



·综述·

高尿酸血症对不同射血分数心力衰竭的影响

高芳芳 王世一 杨倩文 冯淑芝

300070 天津医科大学

通信作者: 冯淑芝, 电子信箱: shuzhifeng@hotmail.com

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.05.025

【摘要】 近期研究表明,血尿酸水平升高与不同射血分数心力衰竭(心衰)的发生发展及不良心血管事件等预后相关,且高尿酸血症对不同射血分数心衰的预后存在差异。高尿酸血症主要通过炎症反应及氧化应激等机制参与心衰的发生发展,黄嘌呤氧化酶的活化是其中的关键一步,故抑制黄嘌呤氧化酶活性的药物有望成为治疗心衰的选择之一。但药物干预高尿酸血症对心衰患者预后的影响仍需进一步研究。

【关键词】 心力衰竭; 射血分数; 高尿酸血症; 氧化应激; 炎症反应

Effect of hyperuricemia on different ejection fraction heart failure Gao Fangfang, Wang Shiyi, Yang Qianwei, Feng Shuzhi

Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Feng Shuzhi, Email: shuzhifeng@hotmail.com

【Abstract】 Recently, more and more studies have shown that the increase of serum uric acid level is related to the occurrence and development of Heart failure (HF) with different ejection fraction and the prognosis of adverse cardiovascular events, and the prognosis of hyperuricemia may be different for HF with different ejection fraction. Hyperuricemia is mainly involved in the occurrence and development of HF through inflammatory reaction and oxidative stress. The activation of xanthine oxidase is one of the key steps. Therefore, drugs that inhibit the activity of xanthine oxidase are expected to become therapeutic drugs for heart failure. One of the choices of decline. However, the effect of drug intervention on the prognosis of patients with heart failure needs to be further discussed.

【Key words】 Heart failure; Ejection fraction; Hyperuricemia; Oxidative stress; Inflammation

心力衰竭(心衰 Heart failure)是指由心脏结构或功能异常导致心室收缩或舒张能力受损而引起的以呼吸困难、下肢水肿、乏力等典型症状为特征的一种临床综合征,是多种心血管疾病的严重和终末阶段。2016年,欧洲心脏病学会提出根据左室射血分数将心衰分为3类,即射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)和射血分数中间值的心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)^[1]。目前多项研究表明,血清高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)与心衰的发生及心衰的不良结局相关,甚至有研究表明高尿酸血症可以作为评价心衰再入院的一个指标。本文就高尿酸血症对不同射血分数心衰的影响做一综述。

1 HUA 的概况及对 HF 的影响

我国高尿酸血症的患病率逐年增高。一项调查我国 7

城市高尿酸患病率的研究表明,高尿酸总患病率为 13.1%^[2]。尿酸是体内嘌呤代谢的终产物,经人体的肾脏和肝脏排泄,正常人体每天尿酸的产生、排泄基本平衡,尿酸是由饮食摄入和体内分解的嘌呤化合物在肝脏中产生的,当尿酸生成过多和或排泄减少均可导致 HUA。目前我国专家共识将高尿酸定义为血尿酸水平 > 420 mmol/L (7 mg/dl),且认为 HUA 不仅可导致痛风,还可引起心、脑、肾等多器官的损害。

研究表明 HUA 与 HF 患者发生 HF 和不良结局的风险增加有关,甚至有研究表明 HUA 可以作为评价心衰再入院的一个简单且实用的指标。有荟萃分析显示,尿酸水平每增加 1 mg/dl,心衰的发生率增加 19%,心衰的全因死亡率增加 4%^[3]。我国也有研究表明 HUA 为慢性心衰的一项独立危险因素,且慢性心衰患者血尿酸水平越高,心功能状态越差^[4]。心衰临床表现多样,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)可用于评价心衰的严重程度,对指导



治疗、判断预后具有重要作用。2016 年,欧洲心脏病学会提出根据 LVEF 将心衰分为 HFrEF、HFpEF、HFmrEF 3 类。下面结合国内外最新研究就高尿酸血症对不同射血分数心衰的影响展开分析。

1.1 HUA 对 HFrEF 的影响

HFrEF 是指左室射血分数 $< 40\%$ 的一种心衰^[1]。国内一项纳入 1 182 例心衰患者的研究表明,HFrEF 患者尿酸水平明显高于非 HFrEF 患者^[5]。国外也有研究表明,在急性心衰患者中,尿酸浓度越高,心衰患者的射血分数越低^[6]。Okazaki 等^[7]对 889 名急性心衰患者进行研究,发现 HUA 组患者 LVEF 明显低于尿酸正常组。Jankowska 等^[8]对 119 例稳定期、轻中度心衰患者进行研究,尿酸水平与 LVEF 呈负相关,与 C-反应蛋白呈正相关($r = 0.31, P = 0.003$),且 HUA 与心衰不良预后有关。HUA 的心衰患者 18 个月生存率为 71% (95% CI: 58% ~ 84%),而尿酸正常的心衰患者为 89% (95% CI: 81% ~ 96%),两组有明显差别 ($P = 0.01$)。推测 HUA 可能导致炎症激活从而导致心衰的不良预后。Mogensen 等的研究表明,尿酸水平越高,男性 HFrEF 患者越多,且 HFrEF 患者因心衰再入院率及全因死亡率的风险越高。对 LVEF 在 10% ~ 25% 的心衰患者进行为期 30 天的研究发现,HUA 可增加心衰全因死亡率^[9]。综合国内外多项研究,HFrEF 患者尿酸水平偏高,且 HUA 可增加 HFrEF 患者因心衰再入院率及全因死亡率,原因可能是 HUA 导致炎症激活,参与心衰的发生发展。

1.2 HUA 对 HFpEF 的影响

HFpEF 是指左室射血分数 $> 50\%$ 的一种心衰^[1]。HFpEF 与传统意义的心力衰竭原因不尽相同,可能与心肌异常、心肌僵硬、心室-动脉偶联硬化、心脏储备功能受限、炎症、肺动脉高压、右心功能不全、肾功能不全、腹部脏器功能失调有关。对 173 例 HFrEF 和 151 例 HFpEF 进行研究发现,HUA 分别占 43% 和 57% ($P = 0.01$),HFpEF 患者高尿酸血症发病率要高于 HFrEF 患者;且在 HFpEF 患者中,单因素分析 [危险比 (hazard ratio, HR) = 2.25, 95% CI: 1.44 ~ 3.50, $P < 0.001$] 和多因素分析 ($HR = 2.38, 95\% CI: 1.32 \sim 4.28, P = 0.004$) 均显示 HUA 是终点事件的唯一显著预测因子;而在 HFrEF 患者中,并未发现 HUA 对预后的影响^[10]。一项对 1 009 例成人左心室肥厚和疑似左心室舒张功能不全患者随访 7.2 年的研究显示,尿酸水平较高组与尿酸水平较低组相比,新发 HFpEF ($HR = 1.761, 95\% CI: 1.119 \sim 2.772, P = 0.015$) 和发生严重心血管不良事件的风险更高 ($HR = 1.664, 95\% CI: 1.086 \sim 2.547, P = 0.019$)^[11]。在 HFpEF 患者中研究 HUA 与死亡率关系发现,HUA 是全因死亡率的独立预测因子 ($HR = 1.98, 95\% CI: 1.036 \sim 3.793, P = 0.039$);同时,HUA 与 HFpEF 的动脉僵硬、运动能力受损和高死亡率有关^[12]。赵欣等^[13]还发现 HUA 不仅是 HFpEF 的危险因素,且尿酸水平与 HFpEF 患者心衰严重程度相关,结合尿酸水平可对患者的心衰严重程度进行客

观的判断。综合以上多项研究,HUA 在 HFpEF 患者中发病率较高,且 HUA 患者与尿酸水平正常组相比,发生 HFpEF 及心血管不良事件的风险更高,HUA 是 HFpEF 的独立危险因素,且与心衰严重程度及全因死亡率等终点事件相关,可能的原因是糖尿病、肥胖等代谢性疾病是 HFpEF 的常见病因,代谢紊乱可增加氧化应激,从而推动心衰的发展。

1.3 HUA 对 HFmrEF 的影响

HFmrEF 是指左室射血分数在 40% ~ 49% 范围内的一种心衰^[1]。2016 年,欧洲心脏病学会心衰指南首次明确定义 HFmrEF 为有心力衰竭症状且 LVEF 在 40% ~ 49% 之间。HFmrEF 代表着一个新的、不同的心衰分类,我国一项研究比较不同射血分数心衰患者的临床特征,结果显示 HFmrEF 的尿酸水平介于 HFrEF 和 HFpEF 之间,即 HFmrEF 尿酸水平显著低于 HFrEF,但高于 HFpEF,而且 HFmrEF 的多种临床特征都介于 HFrEF 和 HFpEF 之间^[14]。目前尚未有研究表明 HUA 对 HFmrEF 的发生发展产生影响,但既往研究表明 HUA 是 HFrEF 及 HFpEF 的危险因素,且与心衰的预后相关,HFmrEF 的多种临床特征均介于 HFrEF 和 HFpEF 之间,由此推测 HUA 可能与 HFmrEF 的发生发展及预后相关。

2 HUA 导致 HF 可能的机制

大量研究表明,HUA 与高血压、冠心病、心房颤动等多种心血管疾病相关。而高血压、冠心病、心房颤动已成为心衰的主要病因,故推测 HUA 可能通过相似的病理生理机制影响心力衰竭。首先,尿酸是黄嘌呤代谢的终产物,而这个过程需要黄嘌呤氧化酶的参与,黄嘌呤氧化酶是体内活性氧产生的一个关键酶,可反映体内氧化应激状态,而氧化应激在 HF 的发生发展中发挥重要作用,尿酸水平升高反映黄嘌呤氧化酶活性增加,过量的活性氧可能影响心肌重塑从而影响 HF 的发生发展^[15]。故抑制黄嘌呤氧化酶活性的药物有望成为治疗 HF 的选择之一。非布司他可选择性抑制黄嘌呤氧化酶,是一种新型降尿酸药物,我国一项观察非布司他对合并 HUA 的老年心衰患者心功能的影响的研究显示,治疗 6 个月后,治疗组和对照组患者的血清尿酸、N 末端 B 型利钠肽前体水平、左室收缩末期内径、左室舒张末期内径均呈下降趋势,治疗组下降则更明显 (均为 $P < 0.05$);而 LVEF、6 min 步行距离均呈升高趋势,治疗组较对照组上升幅度更为显著 (均为 $P < 0.05$)。故非布司他能降低合并 HUA 的老年心衰患者的血清尿酸水平,显著改善心功能。别嘌醇同样可以发挥黄嘌呤氧化酶抑制作用,故别嘌醇也能缩小左室舒张末期内径 (LVDd)、左室收缩末期内径 (LVDs),进而提高 LVEF。另外,HUA 可增加内皮素-1 水平,降低一氧化氮水平,产生心脏血管舒张障碍,心脏后负荷增加,导致心肌缺血、心肌细胞损害及心室重塑加速 HF 的发生发展。另一方面,血清尿酸水平与高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-1 等多种炎性标志物呈正相关,而炎症反应可以促



进血管收缩介质激活及生长因子释放,从而参与心肌缺血及心室重塑。有研究表明白细胞介素-1 还可发挥负性肌力作用参与 HF 的发生发展。血尿酸还可以通过激活促炎性细胞因子或局部组织血管紧张素-醛固酮系统来促进炎症反应。此外,血尿酸还参与固有免疫系统的激活从而影响心衰的发生发展。

3 展望

综上所述,在 3 种心衰患者中,血尿酸水平较正常偏高,且在 HFrEF 和 HFpRF 患者中,HUA 是 HF 发生发展的独立危险因素,并与心血管不良事件及全因死亡率等终点事件相关。但在 HFmrEF 患者中,HUA 对 HFmrEF 的发生发展的作用及不良预后的关系并不明确。HUA 主要通过炎症反应及氧化应激等机制参与 HF 的发生发展,而黄嘌呤氧化酶的活化是其中的关键一步,故抑制黄嘌呤氧化酶活性的药物有望成为治疗心衰的选择之一。但目前仍无大规模前瞻性研究显示降尿酸药物可改善心衰预后,且 FDA 对非布司他的心血管安全性进行警示,故还需研究心衰患者服用降尿酸药物的长期疗效及远期预后。

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *European Heart Journal: The Journal of the European Society of Cardiology*, 2016, (27):2129-2129U130.
- [2] 王荣, 汤哲, 孙菲, 等. 中国 7 城市老年人高尿酸血症患病率调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, (3): 286-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.03.007.
Rong W, Zhe T, Fei S, et al. Prevalence of hyperuricemia in the elderly in 7 areas of China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, (3): 286-288. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.03.007.
- [3] Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis[J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17(1): 25-30. DOI:10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
- [4] 刘倩, 任凤学, 苏豪. 血尿酸水平与慢性心力衰竭患者心功能状态的相关性分析[J]. *中国心血管病研究*, 2018, (5): 424-427. DOI:10.3969/j.issn.1672-5301.2018.05.011.
Qian L, Feng XR, Hao SU. Correlation analysis of serum uric acid level and cardiac function in patients with chronic heart failure[J]. *Chin J Cardiovasc Res*, 2018, (5): 424-427. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2018.05.011.
- [5] 周浩斌, 色珍, 白煜佳, 等. 射血分数减低和非射血分数减低心力衰竭患者的临床特征和预后[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文)*, 2018, 2: 65-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.06.001.
Haobin Z, Zhen S, Yujia B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure and reduced versus non-reduced ejection fraction[J]. 2018, 2: 65-70. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.06.001.
- [6] Pakzad R, Ashrafi-Asgarabad A, Safiri S. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure; Methodological issues[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2): 199. DOI:10.1016/j.jjcc.2017.01.001.
- [7] Okazaki H, Shirakabe A, Kobayashi N, et al. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5): 384-391. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.04.013.
- [8] Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(2): 151-155. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.10.033.
- [9] Amin A, Chitsazan M, Shiukhi Ahmad Abad F, et al. On admission serum sodium and uric acid levels predict 30 day rehospitalization or death in patients with acute decompensated heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(2): 162-168. DOI: 10.1002/ehf2.12135.
- [10] Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, et al. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(7): 1146-1150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
- [11] Gu J, Fan YQ, Zhang HL, et al. Serum uric acid is associated with incidence of heart failure with preserved ejection fraction and cardiovascular events in patients with arterial hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(3): 560-567. DOI: 10.1111/jch.13210.
- [12] Shimizu T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Relationship of hyperuricemia with mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(7): H1123-1129. DOI: 10.1152/ajpheart.00533.2015.
- [13] 赵欣, 赵全明. 血尿酸水平与射血分数保留心力衰竭的关系[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, (7): 517-519, 532. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2016.07.005.
Xin Z, Quanming Z. Correlation between levels of serum uric acid with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Diseases*, 2016, (7): 517-519, 532. DOI:10.3969/j.issn.1007-5062.2016.07.005.
- [14] 周浩斌, 安冬琪, 詹琼, 等. 不同射血分数心力衰竭患者临床特征和预后的回顾性分析[J]. *中华内科杂志*, 2017, (4): 253-257. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.003.
Haobin Z, Dongqi A, Qiong Z, et al. A retrospective analysis of clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with different left ventricular ejection fractions[J]. *Chin J Intern Med*, 2017, 4: 253-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.04.003.
- [15] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1811-1821. DOI: 10.1056/NEJMr0800885.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:李鹏)