

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.025>

· 综述 ·

高尿酸血症与慢性肾脏病的研究进展

李文莹 综述 解汝娟 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)逐年升高的发病率使其受到人们广泛的关注。HUA不仅是痛风的主要原因, 它还与肾、心血管等多系统性疾病的发生及发展密切相关。本文简要介绍血清尿酸(serum uric acid, SUA)的代谢及抗氧化剂的生理学作用、HUA致肾损伤的机制。

[关键词] 高尿酸血症; 慢性肾脏病; 损伤机制

Research progress in hyperuricemia and chronic kidney disease

LI Wenying, XIE Rujuan

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract There is great concern for the increasing incidence of hyperuricemia (HUA). HUA is not only the main cause of gout, but also closely related to many systemic diseases and their development such as kidney diseases and cardiovascular diseases. This article briefly describes the metabolism of serum uric acid (SUA) and the biological effects of antioxidants, as well as the mechanism of kidney injury induced by HUA.

Keywords hyperuricemia; chronic kidney disease; injury mechanism

根据最新的流行病学^[1]统计, 近年来我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率为8.4%~13.3%, 呈逐渐增长且年轻化趋势。另据美国2007—2008年的国家健康和营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)研究^[2]发现: 一般美国人群HUA的总体患病率为21.4%; 且当血尿酸 ≥ 10 mg/dL时, 有86%的患者同时患有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)。当CKD3~5期的患者伴有HUA时, 肾功能快速进展且达到肾替代治疗的风险显

著增高^[3]。过去认为血尿酸的升高仅仅是肾功能衰竭的指标, 但随着医学的进步及大量流行病学调查, 人们逐渐意识到HUA与CKD相互影响的关系。我国台湾地区一项最新研究^[4]显示: HUA是微量蛋白尿患者肾功能衰竭发展的独立危险因素。同样根据最新的大样本多队列回顾荟萃分析^[5]显示: HUA是新发CKD患者肾功能进展的独立危险因素, 更是预测新发CKD的重要指标(总OR=2.35, 95% CI 1.59~3.46)。

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-29

通信作者 (Corresponding author): 李文莹, Email: 372968953@qq.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81670659)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81670659).

1 人体内血清尿酸

1.1 血清尿酸的来源及代谢

人体内嘌呤代谢来源有两种: 内源性嘌呤和外源性嘌呤。内源性嘌呤主要来源于体内核酸代谢及自身合成, 约占每日血清尿酸(serum uric acid, SUA)产生量的80%; 外源性嘌呤来自于嘌呤饮食, 约占每日SUA产生量的20%。正常状态下, SUA排泄量的2/3经肾排出, 另1/3从消化道排出^[6]。

1.2 SUA 在体内的生物学效应

大多数哺乳动物拥有尿酸酶, 它能将SUA转化为可溶性的尿囊素, 并通过尿液排泄。但在人体内不存在这种转化酶, 故而SUA是人类嘌呤代谢的最终产物。以往经验普遍认为SUA是一种惰性物质, 但最近研究^[7]发现它有许多生物学特性可能对人类健康机制产生一定影响, 其影响具体分为有益性和危害性两个方面。

主要的有益性是其作为抗氧化剂的能力, 是血浆中最重要的抗氧化剂之一。血液中可溶性尿酸与各种氧化剂, 如过氧化氢、NO等发生生物反应, 并中和其毒性作用^[8]。此外, SUA还抑制细胞外超氧化物歧化酶的降解和失活^[9]。SUA的这些有益作用已经产生了一种假设, 即SUA在心血管疾病患者中可能代表一种补偿机制来抵消增加在这些病症中发生的氧化应激反应。然而, 这一假设与一般人群和高心血管危险患者的HUA与心血管事件发生率增加的确切关联完全矛盾。虽然UA被认为在细胞外具有抗氧化活性, 但一旦进入细胞, 它可能发挥各种有害作用, 其中许多已经在实验研究中得到证实^[10]。

1.3 HUA 的定义

既往HUA的定义为: 正常嘌呤饮食下, 非同日空腹两次测SUA水平, 男性 $>420 \mu\text{mol/L}$, 女性 $>360 \mu\text{mol/L}$ 。最新的中国专家共识^[11], 将SUA水平高于 $420 \mu\text{mol/L}$ 定义为HUA。

2 HUA 导致肾损伤

2.1 HUA 引发肾炎

研究SUA在CKD中的作用非常困难。尿酸主要由肾排出, 肾小球滤过率的降低不可避免地伴随着SUA水平的升高。在研究通过腹腔内注射尿酸诱导HUA小鼠模型中^[12], HUA促进T

细胞和巨噬细胞的聚集和炎症趋化因子的表达来诱导肾炎。SUA在小鼠肾小管细胞中激活了NF- κ B信号通路, 它是各种条件下介导促炎症反应的主要信号通路。尿酸是众所周知的促炎因子, 而炎症也是导致肾损伤进展的关键机制^[13]。TNF- α 是通过浸润细胞产生的重要促炎细胞因子, 并刺激肾小管细胞产生趋化因子, 诱导炎症细胞聚集, TNF- α 也可能被管状细胞诱导和分泌^[14]。在高尿酸小鼠模型中, TNF- α 的表达早在1 h就开始呈现增加趋势, 并在管状细胞中24 h达到峰值, 这可能导致恶性循环, 即持续的趋化因子生成和炎症细胞浸润。另一方面, 受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(regulated upon activation normal T cell expressed and secreted factor, RANTES)表达显著增加并保持在高水平, RANTES表达的增加已被表征为各种肾病, 包括急性肾损伤和慢性肾纤维化^[15]。

2.2 HUA 损伤肾小球内皮细胞

在尿酸酶抑制剂诱导的HUA大鼠模型中, HUA引起氧化应激反应, 增加NADPH氧化酶和血管紧张素II的NOX-4亚基的表达, 降低NO生物利用度。HUA大鼠也显示系统性高血压、肾血管收缩和动脉病变^[16]。在另一项研究^[17]中, HUA大鼠模型体内尿NO代谢物($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$)减少, 血压升高, 肾血管收缩和肾小球小动脉病变。在给予L-精氨酸治疗后, 大鼠模型尿 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 排泄增加, 并且保护了小动脉结构, 这可能是由NO对血管平滑肌细胞的抗增殖作用所导致的, 也表明内皮功能障碍是HUA所引起的肾损伤。最近的一项研究^[18]证明: UA诱导的内皮功能障碍与线粒体改变和细胞内ATP浓度降低有关。链唑霉素诱导的糖尿病大鼠的实验模型^[19]显示: 通过使用黄嘌呤氧化酶抑制剂减弱氧化应激作用, 改善内皮功能。

2.3 HUA 影响肾血流动力学

通过HUA大鼠模型^[20]证明: 增加SUA会导致高血压患鼠的比例上升, 并可以用降尿酸药物或黄嘌呤氧化酶抑制剂来预防甚至逆转。这一发现在肠细胞特异性Glut 9缺陷小鼠试验的最新结果中得到证实, 该小鼠发生HUA和高血压, 其在用别嘌醇治疗后是可逆的^[21]。这些模型的数据清楚地建立了大鼠模型中HUA与高血压发作之间的时间关系, 并表明HUA通过两阶段过程引起高血压。最初, HUA通过激活肾素-血管紧张素系统和减少

NO合成来促进可逆的盐敏感性高血压;其传入小动脉后,引起微血管损伤,最终导致永久性钠敏感性高血压^[22]。

尿酸还可以通过肾素-血管紧张素系统来刺激血管平滑肌细胞的增殖,并且可以通过血管平滑肌细胞上存在的功能性尿酸转运蛋白来促进这种增殖现象^[23]。此外,由于肾素-血管紧张素系统的激活,会导致黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转变,这种现象会影响动脉功能甚至引起动脉硬化,并且是导致高血压和心脑血管疾病的重要危险因素。

2.4 HUA 促进肾上皮间质转化

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是完全分化的上皮细胞失去其上皮特征,并经历表型转化为间质细胞的过程。该过程已经成为产生基质成纤维细胞和肌成纤维细胞的重要途径。通过这一途径也导致了肾纤维化^[24]。

SUA可以通过诱导EMT对肾小管细胞产生直接作用。HUA大鼠模型在4周时显示明显的肾小管间质性纤维化之前的EMT证据,如E-钙黏蛋白表达降低和 α -平滑肌肌动蛋白表达(α -SMA)增加。在应用别嘌呤醇降尿酸治疗6周时显著降低了SUA诱导肾纤维化的改变。在HUA大鼠肾小管上皮细胞SUA诱导EMT过程中,E-钙黏蛋白合成及相关转录因子的表达减少,而且SUA通过泛素化增加E-钙黏蛋白的降解。E-钙黏蛋白的下调被认为是EMT触发的关键机制。结合EMT是肾纤维化的早期现象^[25]可以证明:SUA诱导的肾小管细胞EMT是一种解释HUA与CKD进展相关的新机制。大多数数据支持SUA作为肾纤维化和CKD进展的原因或加重因素。尽管在过去几年中,包括随机对照试验在内的一些临床干预性试验进一步支持了UA的这一机械作用,但使用黄嘌呤氧化酶抑制剂降低SUA对肾起到保护作用的机制尚不明确^[26]。

2.5 HUA 加重肾纤维化

SUA主要通过诱导炎症、内皮功能障碍、氧化应激和肾素-血管紧张素系统激活来促进肾纤维化。此外,HUA导致肾小球小动脉病变,诱发肾脏血液动力学改变,从而促进肾纤维化的发生和进展。许多实验研究^[27]表明:黄嘌呤氧化酶抑制剂可以通过降低SUA和抑制黄嘌呤氧化酶来预防肾损伤。然而,没有足够的证据表明或介入性临床研究支持SUA与肾纤维化的因果关系。因此,黄嘌呤

氧化酶抑制剂在预防肾纤维化和CKD进展中的作用必须通过大规模临床试验进一步探索。

3 结语

HUA逐年升高的发病率,并与CKD流行病学的密切联系使其逐渐成为近年来的研究热点。HUA可以通过多途径引起肾损伤,如诱导炎症、氧化应激反应、内皮功能障碍、间质损伤及加重肾纤维化等。最新的研究^[28]也证实HUA是CKD进展的重要危险因素,基线SUA水平每增加1 mg/dL,CKD的风险增加7%,并且在没有蛋白尿的患者中比有蛋白尿患者风险更加显著。由于HUA可无任何症状、体征,因此在早期诊断与治疗上更应引起人们的注意。

参考文献

1. Liu H, Zhang XM, Wang YL, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(6): 653-658.
2. 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.
3. Hsieh YP, Chang CC, Yang Y, et al. The role of uric acid in chronic kidney disease patients[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(6): 441-448.
4. Chang HY, Lee PH, Lei CC, et al. Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in Taiwan[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61450.
5. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 122.
6. Rlddy E, Choi HK. Epidemiology of gout[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2014, 40(2): 155-175.
7. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6): 1183-1190.
8. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(3): 343-354.
9. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of

- extracellular superoxide dismutase: Role of uric acid in modulating in vivo activity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(9): 1402-1408.
10. Nakagawa T, Kang DH, Feig D, et al. Unearthing uric acid: An ancient factor with recently found significance in renal and cardiovascular disease[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(10): 1722-1725.
 11. 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248.
Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases. Chinese multi-disciplinary consensus for the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2017, 56(3): 235-248.
 12. Yang Z, Xiaohua W, Lei J, et al. Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(2): F336-F346.
 13. Zhou Y, Fang L, Jiang L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- κ B signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39738.
 14. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(9): 1741-1752.
 15. Lai KN, Leung JC, Chan LY, et al. Interaction between proximal tubular epithelial cells and infiltrating monocytes/T cells in the proteinuric state[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(6): 526-538.
 16. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(4): F1134-F1141.
 17. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292(4): F1238-F1244.
 18. Sánchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Cristóbal-García M, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations[J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2012, 121(3/4): e71-e78.
 19. Hwang SJ, Lee KH, Jang HH, et al. Febuxostat contributes to improvement of endothelial dysfunction in an experimental model of streptozocin-induced diabetic rats[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3): e110-e112.
 20. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(4): 1179-1185.
 21. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4642.
 22. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity[J]. *Hypertension*, 2002, 40(3): 355-360.
 23. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269-275.
 24. Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 103-116.
 25. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F471-F480.
 26. Pai BH, Swarnalatha G, Ram R, et al. Allopurinol for prevention of progression of kidney disease with hyperuricemia[J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(4): 280-286.
 27. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality[J]. *QJM*, 2013, 106(7): 647-658.
 28. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, et al. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170393.

本文引用: 李文莹, 解汝娟. 高尿酸血症与慢性肾脏病的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 614-617. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.025

Cite this article as: LI Wenying, XIE Rujuan. Research progress in hyperuricemia and chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 614-617. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.025