

高原地区非瓣膜性心房颤动与血尿酸水平的相关性研究

孔祥勇^{1,2}, 余小华¹, 匡涛¹, 梁超睿¹, 夏敏文¹, 姚彦鹏¹, 白玛康珠¹, 毛启兄¹, 马礼坤²

1. 山南市人民医院心内科, 山南 856000; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)心内科

[摘要] **目的** 探讨高原地区非瓣膜性心房颤动与血尿酸水平之间的相关性。**方法** 回顾性分析了 2021 年 8 月至 2022 年 6 月入住山南市人民医院心内科的所有患者病历资料, 排除心脏瓣膜病、先天性心脏病患者后最终纳入 360 例, 获得基本数据包括实验室检测、超声心动图、动态心电图和访谈获得的基线特征和一般健康状况。采用 logistic 回归分析估计尿酸升高和心房颤动患病率之间的关系及不同性别组血尿酸与心房颤动的关系。**结果** 心房颤动的患病率是 17.2%, 高尿酸血症组的心房颤动发生率明显高于尿酸正常组(22.4% 与 10.7%; $P=0.004$)。在校正混杂变量后, 血尿酸与心房颤动的相互关系是独立的($OR=1.003$; 95% CI : 1.000 ~ 1.005, $P=0.037$), 尤其是女性($OR=1.004$; 95% CI : 1.001 ~ 1.008, $P=0.024$)。**结论** 血尿酸与高原地区非瓣膜性心房颤动发生独立相关, 尤其是女性。

[关键词] 心房颤动; 高尿酸血症; 尿酸; 高海拔; 危险因素

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.05.026

The association between hyperuricemia and atrial fibrillation in general population of the plateau area

Kong Xiangyong*, Yu Xiaohua, Kuang Tao, Liang Chaorui, Xia Minwen, Yao Yanpeng, Baima Kangzhu, Mao Qixiong, Ma Likun

* Department of Cardiology, Shannan People's Hospital, Shannan 856000, China; Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China

Corresponding author: Ma Likun, Email: lkma@ustc.edu.cn

[Abstract] **Objective** To explore the association between atrial fibrillation (AF) and serum uric acid (SUA) in a general population of the plateau area. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical records of all patients admitted to the department of cardiology at Shannan People's Hospital from August 2021 to June 2022. After excluding patients with heart valve disease and congenital heart disease, 360 cases were ultimately included. Basic data were obtained from all participants, including baseline characteristics and general health status through laboratory tests, echocardiography, and interviews. Multinomial logistic regression was used to analyze the experimental data and determine the association between SUA and AF. In addition, the relationship between SUA and AF in different gender groups was analyzed. **Results** The prevalence of AF in this study was 17.2%. Compared with the normal uric acid group, the prevalence of AF in the SUA group was significantly higher (22.4% vs. 10.7%; $P=0.004$). After adjustment for confounding variables, the interrelation of AF on SUA was found to be independent in the total participants ($OR=1.003$; 95% CI : 1.000 – 1.005, $P=0.037$), especially in women ($OR=1.004$; 95% CI : 1.001 – 1.008, $P=0.024$). **Conclusion** SUA is independently associated with AF in general population of the plateau area, especially in women.

[Keywords] Atrial fibrillation; Hyperuricemia; Uric acid; Altitude; Risk factors

心房颤动(AF)是最常见的心律失常, 与心血管疾病病死率及总死亡率密切相关^[1-2]。高龄、男性、高血压、糖尿病、肥胖、心力衰竭、心肌梗死、饮酒均

是 AF 发生的主要危险因素^[3]。血清尿酸(SUA)高是心脑血管疾病、高血压、代谢综合征和肾脏疾病的一个危险因素^[4], 研究^[5-6]报道了高尿酸血症与心

基金项目: 西藏自治区自然科学基金项目[XZ2022ZR-ZY35(Z)]

作者简介: 孔祥勇, 副主任医师, Email: kxyong1234@163.com

通信作者: 马礼坤, 主任医师, Email: lkma@ustc.edu.cn

房颤动的高风险相关。然而,这些研究都只招募了平原地区人群,全球有超过 1.4 亿人群生活在高原地区,其中 5%~10% 患有慢性高原性疾病,多表现为肺动脉压升高和右心衰竭^[7],临床发现大多数患者合并有心房颤动和高尿酸血症,但我国有关高原地区心房颤动的研究报道较少。高原慢性缺氧环境中代谢减慢所导致的高尿酸血症会不会增加心房颤动发生的风险需要深入研究。因此,本研究旨在探索高原地区慢性心血管疾病患者 SUA 和 AF 的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2021 年 8 月至 2022 年 6 月入住山南市人民医院心内科的所有患者病历资料。纳入标准:西藏地区本地居民或进驻西藏地区 6 个月以上者。排除标准:①合并慢性左心功能不全;②合并需要介入手术或外科手术的先天性心脏病;③合并其他影响血流动力学稳定的疾病;④合并恶性肿瘤,生存期 <1 年;⑤合并下肢静脉血栓及肺动脉栓塞。最终纳入 360 例患者病历资料。心房颤动诊断依据入院后动态心电图结果以及既往有明确证据的心房颤动病史,高尿酸血症定义依据《高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识》^[8],即正常嘌呤饮食状态下,空腹 SUA 水平:男性 >420 $\mu\text{mol/L}$,女性 >360 $\mu\text{mol/L}$,依据 SUA 水平分为高尿酸血症组和尿酸正常组。采集患者一般临床资料,通过标准化问诊,获得有关心房颤动、冠心病、高血压、糖尿病、生活方式等人口学特征和病史资料。本研究方案已通过山南市人民医院伦理委员会审批。

1.2 研究方法

1.2.1 血液检测指标 所有患者在禁食 8 h 后,于次日清晨采集空腹静脉血样,从全血中分离血清,空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、SUA 等在 HITACHI 7600 Series 全自动分析仪上进行分析,所有检测指标均在采集血液标本后 2 h 内完成。

1.2.2 彩色多普勒超声心动图检查 所有患者均于入院 48 h 内采用 PHILIPS-EPIQ 7C 彩色多普勒超声心动图仪评估心脏大小、结构及功能。所有患者被要求在静息状态下平卧位测量,纳入患者均无先天性心脏病、风湿性心脏病及瓣膜性心脏病,所有超声检查均由经验丰富的超声科医生完成。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或非参数检验;非正态分布计量资料以

$M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用秩和检验;计数资料以例数与百分比表示,采用 χ^2 检验,并进行单因素和多因素 logistic 回归分析,以估计 SUA 与心房颤动之间的粗略和独立关联,使用交互回归模型检验男性和女性之间 SUA 水平与心房颤动患病率相关性的差异。数据用比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征 在纳入的 360 例患者中,男性 203 例,女性 157 例。与尿酸正常组相比,高尿酸血症组的心房颤动患病率明显增高(22.4% 比 10.7%, $P < 0.05$),且血肌酐、空腹血糖、血红蛋白、三酰甘油和 N 末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)也显著升高,差异有统计学意义(P 值均 <0.05)。超声心动图结果显示,高尿酸血症组的左房内径、左室内径及肺动脉压力明显高于尿酸正常组(P 值均 <0.05),射血分数显著低于尿酸正常组($P < 0.05$),但在射血分数减低[左室射血分数(LVEF) <50%]的患者中两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 高尿酸与心房颤动的发生率相关 本研究中,高尿酸血症患者占总样本量的 55.8%,单因素分析实验室结果显示,尿酸升高受试者的心房颤动发生率增加($P < 0.001$)。其他危险因素,如年龄、左房内径、右室内径和肺动脉压力与心房颤动发生显著相关(P 值均 <0.001)。对上述临床和生化协变量进行调整后,在总样本量中尿酸升高与心房颤动仍存在相关性($P = 0.037$)。见表 2。

2.3 性别亚组分析血尿酸水平与心房颤动的相关性 单因素分析,血尿酸分别与男性($P = 0.020$)和女性($P = 0.001$)的心房颤动发生相关,差异均有统计学意义。在调整其他混杂因素,包括年龄、性别、BMI、血压、血肌酐、空腹血糖、血红蛋白、NT-proBNP、LVEF、LA 内径、LV 内径、肺动脉压力、高血压、糖尿病、冠心病史等之后,作为连续变量的血尿酸与心房颤动患病率在女性中仍然独立相关($P = 0.024$),但男性没有这种关联($P = 0.342$)。见表 3。

3 讨论

研究^[9]表明 AF 的发生与炎症和氧化应激高度相关。SUA 是炎症和氧化应激的分子指标,已被发现与 AF 的发生和发展有关^[10-11]。高原地区由于气候、海拔及饮食习惯的原因,高尿酸血症患病率非常高,会进一步增加高原地区心房颤动的发生率。

表 1 2 组基线临床资料的比较

组别	例数	男性	BMI	年龄	收缩压	舒张压	尿酸	血肌酐	空腹血糖
		[例(%)]	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, mmHg)	($\bar{x} \pm s$, mmHg)	[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
尿酸正常组	159	87(54.7)	23.3 $\pm$ 2.5	61.4 $\pm$ 14.3	133.7 $\pm$ 15.0	86.5 $\pm$ 11.1	325.0(253.0,378.0)	63.7 $\pm$ 18.1	5.9 $\pm$ 1.8
高尿酸血症组	201	116(57.7)	23.6 $\pm$ 2.3	61.3 $\pm$ 14.5	132.7 $\pm$ 17.7	87.3 $\pm$ 12.4	491.0(435.5,585.0)	78.6 $\pm$ 29.3	6.3 $\pm$ 1.8
χ^2 、 t 或 Z 值		0.32	1.12	0.07	0.56	0.65	15.28	5.93	2.15
P 值		0.569	0.265	0.945	0.58	0.52	<0.001	<0.001	0.032

组别	例数	Hb	TG	TC	LDL-C	NT-proBNP	LVEF	LVEF <50%	LA 内径
		($\bar{x} \pm s$, g/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	[$M(P_{25}, P_{75})$, ng/L]	($\bar{x} \pm s$, %)	[例(%)]	($\bar{x} \pm s$, mm)
尿酸正常组	159	147.6 $\pm$ 28.7	1.1 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 1.1	2.4 $\pm$ 0.8	900.0(350.4,2 294.8)	61.4 $\pm$ 7.7	10(6.3)	35.7 $\pm$ 5.0
高尿酸血症组	201	160.8 $\pm$ 29.0	1.3 $\pm$ 0.7	3.7 $\pm$ 1.0	2.5 $\pm$ 0.9	1 665.5(473.5,5 085.0)	59.1 $\pm$ 8.1	20(10.0)	37.0 $\pm$ 6.8
t 、 Z 或 χ^2 值		4.31	2.08	1.55	1.46	3.15	2.68	1.56	2.09
P 值		<0.001	0.045	0.123	0.145	0.002	0.008	0.212	0.037

组别	例数	AF	LV 内径	RV 内径	肺动脉压力	高血压病	糖尿病	冠心病	吸烟史	饮酒史
		[例(%)]	($\bar{x} \pm s$, mm)	($\bar{x} \pm s$, mm)	($\bar{x} \pm s$, mmHg)	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]	[例(%)]
尿酸正常组	159	17(10.7)	52.1 $\pm$ 4.6	31.1 $\pm$ 4.0	48.5 $\pm$ 18.0	73(45.9)	11(6.9)	31(19.5)	11(6.9)	51(32.1)
高尿酸血症组	201	45(22.4)	53.7 $\pm$ 5.4	31.3 $\pm$ 4.2	53.2 $\pm$ 18.8	84(41.8)	17(8.5)	47(23.4)	16(8.0)	81(40.3)
χ^2 或 t 值		8.52	3.07	0.55	2.41	0.61	0.29	0.79	0.14	2.59
P 值		0.004	0.002	0.582	0.017	0.434	0.588	0.374	0.709	0.108

注: BMI 为体重指数; Hb 为血红蛋白; TG 为三酰甘油; TC 为总胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; NT-proBNP 为 N 末端 B 型利钠肽前体; LVEF 为左室射血分数; LA 为左心房; AF 为心房颤动; LV 为左心室; RV 为右心室; 1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 心房颤动的单因素及多因素回归分析

变量	单因素		多因素	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
尿酸	1.003(1.001~1.005)	<0.001	1.003(1.001~1.005)	0.037
年龄	1.066(1.039~1.093)	<0.001	1.077(1.042~1.112)	<0.001
LA 内径	1.248(1.181~1.319)	<0.001	1.294(1.207~1.387)	<0.001
RV 内径	1.065(1.002~1.131)	0.042	0.860(0.774~0.956)	0.005
肺动脉压力	1.027(1.012~1.042)	<0.001	1.034(1.012~1.057)	0.003

注: LA 为左心房; RV 为右心室。

表 3 不同性别血尿酸水平与心房颤动患病率的关系

变量	调整前		调整后	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
男性血尿酸	1.003(1.001~1.006)	0.020	1.002(0.998~1.005)	0.342
女性血尿酸	1.004(1.002~1.007)	0.001	1.004(1.001~1.008)	0.024
所有患者血尿酸	1.003(1.001~1.005)	<0.001	1.003(1.001~1.005)	0.037

本研究的结果表明,在久居高原地区人群中,患有高尿酸血症的心房颤动患病率明显高于 SUA 水平正常的人群,这与既往的结果^[12]一致。最近的一项包括横断面研究和队列研究的荟萃分析^[13]也报道了 SUA 与 AF 患病率之间的正相关关系。基于人群的前瞻性队列研究^[14-15]显示,基线 SUA 与心房颤

动风险增加相关。但本研究结果有所不同,在调整了其他心血管危险因素后,仅在总人群和女性中观察到 SUA 与 AF 的独立关联,而在男性中没有,这种不一致性可能由于纳入人群的种族和生活方式不同引起。Chen 等^[16]也发现 SUA 水平只影响女性的心房颤动。Fang 等^[17]的研究也得出高尿酸和 LA 增大之间的联系在女性中保持独立,但在男性中不是这样,这表明高尿酸与女性 LA 增大的风险有着特别的关系。这些结论与本研究结果基本一致。

在本研究中,通过单因素和多因素回归分析均得出,心房颤动的发生不仅与尿酸水平独立相关,同时与左房内径、右室内径、肺动脉压力有显著的相关性。这与既往的研究结论^[18]具有一致性。也验证了左房增大是心房颤动发生的重要危险因素,同时高原缺氧性肺动脉高压的存在以及所导致的右心室增大是心房颤动发生的独立危险因素。本研究结果显示在高尿酸血症组,其左房内径及肺动脉压力显著高于尿酸正常组。进一步说明了高尿酸血症导致心房颤动患病率增加的间接证据,可能是通过造成左房增大和肺动脉压力增高而实现的。

心房颤动的主要临床危险因素是高龄、男性、高血压、糖尿病、肥胖、心力衰竭、瓣膜病、心肌梗死、吸

烟和饮酒,但 B 型利钠肽和 C 反应蛋白^[19]等生物标志物也与 AF 相关。C 反应蛋白水平升高指示的全身炎症与 AF 的发生和持续相关^[20]。SUA 调节一些关键的促炎途径,并与一些炎症标志物^[21]相关。炎症可引起心房的氧化损伤,这可能有助于电重构和增加心房颤动^[22]的发生率。因此,SUA 可能是这种疾病的另一个有用的生物标志物,但是 SUA 影响心房颤动风险的机制尚不清楚。

本研究的一个局限性是单中心设计,不清楚降低 SUA 水平是否也会降低心房颤动的发病率和患病率。此外,在本研究中,SUA 和 AF 之间的关系也可能受到心房颤动的混杂危险因素(如高血压、糖尿病和血脂异常)的影响。然而,单因素和多因素 logistic 回归分析结果显示,SUA 是 AF 的独立危险因素。

参 考 文 献

- [1] KANNEL W B, ABBOTT R D, SAVAGE D D, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation; the Framingham study[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(17): 1018-1022.
- [2] ZAKERI R, MORGAN A D, SUNDARAM V, et al. Under-recognition of heart failure in patients with atrial fibrillation and the impact of gender: a UK population-based cohort study[J]. *BMC Med*, 2021, 19(1): 179.
- [3] GLENN A J, LO K, JENKINS D, et al. Relationship between a plant-based dietary portfolio and risk of cardiovascular disease: findings from the women's health initiative prospective cohort study[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(16): e021515. DOI: 10.1161/JAHA.121.021515.
- [4] MOULIN-MARES S, OLIOA P R, FARIA E R, et al. Association of uric acid with cardiovascular risk in Brazilian children and adolescents[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(1): 314-321.
- [5] YANG J, LOU L, ZHANG X, et al. The relationship between uric acid and the development, complication, and prognosis of atrial fibrillation; the views from a clinical study[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 27: 9355504.
- [6] ZHANG J, ZHENG R, LI H, et al. Serum uric acid and incident atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(11): 1774-1782.
- [7] SIMONNEAU G, MONTANI D, CELERMAJER D S, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801913.
- [8] 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.
- [9] SAMMAN TAHHAN A, SANDESARA P B, HAYEK S S, et al. Association between oxidative stress and atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(12): 1849-1855.
- [10] TAMARIZ L, HERNANDEZ F, BUSH A, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(7): 1102-1108.
- [11] KUWABARA M, NIWA K, NISHIHARA S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 137-142.
- [12] LIN W D, DENG H, GUO P, et al. High prevalence of hyperuricemia and its impact on non-valvular atrial fibrillation: the cross-sectional Guangzhou (China) Heart Study[J/OL]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e028007. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028007.
- [13] HONG M, PARK J W, YANG P S, et al. A mendelian randomization analysis: the causal association between serum uric acid and atrial fibrillation[J/OL]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(10): e13300. DOI: 10.1111/eci.13300.
- [14] LAN Q, WU H, ZHOU X, et al. Predictive value of uric acid regarding cardiometabolic disease in a community-dwelling older population in shanghai: a cohort study[J]. *Front Med (Lansanne)*, 2020, 7(2): 24.
- [15] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [16] CHEN Y, XIA Y, HAN X, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China[J/OL]. *BMJ Open*, 2017, 7(12): e019037. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019037.
- [17] FANG D, WANG N, CHEN Q, et al. The association between hyperuricemia and left atrial enlargement in healthy adults[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14): 1176.
- [18] TAHER R, SARA J D, PRASAD M, et al. Elevated serum uric acid is associated with peripheral endothelial dysfunction in women[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 37-43.
- [19] TSIIOUFIS C, KONSTANTINIDIS D, NIKOLAKOPOULOS I, et al. Biomarkers of atrial fibrillation in hypertension[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(5): 888-897.
- [20] STRUPPEK J, SCHNABEL R B, WALTHER C, et al. Periodontitis, dental plaque, and atrial fibrillation in the Hamburg City Health Study[J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259652. DOI: 10.1371/journal.pone.0259652.
- [21] WU L, EMMENS R W, VAN WEZENBEEK J, et al. Atrial inflammation in different atrial fibrillation subtypes and its relation with clinical risk factors[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(10): 1271-1281.
- [22] AULIN J, HIJAZI Z, LINDBÄCK J, et al. Biomarkers and heart failure events in patients with atrial fibrillation in the ARISTOTLE trial evaluated by a multi-state model[J]. *Am Heart J*, 2022, 251: 13-24.

(收稿日期: 2023-08-05)