

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.01.014

高尿酸血症与非酒精性脂肪肝的关系研究进展*

徐思博^{1,2} 综述 刘晓静^{1△} 审校

(¹ 青岛大学附属医院, 青岛 266000; ² 青岛大学医学部临床医学院, 青岛 266071)

摘要 高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由于人体内嘌呤代谢紊乱所导致。非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是临床最常见的慢性肝病之一,并且患病率呈现不断上升趋势。流行病学研究显示,HUA人群中NAFLD的患病率增高,病变程度加重,HUA是发生NAFLD的独立影响因素之一。两者相互作用机制可能与HUA导致的肝细胞脂质代谢紊乱、氧化应激损伤和胰岛素敏感性下降有关。目前尚无HUA直接诱导NAFLD的动物实验模型或高尿酸加重NAFLD的动物模型,两者相互作用的具体机制仍不明确,有待进一步研究。

关键词 高尿酸血症;非酒精性脂肪肝;氧化应激

中图分类号:R575.5 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2020)02-059-05

Study progress on the relationship between hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease

XU Sibo^{1,2}, LIU Xiaojing^{1△}

(¹ The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China;

² Clinical Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

Abstract: Hyperuricemia is caused by disorder of purine metabolism. NAFLD is one of the most common chronic liver diseases, and the prevalence is on the rise. Epidemiological studies indicated that the prevalence of NAFLD in HUA population was increased and the lesion degree was aggravated. HUA was also an independent influencing factor for the occurrence of NAFLD. It was found that the interaction mechanism may be related to lipid metabolism disorder, oxidative stress injury and decreased insulin sensitivity of liver cells caused by HUA. At present, there is no animal experimental model in which HUA directly induces NAFLD or in which increased uric acid aggravates NAFLD. The specific mechanism of the interaction between the two is still unclear and needs to be studied.

Keywords: Hyperuricemia; Nonalcoholic fatty liver disease; Oxidative stress

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是嘌呤代谢异常所致的代谢紊乱,是痛风的重要病因。HUA的定义为:女性血尿酸浓度 > 6.0 mg/dL (> 360 μmol/L),男性血尿酸浓度 > 7.0 mg/dL (> 415 μmol/L),儿童和青少年血尿酸浓度 > 5.5 mg/dL (> 330 μmol/L)。非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是肝脏脂肪堆积引起

的病理改变,包括肝细胞脂肪变性和脂肪性肝炎,最终发展为肝硬化,甚至肝癌。近年来随着我国人民生活水平的提高,无论是HUA还是NAFLD的患病率均呈现逐步增高的趋势^[1],大量证据显示二者均与肥胖、2型糖尿病、高血压、血脂紊乱等代谢性疾病密切相关,并成为心血管疾病的危险因素^[2]。由此,HUA与NAFLD之间的相互关系及其对心血管疾病的影响引起人们的关注。

1 HUA与NAFLD相互关系的临床流行病学

1.1 HUA人群中NAFLD的患病率

* [基金项目] 青岛大学附属医院 2018 年博士科研启动基金(No:3274);青岛大学附属医院青年科研基金(No:3086)

△[通信作者] 刘晓静, E-mail: liuxiaojing@126.com

HUA 人群 NAFLD 的患病率为 24.75%, 显著高于非 HUA 人群的 9.54%^[3]。随着尿酸水平升高, NAFLD 患病率逐渐增高。《美国国家健康和营养调查》显示, 将基线尿酸水平四分位分组, 与尿酸最低分位值比较, 第三和第四分位 NAFLD 的 OR 值分别为 1.79 (95% CI: 1.49 ~ 2.15, $P < 0.001$) 和 3.14 (95% CI: 2.63 ~ 3.75, $P < 0.001$)^[4]。Zheng 等^[5]研究同样显示, 按尿酸四分位由低到高, NAFLD 的患病率逐渐增高, 其中轻度 NAFLD 的患病率分别为 10.33%、18.39%、23.11% 和 25.93%, 重度 NAFLD 的患病率分别为 1.06%、2.82%、5.05% 和 7.27%。即使是在正常范围的尿酸水平, NAFLD 患病率仍然随尿酸水平升高而升高^[6]。在韩国, Cho 等^[7]对 2058 名非肥胖成年人进行分析, 按尿酸四分位由低到高, NAFLD 的患病率分别为 6%、9.3%、13.6% 和 21.2%, 与第一分位值相比, 第四分位 NAFLD 的 OR 值为 2.506 (95% CI: 1.405 ~ 4.473; $P = 0.002$)。

HUA 或血尿酸水平的升高是 NAFLD 的独立影响因素^[3-4]。本课题组在 Li 等^[3]横断面研究基础上对 6890 人进行三年跟踪随访, 其中 813 人从最初没有 NAFLD 发展为 NAFLD, 按基线尿酸水平分为 HUA 组和非 HUA 组, 3 年后 NAFLD 的累积发生率分别为 17.75% 和 10.98%。进一步将基线尿酸水平五分位分组显示, 随着尿酸水平的增加, 3 年后 NAFLD 的累积发生率分别为 7.2%、9.5%、11.5%、13.8% 和 17.2%, COX 比例风险回归模型分析显示, 血尿酸水平升高是 NAFLD 的独立危险因素^[8]。尿酸水平每增加 1mg/dl, 发生 NAFLD 的风险比 (HR) 为 1.11 (95% CI: 1.06 ~ 1.16, $P < 0.001$)^[9]。同时, HUA 人群 NAFLD 的缓解率降低。在体重正常的人群中, HUA 人群的 NAFLD 的缓解率为 14.9%, 显著低于非 HUA 人群的 36.4%^[10]。

1.2 NAFLD 人群血尿酸水平

NAFLD 人群血尿酸水平升高, NAFLD 患者 HUA 患病率为 20% ~ 33.4%, 高于普通人群的 8.38% ~ 14.71%^[11-12]。Xu 等^[13]研究发现 NAFLD 患者在随访期间更容易患 HUA, 其中非 NAFLD 患者的 HUA 发生率为 8.81/1000 人·年, 而 NAFLD 患者的 HUA 发生率为 23.02/1000 人·年。

NAFLD 的病变程度与血尿酸水平相关。NAFLD 合并 HUA 患者其小叶炎症严重程度比尿

酸水平正常的 NAFLD 患者更高^[14]。Ballestri 等^[15]研究发现, NAFLD 合并 HUA 患者的肝小叶炎症、肝气球样变、肝脂肪变程度明显增高, 血尿酸水平是 NAFLD 独立影响因素。目前, NAS 积分主要用来评估脂肪肝受损的严重程度, NAS 积分越高, 说明肝脏受损程度越重。高尿酸水平 NAFLD 患者 NAS 评分明显高于尿酸水平正常 NAFLD 患者, 肝小叶炎症评分也明显升高^[12]。Jaruvongvanich 等^[16]对 NAFLD 患者中 NAS 评分与血尿酸水平相关关系的文章进行 Meta 分析发现, NAFLD 合并 HUA 患者的 NAS 评分明显高于非 HUA NAFLD 患者, 其合并优势比为 2.17。

2 HUA 在 NAFLD 发病中的机制

在 NAFLD 发病机制的研究中目前比较认可的是“二次打击”学说, 在胰岛素抵抗导致肝细胞内过量甘油三酯蓄积引起肝脂肪变性的第一次打击的基础上, 肝细胞线粒体脂肪酸氧化引起的氧化应激和炎症反应所产生的丙二醛可严重破坏生物膜、蛋白质、核酸等大分子物质, 由此导致的第二次打击最终使肝细胞损伤、炎症和纤维化^[17-18]。尿酸水平升高或许是 NAFLD 发生的原因之一。

2.1 氧化应激

Choi 等^[19]通过体外实验研究发现细胞外尿酸浓度达到 360 $\mu\text{mol/L}$ 时, HepG2 细胞内甘油三酯含量增加, 有机阴离子转运体阻滞剂苯磺丙胺可以阻断该过程, 提示细胞外尿酸进入 HepG2 细胞后引起脂肪堆积。进一步研究发现, 无论是细胞外尿酸进入胞内还是细胞内尿酸生成增多均导致氧化应激。在早期, 尿酸诱导 p47phox (NADPH 氧化酶亚基) 磷酸化增加以及 p-p47phox 与 p22phox (NADPH 氧化酶亚基) 相互作用增加引起细胞内膜系统 NOX (氮氧化物) 活性增加, H_2O_2 产生增加促进胞浆内 ROS (活性氧簇) 增多, 进而产生内质网应激, 启动 UPR 信号转导途径, 调控脂质合成相关蛋白表达, 脂质合成增加; 晚期, 内质网功能障碍及胞浆内过多的 ROS 进一步介导线粒体内 ROS 产生增多, HepG2 细胞内 SREBP-1c 裂解为活性 m-SREBP-1c 增加, m-SREBP-1c 异位 (m-SREBP-1c 仅在细胞核内含量增加, 胞浆内含量无明显变化), 内源性脂肪生成相关酶 (ACC1、FAS 和 SCD1) 表达增加, 甘油三酯合成增多, 肝脏细胞脂肪堆积。在小鼠正常肝脏细胞内得到同样的实验

结果^[19]。

Lanaspa 等^[20]研究发现 HepG2 细胞暴露于高浓度尿酸环境时,细胞内甘油三酯含量增加,与尿酸浓度呈剂量依赖性。正常 HepG2 细胞内 NOX4 (NADPH 氧化酶亚单位)位于胞浆内,给予尿酸刺激后,NOX4 激活并向线粒体移位,在线粒体内发挥作用产生 H₂O₂ 和超氧自由基。尿酸刺激下,线粒体膜稳定性降低,形态发生变化,嵴形态紊乱、数量减少。线粒体的氧化应激进一步引起顺乌头酸酶活性减弱,线粒体内柠檬酸盐堆积,释放入胞浆,成为脂质再合成的底物。另外,胞浆内增加的柠檬酸盐激活 ATP 敏感酶——ACL 磷酸化,生成乙酰 CoA,通过 FAS 途径参与脂质再合成。阻断 NOX4 可以部分缓解尿酸引起的甘油三酯堆积^[20]。

此外,尿酸合成增加,伴随细胞内氧化还原反应活跃,进而引起细胞氧化应激损伤^[8]。黄嘌呤氧化酶抑制剂可减轻 HUA 患者的 NAFLD,其机制可能是抗氧化剂减少了脂质的过氧化反应,从而减轻了细胞的氧化应激损伤^[21]。

然而,有学者发现尿酸具有抗氧化作用,可以有效清除 ROS 和羟自由基等过氧化物^[22]。尿酸与过氧硝酸盐反应,稳定内皮细胞 NO 合成酶活性。尿酸抗氧化作用是通过阻止过氧亚硝基诱导的蛋白质亚硝基化、脂质和蛋白质的过氧化、四氢喋呤的失活,最终清除自由基并螯合金属离子。但尿酸抗氧化作用只有在亲水环境中才会表现出来。由此推测,尿酸抗氧化作用与体内环境有关。

使用白藜芦醇治疗 NAFLD 模型大鼠,可抑制大鼠肝脂肪组织氧化应激,一定程度减轻肝组织脂肪变性及炎症,其机制可能是白藜芦醇的抗脂质氧化应激作用阻止了肝脏在脂肪性病变的“二次打击”过程中氧化产物的过度聚集^[18]。

2.2 炎症反应

NLRP3 炎性小体是一种细胞内的多蛋白复合物,在被病原和危险相关的分子模式识别和激活后,可促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌。NLRP3 炎性小体在肥胖、胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱和肝细胞脂质聚集中起作用。Wan 等^[23]研究发现,对小鼠进行连续 8 周的高尿酸饲料喂食后,小鼠肝脏 NLRP3 mRNA 和蛋白表达显著增加,而抑制 NLRP3 的表达可明显改善尿酸诱导的 HepG2 细胞的脂肪积累,说明尿酸在 NAFLD 发展过程中起到十分重要的作用。

尿酸在细胞凋亡信号通路中起作用,并能促进单核细胞分泌 TNF- α ,进而介导炎症反应。尿酸还会引起脂蛋白的氧化和炎症损伤,部分解释了尿酸在 NAFLD 发生发展过程中起到的作用^[24]。但 Petta 等研究发现,血 TNF- α 与尿酸水平无相关性。尿酸促进肝细胞炎症反应的机制和途径仍需进一步明确。

目前,尚无尿酸直接诱导 NAFLD 的动物实验模型或是高尿酸加重 NAFLD 的动物模型,尿酸引起 NAFLD 的具体机制仍不明确。果糖代谢产生尿酸,果糖摄入增多会引起尿酸水平增加。Bergheim 等^[25]研究发现,在分别给予葡萄糖、果糖、蔗糖、人工甜味剂和纯水饮食喂养的 5 组中,果糖组小鼠肝脏脂肪堆积最明显,TNF- α 水平最高。由于没有或缺乏直接的尿酸导致脂肪肝模型,所以有研究者通过降尿酸治疗来观察对脂肪肝的影响。Lattanzi 等^[26]研究发现通过别嘌醇降低尿酸水平,可以显著预防高脂饮食诱导的大鼠 NAFLD 的发生或改善 NAFLD 的形成。

3 NAFLD 在 HUA 发病中的机制

作为代谢综合征在肝脏的表现形式,NAFLD 患者肝细胞脂肪变性引起胰岛素清除率下降可以导致高胰岛素血症及胰岛素抵抗,通过增加尿酸生成,减少尿酸排泄,促进尿酸再吸收^[27],从而导致 HUA。高胰岛素血症会改变肾尿酸转运蛋白的水平。Toyoki 等^[27]研究发现,胰岛素可显著增加肾上皮细胞系 NRK-52E 细胞膜部分的内源性尿酸转运蛋白 1 水平,降低 ABCG2 水平,导致尿酸再吸收增加,从而导致 HUA。另一方面,有研究在校正了 HOMA-IR 等胰岛素抵抗相关因素之后,血尿酸水平升高与 NAFLD 具有独立相关性^[28]。

尿酸是损伤组织坏死细胞释放的内源性炎症因子,通过激活先天性免疫和获得性免疫,引起免疫系统对细胞损伤做出反应^[24]。因此,NAFLD 患者肝脏脂肪堆积是否引起尿酸水平增高原因,或者尿酸水平增高只是 NAFLD 患者肝细胞损伤的一个生物学标志物仍有待进一步的研究。

4 小结

目前,HUA 在 NAFLD 发生和发展中的作用和机制仍然有许多不清楚的方面,应当引起足够的重视。HUA 作为 NAFLD 的潜在致病因素,未来进一

步的研究明确尿酸升高在 NAFLD 发生过程中的具体机制,或许可以使降尿酸治疗成为预防 NAFLD 的新的靶点。对于 NAFLD 患者,通过药物适当控制血清尿酸水平,配合生活方式改善,或许可以缓解甚至逆转 NAFLD 肝脏损伤,延缓疾病进展,减少病残率和病死率。相反,如果尿酸升高是机体对于 NAFLD 的自我保护性反应,外源性尿酸的补充或许可以成为改善 NAFLD 的新方法。

参考文献:

- [1] 邵幼林. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 1(27): 10-13.
- [2] 孙明珠. 中国临床指南现状分析及《中国高尿酸血症与痛风诊治指南(2018)》制定介绍[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 3(35): 181-184.
- [3] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study[J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 1029-1034. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2008. 11. 021.
- [4] Sirota JC, Mcfann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Metabolism, 2013, 62(3): 392-399. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2012. 08. 013.
- [5] Zheng X, Gong L, Luo R, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 202. DOI: 10. 1186/s12944-017-0531-5.
- [6] Cho H C. Prevalence and factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in a nonobese Korean population[J]. Gut Liver, 2016, 10(1): 117-125. DOI: 10. 5009/gnl14444.
- [7] Wang J, Ma L, Chen S, et al. Risk for the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(8): 1518-1523. DOI: 10. 1111/jgh. 14105.
- [8] Xu C, Yu C, Xu L, et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11578. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0011578.
- [9] Ryu S, Chang Y, Kim SG, et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men[J]. Metabolism, 2011, 60(6): 860-866. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2010. 08. 005.
- [10] Yang C, Yang S, Feng C, et al. Associations of hyperuricemia and obesity with remission of nonalcoholic fatty liver disease among Chinese men: A retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0192396. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0192396.
- [11] Cai W, Wu X, Zhang B, et al. Serum uric acid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(8): 617-622.
- [12] Liu J, Xu C, Ying L, et al. Relationship of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease and its inflammation progression in non-obese adults[J]. Hepatol Res, 2017, 47(3): E104-E112. DOI: 10. 1111/hepr. 12734.
- [13] Xu C, Wan X, Xu L, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: One stone hits two birds[J]. J Hepatol, 2015, 62(6): 1412-1419. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2015. 01. 019.
- [14] Huang Q, Yu J, Zhang X, et al. Association of the serum uric acid level with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Rep, 2016, 5(2): 188-192. DOI: 10. 3892/br. 2016. 698.
- [15] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, et al. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features. : Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment[J]. Hepatol Res, 2016, 46(11): 1074-1087. DOI: 10. 1111/hepr. 12656.
- [16] Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, et al. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(9): 1031-1035. DOI: 10. 1097/MEG. 0000000000000931.
- [17] 陈玉帅. 非酒精性脂肪性肝病与酒精性肝病 2016 研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 3(25): 181-186.
- [18] 赵旭, 刘寿荣, 冯仙菊, 等. 从氧化应激谈白藜芦醇对高尿酸介导的非酒精性脂肪肝大鼠的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1193-1195, 1112. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2016. 05. 049.
- [19] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes[J]. Lab Invest, 2014, 94(10): 1114-1125. DOI: 10. 1038/labinvest. 2014. 98.

(下转第 067 页)

- tis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(12):1161-1170. DOI: 10.1056/NEJMra1506330.
- [16] 洪珊, 贾继东. 继发性硬化性胆管炎的诊断和治疗进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2012, 35(1):2-4, 13.
- [17] Doherty B, Nambudiri VE. Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(1):2. DOI: 10.1007/s11894-017-0542-4.
- [18] Sandrasegaran K, Menias CO. Imaging in autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease of the Abdomen [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(3):603-619. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.04.007.
- [19] Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Clin Radiol*, 2016, 71(3):203-210. DOI: 10.1016/j.crad.2015.10.024.
- [20] Goodchild G, Pereira SP. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(5):841-850. DOI: 10.3904/kjim.2018.018.
- [21] Yeh MJ, Kim SY, Jhaveri KS, et al. Imaging of autoimmune biliary disease [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(1):3-18. DOI: 10.1007/s00261-016-0903-8.
- [22] Madhani K, Farrell JJ. Management of autoimmune pancreatitis [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018, 28(4):493-519. DOI: 10.1016/j.giec.2018.05.002.
- [23] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D. Primary sclerosing cholangitis-a comprehensive review [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6):1298-1323. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- [24] Okazaki K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2018, 94(10):412-427. DOI: 10.2183/pjab.94.027.
- [25] Kamisawa T, Okazaki K. Diagnosis and treatment of IgG4-Related disease [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 401:19-33. DOI: 10.1007/82_2016_36.
- [26] Bi Y, Hart PA, Law R, et al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting [J]. *Pancreatol*, 2016, 16(3):391-396. DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.017.
- [27] Goyal J, Barkin JA, Barkin JS. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis [J]. *Gut*, 2018, 67(3):591. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314460.
- [28] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(7):1688-1699. DOI: 10.1002/art.39132.

(收稿日期 2020-01-09)

(本文编辑:石俊强)

(上接第 062 页)

- [20] Lanaspá MA, Sanchez-lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and-independent fatty liver [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48):40732-40744. DOI: 10.1074/jbc.M112.399899.
- [21] Nishikawa T, Nagata N, Shimakami T, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates insulin resistance and diet-induced steatohepatitis in mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):815. DOI: 10.1038/s41598-020-57784-3.
- [22] Kang DH, Ha SK. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Antioxidant and Pro-oxidant [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(1):1-6. DOI: 10.5049/EBP.2014.12.1.1.
- [23] Wan X, Xu C, Lin Y, et al. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4):925-932. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.022.
- [24] Billet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome [J]. *ISRN Rheumatol*, 2014, 2014:852954. DOI: 10.1155/2014/852954.
- [25] Bergheim I, Weber S, Vos M, et al. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin [J]. *J Hepatol*, 2008, 48(6):983-992. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.035.
- [26] Lattanzi S, Provinciali L. Acute-Onset Sleepiness and Decrease in Consciousness [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1):117-118. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2823.
- [27] Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3):F826-F834. DOI: 10.1152/ajprenal.00012.2017.
- [28] Xie Y, Wang M, Zhang Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e67152. DOI: 10.1371/journal.pone.0067152.

(收稿日期 2020-01-14)

(本文编辑:石俊强)