

# 尿酸与心血管疾病关系的研究进展

杨柳, 孔炜\*

(北京大学医学部生理学及病理生理学系, 北京 100191)

**[摘要]** 尿酸是人体嘌呤代谢的终末产物, 主要通过肾脏排出体外。随着人们生活方式的改变, 高尿酸血症的发病率呈逐年上升趋势。大量研究表明尿酸与心血管疾病关系密切。综述尿酸的代谢、尿酸与常见心血管疾病的关系、尿酸参与心血管疾病的可能作用机制以及降尿酸药物对心血管的保护作用, 以期对相关研究提供参考。

**[关键词]** 尿酸; 心血管疾病; 降尿酸药物

**[中图分类号]** R54; R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 12-0883-11

## Advances in Research on Relationship between Uric Acid and Cardiovascular Diseases

YANG Liu, KONG Wei

(Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**[Abstract]** Uric acid (UA), the end-product of purine metabolism in human, is mainly excreted through the kidneys. With the change of our lifestyles, the incidence of hyperuricemia is getting higher every year. The close relationship between uric acid and cardiovascular disease (CVD) has been recognized from a number of studies. This review summarizes the metabolism of uric acid, the correlation between uric acid and CVD, the potential mechanism of uric acid involvement in CVD, as well as the protective effect of uric acid-lowering drugs on CVD, aiming to provide evidence for related research.

**[Key words]** uric acid; cardiovascular disease; uric acid-lowering drug

目前, 全球范围内心血管疾病仍呈高发生率和死亡率的特点, 但其形成机制错综复杂, 始终缺乏有效的诊治手段。尿酸(uric acid)是人体内嘌呤代谢的终末产物。尿酸水平升高与高血压、心力衰竭和动脉粥样硬化等多种心血管疾病关系密切。最新一项纳入 22 714 例来自意大利多项大规模人群纵向研究受试者和意大利高血压学会招募的临床受试者的研究显示, 血清尿酸水平与总死亡率(任何原因所致死亡率)和心血管死亡率独立相关, 尿酸水平超过  $333.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  可作为预测心血管死亡率增加的阈值<sup>[1]</sup>。现对尿酸的代谢、尿酸与常见心血管疾病的关系和尿酸参与心血管疾病的可能作用机制进行综述, 并总结了降尿酸药物对心血管的保护作用及用药过程中可

能存在的问题, 旨在为相关研究提供参考。

### 1 尿酸的代谢

尿酸中有 80% 来源于内源性核酸和嘌呤核苷酸的代谢, 20% 来源于啤酒、海鲜等富含嘌呤食物的摄入。嘌呤代谢主要在肝脏进行, 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)是该过程的关键限速酶, 由黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)基因编码。嘌呤代谢产生的次黄嘌呤可被 XO 先后氧化形成黄嘌呤和尿酸。哺乳动物的肝脏中存在尿酸酶(uricase), 可将尿酸进一步分解为溶解度更高的尿囊素排出体外。

机体合成的尿酸 70% 在肾小球滤过后由肾小管重吸收、排泄, 其余 30% 的尿酸由胃肠道排出体外。当嘌呤代谢紊乱导致尿酸生成过多或尿酸排出减少到一定程度时, 机体出现高尿酸血症(hyperuricemia, HUA); 通常情况下, HUA 是指男性及绝经后女性血清尿酸水平高于  $416.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 或绝经前女性血清尿酸水平高于  $356.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。研究显示, 2014 年以来我国医院就诊的成年人中 HUA 的发病率逐

**接受日期:** 2020-06-22

**项目资助:** 国家自然科学基金重点项目(No. 81730010, No. 31930056); 国家自然科学基金创新研究群体项目(No. 81921001)

**\* 通讯作者:** 孔炜, 教授;

**研究方向:** 金属蛋白酶在血管重塑中的作用、血管细胞分化与心血管疾病;

**Tel:** 010-82805594; **E-mail:** kongw@bjmu.edu.cn

年上升, 至 2018 年高达 23.4%<sup>[2]</sup>。

生理条件下, 尿酸是血中重要的抗氧化剂, 可以直接清除体内的氧自由基、过氧化物和单线态氧, 抑制自由基引起的红细胞膜脂质过氧化和溶血, 并防止血管内皮细胞的氧化应激损伤<sup>[3]</sup>。另外, 尿酸能够提高超氧化物歧化酶的活性, 增强机体的抗氧化能力<sup>[4]</sup>。但当血清尿酸水平过高时, 反而会促进氧化应激损伤, 破坏机体功能。

## 2 尿酸与常见心血管疾病的关系

高血压是临床常见的心血管疾病, 也是心血管疾病进展的重要危险因素。Cannon 等<sup>[5]</sup>证实, 未经治疗的高血压病人中有 47% 存在 HUA, 而在恶性高血压 (malignant hypertension) 患者中, HUA 的比例高达 75%。血清尿酸水平每升高 59.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 儿童和青少年的高血压风险增加 50%<sup>[6]</sup>。对健康人群为期 20 年的队列研究显示, 基线或实验终点尿酸水平越高, 实验前后尿酸水平变化越大, 突发性高血压的发生风险就越高<sup>[7]</sup>。与非 HUA 人群相比, HUA 患者 5 年内由高血压前期 [收缩压/舒张压: 120~139/80~89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)] 发展为高血压 (收缩压/舒张压不低于 140/90 mmHg) 的风险也显著升高<sup>[8]</sup>。相比低尿酸组 (119.0~178.4  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 正常范围内的尿酸水平升高 (297.4~356.9  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 人群 10 年后发生高血压的风险增加了 66%<sup>[9]</sup>。

冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 作为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的标志之一, 可预测心血管疾病的发生。荟萃分析显示, 血清尿酸水平每增加 59.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , CAC 进展的风险增加 31%<sup>[10]</sup>。纳入 16 063 例中国人群的研究显示, 血清尿酸水平每升高 100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 中老年人发生冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的风险就增加 14%<sup>[11]</sup>。内皮功能障碍是冠状动脉疾病的重要表现, 反应性充血指数 (reactive hyperemia index, RHI) 常被用来评价血管内皮功能。在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (non-ST elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS) 患者中, 血清尿酸水平与 RHI 呈正相关 ( $R^2=0.66$ ,  $P<0.001$ ), 提示血清尿酸水平与冠状动脉疾病的严重程度有关<sup>[12]</sup>。另有研究显示, 入院

时血清尿酸水平超过 356.9  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 ACS 患者的院内病死率较低于 356.9  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的 ACS 患者明显增加 ( $OR: 2.9$ ; 95% $CI: 1.4\sim 6.1$ )<sup>[13]</sup>。荟萃分析证实, 血清尿酸水平每增加 59.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , CHD 病死率增加 12%, 提示尿酸水平可以预测 CHD 患者的预后<sup>[14]</sup>。

心力衰竭 (心衰) 是多种心血管疾病进展的终末阶段。荟萃分析显示, 血清尿酸水平每增加 59.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 心衰发生率增加 19%<sup>[15]</sup>。美国一项针对 4 912 例年轻社区居民的中位随访期达 29 年的前瞻性研究按尿酸水平四分位数将受试者分为 Q1 组 (71.3~257.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )、Q2 组 (257.9~308.9  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )、Q3 组 (309.0~368.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 和 Q4 组 (368.4~813.8  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 在调整各相关因素后, 与尿酸水平 Q1 组受试者相比, Q4 组受试者发生心衰的风险升高了 6 倍<sup>[16]</sup>。在接受降压治疗的老年男性 (60~79 岁) 中, 相比低尿酸组 (<350  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 高尿酸组 (>410  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 心衰发生率增加了 2 倍以上, 认为血清尿酸水平对心衰风险的预测效果优于体质指数、高血压、心绞痛和糖尿病等其他常见危险因素<sup>[17]</sup>。在无慢性肾疾病的心衰患者中, 与血清尿酸水平正常组相比, HUA 组患者的全因死亡率 ( $HR: 1.44$ ; 95% $CI: 1.12\sim 1.85$ ) 和心衰住院率 ( $HR: 1.27$ ; 95% $CI: 1.02\sim 1.58$ ) 均明显增加<sup>[18]</sup>。

尿酸不仅是心血管疾病的独立危险因素, 还与其他心血管疾病危险因素如糖脂代谢紊乱等关系密切, 共同促进心血管疾病的发生。前瞻性研究表明, 在调整各项混杂因素后, 血清尿酸水平是代谢综合征的独立预测因子 (男性:  $HR 1.094$ , 95% $CI 1.060\sim 1.130$ ; 女性:  $HR 1.148$ , 95% $CI 1.072\sim 1.228$ )<sup>[19]</sup>。纳入 5 012 例 18~30 岁人群的 15 年随访研究显示, 血清尿酸水平越高, 空腹血糖受损、胰岛素抵抗和糖尿病的发生率越高, HUA 可作为胰岛素抵抗 ( $HR: 1.36$ ; 95% $CI: 1.23\sim 1.51$ )、糖尿病前期 ( $HR: 1.25$ ; 95% $CI: 1.04\sim 1.52$ ) 和糖尿病 ( $HR: 1.87$ ; 95% $CI: 1.33\sim 2.62$ ) 的独立危险因素<sup>[20]</sup>。

## 3 尿酸参与心血管疾病的可能作用机制

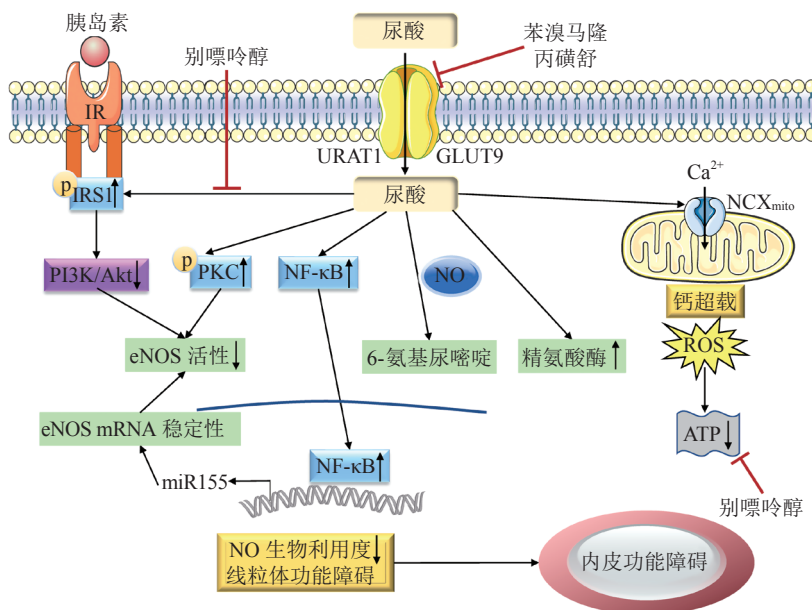
### 3.1 内皮功能障碍

正常的内皮功能对于维持血管收缩和舒张稳

态十分重要。NO 是重要的内皮舒张因子, 可以调节血管张力, 抑制血小板聚集和黏附, 减少内膜增生。尿酸可通过以下几种方式引起 NO 生物利用度降低和内皮功能障碍 (见图 1)。首先, 尿酸可以快速、不可逆地与 NO 反应产生 6-氨基尿嘧啶 (6-amino uracil), 消耗大量 NO, 且尿酸与 NO 的亲合力高于氧化剂过亚硝酸盐和过氧化氢<sup>[21]</sup>。其次, 尿酸通过细胞膜上的尿酸转运体 1 (urate anion transporter 1, URAT1) 和葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 进入内皮细胞, 引起 NO 合成减少, 该过程能够被尿酸转运蛋白抑制剂丙磺舒阻断<sup>[22]</sup>。内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 是内皮细胞合成 NO 的关键酶, 可催化 L-精氨酸水解产生 NO。尿酸可以激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 使 eNOS 的抑制位点 Thr<sup>495</sup> 发生磷酸化而失活, 致其不能结合钙调蛋白及催化合成 NO<sup>[23]</sup>。胰岛素除了调节葡萄糖稳态, 还能够激活磷酸肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号, 促进 eNOS 的磷酸化激活和 NO 的产生, 从而发挥血管舒张功能; 尿酸能够促进胰岛素

受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 抑制位点 Ser<sup>307</sup> 的磷酸化, 从而阻断胰岛素下游信号, 进而抑制胰岛素诱导的 PI3K/Akt/eNOS 通路, 引起 NO 合成减少和内皮功能障碍; XO 抑制剂别嘌呤醇能够降低血清尿酸水平, 改善胰岛素的血管舒张作用<sup>[24]</sup>。尿酸还能直接激活核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 上调其靶基因 *miR-155*, 引起 eNOS 的 mRNA 稳定性降低和 NO 产生减少, 导致内皮依赖的血管舒张功能障碍, NF-κB 拮抗剂能消除尿酸对内皮细胞的损伤作用<sup>[25-26]</sup>。精氨酸酶可与 eNOS 竞争性结合 L-精氨酸, 催化其水解生成鸟氨酸与尿素<sup>[27]</sup>。尿酸能够提高内皮细胞中精氨酸酶对 L-精氨酸的亲合力, 促进尿素的产生而使 NO 合成减少, 引起血管舒张功能障碍<sup>[28]</sup>。

线粒体损伤也是内皮功能障碍的主要特征。尿酸可以激活线粒体钙通道钠钙交换体 (mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, NCX<sub>mito</sub>), 诱导线粒体钙超载和活性氧生成, 引起内皮功能障碍<sup>[29]</sup>。尿酸还可以抑制三羧酸循环, 引起三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成减少, 导致内皮功能受损<sup>[30]</sup>。



URAT1: 尿酸转运体 1; GLUT9: 葡萄糖转运蛋白 9; IR: 胰岛素受体; IRS1: 胰岛素受体底物 1; PI3K/Akt: 磷酸肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B; PKC: 蛋白激酶 C; NF-κB: 核因子-κB; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶; NCX<sub>mito</sub>: 线粒体钠钙交换体; ROS: 活性氧

图 1 尿酸诱导内皮功能障碍

Figure 1 Uric acid-induced endothelial dysfunction

### 3.2 氧化应激

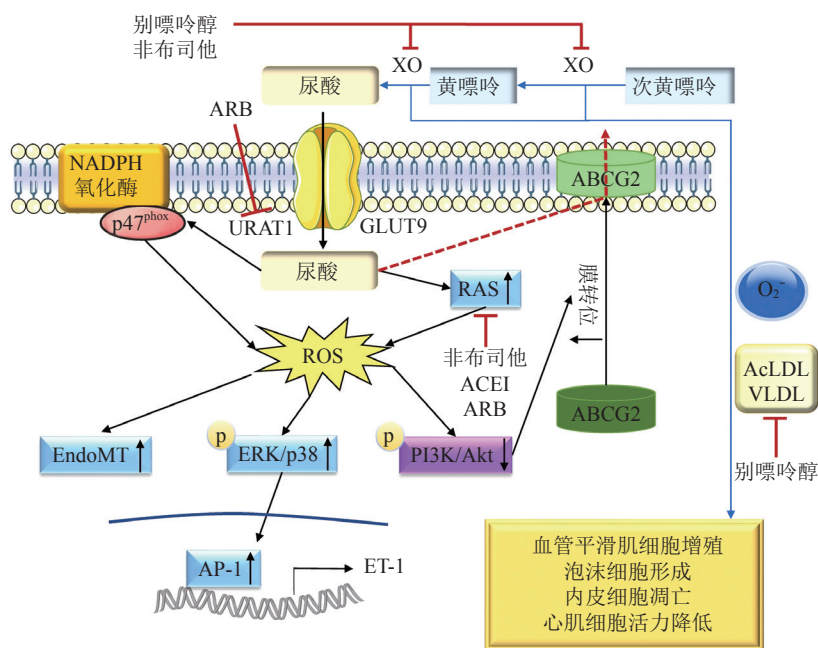
生理条件下, 尿酸是血液中重要的抗氧化物质, 但当尿酸水平高于生理浓度时反而激活氧化应激反应, 促进心血管疾病的发生、发展。过高水平尿酸可被内皮细胞快速摄取, 促进血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的产生和血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 的表达, 激活肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS), 进而诱导氧化应激, 引起内皮细胞的衰老和凋亡<sup>[31]</sup>。PI3K/Akt 能够调控尿酸分泌蛋白三磷酸腺苷结合盒 G 超家族成员 2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2) 在细胞中的分布。高浓度尿酸通过激活内皮细胞氧化应激, 从而抑制 Akt 的磷酸化, 减少 ABCG2 的膜转位和尿酸的外排, 进一步加重内皮细胞中尿酸的蓄积<sup>[32]</sup>。内皮细胞发生内皮-间质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT) 是引起血管内皮损伤的重要机制。尿酸通过增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的活性而诱导氧化应激反应, 促进 EndoMT, 造成内皮功能障碍<sup>[33]</sup>。在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中, 尿酸也能够增加血管紧张素的表达和 Ang II 的产生, 激活 RAS, 诱导氧化应激反应和 VSMC 增殖, 该作用能够被血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 卡托普利和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 氯沙坦所抑制<sup>[34]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 是介导细胞外信号向细胞核传递的重要激酶, 包含细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 及 p38MAPK 通路, 参与调控细胞的增殖、分化和凋亡过程。尿酸通过促进 NADPH 氧化酶亚单位 p47<sup>phox</sup> 的膜转位而激活 NADPH 氧化酶, 诱导活性氧的产生, 活性氧则进一步激活 ERK 的磷酸化, 增强激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 的转录活性, 促进其靶基因内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 的表达和 VSMC 增殖<sup>[35]</sup>。

另有研究显示, 尿酸诱导的氧化应激还可通过激活 ERK/p38 信号, 从而降低心肌细胞活力, 而活性氧清除剂 *N*-乙酰基-*L*-半胱氨酸 (*N*-acetyl-*L*-cysteine, NAC) 和 ERK 抑制剂可以阻断尿酸对心肌细胞的损伤作用<sup>[36]</sup>。

尿酸升高的过程中 XO 表达增加, 活性增强。XO 是机体活性氧的主要来源之一, 能直接诱导氧化应激反应, 其产生的活性氧又可以激活 NADPH 氧化酶, 进一步促进氧化应激反应, 从而参与多种心血管疾病的发生和发展<sup>[37]</sup>。XO 还可促进巨噬细胞对乙酰化低密度脂蛋白 (acetyl low density lipoprotein, AcLDL) 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的摄取, 进而转化为泡沫细胞, 参与 AS 形成, XO 抑制剂别嘌呤醇则能够抑制泡沫细胞的形成和 AS 斑块的产生<sup>[38]</sup> (见图 2)。

### 3.3 炎症反应

慢性炎症反应是心血管疾病的关键环节, 而尿酸与炎症反应关系密切。VSMC 膜上表达的尿酸转运体 URAT1 可以快速摄取细胞外的尿酸, 这可能是尿酸促进 VSMC 增殖和炎症反应的方式之一<sup>[39]</sup>。尿酸可激活 NF- $\kappa$ B、ERK 和 p38/MAPK 信号传导, 增加环氧合酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 的产生, 从而诱导 VSMC 炎症反应<sup>[40]</sup>。在内皮细胞中, 尿酸通过上调肾素 (原) 受体而促进 RAS 和 ERK 的磷酸化, 促进炎症因子的产生和单核细胞的黏附, 抑制肾素 (原) 受体或使用尿酸转运抑制剂丙磺舒则可以阻断尿酸诱导的炎症反应<sup>[41]</sup>。尿酸被内皮细胞摄取后还能够快速诱导 NF- $\kappa$ B 的核转位激活, 刺激趋化因子和黏附因子的产生, 促进单核细胞向内皮细胞的迁移和黏附<sup>[42]</sup>。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 是细胞损伤时释放的炎性介质和损伤相关模式分子 (damage-associated molecular pattern, DAMP)。尿酸可通过 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 促进内皮细胞中 HMGB1 的乙酰化、出核和分泌, 分泌到细胞外的 HMGB1 则进一步加重内皮细胞炎症反应<sup>[43]</sup>。



XO: 黄嘌呤氧化酶; NADPH: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; URAT1: 尿酸转运体 1; GLUT9: 葡萄糖转运蛋白 9; RAS: 肾素-血管紧张素系统; ROS: 活性氧; EndoMT: 内皮-间质转化; ERK: 细胞外信号调节激酶; AP-1: 激活蛋白 1; ET-1: 内皮素 1; PI3K/Akt: 磷酸肌醇-3-激酶 1/蛋白激酶 B; ABCG2: 三磷酸腺苷结合盒 G 超家族成员 2; AcLDL: 乙酰化低密度脂蛋白; VLDL: 极低密度脂蛋白; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂

图 2 尿酸激活氧化应激

Figure 2 Oxidative stress activation by uric acid

尿酸还能够激活炎性小体, 而后者参与心血管疾病的发生和发展。炎性小体的激活依赖第一信号和第二信号的启动。其中, 第一信号由 DAMP 通过 TLR 活化 NF- $\kappa$ B, 进而激活 NOD 样受体 3 (NOD-like receptor 3, NLRP3)、IL-1 $\beta$  前体 (pro-IL-1 $\beta$ ) 和 IL-18 前体 (pro-IL-18) 的转录。第二信号的激活则依赖活性氧的产生、钾离子的外流和钙离子的内流等, 可引起 Caspase-1 激活, 激活的 Caspase-1 切割 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 产生成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18。研究显示, 尿酸可通过促进氧化应激反应和钾离子外流而激活 NLRP3 炎性小体, 诱导内皮细胞的损伤和平滑肌细胞的增殖<sup>[44-45]</sup>。在外周血单核细胞中, 尿酸可以抑制腺苷 5'-磷酸依赖的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate kinase, AMPK) 的磷酸化, 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ ) 通路, 促进线粒体活性氧的产生和 NLRP3 炎性小体的激活, 加重小鼠 AS; 尿酸酶转基因或使用别嘌呤醇则能够激活 AMPK, 可减轻高脂饮食诱导的小鼠 AS<sup>[46]</sup>。当尿酸

水平高于 404.5  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 则形成单尿酸钠结晶 (monosodium urate, MSU)。研究显示, MSU 通过 TLR 激活炎性小体和炎症反应, 从而参与心血管疾病的发生和发展<sup>[47]</sup> (见图 3)。

#### 4 降尿酸药物对心血管的保护作用

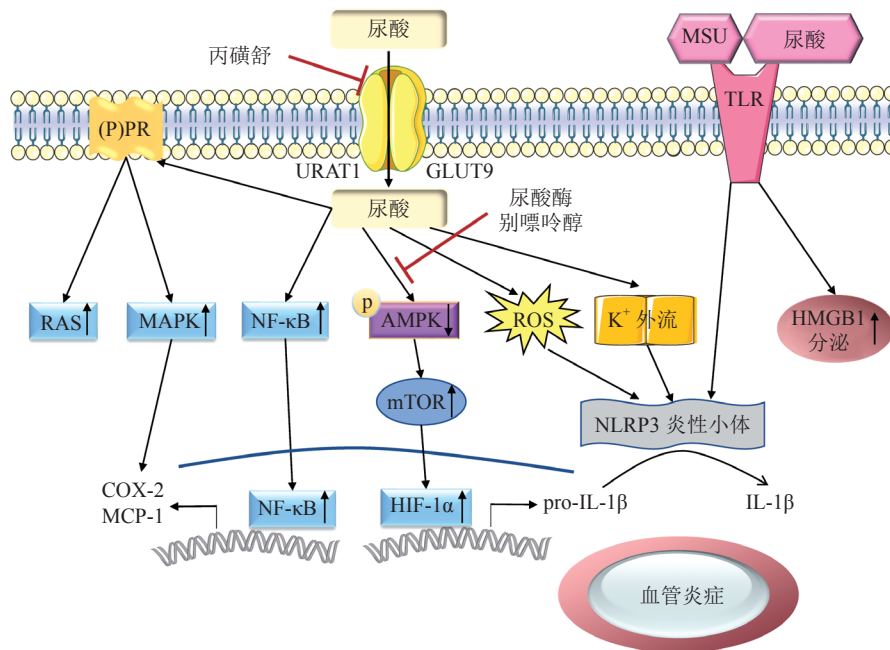
基于尿酸在多种心血管疾病中的重要作用, 降尿酸药物被认为可发挥一定的心血管保护作用。根据作用靶点不同, 临床常用降尿酸药物主要分为抑制尿酸生成药物、促进尿酸排泄药物和促进尿酸分解药物 3 类。此外, 一些降压药如氯沙坦、厄贝沙坦也被证实能降低血清尿酸水平。

##### 4.1 抑制尿酸生成药物

XO 是尿酸生成的关键限速酶, 临床上抑制尿酸生成的药物主要是通过抑制 XO 活性来降低尿酸水平。别嘌呤醇 (allopurinol) 是应用最广泛的 XO 抑制剂类降尿酸药物, 在心血管疾病的治疗中发挥关键作用。研究显示, 别嘌呤醇可以有效降低 HUA 合并高血压患者的收缩压和舒张压, 且降压效果呈剂量依赖性<sup>[48-49]</sup>。对于慢性稳定型心绞痛患者, 在

标准抗心绞痛治疗的基础上辅以别嘌呤醇治疗, 可以有效延长 ST 段压力时间、总运动时间以及达到心绞痛的时间, 因此, 该研究认为别嘌呤醇可能是一种有效缓解心肌缺血和心绞痛的药物<sup>[50]</sup>。心衰往往伴随着左心室功能障碍和心肌耗氧量的失衡, 而别嘌呤醇可以显著增加 ATP 水平, 改善心肌能量代谢和心脏舒张功能, 降低心衰患者病死率<sup>[51-52]</sup>。别嘌呤醇还可以改善心衰患者的内皮细胞功能, 而

这种作用似乎是通过抑制氧化应激反应而非单纯降低尿酸水平产生<sup>[53]</sup>。然而, 别嘌呤醇治疗并未降低 3 期慢性肾疾病合并 HUA 患者血清中炎症因子 IL-6、MCP-1 和氧化应激标志物氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 的水平, 也未改善血管内皮功能, 提示别嘌呤醇在不同的疾病中对心血管系统的作用存在差异<sup>[54]</sup>。



(P)PR: 肾素(原)受体; MSU: 单尿酸钠结晶; TLR: Toll 样受体; URAT1: 尿酸转运体 1; GLUT9: 葡萄糖转运蛋白 9; RAS: 肾素-血管紧张素系统; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NF-κB: 核因子-κB; AMPK: 腺苷 5'-磷酸依赖的蛋白激酶; ROS: 活性氧; HMGB1: 高迁移率族蛋白 B1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; COX-2: 环氧合酶-2; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1; HIF-1α: 低氧诱导因子 1α; pro-IL-1β: 白细胞介素 1β 前体

图 3 尿酸诱导血管炎症反应

Figure 3 Uric acid-induced vascular inflammation

非布司他 (febuxostat) 是一种新型 XO 抑制剂, 对 XO 具有较高的亲和力, 对其他嘌呤代谢酶影响较小。对于轻中度心衰老年患者, 在标准对症治疗的基础上依用药方案不同分为非布司他治疗组和别嘌呤醇治疗组, 经过平均 5.1 年的随访后, 非布司他治疗组患者的无心血管事件累积生存率更高, 提示非布司他比别嘌呤醇更有利于降低心血管病死率<sup>[55]</sup>。另有研究显示, 对于合并有 HUA 的心脏手术患者, 相比别嘌呤醇, 非布司他能更有效地降低患者的血清尿酸水平, 具有更好地抑制氧化应激、改善血管功能、降血压和抗 AS 效果<sup>[56]</sup>。尿酸

可以通过激活 RAS、损伤肾脏功能导致血压升高。研究显示, 给予高血压合并 HUA 患者非布司他治疗 6 个月, 患者的血清肾素活性、尿酸和醛固酮水平显著降低, 肾小球滤过率增加, 提示非布司他可以抑制 RAS 活性、改善肾脏功能<sup>[57]</sup>。此外, 对老年 HUA 患者, 非布司他治疗能够有效降低心血管和肾脏不良事件的发生<sup>[58]</sup>。然而, 在前瞻性随机对照试验中发现, 无症状 HUA 患者行非布司他治疗 24 个月, 患者颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, IMT) 并未有效降低, 颈 AS 也未得到延缓<sup>[59]</sup>。近期一项随机对照试验也显

示, 将 6 190 例合并心血管疾病的痛风患者随机分为非布司他治疗组和别嘌醇治疗组, 经过平均 32 个月的随访后, 非布司他治疗组的全因死亡率 ( $HR: 1.22; 95\% CI: 1.01 \sim 1.47$ ) 和心血管死亡率 ( $HR: 1.34; 95\% CI: 1.03 \sim 1.73$ ) 风险均高于别嘌醇治疗组<sup>[60]</sup>。

#### 4.2 促进尿酸排泄药物

目前, 临床上常用的促进尿酸排泄药物有苯溴马隆 (benzbromarone) 和丙磺舒 (probenecid)。促进尿酸排泄药物的主要作用机制为抑制尿酸重吸收蛋白 URAT1 和 GLUT9 的产生、促进尿酸的排泄, 通常该方案可用于别嘌醇不耐受的患者, 但尿酸肾结石患者禁用。在高血压合并 HUA 患者中, 与单独使用高剂量非布司他组相比, 联合使用低剂量非布司他和苯溴马隆能更有效地降低患者尿酸水平, 改善患者血管舒张功能<sup>[61]</sup>。8 047 例痛风患者依用药方案不同分为苯溴马隆组、别嘌醇组和二者联合用药组, 3 组患者的冠状动脉疾病风险均得到降低, 且 3 组间无明显差异; 就剂量而言, 别嘌醇的限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 超过 270, 苯溴马隆的 DDD 超过 360, 才能够有效地降低冠状动脉疾病患病风险<sup>[62]</sup>。另有研究显示, 与别嘌醇用药方案相比, 丙磺舒能够更有效地降低老年痛风患者 (65 岁及以上) 心血管疾病 (如心肌梗死、卒中等) 的发生率 ( $HR: 0.80; 95\% CI: 0.69 \sim 0.93$ )<sup>[63]</sup>。丙磺舒还可作为钙通道激动剂, 增强心肌细胞的钙敏感性, 改善心衰患者的心脏舒张功能<sup>[64]</sup>。

#### 4.3 促进尿酸分解药物

尿酸酶是嘌呤代谢过程中的氧化酶, 存在于大多数哺乳动物体内, 但人体内不表达, 可将尿酸氧化分解为溶解度较高的尿囊素排出体外。因此, 可通过给予外源性尿酸酶促进尿酸分解排泄, 降低人体尿酸水平。目前, 临床上被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准使用的尿酸酶类药物主要有重组黄曲霉菌尿酸酶拉布立酶 (rasburicase) 和重组尿酸酶培戈洛酶 (pegloticase), 其中拉布立酶常用于治疗血液系统恶性肿瘤患者的 HUA; 培戈洛酶可用于治疗难治性痛风患者的 HUA, 培戈洛酶半衰期长达 10~12 d 且不影响慢性肾疾病患者的肾脏功能<sup>[65]</sup>。

研究显示, 对于未伴发恶性肿瘤的心脏病患者, 拉布立酶和别嘌醇均能有效降低尿酸和肌酐水平, 但拉布立酶的降尿酸效果更好, 并且成本更低<sup>[66]</sup>。而在心脏手术前给予 HUA 患者拉布立酶治疗, 虽不影响术后血清肌酐水平, 但能够有效减轻肾脏的结构损伤<sup>[67]</sup>。

#### 4.4 降压药物

ACEI 类降压药如依那普利和 ARB 类降压药如氯沙坦、厄贝沙坦也被证实有较好的降尿酸作用。其中氯沙坦可通过抑制 URAT1 产生来减少肾小管对尿酸的重吸收, 降低血清尿酸水平<sup>[68]</sup>。厄贝沙坦也可以显著降低高危高血压患者的尿酸水平和活性氧水平<sup>[69]</sup>。此外, 在高血压患者中, 与单纯使用依那普利相比, 使用依那普利叶酸片可更有效地降低患者尿酸水平的升高幅度, 改善 HUA 的控制效果<sup>[70]</sup>。近来, 一种新型心血管药物血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin II receptor/neprilysin inhibitor, ARNI) 沙卡布曲缬沙坦 (sacubitril/valsartan) 也被证实能够有效降低心衰患者血清尿酸水平, 改善射血分数降低型心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者的预后<sup>[71]</sup>。值得注意的是, 噻嗪类利尿剂等药物会引起尿酸升高, 合并 HUA 的高血压患者应首选噻嗪类利尿剂之外的降压药物。

## 5 结语和展望

综上所述, 尿酸可能通过介导炎症反应、氧化应激、RAS 激活和内皮功能障碍参与心血管疾病的发生和发展。但尿酸与心血管疾病之间的因果关系还不完全明确, 没有直接证据证实尿酸水平升高仅是心血管疾病的标志物还是作为病因介导心血管疾病的发生, 这依赖于更多的临床和基础研究。此外, 尿酸合成增多依赖于 XO 活性的增加, 而 XO 作为活性氧的主要来源之一也可直接参与心血管疾病的发生过程, 因此, 需要区分尿酸本身和 XO 诱导的氧化应激在心血管疾病中的不同作用。

基于尿酸在心血管疾病中的重要作用, 多种降尿酸药物被证实能够发挥心血管保护作用。但也有部分研究认为, 降尿酸药物并不能有效改善血管功

能及延缓心血管疾病的进展<sup>[54, 59]</sup>。过快地降低尿酸水平反而会增加心血管事件的发生风险<sup>[72]</sup>。相信随

着研究的进一步完善, 尿酸与心血管疾病之间的密切联系可能为心血管疾病的防治提供新的参考。

## 【参考文献】

- [1] Viridis A, Masi S, Casiglia E, *et al.* Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years[J]. *Hypertension*, 2020, 75(2): 302-308.
- [2] Liu Y, Yan L, Lu J, *et al.* A pilot study on the epidemiology of hyperuricemia in chinese adult population based on big data from Electronic Medical Records 2014 to 2018[J]. *Minerva Endocrinol*, 2020, 45(2): 97-105.
- [3] Sautin Y Y, Johnson R J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(6/7): 608-619.
- [4] Hink H U, 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.
- [5] Cannon P J, Stason W B, Demartini F E, *et al.* Hyperuricemia in primary and renal hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1966, 275(9): 457-464.
- [6] Viazzi F, Antolini L, Giussani M, *et al.* Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk[J]. *Pediatrics*, 2013, 132(1): E93-E99.
- [7] Kanbay M, Girerd N, Machu J L, *et al.* Impact of uric acid on hypertension occurrence and target organ damage: insights from the STANISLAS cohort with a 20-year follow-up[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(9): 869-878.
- [8] Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, *et al.* Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 78-86.
- [9] Leiba A, Vinker S, Dinour D, *et al.* Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(8): 600-609.
- [10] Liang L, Hou X H, Bainey K R, *et al.* The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(11): 1079-1086.
- [11] Lai X F, Yang L L, Legare S, *et al.* Dose-response relationship between serum uric acid levels and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort[J/OL]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 299-304[2020-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316322914?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.035.
- [12] Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, *et al.* Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome[J]. *Purinerg Signal*, 2018, 14(2): 191-199.
- [13] Magnoni M, Berteotti M, Ceriotti F, *et al.* Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome[J/OL]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 25-29[2020-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016752731730712X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.027.
- [14] Kim S Y, Guevara J P, Kim K M, *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180.
- [15] Huang H, Huang B T, Li Y L, *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.
- [16] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 556-562.
- [17] Wannamethee S G, 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/OL]. *Int J Cardiol*, 2018, 252: 187-192[2020-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527317359284?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.083.
- [18] Filippatos G S, Ahmed M I, Gladden J D, *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.
- [19] Yu T Y, Jee J H, Bae J C, *et al.* Serum uric acid: a strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for



- body composition[J]. *Metabolism*, 2016, 65(4): 432-440.
- [20] Krishnan E, Pandya B J, Chung L, *et al.* Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2): 108-116.
- [21] Gersch C, Pali S P, Kim K M, *et al.* Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(8): 967-978.
- [22] Mishima M, Hamada T, Maharani N, *et al.* Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents[J]. *Drug Res*, 2016, 66(5): 270-274.
- [23] 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.
- [24] Choi Y J, Yoon Y, Lee K Y, *et al.* Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3197-3204.
- [25] Zhen H T, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4): 325-330.
- [26] Lee K S, Kim J, Kwak S N, *et al.* Functional role of NF- $\kappa$ B in expression of human endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(1): 101-107.
- [27] Wu G Y, Morris S M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond[J/OL]. *Biochem J*, 1998, 336:1-17[2020-11-18]. <https://portlandpress.com/biochemj/article/336/1/1/34432/Arginine-metabolism-nitric-oxide-and-beyond>. DOI: 10.1042/bj3360001.
- [28] Zharikov S, Krotova K, Hu H B, *et al.* Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(5): C1183-C1190.
- [29] Hong Q, Qi K, Feng Z, *et al.* Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger-mediated mitochondrial calcium overload[J]. *Cell Calcium*, 2012, 51(5): 402-410.
- [30] Sanchez-Lozada L G, Lanasa M A, Cristobal-Garcia M, *et al.* Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 121(3/4): E71-E78.
- [31] Yu M A, Sanchez-Lozada L G, Johnson R J, *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 Hypertension*, 2010, 28(6): 1234-1242.
- [32] Komori H, Yamada K, Tamai I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(5): 973-980.
- [33] Ko J, Kang H J, Kim D A, *et al.* Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13334-13345.
- [34] Corry D B, 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 Hypertension*, 2008, 26(2): 269-275.
- [35] Chao H H, Liu J C, Lin J W, *et al.* Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(11): 1301-1312.
- [36] Li Z, Shen Y, Chen Y Q, *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.
- [37] Okafor O N, Farrington K, Gorog D A. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease[J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172: 139-150[2020-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725816302479?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.12.004.
- [38] Kushiyama 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.
- [39] Price K L, Sautin Y Y, Long D A, *et al.* Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 1791-1795.
- [40] Oguz N, Kirca M, Cetin A, *et al.* Effect of uric acid on inflammatory COX-2 and ROS pathways in vascular smooth muscle cells[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37(5): 500-505.
- [41] Yang X L, Gu J, Lv H C, *et al.* Uric acid induced inflammatory

- responses in endothelial cells via up-regulating(pro)renin receptor[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1163-1170[2020-11-18]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218334541?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.129.
- [42] Liang W Y, Zhu X Y, Zhang J W, *et al*. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 187-194.
- [43] Rabadi M M, Kuo M C, Ghaly T, *et al*. Interaction between uric acid and HMGB1 translocation and release from endothelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(6): F730-F741.
- [44] Li H, Qian F, Liu H, *et al*. Elevated uric acid levels promote vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation via an Nod-like receptor protein 3 (NLRP3)-inflammasome-dependent mechanism[J/OL]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8457-8464[2020-11-18]. <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/916667>. DOI: 10.12659/MSM.916667.
- [45] Yin W, Zhou Q L, OuYang S X, *et al*. Uric acid regulates NLRP3/IL-1 $\beta$  signaling pathway and further induces vascular endothelial cells injury in early CKD through ROS activation and K<sup>+</sup> efflux[J/OL]. *Bmc Nephrol*, 2019, 20(1): 319[2020-11-18]. <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1506-8>. DOI: 10.1186/s12882-019-1506-8.
- [46] Kimura Y, Yanagida T, Onda A, *et al*. Soluble uric acid promotes atherosclerosis via AMPK (AMP-activated protein kinase)-mediated inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 570-582.
- [47] Jin M, Yang F, Yang I, *et al*. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases[J/OL]. *Front Biosci*, 2012, 17: 656-669[2020-11-18]. <https://www.bioscience.org/2012/v17/af/3950/fulltext.htm>. DOI: 10.2741/3950.
- [48] Beattie C J, Fulton R L, Higgins P, *et al*. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 64(5): 1102-1107.
- [49] Feig D I, Soletsky B, Johnson R J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2008, 300(8): 924-932.
- [50] Noman A, Ang D S C, Ogston S, *et al*. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9732): 2161-2167.
- [51] Hirsch G A, Bottomley P A, Gerstenblith G, *et al*. Allopurinol acutely increases adenosine triphosphate energy delivery in failing human hearts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(9): 802-808.
- [52] Gotsman I, Keren A, Lotan C, *et al*. Changes in uric acid levels and allopurinol use in chronic heart failure: association with improved survival[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(9): 694-701.
- [53] George J, Carr E, Davies J, *et al*. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid[J]. *Circulation*, 2006, 114(23): 2508-2516.
- [54] Jalal D I, Decker E, Perrenoud L, *et al*. Vascular function and uric acid-lowering in stage 3 CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(3): 943-952.
- [55] Cicero A F G, Cosentino E R, Kuwabara M, *et al*. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(6): 949-956.
- [56] Sezai A, Soma M, Nakata K, *et al*. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial)[J]. *Circ J*, 2013, 77(8): 2043-2049.
- [57] Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of febuxostat, a xanthine oxidase inhibitor, on cardiovascular risk in hyperuricemic patients with hypertension: a prospective, open-label, pilot study[J]. *Clin Drug Invest*, 2015, 35(12): 823-831.
- [58] Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, *et al*. Febuxostat for cerebral and cardiorenal events prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(22): 1778-1786.
- [59] Tanaka A, Taguchi I, Teragawa H, *et al*. Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: a randomized, controlled trial[J/OL]. *PLoS Med*, 2020, 17(4): e1003095[2020-11-18]. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003095>. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003095.
- [60] White W B, Saag K G, Becker M A, *et al*. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1200-1210.

- [61] Ohta Y, Ishizuka A, Arima H, *et al.* Effective uric acid-lowering treatment for hypertensive patients with hyperuricemia[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(3): 259-263.
- [62] Lin H C, Daimon M, Wang C H, *et al.* Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: a population-based study[J/OL]. *Int J Cardiol*, 2017, 233: 85-90[2020-11-18]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273\(17\)30691-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167-5273(17)30691-5). DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.013.
- [63] Kim S C, Neogi T, Kang E H, *et al.* Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(9): 994-1004.
- [64] Robbins N, Gilbert M, Kumar M, *et al.* Probenecid improves cardiac function in patients with heart failure with reduced ejection fraction *in vivo* and cardiomyocyte calcium sensitivity *in vitro*[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(2): e007148[2020-11-18]. [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007148?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007148?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed). DOI: 10.1161/JAHA.117.007148.
- [65] Sundry J S, Baraf H S B, Yood R A, *et al.* Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment two randomized controlled trials[J]. *J Am Med Assoc*, 2011, 306(7): 711-720.
- [66] Moss J D, Wu M, Axelrod D M, *et al.* Rasburicase versus intravenous allopurinol for non-malignancy-associated acute hyperuricemia in paediatric cardiology patients[J]. *Cardiol Young*, 2019, 29(9): 1160-1164.
- [67] Ejaz A A, Dass B, Lingegowda V, *et al.* Effect of uric acid lowering therapy on the prevention of acute kidney injury in cardiovascular surgery[J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(2): 449-458.
- [68] Kim E J, Song W H, Lee J U, *et al.* Efficacy of losartan and carvedilol on central hemodynamics in hypertensives: a prospective, randomized, open, blinded end point, multicenter study[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(1): 50-56.
- [69] Chida R, Hisauchi I, Toyoda S, *et al.* Impact of irbesartan, an angiotensin receptor blocker, on uric acid level and oxidative stress in high-risk hypertension patients[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(11): 765-769.
- [70] Qin X H, Li Y B, He M L, *et al.* Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT)[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(4): 882-889.
- [71] Mogensen U M, Kober L, Jhund P S, *et al.* Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 514-522.
- [72] Lee J S, Oh J S, Kim Y G, *et al.* Rapid reduction in uric acid by a urate-lowering agent is associated with recurrent cardiovascular events[J/OL]. *Med Hypotheses*, 2020, 141: 109740[2020-11-18]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-9877\(20\)30176-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306-9877(20)30176-6). DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109740.



**【专家介绍】孔炜**: 教授, 博士生导师, 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系主任。教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, 科技部万人计划领军人才。主要研究方向为重大心血管疾病的发病机制, 尤其关注基质微环境和 G 蛋白偶联受体如何影响血管细胞分化及交互作用, 在 *Circulation*、*Blood*、*Circ Res*、*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 等国际权威期刊发表 SCI 论文 90 余篇, 获得 1 项国际专利授权和 2 项国内专利。先后主持了国家自然科学基金重点项目、重大国际合作、科技部 973 课题等 10 余项省部级以上基金的研究工作; 获得“中国青年科技奖”“国家科技部·比尔盖茨基金会创新大挑战-青年科学家奖”“北京市科技新星”“霍英东基金会青年教师优选基金”等奖项。担任国际基质生物学会 (ISMB) 常务理事、中国生理学会常务理事; 牵头成立中国生理学会“基质生物学”专业委员会并担任首任主任委员, 担任 *Circ Res*、*Matrix Biol*、*J Mol Cell Cardiol*、*Cardiovasc Res* 等杂志编委。