

高尿酸血症对慢性肾脏病影响的研究进展

蓝淑珍(综述), 周恩超(审校)

作者单位: 210000 江苏,南京中医药大学附属医院

作者简介: 蓝淑珍,在读硕士研究生,研究方向:中医内科肾脏病诊治。E-mail:z17602545170@163.com

通信作者: 周恩超,医学博士,主任中医师,研究方向:中医肾脏病临床及机理研究。E-mail:zhouenchao@njucm.edu.cn

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)发病率高、危害大,早期发现及干预对CKD治疗至关重要。高尿酸血症是CKD常见并发症及合并症,其不仅是肾功能减退的结果,也是肾功能恶化进展的危险因素。该文就高尿酸血症对CKD发生发展的影响、致病机制以及降尿酸治疗对CKD产生的影响作一综述。

[关键词] 高尿酸血症; 慢性肾脏病; 降尿酸治疗

[中图分类号] R 692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)09-0878-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.09.22

Research progress in the effect of hyperuricemia on chronic kidney disease LAN Shu-zhen, ZHOU En-chao.
Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210000, China

[Abstract] Chronic kidney disease(CKD) has a high incidence rate and great harm to human health, and early detection and intervention of its risk factors are crucial for its treatment. Hyperuricemia is a common complication and comorbidity of CKD. Hyperuricemia is not only the result of renal function decline, but also a risk factor for the deterioration and progression of renal function. In this paper, we review the effect of hyperuricemia on the development and progression of CKD, the pathogenic mechanisms, and the effect of uric acid-lowering therapy on the occurrence of CKD.

[Key words] Hyperuricemia; Chronic kidney disease(CKD); Uric acid-lowering therapy

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)具有患病率高、知晓率低、预后差和医疗费用高等特点,是心脑血管疾病、糖尿病和恶性肿瘤等疾病之外,又一严重危害人类健康的疾病^[1]。近年来,CKD的患病率有明显上升趋势,2017年CKD全球患病率约为9.1%,患病人数高达6.98亿,死亡人数约120万,CKD已成为全球性公共卫生问题^[2]。目前,CKD尚无有效的直接治疗方法,临床上多针对危险因素及并发症进行治疗。高尿酸血症是CKD常见的并发症及合并症,不仅是CKD患者肾功能减退的结果,也是肾功能恶化进展的危险因素。降尿酸治疗对CKD患者可能带来临床益处,但仍存在争议。本文就高尿酸血症对CKD发生发展、致病机制以及降尿酸治疗对CKD产生的影响进行综述。

1 尿酸代谢与高尿酸血症

尿酸是一种由嘌呤核酸、腺嘌呤及鸟嘌呤在肝脏、肠道和血管内皮中代谢合成的有机化合物^[3],人体内的尿酸约2/3来源于内源性的嘌呤代谢,其余1/3

来源于外源性的饮食摄入,包括果糖、酒精和高嘌呤食物(如动物内脏、海鲜等)。肾脏是尿酸排泄的主要场所,人体每日分解代谢产生的尿酸中70%由肾脏排出,剩余30%由肠道微生物分解排出^[4]。正常情况下,尿酸的生成和排泄基本处于平衡状态。当尿酸生成过多或排泄减少时,打破平衡状态,导致高尿酸血症的发生。参照国际标准,目前我国将高尿酸血症定义为正常嘌呤饮食下,无论男女性别,非同日2次血尿酸水平超过 $420 \mu\text{mol/L}$ ^[5]。研究显示,我国高尿酸血症的患病率逐年上升,总体患病率约为17.4%^[6]。而在CKD患者中,高尿酸血症的患病率则更高,日本一项流行病学调查指出,在CKD 3~5期患者中,高尿酸血症的患病率高达70%~85%^[7]。血尿酸水平受性别、年龄、遗传、饮食等多种因素影响。根据病因不同,高尿酸血症可分为原发性与继发性。原发性高尿酸血症多由先天遗传因素引起,如基因缺陷导致嘌呤代谢过程异常。常见的继发性因素主要包括血液肿瘤疾病、肾脏病、药物因素以及有机酸产生过多等。当血

液肿瘤疾病患者肿瘤组织缺血坏死或经药物治疗后,肿瘤细胞坏死、核酸大量分解可导致高尿酸血症。肾脏疾病多因尿酸排泄障碍导致高尿酸血症。利尿剂、免疫抑制剂等药物因素亦可引起血尿酸升高。横纹肌溶解及糖尿病酮症酸中毒导致机体产生大量有机酸,亦可导致血尿酸升高。

2 高尿酸血症对 CKD 的影响

高尿酸血症与 CKD 关系密切,血尿酸水平随 CKD 进展而升高,但血尿酸在 CKD 发生发展中是否独立起致病作用仍存在争议。近年来,多项观察性研究显示,血尿酸是 CKD 发生、发展的独立危险因素。日本一项纳入 13 070 例成人的单中心回顾性 5 年队列研究发现,基线血尿酸升高和血尿酸随时间增加是 5 年内估算肾小球滤过率(estimation of glomerular filtration rate, eGFR)快速下降的独立危险因素,基线血尿酸每增加 1 mg/dl, eGFR 快速下降的概率成倍增加^[8]。Tsai 等^[9]对 739 例高尿酸血症患者进行回顾性研究发现,较高的血尿酸水平与 eGFR 快速下降、肾衰竭风险密切相关。对于无蛋白尿者,其相关性更加显著。这可能与慢性肾炎本身潜在的发病机制与蛋白尿的存在相关,其对肾功能进展的影响掩盖了高尿酸的不利影响。血尿酸还可影响 CKD 患者的病情进展及预后。一项针对 2 402 例 CKD 患者的研究结果提示,高尿酸血症是肾脏病结局的独立危险因素,基线尿酸水平每增加 1 mg/dl,进展为肾衰竭的风险增加 28%^[10]。另一项纳入 3 885 例 CKD 2~4 期患者的前瞻性观察性队列研究也发现尿酸浓度升高是 CKD 早期肾功能衰竭的独立危险因素,与 CKD 全因死亡率呈“J”型关系^[11]。Nacak 等^[12]通过半参数组轨迹模型对 5 090 例 CKD 患者进行前瞻性研究,发现升高的血清尿酸轨迹与 CKD 患者终末期肾脏病风险和死亡率之间密切相关。但也有部分研究显示,高尿酸血症与 CKD 进展及预后无显著关联。瑞典的一项回顾性研究则提示较高的血尿酸水平与 CKD 3~5 期患者的肾功能下降率或开始肾脏替代治疗的时间无关^[13]。一项纳入 3 303 例 CKD 3~5 期患者的流行病学研究显示,在调整潜在混杂因素后,血尿酸与 eGFR 恶化进展和肾脏替代治疗无显著性关联^[14]。Wang 等^[15]对 CKD 4~5 期透析前患者进行前瞻性队列研究发现高尿酸水平与肾功能加速下降无关。大量临床观察研究充分证明了高尿酸血症在 CKD 发生、发展及预后中的基础作用。部分研究结论不一致可能与其纳入中后期 CKD 患者有关。CKD 中后期,肾小球硬化、全身水钠潴留导致全升高血压,

此时血尿酸对肾功能恶化的影响有限。此外,随访时间长短不一,也可能造成研究结果的差异。

3 高尿酸血症介导肾脏损伤的可能机制

3.1 促炎作用 尿酸在血液中饱和度约 420 $\mu\text{mol/L}$,超过此值可出现尿酸盐晶体析出,造成组织沉积,诱导炎症。长期血尿酸升高导致肾脏中单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体沉积,造成肾小管及肾间质炎症及损伤,甚至组织重塑。MSU 促炎症作用主要与激活炎症小体含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (recombinant NLR family Pyrin domain containing protein 3, NLRP3) 相关。NLRP3 炎症小体激活可促进炎症细胞分泌产生活性白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 等炎症因子,还可诱导上皮间质转化和血管内皮损伤,导致肾脏损害^[16]。近年相关研究表明,除 MSU 外,可溶性尿酸盐也可激活 NLRP3 炎症小体,刺激炎症因子分泌,促进炎症反应发生^[17]。

3.2 诱导氧化应激和线粒体功能障碍 尿酸虽然在细胞外环境作为一种强抗氧化剂,但当它进入细胞环境后会发挥促氧化作用^[18]。尿酸可通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶增强细胞内氧化应激,来诱导内皮细胞的内皮间质转化(endothelial mesenchymal transition, EndoMT),导致内皮功能障碍^[19]。还可以激活先天免疫反应,增加 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 和促炎因子的表达,促进肾近端小管细胞的炎症和氧化应激^[20]。肾小管上皮细胞内线粒体富集,氧化还原反应丰富,尿酸引起的氧化应激易引起线粒体功能障碍。活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加可通过抑制线粒体氧化磷酸化降低细胞色素 C 氧化酶活性并导致线粒体功能障碍^[21]。线粒体氧化损伤,导致下游凋亡蛋白(如 p53、Bax、Caspase-9/-3 等)的表达增加,引起肾小管上皮细胞凋亡^[22]。

3.3 肾血管病变 肾血管病变是血尿酸造成肾脏损害的又一重要环节。日本一项研究对 923 例死者进行尸检发现,升高的血尿酸水平与晚期肾小球硬化和晚期肾动脉硬化显著相关^[23]。血尿酸致肾血管病变机制复杂,其中公认的机制之一为激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)。基础研究显示,在血尿酸刺激下, RAS 激活,导致血管紧张素原、血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 受体在体外的表达显著上调,从而促进内皮细胞损伤、衰老、凋亡^[24]。动物实验研究也提示,高尿酸血症可通过激活 RAS 和减少黄斑致密神经元一氧化氮合酶合成诱导肾血管收缩,导致高血压和肾脏损害^[25]。除 RAS 激活途径

外,尿酸还可通过剂量和时间依赖性方式下调一氧化氮产生并降低内皮型一氧化氮合成酶活性,导致血管内皮损伤^[26]。血尿酸还可直接刺激血管平滑肌增殖,导致肾小球血管中膜增厚、血管阻力增加,诱发肾小动脉病变^[27]。

3.4 肾纤维化 肾纤维化是CKD常见的病理过程,肾活检提示高尿酸血症是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^[28]。除氧化应激和炎症导致慢性肾间质纤维化外,血尿酸还可以通过直接影响肾细胞表型转化导致肾纤维化。越来越多证据表明,上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和EndoMT可能是CKD肾纤维化进展的重要机制^[29]。血尿酸可通过TLR4/NF- κ B信号通路诱导肾小管上皮细胞的EMT,肾小管上皮细胞失去上皮表型,转化成间充质细胞,间充质细胞转化为成纤维细胞或肌成纤维细胞,最终导致肾纤维化发生^[30]。除EMT外,体外实验表明血尿酸还可通过诱导氧化应激和糖萼脱落引起内皮细胞的EndoMT^[18]。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)是另一个重要的促纤维化介质。血尿酸可导致TGF- β 1表达和Smad3磷酸化的上调,激活TGF- β 1/Smad3信号通路,增加基质蛋白合成并抑制其降解,促进肾纤维化发生发展^[31]。

3.5 “二次打击”学说 高尿酸血症是CKD免疫反应触发的因素。对此,相关研究提出“二次打击”模型用于解释血尿酸在CKD中的致病作用^[32]。其中,“一次打击”激活RAS并抑制一氧化氮合成,导致肾血管内皮功能障碍、血管平滑肌增殖和水钠重吸收,引起全身血压慢性持续升高;“二次打击”激活免疫反应,同时诱导炎症因子分泌,增加了细胞外液体积和增加血管阻力,加重水钠潴留,进一步促进血压升高,加重肾脏损伤。

4 降尿酸治疗对CKD的影响

CKD是一种缓慢进展性疾病,疾病后期除肾功能衰竭外,还可累及全身多个脏器甚至导致患者死亡。目前CKD临床治疗多针对危险因素及并发症进行处理以延缓病情进展。CKD患者高尿酸血症的治疗仍存在争议^[33]。既往研究者认为降尿酸药物的不良反应与其临床获益不匹配,不推荐对无症状高尿酸血症患者进行治疗。但近年来越来越多证据表明,降尿酸治疗对CKD合并高尿酸血症具有临床益处,早期干预可改善肾功能。一项为期6个月的双盲、随机、安慰剂对照试验显示,与安慰剂相比,非布司他延缓了CKD 3~4期无症状高尿酸血症患者eGFR的下降^[34]。

一项对已接受为期2年别嘌醇治疗试验的CKD 3~5期患者进行长达5年的再随访研究发现,别嘌醇的长期治疗可能会减缓肾脏疾病的进展并降低心血管损伤的风险^[35]。一项随访3年的随机平行对照试验显示,长期有效控制血尿酸可降低尿蛋白排泄率、血肌酐,增加肾小球滤过率,对2型糖尿病合并高尿酸血症患者起到肾脏保护作用^[36]。一项针对65岁以上高尿酸血症人群的双盲随机对照试验显示,非布司他可以降低受试者的血尿酸,延缓肾功能不全进展^[37]。一项单中心、平行分组、随机临床试验显示苯溴马隆联合非布司他可降低eGFR 20~60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的CKD患者的血尿酸并维持正常肾功能^[38]。除成人外,非布司他在肾功能不全的儿童中也显示出了其肾脏保护作用。研究对77例血尿酸升高的CKD 1~3期儿童进行别嘌醇和安慰剂治疗的随机对照试验,结果显示4个月后治疗组血尿酸、血压及高敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hsCRP)降低,eGFR增加,别嘌醇治疗可改善CKD 1~3期儿童的肾功能^[39]。然而,降尿酸治疗对CKD影响的研究得出了不一致的结果。FEATHER研究纳入467例CKD 3期无症状高尿酸血症患者进行为期108周的随机对照试验。结果显示,与安慰剂相比,非布司他未减轻患者肾功能的下降^[40]。澳洲与新西兰合作开展的大型临床研究CKD-FIX显示,在患有CKD和高进展风险的患者中,别嘌醇降尿酸治疗并未减缓eGFR的下降^[41]。PREL试验也提示别嘌醇降低血尿酸水平对1型糖尿病患者及早中期糖尿病肾病患者(CKD 2~3期)的肾脏结局并无临床益处^[42]。尽管存在争议,笔者认为降尿酸治疗对多数CKD患者有益,对于无明显临床益处者主要考虑以下几个原因:(1)受试者基线肾功能水平较差。同前所述,CKD发展至中后期,肾小球硬化、尿毒症毒素堆积、全身水钠潴留等多种复杂机制作用于肾脏,尿酸依赖性机制重要性下降,降尿酸治疗可能无明显临床获益。在FEATHER研究中,虽然总体上降尿酸治疗未减轻患者肾功能下降,但亚组研究提示试验组显著抑制了无蛋白尿或血肌酐小于中位数患者的eGFR下降,表明降尿酸治疗对基线肾功能较好的患者可能有更明显的临床获益。(2)与试验方案设计相关,部分研究未对血尿酸水平及降尿酸方案进行分层设计,对于血尿酸水平正常者,降尿酸治疗可能无明显临床获益;同时,部分研究的基础治疗中可能包含具有降尿酸功效的药物,如新型降糖药物SGLT2抑制剂,以及常见的血管紧张素II受体阻滞剂氯沙坦。(3)与受试者肾脏

原发病相关。CKD 早中期,肾脏病理改变及病损程度主要与肾脏原发病相关。不同的肾脏原发病,其肾脏损伤病理机制不同,血尿酸在其中承担的角色亦不同。若受试者存在大量蛋白尿等致 CKD 快速进展的因素,降尿酸治疗的临床益处可能难以显现。日本的 Gonryo CKD 队列研究结论也指出高尿酸血症对 CKD 患者临床结局的影响因引起 CKD 的原发病而异,高尿酸血症是原发性肾病和高血压肾病患者心血管事件及全因死亡率的独立危险因素^[42],这可能与尿酸激活 RAS、损伤肾血管的病理作用相关。综上所述,降尿酸治疗对于基础肾功能较好、发病与尿酸病理作用密切相关的高尿酸血症 CKD 患者可能有更明显的临床作用。

5 结语

综上所述,高尿酸血症是 CKD 发生、发展的独立危险因素,血尿酸可能通过促炎作用、诱导氧化应激及线粒体功能障碍、促血管病变、促纤维化、“二次打击”等机制促进 CKD 发生发展。研究表明,降尿酸治疗对 CKD 患者存在临床益处,其中基础肾功能较好的患者可能获益更加明显,但也有研究认为降尿酸治疗对 CKD 无明显临床获益。因此,后续还需要规模更大、设计更优的随机对照试验来评估降尿酸治疗的肾脏保护作用,可针对不同肾功能水平以及不同肾脏原发病的 CKD 进行进一步亚组研究。

参考文献

[1] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指标(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.

[2] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.

[3] El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 487-493.

[4] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2039-2052.

[5] 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.

[6] Huang J, Ma ZF, Zhang Y, et al. Geographical distribution of hyperuricemia in mainland China: a comprehensive systematic review and meta-analysis[J]. *Glob Health Res Policy*, 2020, 30, 5(1): 52.

[7] 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.

[8] Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated serum uric acid

level predicts rapid decline in kidney function[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(4): 330-337.

[9] Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, et al. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170393.

[10] 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(1): 6681.

[11] 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.

[12] Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with stage III, IV and V chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(12): 2039-2045.

[13] Liu WC, Hung CC, Chen SC, et al. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(4): 541-548.

[14] Nacak H, van Diepen M, de Goeij MC, et al. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 91.

[15] Wang M, Lin X, Yang X, et al. Research progress on related mechanisms of uric acid activating NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 615-624.

[16] Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39884.

[17] Roumeliotis S, Roumeliotis A, Dounousi E, et al. Dietary antioxidant supplements and uric acid in chronic kidney disease: a review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1911.

[18] 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.

[19] 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.

[20] Braga PC, Alves MG, Rodrigues AS, et al. Mitochondrial pathophysiology on chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1776.

[21] Yang L, Chang B, Guo Y, et al. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 616-622.

[22] Maki K, Hata J, Sakata S, et al. Serum uric acid levels and nephrosclerosis in a population-based autopsy study: the Hisayama Study[J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53(1): 69-77.

[23] 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.

[24] 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.
- [25] Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress; a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *Int J Mol Med*, 2016,37(4):989-997.
- [26] Peixoto MR, Monego ET, Jardim PC, et al. Diet and medication in the treatment of hyperuricemia in hypertensive patients[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2001,76(6):463-472.
- [27] Fan S, Zhang P, Wang AY, et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy[J]. *BMC Nephrol*, 2019,20(1):95.
- [28] 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.
- [29] Liu H, Xiong J, He T, et al. High uric acid-induced epithelial-mesenchymal transition of renal tubular epithelial cells via the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Am J Nephrol*, 2017,46(4):333-342.
- [30] Gu YY, Liu XS, Huang XR, et al. Diverse role of TGF- β in kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:123.
- [31] 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.
- [32] 赵雅茜,陈桃,孙蕊,等. 无症状高尿酸血症的诊治争议[J]. *中国临床新医学*,2021,14(11):1068-1071.
- [33] 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.
- [34] Goicoechea M, Garcia 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.
- [35] Liu P, Chen Y, Wang B, et al. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2015,83(4):475-482.
- [36] Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for cerebral and cardiorenovascular events prevention study[J]. *Eur Heart J*, 2019,40(22):1778-1786.
- [37] Yu H, Liu X, Song Y, et al. Safety and efficacy of benzbromarone and febuxostat in hyperuricemia patients with chronic kidney disease: a prospective pilot study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018,22(6):1324-1330.
- [38] Ghane Sharbaf F, Assadi F. Effect of allopurinol on the glomerular filtration rate of children with chronic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2018,33(8):1405-1409.
- [39] 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.
- [40] Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020,382(26):2504-2513.
- [41] 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.
- [42] Watanabe K, Nakayama M, Yamamoto T, et al. Different clinical impact of hyperuricemia according to etiologies of chronic kidney disease: Gonryo Study[J]. *PLoS One*, 2021,16(3):e0249240.

[收稿日期 2022-04-12][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

蓝淑珍,周恩超. 高尿酸血症对慢性肾脏病影响的研究进展[J]. *中国临床新医学*,2022,15(9):878-882.