

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.044

## 高尿酸血症与高血压病相关性的研究进展\*

李京秀 刘璟璐 鱼龙浩 戴颖楠 闫述钧 朱晓龙 李馨 董玉梅 金恩泽 李学奇<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属四院心血管内科五病区 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:**尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,当尿酸生成增多和/或排出减少时,均可引起血中尿酸盐浓度增高。当血尿酸水平男性大于7.0 mg/dl,女性大于6.0 mg/dl称为高尿酸血症。作为嘌呤代谢紊乱所致疾病,高尿酸血症以往仅侧重于痛风性关节炎、痛风石沉积和肾尿酸结石形成等的诊断与治疗。目前新近研究表明:高尿酸血症可能是高血压病的独立危险因素之一且尿酸水平增高通常早于高血压的发生与进展,干预尿酸水平有望成为高血压治疗的新靶点,随着高血压研究的全球化深入,对于尿酸及尿酸水平增高的流行病学、基础学与临床方面的研究也日益备受关注。基于此,本文对尿酸的合成与代谢;高尿酸血症成因及其与高血压的流行病学研究;高尿酸血症通过引发一氧化氮合成水平减低、血管平滑肌细胞生物学行为改变、机体炎症与氧化应激反应及肾素-血管紧张素系统激活等方面所致高血压的发病机制;高尿酸血症干预治疗对于高血压病的转归进行简要综述。

**关键词:**尿酸;高尿酸血症;高血压病

**中图分类号:**R541.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)05-969-03

## Research Progress of Uric Acid, Hyperuricemia and Hypertension\*

LI Jing-xiu, LIU Jing-lu, YU Long-hao, DAI Ying-nan, YAN Shu-jun, ZHU Xiao-long, LI Xin, DONG Yu-mei, JIN En-ze, LI Xue-qi<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of HARBIN Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Uric acid is the naturally occurring product of purine metabolism. Hyperuricemia was defined as more than 7mg per deciliter in men and more than 6mg per deciliter. Hyperuricemia is the major etiological factor of gout and kidney disease. Recent experimental and clinical evidence notes the possibility that an elevated level of uric acid may lead to the development of hypertension and may be an independent risk factor for hypertension. This review summarizes metabolism of uric acid, the causes of hyperuricemia, epidemiology of uric acid and hypertension, hyperuricemia in the role of hypertension. Hyperuricemia may be a new therapeutic target in the prevention and treatment of hypertension.

**Key words:** Uric Acid; Hyperuricemia; Hypertension

**Chinese Library Classification (CLC):** R541.3 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2015)05-969-03

尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,当尿酸生成增多和/或排出减少时,均可引起血中尿酸盐浓度增高即高尿酸血症。随着流行病学、基础与临床医学领域的飞速发展,尿酸与心脑血管疾病如高血压、冠心病、脑血管疾病日益得到关注。新近多中心研究表明:高尿酸血症可能是高血压病的独立危险因素之一且尿酸水平增高通常早于高血压的发生与进展,干预尿酸水平有望成为高血压治疗的新靶点。在此,本文通过对尿酸在机体的合成途径;机体高尿酸血症成因;高尿酸血症与高血压的流行病学研究;高尿酸血症通过作用血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、氧化应激系统、肾素-血管紧张素系统进而引发一氧化氮合成水平减低、血管平滑肌细胞生物学行为改变、机体炎症与氧化应激反应及肾素-血管紧张素系统激活等方面所致高血压的发病机制及高血压患者干预治疗高尿酸水平的临床转归进行简要综述。

### 1 尿酸的合成与代谢

尿酸是一种弱的有机酸,分子量为168Daltons,尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。人体参与尿酸合成主要有两条途径:(1)从头合成途径:利用磷酸核糖、氨基酸、一碳单位及二氧化碳等简单物质为原料,经过一系列酶促反应,合成次黄嘌呤核苷酸,而后转换成腺苷酸和鸟苷酸。(2)补救合成途径:利用体内游离的嘌呤或嘌呤核苷,经过简单的反应过程合成嘌呤核苷酸。腺苷酸水解脱氢生产次黄嘌呤,其在黄嘌呤氧化酶的作用下氧化成黄嘌呤,后者在黄嘌呤氧化酶作用下最后生成尿酸。鸟苷酸通过核苷酸酶及嘌呤核苷磷酸化酶作用生成鸟嘌呤,后者在鸟嘌呤脱酰胺酶催化下转变成黄嘌呤,最后也生成尿酸。约2/3尿酸由肾脏排泄,其余尿酸由消化道清除,此途径也是肾功能衰竭时排尿酸的途径。根据药物代谢动力学肾脏清除尿酸为四室模型,包括:远曲小管的滤过、重吸收、肾小管的分泌和分泌后再吸收。

\* 基金项目:国家973基金项目(2007CB512007)

作者简介:李京秀(1980-),女,博士,主治医师,高血压病临床与基础医学研究,0451-82576775, E-mail:sprite3344@163.com

△ 通讯作者:李学奇, E-mail:lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2014-08-23 接受日期:2014-09-19)

## 2 高尿酸血症成因

高尿酸血症(hyperuricemia HUA)定义为血尿酸水平男性大于 7.0 mg/dl,女性大于 6.0 mg/dl。当尿酸生成增多和/或排出减少时,均可引起血中尿酸盐浓度增高。尿酸作为嘌呤代谢的终产物,血尿酸盐的浓度和嘌呤代谢密切相关,因此使嘌呤合成增加的途径均可引起尿酸生成的增多:(1) 作为嘌呤代谢的底物磷酸核糖焦磷酸和/或谷氨酰胺增多;(2) 反应体系中酶的含量或活性增加;(3) 腺苷酸或鸟苷酸减少从而对酶的抑制减低时,均可使嘌呤合成增加而导致尿酸生成增多;(4) 由次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏,此酶缺少时磷酸核糖焦磷酸消耗减少,磷酸核糖焦磷酸聚集增多而使嘌呤合成加速进而引起尿酸生成增多;(5) 肾小管对尿酸盐的清除率降低;(6) 其他。

## 3 尿酸与高血压病的流行病学研究

美国 1988 年至 1994 年国家健康与营养调查(NHANES-II)和 2007 年至 2008 年国家保健访问调查结果显示<sup>[1]</sup>:高尿酸血症的发病率从 19.1%上升到 21.5%。意大利的调查研究显示:高尿酸血症患病率从 2005 年的 8.54%上升到 11.93%,据保守估计,目前我国高尿酸血症的患者已达 1.2 亿。19 世纪末,关于痛风与高血压、糖尿病、肾脏疾病、心血管疾病被广泛研究,早期的研究者 Alexander Haig, Nathan Smith Davis 提出假设:尿酸可能是导致高血压的原因之一。鉴于没有可以降低尿酸的药物因此无法证明尿酸与其致病的因果关系。在 1950~1960 年间,尿酸与心血管疾病的关系很大程度被忽视。此后,流行病学报道了关于尿酸与心血管疾病如高血压、代谢综合征、冠心病、脑血管疾病的研究。2003 年,美国学者 Masuo K 研究指出:高尿酸血症是高血压的一个预测因子,且原发性高血压发病随基础尿酸水平的增加而升高。2005 年,Framingham 研究中心对 3329 例入选者研究也指出:尿酸是高血压发病及长期血压波动的独立预测因素即血尿酸水平每增加 1 个标准差,发生高血压的危险度为 1.17,血压进展的危险度为 1.11。人群中高尿酸与高血压的相关性可追溯到新生的低体重儿童,低体重儿童随年龄增长有较高的罹患高血压病趋势且与自身尿酸水平增高密切相关。此外,尿酸水平增高与青年人高血压发病率增加呈正相关,且血浆的尿酸水平与舒张压的相关性强于收缩压<sup>[2]</sup>。但在老年人群中,尿酸水平增高与高血压病的相关性较弱,考虑可能基于以下原因:尿酸损伤肾脏血管导致不可逆的盐敏感性高血压;此外,随着高血压病程的进展,高血压所致血管病理生理的改变较单纯的高尿酸血症在高血压的发病中占有更重要地位。

## 4 尿酸与高血压病发病机制研究

### 4.1 尿酸与高血压因果关系的再评估

首先,作为因果关系的因素必须独立于其他的危险因素。因为尿酸水平的增高与血压增高多同时出现,因此,判断是否将尿酸认定为高血压的危险因素比较难。流行病学家应用多种分析方法借以评估是否尿酸水平增高是心血管疾病的独立危险因素<sup>[3-5]</sup>:在控制多因素后,研究显示尿酸是心血管疾病的独

立危险因素,相关研究进一步指出尿酸水平的增高预示着高血压、肥胖、肾脏疾病。

其次,近年来 CARDIA, ARIC, MRFIT 等多项基础实验和临床研究支持尿酸水平的增高可导致高血压的独立危险因素<sup>[6,7]</sup>;同时,尿酸水平的增高与高血压病风险增加呈一致性、连贯性趋势<sup>[8-10]</sup>。

再次,在中度高尿酸血症的动物模型中首次证明了尿酸水平的增高导致高血压的发生;当应用于干预方法减低尿酸时,伴随有血压水平的降低。Syamala S 等研究发现:在青少年高血压发病前期有明显的高尿酸血症,尤其是当出现微量蛋白尿是时。高尿酸血症先于高血压形成,提示高尿酸血症不是高血压的结果。Feig DI 等研究显示<sup>[11,12]</sup>:在青少年人群中,高尿酸血症的发生在原发性高血压中多于继发性高血压;基础高血压 90% 的青少年人群与对照组、白大衣性高血压、继发性高血压相比,伴有尿酸水平的增高;其研究所继发性高血压组无明显的尿酸增高,进一步提示证明高尿酸血症不是高血压的结果。

既然尿酸是高血压病的原因及独立危险因素,那么尿酸致高血压的机制需要进一步被澄清。

### 4.2 尿酸致高血压病的发病机制(内皮细胞水平、血管平滑肌细胞水平、内分泌水平、神经调节水平、器官水平)

4.2.1 尿酸对 NO 水平的减低 MAZALIM 等学者研究报道:高尿酸血症时可使肾脏致密斑的一氧化氮合酶(NOS)表达下调。在一氧化氮合酶的作用下 L-精氨酸代谢产生一氧化氮(NO)。NO 在调节血管内皮细胞舒张活性、维持肾脏血管张力的恒定、调节肾脏组织血流量、肾素的分泌、管球反馈等方面有重要的作用,当高尿酸血症致一氧化氮(NO)合成抑制时,可上调内皮细胞血管紧张素转化酶(ACE)活性,增加 AngII 和超氧化阴离子的生成,引发血管收缩,导致显著和持续的高血压。此外,尿酸可直接作用于内皮细胞使 NO 水平减低<sup>[13]</sup>,NO 水平减低亦影响血管平滑肌细胞的增生、细胞外基质沉积、巨噬细胞粘附和移行的调解,进而导致阻力动脉、大动脉重塑,在高血压病的病理生理学进展中起重要作用。

4.2.2 尿酸对于平滑肌细胞生物学行为的影响 新近 JOHNSON R J 研究表明<sup>[14]</sup>:血管平滑肌细胞虽然不表达尿酸受体,但其表达有机阴离子转运体 URAT1 可以摄取尿酸;当尿酸进入细胞后可激活特异性细胞丝裂原活化蛋白激酶、诱导性环氧化酶 2,进而刺激局部血栓素的生成、上调血小板源性生长因子的表达,最终导致刺激血管平滑肌细胞的增殖、迁移。高尿酸血症这种对于血管平滑肌细胞生物学行为的影响可导致血管重塑,其在高血压病的起病、病程进展、干预治疗方面都有极为重要地位,提示我们对于高尿酸血症的早期干预有望成为预防、治疗高血压病的靶点之一。

4.2.3 尿酸与氧化应激反应 国内外学者研究发现:高尿酸血症时伴有血清超敏 C 反应蛋白水平的增高;血清超敏 C 反应蛋白是炎症重要的标志物,血清超敏 C 反应蛋白水平的增高高度提示高尿酸血症与炎症、氧化应激反应密切相关。

新近的研究表明<sup>[15]</sup>:高尿酸血症时单钠尿酸盐微结晶析出沉积于血管壁,主要通过 Toll 样受体介导激活 NALP3 炎症小体促进白细胞介素 IL-1 $\beta$  合成从而引起内膜损伤及炎症反应;同时,单尿酸盐结晶也直接激活中性粒细胞,进而介导下游的

促炎症反应。此外,溶解性的尿酸盐通过促进低密度脂蛋白氧化和脂质过氧化,并使氧自由基产生增加从而参与血管炎症及氧化应激反应。高尿酸血症的促炎症及氧化应激反应是尿酸致血管病理生理学改变强有力的证据支持<sup>[16]</sup>。

**4.2.4 尿酸对于肾素 - 血管紧张素系统的激活** Khosla UM、Mazzali M 等学者对动物模型的研究指出:高尿酸血症介导的肾素 - 血管紧张素系统激活与高血压发病密切相关。新近 Doehner W、Farquharson CA 等学者的临床研究同样证明:高尿酸血症通过激活肾素 - 血管紧张素系统最终导致高血压发病。ONATA 的研究指出<sup>[17]</sup>:血尿酸水平与胰岛素的敏感性呈负相关,高尿酸血症时常伴有胰岛素的敏感性减低即胰岛素抵抗,胰岛素抵抗时也可使肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的活性亢进,导致交感神经系统亢进,最终导致钠潴留、血容量增加、血压增高的发生。

**4.2.5 其他** 尿酸对于肾脏的影响如肾小球滤过率减低、肾脏的损害加重血压增高。

最新的研究报道中,Daniel I. Feig 将尿酸所致高血压病的病程中主要分为两个阶段:前期尿酸通过介导肾素 - 血管紧张素系统,引发血管的急性收缩导致高血压起病;晚期尿酸主要通过被血管平滑肌的摄取、导致血管平滑肌细胞增生、动脉粥样硬化及引发机体尿酸排泄系统受损等综合因素致高血压病进展。

## 5 干预试验

近 200 年来,果糖摄入的增加趋势也与高尿酸血症、高血压有密切相关性,其原因在于果糖迅速分解 ATP、增加全血尿酸含量。现代生活中,人群饮食高果糖含量的玉米糖浆、蔗糖、人工合成糖精等,提示这同时也是尿酸水平增加和高血压的发病趋势之一<sup>[18]</sup>。Nakagawa 在对于动物模型中研究指出:进食高果糖组的大鼠患高血压、代谢综合征、高甘油三酯血症、体重增加情况明显多于进食高糖同时给予干预尿酸代谢治疗组;同时,给予干预尿酸代谢治疗后进食高果糖组大鼠的血压水平有所回落、高血脂、体重情况均可得到改善。

新近对于大鼠高尿酸血症模型的基础研究表明:尿酸水平与血压成正相关,尿酸水平每增加 0.03-mmol/L 血压可增高 10 mmHg;同时应用降低尿酸水平的别嘌呤醇可降低血压。

临床实验数据同样支持在早发高血压中,尿酸所占的地位<sup>[19]</sup>。Rao GN 的研究示:5 名高血压患者,应用别嘌呤醇后可使血压减低。同样,Feig DI 等人对于 30 名高尿酸血症合并高血压的青年入选者研究示:应用别嘌呤醇可明显降低随机血压和动态血压数值,其降压的幅度与临床常规降压药物无统计学差异<sup>[20,21]</sup>。

综上所述,高尿酸血症通过引发一氧化氮合成水平减低、血管平滑肌细胞生物学行为改变、机体炎症与氧化应激反应及促进肾素 - 血管紧张素系统激活等机制最终成为导致高血压发病的主要原因之一。因此,对于高尿酸血症的早期预防、有效干预、定期随访有重要的临床意义,有望成为高血压早期诊断、治疗和评价预后的新靶点。

### 参考文献(References)

- [1] Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 [J]. *Hypertension*, 2012,59(4): 811-817
- [2] Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young [J]. *J Clin Hypertens*, 2012,14(6):346-352
- [3] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2008,359(17):1811-1121
- [4] Jin M, Yang F, Yang L, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases [J]. *Front Biosci*, 2012,1(17):656-669
- [5] Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009,21(2):132-137
- [6] Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk [J]. *Am J Kidney Dis*, 2010,56(2):273-288
- [7] Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010,12(2):108-117
- [8] Hwu CM, Lin KH. Uric acid and the development of hypertension [J]. *Med Sci Monit*, 2010,16(10):224-230
- [9] Polovikina OV, Oshchepkova EV, Dmitriev VA, et al. Role of uric acid in development of essential hypertension: modern conceptions [J]. *Ter Arkh*, 2011,83(8):38-41
- [10] Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2006,8(2):111-115
- [11] Feig DI. Hyperuricemia and hypertension [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012,19(6):377-385
- [12] Feig DI. Uric acid and hypertension [J]. *Semin Nephrol*, 2011,31(5): 441-446
- [13] Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008,27(8): 967-978
- [14] Price KL, Sautin YY, Long DA, et al. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(7): 1791-1795
- [15] Liu-Bryan R. Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of NALP3 inflammasome [J]. *Immunol Cell Biol*, 2010,88(1):20-23
- [16] Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010,49(7): 1229-1238
- [17] Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension [J]. *Arch Intern Med*, 2009,169(2): 155-162
- [18] Choi JW, Ford ES, Gao X, et al. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Arthritis Rheum*, 2008,59(1):109-116
- [19] Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007,18(1): 287-292
- [20] 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
- [21] Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents[J]. *Hypertension*, 2012,60(5):1148-1156