

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

高尿酸血症与冠心病研究进展

朱馨媛, 刘梅林*

(北京大学第一医院老年内科, 北京 100034)

【摘要】 多项流行病学和临床研究显示高尿酸血症是冠心病发病和不良预后的独立危险因素, 高尿酸可能是促进冠状动脉粥样硬化 (AS) 发生发展的重要因素, 降尿酸治疗可改善冠心病心肌缺血, 因此, 高尿酸有可能成为治疗 AS 的新靶点。但是, 仍有部分临床研究得出不同结论, 认为高尿酸血症与冠心病的发病无关, 尿酸的致病性仍证据不足。此外, 病理研究发现人群 AS 斑块中存在高浓度的尿酸; 体外实验发现尿酸促进内皮细胞和平滑肌细胞活性氧的生成, 损伤内皮细胞功能, 促进平滑肌细胞增殖, 可能参与 AS 的形成; 但是也有研究显示尿酸具有抗氧化作用。因此, 尿酸与冠心病的关系仍存在争议。

【关键词】 高尿酸血症; 冠心病; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R592; R543.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00068

Progress in the research of hyperuricemia and coronary heart diseases

ZHU Xin-Yuan, LIU Mei-Lin*

(Department of Geriatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

【Abstract】 A number of epidemiological studies and clinical trials had shown that hyperuricemia was an independent risk factor for morbidity and unfavorable prognosis of coronary heart diseases, and it also might contribute to the incidence and development of coronary atherosclerosis (AS); and thus, uric acid lowering drugs had anti-ischemic effects in myocardial ischemia. Therefore, treating hyperuricemia would be a new target to prevent coronary AS. However, some other studies had obtained different conclusions revealing there was no correlation between hyperuricemia and coronary heart disease. Thus, pathogenicity of uric acid was still lack of evidence. Meanwhile, high levels of uric acid were found in atherosclerosis plaque in pathological studies. In some *in vitro* studies, uric acid induced reactive oxygen species production in endothelial cells and vascular smooth muscle cells (VSMCs), which led to endothelial dysfunction and proliferation of VSMCs, and contributed to the formation of AS. However, uric acid was also proved as antioxidant in some other studies. Therefore, the relationship between hyperuricemia and coronary heart disease was still controversial.

【Key words】 hyperuricemia; coronary heart disease; atherosclerosis

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81170251).

尿酸是人体嘌呤代谢的产物。近年来随着人类生活方式和膳食结构的改变, 高尿酸血症 (hyperuricemia) 的患病率呈明显上升趋势。虽然多项前瞻性队列研究显示高尿酸可能是冠心病和其他心脑血管疾病发病和不良预后的独立预测因素^[1,2], 但是流行病学的研究结果仍有争议^[3]; 在细胞和组织水平, 尿酸的作用机制非常复杂, 既有抗氧化活性, 又可引起血管内皮功能障碍。本文将对尿酸与冠心病相关临床研究进行综述。

1 尿酸的生成与排泄

尿酸为体内嘌呤碱的代谢产物, 细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经黄嘌呤氧化酶作用生成尿酸, 此过程中伴有活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成。尿酸在人体内的排泄途径主要有两条: (1) 约 2/3 的尿酸经肾脏排泄, 经肾小管重吸收、分泌, 6%~12% 的尿酸随尿液排出体外; (2) 约 1/3 的尿酸经胃肠道排泄。绝大多数哺乳动物肝脏内含有尿酸氧化酶 (简称“尿

收稿日期: 2013-01-15; 修回日期: 2013-02-18

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 81170251)

通信作者: 刘梅林, Tel: 010-83572022, E-mail: meilinliu@yahoo.com

酸酶”)可将尿酸代谢为尿囊素后经肾排出体外。人和猿类在进化过程中失去了编码尿酸酶的功能基因,使人类血尿酸水平(208.25~416.5 μ mol/L)高于其他哺乳动物(29.75~89.25 μ mol/L)。

2 尿酸与冠心病的流行病学研究

虽然多项大规模观察性研究提示高尿酸血症可能为冠心病的独立危险因素,但是亦存在不一致的结果。由于病例对照研究和横断面调查在病因研究方面有缺陷,本综述限于尿酸与冠心病流行病学的前瞻性队列和汇总研究。

2005年发表的一项Meta分析显示在调整混淆因素后,高尿酸血症组冠心病发病风险仅为1.13(95%CI: 1.07~1.20),提示尿酸不能有效预测人群冠心病的发生^[4]。另外一项2010年发表的Meta分析显示高尿酸与冠心病发病和死亡风险仅呈弱相关,去除潜在混淆因素后,冠心病发病和死亡相对风险分别增加9%(RR = 1.09; 95%CI: 1.03~1.16)和16%(RR = 1.16, 95%CI: 1.05~1.19);亚组分析显示男性冠心病的发生与尿酸无相关性,女性中RR为1.67(95%CI: 1.30~2.04)^[5],提示高尿酸血

症轻度增加冠心病事件的风险,对于性别的差异应当进一步研究。表1和表2为部分前瞻性队列研究中尿酸与冠心病发病和死亡率的结果,显示高尿酸血症与冠心病死亡率相关性更高,提示尿酸可能是冠心病不良预后的预测因子。对于正常人群和已患有冠心病的人群,尿酸的作用和意义可能不同,其有待进一步研究。

目前对尿酸干预治疗的临床试验较少。一项随机双盲安慰剂交叉对照试验显示别嘌呤醇600mg/d降尿酸治疗可以改善心肌缺血,提高慢性心绞痛患者活动耐量^[11]。Johnson等^[12]发现冠状动脉旁路移植术后患者接受别嘌呤醇治疗心功能改善,死亡率降低。尿酸生成的同时往往伴有ROS升高,而黄嘌呤氧化酶抑制剂在降低尿酸水平的同时也可降低ROS水平,其获益可能仅仅只与降低ROS有关,而非尿酸本身的作用。因此,以别嘌呤醇/羟嘌呤醇为干预措施的临床试验尚不足以证明尿酸对冠心病的致病作用。

3 尿酸与冠心病:致病或保护?

机体血清抗氧化能力的50%来自尿酸^[13],提示

表1 尿酸与冠心病发病率之间的关系
Table 1 Relationship between uric acid and coronary heart disease incidence

研究	对象	混淆因子	随访	结局变量	结果
Freedman DS, 1995 (NHANES I)	5421例, 25~74岁	超重、利尿剂、降压药等	13.5年	CHD发生率	男性无, 女性弱相关, RR 1.14
Wannamethee SG, 1997	男性7688例, 40~59岁	BMI、饮酒、血脂、CHD病史、舒张压	16.8年	CHD发生率	不相关
Culleton BF, 1999 (Framingham)	6763例, 平均47岁	性别、年龄、CVD危险因素	117376人年	CHD发生率	不相关
Liese AD, 1999(MONICA)	男性1044例	饮酒、吸烟、TC/HDL-C、高血压、BMI、利尿剂、受教育程度		AMI发生率	HR1.7 (0.8~3.3)
Moriarty JT, 2000(ARIC)	健康13504例, 45~64岁	年龄、种族	8年	CHD发生率	男性不相关; 女性2nd, 3rd, 4th, vs 1st RR分别为1.39 (0.77~2.51), 1.08 (0.58~1.99), 2.35 (1.37~4.04)
Puddu PE, 2001	意大利2469例, 无CVD, 35~74岁	CVD危险因素	6年	CHD发生	宽松定义: RR1.19 (0.98~1.45) 严格定义: RR1.20 (0.93~1.55)
Chien KL, 2005	3602例, ≥35岁	CVD危险因素	平均8.5年	CHD发生率	男: HR1.43 (1.10~1.87) 女: HR1.22 (1.03~1.44) 调整混淆显著下降
Krishnan E, 2006	男性12866例	CVD危险因素	6.5年	AMI发生率	OR1.11 (1.08~1.15)
Bos MJ, 2006 (Rotterdam)	4385例无卒中、CHD, >55岁	年龄、性别、其他CVD危险因素	8.4年	AMI发生率 CHD发生	RR1.87 (1.12~3.13) RR1.68 (1.24~2.27)
Meisinger C, 2008	男性3604例, 45~74岁	传统CVD危险因素、CRP、利尿剂		AMI发生率	不相关

注: BMI: 体质指数; CHD: 冠心病; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; AMI: 急性心肌梗死; CVD: 心血管疾病; CRP: C-反应蛋白; 1st、2nd、3rd和4th: 根据尿酸水平由低至高四分位数分组所得到的第1、2、3和4四分位数受试者组

表2 尿酸与冠心病死亡率之间的关系
Table 2 Relationship between uric acid and coronary heart disease mortality

研究	对象	混淆因子	随访	结局变量	结果
Levine W, 1989(芝加哥)	女6797例, 男7835例 35~64岁	降压药、CVD危险因素	平均11.5年	CHD死亡率	男性无, 女性55~64岁组高于年轻组
Freedman DS, 1995(NHANES I)	5421例, 25~74岁	超重、利尿剂、降压药等	13.5年	IHD死亡	男性无, 女性RR1.48 (1.3~1.7)
Culleton BF, 1999(Framingham)	6763例, 平均47岁	性别、年龄、 CVD危险因素	117 376人年	CHD死亡率	无关
Liese AD, 1999(MONICA)	男性1044例	饮酒、吸烟、TC/HDL-C、 高血压、BMI、利尿剂、 受教育程度		CHD死亡率	HR2.2 (1.0~4.8)
Fang J, 2000 (NHANES I 和NHEFS)	5926例, 25~74岁	年龄、种族、BMI、吸烟、 饮酒、胆固醇、高血压、 糖尿病、利尿剂	16.4年	IHD死亡率	男性: HR1.17 (1.06~1.28) 女性: HR1.30 (1.17~1.45)
Tomita M, 2000	男性铁路工人49413 例, 25~60岁	年龄、BMI	5.4年	CHD死亡率	RR1.52
Aboa Eboale AC, 2001	男性5225, 女性 4476, 25~74岁		10年	CHD死亡率	男性: HR1.67 (1.06~2.63) 女性: HR8.58 (1.91-38.6)
Bickel C, 2002 ^[6]	1017例CHD患者		2.2年	CHD死亡率	女性: HR1.30 (1.14~1.49) 男性: HR1.39 (1.21~1.59)
Jee SH, 2004	男性22 698例, 30~77岁	年龄、吸烟、糖尿病、高 血压、高胆固醇血症	9年, 199 746人年	CHD死亡率	无关
Gerber Y, 2006	男性工人9125例		23年	CHD死亡率	HR1.29 (1.05~1.58)
Mazza A, 2007 ^[7]	2型DM 581例, ≥65岁	病史、临床资料、 血液化验	12年	CHD病死亡率	RR1.28 (1.05~1.72, 1st vs 2nd), RR1.76 (1.18~2.27, 3rd vs 2nd)
Strasak A, 2008	澳大利亚男83683例, 平均41.6岁	年龄、主要CVD危险因素	13.6年	CHD死亡率	无相关
Strasak A, 2008	绝经女性28613例, 平均62.3岁		15.2年	CHD急性亚急性死亡 CHD慢性死亡率	HR1.58 (1.19~2.10) HR1.25 (1.01~1.56)
Krishnan E, 2008	男性9105例	传统CVD因素	17年	CHD死亡 AMI死亡	HR1.35 (1.06~1.72) HR1.35 (0.94~1.93)
Chen J, 2009	男性41879例, 女性 48514例, 35岁 (中国台湾)	年龄、性别、BMI、TC、 TG、DM、高血压、吸 烟、饮酒		CHD死亡率	HR1.15 (0.87~1.53)
Krishnan E, 2012(AMIS Study) ^[8]	4352例MI病史, 30~69岁		2年	CHD死亡	弱相关, HR 1.99 (1.49~2.66)
Lin GM, 2013(ET-CHD registry) ^[9]	男性789例, 女性 265例, 平均65.8岁	传统CVD危险因素	6年	心源性死亡	HR2.08 (1.19~3.62, 4th vs 1st)
Silbernagel G, 2013(LURIC Study) ^[10]	男性2255例, 女性 990例, 平均62.6岁	性别、年龄	平均7.3年	CVD死亡	HR 2.00 (1.54~2.60, 4th vs 1st)

注: CVD: 心血管疾病; CHD: 冠心病; IHD: 缺血性心脏病; TC:总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; BMI: 体质量指数; AMI: 急性心肌梗死; TG: 甘油三酯; DM: 糖尿病; 1st、2nd、3rd和4th: 根据尿酸水平由低至高四分位数分组所得到的第1、2、3和4四分位数受试者组

尿酸可能具有抗氧化、阻止冠心病进展的作用。Ames等粗略估计人类抗坏血酸水平降低的时间和尿酸酶基因突变的时间一致, 推测尿酸可能替代了抗坏血酸的抗氧化功能^[14]。然而, 另有研究发现过多的尿酸可促进氧自由基形成^[15]和低密度脂蛋白氧化^[16]。尿酸促进血管内皮细胞、平滑肌细胞、心脏

成纤维细胞等产生活性氧^[15,17,18]。Hayden等^[19]认为尿酸超过238 $\mu\text{mol/L}$ 是抗氧化向促氧化功能转化的节点, 局部微环境的改变, 特别是铜、铁等高价金属离子的作用, 尿酸可由抗氧化剂变为促氧化剂。尿酸是一把双刃剑, 抗氧化和促氧化作用一定条件下可以相互转化, 可能与周围环境有关, 如: 时间

(疾病的早期或者晚期)、pH值、周围氧化环境、氧化剂底物的供给和持续时间等。

尿酸可能涉及的作用机制包括:(1)嘌呤代谢时,黄嘌呤氧化酶将黄嘌呤氧化为尿酸的过程中,随之产生活性氧,活性氧直接损伤内皮细胞,导致内皮细胞功能障碍,而与其伴生的尿酸无生物活性,仅为氧化应激的生化标志物;(2)尿酸是一种促氧化剂,造成内皮细胞功能障碍和远期的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),尿酸可能为致病因子^[20];(3)尿酸是一种抗氧化剂,可以清除活性氧,对抗氧化应激,具有保护作用,尿酸增高可能是机体对抗氧化物质时的应激或者代偿反应;(4)不同浓度的尿酸对心血管系统产生不同的作用,可能呈现“J”型曲线^[7],过高或者过低对机体都有损伤;(5)在病态和正常生理状态时,机体对尿酸的反应以及尿酸对机体的作用机制可能不同;(6)尿酸产生作用与其所处的微环境有关,尿酸位于细胞内液中时损伤最明显。涉及更深层的分子机制可能包括内皮细胞凋亡、增殖、衰老、氧化应激、NO合酶-NO系统、炎症反应等。

4 尿酸与冠心病:展望

高尿酸血症的发病率持续升高,高尿酸还可伴随高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、高血压和胰岛素抵抗等,因此,尿酸究竟是AS的独立危险因素,还是仅仅是其他心血管危险因素的一个间接标志物,目前仍然不十分明确。有学者认为高尿酸血症和AS及冠心病密切相关,控制高尿酸血症有可能开辟一种心血管疾病防治的新途径。

【参考文献】

- [1] Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, *et al.* Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [2] Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, *et al.* Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45907.
- [3] Pasalic D, Marinkovic N, Feher-Turkovic L. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders-facts and controversies[J]. *Biochemia medica: casopis Hrvatskoga drustva medicinskih biokemicara/HDMB*, 2012, 22(1): 63-75.
- [4] Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, *et al.* Serum uric acid and coronary heart disease in 9458 incident cases and 155 084 controls: prospective study and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e76.
- [5] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180.
- [6] Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, *et al.* Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [7] Mazza A, Zamboni S, Rizzato E, *et al.* Serum uric acid shows a J-shaped trend with coronary mortality in non-insulin-dependent diabetic elderly people. The CArdiovascular STudy in the ELderly (CASTEL)[J]. *Acta Diabetol*, 2007, 44(3): 99-105.
- [8] Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, *et al.* Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R10.
- [9] Lin GM, Li YH, Zheng NC, *et al.* Serum uric acid as an independent predictor of mortality in high-risk patients with obstructive coronary artery disease: A prospective observational cohort study from the ET-CHD registry, 1997-2003[J]. *Journal of cardiology*, 2013, 61(2): 122-127.
- [10] Silbernagel G, Hoffmann MM, Grammer TB, *et al.* Uric acid is predictive of cardiovascular mortality and sudden cardiac death in subjects referred for coronary angiography[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(1): 46-52.
- [11] Noman A, Ang DS, Ogston S, *et al.* Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomized, placebo controlled crossover trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9732): 2161-2167.
- [12] Johnson WD, Kayser KL, Brenowitz JB, *et al.* A randomized controlled trial of allopurinol in coronary bypass surgery[J]. *Am Heart J*, 1991, 121(1 Pt 1): 20-24.
- [13] Becker BF, Reinholz N, Leipert B, *et al.* Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant[J]. *Chest*, 1991, 100(3 Suppl): 176S-181S.
- [14] 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 USA*, 1981, 78(11): 6858-6862.
- [15] Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, *et al.* Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.

- [16] Kushiya A, Okubo H, Sakoda H, *et al.* Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 291-298.
- [17] 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.
- [18] 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): C584-596.
- [19] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, 1(1): 10.
- [20] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(17): 1811-1821.
- (编辑: 胡晓晖)

· 消 息 ·

《老年心脏病学》(第三版) 优惠销售

由我国老年医学开拓者、老年心脏病学奠基人王士雯院士, 和解放军306医院钱方毅教授、首都医科大学附属北京安贞医院周玉杰教授主编、人民卫生出版社出版的《老年心脏病学》(第三版) 已与2012年10月正式发行。

《老年心脏病学》于1987年问世, 1998年发行第二版。该书是我国第一部老年心脏病学专著, 出版后受到广大临床医师和读者的好评与欢迎, 曾获国家优秀图书奖。该书第三版的编写邀请了我国百余位著名心血管病专家参与, 经过多年的努力, 在第二版的基础上, 内容扩展为11篇, 104章, 约260万字, 既吸收了国外老年心脏病学的新进展, 也有我国自己的创新性内容, 是一部具有中国特色的老年心脏病学大型精品著作。

《老年心脏病学》第三版具有以下特点: 全书突出“老年”, 紧密围绕老年人心脏病学的特点; 体现了循证医学在指导老年心脏病诊断治疗中的重要作用; 理论联系实际, 内容新颖, 充分反映了国内外各领域的新进展与新观点, 具有很强的可读性和指导性。

为答谢广大读者对《中华老年多器官疾病杂志》的关心和厚爱, 现对本刊作者和读者实行图书定价8.5折的优惠政策。有意者请联系本刊编辑部订购。

联系人: 富 然

电话: 010-66936756

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn