

# 血清胱抑素C、尿酸与不同射血分数慢性心衰患者相关性研究进展

岳怡彤\*, 岳怀献, 高燕

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月17日

## 摘要

慢性心力衰竭是心血管疾病发展到晚期的一种复杂临床综合征, 其5年生存率与恶性肿瘤相似, 已成为危害人类健康的主要疾患之一。现阶段, 临床诊断慢性心力衰竭的实验室指标仍以脑钠肽为主, 随着临床研究的深入, 血清胱抑素C及尿酸为心力衰竭的早期诊断带来新的曙光。本文综述了心力衰竭诊断的参考指标, 以期为临床诊断慢性心力衰竭提供参考依据。

## 关键词

心力衰竭, 脑利钠肽, 血清胱抑素C, 尿酸

# Research Progress between Cystatin C Levels and Uric Acid of Heart Failure Patients with Different Left Ventricular Ejection Fractions

Yitong Yue\*, Huaixian Yue, Yan Gao

Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Chronic heart failure is a complex clinical syndrome in the late stage of cardiovascular disease. Its

\*通讯作者。

文章引用: 岳怡彤, 岳怀献, 高燕. 血清胱抑素C、尿酸与不同射血分数慢性心衰患者相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11215-11220. DOI: 10.12677/acm.2023.1371566

5-year survival rate is similar to that of malignant tumors. It has become one of the major diseases endangering human health. At this stage, the laboratory index of clinical diagnostics of chronic heart failure is still based on B-type Natriuretic Peptide. With the deepening of clinical research, cystatin C levels and uric acid bring new dawn to the diagnostics of heart failure. This article reviews the diagnostics for heart failure, in order to provide reference for clinical diagnostics of chronic heart failure.

## Keywords

Heart Failure, B-Type Natriuretic Peptide, Cystatin C, Uric Acid

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), 是一种通常与动脉粥样硬化有关联的循环系统疾病[1]。CVD 曾是发达国家最主要的死亡病因[2]。而由于我国国民心血管疾病危险因素中个体暴露显著增加, 导致中国心血管疾病的发病人数持续增加[3], 据相关数据显示, 在我国有 2.9 亿人群拥有现症心血管病, 其中冠心病患者 1100 万, 心力衰竭患者 450 万[4]。目前, CVD 死亡占城乡居民总死亡原因的首位, 农村为 44.8%, 城市为 41.9% [5]。而慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是 CVD 类患者的发生与发展的最终结果, 其特点为高发病率和致死率。CHF 成为当今世界最重要公共卫生问题之一[6]。随着我国经济与社会的发展, CHF 的患病率也越来越高, 成为人们关注的焦点之一[7]。且在当前的医疗条件下, 心力衰竭的预后仍然很差, 有研究证实, 心力衰竭 1 年及 5 年死亡率分别高达 20.2% 及 52.6% [8]。据《2021 年中国心血管病医疗质量报告》指出我国 2020 年心力衰竭住院患者, 院内死亡率为 1.6%, 尽管较前些年有所下降, 但死亡率仍高居不下[9]。《16ESC (欧洲心脏病学会)急、慢性心力衰竭指南》依据 LVEF (左室射血分数)、BNP (脑利钠肽)水平及临床症状、体征等将心力衰竭分为三种类型: 射血分数减低的心力衰竭(HFrEF, LVEF < 40%)、射血分数保留的心力衰竭(HFpEF, LVEF ≥ 50%)和射血分数中间值的心力衰竭(HFmrEF, LVEF 40%~49%)。许多国家和地区的相关学术组织制定了心衰的相关指南[10]。如何评价 CHF 患者的预后, 尤其是不良心血管事件, 成为研究热点课题。

研究表明, 脑利钠肽(B-type Natriuretic Peptide, BNP)的优势在于反映心力衰竭的程度, 心功能状态和预后, 未经治疗者若 BNP 水平正常可基本排除心衰诊断, 已接受治疗者 BNP 水平高则提示预后差, 它被视为诊断 CHF 的“金标准”, 但有一些研究表明, BNP 对 CHF 的诊断受年龄、体重、肾功能等方面的影响[11] [12], 即特异性差, 因此只是依靠 BNP 判断 CHF 的严重程度出现偏差是难以避免的。因此, 有必要寻找更有意义的指标用于 CHF 患者的临床评估, 以便能够更好地评价病情和治疗。CysC、UA 与 CVD 的发生、发展存在密切的相关性[13]。欧洲心脏病学会, 将 CysC、UA 推荐作为评估 CHF 患者不良预后的重要指标[14]。Silva 等研究分析了 1216 例 CHF 患者的前瞻性数据, 肾功能不全是常见的, 通常在相对短的时间内恶化, 不太可能显著恢复, 预示着不良预后, 肾功能损害与心力衰竭死亡率增加有关[15]。肾功能恶化是心力衰竭临床结果的另一个预测指标, Damman K 等科学家研究了 18,634 名 HF 患者中有关于肾功能恶化与死亡率之间关系的 8 项研究。肾功能恶化的严重程度也与更高的死亡率相关。入院基线时肾功能受损的患者更容易发生进行性肾功能下降, 并且出现肾功能恶化预测心衰患者的死亡率

和住院率准确性要高得多[16]。目前血清 CysC、UA 在临床得到广泛应用,因此,本文通过血清 CysC、UA 与不同射血分数的慢性心力衰竭的相关性进行详细的阐述,为临床疾病诊断和预后评估提供良好的参考依据。

## 2. 血清胱抑素 C 与慢性心力衰竭

血清胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 人体有核细胞合成, 以无组织特异性、产生率恒定为其特点。CysC 在循环中只由肾小球滤过, 于近曲小管被重吸收, 最终会彻底被肾脏所代谢, 因此被认为是评估肾小球滤过功能的理想生化标记物。CysC 不受性别、体重、年龄、饮食、感染、激素治疗等外来因素的干扰[17]。CysC 可早期评估肾功能的损伤, 为敏感性指标, 有研究提示, 当出现急性肾损伤时, CysC 浓度上升的比血肌酐(Scr)早[18]。同样有许多研究提示, CysC 不仅能预测早期肾功能损伤, 也参与心血管疾病的病理生理过程[19]。通过心室重构、氧化应激、炎症反应和动脉粥样硬化等机制合成分泌的 CysC 参与 CHF 患者病情的发生发展[20]。CHF 患者往往出现心输出量下降, 各组织及器官等灌注缺乏, 机体不能满足代谢所需要的量, 从而造成细胞变性、坏死量升高; 炎症刺激反应、血管壁动脉硬化等均诱发半胱氨酸蛋白酶活性的升高, 肾小球滤过率受损, 导致消除的 CysC 下降, 所以 CysC 水平升高。因此, 肾脏跟心脏存在复杂双向关系, 肾功可间接反应 CVD 的预后, 是影响 CHF 患者长期预后的重要的指标。CysC 浓度越高, CVD 患者发生不良事件的风险同样也会增高[21] [22]。国外相关性研究证实, 心脏结构改变的相关性指标 CysC 可独立于其它影响因素, 当 CysC 水平增高, 患者心腔随着扩大, 心脏重量上升, 从而导致 CHF 患者心室重构加重[23]。同样国内研究发现, CysC 水平升高的患者, 更容易发生左心结构改变[24], 促进心室重构进展, 因此, CysC 与 CHF 有密切关系[25]。田晓棠等[26]研究指出, 不同病因的 CHF 患者 CysC 水平无明显的差异, 但心功能分级不同的 CHF 患者 CysC 水平有显著的差异性, 即 CysC 水平可跟随心功能分级的严重程度而增加, 因此 CysC 可作为判断 CHF 患者病情进展的生物标记物。同样张少利等[27]也发现, CHF 患者随着心功能等级上升, CysC 水平逐渐增加, LVEF 则逐渐降低。吴晓东等[28]发现当早期心功能受损时, BNP、CysC 较患者 LVEF、Scr 等指标变化更加敏感, 而且 HFpEF 患者的 LVEDD 水平较低, 提示 HFpEF 组患者的心室重构较轻。洪冰等[29]发现, 随着血清 CysC 升高, Scr, BUN 和 UA 水平呈上升趋势, HFpEF 的心力衰竭患者体内的 CysC 的表达与对照组的健康人比较, 心衰患者的表达比健康人多。且随着心功能分级的升高而升高, 与 NT-ProBNP、LVEDD 有良好的协同性, 表明 CysC 可以联合心功能指标评估心功能状态及反映心室重构程度。Huerta 等[30]检查了 140 例 HFpEF 组高血压患者, 发现随着 CysC 的增高, 血管的舒张功能越差, 且结果独立于肾功而存在。余碧菁等[31]发现, HFpEF 的心衰患者 CysC 水平升高, 且随着心衰程度加重而增加, 其水平与 NT-proBNP、LVEDD、LVESD 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关, 而与心力衰竭病因无明显相关。而目前关于 CysC 与 HFmrEF 的心力衰竭相关研究甚少, 尚未得出有效结论, 此方面的空缺需研究人员进一步探究。

## 3. 尿酸与慢性心力衰竭

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤降解的最终产物之一, 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)则在这一过程中起到最关键的作用, 它是催化嘌呤代谢形成尿酸过程中的关键酶, 因此尿酸的代谢与 XO 活化有着密切的相关性。有研究发现尿酸与心力衰竭(heart failure, HF)的预后相关, 是急性或慢性心力衰竭患者预后不良的独立预测因子[32] [33], 尿酸甚至参与心力衰竭的发病机制[34]。XO 在体内的嘌呤代谢过程中起到关键作用, XO、尿酸水平与 NT-proBNP 呈正相关, 与 LVEF 呈负相关[35], 当心衰加重时, XO 活性增强, 其代谢产物尿酸含量进一步增加, 尿酸经尿酸转运蛋白进入内皮细胞内, 致使一氧化氮(NO)生成减少, 损伤内皮细胞, 加重慢性炎症反应和氧化应激[36]; 另一方面, XO 在介导生成尿酸的同时, 产生大

量活性氧(ROS), ROS 增多可进一步加重氧化应激反应,降低 NO 生物利用度,使血管收缩,最终导致内皮细胞功能受损[37]。XO 诱导的氧化应激可导致心肌重塑、收缩力受损和纤维化,从而促进心力衰竭的发生和进展[38] [39]。并且衰竭的心脏也可分泌尿酸,致使血清尿酸浓度升高[40],进而加剧这一过程,形成恶性循环。慢性心力衰竭患者常常伴有高尿酸血症,近年来的研究表明高尿酸血症是慢性心力衰竭患者死亡以及预后不良的独立预测因子[41] [42]。2011 年一项分析指出 UA 水平的升高是心力衰竭患者发生全因死亡的预测因素,UA > 6.5 mg/dl 患者的全因死亡风险为尿酸<6.5 mg/dl 患者的 2 倍,当 UA 浓度超过 7 mg/dl 时,随着尿酸浓度的升高其死亡风险线性增加。2014 年一项分析显示血清 UA 每增加 1 mg/dl 心力衰竭发生率增加 19%,且全因死亡风险增加 4% [43]。有报道称合并患有高尿酸血症的心血管疾病患者,死亡率比 UA 正常者增加 39% [44]。而国内曹丹丹等[45]发现 HFrEF 的心力衰竭患者 UA 水平显著高于 HFpEF 的心力衰竭患者;且与血浆 NT-proBNP、hs-CRP 呈正相关,与 LVEF 值相关,提示提示此类患者体内存在氧化应激及炎症反应且 UA 水平可作为辅助判断射血分数下降的心衰患者心衰严重程度的指标。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,可以改善心衰患者的预后[46]。我国一项研究比较不同射血分数心衰患者的临床特征,结果显示 HFmrEF 的 UA 水平介于 HFrEF 和 HFpEF 之间,即 HFmrEF 的 UA 水平显著低于 HFrEF,但高于 HFpEF,而且 HFmrEF 的多种临床特征都介于 HFrEF 和 HFpEF 之间[47]。目前尚未有研究表明 HUA 对 HFmrEF 的发生发展产生影响,但既往研究表明 HUA 是 HFrEF 及 HFpEF 的危险因素[48],且与心衰的预后相关,HFmrEF 的多种临床特征均介于 HFrEF 和 HFpEF 之间,由此推测 HUA 可能与 HFmrEF 的发生发展及预后相关。

#### 4. 小结

如今,随着物质条件进步和生存寿命延长,CVD 类患者已成为目前人群生存质量提高的障碍,而 CHF 是心血管类疾病患者死亡的重要原因之一,其发病率较高,也是老年患者的主要疾病之一[49],其临床症状及体征无特异性,不利于早期诊断、治疗。结果表明,CysC、UA 共同参与心室重塑,可直接反映 CHF 患者的发生、发展以及演变的整个过程。故 CysC、UA 可作为简便的实验室检查指标,作为判断心衰患者严重程度、疗效检测和预后的依据。在三种心衰患者中,CysC、UA 水平均较正常偏高,且在 HFrEF 和 HFpEF 患者中,CysC、HUA 是 HF 发生发展的独立危险因素,并与心血管不良事件及全因死亡率等终点事件相关。但在 HFmrEF 患者中,CysC、HUA 对 HFmrEF 的发生发展的作用及不良预后的关系并不明确。综上所述,CHF 严重程度密切相关的生物标记物有 CysC、UA,两者的共同检测对于 CHF 的早期诊断较单一指标检测来比较更具有可靠性,对于 CHF 的预后评判也具有重要的临床价值,为提高 CHF 的诊断及预后评估、减少心血管事件发生率和病死率提供临床依据。而研究证实 CHF 患者只要及时控制病因,积极救治基础疾病,可明显改善心衰的临床症状,挽救患者的生命,因此,早期识别并诊断 CHF 有着极其重要的作用。

#### 参考文献

- [1] Ma, L.Y., Chenw, W., Gao, R.L., *et al.* (2020) China Cardiovascular Diseases Report 2018: An Updated Summary. *Journal of Geriatric Cardiology*, **17**, 1-8.
- [2] Lim, S., Despres, J.E. and Koh, K.K. (2011) Prevention of Atherosclerosis in Overweigh/Obese Patients. In Need of Novel Multi-Targeted Approaches. *Circulation Journal*, **75**, 1019-1027. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-1240>
- [3] 马丽媛, 吴亚哲, 陈伟伟. 《中国心血管病报告 2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(8): 712-716.
- [4] 国家心血管病中心. 中国心血管病报告 2018[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2018.
- [5] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2014 概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 617-622.
- [6] 于彤彤. 慢性心力衰竭患者在临床特点及危险因素方面的性别差异[J]. 山东医药, 2015, 55(12): 49-51.

- [7] 张徽, 齐书英, 曹士考, 等. 心脏再同步治疗对不同病因心力衰竭的短期疗效[J]. 解放军医药杂志, 2014, 25(9): 17-20.
- [8] Gerber, Y., Weston, S.A., Redfield, M.M., *et al.* (2015) A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine*, **175**, 996-1004. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0924>
- [9] 马文君, 马涵萍, 王运红, 等. 《2021 年中国心血管病医疗质量报告》概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(1): 1000-3614(2021)11-1041-24
- [10] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760.
- [11] 弓孟春, 严晓伟. 欧洲心脏病学会 2008 年版心力衰竭的诊断和治疗指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(8): 703-706.
- [12] Johannes, C., Martin, K., Theresa, A., *et al.* (2011) Quantifying the Added Value of BNP in Suspected Heart Failure in General Practice: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Heart*, **97**, 959-963. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.220426>
- [13] 陈志奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与管疾病的关系[J]. 生理科学进展, 2003, 34(3): 269-271.
- [14] Ristiniemi, N. (2012) Cystatin C as a Predictor of All-Cause Mortality and Myocardial Infarction in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clinical Biochemistry*, **45**, 535-540. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.02.012>
- [15] De Silva, R., Nikitin, N.P., Witte, K.K., *et al.* (2006) Incidence of Renal Dysfunction over 6 Months in Patients with Chronic Heart Failure Due to Left Ventricular Systolic Dysfunction: Contributing Factors and Relationship to Prognosis. *European Heart Journal*, **27**, 569-581. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi696>
- [16] Damman, K., Navis, G., Voors, A.A., *et al.* (2007) Worsening Renal Function and Prognosis in Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, **13**, 599-608. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.04.008>
- [17] 史钰芳, 陈士金, 王庆海, 等. NT-proBNP 与 CysC 对慢性心力衰竭患者心功能及左室重构的影响[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(2): 119-121.
- [18] Zappitelli, M., Greenberg, J.H., Coca, S.G., *et al.* (2015) Association of Definition of Acute Kidney Injury by Cystatin C Rise with Biomarkers and Clinical Outcomes in Children Undergoing Cardiac Surgery. *JAMA Pediatrics*, **169**, 583-591. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.54>
- [19] Salgado, J.V., Neves, F.A., Bastos, M.G., *et al.* (2010) Monitoring Renal Function: Measured and Estimated Glomerular Filtration Rates—A Review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **43**, 528-536. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500040>
- [20] 王文丰, 金大鹏, 巨名飞, 等. 介入治疗对合并糖尿病的老年急性心肌梗死患者心脏功能影响的临床研究[J]. 河北医学, 2017(8): 1301-1304.
- [21] 殷和, 王琼, 巩婷, 等. 血清 CysC 测定在心力衰竭患者预后状况判定中的临床意义研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 437-438.
- [22] 李宾, 刘静, 黄红霞, 等. Galectin-3 和 CysC 水平与慢性心力衰竭患者心室重构及预后关系的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(3): 252-256.
- [23] 闫秋芬. 胱抑素 C 与高血压患者心肌纤维化及左室舒张功能的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35(16): 61-63.
- [24] 杨光, 姚晓伟, 梁磊, 等. 冠心病患者 CysC、O2MG 水平与患者左心结构及功能的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 745-747.
- [25] Wood, A.D., Gollop, N.D., Bettencourt-Silva, J.H., *et al.* (2016) A6-Point TACS Score Predicts in Hospital Mortality Following Total Anterior Circulation Stroke. *Journal of Clinical Neurology*, **12**, 407-413. <https://doi.org/10.3988/jcn.2016.12.4.407>
- [26] 田晓棠. 胱抑素 C、尿微量白蛋白/尿肌酐比值在慢性充血性心力衰竭中的变化及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2012: 12.
- [27] 张少利, 王学惠, 陈志刚, 等. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平与疾病严重程度及预后的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(3): 46-48.
- [28] 吴晓东, 齐新, 侯文广, 等. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化及临床意义[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1162-1165.
- [29] 洪冰, 付爱真. 保留射血分数的慢性心衰血清胱抑素 C 水平与心室重塑的相关性研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2021,

53(5): 542-547.

- [30] Huerta, A., Lopez, B., Ravassa, S., *et al.* (2016) Association of Cystatin C with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Elderly Hypertensive Patients: Potential Role of Altered Collagen Metabolism. *Journal of Hypertension*, **34**, 130-138. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000757>
- [31] 余碧菁. 慢性射血分数降低心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化及意义[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2015.
- [32] Cidade-Rodrigues, C., Cunha, F.M., Elias, C., *et al.* (2021) The prognostic Impact of Uric Acid in Acute Heart Failure According to Coexistence of Diabetes Mellitus. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **31**, 3377-3383. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.07.032>
- [33] Selvaraj, S., Claggett, B.L., Pfeffer, M.A., *et al.* (2020) Serum Uric Acid, Influence of Sacubitril-Valsartan, and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: PAR-AGON-HF. *European Journal of Heart Failure*, **22**, 2093-2101. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1984>
- [34] Si, K., Wei, C., Xu, L., *et al.* (2021) Hyperuricemia and the Risk of Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **12**, Article ID: 770815. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.770815>
- [35] 王小红, 王丽. 不同射血分数心力衰竭患者黄嘌呤氧化酶与尿酸的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(10): 1231-1235.
- [36] 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>
- [37] Joshi, G., Sharma, M., Kalra, S., *et al.* (2021) Design, Synthesis, Biological Evaluation of 3,5-Diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole Carbaldehydes as Non-Purine Xanthine Oxidase Inhibitors: Tracing the Anticancer Mechanism via Xanthine Oxidase Inhibition. *Bioorganic Chemistry*, **107**, Article ID: 104620. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104620>
- [38] Sakuma, M., Toyoda, S., Arikawa, T., *et al.* (2018) The Effects of Xanthine Oxidase Inhibitor in Patients with Chronic Heart Failure Complicated with Hyperuricemia: A Prospective Randomized Controlled Clinical Trial of Topiroxostat vs Allopurinol—Study Protocol. *Clinical and Experimental Nephrology*, **22**, 1379-1386. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1599-6>
- [39] Cicero, A.F.G., Fogacci, F., Cincione, R.I., *et al.* (2021) Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Medical Principles and Practice*, **30**, 122-130. <https://doi.org/10.1159/000512178>
- [40] Sakai, H., Teutamoto, T., Tsutsui, T., *et al.* (2006) Serum Level of Uric Acid, Partly Secreted from the Failing Heart, Is a Prognostic Marker in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*, **70**, 1006-1011. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1006>
- [41] Tamariz, L., Harzand, A., Palacio, A., *et al.* (2011) Uric Acid as a Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure: A Meta Analysis. *Congestive Heart Failure*, **17**, 25-30. <https://doi.org/10.1253/circj.70.1006>
- [42] Hamaguchi, S., Furumoto, T., Tsuchihashi-Makaya, M., *et al.* (2011) Hyperuricemia Predicts Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure. *International Journal of Cardiology*, **151**, 143-147. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.002>
- [43] Huang, H., Huang, B., Li, Y., *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>
- [44] Mrug, S., Mrug, M., Morris, A.M., *et al.* (2017) Uric Acid Excretion Predicts Increased Blood Pressure among American Adolescents of African Descent. *The American Journal of the Medical Sciences*, **353**, 336-341. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.008>
- [45] 曹丹丹, 张菲斐, 韩战营, 邱春光, 黄振文. 不同类型心力衰竭患者血尿酸与 NT-proBNP、hs-CRP 的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2014, 29(6): 417-419.
- [46] Kanellis, J. and Kang, D.H. (2005) Uric Acid as a Mediator of Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Vascular Disease. *Seminars in Nephrology*, **25**, 39-42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.09.007>
- [47] 周浩斌, 安冬琪, 詹琼, 等. 不同射血分数心力衰竭患者临床特征和预后的回顾性分析[J]. 中华内科学杂志, 2017, 56(4): 253-257.
- [48] Presta, V., Citoni, B. and Tocci, G. (2019) Xanthine Oxidase Inhibitors in Elderly Patients with Heart Failure: Useful or Useless. *Internal and Emergency Medicine*, **14**, 903-905. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02105-4>
- [49] Belfiore, A., Palmieri, V.O., Di Gennaro, C., *et al.* (2020) Long-Term Management of Chronic Heart Failure Patients in Internal Medicine. *Internal and Emergency Medicine*, **15**, 49-58. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02024-4>