

干预血尿酸水平对老年高血压合并糖尿病患者一级终点事件的研究*

常颂桔, 杨波, 王洪雄, 姜桂花, 罗永丽, 黄伟[△]

(云南省第三人民医院老年病科, 昆明 650011)

摘要:目的 探讨降低增高的血尿酸水平在心血管疾病防治中的贡献和意义。方法 选取老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者 100 例, 均给予规范的药物治疗进行血压、血糖管理。根据患者意愿分为尿酸干预组(研究组)和对照组, 研究组给予低嘌呤饮食及口服苯溴马隆片(剂量 50 mg/日、疗程 1 年)。检测两组患者干预前后第 3、6、12 月血尿酸、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖等代谢产物变化及动态血压变化, 随访期患者一级终点事件(全因死亡、总心血管死亡)发生情况。结果 (1) 研究组患者干预后第 3、6、12 月血尿酸水平明显低于干预前及对照组($P < 0.01$)。 (2) 研究组患者干预后第 6、12 月动态血压明显低于干预前及对照组, 动态血压达标率高于干预前($P < 0.05$)。 (3) 两组患者干预前、后各检测点的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血糖达标率等观察指标对比均无差异。 (4) 两组间全因死亡及总心血管死亡发生例数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 降低老年高血压合并糖尿病的高尿酸血症患者病死/病残率的最关键措施, 仍然是规范合理的血压管理和血糖管理。在此基础上, 有效降低增高的血尿酸水平, 可提高患者的血压达标率。

关键词:高尿酸血症; 高血压; 糖尿病

中图分类号: R541; R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)24-3146-03

Research on the effects in primary end point events of uric acid intervention to old age hypertension patients with diabetes mellitus*

Chang Songju, Yang Bo, Wang Hongxiong, Jiang Guihua, Luo Yongli, Huang Wei[△]

(Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China)

Abstract: **Objective** In order to discuss the contribution and significance of lowering increased serum uric acid levels in cardiovascular disease prevention and control. **Methods** All 100 hyperuricemia in senile patients with hypertension and diabetes mellitus were received the standard drug treatments for blood pressure, blood sugar management. According to the patients' will divided them into uric acid intervention group(study group) and control group. The study group were given low purine diet and benzbromarone tablet (50 mg/day, course of 1 year), then compare the changes between the 2 group and within each group after 3 months, 6 months and 1 years in the metabolism indexes before and after intervention (serum uric acid, glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose, 2-hours postprandial glucose, and the changes of dynamic blood pressure), and follow-up the occurrence of cases in primary end point events (all-cause death, total cardiovascular death). **Results** (1) In study group, 3 months, 6 months and 1 years after intervention, the serum uric acid lever was significantly lower than that before intervention and the control group, $P < 0.01$. (2) The study group patients' dynamic blood pressure was significantly lower than that before intervention and the control group after 6, 12 months, meanwhile the study group patients' success rate of dynamic blood pressure level is higher than themselves before the intervention after 6, 12 months, $P < 0.05$. (3) The 2 groups of patients' glycosylated hemoglobin, fasting plasma glucose, 2-hours postprandial glucose, control rate of blood glucose at each testing point before and after the intervention had no difference. (4) The occurrence of cases between the 2 groups for all-cause death and total cardiovascular death had no difference. **Conclusion** (1) Reducing the mortality and disability rate of hyperuricemia in elderly patients with hypertension and diabetes mellitus, the most critical measures is still a reasonable standard blood pressure and blood sugar management. Based on this therapy, effectively reducing the increased serum level of uric acid can improve the control rate of blood pressure.

Key words: hyperuricemia; hypertension; diabetic mellitus

目前, 高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率逐渐上升, 与糖尿病、高脂血症有着相似的流行趋势。越来越多的研究表明高尿酸水平与体内多种代谢紊乱疾病如高血压、糖尿病、冠心病以及代谢综合征等密切相关。美国 Freedman 等^[1]和 Meisinger 等^[2]研究发现, 无论性别如何, 尿酸是普通人群全因死亡和冠心病死亡的独立危险因素。而 Hoiegggen 等^[3]和 Athyros 等^[4]研究间接提示了降低血尿酸水平可能使心血管系统受益。因此, 本研究在常规诊治老年高血压合并糖尿病的实践中, 药物干预患者的 HUA, 观察患者相关代谢指标变化

和一级终点事件, 探讨降低增高的血尿酸水平在心血管疾病防治中的贡献和意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2011 年 3 月至 9 月 HUA 的老年高血压合并糖尿病患者 100 例, 患者同时满足: (1) 老年高血压患者: 诊断标准符合《老年高血压的诊断与治疗中国专家共识(2011 版)》, 包括年龄大于或等于 60 岁, 曾经诊断高血压病目前正接受治疗者。 (2) 糖尿病患者: 诊断标准符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)》, 包括明确 2 型糖尿病史目前正接

表 1 两组患者基线资料比较

组别	男/女	年龄 (岁)	冠心病 (有/无)	高心病 (有/无)	脑卒中 (有/无)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	24 h 平均收缩压 (mm Hg)	24 h 平均舒张压 (mm Hg)
对照组	41/11	71.58±2.30	23/29	25/27	15/37	468.07±48.49	6.84±1.06	9.17±1.27	134.10±8.56	78.38±7.83
研究组	37/11	72.17±2.75	17/31	23/25	12/36	482.61±49.72	6.73±0.82	8.90±0.96	133.73±7.10	78.73±7.20
t/χ^2	0.045	-1.168	0.808	0.000	0.187	-1.48	0.576	1.214	0.232	-0.228
P	0.832	0.246	0.369	0.987	0.665	0.142	0.566	0.228	0.817	0.820

表 2 两组患者干预前、后各代谢指标比较

组别	时间	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	糖化血红蛋白 (%)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	24 h 平均 收缩压(mm Hg)	24 h 平均 舒张压(mm Hg)	血糖达标率 (%)	血压达标率 (%)
对照组	入组	468.07±48.49	6.69±0.73	6.84±1.06	9.17±1.27	134.10±8.56	78.38±7.83	71.2	65.4
	3 月	463.04±70.67	6.71±0.67	6.84±0.97	9.38±1.39	133.77±8.33	78.12±7.52	73.1	69.2
	6 月	463.55±70.77	6.67±0.62	6.76±0.82	9.31±0.99	133.56±8.33	78.17±7.66	78.8	76.9
	12 月	467.83±66.31	6.64±0.63	6.85±0.73	9.32±1.16	133.53±8.03	78.04±7.36	82.4	80.4
研究组	入组	482.61±49.72	6.56±0.77	6.73±0.82	8.90±0.96	133.73±7.10	78.73±7.20	70.8	66.7
	3 月	387.04±33.02#▲	6.60±0.70	6.95±0.83	9.10±1.02	132.75±7.48	78.02±6.55	75.0	72.9
	6 月	360.66±28.21#▲	6.59±0.70	6.77±0.84	9.01±1.08	129.94±6.47*▲	74.56±6.84*▲	77.1	85.4△
	12 月	336.61±47.73#▲	6.61±0.61	6.76±0.81	9.13±1.12	129.77±6.71*▲	74.85±6.47*▲	83.0	87.2△

*: $P < 0.05$, #: $P < 0.01$, 与对照组比较; △: $P < 0.05$, ▲: $P < 0.01$, 与干预前比较。

受治疗者。(3)HUA: 诊断标准符合 2009 年《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》。排除标准:(1)继发性高血压;(2)痛风急性发作;(3)急性感染;(4)恶性肿瘤;(5)甲状腺功能亢进或低下;(6)严重心功能不全,按纽约心脏病学会(NYHA)分级属于Ⅳ级者;(7)正口服利尿药或其他可能影响血尿酸药物;(8)肝肾功能不全及过敏体质。

1.2 方法

1.2.1 分组 对符合上述标准的 100 例患者根据患者意愿分为尿酸干预组 48 例(研究组),其中,男 37 例,女 11 例,平均年龄(72.17±2.75)岁;对照组 52 例,其中,男 41 例,女 11 例,平均年龄(71.58±2.30)岁。研究取得受试对象的知情同意。按统一标准采取禁食 8 h 后清晨空腹肘静脉血,用日立 7180 全自动生化分析仪及配套试剂测定血尿酸、空腹血糖、餐后 2 h 血糖;同时采用日本 TM-2430 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 1 次血压测定,进行昼(6:00~22:00)和夜(22:00~06:00)24 h 监测。昼每 30 min 自动测量 1 次,夜每 1 h 自动测量 1 次,同时在监测期间,保持日常工作和活动,只需在自动测量血压时暂停活动、左上肢保持静止伸展状态,以保证数据的可靠性。

1.2.2 血压、血糖管理 两组患者均给予规范的药物。尿酸干预组同时给予低嘌呤饮食及口服苯溴马隆片(剂量 50 mg/日、疗程 1 年)。随访期限为 12 个月,每 3、6、12 个月随访 1 次,检测两组患者干预前、干预后 3、6、12 月血尿酸、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖等代谢产物变化及动态血压变化,随访期随访患者全因死亡、总心血管死亡发生情况。系统评价有无皮疹、消化系统、神经系统、泌尿系统不良反应。

1.3 统计学处理 应用 SPSS15.0 软件进行分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验分析组间差异,治疗前、后的比较采用配对 t 检验,非正态分布的资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组患者入选时基线资料(性别、年龄、基础疾病、血尿酸、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、动态血压)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见

表 1。

2.2 2 组干预前、后各代谢指标比较 研究组患者干预后 3、6、12 月血尿酸水平明显低于干预前及对照组($P < 0.01$);研究组患者干预后 6、12 月动态血压明显低于干预前及对照组,动态血压达标率高于干预前($P < 0.05$);两组患者干预前、后各检测点的糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血糖达标率等观察指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组一级终点事件发生情况比较 12 个月后研究组中 1 例因肺栓塞死亡,对照组中 1 例因大面积脑梗死死亡,两组患者一级终点事件比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 不良反应 研究组治疗过程中有 2 例出现恶心、食欲不振等消化道症状,但能耐受。两组患者均未出现皮疹、明显肝肾功能损害以及其他不良反应。

3 讨论

众所周知,高血压与糖尿病均为最常见的心血管危险因素,两者有共同的发病基础,且常同时存在。对高血压合并糖尿病患者控制血压及血糖具有十分重要的意义。英国 Herlitz 等^[5]研究中对糖尿病合并高血压患者实施血压和血糖控制的结果显示,血压控制降低糖尿病相关终点事件发生率 24%,同时降低微血管病变发生率和心肌梗死发生率;血糖控制使糖尿病相关终点事件发生率降低 12%,亦使微血管病变发生率和心肌梗死发生率降低。因此,严格控制血压、血糖水平对减少老年高血压合并糖尿病患者心血管事件及死亡是根本性的。本研究结果显示,对该组高血压合并糖尿病的 HUA 患者进行尿酸干预对照研究 1 年后,两组患者间一级终点事件发生情况比较差异无统计学意义。这主要基于两组患者均实施了规范合理的血压、血糖管理以及两组间在各检测点的血压、血糖达标率无差异。

当然,近年来,HUA 与心血管事件之间的关系备受人们的高度关注,支持 HUA 与不良心血管事件密切相关的研究亦明显增加。芝加哥心脏研究^[6]结果提示,血尿酸是女性全因死亡的独立预测因子,男性血尿酸与全因死亡相关。中国台湾学者对大规模人群的随访研究结果显示血尿酸同样是中国普通人群、低危和高危人群全因死亡、总心血管事件的独立危险因素^[7]。因此,可能由于观察期限较短,本研究未能看到尿酸干

预对两组患者一级终点事件的影响。

本研究发现,研究组给予 HUA 干预治疗后,血尿酸水平明显降低的同时,24 h 动态血压亦进一步下降,血压达标率高于干预前,这与国内外报道相符,通过降低血尿酸水平可改善血压情况。1990 年后多个心血管病流行病学研究一致证实血尿酸是高血压发病的独立危险因素^[8]。国际上及国内已逐渐完成了一些有关尿酸干预与高血压关系的研究。Kanbay 等^[9]入选 30 例 I 级高血压合并轻度 HUA 青少年患者,交叉给予别嘌醇和安慰剂 4 周,结果显示治疗组与安慰剂相比可明显降低血压。国内邝健等^[10]探索应用别嘌醇对中青年轻度高血压合并 HUA 患者血压的影响,结果发现,在 HUA 患者中,基础血管紧张素 II 水平明显高于正常值,别嘌醇组治疗后肾素及血管紧张素 II 水平明显下降,血压也随之下降。推测血压的下降可能与血尿酸水平下降后,肾素血管紧张素系统的过度激活受到抑制及内皮功能的改善有关。

综上所述,降低老年高血压合并糖尿病的 HUA 患者病死(病残)率的最关键措施,仍然是规范合理的血压管理和血糖管理。在此基础上,有效降低增高的血尿酸水平,可提高患者的血压达标率,更好地保护这个特殊的高危人群。

参考文献:

- [1] Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 141(7): 637-644.
- [2] Meisinger, Christa, Koenig, et al. Uric Acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population; The MONICA/KORA Cohort Study [J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2008, 28(6): 1186-1192.
- [3] Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the

LIFE study[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(1): 1041-1049.

- [4] Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and Coronary heart disease evaluation (GREACE) study [J]. *J Clin Pathol*, 2004, 57(7): 728-734.
- [5] Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, et al. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction[J]. *Acta Med Scand*, 1988, 224(1): 31-38.
- [6] Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Serum uric and 11. 5-year mortality of middle-aged women; findings of the Chicago Heart Association Detection Project in industry[J]. *J Clin Epidemiol*, 1989, 42(3): 257-267.
- [7] Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [8] Sundstrom J, Sullivan LD, Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence [J]. *Hypertension*, 2005, 45(1): 28-33.
- [9] Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions[J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(4): 1227-1233.
- [10] 邝健, 麦炳勋, 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*, 2009, 30(6): 762-766.

(收稿日期: 2014-01-12 修回日期: 2014-04-15)

(上接第 3145 页)

- regulated in gastric cancer and its inhibition leads to cellular senescence, partially dependent on p27 kip1 [J]. *J Pathol*, 2009, 218(4): 419-427.
- [9] Xia L, Huang W, Tian D, et al. Upregulated FoxM1 expression induced by hepatitis B virus X protein promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3): 600-612.
 - [10] Yang DK, Son CH, Lee SK, et al. Forkhead box M1 expression in pulmonary squamous cell carcinoma: correlation with clinicopathologic features and its prognostic significance[J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(4): 464-470.
 - [11] Liu D, Zhang Z, Kong CZ. High FOXM1 expression was associated with bladder carcinogenesis[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(2): 1131-1138.
 - [12] Bhat UG, Halasi M, Gartel AL. Thiazole antibiotics target

FoxM1 and induce apoptosis in human cancer cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5592.

- [13] Calvisi DF, Pinna F, Ladu S, et al. Forkhead box M1B is a determinant of rat susceptibility to hepatocarcinogenesis and sustains ERK activity in human HCC[J]. *Gut*, 2009, 58(5): 679-687.
- [14] Huang C, Xie D, Cui J, et al. FOXM1c promotes pancreatic cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via upregulation of expression of the urokinase plasminogen activator system[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1477-1488.
- [15] Li DW, Wei P, Peng ZH, et al. The critical role of dysregulated FOXM1-PLAUR signaling in human colon cancer progression and metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 62-72.

(收稿日期: 2014-01-27 修回日期: 2014-04-15)