

· 高尿酸血症/痛风相关代谢性疾病专栏 ·

高尿酸血症与非酒精性脂肪性肝病

聂秀玲 李明珍 孙丽荣

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病是由于肝脏中脂肪过度沉积,诱发炎症反应以及氧化应激损伤的一组疾病。而尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,在体内起到抗氧化、调节免疫功能等生理作用。越来越多的证据表明高尿酸血症与非酒精性脂肪性肝病有关。不论是横断面研究还是前瞻性研究均显示高尿酸血症是非酒精性脂肪性肝病的独立危险因素。高尿酸血症可成为机体的致炎因子,诱导胰岛素抵抗,激发炎症反应信号通路,诱导炎症因子的产生,导致肝细胞中脂肪的积聚和炎症损伤。降尿酸治疗可对肝脏起到保护作用,可能成为非酒精性脂肪性肝病的治疗手段。

【关键词】 高尿酸血症;非酒精性脂肪性肝病;炎症

Hyperuricemia and non-alcoholic fatty liver Nie Xiuling, Li Mingzhen, Sun Lirong. Department of Diabetes and Gout, Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Nie Xiuling, Email: niexiuling001@126.com

【Abstract】 Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a state of intrahepatic fat accumulation, which induces inflammatory reaction and oxidative stress. Uric acid is the end product of endogenous purines degradation, which can play antioxidant role and regulate immunity. A growing number of evidence indicates that hyperuricemia is associated with NAFLD. Both cross-sectional and prospective studies indicated that hyperuricemia was the risk factor of NAFLD. Hyperuricemia can become proinflammatory factors, inducing insulin resistance, stimulating inflammatory signal pathway, and leading to fatty accumulation in the liver. Hypouricemia therapy plays protective role in the liver, and may become a therapeutic target of NAFLD.

【Key words】 Hyperuricemia; Non-alcoholic fatty liver; Inflammation

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是由于肝脏中脂肪过度沉积,诱发炎症反应以及氧化应激损伤的一组疾病,包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎、脂肪性肝硬化、甚至肝癌,并排除酒精性、病毒性、药物性、自身免疫性等肝病。西方国家的一般人群 NAFLD 患病率高达 20%~30%,亚洲为 5%~18%。中国一般人群的患病率从 5% 到 24% 不等。近年来,由于生活方式的改变,NAFLD 的患病率亦显著增加^[1]。NAFLD 是肝脏相关疾病致死和致残的主要病因,显著增加心血管疾病的风险。且与胰岛素抵抗、肥胖及其他代谢异常如高甘油三酯血症密切相关^[2]。

尿酸是人类嘌呤代谢的终产物。其不仅与痛风的发生有关,而且与肥胖、高血压、糖代谢紊乱、动脉硬化密切相关^[3]。最近研究表明血尿酸与 NAFLD 的发生有关。本文就高尿酸血症 (HUA) 与 NAFLD

的关系作一综述。

1 HUA 与 NAFLD 的关系

1.1 横断面研究结果 2002 年意大利学者首次报道 NAFLD 患者血尿酸水平高于正常对照者^[4]。韩国学者研究进一步支持 NAFLD 患者血尿酸升高更为明显^[5]。然而,以后的研究显示二者关系不明显,统计学上差异无统计学意义,这些不一致结果可能与样本量小有关,需要更多的队列研究。第一个基于队列研究的横断面研究显示,血尿酸水平与 NAFLD 的患病率显著相关,而且升高的血尿酸是 NAFLD 的独立危险因素。该研究总计入选了 8 925 名平均年龄 43 岁的健康体检者,发现 NAFLD 的患病率为 11.78%,HUA 为 14.71%,统计学分析显示,HUA 患者 NAFLD 患病率明显高于血尿酸正常者 (24.75% vs. 9.54%),进一步分析显示,HUA 与 NAFLD 的发生风险显著相关 ($OR = 1.29$, 95% CI : 1.067 ~ 1.564, $P < 0.001$)^[6]。Xie 等^[7]对 1 440 名中国非糖尿病男性的血尿酸水平与 NAFLD 的相关性分析发现,血尿酸四分位最高组与最低组相比发生 NAFLD 的风险高达 2.81 倍,逐步线性回归分析显

示,年龄、腰围、血肌酐、甘油三酯、NAFLD 是血尿酸水平的预测因子。结果提示,升高的血尿酸与 NAFLD 显著相关,独立于胰岛素抵抗以及其他代谢紊乱,同时在 NAFLD 患者中,肝脏组织学损伤标志如谷丙转氨酶的升高,可能与基因易感性以及尿酸导致的炎性反应有关。Lin 等^[8]对上海长风社区 4 305 名年龄大于 45 岁的中老年人进行调查,发现 NAFLD 的患病率高达 33.1%,HUA 高达 17.1%。23.5% 的 NAFLD 患者存在 HUA,血尿酸水平明显高于非 NAFLD 者。肝脏脂肪含量与血尿酸水平呈正相关,是 HUA 的独立危险因素。肝脏脂肪含量达到 10% 以上时,与血尿酸水平升高和 HUA 的患病率相关。新疆和汉族的研究显示,血尿酸水平升高患者的 NAFLD 患病率亦明显增加^[9]。其他民族,尤其是西方国家亦显示二者之间的关系。美国一项研究表明,HUA 不仅与 NAFLD 相关($OR = 1.43$, 95% CI : 1.16 ~ 1.76, $P < 0.001$),而且与 NAFLD 的严重程度相关。美国另一项基于人群的研究亦显示,HUA 可能与肝酶的升高有关($OR = 1.8$, 95% CI : 1.1 ~ 2.7)^[10]。日本研究显示尿酸水平是 NAFLD 的预测因素,还发现血尿酸与 NAFLD 组织学损伤有关,HUA 患者存在明显的肝脏气球变性($OR = 1.678$, 95% CI : 1.041 ~ 2.702, $P = 0.033$)^[11]。NAFLD 患者中血尿酸水平更高,疾病更严重,肝脏纤维化指数更高,肝小叶炎性反应更显著,且炎性反应分级更高^[12]。

1.2 前瞻性或回顾性队列研究结果 大量的横断面研究显示,血尿酸水平与 NAFLD 存在密切相关性。但横断面研究无法判断血尿酸水平与 NAFLD 的因果关系。一些前瞻性或回顾性队列研究弥补了横断面研究的不足,从而判定因素与结局之间有无因果关联以及关联程度。韩国学者 Lee 等^[13]通过对健康人群 5 年的回顾性研究探讨血尿酸水平与 NAFLD 的关系。该研究共入组 4 954 名无任何代谢异常的健康人群,比较了 2003 年不同尿酸水平的受试者到 2008 年 NAFLD 的发生率。将 2003 年的血尿酸水平分为 35.7 ~ 232 mg/dl (1 mg/dl \approx 60 μ mol/L), 232 ~ 268 mg/dl, 268 ~ 351 mg/dl, 351 ~ 749.7 mg/dl 4 组。结果发现,随着基线尿酸水平的升高,NAFLD 的发病率呈升高趋势(分别为 5.6%, 9.8%, 16.2% 和 20.9%)。多元回归分析显示,HUA 与 NAFLD 的发生存在相关性,血尿酸四分位 2、3、4 组与 1 组相比,NAFLD 患病率的 OR 值分别为 1.53, 1.69, 1.84。从而得出 HUA 与 NAFLD 发生风险增加有关。中国学者亦进行了相关的前瞻性研究,总计 6 890 人参加,在 3 年的随访中,11.8%

(813/6 890) 的入选者出现了 NAFLD, NAFLD 的累计患病率随血尿酸水平的升高而增加(不同水平血尿酸分组的 NAFLD 累计患病率分别为 7.2%, 9.5%, 11.5%, 13.8% 和 17.2%)。COX 回归分析显示,血尿酸水平与 NAFLD 的发生呈独立相关,调整年龄、性别、代谢综合征组分后,按血尿酸五分位分组,2、3、4、5 组与 1 组相比, HR 值分别为 1.18 (0.91 ~ 1.54)、1.32 (1.03 ~ 1.70)、1.39 (1.09 ~ 1.73) 和 1.50 (1.18 ~ 1.92)^[14]。前瞻性研究发现,NAFLD 和 HUA 互相影响和互相加重,导致代谢状态进一步恶化,然而,西方国家没有发现此结果,还需要多民族、大样本、多中心前瞻性研究以阐述 UA 尿酸与 NAFLD 的关系。

1.3 降尿酸药物对 NAFLD 的影响 一些研究显示降尿酸治疗可以阻止 NAFLD 的发展。Xu 等^[15]发现 NAFLD 小鼠模型体内以及细胞的黄嘌呤氧化酶的表达或活性明显升高,HepE2 细胞的黄嘌呤氧化酶基因敲除或抑制黄嘌呤氧化酶的活性可以显著减少尿酸的产生,缓解游离脂肪酸诱导的脂肪积聚。抑制黄嘌呤氧化酶活性同样可以阻止或缓解高脂诱导的小鼠脂肪性肝炎的进展。进一步实验研究显示,黄嘌呤氧化酶调节 NLRP3 炎性小体的活性。给大鼠喂养含有反式脂肪酸的高脂饮食可诱发非酒精性脂肪性肝炎的发生,同时伴有 HUA,这些动物给予非布司他治疗后,肝酶、肝脏纤维化、升高的炎性因子均可以得到纠正。提示非布司他可以保护高脂饮食诱导的肝脏炎性病变^[16]。

2 HUA 导致 NAFLD 的机制

尽管大量证据表明尿酸与 NAFLD 密切相关,但是二者具体机制目前尚不明确。然而目前已提出几种假说。

2.1 尿酸诱导脂肪分解 尿酸诱发的内质网应激导致葡萄糖调节蛋白(细胞核转录因子 X 盒结合蛋白、双链 RNA 依赖性蛋白激酶、真核细胞启动因子 2 α)产生增加,从而促进脂肪合成酶、乙酰 CoA 羧化酶、脂肪酸合成酶、固醇 CoA 去饱和酶的活化。固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP1c) 是脂肪合成促进剂,可以活化脂肪合成的下游位点,即脂肪酸合成酶和乙酰 CoA 羧化酶。同时 SREBP1c 还可以过度活化脂肪酸诱导的核因子- κ B 炎性反应途径,使活性氧簇的产生增多以及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和白细胞介素 1 β 的合成增加,从而促进肝细胞的炎性反应损伤。除了 SREBP1c 途径,尿酸还可以直接通过线粒体的氧化产物促进脂肪内脂肪的积聚^[17-19]。

2.2 胰岛素抵抗 一方面,尿酸水平升高是胰岛素抵抗环境下的临床特征。另一方面,生理性高胰岛

素血症可急剧降低肾脏对尿酸的排泄。然而,尿酸反过来又导致胰岛素抵抗,进一步研究表明,HUA 可以直接促进胰岛素抵抗。血尿酸水平升高可能促进胰岛素受体底物 1 的磷酸化,从而导致下游蛋白激酶 B 的磷酸化,阻止胰岛素受体底物信号转导,导致葡萄糖耐量的异常和胰岛素抵抗的发生^[20]。

2.3 氧化应激 最近研究显示,尿酸与氧化应激相互作用,影响不同的细胞。在 β 细胞,HUA 通过活化活性氧簇而抑制 β 细胞的增殖,从而导致糖代谢异常。在脂肪细胞中,也发现了同样的影响,尿酸可以上调肾素-血管紧张素系统(血管紧张素原、血管紧张素转换酶 1、肾素)的氧化应激。在人类肾小管上皮细胞,血尿酸水平升高通过上调 BAX 和下调 X 性连锁凋亡蛋白抑制剂而降低肾小管上皮细胞的活性和细胞凋亡^[21]。

总之,大量证据显示 HUA 参与了 NAFLD 的发生、发展。对于 HUA 合并 NAFLD 的患者给予降尿酸或者抑制黄嘌呤氧化酶活性治疗也可能达到一箭双雕的效果。也许,不久的将来降尿酸可能会成为治疗 NAFLD 的可行有效的方法。

参 考 文 献

- [1] Masarone M, Federico A, Abenavoli L, et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history [J]. Rev Recent Clin Trials, 2014, 9(3): 126-133.
- [2] Sung KC, Ryan MC, Kim BS, et al. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults [J]. Diabetes Care, 2007, 30(8): 2113-2118.
- [3] Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19: 4930-4937.
- [4] Loria A, Loria P, Leonardi F, et al. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study [J]. Dig Liver Dis, 2002, 34(3): 204-211.
- [5] Lee S, Jin Kim Y, Yong Jeon T, et al. Obesity is the only independent factor associated with ultrasound-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional case-control study [J]. Scand J Gastroenterol, 2006, 41(5): 566-572.
- [6] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study [J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 1029-1034. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2008. 11. 021.
- [7] Xie Y, Wang M, Zhang Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e67152. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0067152. Print 2013.
- [8] Lin H, Li Q, Liu X, et al. Liver fat content is associated with elevated serum uric acid in the Chinese middle-aged and elderly populations: Shanghai Changfeng Study [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140379. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0140379. eCollection 2015.
- [9] Cai W, Wu X, Zhang B, et al. Serum uric acid levels and non-alcoholic fatty liver disease in Uyghur and Han ethnic groups in northwestern China [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(8): 617-622.
- [10] Sirota JC, McFann K, Targher G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Metabolism, 2013, 62(3): 392-399. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2012. 08. 013.
- [11] Sogabe M, Okahisa T, Taniguchi T, et al. Light alcohol consumption plays a protective role against non-alcoholic fatty liver disease in Japanese men with metabolic syndrome [J]. Liver Int, 2015, 35(6): 1707-1714. DOI: 10. 1111/liv. 12754.
- [12] Petta S, Cammà C, Cabibi D, et al. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(7): 757-766. DOI: 10. 1111/j. 1365-2036. 2011. 04788. x.
- [13] Lee JW, Cho YK, Ryan M, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study [J]. Gut Liver, 2010, 4(3): 378-383. DOI: 10. 5009/gnl. 2010. 4. 3. 378.
- [14] Xu C, Yu C, Xu L, et al. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study [J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11578. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0011578.
- [15] Xu C, Wan X, Xu L, et al. Xanthine oxidase in non-alcoholic fatty liver disease and hyperuricemia: one stone hits two birds [J]. J Hepatol, 2015, 62(6): 1412-1419. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2015. 01. 019.
- [16] Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 309(1): G42-G51. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00443. 2014.
- [17] Li X, Huang W, Gu J, et al. SREBP-1c overactivates ROS-mediated hepatic NF- κ B inflammatory pathway in dairy cows with fatty liver [J]. Cell Signal, 2015, 27(10): 2099-2109. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2015. 07. 011.
- [18] Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes [J]. Lab Invest, 2014, 94(10): 1114-1125. DOI: 10. 1038/labinvest. 2014. 98.
- [19] Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver [J]. J Biol Chem, 2012, 287(48): 40732-40744. DOI: 10. 1074/jbc. M112. 399899.
- [20] Xu C. Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back [J]. Hepatol Int, 2015, [Epub ahead of print].
- [21] Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes [J]. Endocrine, 2015, 48(1): 135-142. DOI: 10. 1007/s12020-014-0239-5.

(收稿日期: 2016-01-19)