



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.018

## · 临床诊治经验与教训 ·

# 降尿酸治疗对高血压前期合并高尿酸血症患者血压的影响

杨永强 吴婷玉 邓晓剑 黄楷森

[关键词] 非布司他; 高尿酸血症; 高血压前期

[中图分类号] R589 [文献标识码] B

随着我国老龄化社会的发展及人们生活方式和饮食习惯的改变,高血压患者日益增多。有研究显示,约 90% 的高尿酸

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题资助项目(19PJ207)

作者单位:618000 四川德阳,成都中医药大学附属德阳市人民医院心血管内科

通讯作者:黄楷森, E-mail:13458398884@163.com

理过程中,需要早期重点关注 TG 及 HDL-C 水平。

高水平 SUA 与糖尿病发病风险的关系仍是一个具有争议性的问题。有研究认为高 SUA 是糖尿病发病的独立危险因素,是糖尿病前期至 T2DM 的进展指标<sup>[1]</sup>。最新一项前瞻性研究显示糖尿病发病风险取决于高水平 SUA 的长期暴露<sup>[12]</sup>。而国外研究显示 SUA 水平在糖代谢正常、糖尿病前期及糖尿病患者中依次递减,且随着 SUA 水平的升高糖尿病的患病率下降<sup>[13]</sup>。本研究中初诊 T2DM 组 SUA 水平低于糖尿病前期组, SUA 是初诊 T2DM 发病的独立危险因素。SUA 水平取决于尿酸的合成、分泌和排泄,初诊 T2DM 患者 SUA 水平较低可能与高血糖抑制尿酸在肾脏的重吸收有关<sup>[14]</sup>。SUA 水平升高可使初诊 T2DM 患者的胰岛分泌代偿性增加,这可能是糖尿病起病初期更高的 SUA 作为保护因素的原因; SUA 与初诊糖尿病组 HOMA-IR 无相关性,可能原因是较低水平的 SUA 可能是体内的抗氧化剂。SUA 与糖尿病前期患者的胰岛素抵抗呈正相关<sup>[15]</sup>,在糖尿病前期阶段较高的 SUA 水平抑制胰岛素信号通路关键蛋白,并降低一氧化氮(NO)的浓度,干扰胰岛素介导的葡萄糖摄取,从而加重胰岛素抵抗。

综上,糖尿病前期患者胰岛素抵抗水平已接近初诊 T2DM 患者,早期控制体重及 TG 水平有利于降低糖尿病前期及初诊 T2DM 患者胰岛素抵抗。本研究创新在于提出 SUA 对不同糖代谢水平患者胰岛分泌及胰岛素抵抗的影响存在差异,在我国人群中发现低水平 SUA 可能是糖尿病发病的独立危险因素。

## 参 考 文 献

[1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 edition[J].

青少年患者合并有高血压<sup>[1]</sup>。同时目前已有大量研究显示,高尿酸水平与高血压发生发展明确相关<sup>[2-5]</sup>。尿酸作为高血压的独立危险因素,引起越来越多的关注,但目前高血压前期血压与尿酸水平的相关研究较少。非布司他是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,可通过抑制尿酸盐合成并损害黄嘌呤和黄嘌呤向尿酸的转化来有效降低尿酸,而对参与嘌呤和嘧啶代谢的其他酶的影响最小,是目前高尿酸血症(HUA)患者常用降尿酸药

Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157(1):107843.

- [2] Dejesus RS, Breitkopf CR, Rutten LJ, et al. Incidence Rate of Prediabetes Progression to Diabetes: Modeling an Optimum Target Group for Intervention[J]. Popul Health Manag, 2017, 20(3):216-223.
- [3] Xu XY, Leung AYM, Smith R, et al. The relative risk of developing type 2 diabetes among individuals with prediabetes compared with individuals with normoglycaemia: Meta-analysis and meta-regression[J]. J Adv Nurs, 2020, 76(12):3329-3345.
- [4] Beulens J, Rutters F, Rydén L, et al. Risk and management of pre-diabetes[J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(2):47-54.
- [5] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):539-553.
- [6] 邹彩艳, 刘学奎, 梁军, 等. 不同糖代谢状态下体重指数与胰岛 β 细胞功能的相关性[J]. 江苏大学学报(医学版), 2018, 28(6):494-498.
- [7] 郭庆妍, 朱翠玲, 卜乐, 等. 不同体质指数糖尿病患者胰岛素分泌及胰岛功能的特点[J]. 同济大学学报(医学版), 2018, 39(1):83-88.
- [8] 曾婷婷, 严励. 成人超重/肥胖合并糖尿病的综合管理[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9):607-610.
- [9] Gao YX, Man Q, Jia S, et al. The fasting serum triglyceride levels of elderly population with different progression stages of diabetes mellitus in China[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(12):1641-1647.
- [10] 郝一聪, 李强, 于萍. 脂毒性对胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的影响研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(8):1258-1260.
- [11] Su H, Liu T, Li Y, et al. Serum uric acid and its change with the risk of type 2 diabetes: A prospective study in China[J]. Prim Care Diabetes, 2021, 15(6):1002-1006.
- [12] Tian X, Wang A, Zuo Y, et al. Time course of serum uric acid accumulation and the risk of diabetes mellitus[J]. Nutr Diabetes, 2022, 12(1):1.
- [13] Haque T, Rahman S, Islam S, et al. Assessment of the relationship between serum uric acid and glucose levels in healthy, prediabetic and diabetic individuals[J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11:49.
- [14] Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney[J]. Kidney Int Suppl, 2011, 120:S1-S6.
- [15] Wu Y, He H, Yu K, et al. The Association between Serum Uric Acid Levels and Insulin Resistance and Secretion in Prediabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(2):218-223.

(收稿时间:2021-11-10)

(本文编辑:高婷)

物<sup>[1,6]</sup>。对于合并 HUA 的高血压前期患者,通过非布司他降尿酸治疗是否能使其在延缓高血压进展、减少靶器官损伤等方面获益,目前国内尚无前瞻性临床研究。本研究通过对伴发 HUA 的高血压前期患者行降尿酸治疗,探讨其对血压的影响。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 5 月~2020 年 7 月就诊于我科的高血压前期合并 HUA 患者 260 例。高血压前期诊断根据 2003 JNC7 诊断标准<sup>[7]</sup>。HUA 诊断标准:血尿酸(SUA) > 7 mg/ml。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)既往有痛风发作;(3)未进行过降尿酸治疗。排除标准:(1)既往有高血压及肝功能不全(肝酶升高)、肾功能衰竭[估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>];心功能不全[纽约心脏病学会(NYHA)心功能Ⅲ~Ⅳ级]等靶器官严重损害证据;(2)有下列疾病之一:①甲亢等严重内分泌疾病;②严重贫血;③精神病;(3)近 2 个月内规律服用降压药物。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1)分组与治疗:采用电脑分层随机将 260 例患者分为对照组及非布司他组。对照组予以常规低嘌呤饮食+安慰剂治疗,非布司他组在低嘌呤饮食基础上加用非布司他(40 mg 每日 1 次)。治疗过程中如有痛风发作,临床医师可自由选择缓解症状药物,如小剂量的非甾体抗炎药或秋水仙碱。研究中,未能按照要求完成 3 次动态血压等相应检查及失访患者计为脱落病例,如有严重不良事件发生则立即终止试验。本研究入组 260 例高血压前期合并 HUA 患者,最终完成 226 例(其中非布司他组 114 例,对照组 112 例)。

(2)观测指标:采用自制调查表,对所有患者进行一对一面

对面调查。调查内容主要包括一般资料[年龄、性别、BMI、饮酒史、吸烟史、糖尿病及高脂血症病史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率]及实验室检查结果(血红蛋白、WBC 计数、肌酐和 SUA)。所有患者在入组时即完成 1 次 24 h 动态血压监测,记录 24 h 平均 SBP、24 h 平均 DBP;第 3、6 个月再分别完成 1 次 24 h 动态血压监测及肾功能检查。比较两组患者治疗前及治疗 3 个月、6 个月时随机血压及动态血压、SUA 水平。记录所有患者治疗期间相关不良反应发生情况。

3. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验,重复测量资料采用方差分析。计数资料以例和百分比表示。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组患者入组时一般资料与临床资料比较:两组患者性别、年龄、BMI、糖尿病及高脂血症病史、吸烟史、饮酒史、SBP、DBP、心率、血红蛋白、肌酐、SUA 水平及 WBC 计数比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2. 两组患者治疗前后血压比较:两组患者治疗前 SBP、DBP、24 h 平均 SBP、24 h 平均 DBP 比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 3 个月后,非布司他组 24 h 平均 DBP 低于同期对照组,DBP 高于同组治疗前,24 h 平均 SBP 低于同组治疗前(*P* < 0.05);对照组 SBP、DBP、24 h 平均 DBP 均高于同组治疗前(*P* < 0.05)。治疗 6 个月后,非布司他组 SBP、DBP、24 h 平均 SBP、24 h 平均 DBP 均明显低于同期对照组,24 h 平均 SBP 低于同组治疗前,DBP 及 24 h 平均 SBP 均低于同组治疗 3 个月(*P* < 0.05);对照组 SBP、DBP、24 h 平均 DBP 均高于同组治疗前,SBP 及 DBP 均高于同组治疗 3 个月(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 两组患者入组时一般资料与临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI	糖尿病[例,(%)]	高脂血症[例,(%)]	吸烟史[例,(%)]	饮酒史[例,(%)]
非布司他组	114	90/24	61 ± 11	26.3 ± 3.3	41(35.9)	71(62.2)	24(21.1)	34(29.8)
对照组	112	86/26	60 ± 11	26.2 ± 3.4	44(39.3)	72(64.3)	35(31.2)	28(25.0)
<i>t</i> 值		0.153	1.241	0.325	0.266	0.098	3.045	0.661
<i>P</i> 值		0.695	0.374	0.916	0.606	0.755	0.081	0.416
组别	例数	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	心率(次/分)	血红蛋白(g/L)	WBC 计数(×10 <sup>9</sup> /L)	肌酐(μmol/L)	尿酸(μmol/L)
非布司他组	114	130 ± 6	73 ± 15	72 ± 18	138 ± 16	7.60 ± 3.05	93 ± 89	487 ± 36
对照组	112	130 ± 7	72 ± 17	74 ± 14	137 ± 18	7.23 ± 1.90	89 ± 36	492 ± 51
<i>t</i> 值		0.312	0.121	0.221	0.383	1.452	0.620	1.157
<i>P</i> 值		0.954	0.642	0.179	0.474	0.215	0.572	0.326

表 2 两组患者治疗前后血压比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别		例数	SBP( mmHg)	DBP( mmHg)	24 h 平均 SBP( mmHg)	24 h 平均 DBP( mmHg)
非布司他组	治疗前	114	130.21 ± 6.04	73.29 ± 15.32	123.81 ± 4.58	67.57 ± 8.79
	治疗 3 个月	114	130.08 ± 6.55	75.23 ± 9.64 <sup>b</sup>	123.24 ± 4.85 <sup>b</sup>	67.39 ± 8.35 <sup>a</sup>
	治疗 6 个月	114	129.93 ± 6.09 <sup>a</sup>	74.24 ± 8.98 <sup>ac</sup>	120.63 ± 6.08 <sup>abc</sup>	67.49 ± 6.79 <sup>a</sup>
对照组	治疗前	112	130.17 ± 6.89	72.26 ± 17.78	123.91 ± 5.43	68.35 ± 7.81
	治疗 3 个月	112	131.02 ± 6.55 <sup>b</sup>	75.53 ± 8.73 <sup>b</sup>	124.09 ± 5.40	69.43 ± 7.06 <sup>b</sup>
	治疗 6 个月	112	133.02 ± 7.10 <sup>bc</sup>	76.63 ± 8.41 <sup>bc</sup>	124.01 ± 7.08	70.06 ± 7.28 <sup>b</sup>

注:与同期对照组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与同组治疗前比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与同组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05

3. 两组患者治疗前后 SUA 水平比较:治疗前两组患者 SUA 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗 3 个月及 6 个月后,非布司他组患者 SUA 水平持续降低且均低于同期对照组,对照组 SUA 水平持续升高( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 SUA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	SUA( $\mu\text{mol/L}$ )
非布司他组	治疗前	114 487.01 $\pm$ 36.43
	治疗 3 个月	114 428.48 $\pm$ 39.42 <sup>ab</sup>
	治疗 6 个月	114 374.72 $\pm$ 34.08 <sup>abc</sup>
对照组	治疗前	112 492.09 $\pm$ 36.43
	治疗 3 个月	112 495.59 $\pm$ 50.09 <sup>b</sup>
	治疗 6 个月	112 502.90 $\pm$ 51.15 <sup>bc</sup>

注:与同期对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗前比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗 3 个月比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

4. 两组患者不良反应发生情况:治疗过程中,两组患者中各有 2 例出现轻微胃肠道反应,但均可耐受且未影响治疗进程,未出现其他不良反应。

讨 论

本研究为一项小型、随机、对照的临床研究,用以确定在高血压前期合并 HUA 患者中,非布司他降低尿酸的同时能否延缓高血压的进展,甚至是降低高血压,以便为高血压前期合并 HUA 患者寻找一条新的控制血压的途径。因高血压是一种临床常见疾病,会影响 30%~35% 的成年人,在心血管疾病高风险人群中尤其常见。尽管有大量安全有效的降压药和有效的生活方式改变措施,但仍不到 40% 接受治疗的患者获得了最佳的血压控制<sup>[8,9]</sup>。在本研究中,所有患者均未进行过降压治疗。治疗 6 个月后,非布司他组患者 SBP、DBP、24h 平均 SBP 及 24h 平均 DBP 均显著低于对照组,研究结果显示非布司他在降低尿酸的同时可降低血压。此外,非布司他组患者在治疗期间耐受性良好,无严重不良事件发生。

HUA 是高血压的独立危险因素,同时其还可与高血压相互作用,共同加剧心血管事件等不良事件的发生<sup>[10-11]</sup>。我国《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》建议,对于合并心血管危险因素和心血管疾病的 HUA 患者,SUA 水平控制目标应更低<sup>[12-13]</sup>。因此,HUA 的早期治疗可能会延迟原发性高血压的发展,其原因可能归因于高血压和 HUA 与血管损伤的关系<sup>[1,14]</sup>。首先,尿酸可通过对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化诱导急性血管收缩。其次,尿酸吸收到血管平滑肌细胞中会导致细胞增殖和继发性动脉硬化,从而损害阻力血管的顺应性和血压诱导的利尿作用<sup>[11]</sup>。尽管有必要进行更多研究来证明,但现有数据表明,在某些情况下,HUA 可能是早发性高血压的原因<sup>[15-16]</sup>。既往的一些小样本研究表明降低尿酸可能对血压控制有一定的影响<sup>[11,15-17]</sup>,但这些研究的入组对象血压往往较高,提示高血压时间较长,同时长期服用多种降压药物对降尿酸药物的作用影响较大。而本研究选取的是合并有 HUA 的高血压前期患者,所有人群均未进行过降压治疗,从而得到了相似的结果。通过本研究也证明,在高血压前期合并 HUA 的患者中,降低尿酸可降低血压,延缓高血压的发展。

同时,本研究有一定的局限性,首先样本量不大,且仅限于高血压前期患者。对于血压更高的患者,非布司他降低尿酸来控制血压是否有效,我们将进一步进行研究。其次,本研究排除尿酸水平极高及合并有严重痛风发作的患者,对此类患者需要更多的尝试。最后,无症状 HUA 患者是否需要使用降尿酸治疗尚有一定争议,文献推荐无症状 HUA 患者应进行降尿酸治疗,我国指南暂不推荐,目前我们使用小剂量非布司他(40 mg 每日 1 次)来确保研究的安全性<sup>[18]</sup>。

总之,本随机对照研究显示,对于高血压前期合并 HUA 的患者,非布司他在降低尿酸的同时,可使随机血压及 24 h 平均血压降低。本研究的结果代表了一种潜在的新治疗方法,尤其是对于高血压前期合并有 HUA 的患者,但仍需更多的临床试验来确定数据的可重复性及可推广性。

参 考 文 献

[1] Stewart DJ, Langlois V, Noone D. Hyperuricemia and Hypertension: Links and Risks[J]. Integr Blood Press Control, 2019, 12: 43-62.

[2] Liu L, Gu Y, Li C, et al. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(2): 116-120.

[3] Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study[J]. Hypertension, 2018, 71(1): 78-86.

[4] 刘甜,王禹川,刘梅林. 高尿酸血症与高血压关系的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(6): 935-938.

[5] 李青娥,刘林杰,徐焱成. 2 型糖尿病合并高血压患者尿酸水平及其影响因素分析[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 267-268.

[6] Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. N Engl J Med, 2005, 353(23): 2450-2461.

[7] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[J]. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-1252.

[8] 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.

[9] Khera R, Lu Y, Lu J, et al. Impact of 2017 ACC/AHA guidelines on prevalence of hypertension and eligibility for antihypertensive treatment in United States and China: nationally representative cross sectional study[J]. BMJ, 2018, 362: k2357.

[10] Grossman C, Grossman E, Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality[J]. PLoS One, 2019, 14(8): e220532.

[11] 史进,耿猛. 苯溴马隆在伴有高尿酸血症的老年高血压患者中的疗效及安全性[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2017, 5(20): 74-75.

[12] Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk[J]. Cardiol J, 2018, 25(5): 545-563.

[13] 林淑凡. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6): 460-462.

[14] Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? [J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(2): 108-117.

[15] Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2012, 14(6): 346-352.

[16] Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents[J]. Hypertension, 2012, 60(5): 1148-1156.

[17] 杜海彬,杨贤伟,刘森林. 苯溴马隆治疗高尿酸血症 43 例临床观察[J]. 中外医学研究, 2019, 17(4): 16-17.

[18] Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, et al. Serum uric acid control for prevention of gout flare in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a retrospective cohort study of health insurance claims and medical check-up data in Japan[J]. Ann Rheum Dis, 2021, 80(11): 1483-1490.