

微量白蛋白尿对原发性高血压患者风险评估及治疗管理的意义

陈辉 吴艳君

【摘要】 微量白蛋白尿(MAU)既是亚临床肾损害的早期标记,又与原发性高血压的其他危险因素及靶器官损害存在密切联系。MAU 检测方便,花费少,不仅对于高血压患者心血管事件发生有较好的预测作用,也是对高血压患者进行治疗管理的理想工具。

【关键词】 微量白蛋白尿;原发性高血压;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.06.008

微量白蛋白尿(microalbuminuria, MAU)是指尿中白蛋白排泄率高于正常范围,但又低于常规实验室方法所能检测到的白蛋白尿水平。随着对 MAU 研究的不断深入,大量研究结果显示 MAU 不仅是公认的亚临床肾损害的早期标记,而且是心血管疾病的重要危险因素,与高血压患者靶器官损害及心血管并发症有着密切联系,对高血压患者的治疗管理有重要意义。本文主要介绍 MAU 对原发性高血压风险评估及治疗管理的意义。

1 MAU 的检测方法及界定标准

MAU 常用的检测方法及界定标准为:(1)晨尿白蛋白浓度 30~300 mg/L;(2)24 h 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion, UAE) 30~300 mg/24 h (或 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$);(3)随机尿白蛋白/肌酐比率(albumin-to-creatinine ratio, ACR) 男性 $>2.5 \sim 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ 或者女性 $>3.5 \sim 25 \text{ mg}/\text{mmol}$ 。这 3 种方法各有优缺点,其中 UAE 检测法相对准确、可靠,但检测方法也相对繁琐;ACR 测定法由于检测方便、可靠,且具有很高的敏感性和阴性预测价值,目前被认为是 MAU 有效可信的检测方法^[1];晨尿白蛋白浓度检测法较 ACR 测定法花费低且效率高,更适合 MAU 的初筛。

近年来多项研究发现,即使 MAU 低于传统界定标准,对于高血压患者未来血压增加及心血管事件发生也具有明显的预测价值^[2-3]。Wahab 等^[4]研究发现,高血压患者在传统标准定义的 MAU 及左

室扩张出现之前,动脉血管内膜中层厚度就已经开始发生变化,这可导致血管扩张能力下降,动脉硬化度增加。因此,有必要进一步降低传统 MAU 的界定标准。Alharf 等^[5]的研究认为应考虑将 MAU 的 ACR 检测法界定标准下调至男性 $>1.25 \sim 2.5 \text{ mg}/\text{mmol}$,女性 $>1.7 \sim 3.5 \text{ mg}/\text{mmol}$ 。该研究发现,对同一非糖尿病原发性高血压患者人群,按新界定标准筛选的 MAU 患者人数是传统标准筛选的 2 倍左右,而这 2 种标准筛选的患者的心血管事件发生率大致相同(约 24%),都明显高于不合并白蛋白尿的高血压患者(约 14%)。

2 MAU 的发生率

MAU 广泛存在于普通人群中。我国一项对 10 313 名年龄在 35~64 岁的普通中年人群的调查显示,MAU 的发生率男性为 15.04%,女性为 10.09%^[6]。作为高血压患者的早期肾损害标志物,MAU 在高血压患者人群中的发生率更高。Tenekecioglu 等^[7]的研究显示,高血压患者中合并 MAU 者占 33.9%,高血压前期人群中合并 MAU 者占 25.9%,血压正常人群中,有 MAU 者占 10%,这提示高血压患者中 MAU 的发生率要明显高于高血压前期及血压正常的人群。Hara 等^[8]的研究发现,在高血压患者中,MAU 的发生率会随着年龄、血压水平等发生较大变化,波动于 26.6%~58.4%。该研究通过多中心的横断面调查,对 1 258 例平均年龄为 70 岁、收缩压为 $(130.9 \pm 21.7) \text{ mmHg}$ 的高血压患者进行研究,结果显示 MAU 的发生率为 42.8%。

3 原发性高血压患者 MAU 的发生机制

原发性高血压患者 MAU 的发生机制较为复

作者单位:212001 江苏大学附属四院心内科

通信作者:吴艳君,Email:wyj3159@163.com

杂,近年来的观点认为主要包括以下几个方面:

(1)血压的不断增高可引起肾血管外周阻力增加以及肾血流脉动波幅增大,使肾血流动力学发生改变,造成肾微血管损害^[9]; (2)血压的不断增高可引起肾小球毛细血管内皮功能失调,使肾小球滤过功能发生改变,造成白蛋白的漏出^[7]; (3)原发性高血压患者随着病程的进展肾近曲小管可出现受体介导的胞吞障碍,造成肾近曲小管重吸收白蛋白减少^[10]; (4)炎症反应作为致病因子也参与了原发性高血压患者早期血管损害及 MAU 的形成过程^[11-12]。

4 MAU 与原发性高血压患者靶器官损害的相关性

大量研究证实,MAU 与高血压靶器官损害有着密切联系,是高血压患者发生心血管事件危险性增加的重要标志。Ratto 等^[13]和 Nabbaale 等^[14]的研究显示,尿白蛋白排泄率及 MAU 的发生率与原发性高血压患者左室肥大程度呈正相关。Rodilla 等^[15]的研究显示,MAU 没有得到很好控制的高血压患者,即使血压得以控制,也很难逆转左室肥厚。Kong 等^[16]的研究发现,合并 MAU 的老年高血压患者颈动脉内膜中层厚度明显高于不合并 MAU 者,提示 MAU 与亚临床动脉粥样硬化关系密切。Nah 等^[17]对未接受治疗的原发性高血压患者进行调查,结果显示估计肾小球滤过率(eGFR)的减少以及尿白蛋白排泄率的增加与动脉硬化程度独立相关,MAU 水平对于高血压患者发生动脉硬化有重要的预测价值。Naha 等^[18]的研究发现,非糖尿病患者 MAU 水平达到 12.6 mg/g 以上即对缺血性心脏病有预测价值。Al-Saffar 等^[19]的研究也发现,非糖尿病患者的 MAU 与不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高型心肌梗塞的发生有明显相关性。Riballena 等^[20]对有轻度认知障碍的高血压患者进行调查,结果发现能够引起轻度认知障碍的基底节血管周间隙扩大与 MAU 的发生有相关性。Nidhinandana 等^[21]的研究则提示,缺血性卒中与 MAU 有密切关系。黄秋霞等^[22]的研究显示,原发性高血压患者视网膜中心动脉直径减少与尿白蛋白/肌酐比率增高密切相关,所以 MAU 水平可用于评估视网膜中心动脉的损伤情况。

5 影响 MAU 的相关危险因素

作为 MAU 最重要的两个危险因素,高血压、高血糖对 MAU 的影响已得到广泛证实。近年来,大量研究发现还有许多危险因素与 MAU 密切相关。

一项韩国的研究显示,心率 ≥ 76 次/分的患者 MAU 的发生率较心率 ≤ 64 次/分的患者明显升高(OR = 1.5, 95% CI: 1.15~1.96)^[23]。Palatini 等^[24]的研究显示,心率是高血压早期阶段 MAU 的独立危险因素,原因可能是由于有长期心动过速的高血压患者持续存在肾动脉高压。睡眠时心率对 MAU 水平的影响更为明显。Böhm 等^[25]的研究显示,平均静息心率可预测 MAU 的发生。

近年来血压变异性与 MAU 的关系也引起了密切关注。Mulè 等^[26-27]的研究发现,原发性高血压患者的短时血压变异性与 MAU 独立相关。Yin 等^[28]的研究显示,高血压患者的血压变异性,尤其是白天收缩压变异性或者夜间舒张压变异性,与包括 MAU 在内的早期肾损害指标紧密相关。De la Sierra 等^[29]的研究也证实,中心血压变异性加大与血压依赖的靶器官损害以及 MAU 的出现密切相关。Karadag 等^[30]的研究显示,非勺型血压的高血压患者 MAU 水平较勺型血压患者明显升高,这一结果提示动态血压曲线类型与 MAU 有关,24 h 血压曲线可用于评估高血压患者出现 MAU 的危险性。

国内一项对 944 例高血压患者进行的横断面调查显示,体质指数(BMI)与 MAU 关系密切^[31]。该研究发现,肥胖者(BMI ≥ 28 kg/m²)的 MAU 水平明显高于体质正常者(BMI < 24 kg/m²)或超重者(24 kg/m² \leq BMI < 28 kg/m²),BMI 而不是腰围与高血压患者的 MAU 水平独立相关。

一项韩国的研究通过 5 年的随访观察发现,尿酸水平与 MAU 的发生关系密切,是 MAU 的独立危险因素^[32]。Seo 等^[33]的研究显示,升高的臂踝脉搏波速度与 MAU 水平独立相关,这间接反映了动脉僵硬度与 MAU 密切相关。Hashimoto 等^[34]的研究显示,高血压患者 MAU 水平会随着血浆脑钠肽(BNP)的升高而升高,其原因可能与中心动脉压及大动脉脉搏波速度增加有关,这一现象提示中心动脉血流动力学变化可同时使心脏和肾脏受损,导致心肾综合征。Yang 等^[35]的研究显示,高敏 C 反应蛋白的增加会促使有心血管疾病危险因素的患者出现 MAU,提示炎症反应与 MAU 密切相关。Kuang 等^[36]的研究显示,同型半胱氨酸可以增加高血压患者发生 MAU 的易感性,也是 MAU 的危险因素之一。

6 MAU 作为原发性高血压患者治疗筛查工具的意义

近年来,随着对 MAU 在高血压病程中所扮演

角色的深入认识,越来越多的学者认为应该强化对原发性高血压患者 MAU 的筛查和干预。Oliveras 等^[37]的研究发现,在血压水平相同的状态下,合并 MAU 的高血压患者不能有效控制血压的比例较不合并 MAU 者明显升高。国内一项对上海北部社区居住的老年人的调查显示,包括以 MAU 为标志的亚临床肾损害在内的某些临床前期靶器官损害会加速血管的老化,MAU 可作为一个潜在的治疗管理目标,用于监测心或肾脏靶器官损害的逆转情况^[38]。Pascual 等^[39]和 Viazzi 等^[40]的研究表明,MAU 对于高血压患者心血管事件的发生有重要预测价值,MAU 可以成为高血压患者一个独立的中间治疗目标。MAU 的检测方便,花费少,是高血压患者风险评估以及治疗管理的理想工具。Meccariello 等^[41]的研究认为,对于发生过心血管事件的原发性高血压患者,MAU 水平还有助于预测心血管事件复发,因此,MAU 的检测对于心血管疾病二级预防具有重要意义。

7 总结与展望

MAU 在原发性高血压患者中广泛存在,既是亚临床肾损害的早期标记,又与高血压的其他危险因素及靶器官损害关系密切。低于传统标准的 MAU 对于高血压患者心血管事件的发生已具有明显的预测价值,有必要进一步降低 MAU 的界定标准。对高血压患者应该积极进行 MAU 的筛查及干预,充分利用这一有效工具,减少心血管损害,改善预后。

参 考 文 献

- [1] Polonia J, Carvalho D, Nazare J, et al. Renal and cardiovascular risk predictive value of two different microalbuminuria screening methods in patients with hypertension with/without diabetes in Portugal[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(11):726-730.
- [2] Lioudaki E, Florentin M, Ganotakis ES, et al. Microalbuminuria; a neglected cardiovascular risk factor in non-diabetic individuals[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(27): 4964-4980.
- [3] Takase H, Sugiura T, Ohte N, et al. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(6):e511.
- [4] Wahab M, Saad MM, Baraka KA. Microalbuminuria is a late event in patients with hypertension: do we need a lower threshold[J]. J Saudi Heart Assoc, 2017, 29(1):30-36.
- [5] Alharf AA, Cleland S, Webster J, et al. Microalbuminuria in subjects with hypertension attending specialist blood pressure clinics[J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(9):527-533.
- [6] Hao G, Wang ZW, Zhang LF, et al. Prevalence of microalbuminuria among middle-aged population of China: a multiple-center cardiovascular epidemiological study [J]. Cardiology, 2013, 126(1):12.
- [7] Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar OC, et al. Microalbuminuria in untreated prehypertension and hypertension without diabetes[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10):3420-3429.
- [8] Hara H, Kougami K, Shimokawa K, et al. The prevalence and risk factors of microalbuminuria in hypertensive patients under current medical treatment [J]. Internal Medicine, 2014, 53(12):1275-1281.
- [9] Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension [J]. Hypertension, 2011, 58(5):839-846.
- [10] Inoue BH, Arruda-Junior DF, Campos LC, et al. Progression of microalbuminuria in SHR is associated with lower expression of critical components of the apical endocytic machinery in the renal proximal tubule[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(2):F216-F226.
- [11] Navarro-González JF, Mora C, Muros M, et al. Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension[J]. J Hum Hypertens, 2013, 27(2): 119-125.
- [12] Xu TY, Zhang Y, Li Y, et al. The association of serum inflammatory biomarkers with chronic kidney disease in hypertensive patients[J]. Ren Fail, 2014, 36(5):666-672.
- [13] Ratto E, Viazzi F, Bonino B, et al. Left ventricular dilatation and subclinical renal damage in primary hypertension[J]. J Hypertens, 2015, 33(3):605-611.
- [14] Nabbaale J, Kibirige D, Ssekasanvu E, et al. Microalbuminuria and left ventricular hypertrophy among newly diagnosed black African hypertensive patients: a cross sectional study from a tertiary hospital in Uganda [J]. BMC Res Notes, 2015, 8:198.
- [15] Rodilla E, Pascual MJ, Costa JA, et al. Regression of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria changes during antihypertensive treatment[J]. J Hypertens, 2013, 31(8): 1683-1691.
- [16] Kong XL, Jia XY, Wei Y, et al. Association between microalbuminuria and subclinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media in elderly patients with normal renal function[J]. BMC Nephrol, 2012, 13:37.
- [17] Nah DY, Lee CG, Bae JH, et al. Subclinical renal insufficiency range of estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria are independently associated with increased arterial stiffness in never treated hypertensives[J]. Korean Circ J, 2013, 43(4):255-260.
- [18] Naha S, Naha K, Pandit VR, et al. Association of microalbuminuria with ischemic heart disease in non-diabetic

- Asian-Indians: a case control study[J]. *Avicenna J Med*, 2015, 5(1):6-10.
- [19] Al-Saffar HB, Nassir H, Mitchell A, et al. Microalbuminuria in non-diabetic patients with unstable angina/non ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:371.
- [20] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(6):1044-1050.
- [21] Nidhinandana S, Chaisinanunkul N. The association between risk factors for ischemic stroke and microalbuminuria[J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(Suppl 6):S55-S59.
- [22] 黄秋霞, 朱立鹏, 黄峰, 等. 高血压人群微量蛋白尿与眼底血管直径的关系[J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(4):309-312.
- [23] Choi HS, Hong JW, Lee JH, et al. Association of heart rate with albuminuria in a general adult population: the 2011 Korea national health and nutrition examination survey[J]. *Intern Med J*, 2015, 45(4):428-435.
- [24] Palatini P, Mos L, Fania C, et al. Night-time heart rate is a long-term predictor of microalbuminuria in subjects screened for stage 1 hypertension[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(Suppl 1):e33.
- [25] Böhm M, Schumacher H, Schmieder RE, et al. Resting heart rate is associated with renal disease outcomes in patients with vascular disease: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies[J]. *J Intern Med*, 2015, 278(1):38-49.
- [26] Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, et al. Relationship between short-term blood pressure variability and subclinical renal damage in essential hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(6):473-480.
- [27] Mulè G, Calcaterra I, Costanzo M, et al. Average real variability of 24h systolic blood pressure is associated with microalbuminuria in patients with primary hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(3):164-170.
- [28] Yin LH, Yan WJ, Guo ZX, et al. Relation between blood pressure variability and early renal damage in hypertensive patients[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(9):2226-2231.
- [29] De la Sierra A, Pareja J, Yun S, et al. Central blood pressure variability is increased in hypertensive patients with target organ damage[J]. *J Clin Hypertens*, 2018, 20(2):266-272.
- [30] Karadag B, Ozyigit T, Serindag Z, et al. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy in hypertensive nondiabetic patients [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(5/6):204-210.
- [31] Liu XY, Liu Y, Chen YM, et al. Body mass index (BMI) is associated with microalbuminuria in Chinese hypertensive patients[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(2):1998-2008.
- [32] 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.
- [33] Seo JY, Kim MK, Choi BY, et al. Elevated brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with microalbuminuria in a rural population[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(7):941-949.
- [34] Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure links microalbuminuria with plasma B-type natriuretic peptide elevation: causal implication for cardiorenal syndrome in hypertension[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(8):1665-1671.
- [35] Yang SK, Liu J, Yi B, et al. Elevated high sensitivity C-reactive protein increases the risk of microalbuminuria in subjects with cardiovascular disease risk factors[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(4):387-394.
- [36] Kuang ZM, Wang Y, Feng SJ, et al. Association between plasma homocysteine and microalbuminuria in untreated patients with essential hypertension: a case-control study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6):1303-1311.
- [37] Oliveras A, Armario P, Lucas S, et al. Blood pressure control is similar in treated hypertensive patients with optimal or with high-normal albuminuria[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(9):1185-1190.
- [38] Ji H, Telewubai J, Lu Y, et al. Vascular aging and preclinical target organ damage in community-dwelling elderly: the Northern Shanghai study [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(6):1391-1398.
- [39] Pascual MJ, Rodilla E, Costa JA, et al. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 64(6):1228-1234.
- [40] Viazzi F, Cappadona F, Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? [J]. *J Nephrol*, 2016, 29(6):747-753.
- [41] Meccariello A, Buono F, Verrengia EA, et al. Microalbuminuria predicts the recurrence of cardiovascular events in patients with essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(4):646-653.

(收稿:2018-06-19 修回:2018-08-31)

(本文编辑:胡晓静)