

高尿酸血症与心血管疾病相关性的研究现状

Research status of the correlation between hyperuricemia and cardiovascular diseases

邱秀珍¹, 王晓晖¹, 孙 华¹,
白 楠²

(1. 中国人民解放军总医院 京南医疗区 北京 100841; 2. 中国人民解放军总医院第一医学
伦理委员会办公室, 北京 100853)

DI Xiu - zhen¹, WANG Xiao - hui¹,
SUN Hua¹, BAI Nan²

(1. Jingnan Medical District, General
Hospital of Chinese People's Liberation
Army, Beijing 100841, China; 2. The
Office of the Medical Ethics Committee,
The First Medical Center of Chinese
People's Liberation Army General
Hospital, Beijing 100853, China)

作者简介: 邱秀珍(1975 -), 女, 副主任药师,
主要从事临床药学的相关研究

通信作者: 白楠, 副主任药师

Tel: (010) 66937166

E - mail: 13810535576@126. com

摘要: 高尿酸血症(HUA)是一种以血清尿酸(SUA)水平异常增高为特征的代谢性疾病,其全球患病率持续上升。HUA潜在危害及其精准干预策略成为临床医学关注的焦点问题。现有研究表明,HUA与心血管疾病、肾疾病等多种疾病存在密切关联,其致病机制涉及氧化应激、炎症因子激活和尿酸结晶沉积等多重通路,对于合并心血管和肾脏等疾病的HUA患者,尤其是无症状高尿酸血症(AH)的治疗存在较大争议。当前临床指南存在明显地域差异,欧美指南倾向于保守观察,而亚洲指南则更支持早期干预。因此,针对HUA患者的长期临床获益,亟需通过大规模前瞻性队列研究和随机对照试验(RCT)提供循证医学的依据,为HUA的规范化管理提供更可靠的临床依据。

关键词: 高尿酸血症; 无症状高尿酸血症; 心血管疾病; 发病机制; 治疗

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 23. 014

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821(2025)23 - 3399 - 09

Abstract: Hyperuricemia (HUA) is a metabolic disorder characterized by abnormally elevated serum uric acid levels, with a rising prevalence worldwide. The potential hazards of HUA and its precise intervention strategies have emerged as a central focus in clinical medicine research. Current research indicates that HUA is closely associated with various systemic diseases, such as cardiovascular and renal diseases. Its pathogenic mechanisms involve multiple pathways, such as oxidative stress, inflammatory factor activation, and urate crystal deposition. However, the treatment of HUA patients with comorbid cardiovascular or renal diseases—particularly those with asymptomatic hyperuricemia (AH)—remains highly controversial. Existing clinical guidelines show significant regional variations, European and American guidelines favor a conservative monitoring approach, while Asian guidelines advocate for earlier intervention. Therefore, to establish the long - term clinical benefits for HUA patients, there is an urgent need for evidence - based medical support through large - scale prospective cohort studies and randomized controlled trials (RCTs). These studies will provide a more reliable foundation for standardized clinical management.

Key words: hyperuricemia; asymptomatic hyperuricemia; cardiovascular disease; pathogenesis; treatment

近年来,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)在全球患病率呈显著上升趋势,成为继高血压、高血糖、高血脂之后的“第四高”代谢性疾病^[1]。HUA患者多为无症状高尿酸血症(asymptomatic hyperuricemia, AH),

仅5%~19%患者发展为痛风^[2-3],SUA水平升高产生的氧化应激、炎症因子激活等潜在的作用对心血管疾病临床症状的加剧和预后关系密切,HUA对高血压、糖尿病、慢性肾病等疾病中的影响仍存争议,且HUA的积极降尿酸治疗(urate-lowering therapy,ULT)对相关疾病预后有无改善作用仍需高质量循证医学证据。为此,本文围绕上述争议问题的研究进展做一阐述。

1 HUA的定义

成人HUA是指在正常膳食状态下,非同日2次检测SUA水平 $>420\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (约 $7.0\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$),无论男女,即可诊断^[4]。AH则指患者仅有HUA,但不伴有关节炎等症状的情况^[2]。

2 尿酸的生理与病理生理作用

2.1 尿酸生理作用

尿酸在机体内发挥抗氧化功能,主要作用机制包括以下几个方面^[5-6]:①直接中和氧自由基(O_2^-)和活性氧(reactive oxygen species,ROS),调控氧化应激平衡;②作为螯合剂与游离铁离子形成稳定复合物,抑制自由基的形成,增强抗氧化作用;③尿酸还可以抑制炎症介质的产生,减少自由基的形成。尿酸的抗氧化特性对神经系统具有显著保护作用,通过减轻神经系统炎症损伤,抑制神经元细胞程序性凋亡,维持神经元数量和功能,保护大脑和中枢神经系统;此外,尿酸还参与调节中枢神经系统功能,如记忆、认知、睡眠、情绪等。在心血管方面,尿酸可通过保护一氧化氮(nitric oxide,NO)免受超氧自由基降解,间接调节血管舒张功能,有助于血管健康和血压调节。

2.2 尿酸病理生理作用

尿酸水平异常(过高或过低)均会破坏氧化应激平衡。低尿酸血症($\text{SUA}<120\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可以削弱机体抗氧化防御能力,而HUA则通过以下机制介导心血管损伤^[1,7]:①HUA激活血管平滑肌细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶,增强ROS的生成,以及由尿酸、尿酸盐结晶、黄嘌呤氧化还原酶介导ROS,尿酸晶体与Toll样受体结合,激活Toll样受体2(Toll-like receptor 2,TLR-2)、核因子 κB (nuclear factor κB ,NF- κB)、激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1)、激活TLR-4-NLRP3炎症小体通路,促使外周血单核细胞脂多糖诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)释放的增加,引发炎症反应^[8];②HUA诱导氧化应激和炎症,降低内皮型一氧化氮合酶

(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)的表达和活性,降低NO合成及其生物利用度,同时升高白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)等炎症因子水平,最终导致内皮功能障碍、血管阻力增加和血压升高;③尿酸通过双重机制影响肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system,RAS),包括刺激血浆肾素活性和肾素表达,进而引起缩血管、促炎、促纤维化及促氧化应激作用;④尿酸还参与激活免疫炎症通路,特别是单核/巨噬细胞免疫炎症通路^[9],同时也可以影响T细胞群,在尿酸晶体沉积部位募集并激活效应T细胞,加剧炎症^[10];⑤高尿酸($10\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)会促进细胞衰老,下调细胞周期蛋白D₁p-Rb、Ki67和细胞周期蛋白依赖性激酶4(cyclin-dependent kinase 4,CDK4)的表达,从而减少EGF/EGFR信号,加速血管内皮细胞衰老^[11]。

3 HUA和疾病的关系

3.1 高血压

尽管大量研究提示HUA与高血压存在显著相关性,但因果关系存疑,即难以明确HUA是高血压的诱因还是继发表现^[12-13]。2项独立的荟萃分析表明,SUA升高是高血压发病的独立危险因素,2者风险呈线性正相关,此关联在年轻及女性人群中尤为显著,SUA每升高 $1\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,高血压相对风险增加13%(RR 1.13),且此关联在校正传统风险因素后依然显著^[12-13]。最新的横断面研究进一步证明,在血压血糖正常的个体中,SUA升高($\geq 5\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)与中老年人群的高血压发生风险显著相关^[14],此外,HUA与收缩压对蛋白尿患病率存在显著的交互作用^[15],提示SUA可以作为识别高血压易感人群的早期生物标志物,对这部分人群进行干预可能具有预防高血压的临床价值。HUA通过多重通路促进高血压发生,HUA激活RAS、促进内皮功能障碍以及增加氧化应激和促炎作用。具体而言,在血管内皮细胞中,可溶性尿酸盐剂量依赖性增加ROS、血管紧张素II及其受体表达、减少NO的可用性、内皮细胞衰老和凋亡;在血管平滑肌细胞中,尿酸盐激活RAS、血管紧张素II产生、增加氧化应激和减少亚硝酸盐产生,共同刺激平滑肌细胞增殖和活化^[7,12-13,16]。

ULT对血压的调节效果在不同人群中存在差异。一项纳入13项研究的荟萃分析表明,非布司他长期治疗可以显著降低AH患者舒张压^[17]。RCT证实,别嘌醇和丙磺舒能显著降低肾功能正

常儿童和青少年(尤其是高血压前期患者)的收缩压与舒张压,ULT有助于减缓血压升高,提示HUA可能预示着高血压的发生并与心血管事件风险相关^[18]。然而,在成人原发性高血压伴HUA,尤其是超重或肥胖的患者,ULT不能改善血压或RAS活性等^[19-20]。结果不一致的可能原因可能是研究中混杂其他心血管危险因素,易引入偏倚;也可能是于高血压病程,在青少年(高血压初期),升高的SUA主要影响内皮功能(如下调eNOS和激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统),此阶段ULT有助于血压稳定下降;反观成人患者,长期高血压伴HUA已导致更严重的病理改变,尿酸促进血管平滑肌细胞增殖、肾小球周围血管损伤、肾小球高血压并最终导致间质纤维化,从而损害肾功能和结构,HUA与高血压共同造成肾损伤,此时盐敏感性高血压的恶性循环已然建立,ULT难以发挥作用^[19-20]。

3.2 缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)

SUA与IHD的关联呈现显著的阶段依赖性特征。MORIARITY的社区动脉粥样硬化风险研究显示,SUA与IHD危险因素正相关,但在校正多个心血管危险因素后,其与稳定性IHD发病率无独立相关性^[21],相反,在急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)患者中,SUA展现出明确的预后预测价值,SUA每升高 $1\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,ACS患者1年死亡风险增加26%,SUA可以作为急性心肌梗死不良事件和稳定性冠状动脉患者经皮冠状动脉介入治疗1年全因和心源性死亡率的预测因子^[22-25]。TOMIYAMA等^[26]一项为期16年的臂踝脉搏波速度监测研究发现,高血压、糖尿病、高甘油三酯血症及HUA等因素加速动脉僵硬的进展;另一项针对中国高血压患者的前瞻性队列研究($n=7\,444$,平均随访4.6年)证实,SUA水平与动脉僵硬风险呈线性正相关,其中高尿酸组发生动脉僵硬的风险显著增加($\text{HR}=1.33, 95\% \text{ CI } 1.17 \sim 1.52$),该关联在男性、 <65 岁、未规范降压或血压未达标的患者中表现尤为突出^[27]。上述研究提示,对HUA早期干预可延缓动脉硬化的进展,进而降低心血管事件风险。近期,基于Hisayama研究预测模型探究5 984名成年人SUA和动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)风险之间的关联显示,SUA与10年ASCVD风险呈显著正相关($r=0.34, P<0.001$),在校正其他危险因素后,SUA仍是其独立预测因子($\beta=0.02, P<0.001$),提示SUA可作为ASCVD

风险评估的标志物,但仍要进一步临床研究验证^[28]。SUA与IHD关联的矛盾性源于其在动脉粥样硬化进程中的双向作用^[25],在动脉粥样硬化形成早期阶段,SUA具有抗氧化作用;在动脉粥样硬化形成后期阶段,SUA升高,尿酸抗氧化活性变为促氧化活性;在动脉粥样硬化易损斑块加速形成时,内膜呈酸性,氧化应激作用和ROS的增加消耗了局部抗氧化作用,伴有内皮eNOS解偶联和局部天然抗氧化剂产生减少;尿酸的增加可能是对与危险因素和冠心病相关的氧化应激的一种抗氧化反应,黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的激活进一步增加氧化应激,SUA的抗氧化能力不足以及尿酸盐氧化还原梭,氧化应激引起血管损伤。

现有研究显示,别嘌醇心血管保护效应存在分歧。病例对照研究表明,别嘌醇可以使非致死性急性心肌梗死风险显著降低(降低20%),且呈剂量依赖性(日剂量 300 mg)和时间依赖性(>180 天, $\text{OR}=0.21, 95\% \text{ CI } 0.08 \sim 0.53$)^[29-30]。其机制可能涉及双重路径:①通过抑制XO活性,减少血管超氧阴离子生成,改善内皮依赖性血管舒张功能;②下调心肌纤维化标志物,延缓左心室质量指数进展等^[29-30]。然而,最近一项针对60岁以上5 000多名无痛风史IHD患者的前瞻性、随机、多中心临床试验中,别嘌醇治疗组(除中等程度肾损害受试者使用 $300\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 外,均为 $600\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)和常规治疗组在主要结局方面(非致死性心肌梗死、卒中或心血管死亡等)无统计学差异($\text{HR}=1.04, 95\% \text{ CI } 0.89 \sim 1.21$)。此矛盾性结果提示,当前证据不支持将别嘌醇常规用于心血管二级预防^[31]。

3.3 心力衰竭(heart failure, HF)

HUA与HF的病理关联呈现多维特征。纳入18项研究的荟萃分析显示,SUA水平升高是心力衰竭患者不良预后的强预测因子,高SUA水平与全因死亡率($\text{HR } 2.24, 95\% \text{ CI } 1.49 \sim 3.37$)、心血管死亡率($\text{HR } 1.14, 95\% \text{ CI } 1.06 \sim 1.23$)以及心脏事件复合终点($\text{HR } 1.26, 95\% \text{ CI } 1.01 \sim 1.56$)风险升高显著相关,SUA每升高 $1\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 导致HF患者的全因死亡风险增加4%($\text{HR } 1.04, 95\% \text{ CI } 1.02 \sim 1.05$)、死亡或心脏事件复合终点增加9%($\text{HR } 1.09, 95\% \text{ CI } 1.03 \sim 1.17$)^[32]。这与早期的荟萃分析结果相一致,SUA每升高 $1\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,发生HF风险增加19%($\text{HR } 1.19, 95\% \text{ CI } 1.17 \sim 1.21$),HF患者全因死亡风险增加4%($\text{HR } 1.04, 95\% \text{ CI } 1.02 \sim 1.05$)和心脏事件复合终点增加9%($\text{HR } 1.09, 95\% \text{ CI } 1.03 \sim$

1.17)^[33]。可能的机制是尿酸引起肾功能受损、损害血管内皮、氧化应激、血管舒张功能障碍及 XO 活性增加, XO 衍生的 ROS 可参与 HF 的病理生理过程, ROS 抑制胰岛素诱导的葡萄糖摄取, 损害脂质代谢, 导致心肌能量代谢紊乱, 从而导致心肌纤维化、左心室重构和收缩力下降等^[1, 21, 32-33]。

临床干预研究呈现不一致的结果, 尿酸降低的幅度本身可能是一个影响 HF 预后的因素。针对 HF 伴 HUA 患者(SUA >9.5 mg · dL⁻¹), 用 600 mg 别嘌醇治疗 24 周, 未能改善主要终点(恶化 45% vs. 46%, 未改善 42% vs. 34%, 改善 13% vs. 19%, $P=0.68$), 且对左室射血分数及 N -末端 B 型利钠肽原(N -terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平无显著影响^[34]。近期发表的 AMETHYST 随机临床试验纳入了 159 例射血分数保留 HF 型伴 HUA 患者, ULT 治疗 32 周后, verinurad 联合别嘌醇虽在降低 SUA 水平方面分别优于别嘌醇组和安慰剂组, 但在运动能力、临床症状或关键超声心动图参数方面并无改善^[35]。一项纳入 263 例慢性 HF 伴 HUA 患者多中心、随机试验显示, 非布司他组因 HF 恶化而不住院的患者比例更高(89.0% vs. 83.0%), 氧化应激标志物水平(8-羟基-2-脱氧鸟苷)显著低于别嘌醇组(11.0 ± 9.6 vs. 22.9 ± 15.9 , $P<0.001$)^[36], 提示非布司他比别嘌醇更有效、更安全。在 EXCITED-UA 研究中, 133 例慢性 HF 合并 HUA 患者经 24 周 XO 抑制剂治疗后, 按 SUA 分为低、中、高 3 组。结果显示, 各组间血流介导扩张功能的变化无显著差异, 而反应性充血指数的变化在 3 组间差异显著。经多因素校正后, 中尿酸水平组的反应性充血指数改善显著优于其他 2 组, 提示在 HF 患者中, 将 SUA 降至过低可能对微血管内皮功能的改善并无更多获益, 维持中等水平或许更为适宜^[37]。ULT 的心血管获益可能受治疗时机(急性代偿期 vs. 慢性稳定期)、XO 抑制强度及共病状态等多因素调控, 亟待通过生物标志物指导的精准医学策略明确获益亚群。

3.4 慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)

由于 CKD 导致肾功能衰竭, 患者常伴随尿酸排泄功能障碍^[38]。3~5 期 CKD 患者 HUA 的患病率在 40%~60%, 研究显示, CKD 无症状高尿酸组肾预后显著少于 CKD 正常尿酸组($\chi^2=16.62$, $P=0.000$), 且心血管事件发生率更高($\chi^2=3.69$, $P=0.05$)^[39], 另有研究认为, HUA 除了作为肾功能不全标志物外, 还是 CKD 进展的潜在危险因素, 是新发 CKD 独立危

险因素(总 OR = 2.35, 95% CI: 1.59~3.46), 尤其是高血压和长期随访的患者^[40]。其机制包括: HUA 通过氧化应激和促炎作用促进肾小球内皮细胞的增殖, 导致肾小球高压、肥大, 乃至硬化; 通过激活 RAS 减少肾血浆流量、尿酸晶体沉积可直接损伤肾小管、高血压引发亚临床肾损害介导 SUA 和 CKD 的相关性等^[21, 38, 41-42], 肾小球滤过功能障碍可以导致 HUA, 而 HUA 又可进一步加重肾损伤。

ULT 对 CKD 进展的作用存在明显异质性。支持性证据表明, ULT 可以减缓肾疾病的进展, 对 AH 患者具有肾保护作用, 降低患者住院风险^[10]; 一项纳入 17 项高质量 RCT 的荟萃分析($n=2\,032$)显示, 短期[加权平均差(weighted mean difference, WMD) 5.74 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻², 95% CI: 2.09~9.39]和长期随访(WMD 2.07 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻², 95% CI: 0.15~3.98)的 AH 患者, ULT 均有利于延缓 CKD 进展, 降低在不透析情况下血肌酸酐倍增事件的发生率[RR = 0.32 (0.21, 0.49), $P<0.001$], 60 岁以下患者获益尤为显著[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)改善: WMD 4.76 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻², 95% CI: 2.60~7.00, $P<0.001$; 血肌酸酐下降: WMD -32.55 μ mol · L⁻¹, 95% CI: -40.38~-24.73, $P<0.001$], 且未见种族差异; 在急性肾损伤方面未见明显差异(RR 97.0%, 95% CI: 0.45~2.12, $P=0.943$)^[31]。这一结论得到了一项最新荟萃分析(纳入 7 项 RCT, $n=1\,300$)的支持, 该分析显示, 对于合并 HUA 的糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)患者, 非布司他组总有效率显著高于对照组(RR = 1.24, 95% CI: 1.17~1.32; $Z=7.17$, $P<0.001$), 非布司他还能显著降低 SUA、尿白蛋白/肌酸酐比值、血肌酸酐和血尿素氮水平, 并改善 eGFR(均 $P<0.001$), 药物不良反应低, 临床安全性良好^[43]。YI 等^[44]针对 AH 患者荟萃分析(纳入 51 个研究, $n=10\,281$)显示, 在改善 eGFR 和降低复合肾脏事件风险方面, 非布司他最有效。然而, 也有研究得出不同结论: KOHAGURA 结果显示, 对伴有高血压与 AH 慢性肾病患者非布司他与苯溴马隆治疗, 2 组间 eGFR 变化无显著差异(组间差值为 1.95; 95% CI: -0.48~4.38; $P=0.115$), 次要终点亦未见统计学差异, 提示在延缓此类患者肾功能下降方面, 2 者疗效相当^[45]。非布司他对 3 期 CKD 合并 AH 患者肾功能下降无改善作用, eGFR 的斜率组间并未发现差异性(0.70, 95% CI: -0.21~1.62;

$P=0.1$)^[46]。2项RCT显示,ULT对糖尿病肾病患者的预后无显著改善,对高风险进展期CKD患者的eGFR下降也无缓解作用^[47-48],但这些研究的SUA基线水平存在较大异质性,纳入了有和无痛风病史的患者,可能影响结果解读。

3.5 糖尿病

HUA与糖代谢异常存在相关性。KRISHNAN等^[49]对5 012例18~30岁非糖尿病患者随访15年发现,HUA是青年人群患糖尿病($HR=1.87$)、胰岛素抵抗($HR=1.36$)、空腹血糖受损($HR=1.25$)独立风险因素。2项荟萃分析进一步证实这一关联,一项纳入42 834例受试者的研究显示,SUA每升高 $1\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$,2型糖尿病风险增加17% ($RR=1.17, 95\% \text{ CI}: 1.09 \sim 1.25$)^[50];另一项对32 016例的前瞻性队列研究荟萃分析显示,风险增加6% ($RR=1.06, 95\% \text{ CI}: 1.04 \sim 1.07$),且关联独立于代谢综合征等其他传统危险因素,提示HUA可能与2型糖尿病发病风险相关^[51]。最新荟萃分析($n=458\,256$)显示,HUA患者中糖尿病合并患病率为19.00% ($95\% \text{ CI}: 17.60 \sim 20.60; I^2=99.40\%$),且在老年(≥ 59.76 岁)及服用利尿剂患者中患病率更高,提示此类人群进行血糖和尿酸双重管控具有重要的预防意义^[52]。可能的机制是高尿酸抑制胰腺 β 细胞的增殖、增加ROS的产生并损害葡萄糖刺激的胰岛分泌、也可能通过线粒体氧化应激和肝脂肪变性导致胰岛素抵抗、抑制胰岛素介导的血管舒张作用,减少骨骼肌葡萄糖摄取,从而引起外周胰岛素抵抗^[53]。在糖尿病并发症方面,横断面研究($n=208$ 例)提示HUA与糖尿病患者微血管和大血管并发症相关^[54];荟萃分析($n=20\,891$)显示,SUA每升高 $100\text{ }\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\approx 1.68\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),糖尿病患者死亡率增加9%,血管并发症增加28%,值得注意的是,该关联存在人群差异,亚洲糖尿病患者血管并发症风险增加37% ($HR=1.37, 95\% \text{ CI}: 1.04 \sim 1.82$),而澳大利亚及意大利人群未观察到显著关联^[55]。

尽管机制研究支持ULT可能改善糖代谢,但临床证据仍有限。为期3个月的对照研究($n=73$)显示,别嘌醇可以改善AH患者胰岛素抵抗($P<0.001$)^[53]。然而,目前缺乏大规模、长期RCT证据支持ULT改善糖代谢或延缓糖尿病的进展。

3.6 中风

HUA是中年糖尿病患者缺血性卒中的独立危险因素。在一项纳入1 017例中年糖尿病患者、随访7年的前瞻性研究显示,HUA患者卒中风险效应独立

于其他心血管危险因素 [$HR: 1.91 (1.24 \sim 2.94)$]^[56],这一发现在65岁以上老年糖尿病患者中同样得到验证($RR: 1.61, \text{ CI}: 1.14 \sim 2.10$)^[57]。一项颈动脉粥样硬化斑块分析显示,有脑缺血症状组斑块尿酸检出率($86.9\% \text{ vs. } 22.2\%$)、浓度($25.1\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \text{ vs. } 17.9\text{ }\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)均显著高于无症状组,且有症状组患者术前SUA水平更高($5.9\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1} \text{ vs. } 5.2\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$),提示尿酸在斑块内积聚和斑块不稳定性与缺血性脑血管事件相关^[58]。SUA水平升高促发卒中的潜在机制是尿酸诱导内皮功能障碍、促进氧化应激、引发全身炎症反应以及刺激血管平滑肌增殖等^[58]。

别嘌醇显示出显著的时间依赖性保护效应。使用别嘌醇卒中风险降低9% ($HR: 0.91, 95\% \text{ CI}: 0.83 \sim 0.99$),与未使用患者比较,治疗时长为181天至2年的患者($HR: 0.88, 95\% \text{ CI}: 0.78 \sim 0.99$)和 >2 年($HR: 0.79, 95\% \text{ CI}: 0.65 \sim 0.96$),显示多变量校正后,卒中风险均显著相关;在亚组分析中,别嘌醇的使用与缺血性卒中风险显著相关($HR: 0.89, 95\% \text{ CI}: 0.81 \sim 0.98$),而与出血性卒中风险无显著相关($HR: 1.01, 95\% \text{ CI}: 0.79 \sim 1.29$)^[59]。一项纳入15项RCT的分析显示,ULT可显著降低收缩压(平均降幅 -2.55 mmHg , $95\% \text{ CI}: -4.06 \sim -1.05, P=0.001$)和既往心血管疾病患者的主要心血管不良事件($OR=0.40, 95\% \text{ CI}: 0.22 \sim 0.73, P=0.003$),支持HUA通过升高血压进而增加心血管疾病风险的因果链^[60]。然而,非布司他的血管保护效应存在争议,RCT显示非布司他($10 \sim 60\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗24个月后,颈总动脉内膜中层厚度变化与单纯生活方式干预组无显著差异($P=0.65$),提示其可能无法延缓颈动脉粥样硬化进程^[61]。

4 无症状高尿酸血症(AH)的治疗

目前,AH患者是否及何时启动ULT仍是极具争议的核心临床问题,临床指南在治疗理念上也存在显著分歧,争议根植于长期药物治疗获益与风险的评估尚不明确。以欧美为代表的指南持保守立场,不建议对绝大多数AH患者启动ULT,仅限用于SUA $>8 \sim 9\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 且伴有特定高危因素(如肾功能不全、尿路结石史或痛风频繁发作)的极少数患者,甚至有专家共识建议在痛风发作 ≥ 2 次后启动治疗^[62]。亚洲指南持积极立场,日本指南推荐对SUA $>8\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 且合并并发症,或SUA $>9.0\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的无并发症患者治疗^[63]。中国指南则建议对SUA $>7\text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 且合并高血压、心血管危险因素或

靶器官损害的高危 AH 患者启动 ULT^[2]。

当前的争议与分歧揭示了现有研究的局限性,并指明了未来探索的方向。首先,ULT 在延缓心肾等靶器官损害方面缺乏高质量研究证据。研究结论常相互矛盾^[44],例如非布司他对 3~4 期 CKD 患者肾功能的影响研究结果不一^[46, 64],不同药物及临床终点的研究同样结论各异,且直接比较研究匮乏^[44]。LI 等^[65]的系统综述揭示,不同临床指南间之所以存在显著分歧,其根本原因在于指南制定方法学本身缺乏规范性,且针对关键临床问题的高质量直接证据存在不足。其次,启动阈值缺乏共识。现有研究显示,心血管风险与 SUA 的关系呈线性或 U 型,不同研究提出阈值各不相同,且很多研究未在独立的外部人群中进行验证,其区分风险的有效性存疑^[66],对药物潜在风险的关切也影响了治疗决策(如美国指南)。最后,现有证据部分来源于已合并多种并发症的高危人群或痛风患者,缺乏专门针对“单纯性”AH 的大规模、前瞻性研究,尤其缺乏针对不同性别与年龄段的精细化数据。未来应开展针对特定风险分层 AH 人群的前瞻性干预研究,尤其明确 SUA 的治疗阈值,以明确 ULT 临床获益;推广标准的指南制定方法(如 AGREE II),提高临床指南的水平。

5 讨论

本文综述了 HUA 与心血管疾病关联的最新研究进展。大量观察性研究表明,SUA 水平升高与心血管事件及亚临床血管损害(如动脉僵硬度增加等)显著相关。然而,2 者的因果关系仍存在根本争议,当前干预性研究未能提供一致的获益证据。这种争议主要源于以下几点:①2 者的关联受混杂因素(肥胖、合并症、不同药物等)影响,如肥胖是尿酸和心血管结局之间关系的重要混杂因素,其关联可能在很大程度上反映了肥胖的潜在影响^[41, 67];②许多研究设计存在人群异质性,未严格区分有或无症状的 HUA 患者^[24, 34, 49],2 类人群在病理生理、治疗目标不同,混合研究严重干扰了结果的解读。尿酸在心血管疾病中的角色复杂,其作为风险标志物的价值以及 ULT 的心血管获益,均可能受到年龄因素的影响。现有研究显示,SUA 对老年人死亡风险的预测呈年龄依赖性,在 65~74 岁人群中,SUA > 4.8 mg · dL⁻¹与死亡风险增加相关;而在更高龄人群中,其与死亡率呈 J 形关系^[68]。在儿童和青少年高血压患者中,ULT 能有

效降低血压;但在成年人(尤其是超重或肥胖)原发性高血压患者中,相同治疗却未显示明确降压益处^[18, 20],提示 ULT 存在关键的早期干预窗口。由于雌激素的促尿酸排泄作用,男女间的风险阈值存在差异,性别和衰老可能是研究一个强的混杂因素^[7]。

基于现有研究的局限性,未来方向应聚焦于以下关键领域:①开展前瞻性、大规模、多中心干预研究,重点明确在特定风险人群(如年轻高危者、早期合并靶器官损害者)中,早期 ULT 能否带来心血管获益,并确立不同人群的精准干预阈值;②推进精准风险分层,研究应超越单次尿酸测量值,整合尿酸波动轨迹、遗传背景及环境因素(如饮食、药物)的交互作用,以评估其对心血管结局的长期影响,HUA 的临床分型研究应成为实现个体化治疗的核心基础;③深化分子机制,利用多组学技术,阐明尿酸在特定心血管病理状态下的具体分子机制,尤其是其“双重角色”的转换条件。

综上所述,高尿酸血症是心血管疾病的一个重要生物标志物和潜在干预靶点,但其临床治疗策略应避免“一刀切”。未来的研究和临床实践需致力于精准风险分层,结合年龄、性别、合并症及尿酸动态变化,制定个体化的管理与干预方案,最终优化心血管疾病一级和二级预防。

参考文献:

- [1] YU W, CHENG J D. Uric acid and cardiovascular disease: An update from molecular mechanism to clinical perspective [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582680. 2020 - 11 - 06 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33304270/>.
- [2] 姜一农,孙宁玲. 高血压伴无症状高尿酸血症管理中国专家共识[J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(11): 1014—1019.
- [3] 那开宪. 遵循指南,合理选择高血压伴无症状高尿酸血症患者降压及降尿酸药物[J]. *首都食品与医药*, 2023, 30(7): 8—9.
- [4] 方海琴,姜萍,王永俊,等. 成人高尿酸血症与痛风饮食指南[J]. *全科医学临床与教育*, 2024, 22(2): 100—102.
- [5] DU L, ZONG Y, LI H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: Mechanisms and advances in therapy [J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 212. 2024 - 08 - 28 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39191722/>.
- [6] AGNOLETTI D, CICERO A F G, BORGHI C. The impact of uric acid and hyperuricemia on cardiovascular and renal systems [J]. *Cardiol Clin*, 2021, 39(3): 365—376.
- [7] KUWABARA M, KODAMA T, AE R, et al. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases [J]. *Hypertension Research*, 2023, 46(7): 1714—1726.
- [8] ARAI Y, NISHINAKA Y, ARAI T, et al. Uric acid induces nadph oxidase - independent neutrophil extracellular trap formation [J].

- Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 556—561
- [9] GNEMMI V, LI Q, MA Q, *et al.* Asymptomatic hyperuricemia promotes recovery from ischemic organ injury by modulating the phenotype of macrophages [J/OL]. *Cells*, 2022, 11 (4) . 2022 - 02 - 11 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203277/>.
 - [10] JOOSTEN L A B, CRI SAN T O, BJORNSTAD P, *et al.* Asymptomatic hyperuricaemia; A silent activator of the innate immune system[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(2): 75—86.
 - [11] LI Y, ZHAO L, QI W. Uric acid, as a double - edged sword, affects the activity of epidermal growth factor (egf) on human umbilical vein endothelial cells by regulating aging process [J] . *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3877—3895.
 - [12] GRAYSON P C, KIM S Y, LAVALLEY M, *et al.* Hyperuricemia and incident hypertension; A systematic review and Meta - analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(1): 102—110
 - [13] WANG J, QIN T, CHEN J, *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension; A systematic review and Meta - analysis of observational studies[J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114259. 2014 - 12 - 01 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437867/>.
 - [14] SASAKI N, UENO Y, OZONO R, *et al.* Association of serum uric acid levels with blood pressure and the incidence of hypertension in the middle - aged and elderly populations[J]. *J Hypertens*, 2024, 42(2): 292—300.
 - [15] KOCHI M, KOHAGURA K, OSHIRO N, *et al.* Association of blood pressure and hyperuricemia with proteinuria and reduced renal function in the general population[J]. *Hypertension Research*, 2023, 46(7): 1662—1672.
 - [16] YIP K, COHEN R E, PILLINGER M H. Asymptomatic hyperuricemia; Is it really asymptomatic? [J] . *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(1): 71—79.
 - [17] TIEN Y Y, SHIH M C, TIEN C P, *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.
 - [18] SOLETSKY B, FEIG D I. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents[J]. *Hypertension*, 2012, 60 (5) : 1148—1156.
 - [19] MCMULLAN C J, BORGI L, FISHER N, *et al.* Effect of uric acid lowering on renin - angiotensin - system activation and ambulatory bp; A randomized controlled trial [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(5): 807—816.
 - [20] GAFFO A L, CALHOUN D A, RAHN E J, *et al.* Effect of serum urate lowering with allopurinol on blood pressure in young adults; A randomized, controlled, crossover trial [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(8): 1514—1522.
 - [21] MORIARTY J T, FOLSOM A R, IRIBARREN C, *et al.* Serum uric acid and risk of coronary heart disease; Atherosclerosis risk in communities (aric) study [J]. *Ann Epidemiol*, 2000, 10 (3) : 136—143.
 - [22] FIORI E, DE FAZIO L, PIDONE C, *et al.* Asymptomatic hyperuricemia; To treat or not a threat? A clinical and evidence - based approach to the management of hyperuricemia in the context of cardiovascular diseases [J] . *J Hypertens*, 2024, 42 (10) : 1665—1680.
 - [23] KOJIMA S, SAKAMOTO T, ISHIHARA M, *et al.* Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese acute coronary syndrome study) [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(4): 489—495.
 - [24] NDREPEPA G, BRAUN S, KING L, *et al.* Association of uric acid with mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. *Metabolism*, 2012, 61(12): 1780—1786.
 - [25] TIMÓTEO A T, LOUSINHA A, LABANDEIRO J, *et al.* Serum uric acid; A forgotten prognostic marker in acute coronary syndromes? [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2(1): 44—52.
 - [26] TOMIYAMA H, IMAI T, SHIINA K, *et al.* Lifelong heterogeneous contribution of cardiovascular risk factors to slow and fast progression of arterial stiffness[J]. *Hypertension*, 2023, 80(10): 2159—2168.
 - [27] AN L, WANG Y, LIU L, *et al.* High serum uric acid is a risk factor for arterial stiffness in a Chinese hypertensive population; A cohort study[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(6): 1512—1522.
 - [28] MATSUYAMA T, YAMAWAKI M, FURUYA J, *et al.* Serum uric acid as a potential risk marker for atherosclerotic cardiovascular disease in Japanese adults; Using the hisayama study - based prediction model[J]. *Jma J*, 2025, 8(4): 1116—1123.
 - [29] GRIMALDI - BENSOUA L, ALPÉROVITCH A, AUBRUN E, *et al.* Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(5): 836—842.
 - [30] DE ABAJO F J, GIL M J, RODRÍGUEZ A, *et al.* Allopurinol use and risk of non - fatal acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 2015, 101(9): 679—685.
 - [31] MACKENZIE I S, HAWKEY C J, FORD I, *et al.* Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (all - heart); A multicentre, prospective, randomised, open - label, blinded - endpoint trial[J]. *Lancet*, 2022, 400 (10359) : 1195—1205.
 - [32] MIAO L, GUO M, PAN D, *et al.* Serum uric acid and risk of chronic heart failure; A systematic review and Meta - analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 785327. 2021 - 12 - 14 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977088/>.
 - [33] HUANG H, HUANG B, LI Y, *et al.* Uric acid and risk of heart failure; A systematic review and Meta - analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1): 15—24.
 - [34] GIVERTZ M M, ANSTROM K J, REDFIELD M M, *et al.* Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: The xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (exact - hf) study [J]. *Circulation*, 2015, 131 (20) : 1763—1771.
 - [35] KITZMAN D W, VOORS A A, MENTZ R J, *et al.* Verinurad plus allopurinol for heart failure with preserved ejection fraction: The amethyst randomized clinical trial [J] . *JAMA Cardiol*, 2024, 9(10): 892—900.
 - [36] SUZUKI S, YOSHIHISA A, YOKOKAWA T, *et al.* Comparison between febuxostat and allopurinol uric acid - lowering therapy in

- patients with chronic heart failure and hyperuricemia; A multicenter randomized controlled trial[J/OL]. *J Int Med Res*, 2021, 49(12): 1—15. 2021 - 12 - 31 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34914568/>.
- [37] NAGANUMA J, SAKUMA M, KITAHARA K, *et al.* Optimal uric acid reduction to improve vascular endothelial function in patients with chronic heart failure complicated by hyperuricemia [J]. *Hypertension Research*, 2022, 46(3): 688—696.
- [38] WAHEED Y A, LIU J, ALMAYAH S, *et al.* The role of hyperuricemia in the progression of end - stage kidney disease and its molecular prospective in inflammation and cardiovascular diseases: A general review[J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2025, 29(6): 817—838.
- [39] 刘伟, 吴萌, 端靓靓, 等. 长期无症状高尿酸血症对慢性肾脏病心肾结局的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(5): 925—929.
- [40] LI L, YANG C, ZHAO Y, *et al.* Is hyperuricemia an independent risk factor for new - onset chronic kidney disease?: A systematic review and Meta - analysis based on observational cohort studies [J/OL]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 122. 2014 - 07 - 27 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25064611/>.
- [41] LUO Y, SONG Q, LI J, *et al.* Effects of uric acid - lowering therapy (ult) on renal outcomes in CKD patients with asymptomatic hyperuricemia: A systematic review and Meta - analysis [J/OL]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 63. 2024 - 02 - 23 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38395818/>.
- [42] SEDAGHAT S, HOORN E J, VAN ROOIJ F J, *et al.* Serum uric acid and chronic kidney disease: The role of hypertension [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e76827. 2013 - 11 - 12 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24265674/>.
- [43] LIN M, ZHANG H, WU H, *et al.* Evaluation of febuxostat in treating diabetic kidney disease with hyperuricemia: A systematic review and Meta - analysis of randomized controlled trials [J/OL]. *Frontiers in Medicine*, 2025, 12. 2025 - 08 - 27 [2025 - 08 - 30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41221532/>.
- [44] YI Y, YANG J, CHEN Y, *et al.* Efficacy and safety of urate - lowering therapies in asymptomatic hyperuricaemia: A systematic review and network Meta - analysis of key clinical outcomes [J/OL]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2597063. 2025 - 12 - 11 [2025 - 12 - 12]. [med.ncbi.nlm.nih.gov/41381368/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41381368/).
- [45] KOHAGURA K, SATOH A, KOCHI M, *et al.* Urate - lowering drugs for chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia and hypertension: A randomized trial [J]. *J Hypertens*, 2023, 41(9): 1420—1428.
- [46] 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.
- [47] DORIA A, GALECKI A T, 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.
- [48] BADVE S V, PASCOE E M, TIKU A, *et al.* Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2504—2513.
- [49] KRISHNAN E, PANDYA B J, CHUNG L, *et al.* Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: A 15 - year follow - up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2): 108—116.
- [50] KODAMA S, SAITO K, YACHI Y, *et al.* Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9): 1737—1742.
- [51] LV Q, MENG X F, HE F F, *et al.* High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and Meta - analysis of prospective cohort studies [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56864. 2013 - 02 - 20 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23437258/>.
- [52] JIANG J, ZHANG T, LIU Y, *et al.* Prevalence of diabetes in patients with hyperuricemia and gout: A systematic review and Meta - analysis [J]. *Current Diabetes Reports*, 2023, 23(6): 103—117.
- [53] TAKIR M, KOSTEK O, OZKOK A, *et al.* Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia [J]. *J Invest Med*, 2015, 63(8): 924—929.
- [54] CHUENG SAMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, JIRAWATNOTAI S. Association between serum uric acid level and microalbuminuria to chronic vascular complications in thai patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(2): 124—129.
- [55] XU Y, ZHU J, GAO L, *et al.* Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: A Meta - analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78206. 2013 - 08 - 4 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205159/>.
- [56] LEHTO S, NISKANEN L, RÖNNEMAA T, *et al.* Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non - insulin - dependent diabetes mellitus [J]. *Stroke*, 1998, 29(3): 635—639.
- [57] MAZZA A, PESSINA A C, PAVEI A, *et al.* Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population. The cardiovascular study in the elderly [J]. *Eur J Epidemiol*, 2001, 17(12): 1097—1104.
- [58] NARDI V, FRANCHI F, PRASAD M, *et al.* Uric acid expression in carotid atherosclerotic plaque and serum uric acid are associated with cerebrovascular events [J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1814—1823.
- [59] SINGH J A, YU S. Allopurinol and the risk of stroke in older adults receiving medicare [J/OL]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 164. 2016 - 09 - 07 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604082/>.
- [60] GILL D, CAMERON A C, BURGESS S, *et al.* Urate, blood pressure, and cardiovascular disease: Evidence from mendelian randomization and Meta - analysis of clinical trials [J]. *Hypertension*, 2021, 77(2): 383—392.
- [61] TANAKA A, TAGUCHI I, TERAGAWA H, *et al.* Febuxostat does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hyperuricemia: A randomized, controlled trial [J/OL]. *PLoS Med*, 2020, 17(4): e1003095. 2020 - 04 - 22 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320401/>.
- [62] BRUCATO A, CIANCI F, CARNOVALE C. Management of

- hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal [J/OL]. *Eur J Intern Med*, 2020, 74: 8—17. 2020 - 04 - 31 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952982/>.
- [63] HISATOME I, LI P, MIAKE J, *et al.* Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease - Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia [J]. *Circ J*, 2021, 85(2): 130—138.
- [64] 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.
- [65] LI Q, LI X, WANG J, *et al.* Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements [J/OL]. *BMJ Open*, 2019, 9(8). 2019 - 08 - 24 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31446403/>.
- [66] MALOBERTI A, COLOMBO V, DAUS F, *et al.* Two still unanswered questions about uric acid and cardiovascular prevention: Is a specific uric acid cut - off needed? Is hypouricemic treatment able to reduce cardiovascular risk? [J/OL]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024: 103792. 2024 - 11 - 16 [2025 - 08 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39674722/>.
- [67] SHUBIETAH A, AWASHRA A, MILHEM F, *et al.* Hyperuricemia and cardiovascular risk: Insights and implications [J/OL]. *Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence - Based Medicine*, 2025, 24(3). 2025 - 09 - 01 [2025 - 09 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40062919/>.
- [68] UNGAR A, RIVASI G, DI BARI M, *et al.* The association of uric acid with mortality modifies at old age: Data from the uric acid right for heart health (urrah) study [J]. *Journal of Hypertension*, 2022, 40(4): 704—711. (收稿日期 2025 - 09 - 01)

· 科学文摘 ·

一种新型局麻药通过减少线粒体相关细胞凋亡 在口腔炎症环境下实现有效麻醉

引自: WANG H, *et al.* A promising novel local anesthetic for effective anesthesia in oral inflammatory conditions through reducing mitochondria - related apoptosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(11): 5854—5866.

四川大学柯博文与梁新华团队通过人工智能深度学习算法,基于阿替卡因结构框架开发了一种新型局麻药 AT - 17,研究表明 AT - 17 可通过 $\text{Na}^+/\text{NCLX}/\text{ETC}$ 信号轴减少神经细胞中 mtROS 的产生,激活 NRF2 信号通路,恢复 LPS 引起的神经细胞线粒体功能障碍,减少神经细胞凋亡的发生,增加对钠离子通道抑制活性,从而实现在炎症环境下也能发挥良好的麻醉功能。其抗炎作用可能与线粒体相关。