

成都地区中老年居民血清尿酸相关危险因素分析 *

吴 凯^{1,2} 高 音² 陈晓平^{1△} 李龙兴¹ 万里艳¹ 陈小妮¹

(1 四川大学华西医院心内科 四川 成都 610041 ; 2 903 医院心内科 四川 江油 621700)

摘要 目的: 分析成都地区中老年居民血清尿酸水平及其影响因素, 为防治心脑血管事件提供策略支持。方法: 利用 2007 代谢综合征研究调查资料(共 1061 人), 把人群依据血尿酸水平分为增高组(男性 $>420\mu\text{mol/L}$, 女性 $>357\mu\text{mol/L}$)及正常组(男性 $\leq 420\mu\text{mol/L}$, 女性 $\leq 357\mu\text{mol/L}$), 分析两组人群的多个代谢性指标的分布特征, 并采用 logistic 回归分析寻找与尿酸相关的危险因素。结果: ①两个分组间年龄、收缩压、男性比重、高血压家族史、人体质量指数、腰围、臀围、空腹血糖、肾功能等指标尿酸增高组明显高于尿酸正常组, 舒张压则是尿酸增高组明显低于尿酸正常组。②血脂各成分中, 总胆固醇、低密度脂蛋白水平尿酸增高组高于正常组, 其余甘油三酯、高密度脂蛋白组分间无统计学差异。③尿酸增高组其代谢综合征、高血压、糖尿病、肥胖、腹型肥胖、血脂异常等患病率皆高于尿酸正常组, 差异有统计学意义。④ Logistic 回归分析提示尿酸与你男性性别、年龄、收缩压、BMI、腰围、臀围、空腹血糖、肌酐、总胆固醇、低密度脂蛋白水平呈正相关, 与女性性别及舒张压呈负相关。结论: 成都地区尿酸与代谢性指标及肾功能相关指标关系密切, 可能可以通过减少尿酸来减少心脑血管疾病、代谢性疾病及肾脏疾病的发生。

关键词 尿酸; 高尿酸血症; 收缩压; 舒张压; 空腹血糖; 人体质量指数; 腰围; 臀围; 肌酐

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)06-1124-04

Analysis of risk factors related to serum uric acid among middle-aged residents in Chengdu city*

WU Kai^{1,2}, GAO Yin², CHEN Xiao-ping^{1△}, WAN Li-yan¹, LI Long-xin¹

(1 Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Department of Cardiology, 903 Hospital, Jiangyou 621700, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the influencing factors on serum uric acid (SUA) among middle and aged residents in Chengdu, and to provide scientific basis for developing better intervention strategies for cardiovascular disease in Chengdu. **Methods:** We divide the 1061 middle and aged people into 2 groups, who came from the survey for metabolic syndrome study in 2007. They are normal SUA group and HUA group. The normal group means the SUA of the people is less than or equal to $420\mu\text{mol/L}$ for male, and $357\mu\text{mol/L}$ for female. The HUA group is SUA more than $420\mu\text{mol/L}$ for male and $357\mu\text{mol/L}$. We analyze the distribution of risk factors relate to SUA. **Results:** ① The indices of age, the proportion of men, systolic blood pressure (SBP), the rate of positive history of hypertension, Body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), fasting blood glucose (FBG), creatinine (CA) and uric acid (UA) in augmented PP/PPI group are higher than those in normal group, and the difference between the two groups is statistically significant. As to diastolic blood pressure (DBP), the normal group is statistically higher than that in HUA group. ② TC and LDL in HUA group are statistically higher than those in normal group. And there is no statistically difference between 2 groups on TG and HDL. ③ The prevalences of metabolic syndrome, hypertension, diabetes mellitus, obesity, abdominal obesity and Dyslipidemia in HUA group are all statistically higher than those in normal group. ④ SUA was positively related to male, age, SBP, BMI, WC, HC, FBG, creatinine, uric acid, TC, and LDL by using logistic regression analysis, and they are negatively related to female and DBP. **Conclusions:** The SUA is closely related to the metabolic indices and renal index in Chengdu. It might be a feasible way to reduce the incidence and development of cardiovascular disease and kidney disease by maintaining SUA within an appropriate range.

Key words: uric acid; hyperuricemia; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; fasting blood glucose; body mass index; waist circumference; hip circumference; creatinine

Chinese Library Classification (CLC): R589 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2011)06-1124-04

尿酸(UA)是人体嘌呤类物质代谢的终产物。在过去的几十年里,它一直被认为是抗氧化剂,具有抗氧化、抗衰老、低盐状态下维持血压稳定及神经保护等有益作用^[1-3]。然而,越来越多的证据证实尿酸的增加与痛风、高血压^[4]、心脏病、肾脏疾病^[5]及代谢综合征^[6]等密切相关,是 CVD 的重要危险因素及预测因子^[7-9]。目前关于高尿酸血症发生的原因的研究方面,认为其

* 基金项目: 国家 " 十一五 " 科技支撑项目: 代谢综合征的发病趋势和综合控制研究(2006BAI01A01)

作者简介: 吴凯,男,硕士研究生,主治医师,研究方向: 高血压与冠心病

△通信作者: 陈晓平,四川大学华西医院心内科,四川 成都 610041 Email: wukaidewenzang@163.com

(收稿日期: 2011-01-05 接受日期: 2011-01-27)

主要跟体内尿酸酶活性下降或者丢失有关,另外,肾脏功能的下降致尿酸排泄障碍也是重要原因。但是这些原因之外,血清尿酸水平还受到哪些因素影响,与代谢综合征的相关指标关系如何,目前了解不多。本研究利用成都地区 2007 代谢综合征研究调查资料分析该地区中老年居民血清尿酸水平及其影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究人群

2007 年,在成都华区采用非随机整群选样和群内性别年龄分层随机抽样(指采用非随机方法指定研究的社区人群,然后再在所选人群中采用群内性别年龄分层随机抽样)相结合的抽样方法建立了 49~80 岁代谢综合征研究人群。共计 1061 人,其中男性 570 人(53.7%),女性 491 人(46.3%)。把人群依据血清尿酸水平分为尿酸增高组(男性 $>420\mu\text{mol/L}$,女性 $>357\mu\text{mol/L}$)及尿酸正常组(男性 $\leq 420\mu\text{mol/L}$,女性 $\leq 357\mu\text{mol/L}$)。

1.2 研究方法

调查内容主要包括标准化的问卷调查、体格检查和实验室检测。问卷调查内容包括人口学资料特征,如性别、年龄、职业、吸烟、饮酒、高血压家族史等情况;体格检查包括血压(BP)、心率(heart rate)、体重指数(BMI)、腰围(WC)、臀围(HC)等;实验室检查包括空腹血清总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹血糖(FBG)、肌酐(CA)、尿酸(UA)等。

1.3 有关诊断标准

高尿酸血症(HUA)诊断标准:按照 2007 年《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治中国专家共识》,血尿酸水平男性 $>420\mu\text{mol/L}$,女性 $>357\mu\text{mol/L}$,诊断 HUA。

高血压诊断标准:按照《美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第六次报告》(JNC 6)诊断标准:两次测量的平均血压值收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 或正在服用降压药物者。

糖尿病诊断标准:参照中华医学会糖尿病学分会 2003 年制定的《中国糖尿病防治指南》。空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或有糖

尿病史认定为糖尿病。

MetS 诊断标准:采用美国 NCEP ATP III 的修订标准,下列 5 个组分中有 3 个达到标准即诊断为 MetS:①腹型肥胖:针对亚洲人群的标准,即男性腰围 $>90\text{cm}$,女性 $>80\text{cm}$;②血压升高:SBP $\geq 130\text{mmHg}$ 和/或 DBP $\geq 85\text{mmHg}$,或服用降压药;③TG 升高: TG $\geq 150\text{mg/dL}$ 或服用贝特或烟酸类调脂药;④HDL-c 降低:男性 HDL-C $<40\text{mg/dL}$,女性 HDL-C $<50\text{mg/dL}$;⑤血糖升高:空腹血糖 $\geq 100\text{mg/dL}$ 或服用降糖药。

肥胖及腹型肥胖诊断标准:按中国肥胖工作组对中国成人的分类标准 BMI $24\sim 27.9\text{kg/cm}^2$ 为超重, BMI $\geq 28.0\text{kg/cm}^2$ 定义为肥胖;男性腰围(WC) $\geq 85.0\text{cm}$,女性 WC $\geq 80.0\text{cm}$ 定义为腹型肥胖。

血脂异常诊断标准:按照我国 1997 年“血脂异常防治建议”,高 TC 血症,血清 TC $\geq 200\text{mg/dl}$ (5.20mmol/L);高 LDL-C 血症,血清 LDL-C $\geq 140\text{mg/dl}$ (3.60mmol/L)。

1.4 统计学方法

所有数据均在 SPSS13.0 中进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间均数比较采用 t 检验,组间率的比较采用四格表 Person χ^2 检验,采用 logistic 回归分析尿酸的危险因素,所有检验均为 P 小于 0.05 具有统计学意义。

2 结果

2.1 依据尿酸分组的人群间的代谢性指标的均数比较

人群中依据尿酸水平的分组间的代谢性指标分布如表 1 所示。由图可见,年龄、收缩压、体重指数、腰围、臀围、肌酐、尿酸、血糖水平、总胆固醇及低密度脂蛋白,皆为尿酸增高组明显高于尿酸正常组,舒张压则相反,为尿酸正常组高于尿酸增高组,上述指标的组间差异皆有统计学意义。

甘油三酯同样为尿酸增高组高于尿酸正常组,高密度脂蛋白则与舒张压类似,尿酸正常组高于尿酸 I 增高组,但甘油三酯及高密度脂蛋白的组间差异无统计学意义,即尚不能认为两组间甘油三酯、高密度脂蛋白有差异。

由图可见,尿酸增高组其男性所占百分比更高,且组间差异有统计学意义,而组间的吸烟率、饮酒率无明显差别。

表 1 依据尿酸分组人群特征分析

Table 1 Demographic and clinical characteristics of participants according to uric acid groups

Factors	Group	
	Normal	Hyperuricemia
Age (year)	60.85 \pm 6.14	63.31 \pm 6.20 [#]
Male/Female	1.36	1.62 [#]
SBP (mmHg)	132 \pm 14	152 \pm 16*
DBP (mmHg)	76 \pm 12	72 \pm 10*
BMI	23.24 \pm 3.32	24.12 \pm 3.47*
WC(cm)	81.62 \pm 10.14	84.03 \pm 9.67*
HC(cm)	92.24 \pm 7.49	99.21 \pm 8.17 [#]
CR ($\mu\text{mol/L}$)	70.72 \pm 19.84	78.69 \pm 22.42*
UA ($\mu\text{mol/L}$)	331.24 \pm 75.82	382.65 \pm 76.48*

FBG (mmol/L)	4.94± 1.21	5.49± 1.62*
HP history	3.65%	5.28% [#]
TG(mmol/L)	1.75± 1.62	1.81± 1.58
TC(mmol/L)	4.46± 0.94	4.73± 0.88 [#]
HDL(mmol/L)	1.36± 0.27	1.39± 0.26
LDL(mmol/L)	2.84± 0.73	3.12± 0.75 [#]
HR(bpm)	77.21± 9.85	78.36± 12.36
smoking	33.8%	34.6%
drinking	18.7%	20.6%

Note: * P<0.01, # P<0.05. SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. BMI: body mass index. WC: waist circumference. HC: hip circumference. CR: creatinine. UA: uric acid. FBG: fasting blood glucose. HP: hypertension. TG: triglyceride. TC: cholesterol. HDL: high-density lipoprotein. LDL: low-density lipoprotein. HR: heart rate.

2.2 依据尿酸分组的患病率的比较

依据尿酸的分组所进行的代谢性指标的率的比较及代谢综合征患病率的比较结果如表 2 所示。如表所示,尿酸增高人

群组其代谢综合征患病率以及高血压患病率、糖尿病患病率、高脂血症患病率、肥胖患病率、腹型肥胖患病率等皆高于尿酸正常组,且组间差异有统计学意义。

表 2 依据尿酸分组的组间代谢综合征(MS)及其成分的患病率分布
Table 2 comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its compositions

prevalence	Male		Female		Total	
	Normal	Hyperuricemia	Normal	Hyperuricemia	Normal	Hyperuricemia
Hypertension	60.0%	64.6% [#]	54.8%	68.3%*	57.8%	66.2% [#]
Abdominal obesity	43.4%	61.0%*	45.2%	77.8%*	44.2%	68.3%*
Obesity	6.8%	11.1%*	8.7%	19.0*	7.6%	14.5%*
Diabetes	9.5%	14.3% [#]	6.9%	8.5%*	8.7%	11.0% [#]
hyperlipemia	29.5%	37.2% [#]	36.1%	46.4% [#]	32.4%	43.2% [#]
metabolic syndrome	20.0%	24.4%*	27.8%	47.6%*	23.3%	34.5%*

Note: * P<0.01 # P<0.05.

2.3 尿酸与代谢性相关指标的相关分析

采用 logistic 回归分析研究尿酸的相关危险因素,其结果见表 4。如表所示,尿酸与男性性别(Male)、年龄(Age)、收缩压

(SBP)、BMI(BMI)、腰围(WC)、臀围(HC)、血糖(FBG)、肌酐(Creat)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白水平(LDL)呈正相关,与舒张压()呈负相关。其 OR 值如表所示。

表 3 尿酸的相关危险因素
Table 3 Logistic Regression Analysis of the obesity prevalence and abdominal obesity Prevalence

Risk factor		Male	Age	SBP	DBP	BMI	WC	HC
Uric acid	OR	1.027	1.179	2.352	-1.736	1.843	1.547	1.626
	p	0.042	0.014	0.000	0.000	0.0150	0.005	0.017
Risk factor		CR		FBG		TC		LDL
Uric acid	OR	2.618		1.472		1.642		1.264
	p	0.003		0.023		0.037		0.036

Note: SBP: systolic blood pressure. DBP: diastolic blood pressure. BMI: body mass index. WC: waist circumference. HC: hip circumference. CR: creatinine. FBG: fasting blood glucose. TC: cholesterol. LDL: low-density lipoprotein.

3 讨论

尿酸过去被认为是抗氧化剂,在人类及许多其他灵长类动物体内保持着相对高的水平以补偿人体摄取维生素 C 不足。血

中尿酸水平与多发性硬化(Multiple Sclerosis)、帕金森病、老年性痴呆、恶性肿瘤等疾病的发病率的呈负相关。尿酸水平越高,上述疾病发病率越低,尿酸水平越低,上述疾病发病就越高^[10]。故甚至有人把提高血尿酸水平作为一种治疗手段运用于这些疾病的治疗^[11]。但是近年的研究提示它与代谢性疾病(痛风、糖尿病、肥胖、高血脂、高血压、代谢综合征等)、心血管疾病(冠心病、慢性心衰等)、肾脏疾病、非酒精性脂肪肝、等都密切相关。高尿酸血症人群上述这些疾病发病率明显升高,是它们的重要的危险因素,具有预测价值^[7-9]。

我们知道,代谢性疾病如糖尿病、高尿酸血症与心血管疾病是共生疾病。1999年,美国心脏学会(AHA)《糖尿病与心血管疾病指南》明确提出:“糖尿病是心血管疾病”的新概念。2002年,美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南III(NECP-ATP III)中将糖尿病列为冠心病的等危症^[12]。冠心病及2型糖尿病等代谢性疾病的发生原因很多,除遗传因素以外,胰岛素抵抗是一个重要因素。在机体发生胰岛素抵抗时,机体对胰岛素作用的不敏感会造成机体对胰岛素的需求增加,从而促使胰岛 β 细胞超负荷工作,进而发生分泌功能不全,并最终进展到胰岛素分泌绝对不足^[13]。此时,会出现血压升高、脂质代谢紊乱、高血糖、高尿酸、内皮细胞功能紊乱、凝血及抗凝血平衡紊乱,并最终导致心脑血管疾病、糖尿病及代谢综合征的发生。在2004年欧洲糖尿病学会(EASD)年会上,美国Ceriello教授提出了“共同土壤学说”^[14]。“共同土壤学说”指出冠心病、糖尿病及代谢综合征等疾病的发病机制具有共同基础,而这些共同基础的可能原因是慢性炎症和胰岛素抵抗。慢性炎症反应、凝血机制异常、血管内皮的损伤均可导致动脉粥样硬化发生,而胰岛素抵抗进一步加剧糖尿病患者动脉粥样硬化进展。无疑,这似乎可以解释冠心病、糖尿病及高尿酸血症共同聚集的原因^[15,16]。

很多基础研究也证实,尿酸与慢性炎症、胰岛素抵抗关系密切。HUA能够促进嗜中性粒细胞、单核细胞等炎性细胞增殖分化^[17],并造成C反应蛋白、白介素等炎性介质的释放^[18],引起机体炎症反应,这在引起血管损伤、动脉粥样硬化及糖尿病的病理过程中起着重要作用。另外,高尿酸能够引起细胞内皮细胞增殖障碍,造成内皮细胞功能紊乱,进而导致内皮NO合成减少及NO的生物利用度降低^[19,20],而NO水平的减少会引起机体发生胰岛素抵抗^[21]。进而促进糖尿病的发生。而在机体发生胰岛素抵抗后,增加的胰岛素又能够促进肾脏对尿酸的再吸收,进一步引起血尿酸增加^[22]。两者互相依存,互相促进。故可以说高尿酸既是胰岛素抵抗的始动因素,又是胰岛素抵抗的必然结局。可以把尿酸水平看作是胰岛素抵抗程度的标志之一。此外,研究亦发现尿酸可能参与了血小板的粘附、聚集、破裂出血^[23],而血小板的这一变化与其冠脉事件的发生密切相关。尿酸与甘油三酯血症关系同样密切相关,降低尿酸的治疗可降低血清甘油三酯的水平,而降脂治疗同样能够降低血中尿酸水平^[24,25]。其机制可能为尿酸促进甘油三酯的合成,或者可能是减少甘油三酯排泄。甘油三酯的增加会导致体内脂肪堆积及再分布,加重胰岛素抵抗。尿酸增加导致糖尿病的机制可能亦包括尿酸对血小板及血脂的影响,加重胰岛素抵抗、机体炎症反应及氧化应激。

综上所述,尿酸是一种重要的代谢成分,与代谢性疾病、心血管疾病及肾脏疾病关系密切。维持尿酸的正常水平对人体健康非常重要,过低或者过高的血清尿酸水平可能对人体都是有害的。另外,应该可以通过控制尿酸水平来预防心脑血管疾病、2型糖尿病、代谢综合征及肾脏疾病的发生。但需注意太低的尿酸水平可能导致神经系统疾病及肿瘤疾病的发生。

参考文献(References)

- [1] Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005,11:4145-4151
- [2] Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity [J]. *Hypertension*, 2002,40:355-360
- [3] Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008,324:1-7
- [4] Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension [J]. *Hypertension*, 2005,45:18-20
- [5] Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002,13:2888-2897
- [6] Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome[J]. *Circ J*, 2005,69:928-933
- [7] Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrians[J]. *Clin Chem*, 2008,54:273-284
- [8] Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study [J]. *Int J Cardiol*, 2008,125:232-239
- [9] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study [J]. *Stroke*, 2006,37:1503-1507
- [10] Bonifacio Álvarez-Lario, Jesús Macarrón-Vicente. Uric Acid and Evolution[J]. *Rheumatology*, 2010,49(11):2010-2015
- [11] Du Y, Chen CP, Tseng CY, et al. Astroglia-mediated effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity [J]. *Glia*, 2007,55:463-472.
- [12] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel) [J]. *JAMA*, 2001,285:2486-2497
- [13] Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance[J]. *J Clin Invest*, 2000,106:329-333
- [14] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004,24(5):816-823
- [15] Yoshimoto K, Ozawa S, Ishida H. Pathogenic mechanism of type 2 diabetes mellitus from impaired glucose tolerance/borderline type and its reversibility[J]. *Nippon Rinsho*, 2005,63 Suppl 2:95-99

(下转第1148页)

归功于免去负荷剂量,研究中后期胃肠道及血液系统的副作用亦没有出现,仅有2例出现血压升高。可见,小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎的方法,初步显示出很好的安全性,这将有助于提高病人对治疗的依从性。事实上,为减少来氟米特治疗副作用,已有建议对于部分病人,可以省去负荷剂量^[7];如果联合用药则更宜采用小剂量治疗^[11]。

总之,本研究初步发现小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎短期疗效确切,安全性高,但本研究样本量较小,观察时间较短,需要进一步扩大研究例数观察其疗效;同时小剂量来氟米特治疗类风湿关节炎的远期疗效,亦需要进行大规模的随机、对照临床观察来确定。

参考文献(reference)

- [1] Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315-324
- [2] Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68 (12): 1856-1862
- [3] Finckh A, Dehler S, Gabay C on behalf of the SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(1):33-39
- [4] Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The American College of

Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis clinical trial[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(6):724-735

- [5] Van EA, Laan RFJM, Blom HJ, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1998, 27(3):277-292
- [6] Leca Nicolae. Leflunomide use in renal transplantation [J]. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2009, 14(4):370-374
- [7] Maddison P, Kiely P, Kirkham B, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus [J]. *Rheumatology*, 2005, 44(3):280-286
- [8] Juan Jakez-Ocampo, Yvonne Richaud-Patin, J. Abraham Simón and Luis Llorente. Weekly dose of leflunomide for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot comparative study [J]. *Joint bone spine*, 2002; 69(4):307-311
- [9] Jorge JH, Manuel RR, Rodrigo SO, et al. Rheumatoid arthritis treatment with weekly leflunomide: an open-label study. *J Rheumatol*, 2004, 31 (2): 235-237
- [10] Poor G, Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10mg versus 20mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational, double-blind, randomized trial[J]. *Rheumatology*, 2004, 43(7): 744-749
- [11] Lee S-S, Park Y-W, Park JJ, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(1):11-14

(上接第 1127 页)

- [16] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005;352:1685-1695
- [17] Kocaman SA, Sahinarslan A, Cemri M, et al. Independent relationship of serum uric acid levels with leukocytes and coronary atherosclerotic burden[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19:729-735
- [18] Saito M, Ishimitsu T, Minami J, et al. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2003;167:73-79
- [19] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2005;67:1739-1742
- [20] Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008;27:967-978
- [21] Roy D, Perreault M, and Marette A. Insulin stimulation of glucose

uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1998;274:E692-E699

- [22] Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration [J]. *JAMA*, 1991;266: 3008-3011
- [23] Alderman M, Aiyyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004;20:369-379
- [24] Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia[J]. *Am Heart J*, 2004;148:635-640
- [25] Gresser U, Gathof BS, and Gross M. Benzbromarone and fenofibrate are lipid lowering and uricosuric: a possible key to metabolic syndrome? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1994;370:87-90