

痛风病学

苗志敏 [主编]

痛风病学

主 编

苗志敏

副主编

宁 光 阎胜利 杨乃龙

编著者 (以姓名笔画为序)

王 变	王 芳	王颜刚	王湘达	宁 光	付正菊
刘吉华	孙瑞霞	李 勇	李长贵	李成乾	余霄龙
吴艳群	苗志敏	杨 军	杨乃龙	林 鹏	赵世华
赵文娟	袁 鹰	贾兆通	阎胜利	綦玉芹	

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

痛风病学/苗志敏主编. —北京: 人民卫生出版社,
2006. 9

ISBN 7-117-07869-3

I. 痛... II. 苗... III. 痛风—诊疗 IV. R589.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 080343 号

痛 风 病 学

主 编: 苗志敏

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19 插页: 3

字 数: 453 千字

版 次: 2006 年 9 月第 1 版 2006 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07869-3/R·7870

定 价: 43.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

作者简介



苗志敏，1952年生，现任青岛大学医学院附属医院院长、青岛大学医学院常务副院长、青岛大学医疗集团总院长、青岛大学医疗集团管理委员会副主任、青岛大学校长助理。主任医师，教授，博士生导师。青岛市专业技术拔尖人才，青岛市人大代表，荣获全国卫生系统先进工作者、全国医院优秀院长、山东省“富民兴鲁劳动奖章”获得者等一系列荣誉称号。

目前，他兼任卫生部医院管理专家委员会专家，山东省医学会副会长，青岛市医学会药事管理专业委员会顾问，中华医学会内分泌专业委员会委员、青岛分会主任委员等职。兼任《中华医院管理杂志》常务编委，《齐鲁医学》主编，《青大医学院学报》副主编，《中国卫生人才》、《中国医院》、《山东医药》等杂志编委。

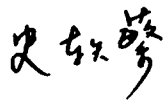
自70年代从事高尿酸血症和痛风的诊治与研究。目前承担国家自然科学基金课题2项。所主持的课题荣获山东省教委、科委科学进步三等奖2次，省人事厅科研成果一等奖1次，省教育厅自然科学二等奖2次，青岛市科学进步二等奖2次。

序

痛风作为一种古老的疾病，在生活方式发生显著改变的今天，发病率正在不断上升。由于漏诊、误诊等原因，使许多急性痛风患者迁延不愈，以致造成痛风肾、痛风石甚至关节畸形等，严重影响着人民群众的健康。纵观国内现有痛风的书籍，尚缺少一本系统、全面且具指导价值的参考书，特别是在医学突飞猛进的今天，新的方法和技术日新月异，一些新的观点认识在很多方面都冲击着痛风的古老治疗体系。本书在原有经典著作的基础上，通过对近十年临床资料的系统分析，总结国内外崭新而前沿的科研成果，在肯定痛风经典疗法的同时，提出了一些新的观点和认识，很有阅读参考价值。

青岛大学医学院附属医院苗志敏教授和他的内分泌科同仁，不仅具有极高的工作热情和不断求知的欲望，其精湛的医术、良好的医德，以及通力协作的团队精神给我留下了很深的印象。2004年他们成功开展了有关高尿酸血症和痛风的流行病学调查工作，最新的调查数据使他们感到有必要编撰一本较系统而全面的痛风书，以应对痛风的巨大挑战，为临床的诊断和治疗提供借鉴，尽可能减轻病人的痛苦，这也是高度责任心的体现。历经近一年有关资料的积累分析，参阅国内外大量文献，结合多年来丰富的临床经验，经反复的修改，《痛风病学》终于完稿。

本书给我留下的印象是选材广泛、内容翔实、编排新颖、措词得当、数据准确，既继承了传统，又不忘追求创新，极具普及与推广价值。本书的出版对提高广大临床工作者对痛风的诊治水平有较高的价值，而且也会提升痛风患者自我防护的水平。



2006年2月17日

前言

编撰《痛风病学》的想法由来已久，这不仅仅因为痛风的发生发展揭示了人们把握事物规律，诠释自然真谛的局限性；回顾与反思会使我们的逻辑思维和科研理念得以升华；更为主要的是伴随高尿酸血症及痛风发病率的增加，无论是理论基础还是临床实践，都迫切需要一本书来系统而全方位地展示当今有关的基础研究与循证医学，它既是总结继承的，又是把握前沿的。这本书就是在这样一个氛围中诞生的。

我们刚刚结束了《山东沿海地区高尿酸血症及痛风流行病学调查》的工作，所涵盖的资料与信息表明，高尿酸血症及痛风发病率较早期的流行病学有了明显的增加，面对这一变化无论是患者还是医生，都欠缺意识和实践的准备。因此，系统的知识灌输就显得必要了。

我们在2004年7月着手编撰。首先检索了近五年的国内外文献，在翻译、归纳和综述的基础上，编撰制订了基本框架和目录，然后形成章节文字。

本书共分为25章。首先回顾了痛风的历史，利用最新的流行病学调查资料数据，向人们展示了所面临的痛风严峻形势；接下来从分类、发病机制，对机体的影响，诱发和缓解因素及与其他疾病相互关系等几个方面分别阐释，以构成高尿酸血症与痛风的基本知识。在痛风的诊断、鉴别诊断和治疗等章节，吸收了国内外先进诊断治疗方法，并继承传统中医中药优秀的成果，以求系统、全面、客观。可供专业医生、研究生及大专院校医学生参考之用。

本书的编撰得益于青岛大学医学院附属医院内分泌科近十年来临床资料的累积，以及一丝不苟的治学态度、严谨的学风和对病人负责的精神。本书的编撰更得益于兄弟科室和院校的无私帮助与交流，徐晓旻先生更为本书制作了精美的图片。

恳切期待读者对本书给予批评与指正。

姜志敏

2006年7月于青岛

目 录

第一章 痛风的历史及现状	苗志敏 杨乃龙 (1)
第一节 痛风的起源以及希波克拉底思想的 影响	(1)
第二节 秋水仙碱的问世	(2)
第三节 痛风的流行特征带给人们的思考	(3)
第四节 痛风序幕的揭开	(5)
第五节 我国的痛风研究史	(6)
第六节 高尿酸血症与痛风的研究现状	(7)
第二章 高尿酸血症和痛风的流行 病学	阎胜利 杨乃龙 (10)
第一节 患病率	(10)
第二节 性别与年龄	(13)
第三节 高尿酸血症与痛风	(14)
第四节 家族与遗传	(15)
第五节 肥胖与饮酒	(16)
第六节 铅与痛风	(18)
第七节 铁与痛风	(19)
第八节 高海拔与高尿酸血症	(19)
第九节 种族与地域	(19)
第三章 嘌呤核苷酸的代谢与 高尿酸血症	李长贵 孙瑞霞 (25)
第一节 嘌呤核苷酸的代谢	(25)
第二节 高尿酸血症的形成	(33)
第四章 高尿酸血症和痛风的分子生物学 基础	宁 光 杨 军 (35)
第五章 饮食及肾脏对高尿酸血症的 影响	付正菊 孙瑞霞 (48)
第六章 原发性高尿酸血症与代谢 综合征	苗志敏 孙瑞霞 (53)
第七章 高尿酸血症动物模型的 制备	李长贵 吴艳群 王 芳 (63)

第八章 高尿酸血症与痛风的分类及病因	苗志敏 孙瑞霞 (70)
第一节 高尿酸血症与痛风的分类	(70)
第二节 高尿酸血症与痛风的病因与发病机制	(70)
第九章 高尿酸血症与痛风的病理生理	杨乃龙 林 鹏 (80)
第一节 尿酸钠微晶体及其炎症的形成	(80)
第二节 高尿酸血症的病理生理	(83)
第三节 痛风的病理生理	(86)
第四节 高尿酸血症的发展为痛风的条件	(90)
第十章 高尿酸血症与痛风的诊断	杨乃龙 林 鹏 (95)
第一节 高尿酸血症的诊断	(95)
第二节 尿酸性肾病的诊断	(97)
第三节 痛风的诊断标准	(97)
第四节 急性痛风性关节炎的诊断标准	(98)
第五节 诊断痛风的其他相关因素	(98)
第十一章 高尿酸血症与痛风的实验室检查	王 雯 蔡玉芹 (101)
第十二章 痛风的影像学检查	刘吉华 (109)
第一节 X线检查	(109)
第二节 CT检查	(118)
第三节 MRI影像学诊断	(121)
第四节 超声检查	(123)
第十三章 高尿酸血症与痛风的鉴别诊断	阎胜利 余霄龙 (126)
第一节 高尿酸血症的鉴别诊断	(126)
第二节 急性痛风性关节炎的鉴别诊断	(128)
第三节 痛风石的鉴别诊断	(130)
第四节 慢性痛风性关节炎的鉴别诊断	(131)
第五节 尿酸性肾病的鉴别诊断	(133)
第六节 痛风与高尿酸血症误诊原因分析	(135)
第十四章 急性痛风性关节炎	阎胜利 余霄龙 (137)
第十五章 慢性痛风性关节炎	王颜刚 王 芳 (144)
第十六章 痛风石	袁 鹰 (151)
第十七章 尿酸性肾病	袁 鹰 付正菊 (159)
第十八章 尿酸性肾石病	贾兆通 (166)

第十九章 继发性高尿酸血症和痛风	赵文娟 (169)
第一节 病因和发病机制	(169)
第二节 诊断与治疗	(178)
第二十章 特殊类型的痛风	赵文娟 (184)
第一节 儿童和青少年痛风	(184)
第二节 其他不典型表现的痛风	(190)
第二十一章 饮食疗法	赵世华 李成乾 (193)
第二十二章 治疗痛风和高尿酸血症的药物	赵世华 李成乾 (198)
第一节 秋水仙碱	(198)
第二节 非甾体类抗炎药	(201)
第三节 糖皮质激素	(216)
第四节 抑制尿酸合成的药物	(217)
第五节 促进尿酸排泄药物	(218)
第六节 选择性环氧化酶抑制剂	(221)
第七节 具有双重药理作用的药物	(222)
第八节 碱性药物	(223)
第二十三章 中医与中药	李 勇 (228)
第一节 病因病机	(228)
第二节 中医治疗	(229)
第三节 名医诊治经验	(234)
第四节 临证述要	(245)
第五节 预后与转归	(247)
第六节 预防与调理	(247)
第二十四章 痛风性关节炎的外科治疗	王湘达 (251)
第一节 外周性痛风性关节炎的类型及手术方式	(251)
第二节 脊柱痛风的类型及外科治疗	(252)
第三节 关节镜在痛风性关节炎中的应用	(256)
第二十五章 痛风的护理及康复	王颜刚 林 鹏 (262)
附表 1 常见食物嘌呤及其他营养素含量一览表	(268)
附表 2 常用药物一览表	(271)



第一章 痛风的历史及现状

◎ 苗志敏 杨乃龙

第一节 痛风的起源以及希波克拉底思想的影响

痛风的历史可谓源远流长，有关的描述可追溯到医学历史的起始阶段。早在公元前400多年，医学文献中就出现了关于痛风的记载，但人类对痛风的彻底认识却经历了漫长历程。

一、“痛风”一词的由来

“Tephus”是最早用来描述痛风的拉丁文形式，其含意是“筋痛”、“结节”及“肿块”，实指痛风结节之意。大约1270年，痛风的英文名词“gout”出现了，该词源自拉丁词汇“gutta”。意思是“点滴”、“凝结”或“沉积”。当时人们认为痛风是有毒的体液“滴入”关节而造成的，由于特殊的表现，人们常常将痛风与水肿联系在一起，即古老的“体液论”，这一古老的理论认为：痛风是体液（humous）过多而引发。

最早提出“体液论”的是伟大的医学家被誉为西方医学之父的希波克拉底（Hippocrates，公元前460~370年）^[1]。他认为人体具有血液、黏液、黄胆及黑胆四种液体，不同的体液流向不该去的部位就产生了疾病。当体液在体内流动，沉积于关节而导致痛风发病。人类有关痛风的最早论述见于《希波克拉底全集》，汇集了希波克拉底有关医学著作60篇，其中在有关痛风的描述中引用了“风湿”（rheuma）一词，意指体液的“流动”。在此后的2000年的历史长河中，希波克拉底的“体液论”一直左右着人们对痛风的认识，而且将痛风与风湿混为一谈。

二、希波克拉底及其以后的医学实践

希波格拉底是第一个描述痛风的人，他认为丰富的食物和葡萄酒与这一疾病有关，富人和穷人都得痛风，但是宦官几乎不得痛风，并且痛风的首次发病往往出现在成年男性以及绝经期以后的女性^[1,2]。盖伦（Galen，130~200）是继希波克拉底之后对痛风有更深研究的学者，他认为，正是由于淫乱、遗传和体液在体内的蓄积而造成痛风的发病，这引出了一个长期被广泛认同的观点——“痛风是大自然对性放纵者的惩罚”。尽管

盖伦强调痛风患者应节食、戒酒并禁欲，并认为是防治痛风发作的“三要素”，但他不能解释为何到了老年性功能衰退后痛风发病率反而增加这一事实。古罗马时期的学者认为痛风是他们那个时代腐败的象征，甚至发现那些有奢侈生活习惯的女性成为了痛风患者。痛风一时成为罗马帝国众多文人墨客嘲讽的话题，这说明痛风已经成为一个非常常见的疾病。“痛风是酒神和维纳斯的女儿”——盖伦因为这句格言而闻名^[3,4]。人们曾经坚信这样的观点：放纵和轻率是痛风的先驱^[3]。然而无论是希波克拉底还是盖伦，他们的“体液论”以及“痛风与性相关”的论点整整延续了近2000年，而此前医学界对痛风的发病机制的研究几乎停滞不前，因此令医学界汗颜。

痛风并非只光顾帝王将相，还有许多才智过人、生活检点的正人君子罹患痛风，如：达芬奇（Leonardo da Vinci）、培根（Francis Bacon）、牛顿（Sir Isaac Newton）以及歌德（Goethe）。当人们逐渐认识到这一点时，才改变了痛风只是与荒淫无度及富贵有关的片面观点，从而要求人们考虑生活方式与痛风之间的关系。

三、痛风与风湿概念的澄清

毫无疑问，古希腊的医生们混淆了风湿病与痛风，直到17世纪英国内科医生托马斯·塞登哈姆（Thomas Sydenham）才澄清了这一概念。在他之前几乎所有的关节疾病都归类于“风湿病”（rheumatism）的名下。1683年托马斯·塞登哈姆^[5]首次提议将痛风从风湿这一大组疾病中分离出来，他当时已患了痛风。塞登哈姆被称为“英国的希波克拉底”，他是一位敏锐的观察者。当更多的医生卷入了理论性与实验性工作的时候，而他则主张应该把首要责任放在了解和治疗他们的病人身上^[6]。此外，约翰·海格斯（John Haygarth）^[5]也在1779年将痛风与老年髋关节疾病及慢性风湿性疾病分离开来。这些初期的分类理论影响到众多学科，包括内科、外科、病理、解剖、神经病、微生物及放射学，一直到1925年“关节病”（arthrosis）一词首次出现在医学出版物上。

1800年，奥古斯汀·杰克勃（Augustin Jacob）发表了他的医学博士论文——关于“疲劳性痛风”（asthenic gout）的描述^[7]。与希波克拉底时代完全不同，他总结了9例巴黎居民的临床表现后指出，所谓的“疲劳性痛风”另有其独特的表现，诸如妇女多见，呈现慢性过程，累及多个关节以及体质降低。尽管他的语气是试探性的，但显然是在描述一个尚未报告的疾病。正像在他的论文最后所暗示的那样：“……我们必须承认在原有疲劳性痛风的命名下面存在新的类型”。尽管他没有更正“痛风”的命名，但已经冲破了几个世纪以来的理论束缚，即一直沿用“痛风”作为特殊关节表现的代名词，因此被认为是首次描述类风湿性关节炎的文章。此前的医学和非医学的文献以及视觉艺术（舞蹈、戏剧）更多地把关节疾病描述为“痛风”^[8]。

第二节 秋水仙碱的问世

早在古希腊时代的医师们可能已经知道应用秋水仙碱治疗痛风，基本制剂早在纪元前时期就已被描述，但公元5世纪的亚历山大（Alexander，公元525~605年）被认为是第一个介绍秋水仙碱能治疗痛风的人，他并非医生，但当时患有痛风。在他之前也有人介绍了秋水仙碱的治疗作用，但不是用于痛风。经别人推荐亚历山大自服秋水仙碱并

获得良好疗效，但明显的不良反应也令他痛苦不堪。他所做的贡献是记录了关节痛的病情以及服药后的效果与反应，但并没有肯定秋水仙碱与痛风的关系。

直到 13 世纪，秋水仙碱才得以提纯，吉尔伯特（Gilbertus Anglicus）将其命名为“cothopcie alexanderine”以纪念 700 年前亚历山大的发现。此后小剂量的秋水仙碱治疗肩周性关节炎所具有的安全性得到认可，从而在欧洲被广泛应用。以至于不用医生处方即可买到。1780 年生产的哈森药水（L' Eand' Husson）其主要成分，就是秋水仙碱。本杰明·富兰克林在驻巴黎大使期间，用秋水仙碱成功地治疗他的痛风，随后他写了《与痛风的对话（Dialogue with Gout）》，介绍秋水仙碱。

第三节 痛风的流行特征带给人们的思考

一、痛风是“帝王之病”

盎格鲁·撒克逊人有一双关语：“痛风是国王的疾病，也是疾病之王”^[9]。众所周知，过去有相当多的名人患有痛风，其中不乏国王与教皇。痛风的最早记载见于《圣经》，其中提到亚撒（Asia）皇帝在晚年患了痛风，但他肯定不是人类疾病史上第一个痛风患者。圣罗马皇帝查尔斯五世（Charles V，1500~1588 年）以及他的儿子菲利普二世（Philip II）由于饮食无拘、营养过剩，均在 30 岁以前患了痛风，并先后死于痛风性肾病及手术后的严重感染。13 世纪上叶的法国在近半个世纪中，有十几位国王罹患痛风，如路易七世（Louis VI）和路易十六（Louis XVI）等。痛风同样肆虐于英格兰王朝，如詹姆斯一世（James I）、乔治四世（George IV）以及安妮王后（Queen Anne）也患有痛风^[9]。有关的传记轶事也记载了数位教皇患痛风的经过，如庇护三世（Pius III）、庇护八世（Pius VIII）、朱里斯二世（Julius II）、朱里斯三世（Julius III）等^[9]。17~18 世纪因为有备受尊敬的圣徒（St. Trophymus of Arles）患有痛风，并因其特殊的形象而在后人祭祀他的时候掺杂有对痛风的祭典仪式^[10]。即使历史只有 200 余年的美国，也有达官贵人患痛风，如总统本杰明·富兰克林（Benjamin Franklin，1706~1790 年）就备受痛风的折磨。有人认为是他将秋水仙碱介绍到美洲大陆的。1794 年，由 Humphreys 出版了描述痛风症状的漫画——一只狂魔无情地撕咬着患者的脚趾（彩图 1-1，见插页），以形容痛风程度之剧烈及人们对此病的恐惧。

二、酒和铅——流行的重要媒介

痛风如此频繁地光顾达官贵人，很自然地让人们联想到他们的生活方式。16 世纪的英国漫画经常把痛风患者描述为如此情景：脚上绑绷带，手里端着葡萄酒杯的胖老头，坐在自己的农庄里。葡萄酒和容器成了人们怀疑的对象，当时葡萄酒是通过铅壶或铅做衬里的铜壶酿制的，因此人们又想到了铅。事实上，痛风在古罗马盛行时，即认为是铅中毒所致。据说当时的罗马皇帝让位的原因是铅中毒所导致的痛风。资料显示，公元前 30 年至公元 220 年，在位的罗马帝国皇帝和篡位者大约三分之二（19/30）偏爱含铅的葡萄酒^[3]，因此有人得出大多数罗马帝王都在忍受痛风（铅中毒性痛风）之苦。观察罗马皇帝（公元 15~225 年）的生活方式和生理特征，常常使人联想到痛风的流行与

铅中毒有关^[3]。愚钝、缺心眼的 Claudius（在位时间公元 41~54 年）最有可能患有铅中毒。他言语错乱，肢体无力，步履蹒跚，震颤，肥胖，无端发笑，易怒，并且时常流涎。整个少年和青年时期，他患过许多严重的疾病，他的精神、思想和体能都非常迟钝，即使他到了合适的年龄也被认为没有能力处理任何国家和私人事务。Claudius 疾病的病理生理已经成为长时间讨论的主题^[11]，他有反复发作的胃痛，严重到让他想去自杀^[12]。Claudius 嗜酒如命，他被认为是一个仅在酒罐旁边才放射智慧光芒的国王^[13]。Tiberius（在位时间公元 14~37 年）是一个彻底的瘾君子，也是一个精神分裂症患者^[12,14]，同时嗜酒如命^[3]。Caligula（在位时间公元 37~42 年）的身体和精神都不健康，作为一个成年人，他是一个慢性酒精中毒者，他的衰竭对他大脑和政权的恶化起了决定性的作用，这些都是因为他生活的放纵（可能也是铅中毒）^[3]。疯子 Nero（在位时间公元 54~68 年）也是嗜酒成性，浪荡放纵，奢侈享受，且极端残暴^[3]。Calba（在位时间公元 68~69 年）饭量很大，他的手足因为痛风而畸形，以至于长时间不能忍受穿鞋、用手拿和翻阅书籍^[3]。Vitellius（在位时间公元 69 年）生活奢侈豪华而残忍，被描写成是身体和盘子的奴隶，不断进食是他的生活习惯，他还有一个大肚子和一张因为过量饮酒而发红的脸^[3]，尽管发生了铅中毒及痛风，但他因为规律服用泻药而生活得很好。Domitian（在位时间公元 81~96 年）被认为是整夜用酒罐中的葡萄酒洗脱其罪恶灵魂的皇帝^[3]。最后一个罗马皇帝 Elagabalus（在位时间公元 218~222 年）一生都在追求享乐，他曾因为在宴会上的慷慨而出名，他酒量惊人，以至于有人形容他好像是从游泳池里喝酒。在厨房里他不断发明制作精美的食物及调和葡萄酒的方法，他的智力因此受到了损害（毫无疑问是因为饮食中的铅），并且不要孩子，以免他们其中的一个会成为吝啬者^[3]。这种危险而极尽奢侈的生活方式从社会上层逐渐泛滥开来，痛风因此成为上层阶级的象征，特别有讽刺意味的是他们被称为痛风贵族和商人^[15]。

1703 年，安妮王后准予葡萄酒免税优惠后，英国进口了大量含铅葡萄酒，痛风在英国就变得普遍了。实际上，英格兰葡萄酒的消费量与痛风的发病率相平行，都是在 18~19 世纪达到高峰^[16]。有人断言这一时期大不列颠痛风贵族的血管中都流淌着葡萄酒并导致痛风贵族的盛行^[15,16]。仅在 1825 年，英国进口的葡萄酒就有 40 277 桶^[16]（约 2 百万升以上）。加罗德（Garrod）^[17]和其他人都曾表明这种酒有巨大的导致痛风的危险。当时的分析显示英国盛行的四种酒，含铅约 320~1 900 $\mu\text{g}/\text{L}$ 。尽管普遍认为葡萄酒加速了痛风的形成，但仍然成为英国上流社会的奢侈品。

铅之所以在那个时代被广泛使用，是因为它可以防止酵母和细菌污染，抑制发酵。最引人注意和最可能导致葡萄酒铅污染的原因，是使用沸腾后再冷却的葡萄果汁来提高酒的颜色、甜味、香味以及延长酒的保存时间。古代酿酒工艺很清楚地记载着这样的观点：果汁应该在铅壶或者内层衬有铅的铜壶中火炖。有人这样解释这一选择，那些厚厚的、用来煮沸的容器本身，最好是铅制而不是铜制的；因为在煮沸过程中，铜制容器会有铜锈下来而影响口感^[3]。铅壶的使用过程中形成了“铅糖”（sugar of lead），或者醋酸铅，一种潜在的杀菌剂。按照古代的配方制备葡萄酒原浆的铅浓度为 240~1 000 mg/L ^[18,19]，一茶匙（5ml）这样的果汁含有的铅足够引起慢性铅中毒。马斯格雷夫（Musgrave）被认为是第一个提出痛风和慢性铅中毒可以同时存在的人^[20]，但是阿尔弗雷德（Alfred）明确的证明痛风患者合并很高的铅中毒发病率，并且证明这两种疾

病之间存在因果关系^[31]。

罗马时代慢性铅中毒和痛风共存的现象好像是贵族生活方式的一个重要特征，尽管在以前并没有被认识到，但此特征提供了强有力的证据支持这样的假说：铅中毒导致了罗马帝国的衰落^[19-21]。

第四节 痛风序幕的揭开

若站在 20 世纪以来医学革命性成果上回首过去，我们会发现从巫医合一的年代直至 18 世纪结束之际，数千年时间里人类的医学进步的确十分有限，甚至是微不足道的。然而正是这一段过于漫长的，充满苦难、折磨、探索和不确定性的黑暗历程，才令后人的理性与智慧得以加倍辉映，痛风的历史恰恰印证了这一轨迹。18 世纪后关于痛风的研究代表着医学领域进入了新的纪元，也彰显出人们对疾病本质认识的把握与飞跃，然而，局部而短暂的停滞与踌躇也是发展过程中的必然。

一、尿酸的浮出

人们对科学知识的追求促进了新仪器的出现。为了揭开自然的秘密，从硕大无朋的到最渺小的，人们需要增加眼睛的能力，于是这样一种仪器在 1609 年由荷兰米德尔堡的眼镜制造商詹森（Z. Janssen）发明出来。

被誉为显微镜先驱的是一位业余爱好者名叫安东尼·冯·列文霍克（Antoni Van Leeuwenhoek, 1632~1723 年），一个荷兰的布料商，被人们称作生物学和细菌学之父^[22]。制做显微镜是出于乐趣，他自己研磨两面凸的透镜，并不断改进仪器，最后达到了 200 倍的放大功率。1676 年他发现了滴虫，开创了微生物学。1684 年他又首次描述了痛风石内尿酸钠结晶的显微镜下外观：“有着长形而透明的小微粒状物质，许多呈两头尖，形态类似一段段马尾”。

在近一个世纪以后的 1776 年瑞典化学家卡尔·威廉·舍勒（Carl Wilhelm Sheel, 1742~1786 年）证实痛风患者尿结石中含有一种前所未有的有机酸，从而揭开了尿酸与痛风发病之间的序幕。1798 年法国化学家安东尼·福克罗伊（Antoine Fourcroy）发现该物质是正常尿液中的成分故取名尿酸。大约在 1850 年英国医师阿尔弗莱德·加罗德（Alfred Garrod, 1819~1909 年）根据上述现象，通过对痛风患者血液的反复化学分离分析，确定了痛风患者血液中尿酸浓度增高。当时加罗德假设痛风可能是由于肾脏排泄功能降低或尿酸生成增加所致，并假定急性痛风是由于尿酸钠沉淀在关节及其周围组织而引发，他于 1855 年出版了第一部关于痛风的专著，因此被誉为“现代痛风之父”。

二、加罗德的实验过程

加罗德采用尿酸和紫尿酸胺的呈色反应来测定患者血清尿酸水平，他发现“1 000g 血清中有 0.05g 尿酸”，而且不论是痛风患者还是肾衰竭的患者均能检测到，但正常人几乎测不出。加罗德还在痛风沉积的皮下组织和关节软骨中发现了尿酸盐，并证实痛风患者的血清经过酸化后可出现尿酸结晶沉淀。加罗德关于尿酸以及痛风的研究及论述，奠定了当今人们认识高尿酸血症和痛风的理论基础^[23]。

三、嘌呤与尿酸代谢的认识过程

虽然人们了解了尿酸盐在痛风中的作用,但是尿酸的结构以及它的来龙去脉尚不得而知。直到1898年艾密尔·费雪(Emil Fischer)发现尿酸(uric acid)来自嘌呤(purine)代谢,部分来自核酸中的腺嘌呤与鸟嘌呤代谢,至此,确定了嘌呤代谢在痛风病理生理中所起的关键作用。

1913年,福林(folin)和丹尼斯(Denis)首次介绍了血尿酸的测定方法,为痛风的临床与基础研究提供了可靠的基础,同时他们也首次描述了痛风患者家族中存在无症状性高尿酸血症者。加罗德的儿子阿基拜尔德(Anhibald Ganod)在1913年指出:“痛风是一种代谢疾病”。

1962年,约瑟夫·何兰德(Josph Houander)和丹尼尔·麦克卡提(Dennel Mccarty)等通过关节内注射尿酸钠结晶诱发痛风性关节炎而证实了加罗德的假想。1964年,Lesch和Nyhan最先描述了一种先天性嘌呤代谢异常综合征^[24,39],系男性儿童发病的痛风及尿酸性肾病,伴有舞蹈病及智力障碍。因此称为雷-奈(Lesch-Nyhan)综合征。1967年,Seegmiller等证实该病症系由于红细胞和成纤维细胞中部分或完全缺乏次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT)造成原发性嘌呤生成过多所致。

四、痛风治疗的演变

虽然早在13世纪秋水仙碱已应用于痛风的治疗,但直到近代才真正对痛风提出系统而全面的治疗。1950年,Talbett等发现丙磺舒(probenecid)有促进尿酸排泄的作用,并首先应用于临床,但效果并不理想,且有一定不良反应。此后又发现磺吡酮(苯磺唑酮)具有更强的促尿酸排泄的作用。1963年,Hitchings和Elion在研究抗癌药时发现别嘌呤醇(别嘌呤醇,allopurinol)具有降低血尿酸的作用,是有力的黄嘌呤氧化酶抑制剂。同年,Rundles等率先应用别嘌呤醇治疗痛风及高尿酸血症获得一定效果。1970年以前,已有学者研究苯溴马隆(benzbromarone,又名立加利仙)的降尿酸作用,但该药应用于高尿酸血症和痛风治疗的更广泛的研究则在1975年以后。

第五节 我国的痛风研究史

痛风在我国的历史源自东汉末年,《素问》把痛风列为痹症,并对其病因、病机、症候分类及预后方面做了详尽的论述。元代名医朱丹溪(1281~1358年)最先提出“痛风”的病名,他在其所著的《格致余论》中指出:“痛风者,四肢百节走痛,方书谓之白虎历节风症是也”。金元时期另一名学者李东恒指出:“痛风者多属血虚,然后寒热得以侵之”。明万历5年(1575年)李挺撰《医学入门·痛风》:形怯瘦者,多内有血虚生火,形肥勇者,多外因风湿生痰,以其循历遍身,日历节风;甚如虎咬,日日虎风;痛必夜甚者,血行于阴也。清朝俞嘉宪所著《医学法律·痛风论》指出,痛风也名白虎历节风,实则痛痹也。

1958年以前,我国仅报告了25例痛风病例,而1979年以后痛风住院构成比呈直

线上升趋势^[25,40]。第二次世界大战之前我国台湾省共有 8 例痛风报告, 60 年代痛风只占风湿科门诊人数的 5% 左右, 80 年代已提高至 15.6%, 而高雄长庚医院 2003 年统计已达 23%。

尽管我国对痛风及高尿酸血症的临床研究源自于 20 世纪 50 年代, 但在 80 年代以后才有较系统的病例研究报告, 至于有关痛风的专著则更少见, 其中 1997 年孟昭亨所著《痛风》是我国第一本有关痛风基础与临床的专业书。2002 年先后出版了赵圣川编著的《痛风的诊断与治疗》, 何戎华编著的《痛风现代诊疗》等专著。

第六节 高尿酸血症与痛风的研究现状

一、高尿酸血症与代谢综合征的关系

50 年代, 曾有报道男性肥胖可作为糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、痛风和尿结石疾病的预示因子^[26]。此外, 在肥胖与高血压患者中高尿酸血症非常常见, 同时证实高血压患者中存在肾脏对尿酸排泄的障碍^[27]。80 年代, Reaven^[28]据流行病学及临床研究提出, 肥胖患者频繁发生代谢及循环疾病, 如糖耐量异常 (IGT)、高脂血症、高尿酸血症及高血压, 称之为多代谢危险因素综合征 (multiple metabolic risk factors syndrome), 其中胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是主要的因素。这一理论的建立为人们更深入研究高尿酸血症及痛风提供了一个更加广阔的平台和空间。人们在关注胰岛素抵抗的同时, 发现与之相伴随的疾病征象也与高尿酸血症所伴发的非常相像。肥胖和高三酰甘油不仅是胰岛素抵抗的独立决定因素^[28-30], 也是高尿酸血症的独立相关因素^[31]。Modan 和他的同事第一次报告了高胰岛素血症与血尿酸升高之间的相关性, 他们发现男女两性由口服葡萄糖所诱发的胰岛素水平与血尿酸水平呈正相关^[32]。Facchini 等^[31]也发现血尿酸水平与胰岛素抑制实验中葡萄糖浓度呈正相关, 并证实胰岛素抵抗与高胰岛素血症可降低肾脏对尿酸的排泄, 可能的机制是胰岛素增强了肾小管对钠的重吸收, 同时也增强对尿酸的重吸收^[33]。Helena 等^[34]研究证实升高的 TG、FFA 及胰岛素与高尿酸血症之间具有相关性, 同时采用正常血糖高胰岛素钳夹技术证明血尿酸水平与胰岛素抵抗之间的紧密关联性, 线性回归分析后表明, 胰岛素抵抗、高三酰甘油是独立于肥胖、年龄及性别外的与血尿酸相关的危险因素。因此人们有理由认为高尿酸血症是胰岛素抵抗综合征的一个组成部分^[28], 甚至有人提出高尿酸血症是冠心病的独立危险因素^[35-37]。

二、有关遗传学的研究

在人们普遍关注高尿酸血症与胰岛素抵抗的同时, 有关嘌呤代谢酶缺陷方面的研究也得到深入开展。已经证实的酶缺陷有: ① 5-磷酸核糖-2-1-焦磷酸 (5-phosphoribosyl-alpha-1-phosphosphate, PRPP) 合成酶活性增高使 PRPP 生成增多; ② 磷酸核糖焦磷酸酰基转移酶 (PRPP amidotransferase, PRPPAT) 活性增高, 对嘌呤核苷酸的自反馈性抑制作用减弱, 使之与 PRPP 亲和力增强, 从而使 1-氨基-5-磷酸核糖生成增多; ③ 次黄嘌呤-鸟嘌呤核苷酸转移酶 (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HPRT) 部分缺乏, 从而加速了嘌呤的分解代谢; ④ 黄嘌呤氧化酶活性增加, 促进次黄

嘌呤转变为黄嘌呤以及黄嘌呤转变为尿酸。目前已知前三种酶缺陷属于 X 伴性遗传, 黄嘌呤氧化酶活性增加可能为多基因遗传, 大多数患者酶分子缺陷部分尚未明确。HPRT 基因位于 X 染色体 (Xg26-27), 该基因已被克隆, 其第 2, 3 号外显子为突变的热点区, 已报道的 HPRT 基因突变有单碱基突变, 大段或小段碱基缺失以及易位突变。近来的研究显示, HORT (Tsou) 基因中的单个核苷酸 (gly152Ala) 突变可导致高尿酸血症^[38]。

参 考 文 献

1. Hippocrates. On the articulation. The genuine works of Hippocrates. Clin Orthop Relat Res, 2002, 400 : 19-25
2. Talbott JH, Yu TS. Gout and uric acid metabolism. New York: Stratton Intercontinental, 1976. 2
3. Nriagu JO. Saturnine gout among Roman aristocrats. N Engl J Med, 1983, 308 : 660-663
4. Schnitker MA. A history of the treatment of gout. Bull Inst Hist Med, 1936, 4 : 89-120
5. Rauschmann MA, Habermann B, Thomann KD. Transition from malumcoxae senile to the arthrosis deformans concept. A summary of the best known the theories and classification. Orthopade, 2001, 30 (11) : 815-824
6. Brick JE. Conquest of the gout. WV Med J, 1991, 87 (10) : 470-472
7. Landre-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Joint Bone Spine, 2001, 68 (2) : 130-143
8. Halberg P. Is rheumatoid arthritis a new disease? Review of the literature. Ugeskr laeger, 1991, 153 (48) : 3386-3388
9. Ceccarelli G. Archeology in medicine: digging up into the tophi of Popes, Dukes and Kings. Reumatismo, 2003, 55 (2) : 123-130
10. Marson P. saint Trophymus of Arles, the patron of sufferers of podagra. Reumatismo, 2001, 53 (1) : 75-83
11. Moss GC. The mentality and personality of the Julio-Claudian emperors. Med Hist, 1963, 7 : 165-175
12. Grant M. The twelve Caesars. London: Weidenfeld & Nicolson, 1975
13. Soyer A. The pantropeon. New York: Paddington Press, 1977
14. Esser A. Casar und die Julisch-Claudischen Kaiser. Biologisch-Artzlichen Blickfeld. Leiden: EJ Brill, 1958
15. Bywaters EGL. Gout in the time and person of George IV: a case history. Ann Rheum Dis, 1962, 21 : 325-338
16. Ball GV. Two epidemics of gout. Bull Hist Med, 1971, 45 : 401-408
17. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819-1907). Rheumatology (Oxford), 2001, 40 (10) : 1189-1190
18. Eisinger J. Lead and man. Trends Biochem Sci, 1977, 2 : 147-150
19. Kobert R. Chronische Bleivergiftung im Klassischen Altertum. In: Diergart P, ed. Beitrage aus der Geschichte der Chemie. Leipzig: Franz Deuticke, 1909. 103-119
20. Gilfillan SC. Lead poisoning and the fall of Rome. J Gnathol, 1965, 85 : 53-60
21. Nriagu JO. Lead and lead poisoning in antiquity. New York: John Wiley, 1983. 17-23