

# 降尿酸药物的心血管安全性研究进展

伍子行, 冯桂波\*

重庆医科大学附属永川医院全科医学科, 重庆

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月21日

## 摘要

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种常见的代谢性疾病, 不仅可引起痛风性关节炎, 还与心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)、慢性肾病和代谢综合征等疾病的发生和发展密切相关。尿酸降到合理水平有益于降低CVD风险, 但降尿酸药物黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitors, XO<sub>i</sub>)的心血管安全性仍存在争议, 尿酸转运蛋白1 (urate transporter 1, URAT1)抑制剂Dotinurad因在心血管安全性方面的良好表现, 可能为其带来应用优势。本综述阐述了XO<sub>i</sub>和URAT1抑制剂对心血管系统的影响, 重点探讨了其对高尿酸血症及高尿酸血症合并CVD患者的心血管安全性。尽管XO<sub>i</sub>对心血管系统表现出一定的保护作用, 但对于合并CVD的高尿酸血症患者的应用中, 表现出的心血管安全性仍存较大争议。URAT1抑制剂Dotinurad在心血管安全性方面展现出良好的应用前景, 但其长期应用的安全性仍需进一步研究验证。本综述旨在通过总结降尿酸药物的心血管作用机制及相应的临床研究证据, 以期作为对高尿酸血症及高尿酸血症合并CVD患者治疗策略的有益探索。

## 关键词

高尿酸血症, 黄嘌呤氧化酶抑制剂, 尿酸转运蛋白1抑制剂, 心血管安全性, 心血管疾病

# Progress in Research on the Cardiovascular Safety Profile of Uric Acid-Lowering Drugs

Zixing Wu, Guibo Feng\*

Department of General Medicine, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 21, 2026

## Abstract

Hyperuricaemia (HUA) is a common metabolic disorder that not only causes gouty arthritis but also

\*通讯作者。

is closely associated with the onset and progression of cardiovascular disease (CVD). Existing evidence suggests that lowering uric acid levels to an appropriate level may reduce CVD risk. Febuxostat does not increase the risk of death or serious adverse events, and it is safe for use in patients with low CVD risk, although caution is needed in its use high-risk CVD patients. Recent studies have demonstrated that abrupt discontinuation of febuxostat or rapid reduction in uric acid levels can increase the risk of cardiovascular events, highlighting the importance of a rational and appropriate treatment approach for lowering uric acid levels. Moreover, the initiation of uric acid-lowering therapy in asymptomatic HUA patients or those with HUA and comorbid CVD but without gout remains a subject of ongoing debate. URAT1 inhibitors, such as dotinurad, have shown promise in reducing CVD risk, but more studies are needed to validate their long-term safety and mechanisms of action. The aim of this review was to summarize the cardiovascular mechanisms of action and clinical evidence related to uric acid-lowering drugs, focusing on xanthine oxidase inhibitors (XOis) and URAT1 inhibitors, to gain deeper insights into their cardiovascular safety profile in patients with HUA and HUA combined with CVD, with the goal of contributing to the exploration of therapeutic strategies for these patients.

## Keywords

Hyperuricaemia, Xanthine Oxidase Inhibitor, URAT1 Inhibitor, Cardiovascular Safety, Cardiovascular Disease

Copyright © 2026 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

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种常见的代谢性疾病,其特征是无论男性或女性,非同日两次血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平超过 420  $\mu\text{mol/L}$ ,通常由尿酸生成过多或(和)排泄减少引起[1]。不仅引起痛风性关节炎,其还与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)、慢性肾病及代谢综合征等疾病的发生与发展具有显著关联。中国成年人群的高尿酸血症患病率为 14.0%,且呈逐年上升趋势[2] [3]。与此相对应,降尿酸药物的使用量也在持续增长。尿酸降到合理水平有益于降低 CVD 风险,但降尿酸药物黄嘌呤氧化酶抑制剂(xanthine oxidase inhibitor, XO<sub>i</sub>)如别嘌醇和非布司他的心血管安全性仍存在较大争议。作为国际共识,别嘌醇至今一直是降尿酸治疗的一线药物,非布司他因其对心血管系统的不良影响,在欧美由当年的一线明星药物降为二线药物,而在中国仍是降尿酸治疗的一线常用药物[4] [5]。新型降尿酸药物尿酸转运蛋白 1 (urate transporter 1, URAT1)抑制剂 Dotinurad 因在心血管安全性方面的良好表现,可能为其带来应用优势,但仍需时间验证。本综述旨在总结并评估现有研究中 XO<sub>i</sub> 及 URAT1 抑制剂在高尿酸血症患者的应用中的心血管作用与安全性,以期为临床实践及研究提供参考。

## 2. 尿酸来源和代谢

尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,其中约 80%由体内的嘌呤分解产生,约 20%来源于饮食中的嘌呤摄入后分解,约 2/3 通过肾脏、1/3 通过消化道排泄[6] [7]。在正常情况下,尿酸的生成与排泄保持在相对平衡的状态。过量摄入富含嘌呤的食物导致尿酸升高,另一方面,研究表明高尿酸血症更多是由于遗传因素导致的个体尿酸代谢能力下降引起,遗传变异可能影响尿酸生成和排泄的调控机制,从而打破体内尿酸的动态平衡,使尿酸水平持续增高[8] [9]。

### 3. 尿酸对心血管的作用机制

尿酸在正常水平下具有重要的生理功能。作为一种抗氧化剂,它能够中和自由基,减少细胞氧化应激,从而对心血管产生保护作用;此外,尿酸还能通过促进一氧化氮的生成,从而帮助血管扩张,维持血流动力学稳定[10]-[13]。然而,当尿酸水平异常升高时,其对心血管的作用便从保护性转变为破坏性。异常升高的尿酸会刺激活性氧生成,氧化应激增加,进一步加剧细胞损伤;还可以诱导血管内皮细胞和平滑肌细胞的炎症反应,从而抑制一氧化氮的生成,导致血管内皮功能障碍,舒张能力下降[14]-[16];还有研究表明,异常升高的尿酸不仅能使血管平滑肌细胞异常增殖,还可能通过激活相关信号通路来改变细胞功能,最终导致血管壁结构重塑和硬化的发生[17]。

### 4. XO<sub>i</sub> 对心血管影响的作用机制

一项研究提出:XO<sub>i</sub>通过改善血管内皮功能和降低炎症水平或能减少心血管事件的发生[18];另一项研究结果表明,非布司他可以通过减少人体脂肪分解反应,降低作为CVD的重要致病因子血清游离脂肪酸水平[19][20];也有研究指出非布司他通过干扰心肌细胞钙离子的平衡,增加心律失常风险;研究还发现非布司他能在一定程度上促进氧化应激,这可能导致心脏功能进一步恶化[21][22]。目前XO<sub>i</sub>对心血管的具体作用机制仍旧不明,未来仍需更高质量、长周期的临床试验深入研究。

### 5. XO<sub>i</sub> 对心血管安全性的研究

别嘌醇和非布司他对心血管的作用与安全性争议不断,尤其是非布司他。CARES试验的结论显示,相比别嘌醇,痛风合并CVD的患者使用非布司他的全因死亡率和心血管死亡率更高[23]。FAST试验结果则显示,从主要心血管终点上进行对比,长期使用非布司他不会增加患者死亡风险或严重不良事件的发生率[24]。两项试验的结论差异,可能有以下几个原因:1) CARES试验中研究人群的高退出率;2) 两项试验研究人群基线特征的差异:CARES试验研究人群CVD的发生率较高,而FAST试验则主要集中于CVD低风险人群;3) 别嘌醇和非布司他使用剂量的差异。

后续使用CARES试验和FAST试验相同研究人群的研究得到的结论也不尽相同。其中相当数量的研究结果显示,痛风患者使用非布司他与别嘌醇在心血管事件发生率、心血管死亡率和全因死亡率方面无显著差异。然而,当对CARES试验和FAST试验数据中的研究人群以是否患有CVD为标准进行更细致的分组时发现,在不同的分组中,非布司他和别嘌醇的心血管安全性存在一定差异。这些研究的结论强调非布司他在CVD低风险的患者中具有较高的心血管安全性,但在CVD高风险的患者中的应用仍需慎重,提示临床降尿酸治疗的用药决策需考虑患者是否合并CVD。一项研究显示,在患有痛风但未合并动脉粥样硬化性疾病的患者中,分别使用非布司他和别嘌醇的患者心血管死亡率基本相同;但在患有CVD的痛风患者中,别嘌醇组的心血管死亡率显著低于非布司他组[25]。针对高尿酸血症合并心力衰竭的研究,在CARES试验和FAST试验中,纳入的合并心力衰竭患者(分别为37.3%和11.8%)的数据显示,非布司他治疗组因心力衰竭加重住院的比例(4.3%)高于别嘌醇(3.9%) [23][24], Ching-Lan Cheng 等人的一项研究支持了上述结论[26]。然而,也有研究提出不同观点。一项回顾性队列研究分析了单用非布司他和别嘌醇以及两者分别与秋水仙碱联合使用对心力衰竭患者的影响进行分组比较,尽管两组的结果显示在主要心血管结局上的风险无显著差异,但使用XO<sub>i</sub>的患者因心力衰竭住院率更高。而对比非布司他组和别嘌醇组的结果显示,非布司他组有着更低的心力衰竭住院率,尽管这一结果在统计学上无显著差异[27]。这项研究结论与先前ALL-HEART研究的部分结论一致,即别嘌醇未显著改善心力衰竭患者因心力衰竭的住院率[28]。另有研究显示,非布司他在慢性心衰患者中的疗效可能优于别嘌醇。一项多中心随机实验纳入了263名慢性心衰患者,对比了这两种药物改善慢性心衰的效果。结

果表明, 非布司他在改善氧化应激和左心室室间隔厚度、三尖瓣反流压力阶差、B 型脑钠肽、左心室射血分数等部分心功能指标方面优于别嘌醇。该实验进一步根据左心室射血分数将患者分为射血分数保留型心力衰竭组和射血分数减少型心力衰竭组, 非布司他治疗慢性心衰的有效性在射血分数保留型心力衰竭组患者中尤为突出。这提示非布司他对特定的心力衰竭患者人群可能具有更好的治疗潜力[29]。前后研究结论的不一致, 可能与以下因素有关: 一是研究性质的差异, 即随机试验与回顾性分析对药物剂量和患者管理的差异; 二是研究人群的特征不同, 尤其是在人群基础疾病和既往用药方面的差异。

总的来看, 非布司他与别嘌醇在 CVD 患者中的应用仍存在较大争议。未来的研究应聚焦于将患者群体进行更细致的分组, 进一步探索非布司他与别嘌醇在 CVD 治疗中的潜在作用机制与适用范围。具体来说, 高尿酸血症患者至少可从是否合并痛风及是否合并心血管疾病两个维度进行区分, 即无症状高尿酸血症且无心血管疾病、无症状高尿酸血症合并心血管疾病、单纯痛风以及痛风合并心血管疾病四类人群, 对以上分组分别进行研究以获得更具针对性的结论。目前已有一些专家共识和治疗指南对患者初步分类并提供治疗指导, 例如波兰-意大利的专家共识建议优化痛风合并 CVD 患者的用药, 美国风湿病学会则认为, 对于合并 CVD 的无症状高尿酸血症患者, 启动降尿酸治疗的治疗成本与风险可能超过其潜在益处, 而一项日本专家共识强调无症状高尿酸血症患者应启动降尿酸治疗来预防 CVD, 但相关数据仍不足以形成统一共识[4] [30] [31]。总之, 目前是否对无症状高尿酸血症患者或无痛风但合并 CVD 的高尿酸血症患者启动降尿酸治疗仍然存在争议。与此同时, 肾功能状态、年龄及心力衰竭等因素也可能进一步影响药物安全性与临床获益, 但现有证据仍不足以支持形成统一、明确的分层用药策略, 后续仍需更高质量研究加以验证。因此, 现阶段临床决策更可行的思路, 是首先基于是否合并痛风及是否合并心血管疾病进行初步判断, 再结合患者个体情况综合评估, 而非过早套用证据尚不充分的精细化分层模型。此外, 也有研究发现, 尿酸水平的快速变化, 如快速降低尿酸水平可能增加心血管事件的风险[32]。已有研究提示, 短时间内血尿酸快速下降, 尤其发生于治疗初期或药物突然停用后, 可能与心血管事件发生风险增加相关, 这一现象在合并心血管疾病的患者中更为明显。尽管目前尚缺乏统一的“快速下降”界定标准, 但临床观察普遍认为短期内较大幅度的下降具有潜在风险。从可能的机制上看, 既往研究已提示尿酸在体内参与氧化应激及内皮功能调控, 其水平的变化可能影响血管稳态, 故尿酸的快速降低可能打破体内氧化还原平衡, 诱发短暂的氧化应激状态并影响血管内皮功能; 组织中既存尿酸盐结晶的快速溶解可能触发炎症反应, 从而对血管稳定性产生不利影响。尽管上述机制仍有待进一步验证, 但其生物学合理性已得到一定程度的支持。基于现有证据, 临床上应避免过于激进的降尿酸策略, 强调循序渐进的达标治疗模式。通过逐步滴定药物剂量, 并加强对高风险患者的监测, 有助于降低潜在在不良心血管事件的发生风险。除了尿酸的“快速下降”以外, 需要注意的是, 尿酸水平的快速变化也出现在降尿酸治疗中断的情景中。在停用非布司他治疗对心血管安全性的研究方面, 一项使用和 CARES 试验相同研究人群数据的研究表明, 在停用非布司他后, 患者发生主要心血管事件和心血管死亡的发生率显著上升[33]。这些发现进一步强调了降尿酸治疗过程中, 在调整药物剂量或治疗中止时, 监测评估并管理心血管风险的重要性。

## 6. URAT1 抑制剂对心血管作用机制及安全性

自上世纪 70 年代以来, URAT1 抑制剂的研发有几十种之多, 但颇为坎坷, 近些年来, 因在降尿酸治疗的有效性和有益于心血管安全性方面的可能性, 使其得以不断研究开发(如 Dotinurad)。尿酸转运蛋白 URAT1 主要分布于肾脏, 同时也存在于血管平滑肌细胞、内皮细胞和肝细胞中, 具有将尿酸从细胞外转运至细胞内的功能, 而 URAT1 抑制剂通过抑制上述过程来发挥降尿酸作用[34]-[39]。

Yoshiro Tanaka 等人的研究进一步探讨了 URAT1 在心脏中的表达。实验发现, 尽管心脏中 URAT1

的表达水平低于肾脏,但在小鼠的左心室,尤其是血管内皮细胞和心肌细胞中检测到了其分布。这一结果表明 URAT1 在心脏组织中也可能发挥作用[40]。考虑到 SUA 水平与心力衰竭风险呈正相关,以及尿酸促炎和促氧化作用对心衰的影响,研究者进一步评估了 URAT1 抑制剂对心衰的疗效和心血管安全性[16]。他们通过建立高脂饮食小鼠模型进行研究,发现选择性 URAT1 抑制剂 Dotinurad 具有显著的降尿酸作用,并能够减轻高脂饮食引起的心肌纤维化、心功能障碍和炎症反应。这些小鼠的超声心动图结果显示, Dotinurad 改善了其射血分数和心室壁厚度等多项心脏功能指标。在未来, Dotinurad 可能成为治疗心力衰竭的潜在药物[40]。除了有成为治疗心力衰竭药物的潜力以外, Dotinurad 也通过改善动脉硬度和减少血管壁的尿酸积累,可能对防止动脉硬化具有一定积极作用[41]。因此,该药继 2020 年在日本上市后,2024 年其也获得了中国国家药品监督管理局批准上市。但目前相关研究仍然欠缺,有关 Dotinurad 对痛风患者心血管的具体影响仍需进一步研究和验证。

相比之下,同为 URAT1 抑制剂的 Lesinurad 因存在显著的肾毒性,已被全面撤市[42]-[45]其遭遇的问题还包括:相较选择性 URAT1 抑制剂 Dotinurad 而言, Lesinurad 为非选择性 URAT1 抑制剂,其可能与除 URAT1 外的其他转运体发生相互作用,从而增加患者潜在的心血管风险[46]。

## 7. 总结与展望

尿酸水平异常升高对心血管造成损害,通过降尿酸治疗,直接对心血管产生积极作用。但 XO<sub>i</sub> 在治疗 HUA 及 HUA 合并 CVD 时对心血管的安全性仍有较大争议。CARES 研究结论认为在痛风合并 CVD 的患者中,使用非布司他比别嘌醇有更高的全因死亡率和心血管死亡率,而 FAST 试验持有不同结论。然而,当对试验中研究人群以是否患有 CVD 为标准进行更细致的分组时发现:在 CVD 低风险的患者中,非布司他具有较高的心血管安全性,虽然在 CVD 高风险的患者中的应用仍需慎重,但在慢性心力衰竭患者中可能具有更好的治疗潜力。研究还发现快速降低尿酸水平或突然停用非布司他可能增加心血管事件的风险。URAT1 抑制剂 Dotinurad 作为新兴药物,显示出改善和降低 CVD 风险的潜力。总之,降尿酸药物对心血管作用和安全性相关的研究较多,但关于这些药物如何具体降低 CVD 风险的机制研究相对不足,未来仍需通过更大规模、更长期的研究进一步探讨。HUA 持续增长,而对心血管相应安全特别是针对合并 CVD 的降尿酸药物仍然不足,期待未来有更多安全且有效药物的研发以满足市场需求。

## 参考文献

- [1] 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(1): 1-13.
- [2] Dalbeth, N., Gosling, A.L., Gaffo, A. and Abhishek, A. (2021) Gout. *The Lancet*, **397**, 1843-1855. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00569-9)
- [3] Zhang, M., Zhu, X., Wu, J., Huang, Z., Zhao, Z., Zhang, X., et al. (2022) Prevalence of Hyperuricemia among Chinese Adults: Findings from Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 791983. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791983>
- [4] FitzGerald, J.D., Dalbeth, N., Mikuls, T., Brignardello-Petersen, R., Guyatt, G., Abeles, A.M., et al. (2020) 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 879-895. <https://doi.org/10.1002/art.41247>
- [5] 方宇远, 吕力为, 吕晓希, 向阳, 李兵, 李彩凤, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-80.
- [6] Dykman, D. and Simon, E.E. (1987) Hyperuricemia and Uric Acid Nephropathy. *Archives of Internal Medicine*, **147**, 1341-1345. <https://doi.org/10.1001/archinte.1987.00370070153023>
- [7] Gustafsson, D. and Unwin, R. (2013) The Pathophysiology of Hyperuricaemia and Its Possible Relationship to Cardiovascular Disease, Morbidity and Mortality. *BMC Nephrology*, **14**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-164>
- [8] El Ridi, R. and Tallima, H. (2017) Physiological Functions and Pathogenic Potential of Uric Acid: A Review. *Journal*

- of *Advanced Research*, **8**, 487-493. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>
- [9] Major, T.J., Topless, R.K., Dalbeth, N. and Merriman, T.R. (2018) Evaluation of the Diet Wide Contribution to Serum Urate Levels: Meta-Analysis of Population Based Cohorts. *BMJ*, **363**, k3951. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3951>
- [10] Gherghina, M., Peride, I., Tiglis, M., Neagu, T.P., Niculae, A. and Checherita, I.A. (2022) Uric Acid and Oxidative Stress—Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3188. <https://doi.org/10.3390/ijms23063188>
- [11] Bartoli, F., Trotta, G., Crocamo, C., Malerba, M.R., Clerici, M. and Carrà, G. (2018) Antioxidant Uric Acid in Treated and Untreated Subjects with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **268**, 119-127. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0817-7>
- [12] Domínguez-Zambrano, E., Pedraza-Chaverri, J., López-Santos, A.L., Medina-Campos, O.N., Cruz-Rivera, C., Bueno-Hernández, F., *et al.* (2020) Association between Serum Uric Acid Levels, Nutritional and Antioxidant Status in Patients on Hemodialysis. *Nutrients*, **12**, Article 2600. <https://doi.org/10.3390/nu12092600>
- [13] Weaver, V.M., Schwartz, B.S., Jaar, B.G., Ahn, K., Todd, A.C., Lee, S., *et al.* (2005) Associations of Uric Acid with Polymorphisms in the  $\delta$ -Aminolevulinic Acid Dehydratase, Vitamin D Receptor, and Nitric Oxide Synthase Genes in Korean Lead Workers. *Environmental Health Perspectives*, **113**, 1509-1515. <https://doi.org/10.1289/ehp.7927>
- [14] Maruhashi, T., Hisatome, I., Kihara, Y. and Higashi, Y. (2018) Hyperuricemia and Endothelial Function: From Molecular Background to Clinical Perspectives. *Atherosclerosis*, **278**, 226-231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007>
- [15] Jayachandran, M. and Qu, S. (2021) Harnessing Hyperuricemia to Atherosclerosis and Understanding Its Mechanistic Dependence. *Medicinal Research Reviews*, **41**, 616-629. <https://doi.org/10.1002/med.21742>
- [16] Keenan, R.T. (2020) The Biology of Urate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S2-S10. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.007>
- [17] Russo, E., Bertolotto, M., Zanetti, V., Picciotto, D., Esposito, P., Carbone, F., *et al.* (2023) Role of Uric Acid in Vascular Remodeling: Cytoskeleton Changes and Migration in VSMCS. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2960. <https://doi.org/10.3390/ijms24032960>
- [18] Toprover, M., Shah, B., Oh, C., Igel, T.F., Romero, A.G., Pike, V.C., *et al.* (2020) Initiating Guideline-Concordant Gout Treatment Improves Arterial Endothelial Function and Reduces Intercritical Inflammation: A Prospective Observational Study. *Arthritis Research & Therapy*, **22**, Article No. 169. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02260-6>
- [19] Guma, M., Dadpey, B., Coras, R., Mikuls, T.R., Hamilton, B., Quehenberger, O., *et al.* (2022) Xanthine Oxidase Inhibitor Urate-Lowering Therapy Titration to Target Decreases Serum Free Fatty Acids in Gout and Suppresses Lipolysis by Adipocytes. *Arthritis Research & Therapy*, **24**, Article No. 175. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02852-4>
- [20] Yu, F., Zong, B., Ji, L., Sun, P., Jia, D. and Wang, R. (2024) Free Fatty Acids and Free Fatty Acid Receptors: Role in Regulating Arterial Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 7853. <https://doi.org/10.3390/ijms25147853>
- [21] Santangeli, P., Rame, J.E., Birati, E.Y. and Marchlinski, F.E. (2017) Management of Ventricular Arrhythmias in Patients with Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 1842-1860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.047>
- [22] Zhu, Y., Zheng, B., Cai, C., Lin, Z., Qin, H., Liu, H., *et al.* (2022) Febuxostat Increases Ventricular Arrhythmogenesis through Calcium Handling Dysregulation in Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Toxicological Sciences*, **189**, 216-224. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac073>
- [23] White, W.B., Saag, K.G., Becker, M.A., Borer, J.S., Gorelick, P.B., Whelton, A., *et al.* (2018) Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1200-1210. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710895>
- [24] Mackenzie, I.S., Ford, I., Nuki, G., Hallas, J., Hawkey, C.J., Webster, J., *et al.* (2020) Long-Term Cardiovascular Safety of Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Gout (FAST): A Multicentre, Prospective, Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **396**, 1745-1757. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32234-0)
- [25] Guan, X., Zhang, S., Liu, J., Wu, F., Zhou, L., Liu, Y., *et al.* (2022) Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout: A Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 998441. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.998441>
- [26] Cheng, C., Yen, C., Su, C., Lee, C., Huang, C. and Yang, Y.K. (2022) Sex Difference in Heart Failure Risk Associated with Febuxostat and Allopurinol in Gout Patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 891606. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.891606>
- [27] Ju, C., Lai, R.W.C., Li, K.H.C., Hung, J.K.F., Lai, J.C.L., Ho, J., *et al.* (2019) Comparative Cardiovascular Risk in Users versus Non-Users of Xanthine Oxidase Inhibitors and Febuxostat versus Allopurinol Users. *Rheumatology*, **59**, 2340-2349. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez576>

- [28] Mackenzie, I.S., Hawkey, C.J., Ford, I., Greenlaw, N., Pigazzani, F., Rogers, A., *et al.* (2022) Allopurinol versus Usual Care in UK Patients with Ischaemic Heart Disease (ALL-HEART): A Multicentre, Prospective, Randomised, Open-Label, Blinded-Endpoint Trial. *The Lancet*, **400**, 1195-1205. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01657-9)
- [29] Suzuki, S., Yoshihisa, A., Yokokawa, T., Kobayashi, A., Yamaki, T., Kunii, H., *et al.* (2021) Comparison between Febuxostat and Allopurinol Uric Acid-Lowering Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and Hyperuricemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of International Medical Research*, **49**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/03000605211062770>
- [30] Borghi, C., Domienik-Karłowicz, J., Tykarski, A., Widecka, K., Filipiak, K.J., Jaguszewski, M.J., *et al.* (2021) Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk: 2021 Update. *Cardiology Journal*, **28**, 1-14. <https://doi.org/10.5603/cj.a2021.0001>
- [31] 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>
- [32] Ghang, B., Lee, J.S., Choi, J., Kim, J. and Yoo, B. (2022) Increased Risk of Cardiovascular Events and Death in the Initial Phase after Discontinuation of Febuxostat or Allopurinol: Another Story of the CARES Trial. *RMD Open*, **8**, e001944. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001944>
- [33] Lee, J.S., Oh, J.S., Kim, Y., Lee, C., Yoo, B. and Hong, S. (2020) Rapid Reduction in Uric Acid by a Urate-Lowering Agent Is Associated with Recurrent Cardiovascular Events. *Medical Hypotheses*, **141**, Article 109740. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109740>
- [34] Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., *et al.* (2012) Decreased Extra-Renal Urate Excretion Is a Common Cause of Hyperuricemia. *Nature Communications*, **3**, Article No. 764. <https://doi.org/10.1038/ncomms1756>
- [35] Price, K.L., Sautin, Y.Y., Long, D.A., Zhang, L., Miyazaki, H., Mu, W., *et al.* (2006) Human Vascular Smooth Muscle Cells Express a Urate Transporter. *Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1791-1795. <https://doi.org/10.1681/asn.2006030264>
- [36] Liang, W.Y., Zhu, X.Y., Zhang, J.W., Feng, X.R., Wang, Y.C. and Liu, M.L. (2015) Uric Acid Promotes Chemokine and Adhesion Molecule Production in Vascular Endothelium via Nuclear Factor-Kappa B Signaling. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **25**, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.08.006>
- [37] Spiga, R., Marini, M.A., Mancuso, E., Di Fatta, C., Fuoco, A., Perticone, F., *et al.* (2017) Uric Acid Is Associated with Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation via Activating the NF-κB Signaling Pathway in HepG2 Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1241-1249. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309128>
- [38] 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>
- [39] Sautin, Y.Y., Nakagawa, T., Zharikov, S. and Johnson, R.J. (2007) Adverse Effects of the Classic Antioxidant Uric Acid in Adipocytes: NADPH Oxidase-Mediated Oxidative/nitrosative Stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **293**, C584-C596. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>
- [40] Tanaka, Y., Nagoshi, T., Takahashi, H., Oi, Y., Yasutake, R., Yoshii, A., *et al.* (2023) URAT1 Is Expressed in Cardiomyocytes and Dotinurad Attenuates the Development of Diet-Induced Metabolic Heart Disease. *iScience*, **26**, Article 107730. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107730>
- [41] Tanaka, A., Taguchi, I., Hisauchi, I., Yoshida, H., Shimabukuro, M., Hongo, H., *et al.* (2023) Clinical Effects of a Selective Urate Reabsorption Inhibitor Dotinurad in Patients with Hyperuricemia and Treated Hypertension: A Multicenter, Prospective, Exploratory Study (DIANA). *European Journal of Medical Research*, **28**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01208-1>
- [42] Strilchuk, L., Fogacci, F. and Cicero, A.F. (2019) Safety and Tolerability of Available Urate-Lowering Drugs: A Critical Review. *Expert Opinion on Drug Safety*, **18**, 261-271. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1594771>
- [43] Zhang, S., Xie, Q., Xie, S., Chen, J., Deng, Q., Zhong, L., *et al.* (2021) The Association between Urate-Lowering Therapies and Treatment-Related Adverse Events, Liver Damage, and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): A Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **41**, 781-791. <https://doi.org/10.1002/phar.2609>
- [44] Alghamdi, A.A., Althumali, J.S., Almalki, M.M.M., Almasoudi, A.S., Almuntashiri, A.H., Almuntashiri, A.H., *et al.* (2021) An Overview on the Role of Xanthine Oxidase Inhibitors in Gout Management. *Archives Of Pharmacy Practice*, **12**, 94-99. <https://doi.org/10.51847/rkcpaycprc>
- [45] Zhu, C., Sun, B., Zhang, B. and Zhou, Z. (2021) An Update of Genetics, Co-Morbidities and Management of Hyperuricaemia. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **48**, 1305-1316. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13539>

- [46] Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., Iida, S. and Katsuyama, H. (2024) A Possible Therapeutic Application of the Selective Inhibitor of Urate Transporter 1, Dotinurad, for Metabolic Syndrome, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease. *Cells*, **13**, Article 450. <https://doi.org/10.3390/cells13050450>