

血清尿酸与主动脉瘤的关系

徐雅妮, 于菁怡*

山东大学齐鲁医院第一临床学院, 山东 济南

收稿日期: 2024年4月13日; 录用日期: 2024年5月8日; 发布日期: 2024年5月13日

摘要

既往研究发现血清尿酸与心血管疾病及其危险因素关系密切。近年来, 血清尿酸水平被发现与主动脉瘤的发生发展呈正相关, 同时学者们发现尿酸参与的病理过程与主动脉瘤的发病机制存在重叠部分。本文综合目前研究现状, 旨在探究尿酸与主动脉瘤之间的关系, 并试图探究介导血清尿酸参与主动脉瘤发生发展的中间机制。最终本文认为血清尿酸是主动脉瘤的危险因素, 并且尿酸导致主动脉瘤发生发展的病理机制有可能是通过高密度脂蛋白胆固醇介导的。

关键词

血清尿酸, 主动脉瘤, 发病机制

The Relationship between Serum Urate and Aortic Aneurysm

Yani Xu, Jingyi Yu*

The First Clinical College, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 13th, 2024; accepted: May 8th, 2024; published: May 13th, 2024

Abstract

Previous studies have found a strong relationship between serum urate and cardiovascular disease and its risk factors. In recent years, serum urate levels have been found to be positively correlated with the development of aortic aneurysm, and scholars have found that there is an overlapping part between the pathological process involved in serum urate and the pathogenesis of aortic aneurysm. This paper synthesizes the current research status, aims to explore the relationship between serum urate and aortic aneurysm, and tries to explore the intermediate mechanisms

*通讯作者。

that mediate the involvement of serum urate in the development of aortic aneurysm. Ultimately, we conclude that serum urate is a risk factor for aortic aneurysm and that the pathologic mechanism by which serum urate contributes to the development of aortic aneurysm is likely to be mediated through high-density lipoprotein cholesterol.

Keywords

Serum Urate, Aortic Aneurysm, Pathogenesis

Copyright © 2024 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. 前言

既往研究发现尿酸(Uric acid, UA)与心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)及其危险因素关系密切,它参与了冠状动脉硬化性心脏病、急性心肌梗死、心力衰竭、心房颤动等心血管疾病的发生发展,其机制主要有诱导氧化应激和炎症反应、激活肾素-血管紧张素系统等,同时它还与血压、血糖、血脂等心血管疾病的危险因素密切相关[1]。在主动脉疾病中,主动脉瘤(Aortic aneurysm)因其高致死率成为当前研究热点。近年来,关于主动脉瘤病因及发病机制的研究逐渐增多,血清尿酸水平被发现与主动脉瘤的发生发展呈正相关,甚至呈正向因果关系。血清尿酸导致主动脉瘤发生发展的具体机制尚未明确,但学者们发现尿酸参与的病理过程与主动脉瘤的发病机制存在重叠部分,如氧化应激、炎症反应、代谢紊乱等。本文旨在探究尿酸与主动脉瘤之间的关系,并试图探究介导血清尿酸参与主动脉瘤发生发展的中间机制。

2. 血清尿酸与心血管疾病

2.1. 血清尿酸的合成及代谢

尿酸是人体内嘌呤核苷酸分解代谢的最终产物,人体内嘌呤核苷酸由内源性(核酸和内部嘌呤核苷酸池,主要是三磷酸腺苷或其衍生物)和外源性(嘌呤饮食)两种途径产生。在一磷酸酯阶段,核苷酶作用于—磷酸腺苷(Adenosine monophosphate, AMP)和—磷酸鸟苷(Guanosine monophosphate, GMP),去除它们的磷酸部分后分别产生腺苷和鸟苷,腺苷和鸟苷进一步降解,分别产生次黄嘌呤和黄嘌呤,其中次黄嘌呤通过黄嘌呤脱氢酶或氧化酶作用进一步形成黄嘌呤,黄嘌呤被相同的酶催化进一步氧化形成尿酸[2]。约70%的尿酸由肾脏排泄,其余30%通过胃肠道排泄[3],在经肾脏排泄过程中,几乎所有的尿酸都在肾小球中过滤,其中滤过的90%~95%的尿酸在近端小管中被重新吸收,只有剩余5%~10%的尿酸被最终排泄[4]。尿酸产生增加和肾脏排泄减少是高尿酸血症的主要原因[5]。

2.2. 血清尿酸与心血管疾病的关系

血清尿酸水平与心血管疾病及其危险因素关系紧密,既往观察性研究表明,血清尿酸水平与2型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭、心房颤动和缺血性中风的风险相关[1],后续研究又对它们的因果关系进行了验证。目前对于血清尿酸在心血管疾病中扮演的角色尚存争议,一部分学者认为血清尿酸是心血管疾病的危险因素,参与了心血管疾病的发生发展,另一部分认为血清尿酸只是心血管疾病病理过程的共存标志物[6]。尿酸介导心血管疾病的机制主要包括诱导氧化应激和炎症反应、激活肾素-血管紧张素系统、导致内皮功能障碍等[7]。高尿酸血症被认为是脂肪组织中促炎失衡的中介因素,这

可能是血脂异常和导致动脉粥样硬化发生的炎症过程的重要因素之一[6]。

大量研究表明, 血清尿酸水平升高与心血管疾病发病率和死亡率的增加也密切相关。2016 年一项包括 12 个人种(457,915 名受试者)的系统回顾和荟萃分析表明, 血清尿酸水平升高是冠状动脉粥样硬化性心脏病发病率和死亡率的危险因素; 意大利的一项全国性的多中心队列研究表明, 血清尿酸不仅是心肌梗死和心力衰竭的独立危险因素, 还是心血管疾病相关死亡率的独立危险因素[8]; 高尿酸血症还被认为与阵发性或持续性心房颤动的发生率以及心血管术后患者发生心房颤动的风险有关[9]。

3. 血清尿酸与主动脉瘤

3.1. 主动脉瘤

主动脉疾病主要包括主动脉瘤、主动脉夹层、主动脉粥样硬化、主动脉缩窄、主动脉炎等[10], 其中以主动脉瘤及主动脉夹层最复杂, 死亡风险最高, 因此成为当前研究热点。主动脉瘤是指主动脉局部扩张大于正常直径的 50% [11], 是仅次于动脉粥样硬化的第二大常见的主动脉疾病, 根据病变部位可以分为胸主动脉瘤、腹主动脉瘤、颅内动脉瘤等[12]。主动脉瘤患者具有极高的死亡率, 因为它们可能导致主动脉破裂进而导致死亡[13]。目前还没有发现用来预防和治疗主动脉瘤的有效药物, 外科手术和血管内治疗仍是主要的治疗方法[10], 但治愈率较低。因此, 早期预防和识别主动脉瘤至关重要。

3.2. 血清尿酸与主动脉瘤的关系

研究表明, 血清尿酸水平与主动脉瘤的发生发展密切相关。例如, 一项研究通过高效液相色谱法测量主动脉瘤患者血管壁中的尿酸含量, 发现尿酸含量增加, 同时发现胸主动脉瘤患者血清尿酸水平也增加; 2023 年 Wang 等学者对 107 例主动脉瘤患者进行了一项回顾性研究, 研究认为高尿酸血症使腹主动脉瘤的患病风险增加[14]; 2020 年的一项对 474,725 名受试者进行的为期 3.8 年的社区队列研究发现, 高尿酸血症可能是主动脉疾病引起死亡的关键风险因素[15]; 降尿酸药物有利于预防和治疗主动脉瘤和主动脉夹层[16]。

目前, 尿酸导致主动脉瘤风险增加的机制尚有争议。2011 年 Ali M 等学者发现尿酸是升主动脉扩张过程中氧化应激的标志物, 认为血清尿酸浓度和总抗氧化能力与主动脉扩张显著相关, 升高的血清尿酸浓度可能是升主动脉瘤患者血清抗氧化能力升高的原因[17], 这揭示了血清尿酸与主动脉瘤发生发展过程中氧化应激的密切关联。2023 年 Jen-Chun 等学者发现高尿酸血症通过尿酸转运体-1/细胞外信号调节激酶/基质金属蛋白酶-9 信号通路加剧腹主动脉瘤的形成[14], 这揭示了尿酸水平升高导致腹主动脉瘤形成的其中一条完整通路。

3.3. 血清尿酸参与主动脉瘤发生发展的机制

越来越多的研究发现尿酸与心血管疾病的危险因素存在关联, 这些危险因素同样与主动脉瘤息息相关[18]。尿酸并不是惰性分子, 它参与了氧化应激等过程, 它可以作为一种促氧化剂, 刺激活性氧的产生[19], 活性氧在调节基质金属蛋白酶和诱导血管平滑肌细胞凋亡中起关键作用[20]。此外, 尿酸能诱导炎症反应[21], 促进基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)的产生, 基质金属蛋白酶会导致基质蛋白破碎, 促进炎症细胞的进一步募集[22], 导致内皮功能障碍[23]甚至动脉壁的破坏[24]。另有研究发现尿酸还与代谢异常密切相关, 主要包括血脂代谢异常和血糖代谢异常: 血清尿酸被发现与甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)呈负相关[25]; 此外, 尿酸还可以干扰胰岛素的信号通路, 降低胰岛素的敏感性, 降低血糖的摄取和代谢[26]。

现有研究发现主动脉瘤的发病机制主要包括氧化应激、炎症反应和代谢紊乱等, 还有一些信号通路被部分阐释。第一, 氧化应激参与了主动脉瘤的发生发展。由髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)和烟酰胺二嘌呤核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶催化的化学反应中活性氧的产生增加, 以及超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(Catalase, CAT)等抗氧化酶的活性降低, 都可能导致主动脉组织损伤[27], 进一步导致主动脉瘤。第二, 与炎症相关的细胞因子根据其对增值、凋亡和炎症反应的调节作用主要分为六大类: 白介素(Interleukin, IL)家族、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(Colony-stimulating factor, CSF)家族、趋化因子家族、生长因子(Growth factor, GF)家族和干扰素(Interferon, IFN)家族[28], 此外, 还有许多与炎症反应相关的其他指标。现有研究发现许多与主动脉瘤相关的细胞因子, 例如 IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 (Monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)被发现在腹主动脉瘤患者体内升高, 而 IL-4、IL-5 和 IL-10 降低[29]。第三, 代谢紊乱是主动脉瘤的另一大重要的发病机制, 主要包括糖代谢紊乱和脂质代谢紊乱[30]。研究发现, 糖尿病与胸主动脉瘤和夹层的发生发展呈负相关[31], 空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)与腹主动脉瘤的直径呈负相关[32], 糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin A1c, HbA1c)与腹主动脉瘤的生长速度呈负相关[33]; 血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平与主动脉瘤的发生发展呈正相关, 而高密度脂蛋白胆固醇呈负相关[34]。第四, 一些其他指标也与主动脉瘤关系密切。在腹主动脉瘤发生发展的过程中, 发现基质金属蛋白酶家族表达增加, 进而导致细胞外基质降解增强, 例如腹主动脉瘤中的 MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-12 和 MMP-14, 胸主动脉瘤中的 MMP-2 和 MMP-9 [35], 这些蛋白酶的活性受到多种信号传导通路的严格调控, 例如丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路、TGF- β 通路等[36]。还有研究发现抑制瘦素活性可以抑制胸主动脉瘤及腹主动脉瘤的形成。

综上所述, 尿酸参与的病理过程与主动脉瘤的发病机制存在重叠, 因此我们猜测在上述病理机制中能发现介导尿酸导致主动脉瘤的中介因素。

4. 高密度脂蛋白胆固醇在尿酸对主动脉瘤发生发展中的作用

4.1. 高密度脂蛋白的合成及代谢

高密度脂蛋白是人体内的主要脂蛋白之一, 是由脂质、蛋白质及其所携带的调节因子组成的复杂脂蛋白, 是血脂代谢的基本物质[37]。高密度脂蛋白主要由肝脏和小肠分泌, 肝脏分泌的高密度脂蛋白约占血浆中高密度脂蛋白总量的 70%~80%, 是血液循环中高密度脂蛋白的主要来源。载脂蛋白 A1 是高密度脂蛋白的主要结构蛋白, 是高密度脂蛋白承载磷脂和胆固醇的框架[37]。高密度脂蛋白分解代谢包括脂质的分解代谢和脂蛋白(主要是载脂蛋白 A1)的分解代谢, 高密度脂蛋白的脂质被运送至肝细胞, 在肝细胞内代谢成胆汁酸或中性固醇排出体外[37], 载脂蛋白 A1 主要在肝脏和肾脏中分解, 其中 2/3 在肝脏中分解, 1/3 在肾脏中分解[38]。

4.2. 高密度脂蛋白(胆固醇)与心血管疾病

炎症反应是导致心血管疾病发生发展的重要过程, 过量的循环胆固醇会损害冠状动脉内皮并促进低度促炎状态, 从而导致促炎反应的进一步激活, 最终导致动脉受限和斑块破裂[39]。高密度脂蛋白的特点是能够将胆固醇从外周组织逆向转运回肝脏[40], 因此它是已知的心血管疾病的保护因素, 高密度脂蛋白的下降会导致动脉粥样硬化, 最终导致心血管疾病患病率增加[41]。除了其逆向转运胆固醇外, 高密度脂蛋白还具有其他强大的生物学作用, 包括抗炎、抗血栓形成、血管舒张和抗氧化特性[42]。高密度脂蛋白

还可以通过促进健康的内皮功能以及抑制巨噬细胞和其他免疫细胞的活化来抑制动脉粥样硬化的进展,同时高密度脂蛋白的受体可以明显调节免疫系统功能以及细胞应激[39]。研究表明,高密度脂蛋白的水平受到各种生活方式相关因素的影响,包括吸烟、饮酒、运动、饮食和体重等[43]。为了方便测量,在临床上我们经常用血液中高密度脂蛋白胆固醇的水平来代表高密度脂蛋白的水平,应用免疫或化学沉淀法测定高密度脂蛋白中的胆固醇含量[44],血浆高密度脂蛋白胆固醇水平可以反映高密度脂蛋白产生、修饰和分解代谢的过程[45],是心血管事件(如心肌梗死、缺血性卒中)的独立且强有力的预测因子[46],但高密度脂蛋白胆固醇是否能够全面反映高密度脂蛋白的生理功能目前尚无定论。

4.3. 血清尿酸与高密度脂蛋白胆固醇

揭示血清尿酸水平和血清高密度脂蛋白胆固醇水平之间关系的研究依然在进行:2013年的一项小型研究发现,服用别嘌呤醇(黄嘌呤氧化酶抑制剂,一种用于治疗高尿酸血症的药物)3个月后,血清高密度脂蛋白胆固醇水平显著升高[47];2014年的一项对美国成年人的研究认为,血清高密度脂蛋白胆固醇水平与血清尿酸水平呈显著负相关[48];一项对2015~2018年中国人群体检的回顾性研究也证实了上述结论[26];2019年对孟加拉国成年人的回归分析[25]以及2022年对伊朗健康人群的研究中都得到了类似的结论[49];2023年的一项研究发现,在2型糖尿病患者人群中,高尿酸血症患者的血清高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于无高尿酸血症患者[50];随后,一项孟德尔随机化研究表明,血清尿酸水平与高密度脂蛋白胆固醇水平有显著的负向因果关系[51],这为二者之间的因果关系提供了依据。综上所述,血清尿酸水平可能与高密度脂蛋白胆固醇水平有负向因果关系,因此我们可以大胆猜测,高尿酸血症和高密度脂蛋白胆固醇水平异常二者的机制可能部分重叠。

目前关于血清尿酸影响高密度脂蛋白胆固醇水平的机制还未明确:2006年一项研究发现果糖可能在代谢综合征和肥胖症中扮演重要角色,并且是通过调节尿酸水平实现的。果糖能使循环尿酸升高,尿酸可能通过抑制内皮细胞的功能,进一步导致代谢综合征,并且通过别嘌呤醇减少尿酸水平,可以减轻代谢紊乱[52]。另一种潜在的机制可能是通过成纤维细胞生长因子-21介导的,成纤维细胞生长因子-21是一种代谢调节剂,在动物模型中被发现有降脂作用[53],在患有2型糖尿病的猴子体内,重组成纤维细胞生长因子-21以剂量依赖的方式改善血脂水平,其中就包括增加血清高密度脂蛋白胆固醇的水平[54]。最近,以重组成纤维细胞生长因子-21为靶向的miR-149-5p被发现能在被尿酸刺激的肝细胞中显著上调[55],导致尿酸诱导的甘油三酯积累,这间接揭示尿酸影响血清高密度脂蛋白胆固醇水平的可能机制。目前关于探究尿酸与高密度脂蛋白胆固醇之间关系的研究较少,机制也尚未明确,因此需要更多研究如动物实验来探究其机制。

4.4. 高密度脂蛋白(胆固醇)与主动脉瘤

近年来,大量研究发现高密度脂蛋白和高密度脂蛋白胆固醇与主动脉瘤之间的关系密切[56]:2010年的一项系统综述和荟萃分析显示,在随机效应模型中,腹主动脉瘤患者组的血清高密度脂蛋白胆固醇水平明显低于对照组[57];2013年Sandrine等学者发现腹主动脉瘤患者体内高密度脂蛋白的抗氧化功能受损,因此提高高密度脂蛋白浓度或改善其功能可能是延缓腹主动脉瘤进展的新突破口[58],这间接揭示了高密度脂蛋白与主动脉瘤的关系;2017年的一项孟德尔随机化研究表明,血清高密度脂蛋白胆固醇水平的升高与腹主动脉瘤风险降低相关,这为二者之间的因果关系提供了依据;2019年的一项研究发现腹主动脉瘤患者血清中IgG型抗高密度脂蛋白抗体水平升高,IgG型抗高密度脂蛋白抗体水平与主动脉直径呈正相关,与血清高密度脂蛋白胆固醇水平呈负相关,提示腹主动脉瘤患者体内可能存在对高密度脂蛋白的体液免疫应答[59],导致高密度脂蛋白水平下降,这为腹主动脉瘤的发病机制及药物靶点的研究提

供了新的方向。

目前关于高密度脂蛋白胆固醇影响主动脉瘤的机制尚未明确: 高密度脂蛋白胆固醇被发现有多种作用, 包括抗氧化、抗炎和抗蛋白酶(如抗弹性蛋白酶)等, 这些特性会延缓腹主动脉瘤的病理学进展[60]; 2019年 Diego 等学者发现腹主动脉瘤患者主动脉组织及血清中高密度脂蛋白的血管保护活性丧失, 这主要与载脂蛋白 A1 的氧化修饰相关, 其中 Trp50 和 Trp108 是载脂蛋白 A1 中受氧化影响最明显的残基[61]; 2019年 Martin-Lopez 等学者研究表明, 载脂蛋白 A1 翻译后的修饰是由多形核中性粒细胞介导的, 多形核中性粒细胞在腹主动脉瘤的管腔中含量丰富, 是氧化酶和蛋白水解酶的来源, 可能产生反映其活性的特定生物标志物[61], 这间接揭示了高密度脂蛋白对主动脉瘤的促进作用; 2021年 Jia 等学者研究表明, 高密度脂蛋白通过抑制细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 的表达来减弱炎症细胞与内皮细胞之间的相互作用, 保护内皮细胞功能, 维持内皮细胞的稳定性[62], 同时高密度脂蛋白还能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活来减少炎症细胞的浸润[63], 因此当血清高密度脂蛋白水平降低时, 这种保护作用消失, 从而诱导主动脉瘤的发生。

4.5. 高密度脂蛋白胆固醇可能是尿酸导致主动脉瘤发生发展的中介因素

综上所述, 血清尿酸水平与高密度脂蛋白胆固醇水平呈负相关, 高密度脂蛋白胆固醇水平与主动脉瘤发生发展呈负相关, 因此我们推测血清尿酸通过下调高密度脂蛋白胆固醇的水平, 增加主动脉瘤发生发展的风险。想要进一步验证该假设, 需要更多研究如中介孟德尔随机化研究来进一步探究它们之间的关系。

5. 总结

本文发现血清尿酸水平与主动脉瘤的发生发展呈正相关, 即血清尿酸是主动脉瘤的危险因素, 并且尿酸导致主动脉瘤发生发展的病理机制有可能是通过高密度脂蛋白胆固醇介导的。

参考文献

- [1] Masi, S., Pugliese, N.R. and Taddei, S. (2019) The Difficult Relationship between Uric Acid and Cardiovascular Disease. *European Heart Journal*, **40**, 3055-3057. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz166>
- [2] Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., et al. (2016) Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*, **213**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- [3] 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)
- [4] Zhou, X., Matavelli, L. and Frohlich, E.D. (2006) Uric Acid: Its Relationship to Renal Hemodynamics and the Renal Renin-Angiotensin System. *Current Hypertension Reports*, **8**, 120-124. <https://doi.org/10.1007/s11906-006-0007-x>
- [5] Liu, R., Han, C., Wu, D., et al. (2015) Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 762820. <https://doi.org/10.1155/2015/762820>
- [6] Baldwin, W., Mcrae, S., Marek, G., et al. (2011) Hyperuricemia as a Mediator of the Proinflammatory Endocrine Imbalance in the Adipose Tissue in a Murine Model of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*, **60**, 1258-1269. <https://doi.org/10.2337/db10-0916>
- [7] Pascual, E. (1991) Persistence of Monosodium Urate Crystals and Low-Grade Inflammation in the Synovial-Fluid of Patients with Untreated Gout. *Arthritis & Rheumatism*, **34**, 141-145. <https://doi.org/10.1002/art.1780340203>
- [8] Casiglia, E., Tikhonoff, V., Virdis, A., et al. (2020) Serum Uric Acid and Fatal Myocardial Infarction: Detection of Prognostic Cut-Off Values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) Study. *Journal of Hypertension*, **38**, 412-419. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002287>
- [9] Maharani, N., Kuwabara, M. and Hisatome, I. (2016) Hyperuricemia and Atrial Fibrillation. *International Heart Journal*, **57**, 395-399. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-192>
- [10] Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., et al. (2014) 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult the

- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **35**, 2873-2893. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- [11] Johnston, K.W., Rutherford, R.B., Tilson, M.D., *et al.* (1991) Suggested Standards for Reporting on Arterial Aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, **13**, 452-458. <https://doi.org/10.1067/mva.1991.26737>
 - [12] Lu, H.C., Du, W., Ren, L., *et al.* (2021) Vascular Smooth Muscle Cells in Aortic Aneurysm: From Genetics to Mechanisms. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e023601. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023601>
 - [13] Sampson, U.K., Norman, P.E., Fowkes, F.G., *et al.* (2014) Global and Regional Burden of Aortic Dissection and Aneurysms: Mortality Trends in 21 World Regions, 1990 to 2010. *Global Heart*, **9**, 171-180. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.12.010>
 - [14] Wang, J.-C., Tsai, S.-H., Tsai, H.-Y., *et al.* (2023) Hyperuricemia Exacerbates Abdominal Aortic Aneurysm Formation through the URAT1/ERK/MMP-9 Signaling Pathway. *BMC Cardiovascular Disorders*, **23**, Article No. 55. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03012-x>
 - [15] Otaki, Y., Watanabe, T., Konta, T., *et al.* (2020) Impact of Hyperuricemia on Mortality Related to Aortic Diseases: A 3.8-Year Nationwide Community-Based Cohort Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 14281. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71301-6>
 - [16] Yang, L., Wu, H., Luo, C.C., *et al.* (2023) Urate-Lowering Therapy Inhibits Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection Formation in Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **43**, e172-e189. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.318788>
 - [17] Esen, A.M., Akcakoyun, M., Esen, O., *et al.* (2011) Uric Acid as a Marker of Oxidative Stress in Dilatation of the Ascending Aorta. *American Journal of Hypertension*, **24**, 149-154. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.219>
 - [18] Gill, D., Cameron, A.C., Burgess, S., *et al.* (2021) Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease. Evidence from Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension*, **77**, 383-392. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16547>
 - [19] Ruggiero, C., Cherubini, A., Ble, A., *et al.* (2006) Uric Acid and Inflammatory Markers. *European Heart Journal*, **27**, 1174-1181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi879>
 - [20] Oğuz, N., Kırça, M., Çetin, A., *et al.* (2017) Effect of Uric Acid on Inflammatory COX-2 and ROS Pathways in Vascular Smooth Muscle Cells. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, **37**, 500-505. <https://doi.org/10.1080/10799893.2017.1360350>
 - [21] Vlachopoulos, C., Xaplanteris, P., Vyssoulis, G., *et al.* (2011) Association of Serum Uric Acid Level with Aortic Stiffness and Arterial Wave Reflections in Newly Diagnosed, Never-Treated Hypertension. *American Journal of Hypertension*, **24**, 33-39. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.111>
 - [22] Shah, P.K. (1997) Inflammation, Metalloproteinases, and Increased Proteolysis: An Emerging Pathophysiological Paradigm in Aortic Aneurysm. *Circulation*, **96**, 2115-2117. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.7.2115>
 - [23] Corry, D.B., Eslami, P., Yamamoto, K., *et al.* (2008) Uric Acid Stimulates Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Oxidative Stress via the Vascular Renin-Angiotensin System. *Journal of Hypertension*, **26**, 269-275. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf>
 - [24] Chen, X., Li, Y., Sheng, C.-S., *et al.* (2010) Association of Serum Uric Acid with Aortic Stiffness and Pressure in a Chinese Workplace Setting. *American Journal of Hypertension*, **23**, 387-392. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.277>
 - [25] Ali, N., Rahman, S., Islam, S., *et al.* (2019) The Relationship between Serum Uric Acid and Lipid Profile in Bangladeshi Adults. *BMC Cardiovascular Disorders*, **19**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1026-2>
 - [26] Wang, X., Zhong, S. and Guo, X. (2022) The Associations between Fasting Glucose, Lipids and Uric Acid Levels Strengthen with the Decile of Uric Acid Increase and Differ by Sex. *NMCD: Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, **32**, 2786-2793. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.09.004>
 - [27] Förstermann, U. (2008) Oxidative Stress in Vascular Disease: Causes, Defense Mechanisms and Potential Therapies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*, **5**, 338-349. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1211>
 - [28] Zeng, T., Shi, L., Ji, Q.W., *et al.* (2018) Cytokines in Aortic Dissection. *Clinica Chimica Acta*, **486**, 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.005>
 - [29] Li, Z.Q., Cong, X. and Kong, W. (2022) Matricellular Proteins: Potential Biomarkers and Mechanistic Factors in Aortic Aneurysms. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **169**, 41-56. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.05.001>
 - [30] Hou, Y.F., Guo, W.J., Fan, T.F., *et al.* (2021) Advanced Research of Abdominal Aortic Aneurysms on Metabolism. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 630269. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630269>
 - [31] Wang, Q., Yesitayi, G., Liu, B.Y., *et al.* (2023) Targeting Metabolism in Aortic Aneurysm and Dissection: From Basic Research to Clinical Applications. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 3869-3891.

- <https://doi.org/10.7150/ijbs.85467>
- [32] Le, M.T.Q., Jamrozik, K., Davis, T.M.E., *et al.* (2007) Negative Association between Infra-Renal Aortic Diameter and Glycaemia: The Health in Men Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **33**, 599-604. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.12.017>
 - [33] Kristensen, K.L., Dahl, M., Rasmussen, L.M., *et al.* (2017) Glycated Hemoglobin Is Associated with the Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysms: A Substudy from the VIVA (Viborg Vascular) Randomized Screening Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 730-736. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308874>
 - [34] Zhou, Y., Wang, T., Fan, H., *et al.* (2024) Research Progress on the Pathogenesis of Aortic Aneurysm and Dissection in Metabolism. *Current Problems in Cardiology*, **49**, Article 102040. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102040>
 - [35] Longo, G.M., Xiong, W., Greiner, T.C., *et al.* (2002) Matrix Metalloproteinases 2 and 9 Work in Concert to Produce Aortic Aneurysms. *The Journal of Clinical Investigation*, **110**, 625-632.
 - [36] Yoshimura, K., Aoki, H., Ikeda, Y., *et al.* (2005) Regression of Abdominal Aortic Aneurysm by Inhibition of c-Jun N-Terminal Kinase. *Nature Medicine*, **11**, 1330-1338. <https://doi.org/10.1038/nm1335>
 - [37] Zhou, L., Li, C., Gao, L., *et al.* (2015) High-Density Lipoprotein Synthesis and Metabolism (Review). *Molecular Medicine Reports*, **12**, 4015-4021. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3930>
 - [38] Glass, C., Pittman, R.C., Weinstein, D.B., *et al.* (1983) Dissociation of Tissue Uptake of Cholesterol Ester from that of Apoprotein A-I of Rat Plasma High Density Lipoprotein: Selective Delivery of Cholesterol Ester to Liver, Adrenal, and Gonad. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **80**, 5435-5439. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.17.5435>
 - [39] Laughter, M.R., Maymone, M.B.C., Karimkhani, C., *et al.* (2020) The Burden of Skin and Subcutaneous Diseases in the United States from 1990 to 2017. *JAMA Dermatology*, **156**, 874-881. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1573>
 - [40] Gordon, D.J. and Rifkind, B.M. (1989) High-Density Lipoprotein—The Clinical Implications of Recent Studies. *The New England Journal of Medicine*, **321**, 1311-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJM198911093211907>
 - [41] Castelli, W.P., Garrison, R.J., Wilson, P.W., *et al.* (1986) Incidence of Coronary Heart Disease and Lipoprotein Cholesterol Levels. The Framingham Study. *JAMA*, **256**, 2835-2838. <https://doi.org/10.1001/jama.1986.03380200073024>
 - [42] Kontush, A. and Chapman, M.J. (2006) Functionally Defective High-Density Lipoprotein: A New Therapeutic Target at the Crossroads of Dyslipidemia, Inflammation, and Atherosclerosis. *Pharmacological Reviews*, **58**, 342-374. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.1>
 - [43] Tabet, F. and Rye, K.-A. (2009) High-Density Lipoproteins, Inflammation and Oxidative Stress. *Clinical Science*, **116**, 87-98. <https://doi.org/10.1042/CS20080106>
 - [44] El Khoudary, S.R. (2017) HDL and the Menopause. *Current Opinion in Lipidology*, **28**, 328-336. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000432>
 - [45] Rader, D.J. and Hovingh, G.K. (2014) HDL and Cardiovascular Disease. *The Lancet*, **384**, 618-625. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61217-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61217-4)
 - [46] Toth, P.P., Barter, P.J., Rosenson, R.S., *et al.* (2013) High-Density Lipoproteins: A Consensus Statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, **7**, 484-525. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.08.001>
 - [47] Ziga, N. and Becic, F. (2013) Allopurinol Effect on Values of Lipid Profile Fractions in Hyperuricemic Patients Diagnosed with Metabolic Syndrome. *Materia Socio-Medica*, **25**, 167-169.
 - [48] Peng, T.-C., Wang, C.-C., Kao, T.-W., *et al.* (2015) Relationship between Hyperuricemia and Lipid Profiles in US Adults. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 127596. <https://doi.org/10.1155/2015/127596>
 - [49] Soori, H., Rezapoor, P., Najafimehr, H., *et al.* (2022) Comparative Analysis of Anthropometric Indices with Serum Uric Acid in Iranian Healthy Population. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24246. <https://doi.org/10.1002/jcla.24246>
 - [50] Malla, P., Khanal, M.P., Pokhrel, A., *et al.* (2023) Correlation of Serum Uric Acid and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Nepal Health Research Council*, **21**, 170-174.
 - [51] Lukkunaprasit, T., Rattanasiri, S., Ongphiphadhanakul, B., *et al.* (2021) Causal Associations of Urate with Cardiovascular Risk Factors: Two-Sample Mendelian Randomization. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 687279. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.687279>
 - [52] Nakagawa, T., Hu, H., Zharikov, S., *et al.* (2006) A Causal Role for Uric Acid in Fructose-Induced Metabolic Syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **290**, F625-F631. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005>
 - [53] Xie, T. and Leung, P.S. (2017) Fibroblast Growth Factor 21: A Regulator of Metabolic Disease and Health Span.

- American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **313**, E292-E302.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00101.2017>
- [54] Kharitonov, A., Wroblewski, V.J., Koester, A., *et al.* (2007) The Metabolic State of Diabetic Monkeys Is Regulated by Fibroblast Growth Factor-21. *Endocrinology*, **148**, 774-781. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1168>
- [55] Chen, S., Chen, D., Yang, H., *et al.* (2020) Uric Acid Induced Hepatocytes Lipid Accumulation through Regulation of miR-149-5p/FGF21 Axis. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01189-z>
- [56] Meilhac, O. (2019) High-Density Lipoproteins (HDLs): Biomarkers or Bio-Actors of Abdominal Aortic Aneurysmal Disease? *eBioMedicine*, **43**, 5-6. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.053>
- [57] Harrison, S.C., Holmes, M.V., Burgess, S., *et al.* (2018) Genetic Association of Lipids and Lipid Drug Targets with Abdominal Aortic Aneurysm: A Meta-Analysis. *JAMA Cardiology*, **3**, 26-33.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4293>
- [58] Delbosc, S., Diallo, D., Dejouvencel, T., *et al.* (2013) Impaired High-Density Lipoprotein Anti-Oxidant Capacity in Human Abdominal Aortic Aneurysm. *Cardiovascular Research*, **100**, 307-315. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt194>
- [59] Rodriguez-Carrio, J., Lindholt, J.S., Canyelles, M., *et al.* (2019) IgG Anti-High Density Lipoprotein Antibodies Are Elevated in Abdominal Aortic Aneurysm and Associated with Lipid Profile and Clinical Features. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 67. <https://doi.org/10.3390/jcm9010067>
- [60] Ortiz-Muñoz, G., Houard, X., Martin-Ventura, J.L., *et al.* (2009) HDL Antielastase Activity Prevents Smooth Muscle Cell Anoikis, A Potential New Antiatherogenic Property. *The FASEB Journal*, **23**, 3129-3139.
<https://doi.org/10.1096/fj.08-127928>
- [61] Martinez-Lopez, D., Camafeita, E., Cedo, L., *et al.* (2019) APOA1 Oxidation Is Associated to Dysfunctional High-Density Lipoproteins in Human Abdominal Aortic Aneurysm. *eBioMedicine*, **43**, 43-53.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.012>
- [62] Jia, C., Anderson, J.L.C., Gruppen, E.G., *et al.* (2021) High-Density Lipoprotein Anti-Inflammatory Capacity and Incident Cardiovascular Events. *Circulation*, **143**, 1935-1945.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050808>
- [63] Denimal, D., Monier, S., Bouillet, B., *et al.* (2023) High-Density Lipoprotein Alterations in Type 2 Diabetes and Obesity. *Metabolites*, **13**, Article 253. <https://doi.org/10.3390/metabo13020253>