

基于动物模型的高尿酸肾病病理及分子机制研究进展

包方奇¹, 屠海烨², 方明笋³, 张 倩³, 陈民利³

(1. 复旦大学附属华山医院, 上海 200032; 2. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 3. 浙江中医药大学中医药科学院, 杭州 310053)

[摘要] 尿酸是人类嘌呤代谢的终产物, 其过度积累会导致高尿酸血症。高尿酸血症与慢性肾病的关系密切, 被认为是后者的独立危险因素, 因此由高尿酸血症诱导的慢性肾病也被称为高尿酸肾病。21世纪以来, 随着尿酸致病作用研究逐渐深入, 以及高尿酸血症动物模型构建的发展, 尿酸的致病机制逐渐被揭开, 对其诱导慢性肾病的病理生理机制研究也有了重要进展, 但对其病理分子机制的认识仍有很大不足。因此, 新型的动物模型或造模方式或许能够给高尿酸血症及相关慢性肾病的机制研究提供更好的契机。本文从氧化应激、炎症、自噬、纤维化和肠道微生物等方面介绍高尿酸肾病病理分子机制的研究进展: 氧化应激方面, 尿酸在细胞内通过黄嘌呤氧化酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、线粒体诱导氧化应激并损伤细胞; 炎症方面, 尿酸晶体可以激活 NLRP3 炎症小体并启动炎症瀑布, 但关于游离尿酸的促炎作用尚存争议; 自噬方面, 有研究支持促进自噬可缓解尿酸诱导的炎症, 也有研究支持完全相反的结论; 纤维化方面, 上皮间质转化是尿酸引起肾小球硬化和肾小管间质纤维化的重要机制, 大量研究寻找了尿酸引起肾组织上皮间质转化的不同信号通路; 肠道微生物方面, 有益的菌群可通过合成短链脂肪酸、减少尿素肠肝循环、减少尿酸生成保护肾脏。本文旨在帮助人们理解高尿酸血症与慢性肾病之间的复杂关系, 为进一步进行相关研究和新药研发提供参考。

[关键词] 高尿酸血症; 高尿酸肾病; 病理机制; 动物模型

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2024)02-0180-12



Advances in Research on Pathological and Molecular Mechanism of Hyperuricemic Nephropathy Based on Animal Models

BAO Fangqi¹, TU Haiye², FANG Mingsun³, ZHANG Qian³, CHEN Minli³

(1. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. College of Pharmacy, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 3. Academy of Chinese Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Correspondence to: CHEN Minli (ORCID: 0000-0003-1911-9397), E-mail: cml991@126.com

[ABSTRACT] Uric acid (UA), the final product of human purine metabolism, can cause hyperuricemia (HUA) when excessively accumulated. HUA is closely linked to chronic kidney diseases (CKD) and is considered an independent risk factor. Hyperuricemic nephropathy, a form of CKD induced by HUA, has seen significant advances in understanding through research into the pathogenic roles of uric acid and the development of HUA animal models. Although progress has been made in understanding the pathophysiological mechanisms by which UA induces CKD, much remains to be learned about its pathological molecular mechanisms. New approaches in animal modeling or the selection of model animals may potentially lead to significant breakthroughs in research on hyperuricemia as well as related CKD. This paper reviews the research progress on the molecular mechanisms of hyperuricemic nephropathy, focusing on oxidative stress, inflammation, autophagy, fibrosis, and gut microbiota. Oxidative

[基金项目] 浙江省基础公益研究计划项目“多因素诱导高尿酸肾病大鼠模型方法的改良与评价研究”(LTGD23C040003)

[第一作者] 包方奇(2000—), 男, 复旦大学临床五年制华山班在读本科生, 专业方向: 临床医学。E-mail: fq15888947763@126.com

[通信作者] 陈民利(1963—), 女, 硕士, 博士研究生导师, 教授, 研究方向: 实验动物与比较医学。E-mail: cml991@126.com。ORCID: 0000-0003-1911-9397

stress is induced by uric acid intracellularly through xanthine oxidase, NADPH oxidases, and mitochondria, leading to cellular damage. In terms of inflammation, uric acid crystals can activate the NLRP3 inflammasome, triggering an inflammatory cascade. The role of free uric acid as a pro-inflammatory agent, however, remains controversial. Depending on the study conducted, autophagy has been found to either alleviate or exacerbate inflammation induced by uric acid. Fibrosis, particularly through epithelial-mesenchymal transition (EMT), is a major mechanism by which uric acid causes glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Extensive research has explored various signaling pathways involved in uric acid-induced EMT. Beneficial gut microbiota protect the kidneys by synthesizing short-chain fatty acids, reducing urea's enterohepatic circulation, and decreasing uric acid production. This paper aims to enhance understanding of the complex relationships between HUA and CKD, serving as a reference for further research and new drug development.

[Key words] Hyperuricemia; Hyperuricemic nephropathy; Pathological mechanism; Animal model

在人类和部分灵长类动物体内，尿酸是嘌呤的代谢终产物，主要在肝脏、肠道和血管内皮中生成^[1]。大多数哺乳动物与人类不同，它们体内的尿酸氧化酶（urate oxidase, UOX）能将尿酸分解成尿囊素，并进一步将尿囊素分解成尿素。因此，人类的血清尿酸水平一般比其他哺乳动物高出3~10倍^[2]。当人类血清中尿酸浓度过高时，即可诊断为高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）。HUA可引起痛风和尿路结石等疾病，并与糖尿病、心血管疾病和肾脏疾病等息息相关。

HUA与慢性肾病（chronic kidney disease, CKD）正向相关早已被公认，但是二者的因果关系尚有争议，在不同研究中还出现了不一致的结果^[3-7]。主流观点认为，HUA是慢性肾病的独立危险因素，由HUA诱导的慢性肾病也被称为高尿酸肾病，降尿酸治疗可以作为慢性肾病的防治手段之一^[8]。随着对尿酸致病作用的深入研究以及HUA动物模型构建的发展，尿酸诱导慢性肾病的病理生理学机制也逐渐清晰。本文综述了高尿酸肾病的病理分子机制以及相关动物模型的最新研究进展，一方面有助于人们从微观角度理解HUA与慢性肾病的复杂关系，另一方面也为高尿酸肾病的防治研究和药物研发提供新的思路。

1 HUA与高尿酸肾病及其相关的动物模型

1.1 HUA

HUA的定义是血清中尿酸质量浓度大于6.8 mg/dL^[9]。当尿酸浓度大于该值时，尿酸将以尿酸单钠盐晶体（monosodium urate, MSU）的形式析出。HUA的病因是尿酸过度生成或排泄障碍。高嘌呤饮食、骨髓增殖性疾病、遗传病、肿瘤溶解综合征、过量果糖和

乙醇摄入等都会导致尿酸生成增加^[10]。肾脏是尿酸的主要排泄器官（约70%），其次是肠道（约30%）^[11]。尿酸在肾脏排泄包括分泌与重吸收两个过程。分泌相关的蛋白主要是有机阴离子转运蛋白1和3（organic anion transporter 1和3, OAT1和OAT3）、人类多药抗性蛋白4（multidrug resistance protein 4/ATP binding cassette subfamily G member 4, MRP4/ABCG4）及乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein/ATP binding cassette subfamily G member 2, BCRP/ABCG2）。重吸收蛋白主要包括位于近端肾小管上皮细胞顶端膜上的尿酸阴离子转运蛋白1（urate anion transporter 1, URAT1）、有机阴离子转运蛋白4（organic anion transporter 4, OAT4）和同时重吸收尿酸和葡萄糖的葡萄糖转运蛋白9（glucose transporter 9, GLUT9）^[12-13]。分泌和重吸收蛋白的缺陷会导致HUA。例如，*Abcg-2*基因敲除的小鼠由于肠道尿酸排泄减少，血清尿酸升高^[10]；胰岛素抵抗可上调URAT1表达，增强尿酸重吸收，进而引起HUA^[14]。

HUA最典型的并发症是痛风和痛风性关节炎。除此之外，HUA还与代谢综合征、心脑血管疾病和肾脏疾病等有很高的相关性。在20世纪末，人们曾否认过HUA对肾脏的致病作用^[10]。但自21世纪以来，越来越多的证据表明尿酸是慢性肾病的独立危险因素，这才引起了人们对高尿酸肾病、血尿酸干预临界点的全新讨论^[13,15]。

1.2 高尿酸肾病

广义的高尿酸肾病包括继发于肿瘤溶解综合征的急性肾损伤、尿酸结石引起的尿路梗阻，以及长期HUA引起的慢性肾病^[13]。本文讨论的是狭义的高尿酸肾病，即长期HUA引起的慢性肾病。高尿酸肾病的

症状与一般慢性肾病相同, 常见表现为镜下血尿和蛋白尿、水肿、肾性高血压、多饮多尿, 有进展为终末期肾病的风险^[16]。近年来, 慢性肾病的危害性使人们反复讨论HUA与慢性肾病的关系, 以期深入探究HUA引发慢性肾病的具体机制。

1.3 HUA动物模型

啮齿类是常用的HUA造模动物。目前用以定义小鼠HUA的确切浓度尚无定论^[9]。通常用以升高啮齿类动物血尿酸浓度的方法有抗UOX、增加尿酸合成、抑制尿酸排泄。

抗UOX方面, 第一类方法是基因修饰。*Uox*基因敲除可使129/SvEv小鼠的血清尿酸质量浓度升高至 (8.7 ± 2.3) mg/dL (雄) 或 (7.1 ± 1.6) mg/dL (雌) 水平 [野生型为 (0.9 ± 0.3) mg/dL], 符合人类HUA标准。但由于尿酸盐沉积, 这种方法建模的动物肾脏损伤严重, 小鼠死亡率高; 而且*Uox*基因缺失的纯合子具有胚胎致死性。因此, *Uox*基因敲除模型并非理想的HUA造模方法^[9]。第二类方法是使用氧嗪酸钾 (oxonic acid potassium salt) 抑制UOX, 可引起血清尿酸浓度升高2~3倍, 继而可出现UOX代偿性升高导致的血尿酸浓度下降。因此, 单独使用氧嗪酸钾的HUA造模并不稳定^[17]。

目前, 最常见的稳定造模方法是在用氧嗪酸钾抗UOX的基础上增加尿酸合成。常见的增加尿酸合成的方法有酵母膏饲喂, 以及腺嘌呤、次黄嘌呤饲喂或腹腔注射。

抑制尿酸排泄也有基因修饰与药物应用两种方法。前者的代表性工作是, DeBosch等^[18]使用Cre-LoxP技术在C57BL/6小鼠中肠道特异性地敲除*GLUT9*基因。*GLUT9*蛋白在肾脏中重吸收尿酸, 却在肠道中负责尿酸排泄。因此, 肠道*GLUT9*基因敲除可升高血尿酸, 并引起代谢综合征, 包括自发性高血压、高脂血症和体脂增加等。抑制尿酸排泄的常用药物为乙胺丁醇^[19]。乙胺丁醇是抗结核药, 临床发现使用乙胺丁醇抗结核治疗的患者出现了血尿酸升高和尿酸排泄分数显著减少的情况, 然而其确切机制尚未阐明^[20]。

长期的HUA可诱发肾损伤, 因而维持高浓度的血尿酸即可作为高尿酸肾病的造模方法。但值得注意的是, 腺嘌呤具有较强的肾毒性, 在高尿酸肾病造模过程中应谨慎使用。

此外, 在长期的进化中, 啮齿类动物已经与UOX存在及很低的血尿酸浓度相适应。6.8 mg/dL是人类

HUA的诊断临界点, 但是也许远小于6.8 mg/dL的血尿酸也足以对实验动物产生潜在损害。因此, 研究者们尚不能确定啮齿类动物HUA的确切标准。幸运的是, 新的研究发现, 除了啮齿类动物外, 鸟类也具有HUA造模的潜力。例如, Hong等^[21]报道了仅高蛋白喂饲可诱导家鸡出现长期稳定的HUA, 且并发了痛风和肾损伤; 这与人类临床HUA的发病原理相似。当然, 考虑到鸟类与人类在物种谱系上相距较远, 研究者们尚需进一步研究以确定鸟类HUA造模的意义。

2 高尿酸肾病的病理学分子机制

2.1 HUA诱导的氧化应激损伤肾脏

人们早已认识到尿酸在细胞内外表现出不同的氧化特性, 即在细胞外表现出抗氧化性, 而在细胞内则诱导氧化应激。尿酸诱导的氧化应激对血管内皮细胞和肾小管上皮细胞产生损伤被认为是高尿酸肾病的重要致病机制^[22]。目前, 人们认为尿酸是通过黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 [nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, NOX] 和线粒体3种途径诱导氧化应激^[23]。

黄嘌呤氧化还原酶 (xanthine oxidoreductase, XOR) 有黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XDH) 和XO两种存在形式, 作用是氧化黄嘌呤和次黄嘌呤生成尿酸, 区别是XDH用 NAD^+ 为底物并产生NADH, 而XO用 O_2 为底物产生 O_2^- 或 H_2O_2 。血管内皮中, XOR多以XO形式存在。生理条件下, XO产生适量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 而ROS在血管中起抗感染作用^[23]; 在病理条件下, XO大量氧化黄嘌呤, 生成过多尿酸和ROS, 引起继发损伤。更有趣的是, 其他来源的ROS可以增强XO活性, 并通过XO产生更多的ROS^[24]。这种ROS生成的正反馈是一种抗感染机制, 但也会成为细胞损伤的帮手^[25]。这也意味着, 在一些细胞中XO即使少量, 也可能被ROS过度激活, 而成为产生ROS的主要来源^[26]。

NOX的主要功能是催化ROS生成。NOX2在中性粒细胞中大量表达, 激活时产生的大量ROS可杀伤病原体, 起到防御功能。NOX4在成人肾中表达最多, 在内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞中也有表达。在针对尿酸与动脉粥样硬化关系的研究中发现, 尿酸可刺激各种细胞中NOX产生ROS, 引起细胞内NO生物利用度降低、内皮素-1 (endothelin-1, EP-1) 表达增加、蛋白硝基化和脂质过氧化^[22,27]等, 这些都是引

发炎症和内皮病变的上游因素。值得注意的是, ROS 不仅是一种效应分子, 还是细胞信号转导的第二信使。例如, Chao 等^[27] 通过体外实验发现, 在人动脉平滑肌细胞中, 尿酸刺激产生的 ROS 通过细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) - 激活蛋白 1 (activator protein-1, ERK-AP1) 诱导 ET1 表达; Sautin 等^[22] 发现尿酸通过激活 NOX 产生的 ROS 在脂肪细胞中可引起丝裂原活化蛋白激酶 p38 和 ERK1/2 表达增加; Zhuang 等^[28] 研究显示, 尿酸刺激产生的 ROS 通过激活 ERK1/2 引起肾系膜细胞增殖。事实上, Sautin 等^[22] 研究还发现, 在前脂肪细胞中, 尿酸无法通过 NOX 增加 ROS, 这可能是由于成熟脂肪细胞有更多的基础 ROS。总的来说, 尿酸与 NOX-ROS 系统之间的交互作用比较复杂; 由于 NOX 在肾脏中具有特异性, 因此推测进一步研究肾 NOX4 也许可以帮助人们更深刻地了解高尿酸肾病发生过程中的氧化应激现象。

线粒体作为细胞能量代谢的中心和氧化磷酸化的场所, 其通过电子传递产生 ROS。许多研究显示, 长期的 HUA 会导致线粒体紊乱。Cristóbal-García 等^[29] 同时建立了大鼠的短期和长期 HUA 模型, 研究认为 HUA 是通过长期氧化应激导致线粒体紊乱; Hong 等^[30] 的体外实验结果显示, 尿酸通过未知方式改变人脐静脉内皮细胞的线粒体钠钙交换蛋白通透性, 引起线粒体钙超载; Su 等^[31] 则认为, Rho 及其相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 信号通路发挥作用。作为细胞能量代谢中心, 线粒体与细胞凋亡、5' 磷酸腺苷活化的蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP) -activated protein kinase, AMPK] 通路、哺乳动物雷帕霉素靶向蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等都有密切联系, 尿酸通过线粒体途径产生的 ROS 将对细胞产生深远影响^[32]。

继发于氧化应激的肾损伤表现在很多方面, 包括炎症因子释放、干扰 NO 功能、DNA 损伤、诱导细胞凋亡等^[32-33]。值得一提的是, Komori 等^[34] 通过体外研究发现了一个继发于氧化应激的细胞内尿酸累积机制, 即人脐静脉内皮细胞中尿酸诱导的 ROS 抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 即 Akt) 磷酸化, 导致膜定位的 ABCG2 减少, 进而使尿酸外排受阻并在细胞内积累, 最终引起内皮细胞功能障碍。

2.2 HUA 引起肾脏炎症

2.2.1 尿酸晶体引起的炎症

MSU 的促炎作用是公认的^[35]。MSU 是一种损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern,

DAMP) 分子, 会被抗原呈递细胞表面的模式识别受体 (pattern recognition receptor, PPR) 识别, 由此激活免疫系统^[36]。在这个过程中, 巨噬细胞可能起到了关键作用, 包括核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路激活、趋化因子释放与炎症细胞募集、高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 及炎症因子的释放等^[37-38]。Valimäki 等^[39] 通过体外实验发现, MSU 能强化由脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活的人原代巨噬细胞, 通过 Src/富含脯氨酸的蛋白酪氨酸激酶 2 (proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2)/磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 信号通路分泌组织蛋白酶 (cathepsin)、白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN) 等, 产生更强大的炎症风暴。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 是人类先天免疫的重要组成部分, 近年来其在肾炎中的作用备受关注。NLRP3 小体有 3 个部分: 核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 样受体蛋白、衔接蛋白即凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC) 和效应蛋白即半胱天冬酶 1 前体 (procaspase-1)^[40]。MSU 作为 DAMP, 可以被 NOD 样受体识别, 激活 NLRP3, 而后 ASC 的 C 端募集并剪切 procaspase-1 为 caspase-1, 后者进一步剪切 IL-1 和 IL-18 的前体 proIL-1 和 proIL-18 为 IL-1 和 IL-18, 产生下游的炎症瀑布。而 proIL-1 和 proIL-18 可以来自 MSU 介导 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 对 NF- κ B 的激活^[41]。活化的 caspase-1 还可以将活化的消皮素 (gasdermin D, GSDMD) 剪切为 GSDMD-N, 启动细胞焦亡^[42]。除了激活先天免疫外, MSU 还激活适应性免疫。与经典的 T 细胞活化途径不同, MSU 在没有抗原呈递细胞的情况下能直接激活 T 细胞并刺激其增殖^[43]。最后, 值得一提的是, MSU 引起细胞损伤的机制并不完全依赖于炎症反应, 它还可以通过氢键和疏水键黏附在肾脏上皮细胞上, 从而引起细胞损伤^[44]。

2.2.2 游离尿酸引起的炎症

游离尿酸能否引起炎症尚存在争议, 但大量的证据使人们倾向于认为游离尿酸具有促炎作用^[45]。上文已经提到尿酸在细胞内的促氧化作用及其与 NOX、ERK9 通路的联系, 而 ROS 激活 NLRP3 的机制尚不清楚^[33]。一种可能的解释是, ROS 增加促使硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin interacting protein, TXNIP)

与 NLRP3 结合, 并激活 NLRP3^[46]。有趣的是, 线粒体与 NLRP3 具有关联性。首先, 损伤的线粒体通过释放 ROS 激活 NLRP3; 其次, 损伤的线粒体导致乙酰化 α 微管蛋白累积, 有助于 ASC 以动力蛋白依赖的方式靠近 NLRP3^[47]; 再者, 线粒体本身通过内膜心磷脂向外膜转移, 提供信号平台参与 NLRP3 的活化^[40,48]。由此可见, 游离尿酸、ROS、线粒体、NLRP3 这 4 者之间的关系是非常复杂的。最后, Xiao 等^[49] 使用人原代近端小管上皮细胞进行体外实验发现, TLR4 在游离尿酸激活 NLRP3 的过程中是不可或缺的; Crisan 等^[50] 发现, 游离尿酸破坏人外周血单核细胞中 IL-1 β /IL-1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) 平衡。以上这些研究均有待动物实验的证实。

AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 可感受细胞能量代谢并做出调节。活化的 AMPK 通过抑制 mTOR1 来抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 和 NOX。许多研究认为, 游离的尿酸抑制了 AMPK 活化, 增加了 HIF-1 α 和 NOX 来源的 ROS^[51], 进而激活 NLRP3。事实上, HIF-1 α 也是促进细胞上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和纤维化的因子之一^[52]。Yang 等^[53] 用脂联素激活近端肾小管上皮细胞中的 AMPK, 观察到在体外尿酸引起的肾近端小管上皮细胞炎症得到缓解。

Yin 等^[54] 发现在人脐静脉内皮细胞中, 游离尿酸也可能通过 K⁺ 外流促进 NLRP3 小体激活, 但尚不清楚 ROS 在这一过程中发挥的作用。值得注意的是, Na⁺-K⁺-ATP 酶 (NKA) 的损伤可能同时造成了 K⁺ 外流与 NLRP3 的激活。Xiao 等^[55] 发现, 尿酸引起近端肾小管上皮细胞中 NKA 活性下降, 后者与 Src 蛋白解偶联, Src 蛋白被激活, 进而激活 NLRP3 炎症小体。Xiao 等^[56] 进一步研究发现, AMPK 的激活可以逆转上述过程。考虑到线粒体为 NKA 提供 ATP, 研究人员认为尿酸可能是通过线粒体对 NKA 产生损伤的。

近年来, 也有研究提出了不支持游离尿酸促炎作用的证据。例如, Ma 等^[57] 通过 *Glut9* 基因敲除小鼠实验, 试图说明尿酸在肾功能不全中充当先天免疫的负向调节剂; Sellmayr 等^[58] 同样使用 *Glut9* 基因敲除小鼠进行实验, 结果显示游离尿酸对慢性肾病的进展无促进作用; Alberts 等^[59] 在体外培养条件下用游离尿酸刺激人原代单核细胞和人急性单核细胞白血病细胞系, 实验结果支持游离尿酸不激活先天免疫; 而且 Brovold 等^[35] 使用健康男性来源的全血悬液, 得到了

与 Alberts 一致的结论。最值得注意的是, Ma 等^[60] 提出不同的游离尿酸制备方法是不同实验产生矛盾结果的原因。有的方法会导致微小 MSU 析出, 以致于被有的实验误认为是由游离尿酸引起的致炎作用, 实际上是由微小 MSU 产生的。

2.3 HUA 引起的自噬对肾病的影响

自噬是一种细胞自净行为, 该过程通过溶酶体途径降解受损细胞器和错误折叠的蛋白, 对细胞起保护作用^[61]。自噬与炎症具有拮抗关系。自噬激活后通过靶向泛素化炎症小体, 促进后者降解以缓解尿酸导致的炎症, 包括减少 ROS 产生和阻断下游炎症反应^[62-63]。Hu 等^[64] 通过大鼠实验进一步支持了这一点。需要指出的是, AMPK 是自噬的重要激活剂。作为细胞能量代谢的监察者, AMPK 被 AMP/ATP 的失衡激活, 通过磷酸化 Unc-51 样激酶 1 (UNC-51-like Kinase 1, ULK1)、抑制 mTOR1、磷酸化叉头转录因子 O 亚型 (forkhead box O 3, FOXO) 激活自噬^[65]。激活 AMPK 可缓解尿酸引起的炎症也可能与自噬有关。

有趣的是, 许多研究发现了自噬对高尿酸肾病的负面作用。Bao 等^[63] 同时做了大鼠肾间质成纤维细胞的体外实验和大鼠体内实验, 证实自噬抑制剂 3-MA 可缓解高尿酸肾病大鼠的肾纤维化。对此可能的解释是, 在尿酸对细胞的长期刺激过程中, 自噬通过长期抑制急性炎症, 诱使细胞在表观遗传学层面发展为慢性低度炎症。Hu 等^[66] 通过体外实验提出了另一个解释: 研究人员发现抑制自噬避免了人肾近曲小管上皮细胞系 HK-2 细胞的焦亡, 认为自噬引起炎症的原因可能是破裂的自噬泡释放了组织蛋白酶 B (cathepsin B, CTSB), 后者是 NLRP3 的强激活剂。Hu 与先前 Maejima 的观点部分冲突。Maejima 等^[36] 认为 MSU 作为异常入侵物被溶酶体识别并包裹, 但溶酶体并不能降解 MSU。当溶酶体被内含的 MSU 损伤时, 另一个溶酶体会来吞噬这个受损的溶酶体, 从而避免溶酶体酶的外释^[67]。

2.4 高尿酸肾病中的肾纤维化

肾纤维化是慢性肾病的终末期表现, 包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化。有证据表明, HUA 通过肾小球硬化和肾小管间质纤维化引起或加剧慢性肾病^[36]。

2.4.1 肾小球硬化

上皮间质转化 (endothelial-to-mesenchymal transition, EndoMT) 是肾小球硬化以及肾纤维化的重要原因。上文已提到尿酸对血管内皮细胞的影响包括

促进ROS生成、降低NO生物利用度、增加ET-1表达等。ET-1是缩血管剂，NO是扩血管剂，二者的长期失衡可能引起继发于高血压的肾小球动脉硬化^[68]，后期可导致EndoMT。近年来，Yang等^[69]通过体外实验证明，尿酸激活了人脐静脉内皮细胞的RAS系统，提高了肾素（原）受体[（pro）renin receptor，PRR]的表达，而PRR被认为是促进肾纤维化的因素之一^[70]。Ko等^[71]兼顾了体内体外实验，发现尿酸通过诱导氧化应激和糖萼脱落诱导人脐静脉内皮细胞的间质化转变。总的来说，尿酸对EndoMT的作用机制尚需进一步阐明。另外，尿酸对肾小球系膜细胞（glomerular mesangial cells，MCs）的影响也可能参与了肾小球硬化的过程。上文已提到，Zhuang等^[28]认为尿酸通过NOX-ROS激活ERK1/2，扩增了MCs，而Albertoni等^[72]则认为血管紧张素II在系膜细胞增殖中起到了关键作用。

2.4.2 肾小管间质纤维化

尿酸诱导的肾小管间质纤维化中，EMT起到了重要的作用^[73]。EMT发生的经典途径是，转化生长因子（transforming growth factor β ，TGF- β ）激活TGF- β 受体复合物，磷酸化Smad2/3，后者从受体上解离并与细胞质中的Smad4形成复合物，在细胞核中作用于转录调节因子Slug/Snail，而Slug/Snail抑制E-钙黏蛋白（E-cadherin，E-Cad）表达，诱发EMT^[74]。Jak/信号传导和转录激活因子（janus kinase/signal transducers and activators of transcription，STAT）通路，与TGF- β /Smad通路有交叉。Ren等^[75]用非瑟汀同时抑制高尿酸肾病模型小鼠的Jak/STAT与TGF- β /Smad通路或许能佐证这一点。Wang等^[76]用基因敲除小鼠证明，NLRP3通过增强TGF- β 1信号转导和激活Smad2/3来促进肾小管EMT，且该作用仅需要NLRP3而不是完整的炎症小体参与，提示尿酸介导NLRP3启动EMT的途径。事实上，先前Romero等^[77]就已经发现了Smad与NLRP3的共定位作用，尽管至今不知道二者产生联系的具体机制。Tao等^[78]研究发现，用ERK1/2抑制剂可减轻尿酸诱导的大鼠肾上皮EMT，并且ERK1/2可以直接与Snail启动子区域结合，调节Snail表达。Zha等^[79]认为ERK1/2的活化促进了ET-1的表达，进而诱导EMT发生。有趣的是，ERK1/2还通过调节其配体Jagged-1的表达来调节Notch信号转导，并通过多个反馈回路与Wnt/ β -catenin通路相连^[78]。 β -catenin是一种完整的E-钙黏蛋白。E-钙黏蛋白是snail的下游产物之一，也是EMT的标志物之一。研究表明，Wnt/ β -catenin

通路在肾小管上皮细胞中与MMPs有关，且持续激活会损伤肾小管细胞^[80]。另外，Zhao等^[81]通过大鼠模型研究发现，血清反应蛋白（serum response factor，SRP）在尿酸所致的肾小管上皮EMT中发挥作用。Shi等^[82]通过体内体外实验发现，抑制zeste同源物2增强子可缓解EMT，这为治疗HUA诱发的慢性肾脏疾病提供了新思路。

2.5 HUA通过改变肠道微生物损害肾脏

人肠道微生物有约1 950种^[83]，它们维持着肠道环境稳态并影响宿主的新陈代谢，另外有1/3的尿酸通过肠道排泄。随着高尿酸患者与正常人之间肠道菌群存在显著差异的报道以及“肠-肾轴”的提出^[84-85]，人们推测研究肠道微生物群在高尿酸肾病中的作用或许能给高尿酸肾病的预防和治疗带来新的可能性。首先，因为短链脂肪酸（short chain fatty acids，SCFAs）对慢性肾病具有保护作用，生产SCFAs的相关菌株丢失可能是高尿酸肾病的致病因素之一^[86]。SCFAs的作用包括：丙酸盐和丁酸盐（2种SCFAs）为肠上皮细胞提供了能量，以促进尿酸通过主动转运排泄^[87]；丁酸能调节免疫细胞，减少炎症反应^[88]；SCFAs通过改善胰岛素抵抗，降低血尿酸。其次，肠道微生物改变会影响尿酸的肠肝循环。Pan等^[89]发现，高尿酸肾病大鼠肠道中能分解尿酸的菌株丰度显著增加，这会促进尿素肝肠循环，导致血清尿素升高，加重肾损伤。再次，病理状态下的肠道微生物群通过破坏肠壁来促进高尿酸肾病：肠道菌群失调使肠壁受损，通透性增加，细菌或细菌产物（如脂多糖）入血，促进炎症反应，而慢性炎症又进一步使肠道微生物失调，形成恶性循环^[90]。最后，Zhao等^[91]发现一些乳酸杆菌通过与XO竞争性地消化嘌呤而减少尿酸生成，而乳酸杆菌是常见的益生菌，这提示高嘌呤饮食引起的HUA可能与肠道微生物分解嘌呤过少有关。

上述这些机制研究结果说明不良的肠道微生物群对肾产生负面影响，但不能回答这样的不良微生物群究竟是继发于HUA还是继发于肾损伤，又或是造成HUA的原因同时引起了肠道微生物改变。Liu等^[92]将HUA造模大鼠的粪便移植到用抗生素喂养的非造模大鼠肠道内，发现后者的血清尿酸升高，但尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、血清肌酐（serum creatinine，Scr）等肾功能指标没有显著改变，这说明HUA对肾的致病作用至少不完全依赖肠道微生物；同时，他们发现与不饲喂抗生素的HUA大鼠相比，饲喂抗生素的HUA大鼠显示有更低的血尿酸浓度，但肾功能指标没

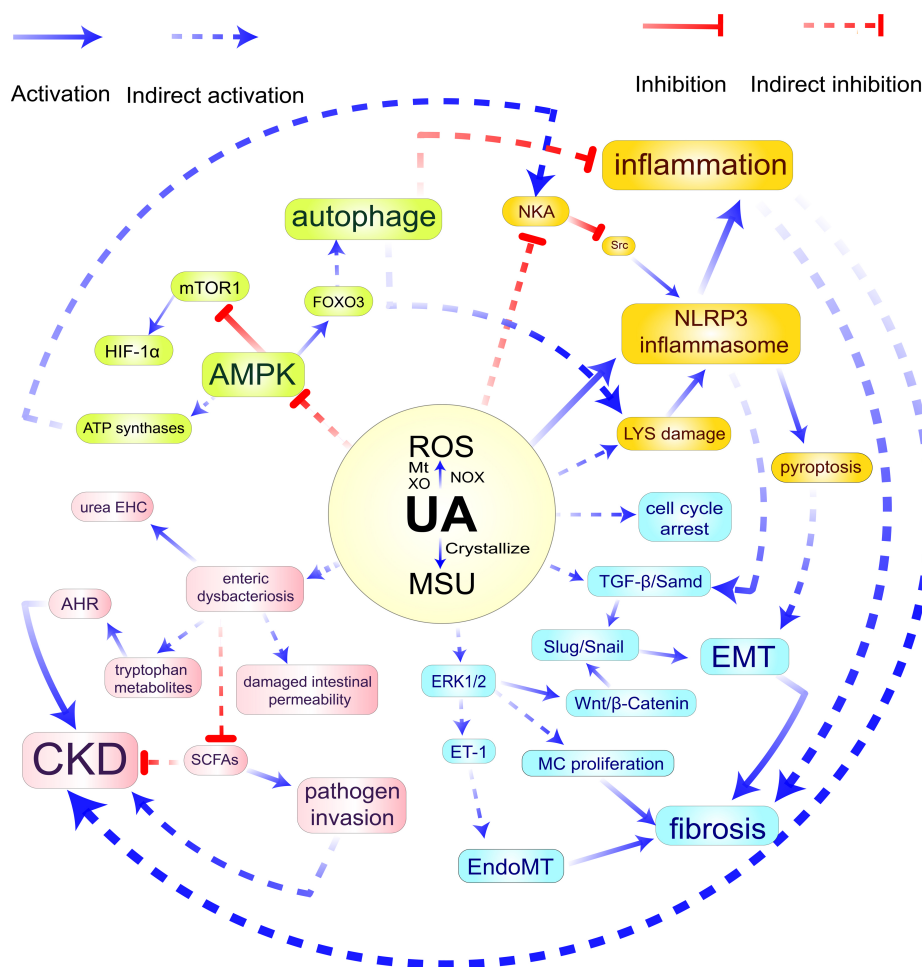
有显著差别,这或许提示高尿酸诱导肾病过程中肠道微生物的作用很有限。当然,以上推论尚缺乏进一步的研究支持。值得一提的是,由于技术限制,目前大量研究仅在“属”水平以上讨论微生物。在未来,为了进一步探究血尿酸、肠道微生物和慢性肾炎之间的因果联系,解释肠道微生物群被影响和产生影响的分子机制,定位特定菌株是必要的。

3 总结与展望

以上从氧化应激、炎症、自噬和纤维化几个方面回顾了近年来人们对高尿酸肾病病理学分子机制的研究进展,总结如图1所示。随着高尿酸肾病受重视程

度的增加、基础医学的发展和组学技术的进步,高尿酸肾病的致病机制将在微观上被阐释得越来越清晰,这对讨论HUA与慢性肾病之间的因果关系,尤其是关于游离性尿酸促炎作用的微观解释具有重要意义,因为这决定了轻度/无症状HUA是否是慢性肾病的独立致病因素,也将决定相关指南对HUA管理的临床建议。

目前,美国风湿病学会推荐将别嘌醇或非布索坦作为一线降酸药^[93],这两种药物也是治疗高尿酸肾病的最常用药。然而,别嘌醇容易引起严重的过敏反应,且其排泄依赖于肾功能的完整性,所以其使用往往有剂量限制^[15]。非布索坦则被报道有可能与心血管疾病意外的发生率相关,并且相比别嘌醇而言,



注: HUA, 高尿酸血症; NOX, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; Mt, 线粒体; XO, 黄嘌呤氧化酶; MSU, 单钠尿酸盐; LYS, 溶酶体; EMT, 上皮间质转化; MC, 肾小球系膜细胞; EndoMT, 血管内皮细胞间质化; SCFAs, 短链脂肪酸; AHR, 芳香族氨基酸受体; ET-1, 内皮素-1; NKA, 钠钾ATP酶; urea EHC, 尿素肠肝循环; ROS, 活性氧; CKD, 慢性肾病。

Note: HUA, Hyperuricemia; NOX, Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase; Mt, Mitochondria; XO, Xanthine oxidase; MSU, Monosodium urate; LYS, Lysosome; EMT, Epithelial-mesenchymal transition; MC, Mesangial cells; EndoMT, Endothelial-to-mesenchymal transition; SCFAs, Short-chain fatty acids; AHR, Aryl Hydrocarbon receptor; ET-1, Endothelin-1; NKA, Sodium-potassium ATPase; urea EHC, Urea enterohepatic circulation; ROS, Reactive oxygen species; CKD, Chronic kidney disease.

图1 高尿酸肾病的病理学分子机制示意图

Figure 1 Pathological molecular mechanism of hyperuricemic nephropathy

其全因死亡率和心血管相关的死亡率有所提升^[94]。实际临床上,因考虑到HUA患者常合并有代谢综合征、高血压、心肾疾病等心血管意外危险因素,非布索坦已很少被使用^[15]。本文中所述的高尿酸肾病病理学分子机制研究结果提示,有一些蛋白或许具有成为新药靶点的潜力,可以通过减少ROS生成、灭活炎症小体、调节自噬、阻断EMT等预防、缓解或逆转HUA引起的慢性肾病。

此外,中药对高尿酸肾病的疗效也值得关注。如Liu等^[95]通过大鼠实验证明,“滋肾清热通络药方”可调节TGF- β -Smad通路,改善肾脂肪氧化与纤维化;Li等^[96]肯定了石菖蒲介导尿酸盐转运蛋白的降尿酸作用。另外,肠道微生物群失调是高尿酸肾病的发病机制之一,对此已经发现一些中草药或药方可通过调节肠道微生物起到降酸和抗炎作用,如山茶^[97]、“祛浊通痹汤”^[98]。

目前,研究人员对高尿酸肾病的病理机制研究还存在争议和疑问。因此,对高尿酸肾病病理机制的研究思路需进一步拓展。在氧化应激方面,尿酸是如何损伤线粒体的?在炎症方面,游离的尿酸到底有没有起到作用?在自噬方面,自噬到底起到了正面还是负面的效果?在肾纤维化方面,尿酸到底如何启动肾小管上皮EMT?肠道微生物方面,究竟是哪种菌株,造成了什么程度的影响?这些将是下一阶段的研究方向。值得一提的是,在高尿酸肾病研究中,离体实验与动物实验的模型都远较临床简单,大多不能体现出临床情况的复杂性。时常有研究人员能在离体的人脐静脉内皮细胞或肾小管上皮细胞研究中得出积极的结果,但难以在动物体内得到验证。考虑到在长期进化中机体与尿酸氧化酶具有协同作用,啮齿类动物的实验结果亦可能与灵长类相去甚远。因此,造模方式或者造模动物的新选择或许能够给高尿酸相关的研究带来质的飞跃。

[作者贡献 Author Contribution]

包方奇负责论文撰写和修改;
屠海烨、方明笋和张倩参与论文撰写讨论和修改;
陈民利提出撰写思路,并负责撰写指导。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

[1] EL RIDI R, TALLIMA H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review[J]. J Adv Res, 2017,

8(5):487-493. DOI: 10.1016/j.jare.2017.03.003.

- [2] DEMIRAY A, AFSAR B, COVIC A, et al. The role of uric acid in the acute myocardial infarction: a narrative review[J]. Angiology, 2022, 73(1):9-17. DOI: 10.1177/00033197211012546.
- [3] ZOPPINI G, TARGHER G, CHONCHOL M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function[J]. Diabetes Care, 2012, 35(1):99-104. DOI: 10.2337/dc11-1346.
- [4] BADVE S V, PASCOE E M, TIKU A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(26):2504-2513. DOI: 10.1056/NEJMoa1915833.
- [5] DORIA A, GALECKI A T, SPINO C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 382(26): 2493-2503. DOI: 10.1056/NEJMoa1916624.
- [6] BELLOMO G, VENANZI S, VERDURA C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(2):264-272. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.01.019.
- [7] GOLDBERG A, GARCIA-ARROYO F, SASAI F, et al. Mini review: reappraisal of uric acid in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2021, 52(10-11):837-844. DOI: 10.1159/000519491.
- [8] SATO Y, FEIG D I, STACK A G, et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD [J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(12):767-775. DOI: 10.1038/s41581-019-0174-z.
- [9] LU J, DALBETH N, YIN H Y, et al. Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(7):413-426. DOI: 10.1038/s41584-019-0222-x.
- [10] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
- [11] MACÍAS N, GOICOECHEA M, DE VINUESA M S, et al. Urate reduction and renal preservation: what is the evidence?[J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(12): 386. DOI: 10.1007/s11926-013-0386-3.
- [12] RAFEY M A, LIPKOWITZ M S, LEAL-PINTO E, et al. Uric acid transport[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12(5): 511-516. DOI: 10.1097/00041552-200309000-00005.
- [13] EJAZ A A, NAKAGAWA T, KANBAY M, et al. Hyperuricemia in kidney disease: a major risk factor for cardiovascular events, vascular calcification, and renal damage[J]. Semin Nephrol, 2020, 40(6):574-585. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.12.004.
- [14] MCCORMICK N, O'CONNOR M J, YOKOSE C, et al. Assessing the causal relationships between insulin resistance and hyperuricemia and gout using bidirectional Mendelian randomization[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(11):2096-2104. DOI: 10.1002/art.41779.
- [15] RAMOS G K, GOLDFARB D S. Update on uric acid and the kidney[J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 24(5): 132-138. DOI:

- 10.1007/s11926-022-01069-3.
- [16] 张璐, 杨定位. 高尿酸血症肾病的诊治进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2019, 13(6):457-462. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.06.011.
- ZHANG L, YANG D W. Progress in diagnosis and treatment of hyperuricemic nephropathy[J]. Chin J Clin Electron Ed, 2019, 13(6):457-462. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.06.011.
- [17] 卢忠英, 郁建平, 朱梦琪, 等. 不同组合造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的比较研究[J]. 山地农业生物学报, 2014, 33(5):40-42, 67. DOI: 10.15958/j.cnki.sdnyswx.2014.05.009.
- LU Z Y, YU J P, ZHU M Q, et al. Comparative study of different combinations of modeling agent-induced rat model of hyperuricemia[J]. J Mt Agric Biol, 2014, 33(5):40-42, 67. DOI: 10.15958/j.cnki.sdnyswx.2014.05.009.
- [18] DEBOSCH B J, KLUTH O, FUJIWARA H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4642. DOI: 10.1038/ncomms5642.
- [19] ZHU L R, DONG Y F, NA S, et al. Saponins extracted from *Dioscorea collettii* rhizomes regulate the expression of urate transporters in chronic hyperuricemia rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 88-94. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.06.022.
- [20] BEN SALEM C, SLIM R, FATHALLAH N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout[J]. Rheumatology, 2017, 56(5): 679-688. DOI: 10.1093/rheumatology/kew293.
- [21] HONG F, ZHENG A J, XU P F, et al. High-protein diet induces hyperuricemia in a new animal model for studying human gout[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 2147. DOI: 10.3390/ijms21062147.
- [22] SAUTIN Y Y, NAKAGAWA T, ZHARIKOV S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2007, 293(2): C584-C596. DOI: 10.1152/ajpcell.00600.2006.
- [23] KIMURA Y, TSUKUI D, KONO H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22):12394. DOI: 10.3390/ijms222212394.
- [24] WAHEED Y, YANG F, SUN D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(6):1281-1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
- [25] GHERGHINA M E, PERIDE I, TIGLIS M, et al. Uric acid and oxidative stress-relationship with cardiovascular, metabolic, and renal impairment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6):3188. DOI: 10.3390/ijms23063188.
- [26] ELEFTHERIADIS T, PISSAS G, ANTONIADI G, et al. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(1):179-186. DOI: 10.1007/s11255-017-1733-5.
- [27] CHAO H H, LIU J C, LIN J W, et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(11): 1301-1312. DOI: 10.1111/j. 1745-7254.2008.00877.x.
- [28] ZHUANG Y B, FENG Q C, DING G X, et al. Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(4): F396-F406. DOI: 10.1152/ajprenal.00565.2013.
- [29] CRISTÓBAL-GARCÍA M, GARCÍA-ARROYO F E, TAPIA E, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 535686. DOI: 10.1155/2015/535686.
- [30] HONG Q, QI K, FENG Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload[J]. Cell Calcium, 2012, 51(5):402-410. DOI: 10.1016/j.ceca.2012.01.003.
- [31] SU Y, HU L T, WANG Y N, et al. The Rho kinase signaling pathway participates in tubular mitochondrial oxidative injury and apoptosis in uric acid nephropathy[J]. J Int Med Res, 2021, 49(6): 3000605211021752. DOI: 10.1177/03000605211021752.
- [32] YANG L J, CHANG B C, GUO Y L, et al. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 616-622. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1633350.
- [33] BRAGA T T, FORNI M F, CORREA-COSTA M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome[J]. Sci Rep, 2017, 7:39884. DOI: 10.1038/srep39884.
- [34] KOMORI H, YAMADA K, TAMAI I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2018, 1860(5): 973-980. DOI: 10.1016/j.bbmem.2018.01.006.
- [35] BROVOLD H, LUND T, SVISTOUNOV D, et al. Crystallized but not soluble uric acid elicits pro-inflammatory response in short-term whole blood cultures from healthy men[J]. Sci Rep, 2019, 9:10513. DOI: 10.1038/s41598-019-46935-w.
- [36] SU H Y, YANG C, LIANG D, et al. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5817348. DOI: 10.1155/2020/5817348.
- [37] YE Y, ZHANG Y, WANG B, et al. CXCR1/CXCR2 antagonist G31P inhibits nephritis in a mouse model of uric acid nephropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 1142-1150. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.077.
- [38] CHOE J Y, CHOI C H, PARK K Y, et al. High-mobility group box 1 is responsible for monosodium urate crystal-induced inflammation in human U937 macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(4):3248-3255. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.139.
- [39] VÄLIMÄKI E, MIETTINEN J J, LIETZÉN N, et al. Monosodium urate activates Src/Pyk2/Pl₃ kinase and cathepsin dependent

- unconventional protein secretion from human primary macrophages[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(3): 749-763. DOI: 10.1074/mcp.M112.024661.
- [40] WANG M, LIN X, YANG X M, et al. Research progress on related mechanisms of uric acid activating NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1):615-624. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2036620.
- [41] ISAKA Y, TAKABATAKE Y, TAKAHASHI A, et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(6):890-896. DOI: 10.1093/ndt/gfv024.
- [42] WANG G H, ZUO T, LI R. The mechanism of Arhalofenate in alleviating hyperuricemia-activating PPAR γ thereby reducing caspase-1 activity[J]. *Drug Dev Res*, 2020, 81(7):859-866. DOI: 10.1002/ddr.21699.
- [43] ELEFTHERIADIS T, PISSAS G, SOUNIDAKI M, et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4):365-369. DOI: 10.3892/br.2017.960.
- [44] KOKA R M, HUANG E, LIESKE J C. Adhesion of uric acid crystals to the surface of renal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 278(6): F989-F998. DOI: 10.1152/ajprenal.2000.278.6.F989.
- [45] JOOSTEN L A B, CRIŞAN T O, BJORNSTAD P, et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(2):75-86. DOI: 10.1038/s41584-019-0334-3.
- [46] ZHOU R B, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140. DOI: 10.1038/ni.1831.
- [47] MISAWA T, TAKAHAMA M, KOZAKI T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5):454-460. DOI: 10.1038/ni.2550.
- [48] ELLIOTT E I, MILLER A N, BANOTH B, et al. Cutting edge: mitochondrial assembly of the NLRP3 inflammasome complex is initiated at priming[J]. *J Immunol*, 2018, 200(9): 3047-3052. DOI: 10.4049/jimmunol.1701723.
- [49] XIAO J, ZHANG X L, FU C S, et al. Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5):1347-1354. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2148.
- [50] CRIŞAN T O, CLEOPHAS M C, OOSTING M, et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(4): 755-762. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206564.
- [51] KIMURA Y, YANAGIDA T, ONDA A, et al. Soluble uric acid promotes atherosclerosis via AMPK (AMP-activated protein kinase)-mediated inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):570-582. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313224.
- [52] DE FRANCESCO E M, MAGGIOLINI M, MUSTI A M. Crosstalk between Notch, HIF-1 α and GPER in breast cancer EMT[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):2011. DOI: 10.3390/ijms19072011.
- [53] YANG Q M, FU C S, ZHANG X L, et al. Adiponectin protects against uric acid-induced renal tubular epithelial inflammatory responses via the AdipoR1/AMPK signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(3):1542-1552. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4072.
- [54] YIN W, ZHOU Q L, OUYANG S X, et al. Uric acid regulates NLRP3/IL-1 β signaling pathway and further induces vascular endothelial cells injury in early CKD through ROS activation and K $^{+}$ efflux[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1):319. DOI: 10.1186/s12882-019-1506-8.
- [55] XIAO J, ZHANG X L, FU C S, et al. Impaired Na $^{+}$ -K $^{+}$ -ATPase signaling in renal proximal tubule contributes to hyperuricemia-induced renal tubular injury[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(3): e452. DOI: 10.1038/emmm.2017.287.
- [56] XIAO J, ZHU S B, GUAN H C, et al. AMPK alleviates high uric acid-induced Na $^{+}$ -K $^{+}$ -ATPase signaling impairment and cell injury in renal tubules[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(5):1-14. DOI: 10.1038/s12276-019-0254-y.
- [57] MA Q Y, IMMLER R, PRUENSTER M, et al. Soluble uric acid inhibits β 2 integrin-mediated neutrophil recruitment in innate immunity[J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3402-3417. DOI: 10.1182/blood.2021011234.
- [58] SELLMAYR M, HERNANDEZ PETZSCHE M R, MA Q Y, et al. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(12): 2773-2792. DOI: 10.1681/ASN.2020040523.
- [59] ALBERTS B M, BARBER J S, SACRE S M, et al. Precipitation of soluble uric acid is necessary for *in vitro* activation of the NLRP3 inflammasome in primary human monocytes[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(9):1141-1150. DOI: 10.3899/jrheum.180855.
- [60] MA Q Y, HONARPISHEH M, LI C Y, et al. Soluble uric acid is an intrinsic negative regulator of monocyte activation in monosodium urate crystal-induced tissue inflammation[J]. *J Immunol*, 2020, 205(3): 789-800. DOI: 10.4049/jimmunol.2000319.
- [61] CHOI A M K, RYTER S W, LEVINE B. Autophagy in human health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651-662. DOI: 10.1056/NEJMr1205406.
- [62] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3):255-263. DOI: 10.1038/ni.2215.
- [63] BAO J F, SHI Y F, TAO M, et al. Pharmacological inhibition of autophagy by 3-MA attenuates hyperuricemic nephropathy [J]. *Clin Sci*, 2018, 132(21):2299-2322. DOI: 10.1042/CS20180563.
- [64] HU J C, WU H, WANG D C, et al. Weicao capsule ameliorates renal injury through increasing autophagy and NLRP3 degradation in UAN rats[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96:1-8. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.01.001.

- [65] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2):121-135. DOI: 10.1038/nrm.2017.95.
- [66] HU Y, SHI Y F, CHEN H, et al. Blockade of autophagy prevents the progression of hyperuricemic nephropathy through inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 858494. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858494.
- [67] MAEJIMA I, TAKAHASHI A, OMORI H, et al. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury[J]. *EMBO J*, 2013, 32(17): 2336-2347. DOI: 10.1038/emboj.2013.171.
- [68] COELHO S C, BERILLO O, CAILLON A, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 208-216. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09925.
- [69] YANG X L, GU J, LV H C, et al. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating(pro)renin receptor[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, 109: 1163-1170. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.129.
- [70] REYES-MARTINEZ C, NGUYEN Q M, KASSAN M, et al. (pro) renin receptor-dependent induction of profibrotic factors is mediated by COX-2/EP4/NOX-4/smad pathway in collecting duct cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 803. DOI: 10.3389/fphar.2019.00803.
- [71] KO J, KANG H J, KIM D A, et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12):13334-13345. DOI: 10.1096/fj.201901148R.
- [72] ALBERTONI G, MAQUIGUSSA E, PESSOA E, et al. Soluble uric acid increases intracellular calcium through an angiotensin II-dependent mechanism in immortalized human mesangial cells[J]. *Exp Biol Med*, 2010, 235(7): 825-832. DOI: 10.1258/ebm.2010.010007.
- [73] RYU E S, KIM M J, SHIN H S, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F471-F480. DOI: 10.1152/ajprenal.00560.2012.
- [74] LOVISA S, ZEISBERG M, KALLURI R. Partial epithelial-to-mesenchymal transition and other new mechanisms of kidney fibrosis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(10): 681-695. DOI: 10.1016/j.tem.2016.06.004.
- [75] REN Q, TAO S B, GUO F, et al. Natural flavonol fisetin attenuated hyperuricemic nephropathy via inhibiting IL-6/JAK2/STAT3 and TGF- β /SMAD3 signaling[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87:153552. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153552.
- [76] WANG W J, WANG X Y, CHUN J, et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF- β signaling in kidney epithelium[J]. *J Immunol*, 2013, 190(3):1239-1249. DOI: 10.4049/jimmunol.1201959.
- [77] ROMERO C A, REMOR A, LATINI A, et al. Uric acid activates NLRP3 inflammasome in an *in-vivo* model of epithelial to mesenchymal transition in the kidney[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(3):209-218. DOI: 10.1007/s10735-017-9720-9.
- [78] TAO M, SHI Y F, TANG L X, et al. Blockade of ERK1/2 by U0126 alleviates uric acid-induced EMT and tubular cell injury in rats with hyperuricemic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(4): F660-F673. DOI: 10.1152/ajprenal.00480.2018.
- [79] ZHA D Q, WU S Q, GAO P, et al. Telmisartan attenuates uric acid-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 3851718. DOI: 10.1155/2019/3851718.
- [80] SCHUNK S J, FLOEGE J, FLISER D, et al. WNT- β -catenin signalling—a versatile player in kidney injury and repair[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(3):172-184. DOI: 10.1038/s41581-020-00343-w.
- [81] ZHAO L, LI C Y, ZHOU B, et al. Crucial role of serum response factor in renal tubular epithelial cell epithelial-mesenchymal transition in hyperuricemic nephropathy[J]. *Aging*, 2019, 11(22):10597-10609. DOI: 10.18632/aging.102479.
- [82] SHI Y F, XU L Q, TAO M, et al. Blockade of enhancer of zeste homolog 2 alleviates renal injury associated with hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(3): F488-F505. DOI: 10.1152/ajprenal.00234.2018.
- [83] ALMEIDA A, MITCHELL A L, BOLAND M, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2019, 568(7753):499-504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.
- [84] STAVROPOULOU E, KANTARTZI K, TSIGALOU C, et al. Focus on the gut-kidney axis in health and disease[J]. *Front Med*, 2021, 7:620102. DOI: 10.3389/fmed.2020.620102.
- [85] WEI J, ZHANG Y Q, DALBETH N, et al. Association between gut microbiota and elevated serum urate in two independent cohorts[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(4): 682-691. DOI: 10.1002/art.42009.
- [86] WANG J, CHEN Y, ZHONG H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(14): 3979-3989. DOI: 10.1080/10408398.2021.1874287.
- [87] NIEUWDORP M, GILIJAMSE P W, PAI N, et al. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(6): 1525-1533. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.008.
- [88] HE Y, FU L H, LI Y P, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988-1000. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.03.002.
- [89] PAN L B, HAN P, MA S R, et al. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(2):249-261. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.10.007.
- [90] XU D X, LV Q L, WANG X F, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(4): G484-G492. DOI: 10.1152/ajpgi.00151.2019.

- [91] ZHAO H Y, CHEN X Y, ZHANG L, et al. *Lactocaseibacillus rhamnosus* Fmb14 prevents purine induced hyperuricemia and alleviate renal fibrosis through gut-kidney axis[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106350. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106350.
- [92] LIU X, LV Q L, REN H Y, et al. The altered gut microbiota of high-purine-induced hyperuricemia rats and its correlation with hyperuricemia[J]. PeerJ, 2020, 8: e8664. DOI: 10.7717/peerj.8664.
- [93] NUKI G. An appraisal of the 2012 American college of rheumatology guidelines for the management of gout[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(2): 152-161. DOI: 10.1097/BOR.000000000000034.
- [94] WHITE W B, SAAG K G, BECKER M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1200-1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
- [95] LIU P, WANG C, WANG Y, et al. Zishen Qingre Tongluo formula improves renal fatty acid oxidation and alleviated fibrosis via the regulation of the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway in hyperuricemic nephrology rats[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:2793823. DOI: 10.1155/2021/2793823.
- [96] LI X Q, CHEN Y H, GAO X X, et al. Antihyperuricemic effect of green *Alga Ulva lactuca* ulvan through regulating urate transporters[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(38):11225-11235. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c03607.
- [97] WU D, CHEN R H, LI Q H, et al. Tea (*Camellia sinensis*) ameliorates hyperuricemia via uric acid metabolic pathways and gut microbiota[J]. Nutrients, 2022, 14(13): 2666. DOI: 10.3390/nu14132666.
- [98] WEN X H, LOU Y, SONG S Y, et al. Qu-Zhuo-Tong-Bi Decoction alleviates gouty arthritis by regulating butyrate-producing bacteria in mice[J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 610556. DOI: 10.3389/fphar.2020.610556.
- (收稿日期:2023-09-01 修回日期:2023-11-24)
(本文编辑:张俊彦,富群华,丁宇菁,张萍)
- [引用本文]**
包方奇,屠海烨,方明笋,等. 基于动物模型的高尿酸肾病病理及分子机制研究进展[J]. 实验动物与比较医学, 2024, 44(2): 180-191. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.123.
BAO F Q, TU H Y, FANG M S, et al. Advances in research on pathological and molecular mechanism of hyperuricemic nephropathy based on animal models[J]. Lab Anim Comp Med, 2024, 44(2): 180-191. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2023.123.

《实验动物与比较医学》2024年征订启事

《实验动物与比较医学》(CN 31-1954/Q, ISSN 1674-5817)由上海科学院主管,上海市实验动物学会和上海实验动物研究中心联合主办,是我国实验动物科学及比较医学领域创刊最早的一本专业学术期刊。本刊目前是中国科技论文统计源期刊(即中国科技核心期刊),并被瑞典DOAJ、美国Chemical Abstracts和Ulrichsweb、英国CAB Abstracts和Global Health、波兰ICI World of Journals和ICI Master List、WHO西太平洋地区医学索引(WPRIM)和美国EBSCO数据库,以及中国核心期刊数据库、中国科技期刊数据库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中国期刊网和万方医学网等收录,并入选中国医师协会发布的中国医药卫生“核心期刊”目录,以及中国科协组织的2022和2023年度“科技期刊双语传播工程”。

本刊兼顾理论与实践、普及与提高,刊登实验动物科学和比较医学领域的研究及应用新成果、新进展、新信息。期刊内容主要涉及人类疾病动物模型、实验动物资源开发与利用、实验动物管理、实验动物福利与伦理、动物实验技术与方法、实验动物医学、比较医学方法研究,以及以实验动物为基础的生物医药各领域基础与应用研究。设置栏目包括专家论坛、研究论著、综述、经验交流、实践与探索、技术与平台、政策与法规、标准与指南、人物、简报、动态与书讯等。读者对象为生物学、医学、药学、动物学和农学等各领域从事实验动物生产、繁育、检测和管理,以及应用实验动物进行比较医学研究的广大科技工作者、教育工作者和医学工作者。欢迎订阅!

本刊为双月刊,大16开,铜版纸,彩色印刷;全年出版6期,每期定价30元/本,全年定价180元/套。读者可在各地邮局订阅,邮发代号为4-789;也可以联系本刊编辑部购买,联系电话:021-50793657。E-mail:bjb50793657@163.com。编辑部地址:上海市浦东新区金科路3577号(邮编201203)。期刊官网地址: <http://www.slarc.org.cn/dwyx>。

《实验动物与比较医学》编辑部