

高尿酸血症和心房颤动的相关性研究进展

夏丽娟 陈书艳

【摘要】 尿酸是氧化损伤和炎症反应的生物标志物,高尿酸血症与心房颤动有关。高尿酸血症可能通过炎症反应和氧化应激参与了心房重构。该文介绍高尿酸血症与心房颤动的发生、进展及复发之间的相关性,并探讨降尿酸治疗对心房颤动的影响,为心房颤动的上游治疗提供思路。

【关键词】 高尿酸血症;心房颤动;血清尿酸

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.010

心房颤动(房颤)是临床常见的心律失常之一,2017 年全球房颤患者高达 3 757 万^[1],房颤引起的脑卒中、血栓栓塞等事件严重威胁人类健康。随着人们饮食结构改变,高尿酸血症(HUA)成为继高血糖、高血脂、高血压“三高”之后的“第四高”。

1 HUA与房颤的相关性

1.1 HUA与房颤发生

血清尿酸(SUA)水平与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)等心血管疾病相关,HUA是房颤的独立危险因素。中国广州1项横断面调查发现高尿酸组的房颤发生率显著高于SUA正常组(2%对0.8%, $P<0.01$),调整相关因素后,logistic回归分析显示HUA仍与房颤相关($OR=2.19$,95%CI:1.53~3.12)^[2]。Li等^[3]发现长期升高的SUA水平与房颤发生有关,SUA每增加10 mmol/L,房颤风险增加1.3倍。Kawase等^[4]的纵向研究首次发现SUA水平与新发房颤之间具有独立相关性。然而,这些研究包含了合并高血压、糖尿病等基础疾病的研究对象,为进一步明确HUA与房颤之间的独立关系,日本进行了1项回顾性研究,首次发现在无高血压、糖尿病、血脂异常和慢性肾病的人群中,HUA是房颤的独立危险因素($OR=3.19$,95%CI:1.81~5.62)^[5]。

1.2 HUA与房颤进展

HUA水平促进房颤发生,使心房失去有效收缩,引起心房重构,可能参与由阵发性房颤向持续

性或永久性房颤的进展,并促进血栓形成。1项荟萃分析显示HUA水平不仅与房颤发生风险相关,不同类型的房颤患者SUA水平也存在明显差异,新发房颤、阵发性房颤、持续性房颤患者SUA平均值分别为5.53、5.9、6.7 mg/mL^[6]。通过对房颤患者临床数据的回顾性分析同样证实尿酸代谢异常患者(HUA或既往患有痛风)左心房血栓的患病率明显高于对照组(3.3%对0.7%, $P<0.05$)^[7]。Liu等^[8]研究发现,SUA水平是房颤患者左心房血栓的独立预测因素($OR=1.004$,95%CI:1.001~1.006, $P=0.003$),结合SUA水平能进一步评估患者血栓风险,可为CHA₂DS₂-VASc评分<2分的房颤患者的抗凝治疗提供依据。

1.3 HUA与房颤复发

有研究发现,术前高SUA的房颤患者射频消融术后复发率较高^[9]。而另1项荟萃分析发现,SUA水平升高与房颤消融术后复发风险无关^[10],但此研究纳入样本量少、异质性大,结论有争议。因此,SUA水平与房颤复发之间关系仍需要进一步研究。

2 HUA与房颤之间可能存在的机制

近年来研究发现,氧化应激可放大炎症级联反应,参与心房的结构重构和电重构^[11-12]。尿酸由嘌呤氧化代谢产生,黄嘌呤氧化酶(XO)是尿酸形成过程中的关键酶,可产生活性氧,并诱发氧化应激和炎症反应,损伤内皮细胞,促进血栓形成^[13]。尿酸还与肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活有关^[14],血管紧张素II和醛固酮升高引起心房纤维化,增加活性氧的产生。因此,HUA作为氧化损伤和炎症

作者单位:200025 上海交通大学医学院(夏丽娟);200092 上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科(陈书艳)
通信作者:陈书艳, E-mail: chenshuyan@xinhua.com.cn

反应的生物标志物可能与房颤的发生、进展有关。在 HUA 诱发房颤的小鼠模型中,尿酸可激活转化生长因子(TGF)- β 1 和 Caspase-3 蛋白的表达,诱导心房纤维化^[15],加重心房结构重构。此外,尿酸可激活心房肌细胞的 ERK 通路,提高了 Kv1.5 通道蛋白的表达,增强超快激活的延迟整流钾电流,缩短动作电位时程^[16],造成心房的电重构。Fang 等^[17]研究发现 HUA 与左心房增大独立相关,这与血尿酸可能通过心房重构参与房颤的发生一致。

此外,钠/磷酸盐协同转运蛋白(SLC17A1)作为肾脏的尿酸转运蛋白,其功能获得性变异体 rs1165196 可显著增加尿酸的排出^[18]。1 项关于血尿酸与房颤之间遗传因果关系的孟德尔随机分析发现,rs1165196 对房颤具有保护作用,进一步证实了 HUA 与房颤在遗传学上也存在相关性^[19]。

3 降尿酸治疗对房颤的影响

降尿酸治疗有促进尿酸排出(如苯溴马隆)以及抑制尿酸产生(如别嘌醇和非布司他)2 类。

3.1 促进尿酸排出类药物

在 HUA 诱发房颤的小鼠模型中,苯溴马隆治疗组的 SUA 水平低于对照组和高尿酸组,且在苯溴马隆治疗的 HUA 小鼠中可发现,苯溴马隆治疗组显著减少了心房纤维化,降低了 TGF- β 1,心房交感神经标志物(生长相关蛋白 43、酪氨酸羟化酶)的表达,提示降尿酸治疗有利于抑制心房重构^[15]。

3.2 抑制尿酸产生类药物

1 项对回顾性队列调查发现使用别嘌醇的患者新发房颤风险减少了 17%(HR=0.83, 95%CI: 0.74~0.93, $P=0.0013$)^[20]。该研究者还分析了老年患者使用别嘌醇和非布司他与房颤发生风险之间的关系,发现长期使用 2 种药物的患者均比短时间使用患者的房颤发病率低,且别嘌醇组表现出更低的房颤风险;进一步对降尿酸治疗的剂量作出分析,与别嘌醇<200 mg/d 组相比,别嘌醇 \geq 300 mg/d 组具有更低的房颤发病风险(HR=0.78, 95%CI: 0.67~0.91, $P=0.002$)^[21]。Xu 等^[22]比较高血压大鼠模型中非布司他和别嘌醇对房颤的影响,发现非布司他和别嘌醇均可通过降低房颤的 XO 活性及抑制心房纤维化,使房颤持续时间明显缩短,降低了房颤的易感性,但这 2 种 XO 抑制剂对于减少房颤持续时间的作用并没有明显差异。

然而,这些研究都没有记录尿酸水平,无法确定降尿酸治疗是否通过降低尿酸水平减少房颤发

生。基于目前关于降尿酸治疗与房颤的研究较少,仍需进一步明确降尿酸治疗对房颤的影响。

4 小结

HUA 是房颤的独立危险因素,可能通过炎症反应和氧化应激参与心房重构。SUA 对房颤发作、进展及血栓并发症具有预测价值,为房颤的上游治疗提供了新思路。然而,降尿酸治疗能否减少房颤及其并发症的发生,以及降尿酸治疗的具体药物的选择、剂量、用药时间等仍需要进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Dai HJ, Zhang QY, Much AA, et al. Global, regional, and National prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2021, 7(6):574-582.
- [2] Lin WD, Deng H, Guo P, et al. High prevalence of hyperuricaemia and its impact on non-valvular atrial fibrillation: the cross-sectional Guangzhou (China) Heart Study[J]. BMJ Open, 2019, 9(5):e028007.
- [3] Li SS, Cheng J, Cui LF, et al. Cohort study of repeated measurements of serum urate and risk of incident atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(13):e012020.
- [4] Kawasoe S, Kubozono T, Yoshifuku S, et al. Uric acid level and new-onset atrial fibrillation in the Japanese general population - longitudinal study[J]. Circ J, 2018, 83(1):156-163.
- [5] 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.
- [6] Wang XH, Hou YL, Wang XM, et al. Relationship between serum uric acid levels and different types of atrial fibrillation: An updated meta-analysis[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(10):2756-2765.
- [7] Zhang X, Hu MJ, Wang XY, et al. New perspective on the risk markers for left atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(6):641-647.
- [8] Liu FZ, Liao HT, Lin WD, et al. Predictive effect of hyperuricemia on left atrial stasis in non-valvular atrial fibrillation patients[J]. Int J Cardiol, 2018, 258:103-108.
- [9] 徐海霞, 陆齐, 黄荫浩, 等. 阵发性心房颤动患者射频消融术后复发的预测因素分析[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(12):1203-1207.
- [10] Zhao JP, Liu T, Korantzopoulos P, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation recurrence following catheter ablation: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 204:103-105.
- [11] Nam JH, Park KH, Lee JH, et al. Discordant relationships between systemic inflammatory markers and burden of oxidative stress in patients with atrial fibrillation[J]. Korean Circ J, 2017, 47(5):752-761.

- [12] Zacharia E, Papageorgiou N, Ioannou A, et al. Inflammatory biomarkers in atrial fibrillation[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5):837-854.
- [13] Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12394.
- [14] Milanesi S, Verzola D, Cappadona F, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal tubule cells by activation of toll-like receptor 4[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):10868-10876.
- [15] Wang DY, Sun L, Zhang GW, et al. Increased susceptibility of atrial fibrillation induced by hyperuricemia in rats: mechanisms and implications[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(3):192-205.
- [16] Maharani N, Ting YK, Cheng JD, et al. Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes[J]. *Circ J*, 2015, 79(12):2659-2668.
- [17] Fang DH, Wang N, Chen QF, et al. The association between hyperuricemia and left atrial enlargement in healthy adults[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14):1176.
- [18] Sun HL, Wu YW, Bian HG, et al. Function of uric acid transporters and their inhibitors in hyperuricaemia[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:667753.
- [19] Hong M, Park JW, Yang PS, et al. A mendelian randomization analysis: the causal association between serum uric acid and atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(10):e13300.
- [20] Singh JA, Yu SH. Allopurinol and the risk of atrial fibrillation in the elderly: a study using Medicare data[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):72-78.
- [21] Singh JA, Cleveland JD. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat for the risk of atrial fibrillation in the elderly: a propensity-matched analysis of Medicare claims data[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(36):3046-3054.
- [22] Xu DZ, Murakoshi N, Tajiri K, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat reduces atrial fibrillation susceptibility by inhibition of oxidized CaMK II in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(20):2409-2422.
- (收稿:2021-10-05 修回 2022-11-08)
(本文编辑:王雨婷)

