

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.009

论著·临床

# 血清 CysC、MCP-1 与高尿酸血症患者非布司他治疗效果的相关性

胡梦婷, 干佳琦, 潘飞, 刘梅

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFF0216502-L21)

作者单位: 201100 上海, 复旦大学附属闵行医院/上海市闵行区中心医院全科医学科

通信作者: 刘梅, E-mail: liu\_mei@fudan.edu.cn

**【摘要】目的** 分析血清胱抑素 C(CysC)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与高尿酸血症患者非布司他治疗效果的关系。**方法** 选取 2018 年 12 月—2021 年 12 月复旦大学附属闵行医院全科医学科收治高尿酸血症患者 102 例作为研究对象, 患者均接受一般治疗和非布司他治疗, 于治疗 3 个月时根据患者血尿酸(BUA)达标情况分为治疗有效组 82 例和无效组 20 例。检测患者治疗前后血清 CysC、MCP-1、BUA 水平及肾功能指标[肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)]。Logistic 回归分析血清 CysC、MCP-1 与高尿酸血症患者非布司他治疗效果的关系。受试者工作特征曲线(ROC)检验血清 CysC、MCP-1 对高尿酸血症患者非布司他治疗无效的预测效能, 并绘制决策曲线分析其净收益率。**结果** 治疗 3 个月后高尿酸血症患者 102 例 BUA 未达标 20 例, 治疗无效率为 19.61%。无效组患者高尿酸血症病程、慢性肾脏疾病(CKD)3a 期患者占比高于有效组 [ $t(\chi^2)/P = 3.194/0.002, 2.723/0.007$ ]。治疗前无效组血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 水平均显著高于有效组 ( $t/P = 2.380/0.019, 2.047/0.043, 3.838/ <0.001, 4.539/ <0.001, 5.020/ <0.001$ )。经 Logistic 回归分析, 血清 BUA、CysC、MCP-1 过表达是高尿酸血症患者非布司他治疗无效的危险因素 [ $OR(95\% CI) = 1.060(1.019 \sim 1.103), 2.071(1.189 \sim 3.068), 1.055(1.022 \sim 1.088)$ ]。ROC 曲线分析显示, 血清 CysC、MCP-1 及二者联合预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的曲线下面积(AUC)分别为 0.794、0.791、0.803。绘制决策曲线显示, 血清 CysC、MCP-1 联合预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的净收益率高于单一指标检测。**结论** 血清 CysC、MCP-1 过表达与高尿酸血症患者非布司他治疗无效有关, 联合检测血清 CysC、MCP-1 水平可用于预测高尿酸血症治疗无效风险。

**【关键词】** 高尿酸血症; 非布司他; 胱抑素 C; 单核细胞趋化蛋白-1; 治疗效果**【中图分类号】** R589.7; R696+.6**【文献标识码】** A

**Correlation between serum CysC, MCP-1 and the therapeutic effect of febuxostat in patients with hyperuricemia** Hu Mengting, Gan Jiaqi, Pan Fei, Liu Mei. Department of General Medicine, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201100, China

Corresponding author: Liu Mei, E-mail: liu\_mei@fudan.edu.cn

Funding program: National Key R &amp; D Program (2019YFF0216502-L21)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between serum cystatin C (CysC), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and the treatment effect of febuxostat in patients with hyperuricemia. **Methods** From December 2018 to December 2021, 102 patients with hyperuricemia who were admitted to the General Medicine Department of Minhang Hospital Affiliated to Fudan University were selected as the research subjects. The patients all received general treatment and febuxostat treatment. The patients' blood uric acid (BUA) compliance was divided into the treatment effective group of 82 cases and the ineffective group of 20 cases. Serum CysC, MCP-1 levels and renal function indexes [serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), BUA] were detected before and after treatment. Logistic regression analysis of the relationship between serum CysC, MCP-1 and the treatment effect of febuxostat in patients with hyperuricemia. The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to test the predictive efficacy of serum CysC and MCP-1 on the ineffectiveness of febuxostat in patients with hyperuricemia, and a decision curve was drawn to analyze its net return. **Results** After 3 months of treatment, 20 of 102 patients with hyperuricemia failed to reach the BUA standard, and the treatment ineffective rate was 19.61%. The duration of hyperuricemia and the proportion of patients with chronic kidney disease (CKD) stage 3a in the in-

effective group were higher than those in the effective group [ $t(\chi^2)/P=3.194/0.002, 2.723/0.007$ ]. Before treatment, the serum levels of SCr, BUN, BUA, CysC and MCP-1 in the ineffective group were higher than those in the effective group ( $t/P=2.380/0.019, 2.047/0.043, 3.838/ <0.001, 4.539/ <0.001, 5.020/ <0.001$ ). Logistic regression analysis showed that the overexpression of serum BUA, CysC and MCP-1 were the risk factors for ineffective treatment of febuxostat in patients with hyperuricemia [ $OR (95\% CI) = 1.060 (1.019 - 1.103), 2.071 (1.189 - 3.068), 1.055 (1.022 - 1.088)$ ]. ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of serum CysC, MCP-1 and their combination in predicting the ineffectiveness of febuxostat in patients with hyperuricemia were 0.794, 0.791, and 0.803, respectively. ROC showed that the combined prediction of serum CysC and MCP-1 in patients with hyperuricemia was higher than that of single index detection. **Conclusion** Serum CysC and MCP-1 overexpression is associated with ineffective treatment of febuxostat in patients with hyperuricemia. Combined detection of serum CysC and MCP-1 levels can be used to predict the risk of ineffective treatment of hyperuricemia.

**【Key words】** Hyperuricemia; Febuxostat; Cystatin C; Monocyte chemoattractant protein-1; Therapeutic effect

临床上高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 常给予降尿酸治疗, 促进尿酸 (uric acid, UA) 代谢, 减少体内 UA 含量, 防止痛风发生, 其中非布司他可通过抑制黄嘌呤氧化酶 (xanthinoxidase, XO) 活性, 减少 UA 生成, 以发挥降 UA 的作用<sup>[1]</sup>。但非布司他主要作用为降 UA 而难以去除 HUA 发病因素, 部分患者经治疗后血尿酸 (BUA) 仍难以达标。研究指出, BUA 沉积可导致平滑肌细胞增殖和肾血管硬化, 从而导致肾损伤; 而肾小球排泄率降低可进一步导致 UA 沉积, 加重 HUA 病情<sup>[2]</sup>。胱抑素 C (cystatin C, CysC) 为早期肾功能损害的敏感指标, 可自由经过肾小球滤过膜, 与肾小球滤过率有关<sup>[3]</sup>。目前, 已有研究证实, CysC 对 HUA 患者肾小球滤过功能造成一定影响<sup>[4]</sup>。另有研究显示, HUA 是一种慢性低度炎性疾病, 可通过活化炎性小体, 损伤血管内皮功能, 从而导致动脉粥样硬化, 增加多器官损伤风险<sup>[5]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 属于一类单核细胞趋化因子, 在肾系膜细胞、肾小管内皮细胞中均有表达<sup>[6]</sup>。刘静等<sup>[7]</sup>研究发现, MCP-1 与慢性肾脏疾病有关, 可介导炎性反应促进内皮细胞凋亡, 从而影响肾功能。由此推测, CysC、MCP-1 可通过影响 HUA 患者肾功能而导致 BUA 难以达标, 本研究将探讨血清 CysC、MCP-1 与 HUA 患者治疗效果的关系, 为改善 HUA 治疗效果提供参考依据, 报道如下。

**1 资料与方法**

**1.1 临床资料** 选取 2018 年 12 月—2021 年 12 月复旦大学附属闵行医院全科医学科收治 HUA 患者 102 例作为研究对象。根据治疗 3 个月时患者 BUA 达标情况分为有效组 82 例和无效组 20 例。无效组患者 HUA 病程、慢性肾脏疾病 (CKD) 3a 期占比高于有效组 ( $P < 0.05$ ), 2 组性别、年龄、BMI、疾病类型、CKD 病程等资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准 (伦审 2018-009-

01X 号), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

**表 1** 有效组和无效组 HUA 患者临床资料比较

**Tab. 1** Comparison of clinical data of HUA patients between effective and ineffective groups

项 目	有效组 (n=82)	无效组 (n=20)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别 [例 (%)]	男 58 (70.73)	12 (60.00)	0.860	0.354
	女 24 (29.27)	8 (40.00)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	65.58 ± 2.42	66.32 ± 2.54	1.215	0.227
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.44 ± 0.66	23.56 ± 0.68	0.725	0.470
HUA 病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	3.34 ± 0.22	3.52 ± 0.25	3.194	0.002
疾病类型 [例 (%)]	排泄不良型 46 (56.10)	14 (70.00)	1.283	0.257
	混合型 36 (43.90)	6 (30.00)		
CKD 病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	4.06 ± 0.25	4.15 ± 0.28	1.410	0.162
CKD 分期 [例 (%)]	1 期 40 (76.92)	4 (20.00)	2.723	0.007
	2 期 24 (46.15)	6 (30.00)		
	3a 期 18 (34.62)	10 (50.00)		

**1.2 病例选择标准** (1) 纳入标准: ①高尿酸血症符合“中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南”<sup>[8]</sup>中相关诊断标准, 均为无症状性高尿酸血症; ②慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 分期为 1~3a 期<sup>[9]</sup>; ③经一般治疗 (健康饮食、戒烟戒酒等) 3 个月后 BUA 仍 >420 μmol/L; ④均在医院接受降尿酸药物治疗, 治疗期间同步随访 3 个月。(2) 排除标准: ①合并急性肾损伤; ②合并泌尿系感染; ③合并自身免疫性疾病; ④合并恶性肿瘤者; ⑤合并风湿性关节炎; ⑥合并痛风、痛风性关节炎; ⑦合并凝血功能障碍; ⑧长期服用激素类药物或免疫抑制剂; ⑨既往有肾脏和关节手术史。

**1.3 治疗方法** 患者均接受一般治疗: 饮食管理 (避免食用高嘌呤食物, 限制食用肉类、海鲜及豆类, 遵循低盐饮食)、戒烟戒酒、体质量控制等。同时采取非布司他 (日本 Teijin Pharma Limited) 起始剂量 20~40 mg/d 口服, 若治疗 2~4 周后 BUA 未达标, 递增

20 mg/d, 最大剂量不超过 80 mg/d; 若 BUA 低于目标值 >60 μmol/L, 可酌情减少 20 mg/d。所有患者均治疗 3 个月。

### 1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清 CysC、MCP-1、BUA 水平检测: 治疗前后采集患者空腹外周静脉血 6 ml, 离心获取血清, 采用酶法检测血清 CysC、MCP-1 水平, 采用磷钨酸还原法检测 BUA 水平, 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.4.2 肾功能指标检测: 上述血清采用化学发光法检测血肌酐 (SCr), 酶法检测血尿素氮 (BUN) 水平, 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.5 治疗效果评价 治疗 3 个月时, 参照“中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南”<sup>[8]</sup> 中 BUA 控制靶目标: 男性 BUA <420 μmol/L, 女性 BUA <360 μmol/L 为治疗有效。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 采用 Logistic 回归分析影响高尿酸血症患者非布司他治疗效果的因素; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清 CysC、MCP-1 预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的价值; 以纵坐标表示净收益率, 横坐标表示高风险阈值, 绘制决策曲线分析血清 CysC 联合 MCP-1 预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效风险。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 非布司他治疗效果 接受治疗的无症状性高尿酸血症患者 102 例, BUA 控制靶目标未达标 20 例, 治疗无效率为 19.61% (20/102)。

2.2 2 组治疗前后血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 水平比较 治疗前, 无效组患者血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 水平均高于有效组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 3 个

月后, 2 组血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 均降低, 且无效组各指标仍高于有效组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

2.3 Logistic 回归分析影响高尿酸血症患者非布司他治疗效果的因素 以高尿酸血症患者非布司他治疗效果作为因变量 (“1” = 治疗无效, “0” = 治疗有效), 将血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 作为自变量, 经 Logistic 回归分析, 血清 BUA、CysC、MCP-1 高水平是高尿酸血症患者非布司他治疗无效的危险因素 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析影响高尿酸血症患者非布司他治疗效果的因素

Tab.3 Logistic regression analysis of factors affecting the treatment effect of febuxostat in patients with hyperuricemia

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-62.804	15.451	16.522	<0.001	—	—
SCr 高	-0.006	0.025	0.051	0.821	0.994	0.947 ~ 1.044
BUN 高	0.909	0.526	2.989	0.084	2.482	0.886 ~ 6.954
BUA 高	0.058	0.020	8.317	0.004	1.060	1.019 ~ 1.103
CysC 高	0.728	0.283	6.617	0.010	2.071	1.189 ~ 3.608
MCP-1 高	0.053	0.016	11.07	0.001	1.055	1.022 ~ 1.088

2.4 血清 CysC、MCP-1 预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的价值 以高尿酸血症患者非布司他治疗效果作为状态变量 (“1” = 治疗无效, “0” = 治疗有效), 血清 CysC、MCP-1 作为检验变量, 绘制 ROC 曲线显示, 血清 CysC、MCP-1 单独及二者联合预测 HUA 患者非布司他治疗无效的 AUC 分别为 0.794、0.791、0.803, 二者联合预测价值大于各自单独预测, 但差异无统计学意义 ( $Z/P = 0.242/0.809, 1.782/0.075$ ), 见表 4、图 1。

2.5 血清 CysC、MCP-1 联合预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的决策曲线 绘制决策曲线显示, 当高风险阈值为 0 ~ 1.0 时, 净收益率 >0, 预测结果具

表 2 有效组和无效组高尿酸血症患者血清 SCr、BUN、BUA、CysC、MCP-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum levels of SCr, BUN, BUA, CysC and MCP-1 in patients with hyperuricemia between effective and ineffective groups

组 别	时 间	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	BUA(μmol/L)	CysC(mg/L)	MCP-1(ng/L)
无效组 (n=20)	治疗前	187.53 ± 15.38	8.66 ± 0.75	526.31 ± 24.02	12.16 ± 1.48	318.45 ± 26.04
	治疗后	165.57 ± 12.86	8.14 ± 0.73	435.89 ± 33.05	10.84 ± 1.65	298.38 ± 22.60
有效组 (n=82)	治疗前	177.22 ± 17.79	8.32 ± 0.65	504.73 ± 22.19	10.56 ± 1.39	290.01 ± 21.86
	治疗后	114.16 ± 9.44	6.85 ± 0.67	351.85 ± 24.76	8.15 ± 0.86	210.53 ± 17.48
<i>t/P</i> 无效组内值		4.879/ <0.001	2.376/ 0.028	10.728/ <0.001	2.354/ 0.030	2.687/ 0.015
<i>t/P</i> 有效组内值		32.223/ <0.001	13.878/ <0.001	39.001/ <0.001	12.746/ <0.001	24.883/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗前组间值		2.380/ 0.019	2.047/ 0.043	3.838/ <0.001	4.539/ <0.001	5.020/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		16.808/ <0.001	7.588/ <0.001	12.345/ <0.001	7.092/ <0.001	18.975/ <0.001

表 4 血清 CysC、MCP-1 预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的价值

Tab.4 The value of serum CysC and MCP-1 in predicting the ineffectiveness of febuxostat in patients with hyperuricemia

指标	Cut-off 值	AUC	95% CI	特异度	敏感度	约登指数
血清 CysC	10.98 mg/L	0.794	0.668 ~ 0.919	0.598	0.800	0.398
血清 MCP-1	294.57 ng/L	0.791	0.666 ~ 0.916	0.622	0.800	0.422
二者联合	—	0.803	0.678 ~ 0.928	0.695	0.800	0.495

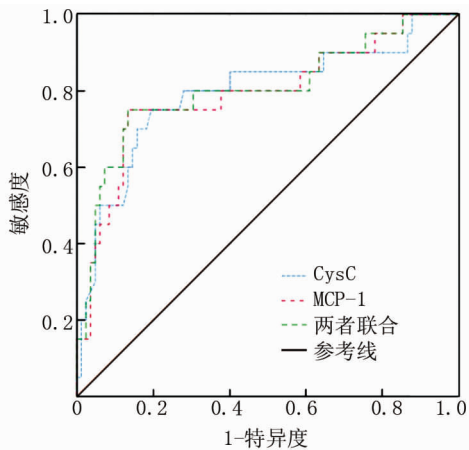


图 1 血清 CysC、MCP-1 预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的 ROC 曲线

Fig.1 The ROC curve of serum CysC and MCP-1 predicting the ineffectiveness of febuxostat in hyperuricemia patients

有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大。在高风险阈值 0.2 ~ 0.5、0.7 ~ 1.0 范围内,血清 CysC、MCP-1 二者联合预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的净收益率高于单一指标检测,见图 2。

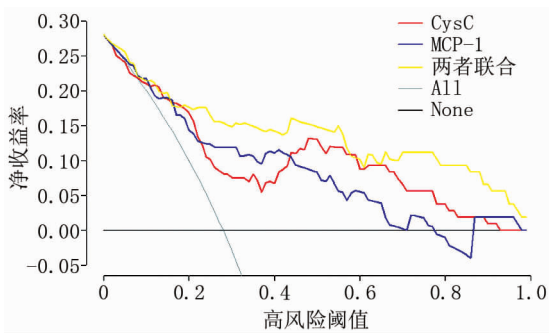


图 2 血清 CysC、MCP-1 联合预测高尿酸血症患者非布司他治疗无效的决策曲线

Fig.2 CysC and MCP-1 in serum combined to predict the decision curve of ineffective treatment of febuxostat in patients with hyperuricemia

### 3 讨论

HUA 目前以药物治疗为主,非布司他作为一种黄

嘌呤氧化酶(xanthinoxidase, XO)抑制剂,在治疗 HUA 中发挥良好的降 UA 作用,适用于 HUA 的长期治疗<sup>[10-11]</sup>。但对于合并肾损伤的 HUA 患者而言,降 UA 治疗目标受到极大影响,一定程度上影响总体治疗效果。本研究通过观察 HUA 合并肾损伤患者 BUA 达标情况发现,102 例患者治疗无效率为 19.61%。反映出 HUA 患者经降 UA 治疗后 BUA 总体达标情况有待提升,探究与 BUA 达标有关的指标具有重要意义。

相关研究显示,HUA 是由体内嘌呤代谢紊乱引起的肾小球排泄减少而导致 BUA 沉积所致,肾小球滤过功能对病情变化造成极大影响<sup>[12-15]</sup>。CysC 属于半胱氨酸蛋白酶抑制家族的阳离子多肽,由机体有核细胞合成,在肾小球滤过膜中可自由穿过,在近端肾小管可被完全吸收降解<sup>[16]</sup>。目前临床已将 CysC 作为反映肾小球滤过率的内源性标志物,与糖尿病肾病、肾衰竭等多种肾脏疾病有关<sup>[17-18]</sup>。本研究通过观察血清 CysC 在 HUA 合并肾损伤患者中的表达发现,无效组患者治疗前后的血清 CysC 均显著高于有效组,由此认为,血清 CysC 高表达一定程度上可通过影响肾小球排泄功能,参与 HUA 合并肾损伤病情进展,从而影响 BUA 达标。MCP-1 属于趋化因子家族,主要来源于单核巨噬细胞,可趋化单核细胞、记忆型 T 细胞及自然杀伤细胞至损伤组织部位,参与组织损伤进展<sup>[19-20]</sup>。相关研究证实,UA 可刺激巨噬细胞激活核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,诱导组织中炎症因子表达,而 MCP-1 作为炎症细胞趋化因子,可介导炎症反应参与肾小球损伤,从而导致肾小球排泄功能下降<sup>[21-22]</sup>。本研究发现,无效组患者治疗前后血清 MCP-1 均显著表达,初步说明,血清 MCP-1 高表达可介导炎症反应参与肾损伤,从而影响 HUA 的治疗效果。上述结果均表明,血清 CysC、MCP-1 高表达可影响 HUA 患者肾功能,从而导致 UA 沉积且难以排出,达标不理想。

目前认为血清 CysC、MCP-1 影响 HUA 治疗效果可能与以下机制有关:(1)肾脏作为 CysC 的唯一代谢器官,受 HUA 病情影响,肾损伤时导致肾小球排泄功能下降而导致 CysC 堆积,而 CysC 含量升高可激活氧化应激反应,导致血管内皮损伤,血管平滑肌细胞增殖,从而引起肾小球间质纤维化,进一步加重肾小球损伤程度,导致 BUA 沉积,影响降 UA 治疗效果<sup>[23]</sup>。另有报道显示,CysC 影响中性粒细胞(neutrophil, NE)的吞噬和趋化功能,参与调节 NE 诱导的炎症反应过程,激活炎症反应参与肾小球损伤机制。文钟等<sup>[24]</sup>在 CysC 与痛风的研究中发现,CysC 可介导炎症反应、动

脉粥样硬化等途径参与肾小球损伤,降低 BUA 排泄效率,从而影响降 UA 治疗效果。陈慧等<sup>[25]</sup> 也认为,血清 CysC 与 HUA 患者 BUA 水平呈正相关,认为血清 CysC 过表达可降低肾小球排泄功能,从而导致 BUA 沉积,加重 HUA 病情。本研究为证实上述结果,采用 Logistic 回归分析,结果表明血清 CysC 过表达与 HUA 患者非布司他治疗无效有关。由此证实,血清 CysC 过表达将增加 HUA 患者降 UA 治疗无效风险。(2) MCP-1 作为单核/巨噬细胞的特异性趋化刺激因子,在肾小球病变时,可通过发挥募集单核/巨噬细胞作用,介导相应的组织损伤。MCP-1 与趋化因子受体 2 相结合后,可促进单核细胞向血管内膜处迁移并激活巨噬细胞,诱导大量炎症因子聚集于血管壁,从而引发肾小球血管内皮炎性反应,导致肾小球功能损伤。刘宇婷等<sup>[26]</sup> 认为, MPC-1 对肾脏内单核细胞大量聚集、激活活化等现象发挥重要的介导作用,并在肾功能损伤中发挥重要生理学作用。陈桢等<sup>[27]</sup> 研究发现, MCP-1 可激活血管炎性反应,血管平滑肌细胞增生,参与肾小球血管损伤,导致肾小球滤过功能降低。本研究也发现,血清 MCP-1 过表达与 HUA 患者治疗无效有关。进一步证实血清 MCP-1 过表达可通过影响肾小球功能,参与 HUA 病情进展。

综上所述,血清 CysC、MCP-1 与 HUA 合并肾损伤患者肾功能有关,血清 CysC、MCP-1 过表达可通过加重 HUA 患者肾损伤而导致 BUA 难以达标,从而增加治疗无效风险。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

胡梦婷:整理数据,论文撰写;千佳琦:收集数据;潘飞:数据分析统计;刘梅:构建思路,论文审核

**参考文献**

[1] Nadwa EH, Morcos GNB, Salama NM, et al. Comparing the effects of febuxostat and allopurinol in an animal model of metabolic syndrome[J]. *Pharmacology*, 2021, 106(9-10):564-572. DOI:10.1159/000516495.

[2] 丁弘, 朱进华, 田英, 等. 痛风患者并发肾功能不全的危险因素分析[J]. *现代医学*, 2018, 46(8):858-862. DOI:10.3969/j.issn.1671-7562.2018.08.005.

Ding H, Zhu JH, Tian Y, et al. Analysis of risk factors of gout patients complicated with renal insufficiency[J]. *Moder Med*, 2018, 46(8):858-862. DOI:10.3969/j.issn.1671-7562.2018.08.005.

[3] Huidobro EJP, Guzmán AM, Tagle R, et al. Use of cystatin C to estimate glomerular filtration rate[J]. *Rev Med Chil*, 2021, 149(1):98-102. DOI:10.4067/S0034-98872021000100098.

[4] 王兴华, 杨洪娟, 胡秀红, 等. 高尿酸血症患者血清胱抑素 C 水平与炎症应激反应、肾功能损伤的相关性[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(11):1447-1450, 1467. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2020.11.012.

Wang XH, Yang HJ, Hu XH, et al. Correlation between serum cystatin C level and inflammatory stress response and renal function injury in patients with hyperuricemia[J]. *J Tropic Med*, 2020, 20(11):1447-1450, 1467. DOI:10.3969/j.issn.1672-3619.2020.11.012.

[5] 蒋云, 沈成兴, 潘静薇, 等. 高尿酸血症诱导 NLRP3 炎症小体活化 GSDMD 对血管内皮细胞的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(5):612-615. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2020.05.28.

Jiang Y, Shen CX, Pan JW, et al. Hyperuricemia induces NLRP3 inflammatory corpuscle activation, and the effect of gsdmd on vascular endothelial cells[J]. *Chin J Evid Bas Cardiovas Med*, 2020, 12(5):612-615. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2020.05.28.

[6] Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, et al. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25(1):44-51. DOI:10.1097/MOH.000000000000389.

[7] 刘静, 平立英. MMP-9, MCP-1, CD62P 在慢性肾脏病患者血清中的表达[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(9):1217-1220. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2020.09.017.

Liu J, Ping LY. Expression of MMP-9, MCP-1 and CD62p in serum of patients with chronic kidney disease[J]. *Chin Clinic Rese*, 2020, 33(9):1217-1220. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2020.09.017.

[8] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(25):1927-1936. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.25.003.

Kidney Physician Branch of Chinese Medical Association. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of hyperuricemia in kidney diseases in China (2017)[J]. *Chin J Med*, 2017, 97(25):1927-1936. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.25.003.

[9] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018:518-525.

[10] Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10264):1745-1757. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32234-0.

[11] 陆妃妃, 安首臣, 侯冠昕, 等. 非布司他与别嘌醇对高龄伴心血管疾病高尿酸血症患者有效性及安全性影响[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(11):1197-1200, 1204. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.11.08.

Lu FF, An SC, Hou GX, et al. Efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in elderly patients with cardiovascular disease and hyperuricemia[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2021, 49(11):1197-1200, 1204. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.11.08.

[12] 吕道远, 邵小飞, 李永强, 等. 轻度高尿酸血症与肾小球滤过率及尿白蛋白肌酐比的相关研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(7):890-896, 899. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.012.

Lyu DY, Shao XF, Li YQ, et al. Study on the correlation between mild hyperuricemia and glomerular filtration rate and urinary albumin creatinine ratio[J]. *J Bengbu Med Coll*, 2019, 44(7):890-896, 899. DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.012.

[13] 冯高科, 徐林. 高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗

- 的专家共识:2021 年新版《更新要点解读》[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(5): 1-7. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 083.
- Feng GK, Xu L. Interpretation of the Expert Consensus for the Diagnosis and Treatment of Patient with Hyperuricemia and High Cardiovascular Risk; 2021 Update[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(5): 1-7. DOI: 10. 12114/j. issn. 1008-5971. 2021. 00. 083.
- [14] 刘甜, 王禹川, 刘梅林. 高尿酸血症与高血压关系的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(6): 935-938. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 06. 033.
- Liu T, Wang YC, Liu ML. Research progress on the relationship between hyperuricemia and hypertension[J]. China Medicine, 2021, 16(6): 935-938. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2021. 06. 033.
- [15] 张禹, 龚勃敏, 沈子妍, 等. 肾内科门诊高尿酸血症患者尿酸达标率的横断面分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 140-146. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2022. 20211956.
- Zhang H, Gong SM, Shen ZY, et al. Cross-sectional analysis of the control rate of hyperuricemia among outpatients in nephrology department[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2022, 29(2): 140-146. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2022. 20211956.
- [16] Bargnoux AS, Barguil Y, Cavalier E, et al. Estimation of glomerular filtration rate using cystatin C[J]. Ann Biol Clin, 2019, 77(4): 375-380. DOI: 10. 1684/abc. 2019. 1456.
- [17] 吉林霞, 伍小琴. 糖尿病肾病患者血清 CysC, NGAL, ACR 水平及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 383-386. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 03. 006.
- Ji LX, Wu XQ. Serum CysC, NGAL, ACR levels in patients with diabetes nephropathy and their clinical significance[J]. Mark Immun Clin, 2020, 27(3): 383-386. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2020. 03. 006.
- [18] 王丽媛, 徐洁, 唐小铁, 等. 美托洛尔联合治疗慢性肾脏疾病预后不良与 IL-6、RDW 及高尿酸血症的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(3): 252-256. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 03. 008.
- Wang LY, Xu J, Tang XT, et al. The correlation analysis of IL-6, RDW and hyperuricemia in the treatment of chronic kidney disease with metoprolol[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2020, 19(3): 252-256. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 03. 008.
- [19] Tam FWK, Ong ACM. Renal monocyte chemoattractant protein-1: An emerging universal biomarker and therapeutic target for kidney diseases[J]. Nephrology Dial Transplant, 2019, 35(2): 198-203. DOI: 10. 1093/ndt/gfz082.
- [20] 汤群英, 于建刚, 徐红. 血清尿酸水平与老年脑梗死患者颅内动脉硬化粥样硬化性狭窄的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(4): 34-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-5971. 2020. 04. 008.
- Tang QY, Yu JG, Xu H. Relationship between Serum Uric Acid Level and Intracranial/Extracranial Atherosclerotic Stenosis in Elderly Patients with Cerebral Infarction[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(4): 34-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-5971. 2020. 04. 008.
- [21] 王宏, 丛培珊, 王君, 等. 高尿酸血症患者血清尿酸水平与糖耐量异常, 炎症反应因子及红细胞参数的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3084-3087, 3191. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2021. 16. 017.
- Wang H, Cong PS, Wang J, et al. Correlation analysis between serum uric acid level and abnormal glucose tolerance, inflammatory factors and erythrocyte parameters in patients with hyperuricemia[J]. Advan Mod Biomed, 2021, 21(16): 3084-3087, 3191. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2021. 16. 017.
- [22] 夏干清. 氧化应激反应与骨关节炎相关性抗氧化应激药物应用的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(1): 94-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 01. 021.
- Xia GQ. Research progress on the correlation between oxidative stress and osteoarthritis and the application of anti-oxidative stress drugs[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2021, 20(1): 94-98. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 01. 021.
- [23] Kubo S, Nishida Y, Kubota Y, et al. Higher serum uric acid level is inversely associated with renal function assessed by cystatin C in a Japanese general population without chronic kidney disease: The KOBE study[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 117. DOI: 10. 1186/s12882-019-1291-4.
- [24] 文钟, 青玉凤, 周京国, 等. 痛风患者血清 hsCRP, CysC 和血脂的检测意义[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(3): 313-316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2257. 2019. 03. 009.
- Wen Z, Qing YF, Zhou JG, et al. Significance of serum hsCRP, CysC and blood lipids in gout patients[J]. J Chengdu Med Coll, 2019, 14(3): 313-316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-2257. 2019. 03. 009.
- [25] 陈慧, 华文进. 高尿酸血症患者血清胱抑素 C,  $\beta_2$  微球蛋白和炎症因子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(14): 57-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 14. 016.
- Chen H, Hua WJ. Changes and significance of serum cystatin C,  $\beta_2$  microglobulin and inflammatory factors in patients with hyperuricemia[J]. Shandong Med, 2019, 59(14): 57-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2019. 14. 016.
- [26] 刘宇婷, 孙维峰. 高尿酸血症患者血清脂联素, 单核细胞趋化蛋白 1 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(21): 5-8. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2017. 21. 002.
- Liu YT, Sun WF. Changes and significance of serum adiponectin and monocyte chemoattractant protein 1 levels in patients with hyperuricemia[J]. Shandong Med, 2017, 57(21): 5-8. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2017. 21. 002.
- [27] 陈桢, 高丽萍. 慢性肾衰竭患者血清 CysC,  $\beta_2$ -MG, MCP-1 及 ANG II 水平变化及临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(2): 130-136. DOI: 10. 12259/j. issn. 2095-610X. S20210204.
- Chen Z, Gao LP. Changes and clinical significance of serum CysC,  $\beta_2$ -MG, MCP-1 and ang II levels in patients with chronic renal failure[J]. J Kunming Med Univ, 2021, 42(2): 130-136. DOI: 10. 12259/j. issn. 2095-610X. S20210204.