

血尿酸与肾脏疾病相关研究进展

杨靖涛 杨雪梅 温薪冉

(华北理工大学研究生院 河北唐山 063000)

摘要: 血清尿酸水平与慢性肾脏疾病之间的关系在过去数十年中引起了人们广泛的关注。动物研究已经为尿酸在促进慢性肾脏疾病进展中的潜在机制作用提供了证据。流行病学研究还表明,在普通人群和慢性肾病患者中,血清尿酸水平升高与肾功能恶化之间存在关联。本篇综述主要回顾梳理血尿酸对肾脏疾病影响的研究现状。

关键词: 血尿酸;高尿酸血症;慢性肾脏病

1. 前言

尿酸是一种分子量为 168D 的杂环化合物,在生理 pH 值下主要以尿酸阴离子的形式存在。血清尿酸盐浓度由尿酸盐产生和排泄之间的平衡决定。人体尿酸主要来源有两个,一是由自身衰老细胞死亡后嘌呤分解代谢形成的内源性尿酸,二是由食物摄入的嘌呤核苷酸分解代谢产生。在人体中只有大约三分之一的尿酸于肠道中分泌,并在肠尿酸溶解的过程中由肠道内的细菌进一步代谢。尿酸的排泄大部分依赖于肾脏的处理。且高达 90-95% 的尿酸盐在肾脏过滤被重新吸收,只有小部分被分泌,因此只有 3-10% 的尿酸盐可以在尿液中被发现。

在大多数哺乳动物中,肝脏可以通过尿酸酶介导的氧化反应将尿酸盐离子转化为高可溶性分子尿囊素,从而大大降低血尿酸水平。然而,在人类和类人猿中,由于基因突变导致功能性尿酸酶缺乏,导致人类的血清尿酸水平比其他哺乳动物更高,波动更大^[1]。这种基因突变带来了一些益处,例如由于尿酸的抗氧化特性,使得人类比其他灵长类动物更具有进化优势,且高水平的尿酸可提高人类在低钠饮食时的血压水平,以保证人在直立行走姿势时拥有充足的脑灌注,此外也使我们的祖先也因此发展出了一种更有效的果糖代谢途径^[2, 3]。但高水平的尿酸同样也带来了一些弊端,尽管人体存在如此复杂的尿酸调节机制,但由于尿酸在体内溶解度低,故当健康人血液中的尿酸浓度超过生物体液中的生理饱和阈值后,血尿酸很容易形成一种可在偏振光下产生双折射的针状晶体,这种内酰胺结晶即为尿酸盐结晶^[4]。当尿酸盐结晶在关节和组织中逐渐沉淀,即可进一步发展为痛风和肾结石。随着越来越不健康的生活方式的产生,高尿酸血症的发病率逐年升高,已成为继高血压、高血糖、高血脂之后的“第四高”。据估计,中国目前高尿酸血症患者总数约为 1.7 亿,美国约为 3250 万。目前,大规模流行病学研究表明高尿酸血症可能是高血压、代谢综合征、动脉粥样硬化、慢性肾脏病以及心血管疾病的危险因素。本篇综述主要探究血尿酸与肾脏疾病的研究进展。

2. 尿酸与肾脏疾病的流行病学现状

无症状的高尿酸血症常见于肾病患者。尽管大量流行病学研究表明,尿酸水平升高在肾脏疾病的发生和发展中起着致病作用,但高尿酸血症是否仅仅是肾脏尿酸排泄减少的结果,还是肾脏疾病的促成因素,仍然存在争议。自从 Garrod 在 19 世纪发现高尿酸血症是痛风的病因以来,尿酸对心血管和肾脏疾病的有害影响不断被记载。流行病学研究表明,在普通人群以及慢性肾病患者中,血清尿酸水平升高与肾功能恶化之间存在关联。动物研究为尿酸在促进慢性肾病进展中的潜在机制作用提供了证据。这些发现提高了人们对尿酸作为肾脏疾病潜在且可改变的危险因素的认识。

许多观察性研究已经验证了普通人群和已有慢性肾脏病的患者中血清尿酸水平与肾功能损害的关系。对一项涉及 5808 名参与者且随访 5 年的心血管健康研究的分析,在校正了年龄、性别、种族、血清肌酐、体重指数、腰围、血压、抗高血压药物的使用、别嘌呤的使用和其他几个变量后,未发现血清尿酸水平与慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)事件之间存在关联^[5]。然而,在使用 1988 年至 2002 年国家健康和营养调查的数据进行的研究中,尿酸水平不仅与估计肾小球滤过率

(Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) 减低相关,而且在尿酸最高四分位分组 eGFR 的水平最低^[6]。与此研究相吻合,在对社区动脉粥样硬化风险(研究和 CHS 研究的汇总分析中,发现血清尿酸升高是 CKD 事件的独立危险因素^[7]。

在一项包括 3499 名年龄在 35 岁至 55 岁东南亚人群的队列研究中,12 年随访后,与血清尿酸<4.5 mg/dl 受试者相比,高尿酸血症组(>6.29 mg/dl) 未来肾功能下降的风险为 1.82 (1.12-2.98),即高尿酸血症为肾功能下降的危险因素^[8]。同样,在维也纳健康筛查项目中,对 21475 名健康参与者进行了为期 7 年的随访,发现基线尿酸水平升高与 CKD (eGFR <60 ml/min/1.73m²) 事件风险增加呈正相关^[9]。在一项大型队列研究中,Hsu 等人分析了 1964 年 6 月 1 日至 1973 年 8 月 31 日期间来自北加州 177750 名自愿参加医疗保健系统健康体检者,评估了几个危险因素对终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD)的预后价值,并使用美国肾脏数据系统注册数据确定进展至 ESRD 名单,在他们的分析中,在平均 25 年的随访期内,血清尿酸升高是 ESRD 风险增加的独立危险因素^[10]。最近,对慢性肾功能不全队列中的 3885 名 CKD2 到 4 期患者的血清尿酸浓度进行了检查,发现在初始 eGFR>45 ml/min/1.73m² 的患者中,尿酸水平增加是肾脏病进展到透析或移植阶段的独立危险因素,而在 eGFR<30 ml/min/1.73m² 的患者中则不存在上述关系,可能在 eGFR 较低时,其他生化指标的代谢异常可能对肾功能恶化有更深远的影响^[11]。

然而,尿酸与肾脏疾病进展之间的关联的研究并不总能得出一致结论。使用 840 名参与肾病饮食改良研究的 3 到 4 期 CKD 患者进行研究,尽管进行了 10 年的随访,研究人员仍未发现尿酸与 CKD 进展之间的存在关联^[12]。在对 3303 名 CKD 3 到 5 期的患者进行分析发现,高尿酸血症与心血管事件和全因死亡率相关,但与开始肾脏替代治疗或 CKD 进展无关^[13]。在轻度至中度肾脏疾病研究中,Sturm 等人未发现血清尿酸水平与 CKD 进展之间存在关联^[14]。造成这些研究结果不一致的原因可能是由于 CKD 患者中尿酸清除受损。即使处在 CKD 的早期阶段,血尿酸也会升高。而这两项研究都针对肾小球滤过率进行了校正,故而造成未发现上述结论。同样,最近 FAVORIT 研究的分析中,在对 3512 名接受肾移植的研究对象进行 3.9 年的随访后,在校正混杂因素后,未发现尿酸水平与移植失败之间的存在关联^[15]。

高尿酸血症是否也会加速特定肾脏疾病的进展,目前仍不确定。一些研究报道了血清尿酸水平与 IgA 肾病的进展相关。最近,对 4339 名肾活检证实的 IgA 肾病患者数据进行了回顾性分析,在这个队列中,基线尿酸水平每增加 1mg/dl, IgA 肾病进展的风险就增加 25.6%^[16]。有趣的是,与男性相比,这种关联在女性中明显更明显,而随着年龄的增长和组织学病变的晚期,这种关联变得更弱^[16],这表明高尿酸血症可能对 IgA 肾病的慢性肾病进展有早期的性别依赖影响。在 IgA 肾病患者组织学标本中,尿酸也与肾小管间质病变和炎症的严重程度显著相关^[17]。在基线肾功能正常的患者中,高尿酸水平与更严重的小管间质病变相关^[18]。

尿酸与肾脏疾病的潜在机制

对肾活检标本的横断面研究表明,高尿酸血症是节段性肾小球硬化的独立危险因素^[19]。在大鼠肾脏模型中,高尿酸血症还与肾小球肥大

有关,这可能是由于系膜细胞的增殖和肾小球硬化。与上述发现一致,体外研究发现尿酸可直接诱导大鼠的系膜细胞增殖^[20,21]。尿酸诱导系膜细胞增殖的机制涉及前列腺素 E 合成酶-1 来源的前列腺素 E2^[20],和 NADPH 氧化酶来源的活性氧^[21]。尿酸还诱导系膜细胞表型改变为抗原呈递细胞。可溶性尿酸以 TLR4 依赖性方式增强人系膜细胞中 NLRP3、IL- β 、HLADR 同种型和 CD40 的表达^[22]。此外,尿酸结晶刺激人系膜细胞中细胞间黏附因子的表达,从而促进人系膜细胞和单核细胞之间的细胞粘附^[23]。同样,在高尿酸血症小鼠模型中,高尿酸血症可引起肾脏足细胞损伤,表现为足细胞蛋白减少和结蛋白增加。

对痛风患者的尸检研究表明,尿酸盐结晶沉积在肾小管和间质中,它们会在此处诱发炎症并伴有巨细胞反应。这种情况在历史上被称为痛风性肾病,以间质炎症和炎症细胞浸润为主要特征。然而,尿酸盐结晶的局灶性沉积不足以解释弥漫性的肾间质炎症。在人类肾活检研究中,血清尿酸水平已被证明与间质炎症/纤维化和肾小管萎缩呈正相关,而与结晶沉积无关^[17-19]。这些发现从侧面证明可溶性的血清尿酸水平是肾小管间质损伤的真正原因。此外,由于尿酸可导致肾小动脉内膜增厚及肾毛细血管压力增加,这种改变可导致肾脏缺血和缺氧,成为小管间质纤维化的最强触发因素^[24]。

3. 展望:

总之,多项研究表明,尿酸是肾功能恶化的潜在病因。尿酸水平升高已被证明可改变肾组织学的基本结构,并且影响内皮功能,并可能导致肾脏疾病恶化。虽然治疗无症状高尿酸血症的证据可能缺乏,但高尿酸血症可作为预测未来可能发展为肾脏疾病的疾病标志物,以及预测肾脏疾病患者肾功能恶化的风险的标志物。

参考文献:

[1] WU X W, MUZNY D M, LEE C C, et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution [J]. *Journal of molecular evolution*, 1992, 34(1): 78-84.

[2] ODA M, SATTI Y, TAKENAKA O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications [J]. *Molecular biology and evolution*, 2002, 19(5): 640-53.

[3] KRATZER J T, LANASPA M A, MURPHY M N, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(10): 3763-8.

[4] CALICETI C, CALABRIA D, RODA A, et al. Fructose Intake, Serum Uric Acid, and Cardiometabolic Disorders: A Critical Review [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4).

[5] CHONCHOL M, SHLIPAK M G, KATZ R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease [J]. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2007, 50(2): 239-47.

[6] ODDEN M C, AMADU A R, SMIT E, et al. Uric acid levels, kidney function, and cardiovascular mortality in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 and 1999-2002 [J]. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2014, 64(4): 550-7.

[7] WEINER D E, TIGHIOUART H, ELSAYED E F, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community [J]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2008, 19(6): 1204-11.

[8] DOMRONGKITCHAIPOORN S, SRITARA P, KITTIYAKARA C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study [J]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2005, 16(3): 791-9.

[9] OBERMAYR R P, TEMML C, GUTJAHR G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease [J]. *Journal of the American*

Society of Nephrology : JASN, 2008, 19(12): 2407-13.

[10] HSU C Y, IRIBARREN C, MCCULLOCH C E, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up [J]. *Archives of internal medicine*, 2009, 169(4): 342-50.

[11] SRIVASTAVA A, KAZE A D, MCMULLAN C J, et al. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD [J]. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2018, 71(3): 362-70.

[12] MADERO M, SARNAK M J, WANG X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD [J]. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2009, 53(5): 796-803.

[13] LIU W C, HUNG C C, CHEN S C, et al. Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality [J]. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 2012, 7(4): 541-8.

[14] STURM G, KOLLERITS B, NEYER U, et al. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study [J]. *Experimental gerontology*, 2008, 43(4): 347-52.

[15] KALIL R S, CARPENTER M A, IVANOVA A, et al. Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study [J]. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 2017, 70(6): 762-9.

[16] OH T R, CHOI H S, KIM C S, et al. The Effects of Hyperuricemia on the Prognosis of IgA Nephropathy are More Potent in Females [J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(1).

[17] MYLLYMÄKI J, HONKANEN T, SYRJÄNEN J, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2005, 20(1): 89-95.

[18] ZHOU J, CHEN Y, LIU Y, et al. Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy [J]. *BMC nephrology*, 2014, 15: 11.

[19] FAN S, ZHANG P, WANG A Y, et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy [J]. *BMC nephrology*, 2019, 20(1): 95.

[20] LI S, SUN Z, ZHANG Y, et al. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10185-98.

[21] ZHUANG Y, FENG Q, DING G, et al. Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation [J]. *American journal of physiology Renal physiology*, 2014, 307(4): F396-406.

[22] XIAO J, FU C, ZHANG X, et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells [J]. *Molecular immunology*, 2015, 66(2): 310-8.

[23] LUO S F, CHIN C Y, HO L J, et al. Monosodium urate crystals induced ICAM-1 expression and cell-cell adhesion in renal mesangial cells: Implications for the pathogenesis of gouty nephropathy [J]. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 2020, 53(1): 23-32.

[24] KONO H, CHEN C J, ONTIVEROS F, et al. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2010, 120(6): 1939-49.

作者简介: 第一作者简介: 杨靖涛, 女, 汉族, 1996年6月, 河北, 硕士在读