

上海市松江区成人血尿酸水平与肾脏损害的关系

陈慧勇¹ 臧秀娟^{2Δ} 马莉莉¹ 戴晓敏¹ 郑峰² 宋莹² 姜林娣¹

(¹ 复旦大学附属中山医院风湿免疫科 上海 200032; ² 上海市松江区中心医院肾内科 上海 201600)

【摘要】 目的 探讨上海市松江区成人血尿酸水平与肾脏损害的相关性。方法 对2006至2011年上海市松江区34 212例体检者进行大样本量的临床调查,根据性别、尿检结果、肾功能及血尿酸水平分组,分析血尿酸水平的流行病学特征,比较蛋白尿、血尿和内生肌酐清除率的变化。结果 总体高尿酸血症患病率为18.67%(男性26.82%,女性9.99%),男性平均血尿酸值为(377.64±79.23) μmol/L,显著高于女性(273.87±66.02) μmol/L ($P<0.01$)。血尿酸平均值与年龄呈正相关($r=0.22, P<0.01$)。女性血尿比例高于男性,蛋白尿阳性率低于男性($P<0.01$),血尿酸与血肌酐呈正相关,而与内生肌酐清除率呈负相关($P<0.01$)。随着血尿酸水平的升高,血尿阳性率变化不明显,尤其是男性组($P=0.65$),但尿蛋白阳性率呈显著升高趋势($P<0.01$)。Logistic回归分析提示高尿酸血症是蛋白尿和慢性肾功能不全的独立危险因素。结论 血尿酸水平与蛋白尿的发生有关,血尿酸水平增高可加重肾脏损害。

【关键词】 尿酸; 蛋白尿; 血尿; 痛风; 内生肌酐清除率; 成人; 流行病学调查

【中图分类号】 R 587 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2013.05.011

Correlations between the level of serum uric acid and renal injury in the adults of Songjiang District in Shanghai, China

CHEN Hui-yong¹, ZANG Xiu-juan^{2Δ}, MA Li-li¹, DAI Xiao-min¹,
ZHENG Feng², SONG Ying², JIANG Lin-di¹

(¹ Department of Rheumatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

² Department of Nephrology, Songjiang Central Hospital, Shanghai 201600, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlations between the level of serum uric acid and renal injury in adults. **Methods** Data from 34 212 medical subjects in Songjiang District of Shanghai were collected during 2006 to 2011, and they were divided into different groups based on the gender, urine detection results, renal function and levels of serum uric acid. Epidemiological characteristics of serum uric acid was analyzed. Proteinuria, hematuria and creatinine clearance were compared between different groups. **Results** The overall morbidity of hyperuricemia was 18.67% (male 26.82% and female 9.99%). The mean level of serum uric acid in male group was (377.64±79.23) μmol/L, higher than that in female group of (273.87±66.02) μmol/L ($P<0.01$). There was a positive correlation between ages and the mean level of serum uric acid both in male and in female groups ($r=0.22, P<0.01$). Hematuria was more common in female group, while proteinuria was more common in male group ($P<0.01$). The level of serum uric acid was positively related with the level of serum creatinine, and negatively related with the level of creatinine clearance ($P<0.01$). With the increasing level of serum uric acid, there was no significant difference in morbidity of hematuria, especially in male group ($P=$

上海市松江区科委科技攻关项目(10SJGG24)

ΔCorresponding author E-mail: zangxiujuan@163.com

0.65), while there was significant increasing trend in morbidity of proteinuria ($P < 0.01$). After logistic regression analysis, hyperuricemia was thought as an independent risk factor for proteinuria and chronic renal dysfunction. **Conclusions** The level of serum uric acid is related to the occurrence of proteinuria in medical patients. The increasing level of serum uric acid can aggravate kidney injury.

【Key words】 serum uric acid; proteinuria; hematuria; gout; adults; endogenous creatinine clearance; epidemiological survey

* This work was supported by the Science and Technology Committee of Songjiang District, Shanghai (10SJGG24).

随着人们生活水平的提高,痛风已经和糖尿病、高血压一样成为严重影响人群健康的常见病^[1]。据调查,我国南方和沿海地区人群高尿酸血症患病率男性为18.3%~19.8%,女性为5.1%~8.6%;痛风患病率高达1.1%^[2-3]。上海本地人群的发病率逐年提高,但缺乏相应的流行病学数据,目前推算上海高尿酸血症人群为300万,痛风患者30万。

尿酸水平与肾脏疾病之间存在着复杂的相互作用^[4]。有研究发现,高尿酸血症是发生肾脏疾病的独立危险因素^[5],且与肾脏疾病的进展相关^[6-7]。但是也有研究并未得到两者之间存在相关性^[8-9]。因此,对于尿酸在肾脏疾病的发生发展中所处的地位与作用,仍存在争议。因此本文拟通过横断面分析社区人群的体检结果,来了解高尿酸血症与痛风的发病率以及人群尿酸水平的情况,并探讨血尿酸水平与肾脏损害的关系。

资料和方法

研究对象 资料选自上海市松江区中心医院2006年至2011年期间的体检人群共34 212例,其中男性17 636例,女性16 576例,年龄 ≥ 18 岁,并排除了:(1)尿路感染,包括上尿路、下尿路感染;(2)肿瘤,包括泌尿系统肿瘤以及其他肿瘤;(3)泌尿系统结石;(4)全身出血性疾病;(5)原发性肾小球肾炎(包括IgA肾病等);(6)除高血压、糖尿病以外,其他的继发性肾小球肾炎,包括狼疮性肾炎、紫癜性肾炎等;(7)孤立肾:先天性孤立肾,以及后天单肾切除术后。

调查内容包括:(1)一般资料,包括年龄、性别、身高、体重、血压等信息;(2)血清学指标,包括血尿酸、肌酐、尿素氮、空腹血糖等生化指标;(3)尿常规检测,包括尿红细胞、尿蛋白测定。

相关指标定义 (1)体重指数(BMI) = 体重(kg)/身高²(m²)。 (2)血尿酸水平:将男性血尿酸

水平 $> 420 \mu\text{mol/L}$ 、女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$,定义为高尿酸血症。根据血尿酸水平,分为UA0组:UA $< 360 \mu\text{mol/L}$; UA1组: $360 \mu\text{mol/L} \leq \text{UA} < 420 \mu\text{mol/L}$; UA2组: $420 \mu\text{mol/L} \leq \text{UA} < 480 \mu\text{mol/L}$; UA3组: $480 \mu\text{mol/L} \leq \text{UA} < 540 \mu\text{mol/L}$; UA4组: $\text{UA} \geq 540 \mu\text{mol/L}$ 。(3)内生肌酐清除率(Ccr) = $(140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 0.818 \times \text{Scr}(\mu\text{mol/L})$,女性按计算结果 $\times 0.85$ 。(4)血尿:尿常规离心沉淀尿中每高倍镜视野 ≥ 3 个红细胞,则定义为血尿。(5)蛋白尿:尿常规定性检查中尿蛋白(+)及以上,则定义为蛋白尿。(6)高血压:既往有高血压病史,和/或体检时发现收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$,下同)和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。(7)糖尿病:既往有2型糖尿病病史,和/或符合1999年WHO糖尿病诊断标准的2型糖尿病患者。

统计学方法 采用SPSS18.0软件进行数据处理,计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示及 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析蛋白尿、慢性肾功能不全的危险因素,计算OR值及其95%CI。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 34 212例体检患者平均年龄 (46.42 ± 15.27) 岁,BMI均值为 $(23.41 \pm 3.30) \text{ kg/m}^2$ 。男性占总人数51.55%,女性48.45%。总人群高尿酸血症患病率为18.67%,男性患病率为26.82%,女性仅9.99%。男性高尿酸血症、高血压、糖尿病患病率显著高于女性(表1)。在高血压人群中,高尿酸血症占总体高血压患者的30.53%,其中男性34.25%,显著高于女性24.21%($P < 0.01$);在糖尿病人群中,高尿酸血症占总体糖尿病患者的21.88%,其中男性21.50%,女性22.70%。

血清学指标 男性平均血尿酸值为 $(377.64 \pm$

79.23) $\mu\text{mol/L}$, 女性则为(273.87 \pm 66.02) $\mu\text{mol/L}$, 两者差异具有统计学意义($P \leq 0.01$)。男性血肌酐、血尿素氮水平,亦显著高于女性(表1)。

表1 不同性别一般资料的比较

Tab 1 The comparison of general information between male and female

Parameter	Total (n = 34212)	Male (n = 17 636)	Female (n = 16 576)	P
Age (y)	46.42 \pm 15.27	49.11 \pm 15.30	43.58 \pm 14.71	0.00
BMI (kg/m ²)	23.41 \pm 3.30	24.47 \pm 3.11	22.31 \pm 3.12	0.00
Hyperuricemia (%)	18.67	26.82	9.99	0.00
Hypertension (%)	26.04	32.82	18.82	0.00
With hyperuricemia (%)	30.53	34.25	24.21	0.0
Diabetes (%)	6.59	8.76	4.28	0.00
With hyperuricemia (%)	21.88	21.50	22.70	0.53
Scr ($\mu\text{mol/L}$)	69.04 \pm 16.78	80.32 \pm 13.82	57.03 \pm 9.87	0.00
Ccr (mL/min)	91.39 \pm 25.53	83.74 \pm 23.33	99.33 \pm 25.29	0.00
BUN ($\mu\text{mol/L}$)	5.28 \pm 1.31	5.50 \pm 1.30	5.04 \pm 1.28	0.00
UA ($\mu\text{mol/L}$)	327.42 \pm 89.66	377.64 \pm 79.23	273.87 \pm 66.02	0.00
Hematuria (%)	9.48	4.90	14.14	0.00
Proteinuria (%)	5.33	6.54	4.10	0.00

尿常规 女性尿红细胞阳性率(14.14%)是男性(4.90%)的2.89倍,但尿蛋白阳性率显著低于男性($P < 0.01$)。

内生肌酐清除率(Ccr) 男性为(83.74 \pm 23.33) mL/min,显著低于女性的(99.33 \pm 25.29) mL/min ($P < 0.01$)。

血尿酸水平与年龄的关系 总人群血尿酸平均值与年龄呈正相关($r = 0.22, P < 0.01$),通过性别分组后发现,男性血尿酸平均值随年龄增长呈微弱的升高趋势($r = 0.02, P = 0.02$),但女性呈显著的正向线性相关($r = 0.32, P < 0.01$,图1)。

血尿酸水平与高血压及糖尿病的关系 随着尿酸水平的升高,高血压、糖尿病的发生率呈显著的升高趋势($P < 0.01$,表2)。

血尿酸水平与肾脏损害指标的关系 随着血尿

酸水平的升高,尿红细胞阳性率变化不明显,尤其是男性组($P = 0.65$),但尿蛋白阳性率呈显著升高趋势($P < 0.01$)。血尿酸与血肌酐呈正相关,而与Ccr呈负相关,差异均有统计学意义($P < 0.01$,表2)。

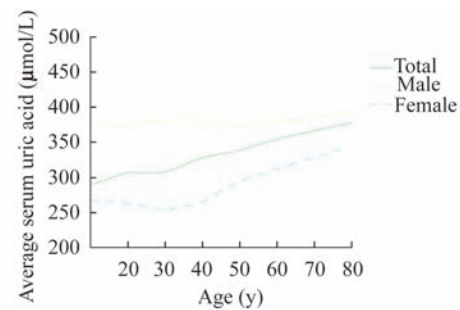


图1 平均血尿酸值与年龄的关系

Fig 1 The relation between mean level of serum uric acid and age

表2 不同血尿酸水平血尿、蛋白尿阳性率及Scr、Ccr比较

Tab 2 The comparison between different levels of serum uric acid in positive ratio of hematuria and proteinuria as well as level of serum creatinine (Scr) and creatinine clearance (Ccr)

Item	UA0 ($\mu\text{mol/L}$)	UA1 ($\mu\text{mol/L}$)	UA2 ($\mu\text{mol/L}$)	UA3 ($\mu\text{mol/L}$)	UA4 ($\mu\text{mol/L}$)	P
Age (y)						
Female	42.42 \pm 14.02	53.12 \pm 16.12	57.38 \pm 14.87	59.51 \pm 14.97	64.24 \pm 15.04	0.00
Male	49.13 \pm 15.17	48.17 \pm 15.10	49.03 \pm 15.32	51.18 \pm 15.67	52.48 \pm 16.37	0.00
Overweight (%)						
Female	15.30	39.08	51.61	46.51	58.82	0.00
Male	33.04	45.67	53.08	58.98	60.60	0.00
Hypertension (%)						
Female	16.04	40.05	54.44	53.92	71.05	0.00

(续表 2)

Male	27.41	32.74	38.05	47.72	51.25	0.00
Diabetes (%)						
Female	3.68	8.51	11.11	17.65	13.16	0.00
Male	10.66	7.58	6.28	8.54	7.84	0.00
Hematuria (%)						
Female	14.04	15.14	16.84	18.45	7.32	0.17
Male	4.89	5.16	4.85	4.07	5.08	0.65
Total	11.09	7.05	6.28	5.22	5.23	0.17
Proteinuria (%)						
Female	3.57	5.98	15.01	15.53	14.63	0.00
Male	5.77	6.00	7.21	9.15	11.73	0.00
Total	4.28	6.00	8.14	9.66	11.91	0.00
Ser ($\mu\text{mol/L}$)						
Female	56.49 \pm 8.37	62.30 \pm 14.39	66.26 \pm 19.13	71.05 \pm 20.54	79.60 \pm 23.48	0.00
Male	77.37 \pm 11.36	80.64 \pm 12.40	82.79 \pm 13.81	84.83 \pm 18.55	91.16 \pm 25.45	0.00
Total	63.23 \pm 13.75	77.26 \pm 14.63	80.91 \pm 15.43	83.76 \pm 19.06	90.41 \pm 25.47	0.00
Ccr (mL/min)						
Female	118.59 \pm 28.82	104.60 \pm 31.28	100.22 \pm 37.02	92.17 \pm 37.81	79.50 \pm 31.75	0.00
Male	97.94 \pm 25.58	100.16 \pm 27.81	98.86 \pm 28.49	97.03 \pm 30.34	91.14 \pm 32.15	0.00
Total	111.88 \pm 29.45	101.01 \pm 28.55	99.02 \pm 29.60	96.66 \pm 30.98	90.31 \pm 32.24	0.00

UA₀: UA < 360 $\mu\text{mol/L}$, UA₁: 360 $\mu\text{mol/L}$ \leq UA < 420 $\mu\text{mol/L}$, UA₂: 420 $\mu\text{mol/L}$ \leq UA < 480 $\mu\text{mol/L}$, UA₃: 480 $\mu\text{mol/L}$ \leq UA < 540 $\mu\text{mol/L}$, UA₄: UA \geq 540 $\mu\text{mol/L}$.

多因素 Logistic 回归分析 校正年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病等因素后提示,高尿酸血症是蛋白尿、慢性肾功能不全(Ccr \leq 60 mL/min)的独立危险因素(表 3)。

表 3 多因素 Logistic 回归分析高尿酸血症是蛋白尿、慢性肾功能不全的危险因素

Tab 3 Logistic analysis that hyperuricemia is the risk factor for proteinuria and chronic renal dysfunction

Outcome	Model	OR	95%CI	P
Proteinuria	Model 1 ⁽¹⁾ : hyperuricemia	1.95	(1.75, 2.17)	0.00
	Model 2 ⁽²⁾ : hyperuricemia	1.42	(1.25, 1.61)	0.00
	Model 3 ⁽³⁾ : uric acid	1.13	(1.09, 1.18)	0.00
Chronic renal dysfunction	Model 1 ⁽¹⁾ : hyperuricemia	2.67	(2.39, 3.00)	0.00
	Model 2 ⁽²⁾ : hyperuricemia	3.07	(2.58, 3.66)	0.00
	Model 3 ⁽³⁾ : uric acid	1.61	(1.52, 1.71)	0.00

⁽¹⁾ Model 1: OR of hyperuricemia in uncorrected model; ⁽²⁾ Model 2: OR of hyperuricemia in the model with correction of age, gender, BMI, hypertension, and diabetes; ⁽³⁾ Model 3: OR of increasing 1 mg/dL of uric acid, after correcting the factors of age, gender, BMI, hypertension, and diabetes.

讨 论

血尿酸水平与个体遗传、生活方式和饮食结构有关。随着国家经济水平的提高,人民生活水平的改善,饮食结构和生活方式也发生了很大的变化。我国高尿酸血症的患病率在 10 年间提高了近 10 倍^[10]。

我们的研究发现血尿酸平均水平与年龄呈正相关,在女性人群尤为突出。高尿酸血症患者的增多在一定程度上可能与人口老龄化有关。由于伴随增龄引发的肾脏衰老,肾脏的组织结构和功能均发生

变化,对疾病的易感性明显增加,老年人常常合并高血压、糖尿病等多种疾病,服用多种药物,发生肾脏损害的风险明显增加。肾脏是尿酸的主要排泄器官,肾功能的衰退势必影响尿酸的排泄,导致高尿酸血症的发生。雌激素具有促进尿酸排泄的作用,绝经后妇女因雌激素水平明显下降,血尿酸水平显著升高并接近男性。并且,近期研究^[11]发现,对于绝经后未使用激素替代治疗的女性,血尿酸水平可以作为心血管死亡率以及全因死亡率的独立预测因子。相对地,增龄对男性的影响较小。高尿酸血症占总体高血压、糖尿病患者的比例分别为 30.53%、21.88%,并且随着尿酸水平的升高,高血压、糖尿病

的发生率呈显著升高趋势,这些均提示高尿酸血症与代谢因素相关。

有研究发现,高尿酸血症患者中,尿检异常、肾功能减退的发生率明显增加^[12]。本研究结果中蛋白尿患者的比例随着血尿酸水平的增高而显著增加。被调查人群中女性血尿患者的比例明显高于男性血尿患者,但与血尿酸水平无明显相关性,可能与女性人群尿路感染发生率高、月经污染等影响因素有关。此外,我们发现血尿酸与血肌酐水平呈正相关,而与 Ccr 呈负相关,进一步纠正年龄、性别、肥胖、慢性疾病等影响因素后,血尿酸每升高 1 mg/dL (59.5 μ mol/L),发生蛋白尿的相对危险度升高 1.13 倍,慢性肾功能不全升高 1.61 倍,证实高尿酸血症参与了肾脏损害,并且是蛋白尿和慢性肾功能不全的独立危险因素。

近年来的多项横断面研究^[13-15]以及前瞻性研究^[16-19],都认为高尿酸血症是发生慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的独立危险因素。一项来自 3 352 位社区人群的横断面研究结果提示,高尿酸血症增加了发生 CKD 的风险,进一步分析该人群的肾功能情况,发现 60 岁以上的老年人群以 eGFR 降低为主,而 60 岁以下人群则以蛋白尿为特点^[20]。在对肾功能正常患者的随访研究中,Iseki 等^[6]发现尿酸水平 >8.0 mg/dL 会增加 2 年内发生 CKD 的风险,其中男性和女性风险分别增加 2.9 倍和 10 倍。Weiner 等^[21]经过多因素校正后发现,基线尿酸水平每增加 1 mg/dL,发生肾脏疾病的风险增加 10%,且基线尿酸水平也与未来发生死亡和 CKD 的复合终点相关。我们的研究结果与上述研究相一致。相关的基础研究也证实,尿酸在 CKD 的发生发展中起到重要的作用^[22]。其中,高尿酸血症可以通过促进氧化应激、炎症分子、肾素血管紧张素系统等,从而导致肾脏内皮、小动脉、小管间质的损害^[23-27]。近年又有学者在高尿酸血症大鼠模型中发现,尿酸可以下调大鼠肾小管细胞中钙黏着蛋白 E、上调 α 平滑肌肌动蛋白,从而促发肾小管细胞进行表型转化,这被认为可能是尿酸促进 CKD 发生发展的新机制^[28]。

对于已存在肾功能不全的患者,血尿酸水平也会促进肾功能不全的发展,影响患者未来的肾脏功能。在对 CKD5 期患者的研究中发现,尿酸与全因死亡率之间存在相关性^[29],尿酸水平最低和最高范围均可增加全因死亡的风险^[30]。对于 IgA 肾病患

者,高尿酸血症是疾病进展的独立危险因素^[7,31]。同时,有学者发现尿酸水平的升高,不仅会促进高血压患者肾功能不全的进展,还会使得 CKD3A 期患者发生心血管事件的风险明显增加^[32],这可能是尿酸与氧化应激、炎症分子、甲基乙二醛等协同作用的结果^[33-34]。

既然高尿酸水平在肾脏疾病的发生发展中起到了如此重要的作用,则降低尿酸水平是否能够改善或者延缓肾功能的恶化呢?有研究发现,在早期降低尿酸水平可以改善患者未来的表皮生长因子受体水平^[32],别嘌醇降低尿酸水平可以延缓肾功能不全的进展^[35-37]。虽然关于降尿酸治疗能否改善肾功能仍不明确,但是也从侧面提示了尿酸水平对于肾功能的重要影响。

综上,血尿酸水平与肾脏损害之间密切相关,目前的大部分研究仍支持高尿酸血症是肾脏损害的独立危险因素。对于普通人群进行高尿酸血症的筛查,以及肌酐水平、尿常规等肾脏评估非常重要,这对于 CKD3 期的预防与治疗均具有积极的意义。对于高尿酸血症患者是否需要降尿酸治疗,我们仍需要进行大规模、前瞻性的研究。

参 考 文 献

- [1] Doherty M. New insights into the epidemiology of gout [J]. *Rheumatology*, 2009, 48(2): ii2 - ii8.
- [2] 朱轼,唐平,谢玲,等. 成都地区心血管病高尿酸血症及相关因素 27288 例人群分析[J]. *高血压杂志*, 2002, 10(5): 476 - 478.
- [3] 苗志敏,赵世华,王颜刚,等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风的流行病学调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(5): 421 - 425.
- [4] Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions [J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(4): 1227 - 1233.
- [5] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 642 - 650.
- [6] Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects [J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(6): 691 - 697.
- [7] Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy [J]. *Nephrol Dial*

- Transplant, 2000, 15(1): 34 - 42.
- [8] Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia [J]. *Am J Med*, 1979, 67(1): 74 - 82.
- [9] Madero M, Sarnak MJ, Wang XL, *et al.* Uric acid and long-term outcomes in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(5): 796 - 803.
- [10] 方卫纲, 黄晓明, 王玉, 等. 高尿酸血症在北京地区 1997 年人中的患病情况及相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(25): 1764 - 1768.
- [11] Ioannou GN, Boyko EJ. Effects of menopause and hormone replacement therapy on the associations of hyperuricemia with mortality [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1): 220 - 227.
- [12] 薛宁, 丁小强, 钟一红, 等. 健康体检人群单次尿检异常和肾功能减退的危险因素 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2010, 37(5): 514 - 518.
- [13] Chen YC, Su CT, Wang ST, *et al.* A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function [J]. *Chang Gung Med J*, 2009, 32(1): 66 - 71.
- [14] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(2): 239 - 247.
- [15] See LC, Kuo CF, Chuang FH, *et al.* Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36(8): 1691 - 1698.
- [16] Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, *et al.* Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 642 - 650.
- [17] Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, *et al.* Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population; a 12 - year cohort study [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(3): 791 - 799.
- [18] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12): 2407 - 2413.
- [19] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, *et al.* Uric acid and incident kidney disease in the community [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6): 1204 - 1211.
- [20] Lin MY, Chiu YW, Lee CH. Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population [J]. *Clin J Am Soc Nephro*, 2012, 8(1): 33 - 40.
- [21] Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, *et al.* Uric Acid and Incident Kidney Disease in the Community [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(6): 1204 - 1211.
- [22] Suzuki K, Konta T, Kudo K, *et al.* The association between serum uric acid and renal damage in a community-based population; the Takahata study [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(4): 541 - 548.
- [23] Roncal CA, Mu W, Croker B, *et al.* Effect of elevated serum uric acid on cisplatin induced acute renal failure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(1): 116 - 122.
- [24] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, *et al.* Uric acid stimulates MCP-1 production in vascular smooth muscle cells via MAPK and COX-2 [J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1287 - 1293.
- [25] 孙海鸥, 姬秋和, 马恒, 等. 尿酸对大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响 [J]. *心脏杂志*, 2005, 17(3): 218 - 220.
- [26] Sa' nchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, *et al.* Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4): 1134 - 1141.
- [27] Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, *et al.* Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(2): 481 - 488.
- [28] Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, *et al.* Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease [J]. *AJP Renal Physiol*, 2013, 304(5): F471 - F480.
- [29] Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E, *et al.* J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5): 761 - 771.
- [30] Hsu S-P, Pai M-F, Peng Y-S, *et al.* Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(2): 457 - 462.
- [31] Ohno I, Hosoya T, Gomi H, *et al.* Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy [J]. *Nephron*, 2001, 87(4): 333 - 339.
- [32] Ito S, Naritomi H, Ogihara T. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan [J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(8): 867 - 873.
- [33] Ogawa S, Nakayama K, Nakayama M, *et al.* Methylglyoxal is a predictor in type 2 diabetic patients of intima-media thickening and elevation of blood pressure [J]. *Hypertension*, 2010, 56(3): 471 - 476.
- [34] Libetta C, Sepe V, Esposito P, *et al.* Oxidative stress and inflammation: implications in uremia and hemodialysis [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(14 - 15): 1189 - 1198.
- [35] Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, *et al.* Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions [J]. *Int Urol Nephrol*, 2007, 39(4): 1227 - 1233.
- [36] 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 - 2): 51 - 59.
- [37] 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.