

低尿酸血症患病率及临床特征分析

刘道麓^{1,2}, 张会健², 李贵森^{1,2}

1. 西南医科大学附属医院肾内科, 四川 泸州 646099 ;2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肾脏内科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 分析成人低尿酸血症的患病率及临床特征。**方法** 利用美国全国营养健康调查数据(1999~2020年)统计成人低尿酸血症的患病率;并分析这些患者的肾功能等生化指标特点。**结果** 共纳入1999~2020年117167例受调查者,其中51010例成人完成了血清尿酸检查,64例(0.13%)有低尿酸血症;12~17岁儿童低尿酸血症患病率为0.11%(11/10173)。对成人或儿童实验室检查指标分析显示,低尿酸血症患者一般情况下无明显肾脏损害表现。与儿童患者相比,除成人患者的血清白蛋白、血钙与血磷水平稍低($P<0.05$),其他生化指标无显著差异。**结论** 大样本调查数据分析结果显示低尿酸血症并不罕见。临床上需要重视预防患者结石和相应的肾损伤。对其遗传发病机制进行研究有利于研发新的降尿酸药物。

【关键词】 低尿酸血症;患病率;临床特征

【中图分类号】 R589.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0079-05

Prevalence and characteristic analysis of hypouricemia LIU Dao-chi^{1,2}, ZHANG Hui-jian², LI Gui-sen^{1,2} 1. Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646099, China; 2. Department of Nephrology and Nephrology Institute, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Province People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 LI Gui-sen

【Abstract】 Objective To analyze the prevalence and clinical characteristics of adult hypouricemia. **Methods** Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) of the United States (1999~2020) were used to calculate the prevalence of adult hypouricemia and analyze the characteristics of renal function and other biochemical indicators of these patients. **Results** A total of 117,167 participants were involved. Among these participants, 51,010 adults finished the serum uric acid tests. There were 64 with hypouricemia. The prevalence was 0.13% in adults. The prevalence in children between the ages of 12 and 17 years old was 0.11% (11/10173). Analysis of laboratory tests showed that patients with hypouricemia didn't have obvious renal damage. Compared with adolescent patients, there was no significant difference in other biochemical indicators except for slightly lower levels of serum albumin, serum calcium and phosphorus in adult patients ($P<0.05$). **Conclusions** This study first reports the prevalence of hypouricemia by analyzing a large sample of survey data and demonstrates that hypouricemia is not a rare disease. In clinical practice, it is necessary to pay attention to preventing stones and EIAKI in those patients. Research on its genetic pathogenesis will be helpful for the development of new uric acid-lowering drugs.

【Key words】 Hypouricemia; Prevalence; Clinical characteristics

尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物,在生理条件下主要以尿酸盐的形式存在。随着高尿酸血症和痛风等与尿酸相关疾病地全球患病率不断上升^[1,2],如何安全有效地降低血清尿酸水平逐渐引起大家关注。肾脏在调节尿酸平衡中起着重要作用,因为肾脏通过近端小管中几种尿酸转运蛋白的协同活动,尿酸从肾小球滤过后,约90%的尿酸在近端小管中被重新吸收^[3]。低尿酸血症(hypouricemia, HUC)定义为血清尿酸(serum uric acid, SUA)浓度小于2 mg/dl^[4,5]。目前认为低尿酸血症可能是一种罕见病,仅有一些个案或少数病例系列报道,但患病率并不清楚。其次,对该病患者临床特点知之甚少。本项目借助于美国全国营养健康调查(National Health and Nutrition Examination Survey,

NHANES)数据,分析低尿酸血症的患病率及患者特征,为低尿酸血症防治提供依据,并为高尿酸血症防治和新药研发提供思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 NHANES 调查数据中 1999~2020 年的所有对象,筛选有尿酸检查结果的个体进行分析。该项目采用公共数据库资料进行分析,所有资料和数据在收集时已经过伦理批准,并获得个体的知情同意。本研究方案无需伦理批准。

1.2 方法 收集研究的人口学数据,血压,血液标准生化检测指标,包括血清总蛋白、白蛋白、血糖、血清胆固醇、甘油三酯、血清钙、磷、钾、钠、氯,血清肌酐、尿素氮、血尿酸等,以及尿白蛋白、尿肌酐,并计算尿白蛋白肌酐比(mg/g)。根据第9版《诊断学》诊断标准,成人尿素氮参考值为3.2~7.1 mmol/L,儿童尿素氮参考值为1.8~6.5 mmol/L。

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号:82070690)

【通讯作者】 李贵森

低尿酸血症的标准是 $SUA < 2 \text{ mg/dl}$ ($119 \text{ }\mu\text{mol/L}$)。高尿酸的诊断标准采用中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)的推荐,即 $SUA \geq 420 \text{ }\mu\text{mol/L}$ 即诊断为高尿酸血症^[6]。

1.3 统计学方法 采用 RStudio(<https://rstudio.com/products/rstudio/>)进行数据转换、合并,数据清理后,统计低尿酸血症的患病率,重点对低尿酸血症患者的特征进行分析。血压分别用三次测量的收缩压与舒张压的平均值来表示。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,两组比较采用 Student *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*Q*₁, *Q*₃)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 1999 ~ 2020 年 NHANES 项目共纳入 117167 例受调查者,其中 61183 例个体完成了血清尿酸检查,成人共 51010 例。61183 例体检者年龄 (42.16 ± 21.33) 岁,男 29975 例 (48.99%),女 31208 例 (51.01%),女性患病率明显高于男性,差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。低尿酸患者 75 例 (0.12%),其中男 12 例 (16.0%),女 63 例 (84.0%)。两组年龄,收缩压,舒张压,血糖,血清胆固醇,球蛋白,血清钾、氯、磷,尿白蛋白,尿白蛋白肌酐比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组性别,血清总蛋白、白蛋白,甘油三酯,血清尿酸、肌酐,尿素氮,尿肌酐,血清钠、钙比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较

项目	低尿酸血症 (<i>n</i> = 75)	非低尿酸血症 (<i>n</i> = 61108)	统计量	<i>P</i>
男性 [<i>n</i> (%)]	12 (16.0)	29963 (49.0)	$\chi^2 = 32.71$	<0.001
年龄 (岁)	41.43 $\pm$ 19.70	42.86 $\pm$ 21.02	<i>t</i> = -0.56	0.578
收缩压 (mmHg)	118.11 $\pm$ 19.63	121.68 $\pm$ 18.93	<i>t</i> = -0.98	0.326
舒张压 (mmHg)	66.31 $\pm$ 10.56	68.68 $\pm$ 13.03	<i>t</i> = -0.89	0.380
总蛋白 (g/L)	70.69 $\pm$ 5.62	72.18 $\pm$ 4.89	<i>t</i> = -2.61	0.008
白蛋白 (g/L)	40.64 $\pm$ 4.96	42.63 $\pm$ 3.75	<i>t</i> = -3.47	<0.001
球蛋白 (g/L)	30.09 $\pm$ 6.49	29.56 $\pm$ 4.52	<i>t</i> = 1.02	0.306
胆固醇 (mmol/L)	4.77 $\pm$ 1.30	4.83 $\pm$ 1.11	<i>t</i> = -0.17	0.646
甘油三酯 (mmol/L)	1.14 $\pm$ 0.60	1.55 $\pm$ 1.34	<i>t</i> = -5.88	<0.001
血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	8.62 (5.0, 16.38)	8.62 (5.0, 16.38)	<i>Z</i> = -14.99	<0.001
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	58.23 $\pm$ 19.41	75.55 $\pm$ 38.65	<i>t</i> = -3.88	<0.001
尿素氮 (mmol/L)	3.72 $\pm$ 1.80	4.66 $\pm$ 2.06	<i>t</i> = -3.91	<0.001
血糖 (mmol/L)	5.19 $\pm$ 1.37	5.49 $\pm$ 1.97	<i>t</i> = -1.31	0.190
钠 (mmol/L)	138.34 $\pm$ 3.77	139.39 $\pm$ 2.37	<i>t</i> = -2.39	0.019
钾 (mmol/L)	3.93 $\pm$ 0.34	4.01 $\pm$ 0.34	<i>t</i> = -1.93	0.053
氯 (mmol/L)	102.89 $\pm$ 3.94	103.37 $\pm$ 2.95	<i>t</i> = -0.97	0.333
钙 (mmol/L)	2.30 $\pm$ 0.11	2.36 $\pm$ 0.09	<i>t</i> = -4.49	<0.001
磷 (mmol/L)	1.21 $\pm$ 0.18	1.24 $\pm$ 0.21	<i>t</i> = -0.89	0.374
尿白蛋白 (mg/L)	6.60 (3.35, 20.50)	8.60 (4.50, 18.20)	<i>Z</i> = -1.38	0.168
尿肌酐 (mg/dl)	84.00 (39.25, 138.25)	120.00 (69.00, 180.00)	<i>Z</i> = -3.73	<0.001
尿白蛋白/肌酐 (mg/g)	8.37 (4.72, 18.98)	7.07 (4.52, 13.91)	<i>Z</i> = -1.23	0.218

2.2 患者尿酸分布情况分析 所有受调查者中,根据血清尿酸水平分布情况,儿童和成人分别有 24.00% 和 17.82% 的受检者血清尿酸 $\leq 237.9 \text{ }\mu\text{mol/L}$,而分别有 5.48% 和 12.76% 的受检者血清尿酸 $\geq 420 \text{ }\mu\text{mol/L}$ (即高尿酸血症患者),差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见图 1。

2.3 低尿酸血症的患病率 在所有受检的成人中,共有 64 例 (0.13%) 患有低尿酸血症。另外 12 ~ 17

岁儿童共 10173 例,低尿酸血症者有 11 例 (0.11%)。进一步分析 1999 ~ 2020 年不同阶段数据,结果显示尽管检测样本量有一定差异,但低尿酸血症的患病率在 55.72/10 万 ~ 596.42/10 万波动,多数介于 100/10 万 ~ 200/10 万。见表 2。

2.4 低尿酸血症患者的特征 与尿酸正常的成人 (*n* = 44437) 相比,低尿酸血症的女性明显更多,差异有统计学意义 ($P < 0.001$),血清白蛋白、血清肌酐

和血清尿素氮水平明显更低($P<0.001$),且患者的血清钙和血钠水平稍低。见表3。进一步分析成人个体血清尿酸与血清肌酐的相关性,结果显示,二者显著相关($r=0.381, P<0.001$),见图2。其中儿童($r=0.381, P<0.001$)和成人($r=0.283, P<0.001$)中均相关。

2.5 成人与儿童低尿酸血症患者的比较 不论成人还是儿童的低尿酸血症患者,一般实验室检查差异均无统计学意义($P>0.05$)。与儿童患者相比,成人患者的血钙与血磷水平稍低,其他生化指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

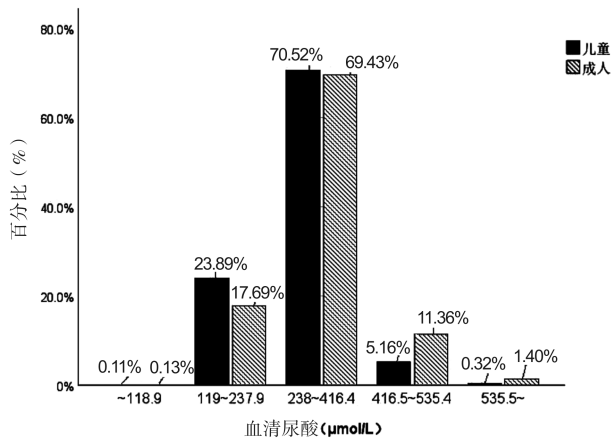


图1 所有受检者尿酸分布情况

表2 低尿酸血症患者比例统计

时间	调查人数(n)	检测尿酸成人人数(n)	低尿酸人数 [$n(\times 10^{-5})$]
1999~2000年	9965	4622	5(108.18)
2001~2002年	11039	503	3(596.42)
2003~2004年	10122	4967	8(161.06)
2005~2006年	10348	4976	7(140.68)
2007~2008年	10150	5568	4(71.84)
2009~2010年	10537	5958	6(100.7)
2011~2012年	9756	5155	6(116.39)
2013~2014年	10175	5622	7(124.51)
2015~2016年	9971	5384	3(55.72)
2017~2020年	25104	8255	15(181.71)
合计	117167	51010	64(1657.21)

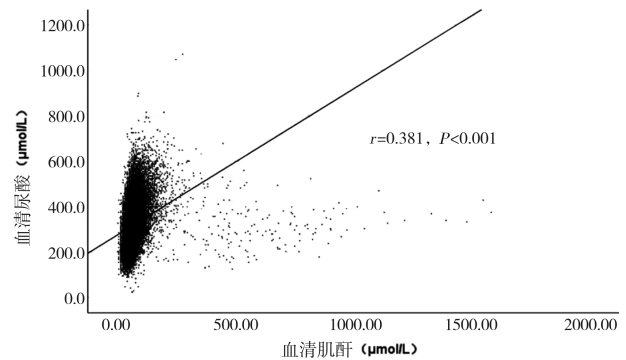


图2 成人血清尿酸与血清肌酐的相关性

表3 成人低尿酸血症与尿酸正常个体的特征比较

特征	低尿酸血症($n=64$)	成人尿酸正常者($n=44437$)	统计量	P
男性[$n(\%)$]	8(12.5)	19714(44.4)	$\chi^2=26.29$	<0.001
年龄(岁)	45.41±17.48	47.46±19.65	$t=-0.67$	0.505
收缩压(mmHg)	119.66±20.40	122.26±18.09	$t=-0.92$	0.358
舒张压(mmHg)	67.59±10.58	69.17±12.27	$t=-0.96$	0.034
总蛋白(g/L)	70.08±5.69	71.82±4.89	$t=-2.85$	0.004
白蛋白(g/L)	40.05±4.95	42.25±3.74	$t=-4.72$	<0.001
球蛋白(g/L)	30.08±6.81	29.58±4.53	$t=0.88$	0.377
血清肌酐(μmol/L)	59.95±19.42	75.52±39.61	$t=-3.14$	0.002
尿素氮(mmol/L)	3.78±1.90	4.65±1.88	$t=-3.69$	<0.001
血糖(mmol/L)	5.23±1.46	5.57±2.14	$t=-1.25$	0.210
钠(mmol/L)	138.17±3.99	139.34±2.44	$t=-3.82$	<0.001
钾(mmol/L)	3.91±0.34	3.99±0.34	$t=-1.97$	0.048
氯(mmol/L)	102.94±4.08	103.33±3.00	$t=-0.76$	0.452
钙(mmol/L)	2.29±0.12	2.35±0.09	$t=-4.35$	<0.001
磷(mmol/L)	1.19±0.17	1.20±0.18	$t=-0.32$	0.745
尿白蛋白/肌酐(mg/g)	8.62(5.0,16.38)	6.97(4.52,13.20)	$Z=-1.67$	0.956

表 4 成人和儿童低尿酸血症个体的特征比较

特征	成人(<i>n</i> =64)	儿童(<i>n</i> =11)	统计量	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	8(12.5)	4(36.4)	$\chi^2=3.97$	0.046
年龄(岁)	45.48±17.20	14.27±2.90	<i>t</i> =5.98	<0.001
收缩压(mmHg)	119.66±20.40	108.00±9.51	<i>t</i> =1.37	0.178
舒张压(mmHg)	67.59±10.58	58.17±5.08	<i>t</i> =2.13	0.039
总蛋白(g/L)	70.08±5.69	74.27±3.58	<i>t</i> =-2.36	0.021
白蛋白(g/L)	40.05±4.96	44.09±3.42	<i>t</i> =-2.59	0.011
球蛋白(g/L)	30.08±6.81	30.18±4.42	<i>t</i> =-0.05	0.962
血清肌酐(μmol/L)	59.95±19.42	48.21±16.75	<i>t</i> =1.88	0.063
尿素氮(mmol/L)	3.78±1.90	3.38±1.06	<i>t</i> =0.68	0.498
血糖(mmol/L)	5.23±1.47	4.94±0.58	<i>t</i> =0.65	0.517
血清尿酸(μmol/L)	97.40±22.64	107.06±7.53	<i>t</i> =-2.66	0.010
钠(mmol/L)	138.17±3.99	139.35±1.97	<i>t</i> =-0.95	0.345
钾(mmol/L)	3.91±0.34	4.06±0.36	<i>t</i> =-1.36	0.177
氯(mmol/L)	102.9±4.0	102.6±3.1	<i>t</i> =0.25	0.804
钙(mmol/L)	2.29±0.12	2.39±0.08	<i>t</i> =-2.74	0.008
磷(mmol/L)	1.19±0.17	1.34±0.15	<i>t</i> =-2.72	0.008
尿蛋白/肌酐(mg/g)	8.62(5.0,16.38)	6.28(2.96,26.12)	<i>Z</i> =0.82	0.411

3 讨论

通过对 NHANES 的数据分析发现,低尿酸血症并不少见。考虑到低尿酸血症可能给患者带来潜在多种疾病风险,因此临床上对发现低尿酸血症患者,需要充分重视,并预防其并发症的发生。

尿酸在体内主要是嘌呤的代谢产物,几乎所有尿酸盐都经过肾小球的过滤,过滤后的尿酸盐约有 10% 随尿液排出体外,90% 被重吸收到循环中,URAT1、GLUT9 在尿酸重吸收过程中起着关键作用^[1,7,8]。高尿酸血症可导致多种疾病,包括肾损害、心血管疾病、关节损害等^[1,7,8]。低尿酸血症也可能导致机体损害,除前述的肾结石和 EIAKI 等,低尿酸也会增加个体老年痴呆等的风险。通过遗传代谢等的研究,已经证实尿酸产生减少和排泄增加,均可导致低尿酸血症^[7,8]。

本研究由于无超声等影像学检查的证据,因此无个体有无结石的信息。研究发现,低尿酸血症的成人个体女性明显增多,这一点和其他研究的报道一致^[9],这些基于性别的患病率差异可能与男性和女性之间的激素差异有关,但尚无确凿证据证明性激素与尿酸水平的关系。据报道,女性低尿酸血症的患病率随着年龄的增长而降低,并且随着更年期的到来,这种作用会逐渐消失^[10]。一项前瞻性研究发现女性尿酸水平较低可能是由于雌激素诱导的 FEUA 水平增加^[11]。但也有研究发现雌二醇不影响肾脏对尿酸盐水平的处理^[12]。kato 等认为雄激素与雌激素的水平均不会影响尿酸水平的变化^[13]。激素是否影响机体内的尿酸水平仍有待进一步研究的研究证实。

本研究发现,与尿酸正常的个体相比,低尿酸个体的血清肌酐和血清尿素氮水平明显更低,血清肌酐与尿素氮是评价肾功能的重要指标,低尿酸血症患者的血清肌酐和尿素氮水平降低可能与肾功能异常有关。鉴于这是一项横断面研究,也很少有研究报道低尿与肾功能损害,有必要进一步研究二者之间的关联。

在这项研究中,低尿酸个体和正常尿酸个体的平均血清白蛋白水平分别为(40.05±4.95)g/L 和(42.25±33.74)g/L,差异有统计学意义(*P*<0.001)。低尿酸个体的血清白蛋白明显降低,且患者的血清钙和血钠水平稍低。遗憾的是,本研究没有找到这一发现的明确原因,或许与肾脏对尿酸重吸收障碍导致尿钠和尿钙的排泄增多有关,期待更多的临床研究探索其中的联系。

另外,与儿童患者相比,除成人患者的血钙与血磷水平稍低以外,其他生化指标均无显著差异。在日本进行的大规模横断研究结果显示,学龄儿童低尿酸血症的患病率与成人的患病率一致,且不受环境因素的影响^[14]。

遗传研究发现,URAT1 和 GLUT9 基因等多个突变均可能导致低尿酸血症,GLUT9 基因的 L75R,URAT1 基因的 W258X 等^[15,16]。通过对这些基因突变的研究,对于体内尿酸代谢和尿酸稳态维持有了深入的了解,同时这些分子已成为开发降尿酸药物的重要靶点。到目前为止,临床使用的降尿酸药物主要有非布司他、苯溴马隆、丙磺舒、尿酸氧化酶等^[1,17~19]。近年进入临床研究或者已经批准的新药包括 dotinurad(FYU-981)^[20],在 Lesinurad 基础上

合成的 RDEA-3170 (Verinurad) 和 SHR4640^[21,22]。然而,由于目前广泛用于临床的降尿酸药物存在较明显的副作用,或对于临床终点改善不理想,因而临床应用受到限制。因此,新的降尿酸药物研发非常关键,本研究通过低尿酸血症患者突变位点寻找潜在降尿酸药物,为临床设计新的降尿酸药物提供新的思路。这些药物对于高尿酸血症的管理会起重要作用。

本研究的局限性:首先,由于这仅是一项横断面研究,因此无法显示因果关系。其次,本研究仅对 NHANES 的数据进行初步分析,由于缺乏 12 岁以下和 80 岁以上人群数据,因此尚不能代表整个人群的低尿酸血症患病率,且发病率未进行调整。第三,本研究缺乏长期随访中是否患者肾结石的资料,缺乏是否患者发生 EIAKI 的资料,无法说明低尿酸血症与肾结石及 EIAKI 的关系,尽管二者是低尿酸血症常见并发症。第四,长期低尿酸血症对患者其他影响,例如血压,心血管事件,以及肾脏功能的影响,还需要深入研究。最后,本研究中的这些低尿酸血症患者,无遗传背景检查数据,因此对其基因突变情况不清楚。

综上,本研究通过大样本分析,报道了低尿酸血症的粗患病率,证实低尿酸血症并不罕见。加强对低尿酸血症患者的识别和管理,有助于预防患者出现结石和运动诱导的急性肾损伤等临床问题。此外,进一步深入研究这些低尿酸患者的遗传特点,将为理解尿酸稳态提供新的视角,并为降尿酸药物开发提供新的靶点。

【参考文献】

- [1] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout [J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [2] Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, Incidence, and Years Lived With Disability Due to Gout and Its Attributable Risk Factors for 195 Countries and Territories 1990-2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(11): 1916-1927.
- [3] Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(6): 358-371.
- [4] Nakayama A, Matsuo H, Ohtahara A, et al. Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition) [J]. *Hum Cell*, 2019, 32(2): 83-87.
- [5] Nakayama A, Matsuo H, Abhishek A, et al. First clinical practice guideline for renal hypouricaemia: a rare disorder that aided the development of urate-lowering drugs for gout [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(9): 3961-3963.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1-13.
- [7] Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Urate transport in health and disease [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2021, 35(4): 101717.
- [8] Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis [J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 323-345.
- [9] Kuwabara M, Niwa K, Ohtahara A, et al. Prevalence and complications of hypouricemia in a general population: A large-scale cross-sectional study in Japan [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176055.
- [10] Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I, et al. Association between hypouricemia and reduced kidney function: a cross-sectional population-based study in Japan [J]. *Am J Nephrol*, 2015, 41(2): 138-146.
- [11] Yahyaoui R, Esteva I, Haro-Mora JJ, et al. Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6): 2230-2233.
- [12] Antón FM, García Puig J, Ramos T, et al. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate [J]. *Metabolism*, 1986, 35(4): 343-348.
- [13] Kato I, Nomura A, Stemmermann GN, et al. Determinants of sex hormone levels in men as useful indices in hormone-related disorders [J]. *J Clin Epidemiol*, 1992, 45(12): 1417-1421.
- [14] Aoki Y, Sofue T, Kawakami R, et al. Prevalence and factors related to hypouricemia and hyperuricemia in schoolchildren: results of a large-scale cross-sectional population-based study conducted in Japan [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 17848.
- [15] Nakayama A, Kawamura Y, Toyoda Y, et al. Genetic epidemiological analysis of hypouricaemia from 4993 Japanese on non-functional variants of URAT1/SLC22A12 gene [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(3): 1276-1281.
- [16] Zhou Z, Ma L, Zhou J, et al. Renal hypouricemia caused by novel compound heterozygous mutations in the SLC22A12 gene: a case report with literature review [J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19(1): 142.
- [17] Terkeltaub R. Emerging Urate-Lowering Drugs and Pharmacologic Treatment Strategies for Gout: A Narrative Review [J]. *Drugs*, 2023, 83(16): 1501-1521.
- [18] Hou Z, Ma A, Mao J, et al. Overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of URAT1 inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023: 1-15.
- [19] Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(4): 261-271.
- [20] Uda J, Kobashi S, Miyata S, et al. Discovery of Dotinurad (FYU-981), a New Phenol Derivative with Highly Potent Uric Acid Lowering Activity [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(10): 2017-2023.
- [21] Tan PK, Liu S, Gunic E, et al. Discovery and characterization of verinurad, a potent and specific inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricemia and gout [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 665.
- [22] Lin Y, Chen X, Ding H, et al. Efficacy and safety of a selective URAT1 inhibitor SHR4640 in Chinese subjects with hyperuricaemia: a randomized controlled phase II study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11): 5089-5097.

(收稿日期:2024-05-17;修回日期:2024-11-20)

(本文编辑:林 赞)