

高尿酸血症发病机制及相关影响因素研究综述

周丹瑶^{1,2}

¹云南师范大学生命科学学院, 云南 昆明

²西南联合研究生院, 云南 昆明

收稿日期: 2026年5月3日; 录用日期: 2026年5月27日; 发布日期: 2026年6月2日

摘要

随着生活水平的提高人类饮食结构发生巨大的改变, 再加上在进化过程中缺失了能把尿酸氧化为可溶性的尿囊素的尿酸酶, 患高尿酸血症的人群逐年增多。高尿酸血症是由血清尿酸生成过多或肾脏尿酸排泄受阻导致的, 而血清尿酸浓度以及肾脏对尿酸的调节是由多个基因和环境因素共同调控的, 基因和环境的相互作用推动了今天的高尿酸血症的流行。本文综述了影响高尿酸血症的饮食习惯; 人类尿酸酶基因突变的进化原因; 调节尿酸合成和与尿酸排泄相关的基因。为高尿酸血症的发病机制及研究方向提供了一定的见解。

关键词

高尿酸血症, 发病机制, 尿酸酶, 尿酸转运蛋白

Review on the Pathogenesis and Related Influencing Factors of Hyperuricemia

Danyao Zhou^{1,2}

¹School of Life Sciences, Yunnan Normal University, Kunming Yunnan

²Southwest United Graduate School, Kunming Yunnan

Received: May 3, 2026; accepted: May 27, 2026; published: June 2, 2026

Abstract

With the improvement of living standards, the structure of human diet has undergone great changes, coupled with the absence of uricase which can oxidize uric acid to soluble allantoin in the evolution process, the number of people suffering from hyperuricemia has increased year by year. Hyperuricemia is caused by excessive production of serum uric acid or blocked excretion of renal uric acid, and the concentration of serum uric acid and the regulation of renal uric acid are jointly regulated

文章引用: 周丹瑶. 高尿酸血症发病机制及相关影响因素研究综述[J]. 医学诊断, 2026, 16(3): 306-315.

DOI: 10.12677/md.2026.163040

by multiple genes and environmental factors, and the interaction of genes and environment promotes the prevalence of hyperuricemia today. This paper reviews the dietary habits that affect hyperuricemia. The evolutionary causes of human uricase gene mutation; Genes that regulate uric acid synthesis and are associated with uric acid excretion. It provides some insights into the pathogenesis and research direction of hyperuricemia.

Keywords

Hyperuricemia, Pathogenesis, Uricase, Uric Acid Transporter

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

受人们的饮食结构和生活方式的影响,高尿酸血症的发病率逐年增加,且呈年轻化趋势。在中国成年人痛风人群已高达3%~4%,已成为继高血压、糖尿病、冠心病之后第四大危害人类健康的慢性代谢紊乱疾病,应值得人们关注[1][2]。高尿酸血症是指由于尿酸生成过多、肠道排泄不足或肾脏排泄不足导致血液中尿酸浓度升高[3][4];其定义为:在正常嘌呤饮食条件下,男性或女性不同日期的空腹血尿酸浓度均超过420 μmol/L [5]。高尿酸血症是引发痛风的主要因素,痛风的形成可分为四个阶段。第一阶段是高尿酸血症,表现为肝脏代谢异常或肾脏排泄失调,血清尿酸浓度升至6~8 mg/dL [6];第二阶段为形成和沉积单钠尿酸结晶,大量摄入高嘌呤食物,尿酸酶氧化作用不足导致血液中尿酸浓度升高,当血液中尿酸浓度超过其最大溶解度时,尿酸盐会形成针状晶体,并沉积在酸度较高的组织或温度较低的远端部位,如肾脏、皮下软组织、关节滑膜、滑囊、软骨等[7]。第三阶段,尿酸钠晶体激活免疫细胞,引发炎症反应[8]。第四阶段,随着尿酸盐晶体在关节腔内持续积聚,在尿酸盐晶体的刺激下,破骨细胞活化增强,骨细胞生成受抑制,痛风性骨侵蚀过程因此加速[9]。高尿酸血症和痛风主要发生在高等灵长类动物(包括人类)中,而猪和小鼠等其他哺乳动物则不会出现高尿酸血症,这一现象具有进化起源。由于灵长类动物改变了尿酸的代谢调控机制,其体内编码尿酸酶(亦称尿酸氧化酶)的基因被失活。尿酸酶是一种同源四聚体,由四个结构相同的单体组成,每个单体均由两个对称的T折叠结构域串联构成。这两个单体通过氢键连接形成二聚体,两个二聚体再通过氢键连接形成四聚体。活性中心位于二聚体界面,负责底物定位和氧结合[10]-[13]。该酶是将尿酸代谢为水溶性尿囊素的关键酶。此外,在正常生理条件下,灵长类肾脏中的尿酸膜转运蛋白进化出了从尿液中重吸收大部分尿酸并将其回输至血液的能力;而非灵长类动物的尿酸膜转运蛋白则进化出将大部分小分子作为废物排出体外的功能,导致灵长类动物的血清尿酸(SUA)水平显著高于非灵长类动物[14]。另外,我们的祖先曾经历过中新世中期的剧烈动荡时期,当时极端恶劣的气候导致食物极度短缺。然而,在20世纪,随着科学技术的快速发展,人们的生活水平显著提高,饮食结构也发生了巨大变化,人们逐渐增加了含嘌呤食物的摄入量。例如,如今大多数人喜欢食用红肉、海鲜和甜饮料,并倾向于饮酒,这也是人体尿酸水平升高的一个重要原因。除环境因素外,血清尿酸浓度的遗传贡献率估计为40%至70% [15]-[17];全基因组关联研究(GWAS)对尿酸代谢的遗传学分析表明,存在与尿酸浓度相关的基因位点,主要包括SLC16A9、SLC17A1、SLC22A11、SLC22A12、ABCG2、PDZK1、GCKR、LRRC16A1、HNF4A/G和INHBC [18][19]。这些位点上的单核苷酸多态性(SNPs)会导致尿酸浓度的差异。

2. 尿酸的来源与去向

人体血清中的尿酸包括外源性尿酸(来源于食物)和内源性尿酸(由人体代谢产生)。嘌呤一直被视为尿酸的主要来源。嘌呤核苷酸在嘌呤核苷酸酶的作用下转化为磷酸和嘌呤核苷；而嘌呤核苷则在嘌呤核苷磷酸化酶的作用下转化为嘌呤。例如，次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶(XOD)作用下生成黄嘌呤；鸟嘌呤经脱氨作用生成黄嘌呤；黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下进一步生成尿酸。除嘌呤外，果糖也是常见的尿酸来源之一。由于果糖独特的代谢途径——即消耗 ATP 并积累磷酸化产物——会导致体内尿酸水平升高[20]。有源必有道：在正常人体内，为维持体内尿酸水平，机体需将自身产生的尿酸排出体外。体内三分之二的尿酸通过肾脏随尿液排出，其余三分之一则通过肠道随粪便排出，或被肠道内的厌氧微生物分解[21]。

3. 饮食与高尿酸血症之间的关系

人体每日产生的尿酸中，有 20%来自外源性尿酸。随着经济的快速发展，人类饮食结构发生了巨大变化，高嘌呤食物的日摄入量较过去显著增加。日常饮食中常见的高嘌呤食物包括海鲜、动物器官、浓汤等。研究表明，大量摄入肉类和海鲜会增加高尿酸血症的风险[22]；此外，饮用大量富含嘌呤的啤酒也会诱发痛风[23]。因此，高嘌呤食物的摄入是血清尿酸水平升高的重要因素。长期饮用含糖饮料(尤其是高果糖饮料)同样会导致痛风，每日果糖摄入量超过 200 克可使血清尿酸水平升高 6%~24% [24]。例如，在 18 至 19 世纪的英国，富裕且通常肥胖、饮食富含糖分和嘌呤的人群更易患痛风[25]。人体摄入高嘌呤食物后，核酸经氧化作用分解为嘌呤，随后被肝脏和肠道细菌(如大肠杆菌)分泌的 XOD 氧化为尿酸，从而促进尿酸生成[26][27]。此外，饮食还会改变肠道菌群结构，影响尿酸代谢，进而影响体内血清尿酸水平[5]。研究发现，人体肠道中的大肠乳杆菌可通过肠道乳酸代谢产生短链脂肪酸，促进人体肠道酶对尿酸的快速吸收与分解，并增强肠道内尿酸的分解作用[28]。摄入水果和蔬菜可能降低高尿酸血症的风险。研究人员分析了膳食番茄红素摄入对高尿酸血症的影响，发现膳食番茄红素摄入量与高尿酸血症风险呈负相关[29]。

4. 进化过程中的遗传适应——尿酸酶基因突变

在中新世(约 800 万至 2000 万年前)，我们的人形祖先在尿酸酶基因中发生了一次无义突变。这一重要的沉默突变分别发生在大约 1500 万年前的大猿和 980 万年前的小猿身上，最初影响了基因启动子区域，随后波及整个基因，使尿酸酶基因成为假基因。其结果是无法表达具有功能的尿酸酶[30]。一些研究者推断，与祖先的尿酸酶[14]相比，现代人类尿酸酶在进化过程中产生了 22 个对尿酸酶活性有害的氨基酸错义突变位点。此外，某些新大陆猴类也失去了尿酸酶功能，而许多旧大陆猴类的尿酸酶活性低于其他哺乳动物，这表明这些物种同样经历了类似的遗传适应过程[31]。有理论认为，这种平行突变可能为生活在中新世的灵长类动物在自然选择中带来了优势。中新世早期，全球气候变冷导致热带雨林大规模消失，尤其是在欧亚大陆，这引发了欧洲周期性的食物短缺，对当地动植物造成了不利影响。部分研究人员认为，尿酸酶突变可能为物种度过这一地质关键时期创造了有利条件。首先，尿酸是一种强效抗氧化剂，是血浆中抗氧化活性的主要来源；因此，血清尿酸水平升高能提供强大的抗氧化作用，这可能是人类和大型猿类比大多数其他哺乳动物寿命更长的原因[32]。在始新世早期气候温暖时，我们的祖先主要以富含维生素 C 的水果为食，为节省能量，无需自行合成维生素 C。负责催化维生素 C 生物合成最后一步的 L-古洛糖 - 内酯氧化酶基因(GLO)失活，导致古代灵长类动物无法合成维生素 C [33][34]。众所周知，维生素 C 是一种水溶性化合物，具有抗氧化特性，能保护生物体免受氧化应激的影响[35]。在始新世晚期，由于气候变化的影响，古灵长类动物从食物中获取的维生素 C 减少，导致抗氧化能力下降；但由于尿酸酶失活，尿酸在血液中积聚，从而维持了古灵长类动物的抗氧化水平。其次，在夏季末期、季节性

降温和食物供应减少之前,古灵长类动物需要通过大量摄入水果来生成大量脂肪,以应对寒冷和饥饿期。尿酸可能通过增强动物对果糖代谢效应的敏感性来帮助其积累脂肪。具体而言,尿酸会导致线粒体功能障碍,增加脂肪合成,并通过促进糖异生和抑制胰岛素分泌来阻碍脂肪氧化,从而导致脂肪堆积并引起体重增加[36]-[38]。此外,尿酸还具有升高血压的作用。研究表明,尿酸可通过刺激内皮素、激活 COX-2 相关的凝血酶以及增加肾脏对钠离子的重吸收来升高血压[39]-[41]。人科动物以水果作为主食,且盐分摄入量极低。尿酸的这一作用可能帮助人科动物在低盐状态下维持直立行走所需的血压水平;因此有推测认为,尿酸酶的失活促进了古灵长类动物直立行走能力的进化。科学家斯科特和胡珀认为,猿类体内尿酸的积累会抑制炎症细胞依赖过氧亚硝酸盐的外渗作用,从而防止日益复杂的脑组织遭受氧化损伤[42]。更有趣的是,研究人员发现尿酸在结构上与咖啡因和可可碱极为相似——这两种物质能刺激大脑皮层的应激反应[43]。因此,他们提出:由于尿酸酶活性丧失导致的尿酸积累,可能促使人类智力实现飞跃式发展,进而触发了人类的出现[44]。

上述证据表明,人类尿酸酶基因的失活在一定程度上促进了人类进化,但并未直接导致人类高尿酸血症。人类尿酸酶活性的丧失只是当今人类血清尿酸水平高于其他哺乳动物的原因之一;研究推测,早期发生基因突变的原始人类血清尿酸水平可能仅为2~4 mg/dL,不足以引发高尿酸血症[25]。与过去相比,当今人类的生活环境发生了巨大变化,食物来源更为充足,而高糖、高脂和高嘌呤食物的摄入量也在增加。这种导致进化优势的基因突变实际上增加了现代人类患高尿酸血症的风险。

5. 与尿酸调节相关的基因

5.1. 与尿酸合成相关的酶基因突变

参与尿酸合成的主要酶包括次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)、磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRS)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P)、嘌呤磷酸核糖转移酶等。HGPRT 在鸟嘌呤转化为鸟嘌呤核苷酸、次黄嘌呤转化为次黄嘌呤核苷酸的过程中起关键作用。HGPRT 基因突变会导致 HGPRT 活性完全丧失,使得鸟嘌呤和次黄嘌呤无法被重新利用合成核苷酸,而只能通过嘌呤代谢途径产生尿酸,从而升高血液尿酸含量[45]。PRS 由 PRS-I 基因编码,是嘌呤核苷酸合成的关键酶。研究表明,PRS-I 第 114 位天冬酰胺突变为丝氨酸会导致酶构象改变,从而增强酶活性,引起磷酸核糖焦磷酸(PRPP)过度合成、嘌呤代谢增强,最终导致尿酸过量生成[46]。G6Pase 在糖异生组织、肝脏、肾脏和肠道中表达,G6Pase 基因缺陷会增强 PRPP 合成的代偿性 5'-磷酸核糖途径,进而产生过量尿酸[47]。

5.2. 参与尿酸排泄的重要转运蛋白的相关调控基因

尿酸在肾脏中的排泄过程包括肾小球滤过、近端小管 S1 重吸收、近端小管 S2 分泌以及近端小管 S3 重吸收。尿酸无法自由穿过细胞磷脂双分子层,因此需要肾小管上皮细胞上的转运蛋白协助将其转运通过肾脏。相关的转运蛋白可分为两类:一类是尿酸重吸收转运蛋白,例如葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9)和尿酸转运蛋白 1 (URAT1);另一类是尿酸分泌转运蛋白,例如有机阴离子转运蛋白(OAT)、ATP 结合转运蛋白 G2 (ABCG2)、钠依赖性磷酸盐转运蛋白(NPTs)以及多药耐药相关蛋白 4 (MRP4) [48]。控制尿酸转运功能的基因在遗传过程中或环境变化时会发生突变,导致尿酸转运功能异常,从而阻碍尿酸的排泄。

葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9)由 SLC2A9 基因编码,参与近端肾小管的尿酸重吸收过程。在低尿酸血症患者中发现了 GLUT9/SLC2A9 的两种错义突变(R198C 和 R380W),这些突变导致肾近端小管细胞两侧的尿酸转运能力显著降低[49]。人尿酸转运蛋白 1 (hURAT1)是 OATs 的类似物,位于肾脏近端曲小管上皮细胞的刷状缘。该蛋白能够将尿酸从肾小管腔重吸收至上皮细胞内,是调节尿酸代谢的重要因子之一。hURAT1 由 SLC22A12 基因编码;其基因突变可导致肾性低尿酸血症,主要表现为第 4 外显子 774

位点 G 突变为 A、第 258 位密码子突变为终止密码子，导致翻译提前终止，最终形成的蛋白质丧失转运功能[50]。其他研究表明，SLC22A12 基因中的 rs893006 和 rs559946 多态性与尿酸水平密切相关[51][52]。SLC22A12 基因对血清尿酸水平的贡献度为 0.13% [53][54]。

有机阴离子转运蛋白家族(OATs)包括 OAT1-4 和 OAT10，其中 OAT1、OAT3、OAT4 和 OAT10 分别由 SLC22A6、SLC22A8、SLC22A11 和 SLC22A13 基因编码。由 SLC22A12 基因编码的尿酸转运蛋白 1 (URAT1)通过细胞内单价阴离子与管腔内尿酸的交换，实现少量尿酸的重吸收和分泌。SLC22A12 基因存在突变，其中 G774A 突变是该基因的主要突变类型，可显著降低肾脏对尿酸的重吸收能力，导致肾性低尿酸血症[55]。ABCG2 蛋白是一种半转运蛋白，必须以同源二聚体形式激活，由 ABCG2 基因(亦称 BCRP 基因)编码，是负责肠道尿酸排泄的主要转运蛋白[56]。研究发现 ABCG2 基因 C421A 位点的单核苷酸多态性与尿酸水平存在关联[57]。其他研究表明，与其他典型环境因素相比，ABCG2 基因表达异常对进展为高尿酸血症的风险影响更为显著[58]。NPTs 家族包含 NPT1、NPT3 和 NPT4。NPT1 蛋白由 SLC17A1 基因编码，表达于肾脏近端小管上皮细胞的顶膜[59]，其功能是将尿酸从近端小管上皮细胞转运至管腔，并直接随尿液排出[60]。NPT1 基因的 rs1165196、rs1183201、rs9467596 和 rs2096386 多态性与尿酸代谢密切相关[61]。其中，rs1165196 突变可显著增强尿酸盐转运能力，降低发生肾排泄不足性痛风的风险[59]；rs1183201 突变则能抑制尿酸水平升高并促进尿酸排泄[62]。由 SLC17A2 基因编码的 NPT3 蛋白是一种参与尿酸转运的多通道膜蛋白。研究发现，NPT3 基因的 rs1165205 突变与血清尿酸水平存在关联[63]。由 SLC17A3 基因编码的 NPT4 蛋白表达于肾近端小管上皮细胞顶端膜及肝脏，在尿酸转运过程中发挥分泌作用[64]。NPT4 基因的错义突变与尿酸代谢相关例如，NPT4 基因 rs1165205 位点的突变在欧洲人群中与尿酸水平显著相关[65]。

综上，尿酸合成与排泄通路中关键基因的功能变异可通过调控嘌呤代谢通量与肾小管尿酸转运功能，影响机体血尿酸稳态。各核心基因的蛋白功能、突变特征、血尿酸效应及临床用药指导对比见表 1。

Table 1. Protein function, mutation characteristics, uric acid effect, and clinical medication guidelines of core genes
表 1. 核心基因的蛋白功能、突变特征、血尿酸效应及临床用药指导

基因	编码蛋白	主要功能	变异与多态特征	血尿酸效应量	药物选择指导意义
HGPRT	次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶	参与嘌呤补救合成，催化次黄嘌呤、鸟嘌呤转化为相应核苷酸，减少尿酸生成[45]	基因突变可造成酶活性完全丧失，为罕见致病性变异[45]	酶活性缺失使嘌呤无法循环再利用，全部代谢生成尿酸，显著升高血尿酸水平[45]	属于尿酸生成过多型，首选别嘌醇、非布司他等尿酸合成抑制剂，慎用促尿酸排泄药，预防肾结石
PRS-I	磷酸核糖焦磷酸合成酶	嘌呤从头合成关键限速酶，调控 PRPP 生成，促进嘌呤代谢进程[46]	第 114 位天冬酰胺突变为丝氨酸，引发酶构象改变、活性异常升高[46]	酶活性亢进导致 PRPP 过度累积，嘌呤代谢增强，尿酸大量合成[46]	优先选用强效尿酸生成抑制剂，配合低嘌呤饮食长期管控
G6Pase	葡萄糖-6-磷酸酶	于肝、肾、肠道参与糖异生，基因缺陷可代偿激活嘌呤合成通路[47]	基因缺陷为致病性罕见变异，多呈隐性遗传[47]	基因缺陷代偿激活 5'-磷酸核糖途径，诱发尿酸过量生成[47]	采用别嘌醇或非布司他抑制尿酸生成，联合碱化尿液方案保护肾功能

续表

SLC2A9	GLUT9	介导肾近端小管尿酸跨膜转运, 是肾脏尿酸重吸收关键蛋白[49]	存在 R198C、R380W 错义突变, 人群常见多态频率高, 致病突变罕见[49]	功能突变显著降低肾小管尿酸转运能力, 大幅扰动血尿酸稳态[49]	功能缺失变异者慎用促排药, 优先选用尿酸生成抑制剂; 易感人群需早期生活方式干预
SLC22A12	URAT1	位于肾近端小管刷状缘, 经阴离子交换介导肾小管腔尿酸重吸收[50]	主要突变类型为 G774A; 存在 rs893006、rs559946 功能多态位点[51][52][55]	突变可致蛋白翻译提前终止、转运功能丧失, 诱发肾性低尿酸血症; 基因对血清尿酸贡献度为 0.13% [50][53][54]	为苯溴马隆、雷西纳德等 URAT1 抑制剂作用靶点; 功能缺失突变者促排药无效, 需更换为合成抑制剂
ABCG2	ABCG2 转运蛋白	以同源二聚体激活, 是肠道尿酸排泄的核心转运蛋白, 同时参与肾脏尿酸分泌[56]	存在 C421A 功能多态位点, 人群分布广泛, 基因表达异常高发[57]	基因多态性与血尿酸显著相关; 其表达异常对高尿酸血症发病风险影响远超普通环境因素[57][58]	功能缺失者肠道排泄受阻, 促排药物疗效差, 首选非布司他; 规避可抑制 ABCG2 功能的利尿剂
SLC17A1	NPT1	表达于肾近端小管顶膜, 将尿酸由上皮细胞转运至小管腔并随尿液排出[59][60]	携带 rs1165196、rs1183201、rs9467596、rs2096386 等多态位点[61]	rs1165196 可增强尿酸转运能力、降低痛风风险; rs1183201 可促进尿酸排泄、抑制血尿酸升高[59][62]	携带保护性位点人群以生活方式干预为主, 风险位点携带者需早期降尿酸治疗
SLC17A2	NPT3	多通道膜蛋白, 参与体内尿酸跨膜转运与肾脏尿酸代谢调控[63]	存在 rs1165205 功能突变位点[63]	rs1165205 突变与血清尿酸水平显著相关[63]	可作为血尿酸易感标记, 用于人群风险分层与个体化用药时机判断
SLC17A3	NPT4	表达于肾近端小管顶膜及肝脏, 在尿酸转运中发挥分泌作用[64]	存在错义突变, rs1165205 位点变异在欧洲人群中具有特异性[65]	错义突变及位点多态性可显著影响血尿酸水平[65]	基因变异人群易发生尿酸排泄障碍, 临床可优先选用促尿酸排泄药物

6. 结语与展望

现代人类的饮食结构会促进体内尿酸合成, 加之人体尿酸酶活性缺失, 丧失了尿酸分解代谢的能力, 进而造成尿酸蓄积。部分人群体内参与尿酸调控的基因发生突变, 无法代谢清除堆积的尿酸, 或是尿酸合成量异常升高, 最终引发高尿酸血症。尿酸合成或排泄紊乱, 均会诱发高尿酸血症。高尿酸血症会造成患者机体其他代谢功能异常, 同时升高高血压、糖尿病、高血脂等多种代谢性疾病的发病风险[66]。因此, 深入探究高尿酸血症的发病机制具有重要研究价值。高尿酸血症的发病机制十分复杂, 目前临床上尚未形成完善的高尿酸血症及痛风治疗方案, 仍需针对其发病机制与治疗手段开展进一步深入研究。未来可从以下多个方向推进高尿酸血症的机制与治疗研究: 第一, 探究肠道微生物群在尿酸排泄过程中的

作用。例如,迪伦·多德等人研究发现,肠道内广泛存在一类细菌基因簇,可编码尿酸降解代谢通路,将尿酸分解代谢为黄嘌呤或短链脂肪酸[67]。第二,研究尿酸转运相关蛋白与基因的结构及功能。现阶段,转运蛋白相关基因突变的诱因尚不明确,基因调控下各类转运蛋白之间的相互作用机制也未阐明。因此,需进一步研究明确调控转运蛋白功能的关键基因及其调控方式,为痛风的临床诊断与治疗提供理论依据和作用靶点。第三,解析尿酸酶失活的作用机制。目前,尿酸酶已作为临床药物用于痛风治疗,代表性药物包括培戈洛酶、重组黄曲霉尿酸酶等[68]。这类药物应用的最大瓶颈,在于人体对外源尿酸酶会产生免疫排斥反应。通过研究尿酸酶的失活机制,研发与人源同源性更高的尿酸酶类药物,可有效降低人体对尿酸酶的免疫原性。

除此之外,性别差异对血尿酸水平的影响也是重要研究方向。已有研究证实,受雌雄激素水平、基因表达模式及生活习惯差异影响,绝经前女性的血尿酸水平显著低于男性[69],但该差异背后的具体分子机制仍有待深入挖掘。最后,挖掘痛风与高尿酸血症的致病易感基因,完善相关致病机理,能够为后续靶向基因的抗痛风药物研发、以及通过基因疗法改善高尿酸血症提供新的研究思路与发展方向。

参考文献

- [1] 张超凤,刘晓莉,李雪娟,等. 痛风急性发作一线药物治疗方案的系统评价及药物经济学分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(16): 1530-1536.
- [2] Dehlin, M., Jacobsson, L. and Roddy, E. (2020) Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns and Risk Factors. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 380-390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- [3] Dalbeth, N., Choi, H.K., Joosten, L.A.B., Khanna, P.P., Matsuo, H., Perez-Ruiz, F., et al. (2019) Gout. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0115-y>
- [4] 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>
- [5] 姜泉, 韩曼, 唐晓娟, 等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.
- [6] Chen-Xu, M., Yokose, C., Rai, S.K., Pillinger, M.H. and Choi, H.K. (2019) Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 991-999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>
- [7] Roddy, E. and Choi, H.K. (2014) Epidemiology of Gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **40**, 155-175. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>
- [8] Sil, P., Wicklum, H., Surell, C. and Rada, B. (2017) Macrophage-Derived IL-1 β Enhances Monosodium Urate Crystal-Triggered NET Formation. *Inflammation Research*, **66**, 227-237. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1008-0>
- [9] Wu, M., Liu, F.J., Chen, J., Chen, L., Wei, C., Hu, Z.M., et al. (2019) Prevalence and Factors Associated with Bone Erosion in Patients with Gout. *Arthritis Care & Research*, **71**, 1653-1659. <https://doi.org/10.1002/acr.23816>
- [10] Gabison, L., Chopard, C., Colloc'h, N., Peyrot, F., Castro, B., Hajji, M.E., et al. (2011) X-Ray, ESR, and Quantum Mechanics Studies Unravel a Spin Well in the Cofactor-Less Urate Oxidase. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **79**, 1964-1976. <https://doi.org/10.1002/prot.23022>
- [11] Gabison, L., Chiadmi, M., El Hajji, M., Castro, B., Colloc'h, N. and Prangé, T. (2010) Near-Atomic Resolution Structures of Urate Oxidase Complexed with Its Substrate and Analogues: The Protonation State of the Ligand. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, **66**, 714-724. <https://doi.org/10.1107/s090744491001142x>
- [12] Retailleau, P., Colloc'h, N., Vivarès, D., Bonneté, F., Castro, B., El Hajji, M., et al. (2005) Urate Oxidase from *Aspergillus Flavus*: New Crystal-Packing Contacts in Relation to the Content of the Active Site. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, **61**, 218-229. <https://doi.org/10.1107/s0907444904031531>
- [13] Colloc'h, N. and Prangé, T. (2014) Functional Relevance of the Internal Hydrophobic Cavity of Urate Oxidase. *FEBS Letters*, **588**, 1715-1719. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.017>
- [14] Kratzer, J.T., Lanaspá, M.A., Murphy, M.N., Cicerchi, C., Graves, C.L., Tipton, P.A., et al. (2014) Evolutionary History and Metabolic Insights of Ancient Mammalian Uricases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 3763-3768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320393111>
- [15] Whitfield, J.B. and Martin, N.G. (1983) Inheritance and Alcohol as Factors Influencing Plasma Uric Acid Levels. *Acta*

- Geneticae Medicae et Gemellologiae: Twin Research*, **32**, 117-126. <https://doi.org/10.1017/s000156600006401>
- [16] Yang, Q., Guo, C., Cupples, L.A., Levy, D., Wilson, P.W.F. and Fox, C.S. (2005) Genome-Wide Search for Genes Affecting Serum Uric Acid Levels: The Framingham Heart Study. *Metabolism*, **54**, 1435-1441. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.05.007>
- [17] Nath, S.D., Voruganti, V.S., Arar, N.H., Thameem, F., Lopez-Alvarenga, J.C., Bauer, R., *et al.* (2007) Genome Scan for Determinants of Serum Uric Acid Variability. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 3156-3163. <https://doi.org/10.1681/asn.2007040426>
- [18] Kolz, M., Johnson, T., Sanna, S., *et al.* (2009) Meta-Analysis of 28,141 Individuals Identifies Common Variants within Five New Loci that Influence Uric Acid Concentrations. *PLOS Genetics*, **5**, e1000504.
- [19] Köttgen, A., Albrecht, E., Teumer, A., Vitart, V., Krumsiek, J., Hundertmark, C., *et al.* (2013) Genome-Wide Association Analyses Identify 18 New Loci Associated with Serum Urate Concentrations. *Nature Genetics*, **45**, 145-154. <https://doi.org/10.1038/ng.2500>
- [20] Lubawy, M. and Formanowicz, D. (2023) High-Fructose Diet-Induced Hyperuricemia Accompanying Metabolic Syndrome-Mechanisms and Dietary Therapy Proposals. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article 3596. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043596>
- [21] Yu, Y., Liu, Q., Li, H., Wen, C. and He, Z. (2018) Alterations of the Gut Microbiome Associated with the Treatment of Hyperuricaemia in Male Rats. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article ID: 2233. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02233>
- [22] Villegas, R., Xiang, Y.-B., Elasy, T., Xu, W.H., Cai, H., Cai, Q., *et al.* (2012) Purine-Rich Foods, Protein Intake, and the Prevalence of Hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **22**, 409-416. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.012>
- [23] Choi, H.K., Atkinson, K., Karlson, E.W., Willett, W. and Curhan, G. (2004) Alcohol Intake and Risk of Incident Gout in Men: A Prospective Study. *The Lancet*, **363**, 1277-1281. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16000-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16000-5)
- [24] Livesey, G. (2009) Fructose Ingestion: Dose-Dependent Responses in Health Research. *The Journal of Nutrition*, **139**, 1246S-1252S. <https://doi.org/10.3945/jn.108.097949>
- [25] Johnson, R.J., Andrews, P., Benner, S.A., *et al.* (2010) Theodore E. Woodward award. The Evolution of Obesity: Insights from the Mid-Miocene. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, **121**, 295-305.
- [26] Kurosaki, M., Li Calzi, M., Scanziani, E., Garattini, E. and Terao, M. (1995) Tissue- and Cell-Specific Expression of Mouse Xanthine Oxidoreductase Gene *in Vivo*: Regulation by Bacterial Lipopolysaccharide. *Biochemical Journal*, **306**, 225-234. <https://doi.org/10.1042/bj3060225>
- [27] Roxon, J.J., Ryan, A.J. and Wright, S.E. (1966) Reduction of Tartrazine by a Proteus Species Isolated from Rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, **4**, 419-426. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(66\)80583-7](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(66)80583-7)
- [28] 杨莹, 韩宇, 黄锦坚, 等. 肠道菌群代谢物参与高尿酸血症的病理机制[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(9): 1631-1641.
- [29] 刘灿, 郭玉婷, 梁墨瑄, 等. 膳食番茄红素摄入量对美国成人高尿酸血症风险的影响——一项全国性人口研究[C]//中国食品科学技术学会. 中国食品科学技术学会第二十届年会论文摘要集. 太原: 山西医科大学公共卫生学院; 太原: 山西医科大学管理学院, 2023: 230-231.
- [30] Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O. and Takahata, N. (2002) Loss of Urate Oxidase Activity in Hominoids and Its Evolutionary Implications. *Molecular Biology and Evolution*, **19**, 640-653. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a004123>
- [31] Friedman, T.B., Polanco, G.E., Appold, J.C. and Mayle, J.E. (1985) On the Loss of Uricolytic Activity during Primate Evolution—I. Silencing of Urate Oxidase in a Hominoid Ancestor. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, **81**, 653-659. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(85\)90381-5](https://doi.org/10.1016/0305-0491(85)90381-5)
- [32] Cutler, R.G. (1984) Urate and Ascorbate: Their Possible Roles as Antioxidants in Determining Longevity of Mammalian Species. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **3**, 321-348. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(84\)90033-5](https://doi.org/10.1016/0167-4943(84)90033-5)
- [33] Lachapelle, M.Y. and Drouin, G. (2011) Inactivation Dates of the Human and Guinea Pig Vitamin C Genes. *Genetica*, **139**, 199-207. <https://doi.org/10.1007/s10709-010-9537-x>
- [34] Drouin, G., Godin, J. and Page, B. (2011) The Genetics of Vitamin C Loss in Vertebrates. *Current Genomics*, **12**, 371-378. <https://doi.org/10.2174/138920211796429736>
- [35] Padayatty, S.J., Katz, A., Wang, Y., Eck, P., Kwon, O., Lee, J., *et al.* (2003) Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention. *Journal of the American College of Nutrition*, **22**, 18-35. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719272>
- [36] Cicerchi, C., Li, N., Kratzer, J., Garcia, G., Roncal-Jimenez, C.A., Tanabe, K., *et al.* (2014) Uric Acid-Dependent Inhibition of AMP Kinase Induces Hepatic Glucose Production in Diabetes and Starvation: Evolutionary Implications of the

- Uricase Loss in Hominids. *The FASEB Journal*, **28**, 3339-3350. <https://doi.org/10.1096/fj.13-243634>
- [37] Zhu, Y., Hu, Y., Huang, T., Zhang, Y., Li, Z., Luo, C., *et al.* (2014) High Uric Acid Directly Inhibits Insulin Signalling and Induces Insulin Resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **447**, 707-714. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.04.080>
- [38] Lu, J., Hou, X., Yuan, X., Cui, L., Liu, Z., Li, X., *et al.* (2018) Knockout of the Urate Oxidase Gene Provides a Stable Mouse Model of Hyperuricemia Associated with Metabolic Disorders. *Kidney International*, **93**, 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.031>
- [39] Long, C.L., Qin, X.C., Pan, Z.Y., Chen, K., Zhang, Y., Cui, W., *et al.* (2008) Activation of ATP-Sensitive Potassium Channels Protects Vascular Endothelial Cells from Hypertension and Renal Injury Induced by Hyperuricemia. *Journal of Hypertension*, **26**, 2326-2338. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e328312c8c1>
- [40] Kang, D.H., Nakagawa, T., Feng, L., Watanabe, S., Han, L., Mazzali, M., *et al.* (2002) A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 2888-2897. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000034910.58454.fd>
- [41] Xu, W., Huang, Y., Li, L., Sun, Z., Shen, Y., Xing, J., *et al.* (2016) Hyperuricemia Induces Hypertension through Activation of Renal Epithelial Sodium Channel (ENaC). *Metabolism*, **65**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.026>
- [42] Scott, G.S. and Hooper, D.C. (2001) The Role of Uric Acid in Protection against Peroxynitrite-Mediated Pathology. *Medical Hypotheses*, **56**, 95-100. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1118>
- [43] Sutin, A.R., Cutler, R.G., Camandola, S., Uda, M., Feldman, N.H., Cucca, F., *et al.* (2014) Impulsivity Is Associated with Uric Acid: Evidence from Humans and Mice. *Biological Psychiatry*, **75**, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.024>
- [44] Orowan, E. (1955) The Origin of Man. *Nature*, **175**, 683-684. <https://doi.org/10.1038/175683a0>
- [45] Mak, B.S., Chi, C.S., Tsai, C.R., Lee, W. and Lin, H. (2000) New Mutations of the HPRT Gene in Lesch-Nyhan Syndrome. *Pediatric Neurology*, **23**, 332-335. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00199-5](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00199-5)
- [46] Liu, H., Peng, X., Zhao, F., Zhang, G., Tao, Y., Luo, Z., *et al.* (2009) N114S Mutation Causes Loss of ATP-Induced Aggregation of Human Phosphoribosylpyrophosphate Synthetase I. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **379**, 1120-1125. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.034>
- [47] Chou, J.Y., Jun, H.S. and Mansfield, B.C. (2015) Type I Glycogen Storage Diseases: Disorders of the Glucose-6-Phosphatase/Glucose-6-Phosphate Transporter Complexes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **38**, 511-519. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9772-x>
- [48] Wang, Z., Cui, T., Ci, X., Zhao, F., Sun, Y., Li, Y., *et al.* (2019) The Effect of Polymorphism of Uric Acid Transporters on Uric Acid Transport. *Journal of Nephrology*, **32**, 177-187. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-0546-7>
- [49] Kawamura, Y., Matsuo, H., Chiba, T., Nagamori, S., Nakayama, A., Inoue, H., *et al.* (2011) Pathogenic GLUT9 Mutations Causing Renal Hypouricemia Type 2 (RHUC2). *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **30**, 1105-1111. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.623685>
- [50] Ishikawa, I., Nakagawa, M., Hayama, S., Yoshida, S. and Date, T. (2005) Acute Renal Failure with Severe Loin Pain and Patchy Renal Ischaemia after Anaerobic Exercise (ALPE) (Exercise-Induced Acute Renal Failure) in a Father and Child with URAT1 Mutations Beyond the W258X Mutation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**, 1015-1015. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh751>
- [51] Guan, M., Zhang, J., Chen, Y., Liu, W., Kong, N. and Zou, H. (2009) High-Resolution Melting Analysis for the Rapid Detection of an Intronic Single Nucleotide Polymorphism in SLC22A12 in Male Patients with Primary Gout in China. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **38**, 276-281. <https://doi.org/10.1080/03009740802572483>
- [52] Li, C., Yu, Q., Han, L., Wang, C., Chu, N. and Liu, S. (2014) The *hURAT1* rs559946 Polymorphism and the Incidence of Gout in Han Chinese Men. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **43**, 35-42. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.808375>
- [53] So, A. and Thorens, B. (2010) Uric Acid Transport and Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 1791-1799. <https://doi.org/10.1172/jci42344>
- [54] Tin, A., Woodward, O.M., Kao, W.H.L., Liu, C., Lu, X., Nalls, M.A., *et al.* (2011) Genome-Wide Association Study for Serum Urate Concentrations and Gout among African Americans Identifies Genomic Risk Loci and a Novel URAT1 Loss-of-Function Allele. *Human Molecular Genetics*, **20**, 4056-4068. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr307>
- [55] Ichida, K., Hosoyamada, M., Hisatome, I., Enomoto, A., Hikita, M., Endou, H., *et al.* (2004) Clinical and Molecular Analysis of Patients with Renal Hypouricemia in Japan-Influence of URAT1 Gene on Urinary Urate Excretion. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 164-173. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000105320.04395.d0>
- [56] Sarkadi, B., Özvegy-Laczka, C., Németh, K. and Váradi, A. (2004) ABCG2—A Transporter for All Seasons. *FEBS Letters*,

- 567, 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.03.123>
- [57] Wang, B., Miao, Z., Liu, S., Wang, J., Zhou, S., Han, L., *et al.* (2010) Genetic Analysis of ABCG2 Gene C421A Polymorphism with Gout Disease in Chinese Han Male Population. *Human Genetics*, **127**, 245-246. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0760-4>
- [58] Nakayama, A., Matsuo, H., Nakaoka, H., Nakamura, T., Nakashima, H., Takada, Y., *et al.* (2014) Common Dysfunctional Variants of *ABCG2* Have Stronger Impact on Hyperuricemia Progression than Typical Environmental Risk Factors. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5227. <https://doi.org/10.1038/srep05227>
- [59] Chiba, T., Matsuo, H., Kawamura, Y., Nagamori, S., Nishiyama, T., Wei, L., *et al.* (2015) NPT1/SLC17A1 Is a Renal Urate Exporter in Humans and Its Common Gain-of-Function Variant Decreases the Risk of Renal Underexcretion Gout. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 281-287. <https://doi.org/10.1002/art.38884>
- [60] Uchino, H., Tamai, I., Yamashita, K., Minemoto, Y., Sai, Y., Yabuuchi, H., *et al.* (2000) P-Aminohippuric Acid Transport at Renal Apical Membrane Mediated by Human Inorganic Phosphate Transporter NPT1. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **270**, 254-259. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2407>
- [61] Wang, T., Su, Y., Wang, Z., *et al.* (2015) Polymorphisms of SLC17A1 Gene and Their Interaction with Alcohol Drinking among Uygur Patients with Hyperuricemia. *Chinese Journal of Medical Genetics*, **32**, 881-885.
- [62] Dalbeth, N., House, M.E., Gamble, G.D., Horne, A., Purvis, L., Stewart, A., *et al.* (2014) Population-Specific Effects of SLC17A1 Genotype on Serum Urate Concentrations and Renal Excretion of Uric Acid during a Fructose Load. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 313-314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203767>
- [63] Stark, K., Reinhard, W., Grassl, M., Erdmann, J., Schunkert, H., Illig, T., *et al.* (2009) Common Polymorphisms Influencing Serum Uric Acid Levels Contribute to Susceptibility to Gout, but Not to Coronary Artery Disease. *PLOS ONE*, **4**, e7729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007729>
- [64] Jutabha, P., Anzai, N., Kitamura, K., Taniguchi, A., Kaneko, S., Yan, K., *et al.* (2010) Human Sodium Phosphate Transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a Common Renal Secretory Pathway for Drugs and Urate. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 35123-35132. <https://doi.org/10.1074/jbc.m110.121301>
- [65] Sun, X., Jiang, F., Zhang, R., Tang, S., Chen, M., Peng, D., *et al.* (2014) Serum Uric Acid Levels Are Associated with Polymorphisms in the SLC2A9, SF1, and GCKR Genes in a Chinese Population. *Acta Pharmacologica Sinica*, **35**, 1421-1427. <https://doi.org/10.1038/aps.2014.87>
- [66] Soltani, Z., Rasheed, K., Kapusta, D.R. and Reisin, E. (2013) Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? *Current Hypertension Reports*, **15**, 175-181. <https://doi.org/10.1007/s11906-013-0344-5>
- [67] Liu, Y., Jarman, J.B., Low, Y.S., Augustijn, H.E., Huang, S., Chen, H., *et al.* (2023) A Widely Distributed Gene Cluster Compensates for Uricase Loss in Hominids. *Cell*, **186**, 3400-3413.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.010>
- [68] Patel, S. and Le, A.N. (2013) More to Rasburicase than Uric Acid. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **33**, e177. <https://doi.org/10.1002/phar.1315>
- [69] 徐娟. 性别差异对尿酸水平影响的研究进展[C]//中国中西医结合学会. 2017 年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(上册). 广州: 南方医院, 2017: 829.