



尿酸：在心血管疾病中的角色

鍾德生¹ 蔡崇煌²

導言

近120年來，高尿酸血症就一直被認為是造成心血管疾病、腎臟病、心臟衰竭等疾病的潛在危險因子，特別是原本患有高血壓及心臟病的病人。

雖然痛風及尿酸性腎結石，傳統上被認為是高尿酸的主要併發症，但是有愈多的證據認為高尿酸血症是心血管疾病及腎臟病的獨立危險因子。而降低尿酸值對原本患有高血壓的人而言，是否會因此降低整體心血管疾病的風險，目前仍無法確定。本篇的主要目的，即是探討高尿酸血症與心血管疾病如高血壓、鬱血性心臟衰竭、及腎臟疾病之間的關聯。

尿酸在人體內的代謝生理機制

尿酸是我們日常飲食及內生性嘌呤之最終代謝產物，嘌呤經黃嘌呤氧化酶(xanthine oxidase)代謝後產生尿酸，代謝地點主要位於肝臟及腸道。血清中的尿酸值可被許多因素短暫地影響，如運動、飲食，但持續性的高尿酸通常是由於腎臟的清除率下降造成的。而尿酸的

溶解度降低及 uricase enzyme 的缺乏，可造成一些臨床症狀如：痛風、腎結石。

流行病學的觀點

高尿酸血症一直以來被認為是代謝不良症候群的表現之一，如同高血壓、高血脂、肥胖、葡萄糖耐受不全一樣，是冠狀動脈疾病的高危險因子之一。然而，有許多的研究都提出強烈證據認為高尿酸值是心血管疾病死亡率的獨立危險因子。許多流行病的研究也顯示出尿酸值與心血管疾病的併發症如中風、心肌梗塞之死亡率有很大的關聯。而這種關聯在有糖尿病、鬱血性心臟衰竭、及冠狀動脈疾病的人身上，更是明顯。

一般人口的研究

NHAESI study 從30年前就對美國人口進行流行病學研究，而報告結果利用多重變異分析後發現，尿酸值的上升，不論男性、女性，都與心血管疾病、缺血性心臟疾病的死亡率有很大的關聯。其中血清尿酸值位於前1/4者(>7mg/dL)與最後1/4者(<5.4 mg/dL)比較起來，死亡率男性增加77%，女性更是增加了300%。

1 台中澄清醫院中港院區 家庭醫學科住院醫師

2 台中澄清醫院中港院區 家庭醫學科主任

關鍵字: fibromyalgia syndrome



高血壓

高血壓的病人常合併有高尿酸，原因可能與腎臟的清除率下降有關。研究發現，高血壓的病人若同時合併有高尿酸，其發生冠狀動脈疾病及心血管疾病的風險，比正常尿酸值的人，高出3-5倍之多。

SHEP study 發現，對於高血壓合併高尿酸的病人，給予降血壓藥物治療，即使血壓控制良好，高尿酸值仍是心血管疾病的高危險因子。

The worksite treatment program 對 8,690人提供抗高血壓的治療，研究顯示平均每升高1mg/dL的尿酸值，可使心血管疾病增加32%，其效應如同總膽固醇值每升高46mg/dL，收縮壓升高10mmHg。研究顯示，儘管血壓獲得良好控制，高尿酸值與心血管疾病的關聯仍持續。而這樣的結果，可能造成傳統降血壓藥物的優點，被其升高尿酸值的副作用所抵消。

心臟衰竭

在有心臟衰竭的病人，高尿酸值仍是預測病人死亡率的有效預測值，同時在評估是否須作心臟移植手術時亦是有效的評估工具。例如，心臟衰竭的病人，如果尿酸值高於13.3mg/dL，其死亡率較尿酸值低於6.6mg/dL者高出18倍之多。而在提供預後訊息方面，血清尿酸值可提供優於其它參考數值，如運動能

力，腎功能等，這些發現，顯示了血清尿酸值具有提供新診斷方式的潛力，同時亦暗示了血清尿酸值在心臟衰竭的病理生理機制中具有重要的角色。

冠狀動脈心臟疾病

研究發現，經由心臟血管攝影確定患有冠狀動脈疾病的人，若同時合併高尿酸，其值落在上1/4 group者，其死亡率是在下1/4 group者的5倍之多。同時，每增加1mg/dL的血清尿酸值，約提高26%的死亡率，其效應如同每升高10-12mmHg的收縮壓，約增加20-25%的心肌梗塞的機會。

糖尿病

有一個針對8,000位糖尿病人所做的研究顯示，若尿酸值位於上1/4group者，其中風的發生率增加，同時，尿酸值愈高(>4.9mg/dL)，其致命性與非致命性中風的風險也愈高。這樣的關聯，即使將其它心血管危險因子也考慮進去時，亦同樣明顯。

總結

上述的研究證據都顯示血清尿酸值與心血管疾病的死亡率及併發症有很強的獨立關聯性。且這些證據對於本身患有高血壓、心臟衰竭、或是糖尿病的病人而言，更是強而有力。

實證證據



幾個實驗證據皆暗示高尿酸值與微細血管構造及腎組織的惡化程度有關。例如有痛風的病人，亦有較高比例的微腎血管組織異常，包含動脈粥狀硬化、腎絲球硬化、腎小管萎縮。

高尿酸亦會增加血小板的凝聚及活化，對原本即患有冠狀動脈疾病的病人，亦會增加發生冠狀動脈栓塞的風險。

高尿酸值亦會造成內皮細胞功能不良，但這種結果並無法排除是由於黃嘌呤氧化酶過度活化所造成，而非高尿酸的影響。而尿酸值的升高也可能只是反應黃嘌呤氧化酶在內皮細胞的量而已。

高尿酸值造成心血管疾病及腎臟疾病的可能機制

高尿酸值在高血壓的病人很常見，例如每4位未治療的高血壓病人中，就有一位同時合併高尿酸，而在降血壓藥物中若同時含有利尿劑，也有一半病人同時出現高尿酸值，而惡性高血壓及腎功能不全者，更有75%的人合併有高尿酸。

血清尿酸可能是造成高血壓的前趨物質？或只是腎功能不良時的臨床表現？而腎功能不良時，本身亦會造成血清尿酸值升高及高血壓的發生。研究發現，血清尿酸值與高血壓的發生有很大的關聯，且可代表高血壓在發展中間過程的一個早期指標。

在高血壓病人中，合併有高尿酸的

原因並不清楚，但有幾個機制可以說明：一、高血壓會造成腎臟微血管病變及局部組織缺氧，造成乳酸增加，而乳酸增加會減少腎小管對尿酸的分泌，造成尿酸值升高。二、腎內缺血，亦會導致黃嘌呤氧化酶的活性增加，而造成尿酸值升高。三、可能因為高胰島素血症及交感神經之活化，導致腎臟鈉離子的調節機制改變，使小動脈壓升高及腎血流降低，最後使得尿酸分泌減少及血清尿酸值升高。

血清尿酸值升高也可能造成腎臟內腎小管間之疾病，而造成高血壓。例如痛風病人長期高尿酸血症，造成腎內結石及腎小管間之傷害，而尿酸結晶亦是發炎前趨物，它會活化補體，刺激嗜中性球釋放蛋白質酵素(protases)及氧化物，刺激巨噬細胞，活化血小板及促進凝集反應，破壞血管內皮細胞，最後造成高血壓。

尿酸值的降低與心血管疾病的預後

許多臨床研究在研究尿酸值及心血管疾病預後的關聯時，都提出尿酸在心血管疾病形成過程中，可能扮演一個重要因子。有些證據甚至提出降低尿酸值可影響心血管疾病的預後。例如：allopurinol 顯示可改善心臟衰竭病人的血管內皮細胞功能不良的問題，及降低做完冠狀動脈繞道手術後的併發症（包含術後死亡率、心率不整、inotrope 需要量增加等。）



然而，allopurinol 對心血管疾病的益處，可能與它的抗氧化特質有關，而非單純降尿酸功用而已，也可能來自其減少黃嘌呤氧化酶媒介產生的自由基，及促進微血管內NO活性所造成。

目前最主要問題

對於高尿酸與心血管疾病之間的關聯，目前仍然不是很清楚，最主要的問題是：

一、高尿酸直接導致心血管疾病？降低尿酸值是否可預防心血管疾病及腎臟病的發生？是否尿酸值降低至正

常值就不再是增加心血管疾病的危險因子？

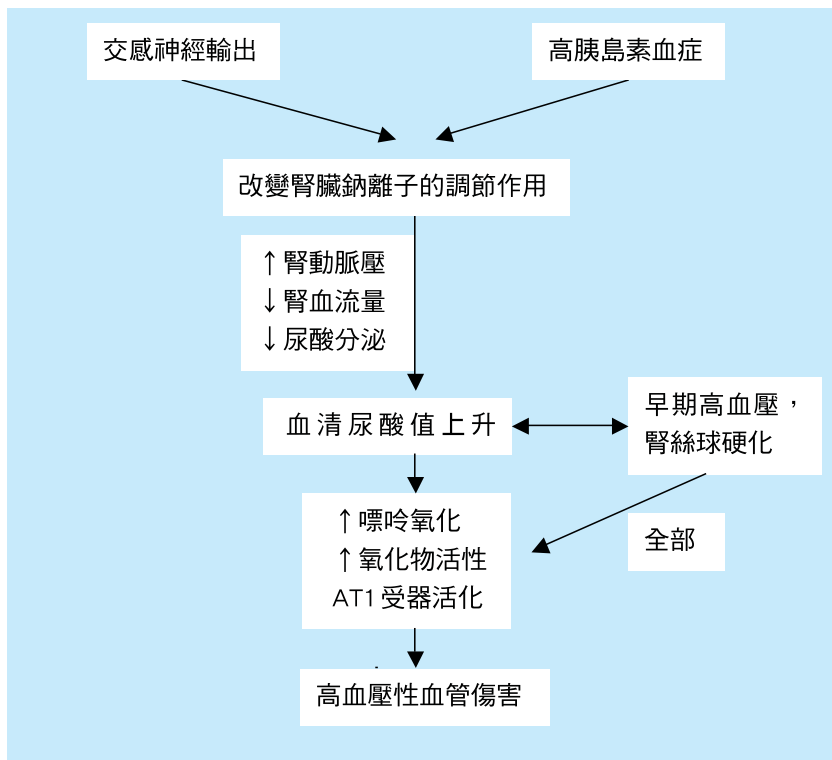
二、高尿酸血症只是心血管疾病中的附帶現象，而非危險因子？

三、高尿酸血症是一個內生性的抗氧化物，可能具有保護作用？

關於第一個可能性，雖然有一些令人興奮的研究結果，然而治療高尿酸血症，是否真的會減少心血管疾病的發生，仍需要更多的研究來證實。

關於第二種可能，過去研究發現，高尿酸會降低胰島素的敏感度，雖然高胰島素血症並不會直接影響血清尿

表一：說明尿酸代謝過程與高血壓產生之間的病理生理機制



資料來源：Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. Lancet 1998; 352:670-1.



酸值，但胰島素媒介的醣類代謝及脂肪堆積，與血清尿酸值有關，而血清尿酸值又與尿酸清除率成反比，由此可推論出胰島素與尿酸二者在腎臟中有交互作用存在。

胰島素可促進鈉離子的重吸收作用，而高尿酸亦可增加腎小管鈉離子的重吸收，由此可以解釋在代謝症候群中，高血壓發生率如此高的原因。

關於第三種可能性，高尿酸是一個強力抗氧化物質，因為動脈粥狀硬化與oxidative stress有關，所以高尿酸是否是保護身體免於氧化壓力的代償機制？如果是這樣，高尿酸的確是心血管疾病的早期指標，因為在心血管疾病中，尿酸的產生主要位於血管壁，尤其是內皮細胞，所以尿酸值的升高，可能是內皮細胞遭破壞時的早期指標。

結論

血清尿酸值是預測心血管疾病死亡率的獨立因子，而這種關聯並無法經由與痛風或是代謝症候群的關聯來解釋。

血清尿酸值是一個容易測量，又不貴的預測指標，但它究竟是一個“無辜的旁觀者或共謀”？或甚至是一個保護因子？對於這些問題，目前仍需要更多的臨床實驗來證實。

參考資料

1. Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 283; 18:2404-11.
2. Alderman M, Aiyer KJV: Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan *Current Medical Research and Opinion* 2004; 20:369-80.
3. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K et al: Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1546-51.
4. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH: Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997; 78:147-54.