

尿酸与MASLD肝纤维化的研究进展

苏帅莹¹, 章梦成¹, 张明琛^{2*}

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²宁波市第二医院内分泌与代谢科, 浙江 宁波

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

摘要

肝纤维化(Liver fibrosis, LF)是各种慢性肝脏疾病的殊途同归, 患病率逐年上升, 目前尚缺乏有效的治疗手段。近年来的研究表明, 过高的尿酸(uric acid, UA)水平可能是导致肝纤维化的重要因素之一, 尤其在代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD, 以前称为NAFLD)中, UA可能通过多种机制参与肝纤维化的发生发展。本文就UA与MASLD肝纤维化的研究进展进行综述, 为临床防治MASLD肝纤维化提供新的思路。

关键词

尿酸, MASLD, 肝纤维化, 机制研究

Research Progress on Uric Acid and MASLD-Related Liver Fibrosis

Shuaiying Su¹, Mengcheng Zhang¹, Mingchen Zhang^{2*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Endocrinology and Metabolism, Ningbo No. 2 Hospital, Ningbo Zhejiang

Received: September 27, 2025; accepted: October 21, 2025; published: October 28, 2025

Abstract

Liver fibrosis (LF) is a common pathological outcome of various chronic liver diseases, with its prevalence increasing annually. Currently, there are no effective therapeutic strategies. Recent studies suggest that elevated uric acid (UA) levels may be a significant contributing factor to liver fibrosis, particularly in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD, formerly known as NAFLD). UA is implicated in the pathogenesis and progression of liver fibrosis through

*通讯作者。

multiple mechanisms. This review summarizes recent advances in understanding the role of UA in MASLD-related liver fibrosis, aiming to provide new insights for clinical prevention and treatment.

Keywords

Uric Acid, MASLD, Liver Fibrosis, Mechanistic Studies

Copyright © 2025 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

肝纤维化是多种慢性肝病的共同病理过程[1], 其特征是慢性肝损伤刺激肝星状细胞(Hepatic stellate cell, HSC)活化, 进而导致细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)过度沉积, 使肝脏结构和功能发生改变[2]。代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD, 以前称为 NAFLD)的全球成人患病率为 32.4%, 是肝纤维化的主要原因之一[3]。肝纤维化阶段是 MASLD 预后的决定性因素, 若不及时干预, 肝纤维化会进一步进展为肝硬化甚至肝癌, 研究显示, 肝硬化患者肝源性死亡风险高达 54%, 因此早期肝纤维化干预至关重要[4]。近年来, 越来越多的证据提示, UA 水平与 MASLD 肝纤维化之间存在显著关联。本文旨在综述 UA 与 MASLD 肝纤维化之间的关系, 探讨 UA 在 MASLD 肝纤维化发生发展的潜在机制和临床意义, 为临床 MASLD 肝纤维化的综合管理提供新的治疗策略。

本研究通过系统性的文献检索以探讨尿酸与代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)肝纤维化的关联与研究进展。检索在中国知网(CNKI)、万方数据、PubMed 及 Web of Science 等数据库中进行。检索词围绕“尿酸(Uric acid)”“代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD/NAFLD)”“代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(MASH/NASH)”“肝纤维化(liver/hepatic fibrosis)”三个核心概念展开, 并包含其同义词及相关术语(如: 高尿酸血症(Hyperuricemia)、肝硬度(Liver Stiffness Measurement)等)。采用布尔逻辑运算符构建检索式, 例如:“(uric acid OR hyperuricemia) AND (MASLD OR NAFLD OR NASH) AND (liver fibrosis OR hepatic fibrosis)”。检索限定于近十年发表的中、英文文献, 并优先纳入机制研究、队列研究与综述。同时, 通过追溯相关文献的参考文献以补充检索, 确保获取信息的全面性。

2. 尿酸的代谢及生物学作用

2.1. 尿酸的合成与排泄

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤在肝脏中代谢的终产物。体内嘌呤的来源主要有两条途径: 一是由体内的氨基酸、磷酸核糖及其他小分子化合物合成和核酸分解而成(内源性); 二是富含核蛋白食物的核苷酸分解而成(外源性)。UA 的合成主要在肝脏中进行, 肝脏通过调控嘌呤分解代谢酶主导 UA 生成, 其功能状态直接影响血 UA 水平。黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XOD)作为 UA 生成的核心酶, 被认为是调控 UA 代谢的重要靶点。由于肝纤维化患者肝脏结缔组织增生会破坏正常肝小叶结构, 干扰代谢通路, 可能导致 UA 在体内积累。UA 生成后通过肾脏(70%)和肠道(30%)进行排泄。UA 转运蛋白是 UA 排泄的关键, 肾脏通过近端小管上皮细胞的 URAT1、GLUT9 等 UA 转运蛋白调控 UA 的重吸收与分泌, 肠道排泄 UA 通过 ABCG2、GLUT9 等 UA 转运蛋白介导。UA 转运蛋白失调可能导致 UA 排泄不足。

2.2. 尿酸的流行病学

高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)是一种以血清 UA 水平异常升高为特征的代谢性疾病,其诊断标准为成年人无论男性还是女性,为非同日两次空腹血 UA 水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$ [5]。大量研究表明,血 UA 水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$ 时,痛风、肾结石等疾病的发病风险显著增加。这一阈值与临床症状和并发症的发生密切相关,是综合多中心研究数据后确定的科学界共识。HUA 作为一种全球性代谢紊乱疾病,其流行病学分布呈现显著的地域异质性和人群差异。发达国家普遍承担较高疾病负担,美国国家健康与营养检查调查表明,大约 21%的成年人被诊断出患有 HUA。中国作为发展中国家,患病率从 2014 年的 13.3% 升至 2017 年的 17.7%,呈现出逐年上升的趋势[6]。

2.3. 尿酸生物学作用

2.3.1. 抗氧化 - 促氧化双重作用

UA 具有显著的抗氧化特性,能有效对抗由自由基和活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)引起的氧化应激,超过一半的血浆抗氧化能力来自 UA。UA 通过提供电子及氢离子,有效中和单线态氧分子、氧自由基和过氧亚硝酸盐,从而阻止氧化应激和细胞损伤[6]。然而,当 UA 水平过高时可能导致抗氧化防御受损,起到促氧化作用。高 UA 可诱导 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4)的表达和活化,这是一种参与生成 ROS 的关键酶,NOX4 活化后转移至线粒体将导致大量 ROS 生成,引起氧化应激[7]。同时,高 UA 还会抑制核因子红系 2 相关因子 2 (Nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)抗氧化通路,进一步加重氧化应激[8]。

2.3.2. 促炎作用

UA 的促炎作用已经得到充分证实,既往的研究表明,NLRP3 (NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体在高 UA 导致的肾纤维化中发挥重要作用。NLRP3 炎症小体一种多蛋白复合体,能够感应细胞内的危险信号[9]。在肾脏中,UA 直接刺激激活 NLRP3 炎症小体,NLRP3 炎症小体激活后导致 IL-1 β 和 IL-18 等关键促炎细胞因子大量释放,这些损伤信号将激活肾脏细胞内的 TGF- β /Smad 通路,诱导细胞自分泌 TGF- β 等因子,促使肾小管上皮细胞转分化为肌成纤维细胞,过度分泌胶原蛋白等细胞外基质。同时基质降解减少,导致间质纤维化、肾小管萎缩及肾小球硬化,最终破坏肾脏结构,损害肾功能[10]。

3. 高 UA 与 MASLD 肝纤维化的流行病学研究

UA 水平与 MASLD 患者肝纤维化显著相关,在不同地区和人群中的研究结果均表现出一致性。一项在我国进行的横断面研究中,纳入了 226 名 NAFLD 合并 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,依据肝脏瞬时弹性成像(FibroScan)评估肝硬度和脂肪变。研究结果显示,在肝纤维化的患者中,UA 水平显著高于未发生肝纤维化的患者;且单因素 logistic 回归分析提示血清 UA 水平与肝硬度值呈正相关 (OR 1.34, $P < 0.004$) [11]。一项在韩国进行的横断面研究中,共纳入了 14495 名健康体检人群,根据 UA 水平将人群分为 4 组,使用肝纤维化 4 因子(Fibrosis-4, FIB-4)指数评价肝纤维化;logistic 回归模型显示,在 MASLD 患者中,UA 水平最高组患肝纤维化的风险较最低组明显增加,其中男性风险增加 125% (OR 2.25; 95% CI: 1.21~4.19; $P = 0.013$),女性增加 89% (OR 1.89; 95% CI: 1.09~3.27; $P = 0.022$) [12]。

4. 高 UA 导致 MASLD 肝纤维化的可能机制

4.1. 胰岛素抵抗与脂肪变性

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)与脂肪变性对肝纤维化的发生发展起到关键促进作用。在肝脏中,

高 UA 通过抑制 IRS/Akt 胰岛素信号通路、激活 NLRP3 炎症小体或激活 ROS/AMPK/mTOR 通路等方式诱导 IR [13]。当机体出现胰岛素抵抗时,糖代谢受阻,会促进肝脏游离脂肪酸蓄积和脂毒性。UA 也可以直接引起肝脏脂肪堆积。Xie 等人[14]通过体内外实验证实,高 UA 可能通过 ROS/JNK/AP-1 信号通路诱导肝脏脂肪堆积。高 UA 通过产生 ROS 诱导 c-JunN 末端激酶(c-Jun n-terminal kinase, JNK)激活,活化的 JNK 可以使脂质基因激活蛋白-1 (Activator protein-1, AP-1)转录因子的亚单位 c-Jun 磷酸化,从而提高其转录活性,引起脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 的过度表达,诱导肝脏脂肪堆积。

4.2. 氧化应激

氧化应激会促进肝细胞损伤、炎症和细胞外基质沉积,是纤维化发展的关键驱动因素[15]。Nrf2 是调控多种抗氧化应激基因表达的转录因子,研究发现高浓度 UA 会抑制 Nrf2 抗氧化通路。Sun X 等人[16]通过使用 UA 处理鸡胚胎心肌细胞,结果发现高浓度 UA 作用下 Nrf2 的基因和蛋白表达显著下调,其下游的关键抗氧化基因的表达也受到强烈的抑制,最终导致 ROS 积累和细胞形态恶化。Nrf2 抗氧化通路在肝脏通过抑制炎症和肝星状细胞活化发挥保护作用,当该通路受到抑制,可能会导致 MASLD 发生[17]。kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)与 Nrf2 结合,会抑制 Nrf2 的表达。Mohs A [18]等人首先通过肝细胞 NEMO 基因敲除小鼠构建了肝纤维化模型。接着进一步将该模型与肝细胞 Keap1 基因敲除小鼠杂交,获得双敲除小鼠;结果发现,Keap1 基因缺失显著上调了 Nrf2 的靶基因表达,并且成功逆转了肝细胞 NEMO 基因敲除小鼠肝脏的胶原沉积和肝星状细胞活化。

4.3. NLRP3 炎症小体

NLRP3 炎症小体在 MASLD 进展中发挥重要作用,可以介导肝细胞焦亡、炎症反应和纤维化,加速 MASLD 进展[19]。Xu Z 等人[20]通过动物实验发现,高 UA 可以激活 NLRP3 炎症小体/Caspase-1/GSDMD 通路介导肝纤维化。该实验通过对小鼠进行西方饮食(Western Diet, WD)喂养,结果发现 WD 小鼠血清 UA 水平以及肝脏中 NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N 及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的表达较对照组均明显增加,且肝内 UA 水平升高与焦亡标志物 GSDMD-N 表达及纤维化程度呈正相关;进一步使用别嘌呤醇干预抑制 UA 生成以及通过基因敲除技术特异性敲除小鼠肝细胞 UA 转运蛋白 GLUT9 以降低 UA 水平,均可显著抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路活性,减少炎症因子释放,并减轻肝脏纤维化病变。

4.4. 内质网应激

内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)是肝纤维化的特征之一。ERS 通过 3 条主要的未折叠蛋白反应通路(IRE1 α 、PERK、ATF6)诱导脂质蓄积、钙失衡、氧化应激和炎症因子释放,促进肝细胞凋亡、巨噬细胞极化和 HSC 活化,进而导致肝纤维化发生[21]。研究表明,UA 可以触发肝细胞 ERS。研究者将人肝癌细胞(Human Hepatocellular carcinomas, HepG2)置于高 UA 环境下培养 48 小时后进行测定,发现 UA 上调了 ERS 标志物 GRP78/94、p-PERK、p-eIF-2 α 和 ATF6 的表达,并诱导 XBP-1 剪接,提示内质网应激信号通路激活[22]。

4.5. 肠道菌群失调

肠道菌群失调与肠道屏障功能障碍、慢性炎症、代谢途径改变以及微生物代谢物的变化密切相关。这些变化不仅影响肝脏的代谢功能,还可能通过肠-肝轴促进 MASLD 的进展[23]。研究证实,HUA 会促进大鼠的肠道微生物群失调和肠道屏障功能受损。Zhou X 等人[24]建立了尿酸氧化酶基因敲除大鼠模型以模拟慢性 HUA,结果发现,与普通大鼠相比,HUA 大鼠粪便中的致病菌,如变形菌门,如 Escherichia-Shigella、Enterococcus 比例升高,而有益菌,如产丁酸盐的 Butyricocaceae UCG-009 减少;并且 HUA

大鼠结肠中的紧密连接蛋白表达减少提示肠道通透性增加。

5. 治疗策略

5.1. 黄嘌呤氧化酶抑制剂

黄嘌呤氧化酶抑制剂(Xanthine Oxidase Inhibitors, XOIs)是治疗 HUA 的传统基石类药物。近年来发现,其代表药物别嘌醇(Allopurinol)和非布司他(Febuxostat)在治疗 UA 的同时,显示出改善肝纤维化的潜力[25]。Sari DCR 等人[26]构建了 UA 小鼠模型,结果显示,UA 处理后小鼠血清 UA 及肝功能指标明显升高,Sirius 红染色和免疫组化提示 HSC 数量及胶原表达显著增加,且 UA 处理 14 天比 UA 处理 7 天的小鼠更严重;而进一步使用别嘌醇干预发现,小鼠的 UA 水平明显下降,HSC 活化和胶原沉积也明显减少(表 1)。Kakimoto M 等人[27]通过使用非布司他对果糖喂养小鼠进行干预,研究发现非布司他显著降低了小鼠血清 UA 水平(0.98 vs 0.54 mg/dl),且小鼠总 NAFLD 活动评分(NAS 评分)显著降低,肝组织病理也提示肝纤维化面积减少,脂滴积累显著改善(表 1)。

5.2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors, SGLT-2i)是一种新型降糖药,它通过抑制肾脏近曲小管上皮细胞钠-葡萄糖共转运蛋白 2 功能,减少葡萄糖和钠离子的重吸收,从而增加尿中的葡萄糖排泄。Meta 分析显示,SGLT-2i 不仅在 T2DM 患者中能有效降低 UA 水平,而且在非 T2DM 患者中也显示出显著的降 UA 效果[28]。同时,多项研究提示 SGLT-2i 可以改善肝脏脂肪堆积和纤维化。在一项前瞻性随机对照研究中,将 103 名 T2DM 患者随机分为伊格列净组和二甲双胍组,并使用天门冬氨酸氨基转移酶和血小板比值指数(AST to Platelet Ratio Index, APRI)评价肝纤维化。研究结果显示,伊格列净治疗组患者的肝脏脂肪指数以及 APRI 的改善都显著优于二甲双胍组[29] (表 1)。

5.3. GLP-1 双靶点药物

近年来,胰高血糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)双靶点激动剂在肝纤维化治疗领域取得了突破性进展,这类药物通过同时作用于两个不同的代谢相关受体,产生了协同增效作用,在改善肝纤维化方面尤其表现出显著优势。目前我国已经获批上市的 GLP-1 双靶点药物包括 GIP/GLP-1 双受体激动剂替尔泊肽(Tirzepatide)以及 GCG/GLP-1 双受体激动剂玛仕度肽(Masdotide)。一项为期 48 周的随机双盲 III 期临床试验(GLORY-1)显示,玛仕度肽 6mg 治疗 48 周后,治疗组患者 UA 水平较基线下降 36.70 $\mu\text{mol/L}$,而安慰剂组反而上升 7.91 $\mu\text{mol/L}$;同时,在基线肝脏脂肪含量(LFC) $\geq 10\%$ 的轻中度脂肪肝亚组中,玛仕度肽治疗后通过磁共振质子密度脂肪分数(MRI-PDFF)测定的肝脂肪含量(LFC)平均降低 80.2%,76%的受试者实现脂肪肝完全消退(LFC < 5%) [30] (表 1)。

5.4. 选择性 URAT1 抑制剂

尿酸转运蛋白 1 (Urate Anion Transporter 1, URAT1)是位于肾脏近端小管上皮细胞顶膜上的一种关键的 UA 转运蛋白。它负责将肾小球滤过液中的约 90%的 UA 重新摄取回血液循环,从而维持体内 UA 的平衡。苯溴马隆是最早上市及应用最广泛的非选择性 URAT1 抑制剂,但由于其潜在的肝毒性风险,曾在一些国家使用时受到限制。研究发现,与非选择性 URAT1 抑制剂不同,高选择性 URAT1 抑制剂可同时改善 UA 代谢、胰岛素抵抗与肝脏脂肪堆积。Tanaka 等人[31]通过构建高脂饮食(HFD)喂养小鼠模型,并使用高选择性 URAT1 抑制剂 Dotinurad 进行干预,结果发现 Dotinurad 显著减轻了小鼠的肝脏脂肪积累,并降低了 NAS 评分(表 1)。Dotinurad 的口服制剂多替诺雷目前已经在我国上市,并且仍有多款新型高选

择性 URAT1 抑制剂处于临床研发阶段。

5.5. GLUT9 抑制剂

葡萄糖转运蛋白 9 (Glucose Transporter 9, GLUT9)是近年来 UA 代谢研究领域的焦点靶点, GLUT9 主要表达于肾脏近端小管上皮细胞的基底膜和肝细胞中,由 SLC2A9 基因编码,负责调控全身 UA 稳态[32]。目前选择性 GLUT9 抑制剂正处于研发阶段。芹菜素(Apigenin)经研究发现可作为一种天然的 GLUT9 抑制剂[33]。Hsu MC 等人通过建立高脂饮食(HFD)喂养小鼠模型,并每日口服芹菜素干预,共持续 12 周,结果发现芹菜素能通过上调肝脏 Rac1 蛋白表达,并激活自噬-线粒体通路,从而改善肝脏脂质积累和胰岛素抵抗[34] (表 1)。

Table 1. Advances in the treatment of liver fibrosis with MASLD
表 1. MASLD 肝纤维化治疗进展

药物/化合物	研究类型	研究设计	样本量	主要发现	局限性
别嘌醇 (Allopurinol)	临床前研究	动物模型: 雄性 SHRSP5/Dmcr 大鼠高脂高胆固醇(HFC)饮食喂养, 喂养并给予 10%果糖水以诱导高尿酸血症和氧化应激, 持续 12 周。设对照组、尿酸模型组(UA)、尿酸 + 别嘌醇干预组(UAL)。别嘌醇(50 mg/kg)通过口服灌胃给予。	共 25 只小鼠, 每组 n = 5	别嘌醇显著减轻了肝脏胶原沉积(纤维化评分)和 I 型胶原 mRNA 表达, 并减少了活化的肝星状细胞数量。	机制探索不足: 研究证实了尿酸-炎症-纤维化轴的存在, 但对下游精确信号通路(如 NF-κB、TGF-β 等)的探讨较浅。
非布司他 (Febuxostat)	临床前研究	动物模型: 雄性 SHRSP5/Dmcr 大鼠。喂养高脂高胆固醇(HFC)饮食, 并给予 10%果糖水以诱导高尿酸血症和氧化应激, 持续 12 周。设 HFC 对照组、HFC + 果糖组、HFC + 果糖 + 非布司他组(1.0 mg/kg/天, 腹腔注射)。	共 15 只大鼠, 每组 n = 5	非布司他降低血清 AST、ALT 水平和肝脏甘油三酯含量。降低 NAS 评分, 显著降低脂肪变性、小叶炎症和 Ishak 纤维化分期, 下调肝脏 MCP-1 和 TNF-α 的 mRNA 表达。	缺乏直接纤维化指标: 该研究未直接评估胶原蛋白沉积等关键纤维化标志物。
伊格列净 (ipragliflozin) 钠-葡萄糖 共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i)	临床研究	前瞻性、多中心、开放标签、随机对照研究(RCT), 纳入患者为日本 T2DM 合并超重/肥胖, 伊格列净或二甲双胍联合西格列汀治疗, 治疗 24 周。	总人数 N = 103 (伊格列净组 51 例, 二甲双胍组 52 例)	伊格列净组患者肝脂肪变性指数显著改善 FLI、HSI、NAFLD-LFS 下降显著 (p < 0.05); 肝纤维化指数 APRI 显著下降 (p = 0.010)。	缺乏直接纤维化证据: 研究未通过肝活检等金标准直接评估对肝纤维化的影响, 其抗纤维化效果是间接推断的。
玛仕度肽 (Mazdutide) (GLP-1/胰高 血糖素受体 双激动剂)	临床研究 (III 期, 随机对照 试验)	多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验。纳入中国超重或肥胖 (BMI ≥ 24) 成人, 皮下注射玛仕度肽(4 mg 或 6 mg)或安慰剂, 每周一次, 持续 48 周。	总人数 N = 610 (4 mg 组 n = 203, 6 mg 组 n = 202, 安慰剂组 n = 205)	玛仕度肽治疗 48 周后, 在肝脏脂肪亚组中与安慰剂相比, 肝脏脂肪含量相对减少幅度更大。	缺乏直接纤维化证据: 研究未通过肝活检等金标准直接评估对肝纤维化的影响, 其抗纤维化效果是间接推断的。
多替诺雷 (dothrural) URAT1 选择 性抑制剂	临床前研究	动物模型: 雄性 C57BL/6 小鼠。HFD 饮食喂养(16~18 周)诱导肥胖和 NAFLD。口服 dothrural (50 mg/kg/天)或对照, 持续 4 周	共 64 只小鼠, 每组 n = 16	dothrural 显著减轻 HFD 诱导的减脏脂肪变性(steatosis)、炎症 (Ccl2、TNF-α)和 ALT 水平	缺乏直接纤维化证据: 未直接评估肝纤维化指标

续表

芹菜素 (Apigenin) (天然 GLUT9 抑制剂)	临床前 研究	动物模型: 高脂饮食(HFD)喂养 C57BL/6 小鼠, 每日口服芹菜素 (20 mg/kg), 持续 12 周。	共 14 只小鼠, 每组 n = 7	芹菜素通过激活自噬 和改善线粒体功能, 间接减少了肝细胞损 伤和促纤维化因子的 表达, 这可能会减缓 纤维化进程。	缺乏直接纤维化 指标: 该研究未直 接评估胶原蛋白 沉积等关键纤维 化标志物。
--	-----------	---	-----------------------	--	---

6. 总结

综上所述, UA 在 MASLD 肝纤维化的发生发展中可能发挥着重要的作用, 其水平升高与 MASLD 肝纤维化风险增加显著相关。尽管目前对于 MASLD 尚无有效的药物治疗手段, 但降低过高的 UA 水平或许可以作为一种潜在的预防 MASLD 肝纤维化干预策略。未来的研究应着重探讨 UA 导致 MASLD 肝纤维化的作用机制, 为临床提供更准确的治疗方案。

参考文献

[1] Ginès, P., Castera, L., Lammert, F., Graupera, I., Serra-Burriel, M., Allen, A.M., *et al.* (2022) Population Screening for Liver Fibrosis: Toward Early Diagnosis and Intervention for Chronic Liver Diseases. *Hepatology*, **75**, 219-228. <https://doi.org/10.1002/hep.32163>

[2] Kisseleva, T. and Brenner, D. (2021) Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 151-166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>

[3] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024 年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.

[4] Hagström, H., Shang, Y., Hegmar, H. and Nasr, P. (2024) Natural History and Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **9**, 944-956. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(24\)00193-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(24)00193-6)

[5] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.

[6] Du, L., Zong, Y., Li, H., Wang, Q., Xie, L., Yang, B., *et al.* (2024) Hyperuricemia and Its Related Diseases: Mechanisms and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01916-y>

[7] Wen, S., Arakawa, H. and Tamai, I. (2024) Uric Acid in Health and Disease: From Physiological Functions to Pathogenic Mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, **256**, Article 108615. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108615>

[8] 侯淑惠, 邓晓玲, 次白, 等. 尿酸参与代谢相关性脂肪性肝病发生、发展的分子机制研究进展[J]. 肝脏, 2023, 28(8): 990-994.

[9] Mangan, M.S.J., Olhava, E.J., Roush, W.R., Seidel, H.M., Glick, G.D. and Latz, E. (2018) Erratum: Targeting the NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 688-688. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.149>

[10] Wen, L., Yang, H., Ma, L. and Fu, P. (2021) The Roles of NLRP3 Inflammasome-Mediated Signaling Pathways in Hyperuricemic Nephropathy. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 1377-1386. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-03997-z>

[11] Dai, C., Fang, T., Hung, W., Tsai, H. and Tsai, Y. (2022) The Determinants of Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicines*, **10**, Article 1487. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071487>

[12] Lee, J.M., Kim, H.W., Heo, S.Y., Do, K.Y., Lee, J.D., Han, S.K., *et al.* (2023) Associations of Serum Uric Acid Level with Liver Enzymes, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Liver Fibrosis in Korean Men and Women: A Cross-Sectional Study Using Nationally Representative Data. *Journal of Korean Medical Science*, **38**, e267. <https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e267>

[13] Yu, W., Xie, D., Yamamoto, T., Koyama, H. and Cheng, J. (2023) Mechanistic Insights of Soluble Uric Acid-Induced Insulin Resistance: Insulin Signaling and Beyond. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **24**, 327-343. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09787-4>

- [14] Xie, D., Zhao, H., Lu, J., He, F., Liu, W., Yu, W., *et al.* (2021) High Uric Acid Induces Liver Fat Accumulation via ROS/JNK/AP-1 Signaling. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **320**, E1032-E1043. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00518.2020>
- [15] Ashraf, H., Anushiravani, A., Rayatpisheh, M., Hamidi Alamdari, D., Hossieni, A. and Kazeminezhad, B. (2025) Association between Oxidative Stress and Liver Fibrosis Severity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Insights from the Pro-Oxidant Antioxidant Balance Method in a Population from Tehran and Mashhad, Iran. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1539605. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1539605>
- [16] Sun, X., Jiao, H., Zhao, J., Wang, X. and Lin, H. (2017) Unexpected Effect of Urate on Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Damage in Embryonic Chicken Cardiac Cells. *Free Radical Research*, **51**, 693-707. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1362106>
- [17] Zhou, J., Zheng, Q. and Chen, Z. (2022) The Nrf2 Pathway in Liver Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 826204. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.826204>
- [18] Mohs, A., Otto, T., Schneider, K.M., Peltzer, M., Boekschoten, M., Holland, C.H., *et al.* (2021) Hepatocyte-Specific Nrf2 Activation Controls Fibrogenesis and Carcinogenesis in Steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, **74**, 638-648. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.037>
- [19] Yang, S., Zou, Y., Zhong, C., Zhou, Z., Peng, X. and Tang, C. (2025) Dual Role of Pyroptosis in Liver Diseases: Mechanisms, Implications, and Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1522206. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1522206>
- [20] Xu, Z., Tang, C., Song, X., Liu, Z., Zhou, J., Shi, Q., *et al.* (2025) High Uric Acid Exacerbates Nonalcoholic Steatohepatitis through NLRP3 Inflammasome and Gasdermin D-Mediated Pyroptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **301**, Article 110249. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110249>
- [21] Wang, T., Xia, G., Li, X., Gong, M. and Lv, X. (2025) Endoplasmic Reticulum Stress in Liver Fibrosis: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article 167695. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167695>
- [22] Choi, Y., Shin, H., Choi, H.S., Park, J., Jo, I., Oh, E., *et al.* (2014) Uric Acid Induces Fat Accumulation via Generation of Endoplasmic Reticulum Stress and Srebp-1c Activation in Hepatocytes. *Laboratory Investigation*, **94**, 1114-1125. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.98>
- [23] Lau, H.C.-H., Zhang, X. and Yu, J. (2025) Gut Microbiome in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Associated Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **22**, 619-638.
- [24] Zhou, X., Ji, S., Chen, L., Liu, X., Deng, Y., You, Y., *et al.* (2024) Gut Microbiota Dysbiosis in Hyperuricaemia Promotes Renal Injury through the Activation of Nlrp3 Inflammasome. *Microbiome*, **12**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01826-9>
- [25] Nishikawa, T., Nagata, N., Shimakami, T., Shirakura, T., Matsui, C., Ni, Y., *et al.* (2020) Xanthine Oxidase Inhibition Attenuates Insulin Resistance and Diet-Induced Steatohepatitis in Mice. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 815. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57784-3>
- [26] Sari, D.C.R., Soetoko, A.S., Soetoko, A.S., *et al.* (2020) Uric Acid Induces Liver Fibrosis Through Activation of Inflammatory Mediators and Proliferating Hepatic Stellate Cell in Mice. *Medical Journal of Malaysia*, **75**, 14-18.
- [27] Kakimoto, M., Fujii, M., Sato, I., Honma, K., Nakayama, H., Kirihara, S., *et al.* (2023) Antioxidant Action of Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Protects the Liver and Blood Vasculature in SHRSP5/Dmcr Rats. *Journal of Applied Biomedicine*, **21**, 80-90. <https://doi.org/10.32725/jab.2023.009>
- [28] Yokose, C., McCormick, N., Abhishek, A., Dalbeth, N., Pascart, T., Lioté, F., *et al.* (2024) The Clinical Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors in People with Gout. *Nature Reviews Rheumatology*, **20**, 216-231. <https://doi.org/10.1038/s41584-024-01092-x>
- [29] Hirayama, K., Koshizaka, M., Ishibashi, R., Shoji, M., Horikoshi, T., Sakurai, K., *et al.* (2025) Effects of the SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin and Metformin on Hepatic Steatosis and Liver Fibrosis: Sub-Analysis of a Randomized Controlled Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 2059-2069. <https://doi.org/10.1111/dom.16198>
- [30] Ji, L., Jiang, H., Bi, Y., Li, H., Tian, J., Liu, D., *et al.* (2025) Once-Weekly Mazdutide in Chinese Adults with Obesity or Overweight. *New England Journal of Medicine*, **392**, 2215-2225. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2411528>
- [31] Tanaka, Y., Nagoshi, T., Takahashi, H., Oi, Y., Yoshii, A., Kimura, H., *et al.* (2022) Urat1-Selective Inhibition Ameliorates Insulin Resistance by Attenuating Diet-Induced Hepatic Steatosis and Brown Adipose Tissue Whitening in Mice. *Molecular Metabolism*, **55**, Article 101411. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101411>
- [32] Matsushita, D., Toyoda, Y., Lee, Y., Aoi, M., Matsuo, H., Takada, T., *et al.* (2025) Structural Basis of Urate Transport by Glucose Transporter 9. *Cell Reports*, **44**, Article 115514. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115514>
- [33] Shen, Z., Xu, L., Wu, T., Wang, H., Wang, Q., Ge, X., *et al.* (2024) Structural Basis for Urate Recognition and Apigenin Inhibition of Human Glut9. *Nature Communications*, **15**, Article No. 5039.

-
- <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49420-9>
- [34] Hsu, M., Guo, B., Chen, C., Hu, P., Chen, W. and Lee, T. (2025) Rac1 Signaling Mediates the Protection of Apigenin against Hepatic Lipid Accumulation and Insulin Resistance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **189**, Article 118265. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118265>