



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.004>

· 综述与讲座 ·

# 慢性肾脏病与高尿酸血症

周涵 梁伟

【摘要】慢性肾脏病 (CKD) 是一种以肾损伤和肾功能下降为主要表现的综合性疾病, 全球发病率约为 13.1%, 且会导致心血管及全因死亡率升高, 严重影响患者生活质量和寿命。目前, CKD 的治疗仍存在很大的困难和挑战, 需要明确可干预的危险因素, 以延缓疾病进展。既往人们认为高尿酸血症 (HUA) 是肾功能下降的标志物, 最近的观察性研究表明 HUA 是 CKD 发生和进展的一个独立危险因素。CKD 患者血尿酸水平随估算的肾小球滤过率 (eGFR) 下降而升高, 血尿酸与 CKD 之间的因果关系存在争议, 越来越多的证据表明 HUA 可导致肾功能下降, 通过促进炎症反应、氧化应激、激活肾素血管紧张素 (RAS) 系统、促肾脏纤维化等机制损伤肾脏。目前, 降尿酸治疗是否可延缓 CKD 的发生和进展尚存在争议, 未来需要更多大型随机对照研究来确定干预时机和阈值。

【关键词】高尿酸血症; 慢性肾脏病

【中图分类号】R589.7

【文献标识码】A

慢性肾脏病 (CKD) 是由于各种原因导致的肾脏结构与功能损伤, 可引发多种并发症 (包括矿物质代谢改变、贫血、代谢性酸中毒和心血管事件)<sup>[1]</sup>。CKD 患者发生透析、心血管事件和死亡风险的升高, 全球 CKD 患病率约为 13.1%, 2023 年调查结果显示我国 CKD 患病率为 8.2%<sup>[2-4]</sup>。目前, CKD 缺乏有效的治疗方法, 临床医生只能针对危险因素和并发症进行治疗。早期识别 CKD 的危险因素有助于延缓疾病进展, 改善患者生活质量和预后。随着经济的快速发展和饮食方式的改变, 我国高尿酸血症 (HUA) 患病率也在不断上升。HUA 是 CKD 常见的临床表现, 近年来, 多项观察性研究结果显示, HUA 不仅是 CKD 患者肾功能下降的标志物, 也是 CKD 进展的独立危险因素<sup>[3,5]</sup>。HUA 与 CKD、糖尿病肾脏疾病 (DKD)、微小病变肾病、IgA 肾病等多种肾脏疾病的发生与发展密切相关<sup>[6-7]</sup>。尿酸可通过炎症、氧化应激、激活肾素血管紧张素 (RAS) 系统、促进肾脏纤维化等机制损伤肾脏<sup>[8]</sup>。在 CKD 患者中, HUA 与 CKD 的先后关系并不是十分明确, 确定两者之间因果关系存在一定难度。尿酸作为一种可改变的代谢产物, 可能是延缓疾病进展的治疗靶点, 深入认识无症状 HUA 对于肾脏的损害, 进行适当的干预是有意义的。本文主要阐述 HUA 与 CKD 之间的关系、

尿酸在 CKD 进展中的作用及降尿酸治疗在延缓疾病方面的作用。

## 一、HUA 的患病率

随着经济的快速发展及饮食方式的改变, 普通人群中 HUA 的患病率在不断上升。不同地区 HUA 的患病率见表 1。一项全国性抽样调查研究结果显示, 2015~2016 年美国男性 HUA 患病率为 20.2%, 女性为 20.0%<sup>[9]</sup>。发达国家 HUA 患病率通常高于经济发展中国家。相关研究显示, 我国 HUA 的患病率也在快速上升, 且呈年轻化趋势, 2015~2016 年我国的 HUA 总患病率为 11.1% (男性 19.3%、女性 2.8%), 2018~2019 年为 14.0% (男性 24.4%、女性 3.6%)<sup>[10]</sup>。我国幅员辽阔, 不同地区的 HUA 患病率也存在差异。一项前瞻性队列研究结果发现, 2017~2018 年京津冀地区 HUA 的总体患病率为 19.37%<sup>[11]</sup>, 高于全国总体患病率, 这可能与经济发展程度相关; 河南农村人群 HUA 的患病率为 10.24%<sup>[12]</sup>。HUA 的患病率在性别上也存在差异, 绝经期前的女性患病率低于男性, 这与雌激素增加尿酸排泄有关。相关研究结果表明雌激素可抑制肾脏中的尿酸盐重吸收转运蛋白 (URAT1) 活性, 减少尿酸重吸收水平<sup>[13]</sup>。

肾脏是尿酸排泄的主要器官, 血尿酸会随着 eGFR 下降而升高, CKD 患者 HUA 的患病率更高。终末期肾病 (ERSD) 患者 HUA 的患病率超过了 60%。一项流行病学调查结果显示, 在 CKD3~5 期患者中, HUA

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81970631)

作者单位: 430060 武汉, 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者: 梁伟, E-mail: dr.lianwei@whu.edu.cn

表 1 不同地区 HUA 的患病率

作者	年份(年)	地区/人群	总患病率 (%)	男性患病率 (%)	女性患病率 (%)	HUA 定义
Chen-Xu 等 <sup>[9]</sup>	2015 ~ 2016	美国	11.9	20.2	20.0	男性 >7.0 mg/dl, 女性 >5.7 mg/dl
Nagahama 等 <sup>[14]</sup>	1997	日本	25.8	34.5	11.6	男性 >7.0 mg/dl, 女性 >6.0 mg/dl
Lohsoonthorn 等 <sup>[15]</sup>	1999 ~ 2000	泰国	10.6	18.4	7.8	男性 >7.0 mg/dl, 女性 >6.0 mg/dl
Trifirò 等 <sup>[16]</sup>	2004 ~ 2009	意大利	11.9	未知	未知	男性 >360.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Kim 等 <sup>[17]</sup>	2016	韩国	11.4	17.0	5.9	男性 >7.0 mg/dl, 女性 >6.0 mg/dl
Kumar 等 <sup>[18]</sup>	2006 ~ 2014	爱尔兰	24.5	25.0	24.1	男性 >416.4 μmol/L, 女性 >339.1 μmol/L
Yang 等 <sup>[19]</sup>	2006	中国山东济南	4.2	6.4	2.1	男性 ≥416.0 μmol/L, 女性 ≥357.0 μmol/L
Qiu 等 <sup>[20]</sup>	2008 ~ 2010	中国华北	13.7	21.0	7.9	男性 ≥416.4 μmol/L, 女性 ≥356.9 μmol/L
Yu 等 <sup>[21]</sup>	2012 ~ 2013	中国东北农村	10.9	15.0	7.3	男性 ≥10.0 μmol/l, 女性 ≥9.0 μmol/l
Song 等 <sup>[22]</sup>	2011	中国老年人群	6.4	7.9	4.9	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Han 等 <sup>[23]</sup>	2014 ~ 2015	中国东部	11.3	20.7	5.6	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Huang 等 <sup>[24]</sup>	2013 ~ 2014	中国西南部	13.5	17.3	10.0	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Dong 等 <sup>[12]</sup>	2015 ~ 2017	中国河南农村地区	10.2	12.8	8.6	男性 >7.0 mg/dl, 女性 >6.0 mg/dl
She 等 <sup>[25]</sup>	2019	中国华东	18.7	24.8	5.6	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Yuanyuan 等 <sup>[26]</sup>	2017	中国广西	16.6	19.5	14.9	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
Zhang 等 <sup>[10]</sup>	2015 ~ 2016 2018 ~ 2019	中国大陆 31 个省市	11.1 ~ 14.0	19.3 ~ 24.4	2.8 ~ 3.6	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L
He 等 <sup>[11]</sup>	2017 ~ 2018	中国京津冀区	19.3	22.7	10.7	男性 >420.0 μmol/L, 女性 >360.0 μmol/L

的患病率达到了 70% ~ 85%<sup>[27]</sup>。有研究结果发现,即使在肾功能正常的情况下,IgA 肾病患者 HUA 的发生率也较高,约为 40.9%<sup>[28]</sup>。DKD 患者 HUA 的发生率为 32.4%,不同肾脏疾病患者中,HUA 的患病率存在差异,特别是在 IgA 肾病中较高,相关机制尚不清楚。

二、尿酸在肾脏中的代谢

人体中每日产生的尿酸有 70% ~ 80% 经过肾脏排泄,肾脏排泄尿酸的过程分为 4 步:(1)肾小球的滤过;(2)肾小管的重吸收;(3)肾小管的再分泌;(4)分泌后的重吸收。

在肾功能正常的情况下,尿酸盐在肾小球几乎 100% 滤过,尿酸的重吸收和分泌主要在近端肾小管。重吸收、分泌、分泌后再吸收分别在近端肾小管 S1 段、S2 段及 S3 段进行<sup>[29]</sup>。尿酸在肾脏的代谢受尿酸转运相关蛋白的调节<sup>[30]</sup>,尿酸的重吸收是由位于肾小管上皮细胞顶端的 URAT1 和位于顶端和基底侧的葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9) 完成,分泌由位于基底侧的有机阴离子转运蛋白 (OAT)1 和 OAT3、位于顶端的 ATP 结合转运体 G2 (ABCG2) 和钠依赖性无机磷酸盐转运蛋白 (NPT)1 和 NPT4 完成。URAT1 是 HUA 发病的关键机制之一,也是一些药物治疗 HUA 的作用靶点<sup>[31]</sup>。有研究结果表明,GLUT9 在尿酸重吸收过程中起着重要作用,甚至可能比 URAT1 的作用更为明显<sup>[32]</sup>。肾脏对血尿酸的稳态起着至关重要的作用,了解这些转运蛋白的调节机制可为未来高尿酸血症提供更多的治疗靶点。

三、HUA 与 CKD 的关系

在肾功能正常人群中,HUA 可预测 CKD 的发生;而在 CKD 患者中,HUA 可预测 CKD 的进展。一项前瞻性研究共纳入 34 831 例 CKD 患者,基线时 13.4% 的患者有 HUA,中位随访时间为 4.1 年,该研究表明血尿酸水平升高是 CKD 发生的 1 个危险因素,尿酸每增加 1 mg/dl,CKD 的发生风险增加 15% ( $HR = 1.15$ , 95%  $CI$  1.08 ~ 1.24,  $P < 0.001$ )<sup>[3]</sup>。一项人群随访研究也得出了类似的结论,且 HUA 与女性 CKD 的发生相关性更高<sup>[5]</sup>。Srivastava 等<sup>[33]</sup>研究了 3 885 例 CKD2 ~ 4 期的患者,中位随访时间为 7.9 年,发现在  $eGFR \geq 45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的患者中,血尿酸水平升高增加了 ESRD 的风险,提示 HUA 是 CKD 进展的独立危险因素。

有研究评估了在亚组中 HUA 与肾功能下降之间的相关性,包括 DKD、IgA 肾病和微小病变肾病等。Pilemann-Lyberg 等<sup>[34]</sup>研究了 1 型糖尿病患者血尿酸与  $eGFR$  下降之间的相关性,中位随访时间为 5.3 年,发现基线时血尿酸水平升高与  $eGFR$  下降相关 ( $HR = 3.18$ , 95%  $CI$  1.71 ~ 5.93,  $P < 0.001$ )。IgA 肾病患者 HUA 是预后不良的 1 个独立危险因素,且与 IgA 肾病肾小管损伤密切相关。一项回顾性研究分析了 4 339 例 IgA 肾病患者,中位随访时间为 6.1 年,cox 比例风险模型提示 HUA 是 IgA 肾病进展的独立危险因素,且在女性患者中的作用更大<sup>[35]</sup>。微小病变肾病患者 HUA 是进展为 ESRD 的独立危险因素,基线时患者的血尿酸水平每增加 29 mg/dl,微小病变肾病进展的风险增

加 1%<sup>[36]</sup>。HUA 是肾功能下降常见的临床表现,血尿酸随着 eGFR 下降而升高,而 HUA 可通过多种机制加重肾损伤,形成恶性循环。在多种危险因素和 CKD 主要发病机制(如蛋白尿和高血压)的背景下,血尿酸的不利作用难以确定。越来越多的基础和临床观察性研究证实了 HUA 在 CKD 发生、进展中的作用。部分研究结论不一致可能与研究纳入了 CKD 4~5 期患者有关,CKD 4~5 期的患者中,肾损伤严重,疾病进展迅速,相比之下血尿酸的不利作用并不显著。

#### 四、尿酸在 CKD 进展中的作用机制

1. 促进炎症反应:人体血尿酸水平  $>420 \mu\text{mol/L}$  时,可在组织中沉积,引发炎症反应。单尿酸盐晶体可激活 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体,进而促进炎症细胞分泌活性 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等炎症因子<sup>[37]</sup>。既往认为单尿酸盐晶体是导致 HUA 肾损伤的主要原因,最近有研究结果表明可溶性尿酸盐可通过多种机制导致肾损伤,可溶性尿酸盐也可激活 NLRP3 炎症小体,促进炎症因子的分泌,导致炎症反应发生<sup>[38-39]</sup>。可溶性尿酸盐可激活肾小管上皮细胞中的核因子(NF)- $\kappa$ B 信号传导,促进肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ 1、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等炎症因子表达<sup>[40]</sup>。在肾小管细胞上,可溶性尿酸盐与其表面受体 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,诱导下游 MCP-1 的表达升高<sup>[41]</sup>,刺激炎症反应,诱发肾小管损伤和肾间质纤维化。

2. 氧化应激反应:可溶性尿酸盐在细胞外可作为抗氧化剂清除自由基和活性氧(ROS),而进入细胞内可能是一种促氧化剂,导致肾损伤的主要因子为细胞内尿酸盐。激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)是可溶性尿酸盐促进氧化应激反应的关键机制。黄嘌呤氧化还原酶氧化生成尿酸时的副产物之一是 ROS,过量的 ROS 可导致氧化应激反应,并激活 NF- $\kappa$ B 信号途径促进细胞炎症反应的发生。肾小管上皮细胞中线粒体含量丰富,可溶性尿酸盐引起的氧化应激反应可导致线粒体的功能障碍,增加下游凋亡蛋白(如 p53、Bax、Caspase-9/-3 等)的表达,导致肾小管上皮细胞凋亡<sup>[42]</sup>。Yang 等<sup>[43]</sup>通过建立尿酸性肾病大鼠模型发现,HUA 组中 24 小时尿蛋白、血清肌酐(SCr)和血尿酸水平与对照组比较显著增加。且 HUA 组的氧化应激指标增加、线粒体中凋亡蛋白显著表达、肾小管上皮细胞大量凋亡。

3. RAS 系统激活:RAS 系统激活是尿酸引起肾血管病变的主要机制之一。基础研究结果表明,在体外可溶性尿酸盐激活 RAS 系统,导致肾素、血管紧张素 II 等表达上调,从而促进内皮细胞的损伤、衰老和凋

亡<sup>[44]</sup>。有研究表明,尿酸盐可能通过激活有丝分裂原、活化蛋白激酶的途径来激活 RAS 系统,从而减少一氧化氮(NO)合成,诱导血管内皮功能障碍,导致肾小球高血压,减少灌注,最终导致肾小球硬化<sup>[45]</sup>。观察性研究证实,在 IgA 肾病患者中,HUA 与其肾小球硬化程度密切相关<sup>[6,46]</sup>。在大鼠模型中,果糖来源的尿酸被证明可激活肾内 RAS 系统,导致肾小管  $\text{Na}^+$  转运蛋白表达增加,引起盐敏感性高血压<sup>[47]</sup>。RAS 系统激活后,血管紧张素 II 增加,与近端肾小管细胞表达的 TLR4 相互作用<sup>[48]</sup>,促进肾脏的炎症反应和氧化应激反应。炎症反应是 CKD 进展的驱动因素之一,炎症与氧化应激相互作用,而 RAS 系统可促进炎症反应及氧化应激反应。

4. 促进纤维化:肾小管间质纤维化是各种肾脏疾病的共有病理表现。有研究发现 HUA 是 IgA 肾病节段性肾小球硬化和肾小管萎缩/间质纤维化的独立危险因素<sup>[28]</sup>。肾小管上皮间充质转化(EMT)是肾纤维化的关键<sup>[49]</sup>,上皮细胞转化为间充质细胞,分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,肌成纤维细胞产生基质,沉积的细胞外基质可导致肾小管间质纤维化。除氧化应激和炎症反应外,尿酸盐也可直接影响肾小管上皮细胞表型转化。可溶性尿酸盐可激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,促进肾小管上皮细胞的 EMT<sup>[50]</sup>。体外实验结果证实,可溶性尿酸盐可诱导氧化应激和糖萼脱落,从而促进内皮细胞间质转化(Endo-MT)<sup>[51]</sup>。可溶性尿酸盐可增加转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)表达和 Smad3 磷酸化的上调,通过 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路来增加基质蛋白合成并减少其降解,促进肾小管间质纤维化的发生和发展<sup>[52]</sup>。肾小管间质纤维化发生的一个关键机制就是 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的激活。

#### 五、降尿酸治疗对 CKD 的影响

由前文可知,大部分基础及观察性研究结果证明尿酸是 CKD 发生和进展的 1 个独立危险因素,降尿酸治疗应是一种可延缓疾病进展的方法。一些小样本的随机对照研究(RCT)和观察性研究报告了降尿酸治疗在预防或延缓 CKD 患者肾功能下降方面的作用<sup>[53-54]</sup>。一项单中心、单盲、RCT 评估了 113 例 eGFR  $<60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的患者,中位随访时间为 84 个月,别嘌呤醇组肾脏进展事件发生率低于对照组( $HR = 0.32, 95\% CI 0.15 \sim 0.69, P = 0.004$ )。但最近部分 RCT 发现,降尿酸治疗后并未改善患者肾脏预后<sup>[55]</sup>。一项 RCT 评估了别嘌呤醇在 1 型糖尿病和 eGFR 为  $40 \sim 99.9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  的糖尿病肾脏疾病中的作用,与安慰剂相比,别嘌呤醇在延缓 eGFR 下

表 2 降尿酸治疗对 CKD 影响的 RCT 研究

作者	年份 (年)	随访时间 (个月)	例数	研究对象	分组	结果
Siu 等 <sup>[53]</sup>	2006	12.0	54	CKD(Scr>400 μmol/L)	别嘌呤醇 100~300 mg/常规治疗	差异无统计学意义
Goicoechea 等 <sup>[54]</sup>	2010	23.4±7.8	113	CKD[eGFR<60 ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	别嘌呤醇 100 mg/常规治疗	减缓肾脏疾病的进展
Kanbay 等 <sup>[59]</sup>	2011	4.0	72	HUA(肾功能正常)	别嘌呤醇 300mg/安慰剂	延缓 eGFR 下降
Shi 等 <sup>[60]</sup>	2012	6.0	40	IgA 肾病	别嘌呤醇 100~300 mg/常规治疗	差异无统计学意义
Sircar 等 <sup>[61]</sup>	2015	6.0	93	CKD 3~4 期	非布索坦 40 mg/安慰剂	延缓 eGFR 下降
Goicoechea 等 <sup>[55]</sup>	2015	60.0	113	CKD 3~4 期	别嘌呤醇 100 mg/常规治疗	减缓肾脏疾病的进展
Kimura 等 <sup>[62]</sup>	2018	27.0	467	CKD 3 期	非布索坦/安慰剂	差异无统计学意义
Doria 等 <sup>[63]</sup>	2020	36.0	530	1 型糖尿病[eGFR 40.0~99.9 ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	别嘌呤醇 100 mg/安慰剂	差异无统计学意义
Badve 等 <sup>[56]</sup>	2020	24.0	369	CKD 3~4 期	别嘌呤醇 100 mg/安慰剂	差异无统计学意义
Hassan 等 <sup>[57]</sup>	2022	未知	269 651	CKD[eGFR≥60 ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	别嘌呤醇/无降尿酸治疗	未降低 CKD 的发病率

降方面差异无统计学意义<sup>[56]</sup>。另一项 RCT 研究纳入了 269 651 例肾功能正常的 CKD 患者,其中 10.9% 接受了降尿酸治疗,但没有改善肾脏预后[GFR<60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>、白蛋白尿、ERSD],降尿酸治疗没有发挥预防作用<sup>[57]</sup>。同样,在 CKD 3~4 期的患者中,降尿酸治疗没有发挥延缓 CKD 进展的作用<sup>[56]</sup>。降尿酸治疗对 CKD 影响的 RCT 研究见表 2,研究中的降尿酸治疗药物大部分是黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌呤醇、非布索坦),其为 HUA 治疗的一线药物。有观察性研究结果表明,非布索坦在延缓肾功能下降方面优于别嘌呤醇<sup>[58]</sup>。但还需要更多大型 RCT 探讨非布索坦及排尿酸药物在延缓肾脏疾病方面的作用。临床上对 CKD 伴 HUA 的患者是否可进行降尿酸治疗尚无统一的结论。基础及观察性研究结果表明,理论上降尿酸治疗应可延缓患者的肾脏进展,但目前的研究结果提示并非所有 CKD 患者都能够从中获益。部分研究结论不一致有几种解释:(1)一些 RCT 的样本量小、随访时间短,降尿酸治疗在短期内的获益可能不明显;(2)不同研究关于 HUA、CKD 进展的定义不一致,存在异质性;(3)CKD 是由多种肾脏疾病导致的慢性疾病,治疗方案存在差异,影响 CKD 进展的因素较多,降尿酸治疗的效果难以显现。

六、总结

CKD 的发病率较高,并发症较多,总体预后不良。HUA 对 CKD 的影响一直存在争议,但越来越多的研

究证实高尿酸血症是 CKD 发生和发展的 1 个独立危险因素,且与多种肾脏疾病进展相关,高尿酸血症可通过炎症反应、氧化应激反应、RAS 系统激活、促进纤维化等机制损伤肾脏。目前,降尿酸治疗获益仍存在争议,未来需要更多大型 RCT 来确定干预时机和阈值。

参 考 文 献

[1] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives[J]. Lancet, 2013, 382(9888): 260-272.

[2] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results From the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance[J]. JAMA Intern Med, 2023, 183(4): 298-310.

[3] Tsao HM, Lai TS, Chang YC, et al. Serum Urate and Risk of Chronic Kidney Disease: A Mendelian Randomization Study Using Taiwan Biobank[J]. Mayo Clin Proc, 2023, 98(4): 513-521.

[4] Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2021, 398(10302): 786-802.

[5] Chen JH, Tsai CC, Liu YH, et al. Sex Difference in the Associations among Hyperuricemia with New-Onset Chronic Kidney Disease in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study[J]. Nutrients, 2022, 14(18): 3832.

[6] Choi WJ, Hong YA, Min JW, et al. The Serum Uric Acid Level Is Related to the More Severe Renal Histopathology of Female IgA Nephropathy Patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1885.

[7] Liu L, Gao B, Wang J, et al. Time-averaged serum uric acid and 10-year incident diabetic kidney disease: A prospective study from China[J]. J Diabetes, 2020, 12(2): 169-178.

[8] Balakumar P, Alqahtani A, Khan NA, et al. Mechanistic insights into hyperuricemia-associated renal abnormalities with special emphasis on epithelial-to-mesenchymal transition; Pathologic implications and putative pharmacologic targets[J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105209.

[9] Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(6): 991-999.

[10] Zhang M, Zhu X, Wu J, et al. Prevalence of Hyperuricemia Among Chinese Adults: Findings From Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19[J]. Front Immunol, 2021, 12: 791983.

[11] He H, Guo P, He J, et al. Prevalence of hyperuricemia and the population attributable fraction of modifiable risk factors: Evidence from a general population cohort in China[J]. Front Public Health, 2022, 10: 936717.

- [12] Dong X, Zhang H, Wang F, et al. Epidemiology and prevalence of hyperuricemia among men and women in Chinese rural population: The Henan Rural Cohort Study[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(5): 910-920.
- [13] Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, et al. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(2): 113-119.
- [14] Nagahama K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan[J]. *Hypertens Res*, 2004, 27(4): 227-233.
- [15] Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams[J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(7): 883-889.
- [16] Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5): 694-700.
- [17] Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2529-2538.
- [18] Kumar AUA, Browne LD, Li X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0198197.
- [19] Yang J, Liu Z, Zhang C, et al. The prevalence of hyperuricemia and its correlates in an inland Chinese adult population, urban and rural of Jinan[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6): 1511-1517.
- [20] Qiu L, Cheng XQ, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces[J]. *BMC Public Health*, 2013, 13: 664.
- [21] Yu S, Yang H, Guo X, et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlates in rural Northeast Chinese population: from lifestyle risk factors to metabolic comorbidities[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(5): 1207-1215.
- [22] Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4314.
- [23] Han B, Wang N, Chen Y, et al. Prevalence of hyperuricaemia in an Eastern Chinese population: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e035614.
- [24] Huang XB, Zhang WQ, Tang WW, et al. Prevalence and associated factors of hyperuricemia among urban adults aged 35-79 years in south-western China: a community-based cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15683.
- [25] She D, Wang Y, Liu J, et al. Changes in the prevalence of hyperuricemia in clients of health examination in Eastern China, 2009 to 2019[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 202.
- [26] Yuanyuan Q, Yunhua H, Qingyun C, et al. The prevalence of hyperuricemia and its correlates in Zhuang nationality, Nanning, Guangxi Province[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(11): e24711.
- [27] Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB) [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240402.
- [28] Liu B, Zhao L, Yang Q, et al. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia indicate tubular atrophy/interstitial fibrosis in patients with IgA nephropathy and membranous nephropathy[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(11): 2321-2332.
- [29] Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 323-345.
- [30] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout[J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [31] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. *Nature*, 2002, 417(6887): 447-452.
- [32] Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F173-F185.
- [33] Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(3): 362-370.
- [34] Pilemann-Lyberg S, Hansen TW, Tofte N, et al. Uric Acid Is an Independent Risk Factor for Decline in Kidney Function, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1088-1094.
- [35] Oh TR, Choi HS, Kim CS, et al. The Effects of Hyperuricemia on the Prognosis of IgA Nephropathy are More Potent in Females[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 89-95.
- [36] Song SH, Oh TR, Choi HS, et al. Hyperuricemia is a risk factor for the progression to end-stage renal disease in minimal change disease[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2021, 40(3): 411-418.
- [37] Zhang H, Ma Y, Cao R, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(15): 8849-8861.
- [38] Wen L, Yang H, Ma L, et al. The roles of NLRP3 inflammasome-mediated signaling pathways in hyperuricemic nephropathy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(3): 1377-1386.
- [39] Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 454-460.
- [40] Zhou Y, Fang L, Jiang L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39738.
- [41] Milanese S, Verzola D, Cappadona F, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal tubule cells by activation of toll-like receptor 4[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10868-10876.
- [42] Forbes JM. Mitochondria-Power Players in Kidney Function? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(7): 441-442.
- [43] Yang X, Gu J, Lv H, et al. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating (pro) renin receptor[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1163-1170.
- [44] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1101-1106.
- [45] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269-275.
- [46] Fan S, Zhang P, Wang AY, et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 95.
- [47] Xu C, Lu A, Lu X, et al. Activation of Renal (Pro) Renin Receptor Contributes to High Fructose-Induced Salt Sensitivity[J]. *Hypertension*, 2017, 69(2): 339-348.
- [48] Forbes JM, Thorburn DR. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(5): 291-312.
- [49] Zha D, Wu S, Gao P, et al. Telmisartan Attenuates Uric Acid-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Renal Tubular Cells[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3851718.
- [50] Liu H, Xiong J, He T, et al. High Uric Acid-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Renal Tubular Epithelial Cells via the TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(4): 333-342.
- [51] 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.
- [52] Hu J, Wu H, Wang D, et al. Weicao capsule ameliorates renal injury through increasing autophagy and NLRP3 degradation in UAN rats[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96: 1-8.
- [53] Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1): 51-59.
- [54] Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1388-1393.
- [55] Goicoechea M, García De Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(4): 543-549.
- [56] Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2504-2513.
- [57] Hassan W, Shrestha P, Sumida K, et al. Association of Uric Acid-Lowering Therapy With Incident Chronic Kidney Disease[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6): e2215878.
- [58] Zhang X, Wan D, Yang G, 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.
- [59] Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(8): 1887-1894.
- [60] Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35(3): 153-160.
- [61] Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(6): 945-950.
- [62] Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(6): 798-810.
- [63] Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2493-2503.

(收稿日期:2023-05-05)

(本文编辑:余晓曼)