

• 论著 • 获得性心脏病 •

术前血尿酸水平对心脏机械瓣膜置换术后发生机械通气时间延长的预测价值



李鑫, 张成鑫, 董文鹏, 葛圣林

安徽医科大学第一附属医院 心脏大血管外科 (合肥 230022)

【摘要】 目的 探讨心脏机械瓣膜置换患者术前血清尿酸(UA)水平与术后机械通气时间延长(PMV)之间的关系及其预测价值。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2017 年 12 月间在安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科行心脏机械瓣膜置换手术? 例患者的临床资料, 其中男 164 例, 平均年龄(55.6±11.4)岁; 女 147 例, 平均年龄(54.2±9.8)岁。根据患者术后机械通气时间是否>48 h, 分为 PMV 组(>48 h)和对照组。采用 Spearman 等级相关系数和 logistic 回归分析研究术前血清 UA 水平与术后 PMV 之间的关系。UA 对 PMV 的预测效能评价使用受试者工作特征(ROC)曲线完成。结果 311 例患者入选, 38 例(12.2%)发生术后 PMV。全部患者术前血清 UA 平均浓度为(6.11±1.94) mg/dl, PMV 组 UA 平均浓度显著高于对照组[(7.48±2.24) mg/dl vs. (5.92±1.82) mg/dl, $P<0.001$]。秩相关分析显示血清中 UA 的浓度与术后 PMV 的发生呈正相关($r_s=0.205$, $P<0.001$)。多因素 logistic 回归分析显示术前血清 UA 水平升高与心脏机械瓣置换术后 PMV 的发生独立相关[优势比(OR)=1.42, 95% 可信区间(CI) 1.13~1.78, $P=0.003$]。ROC 曲线分析术前 UA 对预测术后 PMV 的曲线下面积为 0.721, 95%CI 0.635~0.806, 6.40 mg/dl 为最佳截断值, 此时敏感性为 76.3%, 特异性为 63%。结论 术前血清 UA 水平升高是心脏机械瓣膜置换术后 PMV 的发生独立危险因素且具有较好的预测价值。

【关键词】 尿酸; 机械通气; 瓣膜置换; Logistic 回归; ROC 曲线

Predictive value of preoperative uric acid on postoperative prolonged mechanical ventilation in patients undergoing mechanical heart valve replacement

LI Xin, ZHANG Chengxin, DONG Wenpeng, GE Shenglin

Department of Cardiovascular Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, P.R.China

Corresponding author: GE Shenglin, Email: aydgs@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the association of preoperative serum uric acid (UA) levels with postoperative prolonged mechanical ventilation (PMV) in patients undergoing mechanical heart valve replacement. **Methods** Clinical data of 311 patients undergoing mechanical heart valve replacement in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2017 to December 2017 were retrospectively analyzed. There 164 males at age of 55.6±11.4 years and 147 females at age of 54.2±9.8 years. The patients were divided into PMV group (>48 h) and control group according to whether the duration of postoperative mechanical ventilation was greater than 48 hours. Spearman's rank correlation coefficient and logistic regression analysis were conducted to evaluate the relationship between preoperative UA and postoperative PMV. The predictive value of UA for PMV was undertaken using the receiver operating characteristic (ROC) curve. All reported P values were 2-sided, and P values less than 0.05 was statistical significance. **Results** A total of 311 patients were enrolled, 38 (12.2%) developed postoperative PMV. Preoperative serum UA level mean values were 6.11±1.94 mg/dl, while the mean UA concentration in the PMV group was significantly higher than that in the control group (7.48±2.24 vs. 5.92±1.82 mg/dl, $P<0.001$). Rank correlation analysis showed that UA was positively correlated with postoperative PMV ($r_s=0.205$, $P<0.001$). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that preoperative elevated UA was associated independently with postoperative PMV with odds ratio (OR)=1.42 and confidence interval (CI) 1.13~1.78 ($P=0.003$). The area under the ROC curve of UA predicting PMV was 0.72, 95% CI:

DOI: 10.7507/1007-4848.201806035

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目 (KJ2018A0180)

通信作者: 葛圣林, Email: aydgs@sina.com

0.635–0.806, 6.40 mg/dl was the optimal cut-off value, and the sensitivity and specificity was 76.3% and 63% at this time, respectively. **Conclusions** Preoperative elevated serum UA is an independent risk factor for postoperative PMV in patients undergoing mechanical heart valve replacement and has a good predictive value.

【Key words】 Uric acid; mechanical ventilation; valve replacement; logistic regression; receiver operating characteristic curve

机械通气时间延长 (PMV) 是心脏手术后的一种常见并发症, 可导致患者术后监护室治疗时间延长, 呼吸机相关性肺炎及死亡率的明显增加^[1-4]。尿酸 (UA) 是体内嘌呤代谢的终产物, 且主要通过肾脏排泄。研究^[5-7]显示血清 UA 是各种心血管疾病不良预后的危险因素, 如充血性心力衰竭, 肺动脉高压, 急性心肌梗死等。最近的研究^[8-10]表明在行心脏手术的患者中, UA 较高的患者往往需要更长的机械通气和监护室治疗时间。但上述研究未能确定术前血清 UA 水平升高是否是术后 PMV 的独立危险因素, 而目前国内外也缺乏关于 UA 与心脏机械瓣膜置换患者术后 PMV 之间关系的研究, 因此, 本研究的主要目的是探讨术前血清 UA 水平与术后 PMV 之间的关系, 以及 UA 对其相应的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 and 分组

回顾性分析 2017 年 1 月至 2017 年 12 月于安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科行心脏机械瓣膜置换的 311 例患者的临床资料。其中中男 164 例 (52.7%), 平均年龄为 (55.6±11.4) 岁; 女 147 例 (47.3%), 平均年龄为 (54.2±9.8) 岁。所有患者入院时记录性别、年龄、体重、体温、脉搏、呼吸、血压等基本信息。入院后完善血常规、尿常规、粪便常规、肝肾功能、电解质、止凝血、血型鉴定等检查, 所有血液标本均于次日清晨在空腹状态下获取。术前完善心脏彩超、心电图, 胸部 X 线片、腹部超声等检查, 年龄>50 岁者行冠脉造影检查。所有入选患者术前均明确诊断, 术前签署手术相关知情同意书, 术后即刻转入 ICU 行监护治疗, 记录每位患者从回到监护室到拔除气管插管的时间。术后拔管指征为: (1) 全身情况平稳, 神志清楚, 肌力正常, 自主呼吸潮气量 ≥ 8 ml/kg; (2) 循环稳定, 血压正常, 升压药用量减少或停用; (3) 引流液不多, 无出血及心包压塞现象; (4) 血气分析 $\text{PaO}_2 > 80$ mm Hg, $\text{PaCO}_2 < 45$ mm Hg, 氧浓度 $\leq 50\%$, 呼气末正压 (PEEP) ≤ 4 cm H_2O 。根据术后机械通气时间的长短将所有患者分为两组, 定义术后

机械通气时间 ≤ 48 h 为对照组, 机械通气时间 > 48 h 为 PMV 组。患者排除标准: 术前气管插管或使用球囊反搏 (IABP); 既往器官移植; 急诊手术或二次手术; 大血管疾病手术; 术后 48 h 内死亡者; 临床资料严重缺失。

1.2 研究方法

通过参考国内外相关文献^[11-12], 记录入院时患者性别、年龄、体重, 是否合并有高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 既往有无心脏手术史、吸烟史。记录术前血清 UA、肌酐 (Cr)、白蛋白 (ALB)、血红蛋白 (Hb) 水平, 估测肾小球率过滤 (eGFR), 超声心动图测定的左心室射血分数 (LVEF)、肺动脉收缩压 (PASP)。记录术中手术类型, 换瓣数量, 有无同期行其他相关手术, 主动脉阻断 (ACC) 时间及体外循环 (CPB) 时间。记录术后患者的机械通气时间, 住院时间, 住院期间二次插管、气管切开及死亡病例数。对于术后气管切开或二次插管的患者, 根据实际的机械通气时间, 分别将患者归为上述两组。

1.3 统计学分析

数据分析、处理及作图均采用 SPSS 16.0 统计软件包完成。连续型变量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数比较采用独立样本 t 检验。分类变量数据以例 (%) 表示, 两组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 等级相关系数分析术前血清 UA 浓度与术后 PMV 之间的相关性, 结果使用秩相关系数 r_s 描述。将收集到的所有可能与 PMV 有关的变量首先进行单因素分析, 然后将其中有统计学意义的变量纳入到多因素 logistic 回归分析中, 以筛选出 PMV 的独立危险因素, 并计算出相应的优势比 (OR) 及 95% 可信区间 (CI)。UA 对于 PMV 的预测效能评价使用受试者工作特征 (ROC) 曲线完成。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

所有患者中, 术后机械通气时间 > 48 h 共 38 例, PMV 发生率为 12.2%。全部患者血清 UA 平均

浓度为 (6.11 ± 1.94) mg/dL, 对照组 UA 平均浓度为 (5.92 ± 1.82) mg/dL, 而 PMV 组为 (7.48 ± 2.24) mg/dL, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。秩相关分析表明术前血清 UA 浓度与术后 PMV 的发生存在正相关性 ($r_s = 0.205$, $P < 0.001$), PMV 的发生率与 UA 浓度大致呈线性关系; 见图 1。

两组间的其他资料对比显示: 患者的年龄 [(58.9 ± 9.8) 岁 vs. (54.2 ± 10.7) 岁, $P = 0.016$]、血 Cr 水平 [(1.05 ± 0.68) mg/dL vs. (0.83 ± 0.26) mg/dL, $P < 0.001$]、LVEF $< 45\%$ (28.9% vs. 7.3% , $P < 0.001$)、eGFR < 60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻² (31.6% vs. 4.8% , $P < 0.001$)、CPB 时间 > 120 min (28.9% vs. 10.3% , $P = 0.001$)、同期行 CABG 术 (18.4% vs. 7.0% , $P = 0.017$)、二次插管 (7.9% vs. 0 , $P = 0.002$)、气管切开 (13.2% vs. 0.0% , $P < 0.001$) 及死亡 (10.5% vs. 1.5% , $P = 0.006$) 在两组间的差异均有统计学意义; 见表 1。

2.2 PMV 独立危险因素的多因素 logistic 回归分析

将表 1 中的年龄、UA、Cr、LVEF $< 45\%$ 、eGFR < 60 ml·min⁻¹·1.73 m⁻²、术中同期行 CABG 及 CPB 时间 > 120 min 等单因素分析有统计学意义的变量纳入到多因素 logistic 回归分析模型 (Model 1) 中, 结果显示术前血清 UA 水平增加 ($OR = 1.44$, $95\%CI 1.15 \sim 1.81$, $P = 0.002$), LVEF $< 45\%$ ($OR = 5.52$, $95\%CI 2.04 \sim 14.92$, $P = 0.001$) 和 CPB 时间 > 120 min ($OR = 4.81$, $95\%CI 1.79 \sim 11.91$, $P = 0.002$) 是术后 PMV 的独立危险因素; 见表 2。

以血清 UA 的平均浓度 6.11 mg/dl 为截断值,

将 UA 转换为二分类变量, 结果显示高尿酸组 (UA > 6.11 mg/dl) 比低尿酸组 (UA ≤ 6.11 mg/dl) 术后更容易发生 PMV (20.5% vs. 4.8% , $P < 0.001$)。将 UA 以二分类变量再次纳入与前相同的 logistic 回归模型 (Model 2) 中, 结果显示术前血清 UA 水平增加 ($OR = 4.99$, $95\%CI 1.95 \sim 12.81$, $P = 0.001$)、LVEF $< 45\%$ ($OR = 6.68$, $95\%CI 2.43 \sim 18.32$, $P = 0.001$) 和 CPB 时间 > 120 min ($OR = 4.38$, $95\%CI 1.63 \sim 11.81$, $P = 0.003$) 仍是术后 PMV 的独立危险因素; 见表 2。

2.3 UA 对术后 PMV 的预测价值

ROC 曲线结果显示: 术前血清 UA 对机械瓣膜置换患者术后 PMV 发生预测的曲线下面积 (AUC) 为 0.721, $95\%CI$ 为 0.635 ~ 0.806, $P < 0.001$ 。通过检验结果变量, 当敏感度和特异性之和为最大值时, 6.40 mg/dl 为最佳截断点, 此时敏感度为 76.3%, 特异性为 63%; 见图 2。

3 讨论

尽管心脏外科手术技术和围手术期管理水平已经有了很大提升, 但 PMV 仍是术后的一种常见并发症。目前关于 PMV 的定义各不相同, 各个研究报道的发生率也有很大的区别。一项包括 32 045 例患者的回顾性研究显示心脏术后 PMV (> 48 h) 的发生率可达 6.6%^[13], 而另一项研究则发现术后发生 PMV 的患者死亡率可超过 40%^[14]。因此, 早期识别 PMV 的独立危险因素, 对减少术后 PMV 的发生和改善患者的预后是非常有意义的。

研究表明血清中 UA 水平可反应体内黄嘌呤氧

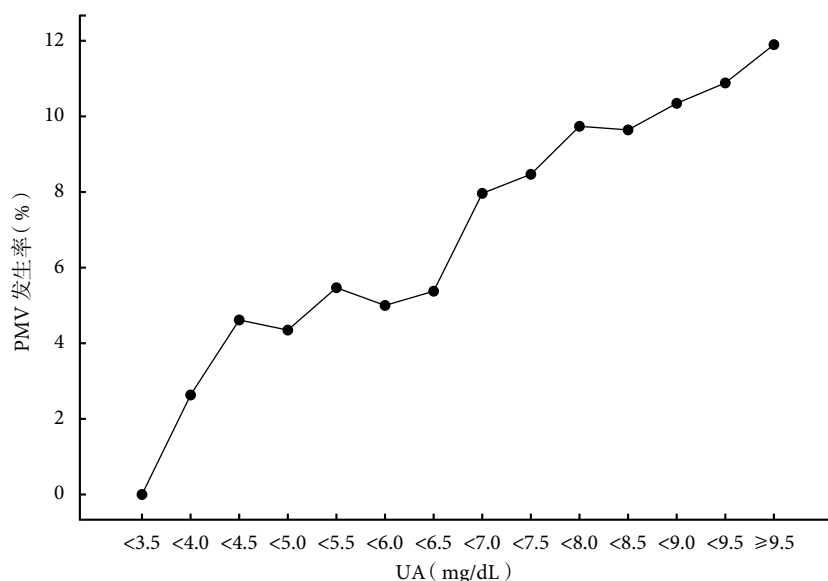


图 1 术前血清 UA 浓度与术后 PMV 发生率之间的关系

表 1 两组间的一般资料比较 (例/ $\bar{x}\pm s$)

变量	对照组 (n=273)	PMV 组 (n=38)	t 值/ χ^2 值	P 值
术前				
性别(男/女)	142/131	21/17	0.141	0.707
年龄(岁)	54.2±10.7	58.9±9.8	-2.414	0.016 [△]
体重(kg)	60.79±10.44	58.69±11.40	0.441	0.253
冠心病	46	9	1.070	0.301
糖尿病	10	2	0.001*	0.976
高血压	50	8	0.165	0.685
COPD	2	1	0.056*	0.813
LVEF<45%	20	11	17.376	<0.001 [△]
PASP (mm Hg)	44.5±14.47	45.4±16.21	-0.131	0.897
UA (mg/dl)	5.92±1.82	7.48±2.24	-4.831	<0.001 [△]
Cr (mg/dl)	0.83±0.26	1.05±0.68	-3.714	<0.001 [△]
eGFR<60ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	13	12	32.451	<0.001 [△]
ALB (g/L)	42.74±20.79	40.14±6.57	0.763	0.446
Hb (g/dL)	13.03±2.26	12.59±2.41	0.925	0.259
术中				
AVR	58	4	1.777*	0.135
MVR	108	15	<0.001	0.992
DVR	107	19	1.616	0.204
同期行 CABG 术	19	7	5.720	0.017 [△]
同期行房颤射频消融术	38	3	0.597*	0.440
CPB>120 min	28	11	10.625	0.001 [△]
ACC 时间 (min)	74.74±31.88	84.95±36.77	-0.915	0.367
术后				
机械通气时间 (h)	19.25±9.58	88.68±37.96	-25.190	<0.001 [△]
住院时间 (d)	31.88±13.54	34.66±12.94	0.862	0.235
二次插管	0	3	#	0.002 [△]
气管切开	0	5	#	<0.001 [△]
死亡(4	4	7.611*	0.006 [△]

AVR: 主动脉瓣置换; MVR: 二尖瓣置换; DVR: 双瓣置换; CABG: 冠状动脉旁路移植术; *: 校正 χ^2 值; #: Fisher 确切概率法, 无 χ^2 值; [△]: 差异有统计学意义

化酶活性, 后者是活性氧自由基产生的重要来源之一, 过多的活性氧导致的氧化应激反应会引起肺部一系列炎症反应和组织损伤^[15]。而且组织损伤越严重, UA 的浓度也越高^[16]。Martinon^[17]及 Amaral 等^[18]研究证实 UA 可通过 NLRP3 炎性复合体激活中性粒细胞分泌大量的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18, 可导致全身的炎症反应。在一项动物试验中^[19], 研究者发现通过吡非尼酮预处理抑制 NLRP3 炎性复

合体的活性和 IL-1 β 的分泌, 可以显著减轻内毒素引起的小鼠肺部的炎症反应和组织损伤。Ruggiero 等^[20]研究显示 UA 与炎症反应标志物 C-反应蛋白、IL-6 等存在明显的相关性。而 Aida 等^[21]研究也提示较高的血清 UA 水平与肺功能减退呈正相关性。上述研究均说明 UA 与体内氧化应激和炎症反应有关, 高水平的 UA 可以作为肺组织损伤和功能下降的标志, 因而, 术前伴有高水平 UA 的患者在经过

表 2 PMV 独立危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	Model 1			Model 2		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
UA (mg/dl)	1.44	1.15~1.81	0.002*	4.99	1.95~12.81	0.001*
LVEF<45%	5.52	2.04~14.92	0.001*	6.68	2.43~18.32	0.001*
年龄(岁)	1.03	0.99~1.07	0.106	1.04	0.99~1.08	0.079
Cr (mg/dl)	0.85	0.24~2.95	0.798	1.71	0.62~4.71	0.302
CPB 时间>120 min	4.81	1.79~11.91	0.002*	4.38	1.63~11.81	0.003*
eGFR<60 ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²	2.57	0.59~11.23	0.209	1.68	0.40~6.93	0.479
同期行 CABG	1.79	0.59~5.44	0.308	1.96	0.64~5.95	0.236

注：*：差异有统计学意义；CABG：冠状动脉旁路移植术；OR：优势比；CI：可信区间

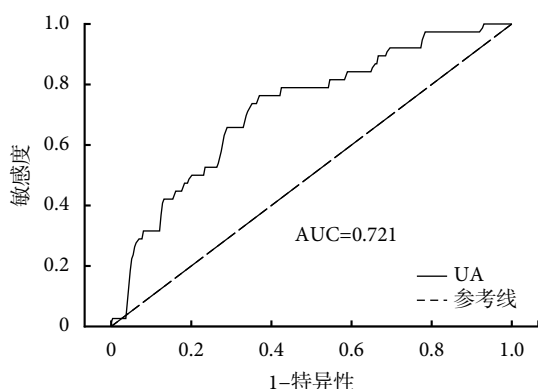


图 2 UA 对术后 PMV 预测价值的 ROC 曲线

手术和体外循环的打击后，术后可能更易出现肺部并发症进而导致拔管困难。

Lapsia 等^[8]回顾性分析 190 例行心血管手术患者的临床资料，结果显示术前 UA ≥ 7 mg/dl 的患者术后住院时间和机械通气时间[(2.4 \pm 0.4) d vs. (20.4 \pm 4.5) d, $P=0.001$]均显著延长。Yong 等^[9]回顾性分析 1 093 例行心血管手术的成人患者资料，结果显示当 UA ≥ 6.5 mg/dl 时，术后患者戴管时间 >24 h 的比例明显增加(21.0% vs. 15.7%, $P=0.048$)。然而上述研究的主要目的是研究术前血清 UA 水平与心脏术后急性肾损伤之间的关系，未能确定 UA 是否是心脏术后 PMV 发生的独立危险因素。本研究发现行机械瓣置换手术患者术前的血清 UA 水平与术后 PMV 的发生有明显的相关性，经单因素分析筛选出有统计学意义的其他指标后，再分别将 UA 以连续型和二分类变量一起同这些指标纳入相同的多因素 logistic 回归模型中，结果均发现术前 UA 升高是术后 PMV 的独立危险因素。经 ROC 曲线分析显示，UA 对术后 PMV 也有较好的预测效能(AUC=0.72, 95%CI 0.64~0.81)。同时，本研究也

发现术前 LVEF $<45\%$ 和术中 CPB 时间 >120 min 也是 PMV 的独立危险因素，这与国内外的其他研究也是一致的，因此，术前尽量改善患者的心功能、术中减少转机时间也是预防术后 PMV 的一项重要措施。

本研究的不足之处包括：(1)这是一个样本量较小的回顾性研究，因此可能存在一定的偏倚，以后的研究需要进一步扩大样本量。(2)尽管本研究已经纳入较多的潜在危险因素，并进行多因素 Logistic 回归分析以增加结论的可靠性，但是不能排除其他隐藏的危险因素可能对结果造成的影响。(3)本研究纳入的对象均是接受机械瓣膜置换的患者，结论的外部真实性受到一定限制。

综上所述，本研究显示术前 UA 是机械瓣膜置换术后 PMV 的独立危险因素，且具有较好的预测价值。因此，术前对于 UA 升高的患者予以积极的干预可能会减少术后发生 PMV 的风险，但本研究结论需要大样本的前瞻性的随机对照试验加以验证。

参考文献

- 1 Fernandez-Zamora MD, Gordillo-Brenes A, Banderas-Bravo E, et al. Prolonged Mechanical Ventilation as a Predictor of Mortality After Cardiac Surgery. *Respir Care*, 2018, 63(5): 550-557.
- 2 He S, Chen B, Li W, et al. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(6): 3148-3155.e3141-3145.
- 3 Vora CS, Karnik ND, Gupta V, et al. Clinical Profile of Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation and their Outcome in a Tertiary Care Medical ICU. *J Assoc Physicians India*, 2015, 63(10): 14-19.
- 4 Loss SH, de Oliveira RP, Maccari JG, et al. The reality of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a multicenter study. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015, 27(1): 26-35.
- 5 Lazzeroni D, Bini M, Camaiera U, et al. Serum uric acid level

- predicts adverse outcomes after myocardial revascularization or cardiac valve surgery. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(2): 119-126.
- 6 Holme I, Aastveit AH, Hammar N, *et al.* Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med*, 2009, 266(6): 558-570.
 - 7 Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, *et al.* Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, 2003, 107(15): 1991-1997.
 - 8 Lapsia V, Johnson RJ, Dass B, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for acute kidney injury. *Am J Med*, 2012, 125(3): 302.e309-317.
 - 9 Joung KW, Jo JY, Kim WJ, *et al.* Association of preoperative uric acid and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28(6): 1440-1447.
 - 10 Lee EH, Choi JH, Joung KW, *et al.* Relationship between Serum Uric Acid Concentration and Acute Kidney Injury after Coronary Artery Bypass Surgery. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10): 1509-1516.
 - 11 Oura K, Morisawa T, Kamisaka K, *et al.* Determinants of prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Kyobu Geka*, 2014, 67(7): 528-532.
 - 12 Bartz RR, Ferreira RG, Schroder JN, *et al.* Prolonged pulmonary support after cardiac surgery: incidence, risk factors and outcomes: a retrospective cohort study. *J Crit Care*, 2015, 30(5): 940-944.
 - 13 Sharma V, Rao V, Manlhiot C, *et al.* A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 153(1): 108-115.
 - 14 LoCicero J, 3rd, McCann B, Massad M, *et al.* Prolonged ventilatory support after open-heart surgery. *Crit Care Med*, 1992, 20(7): 990-992.
 - 15 Kataoka H, Yang K, Rock KL. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat reduces tissue uric acid content and inhibits injury-induced inflammation in the liver and lung. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 174-179.
 - 16 Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*, 2001, 38(4 Suppl 10): 4-8.
 - 17 Martinon F, Petrilli V, Mayor A, *et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, 440(7081): 237-241.
 - 18 Amaral FA, Costa VV, Tavares LD, *et al.* NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B(4) in a murine model of gout. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 474-484.
 - 19 Li Y, Li H, Liu S, *et al.* Pirfenidone ameliorates lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Mol Immunol*, 2018, 99: 134-144.
 - 20 Ruggiero C, Cherubini A, Miller E, 3rd, *et al.* Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years. *Am J Cardiol*, 2007, 100(1): 115-121.
 - 21 Aida Y, Shibata Y, Osaka D, *et al.* The relationship between serum uric acid and spirometric values in participants in a health check: the Takahata study. *Int J Med Sci*, 2011, 8(6): 470-478.

收稿日期: 2018-06-07 修回日期: 2018-08-02

本文编辑: 刘雪梅