

# 血清尿酸在心血管疾病中的研究进展

布阿依夏·阿拉拜地, 梁晓慧\*

新疆医科大学第一附属医院高血压科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月3日; 发布日期: 2023年2月14日

## 摘要

尿酸是人体嘌呤代谢的终产物。国内外研究表明尿酸不仅是痛风的原因, 而且可能在心血管疾病的发生中发挥作用。几项临床研究已报告血清尿酸可作为心血管结局的预测标志物。尽管高尿酸血症与心血管疾病的因果关系仍存在争议, 但由于全球高尿酸血症患病率的增加, 人们对尿酸的兴趣越来越大。本文就UA与心血管疾病的发病机制及ULT治疗心血管疾病的疗效作一综述。

## 关键词

尿酸, 心血管疾病, 机制

# Progress in Studying Serum Uric Acid in Cardiovascular Diseases

Buayixia Alabaidi, Xiaohui Liang\*

Department of Hypertension, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 3<sup>rd</sup>, 2023; published: Feb. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Uric acid is an end product of purine metabolism in humans. Domestic and foreign studies have shown that uric acid is not only the cause of gout, but also may play a role in the development of cardiovascular diseases. Several clinical studies have reported that serum uric acid can serve as a predictive marker of cardiovascular outcome. Although the causal relationship between hyperuricemia and cardiovascular disease remains controversial, the interest in uric acid is increasing due to the increased prevalence of hyperuricemia worldwide. This paper summarizes the pathogenesis of UA and the efficacy of ULT in the treatment of cardiovascular diseases.

\*通讯作者 Email: lxhforum@163.com

## Keywords

### Uric Acid, Cardiovascular Diseases, Mechanism

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

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)是全球公认的威胁健康和生命的一大类疾病,已经成为世界上最主要的死亡原因[1]。尤其是在中国,占比超过40%。尿酸(Uric acid, UA)是人体内源性和饮食性嘌呤代谢的终产物。有许多研究[2] [3] [4]显示血清尿酸水平升高与CVD存在关系,包括冠心病、高血压、心力衰竭(Heart failure, HF)和心房颤动(Auricular fibrillation, AF)等。其病理机制也在不断探索中,已有实验和临床研究已经证明了多种机制,通过这些机制,UA水平升高对心血管健康产生有害影响,包括氧化应激增加、一氧化氮可用性降低和内皮功能障碍、促进局部和全身炎症、血管收缩和血管平滑肌细胞增殖、胰岛素抵抗和代谢失调等[5]。尽管UA与CVD之间关系的因果关系尚未得到证实,但UA可能具有致病性,并通过作为介导(启用)或增强心血管危险因素对血管组织和心肌的有害影响的桥接机制参与CVD的病理生理学。

## 2. UA 的生物学特性

在人体中,UA是内源性和外源性来源嘌呤核苷酸分解代谢的终产物。内源性UA合成主要发生在肝脏、肠道、肌肉、肾脏、乳腺、角膜上皮和血管内皮[6]。外源性嘌呤库随饮食而变化,动物制品如红肉、多脂家禽、海产品和酒精等。在许多哺乳动物中,尿酸被尿酸酶进一步降解为尿囊素,并最终被脲酶降解为氨[7],但在人类和高等灵长类动物中,由于缺乏尿酸酶,嘌呤分解代谢在UA阶段停止,尿酸水平处于血清中溶解度的理论限度(6.8 mg/dl)。尿酸基本上以尿酸单钠盐的游离态形式存在于血液中,因此也称为血尿酸(sUA)。在生理条件下血尿酸水平基于嘌呤的吸收,产生和排泄之间的平衡[5]。尿酸排泄包括两方面,肾脏在UA排泄中起主要作用,排泄约70%的UA,而剩余的30%由胆道/胃肠道排泄。在正常情况下男性血尿酸的正常值应该在200~417  $\mu\text{mol/L}$ 之间,女性血尿酸正常值在150~357  $\mu\text{mol/L}$ 之间。当存在嘌呤代谢紊乱等原因引起UA的生成和排泄稳态失调,血液中UA水平异常升高会导致高尿酸血症,其被定义为在常规嘌呤饮食状态下,UA水平 > 420  $\mu\text{mol/L}$  (成年人,不分性别) [8]。然而,Viridis等证实UA水平阈值增加总死亡率(4.7 mg/dL)和心血管死亡率(5.6 mg/dL)风险,显著低于临床诊断标准[9]。高尿酸血症近年呈现明显上升和年轻化趋势。Meta分析显示,中国高尿酸血症的总体患病率为13.3% [10]。

现有证据表明UA在某些心脑血管疾病中具有两面性作用。一方面尿酸具有抗氧化活性,能清除活性氧(Reactive oxygen species, ROS)。另一方面,UA可促进细胞内氧化活性,这可能与ROS产生氧自由基有关。一些研究已经将XO活性(UA和ROS的来源)的参与与病理状况期间的促氧化和促炎效应相关联[11]。虽然尿酸已被实验研究确认为抗氧化剂,但也已知尿酸可诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞炎症以及细胞内氧化应激[12],导致内皮功能障碍。内皮作为分泌血管扩张剂(如一氧化氮和前列腺素I<sub>2</sub>)和血管收缩剂(如内皮素-1、血栓素A<sub>2</sub>和血管紧张素II)的内分泌器官发挥作用,以调节血管张力、血栓形成、炎症和氧化。尽管有许多混杂因素,以前的体内研究已经证明尿酸水平升高与内皮功能障碍显著相关。

### 3. UA 与心血管疾病

#### 3.1. UA 与高血压

自 1870 年 Frederick Akbar Mahomed 发现血清尿酸(SUA)与高血压的关系以来, SUA 与高血压的关系一直是人们关注的焦点。在日本的纵向队列研究中, 研究了 433 例基线时未接受药物治疗的年轻(年龄 $\leq 50$ 岁)、非肥胖和血压正常男性。收缩压(BP)从基线到 5 年随访显著升高( $123 \pm 8$  vs.  $130 \pm 7$  mmHg,  $p < 0.05$ ), BP 升高与基线 BP 和血清尿酸水平相关[13]。在另一项对 18 项前瞻性队列研究中的 55, 607 名受试者进行的大规模荟萃分析中, 发现 sUA 每增加 1 mg/dl, 高血压的发病率增加 13%。该结果与 Bjornstad 等人最近发表的结果一致, 即较高的基线 sUA 独立增加了高血压事件的风险(风险比 1.19, sUA 每增加 1 mg/dL) [14]。在 PIUMA 研究中, 对 1720 例原发性高血压患者进行了平均持续时间为 4 年的随访, 并根据血清尿酸的四分位数分为 4 组(男性为 4.5、5.2 和 6.2 mg/dl, 女性为 3.2、3.9 和 4.6 mg/dl) [15]。在本研究中, 4 组中观察到致死性心血管事件的发生率(每 100 人/年)分别为 0.41、0.33、0.38 和 1.23, 表明尿酸水平升高是高血压患者后续心血管结局的风险标志物。研究表明, UA 抑制内皮细胞释放一氧化氮, 激活肾素-血管紧张素系统, 增加氧化应激, 从而损伤内皮细胞并引起血管收缩, 导致高血压的发生。此外, 已知与人体 UA 水平调节相关的 SLC2A 9 和 GLUT 9 的遗传变异与高血压的发生相关。在大鼠模型中, 通过给予氧磷酸(一种尿酸酶抑制剂)实验诱导的高尿酸血症增加了收缩压。在该实验模型中, 通过 XO 抑制剂非布司他降低尿酸, 显著降低了升高的收缩压[16]。在人体随机、双盲、安慰剂对照试验[17]中也观察到了降尿酸治疗对血压的影响。在单中心研究中, 纳入了 60 例高血压前期肥胖青少年, 并随机接受别嘌醇、丙磺舒或匹配安慰剂治疗。在 2 个月时, 别嘌醇组和丙磺舒组的 24 小时收缩压较基线分别下降了 9.2 和 8.9 mmHg, 而安慰剂组则升高了 1.9 mmHg ( $p < 0.001$ ) [18]。另一项随机对照试验(RCT)也显示, 别嘌醇显著降低了近期缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者的肱动脉和中心动脉血压[19]。值得注意的是, 这些试验仅纳入了特定人群, 近期的 RCT 未显示在不同患者组中降低血清尿酸水平的这种作用。因此, 尿酸可能是高血压发生的部分诱因, 但目前临床上通过降低尿酸来控制血压的治疗干预措施还有限。

#### 3.2. UA 与冠心病

关于 UA 水平与冠状动脉粥样硬化之间的关系, 许多研究指出了显著相关性。Fromonot 等人发现, 与未患冠心病的个体相比, 已确诊冠心病的患者 SUA 水平升高[20]。他们还注意到急性冠脉综合征(ACS)患者的 SUA 水平高于稳定型 CAD 患者。此外, 有人认为 UA 可被视为潜在的治疗靶点, 证明其是 CHD 的独立风险因素。UA 诱导 CHD 的可能机制包括以下: 1) 大血管和微血管的血管内皮损伤; 2) UA 可引起血小板活化、粘附和聚集。3) 高尿酸血症参与多种炎症介质(如白细胞介素、C 反应蛋白等)的产生。4) 高尿酸血症可增加氧自由基的产生, 氧自由基可引起低密度脂蛋白过氧化, 损伤内皮细胞, 促进血管平滑肌和内膜增生等。5) 高 UA 可直接引起低密度脂蛋白氧化。一项对 457,915 名无心血管疾病受试者的前瞻性队列研究发现, UA 浓度  $> 7.0$  mg/dl 显著增加了普通人群 CHD 的风险[21]。在一项对 12,677 名受试者进行的荟萃分析中, 发现 sUA 水平升高与心肌梗死(MI)后 LV 功能障碍、HF 或两者兼有的患者预后不良(全因死亡率、心血管死亡率和因 HF 住院)显著相关[22]。根据对 29 项前瞻性队列研究(包括 958, 410 名受试者)的系统综述, sUA 水平每升高 1 mg/dl, CHD 的死亡率在男性中为 1.02, 在女性中为 2.44。这一结果与 Wang 等人发表的结果一致, 即 sUA 水平升高与疑似或确诊 CHD 患者的心血管和全因死亡风险密切相关。sUA 每增加 1 mg/dl, 心血管和全因死亡率分别增加 12% 和 20% [23]。最近, Kimura 等证明 UA 通过调节人外周血单核细胞中的 AMPK-mTOR mROS 和 HIF-1a 途径促进由 NLRP3 炎性小体介导的 IL-1b 的分泌。然而, 在用尿酸酶基因转移和 XO 抑制剂治疗的小鼠中, UA 水平的降低促进 AMPK

的活化并抑制动脉粥样硬化斑块的形成[24]。此外, 冠状动脉钙化(CAC)评分可以反映动脉粥样硬化总负荷, 是预测未来 CVD 事件的另一个有效指标。Jun 等人通过多探测器 CT 评估了 9297 名受试者中 CAC 和 sUA 之间的相关性。结果显示 sUA 水平是一般健康成人中中度 CAC 发展的独立预测因子。sUA 升高可能通过炎症和氧化应激导致内皮功能障碍, 在冠状动脉形成不稳定的脂质斑块, 最终导致动脉粥样硬化的发生。因此, 降低 UA 水平是防治冠心病的关键。

### 3.3. UA 与心力衰竭

心力衰竭(HF)是大多数心血管疾病的终末期, 与高血压、MI、AF、瓣膜性心脏病等密切相关。UA 可能在 HF 的发病中起重要作用。大量研究[25]和荟萃分析评价了 sUA 与 HF 风险和不良结局之间的关系。结果表明, sUA 的增加可能是 HF 发病率和预后的重要危险因素[25] [26]。然而, 高尿酸血症导致 HF 的机制及其预后尚不清楚。炎症和氧化应激在 HF 的发生和进展中发挥关键作用。XO 是负责嘌呤碱基转化为 UA 的关键酶并且代表循环中 ROS 产生的主要来源。因此, XO 的过度激活可能是高 UA 和 HF 患者死亡率和住院率增加的重要原因。Jia 等人发现西方饮食导致 sUA 增加、心肌细胞肥大、心肌氧化应激、心肌纤维化和舒张功能障碍。此外, 研究小组还发现高 UA 刺激 ROS 产生, 抑制胰岛素诱导的葡萄糖摄取, 从而导致 H9c2 和原代培养的心肌细胞中的心肌胰岛素抵抗[27]。胰岛素抵抗可抑制心肌对葡萄糖的摄取, 损害脂质代谢, 导致心肌能量代谢紊乱, 从而影响心肌的舒缩功能。因此, 尿酸诱导的心肌胰岛素抵抗可能是心力衰竭的重要病理机制。深入研究高尿酸诱导心肌胰岛素抵抗的分子机制可能成为干预高尿酸血症相关心血管疾病的新靶点。综上所述, sUA 升高与 HF 的发生及预后密切相关。炎症和氧化应激在 HF 的发生和进展中发挥关键作用。UA 诱导的高心肌胰岛素抵抗与 HF 的关系以及 ULT 是否能改善 HF 患者的临床结局有待进一步研究证实。

### 3.4. UA 与心房颤动

心房颤动(AF)是最常见的心律失常, 其主要危险因素包括高龄、高血压、肥胖、糖尿病、HF、心脏瓣膜病和 MI。近年来, 许多临床研究证实, 在调整了各种心血管危险因素后, 高尿酸血症与 AF 相关, 并且女性中的相关性强于男性。高 UA 和 AF 或 CHD 的性别相关差异的基础仍不清楚。高 UA 与绝经后妇女的内皮功能障碍有关, 表明高 UA 可能是心血管疾病包括 AF 和 CHD 的独立危险因素, 特别是在绝经后妇女中[28]。此外, sUA 也是非瓣膜性房颤或窦性心律二尖瓣狭窄患者发生左心房血栓的独立危险因素。UA 水平与左心耳下部(LAA)的收缩功能负相关。它可以为 AF 患者的长期血栓栓塞事件提供预后信息[29]。也有研究表明高尿酸血症与导管消融术后 AF 复发风险增加相关。高尿酸促进房颤和血栓形成的机制尚不清楚。这种关联的一个可能解释是高尿酸诱导氧化应激和炎症。此外, 高尿酸血症与左心房直径增加独立相关[30]。左房增大与房颤及血栓形成的发生密切相关。此外, UA 通过激活小鼠心房肌细胞(HL-1 细胞)中的 ERK 和氧化应激增加 Kv1.5 蛋白表达, 从而增强超速延迟整流 K<sup>+</sup> 通道电流并缩短动作电位持续时间[31]。另外, UA 诱导的 Kv1.5 表达增强的分子机制也可归因于 Akt 和热休克因子 1 (HSF1)的增强的磷酸化, 其导致热休克蛋白 70 (Hsp70)表达的增加。虽然高尿酸血症与 AF 的关系已被广泛认识, 但高尿酸血症导致 AF 发生/维持的机制尚未完全阐明。现有证据表明, 尿酸诱导的 Kv1.5 表达增强可能是一种新的机制。然而, 干预是否能降低 AF 的风险仍不清楚。很明显, 未来需要前瞻性干预研究来证明降低 sUA 水平对预防 AF 是否重要。

## 4. 降尿酸治疗(ULT)

目前, 临床实践中常用的 ULT 药物主要有两类: 抑制 UA 合成的药物(XO 抑制剂, 如别嘌呤醇、非

布司他等)和增加 UA 排泄(例如, 苯溴马隆、丙磺舒等)。目前研究证实 ULT 对年轻高血压患者有较好的疗效, 但对 CHD、AF、HF 的疗效尚未取得满意的临床效果。在药物选择方面, 既往研究提示非布司他比别嘌醇更有效、更安全。最近的研究表明, ULT 在主要终点事件(心血管死亡、非致死性 MI、非致死性卒中或不稳定型心绞痛伴紧急血运重建的复合终点事件)的发生率方面没有差异。然而, 与别嘌醇组相比, 非布司他组中的心血管死亡似乎更高[32]。大量实验和临床研究已经证实别嘌醇可以降低高尿酸血症患者的全因死亡、MI 和充血性 HF 的发生率。对于促进尿酸排泄的药物, 苯溴马隆在疗效和安全性上均优于丙磺舒。尿酸转运蛋白 1 和有机阴离子转运蛋白 4 抑制剂是促进尿酸排泄的新药, 目前正处于临床试验阶段。值得注意的是, 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可以通过加速 UA 的排泄有效地降低 sUA 水平[33] [34]。SGLT-2 抑制剂的 UA 降低作用可归因于葡萄糖转运蛋白-9 (GLUT-9)亚型 2。SGLT-2 抑制剂增加肾小管中的葡萄糖浓度, 激活近端小管中的 GLUT-9, 促进葡萄糖转运至细胞, 并排泄 UA, 集合小管中的高葡萄糖抑制 UA 的重吸收, 两者均增加 UA 的排泄。最近, 许多临床研究和荟萃分析证实 SGLT-2 抑制剂可降低高尿酸血症患者的主要心血管不良事件、HF 住院率和全因死亡率[33] [34] [35]。因此, SGLT-2 抑制剂特别适用于降低伴有高尿酸血症的 T2D 患者的心血管死亡风险。

## 5. 总结与展望

总的来说, 高尿酸血症与心血管疾病的关系越来越明确, 这与 UA 研究的进展有关。首先, Tomiyama 等发现高尿酸血症增加动脉僵硬度和炎症, 可能参与高血压的发生风险。其次, UA 通过 AMPK-mTORmROS 和 HIF-1 $\alpha$  通路诱导 NLRP3 炎性体依赖性炎症激活。相反, UA 水平的降低促进 AMPK 的活化, 抑制动脉粥样硬化斑块的形成。此外, UA 显著增强 Kv1.5 蛋白的表达, 并增强 Akt 和 HSF1 磷酸化, 导致 Hsp70 表达增加。这一结果表明, 抑制 Akt-HSF1-Hsp70 通路可能是治疗高尿酸血症患者房颤的一种新方法。最后但并非最不重要的是, 高 UA 通过 ROS-IRS1/Akt 磷酸化途径诱导心肌细胞胰岛素抵抗。尿酸诱导的高胰岛素抵抗可能是心力衰竭的重要病理机制。大量研究表明, UA 水平与高血压、冠心病、房颤、心力衰竭呈正相关; 幸运的是, SGLT-2 抑制剂(达格列净等)在 ULT 中具有良好的应用前景, 同时可降低 T2D 合并高尿酸血症患者的主要心血管不良事件、HF 住院率和全因死亡率。但这些都需更大规模的临床随机对照试验进一步证实。未来仍需深入研究 UA, 以期为临床心血管疾病的预防、诊断及治疗提供新的可靠靶点。

## 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2022, 27(4): 305-318.
- [2] Ndrepepa, G., Braun, S., King, L., et al. (2012) Association of Uric Acid with Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Metabolism*, **61**, 1780-1786. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.05.014>
- [3] Wei, F., Sun, N., Cai, C., et al. (2016) Associations between Serum Uric Acid and the Incidence of Hypertension: A Chinese Senior Dynamic Cohort Study. *Journal of Translational Medicine*, **14**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0866-0>
- [4] Okazaki, H., Shirakabe, A., Kobayashi, N., et al. (2016) The Prognostic Impact of Uric Acid in Patients with Severely Decompensated Acute Heart Failure. *Journal of Cardiology*, **68**, 384-391. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.04.013>
- [5] Yu, W. and Cheng, J.-D. (2020) Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 582680. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
- [6] Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J. and Aroor, A. (2013) Uric Acid-Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Medicine*, **3**, 208-220. <https://doi.org/10.1159/000355405>
- [7] Furuhashi, M. (2020) New Insights into Purine Metabolism in Metabolic Diseases: Role of Xanthine Oxidoreductase Activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **319**, E827-E834. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2020>
- [8] 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020(1): 1-13.

- [9] Virdis, A., Masi, S., Casiglia, E., Tikhonoff, V., Cicero, A.F.G., Ungar, A., *et al.* (2020) Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality over 20 Years. *Hypertension*, **75**, 302-308. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643>
- [10] Liu, R., Han, C., Wu, D., *et al.* (2015) Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 762820. <https://doi.org/10.1155/2015/762820>
- [11] Klisic, A., Kocic, G., Kavacic, N., Jovanovic, M., Stanisic, V. and Ninic, A. (2018) Xanthine Oxidase and Uric Acid as Independent Predictors of Albuminuria in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Clinical and Experimental Medicine*, **18**, 283-290. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0483-0>
- [12] Kang, D.H., Park, S.K., Lee, I.K., *et al.* (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>
- [13] Masuo, K., Kawaguchi, H., Mikami, H., *et al.* (2003) Serum Uric Acid and Plasma Norepinephrine Concentrations Predict Subsequent Weight Gain and Blood Pressure Elevation. *Hypertension*, **42**, 474-480. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000091371.53502.D3>
- [14] Bjornstad, P., Laffel, L., Lynch, J., El Ghormli, L., Weinstock, R.S., Tollefsen, S.E., *et al.* (2019) Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents with Type 2 Diabetes: An Observational Analysis from the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care*, **42**, 1120-1128. <https://doi.org/10.2337/dc18-2147>
- [15] Verdecchia, P., Schillaci, G., Reboldi, G., Santeusano, F., Porcellati, C. and Brunetti, P. (2000) Relation between Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension*, **36**, 1072-1078. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.6.1072>
- [16] Sanchez-Lozada, L.G., Tapia, E., Soto, V., *et al.* (2008) Treatment with the Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Lowers Uric Acid and Alleviates Systemic and Glomerular Hypertension in Experimental Hyperuricaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **23**, 1179-1185. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm783>
- [17] Feig, D.I., Soletsky, B. and Johnson, R.J. (2008) Effect of Allopurinol on Blood Pressure of Adolescents with Newly Diagnosed Essential Hypertension: A Randomized Trial. *JAMA*, **300**, 924-932. <https://doi.org/10.1001/jama.300.8.924>
- [18] Soletsky, B. and Feig, D.I. (2012) Uric Acid Reduction Rectifies Prehypertension in Obese Adolescents. *Hypertension*, **60**, 1148-1156. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196980>
- [19] Higgins, P., Walters, M.R., Murray, H.M., *et al.* (2014) Allopurinol Reduces Brachial and Central Blood Pressure, and Carotid Intima-Media Thickness Progression after Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack: A Randomised Controlled Trial. *Heart*, **100**, 1085-1092. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305683>
- [20] Fromonot, J., Deharo, P., Bruzzese, L., *et al.* (2016) Adenosine Plasma Level Correlates with Homocysteine and Uric Acid Concentrations in Patients with Coronary Artery Disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **94**, 272-277. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0193>
- [21] Braga, F., Pasqualetti, S., Ferraro, S. and Panteghini, M. (2016) Hyperuricemia as Risk Factor for Coronary Heart Disease Incidence and Mortality in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **54**, 7-15. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0523>
- [22] Ai, X.M., Wei, L., Ma, L.L., Chen, H.Y., Zhang, Z.J., Ji, Z.F., *et al.* (2015) Serum Uric Acid and Its Relationship with Cardiovascular Risk Profile in Chinese Patients with Early-Onset Coronary Artery Disease. *Clinical Rheumatology*, **34**, 1605-1611. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2878-1>
- [23] Wang, R., Song, Y., Yan, Y. and Ding, Z. (2016) Elevated Serum Uric Acid and Risk of Cardiovascular or All-Cause Mortality in People with Suspected or Definite Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Atherosclerosis*, **254**, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006>
- [24] Kimura, Y., Yanagida, T., Onda, A., Tsukui, D., Hosoyamada, M. and Kono, H. (2020) Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 570-582. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313224>
- [25] Pavlusova, M., Jarkovsky, J., Benesova, K., Vitovec, J., Linhart, A., Widimsky, P., *et al.* (2019) Hyperuricemia Treatment in Acute Heart Failure Patients Does Not Improve Their Long-Term Prognosis: A Propensity Score Matched Analysis from the AHEAD Registry. *Clinical Cardiology*, **42**, 720-727. <https://doi.org/10.1002/clc.23197>
- [26] Huang, H., Huang, B., Li, Y., Huang, Y., Li, J., Yao, H., *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>
- [27] Li, Z., Shen, Y., Chen, Y., Zhang, G., Cheng, J. and Wang, W. (2018) High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **45**, 1156-1164. <https://doi.org/10.1159/000487356>

- 
- [28] Lin, W.D., Deng, H., Guo, P., Liu, F.Z., Chen, R.Y., Fang, X.H., *et al.* (2019) High Prevalence of Hyperuricaemia and Its Impact on Non-Valvular Atrial Fibrillation: The Cross-Sectional Guangzhou (China) Heart Study. *BMJ Open*, **9**, e028007. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028007>
- [29] Celik, M., Yalcinkaya, E., Yuksel, U.C., Gokoglan, Y., Bugan, B., Kabul, H.K., *et al.* (2015) Increased Serum Uric Acid Levels Are Correlated with Decreased Left Atrial Appendage Peak Flow Velocity in Patients with Atrial Fibrillation. *Medical Principles and Practice*, **24**, 263-268. <https://doi.org/10.1159/000373892>
- [30] Black-Maier, E. and Daubert, J.P. (2019) Editorial Commentary: Prevention and Treatment of Atrial Fibrillation: Is Hyperuricemia the Next Target? *Trends in Cardiovascular Medicine*, **29**, 48-49. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.07.006>
- [31] Maharani, N., Ting, Y.K., Cheng, J., Hasegawa, A., Kurata, Y., Li, P., *et al.* (2015) Molecular Mechanisms Underlying Urate-Induced Enhancement of Kv1.5 Channel Expression in HL-1 Atrial Myocytes. *Circulation Journal*, **79**, 2659-2668. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0416>
- [32] White, W.B., Saag, K.G., Becker, M.A., Borer, J.S., Gorelick, P.B., Whelton, A., *et al.* (2018) Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1200-1210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>
- [33] Wilcox, C.S., Shen, W., Boulton, D.W., Leslie, B.R. and Griffen, S.C. (2018) Interaction between the Sodium-Glucose-Linked Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin and the Loop Diuretic Bumetanide in Normal Human Subjects. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007046. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007046>
- [34] Xin, Y., Guo, Y., Li, Y., Ma, Y., Li, L. and Jiang, H. (2019) Effects of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with an Indirect Comparison Meta-Analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **26**, 421-426. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>
- [35] Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P., Mosenzon, O., Kato, E.T., Cahn, A., *et al.* (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>