

高温对高尿酸血症患者勃起功能障碍影响的研究现状、热点述评与展望

李佳¹, 路永欣^{1,2}

¹解放军南部战区总医院内分泌科, 广东广州 510010; ²南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515

[专家简介]

李佳, 解放军南部战区总医院内分泌科主任, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师。兼任中国医师协会内分泌代谢科医师分会委员, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐分会继发性骨质疏松学组副组长, 广东省医学会内分泌学会常委, 广东省医学会糖尿病学会常委, 广东省医师协会内分泌代谢科医师分会常委, 广东省医师协会骨质疏松与骨矿盐分会常委, 广东省老年保健协会骨质疏松预防与康复专委会主任委员。主持完成国家重点研发计划等课题6项, 完成国内首个环境造模成功的高尿酸血症动物模型, 所倡导的骨质疏松多学科协作理念荣获国际骨折联络服务最佳实践金牌奖。在SCI收录期刊、核心期刊发表论文60余篇, 授权专利9项、出版专著2部。担任《解放军健康》《中国药物应用与监测》等杂志编委。获军队优秀专业技术人才津贴, 多次获得国内科普竞赛一等奖奖项。

[中图分类号] R589.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2646.2026.0525

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李佳, 路永欣. 高温对高尿酸血症患者勃起功能障碍影响的研究现状、热点述评与展望[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2646.2026.0525.

[收稿日期] 2025-12-24 [录用日期] 2026-03-26 [上线日期] 2026-05-25

[摘要] 高尿酸血症(HUA)是导致勃起功能障碍(ED)的危险因素之一, HUA可通过诱导血管内皮功能障碍、胰岛素抵抗等多条通路交织形成复杂病理网络, 协同推动ED的发生与进展。现有研究证据显示, 高温环境不仅可升高血尿酸水平, 还可通过激活炎症小体、多元醇-果糖激酶途径及氧化应激等通路, 协同加剧HUA患者的ED发病风险。本文系统梳理HUA与ED的流行病学关联及潜在病理机制, 重点探讨高温环境在“HUA-ED”因果关联中的“加速器”效应, 提出“高温-HUA-ED”三联征的假说。未来的研究将通过动物实验验证该假说, 并探索针对例如核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体等共同通路的靶向干预策略, 旨在为HUA合并ED的临床防治提供环境-代谢交叉领域的新思路。

[关键词] 高尿酸血症; 勃起功能障碍; 高温环境

Research progress on the correlation of hyperthermia on erectile dysfunction in patients with hyperuricemia

Li Jia¹, Lu Yong-Xin^{1,2}

¹Department of Endocrinology, General Hospital of Southern Theater Command of the Chinese PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

²First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

[Abstract] Hyperuricemia (HUA) is one of the established risk factors for erectile dysfunction (ED). By inducing vascular endothelial dysfunction, insulin resistance and other pathological mechanisms, HUA forms a complex pathological network interwoven by multiple pathways, which synergistically promotes the initiation and progression of ED. The available research evidence indicates that high temperature environment can not only elevate serum uric acid level, but also synergistically aggravates the risk of ED in HUA patients by activating pathways including inflammasome, polyol fructokinase pathway and oxidative stress. In this review, we summarize the epidemiological association and underlying pathological mechanisms between HUA and ED, focusing on the accelerator effect of high temperature environment in the relationship between HUA and ED, and propose the novel scientific hypothesis of "heat-HUA-ED" triad. Further studies are required to verify this hypothesis *via* animal models and explore targeted intervention strategies targeting common pathways, such as nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome, so as to provide novel insights from the cross-field of environment and metabolism for the prevention and

treatment of HUA complicated with ED.

[Key words] hyperuricemia; erectile dysfunction; high temperature environment

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是临床常见的代谢性疾病,其发生与饮食、生活习惯、环境等因素密切相关。2015—2017年全国范围的流行病学调查显示,中国成年人HUA总体标准化患病率为17.7%,估算患病人数约为1.85亿^[1]。近年来,HUA对男性生殖健康的影响,尤其是与勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)的关联受到学术界日益广泛的关注。流行病学调查显示,中国40岁以上男性人群ED的初筛患病率为40.56%^[2];一项纳入85 406例HUA患者的大样本研究显示,该人群ED患病率约为33%^[3]。此外,有研究发现,HUA是ED的独立危险因素,尿酸水平升高通过诱发氧化应激和内皮功能障碍直接损害勃起功能,且该关联独立于其他代谢异常因素的混杂作用^[4],进一步提出了血尿酸水平升高与ED发病的密切关系。研究发现,HUA与ED共享血管内皮功能障碍、胰岛素抵抗及慢性炎症等病理机制^[5-6],形成“代谢-血管-炎症”恶性循环的病理环路。值得注意的是,高温环境可通过影响代谢和内分泌功能,间接影响患者的尿酸水平和生殖健康^[7-9]。然而现有研究表明,冬季ED患病率明显增高^[10],且ED入院人数在冬季达到高峰^[11]。上述看似矛盾的结果提示,温度因素可能在HUA相关ED发病过程中发挥复杂的调节作用,但高温环境在其中的具体作用及分子机制尚未得到系统阐明。因此,本文系统梳理HUA与ED的关联机制,并深入探讨高温环境如何在多通路层面加剧HUA患者的ED发病风险,以期为该类人群的疾病预防与临床治疗提供新的研究视角与干预思路。

1 HUA引起ED的机制

1.1 血管内皮功能障碍

1.1.1 氧化应激 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)是嘌呤代谢通路中的关键限速酶,可催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,并将黄嘌呤氧化为尿酸,在缺氧、缺血等病理生理条件下,XO的表达及活性显著上调。XO在催化嘌呤氧化的过程中优先以分子氧作为电子受体,可伴随生成大量超氧阴离子(superoxide anion, O_2^-)和过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)^[12]。因此,当XO的嘌呤代谢催化活性异常增强时,不仅会导致尿酸生成过量,还会伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,从而损害内皮功能^[13]。嘌呤代谢过程中,伴随尿酸生成过量而产生的 O_2^- 可与一氧化氮(nitric oxide, NO)发生高亲和力的快速结合反应,一方面直接导致NO降解失活、生物利用度显著下降,另一方面还可促进过氧亚硝酸盐(ONOO⁻)的形成^[14]。ONOO⁻是具有强氧化性的活性氮,可介导细胞损伤、细胞凋亡及脂质过氧化等病理过程^[15]。此外,ONOO⁻还可氧化四氢生物蝶呤为生物活性不强的三氢生物蝶呤,导致细胞内四氢生物蝶呤缺乏。当细胞内四氢生物蝶呤浓度不足以支撑内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的正常催化功能时,eNOS会从生成NO的生理功能状态转化为生成 O_2^- 的病理功能状态,这个过程被称为eNOS解偶联^[16]。由此可见,尿酸水平升高伴随着 O_2^- 生成增加,可通过氧化应激、NO生物利用度降低、ONOO⁻生成量增加及eNOS解偶联等机制形成恶性循环,使内皮功能进一步受损,并促进 O_2^- 生成增加,NO生物利用度进一步降低,最终诱发ED。

1.1.2 炎症 越来越多的基础与临床研究证据显示,血尿酸水平过高可诱导机体产生慢性低度炎症反应。一方面,小鼠体内实验证实,尿酸可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,进而切割前半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cysteiny aspartate specific proteinase 1, caspase 1),使其转化为活化形式,活化的caspase 1可进一步介导白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-18的剪切成熟与释放,启动下游炎症级联反应,该机制已在人脐静脉内皮细胞实验中得到验证^[17-18]。另一方面,NLRP3/caspase 1信号通路参与ED的发生发展,其潜在机制主要包括两方面:一是该炎症通路可促进炎症因子在血管内皮细胞及血管壁的积聚,增加血管壁厚度,导致阴茎海绵体血液循环发生障碍^[19-20],引起ED;二是NLRP3炎症小体的激活及IL-1的水平升高降低了海绵体对NO及其他内皮源性舒张因子的敏感性,从而介导内皮功能损伤^[21],导致ED。由此可见,尿酸激活NLRP3/caspase 1炎症途径后,通过促进阴茎血管内皮的炎症因子聚集并降低其对NO的敏感性,双重机制共同推动ED的发生发展。此外,有研究发现,尿酸通过丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、Toll样受体-4的激活,介导内皮细胞中高迁移率族蛋白B1(high mobility group protein B1, HMGB1)的乙酰化和释放;释放至胞外的HMGB1可进一步激活血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、IL-8、核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)等炎症相关信号分子^[22]。NF- κ B信号通路激活后可诱导炎症因子和趋化因子的表达,包括IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte

chemotactic protein 1, MCP-1)和黏附因子,进而激活血管内皮细胞、招募单核细胞浸润,启动并放大大局炎症反应^[23],增加ED的发病风险。有临床研究发现,HUA患者的血清尿酸浓度升高与全身炎症状态密切相关,表现为C反应蛋白水平升高,IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等循环促炎细胞因子水平上调^[24],而上述炎症因子的表达水平已被证实与ED的严重程度呈明显正相关^[25-26]。综上所述,HUA参与炎症小体的激活,并进一步诱导IL-1 β 等促炎细胞因子的成熟、合成与释放,这些细胞因子可直接损伤海绵体血管内皮功能、减少NO生成,最终诱发ED。

1.1.3 激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS) 研究发现,尿酸可通过诱导氧化应激激活局部RAS,并上调血管紧张素受体(angiotensin, AT)的表达,而RAS的激活可进一步对氧化应激产生正反馈调控作用,促进氧化应激产物的大量生成,且RAS的核心效应分子Ang II介导了尿酸对血管内皮细胞衰老和凋亡的诱导^[13]。同时,Ponticelli等^[27]发现,尿酸可通过RAS刺激血管平滑肌细胞增殖和氧化应激。动物实验发现,注射Ang II的大鼠阴茎组织中ROS生成量明显增加,提示Ang II可通过氧化应激打破阴茎血管收缩与舒张功能的精细平衡,进而参与ED的发病过程^[28]。临床研究也证实,AT拮抗剂氯沙坦不仅具有降低血尿酸的作用,还可显著改善ED患者的勃起功能^[29]。综上,尿酸可通过激活RAS增加Ang II生成,刺激血管平滑肌细胞的增殖、促进血管内皮细胞衰老与凋亡,上述一系列病理变化可导致HUA患者的ED发病率增高;而在该过程中,RAS激活构成的正反馈环路,可进一步放大细胞内氧化应激水平,加重ED的病理损伤。

1.2 胰岛素抵抗 HUA还可通过胰岛素抵抗参与ED的发生发展。胰岛素抵抗主要由氧化应激^[30]、胰岛素信号转导受损或关键信号蛋白突变引起,包括胰岛素受体(insulin receptor, IR)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)等^[31]。研究发现,胰岛素抵抗是痛风患者ED的独立预测因子^[32]。血尿酸水平升高可能导致胰岛素抵抗^[33],而造成HUA患者血管胰岛素抵抗的机制为:HUA可减少胰岛素诱导的PI3K/Akt通路的激活,并减少下游eNOS的磷酸化,从而导致氧化应激,继而损害葡萄糖代谢并降低胰岛素敏感性^[34];同时有研究发现,胞外核苷酸焦磷酸/磷酸二酯酶1(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, ENPP1)可抑制IR的功能,且在胰岛素抵抗患者中呈过表达状态^[35]。Tassone等^[35]发现,UA可通过上调ENPP1与IR的结合,抑制IR的激活,从而干扰胰岛素信号通路。上述证据表明,HUA可通过干扰胰岛素信号通路在胰岛素抵抗的发病机制中发挥作用。当HUA患者发生胰岛素抵抗时,可通过抑制胰岛素与下丘脑神经元上的IR结合,减少促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的分泌,从而引起下游的性腺功能减退,这可解释2型糖尿病男性患者性欲下降和ED发病率增高的临床现象^[36-37]。可见,HUA可诱导机体发生胰岛素抵抗及性腺功能减退,从而导致HUA男性患者的ED患病率增高。

综上所述,HUA主要通过损伤血管内皮功能诱导ED的发生,该过程涉及氧化应激激活、慢性炎症反应、RAS激活等多条通路的共同作用,可协同加重内皮功能损伤,从而增加ED的发生风险。此外,HUA也可通过胰岛素抵抗来减少GnRH分泌,进而增加ED的发病风险。

2 高温环境对血尿酸及勃起功能的影响

2.1 通过多通路加重HUA的病理负荷 近年来,越来越多的研究发现,高温环境不仅是诱发HUA的独立危险因素,更是加剧HUA患者既有代谢紊乱及血管损伤的关键外源性“助推器”^[7-8]。既往研究表明,夏季尿酸水平升高可增加痛风发作风险^[38],高温暴露与HUA发病风险升高显著相关^[39]。此外,针对老年人群的研究发现,热应激可导致男性血尿酸水平明显升高^[7]。

2.1.1 加剧炎症反应 一项探讨热应激对实验动物炎症损伤的研究发现,热应激可显著上调动物体内NLRP3及caspase 1的表达水平^[40],而这两种炎症相关分子已被证实参与HUA的发病机制及HUA诱导ED的炎症通路^[41]。基于上述证据推测,高温环境可通过激活NLRP3/caspase 1炎症通路促进血尿酸水平升高,进而诱导ED的发生。一项针对环境温度与痛风关联的流行病学研究显示,高温暴露与痛风住院风险增高显著相关,且昼夜温差过大可使男性痛风发病风险进一步增加^[42]。

2.1.2 干扰尿酸代谢与排泄 Li等^[39]发现,高温环境可导致人群血尿酸水平明显升高,其潜在机制主要包括以下几个方面:(1)环境温度升高可导致机体有效循环容量不足,诱发代谢性酸中毒,从而减少肾脏的尿酸排泄,使血清尿酸水平升高^[42]。(2)健康成年人的血浆皮质醇水平在夏季相对较低,而低皮质醇水平可能增加痛风发作风险^[43];高温环境下运动可导致轻微肌肉损伤,诱发亚临床横纹肌溶解^[44],受损肌肉组织可释放核酸底物,进而促进尿酸生成。(3)反复高温暴露可激活肾内多元醇-果糖激酶途径,促进内源性果糖的生成^[45],

消耗大量ATP,从而刺激尿酸及ROS产生^[43];生成的上述分子均在HUA诱导ED的发病过程中发挥作用。本课题组前期已成功构建高温高湿环境下的HUA大鼠模型,并证实高温高湿环境可通过调控肾近端小管尿酸转运蛋白的表达与功能,导致血尿酸水平升高^[46]。

综上,高温环境可通过促进炎症因子释放、诱导代谢性酸中毒、激活多元醇-果糖激酶途径、造成肾损伤等,使血尿酸水平升高,从而使HUA患者的血管内皮系统同时承受高血尿酸与高温应激的双重打击,加速从代谢异常向血管并发症(如ED)进展的病理进程。

2.2 高温影响勃起功能障碍的关键环节

2.2.1 直接抑制下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴 高温可影响勃起功能,如Lin等^[8]对高温条件下运动性中暑的大鼠进行生殖系统方面的研究发现,与正常气温下运动的大鼠相比,高温下运动的大鼠可出现ED。热应激致雄性大鼠出现ED的可能原因是HPG轴的活动受到抑制。有研究发现,应激过程中生殖功能的抑制可能是由于应激时分泌的激素对性腺轴功能的影响。例如,热应激时,体内的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、糖皮质激素水平升高,且下丘脑亲吻素(kisspeptin)的表达降低,从而对GnRH的分泌发挥中枢抑制作用^[47];糖皮质激素可增强促性腺激素抑制激素(gonadotropin-inhibitory hormone, GnIH)神经元的功能,进而抑制GnRH的分泌及垂体释放促性腺激素^[48];糖皮质激素还可促进睾丸间质细胞凋亡,继而减少睾酮的分泌^[48]。可见,性腺轴在不同器官水平被抑制是热应激导致生殖功能抑制的病理基础。

2.2.2 直接诱导生殖系统氧化应激 动物实验研究显示,高温环境可升高实验动物生殖系统中H₂O₂、丙二醛的表达水平,降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性,进而诱导氧化应激的发生^[49]。而氧化应激是ED发病机制中的核心环节,基于此推测高温环境可通过激活氧化应激通路促进ED发生。

综上所述,高温环境本身具备独立损伤勃起功能的能力,其作用主要通过抑制HPG轴功能降低睾酮水平、直接诱导氧化应激两条途径实现。更重要的是,高温的上述直接作用机制与HUA诱导ED的血管内皮功能障碍、氧化应激及慢性炎症等病理机制高度重叠且存在显著协同效应,使高温在HUA患者ED的发病过程中发挥“加速器”作用,共同推动ED的病理进程恶化。

3 高温环境与HUA协同致ED的多通路机制

HUA与ED已构成以血管内皮功能障碍为核心,涵盖氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗及性腺轴抑制等多重机制的复杂病理网络^[50]。然而,现有研究多将环境因素视为独立背景,忽视了高温环境作为“加速器”的潜在作用。在HUA既有的病理基础上,高温环境通过关键节点的叠加效应,可能加剧ED的发生风险。因此,基于前文梳理的机制,本部分重点阐述高温环境如何通过多重通路放大HUA的致病负荷。

3.1 氧化应激通路 在氧化应激这一关键病理机制上,高温环境与HUA共同发挥了正反馈作用,而非简单的线性叠加。首先,HUA状态下XO活性增强,催化次黄嘌呤及黄嘌呤氧化过程时优先使用分子氧,生成O₂⁻和H₂O₂等。这些生成的ROS不仅直接损伤细胞,还可通过与NO的高亲和力反应导致其生物利用度降低,并诱导ONOO⁻的形成,进而氧化四氢生物蝶呤,使eNOS解偶联^[12-13,15-16,51]。然而,在高温暴露情境下,这种由ROS介导的氧化应激损伤被进一步放大。高温环境本身即可直接诱导生殖系统及血管组织产生过量的H₂O₂,同时明显抑制SOD的活性^[49]。更为关键的是,高温可通过激活肾内多元醇-果糖激酶途径,引起ATP大量消耗,并伴随ROS的同步增加^[45,52]。

因此,当HUA患者处于高温环境中时,XO介导的ROS持续增加,同时高温介导的SOD抑制及额外的ROS生成,共同导致NO耗竭与eNOS解偶联程度显著加重,较单纯HUA患者更为明显。HUA与高温环境在氧化应激层面的协同作用,可能构成高温加速HUA患者ED发生的病理基础。

3.2 NLRP3/caspase 1炎症小体通路 NLRP3/caspase 1炎症小体通路是连接HUA与高温损伤的关键枢纽。既往研究证实,血尿酸水平过高可激活NLRP3炎症小体,促使caspase 1由非活性形式转化为活性酶,进而对IL-1 β 和IL-18的前体进行切割,使其转变为成熟的活性形式,诱发血管内皮炎症^[17-18]。值得注意的是,高温环境并非作为简单的背景因素,而是该炎症通路的“加速器”。实验表明,热应激能明显上调动物体内NLRP3及caspase 1的表达水平^[40]。这意味着,对于HUA患者而言,体内升高的尿酸水平激活了炎症小体,而高温环境则直接提供了物理刺激信号,两者可形成协同效应。

这种协同作用使IL-1 β 等促炎因子的合成、释放呈倍增趋势。高浓度炎症因子在阴茎血管壁内积聚,不仅可增加血管壁厚度并引起血液循环障碍^[19-20],还可降低海绵体对NO等内皮松弛因子的敏感性^[53-54]。相较于

单一病因，高温与HUA共存的患者，其海绵体可能承受更强烈的炎症反应，从而加速ED的病理进程。

3.3 神经内分泌调控通路 在神经内分泌调控层面，高温环境与HUA共同构成了对HPG轴的双重抑制网络。HUA可通过干扰胰岛素信号通路(如抑制PI3K/Akt通路及上调ENPP1)，导致胰岛素抵抗，进而减少GnRH的分泌，引发性腺功能减退^[35-36,50,55-56]。同时，高温作为一种外源性应激源，通过上调CRH和糖皮质激素水平，发挥中枢性抑制作用，一方面可减少下丘脑亲吻素的表达以抑制GnRH的分泌^[47]，另一方面则可增强GnIH神经元功能，并直接抑制睾丸间质细胞的睾酮分泌^[48]。因此，在长期高温暴露下，HUA患者不仅面临代谢紊乱导致的性腺功能低下，更承受着环境应激带来的激素轴抑制，这种双重打击使得ED的发生风险快速上升。

4 高温环境对HUA患者ED发病风险影响的假说

基于前文所述，笔者在此提出高温环境对HUA患者ED发病率影响的假说：HUA与ED之间已构成了一个以血管内皮功能障碍为核心，涉及氧化应激、炎症、胰岛素抵抗及性腺轴抑制等机制的病理网络。高温环境并非独立于HUA之外的致病通路，而是作用于“HUA-ED”两者关系的“加速器”。高温环境通过加剧上游代谢疾病(HUA)和协同下游生殖疾病(ED)，在共同的病理通路上形成正反馈，进一步增加ED的发病风险(图1)。

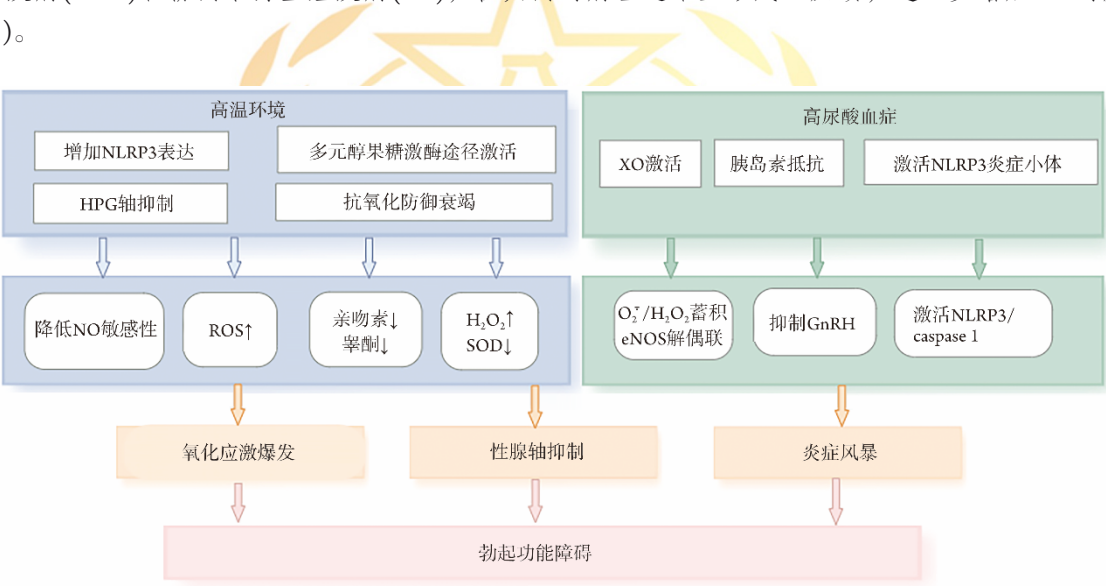


图1 高温环境引起HUA患者相关ED的机制假说图

Fig.1 Schematic of the mechanistic hypothesis that a high temperature environment causes ED associated with HUA

NLRP3. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3; caspase 1. 前半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1; ROS. 活性氧; XO. 黄嘌呤氧化酶; PI3K. 磷脂酰肌醇-3-激酶; Akt. 蛋白激酶B; O₂⁻. 超氧阴离子; H₂O₂. 过氧化氢; NO. 一氧化氮; eNOS. 内皮型一氧化氮合酶; GnRH. 促性腺激素释放激素; SOD. 超氧化物歧化酶

该假说的理论基石在于高温环境与HUA导致ED的共同病理机制，其中氧化应激、NLRP3炎症小体、性腺轴功能抑制及多元醇-果糖激酶途径构成了关键基础。首先，高温环境可直接上调NLRP3炎症小体/caspase 1炎症通路的表达水平^[40]，HUA也通过激活同一炎症通路促进阴茎血管内皮功能障碍^[17-18]，两者在“NLRP3炎症小体激活”这一节点产生叠加效应，加剧内皮炎症损伤，从而增加ED的发病风险。其次，高温激活多元醇-果糖激酶途径^[45]后，除升高血尿酸水平外，同时也会引起MCP-1及ROS生成增加^[43]，诱导阴茎内皮功能障碍及平滑肌细胞增殖，进一步损害勃起血管。再次，在HUA状态下，由于XO活性增强，在产生尿酸的同时伴随大量ROS产生^[13]，高温环境则可直接通过增加氧化应激产物如H₂O₂、丙二醛，并减少SOD的合成^[49]来介导ED。可见，高温环境及HUA在“氧化应激”节点汇合，导致NO与eNOS耗竭，加重勃起血管内皮功能障碍进而诱发ED。最后，高温环境作为一种“加速器”及“应激源”，可抑制性腺轴功能，减少睾酮生成^[48]，而HUA也可通过胰岛素抵抗途径减少GnRH，引起下游性腺功能减退^[50]。两者在“性腺功能减退”节点上发挥协同与叠加作用，进而在血尿酸水平升高的基础上，进一步加重ED的严重程度。

高温主要通过加剧上游代谢性疾病HUA及协同促进下游生殖系统疾病ED这两种模式，发挥其“加速器”作用。具体而言，高温不仅通过干扰尿酸代谢及排泄途径使血尿酸水平升高，更为关键的是，高温可通过激活炎症反应并诱导氧化应激，加剧HUA固有的病理损害。这意味着，在血尿酸水平相当的情况下，相较于未

暴露于高温环境的患者，高温暴露下的HUA患者体内呈现出更为严重的炎症损伤与氧化应激状态。

除加剧上游HUA外，高温对下游ED的协同作用也得到进一步阐明。高温暴露可抑制性腺轴功能，降低睾酮水平，并直接诱导生殖系统氧化应激。上述机制与HUA经由内皮功能障碍诱发ED的核心病理途径高度一致。低睾酮状态与氧化应激及炎症反应共同损害勃起功能，同时形成正反馈回路，高温加剧血管内皮功能障碍及氧化应激，进而恶化代谢紊乱与炎症状态，最终促进HUA与ED的发生发展。HUA的进展又通过共有病理通路进一步增加ED的易感性。此正反馈模式导致高温暴露下HUA患者的病理进程一旦启动即呈持续放大趋势，进而加速ED的恶化。

上述假说的临床意义在于将环境因素纳入了“代谢-生殖病学”范畴。鉴于高温环境是一个可干预可防控的因素，临床医师在管理HUA患者时，可建议其采取有效的降温避暑措施，从而以较低成本预防及延缓患者ED的发生。

4 总结与展望

HUA所致ED并非经由单一通路介导，而是构建了一个以血管内皮功能障碍为核心的“代谢-炎症-血管”恶性循环网络。在此网络中，氧化应激与炎症反应相互协同，胰岛素抵抗与性腺轴抑制彼此作用。而高温环境作为一种强烈的外源性应激源，同时激活了该网络的多个关键节点：其不仅通过脱水及内分泌紊乱等机制直接升高血尿酸水平，还通过激活NLRP3炎症小体、多元醇-果糖激酶途径、氧化应激反应及抑制性腺轴等多条通路，与HUA的共有病理机制产生协同效应，显著加速内皮损伤进程。据此，笔者提出假说：高温是连接HUA与ED的“加速器”。对于长期处于高温环境的HUA人群，其ED风险可能呈现急剧增加的协同效应。

在HUA的长期管理中，除饮食和药物控制外，应将“避免长期高温暴露”纳入生活方式干预建议，这可为预防ED提供一种低成本、高依从性的新策略。本文初步构建了“高温-HUA-ED”三联征的理论框架。未来研究亟需建立模拟高温暴露的HUA-ED复合动物模型，并探索针对共同通路的干预措施以同步缓解HUA和ED。此外，开展基于人群的流行病学调查亦是验证该假说的关键途径。建议后续研究通过分析不同季节及不同气温区域中HUA患者ED患病率的差异，或对比高温作业环境与非高温环境下HUA患者ED严重程度的差异，从而从流行病学角度为“高温-HUA-ED”三联征提供真实世界的证据。总之，将高温环境因素纳入代谢性生殖疾病研究领域，是推动从“疾病治疗”向“疾病预防”跨越的重要一步。关注高温对HUA患者ED影响的研究成果，将为制定更完善的男性健康防治指南提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Song J, Jin C, Shan Z, *et al.* Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in mainland China[J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(2): 134-145.
- [2] Zhang X, Yang B, Li N, *et al.* Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Chinese adult males[J]. *J Sex Med*, 2017, 14(10): 1201-1208.
- [3] Totaro M, Dimarakis S, Castellini C, *et al.* Erectile dysfunction in hyperuricemia: a prevalence meta-analysis and meta-regression study[J]. *Andrology*, 2022, 10(1): 72-81.
- [4] Du GW, Niu PN, Yang ZX, *et al.* Association between metabolic parameters and erection in erectile dysfunction patients with hyperuricemia[J]. *Asian J Androl*, 2025, 27(4): 482-487.
- [5] Wang W, Jing Z, Liu W, *et al.* Hyperuricaemia is an important risk factor of the erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2022, 54(5): e14384.
- [6] Wu X, Liu G, Zhang Y, *et al.* The association between uric acid and erectile dysfunction: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2022, 54(3): e14319.
- [7] Romaszko J, Dragańska E, Cymes I, *et al.* Are the levels of uric acid associated with biometeorological conditions? [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 819: 152020.
- [8] Lin PH, Huang KH, Tian YF, *et al.* Exertional heat stroke on fertility, erectile function, and testicular morphology in male rats[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3539.
- [9] Hsieh KL, Sun TB, Huang KH, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning normalizes scrotal temperature, sperm quality, testicular structure, and erectile function in adult male rats subjected to exertional heat injury[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 584: 112175.
- [10] Gonzalez-Carranza HR, Reyes-Vallejo LA. Seasonal patterns in erectile dysfunction severity[J]. *Cureus*, 2025, 17(8): e91295.
- [11] Gul M, Batur AF, Böcü K, *et al.* Seasonal fluctuation of erectile dysfunction: a cross-sectional study from a tertiary university hospital across 10 years[J]. *Andrologia*, 2021, 53(5): e14019.
- [12] Bortolotti M, Polito L, Battelli MG, *et al.* Xanthine oxidoreductase: one enzyme for multiple physiological tasks[J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101882.
- [13] Borghi C, Fogacci F, Cicero AF. Crystal clear - Part II: the role of uric acid in cardiorenal disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2025, 142: 106554.
- [14] Eun Y, Han H, Kim K, *et al.* Cardiovascular risk associated with allopurinol or benzbromarone treatment in patients with gout[J]. *Ther Adv*

- Musculoskelet Dis, 2022, 14: 1759720x221116409.
- [15] Zhang Y, He F, Yu X, *et al.* Hyperuricemia-induced kidney injury: a narrative review of mechanisms and therapeutic advances[J]. BMC Nephrol, 2025, 26(1): 629.
 - [16] Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, *et al.* Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives[J]. Atherosclerosis, 2018, 278: 226-231.
 - [17] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3328.
 - [18] Yin W, Zhou QL, OuYang SX, *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.
 - [19] Zeng C, Wang R, Tan H. Role of Pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(7): 1345-1357.
 - [20] Song Y, Tian X, Wang X, *et al.* Vascular protection of salicin on IL-1 β -induced endothelial inflammatory response and damages in retinal endothelial cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 1995-2002.
 - [21] Sobrano Fais R, Menezes da Costa R, Carvalho Mendes A, *et al.* NLRP3 activation contributes to endothelin-1-induced erectile dysfunction[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(1): 1-14.
 - [22] Gan TM, Ye YY, Mo GL, *et al.* Progress of uric acid in cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Endocrinol Metab, 2024, 13(2): e0300.
 - [23] Liang WY, Zhu XY, Zhang JW, *et al.* Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium *via* nuclear factor-kappa B signaling[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015, 25(2): 187-194.
 - [24] Luis-Rodríguez D, Donate-Correa J, Martín-Núñez E, *et al.* Serum urate is related to subclinical inflammation in asymptomatic hyperuricaemia[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(1): 371-379.
 - [25] Wu X, Gao H, Liu G, *et al.* Unraveling the pathways linking sleep disturbance and vasculogenic erectile dysfunction: the dominant role of inflammation and testosterone mediation[J]. Andrology, 2026: e70202.
 - [26] Duarsa GWK, Kusumah YG, Sugianto R, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, degree of lower urinary tract symptoms as predictors of erectile dysfunction in benign prostatic hyperplasia patients[J]. Asian J Urol, 2024, 11(2): 280-285.
 - [27] Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(5): 1149-1159.
 - [28] Zhang H, Zhang S, Jia L, *et al.* MyD88 overexpression deteriorates Ang-II-induced ED *via* upregulating MPO and COX2 and downregulating eNOS in the corpus cavernosum of rats[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7133-7146.
 - [29] Wang Y, Wang Y, Cong R, *et al.* Restoration of erectile function by suppression of corporal apoptosis and oxidative stress with losartan in aged rats with erectile dysfunction[J]. Andrology, 2020, 8(3): 769-779.
 - [30] Yariibeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, *et al.* Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8152-8161.
 - [31] Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e142241.
 - [32] Kim JH, Chung MK, Kang JY, *et al.* Insulin resistance is an independent predictor of erectile dysfunction in patients with gout[J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(1): 202-209.
 - [33] Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, *et al.* Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection[J]. Pflugers Arch, 2022, 474(1): 83-98.
 - [34] Zhao H, Lu J, He F, *et al.* Hyperuricemia contributes to glucose intolerance of hepatic inflammatory macrophages and impairs the insulin signaling pathway *via* IRS2-proteasome degradation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 931087.
 - [35] Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, *et al.* Uric acid impairs insulin signaling by promoting ENPP1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 98.
 - [36] Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, *et al.* Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes[J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1516-1525.
 - [37] Jamil M, Zafar S, Bibi T, *et al.* Suppression of TLR4/NF- κ B signaling by kaurenoic acid in a mice model of monosodium urate crystals-induced acute gout[J]. Arch Biochem Biophys, 2025, 765: 110317.
 - [38] Åkerblom A, Helmersson-Karlqvist J, Weitöft T, *et al.* Seasonal variations of urate in a Swedish adult population[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(7): 1595-1598.
 - [39] Li Q, Wu C, Li M, *et al.* Association between occupational heat exposure and early renal dysfunction among Chinese petrochemical workers: a combined machine learning and WQS modeling study[J]. Front Public Health, 2025, 13: 1648619.
 - [40] Liu YL, Ding KN, Shen XL, *et al.* Chronic heat stress promotes liver inflammation in broilers *via* enhancing NF- κ B and NLRP3 signaling pathway[J]. BMC Vet Res, 2022, 18(1): 289.
 - [41] Chi K, Geng X, Liu C, *et al.* LncRNA-HOTAIR promotes endothelial cell pyroptosis by regulating the miR-22/NLRP3 axis in hyperuricaemia[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17): 8504-8521.
 - [42] He YS, Wang GH, Wu ZD, *et al.* Association between non-optimal temperature and hospitalizations for gout in Anqing, China: a time-series analysis [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(10): 13797-13804.
 - [43] Choi HJ, Moon KW, Kim HO, *et al.* Seasonal variations and associated factors of gout attacks: a prospective multicenter study in Korea[J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(20): e133.
 - [44] Davis MS, Bayly WM, Hansen CM, *et al.* Effects of hyperthermia and acidosis on mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. J Appl Physiol (1985), 2024, 137(6): 1678-1689.

- [45] Schlader ZJ, Hostler D, Parker MD, *et al.* The potential for renal injury elicited by physical work in the heat[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9).
- [46] 程雅欣, 李佳, 刘明玉, 等. 高温高湿环境对大鼠血尿酸水平的影响及其作用机制研究[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(07): 905-912.
- [47] Kim HD, Kim YJ, Jang M, *et al.* Heat stress during summer attenuates expression of the hypothalamic kisspeptin, an upstream regulator of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, in domestic sows[J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12(21): 2967.
- [48] Whirledge S, Cidlowski JA. Glucocorticoids and reproduction: traffic control on the road to reproduction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 399-415.
- [49] Wang K, Li Z, Li Y, *et al.* Impacts of elevated temperature on morphology, oxidative stress levels, and testosterone synthesis in *ex vivo* cultured porcine testicular tissue[J]. *Theriogenology*, 2023, 212: 181-188.
- [50] Liu YF, Wang HH, Geng YH, *et al.* Uncovering the potential mechanisms and effects of hyperuricemia and its associated diseases on male reproduction[J]. *Reprod Sci*, 2024, 31(8): 2184-2198.
- [51] Nelson KL, Voruganti VS. Implication of xanthine oxidoreductase in oxidative stress-related chronic diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1662037.
- [52] Yüksel D, Başeğmez M, Kan F. The protective effect of boric acid against high fructose-induced liver and kidney damage in rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2025, 203(10): 5209-5218.
- [53] Zamponi V, Mazzilli R, Balducci S, *et al.* Diabetic neuropathy and erectile dysfunction: unveiling the neural pathways behind a vascular symptom[J]. *J Clin Med*, 2026, 15(4): 1621.
- [54] Zhong K, Hu H, Xiao L, *et al.* Vascular aging-driven erectile dysfunction: pathophysiological mechanisms and emerging therapies-a narrative review[J]. *Transl Androl Urol*, 2025, 14(12): 4033-4047.
- [55] Han T, Lan L, Qu R, *et al.* Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 703-711.
- [56] Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction[J]. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(5): 435-440.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®