

## PPI 类药物诱发痛风急性发作 1 例分析

张世田<sup>1</sup>, 胡静<sup>2</sup>, 石登灵<sup>2</sup>, 黄岑汉<sup>1</sup>, 唐汉庆<sup>1①</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000 E-mail: 93625430@qq.com;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 对 1 例质子泵抑制剂(PPI)诱发痛风急性发作病例的发病和治疗过程进行分析, 结合相关文献探讨 PPI 类药物诱发痛风急性发作的相关机制, 为此类病人救治提供合理的防治措施。

**关键词:** 质子泵抑制剂; 痛风; 急性分析

**中图分类号:** R589.7

**文献标识码:** C

**文章编号:** 1001-5817(2017)05-0392-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.05.015

质子泵抑制剂(PPI)在治疗与酸相关的胃炎、胃溃疡、上消化道出血等疾病时具有较高的临床使用率和治疗价值, 对大部分患者而言, 该药的不良反应少, 应用较安全, 而对于上消化道出血合并痛风的患者, PPI 类药物诱发痛风急性发作的病例常有报导。笔者将我科收治的 1 例 PPI 类药物诱发痛风急性发作的患者结合相关文献进行分析, 探讨其发生机制和防治措施, 现报道如下:

### 1 病例介绍

患者, 男, 63 岁。因“解黑便 7 d”非急诊入院。患者自诉 7 d 前无明显诱因下出现解黑便, 量少, 伴乏力、恶心、头晕、眼花、四肢关节疼痛, 无呕吐、呕血、腹痛、腹胀、腹泻, 无畏寒、发热、咳嗽、咳痰、胸痛、头痛、心悸、晕厥等其它不适症状, 病后曾到当地县医院就诊, 诊断:①上消化道出血;②失血性贫血;③痛风。经抑酸护胃、止血、输血等对症治疗后, 已无解黑便, 但四肢关节肿痛无明显缓解。今为求进一步诊治而来我院, 门诊拟诊断:①上消化道出血;②痛风, 收入我科住院治疗。自起病以来, 精神尚可, 睡眠、食欲差, 小便正常, 大便如上述, 体重未见明显改变。

既往有痛风病史 10 余年, 长期口服激素、止痛药治疗;40 余年饮酒史, 饮白酒(20°)约 1 斤/天, 已戒 2 周;曾有“上消化道出血”2 次;余史无特殊。

查体: T 37.1℃, P 96 次/分, R 20 次/分, BP 20.08/10.51 kPa, 神清, 被动平卧位, 贫血貌, 全身皮肤黏膜轻度苍白, 巩膜无黄染, 浅表淋巴结未触及肿大, 心、肺、腹检查未见阳性体征, 双膝关节红肿、皮温高、压痛, 四肢关节可见数颗大小不一的痛风石(见图 1), 神经系统检查结果为阴性。

辅助检查: 血常规: 白细胞  $12.4 \times 10^9/L$ ; 中性粒细胞数  $11.22 \times 10^9/L$ ; 中性粒细胞百分比 90.50%; 红

细胞  $2.60 \times 10^{12}/L$ ; 血红蛋白 65 g/L; 血沉 56 mm/h; 尿酸  $455 \mu\text{mol}/L$ 。胃镜检查及分期: 胃窦多发性溃疡(A2, H2)。诊断:①上消化道出血(胃窦多发性溃疡);②痛风;③中度贫血。入院后给予低嘌呤饮食, 经过 PPI 类(兰索拉唑)药抑酸护胃、输血、口服碳酸氢钠、补液、改善循环及对症支持治疗后, 上消化道出血基本控制, 但四肢关节肿痛仍有反复, 偶有痛风急性发作, 随改用  $H_2$  受体拮抗剂(西咪替丁)代替 PPI 类药(兰索拉唑), 小剂量激素控制发作, 关节肿痛较前缓解, 痛风未再急性发作, 病情好转出院。

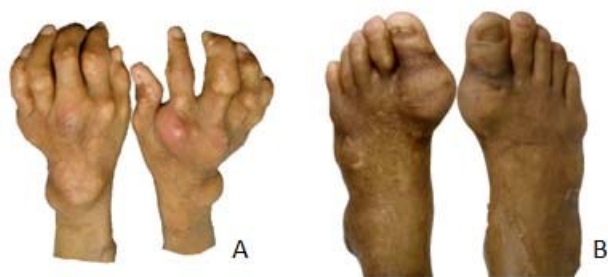


图 1 患者关节病变情况

注: A: 双手; B: 双脚

### 2 讨论

本文分析的是一例典型上消化道出血合并痛风病例, 患者长期饮酒可加重痛风, 口服激素、止痛药虽可缓解痛风急性发作, 但长期应用可引起胃黏膜受损, 严重时可能导致上消化道出血。上消化道出血后, 血红蛋白吸收(尿酸代谢增加)、血容量低、尿量减少等多种原因可导致尿酸生成增加、排泄减少, 极易诱发痛风性关节炎的急性发作, 为缓解症状, 患者继续口服激素、止痛药、秋水仙碱等药物控制症状, 加重胃黏膜受损, 可再次引起上消化道出血, 导致尿酸升高, 痛风反复发作, 形成恶性循环, 引起贫血加重、痛风石变大、关节畸形等严

① 通信作者, E-mail: phdtanghanqing@163.com

重并发症,痛风急性发作的次数和关节肿痛的敏感性增加,使病情加重。在临床工作中,PPI 类药物治疗上消化道出血合并痛风的患者引起痛风急性发作的病例常有报道,本病例在治疗上通过用组胺  $H_2$  受体拮抗剂代替 PPI 后,关节肿痛缓解,痛风未再急性发作,病情好转,可知 PPI 类药物可能存在诱发痛风急性发作的因素或干扰尿酸代谢、排泄的机制, $H_2$  受体拮抗剂药物可能存在缓解痛风急性发作因素。

关于 PPI 类药物引起痛风急性发作有多项临床研究,Meier 等<sup>[1]</sup>进行了一项超过 53000 人样本量的病例对照研究证明,痛风发病率的增加与奥美拉唑的使用没有明确关系,但可引起痛风患者痛风性关节炎的急性发作,可知 PPI 类药物与痛风性关节炎的急性发作有一定的相关性。韦琪等<sup>[2]</sup>在使用质子泵抑制剂治疗 80 例有痛风病史的上消化道出血患者中,72 例发生急性痛风性关节炎,发生率为 90.00%,说明质子泵抑制剂可诱发有痛风病史的上消化道出血患者发生急性痛风性关节炎。李媛等<sup>[3]</sup>通过观察 2 例上消化道出血合并痛风的患者发现,质子泵抑制剂可致痛风关节炎急性发作,停用兰索拉唑,改为西咪替丁,其余治疗不变,2 d 后疼痛逐渐缓解,8 d 后病情缓解予以出院,痛风未再发作。袁钢<sup>[4]</sup>通过 20 例痛风合并胃黏膜损害的病人作对照研究发现,使用质子泵抑制剂(泮托拉唑冻干粉针剂)后,患者血尿酸、尿液 pH 升高,血液 pH 下降,且  $Cl^-$  升高、 $K^+$  降低,这些指标的变化提示 PPI 类药物可能对肾小管酶产生抑制作用,致机体肾小管酸碱平衡紊乱和(或)尿酸代谢障碍,引起痛风的加重;王淑玲等<sup>[5]</sup>通过收集 8 例 PPI 致痛风性关节炎复发患者的资料分析发现,痛风性关节炎复发的机制可能与 PPI 类药物在特定条件下通过抑制肾脏  $H^+-K^+-ATP$  酶引起肾脏微环境酸碱失衡、尿酸排泄减少有关,也可能与消化道出血时血容量不足有关,还可能与肾脏调节能力、协同作用受损有关。根据上述研究并结合本病例患者分析可知,痛风患者长时间用药后,多伴有胃黏膜损伤,严重者可伴有上消化道出血,因此,痛风伴有上消化道出血的患者,使用 PPI 类药物有增加痛风急性发作的风险,其发生机制可能是:①PPI 类药物可抑制  $H^+-K^+-ATP$  酶,使患者胃酸 pH 水平升高改变血液 pH 值,影响尿酸的代谢。②抑制肾脏  $H^+-K^+-ATP$  酶,肾脏调节酸碱能力受损,影响尿酸的代谢。③上消化道出血后,机体血容量不足,尿酸排泄障碍。④应激或药物影响机体的免疫反应,使痛风关节及其周围组织出现炎症反应,导致痛风性关节炎急性发作。

PPI 类药与  $H_2$  受体拮抗剂( $H_2$ -RA)同是抑酸药,

被临床广泛用于酸相关性消化道疾病的治疗,但其药理机制和作用强度各不相同,PPI 类药物较  $H_2$ -RA 具有起效快、抑酸作用强、持续时间长等优点,其控酸、干扰酸碱代谢失衡的能力明显大于  $H_2$ -RA,应用  $H_2$ -RA 缓解痛风发作的机制可能与此药物作用比较缓和有关,除此之外, $H_2$ -RA 还具有抑制细胞色素  $P_{450}$  酶、与雌激素受体结合等其他作用<sup>[6]</sup>,是否与尿酸的代谢、排泄及痛风发作的炎症反应有关,尚需进一步研究。

综上所述,上消化道出血合并痛风的患者,为使病情快速缓解和改善,防止痛风急性发作,在治疗上,首先,嘱患者低嘌呤饮食,应用黄嘌呤氧化酶抑制剂(XOI),大量饮水,提前应用碳酸氢钠片防止尿酸过多生成、促进尿酸排泄,避免痛风的急性发作。其次,在 PPI 类药物使用期间,应注意定期复查尿酸,观察痛风发作情况,若发现患者不明原因的尿酸升高或诱发痛风发作时,应考虑 PPI 类药物所致可能性,及时调整抑酸药物或换用  $H_2$  受体拮抗剂。最后,对于急性发作的痛风,小剂量激素治疗急性痛风性关节炎,具有起效快、症状缓解迅速等良好的临床疗效,无明显不良反应,其效果优于秋水仙碱和 NSAIDs<sup>[7]</sup>,或者小剂量秋水仙碱联合塞来昔布治疗,以减少药物的副作用和对胃黏膜的损伤<sup>[2]</sup>,慎重使用 PPI 类药物<sup>[8]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Meier CR, Jick H. Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout[J]. Br J Clin Pharmacol, 1997,44(2):175-178.
- [2] 韦琪,覃玲.小剂量秋水仙碱联合塞来昔布治疗质子泵抑制剂诱使有痛风病史的上消化道出血患者发生急性痛风性关节炎的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析, 2017,17(9):1196-1197,1200.
- [3] 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.
- [4] 袁钢.质子泵抑制剂对痛风疾病活动性的影响[D].遵义:遵义医学院,2013.
- [5] 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.
- [6] 骆艳.抗消化性溃疡药物临床研究近况[J].抗感染药学,2013,10(4):265-266.
- [7] 马亚萍.小剂量激素治疗急性痛风性关节炎 58 例[J].陕西医学杂志,2016,45(3):352-353.
- [8] 洪才发.质子泵抑制剂治疗上消化道出血诱发痛风发作的高危因素分析与治疗体会[D].福州:福建医科大学, 2016.

收稿日期:2017-07-24;修回日期:2017-10-16