

青年高血压患者微量白蛋白尿的相关因素分析

石雷雷¹ 徐园园² 杨宁¹

(1. 泰达国际心血管病医院高血压科, 天津 300457; 2. 天津医科大学第二医院心内科, 天津 300211)

【摘要】目的 本研究旨在分析青年高血压患者微量白蛋白尿(MAU)的相关因素,为临床实践提供一定参考。**方法** 采用病例对照研究设计,以泰达国际心血管病医院高血压科 2020 年 4 月—2021 年 7 月收治的 341 例青年高血压患者(18~45 岁)为研究对象,根据 MAU 测定结果将入组患者分为对照组(单纯高血压患者)和病例组(合并 MAU 的高血压患者),其中 249 例无 MAU(对照组),92 例有 MAU(病例组)。根据资料类型采用相应统计学方法比较两组间的临床资料,并应用二元 logistic 回归分析探索青年高血压患者 MAU 的相关因素。**结果** 该研究人群中 MAU 发生率为 27.0% (95% CI 22.2%~31.7%)。与对照组比较,病例组收缩压[(139±17) mm Hg vs (133±14) mm Hg]及舒张压[(87±12) mm Hg vs (83±12) mm Hg]水平更高(P 均<0.05)。此外,病例组体重指数[(28.5±4.5) kg/m² vs (26.9±3.9) kg/m²]、立位醛固酮[(17.2±11.3) ng/mL vs (13.8±7.5) ng/mL]、尿酸[(420.4±109.1) μmol/L vs (390.5±89.3) μmol/L]及血肌酐[(69.3±14.4) μmol/L vs (66.1±12.2) μmol/L]也显著高于对照组(P 均<0.05)。多因素分析发现,收缩压、高水平的立位醛固酮及尿酸与青年高血压患者 MAU 的发生相关。**结论** 收缩压、高水平的立位醛固酮及尿酸可能与青年高血压患者早期肾脏损害的发生密切相关。

【关键词】 高血压;微量白蛋白尿;青年

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.04.020

Related Factors on Microalbuminuria in Young Patients with Hypertension

SHI Leilei¹, XU Yuanyuan², YANG Ning¹

(1. Department of Hypertension, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China; 2. Department of Cardiology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

【Abstract】Objective To study related factors on microalbuminuria (MAU) in young patients with hypertension to provide references for clinical practice. **Methods** It was a cross-sectional study. A total of 341 young hypertensive patients aged 18 to 45 years old who admitted in TEDA International Cardiovascular Hospital from April 2020 to July 2021 were enrolled, and classified into two groups according to whether complicated by MAU, 249 of whom without MAU (control group) and 92 with MAU (case group). Clinical data were compared by corresponding statistics based on data types. Binary logistic regression was used to analyze related factors on MAU. **Results** The incidence of MAU in this population was 27.0% (95% CI 22.2%~31.7%). Systolic blood pressure [(139±17) mm Hg vs (133±14) mm Hg], and diastolic blood pressure [(87±12) mm Hg vs (83±12) mm Hg] were higher in case group than control group (all P <0.05). Patients in case group showed higher body mass index [(28.5±4.5) kg/m² vs (26.9±3.9) kg/m²], standing aldosterone [(17.2±11.3) ng/mL vs (13.8±7.5) ng/mL], uric acid [(420.4±109.1) μmol/L vs (390.5±89.3) μmol/L], and creatinine [(69.3±14.4) μmol/L vs (66.1±12.2) μmol/L] levels as compared to control group (all P <0.05). Binary logistic regression analysis showed that systolic pressure, a high level of standing aldosterone and uric acid were related to MAU in young hypertensive patients (all P <0.05). **Conclusion** Systolic pressure, a high level of standing aldosterone and uric acid may be closely related to early renal damage in young patients with hypertension.

【Key words】 Hypertension; Microalbuminuria; Young

随着社会经济的快速发展和生活方式的不断转变,高血压患者也在不断增长,并且呈年轻化趋势。高血压是肾脏损害的主要病因之一,高血压患者在出现明显的肾脏损害之前,就已经出现尿微量白蛋白排泄的增加。研究表明微量白蛋白尿(microalbuminuria,

MAU)不仅是高血压患者早期或轻微肾脏损害的敏感指标^[1],也是一般人群全因死亡和心血管疾病死亡率增加的强有力的预测因子^[2-3]。识别与 MAU 发生相关的因素并及早干预,对改善高血压患者早期肾脏损害及心血管预后具有一定价值。本研究对青年高血

压患者 MAU 的相关因素进行探索, 以期为临床实践提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入 2020 年 4 月—2021 年 7 月在泰达国际心血管病医院高血压科病房住院的青年高血压患者 341 例, 其中男性 287 例, 女性 54 例, 平均年龄为 (34.7 ± 6.4) 岁。所有入组患者均签署知情同意书, 且本研究已取得医院伦理委员会同意 (伦理批号: [2021]-0826-5)。

1.1.1 分组情况

根据是否合并 MAU 将入组患者分为对照组 (MAU < 30 mg/d) 与病例组 ($30 \text{ mg/d} \leq \text{MAU} \leq 300 \text{ mg/d}$)。

1.1.2 入选和排除标准

入选标准: (1) 高血压诊断符合 2018 年中国高血压防治指南 (修订版) 诊断标准^[4]; (2) 患者入院前 1 个月内未服用降压药物或行药物洗脱治疗 (维拉帕米缓释片和/或特拉唑嗪); (3) $18 \text{ 岁} \leq \text{年龄} \leq 45 \text{ 岁}$ 。

排除标准: (1) 明确诊断的继发性高血压; (2) 严重冠状动脉狭窄及心力衰竭; (3) 1 型或 2 型糖尿病; (4) 临床资料严重缺乏。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集患者性别、年龄、身高、体重、吸烟史、血压情况; 甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、血肌酐、尿酸、空腹血糖、立位肾素及醛固酮、MAU 指标。清晨空腹抽血, 采用 Baekmax CXT 型全自动生化分析仪进行检测并记录空腹血糖、血脂、肝功能、肾功能等。立位肾素及醛固酮的采集: 采样前将血钾补充至 3.8 mmol/L 以上, 采血日当天, 嘱患者晨起直立位 (坐位、站立或行走) 2 h, 静坐 5 ~ 15 min 后抽取肘静脉血用于立位肾素及醛固酮的测定。MAU 测定: 准确留取 24 h 尿, 将标本搅匀后, 抽取尿液标本并标注检查项目和尿总量, 使用美国 Bayer 公司生产的 DCA2000 分析仪, 用快速免疫比浊法测定 MAU 水平。计算体重指数 = 体重/身高² (kg/m^2)。

1.2.2 统计学方法

统计学处理使用 SPSS 24.0 统计软件, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位间距) 表示。两组间的计量资料比较采用独立样本 t 检验或非参数检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。Pearson 相关性分析及二元 logistic 回归分析探索与青年高血压患者 MAU 相关的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较

根据入排标准, 最终共 341 例青年高血压患者纳入本研究, 入组患者平均年龄为 (34.7 ± 6.4) 岁, 其中男性 287 例 (84.2%), 女性 54 例 (15.8%), 其中病例组 92 例, MAU 发生率为 27.0% (95% CI 22.2% ~ 31.7%)。临床资料比较结果显示, 两组间性别、吸烟、年龄及高血压病程差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比, 病例组有更高的收缩压 [$(139 \pm 17) \text{ mm Hg}$ vs $(133 \pm 14) \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)] 及舒张压 [$(87 \pm 12) \text{ mm Hg}$ vs $(83 \pm 12) \text{ mm Hg}$] 水平 (P 均 < 0.05)。此外, 病例组体重指数 [$(28.5 \pm 4.5) \text{ kg/m}^2$ vs $(26.9 \pm 3.9) \text{ kg/m}^2$]、立位醛固酮 [$(17.2 \pm 11.3) \text{ ng/mL}$ vs $(13.8 \pm 7.5) \text{ ng/mL}$]、尿酸 [$(420.4 \pm 109.1) \mu\text{mol/L}$ vs $(390.5 \pm 89.3) \mu\text{mol/L}$] 及血肌酐 [$(69.3 \pm 14.4) \mu\text{mol/L}$ vs $(66.1 \pm 12.2) \mu\text{mol/L}$] 水平也显著高于对照组 (P 均 < 0.05)。两组间心率、立位肾素、空腹血糖及血脂指标差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

指标	总体	对照组	病例组
男性/ $n(\%)$	287(84.2)	209(83.9)	78(84.8)
吸烟/ $n(\%)$	116(34.0)	82(32.9)	34(37.0)
年龄/岁	34.7 ± 6.4	34.6 ± 6.5	35.2 ± 6.0
体重指数/ $(\text{kg} \cdot \text{m}^{-2})$	27.4 ± 4.2	26.9 ± 3.9	$28.5 \pm 4.5^*$
高血压病程/月	12(3 ~ 60)	12(3 ~ 48)	24(3 ~ 72)
收缩压/mm Hg	134 ± 15	133 ± 14	$139 \pm 17^*$
舒张压/mm Hg	84 ± 12	83 ± 12	$87 \pm 12^*$
Log 立位肾素	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.4
立位醛固酮/ $(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$	147.6 ± 88.1	138.5 ± 75.2	$172.2 \pm 112.8^*$
尿酸/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	398.5 ± 95.8	390.5 ± 89.3	$420.4 \pm 109.1^*$
血肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	66.9 ± 12.9	66.1 ± 12.2	$69.3 \pm 14.4^*$
空腹血糖/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	4.9 ± 0.7	4.8 ± 0.6	5.0 ± 0.8
总胆固醇/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	4.6 ± 0.8	4.5 ± 0.8	4.7 ± 0.8
甘油三酯/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.9 ± 1.1	1.8 ± 1.0	2.1 ± 1.4
低密度脂蛋白胆固醇/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	3.0 ± 0.7	3.0 ± 0.8	3.1 ± 0.7
高密度脂蛋白胆固醇/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2

注: * 表示与对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.2 MAU 与多种临床资料单因素相关性分析

单因素分析显示, LogMAU 与体重指数、收缩压、舒张压、立位醛固酮、尿酸、血肌酐、空腹血糖及甘油三酯呈正相关 (r 分别为 0.168、0.230、0.210、0.231、0.159、0.110、0.173 和 0.118, P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 LogMAU 与临床资料的单因素相关性分析

变量	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.034	0.532
体重指数	0.168	0.002
收缩压	0.230	<0.001
舒张压	0.210	<0.001
立位醛固酮	0.231	<0.001
Log 立位肾素	-0.005	0.928
尿酸	0.159	0.003
血肌酐	0.110	0.042
空腹血糖	0.173	0.001
总胆固醇	0.104	0.055
甘油三酯	0.118	0.029
低密度脂蛋白胆固醇	0.078	0.152
高密度脂蛋白胆固醇	0.005	0.924

2.3 MAU 与多种临床资料多因素分析

根据单因素相关性分析结果,将与 MAU 之间存在相关性的因素:血肌酐、尿酸、收缩压、舒张压、Log 立位肾素、立位醛固酮、空腹血糖、甘油三酯、性别、年龄和体重指数,进行二元 logistic 回归分析。在模型 1 中,以 MAU 为因变量,把血肌酐、尿酸代入后得出:尿酸与 MAU 有相关性;在模型 2 中,将血肌酐、尿酸、收缩压和舒张压代入后得出:尿酸、收缩压与 MAU 有相关性;在模型 3 中,将血肌酐、尿酸、收缩压、舒张压、Log 立位肾素和立位醛固酮代入后得出:尿酸、收缩压、立位醛固酮与 MAU 有相关性;在模型 4 和 5 中,分别将空腹血糖、甘油三酯和性别、年龄、体重指数代入,最终发现,尿酸、收缩压、立位醛固酮与 MAU 有相关性,见表 3。

表 3 青年高血压患者发生 MAU 的二元 logistic 回归分析

模型	自变量	<i>B</i> 值	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
1	尿酸	0.003	0.001	6.429	1.003	1.001 ~ 1.006	0.011
2	尿酸	0.003	0.001	4.943	1.003	1.001 ~ 1.006	0.026
	收缩压	0.023	0.008	8.361	1.023	1.007 ~ 1.039	0.004
3	尿酸	0.004	0.001	7.570	1.004	1.001 ~ 1.007	0.006
	收缩压	0.022	0.008	7.112	1.022	1.006 ~ 1.039	0.008
	立位醛固酮	0.047	0.014	10.795	1.048	1.019 ~ 1.078	0.001
4	尿酸	0.004	0.001	7.570	1.004	1.001 ~ 1.007	0.006
	收缩压	0.022	0.008	7.112	1.022	1.006 ~ 1.039	0.008
	立位醛固酮	0.047	0.014	10.795	1.048	1.019 ~ 1.078	0.001
5	尿酸	0.004	0.001	7.570	1.004	1.001 ~ 1.007	0.006
	收缩压	0.022	0.008	7.112	1.022	1.006 ~ 1.039	0.008
	立位醛固酮	0.047	0.014	10.795	1.048	1.019 ~ 1.078	0.001

注:模型 1 为未校正模型;模型 2 在模型 1 的基础上校正了收缩压、舒张压;模型 3 在模型 2 基础上校正了 Log 立位肾素、立位醛固酮;模型 4 在模型 3 基础上校正了空腹血糖、甘油三酯;模型 5 在模型 4 基础上校正了性别、年龄、体重指数。

3 讨论

本研究发现,青年高血压患者中 MAU 的发生率为 27.0% (95% *CI* 22.2% ~ 31.7%),临床上应予以高度重视。病例组具有更高的体重指数及收缩压水平,其尿酸、立位醛固酮水平也显著升高。既往研究^[5]表明,血压升高与尿蛋白排泄增加密切相关,其机制可能为,血压升高可引起肾小球内压增高,肾小球通透性增加引起尿蛋白排泄增加。Xie 等^[6]研究发现,在校正其他传统危险因素后,收缩压是高血压患者发生 MAU 的独立危险因素。进一步回归分析发现,除收缩压外,高水平立位醛固酮及尿酸与青年高血压患者 MAU 的发生也密切相关。

既往文献报道,即使是原发性高血压患者,其醛固酮水平也高于一般人群,并且随着血压水平的升高而升高^[7],同时研究还发现在原发性醛固酮增多症患者中,

MAU 与患者醛固酮水平密切相关 ($\beta = 0.524$)^[8],但原发性高血压患者 MAU 与醛固酮关系的研究仍较少。本研究发现,病例组的立位醛固酮水平高于对照组,调整潜在混杂因素后,立位醛固酮每增加 10 个单位,MAU 的发生风险增加 60.2%,提示醛固酮在高血压患者的早期肾脏损害中也起着一定的作用,与孙晓健等^[9]的研究一致。孙晓健等^[9]指出,原发性高血压患者的醛固酮合成酶基因 -344T/C 多态性与 MAU 相关,C 等位基因携带者的醛固酮及 MAU 水平均高于非 C 等位基因携带者。沈玉婧等^[10]严格排除降压药物对醛固酮测定的影响后进一步分析发现,原发性高血压患者中醛固酮水平也与尿蛋白独立相关 ($OR = 2.954$, 95% *CI* 1.551 ~ 5.628)。此外,Chrysostomou 等^[11]发现,持续蛋白尿患者在常规治疗的基础上加用醛固酮受体拮抗剂螺内酯可使尿蛋

白排泄率进一步降低,间接证明了二者之间的相关性。醛固酮作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的重要成员,不仅可以作用于肾脏增加水钠潴留使血压升高,还可作用于盐皮质激素受体,促进平滑肌细胞增殖及成纤维细胞合成胶原增多,最终导致肾脏血管重塑及肾脏间质纤维化^[12]。因此,针对青年高血压患者,醛固酮水平的测定对后期降压治疗方案的制定具有一定指导意义,但醛固酮受体拮抗剂在病例组中应用的安全性及有效性仍需进一步探索。

本研究还发现,病例组尿酸水平高于对照组,回归分析结果显示,尿酸水平每升高 10 个单位,MAU 发生风险增加 3.9%,提示尿酸与高血压患者早期肾脏损害存在着一定的联系。尿酸被认为是痛风性关节炎和肾结石的传统危险因素,同时与高血压、糖尿病、冠状动脉疾病、脑卒中等多种疾病密切相关^[13-16]。Rodilla 等^[17]曾对 429 例未经治疗的高血压患者进行研究发现,伴高尿酸血症的高血压患者发生 MAU 的风险为不伴高尿酸血症的高血压患者的 2.18 倍,但由于是横断面研究,不能判断二者的因果关系。2014 年韩国的一项关于尿酸与 MAU 关系的研究^[18],对 1 743 例健康人进行 5 年的随访,结果发现,尿酸水平升高是发生 MAU 的独立危险因素。韩国的一项研究^[19]就降尿酸药物(别嘌醇)是否能改善伴高尿酸血症的慢性肾脏疾病患者的血压和肾功能进行探讨,结果发现,别嘌醇延缓了慢性肾脏疾病的进展,同时可使患者的收缩压轻度降低,间接表明了尿酸与肾脏损害的关系。尽管尿酸升高引起 MAU 的生物学机制尚不清楚,但尿酸升高引起的血管内皮功能紊乱、炎症反应及氧化应激等可能参与了 MAU 的发生发展^[16]。由此可见,密切关注尿酸水平并及早干预对改善和延缓患者肾脏损害具有一定的临床价值。

综上所述,高水平的醛固酮及尿酸可能与青年高血压患者早期肾脏损害密切相关。针对青年高血压患者,应定期监测 MAU 及尿酸水平,积极控制尿酸对延缓高血压患者早期肾脏损害具有一定意义。醛固酮受体拮抗剂在高血压早期肾脏损害中的应用仍需前瞻性研究进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 金雅丽,张倩辉,郭艺芳. 尿微量白蛋白[J]. 中华高血压杂志,2009,17(3):283-286.
- [2] Chen YY, Li YY, Lu YH, et al. Albuminuria independently predicts cardiovascular and all-cause mortality in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *Scand J Clin Lab Invest*,2012,72(4):281-286.
- [3] Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study[J]. *Int J Epidemiol*,2004,33(1):189-198.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [5] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications[J]. *Am J Kidney Dis*,1999,34(6):973-995.
- [6] Xie N, Li X, Zhong Q, et al. Association of systolic blood pressure and pulse pressure with microalbuminuria in treatment-naïve hypertensive patients[J]. *Arch Med Sci*,2019,15(4):832-836.
- [7] 杨悦. 联合检测血浆血管紧张素 II、醛固酮、肾素、血浆凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1、内皮素-1 水平对原发性高血压的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(15):2201-2203.
- [8] Liu G, Yin GS, Tang JY, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary aldosteronism: a biomarker of target organ damage[J]. *J Hum Hypertens*,2014,28(12):711-715.
- [9] 孙晓健,刘少荣,张传焕,等. 醛固酮合成酶基因-344 T/C 多态性与高血压病早期肾损害的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志,2007,24(2):153-156.
- [10] 沈玉婧,曾伟芳,李华,等. 血清醛固酮水平与高血压患者靶器官损害的关系[J]. 诊断学理论与实践,2012,11(6):576-579.
- [11] Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, et al. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2006,1(2):256-262.
- [12] Burnier M, Zanchi A. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: a key therapeutic strategy to reduce renal and cardiovascular events in patients with diabetes[J]. *J Hypertens*,2006,24(1):11-25.
- [13] de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences[J]. *Diabetol Metab Syndr*,2012,4:12.
- [14] Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2011,63(1):102-110.
- [15] Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2009,32(9):1737-1742.
- [16] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*,2010,62(2):170-180.
- [17] Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients[J]. *Med Clin (Barc)*,2009,132(1):1-6.
- [18] Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men[J]. *Eur J Clin Invest*,2014,44(1):4-12.
- [19] Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level[J]. *Am J Kidney Dis*,2006,47(1):51-59.

收稿日期:2022-10-19