

老年高血压患者高尿酸血症对内皮功能损伤及心脑血管事件发生的影响

曾海城¹,李斌¹,肖旋¹,何燕^{2△}(1. 解放军第 303 医院老年病科二病区, 南宁 530021; 2. 广西医科大学
第一附属医院老年心血管内科, 南宁 530021)

[摘要] **目的** 评价伴发于老年高血压的代谢紊乱相关疾病对患者血管内皮功能损伤程度的影响,并分析这些代谢紊乱相关疾病对心脑血管事件发生风险的影响。**方法** 选取 2010 年 1 月至 2012 年 6 月在解放军第 303 医院诊断为老年高血压的患者 54 例,其中 46 例伴有代谢紊乱相关疾病。采用高分辨率超声诊断仪检测患者反应性充血前后肱动脉内径的变化并计算血流介导血管舒张(FMD)值,分析各代谢紊乱相关疾病与血管舒张功能受损程度的关系。随访 3 年,观察代谢紊乱相关疾病对心脑血管事件发生率的影响。**结果** FMD 值在伴与不伴糖尿病[(8.38±1.04)% vs. (8.32±0.74)%]患者间,伴与不伴肥胖症[(8.20±0.82)% vs. (8.62±0.88)%]患者间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。伴有高尿酸血症的患者 FMD 值[(8.05±0.70)%]低于不伴高尿酸血症者[(8.52±0.90)%],差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 3 年显示,伴有高尿酸血症的患者心脑血管事件发生率(50.0%)高于不伴高尿酸血症者(23.5%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高尿酸血症加剧了老年高血压患者血管内皮舒张功能的损伤程度,可能是心脑血管事件潜在的独立危险因素。

[关键词] 高血压;血管舒张;代谢紊乱;高尿酸血症**[中图分类号]** R589.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)35-4977-03

Effects of hyperuricemia on endothelial function injury and cardiovascular and cerebrovascular events in elderly patients with hypertension

Zeng Haicheng¹, Li Bin¹, Xiao Xuan¹, He Yan^{2△}

(1. the Second Ward of Department of Geriatrics, the 303rd Hospital of PLA, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Geriatric Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the influences of metabolic disorder related diseases on the impairment of endothelium-dependent vasodilatation function in elderly patients with hypertension, and to investigate the potential impacts of metabolic disorder related diseases on the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. **Methods** A total of 54 cases of elderly patients diagnosed with hypertension in the 303rd Hospital of PLA from January 2010 to June 2012 were enrolled, among them, 46 cases of patients were accompanied with metabolic disorder related diseases. Flow-mediated dilation(FMD) was elucidated by determining the change of the brachial artery caliber before and after the reactive hyperemia using high-resolution ultrasonography, and the correlation between the metabolic disorder related diseases and the degree of vasodilation function injury was explored. Furthermore, the influences of the metabolic disorder related diseases on the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events were observed in a 3-year follow-up. **Results** No significant difference was found in the FMD value between patients with or without diabetes[(8.38±1.04)% vs. (8.32±0.74)%], $P>0.05$ and between those with or without obesity[(8.20±0.82)% vs. (8.62±0.88)%], $P>0.05$. However, the FMD value in patients with hyperuricemia[(8.05±0.70)%] was significantly lower than that in patients without hyperuricemia[(8.52±0.90)%], there was statistically significant difference($P<0.05$). The 3-year follow-up revealed that the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in patients with hyperuricemia(50.0%) was higher than that in patients without hyperuricemia(23.5%), there was statistically significant difference($P<0.05$). **Conclusion** The hyperuricemia aggravates the impairment of endothelium-dependent vasodilatation function in elderly patients with hypertension, and may be a potential independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular events.

[Key words] hypertension; vasodilation; metabolic disorders; hyperuricemia

我国老年人口数量正以每年约 596 万的速度增长,到 2020 年老年人口预计将达到 2.48 亿,老龄化人口占总人口的比例将达 17.17%。据统计,我国老年人群高血压患病率高达 49%,随着人口结构快速老龄化的进程,老年高血压患者的绝对数量将会持续增长^[1-2]。老年高血压是引发心肌梗死及脑卒中等心脑血管意外的基础疾病之一,严重影响着老年人群生存时间及生活质量^[2]。近年来,随着人们饮食结构的改变及众

多不良生活习惯的形成,高血压的发生越来越多地伴随着其他代谢紊乱相关疾病,如肥胖症、糖尿病、痛风等。这些疾病所引起的代谢紊乱症状包括血脂异常、高血糖、高游离脂肪酸、高胰岛素血症、高尿酸血症等,进一步增加了心脑血管事件发生的风险^[3-4]。高血压与代谢紊乱相关疾病诱发心脑血管意外的共同病理生理基础是血管内皮的损伤及功能异常^[5-9]。以往研究已经证实,长期的高血压可引起内皮依赖血管舒张的功能损

伤。本研究拟进一步通过评估老年高血压患者内皮依赖性血管舒张功能的状态水平,研究不同类型的代谢紊乱相关疾病对内皮舒张功能受损程度的影响,并分析合并这些代谢紊乱相关疾病对老年高血压患者心脑血管事件发生风险的潜在影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募 2010 年 1 月至 2012 年 6 月在解放军第 303 医院诊断为老年高血压的患者 58 例,平均年龄(72.91 ± 5.08)岁,男 38 例(占 65.5%),女 20 例(占 34.5%)。纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁;(2)在未服用抗高血压药的安静状态下:收缩压大于或等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg,升高读数至少确认 3 次以上,每次均取至少 2 个读数的平均值。排除标准:(1)主动脉关闭不全、主动脉瓣、动脉导管未闭、重度贫血、甲亢等疾病所致的心排出量增加引起的血压异常患者;(2)肾实质性或血管性疾病、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、皮质醇增多症等疾病引起的继发性高血压患者;(3)曾经发生过脑卒中、心肌梗死等心脑血管事件的患者。代谢紊乱相关疾病包括肥胖症、糖尿病及高尿酸血症。肥胖症的诊断根据:(1)体质量指数(BMI) ≥ 30 kg/m²;(2)被确认的体内脂肪堆积过多和(或)分布异常。糖尿病的诊断根据 2014 年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)所发布的《糖尿病诊疗标准指南》^[10-11]。高尿酸血症的诊断参考中华医学会风湿病学分会的《原发性痛风诊断和治疗指南》^[12]。

1.2 方法

1.2.1 肱动脉血流介导血管舒张(flow-mediated dilation, FMD)的测量 采用 SSA-325 型高分辨率超声诊断仪(日本东芝公司,频率 7.5 MHz)测量肱动脉内径。首先于静息状态下测量舒张末期肱动脉内径的基线值(D₀),后将血压计袖带束缚于距肘窝横纹 2~3 cm 处,并充气加压至 280 mm Hg 以完全阻断肱动脉血流,持续 5 min 后放气减压以恢复血流,60 s 后重新测量舒张末期肱动脉内径(D₁),FMD = (D₁ - D₀)/D₀ × 100%。所有患者均测量 3 次,取平均值。

1.2.2 治疗及随访 根据各自的个体化情况,所有患者均在明确高血压诊断后按照《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)选择药物接受规范的内科治疗。此外,要求患者纠正高血压相关的不良生活方式,如戒烟、减少过量饮酒、低盐低脂饮食、加强体育锻炼等。伴有代谢紊乱相关疾病(如糖尿病、高尿酸血症等)的患者,根据各自疾病的内科治疗指南制定相应的治疗方案进行治疗。内科治疗开始后每 3 个月重新评估患者的病情进展,主要关注患者的血压控制情况及与高血压相关的心脑血管事件的发生情况。非住院患者(包括病情稳定的出院患者)通过门诊或电话随访。心脑血管事件定义为临床确诊的心绞痛、心肌梗死、脑出血及脑梗死。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者的临床特征 58 例老年高血压患者中,同时合并有代谢紊乱相关疾病者 46 例(79.3%),其中 18 例(31.0%)患者至少罹患 1 种以上代谢紊乱相关疾病。FMD 值在不同年龄、不同性别、伴与不伴糖尿病、伴与不伴肥胖症患者间比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);而合并高尿酸血症的患者 FMD 值低于未合并高尿酸血症者,差异有统计学意义(*P* <

0.05),见表 1。

表 1 各临床特征与内皮依赖性血管舒张功能损伤程度的关系

临床特征	<i>n</i>	FMD($\bar{x} \pm s$,%)	95%CI	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)				-0.366	0.716
≤70	20	8.28 ± 0.67	7.97~8.60		
>70	38	8.37 ± 0.95	8.06~8.68		
性别				-1.200	0.235
男	38	8.24 ± 0.89	7.95~8.54		
女	20	8.53 ± 0.78	8.16~8.89		
糖尿病				-0.281	0.780
无	36	8.32 ± 0.74	8.07~8.57		
有	22	8.38 ± 1.04	7.92~8.84		
肥胖症				-1.815	0.075
无	20	8.62 ± 0.88	8.20~9.03		
有	38	8.20 ± 0.82	7.93~8.46		
高尿酸血症				2.092	0.041
无	36	8.52 ± 0.90	8.07~8.57		
有	22	8.05 ± 0.70	7.92~8.84		

2.2 各临床特征与心脑血管事件发生的关系 通过 3 年的随访观察入组患者心脑血管事件的发生情况,随访期间失访 4 例,失访率为 6.9%,失访患者不纳入统计分析。余下 54 例患者中,有 18 例在 3 年内罹患心脑血管事件,发生率为 33.3%。心脑血管事件的发生率在不同年龄、不同性别、合并与未合并糖尿病、合并与未合并肥胖症的患者间比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);而同时罹患高尿酸血症的患者其心脑血管事件的发生率高于无伴随高尿酸血症者,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 各临床特征与心脑血管事件发生率的关系

临床特征	<i>n</i>	心脑血管事件发生率[n(%)]	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.375	0.540
≤70	18	7(38.9)		
>70	36	11(30.6)		
性别			0.000	1.000
男	36	12(33.3)		
女	18	6(33.3)		
糖尿病			0.159	0.690
无	34	12(35.3)		
有	20	6(30.0)		
肥胖症			0.650	0.420
无	19	5(26.3)		
有	35	13(37.1)		
高尿酸血症			3.971	0.046
无	34	8(23.5)		
有	20	10(50.0)		

3 讨论

众所周知,高血压高发于老年人群,是引起心脑血管事件的最主要基础病因。而另一方面,随着我国居民饮食结构及生活习惯的改变,近年来老年高血压患者越来越多地伴发 1 种甚至多种代谢紊乱相关疾病。本研究 58 例高血压病老年患者中,高达 79.3% 的患者伴随至少 1 种代谢紊乱相关疾病。代谢紊乱是指人体的蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质的代谢状态发生紊乱的病理症候群,引起代谢紊乱的主要疾病包括肥胖症、糖尿病及高尿酸血症等。这些疾病通常直接或间接地引起高血糖、血脂异常、高尿酸、高血黏度、高胰岛素血症等代谢紊

乱症状。当并发于原发性高血压时,这些代谢紊乱疾病潜在地增加了心脑血管事件的发生风险。因此,正确评估并发于老年高血压的代谢紊乱,对预测心脑血管事件发生的潜在影响十分的迫切和重要。

血管内皮是血液与组织液之间的屏障,具有内分泌、调节血管张力、抗血栓等重要的生理功能。以上各种代谢紊乱因素所引起的血管内皮损伤及功能障碍往往是心脑血管事件发生的始动环节。例如,血脂异常及其所引起的血液流变学改变(血液黏稠度增加)是动脉粥样硬化形成的主要病理因素;高胰岛素血症不仅可直接引起血管内皮损伤及血小板的局部凝聚,还可以间接地通过引起脂肪代谢紊乱,使血清游离脂肪酸和三酰甘油水平增高,促进动脉粥样硬化斑块的形成;高尿酸血症也可通过损伤血管内皮功能参与心血管疾病的发生、发展进程^[13-14]。在本研究中,作者通过测量老年高血压患者内皮依赖性血管舒张反应(即 FMD 值),评估血管内皮舒张功能在罹患不同类型代谢紊乱疾病患者间的差异。结果显示,合并高尿酸血症的患者其血管舒张功能损伤程度较为严重。进一步回顾分析入组老年高血压患者的 3 年随访数据发现,合并高尿酸血症的患者其心脑血管事件的发生率升高。事实上,国外研究报道已经提示,痛风的高尿酸血症与心脑血管事件的发生风险密切相关^[15-16]。

需要注意的是,近年来国外学者的研究已经表明,糖尿病所直接或间接引起的高胰岛素血症(即胰岛素抵抗)可通过多条信号通路引起血管内皮功能障碍,并导致心血管疾病的发生^[17]。与此同时,糖尿病与肥胖症均可引起明显的脂质代谢紊乱,导致高三酰甘油血症、高游离脂肪酸血症等,这些脂质代谢紊乱的病理因素也已被证实与内皮细胞功能及心脑血管事件关系密切^[18]。作者在本研究的入组患者中未能发现伴随糖尿病或肥胖症会进一步加重内皮舒张功能的损伤及增加心脑血管事件的发生风险,这可能是由于本研究入组的样本量较小,不足以显示出明显的统计差异。另外,本研究招募的老年高血压患者其糖尿病及肥胖症病情一般较轻。因此,后续研究应在更广泛的人群中(不局限于老年患者)开展,并根据糖尿病或肥胖症的病情分级对比内皮功能损伤程度做进一步的分层分析,更好地阐明各种代谢紊乱疾病在心脑血管疾病发展中的具体作用。

综上所述,伴发于老年高血压的尿酸代谢紊乱可进一步损伤血管内皮的舒张功能,进而增加患者心脑血管事件的发生风险。因此,除了给予老年高血压患者规范的降血压内科治疗以外,还应该及时地发现并治疗可能伴发于高血压的代谢紊乱疾病,尤其是高尿酸血症。纠正患者的不良饮食及生活习惯,加强体育锻炼,积极治疗代谢紊乱相关疾病,对于减少老年高血压患者心脑血管事件的发生,提高患者的生活质量具有积极的临床意义。

参考文献

[1] 郭梦,班悦,孙千惠,等. 中国人口老龄化与疾病的经济负担[J]. 医学与哲学, 2015, 35(4): 32-34.
 [2] 中国老年高血压治疗共识专家委员会. 中国老年高血压治疗专家共识[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(9): 641-649.
 [3] 罗强. 高血压合并代谢紊乱及对心肾血管的影响[J]. 医

药前沿, 2015, 5(18): 83-84.

[4] 郭学敏. 高尿酸血症和糖、脂代谢紊乱及高血压之间的关系[J]. 齐鲁医学杂志, 2008, 23(6): 524-525.
 [5] Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(11): 85.
 [6] Barton M, Baretella O, Meyer MR. Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(3): 591-602.
 [7] Jansson PA. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *J Intern Med*, 2007, 262(2): 173-183.
 [8] Karbowska A, Boratynska M, Kuształ M, et al. Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(8): 3052-3055.
 [9] Wei J, Takeuchi K, Watanabe H. Linoleic acid attenuates endothelium-derived relaxing factor production by suppressing cAMP-hydrolyzing phosphodiesterase activity[J]. *Circ J*, 2013, 77(11): 2823-2830.
 [10] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S5-13.
 [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14-80.
 [12] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. *柳州医学*, 2012, 15(3): 184-188.
 [13] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1739-1742.
 [14] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications[J]. *J Cardiol*, 2012, 59(3): 235-242.
 [15] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study[J]. *Hypertension*, 2000, 36(6): 1072-1078.
 [16] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke - The Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1503-1507.
 [17] Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, et al. Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes[J]. *Heart Fail Rev*, 2016, 21(1): 11-23.
 [18] Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(7): B4890.