

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.017

降尿酸治疗对伴发无症状高尿酸血症的高血压患者血压的影响

赵义发,徐中林

(重庆市第九人民医院心内科 400700)

摘要:目的 探讨降低血尿酸(SUA)水平对高血压合并无症状高尿酸血症(HUA)患者血压控制以及肾功能的影响。方法 将 148 例原发性高血压合并无症状 HUA 的患者分为治疗组及对照组,治疗组使用苯溴马隆、低嘌呤食物饮食,对照组给予安慰剂及普通饮食。两组给予降压药物治疗。观察两组患者治疗前后血压、SUA、肌酐(Cr)、肌酐清除率(Ccr)、24 h 尿蛋白定量(MAU)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)的变化,记录苯溴马隆不良反应的情况。结果 治疗组患者经治疗后各时间点的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均显著下降,1 个月后 SUA 水平较治疗前显著下降;与对照组相比,治疗组患者血压水平 3 个月后均显著低于对照组,SUA 水平至 1 个月后的各时间点均显著低于对照组,血 Cr、Ccr、MAU、血清 β_2 -MG 水平在 3 个月及 6 个月时均显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 高血压合并无症状 HUA 患者经降 SUA 治疗,能有效降低血压,保护肾功能。

关键词:高血压;高尿酸血症;尿酸;血压

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)32-4326-03

Effect of uric acid reduction on blood pressure in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia

Zhao Yifan, Xu Zhonglin

(Department of Cardiology, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the reduction of serum uric acid(SUA) on blood pressure(BP) control and renal function protection in hypertensive patients with asymptomatic hyperuricemia (HUA). **Methods** One hundred and forty-eight hypertensive patients with asymptomatic HUA were randomly divided into two groups, namely HUA reduction group and control group. Patients in HUA reduction group was provided with benzbromarone and low purine food, while patients in control group was given placebo and ordinary diet. All patients were given the same method of antihypertensive drugs. Follow up was preformed for 6 months, data of BP, SUA, creatinine(Cr), creatinine clearance(Ccr), 24 h microalbuminuria quantity(MAU), serum β_2 microglobulin (β_2 -MG) and adverse reactions were recorded and analyzed. **Results** The systolic blood pressure(SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of patients in HUA reduction group significantly decreased immediately after being treated, while SUA decreased 1 month after being treated. Compared with control group, the average SBP and DBP of patients in HUA reduction group was significantly lower 3 months after being treated; the SUA was significantly lower 1 months after being treated, the levels of Cr, Ccr, MAU and β_2 -MG was significantly lower at 3 months and 6 months after being treated ($P < 0.05$). **Conclusion** The SUA therapy can effectively lower BP and SUA levels of primary hypertensive patients with asymptomatic HUA while protecting renal function.

Key words: hypertension; hyperuricemia; uric acid; blood pressure

目前,高血压合并高尿酸血症(HUA)患者有不断增多的趋势。对无症状 HUA 合并高血压是否积极降血尿酸(SUA)治疗、长期降 SUA 治疗以及降低 SUA 水平可否降低血压及心血管事件发生风险的循证研究仍有限。一些小规模临床研究提示别嘌醇对此类患者血压改善有积极意义。但降 SUA 是否可作为降压治疗的一种方法,还需大规模临床研究证实。本研究观察苯溴马隆对无症状高尿酸血症的高血压患者的血压及肾功能的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 7 月至 2013 年 6 月,本院心内科收治的确诊高血压患者(且伴无症状 HUA)共 148 例,男 86 例,女 62 例,年龄 41~73 岁,平均(59.5±15.6)岁。将患者分为治疗组(76 例)及对照组(72 例)。纳入标准:高血压的诊断符合 2009 年《中国高血压防治指南》^[1] 的诊断标准;HUA 诊断符合 2009 年《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议专家共识》的诊断标准,即正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹 SUA 水平男性大于 420 $\mu\text{mol/L}$,女性大于 360 $\mu\text{mol/L}$;患者无急性痛风症状。排除标准:(1)继发性高血压;(2)服用降

SUA 药过敏者、严重贫血、甲状腺功能亢进、心脏瓣膜病、先天性心脏病、心肌病、动静脉瘘、缩窄性心包炎、心包积液、肾脏疾病、严重肾、肝功能不全和明显白细胞低下。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有病例均签署知情同意书。两组患者治疗前年龄、性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体质指数(BMI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、空腹血糖、尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白定量(MAU)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 降压治疗 两组患者均进行降血压治疗。其中,SBP 140~159 mm Hg 或 DBP 90~99 mm Hg 的患者,选用氨氯地平 5 mg/d,早晨 8:00 空腹顿服;SBP > 160 mm Hg 或 DBP > 100 mm Hg 的患者选用联合方案降压:氨氯地平(5 mg/d,早晨 8:00 空腹顿服)加缬沙坦 80 mg/d(早晨 8:00 空腹顿服);血压控制目标:降至低于 140/90 mm Hg,合并冠心病及糖尿病患者血压降至低于 130/80 mm Hg。

1.2.2 降 SUA 治疗 治疗组在降压治疗的同时给予苯溴马隆降尿酸治疗,初始剂量 50 mg/d,早餐后服用;每周递增 50~

100 mg, 至 200~300 mg/d, 分 2~3 次餐后口服, SUA 控制目标为小于 360 μmol/L, 达标后苯溴马隆改为 50~100 mg/d。治疗组控制嘌呤类食物进食, 饮食以低嘌呤食物为主, 严格控制肉类、海鲜、动物内脏等丙类食物摄入, 治疗前 2~4 周碱化尿液, 鼓励患者多喝水^[2]。两组患者均进行健康指导, 健康饮食、限制烟酒、坚持运动和控制体质量等。

1.2.3 检测指标 所有患者住院期间每日 3 次测量坐位血压并取均值, 并记录 SBP、DBP、身高、BMI。根据公式计算肌酐清除率 [Ccr(mL/min)] = [(140 - 年龄) × 体质量] / (0.818 男 / 0.85 女 × Cr)。治疗前后空腹抽血测定血清 TG、TC、PG、Cr、BUN、SUA、血清 β₂ 微球蛋白 (β₂-MG), 并收集 24 h 尿, 测定 MAU。

1.2.4 随访 出院后随访期间为治疗开始后至少 6 个月, 定期观察 (第 1 个月每 1 周随访 1 次, 第 2 个月每 2 周随访至少 1 次), 每次门诊随访时测量血压、BMI, 3、6 个月检测血 Cr、Ccr、SUA、血清 β₂-MG、MAU。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗后不同时间 SBP、DBP 及 SUA 变化比较 治疗组患者经治疗后各时间点的 SBP、DBP 均显著下降 (*P* < 0.05); 1、2 周时 SUA 水平略下降, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 此后各时间点 SUA 水平较治疗前显著下降。对照组治疗后各时间点的 SBP、DBP 均显著下降 (*P* < 0.05), 但治疗后 SUA 水平变化无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组患者治疗后同一时间点的各项指标比较表明, 两组之间在降 SUA 治疗后 1、2 周、1 个月时 SBP、DBP 差异有统计学意义 (*P* > 0.05), 此后各时间点治疗组血压水平均显著低于对照组 (*P* < 0.05); 治疗组 SUA 水平 1 个月之后的各时间点均显著低于对照组, 见表 1。

表 1 2 组患者治疗后不同时间 SBP、DBP 及 SUA 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	SUA(μmmol/L)
治疗组			
治疗前	161.0 ± 12.0	97.0 ± 8.0	514.0 ± 12.7
1 周	146.0 ± 11.0 ^a	91.0 ± 7.0 ^a	504.0 ± 11.4
2 周	137.0 ± 9.8 ^a	87.0 ± 6.0 ^a	478.0 ± 13.5
1 个月	134.0 ± 6.5 ^a	85.0 ± 6.0 ^a	421.0 ± 1.21 ^{ab}
3 个月	123.0 ± 7.4 ^{ab}	82.0 ± 9.0 ^{ab}	380.0 ± 10.7 ^{ab}
6 个月	123.0 ± 6.5 ^a	78.0 ± 4.0 ^{ab}	350.0 ± 9.8 ^{ab}
对照组			
治疗前	160.0 ± 11.0	98.0 ± 6.0	516.0 ± 13.1
1 周	142.0 ± 6.8 ^a	92.0 ± 5.0 ^a	515.0 ± 9.8
2 周	138.0 ± 6.4 ^a	89.0 ± 7.0 ^a	516.0 ± 11.7
1 个月	136.0 ± 7.9 ^a	87.0 ± 4.0 ^a	517.0 ± 10.7
3 个月	131.0 ± 8.1 ^a	84.0 ± 6.0 ^a	514.0 ± 13.1
6 个月	127.0 ± 8.1 ^a	81.0 ± 5.0 ^a	513.0 ± 12.6

^a: *P* < 0.05, 与治疗前比较; ^b: *P* < 0.05, 与对照组比较。

2.2 2 组患者治疗前后生化指标的变化 两组患者治疗前血

Cr、Ccr、MAU、血清 β₂-MG 比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后治疗组患者血 Cr、Ccr、MAU、血清 β₂-MG 均显著低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后生化指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Cr (μmmol/L)	Ccr (mL/min)	MAU (mg/L)	β ₂ -MG (mg/L)
治疗组				
治疗前	86.3 ± 14.6	82.1 ± 17.8	57.6 ± 7.8	5.7 ± 1.8
3 个月	81.2 ± 13.2 ^{ab}	87.6 ± 14.7 ^{ab}	50.1 ± 3.8 ^{ab}	3.8 ± 1.6 ^{ab}
6 个月	77.4 ± 14.5 ^{ab}	91.2 ± 12.4 ^{ab}	37.2 ± 4.9 ^{ab}	2.6 ± 1.5 ^{ab}
对照组				
治疗前	87.1 ± 15.1	82.4 ± 16.9	54.6 ± 9.2	5.8 ± 1.7
3 个月	88.9 ± 14.3	83.5 ± 14.3	51.0 ± 3.5	4.6 ± 1.6
6 个月	86.4 ± 13.7	84.2 ± 12.7	49.2 ± 4.9 ^a	4.7 ± 1.4 ^a

^a: *P* < 0.05, 与治疗前比较; ^b: *P* < 0.05, 与对照组比较。

2.3 不良反应情况 本组患者随访期间, 苯溴马隆最常见的不良反应为胃肠反应 (恶心及腹部不适), 发生率 2.7%, 经改为餐后服药后均能耐受, 未记录到诱发肾结石和肾绞痛、诱发关节炎急性发作及肝肾功能损害等不良反应。

3 讨论

从欧美及我国的流行病学数据来看, HUA 的患病率随着国家经济水平的提高而增加, 与糖尿病、高脂血症有着相似的流行趋势, 提示 HUA 与生活方式密切相关。随着近年来的深入研究发现高血压、高脂血症、2 型糖尿病、肥胖等常伴发 HUA。近 20 年来 10 多个大规模前瞻性临床研究, 约 10 万例以上的观察对象, 采用多因素回归分析证实 HUA 是心血管疾病的独立危险因素, SUA 水平每增加 59.5 μmol/L, 高血压发病相对危险增加 25%^[3-4]。

1879 年, Mohamed 等^[5] 首次提出 SUA 参与高血压的发生、发展。Mazzali 等^[6] 的经典动物实验表明 SUA 升高 (7 周内升高 1.6 mg/dL) 后 SBP 随之升高 (平均增加 2.2 mm Hg), 给予降低 SUA 药物 (别嘌呤醇或苯磺舒), 使 SUA 水平保持正常, 则血压不再升高, 提示高尿酸与血压升高相关。Viazzi 等^[7] 的研究表明, 儿童高 HUA 水平是原发性高血压以及心血管事件的独立危险因素。成人的流行病学研究亦表明, 高尿酸水平是高血压的危险因素, SUA 可预测高血压的发展和预后^[8-10]。Grayson 等^[11] 进行的 Meta 分析纳入了关于新发高血压患者的 18 个前瞻性队列研究, 共 55 607 例患者, 发现 HUA 和高血压的风险相关, 发现 SUA 每增加 10 mg/L, 高血压的相对危险度增加 1.13, 这一作用在年轻人群及女性中更为普遍。

目前, HUA 引起高血压的机制尚不清楚。血清高尿酸可刺激肾素分泌, 引起肾素-血管紧张素激活, 抑制一氧化氮酶, 引起肾血管收缩, 引发动脉平滑肌细胞增殖而导致高血压^[12-13]。我国的一项针对高血压人群的研究中采用 Logistic 回归分析发现, SUA、血浆肾素与血管紧张素 II (Ang II) 水平升高增加非勺型血压的发生风险, 考虑尿酸水平升高促进非勺型高血压发生可能与其激活肾素-血管紧张素系统 (RAS) 有关^[14]。

HUA 同时也可导致肾脏功能损害, 前瞻性长期随访研究进一步证实, 血尿酸每升高 1 mg/dL, 肾脏病风险增加 71%,

肾功能恶化风险增加 14%^[13]。

多项研究表明,降 SUA 有助于血压控制、改善肾功能。Feig 等^[15]的 RCT 研究中纳入 30 例新诊断为原发性高血压的青少年患者,比较别嘌醇和安慰剂的降血压作用,别嘌醇组收缩压降低 6.9 mm Hg,明显优于安慰剂组,且别嘌醇组血压全部降至正常,而安慰剂组血压恢复正常者仅为 3%。

然而,既往的研究多采用别嘌醇进行降 SUA 治疗。别嘌醇的重度过敏者(迟发性血管炎,剥脱性皮炎)常致死,肾功能不全加重重度过敏的发生危险^[16-17]。剥脱性皮炎在中国汉族人发生超敏反应的风险远远高于白种人。目前均推荐使用别嘌醇前应进行基因检测。由于本单位并无进行常规基因检测的条件,且本组患者由于合并存在高血压、高尿酸,常常存在不同程度的肾功能不全,因此,本组病例选择苯溴马隆进行降 SUA 治疗^[18-19]。

苯溴马隆通过抑制肾脏对 SUA 的主动再吸收发挥降 SUA 作用,可用于 Ccr>20 mL/min 的肾功能不全患者。本组患者随访中未发现严重不良反应,且降 SUA 效果确切,表明在高血压患者使用苯溴马隆安全性及降 SUA 疗效良好。本研究亦发现,治疗组降低 SUA 水平约 3 个月后的血压下降与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示降低 SUA 水平不是短时间就能产生作用,要起到降压作用则降低 SUA 水平的治疗措施要持续较长时间,但是否要同降压药物一样长期终身服用,仍有待进一步深入研究取得更多循证依据。

综上所述,本研究结果表明,在降血压的基础之上积极进行降 SUA 治疗,可有效降低 SBP、DBP,保护肾功能。但是,对于降 SUA 产生对肾脏的保护作用是否同时通过降低血压起到保护肾的作用,合并 HUA 的高血压患者是否需要终身服用降 SUA 药物,仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 刘力生,王文,姚崇华. 中国高血压防治指南(2009 年基层版)[J]. 中华高血压杂志,2010,18(1):11-30.
- [2] 贾滢,田慧,邵迎红,等. 不同含量嘌呤饮食对老年男性尿酸水平的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(9):734-737.
- [3] Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(8):921-927.
- [4] Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(1):127-134.
- [5] Mohamed AA, Matijevic E. Preparation and characterization of uniform particles of uric acid and its salts[J]. J Colloid Interface Sci, 2013, 392:129-136.
- [6] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. Hypertension, 2001, 38(5):1101-

- 1106.
- [7] Viazzi F, Antolini L, Giussani M, et al. Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk[J]. Pediatrics, 2013, 132(1):e93-99.
- [8] Alper A J, Chen W, Yau L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study[J]. Hypertension, 2005, 45(1):34-38.
- [9] Kansui Y, Ohtsubo T, Goto K, et al. Association of serum uric acid with blood pressure in Japanese men. Cross-sectional study in work-site group[J]. Circ J, 2011, 75(12):2827-2832.
- [10] Yang T, Chu CH, Bai CH, et al. Uric acid concentration as a risk marker for blood pressure progression and incident hypertension: a Chinese cohort study[J]. Metabolism, 2012, 61(12):1747-1755.
- [11] Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(1):102-110.
- [12] Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats [J]. Kidney Int, 2005, 67(1):237-247.
- [13] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(2):239-247.
- [14] 黄裕立, 麦炜颐, 宋元彬, 等. 尿酸与肾素-血管紧张素系统激活和中青年非勺型高血压关系[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(6):817-821.
- [15] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 300(8):924-932.
- [16] 陈盛开. 别嘌醇致全身剥脱性皮炎 2 例[J]. 医药导报, 2010, 29(1):74.
- [17] 陆玮, 单剑萍, 朱汉威. 慢性肾功能衰竭患者口服别嘌醇致剥脱性皮炎 4 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(7):724-725.
- [18] Cai HY, Wang T, Zhao JC, et al. Benzbromarone, an old uricosuric drug, inhibits human fatty acid binding protein 4 in vitro and lowers the blood glucose level in db/db mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(11):1397-1402.
- [19] Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, et al. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease[J]. Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(12):1035-1038.