

## • 综述 •

## 高尿酸血症与心房颤动相关性治疗进展

郭珊珊 韩拓 王洪涛 蒋伟 张岩 王丽霞

**【摘要】** 心房颤动（房颤）患者血尿酸水平显著升高，是其发病与预后不良的独立危险因素。高尿酸血症（HUA）可能通过氧化应激、炎症反应和胰岛素抵抗等机制介导心房电重构与结构重构，促进房颤的发生。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂及胰高血糖素样肽 1 受体激动剂等具有心血管获益的新型药物，有望成为房颤合并 HUA 患者的潜在治疗药物。该文介绍 HUA 与房颤的相关性及治疗进展，以期对房颤患者中 HUA 管理提供指导与参考。

**【关键词】** 心房颤动；高尿酸血症；氧化应激；炎症；钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.001

心房颤动（房颤）是最常见的心律失常性疾病之一，与心源性卒中、心力衰竭（心衰）和心血管死亡密切相关。据统计，全球房颤患病人数高达 3 350 万，成年人中患病率约为 2%~4%<sup>[1]</sup>。尿酸是体内嘌呤核苷酸代谢的终产物，由黄嘌呤氧化酶（XO）催化生成，XO 是活性氧（ROS）的主要来源。膳食中嘌呤摄入过多、嘌呤代谢异常或尿酸排泄障碍会引起血尿酸（SUA）升高；当尿酸水平 > 7.0 mg/dL（男性）或 > 6.0 mg/dL（女性）时，即可诊断高尿酸血症（HUA）。HUA 的发病率越来越高，已成为仅次于高血压、糖尿病和高脂血症的“第四高”疾病<sup>[2]</sup>。HUA 不仅与阵发性或持续性房颤独立相关，还与心血管介入术后新发房颤的发生风险有关。然而，传统的降尿酸药物如 XO 抑制剂、苯溴马隆等，尽管能够有效降低 SUA，但其心血管获益仍存在争议。

## 1 HUA与房颤相关性

### 1.1 SUA是房颤发病的独立危险因素

SUA 水平升高与房颤风险增加关系密切。SUA 升高的患者房颤发生风险显著高于 SUA 正常者，SUA 每升高 1 mg/dL，房颤发生风险增加 21%，二者存在显著线性正相关关系<sup>[3]</sup>。1 项纵向队列研究结果显示，HUA 是新发房颤的独立危险

因素（OR=1.19，95%CI:1.098~1.292），且 SUA 升高与左心房直径显著相关<sup>[4]</sup>。另 1 项大规模横断面研究发现，HUA 患者的房颤患病率远高于 SUA 正常者，HUA 是房颤发生的独立危险因素（OR=1.94，95%CI:1.26~3.00）<sup>[5]</sup>。痛风或痛风性关节炎患者的房颤发病风险亦显著增加。SUA 升高还与心肌梗死患者冠状动脉旁路移植术或支架植入术后新发房颤相关，术前 SUA 升高是心脏外科手术后新发房颤的独立预测因子<sup>[6]</sup>。

### 1.2 SUA升高与房颤预后不良密切相关

血栓栓塞与心衰是房颤最为严重的并发症，与房颤患者不良预后密切相关。研究表明，房颤合并左心房血栓患者 SUA 水平较无血栓者明显升高〔（6.95±1.66）mg/dL 对（6.16±1.58）mg/dL〕；HUA 患者合并左心房血栓的比例亦明显高于 SUA 正常者（12.4% 对 5.6%， $P<0.05$ ）<sup>[7]</sup>。SUA 水平升高还与较低的左室射血分数相关，增加房颤患者发生心衰的风险<sup>[8]</sup>。HUA 还与导管消融术后房颤复发相关。研究发现，导管消融术前 SUA 水平升高与术后房颤复发风险增加显著相关<sup>[9]</sup>。房颤患者导管消融术后 1 年 SUA 水平显著降低，其下降幅度与术前 SUA 水平显著相关，持续性房颤患者术后 SUA 水平下降幅度明显大于阵发性房颤者<sup>[10]</sup>。SUA 升高不仅与房颤临床并发症有关，还与患者远期预后及复发相关。

## 2 HUA参与房颤发生的病理机制

HUA 可能通过诱导炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍、肾素-血管紧张系统（RAS）过度激

基金项目：国家自然科学基金（82100359）；陕西省自然科学基金研究计划青年项目（2020JQ-552）

作者单位：710100 西安国际医学中心医院心内科（郭珊珊，王丽霞）；710004 西安交通大学第二附属医院心内科（韩拓，王洪涛，蒋伟，张岩）

通信作者：韩拓，E-mail: hantuo0228@163.com

活及胰岛素抵抗引起心肌纤维化、心房重构,增加房颤发病风险。

## 2.1 氧化应激

大量证据表明,氧化应激在房颤的病理生理过程中发挥关键作用<sup>[3,11]</sup>。XO 是尿酸生成的关键限速酶,同时也是 ROS 产生的主要来源。研究发现,高浓度尿酸处理心肌细胞后,核因子 E2 相关因子 2 信号通路被抑制,超氧化物歧化酶活性降低,ROS 清除减弱<sup>[12]</sup>;HUA 还可通过激活细胞外调节蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶 P38 信号通路,增加心肌细胞内 ROS 的产生,诱导细胞氧化损伤<sup>[13]</sup>。此外,SUA 可通过激活 RAS 刺激血管平滑肌细胞增殖,其中血管紧张素 II (Ang II) 能够增加 XO 活性,诱发氧化应激,最终导致心肌细胞活力减低、凋亡,引起心肌电重构与结构改变<sup>[13]</sup>。

## 2.2 炎症反应

SUA 与多种炎症性疾病的发生有关。尿酸能够诱导小鼠体内肿瘤坏死因子 (TNF) - $\alpha$ 、白细胞介素 (IL) -1 和 IL-6 等炎症因子产生增多。高浓度尿酸通过激活丝裂原活化蛋白激酶,促进核因子 (NF) - $\kappa$ B、生长因子、Ang II、血栓素、内皮素-1 及趋化因子等的表达,诱发全身炎症反应<sup>[14]</sup>。炎症小体在多种慢性炎症性疾病中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。尿酸可以激活心血管系统中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体,诱导单核细胞、巨噬细胞等释放 IL-1 $\beta$ ,加重炎症反应,导致线粒体损伤与细胞死亡<sup>[16]</sup>。SUA 通过诱发炎症和氧化损伤,可引起心房电重构,缩短心房不应期,建立折返环路;还可导致心肌纤维化与结构重构,减慢传导速度,促进房颤的发生<sup>[17]</sup>。

## 2.3 内皮功能障碍

HUA 可诱发内皮细胞功能障碍。有研究发现,尿酸可上调人脐静脉内皮细胞和血管平滑肌细胞中 C 反应蛋白的表达,促进血管炎症,影响血管壁细胞的增殖与迁移;HUA 可促进内皮型一氧化氮合酶磷酸化,降低其活性,抑制一氧化氮 (NO) 的合成与释放,导致内皮功能障碍<sup>[18-19]</sup>。细胞内的尿酸可直接与 NO 结合,导致过氧亚硝酸盐产生增加,过氧亚硝酸盐可作为强氧化剂,引起 DNA 损伤和细胞死亡<sup>[20]</sup>。HUA 也可激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,增加炎症因子分泌,进一步加重内皮功能障碍<sup>[21]</sup>。

## 2.4 RAS过度激活

有研究发现,房颤患者中血浆肾素、Ang II、

醛固酮水平与 SUA 呈显著正相关,SUA 是肾素、Ang II 和醛固酮升高的独立危险因素<sup>[22]</sup>,这提示 SUA 升高可能过度激活 RAS,促进房颤的发生。体外实验表明,尿酸可通过作用于内皮细胞上的 Toll 样受体 4,促进血管紧张素原的转录和 Ang II 的分泌<sup>[23-24]</sup>。Ang II 可诱导烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和 XO 活性升高,激活 NF- $\kappa$ B 炎症通路,加重氧化应激和炎症反应,导致心房重构,最终促进房颤的发生<sup>[25-26]</sup>。

## 2.5 胰岛素抵抗

氧化应激和炎症是发生胰岛素抵抗的重要病理基础。HUA 诱导 ROS 升高可增加胰岛素受体底物 1 的磷酸化,诱发胰岛素抵抗,抑制心肌细胞对葡萄糖的摄取<sup>[27]</sup>。胰岛素抵抗参与心肌细胞纤维化、心房结构重构和细胞内钙稳态失调,导致房颤易感性增加<sup>[28]</sup>。

# 3 高尿酸血症的治疗

## 3.1 传统降尿酸药物

目前,临床上常用的降尿酸治疗主要包括 XO 抑制剂和促尿酸排泄药物,前者以别嘌醇和非布司他为代表,后者包括苯溴马隆和丙磺舒等。XO 抑制剂在降低 SUA 的同时,对于心血管疾病风险及预后具有潜在影响。既往研究表明,非布司他在降低 SUA 幅度与 SUA 达标方面优于别嘌醇,但非布司他治疗组患者心血管死亡风险较别嘌醇治疗组显著升高<sup>[29]</sup>。与别嘌醇相比,非布司他显著增加老年人房颤的发病风险 (HR=1.25, 95%CI: 1.05~1.48),特别是 80 mg/d 的高剂量组,且治疗后 6 个月内房颤发病风险最高<sup>[30]</sup>。因此,最新指南已不再推荐非布司他作为降尿酸及痛风治疗的一线药物,也不推荐用于无症状 HUA 患者的治疗。相反,动物实验和临床研究证实,别嘌醇降低 SUA 的同时,还可改善 HUA 患者全身炎症状态,降低 HUA 患者全因死亡、心血管死亡、心肌梗死和心衰的发生,对心血管系统起保护作用。

## 3.2 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是通过抑制肾脏近曲小管对葡萄糖重吸收、增加尿酸排泄的新型口服降糖药。最新研究表明,SGLT2 抑制剂能有效降低 SUA 水平,并呈现剂量依赖性<sup>[31]</sup>。另外,SGLT-2 抑制剂还可显著降低糖尿病患者的痛风发生率 (HR=0.85, 95%CI: 0.74~0.97)<sup>[32]</sup>。葡萄糖转运蛋白-9 (GLUT-9) 是肾小管上皮细

胞中尿酸重吸收的主要转运蛋白, SGLT2 抑制剂可增加肾小管内葡萄糖水平, 与尿酸竞争性结合 GLUT-9, 从而抑制肾脏对尿酸重吸收, 促进尿酸排泄, 发挥降低 SUA 水平的作用。有研究发现卡格列净能够增加小鼠肾小管中 GLUT-9 的转录<sup>[33]</sup>。ATP 结合盒亚家族 G 成员 2 (ABCG2) 同样参与肾小管上皮细胞中尿酸转运, 恩格列净可促进肾小管 ABCG2 的表达, 增加尿酸排泄<sup>[34]</sup>。

临床研究和荟萃分析证实, SGLT2 抑制剂可显著降低 HUA 患者的主要不良心血管事件、因心衰入院率和全因死亡风险。DECLARE-TIMI 58 研究<sup>[35]</sup>结果显示, 达格列净能够显著降低 HUA 患者的房颤/心房扑动发病风险 (HR=0.81, 95%CI: 0.68~0.95)。SGLT2 抑制剂不仅能降低血糖和 SUA 水平, 还可以减轻氧化应激与炎症, 抑制胰岛素抵抗, 降低交感神经活性以及改善心房电重构和结构重构<sup>[36-37]</sup>。SGLT2 抑制剂还与心外膜脂肪含量减低有关, 而心外膜脂肪含量与房颤发生及严重程度关系密切<sup>[38]</sup>。上述机制可能共同参与 SGLT2 抑制剂降低房颤风险与心血管事件的过程, SGLT2 抑制剂有望成为合并 HUA 的房颤高危患者的有效治疗药物。

### 3.3 其他潜在降尿酸药物

沙库巴曲缬沙坦是全球首个上市的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 能够同时作用于 RAS 和脑钠肽系统, 发挥降压作用。与缬沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦能够更有效降低 HUA 患者的尿酸水平, 其降幅与基线时 SUA 水平相关。同时, 沙库巴曲缬沙坦还能降低导管消融术后房颤复发风险<sup>[39]</sup>。动物实验结果证实, 沙库巴曲缬沙坦可以阻止小鼠心房肌纤维化, 改善左心房和左心耳功能, 抑制 Ang II 与 NF- $\kappa$ B 炎症通路, 改善心房电重构和结构重构<sup>[40]</sup>。因此, 沙库巴曲缬沙坦同时具有降尿酸和改善房颤预后的作用, 有望用于房颤合并 HUA 患者的临床治疗。此外, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂是近年出现的具有显著心血管获益的新型降糖药物, 能够有效减轻体重、改善代谢异常, 同时也能降低 SUA 水平, 尽管降幅可能不及 SGLT2 抑制剂<sup>[41]</sup>。目前, 尚无明确的证据证实 GLP-1 受体激动剂在降低房颤发生风险中的作用, 有待进一步研究。

## 4 小结

HUA 可增加房颤发病风险, 与房颤患者的左

心耳血栓、左室射血分数降低及导管消融术后房颤复发相关, 也是房颤患者预后不良的重要危险因素。尽管传统的降尿酸药如别嘌醇和非布司他等能够显著降低患者的 SUA 水平, 但其心血管事件获益情况仍存在争议。SGLT2 抑制剂、沙库巴曲缬沙坦和 GLP-1 受体激动剂等有望成为潜在临床降尿酸药物, 同时能够有效降低房颤发生或复发风险, 改善患者临床预后。

## 参 考 文 献

- [1] Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes[J]. *Circ Res*, 2017, 120(9):1501-1517.
- [2] Hao Y, Li H, Cao YP, et al. Uricase and horseradish peroxidase hybrid CaHPO<sub>4</sub> nanoflower integrated with transcutaneous patches for treatment of hyperuricemia[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(5):951-965.
- [3] Zheng Y, Chen ZR, Yang JY, et al. The role of hyperuricemia in cardiac diseases: evidence, controversies, and therapeutic strategies[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7):753.
- [4] Jordhani M, Cafka M, Seiti J, et al. The relationship between hyperuricemia and echocardiographic parameters in patients with chronic atrial fibrillation[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15):5034.
- [5] Oseto H, Yamashita S, Tokuda M, et al. The association between hyperuricemia and atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *J Arrhythm*, 2024, 40(3):520-526.
- [6] Zhang Q, Wei YY, Huang SY, et al. The impact of serum uric acid on postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass graft[J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25(2):E320-E325.
- [7] Tan CD, Liu JZ, Zheng YP, et al. Left atrial enlargement and high uric acid level are risk factors for left atrial thrombus or dense spontaneous echo contrast in atrial fibrillation patients with low to moderate embolic risk assessed by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:937770.
- [8] Welnicki M, Gorczyca-Głowacka I, Lubas A, et al. Association of hyperuricemia with impaired left ventricular systolic function in patients with atrial fibrillation and preserved kidney function: analysis of the POL-AF registry cohort[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(12):7288.
- [9] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. Usefulness of serum uric acid level to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation[J]. *Europace*, 2014, 16(12):1731-1737.
- [10] Aoyama D, Uzui H, Sekihara T, et al. Declines in serum uric acid level after catheter ablation of atrial fibrillation[J]. *Heart Vessels*, 2022, 37(12):2049-2058.
- [11] 先良艳, 黄方洋, 王雪梅. 冠心病监护病房患者心房颤动发生机制及防治[J]. *国际心血管病杂志*, 2024, 51(5):271-273.
- [12] Yu PC, Cao JR, Sun HX, et al. Andrographolide protects against atrial fibrillation by alleviating oxidative stress injury and promoting impaired mitochondrial bioenergetics[J]. *J Zhejiang*



- Univ Sci B, 2023, 24(7):632-649.
- [13] Li Z, Shen Y, Chen YQ, et al. High uric acid inhibits cardiomyocyte viability through the ERK/P38 pathway via oxidative stress[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3):1156-1164.
- [14] Badreldin H, El-Karef A, Ibrahim T, et al. Targeting Nrf2/HO-1 and NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  signaling pathways with empagliflozin protects against atrial fibrillation-induced acute kidney injury in rats[J]. *Toxicology*, 2024, 506:153879.
- [15] Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(2):75-86.
- [16] Xiao Z, Pan YC, Kong B, et al. Ubiquitin-specific protease 38 promotes inflammatory atrial fibrillation induced by pressure overload[J]. *Europace*, 2023, 26(1):euad366.
- [17] Gong Y, Yu TT, Shuai W, et al. USP38 exacerbates atrial inflammation, fibrosis, and susceptibility to atrial fibrillation after myocardial infarction in mice[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):157.
- [18] Deng YW, Liu F, Yang XL, et al. The key role of uric acid in oxidative stress, inflammation, fibrosis, apoptosis, and immunity in the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:641136.
- [19] Wei X, Zhang M, Huang SA, et al. Hyperuricemia: a key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *FASEB J*, 2023, 37(7):e23012.
- [20] Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, et al. Hyperuricemia and endothelial function: from molecular background to clinical perspectives[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278:226-231.
- [21] Han QQ, Ren QD, Guo X, et al. Punicalagin attenuates hyperuricemia via restoring hyperuricemia-induced renal and intestinal dysfunctions[J/OL]. *J Adv Res*, 2024:S2090-1232(24)00129-2.
- [22] Wang XD, Liu J, Zhang YC, et al. Correlation between the elevated uric acid levels and circulating renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(1):50-55.
- [23] Mascolo A, Urbanek K, De Angelis A, et al. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation?[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(2):367-380.
- [24] 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.
- [25] Rochette L, Lorin J, Zeller M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3):239-257.
- [26] Li J, Wang S, Zhang YL, et al. Immunoproteasome subunit  $\beta$ 5i promotes Ang II (angiotensin II)-induced atrial fibrillation by targeting ATRAP (Ang II type I receptor-associated protein) degradation in mice[J]. *Hypertension*, 2019, 73(1):92-101.
- [27] Hu XT, Rong S, Wang Q, et al. Association between plasma uric acid and insulin resistance in type 2 diabetes: a Mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171:108542.
- [28] Zakynthinos GE, Tsolaki V, Oikonomou E, et al. Metabolic syndrome and atrial fibrillation: different entities or combined disorders[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(9):1323.
- [29] White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1200-1210.
- [30] 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.
- [31] Zhao YM, Xu LB, Tian DL, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2):458-462.
- [32] Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, et al. Association of sodium-glucose transport protein 2 inhibitor use for type 2 diabetes and incidence of gout in Taiwan[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(11):e2135353.
- [33] Novikov A, Fu YL, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1):F173-F185.
- [34] Lu YH, Chang YP, Li T, et al. Empagliflozin attenuates hyperuricemia by upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB signaling pathway in type 2 diabetic mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3):529-542.
- [35] Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial[J]. *Circulation*, 2020, 141(15):1227-1234.
- [36] Dutka M, Bobiński R, Ulman-Włodarz I, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(3):603-622.
- [37] 林浩, 袁得强, 陈飞, 等. SGLT2抑制剂在冠心病中的作用机制的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(6):925-932.
- [38] Sato T, Aizawa YSF, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume and P-wave indices: an ad-hoc analysis of the previous randomized clinical trial[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(12):1348-1358.
- [39] Wang QQ, Zhuo CG, Xia Q, et al. Sacubitril/valsartan can reduce atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(3):549-560.
- [40] Li LYF, Lou Q, Liu GZ, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881:173120.
- [41] Najafi S, Bahrami M, Butler AE, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on serum uric acid concentration: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(8):3627-3637.

( 收稿:2024-06-23 修回:2024-11-27 )

( 本文编辑:洪玮 )