

降尿酸治疗对脑梗死患者血管内皮功能的影响

李红艳 秦历杰 李静宇 李旭涵 李耀南 王龙安

河南省人民医院急诊科 (河南大学人民医院), 郑州 450003

通信作者: 秦历杰, Email: qinlijie1819@163.com

【摘要】目的 研究高尿酸血症的急性脑梗死患者降尿酸治疗对血管内皮功能及血压的影响。**方法** 搜集同一中心共 138 例患者入选该研究。高尿酸血症并急性脑梗死者入选 92 例, 随机 (随机数字法) 分为实验组 46 例, 对照组 46 例, 同时入选同期血尿酸正常的急性脑梗死患者 46 例, 实验组口服别嘌醇 3 个月治疗高尿酸血症。对这些人群进行抽血化验, 记录治疗前后血尿酸、血脂及 hs-CRP, 同时检测患者血压、体质量指数 (BMI), 并采用超声无创血流介导的血管舒张功能 (FMD) 进行血管内皮功能评估, 治疗前后各组之间比较并进行统计学分析。**结果** 别嘌醇治疗 3 个月后实验组血尿酸 $[(479.7 \pm 49.0) \mu\text{mol/L vs } (381.2 \pm 76.7) \mu\text{mol/L}]$ 、hs-CRP $[(8.1 \pm 6.7) \text{mg/L vs } (5.1 \pm 4.6) \text{mg/L}]$ 、收缩压 $[(124.7 \pm 26.3) \text{mmHg vs } (97.4 \pm 13.5) \text{mmHg}]$ 明显降低 ($P < 0.05$), FMD $[(7.6 \pm 3.5\%) \text{ vs } (11.2 \pm 3.9\%)]$ 明显升高 ($P < 0.05$), FMD 升高的程度与血尿酸降低的程度呈正相关 ($r = 0.463, P < 0.01$), 多元回归分析显示血尿酸是 FMD 的独立影响因子 ($\beta = -0.229, P = 0.035$)。**结论** 高尿酸血症的急性脑梗死患者中降尿酸治疗可明显改善患者的血管内皮功能, 改善炎症状态, 降低患者血压, 进一步印证了高尿酸血症导致血管内皮功能紊乱, 促进动脉粥样硬化的发生与发展。

【关键词】 别嘌醇; 血尿酸; 血流介导血管舒张; 急性脑梗死; 血压; 炎症反应

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目 (112102310234); 国家级临床重点专科建设项目 [(2013)544]

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.018

Effect of hyperuricemia treatment on vascular endothelial function in patients with cerebral infarction.

Li Hongyan, Qin Lijie, Li Jingyu, Li Xuhan, Li Yaonan, Wang Longan

Emergency Department of Henan Province People's Hospital (People's Hospital of Henan University), Zhengzhou, 450003, China.

Corresponding author: Qin Lijie, Email: qinlijie1819@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of hyperuricemia treatment on vascular endothelial function and blood pressure in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 138 cases from the same center were enrolled in the study. 92 cases of acute cerebral infarction patients combined with hyperuricemia were selected. They were randomly divided into the experimental group (46 cases) and control group (46 cases). 46 cases of acute cerebral infarction patients with normal uric acid were selected in the same period. Patients in the experimental group received oral allopurinol for 3 months to treat hyperuricemia. Serum uric acid, blood lipid, and hs-CRP were tested before and after treatment in these populations. Blood pressure and body mass index (BMI) were also detected, and vascular endothelial function was evaluated using ultrasound non-invasive blood flow mediated vasodilation function (FMD). Comparison and statistical analysis were carried out in groups. **Results** Uric acid $[(479.7 \pm 49.0) \mu\text{mol/L vs } (381.2 \pm 76.7) \mu\text{mol/L}]$ 、hs-CRP $[(8.1 \pm 6.7) \text{mg/L vs } (5.1 \pm 4.6) \text{mg/L}]$ 、systolic blood pressure $[(124.7 \pm 26.3) \text{mmHg vs } (97.4 \pm 13.5) \text{mmHg}]$ decreased significantly in the experimental group after 3 months of treatment with allopurinol ($P < 0.05$), and blood flow mediated vasodilation function $[(7.6 \pm 3.5)$

vs (11.2 ± 3.9)]significantly increased ($P < 0.05$). The decrease of serum uric acid was positively correlated with the increase of FMD in the experimental group ($r = 0.463$, $P < 0.01$). Multiple Regression analysis showed that serum uric acid was an independent predictor of FMD ($\beta = -0.229$, $P = 0.035$).

Conclusions The treatment of hyperuricemia in patients with acute cerebral infarction can significantly improve the vascular endothelial function of patients, improve inflammation state and lower blood pressure. It is further confirmed that a higher uric acid level is related to worse endothelial function which may contribute to atherosclerosis.

【 Key words 】 Allopurinol; Uric acid; Blood flow mediated vasodilation; Acute cerebral infarction; Blood pressure; Inflammatory response

Foundation Project: Henan Province Medical Science and Technology Research Project (112102310234); National Key Clinical Specialty Construction Project of China.

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.06.018

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,高尿酸血症(HUA)的患病率逐年增高。高尿酸血症为很多原因导致的血尿酸积聚过多或排泄减少而引起体内血尿酸水平升高,血尿酸通过种种途径对人体多系统产生不良影响。1951年Gertler等首次证实心血管疾病与血尿酸相关,自此文献^[1-3]结果表明HUA(高尿酸血症)与心血管疾病独立相关,血尿酸水平增高是动脉粥样硬化的危险因素之一。然而对于合并高尿酸血症的急性脑梗死患者降低血尿酸水平能否改善血管内皮功能尚无相关报道。

血管内皮细胞是维持血管功能平衡的重要因素,血管内皮功能紊乱是动脉粥样硬化及心血管事件发生的触发机制^[4]。目前血流介导的血管舒张功能(FMD)是无创检测血管内皮功能的重要方法^[5],临床研究应用中有明显优势。

本研究目的是探讨在高尿酸血症的急性脑梗死患者这一特殊群体中降尿酸治疗后血管内皮功能及血压的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料

该组研究为随机对照研究,经河南省人民医院伦理委员会批准(2019伦审第03号),并且该组研究对象都同意进入该研究并签署知情同意书。本研究选取2019年1月1日到2020年1月1日在河南省人民医院急诊科就诊的高尿酸血症合并急性脑梗死患者及一部分血尿酸正常的急性脑梗死患者为研究对象。

1年间共收治378例急性脑梗死患者,总共138例患者符合标准入选该研究。其中合并高尿酸血症者入选92例,使用随机数字法将92例入选患

者随机分为实验组46例,对照组46例,同时入选同期正常尿酸的急性脑梗死患者46例。

入选标准:(1)年龄大于18岁;(2)入选前1月未使用任何降尿酸药或影响尿酸排泄及代谢的药物;(3)未进行透析治疗;(4)高尿酸血症患者^[6]:即正常饮食下,非同日两次空腹血尿酸水平男性 $> 420 \mu\text{mol/L}$,女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$,绝经期女性按男性标准。

排除标准:(1)正在接受糖皮质激素或/和免疫抑制剂治疗的患者;(2)活动性乙型、丙型肝炎、HIV感染、结核或其他严重疾病;(3)合并肝损伤患者(ALT、AST $>$ 正常值2倍);(4)急性肾功能不全、消化道溃疡活动期、血液系统疾病、恶性肿瘤患者;(5)其他不适合该组研究患者。

退出标准:(1)不良反应导致实验无法进行;(2)开始透析治疗;(3)受试方主动要求退出研究;(4)用药后出现肝损伤(ALT、AST $>$ 正常值2倍)并持续升高2周者;(5)发生痛风急性发作者;(6)其他严重合并症。

别嘌醇治疗计划:实验组46例(24例男,22例女),患者使用别嘌醇缓释胶囊250 mg/d治疗高尿酸3个月,对照组和正常尿酸组不予治疗。收集所有患者基线的临床和实验室资料,别嘌醇治疗3个月后再次收集患者临床和实验室数据。

1.2 血流介导的血管舒张功能

采用德国Siemens Acuson S3000彩色多普勒超声检查仪。检查前需空腹,被检者仰卧位,去枕平卧,双臂身体两侧平放,右臂上肱动脉为被检对象,右手臂手心向上平放,轻度外展 15° 。连接肢体导联心电监测,同步实时监测肢体导联心电图。超声探头扫描肱动脉纵切面,取肘横纹处至肘上3

cm 之间, 探头轻压在右臂, 位置固定, 取同一部位测量肱动脉内径。首先记录测量基础肱动脉内径 C_0 , 随后将血压计袖带缚于该侧上臂, 按照测量血压的方法将袖带充气至高于收缩压 50 mmHg 并完全阻断血流 5 min。要求被测者血流阻断过程保持体位不变以免影响结果的准确性。5 min 后迅速放气, 放气后 45 s 内记录肱动脉内径 C_1 。血管内皮功能的计算方法如下: $FMD=100\% * (C_1 - C_0) / C_0$ 。

1.3 实验室检查

血标本的收集是患者休息至少 8 h 以后进行, 所有患者的血标本均在清晨收集。尿酸酶氧化还原酶法测定血尿酸的浓度。溴甲酚蓝法测定白蛋白的水平。超敏 C 反应蛋白作为炎症反应的一个指标。其他生化指标如血尿素氮、血肌酐、血红蛋白及白细胞均采用欧林巴斯 AU5400 标准化学免疫测量法。

1.4 血压的测量

血压的测量有专人负责, 嘱患者休息 10 min 后平卧位进行血压测量。所有研究对象在每次随访前规律服用降压药。血压的最终结果为 2 次血压测量结果的平均值。

1.5 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 (Mean \pm SD) 表示, 分类变量以百分比表示。三组或多组间的比较用单因素方差分析 (ANOVA)。组间分类变量用 χ^2 检验, 治疗前后变化的比较用配对样本 t 检验。相关分析用 Pearson's 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

共 133/138 例 (实验组 41/46, 对照组 46/46, 正常尿酸组 46/46) 患者完成了 3 个月的治疗随访观察。实验组 5 例退出实验, 其中 2 例患者依从性差未遵医嘱服用别嘌醇, 1 例服用别嘌醇后药物副作用大而停药, 1 例开始服用别嘌醇后进入透析治疗, 另外 1 例死亡 (原因不明)。

2.2 患者的人口统计学特征以及一般资料

3 组患者的性别、吸烟、BMI、收缩压、血尿酸、hs-CRP 以及 FMD 差异有统计学意义, 实验组和对照组分别与正常尿酸组比较差异有统计学意义, 实验组和对照组间差异无统计学意义, 3 组患者的人口统计学特征、药物使用情况、合并疾病情

况、糖尿病情况以及其他实验室数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者基线的临床和实验室特征
Table 1 Clinical and laboratory characteristics of patients at baseline

指标	实验组	对照组	正常尿酸组	F/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	62.5 \pm 14.1	59.2 \pm 14.3	60.7 \pm 13.2	1.478	0.136
性别 (男/女)	24/22	23/23	14/32 ^a	7.765	0.023
身高 (cm)	159.7 \pm 10.9	159.3 \pm 11.7	159.5 \pm 11.2	1.098	0.257
体质量 (Kg)	62.1 \pm 12.4	61.0 \pm 11.9	61.7 \pm 12.1	1.374	0.198
BMI (kg/m ²)	24.0 \pm 4.6	24.1 \pm 4.3	17.7 \pm 3.9 ^a	4.365	0.036
吸烟 (有/无)	16/30	15/31	12/34 ^a	6.963	0.027
降压药 (%)					
ACEI	48.5	49.2	50.1	0.654	0.783
ARB	40.1	39.3	38.9	0.596	0.816
β 受体阻滞剂	37.1	36.3	37.6	0.715	0.623
钙通道阻滞剂	41.2	40.8	39.8	0.738	0.615
其他	9.1	9.4	8.9	0.691	0.716
合并疾病 (%)					
慢性肾小球肾炎	25.9	26.7	27.4	0.539	0.764
糖尿病	31.6	32.4	30.8	0.504	0.778
间质性肾炎	19.0	19.3	18.7	0.388	0.824
高血压	17.9	17.1	18.4	1.892	0.389
不明原因	21.4	21.5	19.4	3.533	0.265
总胆固醇 (mmol/L)	5.2 \pm 1.1	5.2 \pm 1.3	5.1 \pm 1.3	2.398	0.287
甘油三酯 (mmol/L)	2.8 \pm 2.3	2.8 \pm 1.8	2.9 \pm 1.8	2.467	0.263
hs-CRP (mg/L)	8.1 \pm 6.7	8.7 \pm 6.4	4.3 \pm 3.1 ^a	7.652	0.021
收缩压 (mmHg)	124.7 \pm 26.3	122.4 \pm 25.2	110.4 \pm 30.7 ^a	8.317	0.012
舒张压 (mmHg)	75.0 \pm 12.7	75.1 \pm 14.6	73.5 \pm 14.7	1.014	0.602
白细胞 ($10^9/L$)	7.9 \pm 2.3	8.0 \pm 2.1	7.8 \pm 2.6	1.624	0.583
血红蛋白 (g/L)	115.7 \pm 20.4	113.4 \pm 19.8	117.9 \pm 17.9	1.926	0.463
血清白蛋白 (g/L)	39.1 \pm 3.9	39.6 \pm 4.6	39.5 \pm 4.8	0.300	0.882
血肌酐 (μ mol/L)	74 \pm 13	74 \pm 14	67 \pm 15	1.269	0.597
血尿酸 (mmol/L)	479.7 \pm 49.0	481.9 \pm 52.8	365.6 \pm 51.4 ^a	9.167	0.015
FMD (%)	7.6 \pm 3.5	8.5 \pm 4.9	13.3 \pm 4.8 ^a	7.276	0.027

注: 3 组间比较, ^a $P < 0.05$, 实验组和对照组分别与正常尿酸组比较差异有统计学意义, 实验组和对照组间差异无统计学意义

2.3 别嘌醇治疗 3 个月后实验室数据的变化

实验组别嘌醇治疗 3 个月后血尿酸、hs-CRP、SBP 明显降低 ($P < 0.05$), FMD 明显升高 ($P < 0.05$, 图 1), 实验组其他实验参数及降压药使用情况变化无统计学意义, 对照组和正常尿酸组各参数变化均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 血尿酸和 FMD 之间的相关性

如表 3, 实验组 FMD 和其他变量的相关分析显示: FMD 和吸烟、BMI、收缩压、血尿酸及 hs-CRP 呈明显负相关。基线 FMD 和血尿酸负相关 ($r = -0.322$, $P < 0.05$; 图 2)。实验组别嘌醇治疗 3 个月后, FMD 升高的程度与血尿酸降低的程度呈正相关 ($r = 0.463$, $P < 0.01$; 图 3)。进一步多元回归分析发现血尿酸是 FMD 的独立影响因子 ($\beta = -0.229$, $P = 0.035$)。

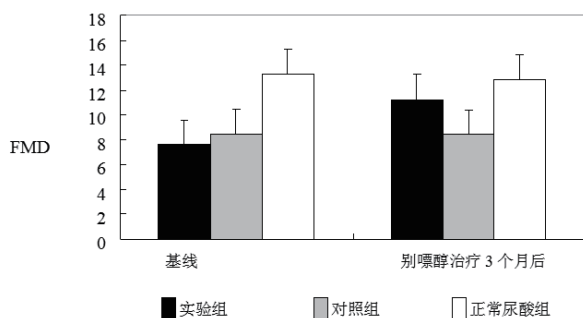


图 1 3 组基线 FMD (左) 和别嘌醇治疗 3 个月后 (右) FMD 情况
Fig 1 FMD at baseline (left) and 3 months after allopurinol treatment (right) in 3 groups

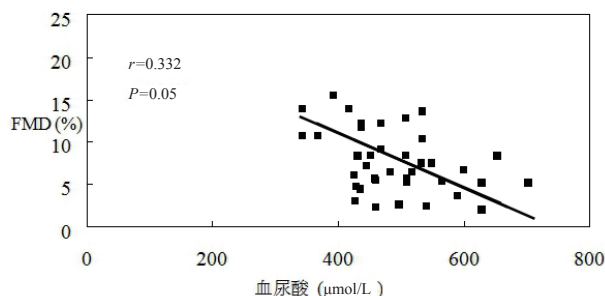


图 2 血尿酸和 FMD 负相关
Fig 2 Negative correlation between serum uric acid and FMD

表 2 别嘌醇治疗前后数据变化
Table 2 Changes of data before and after allopurinol treatment

指标	实验组		对照组		正常尿酸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
例数 (例)	46	41	46	46	46	46
总胆固醇 (mmol/L)	5.2 ± 1.1	5.0 ± 1.1	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1.1	5.1 ± 1.3	5.0 ± 1.3
甘油三酯 (mmol/L)	2.8 ± 2.3	2.8 ± 1.9	2.8 ± 1.8	2.7 ± 1.4	2.9 ± 1.8	2.8 ± 1.6
hs-CRP (mg/L)	8.1 ± 6.7	5.1 ± 4.6 ^b	8.7 ± 6.4	8.7 ± 6.9	4.3 ± 3.1	4.3 ± 3.4
收缩压 (mmHg)	124.7 ± 26.3	97.4 ± 13.5 ^a	122.4 ± 25.2	131.9 ± 23.3	110.4 ± 30.7	117.5 ± 26.8
舒张压 (mmHg)	75.0 ± 12.7	74.8 ± 14.7	75.1 ± 14.6	76.6 ± 14.3	73.5 ± 14.7	72.9 ± 13.9
白细胞 (10 ⁹ /L)	7.9 ± 2.3	7.8 ± 2.1	8.0 ± 2.1	8.1 ± 2.0	7.8 ± 2.6	7.7 ± 2.4
血红蛋白 (g/L)	115.7 ± 20.4	116.3 ± 23.1	113.4 ± 19.8	113.7 ± 17.8	117.9 ± 17.9	117.6 ± 19.3
血清白蛋白 (g/L)	39.1 ± 3.9	39.2 ± 3.6	39.6 ± 4.6	38.9 ± 4.1	39.5 ± 4.8	39.3 ± 4.9
肌酐 (μmol/L)	74 ± 13	71 ± 14	74 ± 14	75 ± 13	67 ± 15	63 ± 12
血尿酸 (mmol/L)	479.7 ± 49.0	381.2 ± 76.7 ^b	481.9 ± 52.8	464.8 ± 86.1	365.6 ± 51.4	349.9 ± 50.3
FMD (%)	7.6 ± 3.5	11.2 ± 3.9 ^a	8.5 ± 4.9	8.4 ± 4.8	13.3 ± 4.8	12.8 ± 4.5

注：治疗前后比较，^a $P < 0.05$ ；治疗前后比较，^b $P < 0.01$

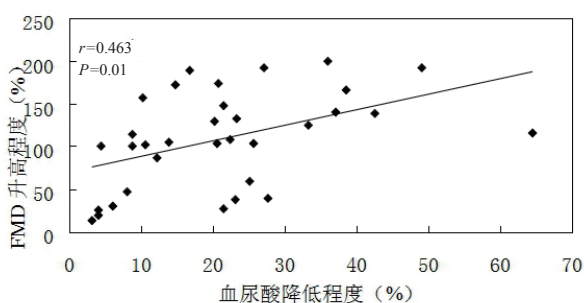


图 3 实验组别嘌醇治疗 3 个月后血尿酸降低程度与 FMD 升高程度正相关
Fig 3 The decrease of serum uric acid was positively correlated with the increase of FMD in the experimental group after 3 months of allopurinol treatment

表 3 FMD 和其他变量的 Pearson's 相关性分析

Table 3 Pearson's correlation analysis of FMD and other variables

指标	相关系数 (%)	P 值
年龄	0.019	0.622
性别	0.012	0.765
吸烟	-0.265	0.023
BMI	-0.244	0.007
血尿酸	-0.332	0.002
hs-CRP	-0.214	0.005
白蛋白	0.056	0.448
收缩压 (mmHg)	-0.284	0.009
舒张压	0.023	0.660
总胆固醇	-0.016	0.792
甘油三酯	-0.003	0.897
白细胞	0.052	0.479
血红蛋白	0.065	0.373

3 讨论

本研究最主要发现是高尿酸血症的急性脑梗死患者血尿酸和血管内皮功能有明显相关，别嘌醇治疗高尿酸血症后患者血管内皮功能明显改善，而且这种改善程度和血尿酸降低程度线性相关；本研究还发现降尿酸治疗后患者 hs-CRP 及收缩压均明

显降低。该研究印证了高尿酸血症是动脉粥样硬化及心血管事件的危险因素，由此推测降尿酸治疗可能通过改善炎症状态、改善血管内皮功能、降低患者收缩压，进一步延缓和阻止心脑血管事件的发生和发展。

血尿酸 (UA) 是嘌呤代谢的最终产物。体内

多种原因导致尿酸在体内代谢紊乱,因此出现血液中的尿酸浓度增加,即为高尿酸血症。高尿酸血症在我国不同地区的发病率为 5.46%~19.30%,其中女性 0.7%~10.5%,男性比女性更高,高达 9.2%~26.2%^[7]。而且我国高尿酸血症、高血压患病率逐年上升,导致靶器官损伤也逐年加剧,严重影响了患者的生活质量^[8]。血尿酸和高血压相互作用,共同促进和加剧心血管事件的发生^[9-10]。

高尿酸血症与冠状动脉硬化性心脏病密切相关。荟萃分析研究发现高尿酸血症每增加 1 mg/dL 则冠心病的病死率增加 12%^[11]。腹膜透析患者中血管内皮功能和血尿酸具有明显相关性,血尿酸是血管内皮功能紊乱的独立危险因素。高尿酸血症导致血管内皮功能紊乱,从而促进心血管疾病的发生与发展。即使无高血压病、糖尿病、心血管疾病及高尿酸血症,高血压发生率随血尿酸水平升高而增加。但并未有研究探讨高尿酸血症的急性脑梗死患者降尿酸治疗能否改善血管内皮功能,降低血压。本研究探讨高尿酸血症的急性脑梗死患者使用别嘌醇降尿酸治疗后,血管内皮功能、炎症指标明显改善,收缩压明显降低。

尿酸通过如下机制影响血管内皮功能:①提高肾素活性:尿酸盐结晶通过激活氧化应激系统,提高肾素活性,导致血管内皮功能紊乱,增加血液黏稠度,人体形成血栓的风险得到大大提高。血小板被血液中的尿酸结晶激活并引起聚集,血小板聚集引起白色血栓形成,从而引起血管血栓事件。②参与机体氧化应激:高尿酸促进氧自由基的产生,氧自由基加重血管炎症和氧化应激,伤害血管内皮细胞。③抑制血管舒张:当尿酸升高时,血液中过量的尿酸形成尿酸晶体,黏附在血管壁上抑制一氧化氮的产生,减弱了乙酰胆碱诱导的血管舒张作用。④诱发炎症因子释放参与炎症反应:单核细胞和血小板被氧自由基激活,释放炎症细胞因子、趋化因子、生长因子等。氧自由基促进低密度脂蛋白的氧化和脂质过氧化,对血管内皮细胞有毒性作用,刺激血管平滑肌凋亡,引起血小板聚集及血栓形成,导致动脉粥样硬化。本研究显示降尿酸治疗减少炎症反应,印证了血尿酸可通过炎症反应促进动脉粥样硬化的发展^[12]。⑤研究证实高尿酸血症加速肾脏本身疾病的发生及发展,肾脏疾病进一步加速心血管疾病的进展。通过别嘌醇治疗血尿酸降低,这些损伤机制被阻断,推测从而延缓动脉粥样硬化的发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Katsiki N, Karagiannis A, Athyros VG, et al. Hyperuricaemia[J]. *J Cardiovasc Med*, 2013, 14(6): 397-402. DOI:10.2459/jcm.0b013e3283595adc.
- [2] 蒋远霞,唐艳,易扬,等.高尿酸血症是脓毒症患者发生急性肾损伤的独立危险因素[J].*中华急诊医学杂志*,2020,29(9):1178-1183. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.09.008.
- [3] Chen L, Li XL, Qiao W, et al. Serum uric acid in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3(1): 35-39. DOI:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.01.006.
- [4] 孙沙沙,洛佳坤,马宇飞,等.高尿酸血症与高血压关系的研究进展[J].*中华老年心脑血管病杂志*,2020,22(3):321-322. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.025.
- [5] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2): 257-265. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
- [6] 中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J].*中华内分泌代谢杂志*,2013,29(11):913-920. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001.
- [7] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].*中华内科杂志*,2017,56(3):235-248. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.021.
- [8] Cao Z, Cheng YY, Li S, et al. Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: a population-based cohort study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 202. DOI:10.1186/s12967-019-1953-9.
- [9] Grossman C, Grossman E, Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220532. DOI:10.1371/journal.pone.0220532.
- [10] Ali N, Mahmood S, Islam F, et al. Relationship between serum uric acid and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9061. DOI:10.1038/s41598-019-45680-4.
- [11] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180. DOI:10.1002/acr.20065.
- [15] 宋艳东,陶英,王苏,等.冠心病患者同型半胱氨酸、血尿酸水平与冠脉病变的相关性[J].*中华急诊医学杂志*,2017,26(4),430-433. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.04.015.

(收稿日期:2021-01-6)

(本文编辑:何小军)