

高尿酸血症和心力衰竭的病理生理机制、治疗和预后价值

王晓琪¹ 苏冠华²

(1. 华中科技大学同济医学院第一临床学院, 湖北 武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科, 湖北 武汉 430022)

【摘要】虽然心力衰竭以血流动力学紊乱为直观表现,但其潜在的神经内分泌激活和整体代谢失衡主导了心力衰竭的病程进展。心力衰竭患者常合并多种代谢紊乱,如何实施全面科学的代谢管理日益受到临床重视。高尿酸血症常见于各种程度的急性与慢性心力衰竭,尿酸水平与心力衰竭患者的心血管损害、临床表现严重程度和风险预后相关。现综述总结高尿酸血症加重心力衰竭的病理生理机制,讨论其治疗及预后价值。

【关键词】心力衰竭;高尿酸血症;氧化应激;炎症;胰岛素抵抗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.09.004

Pathophysiological Mechanism, Treatment and Prognostic Value of Hyperuricemia and Heart Failure

WANG Xiaoqi¹, SU Guanhua²

(1. The First Clinical College, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

【Abstract】Heart failure (HF) is characterized by hemodynamic disturbance, but the neuroendocrine activation and systemic metabolic imbalance also play a vital role in promoting the progress of HF. HF patients are often complicated with a variety of metabolic disorders. How to implement comprehensive and scientific metabolic management has been paid more and more attention. Meanwhile, hyperuricemia is common in various degrees of acute and chronic HF, and uric acid levels are associated with cardiovascular damage, severity of clinical manifestations and prognostic risk of HF patients. This review summarizes the pathophysiological mechanism of hyperuricemia aggravating HF, and discusses its treatment and prognostic value.

【Key words】Heart failure; Hyperuricemia; Oxidative stress; Inflammation; Insulin resistance

心力衰竭(heart failure, HF)是一种全身性的多器官综合征,血流动力学衰竭、多个器官和系统的神经内分泌激活和整体代谢失衡是其病理生理学的重要特征^[1]。HF患者常合并有多种代谢紊乱,涉及糖代谢、脂质代谢和尿酸(uric acid, UA)代谢^[2]。在不同严重程度的HF患者中,血UA水平升高十分常见,有50%~55%的收缩性HF患者被诊断为高尿酸血症^[3]。UA水平升高与HF症状加重、运动耐量降低和心功能下降有关^[4],因此,如何实施全面科学的代谢管理日益受到临床重视。现综述高尿酸血症加重HF的病理生理机制,特别阐述其对HF的治疗及预后价值。

1 高尿酸血症加重HF的病理生理机制

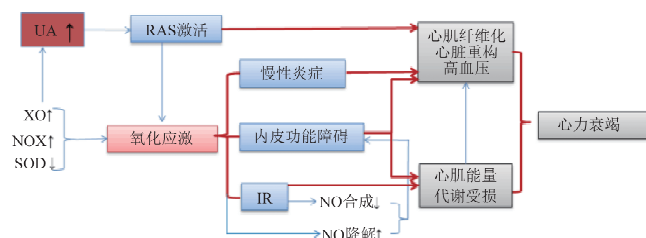
高尿酸血症是HF发病的危险因素之一,且血UA

水平和发生HF风险之间存在剂量-效应关系,血UA每增加1 mg/dL,发生HF的概率增加19%^[5]。高尿酸血症可能通过增强氧化应激水平,介导血管内皮功能障碍,促炎症反应,促进胰岛素抵抗等多种病理生理机制,加重HF的进展(图1)。

1.1 氧化应激水平升高

在氧化生物大分子的过程中,当活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生超过了内源性抗氧化防御机制时即引发氧化应激。虽然人体内黄嘌呤氧化还原酶基因的基础表达水平较低,但多种因素可上调其转录水平,主要包括炎症介质、缺氧条件、糖皮质激素和肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的慢性激活^[6]。由于HF患者微血管的氧化代

谢受损和慢性缺氧状态,心肌和内皮细胞内黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)表达上调且活性增加^[7],同时,来自循环中的 XO 能与内皮结合发挥一系列损伤效应^[8]。XO 的上调和激活带来两个并行的结局:UA 合成增多和氧化应激水平升高。XO 作用增强是以下有害过程的触发因素:内皮功能障碍,炎症因子水平升高,细胞凋亡和心肌细胞能量改变^[7]。



注:XO:黄嘌呤氧化酶;NOX:NADPH 氧化酶;SOD:超氧化物歧化酶;RAS:肾素-血管紧张素系统;IR:胰岛素抵抗。

图1 高尿酸血症加重 HF 的病理生理机制

从结构上分析,UA 具有抗氧化特性。然而,根据化学微环境的不同,UA 既可以是自由基清除剂,也能成为促氧化剂^[9]。UA 能通过刺激 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)诱导血管内皮细胞、肾小管细胞和脂肪细胞的氧化应激^[10]。在脂肪组织,UA 能激活 NOX 亚基 NOX4,产生超氧阴离子自由基^[11]。在肝细胞中,UA 通过介导 NOX 移位到线粒体膜,从而诱导线粒体氧化应激^[10]。氧化应激是心脏代谢性疾病和血管疾病的特征,尤其是 HF。因此,HF 患者的血 UA 水平可作为机体氧化应激水平的分子标志,并且可能与心肌肥厚^[12-13]、心肌纤维化^[14]、左心室重塑和收缩舒张功能减退有关。

1.2 血管内皮功能障碍

慢性 HF 患者的外周和冠状动脉均存在内皮功能障碍,冠状动脉的内皮功能障碍会导致心肌灌注受损,促进心室重塑。UA 引起的血管内皮功能障碍与 NO 密切相关。NO 不仅主导内皮依赖的血管舒张,而且能选择性抑制氧化呼吸链,从而有效地降低线粒体氧化应激水平。经 UA 处理的血管内皮细胞 NO 的生成减少^[15],其机制至少包括两方面:(1)UA 抑制 NO 合成^[16];(2)氧化应激加速了 NO 的降解。慢性 HF 患者血管抗氧化机制失衡(抗氧化酶细胞外超氧化物歧化酶活性显著降低,而内皮结合的 XO 活性增加 200%^[8]),以及继发于 NO 减少的线粒体氧化应激共同加重 NO 的失活,形成恶性循环。

1.3 促炎症反应

根据生理效应差异,细胞因子可分为两大类:促炎因子和抗炎因子。巨噬细胞、T 淋巴细胞和心肌细胞上存在大部分促炎因子和抗炎因子的作用受体。已有研究表明,UA 水平与多种炎症标志物之间存在

显著的联系,包括中性粒细胞计数、白介素-6、C 反应蛋白和白介素-1^[17]。UA 不仅能诱导肝细胞,上调 C 反应蛋白的表达,而且能诱导人血管内皮细胞合成释放 C 反应蛋白,促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,并抑制内皮依赖的 NO 释放过程^[18]。在 HF 患者中,血 UA 水平升高可直接(炎性体蛋白复合物)或间接(氧化应激)导致促炎因子分泌和炎症细胞激活。慢性炎症可对左心室功能产生诸多负面影响,其中炎症导致的心室顺应性降低是 HF 患者左心室舒张末期充盈压升高和肺部充血的原因之一^[19]。

1.4 选择性胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是高尿酸血症诱发加重 HF 的重要途径之一。胰岛素抵抗状态能显著增加 HF 的风险^[20]。有报道表明,UA 水平与胰岛素抵抗存在单向的促进关系,即 UA 水平升高先于并促进胰岛素抵抗的发生,否定了以往二者存在双向促进作用的假设^[21]。UA 水平升高能通过多种机制诱发肝和外周组织胰岛素抵抗,如降低 NO 的生物利用度,产生线粒体氧化应激,促使脂肪组织产生氧化脂质和炎症介质^[15-16]。在生理情况下,胰岛素受体在心血管系统的组织中广泛且大量表达,胰岛素与受体结合后通过多条细胞信号通路(Akt/mTOR 通路和 MAPK 通路等)调控葡萄糖的转运,血管舒缩,细胞增殖、自噬和凋亡等过程^[16]。在血管内皮细胞中,通过 PI3K-Akt-eNOS 通路传递的胰岛素信号激活内皮一氧化氮合酶,促进 NO 的合成和释放。内皮释放的 NO 不仅能促进血管舒张,还有抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[16]。在胰岛素抵抗状态下,机体产生适应性高胰岛素血症和胰岛素信号失衡:有害信号通路的过度激活,而其他有益途径则对胰岛素的激活呈低敏状态。例如,在胰岛素抵抗状态下,内皮细胞中 PI3K-Akt-eNOS 通路受抑制而 MAPK 通路被上调,前者导致 NO 合成减少和冠状动脉舒张功能受损,使心肌收缩储备下降;后者导致内皮素合成增多和血管收缩增加,使心肌缺氧加重^[16]。

1.5 RAS 激活

UA 能激活循环和局部组织的 RAS,这是高尿酸血症促进高血压和 HF 的机制之一^[22]。RAS 激活带来的神经内分泌效应是 HF 进展的重要机制之一。此外,RAS 激活与氧化应激密切相关。一项体外研究表明,UA 通过激活血管局部 RAS,刺激血管平滑肌细胞增殖,产生血管紧张素 II 并增强氧化应激^[23]。RAS 的慢性激活能上调血管 XO 的表达^[24],进而促进 UA 和氧化应激水平的增高。在脂肪组织,血管紧张素 II 是一种强大促氧化剂,通过激活 NOX 促进 ROS 的生成^[22]。

综上所述,由于 HF 患者处于慢性缺氧和炎症状

态, XO 被上调, 可能导致 UA 和 ROS 产生的平行增加, 进而引起炎症状态加重, 内皮功能障碍, 胰岛素信号失衡, 这些结局多数又可成为引起 XO 上调和 UA 水平升高的原因, 形成 HF 进展的恶性循环(图 1)。

2 治疗高尿酸血症对心血管的益处

2.1 XO 抑制剂

别嘌呤醇和非布司他是较为常见的用于降 UA 治疗的 XO 抑制剂。多项研究比较了非布司他和别嘌呤醇的心血管安全性。研究结果均表明, 相比于别嘌呤醇, 使用非布司他会增加心血管死亡风险^[25-26]。因此, 以心血管保护为目的降 UA 治疗不推荐选用非布司他。

别嘌呤醇已被部分研究证实具有心血管保护效应。别嘌呤醇和心肌梗死风险降低有关, Grimaldi-Bensouda 等^[27]提出, 别嘌呤醇除了能降低血 UA 水平, 还可能具有心血管保护效应。一项大型长期的队列研究表明, 在血 UA 超标的患者中, 别嘌呤醇的使用与重大心血管事件(心肌梗死、脑卒中和心血管死亡)的风险降低相关^[28]。然而, 在射血分数降低和 UA 水平升高的高危 HF 患者中, 别嘌呤醇抑制 XO 在 24 周时未表现出预期的心血管益处(临床状况、运动能力、生活质量或左室射血分数的改善)^[29]。虽然 XO 抑制剂已被证实能降低氧化应激水平和心肌氧耗, 改善内皮功能障碍和心室重塑, 但这些变化与高危 HF 患者的临床获益并不一致。Givertz 等^[29]认为不能单凭此项试验就否定 XO 抑制剂对 HF 的治疗作用, 随访时间如果短于药物起效时间同样会导致药物无效的观察结果。因而不能排除这样一种可能性: 在更同质的高危患者中进行更长时间的大剂量别嘌呤醇干预, 可能会显著降低 HF 的发病率和死亡率。因此还需更多的工作来探索 XO 上调相关的病理生理学机制以及 XO 抑制剂, 用于心血管保护临床应用的适应证。

2.2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

原尿中滤过的葡萄糖主要在近端小管前半段被重吸收。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 是介导葡萄糖继发性主动运输过程的转运体, 定位于肾脏近端小管上皮细胞顶端膜。SGLT2 抑制剂是一类新型的应用于糖尿病治疗的药物, 通过阻断 SGLT2 介导的葡萄糖重吸收, 增加葡萄糖尿液排泄量来降低血糖水平。近年来研究发现 SGLT2 抑制剂也有促进 UA 排泄的功能。对 4 项 III 期临床研究的汇总数据分析发现, 卡格列净降低了合并高尿酸血症的 2 型糖尿病患者的血 UA 水平, 并且有 20%~30% 的高尿酸血症亚组患者使用卡格列净后血 UA 水平恢复至正常 ($<6 \text{ mg/dL}$)^[30]。

肾脏的 UA 代谢过程涉及多种转运蛋白, 其中葡

萄糖转运体 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 同时运输 UA 和葡萄糖, 且葡萄糖浓度增高可刺激 GLUT9 对 UA 的转运。GLUT9 亚型 1 位于基底膜侧, 负责将 UA 转运至血液循环; GLUT9 亚型 2 表达于管腔侧, 可能介导 UA 外流^[31]。SGLT2 抑制剂通过增加 UA 排泄率降低血 UA 水平^[32]。Chino 团队^[32]的研究表明: SGLT2 抑制剂并非直接作用于参与 UA 肾脏处理的转运体, 而是通过提高肾小管中葡萄糖的浓度发挥促 UA 排泄的作用。SGLT2 抑制剂能引起肾脏大量排泄葡萄糖(达到糖尿标准), 高浓度的葡萄糖激活了 GLUT9 亚型 2 介导的 UA 外流过程, 实验观察到 UA 排泄率与尿中血糖浓度呈正相关^[16]。CANVAS 研究显示, 患有 2 型糖尿病合并心血管疾病或心血管疾病高危因素的人群中, 卡格列净治疗组的主要心血管结局(心血管死亡、非致命性心肌梗死和非致命性脑卒中)发生率明显低于安慰剂组^[33]。SGLT2 抑制剂可通过降低血糖和血 UA 的双重途径发挥心血管保护效应。

3 高尿酸血症对 HF 的预后价值

许多研究表明, UA 水平升高与 HF 症状加重, 运动耐量降低, 淤血症状和心功能下降有关^[4, 34]。高尿酸血症是否能作为 HF 患者的预后评价指标一直以来也被广泛讨论。根据近期的一项研究, 急性 HF 患者中近一半存在高尿酸血症, 并且在射血分数降低性心力衰竭和射血分数保留性心力衰竭急性失代偿患者中, 高尿酸血症均与预后不良独立相关^[35]。对 4 个随机对照试验(即 CAPRICORN、EPHESUS、OPTIMAAL 和 VALIANT 研究)进行荟萃分析显示, 在平均近 24 个月的随访期内, 血 UA 水平升高与心肌梗死后并发左心室功能降低和/或 HF 患者的预后不良有关, 血 UA 的定量分析可应用于复杂心肌梗死患者的危险分层^[36]。有研究证实, 升高的血 UA 水平是预测中到重度慢性 HF 患者预后不良的一个强大且独立的指标^[34]。然而, 中位随访期为 3.4 年的 MECKI 研究结果显示, 仅在门诊 NYHA 心功能 I~II 级慢性 HF 患者中, UA 水平升高与全因死亡和心血管死亡的风险增加显著相关, 而在门诊 NYHA 心功能 III~IV 级患者中则无相关性^[37]。出现上述研究结果矛盾的原因可能是样本量、随访时间、高尿酸血症的诊断标准以及潜在混杂因素的调整不一致等。因此, 开展多中心、大样本量和前瞻性的随机对照研究将有助于评价高尿酸血症在 HF 中的预后价值。

4 总结与展望

HF 患者常伴有代谢紊乱, 其中高尿酸血症与 HF 的多种病理损害和临床表现密切相关。高尿酸血症促进 HF 进展的相关病理生理机制可能是 UA 生成过程中自由基产物带来的氧化应激增强, 血管内皮功能

障碍,UA 本身引起的慢性炎症,胰岛素抵抗和 RAS 激活等。降 UA 治疗已被部分研究证实具有心血管保护效应,XO 抑制剂和 SGLT2 抑制剂通过不同的机制降低血 UA,可能改善 HF 患者的病情和预后。目前大多数研究倾向于认为 UA 可作为 HF 患者(包括急性和慢性)的独立预后因素。未来需开展更多的基础研究和临床试验去阐明 UA 在预防和治疗 HF 的作用及机制,明确降 UA 治疗可能获益的特定 HF 人群。

参考文献

- [1] Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(13): 1388-1400.
- [2] Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e535-e578.
- [3] Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(6): 712-720.
- [4] Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target?[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 177-186.
- [5] 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.
- [6] Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications[J]. *J Physiol*, 2004, 555(Pt 3): 589-606.
- [7] Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, et al. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(5): 444-452.
- [8] Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase[J]. *Circulation*, 2002, 106(24): 3073-3078.
- [9] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [10] Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40732-40744.
- [11] Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2): C584-C596.
- [12] Liu CW, Chen KH, Tseng CK, et al. The dose-response effects of uric acid on the prevalence of metabolic syndrome and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in healthy individuals[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(1): 30-38.
- [13] Zhang XJ, Liu DM, Sun Y, et al. Potential risk of hyperuricemia: leading cardiomyocyte hypertrophy by inducing autophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1894-1903.
- [14] Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139(1): 42-49.
- [15] Lima WG, Martins-Santos ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism[J]. *Biochimie*, 2015, 116: 17-23.
- [16] Albu A, Para I, Porojan M. Uric acid and arterial stiffness[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 39-54.
- [17] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(10): 1174-1181.
- [18] Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression; implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 3553-3562.
- [19] Aroor AR, Jia G, Habibi J, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice[J]. *Metabolism*, 2017, 74: 32-40.
- [20] Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1151-1169.
- [21] Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 703-711.
- [22] Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 135-142.
- [23] 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]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269-275.
- [24] Mervaala EM, Cheng ZJ, Tikkanen I, et al. Endothelial dysfunction and xanthine oxidoreductase activity in rats with human renin and angiotensinogen genes[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Pt 2): 414-418.
- [25] 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.
- [26] Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study[J]. *Circulation*, 2018, 138(11): 1116-1126.
- [27] Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(5): 836-842.
- [28] Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, et al. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study[J]. *Am J Med*, 2016, 129(3): 299-306.e2.
- [29] Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study[J]. *Circulation*, 2015, 131(20): 1763-1771.
- [30] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 426-429.
- [31] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans[J]. *PLoS Med*, 2008, 5(10): e197.
- [32] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35(7): 391-404.
- [33] Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(2): 149-153.
- [34] Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging[J]. *Circulation*, 2003, 107(15): 1991-1997.
- [35] Palazzuoli A, Ruocco G, de Vivo O, et al. Prevalence of hyperuricemia in patients with acute heart failure with either reduced or preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(7): 1146-1150.
- [36] von Lueder TG, Gierd N, Atar D, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(11): 1144-1151.
- [37] Piepoli MF, Salvioni E, Corrà U, et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 72: 47-52.