

# 高尿酸血症在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制和研究进展

徐锦秀 张军霞

〔关键词〕 高尿酸血症； 非酒精性脂肪性肝病； 胰岛素抵抗； 炎症反应； 肠道菌群紊乱

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是西方国家最主要的慢性肝脏疾病之一,在西方国家患病率为 20% ~ 30%,在中国患病率为 15% ~ 30%<sup>[1]</sup>。目前 NAFLD 病因尚未完全明确,关于 NAFLD 发病机制最经典的是“二次打击”学说,即胰岛素抵抗 (IR) 和脂质积累造成第一次打击,随后氧化应激、炎症反应和脂质过氧化等导致第二次打击,最后促进肝细胞变性、坏死<sup>[2-3]</sup>。目前也有学者提出“多重打击”学说,即除了上述机制外,还包括营养因子、脂肪因子、免疫调节、自噬、表观遗传学及肠道微生物紊乱等<sup>[4]</sup>。

NAFLD 和高尿酸血症 (HUA) 都是与肥胖及高脂、高嘌呤、高果糖等不良饮食习惯相关的疾病,二者常相伴发生。而大量研究显示,NAFLD 和 HUA 不仅是与肥胖及饮食相关的疾病,HUA 可促进 NAFLD 的发生发展。多项包含横断面、队列研究的荟萃分析结果显示,HUA 是 NAFLD 的独立危险因素,可增加 NAFLD 的患病风险和严重程度<sup>[5-7]</sup>。即使正常范围内的血尿酸 (SUA) 升高也可增加 NAFLD 的患病风险,相关数据显示 SUA 每升高 1 mg/dl,NAFLD 的发病风险就增加 21%<sup>[7]</sup>。相关分子

机制的基础研究提示,尿酸可能通过参与 IR、增加肝脏脂质聚集、诱导氧化应激及炎症反应、联合肠道菌群紊乱等促进 NAFLD 的发生和发展。本文将重点就 HUA 参与 NAFLD 发病分子机制的研究进展作一综述。

## 一、胰岛素抵抗

相关研究报道 HUA 患者 IR 更加明显,IR 是 HUA 患者发生 NAFLD 的独立危险因素<sup>[8]</sup>。胰岛素增敏剂噻唑烷二酮可使 NAFLD 患者获益<sup>[9]</sup>,提示 HUA 可能介导 IR,促进 NAFLD 发展。

血尿酸诱导 IR 的机制包括以下几个方面:(1)介导肝脏炎性分子。高脂饮食诱导 NAFLD 小鼠模型或尿酸干预人肝 HepG2 和 L02 细胞后,可激活含有 NOD 样受体家族的 pyrin 结构域 3 (NLRP3) 炎性体,诱导胰岛素受体底物/磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (IRS/PI3K/Akt) 信号通路中 IRS1 处 Ser307 的磷酸化增加,并降低 Akt 处 Ser473 的磷酸化,从而抑制胰岛素信号通路的传导,增加 IR<sup>[10]</sup>。(2)介导氧化应激。腹腔注射氧嗪酸钾联合灌胃给予次黄嘌呤构建 HUA 小鼠模型或尿酸干预人肝 HepG2 细胞可增加小鼠体内或 HepG2 细胞内活性氧 (ROS) 水平,促进氧化应激,同样可抑制 IRS/PI3K/Akt 胰岛素信号通路,诱导 IR<sup>[11]</sup>。(3)尿酸影响某些细胞因子。尿酸干预小鼠前脂肪细胞 3T3-L1 和人原代脂肪细胞,可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NOX),促进释放炎性因子单核细胞趋

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2019.10.024

基金项目:湖北省卫生计生科研基金 (WJ2018H0062);白求恩·默克糖尿病研究基金 (G2018030)

作者单位:430070 湖北武汉,中国人民解放军中部战区总医院内分泌科

通讯作者:张军霞,E-mail:zhangjx023@163.com

[13] 邱俊霖,曾云先,苏会璇,等.酮症酸中毒起病的糖尿病患者的实验室指标比较[J].临床荟萃,2018,33(3):224-227.

[14] Hanafusa T,Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes; a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2007,3(1):36-45.

[15] Imagawa A,Hanafusa T,Awata T,et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus; New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012)[J]. J Diabetes Investig,2012,3(6):536-539.

[16] 杨治芳,汤佳珍,刘建英,等.妊娠相关暴发性 1 型糖尿病对妊娠结局影响的观察[J].中国糖尿病杂志,2012,20(12):897-899.

[17] Onuma H,Tohyama M,Imagawa A,et al. High frequency of HLA B62 in fulminant type 1 diabetes with the drug-induced hypersensitivity syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(12):E2277-E2781.

[18] 吴晗,邓明群,田伊,等.药物过敏反应综合征致暴发性 1 型糖尿病及桥本甲状腺炎一例及文献复习[J].中华糖尿病杂志,2018,10(4):290-294.

[19] 钟宇华,廖伟玲,苏会璇,等.暴发性 1 型糖尿病 7 例并文献复习[J].临床荟萃,2016,31(1):100-102.

[20] Gu Y,Wang Y,Li P,et al. Fulminant Type 1 Diabetes in Children; A Multicenter Study in China[J]. J Diabetes Res,2017,6924637.

[21] 钟宇华,邱俊霖,曾云先,等.糖尿病酮症酸中毒起病的暴发性 1 型糖尿病的实验室指标研究[J].临床急诊杂志,2015,16(7):526-527.

[22] 孙致连,李红晖,廖镜波,等.暴发性 1 型糖尿病与经典 1 型糖尿病的比较研究[J].临床内科杂志,2017,34(7):477-479.

[23] Kinoshita T,Kaneto H,Kawasaki F,et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus complicated with a life-threatening electrolyte abnormality and abnormal electrocardiogram findings[J]. Intern Med, 2018,57(18):2685-2688.

[24] 黄惠彬,巩雪莹,林丽香,等.暴发性 1 型糖尿病的临诊应对[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(1):83-86.

[25] Murase Y,Imagawa A,Hanafusa T,et al. Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy -a nationwide 5-year-study in Japan[J]. Diabetologia,2007,50(3):531-537.

[26] 王毅,邱俊霖.暴发性 1 型糖尿病的诊治经验[J].内科急危重症杂志,2019,25(4):342-344.

[27] Sasamori H,Fukui T,Hayashi T,et al. Analysis of pancreatic volume in acute-onset, slowly-progressive and fulminant type 1 diabetes in a Japanese population[J]. J Diabetes Investig,2018,9(5):1091-1099.

[28] Kawabe A,Seta T,Fujii S,et al. Estimation of duration of symptoms in fulminant type 1 diabetes mellitus Using HbA1c or Glycated Albumin[J]. Jpn Clin Med,2012,21(3):15-20.

(收稿日期:2018-12-31)

(本文编辑:余晓曼)

化蛋白-1 (MCP-1), 并减少胰岛素增敏剂脂联素的合成, 诱导 IR<sup>[12]</sup>。(4) 尿酸抑制血管内皮细胞释放一氧化氮机制促进 IR<sup>[13]</sup>。(5) 尿酸可损伤胰腺细胞, 降低胰岛素作用。尿酸干预大鼠胰岛瘤细胞系后可增加巨噬细胞浸润, 促进 MCP-1 及 ROS 产生, 进而损伤胰腺细胞, 减少胰岛素分泌, 诱导 IR<sup>[14]</sup>。(6) IR 和 HUA 正反馈进一步加剧 IR。IR 常伴有高胰岛素血症, 可上调肾小管尿酸盐转运体 1 等有机阴离子蛋白, 促进肾小管尿酸盐重新吸收, 减少尿酸排泄, 升高 SUA 水平<sup>[15]</sup>, 进一步增加 IR。

IR 促进 NAFLD 发病的主要机制包括以下几个方面: (1) IR 增加脂质合成。IR 促进外周脂肪组织分解出游离脂肪酸流入肝脏, 增加肝内甘油三酯 (TG) 的积累, 诱导肝脏脂毒性, 促进 NAFLD 的发展<sup>[16]</sup>。另外 IR 可调节脂质合成相关基因表达, 通过激活细胞核内转录因子固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c) 和过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), 促进肝脏 TG 合成<sup>[17]</sup>。(2) IR 可抑制脂质氧化分解。IR 通过非炎症性途径上调肝星状细胞赖氨酸氧化酶-2, 进一步上调转录因子叉头蛋白 O1 (FoxO1), 从而抑制脂肪酸  $\beta$ -氧化, 同时诱导肝脏的纤维化<sup>[18]</sup>。另外给予高脂饮食构建的 NAFLD 模型大鼠灌胃胰岛素增敏剂罗格列酮后可降低载脂蛋白 C II 及升高载脂蛋白 C II 水平, 抑制极低密度脂蛋白和 TG 分解的关键酶-脂肪酶活性, 从而抑制肝脏脂肪的氧化和肝脏纤维化<sup>[19]</sup>。(3) IR 介导氧化应激及炎症反应促进脂肪性肝炎发生。IR 可上调细胞色素 P450 (CYP) 2E1, 诱导肝细胞内 ROS 的产生并促进氧化应激, 进而增加脂质过氧化和肝脏炎症反应<sup>[20]</sup>。

## 二、肝脏脂质聚集

肝脏脂肪含量大于肝脏重量的 5% 时则定义为 NAFLD<sup>[18]</sup>。脂肪肝的本质是肝脏脂质的聚集与氧化障碍, 而聚集的脂质以 TG 为主。过多的脂肪酸或 TG 可直接诱导线粒体功能障碍和肝脏炎症反应, 称为脂毒性, 可引起细胞功能障碍或死亡<sup>[20]</sup>。

尿酸可促进肝脏 TG 积累。尿酸诱导 TG 聚集的机制包括以下方面: (1) 介导氧化应激促进 TG 聚集。尿酸刺激 HepG2 细胞和原代小鼠肝细胞, 可激活 NOX, 进而增加细胞内 ROS 水平。ROS 可诱导内质网应激, 激活 SREBP-1c, 进一步促进细胞内乙酰辅酶 A 羧化酶 1 (ACC1)、脂肪酸合成酶 (FAS)、过氧化氢酶和硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 等脂肪生成酶的表达, 促进 TG 聚集<sup>[21]</sup>。另外, ROS 直接或通过内质网应激间接促进线粒体氧化应激, 进一步抑制三羧酸循环中乌头酸酶活性, 增加柠檬酸盐活性, 激活 FAS, 促进肝脏 TG 合成<sup>[21-22]</sup>。相关研究发现, HUA 和 NAFLD 与果糖摄入量增加密切相关, 果糖喂养 SD 大鼠或尿酸干预 HepG2 细胞后发现, 果糖代谢可激活黄嘌呤氧化酶, 促进生成 SUA 后进一步激活果糖激酶启动子中碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP), 增加果糖的生脂作用<sup>[23]</sup>。(2) 尿酸可能通过抑制脂质氧化减少 TG 去路。HUA 患者常有较高的黄嘌呤氧化酶活性, 高脂饮食构建 NAFLD 小鼠模型后, 其体内脂肪酸氧化酶酰基辅酶 A 氧化酶和 CYP4A14 的基因表达受到抑制, 进而抑制脂质氧化; 但同时给予黄嘌呤氧化酶抑制剂非布司他降 SUA 的小鼠该基因表达未受到明显抑制<sup>[24]</sup>。该研究提示降低 SUA 可能可以增加脂质氧化和 TG 去路。

## 三、氧化应激

HUA 患者有较高的脂质过氧化标志物丙二醛和更低的抗氧化分子超氧化物歧化酶水平<sup>[25]</sup>, 有学者推荐维生素 E 的抗氧化性有助于治疗 NAFLD<sup>[9]</sup>。提示 HUA 可能通过诱导氧化应激促进 NAFLD 发病。

SUA 具有抗氧化和促氧化双重特性。Lin 等<sup>[26]</sup>推测当肝脏脂肪含量达到 10% 时, 尿酸可能会从抗氧化剂变为促氧化剂。研究表明, 尿酸可通过氧化还原原赖机制促进氧化应激<sup>[21-22]</sup>。尿酸还可以通过促进 IR 激活代谢酶 CYP2E1 的活性, 进而增加肝脏氧化应激<sup>[20]</sup>。

氧化应激分子 ROS 是脂肪肝进展为脂肪性肝炎的关键。氧化应激促进 NAFLD 机制包括以下几个方面: (1) 增加脂质合成。通过上文已知氧化应激可直接促进转录因子 SREBP-1c、ChREBP 及下游 FAS 等表达, 促进 TG 合成<sup>[21-22]</sup>。(2) 损伤线粒体结构与功能。氧化应激可损伤线粒体呼吸链及促进肝细胞 CYP2E1 过表达, 诱导肝脏抗氧化酶活性下降和脂质过氧化<sup>[27]</sup>。(3) 诱导炎症反应。内质网氧化应激可激活未折叠蛋白反应, 进一步激活 c-Jun 氨基末端激酶和核因子 (NF)- $\kappa$ B 炎症信号通路, 促进 NAFLD 发生<sup>[5]</sup>。(4) 氧化应激和 IR 相互依存, 通过激活炎症信号通路如 NF- $\kappa$ B 和转录因子 (AP)-1 通过激活炎症信号通路如 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 代谢分子过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR)- $\alpha$ 、脂质合成信号通路中 SREBP-1 转录因子及抑制胰岛素信号通路的活性, 共同诱导肝脏脂肪变性<sup>[20]</sup>。

## 四、炎症反应

相关研究提示 HUA 患者的炎症分子如肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素 (IL)-6 较高<sup>[25]</sup>。一项 4 年随访研究发现 NAFLD 患者的 TNF- $\alpha$  明显高于非 NAFLD 患者, 高水平 TNF- $\alpha$  组患者的 NAFLD 患病率更高。提示 HUA 可能介导炎症反应促进 NAFLD 的发生发展<sup>[28]</sup>。

尿酸可激活多条炎症通路: (1) 激活 NLRP3 体。用含尿酸的食物喂养 C57BL/6 小鼠或尿酸干预 HepG2 细胞和 L02 细胞, 可直接促进体内外 NLRP3 炎症体产生, 进一步促进胱天蛋白酶-1 (caspase-1)、IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生; 敲除 NLRP3 可减少上述炎症因子释放, 从而改善肝脏或肝细胞脂肪变性<sup>[10]</sup>。尿酸还可激活腺苷酸活化蛋白激酶-活性氧 (AMPK-ROS) 通路间接激活 NLRP3<sup>[10]</sup>。(2) 尿酸激活 NF- $\kappa$ B 炎症通路。尿酸通过上述 ROS 激活 SREBP-1c<sup>[21]</sup>, 使 SREBP-1c 增加脂肪合成相关酶外, 还可激活奶牛肝细胞 NF- $\kappa$ B 炎症通路, 增加 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$ <sup>[29]</sup>。(3) 尿酸影响脂肪因子促进炎症反应。尿酸引起的脂联素降低可促进炎症反应<sup>[12]</sup>。

炎症反应在 NAFLD 的发展中发挥重要作用。尿酸激活 NLRP3 炎症体后, 可抑制 IRS/PI3K/Akt 胰岛素信号通路, 增加 IR, 促进肝脏 TG 合成<sup>[10]</sup>。Stojasavljević 等<sup>[16]</sup>总结了 TNF- $\alpha$  等多种炎症细胞因子在 NAFLD 中的作用, 包括: (1) TNF- $\alpha$  可促进胰岛素信号通路中 IRS1 处的磷酸化, 抑制外周葡萄糖被利用, 促进 IR。(2) TNF- $\alpha$  可上调 SREBP-1c, 促进 TG 合成。(3) TNF- $\alpha$  可影响其他细胞因子, 如促进 IL-6 释放及降低脂联素水平, 进

一步促进炎症反应和 IR。(4)另外诱导线粒体氧化应激和肝细胞自噬,从而促进肝细胞变性坏死。(5)其他炎性因子如 IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-18 也都可以促进 IR 和肝脏脂肪变性。

## 五、肠道菌群失调

肠道菌群具有调节能量代谢和糖脂代谢等作用。相关研究发现 HUA 与肠道菌群紊乱相关。HUA 患者常伴有肠道菌群紊乱,而肠道内环境复杂,尿酸与菌群可互相作用,肠道菌群紊乱可增加 SUA 水平,SUA 升高也可诱导肠道菌群紊乱<sup>[30]</sup>。一项横断面研究显示 HUA 患者伴有菌群失调,肠道微生物群中的双歧杆菌和乳酸杆菌含量减少可能促进 HUA 发生<sup>[31]</sup>。HUA 患者常伴有高嘌呤饮食摄入,而有动物实验表明,高嘌呤饮食喂养可诱导鸕鹚肠道菌群失调,提示 HUA 能促进菌群失调<sup>[30]</sup>。

越来越多的研究表明肠道菌群失调与 NAFLD 密切相关,且基于肠-肝轴基础。肠道菌群促进 NAFLD 的发病机制包括以下几个方面:(1)诱导肝脏炎症反应。肠道菌群失调,内毒素脂多糖(LPS)等通过肠-肝轴激活肝脏模式识别受体,触发系列炎症通路 Toll 样受体(TLRs)及核苷酸寡聚化结构域(NOD)样受体(NLRs)等,进而诱导肝脏炎症与纤维化。(2)增加肝脏脂质聚集。肠道菌群增加短链脂肪酸和单糖吸收,增加 SREBP-1、ChREBP、FAS、ACC1 的表达,同时抑制 AMPK,从而增加肝脏 TG 积累和减少脂肪酸的氧化。(3)影响胆汁酸、胆碱代谢,促进 IR 及肝脏脂质聚集,进而促进 NAFLD。动物及临床研究均显示益生菌通过调节肠道菌群、降低肠道通透性、降低肝酶、改善 IR、抗炎、减少脂质积累等机制改善 NAFLD<sup>[32]</sup>。

综上所述,HUA 和 NAFLD 都是严重危害人类健康的疾病,两者之间密切关联。HUA 通过促进肝细胞 TG 的聚集,激发氧化应激、IR、炎症反应,联合肠道菌群紊乱等机制参与 NAFLD 的发病,且这些机制存在互为因果、相互促进的关系。深入探讨 HUA 参与 NAFLD 的病理生理机制对合并 HUA 的 NAFLD 防治具有重要的临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] Loombar R. The global NAFLD epidemic [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11):686-690.
- [2] Day CP. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.
- [3] 匡爱霞,王忠莉,苟棋玲,等.非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J].临床内科杂志,2018,35(4):284-285.
- [4] Arab JP, Arrese M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13:321-350.
- [5] Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back[J]. Hepatol Int, 2016, 10(2):286-293.
- [6] Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(9):1031-1035.
- [7] Yuan H, Yu C, Li X, et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11):4198-4207.
- [8] 延华,刘娅萍,柴春艳,等.老年非酒精性脂肪肝病与血尿酸及胰岛素抵抗的相关性分析[J].临床内科杂志,2017,34(1):59-60.
- [9] 王晶晶,李欣,刘洪满,等.浅谈非酒精性脂肪性肝病的诊治[J].临床内科杂志,2015,32(5):303-305.
- [10] Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. J Hepatol, 2016, 64(4):925-932.
- [11] Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(4):707-714.
- [12] Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60(4):1258-1269.
- [13] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity [J]. Diabetes, 2013, 62(10):3307-3315.
- [14] Roncal-Jimenez CA, Lanasa MA, Rivard CJ, et al. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake [J]. Metabolism, 2011, 60(9):1259-1270.
- [15] Miao Z, Yan S, Wang J, et al. Insulin resistance acts as an independent risk factor exacerbating high-purine diet induced renal injury and knee joint gouty lesions [J]. Inflamm Res, 2009, 58(10):659-668.
- [16] Stojasavljević S, Gomerčić P, Palčić M, Virović Jukić L, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(48):18070-18091.
- [17] Browning JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury [J]. J Clin Invest, 2004, 114(2):147-152.
- [18] Dongiovanni P, Meroni M, Baselli GA, et al. Insulin resistance promotes Lysyl Oxidase Like 2 induction and fibrosis accumulation in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(12):1301-1315.
- [19] 王炳芳,田培营,冯望,等.胰岛素抵抗在非酒精性脂肪肝病中的作用[J].世界华人消化杂志,2010,18(30):3175-3180.
- [20] Videla LA, Rodrigo R, Araya J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Trends Mol Med, 2006, 12(12):555-558.
- [21] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes [J]. Lab Invest, 2014, 94(10):1114-1125.
- [22] Lanasa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver [J]. J Biol Chem, 2012, 287(48):40732-40744.
- [23] Lanasa MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver [J]. PLoS One, 2012, 7(10):e47948.
- [24] Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(1):42-51.
- [25] Zhou Y, Zhao M, Pu Z, et al. Relationship between oxidative stress and inflammation in hyperuricemia: Analysis based on asymptomatic young patients with primary hyperuricemia [J]. Medicine, 2018, 97(49):e13108.
- [26] Lin H, Li Q, Liu X, et al. Liver Fat Content Is Associated with Elevated Serum Uric Acid in the Chinese Middle-Aged and Elderly Populations: Shanghai Changfeng Study [J]. PLoS One, 2015, 10(10):e0140379.
- [27] Abdelmegeed MA, Ha SK, Choi Y, et al. Role of CYP2E1 in mitochondrial dysfunction and hepatic tissue injury in alcoholic and non-alcoholic diseases [J]. Curr Mol Pharmacol, 2015, 10(3):207-225.
- [28] Seo YY, Cho YK, Bae JC, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A4-Year Follow-Up Study [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2013, 28(1):41-45.
- [29] Li X, Huang W, Gu J, et al. SREBP-1c overactivates ROS-mediated hepatic NF- $\kappa$ B inflammatory pathway in dairy cows with fatty liver [J]. Cell Signal, 2015, 27(10):2099-2109.
- [30] 黄胜男,林志健,张冰,等.肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系[J].北京中医药大学学报,2015,38(7):452-456.
- [31] 任科雨,勇春明,金延春,等.青岛地区高尿酸血症患者的肠道菌群分析[J].中国医师杂志,2014,16(12):1649-1651,1656.
- [32] 杨利,汪芳裕,杨妙芳.肠道菌群在非酒精性脂肪性肝病中作用机制的研究进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(10):1100-1102.

(收稿日期:2019-03-19)

(本文编辑:余晓曼)