

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.031>

## 尿酸与骨代谢的关系

朱彰祥 综述 邢学农 审校

(安徽医科大学附属安徽省立医院内分泌科, 合肥 230001)

**[摘要]** 骨代谢是指骨中的细胞不停地进行细胞代谢, 骨组织细胞之间存在相互作用, 骨髓中的红细胞生成细胞、基质细胞也存在相互作用, 以进行骨的改建和重建。尿酸是一种体内嘌呤代谢的最终产物, 近年来人体内血尿酸水平与心血管事件、中枢系统疾病、代谢综合征、骨代谢异常等疾病的关系备受关注。目前尿酸对骨代谢的影响并不明确。

**[关键词]** 尿酸; 骨代谢; 成骨细胞; 破骨细胞

## Uric acid and bone metabolism

ZHU Zhangxiang, XING Xuenong

(Department of Endocrinology, Anhui Medical University Affiliated Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

**Abstract** Bone metabolism is a kind of metabolism in phalangeal cells. The interaction not only exists in the bone cells, also in the bone marrow erythropoietic cells and stromal cell, for rebuilding and reconstructing bone. Uric acid is an end product of purine metabolism in vivo. In recent years, the relationship of uric acid levels with cardiovascular events, central nervous system diseases, metabolic syndrome, bone metabolism and other diseases has attracted much attention. The effect of uric acid on bone metabolism is still not clear.

**Keywords** uric acid; bone metabolism; osteoblast; osteoclast

骨代谢在吸收骨基质的破骨细胞及合成骨基质的成骨细胞中起重要作用。这两种细胞分布于骨组织中, 其相互作用的部位被称为基本多细胞单位。在每一个基本多细胞单位中, 骨可因破骨细胞的吸收而消失, 被成骨细胞重新合成的新骨所取代。目前为止尿酸对骨代谢的影响主要有以下几点。

### 1 尿酸盐结晶与骨细胞

#### 1.1 尿酸盐结晶与破骨细胞

目前众多的国内外研究<sup>[1-2]</sup>结果显示骨保护素与NF- $\kappa$ B配体受体的比值(OPG/RANKL)体系在骨质疏松症的发病方面有巨大影响。当OPG/RANKL比值降低, RANKL配体相对增多, RANK受体与

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-30

通信作者 (Corresponding author): 邢学农, Email: xinsy1@126.com

RANKL配体结合之后,可促进破骨细胞的活化且增加骨吸收,降低成骨细胞的骨形成功能;当OPG/RANKL比值升高,RANKL配体相对减少,可降低破骨细胞的活化且抑制骨吸收,增加成骨细胞的骨形成功能。通过对破骨前体细胞RAW 264.7的实验<sup>[3]</sup>发现:在具有高浓度的RANKL及巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的培养基中更易分化为破骨细胞;类似的实验<sup>[4]</sup>发现:利用RANKL培养的破骨前体细胞,可通过激活JNK信号通路,诱导分化形成破骨细胞,利用尿酸盐结晶培养的破骨前体细胞却几乎无诱导作用,但破骨前体细胞在同时混有尿酸盐结晶和RANKL的培养皿中更易分化成破骨细胞,这说明尿酸盐结晶在RANKL诱导破骨细胞成熟的过程起重要作用。另外,对痛风患者的研究<sup>[3]</sup>发现:与无痛风石的痛风患者相比,有痛风石的痛风患者外周血可以检测到更高浓度的RANKL及M-CSF,在痛风石周围亦可以发现大量的RANKL及RANK,所以有研究<sup>[4]</sup>认为尿酸盐结晶可以诱导外周血单核细胞RANKL基因的表达,同时该实验还发现高浓度尿酸盐结晶可以抑制OPG基因的表达及其蛋白的生成。

### 1.2 尿酸盐结晶与成骨细胞

Chhana等<sup>[5]</sup>利用不同浓度的尿酸盐结晶对成骨前体细胞MC3T3-E1进行刺激,结果显示与MC3T3-E1分化相关的基因[Runx2, Sp7 (osterix), Ibsp (bone sialoprotein)以及Bglap (osteocalcin)]的表达随着尿酸盐结晶浓度的增加而减少。人类成骨细胞可被作为一种非专业的吞噬细胞,在尿酸盐结晶的刺激下,通过MAPK通路,增强域蛋白3(nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat region containing family of receptor protein 3, NLRP3)对尿酸盐结晶的吞噬作用,吞噬后成骨细胞的增殖能力下降,骨细胞矿化能力降低,但对RANKL及OPG的表达并无影响,表明尿酸盐结晶可抑制成骨前体细胞的增殖及分化,并抑制成骨细胞的分泌功能<sup>[6]</sup>。

### 1.3 黄嘌呤氧化酶与骨代谢

嘌呤核苷酸在体内经过一系列分解代谢最终生成尿酸,而黄嘌呤氧化酶是分解代谢中重要的酶,临床应用黄嘌呤氧化酶竞争抑制剂别嘌醇降低血尿酸浓度治疗痛风。众所周知,在细胞因子诱导的骨吸收过程中<sup>[7]</sup>, $H_2O_2$ 扮演重要角色。同样黄嘌呤氧化酶亦是活性氧,可以

产生超氧化物 $O_2^-$ ,但有实验<sup>[7]</sup>证实 $H_2O_2$ 可以刺激骨吸收但 $O_2^-$ 却不能,那么黄嘌呤氧化酶如何刺激骨吸收?有学者<sup>[8]</sup>认为破骨细胞中有一种过氧化物歧化酶——单克隆抗体Mab 121F, $O_2^-$ 是该单克隆抗体的配体, $O_2^-$ 与其结合可以生成 $H_2O_2$ ,再刺激骨吸收。Kanczler等<sup>[7]</sup>发现黄嘌呤氧化酶对甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH), $1,25-(OH)_2VD_3$ 等激素诱导的骨吸收毫无作用,但是该过程中 $H_2O_2$ 确实发挥重要作用,过氧化氢酶可抑制其作用,而别嘌醇却对其无影响。因此,别嘌醇影响黄嘌呤对PTH, $1,25-(OH)_2-VD_3$ 等激素诱导骨吸收的途径还有待探究。

## 2 尿酸与骨生成

### 2.1 骨的形成与血供

骨的生成主要包括破骨细胞介导的骨吸收以及成骨细胞介导的骨形成。这两个步骤主要发生在有破骨细胞和成骨细胞组成的基础多细胞单位中,该结构中还包括血管和血管周围基质组织,故在骨的形成过程中离不开血管及血管给予的血供。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)最早被称为血管通透因子,是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,能增强微静脉及小静脉的通透性,促进新生血管的形成及血管内皮的生长。血管的生成主要依赖VEGF,VEGF是迄今发现最强促有丝分裂因子,其家族包括VEGF-A,VEGF-B,VEGF-C,VEGF-D和VEGF-E。VEGF-A是血管生成最关键的因子,也是传统意义上的VEGF<sup>[9]</sup>。

### 2.2 VEGF与骨代谢

骨髓间充质干细胞在被VEGF基因转染后,碱性磷酸酶、I型胶原蛋白及骨钙素水平显著升高,新生血管数量增多<sup>[10]</sup>;Hiltunen等<sup>[11]</sup>将表达VEGF的腺病毒载体注入兔子股骨远端,发现成骨细胞、类骨质及骨量增加,骨吸收表面减少。Liu等<sup>[12]</sup>发现在敲除了VEGF基因的小鼠中,成骨细胞数量减少及脂肪细胞增加;VEGF可代替巨噬细胞集落刺激因子通过诱导破骨细胞募集,增加破骨细胞数量,上调破骨前体细胞对RANK的表达,促进破骨细胞的分化,参与到骨代谢中<sup>[13-14]</sup>。故VEGF不仅能通过对成骨细胞的增强作用影响骨代谢,还能够促进破骨细胞的形成和维持破骨细胞的功能,从而影响骨代谢。

## 2.3 尿酸与 VEGF

Yu等<sup>[15]</sup>通过研究发现高尿酸可通过对miRNA-92a的下调来增加KLF2的表达,从而抑制VEGF-A。Hsu等<sup>[16]</sup>通过对人内皮细胞的研究发现尿酸及维生素C可作为抗氧化因子,抑制高糖导致的纤维连接蛋白和VEGF的生成;Krizova等<sup>[17]</sup>通过对糖尿病视网膜病变患者玻璃体内尿酸及VEGF的研究得出:尿酸可作为抗氧化因子抑制糖尿病视网膜病变患者玻璃体内VEGF的过度表达,这从另一方面阐述了尿酸可抑制VEGF的生成,从而可能导致血管内皮功能障碍。另外高浓度尿酸盐可以引起血管内皮细胞的直接损伤,使其发生形态改变,并诱发内皮细胞释放多种炎症因子[IL-1, TNF- $\alpha$ , 细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血浆酶原激活酶抑制因子-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)],促进单核细胞作用,间接引起血管内皮细胞的损伤<sup>[18]</sup>。

骨生成过程中,尿酸不仅能通过对血管内皮的损伤影响骨生成过程中的血管功能,还可以通过对VEGF生成的抑制,而影响骨代谢。

## 3 尿酸的抗氧化作用

以往研究<sup>[19-20]</sup>中尿酸通常被认为是代谢综合征、心血管疾病、肾病的危险因素之一。随着对尿酸研究的深入,有学者<sup>[19]</sup>提出:尿酸可作为一种抗氧化剂,清除体内氧自由基,减慢帕金森、亨廷顿舞蹈病等慢性疾病的发展。Sautin等<sup>[21]</sup>认为尿酸的慢性升高可增加中枢神经系统疾病及心血管疾病的发病率,但尿酸的急性升高可能是一种保护机制。有实验<sup>[22]</sup>表明:尿酸可通过抗氧化作用保护老鼠的海马神经元,亦可在老鼠的中动脉闭塞的24 h内减少因急性缺血所引起的脑损伤;在出血性休克中,尿酸还可以减少中性粒细胞的浸润和干细胞的损伤<sup>[23]</sup>。

女性在绝经后,由于雌激素撤退,对骨的保护作用减弱,骨量丢失增加,氧化应激在此过程扮演着重要角色<sup>[24]</sup>,那么尿酸是否可作为抗氧化剂减少氧化应激从而减少骨量的丢失?Ahn等<sup>[25]</sup>对7 502名绝经后女性的研究发现:在腰椎(L<sub>1</sub>~L<sub>4</sub>)、股骨颈、全髋和大转子等部位,尿酸水平和骨密度呈正相关,与腰椎骨折发生率呈负相关,而且在体外培养中,尿酸通过剂量依赖性的方式减少破骨细胞的形成和破骨前体细胞中活性氧的产生。Kang等<sup>[26]</sup>对150名年轻男性强直性脊柱炎患者调查发现:在腰椎中尿酸浓度与骨密度呈正相关,但在全髋和股骨颈无明

显相关性。因此认为血尿酸可以降低破骨细胞中的活性氧,减少氧化应激作用,从而减少骨量的丢失和降低腰椎骨折的发生率。

## 4 尿酸与骨代谢标志物

骨代谢标志物(bone turnover markers, BTMs)大致分为3类,包括一般生化标志物、骨代谢调控激素和BTMs。一般生化标志物主要指血钙、血磷、尿钙和尿磷等;骨代谢调控激素主要包括维生素D及其代谢产物、甲状旁腺素PTH和成纤维生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)等。BTMs分为骨形成标志物和骨吸收标志物。骨形成标志物包括I型前胶原N端肽(N-terminal propeptide of type 1 collagen, PINP)、I型前胶原C端肽(C-terminal propeptide of type 1 collagen, PICP)、骨特异性碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, bALP)以及骨钙素(osteocalcin, OC)等。骨吸收标志物是在骨吸收过程中由破骨细胞分泌或被代谢的骨组织产物,释放出羟脯氨酸(hydroxyproline, HOP)、吡啶啉(pyridinoline, Pyr)、脱氧吡啶啉(deoxypyridinoline, D-Pyr)、I型胶原N端交联肽(collagen type I n-terminal crosslinking peptide, NTX)、I型胶原C端交联肽(collagen type I c-terminal crosslinking peptide, CTX)等标志物反应骨吸收过程中的胶原降解水平。前者代表成骨细胞活性及骨形成状态,后者主要反应破骨细胞活性与骨吸收水平。

有研究<sup>[27]</sup>证实高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)直接参与了慢性肾功能不全(chronic kidney disease, CKD)的发生与发展。HUA通过在肾小管间质的沉积、诱发氧化应激、诱发炎症反应、激活肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)和/或抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)系统造成肾慢性病变<sup>[27]</sup>,最后形成CKD。CKD发生后,钙磷代谢、维生素D、骨的矿化等均可发生异常。

FGF23主要有骨细胞和成骨细胞产生的一种分泌性蛋白,通过远距离调节肾对磷的重吸收维持血磷的稳态。当尿酸导致肾功能损害后,骨细胞分泌FGF23增多及其分解代谢减少,使得外周血中FGF23升高,破坏血磷稳态,造成高磷血症<sup>[28]</sup>。高磷血症刺激成骨细胞发生转变并直接导致钙磷乘积升高。肾中高磷血症抑制1- $\alpha$ 羟化酶活性,进一步导致骨化三醇生成不足<sup>[29]</sup>,同时还造成25-(OH)维生素D的缺乏<sup>[30]</sup>。Xu等<sup>[31]</sup>也发

现FGF23通过Janus激酶信号传感器和转录激活器(The Janus kinase signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)通路参与促进骨质疏松症的进展。随着CKD的发展,骨量逐渐减少,最终形成肾性骨营养不良。

有研究<sup>[25,32]</sup>发现高尿酸会降低骨吸收标志物CTX-I和骨形成标志物OC血清中的浓度,减少PINP的排泄,通过抑制破骨细胞的骨吸收作用,影响骨吸收和骨形成之间的耦合,降低骨转换率。

## 5 结语

尿酸可通过促进破骨细胞的分化与形成、影响骨生成中的血液供应及抗氧化作用等途径减少氧化应激对骨的损伤,并通过对肾的损伤间接影响钙磷代谢等一系列作用调节骨代谢,但尿酸对骨代谢的综合影响是利是弊尚未达成共识,有待进一步研究。

## 参考文献

1. Stuss M, Sewerynek E, Król I, et al. Assessment of OPG, RANKL, bone turnover markers serum levels and BMD after treatment with strontium ranelate and ibandronate in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(2): 174-184.
2. Zheng X, Wu G, Nie Y, et al. Electroacupuncture at the governor vessel and bladder meridian acupoints improves postmenopausal osteoporosis through osteoprotegerin/RANKL/RANK and Wnt/ $\beta$  catenin signaling pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 541-548.
3. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6): 1854-1865.
4. Choe JY, Park KY, Kim SK. Monosodium urate in the presence of RANKL promotes osteoclast formation through activation of c-Jun N-terminal kinase[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 597512.
5. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(9): 1684-1691.
6. Allaey I, Marceau F, Poubelle PE. NLRP3 promotes autophagy of urate crystals phagocytized by human osteoblasts[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6): R176.
7. Kanczler JM, Millar TM, Bodamyal T, et al. Xanthine oxidase mediates cytokine-induced, but not hormone-induced bone resorption[J]. *Free Radic Res*, 2003, 37(2): 179-187.
8. Oursler MJ, Li L, Osdoby P. Purification and characterization of an osteoclast membrane glycoprotein with homology to manganese superoxide dismutase[J]. *J Cell Biochem*, 1991, 46(3): 219-233.
9. Sağsöz H, Liman N, Alan E. Expression of vascular endothelial growth factor receptors and their ligands in rat uterus during the postpartum involution period[J]. *Biotech Histochem*, 2015, 90(5): 361-374.
10. Feng L, Wu H, Lingling E, et al. Effects of vascular endothelial growth factor 165 on bone tissue engineering[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82945.
11. Hiltunen MO, Ruuskanen M, Huuskonen J, et al. Adenovirus-mediated VEGF-A gene transfer induces bone formation in vivo[J]. *FASEB J*, 2003, 17(9): 1147-1149.
12. Liu Y, Berendsen AD, Jia S, et al. Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3101-3113.
13. Kohno S, Kaku M, Tsutsui K, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and the effects on bone remodeling during experimental tooth movement[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(3): 177-182.
14. Taylor RM, Kashima TG, Knowles HJ, et al. VEGF, FLT3 ligand, PlGF and HGF can substitute for M-CSF to induce human osteoclast formation: implications for giant cell tumour pathobiology[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(10): 1398-1406.
15. Yu S, Hong Q, Wang Y, et al. High concentrations of uric acid inhibit angiogenesis via regulation of the Krüppel-like factor 2-vascular endothelial growth factor-A axis by miR-92a[J]. *Circ J*, 2015, 79(11): 2487-2498.
16. Hsu CC, Yin MC, Tian R. Ascorbic acid and uric acid suppress glucose-induced fibronectin and vascular endothelial growth factor production in human endothelial cells[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(2): 96-100.
17. Krizova L, Kalousova M, Kubena AA, et al. Correlation of vitreous vascular endothelial growth factor and uric acid concentration using optical coherence tomography in diabetic macular edema[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 478509.
18. Cai W, Duan XM, Liu Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4391920.
19. Bowman GL, Shannon J, Frei B, et al. Uric acid as a CNS antioxidant[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4): 1331-1336.
20. Paganoni S, Zhang M, Zárate AQ, et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol*, 2012, 259(9): 1923-1928.
21. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008, 27(6/7): 608-619.
22. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, et al. Uric acid protects neurons

- against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo[J]. *J Neurosci Res*, 1998, 53(5): 613-625.
23. Tsukada K, Hasegawa T, Tsutsumi S, et al. Effect of uric acid on liver injury during hemorrhagic shock[J]. *Surgery*, 2000, 127(4): 439-446.
24. Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen deficiency bone loss[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(6): 915-923.
25. Ahn S H, Lee S H, Kim B J, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2961-2970.
26. Kang KY, Hong YS, Park SH, et al. Low levels of serum uric acid increase the risk of low bone mineral density in young male patients with ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(6): 968-974.
27. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 537-548.
28. Silver J, Rodriguez M, Slatopolsky E. FGF23 and PTH—double agents at the heart of CKD[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5): 1715-1720.
29. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(3): 171-178.
30. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(9): 1717-1722.
31. Xu L, Zhang L, Zhang H, et al. The participation of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in the progression of osteoporosis via JAK/STAT pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, [Epub ahead of print].
32. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(5): 955-964.

本文引用：朱彰祥, 邢学农. 尿酸与骨代谢的关系[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 187-191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.031

**Cite this article as:** ZHU Zhangxiang, XING Xuenong. Uric acid and bone metabolism[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(1): 187-191. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.031