

· 综述 ·

高尿酸血症与内皮功能障碍

刘华英 顾丹阳 邵加庆

【摘要】 高尿酸血症是常见的与代谢综合征相关的疾病,其与内皮细胞功能障碍的发生密切相关。尿酸既可以通过增强细胞内氧化应激、上调内皮细胞内的 Ras-丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路、引起线粒体钙离子显著超负荷和活性氧簇产生增加、降低一氧化氮和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的产生等直接损害血管内皮细胞的功能,又能够通过其常伴随的低脂联素血症、高瘦素血症和与高尿酸血症互为相关的胰岛素抵抗等共同影响磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B-eNOS 和 AMP 活化蛋白激酶-eNOS 等信号通路,间接损害内皮功能。虽然目前对于无症状高尿酸血症是否应该给予临床干预尚存在争议,但许多证据支持高尿酸血症可损害内皮功能,应当适当时机给无症状高尿酸血症患者予以干预。

【关键词】 高尿酸血症;内皮功能障碍;胰岛素抵抗;低脂联素血症;高瘦素血症

Hyperuricemia and endothelial dysfunction Liu Huaying, Gu Danyang, Shao Jiaqing. Department of Endocrinology, The Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China
Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaqing@nju.edu.cn

【Abstract】 Hyperuricemia is a common disease that is related to metabolic syndrome and has relationship with the occurrence of endothelial dysfunction. Uric acid can induce endothelial dysfunction directly by increasing the oxidative stress, upregulating Ras-mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway, inducing mitochondrial calcium overload significantly, reducing the production and bio-utilization of nitric oxide. In addition, by the accompanied diseases of hyperuricemia such as insulin resistance, hypoadiponectinaemia and hyperleptinemia, hyperuricemia can also cause endothelial dysfunction indirectly through affecting many pathways, such as the phosphatidyl inositol 3 kinase/serine-threonine protein kinase (Akt)/endothelial nitric oxide synthase and AMP activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathways. Whether to receive urate-lowering therapy or not hasn't reached a consensus for those patients with asymptomatic hyperuricemia. But after analyzing the relation between hyperuricemia and endothelial dysfunction, there are evidences supporting giving those asymptomatic hyperuricemic patients urate-lowering therapy at the right time.

【Key words】 Hyperuricemia; Endothelial dysfunction; Insulin resistance; Hypoadiponectinaemia; Hyperleptinemia

高尿酸血症是痛风发作的重要病因,体内长期高尿酸状态会导致尿酸盐晶体沉积在组织内,导致痛风发作,但是仅有10%的高尿酸血症患者会发展为痛风,大部分为无症状高尿酸血症^[1]。2013年,Juraschek等^[2]报道,美国有超过38 000 000例高尿酸血症患者。2011年一项来自中国的荟萃分析显示,中国男性高尿酸血症患病率为21.6%,女性为8.6%^[3]。伴随着这样高的患病率,对于无症状高尿酸血症患者是否需要接受治疗,在各国的指南中

还存在着争议。而要探讨这个问题,进一步了解高尿酸血症所带来的危害,对于临床工作具有重要价值。长期尿酸水平升高与慢性肾脏疾病(CKD)、高血压、血管并发症、胰岛素抵抗、炎症反应、肾结石、心肌梗死、卒中等相关。据报道,50%~70%的高尿酸血症患者存在高血压,90%的青春期高血压与高尿酸相关^[4]。在接受有效降尿酸治疗之前,研究者通过尸体解剖发现,几乎100%的痛风患者体内存在CKD^[5]。2009年的研究表明,高尿酸血症使全因死亡率增加16%^[6]。这些高尿酸所伴随的相关疾病,大部分都与内皮细胞功能损害有关。为了更好的指导高尿酸血症的治疗,有必要对高尿酸血症及其伴随疾病与内皮细胞功能之间的关系作一系统分析。

1 内皮功能障碍概述

内皮功能障碍包括血管舒张和收缩功能调节受损、血管再生受损或者生成过多、屏障功能下降和炎症反应增强等。内皮功能障碍常常表现为一氧化氮、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的下降,而eNOS解耦联可以减少一氧化氮产生、增加氧自由基和 ONOO^- 的形成等,是产生活性氧簇最主要的原因。高水平的活性氧簇与内皮功能障碍、高血压、心血管疾病、动脉粥样硬化等的发生、发展相关。许多研究已经证实,活性氧簇有超强的过氧化剂的作用,可以降低大动脉内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞等对一氧化氮的生物利用度,使得依赖一氧化氮的血管舒张功能受损。活性氧簇也可以通过上调炎症级联反应,导致内皮细胞功能障碍。除此之外,许多研究也证实,内皮细胞功能障碍也与线粒体电子传递链、黄嘌呤氧化酶、脂肪氧合酶、过氧化物酶、细胞色素P450单加氧酶、血红素氧化酶、NADPH氧化酶等相关。

2 高尿酸血症直接导致内皮功能障碍

2.1 细胞吞噬尿酸晶体,导致自身结构和功能的损伤 细胞对尿酸晶体的直接吞噬可以导致细胞结构的破坏。研究表明,骨母细胞吞噬尿酸晶体、形成空泡的过程依赖于磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)、蛋白激酶C(PKC)和细胞外信号调节激酶(ERK)1/2等信号途径。通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等途径,尿酸能够引起细胞对异物的降解、吞噬和自噬过程。机体内的尿酸晶体并不能直接渗透细胞膜,尿酸晶体形成之后,便立刻与细胞外物质如血浆蛋白结合,然后被白细胞吞噬。溶酶体脱颗粒后释放的水解酶可以消化掉包裹着尿酸晶体的物质,尿酸晶体得以直接和吞噬溶酶体膜接触并且形成氢键,从而破坏吞噬溶酶体膜,包括尿酸晶体和水解酶在内的内容物被释放到细胞质中,进一步损伤宿主细胞,最终导致细胞破碎,尿酸晶体重新被释放,并且再次被其他细胞摄取,进而反复介导细胞破坏^[7]。

尿酸晶体被吞噬进入细胞之后,也能通过增强细胞内氧化应激、上调MAPK信号转导通路等,损伤内皮细胞。尿酸可以降低一氧化氮的产生和生物利用,减少左旋精氨酸、增加一氧化氮的氧化应激或通过一氧化氮的直接作用,降低一氧化氮在内皮细胞内的浓聚。高尿酸状态下黄嘌呤氧化酶等可以引起活性氧簇如NADPH等产生增加,平滑肌细胞内的内皮源性舒张因子一氧化氮下调。已有研究证实,黄嘌呤氧化酶抑制剂可以改善血管内皮细胞依赖的血管舒张,黄嘌呤氧化还原酶抑制剂甚至可以逆转严重吸烟者体内的内皮功能障碍^[8]。也有实验表明,高活性氧簇与线粒体钙离子超负荷相关,在

高尿酸的环境下,细胞线粒体钙离子显著超负荷,活性氧簇尤其是 O_2^- 产生增加,而有保护作用的eNOS和一氧化氮显著下降^[9]。此外,高尿酸状态下,MAPK活性增强,血管紧张素I和II过表达,从而刺激血管平滑肌细胞增殖,导致血管收缩,降低脏器如肾脏的血流,引起肾脏损害。而对于高尿酸血症导致的肾脏内皮功能障碍,研究也证实与Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3通路有关。高尿酸状态下,在Janus激酶/信号转导与转录激活因子3通路上调和一氧化氮下降双重作用下,转化生长因子- β_1 上调,诱使肾脏内皮细胞功能障碍^[10-11]。

2.2 尿酸晶体引起细胞自噬,导致细胞功能损伤 尿酸晶体可以上调、激活域蛋白(NLRP3)继而上调细胞无功能的巨自噬行为,使得细胞无法清除尿酸晶体。尿酸晶体可以与细胞膜上的受体,如CD14、CD16和Toll样受体-2/4(TLR-2/TLR-4)等相互作用,激活巨噬细胞和中性粒细胞内的信号,介导炎症反应,损伤细胞^[12]。许多研究已经证实,白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8和肿瘤坏死因子- α 等均与尿酸晶体导致的炎症反应密切相关。其中由免疫细胞产生的IL-1 β 是最为重要的。尿酸晶体通过MAPK途径,可以促使IL-1 β 前体裂解为有活性的IL-1 β 。如前所述,细胞吞噬尿酸晶体的过程中,溶酶体破裂也可以激活NLRP3炎性体,诱使促炎因子如IL-1 β 的分泌。除此之外,在尿酸晶体诱使的细胞自噬过程中,多功能蛋白P62不断在细胞质中累积。P62促使caspase-1转变为有活性的结构,从而引起IL-1 β 的产生和活化。因此,有学者认为,P62可能可以作为控制痛风炎症反应的治疗靶点,如使用IL-1 β 单克隆抗体治疗可以下调P62的表达,从而控制炎症反应^[13-14]。

3 高尿酸血症间接导致内皮功能障碍

3.1 高尿酸血症伴随胰岛素抵抗与内皮功能障碍

研究表明,相比于正常人,高尿酸血症患者有更高的胰岛素抵抗指数。高尿酸血症和胰岛素抵抗均与内皮功能障碍的发生相关。高尿酸血症导致的内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖,可以导致由胰岛素刺激的骨骼肌血管舒张受损,进而导致骨骼肌血糖摄取降低,促进胰岛素抵抗的发生。此外,高尿酸引起胰岛素抵抗的机制可能也与高尿酸所导致的炎症反应、氧化应激状态改变相关。研究证实,胰岛素除了可以调控血糖水平,还可以调节血管紧张度,促使血管舒张。因此胰岛素抵抗也是内皮功能障碍发生的原因。胰岛素可以激活PI3K/蛋白激酶B(Akt)/eNOS通路,刺激eNOS,引起一氧化氮的产生,促进血管舒张和血液流动。胰岛素抵抗状态下,Akt和eNOS磷酸化受阻、胰岛素受体底物-1、-2表达下调或缺失,致使内皮细胞一氧化氮产生减少。此外,尿

酸也可以通过影响 PI3K/Akt/eNOS 通路,抑制由胰岛素引起的 eNOS 磷酸化作用和一氧化氮的产生,进一步引起内皮功能障碍^[15]。总之,高尿酸可以引起内皮功能障碍和胰岛素抵抗,胰岛素抵抗也可以引起内皮功能障碍,且胰岛素抵抗会导致肾脏重吸收尿酸增加,微血管功能障碍又能引起肾脏尿酸排泄降低,反过来引起尿酸水平进一步升高,对于高尿酸合并胰岛素抵抗的患者,内皮细胞的保护和降尿酸治疗比单纯尿酸升高的患者似乎更为重要。

3.2 高尿酸血症伴随脂肪因子分泌改变与内皮功能障碍 高尿酸血症引起的炎症反应可以改变脂肪因子的释放。近些年来,关于尿酸与脂肪因子的相关研究较少,且全部局限于尿酸和瘦素、脂联素之间,3 者之间的具体联系及其机制,仍未十分清楚。

3.2.1 高尿酸血症中低脂联素血症与内皮功能障碍 脂联素可升高高密度脂蛋白-胆固醇水平、降低极低密度脂蛋白和甘油三酯水平、改善内皮功能、抗动脉粥样硬化、抗炎、抗糖尿病等作用。近些年来的研究表明,高尿酸血症患者体内常伴随着低脂联素血症。尿酸可以促进单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达和释放,降低脂联素的产生。日本的研究结果同样显示,尿酸水平升高与肌酐水平、血压、血甘油三酯和 γ -谷氨酰转肽酶的升高相关,而脂联素则随着尿酸水平的升高而降低^[16-17]。具体机制可能与内皮功能障碍相关。脂联素对于改善内皮功能有益,通过激活 MAPK、环氧合酶-2 等,可以降低内皮细胞黏附分子的表达和单核细胞趋附、减少活性氧簇的产生、减轻内皮细胞氧化应激、减少内皮细胞内被氧化的低密度脂蛋白和棕榈酸盐、促进内皮细胞 eNOS 磷酸化,从而增加一氧化氮产生、预防内皮细胞凋亡、防止缺血-再灌注损伤。脂联素也可以通过刺激 PI3K/Akt,促进一氧化氮的产生。同时,通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体- α 、AMPK 等,脂联素可以刺激胰岛素基因表达,以及胰岛素颗粒的细胞外分泌,从而增加胰岛素分泌。同时,脂联素可以强有力地舒张肌肉内的微脉管系统并且通过依赖一氧化氮的途径扩大肌肉中内皮细胞交换面积,从而增加肌肉胰岛素的浓度、摄取、利用^[18]。低脂联素血症所带来的内皮功能障碍会加重胰岛素抵抗和反应性高胰岛素血症,后者会增加肾脏对尿酸的重吸收,进一步加重高尿酸血症。因此,高尿酸血症合并低脂联素血症的患者体内,内皮细胞受损程度可能较单一高尿酸血症或者单一低脂联素血症严重,促炎因子、氧化应激水平也应该相对较高。

3.2.2 高尿酸血症中高瘦素血症与内皮功能障碍 瘦素参与调控血压、血管舒张、血管生成、血管钙化、动脉粥样硬化、氧化应激、炎症反应、胰岛素抵

抗、生殖功能、影响神经内分泌轴和胎儿宫内生长发育等过程。研究证实,高尿酸血症患者体内普遍存在高瘦素血症。研究表明,高尿酸血症受试者体内存在明显高的瘦素水平、胰岛素抵抗指数、体重指数、腰臀比、甘油三酯水平、甘油三酯/高密度脂蛋白比和低的高密度脂蛋白-胆固醇^[19]。Fruehwald-Schultes 等^[20]的研究结果同样也显示,瘦素水平与血尿酸水平、体重指数、体脂含量、腰围、臀围和腰臀比呈正相关。多元逐步线性回归分析显示,高尿酸血症与高瘦素血症独立相关。高尿酸血症伴随高瘦素血症对内皮功能障碍的发生影响也很显著。瘦素可以作用于内皮细胞和血管平滑肌细胞上的受体,影响血管紧张度,激活 MAPK 途径,促进内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖、迁移,诱导内皮细胞的氧化应激。正常机体内,瘦素激活 AMPK 和 PKB/Akt 途径,促进 eNOS 磷酸化,刺激一氧化氮和内皮依赖性超极化因子的产生。瘦素还可以升高一氧化氮的第二信使 cGMP,诱导内皮依赖的血管舒张。瘦素激活内皮细胞内的 Akt/eNOS 途径独立于 PI3K 通路。但是在病理状况如代谢综合征,通过与血管细胞壁上表达的受体结合、增加活性氧簇的形成等,瘦素可以诱导氧化应激反应,使得 MCP-1、肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和内皮素-1 表达上升,内皮细胞黏附因子如基质金属蛋白酶、血管内皮生长因子表达增强,从而损伤平滑肌功能,介导内皮依赖的血管舒张功能损伤。高瘦素血症时,瘦素受体表达下调,C 反应蛋白、氧化应激等都会导致一氧化氮舒张血管的作用发生抵抗,从而促使内皮功能障碍^[21]。因此,高尿酸血症伴有高瘦素血症的患者体内,内皮功能受损比单纯高尿酸血症可能更为严重,其伴随的血管病变,如 CKD、视网膜病变、血管钙化、血管僵硬等可能更加严重。

4 讨论

对于无症状高尿酸血症患者,2012 年美国风湿病学会指南和欧洲各国指南都没有明确给出治疗方案,各国对于无症状高尿酸血症的治疗还没有达成共识^[22-24]。有调查显示,美国只有大约 4% 的风湿病专家对无症状高尿酸血症患者给予治疗^[25]。现有研究已经证实,尿酸可以减少一氧化氮产生,引起血管平滑肌细胞增殖、RAS 表达增强、氧自由基增加、炎症因子及趋化因子产生增加,继而损伤内皮细胞,从而引起血管并发症。此外,长期慢性血尿酸水平升高,常伴随着胰岛素抵抗、脂肪因子分泌改变,如高瘦素血症、低脂联素血症等,均会导致机体内发生一系列变化,如 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 3、PI3K/Akt/eNOS、MAPK 等通路受影响,降低一氧化氮、eNOS 的产生与利用,增加活性氧簇,促进

内皮受损,从而引起心血管疾病、CKD 等疾病的发生。因此,高尿酸血症对机体的危害,尤其是对血管内皮的损害,大大增加了高尿酸血症的致死率。2010 年中国痛风诊治指南明确指出,对于无症状高尿酸血症,临床也应给予关注。来自日本的指南推荐,对于无症状高尿酸血症患者,如果尿酸水平 $> 8 \text{ mg/dl}$ ($1 \text{ mg/dl} \approx 6 \text{ mmol/L}$),应给予生活方式干预或者药物治疗。而对于尿酸在 $7 \sim 8 \text{ mg/dl}$ 的患者,如果不存在心血管或者代谢性疾病风险,是否需要接受降低尿酸治疗,以减少长期慢性高尿酸血症所引起的内皮细胞功能障碍,预防 CKD、心血管疾病等,尚缺乏足够的研究证据,仍需未来更多、更大样本、更高质量的临床及基础研究提供可靠证据。

参 考 文 献

- [1] Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19 (13): 2432-2438.
- [2] Juraschek SP, Tunstall-Pedoe H, Woodward M. Serum uric acid and the risk of mortality during 23 years follow-up in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233 (2): 623-629. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.026.
- [3] B L, T W, Hn Z, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 832. DOI: 10.1186/1471-2458-11-832.
- [4] Zoccali C, Mallamaci F. Uric acid, hypertension, and cardiovascular and renal complications [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15 (6): 531-537. DOI: 10.1007/s11906-013-0391-y.
- [5] Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28 (9): 2221-2228. DOI: 10.1093/ndt/gft029.
- [6] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61 (2): 225-232. DOI: 10.1002/art.24164.
- [7] de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4: 12. DOI: 10.1186/1758-5996-4-12.
- [8] Kim BS, Serebreni L, Hamdan O, et al. Xanthine oxidoreductase is a critical mediator of cigarette smoke-induced endothelial cell DNA damage and apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 336-346. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.023.
- [9] Hong Q, Qi K, Feng Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload [J]. *Cell Calcium*, 2012, 51 (5): 402-410. DOI: 10.1016/j.ceca.2012.01.003.
- [10] Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43 (2): 441-449. DOI: 10.1007/s11255-011-9929-6.
- [11] Zhang DM, Li YC, Xu D, et al. Protection of curcumin against fructose-induced hyperuricaemia and renal endothelial dysfunction involves NO-mediated JAK-STAT signalling in rats [J]. *Food Chem*, 2012, 134 (4): 2184-2193. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.04.026.
- [12] Allaey I, Marceau F, Poubelle PE. NLRP3 promotes autophagy of urate crystals phagocytized by human osteoblasts [J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15 (6): R176. DOI: 10.1186/ar4365.
- [13] Maejima I, Takahashi A, Omori H, et al. Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury [J]. *EMBO J*, 2013, 32 (17): 2336-2347. DOI: 10.1038/emboj.2013.171.
- [14] Choe JY, Jung HY, Park KY, et al. Enhanced p62 expression through impaired proteasomal degradation is involved in caspase-1 activation in monosodium urate crystal-induced interleukin-1 β expression [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53 (6): 1043-1053. DOI: 10.1093/rheumatology/ket474.
- [15] Eringa EC, Serne EH, Meijer RI, et al. Endothelial dysfunction in (pre) diabetes: characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14 (1): 39-48. DOI: 10.1007/s11154-013-9239-7.
- [16] Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men [J]. *Intern Med*, 2008, 47 (13): 1175-1180.
- [17] Christou GA, Kiortsis DN. Adiponectin and lipoprotein metabolism [J]. *Obes Rev*, 2013, 14 (12): 939-949. DOI: 10.1111/obr.12064.
- [18] Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36 (7): 461-470. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
- [19] Lin JD, Chiou WK, Chang HY, et al. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (6): 751-756. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.006.
- [20] Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W, et al. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans [J]. *Metabolism*, 1999, 48 (6): 677-680.
- [21] Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39 (2): 168-178. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05623.x.
- [22] Nakaya I, Namikoshi T, Tsuruta Y, et al. Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2011, 16 (5): 518-521. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2011.01446.x.
- [23] Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout: 2012-2013--a walk through the 2012 ACR Gout Treatment Guidelines [J]. *Bull Hosp Jt Dis* (2013), 2013, 71 (3): 189-193.
- [24] Vinik O, Wechalekar MD, Falzon L, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia for the prevention of gouty arthritis, renal disease, and cardiovascular events: a systematic literature review [J]. *J Rheumatol Suppl*, 2014, 92: 70-74. DOI: 10.3899/jrheum.140465.
- [25] Schlesinger N, Moore DF, Sun JD, et al. A survey of current evaluation and treatment of gout [J]. *J Rheumatol*, 2006, 33 (10): 2050-2052.

(收稿日期: 2015-11-22)