

别嘌醇治疗中青年高血压病合并高尿酸血症

邝 健¹, 麦炜颐^{1*}, 黄裕立^{1,2}, 蔡安平¹, 江志羔¹, 王礼春¹, 董吁钢¹, 吴焱贤², 胡允兆²

(1. 中山大学附属第一医院心血管内科, 广东 广州 510080;

2. 南方医科大学附属顺德第一人民医院心内科, 广东 佛山 528300)

摘要:【目的】探讨别嘌醇对中青年原发性高血压合并高尿酸血症患者的治疗效果。【方法】入选 60 例初发的中青年原发性 1 级高血压合并高尿酸血症患者, 随机分为别嘌醇治疗组(低嘌呤饮食控制 + 别嘌醇 200 mg, 3 次/d)和对照组(低嘌呤饮食控制)各 30 例, 4 周后观察诊室血压、动态血压、血尿酸、肝功能、肾功能及血浆卧位肾素、血管紧张素(Ang)等变化。【结果】两组患者基线资料无明显差别, 治疗 4 周结束时, 两组在降低诊室平均收缩压[(7.9 ± 2.9)mmHg vs. (2.4 ± 1.5)mmHg, $P < 0.05$]、诊室平均舒张压[(5.7 ± 2.0)mmHg vs. (2.1 ± 1.3)mmHg, $P < 0.05$]、24 h 平均收缩压[(6.8 ± 2.7)mmHg vs. (0.7 ± 1.2)mmHg, $P < 0.05$]、24 h 平均舒张压[(4.8 ± 1.3)mmHg vs. (0.5 ± 0.9)mmHg, $P < 0.05$]方面均有统计学意义。别嘌醇组血压降至正常的比例更大(62.1% vs. 6.7%, $P < 0.01$)。两组在降低尿酸方面有显著差异[(85.1 ± 18.1)μmol/L vs. (17.1 ± 9.8)μmol/L, $P < 0.05$]。别嘌醇组血尿酸降至正常的比例更大(86.2% vs. 16.7%, $P < 0.05$)。别嘌醇组卧位肾素、Ang 活性明显下降($P < 0.05$)。治疗结束时两组肝功能、肾功能、血糖、血脂等均无明显改变, 未发现明显严重副作用。【结论】高尿酸血症在中青年高血压病的发生中起着重要的致病作用, 别嘌醇在有效降低血尿酸的同时能够降低血压, 安全性良好。其机制可能与抑制 RAS 活性有关。别嘌醇可望成为轻度高血压合并高尿酸血症患者一种新的高血压治疗药物, 其在临床的推广需要更大样本量的临床试验。

关键词: 高血压病; 别嘌醇; 高尿酸血症

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2009)06-0762-05

Effect of Allopurinol on Lowering Blood Pressure in Young and Middle-age with Newly Diagnosed Essential Hypertension and Hyperuricemia

KUANG Jian¹, MAI Wei-yi^{1*}, HUANG Yu-li^{1,2}, CAI An-ping¹, JIANG Zhi-gao¹,
WANG Li-chun¹, DONG Yu-gang¹, WU Yan-xian², HU Yun-zhao²

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital at Shunde//The First People's Hospital of Shunde, Southern Medical University, Foshan 528300, China)

Abstract: 【Objective】 To explore therapeutic effect of Allopurinol on antihypertension in young and middle-age with hypertension and hyperuricemia. 【Methods】 Randomized trial involving 60 young and middle-age with stage 1 essential hypertension and hyperuricemia, who were newly diagnosed while anti-hypertensive agent naive. Thirty cases were in allopurinol group, given the drug 200 mg three times daily in addition to a low-purine diet for 4 weeks; another 30 cases were in control group, in a low-purine diet for 4 weeks. Clinic blood pressure, ambulatory blood pressure, uric acid, hepatic and renal function, serum rennin, and angiotensinII (AngII) were measured at baseline and the end of the study. 【Results】 Four weeks later, there were significant differences between two groups in decrease of clinic SBP [(7.9 ± 2.9)mmHg vs. (2.4 ± 1.5)mmHg, $P < 0.05$], clinic DBP [(5.7 ± 2.0)mmHg vs. (2.1 ± 1.3)mmHg, $P < 0.05$], mean ambulatory SBP [(6.8 ± 2.7)mmHg vs. (0.7 ± 1.2) mmHg, $P < 0.05$], mean ambulatory DBP [(4.8 ± 1.3)mmHg vs. (0.5 ± 0.9)mmHg, $P < 0.05$]. More patients achieved target clinic and ambulatory BP in allopurinol group (62.1% vs. 6.7% in control group, $P < 0.01$). The decrease of serum uric acid in the

收稿日期: 2009-08-15

作者简介: 邝健, 主治医师, E-mail: kentkuang@163.com; * 通信作者, 麦炜颐, 博士, 副教授, 硕士生导师, E-mail: wymai@hotmail.com

allopurinol group was $(85.1 \pm 18.1) \mu\text{mol/L}$ [*vs.* $(17.1 \pm 9.8) \mu\text{mol/L}$ in control group, $P < 0.05$]. More patients achieved normal serum uric acid in allopurinol group (86.2% *vs.* 16.7% in control group, $P < 0.05$). Serum rennin and AngII decreased significantly after treating with allopurinol ($P < 0.05$ *vs.* control group). There was no severe adverse effect in 4 weeks treatment. Hepatic and renal function, fasting blood glucose, and lipid were not significantly different between the two groups. 【Conclusion】 Treating young and middle-age with hypertension and hyperuricemia with allopurinol resulted in reduction of BP. The result suggested a new potential therapeutic approach for hypertension with hyperuricemia.

Key words: essential hypertension; allopurinol; hyperuricemia

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2009, 30(6):762-766]

在很多重要的高血压病指南中都没有将高尿酸血症列为高血压的危险因素^[1]。近年来,越来越多的动物试验和临床研究的结果都对此提出了挑战,尤其在青少年以及中青年高血压患者中,发现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以及青少年高血压患者的重要致病因素^[2-4]。国内外针对高尿酸血症的治疗而达到控制血压的临床试验很少,更缺少对其机制的深入探索。最近,Feig 等^[5]学者研究表明,18 岁以下的原发性高血压伴有高尿酸血症患者服用别嘌醇除了能够有效降低血尿酸外,对血压也具有显著的控制作用。但是,对于 18 岁以上的患者,单独应用别嘌醇是否能够有效降压尚不明确。因此本研究选择初发的中青年(18~45 岁)原发性 1 级高血压合并高尿酸血症患者,探索单独应用别嘌醇对中青年轻度高血压合并高尿酸血症患者的血压影响情况。

1 材料与方 法

1.1 研究人群

入选范围:2005 年 01 月至 2009 年 01 月中山大学附属第一医院院本部心内科及东山院区高血压病专科和体检中心病人 60 例(年龄 18~45 岁,能够遵嘱服药者)。入选的病例组患者需满足①严格按照高血压病 JNCVII 诊断标准^[1],即诊室血压测量收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 且 < 160 mmHg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg 且 < 100 mmHg。或者通过动态血压监测同时具备 24 h SBP ≥ 130 mmHg 和(或)舒张压(DBP) ≥ 80 mmHg,②高尿酸血症:血尿酸 $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ 。

排除标准:①继发性高血压患者或者 2 级高血压患者血压难以控制达标者;半年内合并心脑血管疾病以及糖尿病患者,②正口服避孕药、利尿药或其他可能影响血压、血尿酸药物;③排除肝肾功能不全及其所致继发性高尿酸血症患者;④正

使用降压药物治疗而且不愿或者不宜更换;④ALT 或 AST \geq 正常上限 3 倍。

1.2 基线资料的收集及血清学检测

入选时采集病人的吸烟史、酗酒史、高血压病家族史等。次日清晨抽空腹静脉血,测定血清尿酸、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,卧位肾素、血管紧张素(Ang)。其中卧位肾素及 Ang 的测定采用放射免疫法^[6]。药盒购自北京北方生物技术研究所以,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。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。

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 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(6:00-22:00)夜(22:00-06:00) 24 h 监测,每 30 min 自动测量一次,同时保持日常工作和活动。全天有效血压读数无缺漏。排除不符合上述判读血压时间及读数者。

血压昼夜节律及动态血压达标的确定: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 $\times 100\%$ 。构型:SBP

昼夜差值百分比 $\geq 10\% \sim 19\%$; 非杓型: SBP 昼夜差值百分比 $< 10\%$ 。

动态血压达标的标准为: 24 h 平均血压 $< 130/80$ mmHg, 06:00 ~ 22:00 平均血压 $< 135/85$ mmHg, 22:00 ~ 06:00 平均血压 $< 125/75$ mmHg。

1.4 病例分组及试验流程

随机分为别嘌醇治疗组(低嘌呤饮食控制 + 别嘌醇 200 mg, 3 次/d)和对照组(低嘌呤饮食控制)各 30 例。患者每周随访 1 次, 系统评价有无皮疹、消化系统、神经系统、泌尿系统副作用, 4 周后观察诊室血压、动态血压、血尿酸、肝功能、肾功能、肾素、AngII 等变化。再次利用 ABPM 监测患者血压昼夜波动类型, 评价非杓型血压纠正率。

低嘌呤饮食原则: 限制全天膳食中嘌呤的摄入量在 150 ~ 250 mg/d, 食物选择具体如下: ①可用的食物: 白米、白面、各种淀粉、白面包、馒头、蛋及蛋制品、鲜奶、奶酪、酸奶、卷心菜、胡萝卜、青菜、黄瓜、茄子、莴苣、南瓜、冬瓜、番茄、土豆等; 各种水果、果酱、果汁、碳酸饮料及适量的油脂; ②可少量选用的食物: 芦笋、花菜、菠菜、蘑菇、青豆、扁豆、鱼、鳕鱼、蟹、鸡肉、羊肉、猪肉、牛肉、鸽肉、鸭肉等; ③禁食食物: 脑、肝、肾等动物内脏、凤尾鱼、

沙丁鱼、肉汁、鸡汁等嘌呤含量高的食物。

1.5 统计学处理

资料分析应用 SPSS13.0 软件, 计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率表示。符合正态分布的计量资料采用 *t* 检验分析组间差异, 非正态分布用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验分析组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料

治疗前两组患者在年龄、性别、体质指数 (BMI)、吸烟史、酗酒史、高血压病家族史、血清尿酸、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、肌酐、尿素氮、总胆红素、肾素、Ang II、诊室血压、动态血压等各项指标方面均无统计学差异 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 别嘌醇对患者血浆尿酸的影响

在血浆尿酸上, 对照组和别嘌醇组相比具有显著统计学意义 ($P < 0.05$)。别嘌醇组患者有 25 例降至正常而对照组仅有 5 例降至正常 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 1 患者的一般资料

Table 1 General information of patients

	Allopurinol group ($n = 29$)		Control group ($n = 30$)	
	baseline	4w later	baseline	4w later
Age (years)	36.8 \pm 3.5		37.2 \pm 4.2	
Male [$n(\%)$]	18 (62.1%)		20 (66.7%)	
BMI (kg/m ²)	25.1 \pm 3.2		25.9 \pm 4.5	
Smoking [$n(\%)$]	9 (31.0%)		11 (36.7%)	
Alcoholic [$n(\%)$]	4 (13.8%)		4 (13.3%)	
HTN Family history [$n(\%)$]	11 (37.9%)		12 (40%)	
Total cholesterol (mmol/L)	5.0 \pm 1.2	4.4 \pm 0.8	5.2 \pm 1.3	5.0 \pm 1.8
LDL-C (mmol/L)	2.9 \pm 0.6	2.9 \pm 0.6	2.6 \pm 0.5	2.7 \pm 0.3
HDL-C (mmol/L)	1.01 \pm 0.25	0.95 \pm 0.37	0.87 \pm 0.46	0.89 \pm 0.51
Triglyceride (mmol/L)	2.9 \pm 0.5	2.8 \pm 0.6	2.8 \pm 0.5	2.8 \pm 0.5
FBG (mmol/L)	4.8 \pm 2.1	4.5 \pm 3.1	5.1 \pm 1.7	5.0 \pm 2.1
Glycosylated hemoglobin (%)	4.9 \pm 1.4	4.5 \pm 1.7	4.6 \pm 1.9	4.6 \pm 1.7
Creatinine (μ mol/L)	75 \pm 17	75 \pm 16	70 \pm 28	69 \pm 28
Urea nitrogen (mmol/L)	5.9 \pm 1.3	6.0 \pm 1.1	6.2 \pm 1.8	6.1 \pm 1.7
Total Bilirubin (μ mol/L)	8.7 \pm 4.2	8.5 \pm 4.6	9.6 \pm 3.5	9.0 \pm 3.7

BMI: body mass index, HTN: hypertension, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, FBG: fasting blood-glucose; There were no significant differences between Allopurinol group and Control group, no matter at baseline and 4 weeks later.

表 2 治疗前后患者血清尿酸的变化

Table 2 Change of uric acid level after treatment

	Allopurinol group (n = 29)	Control group (n = 30)
Baseline ($\mu\text{mol/L}$)	497 \pm 13	489 \pm 15
4w later ($\mu\text{mol/L}$)	402 \pm 13	460 \pm 14
Difference ($\mu\text{mol/L}$)	-85 \pm 18 ¹⁾	-17 \pm 10
Patients with normal uric acid [n(%)]	25 ¹⁾ (86.2)	5(16.7)

1) $P < 0.05$ vs control group

2.3 别嘌醇对患者 RAS 活性的影响

别嘌醇组患者治疗后肾素及 Ang II 水平均明显下降($P < 0.05$)。而对照组患者则改变不明显(表 3)。

2.4 别嘌醇对患者血压的影响

治疗结束时,诊室血压改变、动态血压监测、平均舒张压改变两组各指标相比均具有显著统计学意义($P < 0.05$)。别嘌醇组 29 例患者有 18 例血

表 3 别嘌醇对患者 RAS 活性的影响

Table 3 Effect of allopurinol on RAS activity

	Allopurinol group (n = 29)		Control group (n = 30)	
	Renin (ng/mL)	AngII (pg/mL)	Renin (ng/mL)	AngII (pg/mL)
Baseline	0.60 \pm 0.11	50 \pm 9	0.58 \pm 0.13	50 \pm 8
4 w later	0.28 \pm 0.07 ¹⁾	38 \pm 8 ¹⁾	0.52 \pm 0.08	49 \pm 5
Difference	-0.33 \pm 0.09 ¹⁾	-12 \pm 5 ¹⁾	-0.06 \pm 0.03	-0.8 \pm 0.7

1) $P < 0.05$, vs control group. Renin (lying) reference value: 0.05-0.79 ng/mL; AngII (lying) reference value: 40.2 \pm 12.0 pg/mL

压降至正常而对照组仅有 2 例($P < 0.01$,表 4)。

2.5 副作用监测

治疗 1 周后,别嘌醇组有 1 例因胃肠道反应而退出,最终病例数为 29 例。治疗结束时两组肝功能、肾功能、血糖、血脂等均无明显改变(表 1),未发现明显严重不良反应。

表 4 别嘌醇对患者血压的影响

Table 4 Effect of allopurinol on blood pressure

	Allopurinol group (n = 29)			Control group (n = 30)		
	Baseline	4w later	Difference	Baseline	4w later	Difference
Clinic SBP(mmHg)	151.4 \pm 4.5	138.6 \pm 2.7	-7.9 \pm 2.9 ¹⁾	149.3 \pm 3.9	147.1 \pm 2.2	-2.4 \pm 1.5
Clinic DBP(mmHg)	95.7 \pm 3.7	88.4 \pm 1.7	-5.7 \pm 2.0 ¹⁾	94.8 \pm 3.6	93.1 \pm 1.7	-2.1 \pm 1.3
Dynamic SBP(mmHg)	140.2 \pm 4.2	130.3 \pm 3.2	-6.8 \pm 2.7 ¹⁾	139.6 \pm 5.7	138.8 \pm 4.2	-0.7 \pm 1.2
Dynamic DBP(mmHg)	90.1 \pm 5.5	85.2 \pm 1.5	-4.8 \pm 1.3 ¹⁾	89.4 \pm 4.8	88.7 \pm 4.0	-0.5 \pm 0.9
Non-dipper BP[n(%)]	9(31%)	7(24.1)	-2(6.9)	11(36.7%)	10(33.3%)	-1(3.3)

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; 1) $P < 0.05$ vs control group

3 讨 论

本研究发现,对于 1 级高血压伴有高尿酸的中青年患者,在低嘌呤饮食基础上加用别嘌醇治疗有助于良好控制患者尿酸水平,其尿酸降低明显优于单纯低嘌呤饮食控制。在降低尿酸的同时,在血压控制上,无论是诊室血压还是动态血压监测指标,别嘌醇治疗组患者血压负荷均有明显降低。别嘌醇组 29 例患者有 18 例血压降至正常而对照组仅有 2 例降至正常($P < 0.01$)。在血压形态上,非杓型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 $< 10\%$ ^[7]。动态血压监测的方法可以识别出更多的非杓型血压形态的患者甚至反杓型血压患者,

而在中国人中,这种血压形态并不少见^[8-9]。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^[10]。在本研究入选的患者中,我们发现经过别嘌醇治疗或者饮食控制,非杓型血压形态都得到一定程度的纠正,而且别嘌醇治疗组非杓型血压纠正率有所增加,但两者相比并没有统计学差异,这可能与本研究的样本量较小有关。

有学者在大鼠中发现尿酸能够引起肾素的分泌增多^[11],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^[12]。这些研究表明,别嘌醇的降压作用可能通过降低尿酸水平,从而进一步降低肾素的分泌,抑制 RAS 的过度激活有关。我们的研究进一步从临床上证实了上述观点。在高尿酸血症患者中,其基础肾素-血管紧张素

水平明显高于正常值。在经过别嘌醇治疗后,尿酸下降的同时,患者肾素-血管紧张素水平也有所下降,血压也随之下降。因此,我们推测,别嘌醇在这类患者中的降压作用可能部分与其降低 RAS 活性有关。除此以外,有学者报道了高尿酸血症可导致血管内皮功能障碍^[13-14],别嘌醇对血压的纠正可能还与血管内皮功能的改善等方面有关^[15]。

在本研究中别嘌醇剂量的选择上,我们采用的剂量(200 mg, 3 次/d)相对大于常规临床常用剂量(100 mg, 3 次/d),主要参考了 Feig 等^[5]的研究。在该研究中,对 18 岁以下患者采用了 200 mg (2 次/d)的剂量,起到了短期内干预可以良好降低尿酸的作用。考虑到本研究入选患者为 18 岁以上中青年,肝肾功能良好,故采用了略高于 Feig 等^[5]研究的剂量。实验证明,短期内 200 mg (3 次/d)的别嘌醇剂量可以良好降低患者尿酸水平。在副作用上,我们发现,如此剂量范围的别嘌醇应用较为安全,除了个别患者出现消化道症状外,皮疹、剥脱性皮炎、肝肾功能损害的副作用在本研究中均没有发现,这可能也与本研究中样本量偏小有关。

综上所述,黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇可能可以通过多种机制对中青年 1 级高血压患者起到确切的降压作用,且随着尿酸的降低,可以起到抑制 RAS 的过度激活,改善内皮功能等作用。且常规剂量短期应用较为安全。将来可望成为高血压合并有高尿酸血症患者的血压控制的选择药物之一。

参考文献:

- [1] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report [J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [2] Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(1): 281-287.
- [3] 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.
- [4] Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Hypertension*, 2006, 48(6): 1037-1042.
- [5] 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.
- [6] Wang GT, Chung CC, Holzman TF, et al. A continuous fluorescence assay of renin activity [J]. *Anal Biochem*, 1993, 210(2): 351-359.
- [7] Birkenhäger 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] 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.
- [9] Li LH, Li Y, Huang QF, et al. Isolated nocturnal hypertension and arterial stiffness in a Chinese population [J]. *Blood Press Monit*, 2008, 13(3): 157-159.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría 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] de A Coutinho T, Turner ST, Kullo IJ. Serum uric acid is associated with microvascular function in hypertensive individuals [J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(8): 610-615.
- [14] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1739-1742.
- [15] Butler R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, 35(3): 746-751.

(编辑 孙慧兰)