

高尿酸血症——心血管事件的独立危险因素

叶 瑛综述 贾 楠审校

【摘要】 尿酸是嘌呤分解代谢的最终产物。大量流行病学证据和临床研究显示,高尿酸血症与心血管事件的发病率及死亡率相关,是心血管事件的独立危险因素。高尿酸血症导致氧化应激、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖,发挥了重要的病理生理作用。该文就高尿酸血症对心血管事件的影响和发生机制加以综述,并介绍黄嘌呤氧化酶抑制剂和氯沙坦等一些降血清尿酸药物在治疗心血管疾病方面的临床应用。

【关键词】 高尿酸血症;心血管事件;黄嘌呤氧化酶抑制剂

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.012

尿酸(尿酸盐),由碳、氢、氧、氮等元素组成,是人和灵长类动物、鸟类、某些爬行动物及昆虫体内嘌呤碱分解代谢的最终产物。当体内尿酸异常增多或排出障碍时,临床上即称之为高尿酸血症,目前对高尿酸血症的定义是血清尿酸男性 ≥ 7 mg/dl,女性 ≥ 6 mg/dl (1 mg/dl = 60 μ mol/L)^[1]。以往在慢性心力衰竭和高血压患者中已经发现高尿酸血症与心血管事件的发病率和死亡率相关,近年的研究结果显示:血清尿酸浓度的升高与氧化应激、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖等有密切联系,高尿酸血症是心血管事件的一项独立危险因素^[2-4]。

1 高尿酸血症对心血管事件的影响

大量流行病学证据和临床研究均证实了高尿酸血症是心血管事件的独立危险因素。许多研究证明其与高血压发生相关^[5-8]。一项对 55 例高血压患者和 25 名正常人的颈动脉内膜-中膜进行测定的研究中发现,高血压组的颈动脉内膜-中膜厚度较正常组增厚,而合并高尿酸血症的高血压组的颈动脉内膜-中膜厚度明显高于单纯高血压组 ($P < 0.001$),最终得出“高尿酸血症是高血压的独立危险因素”的结论^[7]。对于已经存在严重冠状动脉硬化(狭窄程度 $\geq 75\%$)的患者,有研究显示:尿酸升高 ≥ 1 mg/dl 时,不良心血管事件的发生率即明显升高 ($P = 0.042$),并且两者呈正相关^[2]。PreCIs 研究对具有心血管事件高危因素的患者进行跟踪随访中也发现,尿酸升高 1 mg/dl,死亡率即增加

39%^[9]。荟萃分析也证实:高尿酸血症是心血管事件的发病率和死亡率的独立危险因素(95%的 CI: 1.09 和 1.12)^[10]。以上研究结果明确了高尿酸血症在心血管事件高危人群中的危害。国内最近对 41 879 名健康男性和 48 514 名健康女性为期平均 8.2 年的随访研究发现,血清尿酸 ≥ 7 mg/dl 时,心血管事件低危组的全因死亡率和不良心血管事件发生率的危险比分别为 1.24 ($P = 0.02$) 和 1.48 ($P = 0.16$)^[4];同样对 417 734 名欧美健康人为期平均 11.8 年的随访发现,在校正潜在的混淆因素后,随着尿酸水平的升高,急性心肌梗死、缺血性中风和慢性心力衰竭的发病率逐渐升高,其中慢性心力衰竭的发病率增高最为显著^[3]。以上两项研究均表明:低危人群中的高尿酸血症也是心血管事件的独立危险因素。

2 高尿酸血症导致心血管事件发生的机制

尿酸在人体血浆中是重要的抗氧化剂,60%的尿酸具有清除自由基的功能。但尿酸升高到一定程度,例如达到高尿酸血症水平时,尿酸的抗氧化能力则被氧化应激所掩盖,从而导致心血管事件的发生^[11]。以慢性心力衰竭为例,有动物模型及临床检测均证明,在衰竭的心脏中,尿酸合成过程中的关键酶——黄嘌呤氧化酶的表达和活性均上调,而黄嘌呤氧化酶是体内产生自由基的一个主要来源。同时,高尿酸血症也可单独使低密度脂蛋白发生氧化、脂质过氧化和氧自由基产物增加,介导细胞损伤及免疫激活,还能够促进心肌细胞的凋亡、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和血小板的激活与黏附,发生心室重构,最终导致慢性心力衰竭的发生^[12,13]。

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科,上海市高血压研究所

通讯作者:贾 楠, E-mail: nanjiachina@yahoo.com.cn

在动脉粥样硬化形成过程中,黄嘌呤氧化酶可催化产生大量活性氧,后者通过降低一氧化氮的生物利用度,阻止内皮细胞的增殖,诱导内皮功能障碍。高水平的血清尿酸还可以通过刺激血管平滑肌细胞合成单核趋化蛋白-1,来激发巨噬细胞对动脉粥样硬化血管的浸润,最后激活血小板并使其黏附增加,触发或增强血栓的形成。与此同时,局部活性氧生成增加会破坏酶、受体和膜转运体机制,导致局部血管损伤加重并可能进一步增加梗死面积^[14]。

细胞生物学研究发现,正常细胞中存在一定水平的尿酸。当细胞受到损伤时,其水平也相应升高,当尿酸从损伤的细胞中释放出来后,刺激树突状细胞成熟并且参与 T 淋巴细胞的交叉抗原提呈和增殖从而导致细胞损伤及免疫激活^[15]。细胞外尿酸能够导致内皮功能障碍,而内皮细胞内尿酸水平又与内皮细胞功能障碍程度相关^[16]。

最新研究发现,200~300 $\mu\text{mol/L}$ 尿酸刺激大鼠血管平滑肌细胞 48 h 后即可使之发生增殖,并且使得细胞内血管紧张素 mRNA 表达增强,血管紧张素 II 的水平升高。这一现象说明,升高的血清尿酸可以通过激活肾素-血管紧张素系统而导致氧化应激,并刺激血管平滑肌细胞的增殖^[17]。

3 治疗高尿酸血症的药物

降低血清尿酸的药物分 2 类,其作用机制主要为:一是抑制黄嘌呤氧化酶进而抑制尿酸的产生,二是促进尿酸排泄。

黄嘌呤氧化酶抑制剂包括别嘌呤醇和别嘌呤二醇。别嘌呤醇已在上世纪 60 年代用于治疗高尿酸血症及痛风,而别嘌呤二醇是新型黄嘌呤氧化酶抑制剂。别嘌呤醇在生成别嘌呤二醇的过程中需要黄嘌呤氧化酶的催化,同时产生活性氧,增加氧自由基的生成。所以别嘌呤二醇虽然与别嘌呤醇结构相似,却比别嘌呤醇具有更强的降尿酸作用。近年来的一些小规模研究证实黄嘌呤氧化酶抑制剂在降低尿酸的同时,也降低了心血管事件的发生率,特别在慢性心力衰竭患者中效果更为显著,因为其不仅可以改善内皮功能障碍和减少氧化应激,更能改善心脏的血流动力学、功能及结构,从而提高慢性心力衰竭患者的生存率^[18-21],然而,别嘌呤二醇治疗心力衰竭(OPT-CHF)研究表明,只有心力衰竭伴高尿酸血症患者能够从该治疗中获益^[22]。

促进尿酸排泄的药物包括氯沙坦(血管紧张素 II 受体拮抗剂),阿托伐他汀(降脂药),苯溴马隆

(传统抗痛风药)。LIFE 研究发现,氯沙坦有轻度促尿酸排泄作用,并通过降低血清尿酸使 13%~29% 的不良心血管事件获益,且该作用不属于血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物的类效应^[23]。GREACE 研究发现,阿托伐他汀相对于普通治疗能更有效降低血清尿酸,且每降低 1 mg/dl,心血管事件危险性降低 23%^[24]。最新一项研究显示,苯溴马隆可以显著降低慢性心力衰竭患者体内血清尿酸($P<0.01$),但在心脏血流动力学、功能及结构方面却无显著改善。既往难以区分究竟是血清尿酸的降低还是黄嘌呤氧化酶的抑制给心血管事件带来益处,这一研究表明:单纯降低血清尿酸可能无益于慢性心力衰竭的血流动力学改善,抑制黄嘌呤氧化酶的直接作用比降低尿酸对于血流动力学的影响更重要^[25]。

4 结语

大量流行病学证据和临床研究显示高尿酸血症通过氧化应激、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖等病理机制增加心血管事件的发病率和死亡率,高尿酸血症是心血管事件的独立危险因素,降低血清尿酸可降低不良心血管事件的危险性,但需要更大样本、前瞻性的研究加以证实。对于黄嘌呤氧化酶与心血管事件直接关系的研究也有待于进一步深入。

参考文献

- [1] Yamamoto T. Definition and classification of hyperuricemia [J]. Nippo Rinsho, 2008, 66(4):636-640.
- [2] Okura T, Higaki J, Kurata M, et al. Elevated serum uric acid is an independent predictor for cardiovascular events in patients with severe coronary artery stenosis: subanalysis of the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study [J]. Circ J, 2009, 73(5):885-891.
- [3] Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein Mortality Risk study (AMORIS) [J]. Intern Med, 2009, 266(6):558-570.
- [4] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(2):225-232.
- [5] Alper AJ, Chen W, Yan L, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study [J]. Hypertension, 2005, 45(1):34-38.
- [6] Peristein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study [J]. Hypertension, 2006, 48(6): 1031-1036.

- [7] Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197(1): 159-163.
- [8] Hirotsugu M, Hiroshi Y, Kunihiro M, et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men [J]. *Circ J*, 2009, 73(4):667-672.
- [9] Loachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, et al. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease; a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2):623-630.
- [10] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease; a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res*, 2010, 62(2):170-180.
- [11] Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress; relative impact on cardiovascular risk? [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007, 17(6):409-414.
- [12] Kittlenson M, St ME, Bead V, et al. Increased levels of uric acid predicted haemodynamic compromise in patients with heart failure independently of B-type natriuretic peptide levels [J]. *Heart*, 2007, 93(3):365-367.
- [13] Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, et al. Oxidative stress and hyperuricemia; pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure [J]. *Eur Heart Fail*, 2009, 11(5):444-452.
- [14] Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 392(1-2):1-7.
- [15] Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells [J]. *Nature*, 2003, 425(6957):516-520.
- [16] Alcaïno H, Greig D, Chiong M, et al. Serum uric acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure [J]. *Eur Heart Fail*, 2008, 10(7):646-651.
- [17] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system [J]. *Hypertens*, 2008, 26(2):269-275.
- [18] Duan X, Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70(3):578-581.
- [19] Naumova AV, Chacko VP, Ouwerkerk R, et al. Xanthine oxidase inhibitors improve energetics and function after infarction in failing mouse hearts [J]. *Am Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2):837-843.
- [20] Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, et al. The effect of xanthine oxidase inhibitor upon ejection fraction in heart failure patients; Laplata Study [J]. *Card Fail*, 2006, 12(7): 491-498.
- [21] Tan Z, Dai T, Zhong X, et al. Preservation of cardiac contractility after long-term therapy with oxypurinol in post-ischemic heart failure in mice [J]. *Eur Pharmacol*, 2009, 621(3):71-77.
- [22] Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study [J]. *Am Coll Cardiol*, 2008, 51(24):2301-2309.
- [23] Høiggen A, Alderman M, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(3):1041-1049.
- [24] Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidaemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease; a subgroup analysis of the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study [J]. *Am Kidney Dis*, 2004, 43(4):589-599.
- [25] Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure; a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(1):73-81.

(收稿:2010-04-07)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 224 页)

- [8] Kannankeril PJ, Bonney WJ, Dzurik MV, et al. Entrainment to distinguish orthodromic reciprocating tachycardia from atrioventricular nodal reentry tachycardia in children [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(4): 469-474.
- [9] Kalbfleisch S, Gangasani A, Hummel J. Narrow complex tachycardia after a prior ablation; what is the mechanism? [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(4): 576-578.
- [10] Tai CT, Chen SA, Chiang CE, et al. Characteristics and radiofrequency catheter ablation of septal accessory atrioventricular pathways [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999, 22(3):500-511.
- [11] Ho RT, Mark GE, Rhim ES, et al. Differentiating atrioventricular nodal reentrant tachycardia from atrioventricular reentrant tachycardia by DeltaHA values during entrainment from the ventricle [J]. *Heart Rhythm*, 2008, 5(1): 83-88.
- [12] Man KC, Niebauer M, Daoud E, et al. Comparison of atrial-His intervals during tachycardia and atrial pacing in patients with long RP tachycardia [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995, 6(9):700-710.
- [13] Good E, Morady F. A long-RP supraventricular tachycardia; what is the mechanism? [J]. *Heart Rhythm*, 2005, 2(12): 1387-1388.

(收稿:2010-03-29 修回:2010-06-11)

(本文编辑:朱 映)