

急性肾损伤患者高尿酸血症与死亡率之间的关系

李勋亮^{1*}, 栾 弘², 孙建平^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: #sjpqd@163.com

收稿日期: 2021年3月15日; 录用日期: 2021年4月13日; 发布日期: 2021年4月21日

摘 要

目的: 探讨急性肾损伤患者高尿酸血症与死亡率的关系。方法: 回顾性收集2015年1月1日至2020年7月31日于青岛大学附属医院住院并发生AKI的4646例患者的临床资料。AKI诊断标准依照KDIGO定义与分期进行判断。将血尿酸高于 $360 \mu\text{mol/L}$ (女性)、 $>420 \mu\text{mol/L}$ (男性以及绝经女性)作为高尿酸血症的确诊依据。使用logistic回归模型对AKI病人血尿酸程度以及住院死亡比例之间的联系进行分析。结果: 4646例患者中高尿酸血症患者为1316例(28.3%)。患者总体死亡率为7.7% ($n = 358$), 高尿酸血症组死亡率显著高于非高尿酸血症组(12.8%比5.7%, $P < 0.001$)。进一步采用logistic回归模型校正年龄、性别、合并症、生化指标及用药等因素后发现, 高尿酸血症组患者死亡风险是非高尿酸血症组的1.62倍, 当基线血尿酸水平每增加 $100 \mu\text{mol/L}$, 患者死亡风险增加38.1% ($\text{OR} = 1.381$, 95%CI 1.304~1.462, $P < 0.001$)。亚组分析显示, 在 $\text{eGFR} \geq 60 \text{ (ml/min)}$ 亚组中, 两组患者死亡率无统计学意义; 而在 $\text{eGFR} < 60 \text{ (ml/min)}$ 亚组中, 高尿酸血症组患者死亡率显著高于非高尿酸血症组(14.6%比8.9%, $P < 0.001$)。在AKI分期亚组中, 和非高尿酸血症组进行比较, 高尿酸血症组病人的死亡率有所上升(AKI 1期: 11.2%比5.1%, AKI 2期: 23.3%比10.6%, AKI 3期: 29.8%比10.5%, 均 $P < 0.05$)。结论: 高尿酸血症和AKI患者病人住院死亡率之间有一定的相关性。高尿酸血症是导致AKI病人死亡的危险因素, 在临床的治疗中我们需要重视。

关键词

高尿酸血症, 急性肾损伤, 预后, 死亡率

The Association between Hyperuricemia and Mortality in Patients with Acute Kidney Injury

*第一作者。

#通讯作者。

Xunliang Li^{1*}, Hong Luan², Jianping Sun^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: #sjpqd@163.com

Received: Mar. 15th, 2021; accepted: Apr. 13th, 2021; published: Apr. 21st, 2021

Abstract

Objective: To investigate the association between hyperuricemia and hospital mortality in patients with acute kidney injury. **Methods:** Clinical data of 4646 patients with AKI in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January 1, 2015 to July 31, 2020 were collected. AKI was defined and staged according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria. Hyperuricemia is defined as serum uric acid > 360 $\mu\text{mol/L}$ (female) and >420 $\mu\text{mol/L}$ (men and postmenopausal women). Logistic regression model was used to evaluate the association between serum uric acid level and hospital mortality in patients with AKI. **Results:** A total of 4646 patients were included, among whom, 1316 patients were diagnosed with hyperuricemia (28.3%). The overall mortality rate was 7.7% ($n = 358$). The mortality rate in the hyperuricemia group was significantly higher than that in the non-hyperuricemia group (12.8% vs. 5.7%, $P < 0.001$). Logistic regression model was used to adjust for age, sex, complications, biochemical indicators and drug use, and it was found that the risk of death in the hyperuricemia group was 1.62 times that in the non-hyperuricemia group. When baseline uric acid level increased by 100 $\mu\text{mol/L}$, the risk of death in the hyperuricemia group increased by 38.1% (OR = 1.381, 95%CI 1.30~1.462, $P < 0.001$). Subgroup analysis showed that in the eGFR ≥ 60 (ml/min) subgroup, there was no statistically significant difference in mortality between the two groups. In the eGFR < 60 (ml/min) subgroup, mortality was significantly higher in the hyperuricemia group than in the non-hyperuricemia group (14.6% vs. 8.9%, $P < 0.001$). In the AKI staging subgroup, mortality was higher in the hyperuricemia group than in the non-hyperuricemia group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Hyperuricemia is associated with increased hospital mortality in AKI patients. Hyperuricemia is an independent risk factor for death in patients with AKI.

Keywords

Hyperuricemia, Acute Kidney Injury, Prognosis, Mortality

Copyright © 2021 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

急性肾损伤(AKI)是一种常见且严重的综合症。它以尿量和血清肌酐作为诊断标准,并有高发病率及高死亡率[1]。10%~15%的患者会在住院期间发生 AKI,其死亡率是非 AKI 患者的四倍[1] [2]。此外,幸存者往往不能恢复肾功能,需要长期透析,这带来了巨大的经济负担[3] [4] [5]。考虑 AKI 的高发病率和预后较差,一些研究者已经在寻求 AKI 死亡的危险因素。尿酸是由碳、氮、氧、氢等多种化合物组成的,其化学分子式为 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ 。高尿酸血症在临床中十分的普遍。现在来看,嘌呤在体内升高和痛风、心血管疾病以及糖尿病等多种代谢性疾病有一定的关系[6] [7] [8] [9]。它还会增加一些病理状况下的死亡风

险,如糖尿病和慢性肾脏疾病[10] [11] [12]。有相关数据表明,高尿酸血症可导致住院病人的AKI有所增加[13]。但高尿酸血症与AKI病人预后的关系至今研究较少。因此,本研究拟对本院住院发生AKI的患者进行回顾性分析,评估高尿酸血症与AKI患者死亡率之间的关系。

2. 对象和方法

2.1. 研究对象

选取2015年1月1日至2020年7月31日于青岛大学附属医院住院并发生AKI的患者,所有入选者临床资料完整。纳入标准:1)2天内血清肌酐绝对值增加达到 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或在1周内血清肌酐较基础值增加 $\geq 150\%$;2)年龄 ≥ 18 岁;3)住院时间 ≥ 24 h;4)入院2天中发生AKI。排除标准:1)血清肌酐检测次数小于2次;2)资料不全;3)如果患者多次入院,则仅分析首次入院。本次研究经青岛大学附属医院伦理委员会同意批准。

2.2. 相关定义

依照KDIGO诊断,将AKI定义为:1)2天内血清肌酐绝对值增加达到 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或在1周内血清肌酐较基础值增加 $\geq 150\%$;2)或尿量 $< 0.5 \text{ mL/kg/h}$ 达到6小时以上[14]。由于本中心尿量为患者自行记录并上报,且存在大量缺失值,故本研究仅以肌酐标准定义AKI。高尿酸血症定义为将血尿酸高于 $360 \mu\text{mol/L}$ (女性)、 $>420 \mu\text{mol/L}$ (男性以及绝经女性)[15]。

2.3. 数据收集

收集人口学和临床数据的基线资料,包括:年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病、心脑血管疾病、eGFR、血红蛋白、血小板、血白细胞、血白蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血管紧张素酶抑制剂(Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体抑制剂(angiotensin II type 1 receptor blocke, ARB)、钙离子拮抗剂(Calcium channel blockers, CCB)、利尿剂、住院天数及住院死亡率等信息。所有的实验室检查指标均为入院后48h内测量的数值。观察主要结局指标是死亡率,次要结果是住院天数。

2.4. 统计学分析

采用SPSS22.0软件对数据进行统计学处理。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料以M(1/4, 3/4)表示,计量资料符合正态分布的组间比较采用 t 检验,不符合则采用Wilcoxon秩和检验。定性资料以例数(百分比)表示,采用卡方检验或Fisher确切概率法进行两组间比较。运用logistic回归模型评估AKI患者血尿酸水平与死亡率的关系,并以比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)表示。在多因素回归分析中运用逐步后退法,校正以下变量:年龄、性别、合并症、生化指标及用药。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线资料对比

本研究共纳入4646例患者,年龄(56.6 ± 18.3)岁,男性2941例(63.3%),合并高血压者2316例(49.8%),合并糖尿病患者1151例(24.8%),合并慢性肾脏病者809例(17.4%)。其中高尿酸血症组3330例(71.7%),非高尿酸血症组1316例(28.3%)。结果表明:和非高尿酸血症组进行比较,高尿酸血症组病人的年龄基数较高[(59.3(42.5, 72.3)比57.2(40.3, 69.7)岁, $P < 0.01$],男性占比较高(57.2%比52.2%, $P < 0.05$),体重指数较高[24.2(23.0, 27.1)比24.2(22.1, 25.7) kg/m^2 , $P < 0.001$],合并高血压、糖尿病及心脑血管疾病患

者比例较高(均 $P < 0.01$), 白细胞与谷草转氨酶指标有所上升(均 $P < 0.01$), eGFR、血红蛋白和血小板在体内的水平均减少(均 $P < 0.05$), 应用 ACEI、ARB、CCB 及利尿剂药物者比例较高(均 $P < 0.001$)。病人死亡率达到 7.7% ($n = 358$), 高尿酸血症组该指标明显大于非高尿酸血症组(12.8%与 5.7%, $P < 0.001$)。其余血白蛋白、谷丙转氨酶和在院时间等指标两组比较无差异性。见表 1。

Table 1. Comparison of baseline conditions between hyperuricemia group and non-hyperuricemia group
表 1. 高尿酸血症组与非高尿酸血症组患者基线情况比较

项目	总体 ($n = 4646$)	非高尿酸血症组 ($n = 3330$)	高尿酸血症组 ($n = 1316$)	组间比较 P 值
年龄(岁)	57.7 (40.9, 70.3)	57.2 (40.3, 69.7)	59.3 (42.5, 72.3)	0.001
女性/男性(例)	2155/2941	1592/1738	563/753	0.002
体重指数(kg/m^2)	24.2 (22.4, 26.0)	24.2 (22.1, 25.7)	24.2 (23.0, 27.1)	<0.001
高血压[例(%)]	2316 (49.8)	1470 (44.1)	846 (64.3)	<0.001
糖尿病[例(%)]	1151 (24.8)	794 (23.8)	357 (27.1)	0.019
心脑血管疾病[例(%)]	809 (17.4)	383 (11.5)	426 (32.4)	<0.001
eGFR (ml/min)	58.8 (25.7, 77.0)	66.5 (47.9, 82.3)	26.0 (7.3, 52.5)	<0.001
血红蛋白(g/L)	119 (101, 135)	119 (103,135)	116 (95,135)	<0.001
血小板($10^9/\text{L}$)	191 (144, 237)	191 (147,238)	189 (139,235)	0.009
血白细胞($10^9/\text{L}$)	8.1 (6.0, 11.3)	8.1 (6.0,11.2)	8.1 (6.0,11.4)	0.001
血白蛋白(g/L)	38.2 (32.1, 47.3)	38.0 (32.0, 46.7)	38.6 (32.3, 48.7)	0.051
谷丙转氨酶(U/L)	20.0 (12.6, 34.2)	20.0 (13.0, 33.0)	20.1 (12.0, 38.0)	0.228
谷草转氨酶(U/L)	19.0 (14.0, 35.0)	19.0 (14.0, 32.0)	20.0 (14.0, 41.5)	0.006
ACEI [例(%)]	232 (5.0)	136 (4.0)	96 (7.3)	<0.001
ARB [例(%)]	962 (20.7)	624 (18.7)	338 (25.7)	<0.001
CCB [例(%)]	1456 (31.3)	908 (27.3)	548 (41.6)	<0.001
利尿剂[例(%)]	1685 (36.3)	1009 (30.3)	676 (51.4)	<0.001
住院时间(天)	9 (5, 16)	9 (5, 16)	9 (5, 15)	0.144
死亡[例(%)]	358 (7.7)	190 (5.7)	168 (12.8)	<0.001

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂, ARB: 血管紧张素 II 受体抑制剂, CCB: 钙离子拮抗剂。

3.2. 血尿酸水平对死亡率的影响

使用 logistic 回归模型来量化血尿酸水平与死亡率之间的关系。在连续线性模型关系下, 未校正 logistic 回归模型中, 较高的血尿酸水平与病人的高死亡率呈正比例关系。将年龄、性别、合并症、生化指标以及药物对上述模型进行校正, 能够将其中混杂因素排除, 后发现死亡风险角度上来看, 血尿酸水平每加大 100 $\mu\text{mol}/\text{L}$, OR = 1.381, 95%CI 1.304~1.462, $P < 0.001$; 而高尿酸血症组病人其死亡风险已经达到了 1.62 倍。见表 2。

3.3. 亚组分析

在 eGFR ≥ 60 (ml/min)亚组中, 两组患者死亡率及住院时间差异无统计学意义; 而在 eGFR < 60 (ml/min)亚组中, 高尿酸血症组患者死亡率显著高于非高尿酸血症组(14.6%比 8.9%, $P < 0.001$), 高尿酸组患者住院

时间短于非高尿酸血症组[(9.7 ± 9.8)比(13.1 ± 10.3)天, $P < 0.01$]。见表 3。在 AKI 分期亚组中, 与非高尿酸血症组进行比较, 高尿酸血症组病人的死亡比例相对来说比较高(均 $P < 0.05$), 在院治疗时间短(均 $P < 0.05$)。见表 4。

Table 2. Relationship between hyperuricemia and death in AKI patients

表 2. AKI 患者高尿酸血症与死亡的关系

临床指标	校正前		校正后	
	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
非高尿酸血症组	参照		参照	
高尿酸血症组	2.418 (1.944~3.008)	<0.001	1.616 (1.229~2.124)	<0.001
血尿酸水平 (每增加 100 μmol/L)	1.381 (1.304~1.462)	<0.001	1.181 (1.093~1.275)	<0.001

Table 3. The prognosis of AKI patients was analyzed by EGFR subgroup

表 3. eGFR 亚组分析 AKI 患者的预后

项目	非高尿酸血症组($n = 3330$)	高尿酸血症组($n = 1316$)	组间比较 <i>P</i> 值
eGFR ≥ 60 (ml/min)			
死亡[例(%)]	73 (3.6)	8 (3.6)	0.984
住院时间(天)	11.1 ± 9.4	11.8 ± 9.8	0.478
eGFR < 60 (ml/min)			
死亡[例(%)]	117 (8.9)	160 (14.6)	<0.001
住院时间(天)	13.1 ± 10.3	9.7 ± 9.8	<0.001

Table 4. The prognosis of AKI patients was analyzed in the AKI staging subgroup

表 4. AKI 分期亚组分析 AKI 患者的预后

项目	非高尿酸血症组($n = 3330$)	高尿酸血症组($n = 1316$)	组间比较 <i>P</i> 值
AKI 1 期			
死亡[例(%)]	153 (5.1)	133 (11.2)	<0.001
住院时间(天)	12.0 ± 9.9	10.8 ± 10.2	0.050
AKI 2 期			
死亡[例(%)]	25 (10.6)	10 (23.3)	0.021
住院时间(天)	13.0 ± 9.8	8.2 ± 9.0	0.006
AKI 3 期			
死亡[例(%)]	12 (10.5)	25 (29.8)	0.001
住院时间(天)	13.7 ± 10.5	7.3 ± 7.2	0.001

4. 讨论

我们观察到高尿酸血症与 AKI 患者的住院死亡率增加相关。而且, 在对年龄、性别、合并症、生化指标及用药进行校正后, 我们发现高尿酸血症仍然与较高 AKI 患者的住院死亡率相关。一些研究数据证实, 高尿酸血症和很多代谢性疾病有一定的关系, 本次研究表明, 高尿酸血症是住院 AKI 患者死

亡的危险因素之一。AKI 患者高尿酸血症具有较高的危险性，在治疗过程中需密切注意 AKI 病人的血清尿酸变化。

AKI 是一种常见的危险并发症，死亡率较高[16]。它与局部和全身性炎症有关[17]。这些炎症介质包含白细胞、嗜中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、血小板、内皮细胞和肥大细胞[18] [19]。许多数据结果证实体内高尿酸和炎症反应、氧化应激、NS 系统激活之间呈现一定的关联性[20]。因此，全身性炎症反应可能有助于解释高尿酸血症与 AKI 患者死亡率之间的潜在联系。但是，这些关系的确切机制仍然未知。

在一些研究中，已经提出了这些机制的几种可能的解释。首先，在 AKI 患者中，铁的代谢和骨髓功能受到炎症的抑制[21]。促炎细胞因子也抑制红细胞的成熟和增殖[22]。此外，炎症程度对 AKI 患者的生存也有负面影响[23]。而且，AKI 的发生和发展与炎症反应密切相关。AKI 中发生的肾血管和血管收缩机制的根本变化与高尿酸血症相似，包括肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活，氧化应激，一氧化氮减少和炎症[20]。这些揭示了高尿酸血症与 AKI 之间的紧密联系。

约 30% 的尿酸经过肾脏排除体外，在肾小球滤过的 90%~95% 的尿酸会在近端肾小管被重吸收回体内[24]。血液中尿酸水平的高低和肾小球滤过以及肾小管重吸收之间有着不可分割的联系，所以高尿酸血症的原因之一可能是因为肾小球滤过率减少、肾小管尿酸分泌减少或肾小管重吸收能力加强所导致的，也可能因为肾脏出现疾病所导致血液中尿酸升高[25]。考虑到肾小球滤过率下降对血尿酸浓度的影响，我们使用 eGFR 和 AKI 分期进行了亚组分析来分析 AKI 患者高尿酸血症对死亡率的影响。在 AKI 分期亚组中，我们发现在 AKI 各期的 AKI 高尿酸血症患者与 AKI 非高尿酸血症患者相比，死亡率均明显升高。在 eGFR 亚组中，eGFR 大于 60 mL/min 组中，AKI 高尿酸血症患者与 AKI 非高尿酸血症患者相比，死亡率无明显差异。越来越多的证据表明，AKI 患者伴有 CKD 的预后与没有 CKD 的 AKI 患者不同。Ali 等[26] 研究报道 AKI 患者伴有 CKD 的住院死亡率显著高于不伴有 CKD 的 AKI 患者。Wu 等[27] 发现无 CKD 的 AKI 病人的肾脏恢复比例显著大于患有 CKD 的 AKI 病人。高尿酸血症与肾脏疾病密切相关。高尿酸血症不仅被认为是肾功能不全的重要指标，也是 CKD 进展的重要因素。因此，在低 eGFR 的 AKI 患者中更应该积极监测血清尿酸水平。

最关键的临床问题是高尿酸血症的治疗是否会降低 AKI 患者的死亡风险。有研究表明，应用别嘌醇降低血尿酸水平可以改善全身性炎症反应和氧化应激[28]。两项小型研究报告表明，应用别嘌醇降低血尿酸可以预防造影剂诱发的 AKI 的发生[29] [30]。Kanbay 等[31] 证明了在无症状的高尿酸血症患者中，应用别嘌醇治疗可以导致 eGFR 升高。而研究人员 Tallaat 以及 El-Sheikh 的其他实验证实了在 CKD 3 以及 4 期病人中，不使用别嘌醇进行治疗可导致 AKI 的发生[32]。在 Focus 一项研究中证实，使用非布索坦可对 CKD 病人的肾功能起到改善作用，血尿酸减少 1 mg/dL，eGFR 指标会增加 1 mL/min [33]。综上所述，我们在临床中应监测基线血清尿酸水平，如果尿酸水平较高，降尿酸药物可能会降低 AKI 患者的死亡率，但降尿酸药物对于 AKI 患者高尿酸血症的作用应通过前瞻性随机对照试验来证实。

本研究也有一些局限性。首先，我们的研究是单中心回顾性研究，且排除了部分无血肌酐、血尿酸数据或者其他数据资料不完整的患者，导致可能会受到选择偏倚的影响。其次，由于本研究只应用肌酐标准定义 AKI，缺少尿量标准，AKI 的检测灵敏度和特异性可能与以前的研究不同。并且，本次实验只使用死亡率作为指标进行分析可能对导致预后评估产生影响。最后，本研究并没有将药物对体内尿酸产生的影响进行混杂因素的分析，因此实验结果最终可能出现一定的出入。

5. 结论

综上，我们的研究表明，AKI 患者高尿酸血症与死亡率增高相关。但这些研究结果尚需要进一步的

研究，特别是大型的前瞻性研究，以确认高尿酸血症与不良临床结果之间的关系。此外，尚需进一步的基础研究来明确研究结果背后的确切机制。

参考文献

- [1] Al-Jaghbeer, M., Dealmeida, D., Bilderback, A., Ambrosino, R. and Kellum, J.A. (2018) Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 654-660. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017070765>
- [2] Wang, H., Muntner, P., Chertow, G. and Warnock, D.G. (2012) Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients. *American Journal of Nephrology*, **35**, 349-355. <https://doi.org/10.1159/000337487>
- [3] Mehta, R., Pascual, M., Soroko, S., Savage, B.R., Himmelfarb, J., Alp Ikizler, T., et al. (2004) Spectrum of Acute Renal Failure in the Intensive Care Unit: The PICARD Experience. *Kidney International*, **66**, 1613-1621. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x>
- [4] Schiffh, H. and Fischer, R. (2008) Five-Year Outcomes of Severe Acute Kidney Injury Requiring Renal Replacement Therapy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, **23**, 2235-2241. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn182>
- [5] Chertow, G., Burdick, E., Honour, M., Bonventre, J.V. and Bates, D.W. (2005) Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, **16**, 3365-3370. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>
- [6] Singh, J., Reddy, S. and Kundukulam, J. (2011) Risk Factors for Gout and Prevention: A Systematic Review of the Literature. *Current Opinion in Rheumatology*, **23**, 192-202. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13>
- [7] Desideri, G., Viridis, A., Casiglia, E. and Borghi, C. (2018) Exploration into Uric and Cardiovascular Disease: Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project: A Study Protocol for a Retrospective Observational Study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, **25**, 197-202. <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0250-7>
- [8] Li, G., Jiao, X. and Cheng, X. (2018) Correlations between Blood Uric Acid and the Incidence and Progression of Type 2 Diabetes Nephropathy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 506-511.
- [9] Feig, D., Kang, D. and Johnson, R. (2008) Uric Acid and Cardiovascular Risk. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1811-1821. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800885>
- [10] Ilundain-González, A., Gimeno-Orna, J., Sáenz-Abad, D., Pons-Dolset, J., Cebollada-del Hoyo, J. and del Carmen Lahoza-Pérez, M. (2018) Impact of Uric Acid Levels on the Risk of Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, **65**, 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.004>
- [11] Liu, W., Hung, C., Chen, S., Yeh, S.-M., Lin, M.-Y., Chiu, Y.-W., et al. (2012) Association of Hyperuricemia with Renal Outcomes, Cardiovascular Disease, and Mortality. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 541-548. <https://doi.org/10.2215/CJN.09420911>
- [12] Kim, C., Jin, D., Yun, Y., Bae, E.H., Ma, S.K. and Kim, S.W. (2017) Relationship between Serum Uric Acid and Mortality among Hemodialysis Patients: Retrospective Analysis of Korean End-Stage Renal Disease Registry Data. *Kidney Research and Clinical Practice*, **36**, 368-376. <https://doi.org/10.23876/j.krcep.2017.36.4.368>
- [13] Kang, M., Chin, H., Joo, K., Na, K.Y., Kim, S. and Han, S.S. (2019) Hyperuricemia Is Associated with Acute Kidney Injury and All-Cause Mortality in Hospitalized Patients. *Nephrology*, **24**, 718-724. <https://doi.org/10.1111/nep.13559>
- [14] Zhao, G., Xu, C., Ying, J., Lv, W., Hong, G., Li, M., et al. (2020) Association between Furosemide Administration and Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **24**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2798-6>
- [15] 徐夏莲, 许佳瑞, 王一梅, 耿雪梅, 陈欣, 章晓燕, 等. 术前血尿酸水平对心脏手术术后急性肾损伤发生的影响[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(3): 450-455.
- [16] Hoste, E., Clermont, G., Kersten, A., Venkataraman, R., Angus, D.C., De Bacquer, D., et al. (2006) RIFLE Criteria for Acute Kidney Injury Are Associated with Hospital Mortality in Critically Ill Patients: A Cohort Analysis. *Critical Care*, **10**, Article No. R73. <https://doi.org/10.1186/cc4915>
- [17] Doi, K. and Rabb, H. (2016) Impact of Acute Kidney Injury on Distant Organ Function: Recent Findings and Potential Therapeutic Targets. *Kidney International*, **89**, 555-564. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.019>
- [18] Zheng, C., Liu, W., Zeng, F., Zheng, M., Shi, H., Zhou, Y., et al. (2017) Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratios among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **21**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1821-z>
- [19] Balta, S., Demirkol, S. and Kucuk, U. (2013) The Platelet Lymphocyte Ratio May Be Useful Inflammatory Indicator in

- Clinical Practice. *Hemodialysis International*, **17**, 668-669. <https://doi.org/10.1111/hdi.12058>
- [20] Hahn, K., Kanbay, M., Lanaspa, M., Johnson, R.J. and Ahsan Ejaz, A. (2017) Serum Uric Acid and Acute Kidney Injury: A Mini Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 529-536. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.09.006>
- [21] Deswal, A., Petersen, N., Feldman, A., Young, J.B., White, B.G. and Mann, D.L. (2001) Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*, **103**, 2055-2059. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.16.2055>
- [22] Pierce, C. and Larson, D. (2005) Inflammatory Cytokine Inhibition of Erythropoiesis in Patients Implanted with a Mechanical Circulatory Assist Device. *Perfusion*, **20**, 83-90. <https://doi.org/10.1191/0267659105pf793oa>
- [23] Grander, W., Dünser, M., Stollenwerk, B., Siebert, U., Dengg, C., Koller, B., Eller, P., *et al.* (2010) C-Reactive Protein Levels and Post-ICU Mortality in Nonsurgical Intensive Care Patients. *Chest*, **138**, 856-862. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1677>
- [24] Susic, D. and Frohlich, E. (2015) Hyperuricemia: A Biomarker of Renal Hemodynamic Impairment. *Cardiorenal Medicine*, **5**, 175-182. <https://doi.org/10.1159/000381317>
- [25] Li, L., Yang, C., Zhao, Y., Zeng, X., Liu, F. and Fu, P. (2014) Is Hyperuricemia an Independent Risk Factor for New-Onset Chronic Kidney Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Observational Cohort Studies. *BMC nephrology*, **15**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>
- [26] Ali, T., Khan, I., Simpson, W., Prescott, G., Townend, J., Smith, W., *et al.* (2007) Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1292-1298. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006070756>
- [27] Wu, V., Huang, T., Lai, C., Shiao, C.-C., Lin, Y.-F., Chu, T.-S., *et al.* (2011) Acute-on-Chronic Kidney Injury at Hospital Discharge Is Associated with Long-Term Dialysis and Mortality. *Kidney International*, **80**, 1222-1230. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.259>
- [28] Kanbay, M., Huddam, B., Azak, A., Solak, Y., Kocak Kadioglu, G., Kirbas, I., *et al.* (2011) A Randomized Study of Allopurinol on Endothelial Function and Estimated Glomerular Filtration Rate in Asymptomatic Hyperuricemic Subjects with Normal Renal Function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 1887-1894. <https://doi.org/10.2215/CJN.11451210>
- [29] Erol, T., Tekin, A., Katircibaşı, M., Sezgin, N., Bilgi, M., Tekin, G., *et al.* (2013) Efficacy of Allopurinol Pretreatment for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Cardiology*, **167**, 1396-1399. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.04.068>
- [30] Kumar, A., Bhawani, G., Kumari, N., Murthy, K.S.N., Lalwani, V. and Narasimha Raju, C.H. (2014) Comparative Study of Renal Protective Effects of Allopurinol and N-Acetyl-Cysteine on Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Cardiac Catheterization. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8**, HC03-HC07. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/9638.5255>
- [31] Kanbay, M., Ozkara, A., Selcoki, Y., Isik, B., Turgut, F., Bavbek, N., *et al.* (2007) Effect of Treatment of Hyperuricemia with Allopurinol on Blood Pressure, Creatinine Clearance, and Proteinuria in Patients with Normal Renal Functions. *International Urology and Nephrology*, **39**, 1227-1233. <https://doi.org/10.1007/s11255-007-9253-3>
- [32] Talaat, K. and el-Sheikh, A. (2007) The Effect of Mild Hyperuricemia on Urinary Transforming Growth Factor Beta and the Progression of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, **27**, 435-440. <https://doi.org/10.1159/000105142>
- [33] Whelton, A., Macdonald, P., Zhao, L., Hunt, B. and Gunawardhana, L. (2011) Renal Function in Gout: Long-Term Treatment Effects of Febuxostat. *Journal of Clinical Rheumatology*, **17**, 7-13. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e318204aab4>