

心力衰竭合并高尿酸血症的治疗进展

杨慧惠¹, 窦杰¹(综述), 高洁¹, 罗东雷^{2*}(审校)

(1.承德医学院 2022 级内科学专业, 河北承德 067000; 2.河北省承德市中心医院心血管内科, 河北承德 067000)

[摘要] 心力衰竭与高尿酸血症可同时存在, 且两者互为因果、相互影响, 一方面心力衰竭可影响尿酸的生成与排泄, 使尿酸水平升高; 另一方面高尿酸血症能促进心力衰竭的发生, 严重影响患者的预后。因此合理选择心力衰竭治疗药物不仅可以控制心力衰竭症状、改善预后, 也可有效降低尿酸水平, 减轻高尿酸血症对心血管的影响。本文主要就心力衰竭合并高尿酸血症的发病机制、治疗及进展方面进行阐述。

[关键词] 心力衰竭; 高尿酸血症; 治疗 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.07.019

[中图分类号] R541.62

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2024)07-0855-06

心力衰竭(heart failure) 是各种心脏结构或功能性疾病引起心室充盈和(或)射血功能降低, 心脏排血量无法满足组织代谢需要的一组临床综合征。心力衰竭是心血管疾病发展的终末阶段, 且发病率呈逐年增高趋势, 在中国 35 岁及以上人群心力衰竭的患病率达 1.3%^[1]。高尿酸血症(hyperuricemia) 是指嘌呤代谢异常, 尿酸(uric acid, UA) 水平高于正常值范围所致的代谢性疾病。随着生活水平的提高和老龄化社会的到来, 心力衰竭合并高尿酸血症的发生率不断增高, 其中 50%~55% 的收缩性心力衰竭患者被诊断为高尿酸血症^[1]。因此本文对心力衰竭合并高尿酸血症的发病机制及治疗及进展进行综述, 以期引起临床医务人员对心力衰竭伴高尿酸血症患者的重视, 改善患者的预后。

1 心力衰竭合并高尿酸血症的发病机制

现有的研究表明, 心力衰竭合并高尿酸血症常见的发病机制主要有以下四个方面。①心肌肥厚。高尿酸血症患者常处于高氧化应激状态下, 当氧自由基生成过多并超过了内源性抗氧化防御机制时, 会促使心肌纤维化、心肌肥厚, 造成左心室重塑和收缩功能障碍, 最终导致心力衰竭的发生^[2]。②血管内皮功能障碍。Lima 等^[3] 研究分析, 经 UA 处理后的内皮细胞产生的一氧化氮(nitric oxide, NO) 显著

减少, 同时 UA 或 UA 晶体还可通过多种生长因子、激酶, 降低内皮细胞 NO 的生物利用度, 诱导血管内皮细胞、血管平滑肌细胞增殖和炎症反应, 引起血管内皮功能障碍, 导致心肌细胞灌注不足, 促进心室肌的重塑, 诱发心力衰竭^[4-5]。③炎症反应。有资料表明, 高尿酸血症能通过多种途径直接或间接活化炎症细胞, 促进炎症因子的产生^[6]。UA 可促进内皮素 1 及 C 反应蛋白的合成与释放, 诱导白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子 α 的合成及其他多种趋化因子的表达, 产生炎症反应, 这种炎症反应导致左心室舒张功能减退而出现心力衰竭^[7-8]。④肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活以及胰岛素抵抗。高尿酸血症可影响肾致密斑区 NO 的生成, 从而激活 RAAS 及 RAAS 激活后合并氧化应激、神经内分泌效应, 共同促进心力衰竭的发生、发展^[9]。另外胰岛素抵抗是高尿酸血症诱发加重心力衰竭的关键途径之一, 有研究表明, 胰岛素受体在心血管组织中表达, 对心肌的结构、功能和器官存活具有重要意义^[10], 当机体处于胰岛素抵抗状态下, 心肌收缩储备能力下降、血管收缩增强, 心力衰竭的发病风险显著增加^[11]。

2 心力衰竭合并高尿酸血症互为因果的现状

心力衰竭患者因 UA 生成增加和(或)排泄减少而极易出现高尿酸血症, 随着对心力衰竭的认识不断深入, 人们发现高尿酸血症已成为心力衰竭常见合并症之一, 高尿酸血症除了引起痛风外, 还会导致心、肾、脑等多器官的损害^[12]。有研究分析, 心力衰竭患者中高尿酸血症的患病率显著增高, 在非心

[收稿日期] 2023-04-20

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目(20200348)

[作者简介] 杨慧惠(1994-), 女, 广西桂平人, 承德医学院医学硕士研究生, 从事心血管内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: luoyutian999@126.com

力衰竭组、射血分数保留性心力衰竭组、射血分数减低性心力衰竭组中高尿酸血症的患病率分别为9.0%、23.5%和34.0%^[13]。与此同时高尿酸血症通过提高氧化应激水平、损伤内皮细胞、促炎症反应等多机制促进心力衰竭的发生与发展,Huang等^[14]通过对UA与心力衰竭风险的荟萃分析提示,高尿酸血症可增加心力衰竭事件发生的风险(HR=1.65,95%CI:1.41~1.94),且血UA每增加10 mg/L,心力衰竭的发生率上升19%,心力衰竭患者全因病死率及复合终点事件发生率分别增加4%和28%。目前还有资料显示,伴高尿酸血症的心力衰竭患者18个月生存率为71%(95%CI:58%~84%),而UA正常者生存率为89%(95%CI:81%~96%),2组生存率差异有统计学意义($P=0.010$)^[12]。此外,Pakzad等^[15]研究表明,在急性心力衰竭患者中,左心室射血分数与UA水平呈负相关,随着血UA水平升高,心力衰竭患者的左心室射血分数降低。

3 心力衰竭合并高尿酸血症患者治疗的注意事项

心力衰竭伴高尿酸血症在临床中十分常见,但在这些患者中仅采取单纯的降UA治疗是远远不够的,且在严重心力衰竭患者中仅用降UA药物并不能迅速改善心力衰竭症状,目前降UA治疗常用药物主要包括黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitor,XOI)和促进UA排泄药物,有资料显示,XOI可减轻内皮功能损伤及全身炎症反应,降低氧化应激水平,从而改善左心功能、增加运动耐力^[16]。一项流行病学研究表明,别嘌醇可改善心力衰竭合并高尿酸血症患者的预后,减少心力衰竭的发病率、住院率,使心力衰竭再住院率和病死率降低30%,但非嘌吟样XOI如非布司他,一种新型强效选择性XOI,是近40年来FDA批准的第一个用于治疗痛风的药物,与别嘌醇相比,其能更有效地阻断活性氧的产生,抑制内皮细胞相关黄嘌呤氧化酶,有望成为治疗心力衰竭伴高尿酸血症的新型药物^[17]。促UA排泄药如溴苯马隆对于慢性心力衰竭患者的预后与安慰剂组比较差异无统计学意义,这可能由于黄嘌呤氧化酶活性增高,导致慢性心力衰竭患者血液动力学受损。目前对于心力衰竭合并高尿酸血症患者降UA治疗对心血管系统的益处尚未有十分明确的定论,仍需大样本临床试验进一步证实。

心力衰竭患者一般需要长疗程的药物治疗,必要时还需联合多种药物,但需要注意的是部分药物对UA有一定影响,因此对心力衰竭合并高尿酸血

症患者,临床工作中应谨慎用药,尽量选用对UA影响较小或有降UA作用的药物。临床中常用影响UA的抗心力衰竭药物主要包括利尿剂及 β 受体阻滞剂。

心力衰竭患者常用的噻嗪类及袢利尿剂对UA的排泄有一定影响,二者主要作用于尿酸盐转运蛋白(urate transporter,URAT),可竞争性抑制有机阴离子转运蛋白,使UA排出减少而导致UA水平升高,Khan等^[18]研究发现,利尿剂的使用与充血性心力衰竭患者的UA水平密切相关。此外,利尿剂会造成水分大量丢失,导致血液浓缩,血UA水平升高,尤以噻嗪类利尿剂为著,且表现与剂量相关,故在应用利尿剂时,应根据患者病情确定治疗时长及剂量,尽量缩短利尿剂的用药时间,若需长期使用利尿剂,则应定期监测患者肾功能,合理调整剂量,以最小有效剂量维持治疗,减少高尿酸血症的发生^[19]。

心力衰竭患者应用 β 受体阻滞剂治疗可引起UA水平升高。一项前瞻性病例对照研究显示, β 受体阻滞剂与血UA水平呈负相关,其主要机制是通过阻断 β 受体以及阻断 β 受体后相对激动 α 受体,使血管收缩,肾小球滤过率降低,导致血UA水平升高^[20]。目前心力衰竭合并高尿酸血症患者是否应用 β 受体阻滞剂仍存在争议,尚需更多研究以探索高尿酸血症患者应用 β 受体阻滞剂的安全性及有效性,必须使用者可考虑给予高选择性的 β_1 受体阻滞剂,以期减小对UA水平的影响^[21]。

对于心力衰竭合并高尿酸血症患者治疗还需注意,无论是否应用降UA药物治疗均提倡非药物治疗(生活方式干预),给予低嘌呤饮食,适当摄入新鲜蔬菜和奶制品,限制烟酒的摄入,并且适当锻炼、控制体重^[22]。

4 心力衰竭合并高尿酸血症的治疗及其进展

4.1 传统治疗 由于心力衰竭可导致高尿酸血症的发病率增高,且患者预后不良,因此诊断心力衰竭者应采取积极的治疗措施,其传统治疗主要为常见的“金三角”包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors,ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers,ARB)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂,此外正性肌力以及血管扩张药物也是治疗常用药物。

利尿剂为大量体液潴留且症状较重者的首选药物,其能够改善水钠潴留状况,有效减轻心力衰竭患

者的心力衰竭症状,改善心功能,提高运动耐量。其中螺内酯属于醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist, MRA)的一种,在一定程度上可逆转心肌重构,2022年AHA/ACC/HFSA^[23]指南指出重症心力衰竭患者均建议应用MRA,如螺内酯、依普利酮等。近年来,新型利尿剂不断问世,其中托伐普坦是一种非肽类选择性精氨酸血管升压素V2受体拮抗剂,关于托伐普坦治疗心力衰竭安全性及有效性的Meta分析显示,托伐普坦虽不能降低心力衰竭患者的病死率,但可在不增加高尿酸血症的情况下有效改善心力衰竭症状,在心力衰竭伴高尿酸血症患者中有不错的应用前景^[24]。

ACEI与ARB均为RAS抑制剂,是心力衰竭治疗的基石,能够降低心脏前后负荷、逆转心室重构,有效降低心力衰竭患者的病死率。ACEI主要通过抑制血管紧张素转化酶的活性,减少血管紧张素(angiotensin, Ang) II以及醛固酮的生成,一项荟萃分析结果显示^[25],在不同严重程度的射血分数减低性心力衰竭患者中,应用ACEI类药物者均可获益。对ACEI不耐受者可选择ARB类药物,其代表药物有替米沙坦、氯沙坦、缬沙坦等,能有效阻断Ang II与血管紧张素I受体结合,抑制醛固酮的释放,其改善心力衰竭患者心功能效果与ACEI相当。一项小型病例对照研究^[26]发现,氯沙坦与缬沙坦相比,氯沙坦可抑制肾脏URAT转运尿酸盐,减少近曲小管对UA重吸收,还通过阻断Ang II介导的肾小球高压,降低对大分子的通透性,有更好的降UA效果^[20]。

β 受体阻滞剂为治疗心力衰竭的常用药物,可抑制交感神经的过度激活、降低心脏的自主节律,长期使用可改善心力衰竭症状和提高生存质量。对于病情相对稳定的射血分数减低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、无禁忌证者均应尽早服用 β 受体阻滞剂^[27]。对于心力衰竭合并高尿酸血症者,临床中可应用高选择性 β_1 受体阻滞剂,使血管扩张,而对肾小球滤过率无显著影响,Mizuta等^[21]通过对高选择性 β 受体阻滞剂塞利洛尔对运动后肌肉释放次黄嘌呤影响的试验发现,塞利洛尔具有扩张血管、改善骨骼肌的能量代谢、减少次黄嘌呤的产生的作用,对UA水平影响不大,目前心力衰竭合并高尿酸血症患者应用高选择性 β 受体阻滞剂的研究仍较少,但为此类患者应用 β 受体阻滞剂治疗提供了新的思路。

临床中常见的正性肌力药物有洋地黄类、磷酸二酯酶等,其通过抑制 Na^+/K^+ ATP酶,产生正性

肌力作用,提高副交感神经的活性,减缓房室传导。一项针对地高辛的Meta分析发现,心力衰竭患者长期服用地高辛可降低心力衰竭住院风险,尤其适用于应用多种抗心力衰竭药物治疗仍有症状的HFrEF患者^[27]。

4.2 治疗进展

4.2.1 钠-葡萄糖同向转运蛋白2抑制剂(sodium-dependent glucose transporters 2 inhibitors, SGLT2i)

SGLT2i是一种新型降糖药,不仅具有良好的降糖作用,还通过抗炎、减轻心肌氧化应激、减缓心肌纤维化等机制,改善心肌重塑,使心血管疾病发生的风险显著降低^[28],并且在最近的《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》中明确提出,SGLT2i是心力衰竭规范化治疗中不可或缺的一员^[29]。一项针对SGLT2i治疗心力衰竭的疗效及安全性的荟萃分析结果显示,在传统抗心力衰竭药物治疗的基础上加用SGLT2i,能够改善心力衰竭患者的心肾结局,减少严重不良反应的发生^[30]。有资料表明,在心血管疾病高危人群中应用恩格列净后,心血管死亡风险降低38%,心力衰竭再住院风险降低35%^[31]。加拿大心力衰竭指南更新2020与2022年美国心力衰竭管理指南均指出^[23,32],对于轻中度的HFrEF患者无论是否合并糖尿病,均应推荐使用SGLT2i。此外近年来研究发现SGLT2i可促进UA的排泄,能够有效降低UA水平^[31],一项随机对照试验发现,在伴或不伴糖尿病患者中应用SGLT2i,患者的UA水平显著降低,且在不同的类型的SGLT2i亦有相同的降血清UA效果^[33]。SGLT2i降UA机制可能与SGLT2i增加肾小管管腔内葡萄糖浓度,通过近端小管葡萄糖转运蛋白9亚型2促进UA排泄,并抑制UA的重吸收有关,这为心力衰竭合并高尿酸血症患者应用SGLT2i治疗提供了依据^[34]。

4.2.2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)

ARNI是一种双重抑制剂,可同时抑制脑啡肽酶及Ang II受体,其代表药物沙库巴曲缬沙坦,可抑制内源性利钠肽的降解,升高利钠肽浓度,其舒张血管、抑制交感神经活性、降低心脏负荷及改善心肌重构的作用较ACEI更为显著^[35]。波兰一项回顾性研究发现,在纽约心脏病协会心功能分级II~IV级且接受沙库巴曲缬沙坦治疗的心力衰竭患者中,随访期间患者心力衰竭症状明显改善,氨基端前脑钠素水平较治疗前显著下降,运动耐量有所提高,且无明显不良反应,证实了沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭

患者中的有效性及安全性,并逐渐被各国心力衰竭治疗指南所推荐,成为世界首个在各种 HFrEF 患者中取得适应证的药物^[35-36],同时 ARNI 被公认为心力衰竭治疗的“新三角”“新四联”之一,能够显著改善患者的临床症状及远期预后^[37]。同时 Kashiwagi 等^[38]通过分析发现,心力衰竭患者在分别服用 ARNI 和 ACEI 3 个月后,ARNI 组胰岛素抵抗水平明显改善,血清 UA 水平显著降低,ARNI 主要通过抑制肾脏近端小管中的 URAT 重吸收 UA,进而降低 UA 水平,此外低水平的 UA 又可进一步减少 UA 通过肝脏和脂肪组织中的 URAT 进入细胞,从而达到较好的降 UA 效果。

4.2.3 可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)刺激剂 此类药物可通过促进环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的产生增强内源性 sGC 的活性,改善心血管功能,逆转心室肥厚和纤维化,减缓心室重构,还可舒张全身血管,减轻心室后负荷发挥治疗心力衰竭的作用,其代表药物维利西呱(Vericiguat),与结合位点结合后刺激 sGC,增强 cGMP 途径改善心功能^[39]。一项针对 HFrEF 患者应用 Vericiguat 的全球性随机对照研究结果表明,服用 Vericiguat 组患者因心血管死亡及心力衰竭住院风险等主要终点事件较对照组显著降低(HR=0.90, 95%CI: 0.82~0.98, P=0.019),且该药目前已获得 FDA 批准用于治疗心功能不全^[40]。一项基于动物模型的研究表明^[42],sGC 刺激剂可通过抗坏血酸途径,改善缺血再灌注诱导的急性肾损伤,增加肾 NO 水平,从而改善肾小球的滤过率,达到一定的降低血 UA 水平的效果,但在人类中 sGC 刺激剂的降 UA 效果有待临床试验进一步验证^[41]。

4.2.4 重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide, rhBNP) rhBNP 属于一种治疗急性心力衰竭的新型药物,该药能显著提高细胞内 cGMP 的浓度,促进血管舒张、降低心脏负荷,改善心功能,并能抑制神经内分泌的激活,改善心肌重塑。临床中常用的新活素(冻干重组人脑利钠肽)是一种采用大肠杆菌通过 DNA 重组技术生产的人脑利钠肽,具有选择性扩张冠状动脉的作用^[42],一项前瞻性多中心的研究分析应用新活素治疗后患者的心、肾功能相关指标,发现 rhBNP 不仅能迅速提高患者的心功能,且在一定程度上能够保护肾功能,具有良好的安全性,可有效改善患者的预后^[43]。一项关于新活素治疗急性心力衰竭疗效及对血清 UA 水平影响的研究表明,新活素不仅能改善心肌能量

代谢和心肌损伤,还可显著降低 UA 水平,且在治疗过程中不良反应发生率较低,其降低尿酸机制与新活素抑制机体肾素分泌,提高肾小球滤过率,从而增加 UA 的排泄率密切相关^[44]。

4.2.5 肌球蛋白激动剂(omecamtiv mecarbil, OM)

OM 是一种能与心肌肌球蛋白 ATP 酶催化区结合的新型正性肌力药物,可提高肌球蛋白与肌动蛋白的结合能力,增强心肌收缩力。与传统正性肌力药物不同的是,其不改变心肌的收缩频率,不增加心脏的心率及耗氧量^[45]。临床资料显示,OM 能改善心力衰竭患者的心功能、抑制交感神经的激活、逆转心室重构^[39]。GALACTIC-HF 试验^[46]证明此类药物能够显著减少 HFrEF 患者的心力衰竭风险,还可使严重心力衰竭患者的主要复合终点风险降低 20%,使患者的预后得到改善,且在 ESC 新指南中也得到推荐。一项关于 OM 的治疗心力衰竭的有效性及安全性的 Meta 分析表示,OM 不增加急性肾损伤等不良事件的风险,但对血 UA 的影响尚未有明确的阐述^[47]。

5 总结与展望

心力衰竭患者数量庞大,且随着人口老龄化的加剧,将来患病例数还会进一步增加。心力衰竭还常合并多种慢性疾病,严重降低患者的生存质量,其中心力衰竭与高尿酸血症关系密切,合并高尿酸血症患者较单纯心力衰竭预后更差。在药物治疗方面,应用传统的抗心力衰竭药物治疗应同时关注抗心力衰竭药物对 UA 的影响,目前已有研究证实 SGLT2i、ARNI 兼具改善心功能及降低血 UA 的疗效,但其他新型抗心力衰竭药物对血 UA 的影响尚需进一步临床验证;对于心力衰竭合并高尿酸血症患者积极降 UA 治疗,对延缓心力衰竭的进展具有重要意义,但相较于单独使用抗心力衰竭药物,联合使用降 UA 药物是否能增强治疗效果尚不得知,且多药联合使用可能会导致患者治疗医从性差,该类患者的个体化用药及合理用药等仍是亟待解决的临床难题。

[参考文献]

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会,急诊医学分会中华医学会,急诊医学分会中国医师协会急诊医师分会,等. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022)[J]. 中国急救医学, 2022, 42(8): 648-670.
- [2] Mongirdienė A, Skrodenis L, Varonekaitė L, et al. Reactive oxygen species induced pathways in heart failure pathogenesis and potential therapeutic strategies[J]. Biomedicines, 2022,

- 10(3):602.
- [3] Lima WG, Martins-Santos ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism[J]. *Biochimie*, 2015,116:17-23.
- [4] Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, et al. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients[J]. *Med Princ Pract*, 2021,30(2):122-130.
- [5] Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. Role of uric acid metabolism-related inflammation in the pathogenesis of metabolic syndrome components such as atherosclerosis and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:8603164.
- [6] Si K, Wei C, Xu L, et al. Hyperuricemia and the risk of heart failure: pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2021,12:770815.
- [7] Deng Y, Liu F, Yang X, et al. The key role of uric acid in oxidative stress, inflammation, fibrosis, apoptosis, and immunity in the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021,8:641136.
- [8] Aroor AR, Jia G, Habibi J, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice[J]. *Metabolism*, 2017,74:32-40.
- [9] Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 135-142.
- [10] Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure[J]. *Circ Res*, 2016,118(7):1151-1169.
- [11] Albu A, Para I, Porojan M. Uric acid and arterial stiffness[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020,16:39-54.
- [12] 高芳芳,王世一,杨倩文,等.高尿酸血症对不同射血分数心力衰竭的影响[J].*中国心血管杂志*, 2019,24(5):490-492.
- [13] 王传合,于彤彤,董媛媛,等.高尿酸血症与慢性心力衰竭的相关性分析[J].*中国动脉硬化杂志*, 2015,23(10):1043-1047.
- [14] Huang H, Huang B, Li Y, 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.
- [15] Pakzad R, Ashrafi-Asgarabad A, Safiri S. The prognostic impact of uric acid in patients with severely decompensated acute heart failure; Methodological issues[J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2):199.
- [16] 宋艳梅,李雪静,杜雨蒙,等.心力衰竭合并高尿酸血症药物治疗的病例报告及文献分析[J].*药学服务与研究*, 2019,19(2): 133-136.
- [17] 许桂平,林帆.降尿酸治疗对高尿酸血症伴心力衰竭患者心血管系统的影响[J].*中国临床保健杂志*, 2018,21(5):709-713.
- [18] Khan A, Shah MH, Khan S, et al. Serum uric acid level in the severity of congestive heart failure(CHF)[J]. *Pak J Med Sci*, 2017,33(2):330-334.
- [19] Zhou HB, Xu TY, Liu SR, et al. Association of serum uric acid change with mortality, renal function and diuretic dose administered in treatment of acute heart failure[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019,29(4):351-359.
- [20] Ueno S, Hamada T, Taniguchi S, et al. Effect of antihypertensive drugs on uric acid metabolism in patients with hypertension: cross-sectional cohort study[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016,66(12):628-632.
- [21] Mizuta E, Utami SB, Ohtahara A, et al. A vasodilating β 1 blocker celiprolol inhibits muscular release of uric acid precursor in patients with essential hypertension[J]. *Horm Metab Res*, 2013,45(1):69-73.
- [22] 冯高科,徐林.《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识,2021年更新版》更新要点解读[J].*实用心脑血管病杂志*, 2021,29(5):1-7.
- [23] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e876-e894.
- [24] 孙伟.托伐普坦治疗心力衰竭有效性和安全性的荟萃分析[D].济南:济南大学,2018.
- [25] Guo WQ, Li L. Angiotensin converting enzyme inhibitors for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: a complementary network meta-analyses[J]. *Int J Cardiol*, 2016,214:10-12.
- [26] 瓜超君,马淑梅.血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂对原发性高血压患者血尿酸水平的影响[J].*实用药物与临床*, 2017,20(7):793-796.
- [27] 王华,梁延春.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):760-789.
- [28] Dutka M, Bobinski R, Ulman-Włodarz I, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2021,26(3):603-622.
- [29] 葛均波,霍勇,杨杰孚,等.慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J].*中国循环杂志*, 2022,37(8):769-781.
- [30] 武锋超,蓝庆肃,马兰虎,等.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗心力衰竭的疗效及安全性的荟萃分析[J].*中国心血管杂志*, 2022,27(2):101-106.
- [31] Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11):1390-1400.
- [32] O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(2): 159-169.
- [33] Yip ASY, Leong S, Teo YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2(SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022,13:20406223221083509.
- [34] Ohashi N, Aoki T, Matsuyama T, et al. Sodium-glucose

- cotransporter-2 inhibitor immediately decreases serum uric acid levels in type 2 diabetic patients[J]. *Med Sci Monit*, 2020,26:e926086.
- [35] 张毅,魏海涛,李竹琴.治疗心力衰竭创新药物—沙库巴曲缬沙坦的客观性分析[J].*中国循证心血管医学杂志*,2019,11(5):636—637,640.
- [36] 臧雁翔,范翼展,李俭强,等.心力衰竭药物治疗研究进展[J/CD].*中华心血管病杂志(网络版)*,2021,4(1):1—6.
- [37] Kałużna-Oleksy M, Kolasa J, Migaj J, et al. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class-angiotensin receptor neprilysin inhibitors in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland[J]. *Kardiol Pol*,2018,76(2):381—387.
- [38] Kashiwagi Y, Nagoshi T, Kimura H, et al. Effects of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on insulin resistance in patients with heart failure[J]. *ESC Heart Fail*,2023,10(3):1860—1870.
- [39] 彭娟,范琳琳,李然宜,等.心力衰竭药物治疗的研究进展[J].*中国临床药理学与治疗学*,2022,27(4):373—381.
- [40] McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*,2021,37(4):531—546.
- [41] Koul V, Kaur A, Singh AP. Investigation of the role of nitric oxide/soluble guanylyl cyclase pathway in ascorbic acid-mediated protection against acute kidney injury in rats[J]. *Mol Cell Biochem*,2015,406(1/2):1—7.
- [42] Peng Y, Wei H. Role of recombinant human brain natriuretic peptide combined with sodium nitroprusside in improving quality of life and cardiac function in patients with acute heart failure[J]. *Exp Ther Med*,2020,20(1):261—268.
- [43] 冯雪,吴岳,孟颖,等.重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性:一项前瞻性多中心临床研究[J].*中华危重病急救医学*,2017,29(6):520—524.
- [44] 侯爱琴.冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭疗效及对血清 UA、BNP 水平的影响[J].*罕少疾病杂志*,2020,27(6):21—23.
- [45] 黄峻.2020 心力衰竭临床新进展和新认识[J].*中华心力衰竭和心肌病杂志*,2021,5(1):41—51.
- [46] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*,2021,384(2):105—116.
- [47] 贾晓艳,安晋阳,彭可玲,等.选择性心肌球蛋白激动剂 Omecamtiv mecarbil 治疗心力衰竭有效性和安全性的 meta 分析[J].*中国现代应用药学*,2022,39(23):3127—3137.

(本文编辑:赵丽洁)