

高尿酸血症在高血压血管内皮功能损伤中的作用探讨

张正燕

贵州省遵义市播州区乌江镇卫生院，贵州遵义，563000；

摘要：高血压是严重危害人类健康的慢性疾病，其血管内皮功能损伤是核心病理环节。高尿酸血症作为常见的代谢性疾病，与高血压常相伴发生，并被证实是心血管事件的独立危险因素。本文旨在系统探讨高尿酸血症在高血压血管内皮功能损伤中的作用机制。研究表明，高尿酸血症并非被动伴随，而是通过激活氧化应激与炎症反应、扰乱一氧化氮/内皮素系统平衡、促进血管平滑肌细胞增殖与表型转换，以及与肾素-血管紧张素-醛固酮系统形成恶性循环等多重途径，主动加剧血管内皮功能障碍。这些机制相互交织，共同导致血管舒缩功能紊乱、血管重塑，最终加速高血压进展及其并发症的发生。

关键词：高尿酸血症；高血压；血管内皮功能

DOI：10.69979/3029-2808.26.01.077

引言

高血压作为全球最常见的心血管疾病之一，其长期控制不佳将导致心、脑、肾等靶器官的严重损害，而血管内皮功能损伤被认为是这一病理进程的始动环节和核心机制。与此同时，高尿酸血症的患病率正随着生活方式的改变而逐年攀升，其与高血压的密切关联已引起学界广泛关注。大量流行病学和临床研究证实，高尿酸血症不仅是痛风的生化基础，更是一个独立的、可干预的心血管危险因素。然而，高尿酸血症在高血压血管内皮功能损伤中究竟扮演何种角色，其背后复杂的分子机制尚未完全阐明。

1 高尿酸血症与高血压及血管内皮功能损伤的理论基础

1.1 高尿酸血症的定义、病因及流行病学

高尿酸血症（HUA）是一种常见的代谢性疾病，其定义是指在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平男性超过 $420 \mu\text{mol/L}$ ，女性超过 $360 \mu\text{mol/L}$ 。其病因主要分为两大类：一是尿酸生成过多，可能与高嘌呤饮食、过量饮酒、某些酶的缺陷或细胞大量分解（如肿瘤化疗）有关；二是尿酸排泄减少，这是导致 HUA 的主要原因，约占 90%，与肾功能不全、某些药物（如利尿剂）、胰岛素抵抗及遗传因素密切相关。从流行病学角度看，HUA 的全球患病率呈显著上升趋势，尤其在发达国家和经济快速发展的地区，这与生活方式的西化、饮食结构的改变（高蛋白、高果糖摄入增加）以及人口老龄化密切相关。HUA 不仅是痛风的生化基础，更与高血压、糖尿病、代谢综合征及心血管疾病等多种慢性病存在密切关联，已成为威胁公众健康的重大公共卫生问题。

题。

1.2 高血压的病理生理机制与血管内皮功能

高血压是以体循环动脉压持续升高为主要特征的“心血管综合征”，其病理生理机制复杂，涉及遗传、环境、神经体液等多方面因素，核心机制包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的过度激活、交感神经系统兴奋性增高、水钠潴留以及血管重塑等。在这一复杂过程中，血管内皮功能扮演着至关重要的角色。血管内皮不仅是覆盖于血管腔内侧的物理屏障，更是一个功能活跃的内分泌和旁分泌器官，通过释放一氧化氮（NO）、前列环素（PGI₂）等舒血管物质和内皮素-1（ET-1）、血栓素 A₂ 等缩血管物质，精密调控血管张力、凝血与纤溶平衡、炎症反应及平滑肌细胞增殖。高血压状态下，长期的高压力血流冲击和神经体液因素激活，可导致内皮细胞损伤，使其功能由保护性转变为致病性，表现为 NO 生物利用度下降、ET-1 分泌增加，进而引发血管收缩、炎症、血栓形成和血管重塑，形成恶性循环，最终加速靶器官损害。

1.3 高尿酸血症的病理生理作用

传统观念认为尿酸仅是嘌呤代谢的终末产物，但现代研究揭示，高尿酸血症具有独立的病理生理作用，远不止于诱发痛风。尿酸在生理浓度下具有一定的抗氧化作用，但在高浓度状态下，其作用会发生逆转，转变为促氧化和促炎因子。尿酸可沉积于血管壁，直接刺激血管平滑肌细胞增殖，并诱导内皮细胞产生大量活性氧（ROS），引发氧化应激。同时，高尿酸血症能激活核转录因子如 NF-κB，促进白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等多种炎症因子的释放，诱发并维

持全身性低度炎症状态。

2 高尿酸血症在高血压血管内皮功能损伤中的作用机制

2.1 氧化应激与炎症反应

氧化应激与炎症反应是高尿酸血症 (HUA) 介导高血压血管内皮功能损伤的核心环节，二者相互交织，形成恶性循环。在生理浓度下，尿酸虽具有一定的抗氧化能力，但当血尿酸水平持续升高，尤其是在细胞内，其作用会转变为促氧化剂。高浓度的尿酸能够直接激活 NADPH 氧化酶等关键酶系，诱导血管内皮细胞产生大量活性氧 (ROS)，如超氧阴离子 (O_2^-) 和过氧化氢 (H_2O_2)。ROS 的过度生成不仅直接攻击细胞膜脂质、蛋白质和 DNA，造成内皮细胞结构和功能损伤，还会迅速与一氧化氮 (NO) 反应，生成具有强细胞毒性的过氧亚硝基阴离子 ($ONOO^-$)，从而显著降低 NO 的生物利用度，削弱其血管舒张和保护功能。与此同时，尿酸及其结晶可作为一种“危险信号”，激活内皮细胞内的炎症信号通路，如核转录因子- κ B (NF- κ B) 和 NLRP3 炎症小体。NF- κ B 的激活会促进下游多种促炎因子的转录和释放，包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)，这些因子招募并激活单核/巨噬细胞等炎症细胞浸润于血管壁，进一步放大局部炎症反应。

2.2 一氧化氮 (NO) 系统紊乱

一氧化氮 (NO) 系统紊乱是高尿酸血症导致高血压血管内皮功能障碍的直接且关键的机制。NO 由内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 催化 L-精氨酸生成，是维持血管舒张、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖和抗炎的最重要内源性保护分子。高尿酸血症通过多条途径干扰 NO 系统的正常功能。首先，尿酸可通过抑制 eNOS 的活性或下调其表达，直接减少 NO 的合成。研究发现，尿酸能够激活蛋白激酶 C (PKC) 等信号分子，导致 eNOS Ser1177 位点去磷酸化，使其活性降低。其次，正如前述，尿酸诱导的氧化应激产生的大量超氧阴离子 (O_2^-) 会与 NO 发生快速化学反应，生成过氧亚硝基阴离子 ($ONOO^-$)。这一过程不仅直接消耗了宝贵的 NO，使其生物利用度急剧下降，生成的 $ONOO^-$ 本身也是一种强氧化剂，能氧化 eNOS 的辅酶四氢生物蝶呤 (BH4)，导致 eNOS “脱偶联”。脱偶联的 eNOS 不再产生 NO，反而生成更多的超氧阴离子，进一步加剧氧化应激，形成一种灾难性的正反馈循环。最终，NO 介导的血管舒张功能显著减弱，内皮依赖性舒张反应受损，血管张力增加，血压

升高，同时 NO 的抗炎、抗增殖保护作用也丧失，为血管重塑和动脉粥样硬化的发生发展打开了大门。

2.3 内皮素 (ET) 系统激活与血管舒缩失衡

内皮素 (ET) 系统的激活是高尿酸血症加剧高血压血管内皮功能损伤的另一重要机制，它直接导致了血管舒缩功能的严重失衡。内皮素-1 (ET-1) 是主要由血管内皮细胞合成的最强效的长效缩血管物质，其作用与 NO 的舒血管效应相互拮抗，共同精密调控血管张力。在高血压的病理背景下，高尿酸血症能显著促进 ET-1 的合成与释放。一方面，尿酸诱导的氧化应激和炎症反应本身就能激活内皮细胞内的转录因子，如 AP-1 和 NF- κ B，从而上调 ET-1 前体原 (preproET-1) 基因的表达。另一方面，尿酸可能通过影响细胞内钙离子浓度或激活特定的蛋白激酶途径，直接刺激 ET-1 的分泌。ET-1 与血管平滑肌细胞上的 ETA 受体结合后，通过激活磷脂酶 C (PLC) -IP3/DAG 信号通路，引起细胞内钙离子浓度急剧升高，导致强烈的血管收缩。

2.4 血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖与表型转换

血管平滑肌细胞 (VSMC) 的异常增殖与表型转换是高血压血管重塑和管腔狭窄的关键环节，高尿酸血症在此过程中扮演了重要的“催化剂”角色。正常情况下，血管中膜的 VSMC 处于分化良好的“收缩型”，其主要功能是调节血管张力。然而，在高血压、高尿酸血症等病理刺激下，VSMC 可发生表型转换，转变为去分化的“合成型”。合成型 VSMC 增殖能力旺盛，并大量分泌细胞外基质，如胶原蛋白和弹性蛋白，导致血管壁增厚、僵硬度增加和管腔狭窄。尿酸能通过多种机制驱动这一过程。首先，尿酸作为一种促有丝分裂原，可以直接进入 VSMC 内，激活 MAPK (ERK1/2)、PI3K/Akt 等细胞增殖信号通路，促进细胞周期蛋白 (如 Cyclin D1) 的表达，从而直接刺激 VSMC 增殖。其次，尿酸诱导的氧化应激和炎症反应为 VSMC 增殖创造了有利的微环境。例如，ROS 和 TNF- α 等炎症因子本身就是强效的 VSMC 促增殖剂。再次，尿酸通过抑制 NO 系统和激活 ET-1 系统，间接促进了 VSMC 的增殖。NO 是 VSMC 增殖的天然抑制剂，而 ET-1 则是强效的促增殖因子。最后，尿酸还能上调 VSMC 表面血小板衍生生长因子 (PDGF) 等生长因子受体的表达，增强其对生长因子的敏感性。

2.5 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的交互作用

高尿酸血症与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 之间存在着复杂的双向交互作用，这种交互作用显著加

刷了高血压及其血管内皮损伤。RAAS 是调节血压和水盐平衡的核心内分泌系统，其活性产物血管紧张素 II (Ang II) 是强烈的缩血管物质和促炎、促增殖因子。一方面，高尿酸血症能够激活 RAAS。研究发现，尿酸可刺激肾脏入球小动脉的血管平滑肌细胞增殖，导致肾小球内高压，进而激活肾小球旁器，促进肾素释放。此外，尿酸诱导的氧化应激和内皮功能障碍也能增强局部组织 (如血管壁和脂肪组织) 中 RAAS 组分的表达和活性，形成局部 RAAS 的激活。另一方面，激活的 RAAS 反过来又会加重高尿酸血症。Ang II 能够收缩肾小球出球小动脉，降低肾小球滤过率，并通过增加近端肾小管对尿酸的重吸收 (如上调尿酸盐转运体 URAT1 的表达)，直接导致血清尿酸水平升高。

3 防治策略与展望

3.1 针对高尿酸血症的干预措施

针对高尿酸血症的干预措施是防治高血压血管内皮损伤的基础环节，主要包括生活方式干预和药物治疗。生活方式干预是首要且根本的措施，核心在于严格限制高嘌呤食物的摄入，如动物内脏、海鲜和浓肉汤，同时减少果糖含量高的饮料和酒精的摄入，尤其是啤酒。鼓励患者多饮水以促进尿酸排泄，并进行规律的有氧运动和控制体重，这对于改善胰岛素抵抗和降低尿酸水平均有益处。对于生活方式干预后血尿酸仍不达标，或已存在痛风、心血管疾病等高危因素的患者，则需启动降尿酸药物治疗。常用药物包括抑制尿酸生成的黄嘌呤氧化酶抑制剂 (如别嘌醇、非布司他) 和促进尿酸排泄的药物 (如苯溴马隆)。药物选择需根据患者的肾功能、尿酸升高的类型 (生成过多或排泄减少) 及合并症等情况个体化制定，并密切监测疗效与不良反应。

3.2 存在的问题与未来研究方向

尽管高尿酸血症与高血压血管内皮损伤的关联已获广泛认可，但仍存在诸多问题亟待解决。首先，降尿酸治疗在高血压患者中的最佳目标值、启动时机和长期获益尚缺乏统一标准和大规模循证医学证据的支持。其次，不同降压药物对尿酸代谢的影响各异，如何为合并高尿酸血症的高血压患者选择最优化、个体化的联合治疗方案是临床面临的挑战。未来研究应着重于开展大规

模、长周期、设计严谨的随机对照试验，以明确降尿酸治疗对硬终点 (如心肌梗死、卒中) 的影响。同时，需要深入探索尿酸损伤血管内皮的具体分子信号通路和关键靶点，为开发更精准的治疗药物提供理论依据。

4 结论

高尿酸血症并非高血压的简单伴发现象，而是通过激活氧化应激与炎症反应、扰乱 NO/ET 系统平衡、促进 VSMC 增殖及与 RAAS 形成恶性循环等多重机制，主动参与并加剧了高血压血管内皮功能损伤的核心病理过程。因此，在高血压的临床管理中，应将血尿酸水平作为一项重要的监测指标，并积极探索早期、有效的干预策略。通过积极控制高尿酸血症，不仅有望改善血管内皮功能、辅助降压，更可能成为延缓高血压进展、降低心血管并发症风险的关键靶点，为高血压的综合防治开辟新的思路与途径。

参考文献

- [1] 苏志辉, 冯才政, 赵林. 改良脑组织牵开法辅助神经内镜下血肿清除术治疗高血压脑出血的效果及对神经功能、血管内皮损伤的影响 [J]. 海南医学, 2025, 36(15): 2153-2158.
- [2] 李锋. PKG 通路与高血压合并冠心病患者 PCI 治疗后血管内皮功能损伤及冠脉无复流的关系 [J]. 医学理论与实践, 2024, 37(10): 1662-1664.
- [3] 吴昊杰, 石琳. 细胞外囊泡介导原发性高血压中血管内皮功能损伤 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(04): 366-370.
- [4] 张楠, 刘颖. 高血压患者血管内皮损伤及凝血、纤溶指标变化的研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2022, 10(03): 25-27.
- [5] 石薪, 李广银, 庞玉洪, 等. 高剂量缬沙坦对老年糖尿病肾病伴高血压患者血压、左心功能及血管内皮功能的影响 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(01): 3707-3710.

作者简介：张正燕，女（1991-08-26），汉族，贵州遵义，硕士研究生，全科中级，研究方向：全科医学。