

• 综述 •

开放科学
(资源服务)
标识码(OSID)

高尿酸血症相关肾损伤机制的研究进展

路维 周芸

山西医科大学第五临床医学院, 太原 030012

通信作者: 周芸, Email: zhouyun_sx@163.com

【摘要】 高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的发病率逐年升高, 其与慢性肾脏病的关系越来越受到重视, 研究发现两者间存在独立相关性, 但其具体机制尚不清楚。本文通过从尿酸的病理生理学和 HUA 的发病机制等角度出发, 对 HUA 相关肾损伤机制的研究进展进行梳理总结, 并对降尿酸治疗对肾脏的影响、尿酸水平与肾损伤的关系进行了讨论。基于此对 HUA 相关肾损伤的机制及治疗时机等问题提出思考。

【关键词】 尿酸; 高尿酸血症; 肾损伤

基金项目: 山西省实验动物基因工程研究中心(晋卫规划函[2021]23号); 山西省疾病模型动物研发创新基地(YDZJSX2021B014)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.013)

Research advances on the mechanism of hyperuricemia-associated renal injury

Lu Wei, Zhou Yun

College V of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China

Corresponding author: Zhou Yun, Email: zhouyun_sx@163.com

【Abstract】 The incidence of hyperuricemia (HUA) has been rising year by year. And its relationship with chronic kidney disease (CKD) has received more and more attention. Many studies have detected an independent correlation between HUA and CKD. However, the exact mechanism remains elusive. This review summarizes the latest researches on the mechanism of HUA-associated renal injury through elucidating the pathophysiology of uric acid and the pathogenesis of HUA. Besides, the effects of uric acid-lowering therapy on kidney and the relationship between uric acid levels and renal injury are also discussed. Furthermore, the mechanism of HUA-associated renal injury and the timing of treatment are elaborated.

【Key words】 Uric acid; Hyperuricemia; Renal injury

Fund program: Gene Engineering Research Center for Experimental Animals of Shanxi Province([2023]23); Disease Animal Modeling Research & Innovation Base of Shanxi Province (YDZJSX2021B014)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2023.08.013)

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)在临床上是常见的代谢性疾病, 其患病率逐年升高, 是继高血压、高血糖、高血脂之后的“第四高”^[1], 也逐渐与高同型半胱氨酸血症、高胰岛素血症合称为“新三高”。越来越多的证据表明, 不论成人还是儿童, HUA 均是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发生发展的独立危险因素^[2-3]。因此, 关于 HUA 相关肾损伤机制的研究可能对预防和延缓 CKD 具有重要意义。

一、尿酸的病理生理学

尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 主要在肝脏中产生。生

理状态下, 大约 2/3 的尿酸经肾脏排出体外, 1/3 经胃肠道排泄^[4]。在正常生理 pH 值(7.4)下, 尿酸的生理溶解度为 380 $\mu\text{mol/L}$, 尿酸转运蛋白有助于将溶解度极限提高到 420 $\mu\text{mol/L}$ 左右, 超过溶解度极限时, 单钠尿酸盐晶体(monosodium urate crystal, MSUC)就会形成并沉积, 进而导致 HUA 及其并发症的发生^[5]。

二、HUA 发病机制

根据最新指南^[6]: 无论男女, 非同日 2 次血尿酸水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$ 则称为 HUA。根据尿酸的病理生理学机制,

尿酸生成过多和/或排泄不足是 HUA 的主要病因。高嘌呤饮食、嘌呤代谢缺陷性遗传病、肿瘤溶解综合征、横纹肌溶解等均可导致尿酸产生增加。肾脏的尿酸排泄是一个复杂的过程,涉及肾小球滤过、肾小管重吸收、肾小管分泌与分泌后再吸收。吸收与分泌由肾近端小管中表达的各种尿酸转运蛋白介导,尿酸转运蛋白调节异常会导致 HUA, 90% 的 HUA 患者是由尿酸排泄不足引起的^[7]。

随着 HUA 患病率的大幅升高,分子机制的研究变得更加深入,人们越来越重视对相关基因或蛋白质多态性与 HUA 关系的研究。研究表明,尿酸转运蛋白的单核苷酸多态性和基因变异可能与 HUA 密切相关^[7]。除此之外,一项针对 Uox-KO(尿酸氧化酶基因敲除)小鼠的研究表明,肠道生态失调促进嘌呤代谢紊乱也可引起 HUA^[8]。因此,基因和肠道微生物群或许可成为预防和个体化临床治疗 HUA 的新目标,但目前关于导致 HUA 的关键基因突变和细菌菌株的研究相对较少,未来还需要进一步探索。

三、HUA 相关肾损伤机制

1. 尿酸盐晶体沉积引起肾损伤 血尿酸超过溶解度极限(420 $\mu\text{mol/L}$)时, MSUC 就会形成并沉积在关节、肾脏及其他组织内,引起组织损伤。当累及肾脏时可表现为三种不同的形式:尿酸性肾石病、无菌性间质性肾炎、梗阻性肾病。尿酸性肾石病多无症状,结石较大时可发生肾绞痛和血尿。梗阻性肾病较罕见,主要由于化疗、肿瘤溶解等造成髓质的集合管、间质和输尿管被高浓度尿酸阻塞,导致肾积水、炎症、肾小球萎缩、肾小管扩张坏死,甚至急性肾衰竭^[9]。无菌性间质性肾炎临床上最常见,此处重点讨论。

MSUC 引起无菌性间质性肾炎主要通过免疫反应介导。首先, MSUC 诱发的炎症依赖于巨噬细胞表面的 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)触发一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)激活,导致瞬时受体电位 V1 激活和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)释放^[10]。CD14 蛋白与 MSUC 的直接结合增强了 TLR4 对 MSUC 的信号反应^[11]。还有研究证明, MSUC 增加细胞间黏附分子 1 的表达和人肾系膜细胞与人单核细胞细胞之间的黏附,诱导单核细胞炎症反应,该过程涉及 TLR2/4-p38-ICAM1 通路和 TLR2/4 非依赖性 ASC-p38-ICAM1 轴^[12]。其次, MSUC 结合补体 C1q 蛋白激活补体经典途径或活化补体 C3 激活补体旁路途径,该两种途径均触发 C5a 形成,进而产生活性氧释放大 IL-1 β 等炎症因子,导致募集白细胞引起无菌性炎症^[13]。C5a 受体拮抗剂目前已用于其他一些疾病的临床前研究,如抑制血管紧张素 II 诱导的高血压心肌重构。然而,目前尚缺乏评估 C5a 受体拮抗剂对 HUA 相关肾损伤疗效的研究。另外, MSUC 通过增加 T 细胞受体复合物 zeta 链磷酸化直接诱导后者的激活。同时, MSUC 增加 T 细胞增殖转录因子 c-Myc 的表达并诱导 T 细胞增殖^[14]。值得一提的是, MSUC 引起肾小管阻塞、炎症和间质纤维化,随后引起尿

酸盐晶体肉芽肿,并伴有促炎性 M1 样巨噬细胞浸润。靶向 M1 样巨噬细胞可以减轻肉芽肿性间质性肾炎和随后的 CKD 进展^[15]。总之, MSUC 通过单核巨噬细胞、T 细胞和补体系统介导肾脏炎症反应,导致肾间质纤维化、动脉硬化和随后的肾功能不全。

2. 可溶性尿酸诱发炎症反应 在未形成尿酸盐结晶时,高水平的可溶性尿酸同样可以通过炎症反应引起肾损伤。在 HUA 小鼠模型中,肾小管间质的单核细胞趋化蛋白 1 表达增加,伴随巨噬细胞浸润,其中以 M1 巨噬细胞为主,导致肾损伤和纤维化^[16]。然而,其中具体的信号通路作者并未进一步探究。还有研究表明,高浓度的尿酸通过刺激单核细胞和巨噬细胞,激活 Toll 样受体 4/核因子 κ 因(TLR4/NF- κ B)途径,调控无致炎活性的 IL-1 β 前体的基因转录及释放^[17]。其次,尿酸通过氧化应激、K⁺外流、ATP 生成减少和结合分散的高尔基体反面网络等途径介导 NLRP3 炎症小体的激活^[18-20],通过 NLRP3/IL-1 β 信号通路产生成熟的炎症因子 IL-1 β ,诱导一系列炎症和促纤维化介质的合成^[20],导致肾脏血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)增殖、内皮细胞损伤、上皮细胞间质转化及纤维化。需要注意的是,免疫细胞吞噬 MSUC 也可激活 NLRP3 炎症小体^[21]。目前上述研究仅在血尿酸升高的早期 CKD 大鼠模型中进行,并没有进一步验证在单纯 HUA 大鼠中尿酸是否同样具有该效应。

3. HUA 导致内皮功能障碍 较高水平的血清尿酸与内皮功能受损的患病率呈正相关^[22]。一项病例对照研究发现无症状 HUA 患者存在显著的内皮功能障碍^[23]。据研究,尿酸可直接作用于内皮细胞,通过激活内皮细胞中高迁移率族蛋白 B1/晚期糖基化终产物受体(HMGB1/RAGE)信号通路抑制内皮细胞 NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达和 NO 生成,升高血清中内皮损伤标志物血管性血友病因子浓度,使血管舒张受限、内皮功能障碍和血管重塑^[24-25]。还有研究表明,可溶性尿酸激活局部肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)并上调肾素受体在内皮细胞中的广泛表达,产生的高浓度血管紧张素 II 除了参与血压调节和血管重塑外,还通过上调 NADPH 氧化酶 4 的表达和产生活性氧引起氧化应激,损伤内皮细胞内蛋白质、脂质、细胞核和线粒体 DNA,进一步加重 HUA 诱导的内皮系统损伤^[25-26]。血管紧张素转换酶抑制剂和清除活性氧可改善内皮功能^[25]。由此可见,尿酸通过减少 NO 生成、激活 RAS、氧化应激等改变内皮功能,进而影响肾功能。

4. HUA 诱导肾纤维化 尿酸一方面诱导 E 钙粘蛋白的 mRNA 下调使后者产生减少,另一方面经过泛素化使后者降解增加,这种表达变化在肾小管上皮细胞分化和肾纤维化中具有重要作用^[27-28]。此外,尿酸通过氧化应激和增加糖萼(是一种覆盖于血管内皮细胞顶膜表面的多糖蛋白复合物,对内皮损伤起到第一道防御作用)脱落诱导肾小

管上皮细胞和毛细血管内皮细胞表型转变,导致肾小管间质纤维化^[27,30]。另外,尿酸激活 RAS,上调血管紧张素 II,促进血管收缩、VSMC 增殖,引起血管壁增厚、管腔闭塞,导致肾小动脉病变和肾脏灌注不足,加速肾小管间质炎症和纤维化^[29]。除此之外,尿酸也可以通过上调环氧化酶-2 表达进一步促进 VSMC 增殖^[29]。值得注意的是,沉默信息调节因子 1(silent information regulation 2 homolog 1, SIRT1)具有抗氧化应激作用,一项动物实验表明,HUA 可能通过抑制 SIRT1/eNOS 的表达,促进肾组织纤维化并损害肾功能^[31]。另外,Bao 等^[32]发现,HUA 诱导的自噬也与肾成纤维细胞的激活和肾纤维化的发展有密切联系。上述研究表明,尿酸可以通过细胞转分化、激活 RAS、促进 VSMC 增殖和氧化应激以及自噬引起肾纤维化。

5. 其他机制 研究表明,HUA 引起的肾脏损害常与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有关。胰岛素通过两种途径调节肾脏内皮细胞的稳态:通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 途径刺激内皮细胞产生 NO 并抑制炎症反应;通过 Ras/Raf/MAPK 途径调节内皮细胞的有丝分裂、生长和分化。当存在 HUA 时,高浓度尿酸通过干扰胰岛素信号传导,减少胰岛素诱导的 eNOS 的激活及表达和内皮细胞 NO 合成,导致内皮细胞 IR 的发展。尿酸诱导的内皮细胞 IR 进而转化为内皮功能受损和 NO 依赖性血管舒张受损^[33]。

值得注意的是,HUA 患者高血压与肾损伤之间的关系存有争议。据报道,HUA 通过 RAS 激活、氧化应激、内皮功能障碍与内皮 NO 降低介导高血压的发生,进而促进肾小球前小动脉内侧增厚和肾小管间质纤维化,加速肾功能恶化^[34]。还有观点认为血尿酸升高会导致肾脏的微血管和炎症改变,后者导致盐敏感性高血压^[35]。因此,HUA 相关肾损伤的机制中,是否有高血压的参与以及如何参与还有待进一步验证。

最新研究表明,尿酸进入肾小管上皮细胞后使细胞外调节蛋白激酶活化,进而激活 Caspase-8、Caspase-3、NLRP3,切割 gasdermin E(GSDME)形成 GSDME-N 末端,从而诱导肾小管上皮细胞的细胞焦亡^[36]。然而,NLRP3 如何在此信号通路中调节 GSDME 的切割需要进一步研究。

四、降尿酸治疗对肾脏的影响

HUA 尤其是无症状 HUA 患者是否需要药物治疗,各国建议不同。欧美专家多不推荐,而亚洲国家多较积极。中国专家推荐无合并症时,血尿酸 $\geq 540 \mu\text{mol/L}$ 则开始降尿酸治疗;合并有高血压、血糖或血脂代谢异常、肥胖、心功能不全、肾功能不全时,血尿酸 $\geq 480 \mu\text{mol/L}$ 则开始降尿酸治疗^[6]。降尿酸药物主要包括抑制尿酸生成类药物和促进尿酸排泄类药物。前者主要是黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)抑制剂,包括别嘌醇和非布司他;后者主要包括苯溴马隆和丙磺舒。最近的多项研究表明,治疗 HUA

可以预防和延缓 CKD 的发生和发展。一项对无症状 HUA 进行降尿酸治疗的荟萃分析显示,别嘌醇有肾脏保护作用,且不会导致更高的安全事件风险^[37]。另外,Zhang 等^[38]报告也证实了降低尿酸治疗可有效延缓 CKD 的进展。降低尿酸的益处是由尿酸本身的减少引起的,还是由 XOD 的抑制引起的。试验的结果表明,苯溴马隆和非布司他均能降低 CKD 患者的血尿酸水平和肾衰竭风险^[39]。所以目前认为降尿酸治疗的益处主要来自尿酸本身的减少,抑制 XOD 可能放大其效果,但还需要通过可靠的实验研究来评估^[40]。除了传统降尿酸药物,一项动物实验表明,间充质干细胞可以通过旁分泌方式有效减弱尿酸诱导的肾损伤,这可能是 HUA 相关肾损伤的一种潜在治疗方法^[41]。

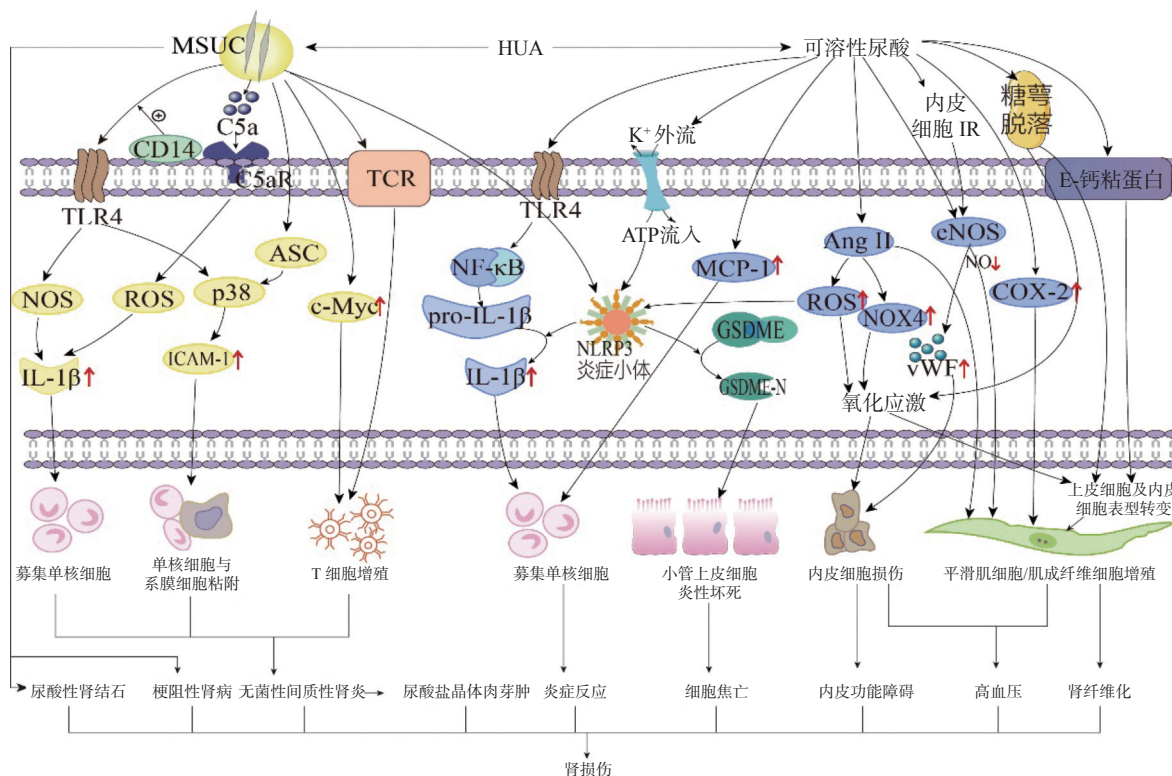
也有研究未发现降尿酸的益处。韩国一项纳入了 2042 例 CKD 患者的预后队列研究显示,虽然 HUA 可能是肾功能不良预后的独立危险因素,但别嘌醇和非布司他并未显示出肾脏保护作用^[42]。另一项研究显示,针对 CKD3 期伴无症状 HUA 患者,别嘌醇不能缓解肾功能的下降。观察性研究的结果是不同的,仍缺乏大规模的随机对照试验来证实无症状 HUA 伴或不伴 CKD 患者降低尿酸的益处^[43]。

五、尿酸水平与肾损伤的关系

大多数研究表明 HUA 与 CKD 之间存在相关性,但也有一些研究提示肾功能的下降与低尿酸血症之间存在关联。尿酸在血浆中是一种重要的抗氧化剂,低尿酸血症可能通过降低抗氧化能力来增加肾功能下降的风险。除此之外,低尿酸血症也与尿石症和运动性肾损伤有关^[44]。日本学者发现,健康受试者血清尿酸水平的轻度升高或降低均与肾血流动力学异常以及肾功能下降显著相关^[45]。还有一项纳入了 6779 例日本受试者的前瞻性研究表明,低尿酸水平是女性患 CKD 的重要危险因素,与男性无关^[46]。然而,同样是前瞻性研究(纳入了 9695 例受试者),韩国专家发现,男性中 CKD 发生的风险增加与血尿酸水平的降低有关^[47]。因此,过度治疗 HUA 则可能导致低尿酸血症,进一步影响肾功能。然而,此发现仅局限于临床研究,尚缺乏细胞实验和动物实验进行验证。目前,国内外对降尿酸治疗时尿酸水平控制的最低阈值的研究甚少,尚没有统一标准,中国专家推荐尿酸水平应控制在 $240\sim 420 \mu\text{mol/L}$ ^[6]。

六、总结与展望

综上所述,随着 HUA 发病率增加,CKD 的发生发展也受到影响。HUA 相关肾损伤的机制主要包括尿酸盐晶体沉积、炎症反应、内皮功能障碍、肾纤维化、IR 和细胞焦亡,高血压也有可能介导 HUA 相关肾损伤(图 1)。另外,学者们越来越重视基因、代谢通路等新型医学方法,这可能成为研究 HUA 相关肾损伤机制的新思路,为靶向治疗 HUA 相关肾损伤铺平了道路。然而,与人类不同的是,小鼠体内的尿酸可以被尿酸氧化酶分解为尿囊素,故动物实验过程中可能产生额外的细胞因子影响实验结果,且由于临床患



注: MUSC 为单钠尿酸盐晶体; HUA 为高尿酸血症; TLR 为 Toll 样受体; NOS 为一氧化氮合酶; ROS 为活性氧; IL 为白细胞介素; TCR 为 T 细胞受体; NF-κB 为核因子 κB; NLRP 为 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白; MCP 为单核细胞趋化蛋白; Ang 为血管紧张素; COX 为环氧合酶。

图 1 高尿酸血症相关肾损伤的机制图

者远比动物实验或细胞实验模型复杂, 临床患者多伴有其他系统的合并症, 所以 HUA 相关肾损伤的机制及治疗时机仍需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

[1] 魏若妍, 张源, 张复亮, 等. 上海市徐家汇街道老年人高尿酸血症、痛风患病状况及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(16): 1954-1959, 1972. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.286.
Wei RY, Zhang Y, Zhang FL, et al. Prevalence and associated factors of hyperuricemia and gout in elderly people in xujiahui subdistrict, Shanghai[J]. Chin Gen Pract, 2019, 22(16): 1954-1959, 1972. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.286.

[2] Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 984-992. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.06.015.

[3] Aiumtrakul N, Wiputhanuphongs P, Supasynhdh O, et al. Hyperuricemia and impaired renal function: a prospective cohort study[J]. Kidney Dis, 2021, 7(3): 210-218. DOI: 10.1159/000511196.

[4] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.

[5] Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension[J]. Pulse, 2016, 3(3/4): 242-252. DOI: 10.1159/000443769.

[6] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
Chinese Society of Endocrinology. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China(2019)[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.

[7] Wang Z, Cui T, Ci XY, et al. The effect of polymorphism of uric acid transporters on uric acid transport[J]. J Nephrol, 2019, 32(2): 177-187. DOI: 10.1007/s40620-018-0546-7.

[8] Song SY, Lou Y, Mao YY, et al. Alteration of gut microbiome and correlated amino acid metabolism contribute to hyperuricemia and Th17-driven inflammation in Uox-KO mice[J]. Front Immunol, 2022, 13: 804306. DOI: 10.3389/fimmu.2022.804306.

[9] Khanna P, Johnson RJ, Marder B, et al. Systemic urate deposition: an unrecognized complication of gout?[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3204. DOI: 10.3390/jcm9103204.

[10] Rossato MF, Hoffmeister C, Trevisan G, et al. Monosodium urate crystal interleukin-1β release is dependent on Toll-like receptor 4 and transient receptor potential V1 activation[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(1): 266. DOI: 10.1093/rheumatology/kez384.

[11] Scott P, Ma H, Viriyakosol S, et al. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals[J]. J Immunol, 2006, 177(9): 6370-6378. DOI: 10.4049/jimmunol.177.9.6370.

[12] Luo SF, Chin CY, Ho LJ, et al. Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: implications for the pathogenesis of gouty nephropathy[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53(1): 23-32.

- DOI: [10.1016/j.jmii.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.12.004).
- [13] Khameneh HJ, Ho AWS, Laudisi F, et al. C5a regulates IL-1 β production and leukocyte recruitment in a murine model of monosodium urate crystal-induced peritonitis[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 10. DOI: [10.3389/fphar.2017.00010](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00010).
- [14] Eleftheriadis T, Pissas G, Sounidaki M, et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4): 365-369. DOI: [10.3892/br.2017.960](https://doi.org/10.3892/br.2017.960).
- [15] Sellmayr M, Hernandez Petzsche MR, Ma QY, et al. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(12): 2773-2792. DOI: [10.1681/ASN.2020040523](https://doi.org/10.1681/ASN.2020040523).
- [16] Jing P, Shi M, Ma LA, et al. Mechanistic insights of soluble uric acid-related kidney disease[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(30): 5056-5066. DOI: [10.2174/0929867326666181211094421](https://doi.org/10.2174/0929867326666181211094421).
- [17] Alberts BM, Barber JS, Sacre SM, et al. Precipitation of soluble uric acid is necessary for in vitro activation of the NLRP3 inflammasome in primary human monocytes[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(9): 1141-1150. DOI: [10.3899/jrheum.180855](https://doi.org/10.3899/jrheum.180855).
- [18] Chen JQ, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-76. DOI: [10.1038/s41586-018-0761-3](https://doi.org/10.1038/s41586-018-0761-3).
- [19] Xiao J, Zhang XL, Fu CS, et al. Impaired Na⁺-K⁺-ATPase signaling in renal proximal tubule contributes to hyperuricemia-induced renal tubular injury[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(3): e452. DOI: [10.1038/emm.2017.287](https://doi.org/10.1038/emm.2017.287).
- [20] Yin W, Zhou QL, OuYang SX, et al. Uric acid regulates NLRP3/IL-1 β signaling pathway and further induces vascular endothelial cells injury in early CKD through ROS activation and K⁺ efflux[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 1-10. DOI: [10.1186/s12882-019-1506-8](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1506-8).
- [21] Braga TT, Foresto-Neto O, Camara NOS. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(4): 423-431. DOI: [10.1097/mnh.00000000000000619](https://doi.org/10.1097/mnh.00000000000000619).
- [22] Tang JY, Liu KY, Eshak E, et al. Association between serum uric acid and impaired endothelial function: the circulatory risk in communities study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 29: 1534-1546. DOI: [10.5551/jat.63199](https://doi.org/10.5551/jat.63199).
- [23] Shukla V, Fatima J, Varshney AR, et al. Study of endothelial dysfunction by flow mediated vasodilation in individuals with asymptomatic hyperuricemia[J]. *J Assoc Physicians India*, 2021, 69(2): 39-42.
- [24] Cai W, Duan XM, Liu Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway[J]. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 1-11. DOI: [10.1155/2017/4391920](https://doi.org/10.1155/2017/4391920).
- [25] Hong QA, Wang LY, Huang ZY, et al. High concentrations of uric acid and angiotensin II act additively to produce endothelial injury[J]. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 1-11. DOI: [10.1155/2020/8387654](https://doi.org/10.1155/2020/8387654).
- [26] Yang XL, Gu J, Lv HC, et al. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating(pro)renin receptor[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1163-1170. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.10.129](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.129).
- [27] Kang DH. Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: role of phenotype transition of renal tubular and endothelial cells[M]//Contributions to Nephrology, 2018, 192: 48-55: S. Karger AG, 2018: 48-55. DOI: [10.1159/000484278](https://doi.org/10.1159/000484278).
- [28] Zha DQ, Wu SQ, Gao P, et al. Telmisartan attenuates uric acid-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells[J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 1-12. DOI: [10.1155/2019/3851718](https://doi.org/10.1155/2019/3851718).
- [29] Ko J, Kang HJ, Kim DA, et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13334-13345. DOI: [10.1096/fj.201901148r](https://doi.org/10.1096/fj.201901148r).
- [30] Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(2): 182-192. DOI: [10.1007/s10157-016-1288-2](https://doi.org/10.1007/s10157-016-1288-2).
- [31] 白晨倩, 欧阳军, 苏晨皓, 等. 大鼠高尿酸血症肾损伤与沉默信息调节因子1和内皮型一氧化氮合酶的关系[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(6): 429-434. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20200620-01900](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200620-01900).
- Bai CQ, Ouyang J, Su CH, et al. Association of hyperuricemia-induced renal damage with sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase in rats[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(6): 429-434. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20200620-01900](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200620-01900).
- [32] Bao JF, Shi YF, Tao M, et al. Pharmacological inhibition of autophagy by 3-MA attenuates hyperuricemic nephropathy[J]. *Clin Sci*, 2018, 132(21): 2299-2322. DOI: [10.1042/cs20180563](https://doi.org/10.1042/cs20180563).
- [33] Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, et al. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection[J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(1): 83-98. DOI: [10.1007/s00424-021-02606-2](https://doi.org/10.1007/s00424-021-02606-2).
- [34] Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1149-1159. DOI: [10.1016/j.kint.2020.05.056](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.056).
- [35] De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 878-883. DOI: [10.1097/HJH.00000000000001980](https://doi.org/10.1097/HJH.00000000000001980).
- [36] Ding Z, Zhao JT, Wang XF, et al. Total extract of *Abelmoschus Manihot* L. alleviates uric acid-induced renal tubular epithelial injury via inhibition of caspase-8/caspase-3/NLRP3/GSDME signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907980. DOI: [10.3389/fphar.2022.907980](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.907980).
- [37] Tien YY, Shih MC, Tien CP, et al. To treat or not to treat? effect of urate-lowering therapy on renal function, blood pressure and safety in patients with asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Am Board Fam Med*, 2022, 35(1): 140-151. DOI: [10.3122/jabfm.2022.01.210273](https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.01.210273).
- [38] Zhang X, Wan DP, Yang GS, et al. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(12): 2273-2283. DOI: [10.1007/s11255-019-02318-8](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02318-8).
- [39] Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(9): 1620-1627. DOI: [10.1093/ndt/gfx313](https://doi.org/10.1093/ndt/gfx313).
- [40] Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular dis-

- ease[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(6): 1281-1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
- [41] Li L, Cheng DQ, An XX, et al. Mesenchymal stem cells transplantation attenuates hyperuricemic nephropathy in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108000. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108000.
- [42] Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 6681. DOI: 10.1038/s41598-019-43241-3.
- [43] Perrenoud L, Kruse NT, Andrews E, et al. Uric acid lowering and biomarkers of kidney damage in CKD stage 3: a post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *Kidney Med*, 2020, 2(2): 155-161. DOI: 10.1016/j.xkme.2019.11.007.
- [44] Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, 35(6): 1291-1304. DOI: 10.3904/kjim.2020.410.
- [45] Uedono H, Tsuda A, Ishimura E, et al. U-shaped relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters in healthy subjects[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2017, 312(6): F992-F997. DOI: 10.1152/ajprenal.00645.2016.
- [46] Mori K, Furuhashi M, Tanaka M, et al. U-shaped relationship between serum uric acid level and decline in renal function during a 10-year period in female subjects: BOREAS-CKD2[J]. *Hypertens Res*, 2021, 44(1): 107-116. DOI: 10.1038/s41440-020-0532-z.
- [47] Mun KH, Yu GI, Choi BY, et al. Effect of uric acid on the development of chronic kidney disease: the Korean multi-rural communities cohort study[J]. *J Prev Med Public Health*, 2018, 51(5): 248-256. DOI: 10.3961/jpmph.18.112.

(收稿日期: 2022-07-14)