

基于高尿酸血症与高血压相关性的药物研究进展

周颖¹ 顾宁^{1,2}

(1. 南京中医药大学研究生院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属南京市中医院心内科, 江苏 南京 210012)

【摘要】近年来随着人们生活水平提高,高血压伴高尿酸血症的发病率持续上升,当高血压与高尿酸血症同时存在时,患者发生心、脑和肾等靶器官损害的风险明显上升。为提高高血压伴高尿酸血症的临床诊治水平,现基于原发性高血压与高尿酸血症之间的相互影响,探讨降尿酸药物以及降血压药物对血压、血尿酸水平的影响。

【关键词】高血压;高尿酸血症;相关药物

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.017

Drugs Based on the Relationship Between Hyperuricemia and Hypertension

ZHOU Ying¹, GU Ning^{1,2}

(1. Graduate School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210012, Jiangsu, China)

【Abstract】In recent years, with the improvement of people's living standards, the incidence of hypertension with hyperuricemia continues to rise. when hypertension and hyperuricemia exist at the same time, the risk of heart, brain, kidney and other target organ damage is significantly increased. In order to improve the clinical diagnosis and treatment of hypertension with hyperuricemia, the effects of anti-uric acid drugs and antihypertensive drugs on blood pressure and serum uric acid level were discussed based on the interaction between essential hypertension and hyperuricemia.

【Key words】Hypertension; Hyperuricemia; Related drugs

国内外流行病学研究表明,高血压合并高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率为28.8%~46.1%^[1-2]。尿酸每增加1 mg/dL,高血压发生风险增加13%^[3]。高血压一旦合并HUA,将加速高血压并发症的发生和发展,明显增加心脑血管事件和死亡的发生风险^[4-5]。防治高血压合并HUA,应作为预防心脑血管事件的重点,目前治疗高血压与HUA的药物复杂多样,常用的降压药物与降尿酸药物对于血尿酸、血压均有不同程度的影响与波动。因此,合理选择高血压合并HUA患者的治疗药物成为临床工作中的难点。

1 HUA与高血压之间的相互关系

高血压与HUA之间相互影响的机制尚不完全明确,可从以下几个方面加以认识:(1)HUA与炎症反

应密切相关,可使血中超敏C反应蛋白增多,通过激活补体系统从而介导血管内皮的坏死;(2)HUA还可通过氧化应激作用,直接引起血管内皮功能异常,进而影响动脉壁的弹性功能和结构;(3)血尿酸增多可促进血管内皮分泌更多的内皮素,使NO生成减少,NO的生物利用度下降,引起血管收缩,血管舒张功能发生障碍;(4)HUA可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血管紧张素Ⅱ生成增多,血管舒张功能障碍,水钠潴留增多^[6]。此外,寇惠娟等^[7]的研究结果显示,HUA患者血浆致动脉粥样硬化指数高于尿酸正常者,且尿酸水平与血浆致动脉粥样硬化指数呈正相关($r=0.286, P<0.001$)。虽然目前并无证据表明HUA直接导致高血压,但HUA的确从某些机制增加了原发性高血压发生的风险^[8]。血压长时间升高,可

基金项目:南京市医学科技发展项目(YKK17145);第二批江苏省中医药领军人才培养项目(苏中医科教[2018]4号);顾宁南京市名中医药专家工作室建设项目(2017);南京中医药大学护理优势学科第三期开放课题(2019YSHL095)

通讯作者:顾宁, E-mail: jsguning@163.com

引起肾小球动脉硬化,肾血管阻力增加,有效血流量减少,肾小球滤过能力下降,肾小管结构和功能障碍,使血尿酸水平进一步增高^[9]。另外,高血压会引起微动脉缺氧,乳酸堆积,而乳酸与尿酸有排泄竞争性抑制作用,尿酸排出减少,从而引起 HUA。

2 降尿酸药物对血压的影响

治疗 HUA 的药物分为抑制尿酸合成与促进尿酸排泄两大类,抑制尿酸合成的药物为嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制黄嘌呤转变为尿酸这一代谢过程从而降低血尿酸,代表药物有别嘌呤醇与非布司他。

一些临床研究显示别嘌呤醇和非布司他可明显改善 HUA 患者的血管内皮功能^[10]。别嘌呤醇在临床上被广泛应用于降低血尿酸水平,而是否有降压作用,不同研究结论不同。赵劲东等^[11]的一项 meta 分析显示,别嘌呤醇具有降压作用,对于合并尿酸升高的高血压患者,别嘌呤醇可作为一个辅助用药来控制血压,但降压作用的机制尚不清楚。El-Bassossy 等^[12]的一项动物实验将血管紧张素 II [120 ng/(min·kg)] 注入大鼠体内两周诱导大鼠高血压,然后记录大鼠血压、左心室压、左心室容积和体表心电图,基础记录 10 min 后将别嘌呤醇缓慢注入大鼠股静脉,剂量为 10 μmol/kg,结果显示别嘌呤醇注射液可降低大鼠的收缩压、舒张压和脉压。别嘌呤醇抑制心脏收缩期与舒张期的血流动力学可很明显地从左室压上升和下降率的减少中看出。别嘌呤醇的降压作用可能是通过减少心输出量和降低血管阻力,血管舒张作用可能是通过钙离子阻断作用介导。别嘌呤醇对内皮功能有一定剂量依赖性方面的改善,在一项代谢综合征的动物模型研究中,别嘌呤醇被证明可减少高血压患者的蛋白尿^[13]。

非布司他是一种非嘌呤类黄嘌呤氧化酶的高效选择性抑制剂,于 2009 年 2 月在美国批准上市。主要通过肝脏代谢排出体外,对肾脏的影响较小^[14]。欧盟推荐的非布司他剂量为 80 mg,1 次/d,美国推荐的初始剂量为 40 mg,1 次/d。有研究表明,40 mg/d 和 80 mg/d 两种剂量的非布司他与别嘌呤醇治疗 HUA 均能有效降低血尿酸水平,改善血管内皮功能,但相比之下 40 mg/d 剂量非布司他的应用能减少药物的不良反应(包括恶心呕吐、腹泻、剥脱性皮炎和肝功能受损)^[15]。2017 年 11 月美国 FDA 警示专业人士是否决定使用以及继续使用非布司他时,应考虑其安全提示。2019 年 2 月 FDA 发出关于非布司他增加心血管死亡的黑框警告。Robinson 等就非布司他与别嘌呤醇在痛风和心血管疾病试验中的心血管安全性结果进行了评述。发现非布司他的心血管事件发生率(包括

新发冠心病、非致命性心肌梗死、脑卒中和心血管死亡)与别嘌呤醇相似。然而非布司他的总死亡率和心血管事件死亡率显著增加(分别为 22% 和 34%, $P=0.04$ 和 0.03)^[16]。也有不同研究结果,2018 年 Zhang 等^[17]的一项基于美国医保数据的大型研究显示无论是否并发心血管疾病,非布司他和别嘌呤醇的心血管事件和全因死亡的累积发生率均无明显差异($P=0.15$)。总之,目前非布司他与增加心血管事件发生率之间的争议持续存在,日后还需更多的临床数据与实验数据支撑。

促进尿酸排泄的代表药物有苯溴马隆和丙磺舒。作为 HUA 的二线用药,苯溴马隆是苯并呋喃衍生物,服药 4 h 后血药浓度达到峰值,能有效抑制近曲小管尿酸盐-阴离子的交换,阻断肾小球对尿酸的重吸收^[18]。有研究表明苯溴马隆应用于老年高血压合并 HUA 的临床治疗中,能有效降低患者的血压、血脂水平,效果显著且安全性较高^[19]。相比于非布司他,目前关于苯溴马隆和丙磺舒增加心血管事件发生率的报道较少,但 Kojima 等^[20]的实验研究表明 25 mg 苯溴马隆与 200 mg 别嘌呤醇可同样降低血尿酸水平,别嘌呤醇与苯溴马隆相比可明显降低 UACR 的水平(UACR=尿蛋白/尿肌酐),UACR 与胰岛素抵抗、高密度脂蛋白水平呈正相关,UACR 比值升高,患者的心血管风险增加,因此在减少未来的心血管事件中,黄嘌呤氧化酶抑制剂可能优于尿酸转运体-1 抑制剂苯溴马隆。

培戈洛酶是一种新型的降尿酸药,它是用单甲氧基聚乙二醇修饰的重组猪和狒狒肝尿酸氧化酶,可将尿酸转化为 5-羟基异羟乙酸和过氧化氢,形成惰性的、高度可溶性的尿囊素,很容易被人体消除^[21]。过氧化氢在血管调节中起着重要的作用,在低浓度($\leq 10 \mu\text{m}$)下,过氧化氢可通过诱导内皮细胞的 COX1-PGE2 轴以及活化血管平滑肌细胞扩张小动脉;在高浓度($\geq 30 \mu\text{m}$)下,内皮细胞的作用被减弱^[22]。在一项针对难治性痛风的研究中,患者每 2 周重复给药 1 次培戈洛酶,可显著降低平均血压值,而每 4 周给药 1 次则无效^[23]。目前,尿酸氧化酶类药物是治疗 HUA 药物研发的热点,此类药物能有效快速降低体内血清尿酸水平、促进痛风石的溶解,主要用于治疗其他降尿酸药物治疗无效或禁忌的难治性痛风患者^[24]。

3 降压药物对血尿酸的影响

常用的降压药物包括钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、利尿剂和 β 受体阻滞剂。

ARB 主要通过阻滞组织血管紧张素 II 受体亚型 AT1, 更充分有效地阻断血管紧张素 II 的血管收缩、水钠潴留与重构作用来降压。其中, 氯沙坦在具有降压作用的同时, 可通过抑制尿酸盐转运蛋白, 干预肾近端小管对尿酸盐的重吸收而降低血尿酸^[25]。在一项开放、随机对照的研究中氯沙坦组尿酸水平在 24 周内从基线的 7.39 mg/dL 降至 6.55 mg/dL, 且对血清肌酐无影响; 坎地沙坦组尿酸水平在 24 周内从基线的 7.73 mg/dL 上升至 8.06 mg/dL, 血肌酐也略有上升^[26]。在 Dang 等的一组试验中厄贝沙坦 150 mg/d 在第四周时可使高血压患者尿酸从 7.06 mg/dL 降至 6.90 mg/dL, 但这并无统计学意义。总之, 氯沙坦是一种安全有效的降压药物, 且是唯一一个能显著降低尿酸水平的具有双重作用的 ARB 类药物。

利尿剂能增加血尿酸水平, 使痛风症状加重并且是新发痛风的危险因素^[27]。利尿剂所致的 HUA 呈剂量依赖性, 其发生机制与利尿剂竞争性抑制尿酸排泄, 血容量不足以及肾小管尿酸重吸收增加有关^[28]。然而, 有研究表明单独使用利尿剂不会增加 HUA 的发生风险, 观察到的相关风险可能是治疗其他合并症如心力衰竭、肾衰竭等所带来的^[29], 也有研究显示利尿剂引起的痛风只发生在有 HUA 遗传倾向的人群中, 但这一理论被 Bao 等^[30]驳回并证明利尿剂引起的 HUA 与基因易感性无关。笔者认为, 利尿剂对尿酸的影响不可一概而论, 现阶段利尿剂的种类较多, 应该辩证地看待每一种利尿剂对尿酸的影响: (1) 噻嗪类利尿剂主要作用于远曲小管近端, 通过排钠, 减少细胞外容量, 降低外周血管阻力降压。代表药物有氢氯噻嗪。(2) 袢利尿剂在髓袢升支粗段抑制钠的重吸收, 代表药物主要有呋塞米。(3) 保钾利尿剂主要作用于远曲小管远端和集合管, 能减少钾排出, 代表药物有螺内酯和氨苯蝶啶。(4) 磺胺类利尿剂, 代表药物有呋达帕胺, 具有利尿和钙拮抗作用, 是一种强效、长效的降压药。噻嗪类利尿剂和袢利尿剂通过抑制有机阴离子转运体 OAT1 和 OAT3, 增加尿酸吸收。氢氯噻嗪通过抑制有机阴离子转运体 OAT4, 以及抑制多药耐药相关蛋白介导的尿酸转运, 使血尿酸水平提高^[31-34]。与噻嗪类利尿剂相比, 痛风的发生与袢利尿剂的使用更相关^[35]。呋达帕胺除了利尿作用之外, 还可拮抗钙离子而具有血管扩张作用。在一项纳入 9 124 例高血压患者的降压联合用药方案的长期疗效比较研究 (ACES) 中, 呋达帕胺被证实与氨氯地平具有相似的作用结果, 对人体的代谢呈中性^[36], 呋达帕胺对尿酸和血钾的影响较氢氯噻嗪小, 可能是因为呋达帕胺的亲脂性较高, 能降低对内源性血管加压素受

体激动剂的血管反应性, 降低血管阻力, 且小剂量呋达帕胺即可使血压明显下降, 所以对尿酸和电解质的影响较小^[37]。2013 年美国高血压学会/国际高血压学会公布的高血压社区管理指南中指出, 呋达帕胺在降低心血管事件和脑卒中方面的证据均优于氢氯噻嗪。

虽然不像利尿剂增加尿酸水平那样令人印象深刻, 但在短期试验中, β 受体阻滞剂包括普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、噻吗洛尔和阿普洛尔可一定程度提高血清尿酸水平。

CCB 类药物通过阻断血管平滑肌细胞上的钙离子通道发挥扩张血管降低血压的作用。CCB 药物的种类繁多, 不同药物对尿酸影响不同。Choi 等^[38]的一项大型病例对照研究显示使用 CCB 降压药患者痛风发生相对风险为 0.87, 其中, 氨氯地平相对风险为 0.79, 硝苯地平为 0.87, 地尔硫草为 0.86。CCB 可提高肾小球滤过率进而增加尿酸及肌酐的清除率。并且提出 CCB 类降压药联合氯沙坦对高血压患者的 HUA 具有积极的治疗作用。

欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 于 2016 年更新了痛风诊治管理建议, 对于高血压合并 HUA 的患者更推荐使用氯沙坦或钙通道阻滞剂^[39]。

4 讨论

HUA 是高血压的独立危险因素, 二者可能存在因果关系, 但 HUA 与高血压之间相互影响的机制尚不明确, 可能与 HUA 损伤血管内皮细胞, 分泌更多内皮素引起血管收缩, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统等有关, 今后还需更多的实验研究去证实二者间的机制。在治疗方面, 对于高血压合并 HUA 的患者需进行个体化的降压治疗, 应尽量减少那些可使尿酸升高的利尿降压药物的使用, 优先考虑选取具有一定降低尿酸作用的药物或对尿酸水平影响较小的药物降压。在使用降尿酸药物时, 也应该全面考虑其对血压的影响以及心血管事件的发生风险。

参考文献

- [1] 黄雨晴, 张莹, 莫与京, 等. 原发性老年高血压患者高尿酸血症患病率的调查研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(5): 530-531.
- [2] Murray K, Burkard T. Hyperuricemia, gout and cardiovascular diseases[J]. Ther Umsch, 2016, 73(3): 141-146.
- [3] 李静. 高尿酸血症的流行病学研究[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(2): 83-86.
- [4] 任燕妮, 何雪琴, 李微, 等. 血浆致动脉硬化指数与原发性高血压患者高尿酸血症、尿微量白蛋白的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 30-33.
- [5] Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with

- hyperuricemia and gout[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56546.
- [6] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4): F1134-F1141.
- [7] 寇惠娟, 马瑞, 高登峰, 等. 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[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(4): 442-445.
- [8] 赵力, 邹和建, 薛愉. 痛风与心血管疾病[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(12): 1131-1135.
- [9] Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114259.
- [10] Higa S, Shima D, Tomitani N, et al. The effects of topiroxostat on vascular function in patients with hyperuricemia[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(11): 1713-1720.
- [11] 赵劲东, 贾静静, 董平栓, 等. 别嘌醇对高血压患者血压影响的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(1): 35-41.
- [12] El-Bassossy HM, Mahmoud MF, Eid BG. The vasodilatory effect of allopurinol mediates its antihypertensive effect: effects on calcium movement and cardiac hemodynamics[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 381-387.
- [13] El-Bassossy HM, Shaltout HA. Allopurinol alleviates hypertension and proteinuria in high fructose, high salt and high fat induced model of metabolic syndrome[J]. *Transl Res*, 2015, 165(5): 621-630.
- [14] 蒋兰兰, 金星, 沈赞, 等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的有效性及安全性[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17): 2827-2830.
- [15] 付红艳. 非布司他治疗痛风及高尿酸血症的效果及不良反应[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(18): 132.
- [16] Robinson PC, Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(11): 1289-1299.
- [17] Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol[J]. *Circulation*, 2018, 138: 1116-1126.
- [18] 刘灿, 黄雨晴, 余雪菊, 等. 高龄男性原发性高血压患者高尿酸血症患病率调查及相关因素分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(3): 251-253.
- [19] 史进, 耿猛. 苯溴马隆在伴有高尿酸血症的老年高血压患者中的疗效及安全性[J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*, 2017, 5(20): 74-75.
- [20] Kojima S, Kojima S, Hifumi A, et al. Therapeutic strategy for efficient reduction of serum uric acid levels with allopurinol versus benzbromarone in hyperuricemic patients with essential hypertension — A randomized crossover study (Terao study)[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 437-439.
- [21] Fini MA, Stenmark KR. Pegloticase and lowering blood pressure in refractory gout; is it uric acid or hydrogen peroxide? [J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 69: e11-e12.
- [22] Park SW, Noh HJ, Sung DJ, et al. Hydrogen peroxide induces vasorelaxation by enhancing 4-aminopyridine-sensitive Kv currents through S-glutathionylation[J]. *Pflugers Arch*, 2015, 467(2): 285-297.
- [23] Johnson RJ, Choi HK, Yeo AE, et al. Pegloticase treatment significantly decreases blood pressure in patients with chronic gout[J]. *Hypertension*, 2019, 74(1): 95-101.
- [24] 马金魁, 张宏斌. 高尿酸血症及治疗药物的研究进展[J]. *广东医学*, 2018, 39(S2): 262-267.
- [25] Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(10): 1431-1446.
- [26] Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, et al. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(6): 339-346.
- [27] Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2012, 344: d8190.
- [28] 袁静, 郭艺芳. 利尿剂在降压治疗中的应用[J]. *心血管病学进展*, 2015, 36(6): 668-672.
- [29] Hueskes BA, Roovers EA, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2012, 41(6): 879-889.
- [30] Bao Y, Curhan G, Merriman T, et al. Lack of gene-diuretic interactions on the risk of incident gout: the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1394-1398.
- [31] Waller PC, Ramsay LE. Predicting acute gout in diuretic-treated hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 1989, 3(6): 457-461.
- [32] Hunter DJ, York M, Chaisson CE, et al. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(7): 1341-1345.
- [33] Wilson L, Nair KV, Saseen JJ. Comparison of new-onset gout in adults prescribed chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(12): 864-868.
- [34] El-Sheikh AA, van den Heuvel JJ, Koenderink JB, et al. Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(7): 1066-1075.
- [35] McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1): 121-129.
- [36] Nádházi Z, Dézsi CA. The results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): analysis of metabolic effects of antihypertensive combination therapies[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, 36(10): 819-827.
- [37] 陈鲁原. 从降压联合用药方案的长期疗效比较研究看血管紧张素转换酶抑制剂联合噻嗪样利尿剂的安全性[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(10): 920-923.
- [38] Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study[J]. *BMJ*, 2012, 344: d8190.
- [39] 郭韵, 王晓非. 痛风的诊治现状及展望[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(12): 1127-1130.

收稿日期: 2019-12-03