

高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系研究进展

李葵花^{1,2}, 王喜福³, 李璐⁴, 谷俊改¹, 高小涛¹, 刘艳丽¹ 综述 姚伟娟², 谢利德¹ 审校

(1. 承德医学院医学物理教研室, 河北省承德市 067000; 2. 北京大学医学部生理与病理生理学系, 北京市 100191;

3. 首都医科大学北京安贞医院抢救中心, 北京市 100029; 4. 河北大学附属医院麻醉科, 河北省保定市 071000)

[关键词] 高尿酸血症; 动脉粥样硬化; 可溶性尿酸; 尿酸盐结晶; 高血脂

[摘要] 随着人民生活水平的提高和饮食结构的改善, 高尿酸血症和动脉粥样硬化的发病率均逐年上升, 研究发现二者密切相关。但高尿酸血症导致动脉粥样硬化的机制目前并不十分明确。它可能通过以下途径促进疾病的发生发展: 可溶性尿酸的直接作用、尿酸盐结晶引起的炎症反应, 高血脂增强高尿酸与动脉粥样硬化的密切度。降低血尿酸水平可减少动脉粥样硬化的发生, 提高心脑血管疾病患者的生存率, 对患者远期生存质量的改善具有重要的临床意义, 所以有必要对其相关的机制进行更深入和广泛的研究。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Hyperuricemia and Atherosclerosis

LI Kui-Hua^{1,2}, WANG Xi-Fu³, LI Lu⁴, GU Jun-Gai¹, GAO Xiao-Tao¹, LIU Yan-Li¹, YAO Wei-Juan², and XIE Li-De¹

(1. Department of Medical Physics, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Emergency Department, Capital Medical University, Beijing Anzhen Hospital, Beijing 100029, China; 4. Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

[KEY WORDS] Hyperuricemia; Atherosclerosis; Soluble Uric Acid; Monosodium Uratecrystal; Hypercholesterolemia

[ABSTRACT] With the improvement of people's living standards and diet, the incidences of hyperuricemia and artery atherosclerosis increase. Research revealed that the two diseases were closely related. But the mechanism on how hyperuricemia leads to atherosclerosis is not very clear yet. Hyperuricemia may facilitate the progress of atherosclerosis through these ways: the direct effect of soluble uric acid, urate crystals inflammatory reaction, and hypercholesterolemia which enhances the correlation between high uric acid and atherosclerosis. Reduction of blood uric acid could reduce the occurrence of atherosclerosis and improve the survival rate of patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases. The improvement of the quality of long-term survival of patients undoubtedly has important clinical significance. Therefore, in-depth and extensive reseaches are necessary in elucidating the underlying mechanisms.

随着人民生活水平的提高和饮食结构的改善, 高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 和动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发病率均逐年上升^[1,2]。在由高尿酸血症所致的疾病中, 人们以往多重视痛风和肾尿酸结石, 而近年来研究发现高尿酸血症与 As 密切相关, 已引起越来越多的关注。本文将就高尿

酸血症和 As 之间的关系进行综述。

1 高尿酸血症的形成和影响

尿酸是嘌呤分解代谢的终产物, 主要通过肾脏进行代谢。人体尿酸来源于食物和细胞内蛋白质分

[收稿日期] 2013-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81000053); 河北省高等学校科学技术研究重点项目 (ZH2011123); 河北省高等学校科学技术研究项目 (QN20131033); 承德医学院自然科学一般项目 (201313)

[作者简介] 李葵花, 硕士, 讲师, 主要从事高尿酸血症的研究, E-mail 为 148117940@qq.com。王喜福, 博士, 主治医师, 主要从事冠心病的机制研究, E-mail 为 wx0439@163.com。通讯作者姚伟娟, 博士, 副教授, 主要从事 As 机制和生物流变学的研究, E-mail 为 weijuanyao@bjmu.edu.cn。通讯作者谢利德, 博士, 教授, 主要从事 As 机制的研究, E-mail 为 xielide65@163.com。

解代谢产生的核酸和其它嘌呤类化合物,在一系列酶的参与下经过复杂的过程产生。这些酶可分为两类:促进尿酸合成的酶,主要包括 5-磷酸核糖-1-焦磷酸合成酶、腺嘌呤磷酸核苷酸转移酶、磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶和黄嘌呤氧化酶;抑制尿酸合成的酶,主要是次黄嘌呤-鸟嘌呤核苷转移酶。这些酶的活性异常均可导致尿酸生成增多,或者肾脏排泄尿酸功能发生障碍,使尿酸在血液中聚积,引起高尿酸血症。一般认为采用尿酸酶法测定血清中尿酸值,男性 $>416 \mu\text{mol/L}$ (7 mg/dL),女性 $>357 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL),具有诊断价值,并把无痛风症状发作的高尿酸血症称为无症状高尿酸血症。研究表明不同年龄阶段引起高尿酸血症的原因存在差异,童年时期主要是基因缺失引起^[3],中年时期主要由于代谢紊乱引起^[4-6],而老年时期主要由于肾功能减退引起尿酸排泄障碍所致^[7]。

传统观念认为,尿酸在人体内无生理功能。然而随着对高尿酸血症的研究逐渐增多,人们发现尿酸存在正负两个方面的作用。有研究认为尿酸是人体内特有的天然水溶性抗氧化剂^[8],60%的尿酸能清除氧自由基和其他活性自由基,增强红细胞膜脂质抗氧化、防止细胞溶解和凋亡的作用;能保护肝脏、肺和血管内皮细胞的 DNA,延长其生存期,延缓自由基引起的器官退行性变;延迟淋巴细胞和巨噬细胞凋亡,维护机体免疫防御能力。研究还发现尿酸具有氧化应激作用,可促进低密度脂蛋白的氧化和脂质过氧化,加速血管损伤及斑块形成,加快加重 As 的进程^[9-11]。高尿酸患者心血管疾病的发病率及死亡率较高,但二者并不成正比,而是存在 J 型曲线关系^[12]。血清尿酸水平最高及最低患者心血管事件均增加,只有中等浓度血清尿酸水平 ($300 \sim 410 \mu\text{mol/L}$) 的患者心血管事件最少,其机制可能与高尿酸血症对心血管系统的氧化作用以及低尿酸血症抗氧化作用有关^[13]。

2 动脉粥样硬化的形成

As 是我国及西方发达国家心脑血管疾病死亡的主要原因之一,它可以引起多种危害,因此对 As 的研究一直是医学研究上的一个热点。对 As 机制的研究, Ross 早在 1976 年就提出“损伤反应假说”^[14, 15],认为各种危险因素造成的动脉内膜损伤是 As 病变发生的始动环节。1986 年,他又特别强调了炎症细胞因子在 As 初期炎症性反应发生发展过程中的作用,认为内皮损伤、内皮细胞与单核细

胞黏附性增加是 As 初期病变的关键,提出 As 斑块的形成是动脉壁对各种损伤因子的“炎症-增生”性反应^[16]。1999 年, Ross 进一步完善了 As 的“炎症”学说^[17],认为多种刺激因素均可诱发动脉壁脂质聚集部位的炎症反应,引起内皮细胞损伤,诱导黏附分子、炎性介质、酶和一些活性分子等的释放;单核细胞与内皮细胞黏附并进入内皮,摄取脂质后转化为巨噬细胞,后者通过细胞膜上的清道夫受体摄取由损伤的动脉内皮进入动脉内膜间隙的大量脂质形成泡沫细胞,随后血管平滑肌细胞受到脂质以及斑块局部形成的细胞因子和生长因子的影响开始增殖,并向内膜方向迁移,同时也能摄取脂质而形成泡沫细胞,最终平滑肌细胞的增殖使动脉壁增厚并可发生纤维化。近年, Libby 等^[18]认为 As 不是简单的平滑肌细胞的增殖过程,而是免疫炎症反应过程。在小鼠动脉 As 实验中运用基因定位技术不仅确定高血脂在 As 发展中起到了关键作用,还支持了免疫机制参与 As 的发病机制。提出高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、脂蛋白相关磷脂酶 A2、IL-6 等炎症生物标志物不仅是 As 的预防和诊断标志,也是 As 的潜在治疗目标。由此看出炎症参与 As 发病的每一个时期,从发生到发展、最终导致 As 斑块破裂及血栓的形成。

3 高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系

导致 As 的传统危险因素中最主要为血脂异常,其次为高血压、肥胖、糖尿病、代谢综合征等,近几年有关高尿酸血症是否为 As 关键因素的研究愈来愈多,人们对二者的关系也越来越重视。有研究认为尿酸不影响冠状动脉疾病的患病率和程度^[19]。但候蕾蕾^[20]等对 78 篇相关文献的 Meta 分析后提出高尿酸血症是 As 的一个重要的危险因素,尿酸可促进 As 的进展并加重其程度,As 可以加重高尿酸血症并影响其转归,二者相互关联、呈恶性循环。高尿酸血症可减少血管内皮型一氧化氮合酶合成并促进内皮素 1 表达,损伤血管内皮细胞功能^[21, 22],并通过嘌呤代谢和脂肪代谢的相互联系促进 As;另一方面,动脉硬化可使肾脏功能减低,从而使尿酸排泄减少、血尿酸增高。高尿酸血症与脂代谢在遗传学上可能有一定的相关性,并在 As 的形成中起协同作用。血管内膜中膜厚度 (IMT) 增厚是 As 的早期指征,颈动脉 IMT 是反应颈 As (CAS) 的一个可靠、易测指标^[23],CAS 可作为反映全身 As 的“窗口”。有研究表明高尿酸血症的老年患者血清

hs-CRP 水平升高,超声检查发现其颈动脉 IMT 增厚,血尿酸水平与颈动脉 IMT 呈正相关^[24];尿酸增高脑梗死组颈动脉、股动脉斑块(即稳定斑块,超声检查斑块内超声接近或高于管壁超声)检出率明显高于尿酸正常组,随尿酸水平的升高,动脉硬化程度呈上升趋势^[25];对中青年急性脑梗死患者研究发现斑块组及不稳定斑块组(即超声检查斑块内回声强弱不均或回声低于管壁回声)的血尿酸水平均高于无斑块组^[26]。以上研究提示高尿酸血症增加了 As 的患病率,但高尿酸血症导致 As 的机制目前并不十分明确,可能通过以下途径促进疾病的发生发展。

3.1 可溶性尿酸的直接作用

目前比较公认的是可溶性尿酸直接损害血管,并导致 As^[27,28]。吴振等^[29]通过体外单独培养人血管内皮细胞或与单核细胞共培养,观察不同浓度尿酸盐对人血管内皮细胞损伤相关因子表达的影响,明确高浓度尿酸盐既可直接引起血管内皮细胞的损伤,又可通过加强单核细胞作用,间接引起血管内皮细胞损伤,使其释放相关炎症介质,并诱导单核巨噬细胞黏附,进一步诱发炎症反应,促进 As 的发生和发展。高水平的血清尿酸还可以通过刺激单核细胞合成白细胞介素 1、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 等细胞因子,调节低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)以利巨噬细胞吞噬,刺激血管平滑肌细胞合成单核细胞趋化蛋白 1,诱导内皮细胞黏附分子和单核细胞组织因子的表达,激发巨噬细胞对 As 血管的浸润而发挥致炎作用^[30]。尿酸代谢过程中黄嘌呤氧化酶还可催化产生大量活性氧,后者通过降低一氧化氮的生物利用度,阻止内皮细胞增殖,诱导内皮功能障碍,同时可促进低密度脂蛋白氧化,在 As 形成过程中起关键性作用^[31]。血尿酸刺激中性粒细胞释放蛋白酶和氧化剂的同时还会激活血小板释放 5-羟色胺等血管活性物质增多,破坏血管内皮细胞而加速脂质沉淀,促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化和脂质过氧化,损伤血管内皮功能及诱发炎症反应^[32],血管平滑肌增生及血小板的黏附性增加,触发或增强血栓的形成,加速 As 的形成。近年来研究还发现,血尿酸浓度过高时,尿酸可以通过肾素-血管紧张素系统激活或诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞的炎症反应,促进 As 的发展^[33]。

3.2 尿酸盐结晶引起的炎症反应

尿酸在血液中的溶解度极低,高尿酸血症时易过饱和而析出,并通过与 IgM、IgA、IgG 等抗体结合

形成尿酸盐结晶(monosodium uratecrystals, MSU)。MSU 沉积于血管内皮可以促进白细胞对内皮细胞的黏附、激活体内炎症细胞因子、启动血管内膜炎性损伤。

体外实验发现,当尿酸达到一定浓度时,尿酸盐结晶析出沉积于血管壁,引起局部炎症,直接造成内皮细胞损伤,使其形态发生改变,并诱发内皮细胞释放多种与 As 发生密切相关的炎症因子^[29],引起 As。尿酸盐刺激内皮细胞的最适浓度为 1184 $\mu\text{mol/L}$,随着尿酸盐浓度的增加,内皮细胞释放炎症因子的量也增加,尿酸盐达到一定浓度时,炎症因子的释放可出现一个平台期,提示高浓度的尿酸盐溶液细胞毒性较大、可引起细胞凋亡。

MSU 亦可作为内源性的危险信号激活自身免疫反应,从而在非感染的状态下激活炎症反应^[34]。MSU 通过激活嗜中性白细胞碱性磷酸酶 3(neutrophilic alkaline phosphatase-3, NALP3)而激活蛋白酶 1,引起 IL-18 及 IL-1 分泌增多,从而引起全身炎症反应。而 NALP3 的激活通常有三条途径:MSU 与 Toll 样受体的结合使巨噬细胞形成小体,巨噬小体的破裂同时释放蛋白酶 B 而激活 NALP3,当 MSU 过大时,巨噬细胞无法完全吞噬而形成细胞微管激活 NALP3;细胞内钾外流和活性氧的生成也可机械激活 NALP3。MSU 还可以直接与细胞膜接触,与脂质双分子层结合,改变脂质排列进而介导炎症;同时可通过经典途径及替代途径激活机体的补体系统引起炎症反应。

3.3 高血脂促进高尿酸与动脉粥样硬化的密切度

高尿酸血症和脂代谢紊乱都是 As 及心血管事件的独立危险因素。而这两个独立因素又存在着相互关联,即脂代谢紊乱,尤其是甘油三酯水平升高可以引起血尿酸升高。管益国等^[35]对平湖地区人群进行血尿酸、血脂水平及尿酸与血脂的关系进行研究,结果显示血尿酸水平与甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白水平呈正相关。孙丽英等^[36]对 2004 年沧州市 1215 例男性血尿酸、血脂及痛风进行相关调查,认为血尿酸水平与血清甘油三酯水平呈明显正相关。脂代谢紊乱引起高尿酸血症的机制可能为:血脂升高引起脂质沉积,低密度脂蛋白通过抑制 hUAT 的基因表达^[37],抑制肾对尿酸的排泄;同时脂蛋白中的甘油三酯和胆固醇可降低肾小管上皮细胞的 hUAT mRNA 表达,使肾脏受损,继而引起尿酸升高。另外血脂升高,体内酸性代谢产物增加,竞争性抑制尿酸分泌,使尿酸排泄减少,血尿酸

增加^[7]。脂代谢紊乱患者常并发血管病变,累及肾血管,可影响尿酸代谢,引起血尿酸水平升高。脂代谢紊乱患者同时存在嘌呤代谢亢进,从而尿酸生成增加。血尿酸浓度增高,尿酸盐析出、结晶可沉积在胰岛细胞,引起胰岛素抵抗和高胰岛素血症,导致载脂蛋白代谢异常^[38],脂蛋白脂酶活性降低,甘油三酯分解减少,血脂升高,呈恶性循环。总之,高血脂一方面容易使动脉壁发生脂质堆积浸润,另一方面还可增加高尿酸血症的血尿酸水平,而高水平的尿酸可损伤动脉内膜造成动脉壁增厚,可引发炎症反应和氧化应激,加重了脂质浸润的进程,二者相互协同加重和加快了 As 的进程^[39,40]。

4 降低尿酸治疗可能对降低动脉粥样硬化的发病进程有效

从高尿酸血症产生的两个主要原因上看,对其治疗主要集中在两个靶点^[41]。一是增加尿酸的排泄,肾小管上皮细胞上的转运蛋白是尿酸排泄的关键,这些蛋白的基因突变或缺失是引发血液尿酸浓度异常的主要因素,因此对转运蛋白表达的调控是控制尿酸排泄的主要手段,相关药物如苯溴马隆。而应用苯溴马隆等增加尿酸排泄的药物在降低尿酸的同时增加了肾脏的负担,这对于残肾及肾功能不全患者无疑加重了肾脏的病情。另一个靶点是在不增加肾脏负担的情况下减少尿酸的排泄,黄嘌呤氧化酶是负责尿酸生成的关键酶,是控制尿酸浓度的主要靶点,如别嘌呤醇。别嘌呤醇是体内次黄嘌呤的异构体,可作为黄嘌呤氧化酶的底物抑制,而且产生的活性代谢物羟嘌呤醇同样是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂。别嘌呤醇通过这一药理作用阻断了次黄嘌呤代谢产物尿酸的生成,起到降尿酸的作用,同时阻断氧自由基的生成;并通过减轻氧化应激反应,减少血管炎性物质,阻断通过经典和旁道激活补体并而激活血小板和凝血过程,改善血管内皮功能,从而起到防治 As 的作用^[42]。

研究发现别嘌呤醇治疗后,患者血尿酸水平减少约 45%,同时血流介导的肱动脉扩张有着显著改善^[43];别嘌呤醇还可以降低中青年 1 级高血压患者的血压^[44],改善周围血管功能,降低心脏疾病和脑中风的危险^[45];但长期大剂量的使用别嘌呤醇也有可能引起肾小管间质损害^[46],因此对别嘌呤醇的安全使用剂量和时间还需要进一步的验证。

5 展 望

综上所述,尿酸水平与 As 密切相关。在对 As 患者的诊治过程中,高尿酸血症应引起临床医生的关注,且尿酸检测方便价廉;治疗可通过饮食调整、嘌呤药物应用等减少尿酸的生成并促进尿酸排泄。同时,降低血尿酸水平可减少 As 的发生,提高心脑血管疾病患者的生存率,对患者远期生存质量的改善无疑具有重要的临床意义,所以有必要对其相关的机制进行更深入和广泛的研究。

[参考文献]

- [1] Rudan D, Polasek O, Kolci I, et al. Uric acid: the past decade [J]. *Croat Med J*, 2010, 51 (1): 1-6.
- [2] 曹亚莉. 血管老化与动脉粥样硬化[J]. *中国心血管病研究*, 2012, 10(7): 546-549.
- [3] Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension [J]. *Hypertension*, 2003, 42 (3): 247-252.
- [4] Villegas R, Xiang YB, Cai Q, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in middle-aged, urban chinese men[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2010, 8 (3): 263-270.
- [5] Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13 (2): R66.
- [6] Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikinen LP, et al. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223 (2): 497-503.
- [7] 阿赛古丽, 张 纯. 高校老年知识分子高尿酸血症与伴发代谢综合征的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31 (19): 3 663-665.
- [8] 单宝菊, 罗海彦. 高尿酸血症与缺血性卒中及其危险因素[J]. *国际脑血管病杂志*, 2010, 18 (10): 768-772.
- [9] Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk [J]? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007, 17 (6): 409-414.
- [10] Sánchez-Lozada LG, Soto V. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: 1 134-141.
- [11] Gür M, Sahin DY, Elbasan Z, et al. Uric acid and high sensitive C-reactive protein are associated with subclinical thoracic aortic atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2013, 61 (2): 144-148.
- [12] Ndrepepa G, Braun S, King L, et al. Uric acid and prognosis in angiography-proven coronary artery disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43 (3): 256-266.
- [13] Kuo CF, See LC, Yu KH, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality [J]. *Rheumatology*, 2013, 52: 127-134.
- [14] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) [J]. *N Engl J Med*. 1976, 295 (7): 369-377.

- [15] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts)[J]. *N Engl J Med*, 1976, 295 (8): 420-425.
- [16] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314 (8): 488-500.
- [17] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [18] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis; From Pathophysiology to Practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54 (23): 2 129-138.
- [19] De Luca G, Secco GG, Santagostino M, Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Uric acid does not affect the prevalence and extent of coronary artery disease. Results from a prospective study Nutrition[J]. *Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22: 426-433.
- [20] 侯蕾蕾, 贺圣文, 张东方. 高尿酸血症与动脉粥样硬化关系的 Meta 分析[J]. *预防医学论坛*, 2012, 18 (2): 81-84.
- [21] 赵平, 张向阳, 迪丽达尔·希里甫. 高尿酸血症对大鼠血压和血清脂联素的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (10): 825-828.
- [22] 王洪云, 许冬梅, 王培培, 等. 血管内皮功能紊乱在高尿酸血症肾损害中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(4): 335-339.
- [23] 秦海风, 刘新灿, 朱翠玲, 等. 颈动脉内膜-中膜厚度与冠状动脉硬化的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (21): 4 628-629.
- [24] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor of myocardial infarction and stroke in older adults[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340: 14-22.
- [25] 于峰, 姚晓霞, 韩伏莅. 高尿酸血症与颈动脉、股动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2012, 15 (8): 14-16.
- [26] 阙永康, 杨大金. 中青年急性脑梗死患者血尿酸与颈动脉斑块及其稳定性的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11 (12): 912-913.
- [27] Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33 (4): 298-304.
- [28] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular rennin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26: 269-275.
- [29] 吴振, 王颜刚, 于江苏. 尿酸盐致血管内皮细胞损伤的机制[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12 (1): 43-46.
- [30] 邱雅慧, 薛凌, 高月. 老年慢性充血性心力衰竭患者 160 例血尿酸水平[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32 (8): 1 689-690.
- [31] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases; Molecular mechanisms and clinical implications[J]. *J Cardiol*, 2012, 59: 235-242.
- [32] Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17 (5): 1 466-471.
- [33] 谢君杰, 易汛. 高尿酸血症与其他代谢性疾病的相关关系分析[J]. *重庆医学*, 2012, 41 (1): 67-68.
- [34] Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases[J]. *Front Biosci*, 2012, 1 (17): 656-669.
- [35] 管益国, 赵金龙, 陈勇, 等. 平湖地区不同男性人群血尿酸与血脂水平的调查[J]. *现代预防医学*, 2008, 35(3): 535-536.
- [36] 孙丽英, 牛秀波, 李建博, 等. 2004 年河北省沧州市 1215 例男性血尿酸、血脂水平分析及痛风发病率的相关调查[J]. *中国医学检验杂志*, 2005, 6 (2): 135-157.
- [37] 陈颖, 苗志敏, 阎胜利, 等. 各种脂质对肾小管上皮细胞人尿酸盐转运子基因表达的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25 (1): 22-24.
- [38] 郑玉梅. 体检人群尿酸与血脂关系的分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11 (2): 133.
- [39] 冯红选, 程庆璋, 石冬敏, 等. 老年人群血尿酸水平与缺血性脑卒中关系的研究[J]. *中国血液流变学杂志*, 2012, 22 (1): 41-43.
- [40] Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis[J]. *Stroke*, 2011, 42 (1): 28-32.
- [41] 吴新荣, 臧路平, 刘志刚. 抗高尿酸血症药物作用靶点研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26 (11): 1 414-417.
- [42] 李静, 潘宏彬. 别嘌醇在心血管疾病中的应用[J]. *中国医药科学*, 2011, 12 (1): 42-43.
- [43] Meléndez-Ramírez G, Pérez-Méndez O, López-Osorio C, et al. Effect of the Treatment with allopurinol on the endothelial function in patients with hyperuricemia[J]. *Endocr Res*, 2012, 37: 1-6.
- [44] 邝健, 麦伟颐, 黄裕立, 等. 别嘌醇治疗中青年高血压病合并高尿酸血症[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2009, 30 (6): 762-766.
- [45] Dawson J, Quinn TJ, Harrow C, et al. The effect of allopurinol on the cerebral vasculature of patients with subcortical stroke; a randomized trial[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68 (5): 662-668.
- [46] Trachtman H, Valderrama E, Futterweit S. Nephrotoxicity of allopurinol is enhanced in experimental hypertension[J]. *Hypertension*, 1991, 17 (2): 194-202.

(此文编辑 李小玲)