

高尿酸血症与慢性心力衰竭的相关性分析

王传合, 于彤彤, 董媛媛, 董玲玲, 韩 苏, 孙志军

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁省沈阳市 110020)

[关键词] 高尿酸血症; 射血分数保留心衰; 射血分数减低心衰

[摘要] **目的** 分析高尿酸血症(HUA)与慢性心力衰竭的相关性及预后的关系。**方法** 连续收集中国医科大学附属盛京医院心内科 2009 年 2 月~2012 年 1 月因慢性心力衰竭住院的患者 422 例[其中射血分数保留心衰(HFpEF)患者 260 例],同期收集非心衰入院患者 134 例,分析高尿酸血症与心衰的相关性,并通过随访研究进一步分析高尿酸血症与心衰患者 HFpEF 的关系。**结果** HFpEF 组和射血分数减低心衰(HFrEF)组尿酸浓度($374.54 \pm 144.30 \mu\text{mol/L}$ 、 $416.45 \pm 168.93 \mu\text{mol/L}$)均高于非心衰组($299.71 \pm 114.36 \mu\text{mol/L}$),各组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。在多因素 Logistic 回归分析中,高尿酸血症对 HFpEF 的 OR 值为 2.620($P < 0.05$),对 HFrEF 的 OR 值为 4.311($P < 0.05$)。在 HFpEF 患者中,高尿酸血症组心衰严重程度及脑钠肽水平均明显高于正常尿酸组($P < 0.05$)。高尿酸血症在非心衰、HFpEF、HFrEF 三组间患病率分别是 9%、23.5% 及 34%。在 HFpEF 患者中,高尿酸血症组和正常尿酸组死亡率分别为 27.6%、50.8%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 心衰患者高尿酸血症的患病率明显增高,高尿酸血症可能是 HFpEF 及 HFrEF 发生的危险因素,HFpEF 合并高尿酸血症者远期死亡率更高。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Analysis of Hyperuricemia and Chronic Heart Failure

WANG Chuan-He, YU Tong-Tong, DONG Yuan-Yuan, DONG Ling-Ling, HAN Su, and SUN Zhi-Jun

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110020, China)

[KEY WORDS] Hyperuricemia; Heart Failure with Preserved Ejection Fraction; Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

[ABSTRACT] **Aim** To detect the correlation between hyperuricemia (HUA) and chronic heart failure. **Methods** We selected 422 patients with CHF (260 with HFpEF) and 134 patients without CHF hospitalized in Shengjing Hospital of China Medical University between February 2009 and January 2012. The correlation between HUA and CHF was analyzed with *t* inspection, χ^2 inspection and Logistic analysis and the prognostic correlation between them was further explored through Follow-up studies. **Results** Serum UA in HFpEF and HFrEF group ($374.54 \pm 144.30 \mu\text{mol/L}$, $416.45 \pm 168.93 \mu\text{mol/L}$) was significantly higher than non-heart failure group ($299.71 \pm 114.36 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). In multifactor Logistic analysis, for patients with HFpEF, the OR of HUA was 2.620 ($P < 0.05$), for patients with HFrEF, the OR of HUA was 4.311 ($P < 0.05$). For patients with HFpEF, the severity of heart failure and BNP levels of HUA groups were significantly higher than the normal uric acid group ($P < 0.05$). The prevalence of HUA in non-heart failure group, HFpEF group and HFrEF group was 9%, 23.5% and 34% separately. In HFpEF group, the mortality was 27.6% and 50.8% separately ($P < 0.05$). **Conclusion** The prevalence of HUA in CHF group was significantly higher, HUA may be a risk factor for HFpEF and HFrEF, and the mortality was higher for patients HUA and HFpEF.

尿酸是体内嘌呤的代谢产物,主要经肾脏排泄,少部分经肠道排泄,其产生过多或排泄减少均

可引起高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)。尿酸一直被认为是氧化应激的代谢产物,不仅是反应痛风

[收稿日期] 2014-11-24

[修回日期] 2015-05-24

[作者简介] 王传合,硕士,住院医师,研究方向为心血管内科,E-mail 为 wchhcmu@163.com。于彤彤,硕士,主治医师,研究方向为心血管内科。通讯作者孙志军,博士,教授,研究方向为慢性心功能不全的发病机制及治疗,E-mail 为 sunzj_99@163.com。

等关节病变及肾脏损伤的指标,还与年龄、高血压、高甘油三酯、肥胖等心血管病危险因素关系密切。慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者常伴有高尿酸血症,近年研究表明,高尿酸血症是慢性心力衰竭患者死亡和预后不良的独立预测因子^[1-2]。本研究旨在通过住院病历资料调查、随访,分析高尿酸血症与慢性心力衰竭的关系,并对射血分数保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)进行研究,以期指导临床更好地识别 HFpEF 的高危患者,积极干预危险因素,提高尿酸监控意识,改善心衰预后。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续收集中国医科大学附属盛京医院心内科 2009 年 2 月至 2012 年 1 月因慢性心力衰竭住院的患者 422 例,男性 210 例,年龄 69 ± 12 岁;同期非心衰入院患者 134 例,男性 68 例,年龄 56 ± 13 岁。入选标准:①患者年龄大于 18 岁;②患有心血管疾病,自愿参加本研究的因心血管疾病住院的患者。其中慢性心力衰竭组患者入院时已确诊为慢性心力衰竭,以 Framingham CHF 的诊断依据为标准,并且入院时已依据 NYHA 心功能分级标准评价其心功能水平,且心功能分级为 II ~ IV 级。排除标准:①入院时无尿酸值者;②既往患有原发性肾脏疾病,或入院时已处于肾功能衰竭期(肌酐值 $> 443 \mu\text{mol/L}$,收集数据时患者体重值丢失较多,得到 GFR 数值较少,故未采用)及规律透析者;③入院时伴有严重外伤或进行外科大手术者,有消化道大出血、严重脱水、休克等血容量严重不足者;④心脏移植术后、患有恶性肿瘤、重症结核及严重感染性疾病、严重的肝脏疾病者。

1.2 研究方法

以查阅病历的方式进行回顾性调查,收集临床资料包括一般情况、既往疾病史、体格检查、实验室指标及相关物理检查等。其中实验室指标均为入院次日清晨空腹取外周静脉血检测的结果;左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为入院三日内测定的超声心动图结果。根据 2007 年我国心力衰竭诊治指南,将患者分为 HFpEF 组(LVEF $\geq 45\%$)及射血分数减低心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)组(LVEF $< 45\%$)^[3]。高尿酸血症的诊断标准为:正常嘌呤饮

食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性 $> 420 \text{ mmol/L}$ (7 mg/L)或女性 $> 357 \text{ mmol/L}$ (6 mg/L)^[4]。通过采用电话随访的方式,对慢性心力衰竭组患者进行随访,并通过医院病史、家属联系对死亡及心血管事件的发生进行确认,对所有患者随访 13 ~ 48 个月,心力衰竭不良预后定义为心血管疾病死亡或因心衰再住院。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件建立数据库并进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。将患者的一般资料及以往研究中确认慢性心力衰竭的危险因素等作为变量,比较各组间的差异;对差异有统计学意义的变量纳入单因素回归模型,再采用多元 Logistic 回归进行统计检验;采用 χ^2 检验分析高尿酸血症对死亡率及再住院率的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

556 例患者中,非心衰组 134 例, HFpEF 组 260 例, HFrEF 组 162 例。HFpEF 组与非心衰组年龄、血红蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、总胆红素、血钠差异具有统计学意义($P < 0.05$); HFrEF 组与非心衰组年龄、血红蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、总胆红素、空腹血糖、血钠差异具有统计学意义($P < 0.05$); HFpEF 组与 HFrEF 组年龄、性别、白蛋白、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白差异具有统计学意义($P < 0.05$; 表 1)。患者检测尿微量白蛋白及肾小球滤过率的非常少,无法纳入分析。

2.2 Logistic 回归分析

将基线比较中差异具有统计学意义的变量如年龄、血红蛋白、白蛋白、肌酐、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、总胆红素、空腹血糖、血钠等为自变量,并以中位数为界点划分为二分类变量,以是否发生心衰为应变量建立 Logistic 回归模型。在 HFpEF 患者中,高尿酸血症的 OR 值为 2.620, 95% CI 为 1.092 ~ 6.287 ($P < 0.05$),是 HFpEF 的危险因素;在 HFrEF 患者中,高尿酸血症的 OR 值为 4.311, 95% CI 为 1.713 ~ 10.851 ($P < 0.05$),是 HFrEF 的危险因素(表 2)。

表 1. 各组间基线资料比较

Table 1. Comparison of general data of the three groups

变 量	非心衰组($n=134$)	HFpEF 组($n=260$)	HFrEF 组($n=162$)
年龄(岁)	55.66 ± 13.15	71.23 ± 11.77 ^a	66.50 ± 13.16 ^{ab}
男性	50.7%	44.6%	58.6% ^b
吸烟史	30.6%	28.1%	34.0%
糖尿病史	19.9%	24.2%	24.1%
冠心病史	63.4%	56.2%	58.0%
血红蛋白(g/L)	138.66 ± 14.49	123.54 ± 22.23 ^a	127.18 ± 20.64 ^a
白蛋白(g/L)	41.73 ± 3.64	37.38 ± 4.40 ^a	36.41 ± 4.26 ^{ab}
肌酐(μmol/L)	80.79 ± 20.19	95.36 ± 44.84 ^a	100.73 ± 52.94 ^a
尿酸(μmol/L)	299.71 ± 114.36	374.54 ± 144.30 ^a	416.45 ± 168.93 ^{ab}
甘油三酯(mmol/L)	2.00 ± 1.62	1.51 ± 1.28 ^a	1.22 ± 0.81 ^{ab}
总胆固醇(mmol/L)	4.83 ± 1.17	4.44 ± 1.19 ^a	3.95 ± 1.08 ^{ab}
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.88 ± 0.89	2.65 ± 0.98 ^a	2.36 ± 0.87 ^{ab}
总胆红素(μmol/L)	12.32 ± 6.62	22.52 ± 33.03 ^a	21.85 ± 19.80 ^a
空腹血糖(mmol/L)	5.92 ± 1.87	6.22 ± 1.94	6.64 ± 2.63 ^a
尿 pH 值	6.12 ± 0.80	5.98 ± 0.80	5.93 ± 0.82
血钠(mmol/L)	141.14 ± 3.20	139.29 ± 3.91 ^a	139.23 ± 4.76 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与非心衰组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 HFpEF 组比较。

表 2. 多元 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis

变 量	HFpEF			HFrEF		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
年龄	9.628	4.938 ~ 18.771	0.000	2.767	1.370 ~ 5.585	0.005
血红蛋白	0.396	0.219 ~ 0.716	0.002	0.429	0.210 ~ 0.877	0.020
白蛋白	0.328	0.178 ~ 0.605	0.000	0.203	0.099 ~ 0.417	0.000
总胆红素	2.257	1.251 ~ 4.070	0.007	2.725	1.322 ~ 5.620	0.007
甘油三酯	0.567	0.310 ~ 1.038	0.066	0.398	0.191 ~ 0.826	0.013
总胆固醇	1.256	0.497 ~ 3.179	0.630	0.994	0.335 ~ 2.951	0.991
低密度脂蛋白	0.935	0.386 ~ 2.265	0.881	0.503	0.173 ~ 1.464	0.208
空腹血糖		-	-	2.741	1.317 ~ 5.703	0.007
肌酐	0.666	0.364 ~ 1.219	0.187	1.360	0.668 ~ 2.766	0.397
高尿酸血症	2.620	1.092 ~ 6.287	0.031	4.311	1.713 ~ 10.851	0.002
血钠	0.360	0.204 ~ 0.636	0.000	0.459	0.234 ~ 0.901	0.024

2.3 高尿酸血症组和正常尿酸组心功能分级、脑钠肽水平比较

在 HFpEF 组中,高尿酸血症患者心功能分级与正常尿酸患者相比差异有统计学意义($P < 0.05$),且脑钠肽水平明显高于正常尿酸患者($P < 0.05$);在 HFrEF 组中,高尿酸血症患者心功能分级及 BNP 水平与正常尿酸患者相比差异无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

2.4 高尿酸血症与 HFpEF 患者死亡率及再入院率分析

高尿酸血症在非心衰组、HFpEF 组、HFrEF 组

的患病率分别是 9%、23.5%、34%,三组间差异均有统计学意义。在心衰组中,正常尿酸患者与高尿酸血症患者远期死亡率分别为 31.4%、42.2%,差异具有统计学意义($P = 0.036$);而再入院率分别为 66.3%、74.1%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在 HFpEF 组中,正常尿酸患者与高尿酸血症患者远期死亡率分别为 27.6%、50.8%,差异具有统计学意义($P = 0.002$);再入院率分别为 63.8%、73.8%,差异无统计学意义($P > 0.05$);在 HFrEF 组中,正常尿酸患者与高尿酸血症患者远期死亡率及再入院率差异均无统计学意义(图 1)。

表 3. 高尿酸血症患者和正常尿酸患者心功能分级、BNP 水平比较

Table 3. The comparative analysis of cardiac function classification and BNP in HUA and normal uric acid patients

指标	HFpEF (n = 260)			HFrEF (n = 162)		
	正常尿酸组	高尿酸血症组	P 值	正常尿酸组	高尿酸血症组	P 值
心功能 II/III/IV (例)	61/102/36	10/32/19	0.027	6/60/41	4/22/29	0.152
脑钠肽 (ng/L)	760.07 ± 839.18	1253.32 ± 1200.92	0.007	1902.90 ± 1185.29	1963.78 ± 1304.43	0.765

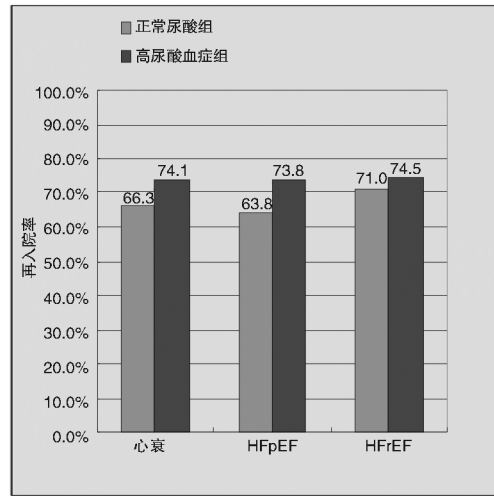
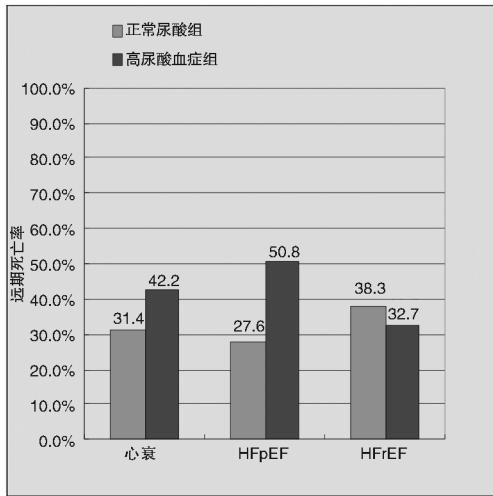


图 1. 正常尿酸患者与高尿酸血症患者远期死亡率、再入院率比较

Figure 1. Comparison of long-term mortality and re-admission rate between normal uric acid and hyperuricemia patients

3 讨论

慢性心力衰竭是一种复杂的临床综合征,是各种心血管疾病发展的严重阶段,严重降低了患者的劳动能力及生活质量,心衰程度越重,其病死率越高。如何防止慢性心力衰竭的发生发展、提高患者的生存质量和降低病死率已成为备受关注的社会问题。尿酸是体内黄嘌呤代谢的终产物,当体内尿酸排泄减少和(或)生成增多时则出现高尿酸血症,高尿酸血症对慢性心功能不全的发生及预后存在重要影响。

本研究发现, HFpEF 组及 HFrEF 组尿酸浓度均高于非心衰组,并且 HFrEF 组尿酸浓度明显高于 HFpEF 组。高尿酸血症在非心衰组、HFpEF 组、HFrEF 组间患病率分别是 9%、23.5%、34%。Pascual-Figal 等^[5]发现心衰患者并且 LVEF < 40%,高尿酸血症的患病率高达 60%。在多因素 Logistic 回归分析中,高尿酸血症对 HFpEF 的 OR 值为 2.620 ($P < 0.05$),提示高尿酸血症是 HFpEF 的危险因素。孟庆坤等^[6]研究表明,心功能不全患者,尿酸水平明显升高,血清尿酸水平是慢性心力衰竭的独立危险因素。我们以往研究表明慢性心功能不全

患者中肾功能恶化明显高发,且发生肾功能恶化者住院期间死亡率高^[7]。

通过随访研究发现,在心衰患者中,高尿酸血症患者与正常尿酸患者相比死亡率明显增高,分别为 42.2%、31.4%;在 HFpEF 组中,高尿酸血症患者死亡率高达 50.8%,而正常尿酸患者只有 27.6%;在 HFrEF 组中,正常尿酸患者与高尿酸血症患者远期死亡率及再入院率差异均无统计学意义。一项关于尿酸与心衰的荟萃分析得出血尿酸是心衰患者全因死亡的重要预测因子,血尿酸水平 > 7 mg/dL 时与心衰的全因死亡率密切相关^[1];日本的一项研究显示校正多种已知的影响心衰的危险因素后,高尿酸是全因死亡和心源性死亡的独立预测因子^[2],以上与我们的临床研究相符。

尿酸由黄嘌呤和次黄嘌呤通过黄嘌呤氧化酶的作用产生,而通过黄嘌呤氧化酶催化作用产生的反应是氧自由基的重要来源,因此可引起内皮损害,导致心肌细胞损伤^[8-9]。研究发现,尿酸作为炎症因子共同参与了心衰的发生发展过程,其可能的机制为血尿酸升高,通过释放自由基,引起内皮功能障碍及心肌细胞肥大,诱导心肌细胞纤维化、坏死凋亡,导致左心室壁变薄及心室重构,促进心力

衰竭的发生发展^[10-11]。心力衰竭时,机体缺氧状态下炎症因子产生过多,增加氧自由基的释放,黄嘌呤氧化酶水平和酶活性均有升高,导致尿酸生成增多,并且使尿酸排泄减少,导致血清尿酸水平升高^[12]。同时,衰竭的心脏可分泌尿酸,致使血清尿酸浓度升高^[13],进而加剧这一过程,形成恶性循环。并且有研究表明在心衰的患者中,应用别嘌醇降低血尿酸浓度,改善心衰患者的预后^[14]。

综上所述,心衰患者高尿酸血症的患病率明显增高,高尿酸血症可能是 HFpEF 及 HFrEF 发生的危险因素,HFpEF 患者合并高尿酸血症者远期死亡率更高。慢性心衰患者合并高尿酸血症可能提示预后不良,应尽早采取积极有效的治疗措施。由于本研究为回顾性研究,研究结果存在一定的局限性,有待于大规模前瞻性研究进一步证实。慢性心力衰竭是多因素共同作用的复杂临床综合征,其高尿酸血症发生的病理生理机制有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis[J]. *Congest Heart Fail*, 2011, 17 (1): 25-30.

[2] Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151 (2): 143-147.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35 (12): 1 076-109.

[4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (4B): 1 145-149.

[5] Pascual-Figal DA, Hurtado-Martinez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital

discharge in acute heart failure patients[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9 (5): 518-524.

- [6] 孟庆坤, 郑黎强, 贾元春, 等. 血清尿酸水平与慢性心功能不全的相关性[J]. *中国老年医学杂志*, 2012, 32: 2 456-458.
- [7] 杨晓红, 孙志军, 郑黎强. 慢性心力衰竭患者肾功能恶化的危险因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2011, 50 (7): 568-571.
- [8] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290 (3): F625-F631.
- [9] Ciccoira M, Zanolla L, Rossi A, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Am Heart J*, 2002, 143: 1 107-111.
- [10] Leyva F, Anker SD, Godtsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: A marker of chronic inflammation [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19 (12): 1 814-822.
- [11] Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study) [J]. *Am Heart J*, 2003, 92 (5): 522-528.
- [12] De Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R, et al. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, 32 (11): 2 083-089.
- [13] Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure[J]. *Circ J*, 2006, 70 (8): 1 006-011.
- [14] Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease[J]. *Semin Nephrol*, 2005, 25 (1): 39-42.

(此文编辑 文玉珊)