

高尿酸血症与心房颤动

张羽坤 张禹 胡兴丽 李静 赵昱

【摘要】 研究表明血清尿酸水平升高与心房颤动(房颤)的发生、维持和复发相关。高尿酸血症可能通过氧化应激、炎症反应、细胞内尿酸的聚集,导致心房电重构、机械重构,进而促进房颤发生。深入研究尿酸水平增高导致房颤发生发展的机制,探索抑制房颤发生的关键靶点,寻找合适的药物进行干预治疗具有重要意义。

【关键词】 高尿酸血症;心房颤动;血清尿酸

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.006

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常,全球大约有 3 350 万房颤患者,我国的患病人群已近 1 000 万。房颤的发病机制复杂^[1],本文主要介绍血清尿酸水平与房颤的关系,为房颤的预防和治疗提供新思路。

1 高尿酸血症(HUA)与房颤的相关性

HUA 与房颤的关系最初于 2010 年提出,近年来相关研究越来越多。我国的一项横断面研究^[2]纳入 8 937 例居民,结果显示 HUA 组比尿酸正常组的房颤发生率更高(1.1% 对 0.5%, $P=0.02$),在校正心血管危险因素后,HUA 仍与房颤相关。Mantovani 等^[3]回顾性分析了 245 例行 24 h 动态心电图检查的 2 型糖尿病患者,结果显示阵发性房颤的发生率在 HUA 组明显高于尿酸正常组(10.2% 对 2.7%, $P=0.026$),校正多种危险因素后,这种关联仍显著。Kuwabara 等^[4]回顾分析了 90 117 名健康体检者,根据是否合并房颤分组,发现房颤组较非房颤组的尿酸水平更高($OR=1.35, 95\% CI: 1.22\sim1.50$),再根据血清尿酸水平分组,HUA 组较尿酸正常组有更高的房颤患病率($OR=2.75, 95\% CI: 2.10\sim3.60$)。在排除高血压、糖尿病、高血脂、慢性肾病、使用影响血清尿酸水平的药物等因素后,分析不合并心血管相关危险因素的 49 292 例患者,发现 HUA 是房颤的独立危险因素($OR=3.19, 95\% CI: 1.81\sim5.62$)。Valbusa 等^[5]对 400 例基线时无房颤的 2 型糖尿病患者进行了为期 10 余年的随访,结果显示 42 例发生房颤,HUA 是 2 型

糖尿病患者发生房颤的独立危险因素,在校正年龄、性别、体质量指数、原发性高血压、慢性肾脏疾病、心电图特征、使用利尿药和别嘌呤醇等因素后血清尿酸水平和房颤发生仍显著相关。国内一项研究纳入 451 例高血压患者,其中 50 例合并房颤,伴有房颤的高血压患者血清尿酸水平显著高于无房颤的高血压患者,多变量回归分析显示血清尿酸水平是高血压患者发生房颤的独立危险因素^[6]。一项荟萃分析纳入 24 项研究共 80 283 例患者,结果显示 HUA 与房颤呈正相关^[7]。

2 HUA 与房颤相关的可能机制

研究表明,氧化应激参与房颤发生发展,导致心房电重构及结构重构^[8]。HUA 与氧化应激、炎症反应密切相关^[9-11]。尿酸是体内嘌呤代谢的最终产物,其产生过程是次黄嘌呤转化为黄嘌呤、黄嘌呤转化为尿酸,这两步反应都需要黄嘌呤氧化酶(XOD)的催化^[12],尿酸水平升高反映 XOD 活性增加。XOD 激活可导致活性氧(ROS)产生过多,引起心房结构重构,促进房颤发生。George 等^[13]的研究证实血清尿酸通过免疫反应介导心房肌内皮细胞的直接损伤,同时导致炎症反应进一步加重,增加心房肌细胞跨膜电位的不稳定性。XOD 是一种肝脏合成的酶,分子氧作为电子受体,在 XOD 的作用下形成超氧阴离子,在过氧化物歧化酶的作用下生成过氧化氢,或与一氧化氮结合生成过氧化亚硝酸盐,通过氧化应激介导心肌细胞损伤和功能改变,导致心肌细胞的坏死或凋亡,最终引起血栓、炎症反应和组织重构^[14],提示 HUA 是房颤发生发展的独立危险因素,且与房颤患者血栓栓塞相关。

3 HUA 与房颤的血栓栓塞风险

左房血栓形成及脱落导致的系统性栓塞是房颤的严重并发症,探索房颤患者血栓栓塞的危险分层和生物标记物具有重要意义^[15]。HUA 不仅是房颤发生的危险因素,还可增加脑卒中发生率^[16]。HUA 是无症状脑梗死的独立危险因素,特别是女性患者,但是否与房颤发生危险增加有关尚不清楚^[17]。Chao 等^[18]对既往未进行抗血小板或抗凝治疗的房颤患者进行 3 年随访,发现 14.7% 的房颤患者发生缺血性脑卒中,在调整 CHA₂DS₂-VASc 评分及合并疾病后,发现 HUA 是房颤患者发生脑卒中的独立危险因素,尤其是 CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 分的房颤患者,但是对于 CHA₂DS₂-VASc 评分 > 4 分的房颤患者,血清高尿酸水平不能预测其脑卒中发生风险。Numa 等^[19]研究提示,HUA 可以预测 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≤ 1 分的非瓣膜性房颤患者血栓栓塞风险,而对 CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 分患者无预测价值,提示 SUA 水平有助于低 CHA₂DS₂-VASc 评分房颤患者的血栓栓塞危险分层。

4 降尿酸治疗对房颤的作用

2013 年,Hermandez 等^[20]进行了一项回顾性队列研究,将 603 例心力衰竭患者分为 103 例别嘌醇组与 500 例非别嘌醇组,结果表明别嘌醇组的房颤发生率低于非别嘌醇组(HR = 0.50, 95%CI:0.20~0.90, P = 0.04),他们由此提出别嘌醇可能通过抑制氧化应激降低心力衰竭房颤的发生率。Singh 等^[21]利用医疗保险数据进行了一项回顾性队列研究,纳入 9 244 例老年患者,发现与不应用别嘌醇者相比,应用别嘌醇的老年人房颤发生率较低(HR = 0.83, 95%CI:0.74~0.93, P = 0.0013)。然而,上述 2 项研究中均无患者的尿酸数据,房颤发病率下降与血清尿酸水平的关系并不明确。别嘌醇降低房颤发病风险的可能机制,一方面考虑为别嘌醇可阻断 XOD 产生 ROS 及尿酸^[22];另一方面,别嘌醇在犬速发型心肌病模型中可抑制心房纤维化^[23]。其他潜在的机制包括抗心肌缺血作用^[24]、减少左心室质量^[25]和降压作用^[26]。目前尚无非布司他、苯溴马隆等降尿酸药物与房颤之间关系的研究。

5 小结

HUA 是房颤发生的独立危险因素,并且促进左房血栓形成,血清尿酸水平可以预测新发房颤风

险和房颤的复发,HUA 也与房颤患者血栓栓塞及脑卒中风险相关。关于降低房颤患者血清尿酸水平是否会影响房颤的发生发展尚需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8):837-847.
- [2] Chen Y, Xia Y, Han X, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(12):e019037.
- [3] Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(2):223-231.
- [4] Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231:137-142.
- [5] Valbusa F, Bertolini L, Bonapace S, et al. Relation of elevated serum uric acid levels to incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(4):499-504.
- [6] Liu T, Zhang X, Korantzopoulos P, et al. Uric acid levels and atrial fibrillation in hypertensive patients[J]. *Intern Med*, 2011, 50(8):799.
- [7] Pak S, Yatsynovich Y, Valencia D, et al. Serum uric acid and atrial fibrillation: meta-analysis[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2018, 17(3):161-166.
- [8] Korantzopoulos P, Kolettis TM, Galaris D, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115:135-143.
- [9] Doehner W, Landmesser U. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31:433-440.
- [10] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11:4145-4151.
- [11] Landmesser U, Spiekermann S, Preuss C, et al. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27:943-948.
- [12] Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2010, 51(3):209-213.
- [13] George J, Struthers AD. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1):265.
- [14] Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug[J]. *Cardiol Rev*, 2011, 19(6):265.
- [15] 姚艳, 赵婧华, 冯莉. 心房颤动合并脑栓塞患者血浆同型半胱氨酸的水平及其与 CHA₂DS₂-VASc 评分的关系[J]. *中国*

心脏起搏与心电生理杂志, 2015, 29(3):221.

- [16] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke; a systematic review and meta analysis[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61:885-892.
- [17] Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction[J]. J Neurol Sci, 2010, 297:6-10.
- [18] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation-could it refine clinical risk stratification in AF?[J]. Int J Cardiol, 2014, 170:344-349.
- [19] Numa S, Hirai T, Nakagawa K, et al. Hyperuricemia and transthoracic echocardiographic thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation at clinically low-intermediate risk[J]. Circ J, 2014, 78:1600-1605.
- [20] Hernandez FE, Tamariz L, Hare J. Allopurinol decreases the incidence of atrial fibrillation in heart failure patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(10):E409.
- [21] Singh JA, Yu S. Allopurinol and the risk of atrial fibrillation in the elderly: a study using Medicare data[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 76(1):72-78.
- [22] Stull LB, Leppo MK, Szveda L, et al. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy[J]. Circ Res, 2004, 95(10):1005-1011.
- [23] Sakabe M, Fujiki A, Sakamoto T, et al. Xanthine oxidase inhibition prevents atrial fibrillation in a canine model of atrial pacing-induced left ventricular dysfunction[J]. Cardiovasc Electrophysiol, 2012, 23(10):1130-1135.
- [24] Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo control led cross over trial[J]. Lancet, 2010, 375(9732):2161-2167.
- [25] Rekhraj S, Gandy SJ, Szwejkowski BR, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(9):926-932.
- [26] Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension[J]. Hypertension, 2014, 64(5):1102-1107.

(收稿:2020-05-11 修回:2020-09-15)

(本文编辑:程雪艳)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，
常常，去帮助，
总是，去安慰。

——爱德华·利文斯顿·特鲁多

