综　述　DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004113

尿酸与射血分数保留型心力衰竭关系的研究进展

邓玉铃[1]，黄　刚[2]

（1.川北医学院临床医学院，南充　637000；2.成都市第三人民医院科学研究与教育培训管理部/心血管内科，成都　610031）

【摘　要】血清尿酸水平已被证实与心力衰竭不良预后密切相关。在射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）患者中，高尿酸血症患病率明显增高。尿酸通过参与氧化应激反应、激活肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）以及诱导炎症小体等途径加速了心力衰竭的发展。降尿酸治疗在改善HFpEF患者的临床症状与心衰再入院率等方面展现出潜在益处。本文就尿酸与HFpEF之间的关系进行综述，重点探讨流行病学现状、病理生理机制以及降尿酸治疗策略的潜在益处。

【关键词】射血分数保留型心力衰竭；降尿酸治疗；高尿酸血症

【中图分类号】R541.6　　【文献标志码】A

Research progress on the relationship between uric acid and heart failure with preserved ejection fraction

Deng Yuling[1]，*Huang Gang*[2]

（*1.Department of Clinical Medicine，North Sichuan Medical College；2.Department of Scientific Research，Education and Training，Department of Cardiology，The Third People's Hospital of Chengdu*）

【**Abstract**】It has been shown that serum uric acid levels are associated with the unfavorable outcomes of heart failure. The incidence of hyperuricemia is significantly increased in patients with heart failure with preserved ejection fraction（HFpEF）. Uric acid accelerates the progression of heart failure through pathways including participating in oxidative stress responses，activating the renin-angiotensin system，and inducing inflammasomes. Urate-lowering therapy may benefit patients in improving clinical outcomes and decreasing the hospitalization rate for heart failure. This review synthesizes existing evidence on the relationship between hyperuricemia and HFpEF，with focusing on epidemiological status，pathophysiological mechanisms，and the potential benefits of urate-lowering strategies.

【**Key words**】heart failure with preserved ejection fraction；urate-lowering therapy；hyperuricemia

射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）作为心力衰竭的一种特殊类型，其患病率和患病率逐年增长。虽然数十年中对其病理生理机制及临床诊疗取得了相当进展，但与射血分数下降型心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）相比，HFpEF的治疗策略仍然相对有限。作为一种氧化应激标志物，尿酸不仅促进活性氧生成，还可能通过介导肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）异常激活、驱动炎症反应和干扰钙代谢调控等途径损害心肌细胞。因此近年来尿酸在心力衰竭中的作用日益受到关注，高尿酸血症可能通过多种机制加速心衰的进展，而降尿酸疗法改善HFpEF临床症状、减少再入院率及死亡率展现出潜在前景。本文重点围绕尿酸与HFpEF流行病学现状、潜在病理生理机制及降尿酸治疗策略的潜在益处等方面作一综述。

作者介绍：邓玉铃，Email：270768914@qq.com，研究方向：心血管及代谢性疾病。

通信作者：黄　刚，Email：oigg23@126.com。

基金项目：四川省科技厅重点研发计划资助项目（编号：2024YFFK0282）；四川省卫生健康委员会临床研究重点资助项目（编号：24LCYJZD01，23LCYJ044）；四川省留学回国人员科技活动择优资助项目（编号：2021-11）；成都市医学科研课题资助项目（编号：2021200，2022392）；成都市第三人民医院菁英PI资助项目（编号：2023PI17）；院内科研资助项目（编号：CSY-YN-01-2023-011，076，077）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260507.0910.002（2026-05-08）

1　尿酸与心血管疾病

高尿酸血症是一种嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍所致

的常见疾病。根据2018年至2019年监测数据显示，我国成人居民中高尿酸血症患者已占14%，其中男性患病率超过24%，女性患病率为3.6%[1]。从2001年至2017年，高尿酸血症的患病率估计从8.5%攀升至18.4%，且随着年龄增长，其患病率呈持续上升趋势[2]。尿酸作为人体嘌呤代谢的终末产物，既具有抗氧化、抗炎作用，又具有促氧化、促炎作用[3]。尿酸水平的异常升高与多种心血管疾病的发生发展密切相关。近年来多项研究表明，高尿酸血症与心血管疾病之间存在明显的相关性。Yang Y等[4]发现，血清尿酸（serum uric acid，SUA）可独立预测心血管死亡率和全因死亡率。随着SUA水平升高，冠状动脉疾病和主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）的风险增加，但未观察到与脑卒中一致的关联。Atar AI等[5]的研究指出尿酸水平还与冠状动脉钙化（coronary artery Calcium，CAC）呈正相关，CAC程度越高，血清尿酸水平亦越高。此外，高尿酸血症与心力衰竭之间存在密切的联系。Virdis A等[6]证实，尿酸（uric acid，UA）水平超过阈值增加了全因死亡率（阈值4.7 mg/dL）和心血管死亡率（阈值5.6 mg/dL）风险，明显低于临床诊断标准。临床研究的数据表明，约2/3的患者有不同程度的高尿酸血症且伴有更高的脑钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）和C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）水平[7]。而在健康且血压正常的成人中高尿酸血症也与心脏代谢疾病的风险升高有关[8]。Muiesan ML等[9]报道，SUA是致死性心衰的独立危险因素。1项荟萃分析提示血清尿酸水平升高与心力衰竭发生和预后的风险增加有关。尿酸是心力衰竭患者全因死亡率、心血管死亡率和心衰再住院的预测指标[10]。

2 高尿酸血症参与心力衰竭潜在机制

心力衰竭的病理生理机制复杂，涉及血流动力学异常、心室重构、神经内分泌系统过度激活以及炎症反应等多个方面。这些机制相互作用，共同推动心力衰竭的发展和进展。高尿酸血症可通过多种途径参与并加速这一进程，其核心机制包括诱导炎症反应、加剧氧化应激、激活RAS系统、促进心肌纤维化和心室重构，以及损伤血管内皮功能。

尿酸在人体内有可溶性尿酸盐（soluble urate，sUA）和尿酸钠（monosodium urate，MSU）晶体2种形态，二者都可作为损伤相关分子模式（danger-associated molecular patterns，DAMPs）参与激活炎症反应。研究显示高尿酸会促进促炎因子的合成，包括肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）和白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）[11]。实验证明高尿酸通过核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路刺激趋化因子、黏附分子的产生，诱导白细胞黏附和聚集在内皮细胞，导致血管内皮细胞结构和功能损害[12]。研究表明，尿酸通过Nod样受体蛋白3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors 3，NLRP3）炎性小体诱导炎症[13]。当sUA过饱和时形成MSU晶体，sUA和MSU通过线粒体活性氧（reactive oxygen species，ROS）和Toll样受体（toll like receptors，TLRs）/髓样分化因子88（myeloid differentiation primary response 88，MyD88）/NF-κB信号通路激活NLRP3炎性小体和IL-1β转录前体（pro-IL-1β）。当炎性小体被激活后，pro-IL-1β、白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）前体（pro-IL-18）和消皮素D（gasdermin D，GSDMD）经天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白水解酶-1（cysteinyl aspartate specific proteinase，caspase-1）水解转化成成熟的IL-1β、IL-18和gasdermin D的N端片段[14]。gasdermin介导细胞膜破裂，IL-1β激活信号传导启动促炎介质如IL-6和白细胞介素-8（interleukin-8，IL-8）的产生和分泌[15]。前人研究指出sUA还可能有直接促炎作用，具体而言，通过刺激C反应蛋白和单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）激活NF-κB和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路诱导内皮功能异常、线粒体功能障碍和减少三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）浓度，发挥促氧化作用[16]。上述研究均凸显sUA作为直接或间接促炎因子在HFpEF进展中的重要作用，尤其是通过NLRP3炎性小体介导的炎症反应加重HFpEF进展。

炎症和炎症反应可能与高尿酸诱导的氧化应激有关，目前认为UA诱导的氧化应激类似于炎症的第二信使[17]。超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）作为一种抗氧化酶，可催化超氧自由基转化为氧和过氧化氢，尿酸可以通过调节SOD活性来影响氧化应激[18]。黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，XO）催化尿酸生成刺激c（vascular smooth muscle cell，VSMC）增殖以及低密度脂蛋白（凝集素样）受体1（lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1，LOX-1）的表达，产生大量ROS的同时激活NLRP3炎性小体和下游促炎介质，如Caspase-1、IL-1β和IL-18[19]。此外，还有研究表明高尿酸血症通过氧化应激激活ERK/P38信号通路激活多种转录因子诱导氧化损伤并抑制心肌细胞活性[20]。

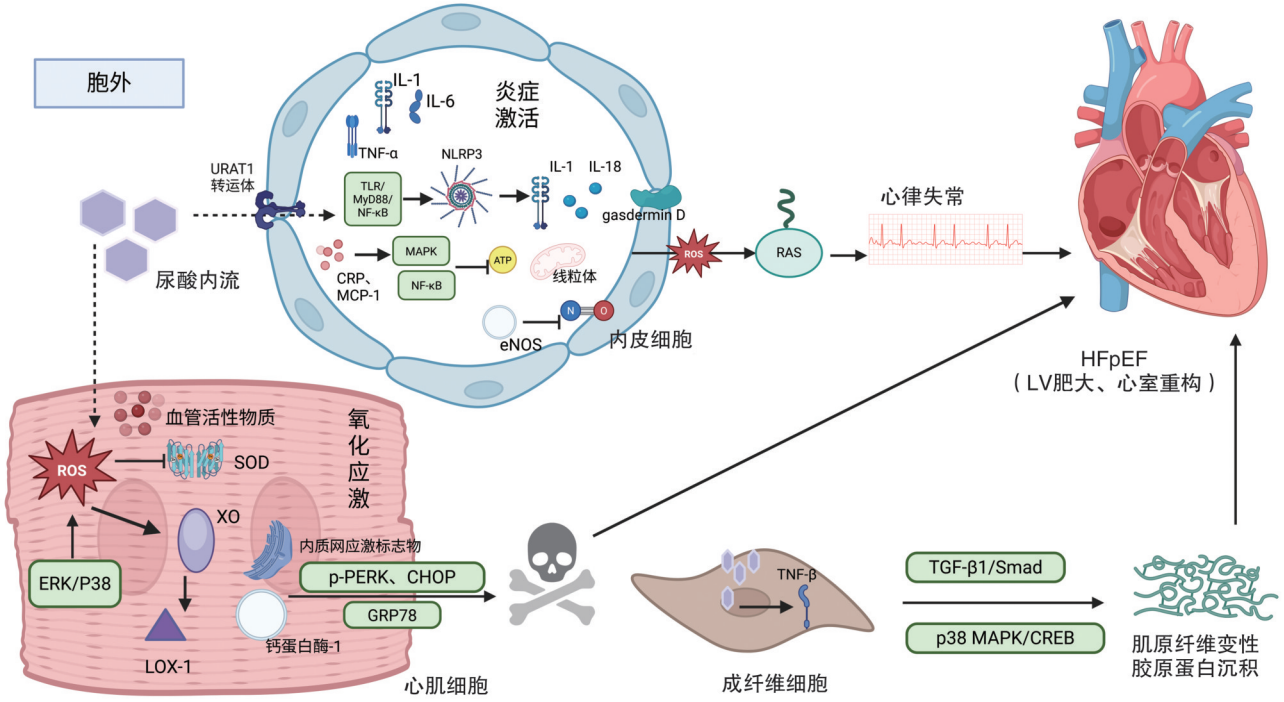
Yu MN等[21]发现，高尿酸和ROS的增加激活人血管内皮细胞中的RAS可能是尿酸诱导的血管内皮功能障碍的新机制。如前文所述，MSU激活NLRP3炎症小体，释放IL-1β等促炎因子，引发局部炎症和氧化应激来释放ROS。这种炎症微环境刺激肾小球旁器的颗粒细胞释放肾素，从而激活RAS。RAAS过度激活可加剧氧化应激，升高醛固酮水平，参与心肌重塑，进而促进心房颤动等心律失常的发生[22]。而房颤正是HFpEF诱因之一，亚临床HFpEF常见于房颤消融患者[23]，提示房颤可能是二者间重要的节点。

心肌纤维化是导致HFpEF恶化的一个重要因素，表现为胶原蛋白过度沉积、心肌僵硬度增加。尿酸可进入心肌成纤维细胞激活细胞内促纤维化信号通路。光蛋白聚糖

（lumican，LUM）是一种富含亮氨酸的小蛋白多聚糖，在纤维化进展过程中控制细胞增殖或成纤维细胞活化，尿酸可降低 lumican 水平，上调转化生长因子-β1（transforming growth factor-β1，TGF-β1），激活 TGF-β1/Smad 通路下游分子 Smad2/Smad3 的表达，促进胶原合成[24]。丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）在高尿酸血症的发展中起重要作用。p38 MAP/CREB 信号通路的激活诱导 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症因子的表达，加重心脏重塑。Awaguli 团队发现通过抑制 p38 MAPK/CREB 信号通路可减轻炎症、心肌纤维化和舒张功能障碍[25]。TGF-β1/Smad、p38 MAPK/CREB 通路作为高尿酸血症和 HFpEF 之间共同的调控通路可能为 HFpEF 的治疗提供新的靶点。

有研究显示，随着尿酸浓度升高，尿酸可抑制血管内皮细胞产生一氧化氮（nitric oxide，NO）及其生物利用率，从而损害内皮细胞稳态和抑制血管舒张，血管生成稳态失调会导致心血管疾病。据报道，UA 会增加各种血管活性物质的分泌，包括内皮素、血栓素和血管紧张素Ⅱ[26]，对血管张力的影响可能导致冠脉代偿性扩张，最终进展为左心室肥大。实验显示，高尿酸可激活钙蛋白酶-1（calpain-1，CAPN-1），增加内质网（endoplasmic reticulum，ER）应激标志物磷酸化激活 ERK（phospho-ERK，p-PERK）、葡萄糖调节蛋白 78（glucose regulated protein 78，GRP78）和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白（ccaat/enhancer-binding protein homologue，CHOP）表达来诱导心肌细胞凋亡。内质网蛋白质加工失调导致大量未折叠蛋白产生，触发未折叠蛋白反应（unfolded protein response，UPR）清除积累的未折叠蛋白。PERK 是一种介导 UPR 激活的信号分子，当失调超过内质网平衡调节能力时 PERK 激活磷酸化真核翻译起始因子 2α（eukaryotic initiation factor，eIF2α），选择性诱导激活转录因子（activating transcription factor 4，ATF4）增强 CHOP 的表达，启动细胞凋亡信号传导，可能导致心肌细胞死亡[27]，加速 HFpEF 的发生和恶化。高尿酸介导 HFpEF 的潜在机制见图 1。

目前可用的大多数心力衰竭动物模型多代表射血分数降低型心力衰竭，但也有多种 HFpEF 啮齿动物和大型动物模型报道[28]。HFpEF 是一种复杂的临床综合征，其核心特征包括：左心室舒张功能障碍、射血分数正常或接近正常、伴有多种合并症，包括高血压、肥胖、糖尿病、衰老等。动物模型的作用就是通过模拟这些病理特征，以便研究 HFpEF 的发病机制、诊断标志物和治疗策略。目前已有包括高血压、高脂饮食、盐敏感、瘦素受体缺陷和衰老等模型可用来研究 HFpEF 发展的典型危险因素[29]。常见的动物模型多为单因素模型，模拟 HFpEF 的单一危险因素。如高血压模型模拟心脏重构及舒张功能障碍危险因素，盐敏感大鼠是最常用的 HFpEF 模型之一。当大鼠高盐饮食 11 周后出现向心性左心室肥大，随后在 15~20 周出现明显的左室扩张，显示出 HFpEF 表型[30]，可模拟 HFpEF 心-肾轴病理。自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHR）在遗传上易患高血压，模拟人类原发性高血压导致的 HFpEF。SHR 出现左心室向心性肥厚和舒张功能障碍，但比起盐敏感大鼠需要更长时间才能出现射血分数（ejection fraction，EF）下降[31]。这些



注：eNOS，内皮型一氧化氮合酶；URAT1，尿酸盐转运蛋白 1；TNF-β，肿瘤坏死因子-β

图 1　高尿酸血症介导 HFpEF 的可能机制

模型可以很好地用来观察高血压相关HFpEF的病理生理过程，比手术诱导后左室迅速扩张更有优势。经典的高尿酸血症大鼠模型通过给予尿酸酶抑制剂使血尿酸浓度升至正常值2~3倍，由肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、氧化应激和内皮一氧化氮丢失介导使大鼠发展至中度高血压[32]。高血压与高尿酸在心衰中有共同的潜在机制。长期血压升高激活RAS系统，血管紧张素Ⅱ可抑制尿酸排泄，而高尿酸可上调血管紧张素Ⅱ受体的表达，增加血管紧张素Ⅱ水平[21]，从而促进钠重吸收，进一步升高血压。有研究表明是由于血管紧张素Ⅱ介导的肾小球高压，也有研究指出是尿酸在肾脏近曲小管处重吸收。高血压相关肾损伤可加重肾血流减少，使肾小管功能受损导致尿酸排泄减少，进一步加重高尿酸血症[33]。高血压激活RAS系统可与尿酸共同促进炎症反应，高尿酸既是高血压和心衰的后果，也可以通过氧化应激和内皮损伤加速疾病进展。HFpEF常见于老年人，根据弗雷明汉心脏研究，即使没有临床高血压，左心室肥厚的患病率也随着年龄的增长而增加。小鼠的衰老过程中心脏出现LV肥大、舒张功能受损和进行性心肌变性和纤维化[34]在人类的衰老中同样出现，因此小鼠和大鼠也用于研究衰老和与年龄相关的疾病[35]。衰老模型模拟年龄危险因素相关的HFpEF表型。自发性衰老易感小鼠在衰老过程中表现出心功能不全和不良心脏重塑[36]，并有心肌细胞肥大和纤维化的证据[37-38]，是研究HFpEF最充分的模型[37]。C57BL/6J老年小鼠（20月龄以上）可自发出现HFpEF表型[39]，自发性衰老易感小鼠在6月龄时开始出现心肌纤维化和左心室舒张功能障碍，符合老年HFpEF病人的系统性改变，模拟老年HFpEF的纤维化和舒张功能障碍[36]。但单一模型难以完全模拟人类多病共存状态。通过结扎左冠状动脉建立小鼠MI/R模型，再经腹腔注射氧代酸钾（potassium oxide，PO）建立小鼠高尿酸血症模型以评估高尿酸血症在心肌梗死发病机制中的作用[24]。HFpEF动物模型的核心是保留射血分数（ejection fraction，EF）的同时诱导舒张功能障碍，而HFrEF模型则以EF降低为特征。通过多因素干预（如同时模拟代谢异常、高血压及衰老等病理状态）可更稳定地模拟HFpEF，避免向HFrEF进展。由于HFpEF患者多合并高血压、肥胖、糖尿病及衰老等共病，单一病因建模的临床转化价值有限。多因素模型能更好地模拟人类HFpEF的复杂性。最近，Berger JH等[40]还开发了一种“双重打击”HFpEF模型，该模型将HFpEF、饮食诱导的肥胖（diet-induced obesity，DIO）和胰岛素抵抗与慢性高血压相结合，以模拟人类HFpEF的复杂临床特征。使用钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium-dependent glucose transporters 2，SGLT2i）治疗该HFpEF模型小鼠的结果显示出多种益处，包括心脏舒张功能改善、胰岛素抵抗程度降低、纤维化改善及体重减轻。这些结果强调了HFpEF多种表型特征模型对剖析复杂综合征的驱动因素的优良之处。

3 高尿酸血症与心力衰竭不良预后

3.1 观察性临床研究

高尿酸血症是HFpEF患者不良预后的独立危险标志物，尽管尿酸与心血管疾病之间的致病机制仍未明确，但多项临床研究已证实高尿酸血症与HFpEF患者不良预后之间存在明显关联。Wu XF等[41]发现，sUA水平与HFpEF患者全因死亡率和心衰再住院复合终点风险明显相关。尿酸每增加1 mg/dL，该复合终点风险增加4%，且这一关联在女性患者中更加明显。来自日本的1项研究显示，血清UA水平较高的HFpEF患者组（≥6.6 mg/dL，中位数）表现出最高的全因死亡发生率，即使在调整了混杂因素后，较高的血清UA水平仍与全因死亡风险增加独立相关（P=0.016）[42]，进一步支持sUA水平升高与不良预后风险增加呈正相关。Giuseppe团队对欧洲心脏病学会心力衰竭长期登记处（ESC-EORP-HF-LT）的数据分析提供了强有力的证据，研究发现sUA最高四分位数（中位sUA 17.1 mg/dL）的HFpEF患者心血管死亡/心力衰竭（heart failure，HF）住院复合终点风险约为sUA最低四分位数（中位sUA 6.30 mg/dL）患者的7倍[43]，展现出严重高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）对HFpEF预后的负面影响。聚焦于sUA与特定终点事件（死亡、再入院）的关系，结果呈现一定复杂性。1项对1 943例出院后慢性心力衰竭患者（包含HFpEF）的6个月随访研究发现，在校正其他协变量后，尿酸水平仅与死亡或再入院的复合终点风险呈正相关，特别是和再入院风险呈J形曲线关系，具体而言，UA水平每增加10 μmol/L，复合终点的风险增加1%。然而，该研究未发现sUA与单独死亡风险的明显关联[44]。Carnicelli AP等[7]的研究虽证明稳定的HFpEF患者中血清尿酸升高的高患病率，并发现高sUA与常见合并症、与不良预后相关的生物标志物水平升高及功能状态较差相关。但未发现基线sUA水平与死亡或心血管/肾脏住院的复合事件之间的相关性，表明sUA的预后价值可能受研究人群特征、随访时间或复合终点定义的影响，见表1。

近期HFpEF相关研究表明sUA水平动态变化对预后的影响。Nishino M等[45]的1项前瞻性研究纳入了464例HFpEF合并高尿酸血症的患者，结果显示重度高尿酸血症组的全因死亡率明显高于轻度高尿酸血症组。更重要的，该研究发现，sUA水平降低的患者其全因死亡风险明显低于sUA水平未下降的患者，控制sUA水平有望用于改善HFpEF患者的预后。

多项研究特别强调了sUA作为心力衰竭再入院的独立预测因子。Deng XL等[46]在1项包含210例HFpEF患者的队列分析中发现，高UA组患者心力衰竭再入院率较高，尽管全因死亡率组间差异无统计学意义。多变量分析进一步证实，sUA>7 mg/dL是HF再入院的独立危险因素，该关联在不同性别亚组及在调整NT-proBNP、三尖瓣环收缩期位移

表1 高尿酸血症与心力衰竭的观察性临床研究

文献	纳入/排除标准	样本量	研究类型	主要发现
Wu XF等[41]	纳入标准：有心力衰竭的临床症状或体征；超声心动图显示贲门结构和/或功能异常；血清钠尿肽水平升高，窦性心律患者的N端前脑钠尿肽（NT-proBNP）≥125 pg/mL，心房颤动患者的NT-proBNP≥365 pg/mL；左室射血分数（LVEF）>50%。排除标准：患有中度至重度瓣膜病、先天性心脏病、缺乏尿酸数据、在医院死亡或失去随访的患者	547	回顾性队列研究	血清尿酸水平升高与HFpEF患者全因死亡率和心衰再入院的复合终点风险增加相关。此外，尿酸对生存概率的影响存在明显的性别差异。与男性相比，尿酸水平较高的女性综合终点的风险增加更为明显
Kobayashi Y等[42]	纳入标准：诊断为急性失代偿性心力衰竭且左室射血分数≥50%、年龄≥20岁。排除标准：急性冠状动脉综合征患者、接受血液透析的患者、有心脏移植史或严重瓣膜性心脏病的患者	516	前瞻性多中心研究	较高的入院血清尿酸水平是HFpEF患者长期死亡风险增加的独立决定因素。此外，血清尿酸和血浆BNP水平均较高的高频心衰患者随后全因死亡的发生率也明显较高
Carnicelli AP等[7]	纳入标准：纽约心脏病协会Ⅱ～Ⅲ级心力衰竭患者（EF≥50%）、NTproBNP水平升高（≥400 pg/dL）或有创测量充盈压升高、运动能力下降（峰值VO2≤60%）。	212	前瞻性多中心研究	稳定的HFpEF患者中血清尿酸升高的高患病率，sUA水平与胱抑素C、N-末端前B型钠尿肽、高敏肌钙蛋白Ⅰ和高敏C反应蛋白之间存在明显关联
Li ZP等[44]	纳入标准：诊断为慢性心力衰竭	1 943	观察性回顾研究	尿酸水平仅与死亡或再入院的复合终点（出院后6个月的临床结果）风险呈正相关，特别是和再入院之间呈j形关系，但与6个月的死亡风险无关。UA水平每增加10 μmol/L，复合终点的风险增加1%
Ambrosio G等[43]	纳入标准：慢性心房颤动患者。排除标准：年龄<18岁	4 938	观察性回顾研究	较高入院的血清UA是住院HFpEF患者死亡率的独立决定因素。较高的血清UA水平与全因死亡发生率增加相关（*P*=0.016）
Nishino M等[45]	纳入标准：急性失代偿性心房颤动住院患者，经胸超声心动图检查左室射血分数≥50%。入院时脑钠肽≥100 ng/L或N端前脑钠肽（NT-proBNP）≥400 ng/L。排除标准：①因经胸超声心动图检查发现瓣膜结构变化而导致严重主动脉瓣狭窄、主动脉瓣反流、二尖瓣狭窄或二尖瓣反流；②年龄<20岁；③入院时患有急性冠状动脉综合征；④因患有非心脏疾病而导致6个月预后不良；⑤心脏移植后状态	464	前瞻性多中心观察研究	重度高尿酸血症组的全因死亡率明显高于轻度高尿酸血症组（*HR*=1.73，95%CI=1.19~2.25，*P*=0.004）。降尿酸组与不降尿酸组相比，全因死亡率明显降低（*HR*=1.71，95%CI=1.02~2.86，*P*=0.041）。降低尿酸值组的降尿酸治疗发生率往往高于未降低尿酸值组（34.9%对24.6%，*P*=0.06）
Deng XL等[46]	纳入标准：HFA-PEFF诊断算法。排除标准：①急性冠脉综合征或右心肌梗死病史；②严重肾功能损害[估算肾小球滤过率（eGFR）<30 mL/（min·1.73 m^2），基于CKD-EPI公式计算]；③接受过降尿酸治疗；④恶性肿瘤；⑤严重肝功能损害（肝酶升高：超过参考值上限三倍或肝硬化）；⑥感染	210	前瞻性观察研究	高UA组患者的右心结构和功能较差，包括右心室（RV）直径和右心房（RA）直径较大、PASP较高、TAPSE和TAPSV较低，但左心室舒张末期内径（LVEDD）、左心房容积指数（LAVI）、左心室质量指数（LVMI）和左心室射血分数（LVEF）相似。UA>7 mg/dL（*HR*=2.98；*P*<0.001）与HFpEF患者的心衰再入院相关
Liu XH等[47]	纳入标准：根据2016年ESC心力衰竭指南诊断为HFpEF。包括表现出HF症状和体征的患者，提供结构和/或功能心脏异常和/或利钠肽升高的证据，以及经胸超声心动图确定的左心室射血分数为≥50%。高尿酸血症诊断为基线SUA水平超过7 mg/dL（男性）和6 mg/dL（女性）	538	回顾性观察性研究	①SUA水平和高尿酸血症与中国HFpEF患者的HF再入院相关。②患有HFpEF并合并高尿酸血症的患者HF再入院率增加。③与无高尿酸血症的患者相比，基线和再入院高尿酸血症患者在HF再入院方面预后更差，这可能意味着HFpEF患者可能受益于高尿酸血症的适当干预

（tricuspid annular plane systolic excursion，TAPSE）、肺动脉收缩压（pulmonary artery systolic pressure，PASP）、左心室后壁厚度（left ventricular posterior wall thickness，LVPWT）、白蛋白（albumin，ALB）或收缩压（systolic blood pressure，SBP）水平在内的多种混杂因素后依然明显。Liu XH等[47]的研究进一步佐证这一结论，表明HFpEF合并高尿酸血症的患者HF再入院率明显增加。尤其在NYHA心功能分级为Ⅲ和Ⅳ的患者中，HFpEF合并高尿酸血症患者的无事件生存率明显劣于无高尿酸血症患者（*P*=0.003）。

3.2 降尿酸治疗对HFpEF的潜在益处

观察性研究已明确高尿酸血症与HFpEF不良预后密切相关，但降低尿酸水平对改善HFpEF患者预后的价值尚不

清楚。新近有一些心衰相关研究发现部分药物改善心衰的同时伴有尿酸水平降低。钠-葡萄糖协同转运蛋白2（sodium-glucose cotransporter 2，SGLT2）抑制剂已被证实可改善心力衰竭患者预后的同时明显降低尿酸水平。Butler J等[48]在EMPEROR-Preserved试验中发现，恩格列净治疗可有效降低HFpEF患者尿酸水平，同时降低心血管死亡或心力衰竭住院风险，且这种获益与性别无关。另一项研究显示恩格列净可使急性痛风发作、痛风性关节炎或启动抗痛风药物治疗的风险降低38%[49]，与前述降尿酸效应一致。但SGLT2抑制剂改善HFpEF伴随的sUA降低作用是独立的作用机制，还是得益于其改善代谢、利尿、抗炎等多种获益的伴随结果目前尚不清楚。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor，ARNI）类药物与其类似，在PARAGON-HF研究中，与缬沙坦相比，沙库巴曲缬沙坦可使SUA降低0.38 mg/dL，在高尿酸血症患者中降尿酸效应更明显。研究还观察到降低SUA与患者生活质量改善、多种生物标志物水平变化的有利变化相关，并且与心血管死亡结局改善相关[50]。

目前直接降尿酸治疗有部分小型研究，但结果呈现出异质性。1项针对高尿酸血症合并HFpEF患者的前瞻性研究评估了降低尿酸对高尿酸血症和HFpEF患者预后的临床影响。与sUA水平未降低的患者相比，sUA水平降低的患者全因死亡率和心衰再住院率均明显降低。此外，基线sUA较低（轻度高尿酸血症）组的患者其心率和利尿剂使用率均明显低于重度高尿酸血症组。该研究结论表明降低尿酸水平（包括使用降尿酸治疗）与高尿酸血症和HFpEF患者的有利预后相关[45]。Ke JH等[51]的临床试验聚焦于高血压合并左心室肥厚和无症状HUA患者（HFpEF高风险人群）。研究发现使用促尿酸排泄药苯溴马隆可改善高血压左心室肥厚和无症状高尿酸血症患者的左心室舒张功能，并有降低新发HF-pEF、心力衰竭住院和心血管死亡风险的趋势。但Dalane团队的1项随机临床试验提供了阴性证据，新型尿酸盐转运蛋白1（urate transporter 1，URAT1）抑制剂维立诺雷（verinurad，RDEA3170）联合别嘌呤醇可明显降低HFpEF患者血尿酸，但相比单用别嘌呤醇未提高患者的峰值摄氧量，对HFpEF患者的运动能力及症状无明显改善[52]，见表2。这些发现一定程度上提示降低尿酸水平可能对HFpEF伴高尿酸血症患者预后有改善作用，为探索降尿酸治疗作为HFpEF潜在新干预措施提供了一定的理论基础和初步临床支持。然而目前尚缺乏大规模随机对照研究结果对上述潜能进一步进行验证支持。

表2 射血分数保留型心力衰竭中降尿酸治疗相关临床研究

文献	纳入/排除标准	样本量	研究类型	主要发现
Doehner W等[49]	纳入标准：慢性房颤（NYHA功能分级Ⅱ~Ⅳ级）且射血分数>40%	5 924	双盲、随机临床试验	恩格列净可将高尿酸血症临床事件（急性痛风、痛风性关节炎或开始抗痛风治疗）减少38%（*HR*=0.62，95%CI=0.51~0.76，*P*<0.001）
Selvaraj S等[50]	纳入标准：有HF症状和体征（NYHA Ⅱ~Ⅳ级），左室射血分数（LVEF）≥45%，血浆N末端前B型钠尿肽（NT-proBNP）浓度升高，有结构性心脏病的证据，并在30 d内接受过利尿剂治疗	4 795	随机、对照、双盲、临床试验	沙库巴曲缬沙坦有32%的几率降低任何SUA相关治疗（黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸盐制剂和秋水仙碱）的启动，还可单独降低高尿酸血症患者的SUA。并提高生活质量、生物标志物的有益变化以及降低不良事件的风险
Kitzman DW等[52]	纳入标准：40岁及以上且SUA水平>6 mg/dL的HFpEF患者	159	双盲、随机临床试验	verinurad联合别嘌呤醇明显降低SUA，但与别嘌呤醇单药治疗或安慰剂相比，并未导致峰值VO2或症状的明显改善
Ke JH等[51]	纳入标准：成人原发性高血压患者；LVEF为50%；超声心动图显示左心室肥厚；潜在的左心室舒张功能障碍（8<E/e′<13）和无症状高尿酸血症。排除标准：肾结石、痛风、关节炎、肾功能障碍[eGFR<30 mL/(min·1.73 m^2)]、肝功能异常（ALT或AST>3 ULN、总胆红素>2 ULN）、无症状性心力衰竭、器质性心脏病、继发性高血压、抵抗性高血压以及妊娠期或哺乳期患者	230	随机临床试验	苯溴马隆通过降低血清尿酸水平可改善LV舒张功能障碍，减轻高血压患者出现心功能不全的风险
Butler J等[48]	纳入标准：成人慢性心力衰竭患者，LVEF>40%，NT-proBNP水平升高（无心房颤动患者>300 pg/mL，心房颤动患者>900 pg/mL），超声心动图显示心脏结构变化，或筛查后12个月内有心力衰竭住院的记录	5 988	Ⅲ期、多中心、随机、双盲、对照试验	恩格列净可降低心血管死亡或心力衰竭住院风险，且与性别因素无关

4 小结及展望

高尿酸血症与心力衰竭密切相关且高尿酸血症是HFpEF患者不良预后的危险因素。其病理机制可能与氧化应激、炎症小体产生、RAS系统激活等有关，但仍需进一步深入研究。现有部分药物研究提示降低HFpEF伴有高尿酸血症患者心衰预后改善的同时伴有尿酸水平下降，但目前在HFpEF患者中降低尿酸水平与否，以及何种药物在兼顾改善心衰患者症状药物应用的同时可降低尿酸水平的改善HFpEF患者预后，尚缺乏足够循证医学证据，有待大规模临床研究进一步探索。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邓玉铃：文献检索与筛选、论文撰写；黄刚：文章选题设计及审定修改

参 考 文 献

[1] Zhang M, Zhu XX, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19[J]. Front Immunol, 2021, 12: 791983.

[2] Li Y, Shen ZY, Zhu BW, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Glob Health Action, 2021, 14(1): 1874652.

[3] Pinz MP, Medeiros I, da Costa Carvalho LA, et al. Is uric acid a true antioxidant? Identification of uric acid oxidation products and their biological effects[J]. Redox Rep, 2025, 30(1): 2498105.

[4] Yang Y, Zhang XY, Jin ZG, et al. Association of serum uric acid with mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a meta-analysis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(4): 1084-1093.

[5] Atar AI, Yilmaz OC, AkınıK, et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(2): 139-145.

[6] Virdis 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.

[7] Carnicelli AP, Sun JL, Alhanti B, et al. Elevated uric acid prevalence and clinical outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from RELAX[J]. Am J Med, 2020, 133(12): 716-721.

[8] Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study[J]. Hypertension, 2017, 69(6): 1036-1044.

[9] Muiesan ML, Salvetti M, Virdis A, et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid Right for heArt Health study[J]. J Hypertens, 2021, 39(1): 62-69.

[10] Qin SW, Xiang ML, Gao L, et al. Uric acid is a biomarker for heart failure, but not therapeutic target: result from a comprehensive meta-analysis[J]. ESC Heart Fail, 2024, 11(1): 78-90.

[11] Husejko J, Kozakiewicz M, Gackowski M, et al. Higher uric acid associated with elevated IL-6 and IL-1β levels in older inpatients: a cross-sectional study[J]. Rheumatol Int, 2025, 45(8): 177.

[12] Liang WY, Zhu XY, Zhang JW, 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.

[13] Li H, Qian FD, Liu HY, 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]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8457-8464.

[14] Cabău G, Crișan TO, Klück V, et al. Urate-induced immune programming: Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia[J]. Immunol Rev, 2020, 294(1): 92-105.

[15] Zhao JN, Hu YY, Peng JH. Targeting programmed cell death in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): a promising new therapy[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021, 26(1): 17.

[16] Xiao J, Zhang XL, Fu CS, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway[J]. Int J Mol Med, 2015, 35(5): 1347-1354.

[17] Zhou Y, Zhao MC, Pu ZY, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia[J]. Medicine, 2018, 97(49): e13108.

[18] Hink HU, 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.

[19] Dai Y, Cao YX, Zhang ZG, et al. Xanthine oxidase induces foam cell formation through LOX-1 and NLRP3 activation[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2017, 31(1): 19-27.

[20] Kumrić M, Borovac JA, Kurir TT, et al. Clinical implications of uric acid in heart failure: a comprehensive review[J]. Life, 2021, 11(1): 53.

[21] Yu MN, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, 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 Hypertens, 2010, 28(6): 1234-1242.

[22] Wang XD, Liu J, Zhang YC, et al. Correlation between the elevated uric acid levels and circulating renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2021, 11(1): 50-55.

[23] Ariyaratnam JP, Elliott AD, Mishima RS, et al. Identification of subclinical heart failure with preserved ejection fraction in patients with symptomatic atrial fibrillation[J]. JACC Heart Fail, 2023, 11(11): 1626-1638.

[24] Zhuang ZH, Liu A, Zhang JH, et al. Hyperuricemia suppresses lumican, exacerbating adverse remodeling after myocardial infarction by promoting fibroblast phenotype transition[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 983.

[25] Dawuti A, Sun SC, Wang RR, et al. Salvianolic acid A alleviates heart failure with preserved ejection fraction *via* regulating TLR/Myd88/TRAF/NF-κB and p38MAPK/CREB signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115837.

[26] Piani F, Annesi L, Borghi C. New insights into uric acid metabolism in the pathophysiology of ischaemic heart disease[J]. Eur Cardiol, 2025, 20: e18.

[27] Yan ML, Chen KK, He L, et al. Uric acid induces cardiomyocyte apoptosis *via* activation of calpain-1 and endoplasmic reticulum stress [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 2122-2135.

[28] Miyagi C, Miyamoto T, Kuroda T, et al. Large animal models of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Heart Fail Rev, 2022, 27(2): 595-608.

[29] Gao S, Liu XP, Li TT, et al. Animal models of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): from metabolic pathobiology to drug discovery[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(1): 23-35.

[30] Riehle C, Bauersachs J. Small animal models of heart failure[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(13): 1838-1849.

[31] Smart CD, Madhur MS. The immunology of heart failure with preserved ejection fraction[J]. Clin Sci, 2023, 137(16): 1225-1247.

[32] Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 851-865.

[33] Roman YM. The role of uric acid in human health: insights from the uricase gene[J]. J Pers Med, 2023, 13(9): 850-860.

[34] Valero-Muñoz M, Backman W, Sam F. Murine models of heart failure with preserved ejection fraction: a "fishing expedition"[J]. JACC Basic Transl Sci, 2017, 2(6): 770-789.

[35] Mitchell SJ, Scheibye-Knudsen M, Longo DL, et al. Animal models of aging research: implications for human aging and age-related diseases[J]. Annu Rev Anim Biosci, 2015, 3: 283-303.

[36] Karuppagounder V, Arumugam S, Babu SS, et al. The senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8): a novel murine model for cardiac aging[J]. Ageing Res Rev, 2017, 35: 291-296.

[37] Reed AL, Tanaka A, Sorescu D, et al. Diastolic dysfunction is associated with cardiac fibrosis in the senescence-accelerated mouse[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(3): 824-831.

[38] Sreedhar R, Giridharan VV, Arumugam S, et al. Role of MAPK-mediated endoplasmic reticulum stress signaling in the heart during aging in senescence-accelerated prone mice[J]. Biofactors, 2016, 42(4): 368-375.

[39] Srinivas B, Alluri K, Peng H, et al. Unveiling the vulnerability of C57BL/6J female mice to HFpEF and its related complications[J]. J Mol Cell Cardiol Plus, 2024, 7: 100062.

[40] Berger JH, Shi YJ, Matsuura TR, et al. Two-hit mouse model of heart failure with preserved ejection fraction combining diet-induced obesity and renin-mediated hypertension[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 422.

[41] Wu XF, Li JM, Xu ZY, et al. Gender differences in the prognostic impact of uric acid in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 29.

[42] Kobayashi Y, Omote K, Nagai T, et al. Prognostic value of serum uric acid in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction (from the Japanese nationwide multicenter registry)[J]. Am J Cardiol, 2020, 125(5): 772-776.

[43] Ambrosio G, Leiro MGC, Lund LH, et al. Serum uric acid and outcomes in patients with chronic heart failure through the whole spectrum of ejection fraction phenotypes: analysis of the ESC-EORP Heart Failure Long-Term (HF LT) Registry[J]. Eur J Intern Med, 2021, 89: 65-75.

[44] Li ZP, Yuan J, Hu EC, et al. Relation of serum uric acid levels to readmission and mortality in patients with heart failure[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18495.

[45] Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al. Lowering uric acid may improve prognosis in patients with hyperuricemia and heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(19): e026301.

[46] Deng XL, Yi HW, Xiao J, et al. Serum uric acid: a risk factor for right ventricular dysfunction and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1143458.

[47] Liu XH, Huang G, You YT, et al. Hyperuricemia is associated with heart failure readmission in patients with heart failure and preserved ejection fraction-an observational study in Chinese[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2024, 34(2): 521-528.

[48] Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Effects of empagliflozin in women and men with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Circulation, 2022, 146(14): 1046-1055.

[49] Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and SGLT2 inhibition with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved trial[J]. JACC Heart Fail, 2024, 12(12): 2057-2070.

[50] Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(11): 2093-2101.

[51] Ke JH, Pan JN, Lin H, et al. Uric acid-lowering therapy with benzbromarone in hypertension with asymptomatic hyperuricemia: a randomized study focusing left ventricular diastolic function[J]. Curr Med Res Opin, 2023, 39(7): 947-953.

[52] Kitzman DW, Voors AA, Mentz RJ, et al. Verinurad plus allopurinol for heart failure with preserved ejection fraction: the AMETHYST randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2024, 9(10): 892-900.

（收稿：2025-04-12；修回：2025-09-11；录用：2025-09-20）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

邓玉铃，黄 刚. 尿酸与射血分数保留型心力衰竭关系的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(6)：907-914.