

## 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

黄裕立<sup>1</sup>, 麦炜颐<sup>2</sup>, 宋元彬<sup>2</sup>, 胡允兆<sup>1</sup>, 邝健<sup>2</sup>, 吴焱贤<sup>1\*</sup>

(1. 南方医科大学附属顺德第一人民医院心内科, 广东 佛山 528300; 2. 中山大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探索血清尿酸水平与肾素-血管紧张素系统(RAS)激活和非勺型高血压关系。【方法】入选中青年(18~60岁)原发性高血压患者187例,行24h动态血压监测,根据收缩压昼夜差值百分比将患者分为勺型高血压组(126例,67.4%)和非勺型高血压组(61例,32.6%),并抽血测定尿酸、肝功能、肾功能及血浆卧位肾素活性(PRA)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)等,分析尿酸与肾素-血管紧张素系统(RAS)活性、非勺型高血压之间的关系。【结果】两组患者在年龄、性别、吸烟史、酗酒史、高血压病家族史、体质指数(BMI)、血脂谱、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐、尿素氮、总胆红素等无明显差异( $P > 0.05$ ),非勺型高血压患者血清尿酸、PRA、AngⅡ高于勺型高血压患者( $P < 0.05$ )。单因素 Logistic 回归分析提示血浆尿酸、PRA、AngⅡ水平为非勺型血压危险因素,相关分析提示患者血尿酸水平与 PRA( $r = 0.349, P < 0.05$ )和 AngⅡ( $r = 0.296, P < 0.05$ )呈线性正相关。PRA 与 AngⅡ水平呈线性正相关( $r = 0.464, P < 0.01$ )。多因素 Logistic 回归分析提示尿酸( $OR = 3.136; 95\% CI, 1.897 - 5.403; P < 0.01$ )、PRA( $OR = 1.451; 95\% CI, 1.127 - 2.389; P < 0.05$ )、AngⅡ( $OR = 2.343; 95\% CI, 1.804 - 4.076; P < 0.01$ )升高增加非勺型高血压发生。【结论】血尿酸、PRA 与 AngⅡ升高增加非勺型血压发生风险,血尿酸水平升高促进非勺型血压的发生可能与其激活 RAS 有关。

**关键词:** 高血压病; 非勺型高血压; 尿酸; 动态血压

中图分类号: R54 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)06-0817-05

### Uric Acid, Renin-Angiotensin System Activation and Nondipping Hypertension in Young and Middle-age

HUANG Yu-li<sup>1</sup>, MAI Wei-yi<sup>2</sup>, SONG Yuan-bin<sup>2</sup>, HU Yun-zhao<sup>1</sup>, KUANG Jiang<sup>2</sup>, WU Yan-xian<sup>1\*</sup>

(1. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital at Shunde//The First People's Hospital of Shunde, Southern Medical University, Foshan 528300, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China.)

**Abstract:** 【Objective】 To explore the relationship of serum uric acid, renin-Angiotensin System and nondipping hypertension in young and middle-age. 【Methods】 A total of 187 essential hypertension patients (aged 18 - 60 years) were enrolled, and defined as dippers (126 patients, 67.4%) or nondippers (61 patients, 32.6%) by ambulatory blood pressure monitoring. Uric acid, hepatic and renal function, fasting blood glucose, lipid profile, plasma renin activity (PRA), and angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) were measured. The relationship of serum uric acid, activity of RAS, nondipping Hypertension was analyzed. 【Results】 The basic data in the two groups had no difference. Uric acid, PRA, and Ang Ⅱ levels were higher in nondippers than in dippers and positively correlated with the risk of nondipping hypertension, which revealed by univariate logistic regression ( $P < 0.05$ ). Pearson r coefficient analysis showed that uric acid was positively correlated with PRA ( $r = 0.349, P < 0.05$ ) and Ang Ⅱ ( $r = 0.296, P < 0.05$ ),

收稿日期: 2010-07-29

基金项目: 2010年佛山市卫生局医学科研立项(2010385); 2009年广东省自然科学基金(8151008901000157); 2009年广东省科技计划项目(2009A030301004)

作者简介: 黄裕立, 硕士, 住院医师, E-mail: hyuli821@163.com; \* 通信作者: 吴焱贤, 主任医师, E-mail: wuyanxian200@sohu.com

the logistic regression model improved by principal component analysis showed that serum uric acid levels ( $OR = 3.136$ ; 95%  $CI$ , 1.897 - 5.403;  $P < 0.01$ ), PRA ( $OR = 1.451$ ; 95%  $CI$ , 1.127 - 2.389,  $P < 0.05$ ) and Ang II ( $OR = 2.343$ ; 95%  $CI$ , 1.804 - 4.076;  $P < 0.01$ ) were associated with the nondipping pattern. 【Conclusion】 Serum uric acid level increase the risk of nondipping hypertension. This may correlate with its activation of RAS.

**Key words:** essential hypertension; nondipping hypertension; uric acid; ambulatory blood pressure monitoring

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(6): 817-821]

非勺型血压的发生机制尚未完全明确,近期有国外学者发现<sup>[1]</sup>,血清尿酸水平与非勺型血压发生呈正相关,但未能对其机制进行探索。我们课题组之前研究发现<sup>[2]</sup>,在中青年高血压合并高尿酸血症患者中,其基础肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活性水平处于相对高值,别嘌醇在有效降低血尿酸的同时能够降低血压,RAS活性也降低。且经过别嘌醇治疗后,非勺型血压形态都得到一定程度的纠正,但由于之前研究的样本量较小,未能明确高尿酸血症与非勺型血压之间的关系。为了进一步明确血浆尿酸与非勺型高血压之间关系及探索潜在机制,本研究入选肾功能正常的中青年高血压患者,经动态血压监测分为非勺型高血压(nondippers)和勺型高血压(dippers),并测定尿酸、血浆卧位肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II),经相关回归分析探索血尿酸水平与RAS激活和非勺型高血压之间关系。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究人群

入选范围:2009年01月至2010年07月南方医科大学附属顺德第一人民医院心内科初诊中青年高血压患者187例(18~60岁)。入选的病例组患者需严格按照高血压病JNC VII诊断标准<sup>[1]</sup>,即诊室血压测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140$  mmHg和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mmHg。或者通过动态血压监测同时具备24 h SBP  $\geq 130$  mmHg和(或)舒张压(DBP)  $\geq 80$  mmHg。

排除标准:①就诊时因严重高血压或合并临床疾病需紧急降压治疗者,以及已接受降压治疗者;②继发性高血压患者;③半年内合并心脑血管疾病以及糖尿病患者;④正口服避孕药、别嘌醇或其他可能影响血尿酸药物;⑤ALT或AST  $\geq$  正常上

限3倍;⑥血清肌酐  $\geq 160$   $\mu\text{mol/L}$ ;⑦近1月睡眠不佳或生活作息习惯异常(包括值夜班者);⑧存在急性精神、心理应激状态者。

### 1.2 基线资料的收集及相关指标检测

入选时采集全部病人的吸烟史、酗酒史、高血压病家族史等。次日清晨空腹静脉血,测定血尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖、糖化血红蛋白、尿酸、肌酐、尿素氮、总胆红素、PRA、Ang II。其中卧位肾素、Ang II的测定采用放射免疫法<sup>[3]</sup>。药盒购自北京北方生物技术研究所,具体测量方法:肘静脉取血5 mL,注入到酶抑制剂抗凝管中,将管口封好后上下颠倒数次,混匀后即置4℃冰箱中1 h,随后2 500 r/min( $r = 10$  cm),离心7 min分离血浆。血浆密封后置低温冰箱保存(-15℃以下),2个月内成批测定(PRA批内差异和批间差异的变异系数分别为7.7%和8.5%,Ang II批内差异和批间差异的变异系数分别为6.9%和8.1%)。尿酸测定采用尿酸酶检测法。试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司,标本收集后采用奥林巴斯AU400全自动生化分析仪检测。

### 1.3 血压测量方法

1.3.1 诊室血压测量方法 上午08:00-10:00期间进行诊室血压的测量。患者坐位休息20 min后,共测量3次优势侧桡动脉血压,每次间隔时间2 min以上,3次血压的平均值即为患者的诊室血压值。

1.3.2 动态血压测量方法 动态血压测量采用美国太空实验室的90217型无创动态血压监测仪进行24 h血压测量。袖带缚于受试者左上臂,患者休息15~30 min后启动第一次血压测定,进行昼(7:00-23:00)夜(23:00-07:00)24 h监测,每30 min自动测量一次,同时保持日常工作和活动。排除SBP  $> 270$  mmHg或 $< 80$  mmHg, DBP  $> 170$  mmHg,脉压差 $< 10$  mmHg的错误读数,计算24 h错误读数次数及其百分比(错误读数次数/24 h总

测量次数×100%)。排除有效测量次数小于60次或24h错误读数次数百分比超过10%患者。计算日间平均SBP、DBP,夜间平均SBP、DBP,24h平均SBP、DBP。完成动态血压检查后再由心内科医生根据患者情况确定治疗方案。

血压昼夜节律的确定:本研究中根据SBP昼夜差值百分比将血压的昼夜节律分为2种形态。SBP昼夜差值百分比=(昼SBP均值-夜SBP均值)/昼SBP均值×100%。杓型:SBP昼夜差值百分比≥10%;非杓型:SBP昼夜差值百分比<10%<sup>[4]</sup>。

#### 1.4 统计学处理

资料分析应用SPSS 13.0软件,计量资料以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,以Kolmogorov-Smirnov检验判断其分布形态,符合正态分布的计量资料采用t检验、非正态分布用Mann-Whitney U-检验分析组间差异;计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验分析组间差异。采用Pearson积矩相关系数分析血尿酸、PRA及Ang II间的线性相关关系。采用单因素Logistic回归分析初步筛选非勺型血压危险因素,采用多因素Logistic回归分析,用逐步向前法筛选自变量以考察非勺型血压的危险因素及其关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者临床资料及实验室检查结果

初步入选患者204例,其中9例患者经血液生化检查符合排除标准而排除(5例为糖尿病,4例为血清肌酐 $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ ),8例患者因动态血压监测有效测量次数小于60次或24h错误读数次数百分比超过10%而排除,最终入选患者187例。依据动态血压结果,入选患者分为非勺型高血压者(126例,67.4%)和勺型高血压者(61例,32.6%)。两组患者在年龄、性别、吸烟史、酗酒史、高血压病家族史、体质量指数(body mass index, BMI)、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖、糖化血红蛋白、肌酐、尿素氮、总胆红素等无统计学差异( $P > 0.05$ ,表1),非勺型高血压患者血清尿酸、PRA、Ang II高于勺型高血压患者( $P < 0.05$ ,表1)。以血尿酸 $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ 为高尿酸血症诊断界点,非勺型高血压患者高尿酸血症发生率明显高于勺型高血压患者(25.7%

vs. 8.5%, $P < 0.01$ )。

表1 患者的一般资料及实验室检查结果

Table 1 General information and laboratory parameters of dippers and nondippers

	Dippers( $n = 126$ )	Nondippers( $n = 61$ )
Age(years)	50.8 ± 7.5	51.2 ± 6.6
Male[n(%)]	72(57.1%)	36(59.0%)
Smoking[n(%)]	24(19.4%)	11(18.0%)
Alcoholic[n(%)]	10(7.9%)	5(8.2%)
HTN Family history[n(%)]	20(15.9%)	9(14.6%)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.6 ± 2.7	26.1 ± 2.5
Total cholesterol(mmol/L)	5.11 ± 1.55	4.79 ± 2.34
LDL-C(mmol/L)	2.80 ± 1.03	2.73 ± 0.84
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.35	0.97 ± 0.46
Triglyceride(mmol/L)	1.92 ± 0.64	1.75 ± 0.56
FBG(mmol/L)	4.8 ± 2.1	5.1 ± 1.7
Glycosylated hemoglobin(%)	4.9 ± 2.4	4.8 ± 1.9
Creatinine( $\mu\text{mol/L}$ )	75 ± 27	69 ± 28
Urea nitrogen(mmol/L)	5.4 ± 1.5	5.8 ± 1.9
Total Bilirubin( $\mu\text{mol/L}$ )	8.9 ± 4.5	9.4 ± 3.9
Serum uric acid( $\mu\text{mol/L}$ )	291 ± 70	368 ± 75 <sup>1)</sup>
PRA( $\mu\text{g/L/h}$ )	0.60 ± 0.29	0.93 ± 0.31 <sup>1)</sup>
Angiotensin II (ng/L)	40 ± 17	55 ± 18 <sup>1)</sup>

BMI: body mass index, HTN: hypertension, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, FBG: fasting blood-glucose, PRA: plasma renin activity  
1)  $P < 0.05$  vs Dippers

非勺型高血压患者夜间平均SBP、DBP、MAP,24h平均SBP、DBP均高于勺型高血压患者( $P < 0.05$ ,表2),两组患者日间平均SBP、DBP差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

### 2.2 尿酸、PRA、Ang II与非勺型血压的发生风险

Pearson相关分析提示患者尿酸水平与PRA( $r = 0.349, P < 0.05$ ),Ang II( $r = 0.296, P < 0.05$ )呈正相关。PRA与Ang II水平呈正相关( $r = 0.464, P < 0.01$ )。单因素Logistic回归分析提示血浆尿酸( $OR = 4.160; 95\% CI, 2.157 - 6.405; P < 0.01$ )、PRA( $OR = 2.160; 95\% CI, 1.547 - 4.025; P < 0.01$ )、Ang II( $OR = 3.316; 95\% CI, 1.604 - 4.883; P < 0.01$ )水平升高增加非勺型高血压的发生风险。多因素Logistic回归分析提示尿酸( $OR = 3.136; 95\% CI, 1.897 - 5.403; P < 0.01$ )、PRA( $OR = 1.451; 95\% CI, 1.127 - 2.389; P < 0.05$ )、Ang II( $OR = 2.343; 95\% CI, 1.804 - 4.076; P < 0.01$ )增加非勺型血压

表 2 患者的动态血压监测结果  
Table 2 Blood pressure measurement in dippers  
and nondippers

	Dippers( <i>n</i> = 126)	Nondippers( <i>n</i> = 61)
SBP (mmHg)		
24 h ABMP	135.5 ± 16.2	140.4 ± 15.11)
Daytime	145.7 ± 20.1	150.0 ± 17.8
Nighttime	128.5 ± 13.3	138.6 ± 12.71)
DBP (mmHg)		
24 h ABMP	83.0 ± 13.3	87.4 ± 12.51)
Daytime	90.4 ± 15.3	91.9 ± 14.7
Nighttime	80.2 ± 11.1	84.5 ± 10.61)

24 h ABMP: 24 hours ambulatory blood pressure monitoring;  
SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure

1)  $P < 0.05$  vs Dippers

的发生风险。

### 3 讨论

本研究在国内外报道中第一次探讨了在中青年患者中血尿酸与 RAS 活性以及非勺型血压发生的关系。证实在中青年患者中,血浆尿酸水平升高是非勺型血压发生的危险因素,其机制可能与尿酸通过激活 RAS 活性有关。

高血压是全球重要的疾病之一,全球现有高血压患者约 10 亿<sup>[5]</sup>,中国有接近 2 亿。在判断血压的昼夜节律及降压效果方面,动态血压监测是一种较好的方法,并在评价降压疗效方面具有重要作用<sup>[6]</sup>。非勺型高血压形态是高血压患者血压昼夜节律异常的一种表型,其定义为 SBP 昼夜差值百分比 $<10\%$ ,而勺型高血压则指 SBP 昼夜差值百分比 $\geq 10\%$ <sup>[7]</sup>。有研究提示,原发性高血压患者的血压形态有 25%为非勺型高血压<sup>[8]</sup>,甚至有报道可高达 53%<sup>[9]</sup>。在中国人中,这种血压形态也并不少见,在本研究中,中青年患者非勺型高血压占 32.6%,与之前研究基本相符<sup>[10]</sup>。已有研究证实,非勺型高血压患者有更多脑卒中及左室肥厚的发生<sup>[7]</sup>。非勺型高血压的纠正对高血压甚至冠心病患者的预后及转归有重要意义<sup>[11,12]</sup>。

尽管对于非勺型高血压的发生率已经有不少流行病学资料,但对于其发生机制,目前仍有较多争议。种族、年龄、BMI 增加、糖耐量异常、夜间睡

眠不佳等均可能与非勺型血压的发生有关<sup>[9, 13-17]</sup>,但目前尚未形成统一认识。

高尿酸血症与高血压有明显线性关系,高尿酸血症可能是中青年高血压患者的重要致病因素<sup>[18]</sup>,而近期 Afsar 等学者研究进一步发现<sup>[1]</sup>,血清尿酸水平与非勺型高血压发生呈正相关,但未能对其机制进行探索。本课题组之前研究发现<sup>[2]</sup>,在中青年高血压合并高尿酸血症患者中,其基础肾素-血管紧张素水平处于相对高值,别嘌醇在有效降低血尿酸的同时能够降低血压,RAS 活性也降低。在动物实验中,有学者在大鼠中发现尿酸能够引起肾素的分泌增多<sup>[19]</sup>,也有学者发现高尿酸血症能够引起肾血管收缩,肾小球压力升高<sup>[20]</sup>。这些研究均提示高尿酸血症可能通过激活 RAS 活性而导致血压升高。在我们课题组之前研究中还进一步发现<sup>[2]</sup>,经过别嘌醇治疗或者饮食控制,非勺型高血压形态都得到一定程度的纠正,而且别嘌醇治疗组非勺型高血压纠正率有所增加,但两者相比并没有统计学差异,未能明确高尿酸血症、RAS 激活与非勺型血压之间的关系,这可能与之前研究的样本量较小有关。

本研究在课题组既往研究基础上,进一步明确了在中青年原发性高血压患者中,血浆尿酸水平升高是非勺型血压发生的危险因素,其机制可能与尿酸通过激活 RAS 活性有关。对高尿酸血症的控制,不仅可能有助于中青年高血压患者血压的控制,还有助于异常血压形态的逆转,降低 RAS 激活,从而减少高血压患者的心脑血管并发症的发生。

对于老年患者,目前血尿酸水平与高血压以及非勺型血压的发生并未明确,这主要与老年患者更多的存在肾功能损伤、睡眠障碍、大动脉弹性减退的临床混淆因素,导致分析更为困难所致。本研究在入选时,局限于中青年患者,排除了这些因素的影响,有助于尿酸水平与血压形态关系的探讨。对于老年患者,尿酸水平与血压形态关系还需进一步大样本的研究得以证实。

#### 参考文献:

- [1] Afsar B, Elsurer R, Ozdemir FN, et al. Uric acid and nocturnal nondipping in hypertensive patients with normal renal function [J]. J Nephrol, 2008, 21 (3):

- 406-411.
- [2] 邝健, 麦伟颐, 黄裕立, 等. 别嘌醇治疗中青年高血压病合并高尿酸血症 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2009, 30(6): 762-766.
- [3] Sumino H, Ichikawa S, Miya Y, et al. Angiotensin II plays an important role in maintaining blood pressure in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy [J]. *Am J Hypertens*, 2005, 18(10): 1340-1346.
- [4] Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Stress, menopausal status and nocturnal blood pressure dipping patterns among hypertensive women [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25(6): 157-163.
- [5] Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials [J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 1-3.
- [6] Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators [J]. *JAMA*, 1999, 282(6): 539-546.
- [7] Birkenhager AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile [J]. *Neth J Med*, 2007, 65(4): 127-131.
- [8] Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001, 10(5): 611-616.
- [9] de la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2009, 53(3): 466-472.
- [10] Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study [J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 333-339.
- [11] Ko GT, Chan HC. Restoration of nocturnal dip in blood pressure is associated with improvement in left ventricular ejection fraction. A 1-year clinical study comparing the effects of amlodipine and nifedipine retard on ambulatory blood pressure and left ventricular systolic function in Chinese hypertensive type 2 diabetic patients [J]. *Int J Cardiol*, 2003, 89(2-3): 159-166.
- [12] Lemmer B. The importance of circadian rhythms on drug response in hypertension and coronary heart disease--from mice and man [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111(3): 629-651.
- [13] Westerstahl M, Marcus C. Association between nocturnal blood pressure dipping and insulin metabolism in obese adolescents [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(3): 472-477.
- [14] Vyssoulis GP, Karpanou EA, Kyvelou SM, et al. Nocturnal blood pressure fall and metabolic syndrome score in hypertensive patients [J]. *Blood Press Monit*, 2007, 12(6): 351-356.
- [15] Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, et al. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP "dipping": analysis in an older population [J]. *Chest*, 2002, 122(4): 1148-1155.
- [16] Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients [J]. *Blood Press Monit*, 2008, 13(6): 318-324.
- [17] Mansoor GA. Sleep actigraphy in hypertensive patients with the 'non-dipper' blood pressure profile [J]. *J Hum Hypertens*, 2002, 16(4): 237-242.
- [18] Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study [J]. *Hypertension*, 2006, 48(6): 1031-1036.
- [19] 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.
- [20] 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.

(编辑 孙慧兰)