

尿酸和疾病的关系研究进展

刘璐, 宫婷*

中国人民解放军第971医院, 山东 青岛
Email: lulu17qdu@163.com, gtinglu@hotmail.com

收稿日期: 2020年8月28日; 录用日期: 2020年9月11日; 发布日期: 2020年9月18日

摘要

尿酸是嘌呤代谢的终产物, 血浓度超过一定阈值会导致躯体疼痛、功能受损。目前认为高尿酸血症与心血管疾病、代谢综合征、卒中、肾脏疾病等密切相关, 然而尿酸与各类疾病的关系、尿酸是否是这些疾病的独立危险因素结论尚未达成共识。本文就尿酸与心血管疾病、肾脏疾病、癌症、糖尿病、神经系统疾病的关系进行综述。

关键词

尿酸, 疾病, 综述

Research Progress of the Relationship between Uric Acid and Disease

Lu Liu, Ting Gong*

No. 971 Hospital of People's Liberation Army of China, Qingdao Shandong
Email: lulu17qdu@163.com, gtinglu@hotmail.com

Received: Aug. 28th, 2020; accepted: Sep. 11th, 2020; published: Sep. 18th, 2020

Abstract

Uric acid is the end product of purine metabolism. It will cause physical pain and impaired function when the blood concentration exceeds a certain threshold. It is acknowledged that hyperuricemia is related to cardiovascular disease, metabolic syndrome, stroke and kidney disease. However, there is no consensus on the relationship between uric acid and different diseases and whether uric acid is an independent risk factor of these diseases. This article reviews the rela-

*通讯作者。

relationship between uric acid and cardiovascular disease, kidney disease, cancer, diabetes, and nervous system disease.

Keywords

Uric Acid, Disease, Review

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

尿酸($C_5H_4N_4O_3$)是嘌呤代谢的终产物, 由于人类和高级灵长类尿酸酶的缺失, 体内尿酸盐浓度高于其他哺乳动物[1]。血尿酸浓度超过一定阈值会导致尿酸单钠结晶沉积, 引起继发尿酸性痛风, 导致躯体疼痛、功能受损。高尿酸血症推荐为血尿酸水平 $> 420 \mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dL) [2], 我国一项长达 5 年的调查显示, 高尿酸血症人群总患病率为 13.0% [3]。目前认为高尿酸血症与心血管疾病、代谢综合征、卒中、肾脏疾病等密切相关[2]。有些学者指出, 血尿酸对血压维持有重要意义, 且是人类重要的抗氧化剂, 并非单纯造成不利影响[4] [5]。血尿酸水平 $< 2.0 \text{ mg/dL}$ 定义为低尿酸血症, 病因一方面如重症肝病、黄嘌呤尿症(黄嘌呤氧化酶缺陷)等导致的尿酸合成障碍, 另一方面是各原因导致尿酸排泄增加, 如家族性低尿酸血症、Fanconi 综合征、癌症、药物等[6]。日本一项调查显示, 低尿酸血症患病率为 0.19%~0.58% [7], 我国一项纳入 2680 例患者的单中心研究数据表明, 低尿酸血症患病率 9.66%, 与疾病发生密切相关[8]。关于尿酸与各类疾病的关系、尿酸是否是这些疾病的独立危险因素的结论尚未达成共识。本文对尿酸与心血管疾病、肾脏疾病、癌症、糖尿病、神经系统疾病的关系进行分别论述。

2. 尿酸与心血管疾病

Olivetti 心脏研究表明, 调整年龄、体质指数(BMI)、甘油三酯、胆固醇后, 血尿酸仍是高血压发展的独立危险因素($RR = 1.23$, $95\% \text{ CI} = 1.07\sim 1.39$; $P = 0.011$) [9]。薛桂君等[10]的研究表明, 高血压组 BMI、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血清总胆固醇及血尿酸水平均明显高于非高血压组, 多因素 logistic 回归分析表明, 以上指标均为高血压的独立危险因素, 提示血压升高与尿酸水平具有密切关联, 早期控制尿酸水平对预防高血压发生具有重要意义。我国另一项调查显示, 高血压组高尿酸血症患病率显著高于非高血压组, 而且不同性别的亚组也有阳性结论, 表明血清尿酸水平与高血压患病率呈正相关 [3]。高尿酸水平是高血压的独立危险因素这一结论较明确, 然而尿酸水平与心脏疾病的因果关系尚存在争议。在经典 Framingham 心脏研究中, 女性调整年龄后, 尿酸水平可预测冠心病发生, 然而经调整其他因素后, 尿酸水平不再有相关性, 得出结论: 尿酸水平和心脏病发生并没有因果关系, 而是尿酸水平和其他危险因素的关联导致尿酸水平和心脏病不良风险的相关性[11]。之后的一些研究有不同的结论, 台湾一项研究表明, 尿酸水平 $\geq 8 \text{ mg/dL}$ 或 $< 4 \text{ mg/dL}$ 独立预测老年人群全因死亡和心血管相关死亡, 特别是在营养不良人群中[12]。两项研究的结论不一致可能有多种原因, 如纳入对象的年龄、人种不一致, 试验设计不一致。未来还需要多中心的前瞻性研究来明确尿酸与冠心病及其他心血管疾病不良结局的关系。

尿酸与心血管疾病相关的可能机制探讨如下。John Kanellis 等[13]学者发现尿酸可通过抑制内皮型一氧化氮、介导血管平滑肌的促炎通路和激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的病理生理过程而引起高血

压。也有数据表明男性高尿酸血症倾向于血管内斑块形成, 进而引起心血管疾病[14]。Xu 等[15]学者建立大鼠高尿酸血症模型的实验表明, 升高的血尿酸通过激活上皮钠通道和影响上皮钠通道调节复合物的表达, 进而诱发高血压。李俊等[16]的一项回顾性病例对照研究表明, 较健康对照组相比, 急性冠脉综合征患者的血尿酸、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白与内皮素-1 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。且尿酸水平与病情进展程度、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白及内皮素-1 水平呈正相关(r 分别为 0.416, 0.440, 0.337 和 0.361, $P < 0.05$), 与一氧化氮水平呈负相关($r = -0.304$, $P < 0.05$)。认为尿酸与机体炎症、血管内皮功能有关, 代谢过程中黄嘌呤氧化酶活性增强, 促使脂质过氧化反应, 增强氧化应激, 对细胞内皮产生毒性作用, 导致血管内皮功能障碍。一项通过慢性盐负荷观察成年人尿酸变化的试验表明, 与空白对照组相比, 低盐期血清尿酸水平明显升高, 尿液尿酸排泄量明显降低; 与低盐试验组比较, 高盐期血清尿酸水平显著下降, 而尿液尿酸排泄量明显增加。直线相关分析显示, 24 小时尿钠排泄量与血清尿酸水平呈显著负相关($r = -0.258$, $P < 0.001$), 而与尿中尿酸排泄量呈正相关($r = 0.176$, $P = 0.019$), 低盐饮食可显著减少尿中尿酸排泄量, 而高盐饮食则明显增加了其排泄量。推测高盐饮食会增加血管内容积, 可稀释性降低血尿酸浓度。钠盐摄入可能通过影响肾小球滤过率, 进而导致尿酸排泄量或重吸收发生改变[17]。该研究进一步证实了尿酸激活钠通道的理论。

3. 尿酸与肾脏疾病

尿酸 1/3 通过肠道排泄, 2/3 经肾脏代谢, 并且其中 90% 进行净重吸收[18]。尿酸的肾脏排泄包括四个步骤: 即肾小球滤过、近端肾小管的主动重吸收、分泌和髓袢降支被动重吸收[6]。几乎所有的尿酸盐通过肾小球滤过, 99% 滤过的尿酸盐在近端小管的 S1 段重新吸收, 随后在 S2 段分泌, 约 50% 滤过的尿酸盐返回到肾小管管腔, 40% 在 S3 段分泌后再重吸收[6]。似乎尿酸水平越高对肾损伤越严重。一项行核素肾动态显像的慢性肾脏病患者的研究提示, 尿酸水平与实测肾小球滤过率呈负相关, 经校正其他因素后仍呈负相关, 且与慢性肾脏病分期呈正相关, 随着分期进展, 高尿酸血症的风险也相应增高[19]。其他的一些研究则有不同观点。日本一项观察 9 年的调查第一次表明, 低水平($< 5 \text{ mg/dL}$)、高水平($> 6.5 \text{ mg/dL}$)尿酸都与肾小球滤过率降低相关[20]。台湾的研究则表明和全因死亡相关的尿酸水平是 $< 4 \text{ mg/dL}$ 和 $\geq 8 \text{ mg/dL}$ [12]。台湾另一项研究结果表明血钾水平和血尿酸水平呈正线性相关($r = 0.33$, $P < 0.001$), 经调整糖尿病、年龄、性别后, 每降低一单位血钾 \times 血尿酸, 增加 2% 死亡风险, 然而经调整清蛋白因素后, 该乘积失去了预测长期预后的能力[21]。韩国一项评估了血清尿酸水平对慢性透析患者死亡率的影响的研究, 得出结论: 较低的血尿酸水平($< 5.5 \text{ mg/dL}$)可预测慢性透析患者的全因死亡率[22]。美国一项研究表明, 经调整标准蛋白质分解代谢率后, $< 5.0 \text{ mg/dL}$ 的尿酸水平与死亡率显著相关, 而高尿酸水平无相关性[23]。尿酸水平与肾损伤、肾小球滤过率、不良结局的相关性目前尚无定论, 在这些尿酸水平与不良结局显著相关的研究中预测的界值也未达成共识。尿酸由食物摄取及肝脏合成, 有学者提出低水平尿酸可能是营养不足的表现, 同时缺乏维生素 C 和维生素 D, 致使抗氧化、抗炎物质不足相关的死亡风险增高。支持高尿酸血症与肾脏疾病相关的学者认为, 高水平尿酸形成结晶可直接损伤肾小管, 且同尿酸参与心血管疾病发展的生理机制类似, 尿酸参与促炎通路、氧化应激、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、促使内皮功能障碍, 造成肾小管间接损伤[24]。

4. 尿酸与癌症

Bruce N. Ames 等[4] 1981 年提出假设: 血尿酸作为有效抗氧化的保护因素降低年龄特定癌症发病率。之后的研究结论多数不支持上述提出的假设。Bo Petersson 等[25]的研究结论表明, 血尿酸水平和癌症致死亡显著相关。Levine 等[26]学者的研究也表明, 在 55 岁~64 岁组尿酸水平和癌症死亡率密切相关。

Alexander M. Strasak 等[27]的研究进一步表明 >6.71 mg/dL 的血尿酸水平是所有癌症相关死亡的独立危险因素, 和消化系统、呼吸系统恶性肿瘤相关性更强, 高水平尿酸患者病死率风险是低水平的 1.41 倍。其团队之后的研究首次证明男性血尿酸水平与癌症发病率之间存在剂量反应关系[28]。与 Alexander M. Strasak 的研究一致, Boffetta 等[29]学者的研究未发现尿酸的保护作用, 并推测高尿酸血症可能是致癌病理过程的早期临床表现。我国的一项回顾性研究发现, 高尿酸血症的男性研究对象较尿酸正常的对象预后差, 高尿酸血症与胃癌预后关联, 且是其独立危险因素[30]。这些研究都倾向尿酸在正常水平时(尽管阈值尚未一致)的保护效应最佳, 而在高水平或低水平时都可能与癌症发生、死亡风险相关。如前文所述, 尿酸的促炎作用可能也是肿瘤发生的机制[31]。

5. 尿酸与糖尿病

尿酸和糖尿病的关系也存在不同的意见。一方面, 有些研究报道尿酸和糖尿病无相关性。如 Sluijs 等[32]学者发现, 调整混杂因素后高尿酸血症和糖尿病风险无因果关系。LiXue 等[33]学者的研究显示, 是升高的黄嘌呤氧化酶活性而不是尿酸浓度与 2 型糖尿病发生风险相关。另一方面, 更多的研究证明尿酸浓度与糖尿病有显著相关。Herman 等[34]学者 1982 年发表在 *Lancet* 杂志上的论文发现尿酸水平在血糖受损人群中更高, 且随糖尿病患病时间增加而下降。Nakanishi 等[35]学者的研究表明血尿酸水平和空腹血糖受损或 2 型糖尿病风险相关。Michel Daudon 等[36]学者的研究首次显示 2 型糖尿病结石形成者中尿酸石比例更高, 2 型糖尿病是尿酸肾结石的独立危险因素, 尿酸石结石患者 2 型糖尿病患病率是钙型结石者的 3 倍。猜测 2 型糖尿病患者尿酸 pH 值持续降低、胰岛素使尿酸排泄减少、改变尿酸的肾小管转运的可能解释。有研究表明, 调整年龄、性别、BMI、腰围、血压、高密度脂蛋白胆固醇等因素后, 血尿酸水平仍是 2 型糖尿病的独立危险因素[37]。Anothaisintawee 等[38]学者的一项研究表明, 升高的血尿酸水平与空腹血糖显著相关, 通过腰围而和糖化血红蛋白相关。通过以上两方面的论述, 可知尿酸水平和糖尿病的关系尚无定论, 相关机制尚不明确。

6. 尿酸与神经系统疾病

Seppo Lehto 等[39]学者发现, 尿酸水平(>295 $\mu\text{mol/L}$)与死亡风险和非致死卒中显著相关(HR = 1.93, CI: 1.30~2.86, P = 0.001), 调整其他心血管危险因素后仍有统计学意义(HR = 1.91, CI: 1.24~2.94, P = 0.003)。日本的学者也进行了健康人群的前瞻性队列研究, 利用 Cox 模型得出结论, 血清尿酸水平升高是女性总卒中的独立预测因子。女性中的正向关联主要归因于缺血性中风, 并且在未使用降压药的人群中更为明显[40]。尿酸水平与脑血管疾病的关系应与心血管疾病的关系相似, 尿酸使内皮功能障碍、促进炎症反应, 并倾向血管内斑块形成。关于尿酸是神经保护剂还是神经毒性剂, 仍存在大量争论。为了阐明这一主题, Giovambattista Desideri 等[41]学者使用与淀粉样蛋白 β 一起孵育分化的 SHSY5Y 神经母细胞瘤细胞, 复制了阿尔兹海默症的体外模型, 测试了尿酸水平对神经元细胞生物学的影响。尿酸增强了 4-羟基壬烯醛的生成, 淀粉样蛋白 β 促进了 PPAR β/δ 的表达, 表明有促氧化作用。尿酸可能对神经元生物学产生有害影响, 伴随暴露于神经毒性刺激会进一步增强这种影响。这种作用对于尿酸浓度接近于轻度高尿酸血症时在脑脊液中可达到的浓度是显而易见的, 因此表明了尿酸在认知功能障碍的病理生理中的潜在作用。这些影响受到尿酸浓度和神经退行性疾病以及大脑老化中常见的有利条件的影响, 包括增加的氧化应激和暴露于淀粉样蛋白 β 。Church 等[42]学者观察到帕金森病患者黑质中的尿酸和多巴胺水平分别显著降低了 54% 和 85%, 黑质纹状体多巴胺神经元中尿酸水平降低, 推测这有助于形成易受氧化应激影响的环境, 特别是通过多巴胺氧化反应。Lonneke M. L. de Lau 等[43]学者在一项年龄在 55 岁及以上的 4695 名参与者前瞻性队列研究中进行了平均 9.4 年的随访, 观察到血清尿酸水平升高与帕金森病风险下降显著相关,

并证明存在剂量效应关系。该发现支持氧化应激会导致帕金森病风险的假设, 并暗示了尿酸的潜在保护作用。Elisabeth Andreadou 等[44]学者的试验也验证了帕金森病患者尿酸水平降低, 性别是尿酸的影响因素, 且尿酸水平和疾病病程、日左旋多巴剂量呈负相关。由此, 较高水平尿酸对阿尔兹海默症有害影响, 而对帕金森病有保护作用, 但该结论尚未达成共识, 相关病理机制仍需进一步研究。

7. 讨论与展望

目前达成共识的结论有, 血清尿酸水平与高血压有正相关, 且高尿酸水平是高血压发生的独立危险因素, 尚未明确的是尿酸水平与其他心血管疾病、肾脏疾病、癌症、糖尿病、神经系统疾病等的关系。尿酸在参与疾病发生的可能机制有抑制内皮型一氧化氮、介导血管平滑肌的促炎通路、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、促进血管内斑块形成、激活上皮钠通道和影响上皮钠通道调节复合物的表达。今后仍需进行有关研究, 明确尿酸对机体的病理生理机制, 参与各类疾病的作用, 对改善患者生活质量、临床不利结局至关重要。未来期望能通过调节尿酸参与相关疾病发展的病理生理过程, 来影响相关疾病的发生、进展及预后。

参考文献

- [1] Riches, P.L., Wright, A.F. and Ralston, S.H. (2009) Recent Insights into the Pathogenesis of Hyperuricaemia and Gout. *Human Molecular Genetics*, **18**, 177-184. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp369>
- [2] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [3] 王丹晨, 尹逸丛, 邱玲, 等. 中国人群血清尿酸与高血压相关[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(2): 182-186.
- [4] Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E., et al. (1981) Uric Acid Provides an Antioxidant Defense in Humans against Oxidant- and Radical-Caused Aging and Cancer: A Hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **78**, 6858-6862. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858>
- [5] Delasierra, A. (1995) Changes in Fluid, Ionic, Metabolic, and Hormonal Parameters Induced by High Salt Intake in Salt-Sensitive and Salt-Resistant Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*, **8**, 160A. [https://doi.org/10.1016/0895-7061\(95\)97960-Y](https://doi.org/10.1016/0895-7061(95)97960-Y)
- [6] Fathallah-Shaykh, S.A. and Cramer, M.T. (2014) Uric Acid and the Kidney. *Pediatric Nephrology*, **29**, 999-1008. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2549-x>
- [7] Kuwabara, M., Niwa, K., Ohtahara, A., et al. (2017) Prevalence and Complications of Hypouricemia in a General Population: A Large-Scale Cross-Sectional Study in Japan. *PLoS ONE*, **12**, e0176055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176055>
- [8] 曲桂红, 孙志芬, 刘秀菊. 259 例低尿酸血症患者的血清尿酸浓度降低的原因及临床意义[J]. 心理月刊, 2019, 14(12): 178.
- [9] Jossa, F., Farinano, E., Panico, S., et al. (1994) Serum Uric Acid and Hypertension: The Olivetti Heart Study. *Journal of Human Hypertension*, **8**, 677-681.
- [10] 薛桂君, 卢梦婕, 何礼霞, 等. 2011-2014 年体检者血压水平与血清尿酸水平的关系[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(11), 2157-2158.
- [11] Culleton, B.F., Larson, M.G., Kannel, W.B., et al. (1999) Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*, **131**, 7-13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003>
- [12] Tseng, W.C., Chen, Y.T., Ou, S.M., et al. (2018) U-Shaped Association between Serum Uric Acid Levels with Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007523. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007523>
- [13] Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J.H., et al. (2003) Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. *Hypertension*, **41**, 1287-1293. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B>
- [14] Neogi, T., Ellison, R.C., Hunt, S., et al. (2009) Serum Uric Acid Is Associated with Carotid Plaques: The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Journal of Rheumatology*, **36**, 378-384.

- <https://doi.org/10.3899/jrheum.080646>
- [15] Xu, W., Huang, Y., Li, L., *et al.* (2016) Hyperuricemia Induces Hypertension through Activation of Renal Epithelial Sodium Channel (ENaC). *Metabolism—Clinical and Experimental*, **65**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.026>
- [16] 李俊, 孙承谋, 施蓉. 急性冠脉综合征患者血尿酸水平与机体炎性反应及血管内皮功能关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 498-500.
- [17] 汪洋, 陈晨, 褚超, 等. 慢性盐负荷对成年人血尿酸及尿酸水平的影响[J]. 中国医刊, 2019, 54(4): 368-371.
- [18] Richette, P. and Bardin, T. (2010) Gout. *The Lancet*, **375**, 318-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60883-7)
- [19] 王彩霞, 刘迅, 李少敏, 等. 慢性肾病患者中营养水平对尿酸水平与实测肾小球滤过率之间关系的影响[J]. 新医学, 2017, 48(4): 239-244.
- [20] Kanda, E., Muneyuki, T., Kanno, Y., *et al.* (2015) Uric Acid Level Has a U-Shaped Association with Loss of Kidney Function in Healthy People: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **10**, e0118031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118031>
- [21] Jiang, M.Y., Hwang, J.C., Lu, Y.H., *et al.* (2015) Clinical Implications and Outcome Prediction in Chronic Hemodialysis Patients with Lower Serum Potassium \times Uric Acid Product. *European Journal of Internal Medicine*, **26**, 646-651. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.06.016>
- [22] Bae, E., Cho, H.J., Shin, N., *et al.* (2016) Lower Serum Uric Acid Level Predicts Mortality in Dialysis Patients. *Medicine (United States)*, **95**, 1-9. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003701>
- [23] Park, C., Obi, Y., Streja, E., *et al.* (2017) Serum Uric Acid, Protein Intake and Mortality in Hemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 1750-1757. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw419>
- [24] Xu, X., Hu, J., Song, N., *et al.* (2017) Hyperuricemia Increases the Risk of Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrology*, **18**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0433-1>
- [25] Petersson, B.O., Trell, E., Henningsen, N., *et al.* (1984) Risk Factors for Premature Death in Middle Aged Men. *British Medical Journal*, **288**, 1264-1268. <https://doi.org/10.1136/bmj.288.6426.1264>
- [26] Levine, W., Dyer, A.R., Shekelle, R.B., *et al.* (1989) Serum Uric Acid and 11.5-Year Mortality of Middle-Aged Women: Findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Journal of Clinical Epidemiology*, **42**, 257-267. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90061-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90061-9)
- [27] Strasak, A.M., Rapp, K., Hilbe, W., *et al.* (2007) Serum Uric Acid and Risk of Cancer Mortality in a Large Prospective Male Cohort. *Cancer Causes & Control*, **18**, 1021-1029. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9043-3>
- [28] Strasak, A.M., Lang, S., Kneib, T., *et al.* (2009) Use of Penalized Splines in Extended Cox-Type Additive Hazard Regression to Flexibly Estimate the Effect of Time-Varying Serum Uric Acid on Risk of Cancer Incidence: A Prospective, Population-Based Study in 78,850 Men. *Annals of Epidemiology*, **19**, 15-24. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047279708001695> <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.08.009>
- [29] Boffetta, P., Nordenvall, C., Nyren, O., *et al.* (2009) A Prospective Study of Gout and Cancer. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, **18**, 127-132. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328313631a>
- [30] 蒋传林, 田山, 董卫国. 高尿酸血症与胃癌预后关系的研究[J]. 实用癌症杂志, 2019(2): 207-210.
- [31] Fini, M.A., Elias, A., Johnson, R.J., *et al.* (2012) Contribution of Uric Acid to Cancer Risk, Recurrence, and Mortality. *Clinical and Translational Medicine*, **1**, 16. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-16>
- [32] Sluijs, I., Holmes, M.V., Van Der Schouw, Y.T., *et al.* (2015) A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **64**, 3028-3036. <https://doi.org/10.2337/db14-0742>
- [33] Li, X., Meng, X., Gao, X., *et al.* (2018) Elevated Serum Xanthine Oxidase Activity Is Associated with the Development of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Care*, **41**, 884-890. <http://care.diabetesjournals.org/content/41/4/884.abstract> <https://doi.org/10.2337/dc17-1434>
- [34] Herman, J. and Goldbourt, U. (1982) Uric Acid and Diabetes: Observations in a Population Study. *The Lancet*, **320**, 240-243. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673682903245> [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)90324-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)90324-5)
- [35] Nakanishi, N., Okamoto, M., Yoshida, H., *et al.* (2003) Serum Uric Acid and Risk for Development of Hypertension and Impaired Fasting Glucose or Type II Diabetes in Japanese Male Office Workers. *European Journal of Epidemiology*, **18**, 523-530. <https://doi.org/10.1023/A:1024600905574>
- [36] Daudon, M., Traxer, O., Conort, P., *et al.* (2006) Type 2 Diabetes Increases the Risk for Uric Acid Stones. *Journal of*

-
- the American Society of Nephrology*, **17**, 2026-2033. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030262>
- [37] Dehghan, A., Van Hoek, M., Sijbrands, E.J.G., *et al.* (2008) High Serum Uric Acid as a Novel Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **31**, 361-362. <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>
- [38] Anothaisintawee, T., Lertrattananon, D., Thamakaisorn, S., *et al.* (2017) Direct and Indirect Effects of Serum Uric Acid on Blood Sugar Levels in Patients with Prediabetes: A Mediation Analysis. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 6830671. <https://doi.org/10.1155/2017/6830671>
- [39] Lehto, S., Niskanen, L., Rönnemaa, T., *et al.* (1998) Serum Uric Acid Is a Strong Predictor of Stroke in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Stroke*, **29**, 635-639. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.3.635>
- [40] Li, J., Muraki, I., Imano, H., *et al.* (2020) Serum Uric Acid and Risk of Stroke and Its Types: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Hypertension Research*, **43**, 313-321. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0385-5>
- [41] Desideri, G., Gentile, R., Antonosante, A., *et al.* (2017) Uric Acid Amplifies A β Amyloid Effects Involved in the Cognitive Dysfunction/Dementia: Evidences from an Experimental Model *in Vitro*. *Journal of Cellular Physiology*, **232**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1002/jcp.25509>
- [42] Church, W. and Ward, V.L. (1994) Uric Acid Is Reduced in the Substantia Nigra in Parkinson's Disease: Effect on Dopamine Oxidation. *Brain Research Bulletin*, **33**, 419-425. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90285-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90285-2)
- [43] De Lau, L.M.L., Koudstaal, P.J., Hofman, A., *et al.* (2005) Serum Uric Acid Levels and the Risk of Parkinson Disease. *Annals of Neurology*, **58**, 797-800. <https://doi.org/10.1002/ana.20663>
- [44] Andreadou, E., Nikolaou, C., Gournaras, F., *et al.* (2009) Serum Uric Acid Levels in Patients with Parkinson's Disease: Their Relationship to Treatment and Disease Duration. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **111**, 724-728. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.06.012>