

# 质子泵抑制剂治疗稳定期痛风合并上消化道出血患者对痛风急性发作的影响

李毓玲, 农兵, 黄宗声, 郭先文, 梁列新, 梁运啸, 张国

基金项目: 广西消化疾病临床医学研究中心建设项目(编号:桂科 AD17129027)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 李毓玲(1991-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: 1015886762@qq.com

通讯作者: 农兵(1962-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: nbinggx@qq.com

**[摘要]** **目的** 探讨使用质子泵抑制剂治疗稳定期痛风合并上消化道出血患者对痛风急性发作影响的可能原因及发生机制。**方法** 选择稳定期痛风合并上消化道出血患者 20 例作为观察组, 以同期住院既往无痛风病史的高尿酸血症合并上消化道出血患者 20 例作为对照组, 比较两组患者使用质子泵抑制剂治疗前后尿 pH 值、血尿酸及电解质水平, 以及治疗后痛风发作情况。**结果** 治疗期间观察组 20 例均出现痛风急性发作, 使用质子泵抑制剂至临床出现痛风性关节炎急性发作时间在 1~8(3.95±1.79)d, 表现为发热、关节不同程度红肿、疼痛及功能活动障碍。对照组均未出现上述临床症状。治疗后两组患者血尿酸水平均较治疗前升高, 血清  $K^+$  与  $Ca^{2+}$  较治疗前降低, 血清  $Cl^-$  较治疗前升高, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者  $Na^+$  无明显变化( $P > 0.05$ )。**结论** 质子泵抑制剂可能在一定程度上对肾小管  $H^+-K^+-ATP$  酶产生抑制作用或损伤肾小管功能, 进而促使痛风复发或加重。

**[关键词]** 质子泵抑制剂; 上消化道出血; 痛风性关节炎

**[中图分类号]** R 589.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)10-1083-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.10.10

**Effects of proton pump inhibitors on acute gout attack in patients with stable gout and upper gastrointestinal hemorrhage** LI Yu-ling, NONG Bing, HUANG Zong-sheng, et al. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the possible causes and mechanism of proton pump inhibitors (PPIs) in treatment of gout attack in patients with stable gout and upper gastrointestinal hemorrhage. **Methods** Twenty patients with stable gout and upper gastrointestinal hemorrhage were selected as the observation group and 20 patients with hyperuricemia and upper gastrointestinal hemorrhage who had no history of gout in the same period were selected as the control group. The urinary pH values, blood uric acid and electrolytes before and after PPIs treatment, and gout attacks after treatment were compared between the two groups. **Results** During the treatment period, 20 patients in the observation group had acute episodes of gout. The time from using PPIs to clinical onset of acute gouty arthritis was 1 to 8 days, with an average of (3.95±1.79) days. The manifestations were fever, redness and swelling of joints, and pain and dysfunction of joints in some degree, but these symptoms did not appear in the control group. The blood uric acid levels were significantly increased after treatment compared with those before treatment in the two groups respectively ( $P < 0.05$ ). The levels of serum  $K^+$  and  $Ca^{2+}$  in the two groups were significantly lower after treatment than those before treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of serum  $Cl^-$  in the two groups were significantly increased after treatment compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the levels of  $Na^+$  in the two groups after treatment compared with those before treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** PPIs may inhibit the renal tubular  $H^+-K^+-ATPase$  to some extent or impair the function of renal tubules, which may cause recurrence or aggravation of gout.

**[Key words]** Proton pump inhibitors (PPIs); Upper gastrointestinal hemorrhage; Acute gouty arthritis

上消化道出血为消化科常见病,而抑制胃酸分泌是关键的治疗之一。在治疗胃酸相关疾病中,如胃炎、胃溃疡、上消化道出血等,质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)已为首选药物。有研究<sup>[1]</sup>显示,原有痛风病史的上消化道出血患者使用PPIs会诱发痛风性关节炎的急性发作,提示PPIs使用与痛风急性发作相关。但是,上消化道出血时影响血尿酸水平的因素包括血容量不足、反复输血、尿量等因素。目前有关无痛风发作史的高尿酸血症者使用PPIs后是否可诱发痛风发作的研究鲜见报道。本研究观察采用PPIs治疗后对血尿酸、电解质水平以及痛风急性发作的影响情况,探讨痛风急性发作的发生机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院消化内科2016-06~2018-07收治的稳定期痛风合并上消化道出血患者20例作为观察组,所有患者符合上消化道出血诊断

标准<sup>[2,3]</sup>和1997年美国风湿学会的痛风诊断标准<sup>[4]</sup>。排除继发于慢性肾功能不全或衰竭、骨髓及淋巴系统增生性疾病、恶性肿瘤放疗后、噻嗪类利尿剂、中毒、糖尿病脱水等原因所致的继发性痛风;排除导致痛风急性发作的诱因如高嘌呤高蛋白饮食、饮酒、劳累、感染等情况。以同期无痛风发作的高尿酸血症合并上消化道出血患者20例作为对照组。观察组均为男性,年龄(55.95±11.60)岁,尿pH≤6者18例(90%);入院2~5(3.6±0.94)d行胃镜检查;胃镜检查明确为胃溃疡者15例,十二指肠球部溃疡者4例,食管静脉曲张者1例。对照组均为男性,年龄(56.90±15.17)岁;尿pH≤6者18例(90%);入院1~5(3.5±1.1)d行胃镜检查;胃镜检查明确为胃溃疡者12例,十二指肠球部溃疡者5例,食管静脉曲张者3例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较[n, ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	例数	体温升高	年龄(岁)	血压(mmHg)		心率(次/min)	呼吸(次/min)	血红蛋白(g/L)	尿量(ml/24h)	输血量(U)
				收缩压	舒张压					
观察组	20	2	55.95±11.60	117.50±12.43	66.60±9.30	71.60±12.90	19.55±1.60	88.40±18.70	1850.00±694.72	0.68±1.28
对照组	20	0	56.90±15.17	115.00±11.95	66.70±10.01	69.60±12.70	19.70±1.30	92.40±28.80	1781.50±596.75	0.45±0.94
$\chi^2$	-	0.526	0.223	0.648	0.034	0.491	0.325	1.407	0.335	0.648
$P$	-	0.468	0.825	0.521	0.974	0.624	0.747	0.168	0.740	0.521

**1.2 治疗方法** 两组患者入院后除给予营养补给和补液外,均单纯使用PPIs加入0.9%氯化钠注射液250ml中静脉滴注,60min内滴完,2次/d。PPIs疗程10d,治疗前和治疗后出现痛风发作时分别检测血尿酸、电解质(贝克曼生化仪+贝克曼生化仪原装试剂检测)。观察组用埃索美拉唑(40mg,2次/d,阿斯利康制药有限公司)18例,兰索拉唑(30mg,2次/d,上海新黄河制药有限公司)1例,雷贝拉唑(成都迪康药业有限公司)1例。对照组用埃索美拉唑(20mg,2次/d,阿斯利康制药有限公司)19例,雷贝拉唑1例(成都迪康药业有限公司)。

**1.3 观察指标** 收集两组患者的性别、年龄、体重、出血量、尿量、收缩压、舒张压、心率、血常规、生化、胃镜检查、腹部影像检查、用药方案、输血量以及使用PPIs治疗后关节红肿、疼痛、发热及关节活动障碍出现时间以及治疗前后尿酸水平及血K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>检测结果的资料。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS22.0统计软件对数据进行分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用成

组t检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1** 两组患者使用PPIs治疗后痛风发作情况比较 使用PPIs治疗后,观察组20例均出现急性痛风性关节炎,发生率为100%,使用PPIs至临床出现痛风性关节炎急性发作时间为1~8(3.95±1.79)d;表现为单个关节或累及膝关节、腕关节、跖趾关节、踝关节等多个关节的不同程度发热、关节红肿、疼痛和关节功能障碍。对照组均未出现痛风急性发作,无关节红肿、疼痛、发热等表现。见表2。

表2 两组患者使用PPIs治疗后痛风发作情况比较(n)

组别	例数	单关节痛	多关节痛	发热
观察组	20	10	10	18
对照组	20	0	0	0
$\chi^2$	-	10.800	10.800	29.192
$P$	-	0.000	0.000	0.000

**2.2** 两组患者治疗前后血尿酸及血清K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、Ca<sup>2+</sup>水平比较 观察组PPIs治疗后血尿酸水

平较治疗前升高 17 例,下降 3 例;对照组血尿酸水平平均较治疗前升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者使用 PPIs 治疗后血清  $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  均较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患

者治疗后  $Cl^-$  均较治疗前升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者治疗后  $Na^+$  与治疗前比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血尿酸及血清  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、 $Ca^{2+}$  水平比较 [ $(\bar{x} \pm s)$ , mmol/L]

组别	例数	血尿酸		<i>t</i>	<i>P</i>	$K^+$		<i>t</i>	<i>P</i>	$Na^+$		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	20	517.4 ± 127.7	591.85 ± 118.4	2.228	0.034	4.13 ± 0.54	3.90 ± 0.47	2.553	0.019	140.95 ± 3.38	139.15 ± 4.46	1.522	0.144
对照组	20	492.8 ± 71.5	568.6 ± 82.5	5.870	0.001	4.12 ± 0.60	3.85 ± 0.39	2.244	0.037	141.95 ± 3.90	140.35 ± 4.86	1.888	0.074

  

组别	例数	$Cl^-$		<i>t</i>	<i>P</i>	$Ca^{2+}$		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	20	106.4 ± 4.17	108.35 ± 4.30	2.523	0.021	2.14 ± 0.13	2.06 ± 0.08	2.208	0.040
对照组	20	104.65 ± 8.48	107.05 ± 6.88	2.565	0.019	2.17 ± 0.21	2.04 ± 0.14	3.012	0.007

注:两组治疗前后各指标组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )

### 3 讨论

**3.1** PPIs 是一类作用于  $H^+ - K^+ - ATPase$  的高效抑制剂,目前是上消化道出血治疗的主要药物。 $H^+ - K^+ - ATP$  酶分为胃型和结肠型<sup>[5]</sup>。胃型主要分布于胃黏膜的壁细胞内,主要作用是负责细胞腔的酸化,结肠、肾脏等部位也存在。而结肠型则主要存在于结肠和肾脏中,在肾脏酸碱平衡中及  $Na^+ - K^+$  转运中参与其中并发挥重要的作用,而  $H^+ - K^+ - ATPase$  在肾脏中占有重要地位<sup>[6]</sup>。结肠型和胃型结构相一致,属于  $K^+$  转运 ATPases,对于结肠和肾脏  $K^+$  的重吸收发挥重要的作用<sup>[7]</sup>。另有研究<sup>[8]</sup>表明,结肠型可能参与  $Na^+ - H^+$  交换和  $K^+$  自由的清除,在体内的  $K^+$ 、 $Na^+$  的电解质平衡中和肾脏酸碱平衡中起重要作用,且  $H^+ - K^+ - ATPase$  在肾小管上皮细胞顶端的表面发挥主导功能。此外,Gumz 等<sup>[9]</sup>的研究报道,2 种  $H^+ - K^+ - ATPase$  对肾脏酸碱紊乱和电解质失调有调节作用。有研究<sup>[10]</sup>表明,PPIs 对胃型及结肠型  $H^+ - K^+ - ATPase$  均有影响,这是通过干扰  $Na^+ - K^+$  转运及  $H^+$  分泌,进而引起肾脏的酸碱平衡发生异常。这些研究提示 PPIs 可影响尿酸的代谢。

**3.2** 近年来有相关病例报道使用 PPIs 可诱发患者痛风急性发作<sup>[11,12]</sup>。本研究结果表明,观察组患者在使用 PPIs 治疗后,急性痛风性关节炎的发生率为 100%,主要表现为发热、单关节或多关节不同程度的红肿、疼痛、皮温高等症状,并导致了一定程度的关节功能障碍。而对照组的 20 例患者均未出现关节红肿、疼痛等急性痛风性关节炎症状。表明 PPIs 可诱发急性痛风性关节炎或加重痛风的活动,但不会诱发无痛风病史患者发生痛风,与既往文献报道<sup>[13]</sup>

的结果相似。本研究结果也表明痛风性关节炎急性发作多在用药后 1 ~ 8 d 内发生,但其发病机制尚不清楚。此外,有研究<sup>[14]</sup>表明,当消化道出血患者的出血量较大时,有效循环血容量不足,肾脏缺血可能使肾小球滤过率降低,尿酸排泄减少,进而引起高尿酸血症。另有临床研究<sup>[15]</sup>认为这可能是因为反复输血造成腺嘌呤及酸性物质直接进入人体内,尿酸排泄减少,血尿酸在短期内升高,从而诱发痛风发作。但本组病例患者并非都出现消化道大出血的症状或有效循环血容量不足的症状及反复输血情况。由此,我们推测 PPIs 影响了尿酸的排泄,导致痛风性关节炎急性发作,而不仅仅与血容量不足、反复输血有关。

**3.3** 本研究中观察组中大部分的患者入院尿酸值高于正常值上限,治疗后 17 例患者血尿酸升高,推测初始高尿酸血症及酸性尿可能也与使用 PPIs 治疗后痛风性关节炎发作有关。而观察组有 3 例患者在 PPIs 治疗后血尿酸下降,却也引发了痛风性关节炎发作。刘煜等<sup>[16]</sup>研究报道,雷贝拉唑和埃索美拉唑可明显降低冠心病患者的血尿酸水平及  $Ca^{2+}$  水平,但会升高关节肿痛的发生率。其具体作用机制尚不明确,仍需进一步探讨。此外,本研究发现患者接受 PPIs 治疗后血  $K^+$  降低,血  $Ca^{2+}$  呈下降趋势,  $Cl^-$  以升高为主,  $Na^+$  无显著变化,这与相关文献<sup>[17,18]</sup>报道相似。根据患者病情特点:有痛风病史,且大部分患者血尿酸升高,  $K^+$  降低。结合前述 PPIs 的作用机制,我们推断 PPIs 可能影响了肾脏远端肾单位的  $H^+ - K^+ - ATP$  酶活性,并在一定程度上对肾小管  $H^+ - K^+ - ATP$  酶产生抑制作用,致机体肾小管酸碱平

衡紊乱,进而影响尿酸代谢,导致痛风复发或加重。

**3.4 PPIs 可引起急性间质性肾炎,伴有肾小管损伤,考虑可能与肾小管损伤致其功能受损而引起酸碱平衡紊乱有关<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>表明,急性痛风性关节炎发作以尿酸盐结晶存在为基础,尿酸盐结晶沉积部位计数与血尿酸值呈正相关。痛风急性发作不仅与血尿酸浓度有关,还与酸性环境下尿酸盐结晶沉积相关<sup>[21]</sup>。王莉杰<sup>[22]</sup>研究报道,尿酸盐结晶沉积是诱发痛风性关节炎发作的病理基础,痛风患者的临床表现与尿酸盐结晶沉积数量具有关联性,临床症状越重,尿酸盐结晶沉积部位计数越多。本研究对照组高尿酸血症患者中无急性痛风性关节炎的发作,此现象与上述观点相似。既往有痛风病史的患者具有尿酸盐沉积基础,应用 PPIs 后容易诱发痛风发作。**

综上所述,合并有痛风史的上消化道出血患者,在使用 PPIs 治疗时会显著增加痛风急性发作的风险,PPIs 对肾脏的  $H^+ - K^+ - ATP$  酶造成抑制,从而影响  $Na^+$ 、 $K^+$  转运及  $H^+$  分泌,使肾脏的酸碱微环境发生改变,对于痛风患者可导致尿酸代谢受影响,从而引起痛风的复发或加重。对此,临床医师应当予以高度重视,并及时采取相应的治疗方法。

#### 参考文献

- 1 陈钟鸣,高晓燕,王延庆,等. 质子泵抑制剂诱发有痛风病史的上消化道出血患者急性痛风性关节炎发作的临床观察及治疗[J]. 医学信息,2014,27(12):365-366.
- 2 中华医学会肝病学会,中华医学会消化病学分会,中华医学会消化内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 中华内科杂志,2016,55(1):57-72.
- 3 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识[J]. 中国急救医学,2015,(10):865-873.
- 4 Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout [J]. Arthritis Rheum, 1977,20(3):895-900.
- 5 Grishin AV, Reinhardt J, Dunbar LA, et al. Nongastric  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase: cell biologic and functional properties [J]. Semin Nephrol, 1999,19(5):421-430.
- 6 Yu Z, Li M, Zhang D, et al. Sp1 trans-activates the murine  $H(+) -$

$K(+) - ATPase$  alpha (2) -subunit gene [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009,297(1):F63-F70.

- 7 Reinhardt J, Grishin AV, Oberleithner H, et al. Differential localization of human nongastric  $H(+) - K(+) - ATPase$  ATP1A1 in polarized renal epithelial cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000,279(3):F417-F425.
- 8 Nakamura S. Glucose activates  $H(+) - ATPase$  in kidney epithelial cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004,287(1):C97-C105.
- 9 Gumz ML, Lynch IJ, Greenlee MM, et al. The renal  $H + - K + - ATPases$ : physiology, regulation, and structure [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010,298(1):F12-F21.
- 10 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.
- 11 李媛,高玉强,姜志,等. 质子泵抑制剂致痛风复发2例[J]. 中国药物应用与监测,2016,13(1):63-64.
- 12 陆荣华. 奥美拉唑联合丙氨酰谷氨酰胺治疗上消化道出血对痛风急性发作的影响[J]. 交通医学,2017,31(4):339-341.
- 13 王淑玲,姜葵,陈鑫,等. 质子泵抑制剂诱发痛风性关节炎急性发作病例回顾并可能机制分析[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(9):852-856.
- 14 刘一烈. 42例上消化道出血患者血清尿酸值变化观察[J]. 中华医学写作杂志,2000,7(3):252-253.
- 15 郭伟,孙静. 输血引发急性痛风性关节炎一例及其防治对策[J]. 实用医技杂志,2012,19(11):1181.
- 16 刘煜,任少琳,黄丽云,等. 两种质子泵抑制剂治疗冠心病的临床研究[J]. 中国药房,2017,28(32):4533-4536.
- 17 范仰钢,李国华. 急性痛风发作51例临床分析[J]. 实用临床医学,2007,8(9):28-30.
- 18 李素兰,杨瑞平. 质子泵抑制剂对钙调激素及尿钙水平的影响[J]. 中国临床新医学,2010,3(4):332-334.
- 19 钱悦,倪兆慧. 质子泵抑制剂相关性肾损伤新认识[J]. 中国血液净化,2018,17(3):197-200.
- 20 崔炎,王平,张榜,等. 急性痛风性关节炎与血尿酸及尿酸盐结晶的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志,2014,20(5):501-503.
- 21 Yusen RD. Evolution of the GOLD documents for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Controversies and questions [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,188(1):4-5.
- 22 王莉杰. 193例痛风患者的临床症状分析[D]. 郑州:河南中医药大学,2015.

[收稿日期 2018-12-13][本文编辑 余军 吕文娟]