

年輕族群高尿酸血症與高血壓關聯性研究之進展

林冠宏^{1,2} 楊振昌^{2,3} 胡啟民^{4,5}

¹ 國立陽明大學附設醫院 內科部新陳代謝科
國立陽明大學 ² 公共衛生研究所 ⁵ 醫學院醫學系內科
臺北榮民總醫院 ³ 內科部臨床毒物與職業醫學科 ⁴ 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

根據美國全國健康與營養檢查調查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 顯示，兒童和青少年的血壓近年來有上升趨勢。兒童與青少年血壓升高與其日後罹患高血壓、微蛋白尿和代謝症候群的風險密切相關。目前已知年輕族群的血壓上升與年齡、性別、種族和身體質量指標有關，但關於生物標記影響彼等血壓值的研究較為缺乏。動物實驗和流行病學研究顯示，較高的血液尿酸值是罹患高血壓的重要因子之一。高尿酸血症造成高血壓的可能機轉包括腎臟血管構造病變、腎小管間質損傷、腎素-血管收縮素系統活化、平滑肌細胞增生、內皮細胞功能阻礙等。本文探討年輕族群高尿酸血症與血壓升高的關聯性和致病機轉，最後評論使用降尿酸藥物作為年輕族群高血壓治療的合理性。

關鍵詞：尿酸 (Uric acid)
高血壓 (Hypertension)
青少年 (Adolescents)
異噻呤醇 (Allopurinol)
降尿酸藥物 (Urate-lowering agents)

引言

目前世界許多國家的年輕族群高血壓盛行率逐年攀升，如美國近十年來兒童和青少年的高血壓風險，相較 1990 年代增加約 27%¹。根據美國全國健康和營養檢查調查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 1988-1994 年和 1999-2008 年二個時期資料顯示，兒童和青少年的高血壓 (定義： ≥ 90 百分位或血壓 $\geq 120/80$ mmHg) 的盛行率從 11.9% 增加至 15.9%¹。而類似的現象也在 Taipei Children

Heart Studies 可見，該研究發現，台北地區從 1996 到 2006 十年間男孩高血壓盛行率從 22.8% 上升到 29.7%，女孩從 12.5% 上升到 20.7%²。雖然年輕族群高血壓的盛行率不若中老年人高，但兒少時期血壓上升，對各臟器的損傷已經提早開始³，且與日後成人期罹患高血壓^{4,5}、微蛋白尿⁶、和代謝症候群⁵ 等疾病密切相關。

青少年血壓上升，已知與年齡、性別、種族和肥胖有關，其中更與肥胖盛行率增加最為密切相關。美國學者分析 2003 到 2005 年期間 Houston 地區共 6790 位國、高中學生的血壓，

發現高血壓和高血壓前期的盛行率為 18.9%，其中以體型過重 (overweight) 的影響最為相關⁷。中國在 2005 年之學生體質與健康調研 (Chinese National Survey on Students' Constitution and Health) 結果同樣顯示，體重影響兒童與青少年的血壓極其顯著⁸。

其他關於年輕族群高血壓的危險因子還包括：出生體重過輕、高血壓家族史、社經狀態、鹽分攝取量、身體活動、抽菸、睡眠品質不佳等⁹。以生物標記或生化檢驗來看，年輕族群高血壓則與較高的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol)、瘦素 (leptin)、醛固酮 (aldosterone)、C-反應蛋白 (C-reactive protein)、胰島素抗性指標 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 等，和較低的脂聯素 (adiponectin)、血漿腎素 (plasma renin)、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol) 等，息息相關。

然而，生物標記用來預測青少年高血壓，仍有力有未逮之處。比如說，Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults Study (CARDIA study) 曾針對平均年齡 25 歲的非裔和白種美國人追蹤 10 年，結果發現在不同性別和種族，預測高血壓發生的生物標記皆不相同¹⁰。直到近二十年左右，學者陸續從動物實驗中發現較高血中尿酸值會使血壓上升，呼應到人類的流行病學研究，有一派學者認為高尿酸血症可能是罹患高血壓的危險因子之一，為以血中尿酸值作為生物標記，用來預測年輕族群高血壓，開啟了新的研究方向。

討 論

一、高尿酸血症與高血壓的動物實驗

如欲以動物模式證明高尿酸造成血壓上升現象，則以齧齒類動物如 Sprague-Dawley 鼠較為適合。一般動物研究多選擇體重介在 200-350 公克的 Sprague-Dawley 公鼠，約略為人類的青少年到年輕成人的階段。絕大多數哺乳類動物體內有尿酸酶 (uricase)，可以將尿酸進一步轉換成尿囊素 (allantoin)、尿素 (urea) 或氨 (ammonia) 排出體外，因此體內血液尿酸值僅

1-3 mg/dL。Oxonic acid 是一種尿酸酶抑制劑，經由餵食方式投予，可以使大鼠血液尿酸的濃度上升。若同時餵食 2% oxonic acid 和補給 3% 尿酸，更可使大鼠血中的尿酸濃度上升 7 到 8 倍，大鼠腎小管內因而產生尿酸結晶，進一步造成腎臟受損。若僅餵食 2% oxonic acid 但不補給 3% 尿酸，則大鼠血液尿酸濃度上升約 1.5 到 2 倍，如此可在不產生腎小管尿酸結晶下，觀察高尿酸血症對大鼠生理與血壓值的變化。

Mazzali 等學者利用 2% oxonic acid 餵食大鼠，造成血液尿酸值輕度上升，設計一系列完整的實驗，證實尿酸對血壓值的影響¹¹。此實驗分二部分，分別觀察高血液尿酸濃度對大鼠血壓和腎臟的變化：首先餵食 2% oxonic acid，大鼠在第二週血液尿酸值相較對照組明顯上升，血壓值在第四週跟著上升；血壓值持續上升到餵食第七週時，將大鼠的腎臟切片，經特殊染色，此時尚無尿酸結晶產生。若研究一開始在餵食 2% oxonic acid 時，同時給予 allopurinol 抑制尿酸合成或 benzydaronone 促尿酸排除，利用此二種不同降尿酸機轉藥物，使尿酸下降到血中尿酸濃度與對照組相當，如此進行七週研究，觀察到大鼠相對應的血壓值，隨尿酸濃度下降而降低。

上述研究若持續餵食大鼠 2% oxonic acid 十一週，然後進行腎臟切片，結果發現，在無腎小管尿酸結晶的情況下，大鼠還是發生了嚴重腎小管間質損傷 (tubulointerstitial injury) 和纖維化現象。染色後觀察發現大鼠分泌腎素 (renin) 的細胞數量增多，同時產生一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NO synthase) 的細胞數量減少。由上可知高尿酸血症在大鼠體內會刺激活化腎素-血管收縮素系統，並抑制腎臟內一氧化氮酶的表現。吾人推論該現象進一步會使得腎絲球的入球和出球小動脈血管收縮，從而產生高血壓。

Mazzali 等人進一步利用相同的動物模式，企圖證明高尿酸血症亦會造成腎臟血管構造的損傷¹²，使血管中層增厚，腎絲球入球小動脈產生病變。Mazzali 為證實高尿酸血症造成腎臟血管構造的病變，與血壓值無關，他在研究一

開始餵食 2% oxonic acid 時，即將大鼠分成二組，分別給予利尿劑 hydrochlorothiazide 或血管張力素轉換酶抑制劑 enalapril，利用二種不同降血壓機轉藥物使血壓下降與對照組相當。研究餵食大鼠 2% oxonic acid 七週後，進行腎臟切片，觀察三組入球小動脈病變的情況。結果發現 2% oxonic acid 組和 2% oxonic acid + hydrochlorothiazide 組二組的入球小動脈病變相當，但 2% oxonic acid + enalapril 入球小動脈病變明顯較不嚴重。

為進一步了解腎素-血管收縮素系統阻斷劑 (renin-angiotensin system blockade) 對於入球小動脈病變的作用，Mazzili 等人另外加作實驗，以大鼠餵食 2% oxonic acid，分出二組再加上 enalapril (血管張力素轉換酶抑制劑) 或 losartan (血管張力素受體拮抗劑)，為時七週，研究發現二種降血壓藥物均可控制 oxonic acid 誘發的高血壓、抑制血管平滑肌細胞增生，進一步減緩 oxonic acid 對腎絲球入球小動脈病變。

綜合以上數篇動物實驗得知，高尿酸血症會造成大鼠血壓值上升，利用 allopurinol 或 benzydaron 降低尿酸，都可以使升高的血壓隨之降低。oxonic acid 誘發血壓上升，可能透過二個機轉：一是刺激血管平滑肌細胞增生，產生腎小管間質的損傷和腎絲球入球小動脈病變，繼而活化腎素-血管收縮素系統；二是直接刺激腎臟內腎素-血管收縮素系統活化，並抑制腎臟內一氧化氮酶的表現。若使用 enalapril 或 losartan 來抑制腎素-血管收縮素系統，或加入 L-arginine 增加一氧化氮的合成，均可以改善大鼠腎臟小血管的惡化，達到降血壓的效果¹¹。

之後陸續有其他學者發表相關研究結果，如 Watanabe 等人證明高尿酸可以激活細胞素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAP kinase)，影響胞外訊息調節激酶 (extracellular signal-regulated kinase, Erk1/2) 相關的細胞內訊息傳遞路徑，刺激血小板衍生生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和其受體，進一步刺激血管平滑肌細胞增生¹³。Sánchez-Lozada 等人同樣利用 Sprague-Dawley 鼠餵食 oxonic acid 五週後，評估大鼠腎臟內血

壓和單一腎元腎絲球廓清率等，發現高尿酸造成腎絲球入球小動脈管徑變小，使得腎臟血流下降而產生缺氧反應，惡化腎小管間質的損傷和纖維化，造成高血壓¹⁴。若同時給予 oxonic acid 和 allopurinol 可以部分緩解腎皮質血管收縮，及防止腎小血管病變和腎絲球高血壓。Long 等人也發現高尿酸血症使得主動脈和腎臟動脈的內皮素 (endothelin-1) 基因表現量增加，血管內皮一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 基因表現量下降¹⁵。Xu 等人利用動物模式¹⁶，證實高尿酸血症會活化腎臟上皮鈉離子通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 表現，進而增加鈉離子再吸收，使血壓升高。若以降尿酸藥物 benzbromazone 治療，可使血液尿酸值下降，減少上皮鈉離子通道的表現，減少尿鈉再吸收，降低血壓值。

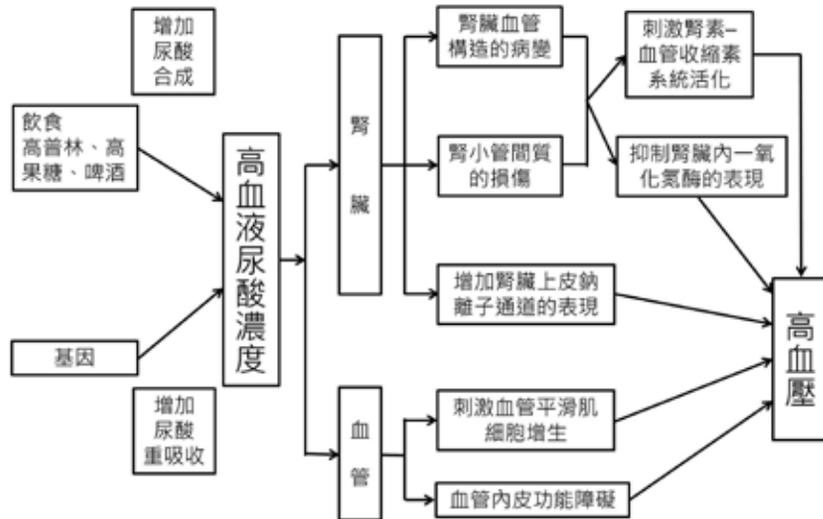
簡言之，Mazzili 等人成功地建立高尿酸血症動物研究模式，利用 2% oxonic acid 抑制尿酸酶，使得 Sprague-Dawley 鼠血液尿酸濃度上升，造成腎臟內血管構造損傷，進而讓大鼠血壓上升。之後的學者循此動物模式，更進一步證實高尿酸血症可以經由不同的機轉造成血壓的上升。(參見附圖一)

二、尿酸與高血壓的流行病學

Lee 等人利用韓國健康管理協會 (Korea Association of Health Promotion) 45,098 人的健康檢查資料，平均受檢者年齡 39 歲，男性占 53.3%，進行分析¹⁷。對比年齡 60 歲以上的族群，Lee 等人發現年齡層為 < 40 歲和 40-59 歲二組，其血中尿酸值與血壓之間的關聯性較強¹⁷。似乎高尿酸血症與高血壓的關聯性，在不同年齡層的族群有不同的結果，暗示尿酸-血壓的關聯性可能會受年紀差異影響。以下謹就不同年齡族群所觀察到的流行病學研究結果，分別作介紹。

(一) 中、老年族群高尿酸血症與高血壓的流行病學研究

一個大規模的華人社區調查顯示，14,451 位無高血壓病史的成人，罹患高血壓前期的比



說明：因高普林飲食和基因等致血液尿酸濃度上升。動物實驗證實，尿酸經由腎臟和血管的損傷，活化腎素-血管收縮素系統、抑制一氧化氮酶表現、刺激血管平滑肌細胞增生、和造成血管內皮功能障礙等機轉，使得血壓上升。

圖一：高尿酸血症相關高血壓的致病機轉。

例隨血液尿酸值升高而增加；然此現象在年齡大於 60 歲的族群中並不顯著¹⁸。關於年紀對尿酸與高血壓間相關性的影響，Forman 等學者自 Health Professionals' Follow-up Study (HPFS) 中挑選 750 對個案進行病例對照研究，發現年紀小於 60 歲和大於 60 歲二組中，每增加一個標準差血液尿酸值對高血壓的罹病風險比分別為 1.38 (95% 信賴區間 1.05-1.81) 和 0.90 (95% 信賴區間 0.74-1.10)¹⁹。另一個日本的世代研究²⁰，收納 26,442 位年齡 18 到 60 歲的男性，平均追蹤 7.2 年，年齡小於 40 歲和大於 40 歲兩組中，高尿酸者比尿酸不高者的高血壓罹病風險比分別為 1.10 (95% 信賴區間 1.03-1.16) 和 1.48 (95% 信賴區間 1.38-1.59)。Sundstrom 等人分析 Framingham Heart Study 和 Framingham Offspring Study 資料，發現為期 4 年追蹤，經多變項校正後，每增加一個標準差的血液尿酸濃度，受檢者罹患高血壓的風險增加 11%²¹；然後續追蹤至 12 年，到受檢者年齡變老後，血中尿酸值與高血壓發生的相關性才未達統計顯著差異。以上二個世代研究均發現尿酸與年紀之間存在有交互作用。

相較於老年人，尿酸對高血壓的影響在中年人較為顯著。吾人推論老年人的高血壓成

因複雜，隨年紀增長，其他傳統的心血管疾病相關的危險因子，如抽菸、肥胖、糖尿病、高血脂血症等對血壓影響程度較尿酸之影響為增強。因此若欲單純探討高尿酸血症對人類血壓值的影響，建議以年輕族群較為合適作為研究對象。

(二) 年輕族群尿酸與高血壓的流行病學 (參見附表一)

1. 橫斷面研究

參與第三次美國全國健康檢查調查 (National Health Examination Survey III, 1966-1970) 的 12 到 17 歲青少年，經過年齡、身高、體重和性發育程度等因子校正後，發現血中尿酸值可預測男性高血壓發生²²。而且尿酸值高於 5.5 mg/dL，對血壓就開始有顯著的影響^{23,24}。Jone 等學者紀錄平均年紀僅有 14 歲的青少年血液生化值、門診血壓、及 24 小時動態血壓監測值，經過年齡、性別、種族和身體質量指標校正後，不論收縮壓或舒張壓均與血液尿酸值有顯著相關²⁵，同時隨著血液尿酸值增加 1 mg/dL，罹患舒張期高血壓 (diastolic hypertension) 的勝算比成為 2.1 倍 ($p = 0.0055$)。近期針對兒童青少年研究尿酸與高血壓間的相

表一：兒童、青少年尿酸值與高血壓的流行病學

研 究	受試者	受試者年齡	高血壓風險
Khan 等人 (1972) ²⁸	1000 男性兵役入訓	17-25	5 年增加高血壓風險 2 倍
Torok 等人 (1985) ³⁰	17643	6-19	高尿酸預測高血壓
Goldstein 和 Manowitz (1993) ²²	6768	6-17	高尿酸預測男性高血壓
Feig 和 Johnson (2003) ²³	165 高血壓	6-18	尿酸高於 5.5 mg/dL 預測高血壓
Alper 等人 (2005) ²⁷	577	5-17	11.4 年預測舒張期高血壓
Jones 等人 (2008) ²⁵	104 原發性高血壓	7-18	高尿酸預測舒張期高血壓 (OR = 2.1, 95% 信賴區間 1.2-3.7)
Loeffler 等人 (2012) ²⁴	6036	12-17	尿酸高於 5.5 mg/dL, 增加高血壓風險 (OR=2.03, 95% 信賴區間 1.38-3.00)
Gaffo 等人 (2013) ²⁹	4752	18-30	20 年增加男性高血壓風險 (HR=1.25, 95% 信賴區間 1.15-1.36)
潘碩等人 (2014) ²⁶	3778	10-15	高尿酸預測高血壓 (最高比最低四等分組 OR=1.81, 95% 信賴區間 1.18-2.78)

OR, odds ratio. HR, hazard ratio.

關性、較大規模的觀察性研究，是從 Xinjiang Congenital Heart Disease Survey (XCHDS) 挑選 10 到 15 歲兒童青少年，男女人數分別為 1,787 和 1,991 人。在多變項校正後，最高尿酸組別 (> 4.1 mg/dL) 比最低組別 (\leq 2.7 mg/dL)，仍有 1.81 倍罹患高血壓的機會²⁶。

2. 世代研究

尿酸對年輕族群血壓值的世代追蹤，除了呈現有意義的正相關外，更證明尿酸可能為日後罹患高血壓的獨立預測因子。Bogalusa Heart Study²⁷ 針對 577 個兒童和青少年 (年齡 5 到 17 歲) 平均追蹤 12 年，發現兒少時期的血液尿酸值可以獨立預測成人時是否會發生高血壓。以色列的研究針對年齡在 17 到 25 歲的男性，追蹤五年，發現高尿酸血症增加高血壓發病的風險，血液尿酸濃度在最高三分之一值的族群發生高血壓的風險是最低三分之一值族群的二倍²⁸。CARDIA study 追蹤 4,752 個 18 至 30 歲非裔美國人和白種人 20 年，經過校正多項危險因子，如年齡、性別、種族、腎絲球廓清率、低密度和高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯、空腹胰島素、菸酒狀態、教育程度以及收案地點後，發現男女性每增加 1 mg/dL 血液尿酸值其高血壓的罹病風險，分別為 1.25 (95% 信賴區間 1.15-1.36) 和 1.06 (95% 信賴區間 0.97-1.16)²⁹。

以上三個研究對象的年齡層從 5 歲到 30 歲，在 5 到 20 年長期追蹤下，一致發現兒少年輕時期的高血尿酸是日後罹患高血壓的獨立危險因子。

三、高尿酸血症與高血壓的人體試驗

Feig 等學者在 2008 年發表史上第一篇探討降尿酸藥物對年輕族群高血壓影響的雙盲隨機對照實驗³¹。該研究對象為年紀 11 到 17 歲的青少年，血液尿酸值高於 6 mg/dL，且併有第一期高血壓 (血壓值在同年齡、性別、身高的血壓值 95 百分位以上)，共有 30 位受試者進行隨機分派交叉試驗，以一天二次 200 mg allopurinol 治療四週，用以比較 allopurinol 治療組和安慰劑組的血壓變化差異。此研究結果顯示，24 小時動態血壓監測收縮壓和舒張壓值，在服用 allopurinol 組分別下降 6.3 mmHg 和 4.6 mmHg，相較安慰組分別上升 0.8 mmHg 和下降 0.3 mmHg，服用 allopurinol 可使約三分之二的受試者血壓降至正常範圍，其全身血管阻抗 (systemic vascular resistance) 及血漿腎素活性 (plasma renin activity) 均顯著下降。

上述研究雖僅是一個短期的小型研究，研究結果卻令人震驚。然另有學者提出二點質疑：(1) allopurinol 本身具有抗氧化作用，本實

驗無法排除 allopurinol 降壓效果來自其抗氧化作用；(2) 再者，70% 受試者屬肥胖體型，就算結果為真，無法廣泛應用在其他非肥胖的青少年。該文作者針對第二點提出解釋，約二成的肥胖青少年有高血壓，但不到 3% 正常體重的青少年有高血壓，故若結果為真，仍可應用在大多數罹患高血壓的青少年。Feig 研究團隊為解釋第一點質疑，隨後進行了另一個隨機對照雙盲試驗³²。研究對象同樣為年紀 11 到 17 歲的青少年，血液尿酸值高於 5 mg/dL 同時併有高血壓前期，身體質量指數高於同年齡、性別的 95 百分位。共有 60 位受試者參與試驗，分成三組以一天二次 100mg allopurinol、一天二次 150mg probenecid 和一天二次安慰劑測試一週，之後雙倍劑量進行藥物治療七週，再觀察比較不同治療組別間血壓變化。研究結果顯示，相較安慰組還分別上升 1.7 mmHg 和 1.6 mmHg，二個服藥治療組的收縮壓和舒張壓均顯著下降 10.2 mmHg 和 9.0 mmHg，且服藥組的全身血管阻抗也有顯著下降。此研究再次證明不論用 allopurinol 抑制尿酸合成或用 probenecid 促尿酸排除，均可使血液尿酸值和血壓下降，重現前次實驗結果。同時，因 probenecid 無抗氧化作用，Feig 等作者解釋試驗所觀察到的降血壓效果，應該來自降低血中尿酸值，而非僅來自 allopurinol 的抗氧化作用。

四、未來研究方向

在動物研究和人體試驗，吾人均發現高尿酸血症與血壓升高有密切關聯性，其可能的生理機轉目前仍侷限在動物研究，在人類方面的臨床實證較貧乏。此外，目前臨床是根據人體產生尿酸結晶引起急性痛風發作，來定義血液尿酸值 6.8 mg/dL 間為正常上限值。若以預防發生高血壓為目標，高尿酸血症的診斷參考值是否需要修正，仍待更多研究來證實。

結 論

隨著越來越多研究證實高尿酸血症與高血壓之間有密切關聯。吾人以為：針對高尿酸血症的年輕族群，若沒有合併高血壓，建議從

生活型態介入，如減重、戒酒、飲食習慣的調整等，降低血液尿酸值，或許會減少日後罹患高血壓的風險；對於同時併有血壓升高的年輕族群，根據最新發表的考科藍實證醫學資料庫 (Cochrane Database of Systemic Review)，僅有三篇臨床試驗符合嚴格實證條件，目前的研究結果仍不足建議以降尿酸藥物來治療年輕族群的高血壓³³。但是利用降尿酸藥物來輔助治療高尿酸血症相關之高血壓，仍不失為一個研究新治療的方向。根據美國全國健康與營養檢查調查顯示，年齡 20 到 40 歲高尿酸血症和高血壓的盛行率分別約為 17%³⁴ 和 7.3%³⁵，影響所及超過一千二百萬人和五百萬人。考慮到此二個族群的人數眾多與兩者關聯密切，確實值得再深入研究高尿酸血症與血壓升高間的交互作用。

參考文獻

1. Rosner B, Cook NR, Daniels S, Falkner B. Childhood blood pressure trends and risk factors for high blood pressure: the NHANES experience 1988-2008. *Hypertension* 2013; 62: 247-54.
2. Lin FH, Chu NF, Hsieh AT. The trend of hypertension and its relationship to the weight status among Taiwanese young adolescents. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 48-55.
3. Conkar S, Yilmaz E, Hacikara S, Bozabali S, Mir S. Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *J Clin Hypertens* 2015; 17: 760-6.
4. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 657-65.
5. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007; 119: 237-46.
6. Hoq S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure predicts adult microalbuminuria in African Americans, but not in whites: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1036-41.
7. McNiece KL, Poffenbarger TS, Turner JL, Franco KD, Sorof JM, Portman RJ. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents. *J Pediatr* 2007; 150: 640-4.
8. Ma J, Wang Z, Dong B, Song Y, Hu P, Zhang B. Quantifying the relationships of blood pressure with weight, height and body mass index in Chinese children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 413-8.
9. Ewald DR, Haldeman Ph DL. Risk Factors in Adolescent Hypertension. *Glob Pediatr Health* 2016; 3:

- 2333794x15625159.
10. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR, Jr., Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults*. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 13-21.
 11. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
 12. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991-7.
 13. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355-60.
 14. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005; 67: 237-47.
 15. Long CL, Qin XC, Pan ZY, et al. Activation of ATP-sensitive potassium channels protects vascular endothelial cells from hypertension and renal injury induced by hyperuricemia. *J Hypertens* 2008; 26: 2326-38.
 16. Xu W, Huang Y, Li L, et al. Hyperuricemia induces hypertension through activation of renal epithelial sodium channel (ENaC). *Metabolism* 2016; 65: 73-83.
 17. Lee JJ, Ahn J, Hwang J, et al. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens* 2015; 21: 14-20.
 18. Liang J, Xue Y, Zou C, Zhang T, Song H, Qi L. Serum uric acid and prehypertension among Chinese adults. *J Hypertens* 2009; 27: 1761-5.
 19. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 287-92.
 20. Yokoi Y, Kondo T, Okumura N, et al. Serum uric acid as a predictor of future hypertension: Stratified analysis based on body mass index and age. *Prev Med* 2016; 90: 201-6.
 21. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
 22. Goldstein HS, Manowitz P. Relation between serum uric acid and blood pressure in adolescents. *Ann Hum Biol* 1993; 20: 423-31.
 23. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 247-52.
 24. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* 2012; 59: 811-7.
 25. Jones DP, Richey PA, Alpert BS, Li R. Serum uric acid and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. *Pediatr Res* 2008; 64: 556-61.
 26. Pan S, He CH, Ma YT, et al. Serum uric acid levels are associated with high blood pressure in Chinese children and adolescents aged 10-15 years. *J Hypertens* 2014; 32: 998-1003.
 27. Alper AB, Jr., Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-8.
 28. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J* 1972; 84: 171-82.
 29. Gaffo AL, Jacobs DR, Jr., Sijtsma F, Lewis CE, Mikuls TR, Saag KG. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1321-7.
 30. Torok E, Gyarfás I, Csukas M. Factors associated with stable high blood pressure in adolescents. *J Hypertens Suppl* 1985; 3: S389-90.
 31. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300: 924-32.
 32. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension* 2012; 60: 1148-56.
 33. Gois PH, Souza ER. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD008652.
 34. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3136-41.
 35. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303: 2043-50.

Recent Progress in Studies on the Relationship between Hyperuricemia and Hypertension in the Young

Kuan-Hung Lin^{1,2}, Chen-Chang Yang^{2,3}, and Chii-Min Hwu^{4,5}

¹*Department of Medicine, National Yang-Ming University Hospital, Yi-Lan, Taiwan;*

²*Institute of Public Health, ⁵Faculty of Medicine, National Yang-Ming University Taipei, Taiwan;*

³*Division of Toxicology & Occupation Medicine, ⁴Section of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan*

Hypertension is the most prevalent disease of the world, and is becoming more common in adolescents. National Health and Nutrition Examination Survey has shown the mean systolic and diastolic blood pressure increased among American children and adolescents. Children hypertension has been associated with an increased risk of developing hypertension, microalbuminuria, and metabolic syndrome. Elevated blood pressure in children and adolescents are known to be correlate to age, gender, ethnicity, and body mass index. It lacks biomarkers to explore which have a more powerful impact on blood pressure levels. Animal experimental studies and epidemiologic studies demonstrated an elevation in serum uric acid is strongly associated with having an elevated blood pressure. Plausible physiologic mechanism that links hyperuricemia and hypertension involves renal arteriopathy, renal tubulointerstitial injury, activation of renin-angiotensin system, stimulation of smooth muscle cells proliferation and endothelial dysfunction. This article is to investigate the association of serum uric acid and blood pressure in children and adolescents and to study the rationale in urate-lowering therapy as an anti-hypertensive treatment in youths. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 317-324)