疾病的危險；另外，在腎衰竭接受透析治療還有痛風的病人，要找出干擾尿酸代謝的因素，選擇適合的透析方式會降低新發生痛風的機會，加上飲食控制至少經過長期的努力會改善甚至解決高尿酸血症的問題。

## 參考文獻

1. Sorensen LB: Degradation of uric acid in man. *Metabolism* 1959, **8**: 687-703.
2. Sorensen LB: The elimination of uric acid in man studied by means of <sup>14</sup>C-labeled uric acid. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; **12(Suppl 54)**: 1-214.
3. 黃建財，馮兆康，蔡崇弘，黃麗玲：台中和平鄉原住民老人血清尿酸濃度相關因子之研究。公共衛生，2001，**27(4)**: 277-83.
4. Erkeltaub RA: Gout and hyperuricemia. In: Stein JH, Hutton JJ, Kohler PO, et al. eds: *Internal Medicine*. Missouri. Mosby-Year, 1994; 2494-504.
5. Peichl P: Epidemiology, incidence and sex specific differences in primary gout. *Wien Med Wochenschr* 1997, **147**: 370-2.
6. Antommattei O, Schumacher RH, Reginato AJ, Clayburne G: Prospective study of morphology and phagocytosis of synovial fluid monosodium urate crystals in gouty arthritis. *J*

表2. 治療高尿酸血症與痛風常用藥物

藥名	劑量	備註
colchicine	急性發作可用1 2小時0.5 mg或每2小時1.0 mg的高劑量，直到已達最大劑量6 mg或症狀緩減、腸胃副作產生	避免同時服用利尿劑、飲酒、aspirin
Sulfipyrazone	初始劑量每次250 mg每日二次，逐漸加量至每日最大劑量3 gm	適合需同時服用aspirin的病人，但有尿路結石者要審慎評估
Probenecid	初始劑量每次25至50 mg每日三次，逐漸加量至每日最大劑量800 mg	避免同時服用allopurinol與aspirin
Benzbromarone	一、痛風：初始劑量每次25至50 mg每日一次，連續一星期。二、併有高血壓：每次50 mg每日一至三次。	交互作用：一、aspirin、sulfipyrazone會使促尿酸排泄藥物臨床效應大大的降低。二、Pyrazinamide會完全拮抗本品作用。三、孕婦、肝、腎功能異常者請勿服用。四、初期服用宜併用colchicine或indomethacine的預防劑量，防止可能的關節疼痛或痛風的急性發作。

(參考林家富、陳成龍：基層醫學2001,17(9)：188-194)

表3. 肌酸酐清除率與allopurinol維持劑量的關係

肌酸酐清除率(ml/min)	Allopurinol 維持劑量
0	100mg / q3d
10	100mg / q2d
20	100mg / qd
40	150mg / qd
60	200mg / qd
80	250mg / qd
100	300mg / qd
120	350mg / qd

(參考Kenneth R. Am J Med 1984, 76 : 47)

Rheumatol 1984, 11: 741-4.

7. Steele T H.: Hyperuricemic nephropathies. Nephron 1999, 81: 45-9.
8. Senti M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegri A, Nogues X, Rubies-Prat J: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. Kidney Int 1992, 41: 1394-9.

9. 呂昇達，唐德成：高尿酸血症與腎臟疾病，臨床醫學，1997; 39(3): 158-61。
10. John K, Maesaka, Steven fishbane. Regulation of renal Urate Excretion: A critical review. Am J Kidney Dis 1998, 32(6): 917-33.
11. Barlow KA, Beilin LJ. Renal disease in primary gout. Q J Med 1968, 37: 78-98.
12. Berger L, Yu TF. Renal function in gout IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. Am J Med 1975, 59: 605-13.
13. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, BS, Delano BG. and Friedman EA.: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. Am J Kidney Dis 1994; 23(3): 347-51.
14. Batuman V, Maesaka JK, Haddad B, Tepper E, Landy E, WEDEEN RP. The role of lead in gout nephropathy. N Engl J Med 1981; 304: 502-3.
15. Lin HY, Rocher LL, Mcquillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. N Engl J Med 1989, 321: 287-92.
16. Smalley RV, Guaspari AL, Haase-Statz S. Allopurinol: Intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. Journal of Clin Oncol 2000; 18(8): 1758-63.
17. Reaven GF: They kidney an unwilling accomplice in Syndrome X. Am J Kidney Dis 1997; 30: 928-31.
18. Garyfallos A, Magoula I, Tsapas G: Evaluation of the renal mechanisms for urate homeostasis in uremic patients by Probenecid and Pyrazinamide test. Nephron 1987; 46: 273-80.