

高尿酸血症对慢性肺源性心脏病影响的研究进展

祁海燕, 武云

新疆医科大学第一附属医院全科医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年7月21日; 录用日期: 2023年8月14日; 发布日期: 2023年8月21日

摘要

慢性肺源性心脏病(CPHD)是一种常见的临床疾病, 常导致心力衰竭, 预后差, 死亡率高。早期诊断和干预对改善患者的预后起着至关重要的作用。高尿酸血症作为一种代谢综合征, 可以影响多种疾病的发生和发展。在患有慢性肺心病的患者中, 高尿酸血症会使疾病的严重程度和预后恶化。本文就高尿酸血症及其在慢性肺心病发生发展中作用机制的研究做一综述。

关键词

慢性肺源性心脏病, 高尿酸血症, 研究进展

Research Progress on the Effect of Hyperuricemia on Chronic Cor Pulmonale

Haiyan Qi, Yun Wu

Department of General Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 21st, 2023; accepted: Aug. 14th, 2023; published: Aug. 21st, 2023

Abstract

Chronic pulmonary heart disease (CPHD) is a prevalent clinical condition that often leads to heart failure with a poor prognosis and high mortality rate. Early diagnosis and intervention play a crucial role in improving the patients' prognosis. Hyperuricemia, as a metabolic syndrome, can impact the occurrence and progression of several diseases. In patients with chronic cor pulmonale, hyperuricemia can worsen the severity and prognosis of the disease. This article provides a review of the research on hyperuricemia and its mechanisms in the development of chronic cor pulmonale.

Keywords

Chronic Pulmonary Heart Disease, Hyperuricemia, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

据研究显示,肺心病是器质性心脏病的常见类型之一,其患病比例在所有器质性心脏病患者中占20%~40%,肺心病病情发展较快,容易引发多种并发症,对患者身心健康造成极大伤害[1]。因此,及早发现并治疗肺心病对于降低器官损伤(如心肺衰竭)和提高生活质量至关重要。目前,肺心病的常用诊断方法包括心电图、X线和超声等,其中心电图表现为P波峰值、右心室肥厚和心律失常,而胸部X光片则显示肺血管突出、右心房扩张和右心室肥大。然而,一些患者的病情可能比较隐匿,难以确定诊断,因此需要结合临床实践进行综合分析。例如,肺心病易于与气管炎混淆,因此需要结合影像学 and 血清学进行临床诊断[2] [3] [4]。近年来有研究表明,血尿酸水平与肺心病的疾病严重程度密切相关[5]。越来越多的证据表明,高尿酸水平会加重患者的心肺功能恶化,检测血尿酸水平可以用于慢性肺源性心脏病的诊断和疾病发展阶段的评估,高尿酸血症会对慢性肺源性心脏病的发生和发展产生影响[6] [7]。因此,本文将综述慢性肺源性心脏病的发展过程以及高尿酸血症对慢性肺源性心脏病的致病机制的影响。

2. 慢性肺源性心脏病疾病发展过程

慢性肺源性心脏病(CPHD)是一种常见疾病,尤其在中老年人群中更为普遍,在65至74岁老年人中,发病率约为9%至15%,而在75岁以上的老年人中,发病率则可以达到30%以上[8]。该疾病是一个缓慢发展的过程,其发病原因通常为肺组织结构和/或功能异常所致,如肺组织、肺血管或胸部等疾病,其中80%~90%的原发病为慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD),而神经肌肉疾病、胸廓疾病和通气障碍所占比例较少。若基础病变未得到良好的控制,其逐渐发展将导致肺血管阻力增加,从而引起肺动脉高压。长期的肺高压会导致右心室扩张和/或肥厚,从而引起心衰[9]。CPHD与急性肺源性心脏病(Acute pulmonary heart disease, APHD)不同,APHD主要由急性肺栓塞等原因导致。先前的研究表明,COPD合并肺动脉高压是CPHD的主要机制之一,可以提示预后不良[10] [11]。慢阻肺患者由于小气道受阻,肺泡通气不畅出现缺氧,机体会通过肺血流重分布过程使血液从缺氧性肺泡转移到通气较好的肺泡区域,以减少通气/血流比例失衡。尤其在严重的COPD患者中,弥漫性的肺泡缺氧会引起肺血管收缩,增加肺血管阻力(PVR) [12] [13]。当缺氧加重时,肺血管重构也会导致PVR增加[14]。同时,慢性缺氧性血管收缩还会使内皮细胞产生或释放的NO减少,使得肺血管不能很好地松弛,从而导致血管平滑肌细胞增殖、中膜肥厚和内膜纤维化等血管内皮功能障碍[15]。这些结构改变可能增加血小板聚集和原位血栓的风险,进一步增加肺血管阻力。此外,血管内皮细胞通过产生和释放各种血管紧张性介质在缺氧性肺动脉高压的发生发展中发挥核心作用。例如内皮素1,作为一种强有力的内源性血管收缩因子,在低氧状态下释放增加,加强血管收缩[16]。还有其他内皮生长因子例如血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子A和B会在慢性缺氧时表达上调,参与内皮细胞增殖和肺血管床的血管损伤和重塑,从而使肺血管床遭到破坏,使其横截面积变小,导致肺动脉高压并且这种变化不可逆转[17]。既往研究表

慢性阻塞性肺疾病是一种全身炎症性疾病[18] [19], 炎症因子参与其发生发展过程, 如白细胞介素 6 的水平升高与肺动脉平均压升高直接相关[20], C 反应蛋白水平升高也与 PAP 与 ET-1 相关[21], 炎症反应在慢性肺心病的发展中发挥作用便不置可否[22]。此外, 红细胞增多症也会参与肺心病发病过程, 首先红细胞增多会增加血液的粘度和肺循环阻力[23], 其次大量的血红蛋白会从肺循环中过度的清除 NO, 导致 NO 缺乏, 从而增强缺氧性肺血管收缩[24] [25]。最后, 一些研究还发现, 慢性肺源性心脏病患者存在着氧化应激和抗氧化能力下降的情况, 导致机体的自我修复和抗氧化能力减弱, 从而加速肺部病变的进程[26]。在肺心病的发展过程中, 心脏功能逐渐受到损害, 严重时可能导致心力衰竭。因此, 早期的肺心病诊断和治疗对于患者的预后具有重要意义。对于肺心病的治疗, 早期有效的肺部疾病治疗和对症支持性治疗是关键。针对肺动脉高压的治疗可选择性血管扩张剂、内皮素受体拮抗剂和二氧化碳酞化酶抑制剂等药物。此外, 对于存在右心功能不全的患者, 需要加强心力支持治疗。总的来说, 慢性肺源性心脏病的诊断和治疗需要全面的评估和个体化的治疗方案, 以达到最佳的治疗效果和预后。

3. 尿酸代谢与高尿酸血症

尿酸是人体内的一种重要代谢产物。黄嘌呤、次黄嘌呤以及其他物质是内源性产生尿酸的主要途径, 而饮食中过多的嘌呤物质摄入则是外源性产生尿酸的重要途径。尿酸具有双重的生理作用, 既有益处, 又有害处[16]。一方面, 尿酸可以与氧化剂反应, 产生具有生物活性的尿酸盐自由基, 从而发挥抗氧化作用; 另一方面, 在某些情况下, 尿酸的环状结构被破坏后, 会对内皮细胞和其他身体组织造成氧化损伤, 从而对人体健康产生不良影响。研究表明, 在病理状态下, 尿酸不仅可以参与氧化应激过程, 还可以通过抑制 NO 合成酶, 损伤内皮功能[27] [28]。此外, 尿酸还可以激活先天免疫系统和获得性免疫系统产生促炎作用, 增加肾素 - 血管紧张素途径的活性, 参与动脉粥样硬化及胰岛素抵抗等机制[29]-[34]。因此, 尿酸在人体内的作用极为复杂, 需要进一步的深入研究。

由于遗传缺陷、某些疾病或外部因素的异常原因, 人体可能会产生过多的尿酸, 导致血尿酸含量增加, 形成高尿酸血症。早在两百年前, 各种流行病学研究就描述了高尿酸血症与心血管疾病之间的关系[35]。在过去几年中, 几项大型临床研究证实, 在对几乎所有可能的混杂因素进行广泛调整后, 研究表明血清尿酸(SUA)水平升高与心血管疾病之间存在关联。这些心血管疾病包括高血压、代谢综合征、冠心病以及血管性痴呆、子痫前期和肾脏疾病[36]等。

4. 高尿酸血症与慢性肺源性心脏病相关性研究现状

在慢性肺源性心脏病的发生和发展中, 慢性阻塞性肺疾病和肺动脉高压的作用是显著的。高尿酸血症因其尿酸特性会影响这些疾病的发生和发展。慢性阻塞性肺疾病的病理生理改变不仅局限于肺部, 还涉及全身效应, 氧化应激在其发病机制中起着重要作用。尿酸是衡量氧化应激的指标之一, 已有研究表明, 尿酸和尿酸/肌酐比值可以预测慢性阻塞性肺疾病的预后和病情加重程度, 高尿酸血症是 COPD 患者病情频繁发生恶化的独立预测因素[37] [38] [39] [40]。随着 COPD 的发展, 肺动脉高压的出现将变得不可避免。一项系统回顾和荟萃分析研究表明, 有肺动脉高压的患者血清尿酸水平高于无肺动脉高压的患者, 与利尿剂使用情况或肾功能无关。高尿酸血症患者发生肺动脉高压的优势比为 2.32。高尿酸血症的患者肺动脉压也高于正常尿酸血症患者, 高尿酸血症的肺动脉高压患者死亡风险比增加 19%, 这提示高尿酸血症与肺动脉高压的发展、病情严重程度及预后不良有关, 长期的肺动脉高压会导致右心功能损害, 进而导致心力衰竭[41]。另一项系统回顾和荟萃分析研究发现, 高尿酸血症与心力衰竭的风险增加相关, 尿酸每增加 1 mg/dL, 发生心力衰竭的几率增加 19% [42]。因此, 高尿酸血症对慢性肺源性心脏病的发生和发展也有一定影响, 闫瑞华通过回顾性分析发现体内高尿酸水平加重患者心肺功能恶化, 魏彦艳等研究

表明血尿酸水平的检测可用于慢性肺源性心脏病患者的诊断及疾病发展阶段的评估[6] [7]。

5. 高尿酸血症致慢性肺源性心脏病加重的可能机制

近年来,有许多研究探讨了高尿酸血症对肺心病发展的影响,但是关于其机制和因果关系仍然没有得到明确的结论。高尿酸血症可能与多种心血管病理生理效应有关,例如缺氧、氧化应激、血管炎症、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖、肺血管重构和肾素-血管紧张素系统激活等。可能机制如下:

5.1. 缺氧

慢性肺心病是由于长期缺氧导致体内酸碱平衡失控,进而引发高碳酸血症。此外,由于缺氧刺激,骨髓生成红细胞的造血功能增强,但是由于红细胞增生过多容易被破坏,因此血液中尿酸含量会相应增加。在缺氧条件下,肺心病患者通气/血流量比例失衡和低灌注区缺氧会干扰ATP的生成过程,导致ADP无法形成ATP,从而使得环境中的一磷酸腺苷量增加,进而促进嘌呤核苷酸分解的中间产物尿酸增加[43]。随着肺循环增高、右心室压力增加以及红细胞数量增多,黄嘌呤氧化酶被激活,导致尿酸释放增加,形成高尿酸血症。高尿酸血症析出的尿酸盐结晶附壁于血管内皮,导致血管内皮损伤,进一步加重组织细胞缺氧。因此,慢性肺心病和高尿酸血症之间形成恶性循环,相互促进,加重疾病进展。

5.2. 氧化应激

尿酸是由黄嘌呤氧化酶(XO)催化嘌呤代谢而来,并同时产生活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)。ROS主要由过氧化氢、一氧化氮(NO)、超氧阴离子以及过氧化亚硝酸盐等组成。作为一种不同寻常的分子,尿酸具有氧化和抗氧化特性[31] [44]。适当水平的尿酸可以通过抑制脂质过氧化,清除活性氧簇和活性氮簇等方式发挥抗氧化作用,对机体产生保护效应。但有研究表明,当机体在某些特殊原因如高尿酸血症时产生大量的尿酸,当血尿酸高于一定水平时,尿酸的抗氧化作用会减弱,导致氧化与抗氧化机制发生紊乱,进而引起氧化应激。主要表现为细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多,清除下降。大量的ROS可能会引发自由基链式反应,对细胞造成氧化损伤[45] [46]。

据研究显示,氧化应激在慢性肺源性心脏病的发病中扮演着重要角色。氧化应激可以通过多种途径导致疾病的发展和恶化,包括诱导慢性炎症、细胞老化和自噬损伤、减少DNA修复、增强自身免疫、增加粘液分泌和减弱对皮质类固醇的抗炎反应。此外,ROS作为第二信使,与血管紧张素II发挥协同作用,增加毛细血管通透性,导致毛细血管损伤,增加肺组织血管重构的风险[47] [48]。当血尿酸水平升高时,黄嘌呤氧化还原酶的活性也会增强,过多的黄嘌呤氧化还原酶会产生大量超氧阴离子,超氧阴离子能灭活NO,导致NO减少,引起血管舒张功能降低,从而导致肺动脉压力增高,促进了肺动脉高压的形成。氧化应激还会引起内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和收缩、阻碍相关生长因子的调节,最终导致肺血管重塑。越来越多的证据表明,在高尿酸血症患者中,XO活性的上调以及氧自由基(ROS)和UA生成的增加可以导致过度氧化应激、蛋白质和脂质过氧化、DNA突变,最终导致不可逆转的心肌细胞损伤,对慢性肺源性心脏病的发生和发展产生严重的危害作用[49]。

5.3. 炎症

尿酸能够激活先天免疫系统和获得性免疫系统[29] [30]。尿酸可以刺激血管细胞释放多种致炎分子,包括MCP-1、C反应蛋白和白细胞介素6 [50] [51]。MCP-1可以引起单核细胞向内皮细胞的聚集和黏附,激活内皮细胞并导致其结构和功能改变。这进一步导致其他有害细胞因子,如白介素-8和肿瘤坏死因子- α 的增加,同时诱导血小板衍生生长因子等趋化因子和生长因子的基因表达,共同参与炎症的级联反应,导致内皮血管功能紊乱并引起血管平滑肌细胞增殖。在实验性肺损伤中,局部尿酸的产生与IL-1 β 的产

生一起激活了 NALP3 炎症小体, 参与炎症反应的调控[52]。因此, 尿酸诱导的促炎细胞因子的产生不仅在肺源性心脏病(Pulmonary heart disease, PHD)发生的血管重构中发挥关键作用, 而且与肺动脉高压密切相关。炎症状态导致内皮细胞受损, 尿酸引起血小板聚集和粘附, 从而增加了肺血管血栓形成的风险, 导致肺血管阻力增加, 加重 PH [53]。显而易见高尿酸水平会通过介导炎症反应进一步加重肺源性心脏病患者的病情。

5.4. 血管内皮功能障碍和平滑肌细胞增殖

慢性肺源性心脏病由于长期慢性缺氧, 使肺血管收缩, NO 的产生或释放减少, 从而导致肺血管无法松弛, 血管平滑肌细胞增生、中膜肥厚和偏心性内膜纤维化。高尿酸血症会加重血管损伤, 增加肺动脉压力和心脏负荷。先前的研究表明, 高尿酸水平会损伤血管内皮功能, 主要是通过减少 NO 的产生、抑制血管内膜的修复和促进血管平滑肌细胞增生等机制[28] [54]。据报道, 高浓度的尿酸可调节 NO 的释放量和 eNOS 蛋白的表达, 还可调节血管内皮细胞和其他内皮细胞的 ROS 产生、炎症因子(IL-6 和 TNF- α)的分泌以及黏附分子(ICAM-1 和 VCAM-1)的表达, 从而导致血管内皮细胞受损, 刺激单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血小板衍生生长因子等趋化因子和生长因子的基因表达, 促进血管平滑肌细胞增生[55] [56] [57]。后续的研究发现了一种新机制, 高尿酸水平可激活人类血管内皮细胞中的肾素 - 血管紧张素系统(RAS), 导致氧化应激和内皮功能障碍。据报道, 尿酸可通过增加血管紧张素 II、COX-2、内皮素-1、血小板衍生生长因子和 ROS 的产生, 激活不同的通路(包括细胞外信号调节蛋白激酶(Erk)和 p38 激酶通路、核因子- κ B 和 c-jun/AP-1 通路), 刺激血管平滑肌细胞增生[32]。

5.5. 血管重塑

在慢性肺源性心脏病的发生和发展过程中, 肺血管重塑是不可避免的, 这进一步导致肺血管阻力的逐渐增加和右心衰竭。肺心病患者的肺血管重构主要归因于肺动脉壁内肺血管细胞的增殖、迁移的增加[58]。此外, 氧化应激和炎症反应也参与其中。以往研究表明, 高尿酸血症也可能在介导肺血管系统的局部血管收缩和血管重塑方面发挥作用。实验性高尿酸血症动物研究发现, 血尿酸水平升高与动脉硬化性血管疾病有关, 其特征是血管内壁增厚、平滑肌细胞增殖和管腔狭窄[59] [60]。因此, 高尿酸血症在慢性肺源性心脏病患者血管重塑方面具有至关重要的作用。

5.6. 肾素 - 血管紧张素系统的激活

先前的研究表明, 尿酸可激活肾素 - 血管紧张素系统[32]。在高尿酸血症患者中, 尿酸会增加肾脏和血管平滑肌细胞中环氧化酶 2 (COX2)的表达, 该酶已被证明导致血栓素的产生[59] [61]。此外, 尿酸还可以增加体内肾素的表达, 并刺激培养的血管平滑肌细胞产生血管紧张素 II, 以及增加 AT1 受体的表达[50] [62] [63]。报道显示, 尿酸辅助剂的增加也会促进心脏成纤维细胞和血管平滑肌细胞内皮素-1 的表达, 以及血清醛固酮水平的提高[64] [65] [66]。理论上, 这些作用可能会增强低氧介导的肺血管收缩, 导致肺心病患者肺循环压力升高, 也会对患者后期的右心衰致双下肢水肿产生一定影响。

6. 总结和展望

越来越多的证据表明, 高尿酸血症与促进和加速慢性肺源性心脏病的疾病进展相关, 高尿酸血症是影响慢性肺源性心脏病发生和发展的因素之一。血尿酸可能由于缺氧诱导氧化应激、炎症反应, 进而促使血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖, 加速血管重塑, 以及激活肾素 - 血管紧张素系统等机制, 推动慢性肺源性心脏病的发生和发展。但其中的作用机制研究仍不完全, 后续需要更大规模的进一步实验研究和跟进。因此, 对高尿酸血症人群进行规范化的健康管理, 可有效预防和延缓慢性肺源性心脏病

的发生和发展, 并改善其预后。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(82260081)。

参考文献

- [1] Shen, S., Ye, J., Wu, X. and Li, X. (2021) Association of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Level with Adverse Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, **50**, 863-869. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.07.007>
- [2] Mandoli, G., Sciacaluga, C., Bandera, F., et al. (2021) Cor Pulmonale: The Role of Traditional and Advanced Echocardiography in the Acute and Chronic Settings. *Heart Failure Reviews*, **26**, 263-275. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10014-4>
- [3] See, K.C. (2021) Acute Cor Pulmonale in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Comprehensive Review. *World Journal of Critical Care Medicine*, **10**, 35-42. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v10.i2.35>
- [4] Cavaleiro, P., Masi, P., Bagate, F., d'Humières, T. and Dessap, A.M. (2021) Acute Cor Pulmonale in Covid-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care*, **25**, Article No. 346. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03756-6>
- [5] 王瑜, 陈曦, 陈玉岚, 等. 血清尿酸水平检测在慢性肺心病患者心衰严重程度评估中的预测价值[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1512-1514.
- [6] 闫瑞华. 监测血尿酸在慢性肺源性心脏病患者中的临床价值[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [7] 魏彦艳, 李晓霞. 血尿酸监测在肺源性心脏病患者中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2015(2): 109-111.
- [8] Wolff, D., van Melle, J.P., Willems, T.P., et al. (2020) N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Serum Levels Reflect Attrition of the Fontan Circulation. *Cardiology in the Young*, **30**, 753-760. <https://doi.org/10.1017/S1047951120000657>
- [9] Budev, M.M., Arroliga, A.C., Wiedemann, H.P. and Matthay, R.A. (2003) Cor Pulmonale: An Overview. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **24**, 233-244. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41105>
- [10] 钱薇, 熊昊. 罗氟司特对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症及氧化应激反应的影响[J]. 空军医学杂志, 2021, 37(1): 63-66.
- [11] 张静, 苏江华, 杨会芳, 王霞. SAA 对慢性阻塞性肺疾病并心力衰竭的诊断及预防价值研究[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(7): 51-53.
- [12] Hales, C.A. (1985) The Site and Mechanism of Oxygen Sensing for the Pulmonary Vessels. *Chest*, **88**, 235S-240S. https://doi.org/10.1378/chest.88.4_Supplement.235S
- [13] Euler, U.S.V. and Liljestrand, G. (1946) Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiologica Scandinavica*, **12**, 301-320. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x>
- [14] Stenmark, K.R., Fagan, K.A. and Frid, M.G. (2006) Hypoxia-Induced Pulmonary Vascular Remodeling: Cellular and Molecular Mechanisms. *Circulation Research*, **99**, 675-691. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000243584.45145.3f>
- [15] Wanstall, J.C., O'Donnell, S.R. and Kay, C.S. (1991) Increased Relaxation by Felodipine on Pulmonary Artery from Rats with Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension Does Not Reflect Functional Impairment of the Endothelium. *Pulmonary Pharmacology*, **4**, 60-66. [https://doi.org/10.1016/0952-0600\(91\)90041-Z](https://doi.org/10.1016/0952-0600(91)90041-Z)
- [16] Dhaun, N. and Webb, D.J. (2012) Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes during Losartan Treatment: A Post Hoc Analysis of the Reduction of End Points in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*, **59**, e1. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186064>
- [17] 张凌云, 高宝安. 肺动脉平滑肌细胞与低氧性肺血管重塑形成机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(2): 177-181.
- [18] Walter, R.E., Wilk, J.B., Larson, M.G., et al. (2008) Systemic Inflammation and COPD: The Framingham Heart Study. *Chest*, **133**, 19-25. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0058>
- [19] Gan, W.Q., Man, S.F., Senthilselvan, A. and Sin, D.D. (2004) Association between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Systemic Inflammation: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Thorax*, **59**, 574-580. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588>
- [20] Chaouat, A., Savale, L., Chouaid, C., et al. (2009) Role for Interleukin-6 in COPD-Related Pulmonary Hypertension. *Chest*, **136**, 678-687. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2420>
- [21] Kwon, Y.S., Chi, S.Y., Shin, H.J., et al. (2010) Plasma C-Reactive Protein and Endothelin-1 Level in Patients with

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension. *Journal of Korean Medical Science*, **25**, 1487-1491. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.10.1487>
- [22] 孙武装, 孙佳玮, 张萍, 张永健. 慢性阻塞性肺疾病并发肺动脉高压、肺心病患者血浆脂肪炎症因子、一氧化氮、一氧化氮合成酶水平及临床意义的探讨[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 140-142.
- [23] Nakamura, A., Kasamatsu, N., Hashizume, I., *et al.* (2000) Effects of Hemoglobin on Pulmonary Arterial Pressure and Pulmonary Vascular Resistance in Patients with Chronic Emphysema. *Respiration*, **67**, 502-506. <https://doi.org/10.1159/000067463>
- [24] Deem, S., Swenson, E.R., Alberts, M.K., Hedges, R.G. and Bishop, M.J. (1998) Red-Blood-Cell Augmentation of Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **157**, 1181-1186. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.9707165>
- [25] Azarov, I., Huang, K.T., Basu, S., *et al.* (2005) Nitric Oxide Scavenging by Red Blood Cells as a Function of Hematocrit and Oxygenation. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 39024-39032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509045200>
- [26] 向永红, 张云, 农智新, 等. Fractalkine 与慢性阻塞性肺疾病并肺源性心脏病患者氧化应激相关性及其机制探讨[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(1): 59-63.
- [27] Roy, R.S. (1983) Super Oxide and Ischemia: Conversion of Xanthine Dehydrogenase to Xanthine Oxidase.
- [28] Savarese, G., Ferri, C., Rosano, G., *et al.* (2013) Changes in Serum Uric Acid Levels and Cardiovascular Events: A Meta-Analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **23**, 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.03.001>
- [29] Shi, Y., Evans, J. and Rock, K. (2003) Molecular Identification of a Danger Signal That Alerts the Immune System to Dying Cells. *Nature*, **425**, 516-521. <https://doi.org/10.1038/nature01991>
- [30] Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. and Tschopp, J. (2006) Gout-Associated Uric Acid Crystals Activate the NALP3 Inflammasome. *Nature*, **440**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>
- [31] Zharikov, S.I., Swenson, E.R., Lanaspá, M., *et al.* (2010) Could Uric Acid Be a Modifiable Risk Factor in Subjects with Pulmonary Hypertension? *Medical Hypotheses*, **74**, 1069-1074. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.023>
- [32] Alcaíno, H., Greig, D., Chiong, M., *et al.* (2008) Serum Uric Acid Correlates with Extracellular Superoxide Dismutase Activity in Patients with Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **10**, 646-651. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.05.008>
- [33] Kimura, Y., Tsukui, D. and Kono, H. (2021) Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12394. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>
- [34] Förstermann, U. and Münzel, T. (2006) Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Disease. *Circulation*, **113**, 1708-1714. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532>
- [35] Galassi, F.M. and Borghi, C. (2015) A Brief History of Uric Acid: From Gout to Cardiovascular Risk Factor. *European Journal of Internal Medicine European Journal of Internal Medicine*, **26**, 373. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.04.005>
- [36] Myers, A.R., Epstein, F.H., Dodge, H.J. and Mikkelsen, W.M. (1968) The Relationship of Serum Uric Acid to Risk Factors in Coronary Heart Disease. *The American Journal of Medicine*, **45**, 520-528. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(68\)90168-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(68)90168-X)
- [37] Kir, E., Güven Atıcı, A., Güllü, Y.T., Köksal, N. and Tunçöz, İ.H. (2021) The Relationship between Serum Uric Acid Level and Uric Acid/creatinine Ratio with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity (Stable or Acute Exacerbation) and the Development of Cor Pulmonale. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14303. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14303>
- [38] Kocak, N.D., Sasak, G., Aktürk, U.A., *et al.* (2016) Serum Uric Acid Levels and Uric Acid/Creatinine Ratios in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients: Are These Parameters Efficient Predictors of Patients at Risk for Exacerbation and/or Severity of Disease? *Medical Science Monitor*, **22**, 4169-4176. <https://doi.org/10.12659/MSM.897759>
- [39] Sarangi, R., Varadhan, N., Bahinipati, J., Dhinakaran, A. and Ravichandran, K. (2017) Serum Uric Acid in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Hospital Based Case Control Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, **11**, BC09-BC13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/29300.10605>
- [40] Bhatia, A., Prakash, V., Kant, S. and Verma, A.K. (2016) A Search for Covert Precipitating Clinical Parameters in Frequent Exacerbators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung India*, **33**, 600-604. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.192877>
- [41] Kang, T.U., Park, K.Y., Kim, H.J., Ahn, H.S., Yim, S.-Y. and Jun, J.B. (2019) Association of Hyperuricemia and Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Modern Rheumatology*, **29**, 1031-1041. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1537555>

- [42] Huang, H., Huang, B., Wang, J., *et al.* (2014) Uric Acid and Risk of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Heart Failure*, **16**, 15-24. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft132>
- [43] Garcia-Pachon, E., Padilla-Navas, I. and Shum, C. (2007) Serum Uric Acid to Creatinine Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*, **185**, 21-24. <https://doi.org/10.1007/s00408-006-0076-2>
- [44] Sautin, Y.Y. and Johnson, R.J. (2008) Uric Acid: The Oxidant-Antioxidant Paradox. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **27**, 608-619. <https://doi.org/10.1080/15257770802138558>
- [45] Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1985) Free Radicals in Biology and Medicine. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine*, **1**, 331-332. [https://doi.org/10.1016/0748-5514\(85\)90140-0](https://doi.org/10.1016/0748-5514(85)90140-0)
- [46] 白炳鑫. 不同浓度尿酸对肾小球内皮细胞炎症及氧化应激指标的影响[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2018.
- [47] Hsieh, T.-J., Zhang, S.-L., Filep, J.G., *et al.* (2002) High Glucose Stimulates Angiotensinogen Gene Expression via Reactive Oxygen Species Generation in Rat Kidney Proximal Tubular Cells. *Endocrinology*, **143**, 2975-2985. <https://doi.org/10.1210/endo.143.8.8931>
- [48] Ogawa, S., Mori, T., Nako, K., *et al.* (2006) Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers Reduce Urinary Oxidative Stress Markers in Hypertensive Diabetic Nephropathy. *Hypertension*, **47**, 699-705. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203826.15076.4b>
- [49] Barnes, P.J. (2022) Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Antioxidants*, **11**, Article No. 965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>
- [50] Kang, D.-H., Park, S.-K., Lee, I.-K. and Johnson, R.J. (2005) Uric Acid-Induced C-Reactive Protein Expression: Implication on Cell Proliferation and Nitric Oxide Production of Human Vascular Cells. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 3553-3562. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005050572>
- [51] Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J.H., *et al.* (2003) Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. *Hypertension*, **41**, 1287-1293. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B>
- [52] Gasse, P., Riteau, N., Pétrilli, V., *et al.* (2009) Uric Acid Is a Danger Signal Activating NALP3 Inflammasome in Lung Injury Inflammation and Fibrosis. *Revue des Maladies Respiratoires*, **25**, 1191. [https://doi.org/10.1016/S0761-8425\(08\)75060-5](https://doi.org/10.1016/S0761-8425(08)75060-5)
- [53] Schober, A. (2008) Chemokines in Vascular Dysfunction and Remodeling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 1950-1959. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161224>
- [54] 万强, 高艳霞, 吴燕升, 等. 高尿酸血症与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(1): 54-56.
- [55] El Din, U.A.S., Salem, M.M. and Abdulazim, D.O. (2017) Uric Acid in the Pathogenesis of Metabolic, Renal, and Cardiovascular Diseases: A Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 537-548. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004>
- [56] Cai, W., Duan, X.-M., Liu, Y., *et al.* (2017) Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 4391920. <https://doi.org/10.1155/2017/4391920>
- [57] Khosla, U.M., Zharikov, S., Finch, J.L., *et al.* (2005) Hyperuricemia Induces Endothelial Dysfunction. *Kidney International*, **67**, 1739-1742. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
- [58] Humbert, M., Guignabert, C., Bonnet, S., *et al.* (2019) Pathology and Pathobiology of Pulmonary Hypertension: State of the Art and Research Perspectives. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801887. <https://doi.org/10.1183/13993003.01887-2018>
- [59] Kang, D.-H., Nakagawa, T., Feng, L., *et al.* (2019) A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 2888-2897. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000034910.58454.FD>
- [60] Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L., *et al.* (2002) Hyperuricemia Induces a Primary Renal Arteriopathy in Rats by a Blood Pressure-Independent Mechanism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **282**, F991-F997. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>
- [61] Watanabe, S., Kang, D.-H., Feng, L., *et al.* (2002) Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension*, **40**, 355-360. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000028589.66335.AA>
- [62] Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y.-G., *et al.* (2001) Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. *Hypertension*, **38**, 1101-1106. <https://doi.org/10.1161/hy1101.092839>
- [63] Corry, D.B., Eslami, P., Yamamoto, K., *et al.* (2008) Uric Acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Oxidative Stress via the Vascular Renin-Angiotensin System. *Journal of Hypertension*, **26**, 269-275. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf>

-
- [64] Chao, H.-H., Liu, J.-C., Lin, J.-W., *et al.* (2008) Uric Acid Stimulates Endothelin-1 Gene Expression Associated with NADPH Oxidase in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Acta Pharmacologica Sinica*, **29**, 1301-1312.
<https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00877.x>
- [65] Cheng, T.-H., Lin, J.-W., Chao, H.-H., *et al.* (2010) Uric Acid Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases and Thereafter Endothelin-1 Expression in Rat Cardiac Fibroblasts. *International Journal of Cardiology*, **139**, 42-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.09.004>
- [66] Eräranta, A., Kurra, V., Tahvanainen, A.M., *et al.* (2008) Oxonic Acid-Induced Hyperuricemia Elevates Plasma Aldosterone in Experimental Renal Insufficiency. *Journal of Hypertension*, **26**, 1661-1668.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328303205d>