

# 不同尿酸水平与心血管疾病之间的关系

蔺雅娟 杨晓蕾 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心内科, 辽宁 大连 116011)

**【摘要】**尿酸是人体中嘌呤经黄嘌呤氧化酶催化代谢的终产物。尿酸也被称为强效抗氧化剂, 生理水平的尿酸能阻止 $H_2O_2$ 诱导的超氧化物歧化酶的失活, 从而维持超氧化物歧化酶活性, 起到抗氧化的作用。然而最近多项研究表明, 体内高尿酸血症与低尿酸血症均与多种心血管疾病的发生有关。现对体内不同程度尿酸水平与心血管疾病的发生做一综述。

**【关键词】**高尿酸血症; 低尿酸血症; 心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.006

## The Relationship Between Different Levels of Uric Acid and Cardiovascular Diseases

LIN Yajuan, YANG Xiaolei, XIA Yunlong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China)

**【Abstract】**Uric acid is the final product of purine catalyzed metabolism in human body by xanthine oxidase. Uric acid is also known as a potent antioxidant. Physiological levels of uric acid can prevent the inactivation of  $H_2O_2$ -induced superoxide dismutase, thus maintaining superoxide dismutase activity and playing an antioxidant role. However, a number of recent studies have shown that hyperuricemia and hypouricemia in vivo are associated with the occurrence of a variety of cardiovascular diseases. The purpose of this article is to review the occurrence of different levels of uric acid in vivo and cardiovascular diseases.

**【Key words】**Hyperuricemia; Hypouricemia; Cardiovascular diseases

人体内的尿酸(uric acid, UA)是嘌呤代谢的终产物, 在嘌呤代谢过程中, 黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤, 黄嘌呤氧化生成尿酸盐。最近的流行病学研究<sup>[1-2]</sup>显示, 血清UA水平与高血压、血脂代谢紊乱、心房颤动、慢性肾脏疾病和糖尿病的发展以及心血管事件的发生有关。有研究指出UA水平增高会导致氧化应激增加, 促进全身和局部炎症, 增加胰岛素抵抗等导致心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的发生<sup>[3]</sup>, 而胰岛素抵抗会通过各种生理生化机制促进各种CVD的发生、发展及加重<sup>[4]</sup>。在合并有心血管风险因素的患者中, 血清UA水平要明显高于未合并这些风险因素的患者。因此, 血清UA水平的升高被认为是心血管风险增加的一个标志, 但因UA具有抗氧化的作用, 使得UA的存在与CVD之间的关系较为复杂, 需辩证看待不同程度UA水平与CVD之间的关系。现对体内UA水平与

CVD的关系做一综述。

### 1 UA

在人体中, UA是内源性(核酸和内部嘌呤核苷酸池, 主要是三磷酸腺苷或其衍生物)和外源性(饮食嘌呤)来源的嘌呤核苷酸分解代谢的最终产物。在很多其他哺乳动物中, 例如大鼠和小鼠, UA被尿酸酶进一步降解为尿素囊<sup>[5]</sup>, 而尿素囊比尿素有更好的水溶性, 进而能更好地降低UA水平<sup>[6-7]</sup>。在人类或高等的灵长类动物中, 嘌呤代谢因缺少尿酸酶而使得嘌呤代谢停滞于UA水平。体内存在尿酸酶的哺乳动物, UA水平一般为1~2 mg/dL, 而人类的UA水平要高3~10倍<sup>[8-9]</sup>。黄嘌呤氧化还原酶是人类嘌呤代谢的主要酶, 存在于人体的很多组织中<sup>[10-11]</sup>, 内源性UA合成主要发生在肝脏、肠、肌肉(如心肌)、肾脏、乳腺、角膜上皮和血管内皮中; 外源性嘌呤随饮食而变化, 动物肉类(特别是

基金项目: 国家自然科学基金(81900439/81970286)

通信作者: 夏云龙, E-mail: yunlong\_xia@126.com

红肉)、内脏(特别是肝脏和肾脏)、高脂乳制品、海鲜和酒精等<sup>[7,12]</sup>均可增加体内UA水平。同时UA也被称为强效抗氧化剂,在体外研究中,UA的抗氧化作用与抗坏血酸(血浆中重要的抗氧化剂)的抗氧化作用相当<sup>[13]</sup>。而人体血浆尿酸盐水平远高于抗坏血酸盐水平。因此,UA被认为是中和人体血液中50%以上自由基的主要因素<sup>[14]</sup>。此外,一项试验研究<sup>[15]</sup>表明,生理水平的UA能阻止H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的超氧化物歧化酶(SOD)的失活从而维持SOD活性,而SOD是一种能去除超氧阴离子自由基的抗氧化酶,且尿酸盐可通过与Fe<sup>3+</sup>形成铁螯合复合物来抑制Fe<sup>3+</sup>依赖的抗坏血酸氧化<sup>[16]</sup>。这些试验结果表明,UA可通过清除自由基维持SOD活性和螯合过渡金属离子而起到抗氧化剂的作用。

## 2 UA和CVD之间的关系

### 2.1 高尿酸血症与CVD

前期研究证实高UA水平与CVD有密切的相关性,被认为是CVD的独立风险因素<sup>[17]</sup>。在临床中,男性UA水平>7 mg/dL,女性>6 mg/dL被诊断为高尿酸血症<sup>[18]</sup>,而高尿酸血症的风险因素包括酒精摄入、高脂饮食以及利尿剂和一些血管紧张素抑制剂的应用等<sup>[17-18]</sup>。

#### 2.1.1 高尿酸血症与冠心病及内皮功能障碍

在1951年,Gertler等<sup>[19]</sup>发现与正常人群相比,早期冠心病患者的血清UA水平升高,并首次提出UA可能为冠心病的风险因素。1967年Kannel等<sup>[20]</sup>报告了一份人群大队列研究的12年随访结果( $n=5\ 127$ )显示血清UA的升高与冠心病的发生有关,并伴随着胆固醇的升高。在随后的几年里,UA和冠心病的联系得到了更加广泛的研究。NHANES I 研究<sup>[21]</sup>显示,在5 926例年龄25~74岁患者中平均随访16.4年,结果表明增加的血清UA水平与冠心病相关死亡风险有关,其中男性风险比( $RR$ )为1.77(1.08~3.98),女性 $RR$ 为3.00(1.45~6.28)。另外有研究认为,高尿酸会导致血管紧张素Ⅱ及氧化应激增加,导致内皮细胞衰老及死亡<sup>[22]</sup>,进而导致内皮功能障碍;或认为高UA通过导致炎症和氧化应激增加及一氧化氮的减少从而使得内皮细胞功能障碍<sup>[23]</sup>。

#### 2.1.2 高UA与心力衰竭

同样有研究证实心力衰竭(心衰)患者普遍存在UA升高,一些纵向研究<sup>[24-25]</sup>和meta分析<sup>[26]</sup>调查了UA与心衰发病率、严重程度或预后之间的关系。Framingham队列研究评估了4 912例参与者(平均年龄36岁,52%为女性)在29年中位随访期间UA与心衰的关系,其中UA最高四分位数(>6.3 mg/dL)的心衰发生率是最低四分位数(<3.4 mg/dL)的近6倍。随后调整性别、年龄、吸烟、体重指数、肾功能障碍、利尿药物、收缩压、心脏瓣膜病、糖尿病、酒精和抗高血

压药物,血清UA最高四分位数与最低四分位数对比,心衰发生的 $HR$ 值为2.1(1.04~4.22),且在无代谢综合征的参与者中发现高尿酸血症与心衰的关系密切<sup>[27]</sup>。有研究表明血清UA升高每增加1 mg/dL,慢性心衰风险增加12% [ $HR$  1.12(1.03~1.22),  $P=0.006$ ]<sup>[24]</sup>。一项包括28项研究在内的meta分析报告指出,高尿酸血症与心衰发生( $HR$  1.65, 95%  $CI$  1.41~1.94)、全因死亡率( $HR$  2.15, 95%  $CI$  1.64~2.83)、心血管死亡率( $HR$  1.45, 95%  $CI$  1.18~1.78)和心脏事件的复合死亡率( $HR$  1.39, 95%  $CI$  1.18~1.63)有关。血清UA每增加1 mg/dL,慢性心衰患者心衰的风险、全因死亡或复合终点的风险分别增加4% ( $HR$  1.04, 95%  $CI$  1.02~1.06)、19% ( $HR$  1.19, 95%  $CI$  1.17~1.21)和28% ( $HR$  1.28, 95%  $CI$  0.97~1.70)<sup>[26]</sup>。

综合以上多项研究均显示高尿酸血症与CVD的发生有很大关系,且影响患者的预后,但高UA与CVD的因果关系仍待进一步探究。

### 2.2 低尿酸血症和CVD

近年来,由于新的强效降UA药物的出现强化了高尿酸血症治疗的可能性,血清UA水平<3.0 mg/dL甚至2.0 mg/dL的患者并不罕见。实际上,目前对于低尿酸血症的危害还未明确。低尿酸血症通常定义为血清UA<2.0 mg/dL。低尿酸血症患者的抗氧化能力会随着低UA导致的氧化应激的增加而降低,这也导致低尿酸血症患者发生心血管事件的风险相对较高。几项流行病学研究显示血清UA水平与心血管事件风险之间存在J形关联<sup>[28-29]</sup>,这表明低水平的UA及高水平的UA均与心血管事件的高风险相关。在一项中国台湾人群的调查<sup>[30]</sup>中发现,随着血清UA的增加(特别是在心衰患者中),心血管风险被证明急剧上升,但对于非常低的血清UA,心血管风险也明显增加。在血液透析患者中进行的另一项研究<sup>[31]</sup>显示,在最低四分位数和最高四分位数的血清UA中患者的全因死亡率均增加。在慢性肾脏病5期患者中进行的一项研究<sup>[32]</sup>证实血清UA水平与全因死亡率之间的J形关联,这表明在较高和较低的血清中都会增加死亡率。然而需注意的是,在流行病学研究中观察到的低尿酸血症很可能是营养不良<sup>[33]</sup>造成的,而不是药物过量的结果。

肾性低尿酸血症是一种异质性遗传性疾病,其特征是UA重吸收受损,以及由于SLC22A/URAT1功能丧失导致的UA排泄过多,从而引起血清UA水平降低,而这类患者是理想的用于确定血清UA水平过低如何影响内皮功能的受试者。在血清UA<0.8 mg/dL的低尿酸血症患者中,流式介导的血管舒张较血清UA为0.8~2.5 mg/dL的患者相比显著降低,而血管舒张是人类内皮功能的指

标, 这些发现表明过低的血清UA水平与内皮功能障碍有关。该研究的结果非常令人感兴趣, 支持了低尿酸血症可能导致内皮功能障碍、动脉粥样硬化进展和心血管事件发生的观点, 进一步证实了血清UA水平与心血管事件发生率之间的 J 形关联。在痛风患者中, EULAR 指南<sup>[34]</sup>表明, 不推荐血清UA长期  $< 3.0 \text{ mg/dL}$ 。所以, 人体内UA水平越低越好吗? 这是一个值得进一步证实的问题, 并且低UA对于心血管的损害也需受到同等的重视。

### 2.3 合适浓度的UA及其心血管保护作用

UA本身为一种抗氧化剂, 而人体内合适浓度的UA可抗氧化应激, 对人体产生保护作用, 且多项研究也证实体内合适浓度的UA可提高抗氧化能力。Waring等<sup>[35]</sup>认为内皮功能障碍是1型糖尿病患者和正常吸烟者的特征性表现, 也是动脉粥样硬化的重要前兆, 而UA分子具有抗氧化作用进而影响内皮功能。在其研究中选择了8例1型糖尿病患者、8例健康的定期吸烟者和8例年龄相匹配的健康对照者, 观察体内UA浓度急剧升高后对内皮功能的影响。受试者在1 h内分别接受1 000 mg UA静脉注射, 1 000 mg维生素C作为对照抗氧化剂, 或静脉注射0.9%生理盐水。采用静脉闭塞体积描记法评估前臂对乙酰胆碱和硝普钠的血流反应。与对照组相比, 1型糖尿病患者 ( $P < 0.001$ ) 和吸烟者 ( $P < 0.005$ ) 对乙酰胆碱 (而非硝普钠) 的反应受损。UA和维生素C可选择性地改善1型糖尿病患者 ( $P < 0.01$ ) 和健康吸烟者 ( $P < 0.05$ ) 的乙酰胆碱反应, 因此体内合适浓度的UA可能在心血管风险增加的疾病中起一定的保护作用。Yu等<sup>[36]</sup>研究认为UA可保护神经元免受细胞外毒性和代谢性损伤, 预防局灶性脑缺血损伤。一项基础实验<sup>[37]</sup>发现, 在建立HT22和BV-2细胞氧-葡萄糖剥夺模型后, 低浓度UA ( $50 \mu\text{M}$ ) 不能提高细胞的活力和凋亡, 也不能提高活性氧水平, 而适当浓度的UA ( $300 \mu\text{M}$ ) 可显著提高细胞活力和凋亡, 并减少活性氧自由基的产生, 但高浓度UA ( $1\,000 \mu\text{M}$ ) 可进一步降低细胞活力, 提高活性氧自由基的产生。在这些疾病中观察到的UA的适当升高可能是一种保护性反应, 能对抗自由基活性和氧化应激的有害影响。而UA如何保护人体组织细胞, 以及什么浓度的UA能起到心血管保护作用, 仍需进一步研究证实。

### 3 总结

综上所述, 在人类及高等灵长类动物进化的过程中, UA的存在有极大的用处。它可提高体内的抗氧化能力, 对组织细胞起到保护作用, 但一切事物都需辩证思维看待, 一旦超过或低于合适的范围都会导致疾病的发生。所以在临床工作中, 一旦发现患者UA升高, 并

且存在诸多的CVD的风险, 需在降UA治疗时把握一定的限度。而高水平UA与低水平UA如何导致CVD的发生, 以及何种程度的UA水平对心血管有保护功能以及其分子机制均需进一步大量的基础研究证实。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(6):1036-1044.
- [3] Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484:150-163.
- [4] 李莎, 熊峰. 胰岛素抵抗和心血管疾病研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(9):1307-1311.
- [5] Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society?[J]. *J Comp Physiol B*, 2009, 179(1):67-76.
- [6] Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels?[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(9):1295-1306.
- [7] Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22:2501-2512.
- [8] Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications[J]. *Mol Biol Evol*, 2002, 19(5):640-653.
- [9] Wu XW, Muzny DM, Lee CC, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution[J]. *J Mol Evol*, 1992, 34(1):78-84.
- [10] Cejkova J, Ardan T, Filipec M, et al. Xanthine oxidoreductase and xanthine oxidase in human cornea[J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(3):755-760.
- [11] Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues[J]. *Lab Invest*, 1999, 79(8):967-974.
- [12] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(11):1093-1103.
- [13] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1981, 78(11):6858-6862.
- [14] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32):4145-4151.
- [15] Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(9):1402-1408.
- [16] Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, et al. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid[J]. *Biochem J*, 1986, 235(3):747-754.
- [17] Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, et al. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(10):74.
- [18] Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, et al. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: a retrospective analysis using electronic medical record data[J]. *J Clin Rheumatol*, 2017, 23(3):160-166.
- [19] Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 1951, 34(6):1421-1431.

- [30] Chen C, Qu X, Gao Z, et al. Soluble ST2 in patients with nonvalvular atrial fibrillation and prediction of heart failure[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1):58-63.
- [31] Okar S, Kaypakli O, Sahin DY, et al. Fibrosis marker soluble ST2 predicts atrial fibrillation recurrence after cryoballoon catheter ablation of nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(10):920-929.
- [32] Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21):2225-2232.
- [33] Gharaviri A, Bidar E, Potse M, et al. Epicardial fibrosis explains increased endo-epicardial dissociation and epicardial breakthroughs in human atrial fibrillation[J]. *Front Physiol*, 2020, 11:68.
- [34] Ma X, Yuan H, Luan HX, et al. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:138-142.
- [35] Vilchez JA, Perez-Cuellar M, Marin F, et al. sST2 levels are associated with all-cause mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(9):899-905.
- [36] Begg GA, Holden AV, Lip GY, et al. Assessment of atrial fibrosis for the rhythm control of atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:155-161.
- [37] Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Clinical applications of biomarkers in atrial fibrillation[J]. *Am J Med*, 2017, 130(12):1351-1357.

收稿日期: 2020-03-22

(上接第 913 页)

- [20] Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM. The coronary profile: 12-year follow-up in the Framingham study[J]. *J Occup Med*, 1967, 9(12):611-619.
- [21] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *JAMA*, 2000, 283(18):2404-2410.
- [22] Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4):989-997.
- [23] Cai W, Duan XM, Liu Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:4391920.
- [24] Ekundayo OJ, Dell'Italia LJ, Sanders PW, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: a propensity-matched study[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(3):279-287.
- [25] Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, et al. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: the British regional heart study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 252:187-192.
- [26] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1):15-24.
- [27] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6):556-562.
- [28] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study[J]. *Hypertension*, 2000, 36(6):1072-1078.
- [29] Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. Associations between serum uric acid levels and the incidence of nonfatal stroke: a nationwide community-based cohort study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(3):497-503.
- [30] Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(1):127-134.
- [31] Hsu SP, Pai MF, Peng YS, et al. Serum uric acid levels show a "J-shaped" association with all-cause mortality in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(2):457-462.
- [32] Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5):761-771.
- [33] Park C, Obi Y, Streja E, et al. Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(10):1750-1757.
- [34] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1):29-42.
- [35] Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11):3127-3132.
- [36] Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, et al. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo[J]. *J Neurosci Res*, 1998, 53(5):613-625.
- [37] Zhang B, Yang N, Lin SP, et al. Suitable concentrations of uric acid can reduce cell death in models of OGD and cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(5):931-939.

收稿日期: 2020-03-06