

# 高血压患者高尿酸血症与肾损害及血浆致动脉硬化指数的关系<sup>△</sup>

寇惠娟, 马 瑞, 高登峰, 张 岩, 董 新, 李万静

(西安交通大学第二附属医院心内科, 西安 710004)

**摘要:**目的 探讨原发性高血压(高血压)患者高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)与肾功能损害及血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)的相关性。方法 纳入 231 例高血压患者进行尿酸浓度检测, 将患者分为 HUA 组(男性尿酸浓度 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 或女性 $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ )和尿酸正常组(男性尿酸浓度 $< 420 \mu\text{mol/L}$ 或女性 $< 360 \mu\text{mol/L}$ )。测定患者的空腹血糖、血脂、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)及胱抑素 C(cystatin C, Cys-C)等浓度。计算 AIP 和肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。应用 SPSS13.0 统计软件进行分析。结果 HUA 高血压患者的 BUN、Scr、MAU 及 Cys-C 浓度显著高于尿酸正常组, 而 eGFR 显著低于尿酸正常组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HUA 组患者的 AIP 高于尿酸正常组, 但差异无统计学意义( $P = 0.223$ )。高血压患者尿酸浓度随着 AIP 四分位数的增加而逐渐升高( $F = 0.976, P = 0.405$ ), 但差异均无统计学意义。高血压患者尿酸浓度与 AIP 呈显著正相关( $r = 0.144, P = 0.032$ )。结论 HUA 高血压患者会造成不同程度的肾损害, 动态观察高血压患者的 AIP 有助于早期识别其罹患动脉粥样硬化的风险。

**关键词:** 高血压; 尿酸; 高尿酸血症; 肾损害; 血浆致动脉硬化指数

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2016)04-442-04

## Relationships of hyperuricemia, renal damage and atherogenic index of plasma in patients with primary hypertension

KOU Hui-juan, MA Rui, GAO Deng-feng, ZHANG Yan, DONG Xin, LI Wan-jing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital, Xi'an Jiao Tong University School of Medicine, Xi'an 710004, China)

**Abstract: Objectives** To investigate the relationships of hyperuricemia (HUA), renal damage and atherogenic index of plasma (AIP) in patients with primary hypertension. **Methods** A total of 231 hypertensive patients were divided into two groups according to the concentration of plasma uric acid: HUA group (male  $\geq 420 \mu\text{mol/L}$  or female  $\geq 360 \mu\text{mol/L}$ ) and control group (male  $< 420 \mu\text{mol/L}$  or female  $< 360 \mu\text{mol/L}$ ). Fasting plasma glucose, blood lipid, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), microalbuminuria (MAU) and cystatin C (Cys-C) were dynamically monitored by automatic biochemical analyzer. AIP was calculated by the formula (AIP =  $\lg\text{TG}/\text{HDL-C}$ ). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by the Cockcroft-Gault formula. All the data were analyzed by SPSS 13.0 software. **Results** Concentrations of BUN, Scr, MAU and Cys-C were significantly higher in HUA group than in control group, and eGFR was significantly lower in HUA group than in control group ( $P < 0.05$ ). AIP in HUA group was higher than that in control group, however, no significant difference was observed ( $P = 0.223$ ). Concentration of blood uric acid elevated with the increase of the quartile of AIP ( $F = 0.976, P = 0.405$ ). Concentration of plasma uric acid was correlated with AIP ( $r = 0.144, P = 0.032$ ). **Conclusions** Hypertensive patients with HUA were inclined to suffer from renal damage. Dynamic observation on AIP might be helpful in early identifying the risk of developing atherosclerosis in hypertensive patients with HUA.

**Key words:** hypertension; uric acid; hyperuricemia; renal damage; atherogenic index of plasma

<sup>△</sup>基金项目: 中央高校基本科研业务费(项目编号: 0817-1191320079); 西安交通大学第二附属医院青年科研基金[项目编号: YJ(QN)201419]; 国家自然科学基金面上项目(项目编号: 81570382)。

作者简介: 寇惠娟(1983-), 女, 医学博士, 研究方向为高血压、心力衰竭等心血管疾病。

尿酸(uric acid, UA)是体内嘌呤通过肝脏分解产生的主要通过肾脏随尿液排出体外的一种代谢产物。随着人们生活方式及饮食结构的改变,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)越来越常见,也越来越受到重视。目前,HUA 被认为与原发高血压(高血压)、肾损害、代谢综合征等相关,是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、脑卒中等心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1-4]</sup>。动脉粥样硬化是各种心脑血管疾病的病理基础。血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)是近几年提出的预测脂质代谢紊乱的敏感指标,也是预测动脉粥样硬化的良好的血浆标记物<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨伴或不伴 HUA 的高血压患者肾脏功能损害情况,分析血尿酸浓度与 AIP 的相关性,观察 HUA 高血压患者动脉粥样硬化发生的可能风险。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择于 2015 年 1 月至 2015 年 3 月在西安交通大学第二附属医院心内科门诊及住院的高血压患者 231 例,其中男 131 例,女 100 例,年龄(64.5±13.5)岁。所有入组的高血压患者未服药或接受不包含血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)或利尿药类药物的降压治疗方案。高血压诊断符合 2010 年中国高血压防治指南<sup>[6]</sup>,排除继发性高血压、糖尿病、严重感染、恶性肿瘤及严重肝、肾功能不全患者等。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集方法 采集受试者的年龄、性别、高血压病程等资料。测量身高、体质量及诊室血压,计算体质量指数(body mass index, BMI)。BMI(kg/m<sup>2</sup>)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

1.2.2 标本的采集及测定方法 采集受试者入院晨起空腹静脉血 5 mL 和清洁中段尿 10 mL,全自动生化检测仪测定患者空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门氨酸氨基转移酶、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胱抑素 C(cystatin, Cys-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low lipoprotein cholesterol, LDL-C)及尿酸(uric acid, UA)浓度;免疫散射比浊法测定患者的尿微量白蛋白(microalbuminuria, MA)浓度。以上检测结果均由西安交通大学第二

附属医院检验科专业人员完成。

1.2.3 研究对象分组 根据性别及空腹 UA 浓度≥420 μmol/L(男性)或≥360 μmol/L(女性)作为 HUA 的诊断标准,即为 HUA 组;否则为尿酸正常组(normal uric acid, NUA)。

1.2.4 计算血浆致动脉硬化指数 AIP 是反映 LDL-C 颗粒直径的一个间接指标。AIP=lg(TG/HDL-C)<sup>[5]</sup>。

1.2.5 计算肾小球滤过率 根据 Cockcroft-Gault 公式<sup>[7]</sup>计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)=(140-年龄)×体质量(kg)×(0.85 女性)[×(1 男性)]/[72×血肌酐(mg/mL)]。

### 1.3 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 13.0 进行分析。正态分布数据用( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布数据用  $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。数据呈正态分布且方差齐时,采用独立样本  $t$  检验或方差分析,否则采用非参数 Wilcoxon 秩和检验。多因素采用 Spearman 相关分析。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床资料比较

HUA 高血压患者 67 例,NUA 组患者 164 例。两组患者在性别比例 [男性:65.7% (44/67) vs. 53.0%(87/164), $P=0.079$ ]、病程、BMI、空腹血糖、丙氨酸氨基转移酶、天门氨酸氨基转移酶及舒张压比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而在年龄、UA 及收缩压比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较 [ $M(P_{25}\sim P_{75})$ ]

项 目	HUA 组	NUA 组	P 值
n	67	164	
年龄/岁	69(57~80)	63(54~75)	0.042
病程/年	10(3~20)	7(3~15)	0.058
BMI/kg·m <sup>-2</sup>	24.5(22.4~27.3)	24.1(22.6~25.7)	0.144
UA/μmol·L <sup>-1</sup>	459(421~499)	302(238~339)	<0.001
空腹血糖/mmol·L <sup>-1</sup>	5.3(4.7~6.3)	5.3(4.6~6.3)	0.648
丙氨酸氨基转移酶/U·L <sup>-1</sup>	23(13~36)	21(15~31)	0.878
天门氨酸氨基转移酶/U·L <sup>-1</sup>	22(16~27)	22(17~26)	0.880
收缩压/mm Hg	156(142~170)	149(132~163)	0.012
舒张压/mm Hg	80(75~95)	82(71~90)	0.282

### 2.2 两组肾脏损害标记物比较

HUA 和 NUA 两组高血压患者 BUN、Scr、MA、Cys-C 及 eGFR 比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 两组肾脏损害标记物比较 [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

项目	HUA 组	NUA 组	P 值
n	67	164	
BUN/mmol·L <sup>-1</sup>	6.88(4.96~8.44)	5.48(4.46~7.27)	0.015
Scr/μmol·L <sup>-1</sup>	88.9(68.3~108.7)	68.7(57.4~81.8)	<0.001
MA/mg·L <sup>-1</sup>	33.3(13.3~86.5)	11.8(11.0~29.3)	<0.001
Cys-C/mg·L <sup>-1</sup>	1.26(0.97~1.67)	0.97(0.83~1.18)	<0.001
eGFR/mL·min <sup>-1</sup>	65.8(43.6~99.4)	84.9(63.2~103.7)	0.001

2.3 两组血脂浓度及血浆致动脉硬化指数比较

HUA 和 NUA 两组血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 浓度及 AIP 比较,差异均无统计学意义(P>0.05), 见表 3。

表 3 两组血脂浓度及 AIP 比较 [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

项目	HUA 组	NUA 组	P 值
n	67	164	
TC/mmol·L <sup>-1</sup>	4.30(3.65~4.88)	4.46(3.66~5.10)	0.626
TG/mmol·L <sup>-1</sup>	1.53(1.19~2.11)	1.42(1.05~1.96)	0.243
HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	1.16(1.00~1.42)	1.23(0.98~1.43)	0.541
LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	2.63(1.90~3.14)	2.68(2.04~3.29)	0.454
AIP	0.10(-0.03~0.31)	0.08(-0.09~0.27)	0.223

2.4 分层分析结果

按 AIP 四分位数将人群分为 4 组, 方差分析发现各组 UA 浓度随着 AIP 四分位数的增加而逐渐升高, 各组之间差异均无统计学意义(df=3, F=0.976, P=0.405), 见表 4 及图 1。

表 4 AIP 与 UA 浓度的相关性分析结果 [M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]

分组	n	AIP	UA/μmol·L <sup>-1</sup>
Q1	55	<-0.0683	326±110
Q2	56	-0.0683~0.0836	338±101
Q3	56	0.0836~0.2821	347±96
Q4	55	≥0.2821	358±100

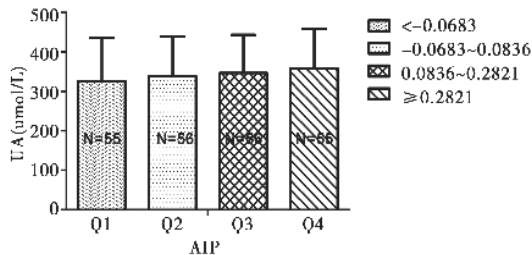


图 1 AIP 与 UA 的相关性分析图

2.5 相关分析结果

筛选无共线性或临床认可的相关因素进行 Spearman 相关分析, AIP 与 BMI(r=0.146, P=0.031)、

空腹血糖(r=0.212, P=0.002)及 UA(r=0.144, P=0.032)呈正相关。

3 讨论

UA 是体内嘌呤通过肝脏分解产生的代谢产物, 主要通过肾脏随尿液排出体外。其生成与排泄是动态平衡, 这种平衡一旦被打破, UA 的生成增加或排泄减少, 均会造成 UA 在体内的蓄积, 导致 HUA。

HUA 常伴发其他疾病, 是代谢综合征、高血压、冠心病等心血管疾病的独立危险因素。有研究发现 266 例 HUA 患者中肾病发生率为 15.11%, 而血 UA 浓度正常的人群中肾病发生率仅为 2.19%<sup>[8]</sup>。也有一项随访 7 年纳入两万多名研究对象的流行病学队列的研究报道轻度 UA 浓度增高(7.0~8.9 mg/dL)可使慢性肾脏病发生的风险提高 2 倍, 而 HUA 组(>9.0 mg/dL)可使人群患慢性肾脏病的风险提高 3 倍<sup>[9]</sup>。本研究通过比较 HUA 和 NUA 两组高血压患者的肾脏损害标记物, 证实 HUA 高血压组患者的 BUN、Scr、MA 及 Cys-C 浓度显著高于对照组, 而 eGFR 显著低于 NUA 组, 提示高血压伴 HUA 患者会造成不同程度的肾脏功能受损。原因可能如下: 首先 HUA 形成的 UA 盐结晶对肾脏造成直接损害<sup>[2]</sup>; 其次 HUA 会造成血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增生、白细胞介素-6 合成增多、激活氧化应激、加重胰岛素抵抗<sup>[3, 10]</sup>, 并且通过多种分子机制包括激活核转录因子-κB(NF-κB) 信号通路及丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs); 诱导转化生长因子(TGF)/smad 信号通路的炎症反应; 激活酪氨酸激酶和炎性小体/Toll 样受体(NLRP3/TLRs)信号通路; 诱导肾小管上皮细胞间充质转化加重肾损伤<sup>[11]</sup>。

AIP 是 Dobiasova 等<sup>[5]</sup>于 2004 年提出的预测脂质代谢紊乱的敏感指标, 能够间接反映 LDL-C 直径大小。小而密的低密度脂蛋白(sLDL-c)是 LDL-C 中具有更强的致动脉硬化的作用的亚型<sup>[12]</sup>, 有研究指出随着 AIP 的增加 sLDL-c 的比例会逐渐增高, 证实 AIP 是良好的预测动脉硬化的血浆标记物<sup>[13]</sup>。萧越峰等<sup>[14]</sup>观察 1 002 名健康体检人群血 UA 浓度与 AIP 之间的关系, 发现 HUA 患者的 AIP 平均水平显著高于 UA 正常者(0.05±0.30 vs. -0.12±0.27, P<0.001), 且 UA 浓度与 AIP 成正相关(r=0.286, P<0.001)。本研究发现 HUA 和 NUA 两组血脂及 AIP 比较, 差异均无统

计学意义( $P>0.05$ ),但 HUA 组患者的 AIP 水平高于 NUA 组( $P=0.223$ )。以 AIP 四分位数将研究对象分为四组,发现各组血 UA 浓度随着 AIP 的增加而逐渐升高,最高四分位 UA 浓度较最低四分位者增加  $32 \mu\text{mol/L}$  [ $(358\pm 100) \mu\text{mol/L}$  vs.  $(326\pm 110) \mu\text{mol/L}$ ,  $P=0.101$ ]。多因素相关分析也证实高血压患者中血 UA 浓度与 AIP 呈显著正相关( $r=0.144$ ,  $P=0.032$ ),提示高血压患者的血 UA 浓度与 AIP 密切相关,HUA 高血压患者动脉硬化的发生风险可能有增加的趋势。因此,动态观察 AIP 有助于早期识别 HUA 高血压患者罹患动脉粥样硬化的风险。

本研究也存在一些不足:(1)本研究观察了高血压伴或不伴 HUA 两组患者的肾功损害情况,未设立正常健康人群作为对照组;(2)本研究观察到高血压伴 HUA 患者会造成不同程度的肾脏功能受损,但并未对其发生机制做深入探讨;(3)本研究系小样本量病例对照回顾性研究,这些不足之处均将会在后期的研究工作进一步改进和完善。

总之,在高血压患者中,HUA 组与 UA 正常组相比,肾脏损害标记物明显升高,提示血 UA 浓度升高会造成不同程度的肾脏功能受损;高血压患者的血 UA 浓度与 AIP 密切相关,随着 AIP 增加血 UA 浓度逐渐升高,提示动态观察高血压伴 HUA 患者的 AIP 有助于早期识别其罹患动脉粥样硬化的风险。

#### 参考文献:

- [1] 刘志云. 冠心病患者血清尿酸与血浆致动脉硬化指数水平分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2014, 34(6): 562-563.
- [2] 赵娟, 张卓莉. 高尿酸血症与肾损害[J]. 中国医学前沿杂

志(电子版), 2014, 6(10): 8-10.

- [3] 马丽华, 戴雁彦. 高血压合并高尿酸血症的相关研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(5): 643-646.
- [4] 屈桂茹. 高尿酸血症在 2 型糖尿病早期肾脏损害中的作用[J]. 临床医学工程, 2014, 21(12): 1567-1568.
- [5] DOBIASOVA M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications[J]. Clin Chem, 2004, 50(7): 1113-1115.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [7] COCKCROFT D W, GAULT M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine[J]. Nephron, 1976, 16(1): 31-41.
- [8] TOPRAK O, CIRIT M, ESI E, et al. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 67(2): 227-235.
- [9] OBERMAYR R P, TEMML C, GUTJAHR G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(12): 2407-2413.
- [10] DOMRONGKITCHAIPOORN S, SRITARA P, KITTIYAKARA C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(3): 791-799.
- [11] 邹筱芳, 巫冠中. 尿酸肾损伤的分子机制研究进展[J]. 安徽医药, 2015, 19(1): 5-9.
- [12] 栾博. 急性冠脉综合征并高血压患者脂联素水平变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1): 164-165.
- [13] DOBIASOVA M. AIP -- atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice[J]. Vnitr Lek, 2006, 52(1): 64-71.
- [14] 萧越峰, 湛捷, 陈文荣. 血尿酸水平与血浆致动脉硬化指数关系探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(4): 527-529.

(收稿日期: 2015-10-19)

(上接第 432 页)

本研究结果提示 HCECG 右胸导联异常 q 波与冠状动脉 CTA 右冠状动脉狭窄程度符合度较高,因此,可能对常规导联右胸异常 q 波进行进一步的鉴别。本研究结果还提示 HCECG 右胸导联异常 q 波与狭窄部位有一定的关系,因病例较少,有待于扩大病例进一步观察。

#### 参考文献:

- [1] 尹炳生. 头胸导联临床比较心电图学[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 57-83.
- [2] AUSTEN W G, EDWARDS J E, FRYE R L, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery

disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association [J]. Circulation, 1975, 51(4 suppl): 5-40.

- [3] WAGNER G S. Marriott's practical electrocardiography [M]. 10th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 51.
- [4] 吕常智, 赵利华. 替罗非班对伴缺血性 J 波急性 ST 段抬高型心肌梗死心电图的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(2): 286-288.
- [5] 尹炳生, 张愨. 常规临床心电图学与头胸导联临床心电图学[J]. 中国循环杂志, 1991, 6(1): 75-77.

(收稿日期: 2016-04-28)