

高尿酸血症在糖尿病周围神经病变发病机制中的研究进展



申格格^{1,2}, 周洁², 付建芳², 王莉², 李晓苗²

1. 西安医学院研究生工作部 (西安 710068)
2. 空军军医大学第一附属医院内分泌科 (西安 710032)

【摘要】糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病常见的慢性并发症之一, 严重影响糖尿病患者生活质量, 临床早期诊断对于 DPN 的防治至关重要。高尿酸血症是由嘌呤核苷酸代谢紊乱引起的代谢性疾病。尽管大量研究表明高尿酸血症可能是 DPN 的独立危险因素, 但其对 DPN 的潜在影响和作用机制尚未完全阐明。本文对 DPN 的发病机制进行总结, 并介绍了尿酸在 DPN 发病机制中的作用, 阐述了高尿酸血症在 DPN 发病机制中氧化应激和炎症发挥的作用, 旨在为后期寻找临床预警指标提供依据。

【关键词】糖尿病周围神经病变; 高尿酸血症; 活性氧; 炎症

Research progress of hyperuricemia in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy

SHEN Gege^{1,2}, ZHOU Jie², FU Jianfang², WANG Li², LI Xiaomiao²

1. Department of Graduate Work, Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China
2. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: LI Xiaomiao, Email: xiaomiao@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the common chronic complications of diabetes, which seriously affects the life quality of diabetic patients. Therefore, early clinical diagnosis is very important for the prevention and treatment of DPN. Hyperuricemia is a metabolic disease caused by purine nucleotide metabolism disorder. Although a large number of studies have shown that the hyperuricemia may be an independent risk factor for DPN, its potential effects on DPN and mechanisms of action have not been fully elucidated. This paper summarizes the pathogenesis of DPN, introduces the role of uric acid in the pathogenesis of DPN, and expounds that oxidative stress and inflammation are the roles of hyperuricemia in the pathogenesis of DPN, so as to provide references for finding early clinical warning indicators.

【Keywords】 Diabetic peripheral neuropathy; Hyperuricemia; Reactive oxygen species; Inflammation

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202309078

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82070839)

通信作者: 李晓苗, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: xiaomiao@fmmu.edu.cn

研究显示，我国高尿酸血症的总患病率为 13.3%^[1]，已成为继糖尿病之后又一常见代谢性疾病。高尿酸血症合并糖尿病的患病率高达 19%^[2]。血尿酸升高与胰岛素抵抗风险增加相关^[3]。当尿酸盐沉积在胰岛，细胞功能受损，从而诱发和加剧胰岛素抵抗，引发糖代谢紊乱，最终导致糖尿病的发生。血尿酸水平每升高 1mg/dL，糖尿病发病风险增加约 1.17%^[4]。由于高尿酸血症与糖尿病发生的危险因素相互交叉，因此很难理清因果关系。近年来，尿酸在糖尿病慢性并发症中的作用也逐渐被人们认识。

糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一，以累及感觉神经，造成感觉缺失或痛觉过敏最为常见，属于周围神经退行性病变，严重者还可能进展为糖尿病足病，造成截肢等严重后果，给患者带来巨大痛苦和经济负担，严重威胁人类生命健康。DPN 早期发病隐匿，高达 50% 的 DPN 没有任何临床症状^[5-6]，更不易引起警觉。目前神经传导检查依然是诊断 DPN 的金标准，但该方法是对神经纤维功能，并不能有效评估出可能早于大神经纤维异常的小纤维损伤。针对 DPN 的管理也主要集中在血糖控制、生活方式干预和疼痛管理等方面^[7-8]。鉴于 DPN 早期发病隐匿、筛选标志不足、治疗手段也较为有限，因此迫切需要寻找可靠的生物标志物和治疗靶点实

现早期识别并干预。尿酸是人体嘌呤核苷酸代谢的终产物，具有氧化与抗氧化的双重作用。近年来，血清尿酸升高被认为是 DPN 的独立危险因素。本文以 DPN 的发病机制为出发点，将近年来血清尿酸与 DPN 的研究进展综述如下，为后期寻找可靠生物标志物和治疗靶点、临床预警指标提供依据。

1 糖尿病周围神经病变发病机制

DPN 的发生与糖脂代谢异常、肥胖、神经营养支持、胰岛素信号转导受损、微血管疾病等多种危险因素有关，这些因素均会诱发下游发生氧化应激、线粒体功能障碍和炎症，导致细胞功能障碍和死亡^[9]。高血糖在介导细胞损伤中可能是最重要的因素。在糖尿病患者机体内，慢性高血糖及糖代谢增加致使多元醇途径、己糖胺和蛋白激酶 C 途径被过度激活，细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 爆发性增长，二酰基甘油积累，继而引发线粒体损伤、氧化应激、炎症和基因表达改变等多种代谢和炎症损伤，致神经元损伤、功能障碍和死亡^[10]。此外，晚期糖基化终末产物与其受体的相互作用也可触发细胞内信号通路激活，引起下游炎症、氧化应激和核脱氧核糖核酸降解，最终导致神经传导障碍^[8]，见图 1。与此同时，高血糖也会影响神经血管系统，致使神经供血减少和血液黏稠度增加，继发各种神经病变症状。

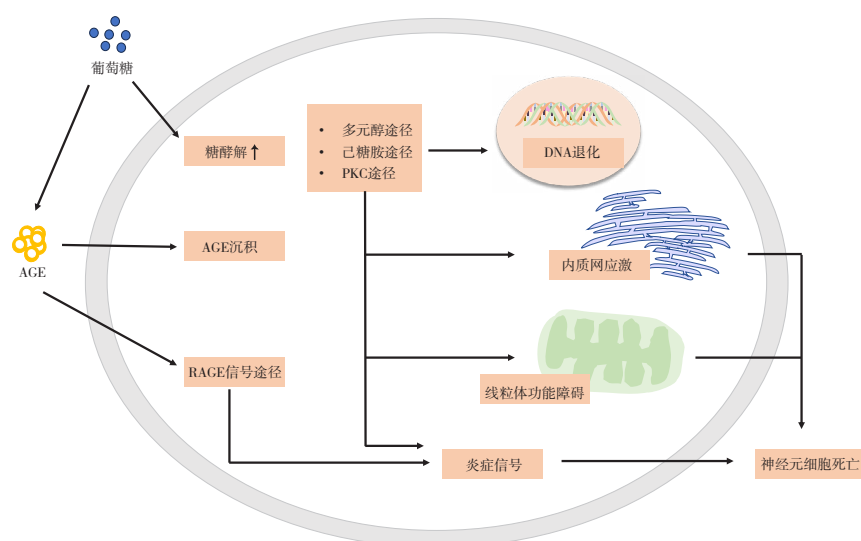


图1 高糖介导DPN发生的相关途径^[8]

Figure 1. Pathways involved in high glucose-mediated DPN development^[8]

注：AGE：晚期糖基化终末产物；RAGE：晚期糖基化终末产物受体；PKC：蛋白激酶C。

2 高尿酸血症在糖尿病周围神经病变发病机制中的作用

尿酸是人体嘌呤核苷酸代谢的终产物。肝脏是尿酸在人体内产生的主要场所,而其他器官如肠、心肌、肾和内皮也可合成。尿酸通过尿酸酶代谢为尿素囊,尿酸酶在哺乳动物肝脏中表达,但人科灵长类动物除外^[11]。由于尿酸酶缺乏,人类血液中尿酸基础水平较高。大约三分之二的尿酸通过肾脏代谢排出,三分之一从肠道排出^[11]。大量研究表明,尿酸在胞外具有氧化和抗氧化的双重作用^[12-13]。在生理浓度下,尿酸是人体内主要抗氧化产物之一,负责清除细胞外 55% 的自由基^[14],保护内皮细胞免受 ROS 影响^[12, 15]。然而,尿酸在疏水条件下会成为强促氧化剂^[12, 16],这主要取决于化学微环境的不同^[12, 17]。

经常过量进食高嘌呤、高糖、高脂肪食物及长期大量饮酒的人群更易患高尿酸血症。血清尿酸升高不仅与痛风、冠心病、2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)、高血压和心力衰竭等疾病有关^[18],还可导致糖尿病大血管及微血管发生病变。高水平血清尿酸与促氧化和促炎状态有关^[13]。DPN 的周围神经损伤有多种不同的机制,其中氧化应激、炎症和线粒体功能紊乱起着关键作用。高尿酸血症与 DPN 同属代谢性疾病,代谢途径是相互沟通的,本文着重介绍高尿酸血症在 DPN 的发病机制中氧化应激和炎症部分发挥出的作用。

2.1 氧化应激

在正常生理条件下,机体氧化抗氧化能力保持相对稳定。由于受到内或外源性刺激,稳态失衡所造成的氧化损伤反应称为氧化应激^[19]。ROS 是生物氧化过程中的副产品,主要产生于线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶^[20-21]。ROS 过度产生会损害周围神经系统,表现为雪旺细胞、髓鞘轴突和位于背根神经节的感觉神经元缺失。正常情况下,神经元可通过细胞固有抗氧化剂清除 ROS,然而在糖尿病患者体内,受损的葡萄糖代谢将葡萄糖或糖酵解中间体分流到其他代谢和非代谢途径,促使线粒体损伤而不会产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP),并在神经元中产生大量 ROS^[22]。神经元无法解毒过量的 ROS,同时 ATP 产生不足,最终会使神经元天然

抗氧化能力超载,引发有害神经效应,包括脂质、蛋白质和基因损伤等^[13, 23]。此外,由于线粒体被破坏导致能量不足,轴突运输能力下降,进一步加速轴突变性。现已被充分证实,在糖尿病患者机体内,慢性高血糖及糖代谢增加引起多元醇途径、己糖胺途径、蛋白激酶 C 以及晚期糖基化终末产物被过度激活,细胞内 ROS 生成增加,最终导致神经元损伤、功能障碍和死亡,可见氧化应激是 DPN 的发病机制和共同基础^[24]。

尿酸的促氧化特性可促进代谢性疾病进展,并作为氧化应激的标志^[25]。高尿酸血症可以刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶的活性^[12],并刺激 ROS 合成,介导细胞氧化应激损伤,如 DNA 损伤、氧化、炎症细胞因子产生和细胞凋亡^[13]。此外,高尿酸血症也会引起钠和钙线粒体交换功能障碍,致使线粒体钙超载,从而诱导 ROS 生成^[26],最终导致神经传导障碍。过度产生的 ROS 还可以破坏髓鞘结构中的脂质导致轴突丢失和周围神经系统紊乱^[27]。此外,尿酸在氧化状态中具有可变的作用,细胞内通过抑制一氧化氮和脂联素合成,破坏三羧酸循环从而作为氧化应激的诱导剂,而在细胞外则通过螯合金属离子和中和某些自由基作为氧化应激的抑制剂^[28-29]。这些证据进一步表明高尿酸血症可介导氧化应激损伤来促进 DPN 发生。

2.2 炎症

炎症与代谢间相互复杂的作用是 DPN 发生的基本途径。机体处于炎症状态时, β 细胞胰岛素分泌减少和胰岛素抵抗增加。炎症可能通过葡萄糖或脂质的直接毒性、蛋白激酶 C、丝裂原活化蛋白激酶、Jun N 末端激酶和核因子 κ B 等激酶的激活,引起趋化因子产生以及炎症和免疫反应增强,进一步加剧下游的氧化应激、内皮功能障碍和神经毒性,参与 DPN 的发生、发展^[8]。糖尿病神经病变药物如格列齐特、曲格列酮和选择性 COX-2 抑制剂等均可通过减少炎症标志物发挥 DPN 的防治作用^[30]。高糖可导致单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞释放炎症介质,激活巨噬细胞吞噬、溶解神经元髓鞘,导致神经元变性坏死^[31]。TNF- α 是参与全身炎症的细胞信号蛋白,可引起神经脱髓鞘,刺激单核细胞和内皮细胞分泌炎症物质,诱导外周神经元脱髓鞘^[32]。既往研究表明 DPN 患者血清 TNF- α 水平明显高于未合并 DPN 的患者和健康对照组, TNF- α 升高被认

为是 DPN 的生物标志物,可能有助于 DPN 的筛查和治疗^[33]。

高尿酸血症还可以通过多种炎症机制参与 DPN 发生。细胞内高浓度尿酸通过丝裂原活化蛋白激酶促进炎症标志物的表达,如核因子 κ B、生长因子、血管收缩物质和趋化因子等^[34-35],从而达到调节血管平滑肌细胞增殖和凋亡的作用,使得组织细胞缺血、缺氧,造成周围神经损伤。尿酸还可以通过 AMPK 途径引起炎症细胞因子分泌、核苷酸结合域和富含亮氨酸重复蛋白-3 炎症小体激活,引起炎症反应和氧化应激^[29]。此外,血清尿酸磷酸化蛋白激酶 B 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),通过缺氧诱导因子-1 阻断自噬并促进炎症和血管生成^[29,36]。尿酸对 mTOR 的激活引发线粒体损伤,致使线粒体 ROS 水平升高和细胞色素 c 释放^[8]。与此同时,高尿酸血症通过抑制一氧化氮产生也发挥出一定的促炎效应^[29]。最后,肾素-血管紧张素-醛固酮系统也可以参与尿酸介导的炎症细胞反应^[37]。高尿酸血症诱导氧化应激,从而刺激炎症,这一事实增加了高尿酸血症不仅可能受益于降尿酸盐药物,还可能受益于靶向免疫系统药物的几率,如白细胞介素-1、自噬或其他促炎因子^[13,38]。总之,尿酸介导的神经炎症在 DPN 发病机制中发挥着重要作用。

3 高尿酸血症与糖尿病周围神经病变的研究进展

既往有多项证据表明血清尿酸参与 DPN 的发生发展,是 DPN 的独立危险因素。振动感觉阈值(vibration perception threshold, VPT)是评估大神经纤维功能障碍的指标。有研究收集了 2014—2016 年北京友谊医院的 824 名 T2DM 患者数据,采用 Logistic 回归分析方法探讨异常 VPT 与尿酸的关系,发现血清尿酸低与大神经纤维功能障碍风险增加相关,并且这种情况在男性患者中更为显著^[39]。伊朗北部开展的一项病例对照研究,纳入了 2019—2020 年期间就诊的 230 名 T2DM 患者,与对照组相比,DPN 组平均血清尿酸水平明显升高,且每增加一个单位血清尿酸,患者发生 DPN 的风险增加约 2.2 倍^[40]。有研究对来自泰国 831 家公立医院的 7 511 名成年 T2DM 患者依据血清尿酸水平分为 5 组进行了评估,采用多元 Logistic

回归模型评估血清尿酸与周围神经病变的独立关联,发现与血清尿酸 < 4.4 mg/dL 组相比,血清尿酸 ≥ 7.3 mg/dL 与 DPN 的优势比增加相关,证明了血清尿酸升高是 DPN 的独立危险因素^[41],会加重 T2DM 患者周围神经病变的发生发展。

在有髓神经纤维中,脱髓鞘会导致神经传导速度减慢,损伤轴索则会导致波幅下降。一项研究将 200 名 T2DM 患者划分为 4 组,观察到不同血清尿酸组的运动/感觉神经振幅与传导速度参数之比存在显著差异,血清尿酸与运动/感觉神经振幅与传导速度之比呈负相关^[42],该研究结果进一步证明了 T2DM 患者的血清尿酸升高会造成周围神经发生脱髓鞘改变及轴索损伤。然而,另一项横断面研究则得出了相反的结论,该研究共纳入了 2 809 名受试者,发现对于 T2DM 患者,血清尿酸升高不是 DPN 的独立危险因素^[43]。造成此结果的原因可能是在这项横断面研究中,DPN 患病率远低于亚洲人群的平均 DPN 患病率,并且大多数住院患者的病情不太复杂。另外,服用糖尿病药物可能对尿酸稳态产生影响^[43-44]。黄嘌呤氧化酶是催化次黄嘌呤和黄嘌呤降解为尿酸的限速酶。在对 T2DM 伴肥胖小鼠出现神经传导延迟和表皮内神经纤维密度降低等神经病变表现时,应用黄嘌呤氧化酶抑制剂的治疗组能够得到显著预防^[45],这揭示了降尿酸治疗对 T2DM 小鼠神经病变发展的有益作用。此外,一项涉及 503 名受试者的 Meta 分析发现,尿酸降低疗法还可以改善胰岛素抵抗和敏感性,对于 DPN 的延缓也有一定作用^[46]。总而言之,尿酸可能提供一个辅助治疗靶点,若能够立即识别并去除这一干扰因素,DPN 的发生风险可能得到延缓,从而降低糖尿病患者的死亡率和致残率,提高患者生活质量。

4 结语

综上所述,血清尿酸与 DPN 发生密切相关。临床上糖尿病合并血清尿酸水平高的患者,应及时筛查 DPN 相关指标并早期积极降尿酸治疗,对于预防与延缓 DPN 发生、发展具有重要作用。然而,本文引用的大多为观察性研究结果,尚未明确两者的因果关系,未来仍需实施更多的干预性研究,以探究尿酸在 DPN 发病机制中的分子机制和作用靶点等问题。

参考文献

- 1 Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 762820. DOI: [10.1155/2015/762820](https://doi.org/10.1155/2015/762820).
- 2 Jiang J, Zhang T, Liu Y, et al. Prevalence of diabetes in patients with hyperuricemia and gout: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Curr Diab Rep*, 2023, 23(6): 103–117. DOI: [10.1007/s11892-023-01506-2](https://doi.org/10.1007/s11892-023-01506-2).
- 3 Hu X, Rong S, Wang Q, et al. Association between plasma uric acid and insulin resistance in type 2 diabetes: a mendelian randomization analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171: 108542. DOI: [10.1016/j.diabres.2020.108542](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108542).
- 4 Jia Z, Zhang X, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a Meta-analysis of cohort studies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(1): 88–96. DOI: [10.1016/j.diabres.2013.03.026](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.03.026).
- 5 Wang Y, Shao T, Wang J, et al. An update on potential biomarkers for diagnosing diabetic foot ulcer at early stage[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110991. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110991](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110991).
- 6 Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 136–154. DOI: [10.2337/dc16-2042](https://doi.org/10.2337/dc16-2042).
- 7 Cernea S, Raz I. Management of diabetic neuropathy[J]. *Metabolism*, 2021, 123: 154867. DOI: [10.1016/j.metabol.2021.154867](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154867).
- 8 Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(7): 400–420. DOI: [10.1038/s41574-021-00496-z](https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z).
- 9 Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 41. DOI: [10.1038/s41572-019-0092-1](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1).
- 10 Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93(6): 1296–1313. DOI: [10.1016/j.neuron.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005).
- 11 Fernyhough P, McGavock J. Mechanisms of disease: mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126: 353–377. DOI: [10.1016/B978-0-444-53480-4.00027-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00027-8).
- 12 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](https://doi.org/10.3390/ijms222212394).
- 13 Liu N, Xu H, Sun Q, et al. The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1–15. DOI: [10.1155/2021/1470380](https://doi.org/10.1155/2021/1470380).
- 14 Gherghina ME, 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](https://doi.org/10.3390/ijms23063188).
- 15 Jakše B, Jakše B, Pajek M, et al. Uric acid and plant-based nutrition[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1736. DOI: [10.3390/nu11081736](https://doi.org/10.3390/nu11081736).
- 16 Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32): 4145–4151. DOI: [10.2174/138161205774913255](https://doi.org/10.2174/138161205774913255).
- 17 Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93(6): 284–289. DOI: [10.1111/j.1600-0773.2003.pto930606.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2003.pto930606.x).
- 18 Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(1): 1–6. DOI: [10.5049/ebp.2014.12.1.1](https://doi.org/10.5049/ebp.2014.12.1.1).
- 19 Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3167–3181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774692/>.
- 20 Oyenihni AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, et al. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 1–15. DOI: [10.1155/2015/515042](https://doi.org/10.1155/2015/515042).
- 21 Gherghina ME, 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](https://doi.org/10.3390/ijms23063188).
- 22 Shields HJ, Traa A, Van Raamsdonk JM. Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: a comprehensive review of comparative and experimental studies[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 628157. DOI: [10.3389/fcell.2021.628157](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157).

- 10.3389/fcell.2021.628157.
- 23 Méndez–Morales ST, Pérez–De Marcos JC, Rodríguez–Cortés O, et al. Diabetic neuropathy: molecular approach a treatment opportunity[J]. *Vascul Pharmacol*, 2022, 143: 106954. DOI: [10.1016/j.vph.2022.106954](https://doi.org/10.1016/j.vph.2022.106954).
- 24 Pang L, Lian X, Liu H, et al. Understanding diabetic neuropathy: focus on oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9524635. DOI: [10.1155/2020/9524635](https://doi.org/10.1155/2020/9524635).
- 25 Magnoni M, Berteotti M, Ceriotti F, et al. Serum uric acid on admission predicts in–hospital mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 25–29. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.04.027](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.027).
- 26 Su HY, Yang C, Liang D, et al. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia–induced renal injury[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1–12. DOI: [10.1155/2020/5817348](https://doi.org/10.1155/2020/5817348).
- 27 Fan DF, Han XC, Ye ZH, et al. Hydrogen exerts neuroprotective effects by inhibiting oxidative stress in experimental diabetic peripheral neuropathy rats[J]. *Med Gas Res*, 2023, 13(2): 72–77. DOI: [10.4103/2045-9912.345171](https://doi.org/10.4103/2045-9912.345171).
- 28 Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production[J]. *Free Radic Res*, 2012, 47(2): 82–88. DOI: [10.3109/10715762.2012.747677](https://doi.org/10.3109/10715762.2012.747677).
- 29 Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: does uric acid have a definitive role?[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 103: 4–12. DOI: [10.1016/j.ejim.2022.04.022](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.04.022).
- 30 Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: newer therapeutic options[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(5): 697–710. DOI: [10.4239/wjd.v5.i5.697](https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.697).
- 31 Feng Y, Chen L, Luo Q, et al. Involvement of microRNA–146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 171–177. DOI: [10.2147/dddt.S157109](https://doi.org/10.2147/dddt.S157109).
- 32 Skundric DS, Lisak RP. Role of neurotrophic cytokines in development and progression of diabetic polyneuropathy: from glucose metabolism to neurodegeneration[J]. *Exp Diabetes Res*, 2003, 4(4): 303–312. DOI: [10.1155/edr.2003.303](https://doi.org/10.1155/edr.2003.303).
- 33 Mu ZP, Wang YG, Li CQ, et al. Association between tumor necrosis factor– α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a Meta–analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 983–996. DOI: [10.1007/s12035-016-9702-z](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9702-z).
- 34 Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 851–865. DOI: [10.1053/j.ajkd.2017.12.009](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009).
- 35 Yu W, Cheng JD. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582680. DOI: [10.3389/fphar.2020.582680](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680).
- 36 Zhao Y, Qian Y, Sun Z, et al. Role of PI3K in the progression and regression of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632378. DOI: [10.3389/fphar.2021.632378](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.632378).
- 37 Sanchez–Lozada LG, Rodriguez–Iturbe B, Kelley EE, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(7): 583–594. DOI: [10.1093/ajh/hpaa044](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044).
- 38 Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, et al. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 16(2): 75–86. DOI: [10.1038/s41584-019-0334-3](https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3).
- 39 Jiang TN, Li YF, Huo LL, et al. Association between serum uric acid and large–nerve fiber dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(9): 1015–1022. DOI: [10.1097/cm9.0000000000000223](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000223).
- 40 Fayazi HS, Yaseri M, Mortazavi SS, et al. The relation between serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes in Guilan, north of Iran[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1): 39. DOI: [10.1186/s12902-022-00952-5](https://doi.org/10.1186/s12902-022-00952-5).
- 41 Kaewput W, Thongprayoon C, Rangsri R, et al. The association between serum uric acid and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter nationwide crosssectional study[J]. *Korean J Fam Med*, 2020, 41(3): 189–194. DOI: [10.4082/kjfm.18.0205](https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0205).
- 42 Lin X, Xu L, Zhao D, et al. Correlation between serum uric acid and diabetic peripheral neuropathy in T2DM

- patients[J]. *J Neuro Sci*, 2018, 385: 78–82. DOI: [10.1016/j.jns.2017.11.034](https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.034).
- 43 Hu Y, Li Q, Min R, et al. The association between serum uric acid and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus by gender: a cross-sectional study[J]. *PeerJ*, 2021, 9:e10691. DOI: [10.7717/peerj.10691](https://doi.org/10.7717/peerj.10691).
- 44 Katsiki N, Dimitriadis GD, Mikhailidis DP. Serum uric acid and diabetes: from pathophysiology to cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(16): 1941–1951. DOI: [10.2174/1381612827666210104124320](https://doi.org/10.2174/1381612827666210104124320).
- 45 Takahashi K, Mizukami H, Osonoi S, et al. Inhibitory effects of xanthine oxidase inhibitor, topiroxostat, on development of neuropathy in db/db mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155: 105392. DOI: [10.1016/j.nbd.2021.105392](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105392).
- 46 Zong Q, Ma G, Wang T. Uric acid lowering improves insulin sensitivity and lowers blood pressure: a Meta-analysis of randomized parallel-controlled clinical trials[J]. *Afr Health Sci*, 2021, 21(1): 82–95. DOI: [10.4314/ahs.v21i1.13](https://doi.org/10.4314/ahs.v21i1.13).

收稿日期: 2023 年 09 月 26 日 修回日期: 2023 年 11 月 06 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 申格格, 周洁, 付建芳, 等. 高尿酸血症在糖尿病周围神经病变发病机制中的研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(4): 466–472. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202309078](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202309078)
Shen GG, Zhou J, Fu JF, et al. Research progress of hyperuricemia in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(4): 466–472. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202309078](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202309078)