

尿酸干预对老年高血压合并糖尿病患者心功能的影响

常颂桔, 杨波, 王洪雄, 刘晨, 汤吟, 黄伟
(云南省第三人民医院老年病科, 云南昆明 650011)

[摘要] **目的** 观察尿酸干预对高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者心功能的影响, 探讨降尿酸治疗能否成为一种心血管疾病防治的新方法. **方法** 选择云南省第三人民医院 2011 年 3 月后高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者 100 例, 随机分为尿酸干预组 and 对照组, 2 组患者均规律服用降压药及降糖药干预组给予低嘌呤饮食及苯溴马隆片 50 mg/d, 定期每 3 月, 6 月及 1 a 随访观察 2 组患者代谢指标 (血尿酸、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐) 及动态血压, 同时对心功能进行评定, 包括 NYHA 心功能分级, 左室射血分数 (LVEF), 6 min 步行距离 (6MWD), 血浆脑利钠肽 (BNP) 及因充血性心衰再住院例次. **结果** (1) 3 月, 6 月及 1 a 后血尿酸干预组明显低于对照组, 6 月及 1 a 后动态血压干预组低于对照组 ($P < 0.05$); (2) 干预组干预后 3 月, 6 月及 1 a 血尿酸及动态血压明显低于干预前 ($P < 0.01$), 2 组间及干预前后空腹血糖、血尿素氮、血肌酐比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (3) 1 a 后干预组 NYHA 心功能分级, LVEF 及 6MWD 较干预前及对照组提高, 血浆脑利钠肽 (BNP) 较干预前及对照组降低, 充血性心衰再住院例次及比例低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$). **结论** 苯溴马隆片在有效降低血尿酸的同时能够降低血压, 改善高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者心功能. 降尿酸治疗有望成为 1 种心血管疾病防治的新方法.

[关键词] 尿酸; 高尿酸血症; 高血压病; 心力衰竭; 苯溴马隆片

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2013) 05 - 0093 - 04

Uric Acid Intervention Effect on Heart Function in Elderly Patients with Hypertension and Diabetes

CHANG Song - ju, YANG Bo, WANG Hong - xiong, LIU Chen, TANG Yin, HUANG Wei
(Dept. of Geriatrics, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011, China)

[Abstract] **Objective** To observe uric acid intervention effect on cardiac function of elderly hyperuricemia patients with hypertensive and diabetes, and investigate the new method for cardiovascular disease prevention and control with dropping uric acid treatment. **Methods** 100 elderly hyperuricemia patients with hypertensive and diabetes in our hospital were selected from March 2011. They were randomly divided into uric acid intervention group and control group, and intervention group was given low purine diet and benzbromarone tablet 50 mg per day. Patients were followed up regularly at 1, 3, 6 and 12 months to observe the metabolic indices (blood uric acid, fasting blood glucose, blood urea nitrogen and creatinine) and ambulatory blood pressure. At the same time cardiac function assessment was conducted, including NYHA classification, left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 minutes walking distance (6 MWD), plasma brain natriuretic peptide (BNP) and rehospitalizations for patients with congestive heart failure. **Results** (1) The blood uric acid level of the intervention group was significantly lower than that of the control group after 3, 6 and 12 months, and ambulatory blood pressure of intervention group was lower than that of control group after 6 and 12 months ($P < 0.05$). (2) In the intervention group, blood uric acid and ambulatory blood pressure have decreased significantly ($P < 0.01$) after intervention with uric acid for 3, 6 and 12 months. However, the differences of fasting blood glucose, blood urea nitrogen and creatinine in both

[基金项目] 云南省科技厅应用基础研究面上项目 (2010CD123)

[作者简介] 常颂桔 (1983~), 女, 云南曲靖市人, 医学学士, 住院医师, 主要从事老年心血管疾病临床研究工作.

[通讯作者] 黄伟. E-mail:385605302@qq.com

groups and before and after intervention were not statistically significant. (3) After 1 year, NYHA cardiac function classification, LVEF and 6 MWD in the intervention group have improved compared with before intervention and control group, but plasma brain natriuretic peptide (BNP) have reduced. The number and proportion of rehospitalizations for patients with congestive heart failure in the intervention group were lower than those in the control group. There were significant differences of all indices ($P < 0.05$). **Conclusion** Benzbromarone tablet can effectively reduce blood uric acid and blood pressure at the same time, and can improve cardiac function of elderly hyperuricemia patients with hypertensive and diabetes. Dropping uric acid treatment is expected to become a new method for cardiovascular disease prevention and control.

[**Key words**] Uric acid; Hyperuricemia; Hypertension disease; Cardiac failure; Benzbromarone tablet

近年来,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)对心衰的影响越来越受到关注.大量的研究表明慢性心力衰竭常合并有HUA. HUA可预测慢性心衰的生存率^[1]. 目前已有研究表明别嘌醇通过有效抑制尿酸合成,能降低心功能不全患者病死率^[2]. 但有关苯溴马隆片对心功能影响的研究国内外均极少报道,故本研究通过苯溴马隆片对高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者进行尿酸干预的随访研究,旨在明确尿酸干预对该组人群心功能的影响,探讨降尿酸治疗能否成为一种心血管疾病防治的新方法.

1 对象与方法

1.1 对象

选择云南省第三人民医院2011年3月至2011年9月体检中心、门诊及住院高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者100例,患者需同时满足:(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)》或年龄 ≥ 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2010年《中国2型糖尿病防治指南》或明确2型糖尿病史者;(3)高尿酸血症,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》. 排出如下情况之一患者:(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NYHA分级属于IV级者;(7)正口服利尿药或其他可能影响尿酸药物;(8)肝肾功能不全及过敏体质.

1.2 方法

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,男37例,女11例,平均(72.17 \pm 2.75)岁,对照组52例,男41例,女11例,平均(71.58 \pm 2.30)岁.记录基线资料,按统

一标准采取禁食8h后清晨空腹静脉血,用全自动生化分析仪及配套试剂测定血尿酸、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血浆脑利钠肽;同时检测动态血压.

尿酸干预组给予低嘌呤饮食及苯溴马隆片50mg/d,2组患者均规律服用降压药及降糖药,观察期间其他药物依据病情相应调整,但基本治疗保持相对稳定.观察期限为1a,每3月,6月及1a随访1次,复查上述指标并同时于心功能进行评定,包括NYHA心功能分级,左室射血分数(LVEF),6min步行距离(6MWD),血浆脑利钠肽(BNP)及因充血性心衰再住院例次.系统评价有无皮疹、消化系统、神经系统、泌尿系统副作用.

1.3 统计学处理

应用SPSS统计学软件对数据进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差表示,计数资料采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布的资料采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

2组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1.

2.2 2组干预前后各代谢指标及心功能变化结果

(1)3月,6月及1a后血尿酸干预组明显低于对照组($P < 0.01$),6月及1a后动态血压干预组低于对照组($P < 0.05$);(2)干预组干预后3月,6月及1a血尿酸及动态血压明显低于干预前($P < 0.01$);2组间及干预前后空腹血糖、血尿素氮、血肌酐比较差异无统计学意义($P > 0.05$);(3)1a后干预组NYHA心功能分级,LVEF及6MWD较对照组提高($P < 0.05$),较干预前提高($P < 0.01$),血浆脑利钠肽(BNP)较对照组降低($P < 0.05$),较干预前降低($P < 0.01$),见表2.

表 1 2 组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of patients baseline data in two groups ($\bar{x} \pm s$)

| 项 目 | 干预组 | 对照组 | t/χ^2 | P |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------------|-------|
| 例数 (男 / 女) | 37/11 | 41/11 | 0.045 | 0.832 |
| 年龄 (岁) | 72.17 \pm 2.75 | 71.58 \pm 2.30 | -1.168 | 0.246 |
| 冠心病 (有 / 无) | 17/31 | 23/29 | 0.808 | 0.369 |
| 高心病(有 / 无) | 23/25 | 25/27 | 0.000 | 0.987 |
| 尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) | 482.61 \pm 49.72 | 468.07 \pm 48.49 | -1.480 | 0.142 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 6.73 \pm 0.82 | 6.84 \pm 1.06 | 0.576 | 0.566 |
| 尿素氮 (mmol/L) | 6.54 \pm 1.35 | 6.61 \pm 1.30 | 0.275 | 0.784 |
| 血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) | 75.52 \pm 13.50 | 72.18 \pm 14.24 | -1.202 | 0.232 |
| 24 h 平均收缩压 (mmHg) | 133.73 \pm 7.10 | 134.10 \pm 8.56 | 0.232 | 0.817 |
| 24 h 平均舒张压 (mmHg) | 78.73 \pm 7.20 | 78.38 \pm 7.83 | -0.228 | 0.820 |
| 心功能分级 | 2.08 \pm 0.68 | 2.13 \pm 0.72 | 0.367 | 0.710 |
| 左室射血分数 (%) | 52.63 \pm 10.33 | 52.90 \pm 9.35 | 0.142 | 0.880 |
| 6 min 步行距离 (m) | 327.85 \pm 104.73 | 325.34 \pm 98.86 | -0.499 | 0.902 |
| 血浆脑利钠肽 (ng/mL) | 177.17 \pm 182.71 | 178.12 \pm 159.21 | 0.028 | 0.978 |

表 2 2 组干预前后各代谢指标及心功能变化结果 ($\bar{x} \pm s$) (1)Tab. 2 The metabolic indices and cardiac function change of two groups before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

| 项 目 | 干预组 | | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| | 入组时 | 3 个月 | 6 个月 | 1 a |
| 尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) | 482.61 \pm 49.72 | 387.04 \pm 33.02* | 360.66 \pm 28.21* | 336.61 \pm 47.73* |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 6.73 \pm 0.82 | 6.95 \pm 0.83 | 6.77 \pm 0.84 | 6.76 \pm 0.81 |
| 尿素氮 (mmol/L) | 6.54 \pm 1.35 | 6.64 \pm 1.18 | 6.58 \pm 1.44 | 6.34 \pm 1.41 |
| 血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) | 75.52 \pm 13.50 | 73.97 \pm 13.85 | 75.08 \pm 12.07 | 74.4 \pm 12.45 |
| 24 h 平均收缩压 (mmHg) | 133.73 \pm 7.10 | 132.75 \pm 7.48* | 129.94 \pm 6.47* | 129.77 \pm 6.71* |
| 24 h 平均舒张压 (mmHg) | 78.73 \pm 7.20 | 78.02 \pm 6.55* | 74.56 \pm 6.84* | 74.85 \pm 6.47* |
| 心功能分级 | 2.08 \pm 0.68 | 2.06 \pm 0.67 | 2.02 \pm 0.64 | 1.79 \pm 0.41* |
| 左室射血分数 (%) | 52.63 \pm 10.33 | 52.71 \pm 10.361 | 52.85 \pm 10.17 | 57.83 \pm 10.21* |
| 6 min 步行距离 (m) | 327.85 \pm 104.73 | 327.96 \pm 104.60 | 328.15 \pm 105.20 | 378.36 \pm 107.14* |

组内治疗前后比较, * $P < 0.01$.

表 2 2 组干预前后各代谢指标及心功能变化结果 ($\bar{x} \pm s$) (2)Tab. 2 The metabolic indices and cardiac function change of two groups before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

| 项 目 | 对照组 | | | |
|---------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | 入组时 | 3 个月 | 6 个月 | 1 a |
| 尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) | 468.07 \pm 48.49 | 463.04 \pm 70.67 [△] | 463.55 \pm 70.77 [△] | 467.83 \pm 66.31 [△] |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 6.84 \pm 1.06 | 6.84 \pm 0.97 | 6.76 \pm 0.82 | 6.85 \pm 0.73 |
| 尿素氮 (mmol/L) | 6.61 \pm 1.30 | 6.65 \pm 1.23 | 6.61 \pm 1.23 | 6.68 \pm 1.03 |
| 血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$) | 72.18 \pm 14.24 | 74.67 \pm 15.33 | 74.37 \pm 14.55 | 71.18 \pm 13.38 |
| 24 h 平均收缩压 (mmHg) | 134.10 \pm 8.56 | 133.77 \pm 8.33 | 133.56 \pm 8.33* | 133.53 \pm 8.03* |
| 24 h 平均舒张压 (mmHg) | 78.38 \pm 7.83 | 78.12 \pm 7.52 | 78.17 \pm 7.66* | 78.04 \pm 7.36* |
| 心功能分级 | 2.13 \pm 0.72 | 2.12 \pm 0.70 | 2.08 \pm 0.74 | 2.06 \pm 0.71* |
| 左室射血分数 (%) | 52.90 \pm 9.35 | 52.96 \pm 9.20 | 53.12 \pm 8.81 | 53.58 \pm 8.71* |
| 6 min 步行距离 (m) | 325.34 \pm 98.86 | 325.40 \pm 98.86 | 325.44 \pm 98.87 | 329.86 \pm 97.70* |

与干预组比较, * $P < 0.05$, [△] $P < 0.01$.

2.3 2 组干预前后充血性心衰再住院例次比较结果

1 a 后干预组充血性心衰再住院例次及比例低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3.

2.4 不良反应

干预组治疗过程中有 2 例出现恶心、食欲不振等消化道症状, 但能耐受. 2 组均未出现皮疹、明显肝肾功能损害以及其他不良反应.

表 3 2 组干预前后充血性心衰再住院例次比较结果
[n (%)]

Tab. 3 The number of rehospitalizations for patients with congestive heart failure before and after the intervention in the two groups [n (%)]

| 组 别 | 充血性心衰再住院例次 |
|-----|------------|
| 干预组 | |
| 3 月 | 2(4.1) |
| 6 月 | 4(8.3) |
| 1 a | 4(8.5) |
| 对照组 | |
| 3 月 | 4(7.7) |
| 6 月 | 8(15.3) |
| 1 a | 13(25.5)* |

与干预组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

从病理生理学的角度理解, 心力衰竭已从单纯的血流动力学障碍转变为更为复杂的过程, 包括神经激素、免疫系统和代谢功能的改变和失衡. 在代谢异常中, HUA 在心力衰竭患者中不断被发现. 多项流行病学和临床研究证实 HUA 是心衰的危险因素, 与其发生发展及预后密切相关. HUA 可以作为心衰不良预后的预测因子^[3]. 心力衰竭的主要病理生理机制是心脏重塑, 而氧化应激及炎症细胞因子在心脏重塑过程中起着十分重要的作用. 研究发现, 尿酸是氧化应激的代谢产物, 是高血压和动脉粥样硬化发病机制中的一个潜在的复杂的直接原因, 可能导致血管中 C 反应蛋白的表达以及生化细胞的表达并激活 RASS 系统, 还可促进细胞因子生成^[4]. 尿酸可能还产生某种毒物或通过其他途径导致心衰的发生与发展^[5]. 目前在高危患者中已有临床对照研究支持降尿酸的有益作用. Pascual-Figal 等^[6]研究提示 HUA 与高死亡风险及心衰再住院率相关. GAVIN 等^[7]给予心功能 II ~ III 级心功能患者 300 mg/d 别嘌醇治疗 3 个月后, 血中 BNP 水平明显减低. CLELAND 等^[8]入选 405 例心功能 II ~

III 级心衰患者, 随机分为别嘌醇组和安慰剂组, 虽然别嘌醇组对减少总的终点事件没有差异, 但是在基础尿酸水平增高组是明显临床获益的.

本研究发现, 苯溴马隆片能显著降低血尿酸, 且对血压有改善作用, 进一步证实了 HUA 与高血压的相关性. 国内邝健^[9]等人曾对中青年高血压病合并高尿酸血症进行了别嘌醇治疗试验, 结果显示, 在经过别嘌醇治疗后, 尿酸下降的同时, 患者肾素-血管紧张素 II 水平有所下降, 血压也随之下降. 本研究尚显示出, 1 a 后干预组心功能得到提高, 充血性心衰再住院例次降低, 这与国外报道相符. 由于 HUA 控制后, 血压的获益从一定程度上改善了血流动力学紊乱, 加之氧化应激反应减少, 血管炎症活动减轻, 内皮功能得到一定程度改善, 故心功能较之对照组及干预前有所提高. 综上所述, 苯溴马隆片能改善高尿酸血症的老年高血压合并糖尿病患者心功能; 降尿酸治疗有望成为一种心血管疾病防治的新方法.

[参考文献]

- [1] DOEHNER W, ANKER S D. Uric acid in chronic heart failure[J]. *Serain Nephrol*, 2005, 25(1):61-66.
- [2] STMTHERS A D, DONNAN P T, LINDSAY P, et al. Effects of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study [J]. *Heart*, 2002, 87(3):229-234.
- [3] ANKER S D, DOEHNER W, RAUCHHAUS M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging [J]. *Circulation*, 2003, 107(15):1 991-1 997.
- [4] KANELIS J, KANG D H. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease [J]. *Semin Nephrol*, 2005, 25(1):39-42.
- [5] JOSHUA M, HARE RICHARD J, JOHNSON. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and Uric acid in disease pathophysiology [J]. *Circulation*, 2003, 107:1 951-1 953.
- [6] PASCUAL-FIGAL D A, HURTADO-MARTINEZ J A, REDONDO B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(5):518-524.
- [7] GAVIN A D, STRUTHERS A D. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure [J]. *Heart*, 2005, 91(6):749-753.
- [8] CLELAND J G, COLETRA A P, CLARK A L. Clinical trials up-date from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF [J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(7):764-766.
- [9] 邝健, 麦伟颀, 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.

(2013-02-14 收稿)