

尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性

徐小玲, 贾红

徐小玲, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000
徐小玲, 贾红, 泸州医学院循证医学中心 四川省泸州市 646000
贾红, 泸州医学院流行病学与统计学教研室 四川省泸州市 646000
徐小玲, 主要从事代谢性疾病的防治。
达能营养中心膳食营养研究与宣教基金资助项目, No. DIC 2013-03
作者贡献分布: 本文综述由徐小玲完成; 贾红审校。
通讯作者: 贾红, 教授, 646000, 四川省泸州市忠山路319号, 泸州医学院流行病学与统计学教研室, jhong_lz@163.com
收稿日期: 2014-01-01 修回日期: 2014-01-14
接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-08

Correlation between uric acid and nonalcoholic fatty liver disease

Xiao-Ling Xu, Hong Jia

Xiao-Ling Xu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Xiao-Ling Xu, Hong Jia, Evidence-based Medical Center of Luzhou Medical School, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Hong Jia, Epidemiology and Statistics, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China
Supported by: Danone Nutrition Center Dietary Nutrition Research and Education Fund, No. DIC2013-03
Correspondence to: Hong Jia, Professor, Epidemiology and Statistics, Luzhou Medical College, 319 Zhongshan Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. jhong_lz@163.com
Received: 2014-01-01 Revised: 2014-01-14
Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-08

Abstract

Uric acid (UA) is the end product of purine metabolism and serum uric acid (SUA) level is maintained by the balance between uric acid production and excretion. With the increase in the number of liver disease patients around the world, the number of studies about UA and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is also increasing. According to these studies, high SUA is closely related to the occurrence and development of NAFLD. Therefore, a further understanding of the relationship between UA and NAFLD will be helpful for NAFLD diagnosis and treatment. In this paper, we review the relationship between UA and NAFLD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Uric acid; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Oxidative stress

Xu XL, Jia H. Correlation between uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(7): 933-938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/933.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i7.933>

摘要

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤在肝脏的最终代谢产物,产生和排泄共同维持着人体血清尿酸的平衡。随着世界各国肝脏疾病患者数量的增加,近期关于UA与非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的研究日益增多。据研究显示高血清尿酸(serum uric acid, SUA)与NAFLD的发生与发展密切相关,因此对UA和NAFLD关系的深入研究将会为NAFLD的诊断和治疗提供一个崭新的平台。本文对近几年国内外关于UA与NAFLD的研究进行综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 尿酸; 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 氧化应激

核心提示: 尿酸(uric acid, UA)在非酒精性脂肪肝(non alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生机制的某些环节中起到一定的作用,目前主要的假说是“二次打击学说”,然而UA是NAFLD的危险因素,或UA本身就是其发生机制的一个组成部分现阶段尚不明确。但是各国研究结果明确显示,UA浓度增高导致NAFLD的患病率增加,肝脏损害程度加重。

徐小玲, 贾红. 尿酸与非酒精性脂肪肝的相关性. 世界华人消化杂志 2014; 22(7): 933-938 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/933.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i7.933>

0 引言

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性肝脏疾病^[1]。随着人们生活

■背景资料

随着世界各国肝脏疾病患者数量的增加,尤其是非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的增多,各国研究者对其进行了大量的流行病学研究,结果显示NAFLD患者中尿酸含量较高,故认为尿酸可能与NAFLD的发生有密切关系,并具有一定的临床意义。

■同行评议者

迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院消化内科

■ 研究前沿

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤在肝脏的最终代谢产物,其作用于NAFLD发生的某些环节,增高与NAFLD的发生和发展密切相关。UA在人体血液中的某个浓度范围,可以警示或减少NAFLD的发生还有待进一步研究。此外,UA是NAFLD的危险因素,或UA本身就是其发生机制的一个组成部分尚不明确,仍需进一步研究。

水平的提高,正如不断增加的流行性代谢疾病,如肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征(metabolic syndrome, MS)等^[2], NAFLD成为一个新兴且棘手问题,而且其患病率在未来将不断增加。国内研究显示NAFLD在成人中的患病率约15%^[3],国外相关研究显示在美国等西方国家NAFLD患病率约20%-30%^[4,5],且与患者生存率和死亡率密切相关^[4]。Xu等^[6]报道非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的死亡率超过30%。Edmison等^[7]研究显示NASH患者中,15%-20%发展为肝硬化,而在这些发展为肝硬化的患者中,30%-40%死于肝脏相关的疾病。NAFLD的死亡率除了与肝硬化有关,还与其增加了心血管疾病发生的风险有关^[8]。近年来,NAFLD与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激、代谢综合征等相关的研究屡见不鲜,但越来越多的研究显示SUA作为一个新颖的危险因素,其浓度升高与NAFLD的发生和进展相关^[9-11]。本文就UA与NAFLD的关系进行简单综述。

1 非酒精性脂肪肝

根据酒精摄入水平,脂肪肝分为酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver disease, AFLD)和NAFLD^[12][无饮酒史或饮酒折合乙醇量<140 g/wk(女性<70 g/wk)^[13]。在病理生理学的范畴,NAFLD不只是一种单纯的肝脏疾病,而是一个多方面的生理和生化事件,包括基因^[14]、环境^[15]、新陈代谢^[16]和压力相关因素^[17],尤其与全身代谢紊乱密切相关,但是确切的危险因素尚未被完全阐明。2002年美国肝脏疾病研究学会NASH专题会认为NAFLD是一种遗传-环境-代谢应激相关性疾病,是MS在肝脏的表现^[18]。故NAFLD被定义为是一种与IR及遗传易感性相关的代谢应激性肝脏损伤^[18],其由一系列的病理类型组成,包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、NASH及其相关肝硬化^[5]。

2 尿酸的代谢机制

UA是细胞新陈代谢及食物中嘌呤核苷酸的代谢终产物,其通过嘌呤脱氢酶或氧化酶降解嘌呤形成。人体每天产生的UA总量2/3-3/4经肾脏由尿液排泄,其余经肝胆系统排入肠道,被肠道菌群分解。后者是肾功衰时尿酸排泄的主要途径。肾脏清除尿酸包括远曲小管的滤过、重吸收、肾小管的分泌和分泌后再吸收4个部分。有研究表明,尿酸的分泌和重吸收是通过离子交

换转运系统来实现的。UA的生成和排泄维持着人体内SUA的平衡^[19],生成增多或清除减少都会导致SUA浓度增高。前者包括外源性嘌呤摄入过多、内源性嘌呤产生过多以及嘌呤代谢增加;后者包括:(1)各种原因导致的肾小球滤过率下降;(2)肾小管对UA重吸收增加;(3)乳酸或酮酸抑制离子交换转运系统,使肾小管分泌尿酸被抑制。血清尿酸浓度由UA的合成、分泌、再吸收决定,而这些可能与代谢因素、肾脏因素及遗传变异相关^[20]。Onat等^[21]研究表明高尿酸血症常见于中央型肥胖和高甘油三酯血症等代谢综合征或其组成部分患者身上。

3 UA与NAFLD的关系

近几年,国内外对UA与NAFLD两者的关系进行了大量研究,主要是流行病学研究。SUA浓度采用生化仪检测,而NAFLD诊断标准则采用《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》(2010年修订版)^[13]。尽管肝活检是诊断NAFLD及其分级的金标准,然而近期研究和临床实践中却采用一个实用而可靠的方法-超声^[22,23],其使用形态学检查来诊断NAFLD,不是因为其无创、便捷而被广泛采用,而是因为它检测肝脂肪变形的精确度能被大家认可,且新的诊断标准巩固了超声诊断该疾病的效能^[20,24]。Saverymuttu等^[25]报道,超声诊断肝脂肪变性的准确度在94%以上,精确度在84%以上。

近几年许多国家(如中国、美国、韩国等)对UA与NAFLD发生和发展的相关性进行了流行病学研究,主要是横断面研究。研究人群包括高尿酸血症患者、NAFLD或非NAFLD的成年人、伴或不伴2型糖尿病者、2-17岁儿童和青少年及绝经前和绝经后妇女等。辛国秋等^[26]对246例NAFL者和246例年龄匹配的门诊健康体检排除脂肪肝者进行研究,所纳入的158例高尿酸血症患者中,NAFL 114例,占该组总病例数的46.34%;无NAFL 39例,占该组病例总病例数17.89%。将所有研究对象SUA值四分位处理(1: 男性 ≤ 334 mol/L, 女性 ≤ 272 mol/L; 2: 男性335-381 mol/L, 女性273-311 mol/L; 3: 男性382-425 mol/L, 女性312-356 mol/L; 4: 男性 ≥ 426 mol/L, 女性 ≥ 357 mol/L), NAFL患病率依次为11.91%、27.74%、47.67%、85.04%,后三组患病率分别是第1组(SUA浓度最低)的2.33倍、4.00倍和7.14倍。NAFLD组中SUA平均浓度为 $376.52 \mu\text{mol/L} \pm 12.63 \mu\text{mol/L}$, 非NAFLD

组中SUA平均浓度为 $323.49 \mu\text{mol/L} \pm 12.95 \mu\text{mol/L}$ 。从以上结果可看出NAFLD中SUA水平较非NAFLD高, 且随UA水平增高, NAFLD患病率成倍增长。Logistic回归分析证明高尿酸血症(hyperuricemic, HUA)是NAFLD的独立危险因素。秦恩等^[27]通过对36000例18岁以上人群调查显示, HUA的总患病率为18.17%, 而NAFLD患者HUA为39.41%, 且身体质量指数(body mass index, BMI)、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, TC)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、肌酐(serum creatinine, Scr)等随SUA的升高而递增, HDL-C随SUA的升高而递减, 故认为HUA与NAFLD的发生和发展有显著关系, 并与代谢紊乱密切相关。Xu等^[9]对6890例平均年龄44.4岁非NAFLD的中国人进行的为期3年横断面研究, 也是据SUA水平将被研究者分为5组(男性: 1, $\leq 295 \text{ mmol/L}$; 2, 296-332 mmol/L; 3, 333-367 mmol/L; 4, 368-409 mmol/L; 5, $>410 \text{ mmol/L}$; 女性: 1, $\leq 205 \text{ mmol/L}$; 2, 206-232 mmol/L; 3, 233-262 mmol/L; 4, 263-298 mmol/L; 5, $>299 \text{ mmol/L}$), 通过观察基线水平的SUA与NAFLD的发病率在分级和剂量效应中发现, 3年中NAFLD的累积发病率在5组中分别为7.2%、9.5%、11.5%、13.8%和17.2%。基线水平的SUA和NAFLD的发生成正相关, 其余4组和第1组相比, NAFLD的风险比分别是1.32、1.60、1.92和2.34。这些结果表明SUA水平是一个独立危险NAFLD发生的因素, 且随着其水平提高其发生风险增加。该研究中COX风险评估结果也证实了SUA浓度是NAFLD发生的独立危险因素。Ryu等^[10]对5741例20-59岁无脂肪肝及引起肝脏疾病主要危险因素的韩国男人进行的纵向研究结果显示, 在控制了BMI和大量的代谢因素情况下, 增高血清尿酸水平是超声诊断的脂肪肝的一个危险因素。当尿酸作为一个持续变量, 其每增高1 mg/dL, 脂肪肝的风险比为1.11。Hwang等^[11]对9019例韩国人进行横断面研究, 结果显示最高尿酸组与最低组相比, NAFLD发生的相对危险度(odds ratio, OR)值男性为1.46, 女性为2.13。故认为即使在正常范围内增加SUA浓度也与NAFLD的发生有独立的联系。Lee等^[28]对4954例平均年龄在40.0岁 ± 5.9 岁的无肝脏疾病的韩国的回顾性队列研究中, 多变量分析结果表明SUA水平和NAFLD的发展成正相关。Sirota等^[29]对10732例美国非2

型糖尿病的成年人的代表性样本进行横断面研究, 研究结果显示男性、高血压和中心型肥胖者为主具有较高尿酸水平, 而这些人群同时也具有较高的甘油三酯, 较低的HDL-C, 较高的IR以及较低的估算的肾小球率过滤。按UA水平和性别将被研究者各分为4组(男性: $\leq 5.2 \text{ mg/dL}$, 5.3-6.0 mg/dL, 6.1-6.9 mg/dL, 和 $>6.9 \text{ mg/dL}$; 女性: $\leq 3.7 \text{ mg/dL}$, 3.8-4.5 mg/dL, 4.6-5.3 mg/dL, 和 $>5.3 \text{ mg/dL}$), 即使UA在正常范围内, 随其浓度增加, 超声诊断的脂肪肝总患病率由27.3%上升到46.6%。回归分析结果显示在没有控制混杂因素的情况下, SUA浓度每增长1.0 mg/dL NAFLD的风险增加38%。故提出UA浓度升高是超声诊断的NAFLD的独立危险因素, 且NAFLD损害严重程度随尿酸的增高而加重。Petta等^[30]对166例依从性好的NAFLD患者进行研究显示在单变量分析中, 高BMI、大腰围、高血糖和胰岛素水平、高尿酸水平、高尿酸血症等导致中重度的脂肪变性; 多变量logistic回归分析表明, 即使只有高稳态模型评估法(homeostasis model assessment, HOMA)高尿酸血症和小叶炎症, 三者仍然具有显著关系。在多变量分析中, 用连续变量UA替代分类变量高尿酸血症, 所得到的结果相似。李明珍等^[31]在对1007例伴有或不伴有2型糖尿病NAFLD住院患者的回顾性分析中, 发现伴NAFLD组较不伴NAFLD组年龄低、2型糖尿病病程短, 其BMI、SUA、ALT、AST均升高, 而AST/ALT、尿酸清除率均降低。经统计学分析, SUA水平和NAFLD间有统计学关联, 且NAFLD发生风险随SUA水平升高而增加, 趋势差异有统计学意义($P<0.05$)。Moon^[32]研究结果表明, 在绝经后妇女中, NAFLD患者UA高于非NAFLD, 但在绝经前妇女中无此现象。在绝经前妇女中, UA在有无代谢综合征的人群中无差别, 在控制年龄的情况下, 绝经后妇女UA在有代谢综合征的人群较高。雌激素的影响可能解释这种差别。Vos等^[33]在对2-17岁儿童及青少年的研究中发现, 患有NAFLD的儿童及青少年含糖饮料的消费比较低, 而尿酸可能会影响身体总糖类的消耗, 故认为尿酸与NASH有显著联系, 但仍需进一步证实。此外, 部分研究者还论证了在健康成年人中SUA水平是NAFLD的一个独立危险因素以及其被作为评估NAFLD一个补充措施^[34,35]。综上所述研究结果显示NAFLD患者SUA水平较健康者高; SUA水平增高是NAFLD发生的危险因素, 在较高SUA水平, NAFLD的患病率增加, 且随SUA水

■ 相关报道

Sirota等研究显示, 即使UA在正常范围内, NAFLD的患病率随其浓度增高而增加, 且肝脏损害严重程度也随其增高而加重。这是近几年各国研究的热点。

■创新盘点

本文就UA在人体血液中的浓度与NAFLD的发生和发展相关性着手,综述了各国对UA与NAFLD相关性研究的大样本流行病学调查研究,分析UA浓度增高与NAFLD发生和发展的密切联系,以及从机制反面进一步证实这种相关性。

平的增高而增加。但这些研究大多是横断面研究,不能强有力地说明SUA和NAFLD之间的因果关系,故需要进一步的队列研究及动物或细胞实验加以证明。

4 UA与NAFLD相互作用的机制

NAFLD是一个多方面的生理和生化事件,包括基因、环境、新陈代谢和压力相关因素,但在近年研究中发现HUA与NAFLD的发生和进程相关。现阶段对UA和NAFLD关系最可信的解释为Day等^[36]提出的“二次打击”学说。在这个理论中,IR导致脂肪在肝脏中的储积和肝脂肪变是第一次“打击”。由于IR、过度炎症反应、饮酒和肥胖等,使得肝细胞对炎症反应和损伤因素的易感性增高,更易受到进一步的损害。IR促进外周脂肪组织分解,促使游离脂肪酸流入肝脏^[37];同时,NAFLD患者肝细胞中脂肪沉积,脂肪酸合成增加,进而葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6-Pase)活性增高,肝糖异生增强,同时胰岛素对G-6-Pase抑制减少,导致IR,如此恶性循环。任习芳等^[38]研究发现,单纯NAFL组存在肥胖、血清转氨酶、血脂代谢、空腹血糖及胰岛素敏感性异常,当其合并T2DM后,血清转氨酶、血脂进一步升高,IR程度加剧。

几乎所有的NAFL患者都存在肝脏的IR,且其严重程度与NAFL的发展和预后有关^[39]。IR导致脂肪在肝细胞内沉积主要通过以下两个途径:脂质过多症和高胰岛素血症。IR使血清FFA增多,增多的FFA导致肝细胞线粒体氧化超载,由此增加了肝细胞内脂肪酸的储存^[40]。此外,动物实验证明FFA在肝脏中被合成甘油三酯,或在线粒体、过氧化物酶体或微粒体中被氧化,而氧化产物是有害物质,其能引起肝脏的损伤,导致后续的肝硬化^[7];同时,增多的FFA又可通过抑制胰岛素的信号传导并减少胰岛素的清除,加重IR。此外,高胰岛素血症和IR促进肝脏合成TG,当肝中合成TG速度超过了分泌TG入血的速度时,便出现肝中TG堆积,参与形成脂肪肝。

氧化应激促使脂质过氧化和炎症反应形成第二次“打击”,这两种应激源对NAFLD的发生和进展有重要作用。UA反应细胞的更新速度,在细胞外环境中具有抗氧化作用,可能对疾病有一定的保护作用^[41,42];当其进入细胞内作用于特定的转运蛋白,具有促炎作用,同时具有促氧化作用,诱导炎症因子和生长因子的释放^[43,44]。UA作为促炎因子是炎症反应过程的一部分,且

增高白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等水平^[45],诱导肝脏炎症反应、肝细胞变性坏死、肝纤维化发生^[46]。氧化应激所导致的SUA水平增高则是代谢紊乱的反映。

NALDA导致SUA增高的原因如下:IR可使氧化应激增强,进而促进尿酸合成^[38];IR可引起肾素-血管紧张素系统亢进,血管紧张素II产生增多,其可降低肾血流量,减少尿酸排泄;在肾脏中,UA与钠离子有共同的转运系统,胰岛素可通过减少钠-氢交换而减少钠离子的排泄水平从而减少UA的排泄^[47];IR可导致NAFLD产生,而NAFLD可使IR程度加剧,故可推测NAFLD可导致SUA增高。此外,NAFLD患者中TG增加,TG合成增加将加速SUA的生产和积累^[48]。李雨浓^[49]研究指出在NAFLD患者血清中TG的含量高于非NAFLD,梁勇前等^[50]研究结果与其相同。

总之,UA和NAFLD相互作用,而IR是代谢综合征的主要发病机制,也是发生NAFLD的起始因子及中心环节,其在这个恶性循环中起着重要作用。

5 结论

SUA与NAFLD的关系复杂,通过近几年的研究,正常范围内HUA与NAFLD的发生有密切关系已明确,且HUA可能与NAFLD的严重程度相关,但UA是NAFLD的危险因素,或UA本身就是其发生机制的一个组成部分还尚无定论。部分研究虽已证明SUA与NAFLD发生和进展的关系,但没有量化二者之间的关系;此外,尿酸控制在什么范围能减少FALDA的发生,这个水平的UA的身体其他系统有无损伤,暂无研究。故将来仍需要进一步的流行病学研究及实验研究来验证。UA和NAFLD的相关研究大多是人口基数较大的横断面研究,而队列研究较少,故二者之间的因果尚不清楚。未来还需要大量的研究进一步证明两者之间更深层次的关系,以便临床中运用对尿酸的检查来筛查和随访NAFLD患者,找到新的途径治疗和延缓NAFLD的进程。

6 参考文献

- 1 申红,王曼曼,曾龙驿,舒阔,穆攀伟. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝与血清尿酸的关系. 内蒙古中医药 2012; 31: 86-87
- 2 Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005; 365: 1398-1405 [PMID: 15836888 DOI:

- 10.1016/S0140-6736(05)66375-1]
- 3 Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; 50: 204-210 [PMID: 19014878 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.10.010]
- 4 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 [PMID: 16012941]
- 5 Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775]
- 6 Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M, Li Y. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1299-1304 [PMID: 23567356 DOI: 10.1038/ajg.2013.104]
- 7 Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 75-104, ix [PMID: 17544973 DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.011]
- 8 Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1341-1350 [PMID: 20879883 DOI: 10.1056/NEJMra0912063]
- 9 Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One* 2010; 5: e11578 [PMID: 20644649 DOI: 10.1371/journal.pone.0011578.]
- 10 Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism* 2011; 60: 860-866 [PMID: 20863537 DOI: 10.1016/j.metabol.2010.08.005]
- 11 Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 386-391 [PMID: 21394307 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.3.386.]
- 12 张华捷, 庄辉, 刘学恩. 脂肪肝的流行病学研究进展. *中华流行病学杂志* 2004; 25: 630-632
- 13 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). *现代医药卫生* 2011; 27: 641-644
- 14 Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40: 1387-1395 [PMID: 15565570 DOI: 10.1002/hep.20466]
- 15 Suzuki A, Lindor K, St Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, Okada T, Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 1060-1066 [PMID: 16140415 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.06.008]
- 16 Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-728 [PMID: 16287793 DOI: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00009]
- 17 Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, Achten R, Verslype C, Diehl AM. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003; 163: 1301-1311 [PMID: 14507639 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63489-X]
- 18 Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219 [PMID: 12717402 DOI: 10.1053/jhep.2003.50193]
- 19 Álvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2010-2015 [PMID: 20627967 DOI: 10.1093/rheumatology/keq204]
- 20 de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 12 [PMID: 22475652 DOI: 10.1186/1758-5996-4-12.]
- 21 Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, Yazici M, Keleş I. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1055-1062 [PMID: 17027827 DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.014]
- 22 de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48 Suppl 1: S104-S112 [PMID: 18304679 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.009]
- 23 Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; 49: 306-317 [PMID: 19065650 DOI: 10.1002/hep.22603.]
- 24 Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, Kawahito Y, Yoshikawa T, Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-2715 [PMID: 17894848 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x]
- 25 Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 13-15 [PMID: 3080046 DOI: 10.1136/bmj.292.6512.13]
- 26 辛国秋, 唐悦, 唐先富. 血清尿酸水平与非酒精性脂肪肝发病的相关性研究. *西南国防医药* 2010; 20: 1295-1297
- 27 秦慧, 马秀英, 周婷, 张帆, 吴琴琴, 曾莉, 杨英, 黄燕, 邹天富, 李李, 王佑娟. 成人非酒精性脂肪肝与高尿酸血症关系的研究. *华西医学* 2012; 27: 226-229
- 28 Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, Joo KJ, Kim JT, Kim BS, Sung KC. Serum uric Acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver* 2010; 4: 378-383 [PMID: 20981217 DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.378]
- 29 Sirota JC, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. 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. *Metabolism* 2013; 62: 392-399 [PMID: 23036645 DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.013.]
- 30 Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxì A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 757-766 [PMID: 21790685 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.x]

■应用要点

UA 浓度增高与 NAFLD 发生和发展密切相关, 对二者相关性进一步的验证因果关系的队列研究以及量化指标的实验室研究, 以便临床中运用对 UA 的检查来筛查和随访 NAFLD 患者, 找到新的途径治疗和延缓 NAFLD 的进程。

■同行评价

本文综述了UA和NAFLD相关性的流行病学研究和实验室研究,从大样本的调查结果和机制两方面全面分析了UA和NAFLD的关系,在临床上对NAFLD的筛查和治疗将提供一种新方法,以便减少其发病率和延缓其肝功能恶化的进程。

- 31 李明珍, 郝久营, 孙丽荣. 2型糖尿病患者血尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究. 中华内分泌代谢杂志 2012; 28: 215-216
- 32 Moon SS. Relationship between serum uric acid level and nonalcoholic fatty liver disease in pre- and postmenopausal women. *Ann Nutr Metab* 2013; 62: 158-163 [PMID: 23406781 DOI: 10.1159/000346202]
- 33 Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Schwimmer JB, Tonascia J, Unalp A, Lavine JE. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 90-96 [PMID: 22197855 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318229da1a.]
- 34 Lee YJ, Lee HR, Lee JH, Shin YH, Shim JY. Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in Korean adults. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 175-180 [PMID: 19961393 DOI: 10.1515/CCLM.2010.037]
- 35 Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009; 50: 1029-1034 [PMID: 19299029 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.11.021]
- 36 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2]
- 37 Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CC, Carvalho DF. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89: 412-418 [PMID: 23791233 DOI: 10.1016/j.jped.2012.12.008]
- 38 任习芳, 艾耀伟, 潘志红, 刘修莉, 陈畅, 龚发良. 非酒精性脂肪肝血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性. 世界华人消化杂志 2012; 20: 2410-2413
- 39 王广华, 刑象斌. 非酒精性脂肪肝发病机制研究进展. 中国康复理论与实践 2004; 10: 243-244
- 40 蔡葵, 何玉怡. 非酒精性脂肪肝与脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的关系. 江西医学检验 2006; 24: 335-336
- 41 Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 6858-6862 [PMID: 6947260 DOI: 10.1073/pnas.78.11.6858]
- 42 Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-1478 [PMID: 15383655]
- 43 Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, Feng L, Nakagawa T, Watanabe S, Hosoyamada M, Endou H, Lipkowitz M, Abramson R, Mu W, Johnson RJ. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25: 425-433 [PMID: 16113518]
- 44 Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293 [PMID: 12743010 DOI: 10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B]
- 45 Amin KA, Kamel HH, Abd Eltawab MA. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxy citric acid. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 74 [PMID: 21569551 DOI: 10.1186/1476-511X-10-74]
- 46 阎彩凤, 向红丁, 平凡, 陈伟. 不同类型非酒精性脂肪肝与糖脂代谢的相关分析. 中国慢性病预防与控制 2006; 14: 345-348
- 47 赵莹莹, 郝久营, 李凤敏, 刘春梅, 李明珍, 孙丽荣. 伴非酒精性脂肪肝的2型糖尿病患者的临床特点及与血尿酸水平的关系. 中国慢性病预防与控制 2011; 19: 57-59
- 48 Choi SS, Diehl AM. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 295-300 [PMID: 18460922 DOI: 10.1097/MOL.0b013e3282ff5e55]
- 49 李雨浓. 非酒精性脂肪性肝病与尿酸关系的探讨. 中国医学创新 2012; 9: 3-5
- 50 梁勇前, 陈容平, 杨锐, 胡德龙, 张桦. 非酒精性脂肪性肝病相关危险因素分析. 广东医学 2013; 34: 1855-1856

编辑 田滢 电编 鲁亚静

