

· 综述 ·

高尿酸血症与不良妊娠结局

牛紫如¹ 陆强^{1,2}¹河北医科大学内分泌与代谢病教研室, 石家庄 050000; ²秦皇岛市第一医院内分泌科 066000

通信作者: 陆强, Email: luqiangqhd2020@163.com

【摘要】尿酸是人体代谢的产物, 正常人体内尿酸产生及排出速度基本恒定, 体内尿酸水平的变化可以反映出人体代谢、免疫等的情况。而妊娠妇女体内一些代谢产物水平会发生波动, 其中包括血尿酸升高。研究发现, 妊娠高血压、妊娠糖尿病等妊娠期并发症与血清尿酸水平的增多有一定的关系。并且, 血尿酸水平增高在一定程度上还会影响胎儿及孕妇产后的身体状况, 导致早产、巨大儿、先天性异常等不良妊娠结局。但高尿酸影响妊娠期疾病的病理生理学机制还不十分清楚。

【关键词】高尿酸血症; 妊娠期并发症; 妊娠结局

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201114-11029

Hyperuricemia and adverse pregnancy outcomes Niu Ziru¹, Lu Qiang^{1,2}. ¹Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ²Department of Endocrinology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: Lu Qiang, Email: luqiangqhd2020@163.com

【Abstract】Uric acid is a product of human metabolism. The rate of uric acid production and excretion in normal human body is basically constant. The change of uric acid level *in vivo* can reflect the situation of human metabolism, immunity and so on. Levels of some metabolites levels fluctuate in pregnant women, including elevated blood uric acid. Studies have found that pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes and other complications related to the increase of serum uric acid levels. Moreover, the increase of serum uric acid level will affect the fetal and pregnant women's postpartum physical condition to some extent, leading to premature delivery, macrosomia, congenital abnormalities and other adverse pregnancy outcomes. However, the pathophysiological mechanism of high uric acid affecting gestational diseases is not very clear.

【Keywords】Hyperuricemia; Pregnancy complications; Pregnancy outcomes

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201114-11029

近年来,我国妊娠期妇女人数显著增加,同时各种妊娠期并发症及不良妊娠结局亦明显增多。高尿酸血症是多个领域的研究热点之一,尿酸水平的增高会对机体产生不良影响,正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹检测的尿酸浓度均 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 即为高尿酸血症,但妊娠期高尿酸血症尚无统一的诊断标准。妊娠早期,孕妇雌激素增多、肾小球滤过率增加及肾小管重吸收减少,导致尿酸排泄增加,血尿酸较孕前下降。妊娠中、晚期,胎儿通过羊水排泄尿酸增加,并且肾脏清除尿酸的能力下降,可能会导致尿酸升高^[1]。妊娠期妇女体内血尿酸水平的增高会影响各种妊娠期并发症的发生、发展,还会导致一些不良妊娠结局^[2]。因此,了解妊娠期血尿酸变化的

病理生理学机制,有助于更好的早期发现和治疗妊娠期并发症以及获得良好的妊娠结局。本文对近几年高尿酸血症与不良妊娠结局相关方面的研究进展进行综述。

1 高尿酸血症对母亲的影响

1.1 妊娠期高血压疾病 妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的常见疾病,它包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压等,严重危害母婴健康,是围产期妇女与新生儿死亡的重要原因之一。其发病机制复杂,目前尚无一种学说能系统地阐述妊娠期高血压的发生及发展。Niraula 等^[3]研究表明,与对照组相比,妊娠期高血压患者血清尿酸水平明显升高,故认为血清尿酸水平的增高与妊娠期高血压的发生有

一定的联系。在一项矫正了孕妇的年龄、胎龄和体重指数(BMI)等因素的研究中,比较先兆子痫孕妇和健康孕妇的血清尿酸水平,发现血清尿酸水平升高使先兆子痫的风险增加 1.98 倍^[4]。与正常孕妇相比,先兆子痫孕妇的血清尿酸水平显著增加。Püschl等^[5]将 137 例妊娠 20 周的孕妇纳入研究,每周研究其唾液尿酸样本直至分娩,结果显示,与正常孕妇相比,发生妊娠高血压和先兆子痫的孕妇唾液尿酸水平明显增加。故认为唾液尿酸可能是妊娠高血压的一个标志物,而且与血尿酸相比,这是一种无创、低成本的方法,且更易获得,值得关注。

1.2 妊娠期糖尿病 妊娠期糖尿病(GDM)是指在妊娠期间发生的糖代谢异常,不仅增加流产率,引起羊水过多、感染,导致胎儿生长受限、胎儿畸形、新生儿低血糖等,且在远期可使母亲及子代发生 2 型糖尿病的概率明显增加。及时对 GDM 进行诊疗已成为日益迫切的问题,但目前 GDM 的发生机制尚未完全明确。Mishu等^[6]发现,与正常妊娠相比,GDM 患者中血清尿酸水平明显升高。妊娠早期 GDM 患者血清尿酸水平增高,并且随孕早期,特别是妊娠 15 周以前尿酸水平的不断升高,发生 GDM 的风险增加^[7]。由此可知,血清尿酸可能是 GDM 相关的危险因素,但尚不能明确血清尿酸的变化与糖尿病的病理生理因素,如胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍等是否有具体的因果联系。Volpe等^[8]的研究显示,对于患有 GDM 的女性,血清尿酸并未随时间变化而影响胰岛素敏感性、 β 细胞功能或血糖的变化,从而推测血清尿酸与糖尿病之间可能没有因果关系。但另一项研究结果表明,在葡萄糖耐量明显受损的妊娠妇女中尿酸水平会增加^[9],认为尿酸水平可能与胰岛功能或胰岛素抵抗有关。也有学者表明,在 3.95 mg/dl 的诊断阈值下,尿酸水平以 60% 的特异性和 100% 的敏感性预测了 GDM 的发展^[10]。因此,检测妊娠早期血尿酸水平,对尿酸水平偏高的孕妇进行生活干预,可能会有助于预防 GDM 的发生。

1.3 妊娠期心血管病变 有研究表明,尿酸与心血管疾病死亡率呈独立的正相关。Young等^[11]提出,患有先兆子痫、妊娠糖尿病等妊娠期特有疾病的孕妇会增加心血管疾病的发生风险。大量研究数据支持尿酸在心血管疾病的发病机制中起作用^[12]。但是,妊娠期内发生的心血管病变与尿酸的关联还缺少进一步的研究及数据的支撑。围产期心肌病是在妊娠晚期到产后 6 个月首次发生的以心肌病变和心

力衰竭为主要表现的疾病。Sagy等^[13]进行了一项回顾性病例对照研究,结论是患有围产期心肌病的孕妇血清尿酸水平会升高。通过上述研究结果,认为高尿酸血症是妊娠期心血管疾病的危险因素。

2 高尿酸血症对后代的影响

2.1 早产儿 早产儿是指胎龄达 28 周但不足 37 周的婴儿,早产儿的器官发育不成熟,易并发其他疾病,是引起新生儿死亡的重要原因。Washburn等^[14]在矫正了种族、性别、母体高血压和胎儿生长等影响因素后,对 14 岁以下的 124 例早产和 44 名足月出生的青少年进行了研究,发现早产儿青少年时期的血清尿酸水平高于足月出生的青少年。Qiu等^[15]将 600 名婴儿分为早产组和对照组,每组各 300 名,其中,早产组婴儿血清尿酸水平平均高于对照组。另有研究显示,患有先兆子痫/子痫孕妇的血清尿酸水平与胎儿/新生儿并发症有关,高尿酸水平会导致早产风险增加^[16]。

2.2 胎儿生长受限及死亡 产前炎症会对胎儿发育造成不良影响,在孕期暴露于炎症会使胎儿生长受限和早产风险增加,严重的还会发生死胎。Brien等^[17]研究证明了单钠尿酸盐(MSU)晶体会导致胎盘炎性改变和功能障碍,从而导致胎儿生长受限。表明尿酸对胎盘有直接作用,可能会导致炎症并引发不良妊娠结局。而且 MSU 晶体的有害作用是通过白细胞介素-1 介导的,这对于治疗具有胎盘功能障碍的产科疾病有重要意义。

2.3 小于胎龄儿及新生儿缺氧 小于胎龄儿(SGA)是指出生体重低于同胎龄平均体重的新生儿,与体重正常的新生儿相比,SGA 患儿在围产期的死亡率较高。母体高尿酸可能会增加新生儿 SGA 的风险,并且妊娠期高血压孕妇尿酸升高后发生 SGA 的风险增加了 12.695 倍^[18]。研究显示,有围生期窒息和缺氧缺血性脑病风险的新生儿尿酸与肌酐的比值是增高的^[19],故认为血清尿酸与肌酐比值是一种快速且易于检测的生物标志物。但是,血尿酸和肌酐的比值在预测死亡率以及神经系统疾病方面还需要大量研究来证实其准确性。

2.4 糖代谢紊乱 新生儿低血糖症指新生儿血糖水平低于正常新生儿血糖值的下限,通常低于 2.2 mmol/L 即可诊断。高尿酸血症可引起胰岛素抵抗,进而导致孕妇患 GDM^[12]。母亲血糖升高会使胎儿体内胰岛细胞代偿性增生,其出生后胰岛素水平仍偏高,容易出现新生儿低血糖,并且 BMI 超过

30 kg/m² 的 GDM 孕妇的新生儿发生低血糖的可能性更高^[20]。Domanski 等^[21] 发现, 患有 GDM 的母亲的后代会出现血糖升高、氨基酸和脂质分布改变的现象, 这会改变胰岛素和生长因子的分泌, 导致 GDM 孕妇的后代在儿童期和青春患 2 型糖尿病的风险增加 6 倍, 甚至更多。这表明, 高尿酸可能在新生儿低血糖和后代糖尿病中发挥间接作用。

3 高尿酸血症导致不良妊娠结局的病理生理学机制

检测血清尿酸水平已成为评估孕妇和围产儿预后的一个重要指标。高尿酸血症引起血压增高是多种因素共同作用的结果, 孕妇体内尿酸增加不仅可以阻止血管内皮生长因子诱导的内皮细胞增殖, 还能通过减少一氧化氮和通过核因子- κ B 途径表达炎性细胞因子, 引起内皮损伤和血管功能障碍, 导致血压升高^[22]。而高血压导致的全身小动脉痉挛会使肾小动脉和胎盘血管收缩, 前者会引起有效滤过降低, 尿酸排出减少^[23]; 后者会使胎儿血供不足、缺氧, 糖酵解作用增加的乳酸会竞争性抑制肾脏对尿酸的清除^[24], 导致尿酸水平升高。血尿酸通过增加氧化应激、促进内皮功能障碍和增强炎症等促进心血管疾病的发展^[25]。并且高尿酸与脂联素合成减少和血管内皮一氧化氮减少有关。脂联素减少会引起脂肪细胞内分泌紊乱, 导致发生炎症反应和氧化应激, 从而诱发胰岛素抵抗; 一氧化氮减少则会使内皮功能受损, 最终导致胰岛素抵抗^[26], 引起血糖升高。母亲患有糖尿病的新生儿出生后体内的胰岛素水平比正常新生儿高, 出现低血糖的概率较大。研究发现, MSU 晶体在人足细胞滋养细胞和胎盘外植体中诱导了白细胞介素-1 依赖性促炎反应, 且 MSU 晶体的促炎作用伴随着滋养层细胞凋亡和合胞体减少^[17]。这说明尿酸可能对胎儿有直接毒性作用, 且过多的尿酸沉积在胎盘, 会导致胎儿发育不良。目前临床上有关高尿酸血症与不良妊娠结局之间的机制仍有许多尚不明确, 需要更多的研究建立两者间的联系。

综上, 与代谢正常的孕妇相比, 血尿酸水平升高的孕妇患各种并发症的可能性更高, 甚至会影响孕妇产后的预后及胎儿出生前后的身体状况。但是, 由于尿酸在妊娠期间的作用机制还不十分清楚, 并且妊娠期尿酸浓度波动较大, 因此, 单独应用尿酸水平的高低诊断或预测妊娠期并发症及不良妊娠结局的价值有限, 建议动态观察孕前及孕期尿酸浓度变化, 且需结合其他检测结果。通过规范化的孕期保健和产前检查能够及时发现妊娠期并发症及胎儿异

常, 保障母婴安全。但产科医师也应及时关注孕妇的尿酸水平, 如果妊娠期间发现孕妇尿酸异常, 需要对其进行饮食指导及控制来改善尿酸状况, 必要时使用药物干预, 可能会减少并发症和不良妊娠结局的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 裴小华, 赵亚亚, 柏云, 等. 妊娠期高尿酸血症[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(4): 378-383. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-5250.2018.04.002.
- [2] Liu L, Yu C, Yang F, et al. Maternal hyperuricemia superimposed on maternal hypertension aggravates the risk of small-for-gestational-age fetus[J]. Life Sci, 2019, 228: 215-220. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.033.
- [3] Niraula A, Lamsal M, Majhi S, et al. Significance of serum uric acid in pregnancy induced hypertension[J]. J Natl Med Assoc, 2017, 109(3): 198-202. DOI: 10.1016/j.jnma.2017.01.009.
- [4] Shakarami A, Ghafarzadeh M, Yari F, et al. Association between maternal serum uric acid and preeclampsia[J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 1-4. DOI: 10.1080/13813455.2020.1773863.
- [5] Püschl IC, Bonde L, Reading IC, et al. Salivary uric acid as a predictive test of preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and preterm delivery: A pilot study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(10): 1339-1345. DOI: 10.1111/aogs.13888.
- [6] Mishu FA, Baral N, Ferdous N, et al. Estimation of serum creatinine and uric acid in bangladeshi gestational diabetic mother attending in tertiary care hospital[J]. Mymensingh Med J, 2019, 28(2): 352-355.
- [7] C R, Samal S, Ghose S. Association of elevated first trimester serum uric acid levels with development of GDM[J]. J Clin Diagn Res, 2014, 8(12): OC01-OC05. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8063.5226.
- [8] Volpe A, Ye C, Hanley AJ, et al. Changes over time in uric acid in relation to changes in insulin sensitivity, beta-cell function, and glycemia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): e651-e659. DOI: 10.1210/clinem/dgz199.
- [9] Pleskacova A, Bartakova V, Chalasova K, et al. Uric acid and xanthine levels in pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus-the effect on adverse pregnancy outcomes[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3696. DOI: 10.3390/ijms19113696.
- [10] Şahin Aker S, Yüce T, Kalafat E, et al. Association of first trimester serum uric acid levels gestational diabetes mellitus development[J]. Turk J Obstet Gynecol, 2016, 13(2): 71-74. DOI: 10.4274/tjod.69376.
- [11] Young L, Cho L. Unique cardiovascular risk factors in women[J]. Heart, 2019, 105(21): 1656-1660. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314268.
- [12] 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. DOI: 10.1016/j.jare.2016.11.004.
- [13] Sagy I, Salman AA, Kezerle L, et al. Peripartum cardiomyopathy is associated with increased uric acid concentrations: a population

- based study [J]. *Heart Lung*, 2017, 46 (5): 369-374. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.06.004.
- [14] Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, et al. Preterm birth is associated with higher uric acid levels in adolescents [J]. *J Pediatr*, 2015, 167 (1): 76-80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043.
- [15] Qiu X, Gao F, Qiu Y, et al. Association of maternal serum homocysteine concentration levels in late stage of pregnancy with preterm births: a nested case-control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31 (20): 2673-2677. DOI: 10.1080/14767058.2017.1351534.
- [16] Le TM, Nguyen LH, Phan NL, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144 (1): 21-26. DOI: 10.1002/ijgo.12697.
- [17] Brien ME, Duval C, Palacios J, et al. Uric acid crystals induce placental inflammation and alter trophoblast function via an IL-1-dependent pathway: implications for fetal growth restriction [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (1): 443-451. DOI: 10.4049/jimmunol.1601179.
- [18] Liu L, Yu C, Yang F, et al. Maternal hyperuricemia superimposed on maternal hypertension aggravates the risk of small-for-gestational-age fetus [J]. *Life Sci*, 2019, 228: 215-220. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.033.
- [19] Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, et al. Random urine uric acid to creatinine and prediction of perinatal asphyxia: a meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (22): 3864-3870. DOI: 10.1080/14767058.2018.1471677.
- [20] Cremona A, Saunders J, Cotter A, et al. Maternal obesity and degree of glucose intolerance on neonatal hypoglycaemia and birth weight: a retrospective observational cohort study in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179 (4): 653-660. DOI: 10.1007/s00431-019-03554-x.
- [21] Domanski G, Lange AE, Ittermann T, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18 (1): 367. DOI: 10.1186/s12884-018-2005-9.
- [22] Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7 (4): 325-330. DOI: 10.3892/br.2017.966.
- [23] Wang SF, Shu L, Wang S, et al. Gender difference in the association of hyperuricemia with hypertension in a middle-aged Chinese population [J]. *Blood Press*, 2014, 3 (6): 339-344. DOI: 10.3109/08037051.2014.906131.
- [24] Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, et al. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 Japanese workers [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18 (1): 53-59. DOI: 10.1111/jch.12627.
- [25] Wang J, Tan GJ, Han LN, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14 (2): 135-150. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.
- [26] 曹雯, 孙洪平, 范尧夫, 等. 2 型糖尿病患者尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40 (3): 145-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191018-10047.

(收稿日期:2020-11-14)

(上接第 141 页)

- [16] 林佳颖, 陈频, 徐向进, 等. 2 型糖尿病患者血清脂肪分泌因子 Metrnl 水平与糖尿病肾病的相关性分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (7): 708-712. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201026-00640.
- [17] 郑斯莉. Metrnl 对血管张力及动脉粥样硬化的影响及机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [18] Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (9): e0204180. DOI: 10.1371/journal.pone.0204180.
- [19] 王育林, 姜友昭, 练渝, 等. 镍纹样蛋白与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40 (21): 1996-2000. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201808169.
- [20] Grander C, Grabherr F, Enrich B, et al. Hepatic meteorin-like and krüppel-like factor 3 are associated with weight loss and liver injury [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/a-1537-8950.
- [21] Amano Y, Nonaka Y, Takeda R, et al. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8 (16): e14540. DOI: 10.14814/phy2.14540.
- [22] 刘美娟, 朱惠娟, 龚凤英. Metrnl: 新的调节米色脂肪形成的细胞因子 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35 (6): 398-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.06.010.
- [23] Rodríguez C, Muñoz M, Contreras C, et al. AMPK, metabolism, and vascular function [J]. *FEBS J*, 2021, 288 (12): 3746-3771. DOI: 10.1111/febs.15863.
- [24] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.
- [25] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (9): 1-11. DOI: 10.1038/s12276-018-0147-5.
- [26] Senouthai S, Wang J, Fu D, et al. Fractalkine is involved in lipopolysaccharide-induced podocyte injury through the Wnt/ β -Catenin pathway in an acute kidney injury mouse model [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (4): 1287-1300. DOI: 10.1007/s10753-019-00988-1.
- [27] Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-like ameliorates β cell function by inhibiting β cell apoptosis and promoting β cell proliferation via activating the WNT/ β -Catenin pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627147. DOI: 10.3389/fphar.2021.627147.

(收稿日期:2020-10-27)