

尿酸水平与骨质疏松发展的相关性研究进展

Progress on the correlation between blood uric acid level and the development of osteoporosis

金晨爽¹ 王源岚¹ 阿尼呢嘎·阿里木江¹ 卢雪玲^{2*}Jin Chenshuang¹ Wang Yuanlan¹ Ani ga Ali Mujiang¹ Lu Xueling^{2*}

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054; 2.新疆医科大学第七附属医院内分泌科 乌鲁木齐 830092)

(1. The Second Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054; 2. Department of Endocrinology, the 7th Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830092)

摘要: 尿酸在不同水平下分别发挥抗氧化和促氧化双重功能, 进而影响骨代谢水平并产生骨保护和骨损伤双重效应。骨质疏松症是我国常见慢性病之一, 近年来患病率、致残率和致死率逐渐上升, 已成为我国重大公共卫生事件。研究表明, 正常生理范围内尿酸水平的增高可作为骨密度保护因素, 防止和减缓骨质疏松症发生和发展过程, 但有些研究则持有相反观点, 即尿酸水平和骨密度与骨质疏松症发生之间没有明显相关性。当前对于该问题, 国内外研究仍存在争议, 本研究旨在通过归纳、总结国内外学者近年来关于两者的相关研究, 分析其两者可能存在的相互作用机制, 以期临床诊疗提供一种新的思路。

Abstract: Blood uric acid exerts dual functions of antioxidant and prooxidant at different levels, thereby affecting bone metabolism levels and producing dual effects of bone protection and bone injury. Osteoporosis is one of the common chronic diseases in China. In recent years, the incidence, disability, and mortality rates have gradually increased, and it has become a major public health event in China. Research has shown that an increase in blood uric acid levels within the normal physiological range can serve as a protective factor for bone density, preventing and slowing down the occurrence and development of osteoporosis. However, some studies hold the opposite view, that is, there is no significant correlation between blood uric acid levels and bone density and the occurrence of osteoporosis. Currently, there is still controversy in domestic and international research on this issue. The aim of this study is to summarize and summarize the relevant research on the two by domestic and foreign scholars in recent years, analyze the possible interaction mechanisms between the two, and provide a new approach for clinical diagnosis and treatment.

关键词: 尿酸、高尿酸血症、骨质疏松症、骨密度

Keywords: blood uric acid, hyperuricemia, osteoporosis, bone density

尿酸是人体内嘌呤核苷酸的分解代谢产物, 嘌呤经肝脏氧化代谢变成尿酸, 最终由肾脏和肠道排出^[1]。高尿酸血症是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征, 是我国最常见的代谢性疾病之一, 近年来, 我国高尿酸血症患病率显著升高。指南提出, 非同日 2 次血尿酸水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$, 称之为高尿酸血症^[2]。骨质疏松症是一种以低骨量及骨组织微结构损坏导致骨脆性增加, 以易发生骨折为特征的全身性骨骼疾病^[3]。骨密度是指单位体积的骨矿物质含量, 是反映骨质量的常用标志, 骨密度降低也是骨质疏松的病理基础^[4]。近年来国内外有不少针对血尿酸与骨质疏松相关关系的研究, 但结果仍然存在争议, 更多的研究结果提示正常范围内偏高的血尿酸水平因发挥其内源性抗氧化功能, 对骨密度有一定保护作用, 从而降低骨质疏松的发生危险, 但其机制目前尚不明确。且目前的研究结果仅发现血尿酸与骨代谢之间关系密切, 但针对不同血尿酸水平对骨密度及骨质疏松的发生发展的影响研究较少, 因此本文对血尿酸水平与骨质疏松相关机制研究进展综述如下。

1. 尿酸

1.1 尿酸的代谢过程

血液中的尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 嘌呤在肝脏中氧化成尿酸, 尿酸作为人体嘌呤代谢的最终产物, 主要由肾脏排出体外。经过肾小球滤过后, 大部分尿酸在近端肾小管从血液中被重吸收, 只有不到 10% 的尿酸在远端肾小管随尿液排出体外^[1]。正常情况下, 经肾脏代谢后, 血液中的尿酸浓度在一定范围内处于动态平衡状态。

1.2 尿酸的生理作用

在生理范围内, 尿酸是血浆中的抗氧化剂之一, 其通过清除血清中的活性氧和自由基来防止细胞氧化损伤, 同时减少破骨细胞中活性氧的含量, 从而阻止骨质流失, 对减缓骨质流失的进程起保护作用^[5]。同时, 尿酸作为一种铁螯合剂, 能够减少铁离子催化的氧化应激反应^[6]。当血液中的尿酸积累过多并达到一定水平时, 其生理功能就会从抗氧化转变为促氧化, 引发一系列氧化应激反应, 产生过量的超氧化物^[7], 进而促进骨质流失, 影响骨重塑。此外, 如果血液中尿酸过多, 血液中多余的尿酸会与钙离子结合形成尿酸结晶, 如果尿酸结晶沉积在关节周围, 就会发生痛风^[8]; 如果沉积在肾脏, 尿酸结晶所致的慢性间质性肾炎会造成肾功能受损, 同时, 沉积在肾脏的尿酸结晶会导致 1α -羟化酶活性降低, 导致肠道钙吸

收减少, 从而影响骨代谢^[9]。尿酸盐晶体还可引发 B 细胞受体信号转导, 从而诱导 B 细胞增殖^[10], 因此尿酸可能通过影响免疫细胞功能间接影响骨量平衡。近年来, 尿酸被认为是一种炎症因子, 可能在内皮功能障碍中扮演重要角色, 从而参与血管病变的发生和发展^[11]。类似研究表明, 尿酸对参与骨代谢的细胞有一定影响。尿酸可明显减少破骨细胞的形成和破骨细胞前体中活性氧的含量^[12], 并诱导成骨细胞增殖与分化, 促进骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化, 减少软骨细胞损伤^[13], 从而对骨的形成产生有益影响。近来有研究指出, 尿酸与甲状旁腺激素呈正相关^[14], 尿酸水平升高可升高甲状旁腺激素, 而甲状旁腺激素的作用是促骨形成, 所以当尿酸水平升高时可间接发挥骨保护作用。同时, 高水平的尿酸会抑制 25(OH)D 的表达^[15], 后者可增加肠道钙吸收, 因此可能抑制了骨钙沉积, 影响了骨密度^[16]。

2. 骨质疏松症

在世界范围内, 骨质疏松症是临床上较为常见的慢性疾病, 仅次于心血管疾病和糖尿病, 具有高发率、高死亡率和致残率的特点^[17]。骨质疏松症多发生于老年群体, 统计显示, 我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率男性达 14.4%, 女性高达 20.7%^[18]。骨质疏松症不仅会导致中老年人骨折, 而且其并发症 (如压疮、肺炎、尿路感染等) 严重影响患者的生活质量, 增加死亡风险^[5]。中国目前正处于较为严重的人口老龄化阶段, 对这一情况进行适当的研究和干预, 可降低中国老年人骨质疏松症和骨折的医疗负担。

骨质疏松症的发生与多种因素有关, 其主要原因是骨吸收超过骨形成导致骨丢失^[9]。骨质疏松症的病理基础是骨密度下降。直接或间接影响成骨细胞和破骨细胞功能的各种细胞因子、内分泌因子和病理产物可引起骨形成和骨吸收之间的失衡, 导致骨量和骨密度下降, 造成骨质疏松症^[9]。原发性骨质疏松症是临床上最常见的骨质疏松症, 常见于绝经后或老年妇女。由于大多数患者对骨质疏松症的认识不足, 通常是在发生意外骨折时治疗后才得知自己患病, 而目前临床上诊断骨质疏松症的依据是骨密度测量^[18], 由于骨密度测量技术在基层医疗机构并不普及, 使得骨质疏松症的诊治效果并不理想。

3. 尿酸水平在骨质疏松症发展进程中的双重作用

3.1 尿酸对骨密度的保护作用

在一项研究中,研究人员将 524 名在印度接受健康检查的人纳入相关性分析,发现血尿酸与所有骨骼部位的骨密度呈正相关,即使在控制了年龄和生活方式等混杂因素后,这种相关性仍然显著^[19]。国内学者马学芹等发现^[20],一项包括中青年高尿酸血症患者和血尿酸水平正常者的研究中,尿酸水平升高可抑制骨形成,促进骨吸收,降低骨密度,增加骨质疏松症的风险。同时,根据血尿酸水平的不同,将中青年高尿酸血症患者分为三组,结果显示,当血尿酸处于或高于正常水平时,骨形成能力增强,骨密度增加,这表明,尿酸水平在此范围内可促进骨形成;而当血尿酸水平较高($\geq 540 \mu\text{mol/l}$)时,骨形成能力下降,骨密度降低,说明血尿酸水平高于生理水平,该浓度可能会抑制骨形成,增加骨质疏松症的风险。

随着年龄的增长和雌激素水平的下降,绝经后妇女骨质疏松症的发病率逐年上升。绝经后,雌激素水平下降会导致破骨细胞功能增强,加速骨质流失,增加骨质疏松症的风险。在国内对绝经后妇女展开的一项研究中,查敏等^[21]学者发现骨密度会随着血尿酸水平的升高而增加,高尿酸水平是防止骨质流失和骨质疏松症的保护因素。

有研究表明,糖尿病与高尿酸血症密切相关。糖尿病是一种代谢性疾病,也会对骨代谢产生重大影响。2 型糖尿病患者骨密度降低的风险增加已是不争的事实,临床实践中也多次报道,2 型糖尿病患者的血尿酸水平似乎与骨密度呈正相关^[22]。在一项针对老年 2 型糖尿病患者的研究中,景源等^[23]发现,老年 2 型糖尿病患者腰椎和股骨颈的骨密度随着血尿酸水平的升高而逐渐增加,即使在控制了年龄和其他变量后,血尿酸水平与腰椎和股骨颈的骨密度之间的正相关关系仍然存在,血尿酸是老年 2 型糖尿病患者发生骨质疏松症的保护因素。在另一项研究中,魏婷等^[24]学者将 323 例 2 型糖尿病患者纳入 ROC 曲线,结果提示血尿酸对骨质疏松症有预测价值,且正常偏高的血尿酸水平可能是骨质疏松的保护因素。

针对已患有骨质疏松症的人群,国内学者谢俊杰等^[25]对 108 例老年骨质疏松女性患者进行研究,发现血尿酸有助于维持骨量,防止骨质流失和骨质疏松症。但针对该人群的研究较少,需要更多的研究和相关数据来证实。

3.2 血尿酸对骨密度的损害作用

与此同时,也有一些研究者观察到了与上述结果相反的现象,当人体内血尿酸异常增高过度沉积时,血尿酸水平与骨密度可呈负相关或二者无相关关系,血尿酸则成为骨质疏松的危险因素。

在一项针对日本绝经后女性的横断面研究中发现^[26],血尿酸水平高是患有 2 型糖尿病的绝经后妇女发生椎体骨折的风险因素。另一项在美国进行的前瞻性队列研究对 103799 名妇女进行了长达 14 年的腕部骨折和 22 年的髌部骨折跟踪调查,结果发现,高尿酸血症和痛风病史会使髌部骨折的风险增加 38%,但与腕部骨折的风险无明显关系^[27]。国内学者也得出过类似结论。在广西省柳州市针对体检人群的一项研究中发现,尿酸水平过高则会导致骨密度值降低,高尿酸血症与骨质疏松症的发生有关^[28]。

4. 结论与展望

血清尿酸水平受年龄、性别、饮食习惯、生活方式和其他疾病等多种因素的影响,其作用机制复杂。由血尿酸升高引起的高尿酸血症和痛风已成为国内外亟待普及和治疗的代谢性疾病。

作为一个全球性公共卫生问题,骨质疏松症的发病机理和演变过程十分复杂,而骨质疏松症导致的脆性骨折的危害也日益严重。国内外的报告显示,骨质疏松症会导致多种全身性并发症,而这些并发症在老年人中更为严重,对老年群体的伤害性不可忽视。

血尿酸对维持骨代谢平衡起关键作用,与骨质疏松发生、发展关系密切,且呈双向影响。影响尽管目前全球范围内关于血尿酸水平与骨密度相关性的研究不在少数,但是就其研究结果仍然存在诸

多争议。就目前已有的研究,多数已证实生理范围内血清尿酸偏高者可能成为人体抗氧化剂并与骨密度呈正相关关系,从而起到保护骨质疏松症发生的作用,血尿酸含量过高者所引起的超氧化作用和尿酸结晶则可能对骨代谢相关细胞,骨关节和肾功能造成某些危害。但究竟应该把血尿酸限制在什么范围才最有利于骨量的保持,最有利于骨密度的保护,以及降尿酸治疗能否影响高尿酸血症和痛风患者骨质疏松症等问题,国内外均未见详尽报道,有关研究也未准确验证。在血清尿酸水平、骨密度与骨质疏松之间的关系和作用机制方面,今后需要开展更多更严格的实验设计并纳入更大样本量来确定血清尿酸水平控制的最佳范围,以便在临床实践中为高尿酸血症、痛风、骨质疏松症或伴有其他相关疾病者提供最佳治疗方案。

参考文献:

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志,2020,19(4):293-303. DOI:10.3760/cma.j.cn114798-20200328-00382.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国全科医学,2017,20(32):3963-3982. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.118.
- [4] 陈建春,米婧. 痛风与骨密度变化的相关研究进展[J]. 华夏医学,2021,34(3):170-173. DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2021-03-043.
- [5] 陈俏,于晓华. 骨质疏松与血尿酸相关性研究进展[J]. 临床荟萃,2021,36(10):951-955. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2021.10.017.
- [6] Fatima T,McKinney C,Maj or T J,et al.The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout[J].Arthritis Res Ther,2 0 1 8,2 0(1):1 7 9.
- [7] Lin KM,Lu CL,Hung KC,et al.The paradoxical role of uric acid in osteoporosis[J].Nutrients,2 0 1 9,11(9):2 111.
- [8] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2 0 1 7)[J].中国骨质疏松杂志,2 0 1 9,2 5 (3):2 8 1-3 0 9.
- [9] Chen W,Ronca-l Jimenez C,Lanaspa M,et al. Uric acid suppresses 1 alpha hydroxylase in vitro and in vivo [J]. Metabolism,2 0 1 4,6 3(1):15 0-1 6 0.
- [10] 陈莹,唐珊珊,彭永德,等.高尿酸血症与肿瘤免疫机制的研究进展[J].医学综述,2 0 2 1,2 7(3):48 7-4 9 1.
- [11] 成海娟,邓捷,金爱萍,等. 老年 2 型糖尿病患者颈动脉内-中膜厚度与血尿酸、同型半胱氨酸相关性分析[J]. 临床军医杂志,2021,49(5):517-520. DOI:10.16680/j.1671-3826.2021.05.11.
- [12] Ahn S H, Lee S H, Kim B J, et al. Higher serum uric acid is associated with higher bone mass, lower bone turnover, and lower prevalence of vertebral fracture in healthy postmenopausal women[J]. Osteoporosis International, 2013, 24(12): 2961-2970.
- [13] 王淑芳,杨乃龙,孙玉英,等.尿酸对类成骨细胞(MG-6 3)增殖的影响及其机制研究[J].现代生物医学进展,2 0 1 7,1 7 (1 2): 2 2 2 7-2 2 3 1,2 240.
- [14] Chin KY,Nirwana SI,Ngah WZ. Significant association between parathyroid hormone and uric acid level in men[J]. Clin Interv Aging,2 0 15,1 0:1 3 7 7-1 3 80.

(下转第 227 页)

(上接第 224 页)

- [15] Mohammed A, Marie MA, Abdulazim DO, et al. Serum urate lowering therapy using allopurinol improves serum 25 hydroxy Vitamin D in stage 3-5 CKD patients: A pilot study [J]. *Nephron*, 2020, 145(2): 133-136.
- [16] 周薇, 单年春, 廖魏魏, 等. 血 25-羟基维生素 D3 与高尿酸血症的相关性研究[J]. *中国医学工程*, 2018, 26(8): 42-46.
- [17] 白璧辉, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 我国近 5 年来骨质疏松症流行病学研究现状[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(02): 253-258.
- [18] Liu Z, Gao H, Bai X, et al. Evaluation of Singh Index and Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians as risk assessment tools of hip fracture in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2017, 12(1): 37.
- [19] Kaushal N, Vohora D, Jalali RK, Jha S. Raised serum uric acid is associated with higher bone mineral density in a cross-sectional study of a healthy Indian population. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Jan 5; 14:75-82. doi: 10.2147/TGRM.S147696. PMID: 29379298; PMCID: PMC5759848.
- [20] 马学芹, 刘翠明, 唐正和, 等. 不同尿酸水平对骨代谢指标及骨密度的影响[J]. *山东医药*, 2021, 61(8): 76-78. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2021.08.019.
- [21] 查敏, 杨乃龙, 李玲, 等. 绝经后女性及老年男性骨密度与尿酸的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(4): 359-364. DOI:10.3969/j.issn.1674-2591.2018.04.005.
- [22] Pan K, Yao X, Liu M, et al. Association of Serum Uric Acid Status With Bone Mineral Density in Adolescents Aged 12-19 Years[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 255.
- [23] 井源, 孙健斌, 张晓梅. 老年 2 型糖尿病患者尿酸水平与骨代谢、骨密度及骨质疏松的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 114-118, 138. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2021.01.025.
- [24] 魏婷, 董旋, 高飞. 2 型糖尿病患者尿酸水平与骨密度及骨转换标志物的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(1): 99-104. DOI:10.3969/j.issn.1006-7108.2020.01.021.
- [25] 谢俊杰, 吴文华, 苏瑞龙, 等. 老年骨质疏松女性髋部骨密度、骨转换指标与血脂、血清尿酸相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(06): 738-744.
- [26] Tanaka KI, Kanazawa I, Notsu M, Sugimoto T. Higher Serum Uric Acid is a Risk Factor of Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020 Jan; 128(1): 66-71. doi: 10.1055/a-0815-4954. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30562825.
- [27] Paik JM, Kim SC, Feskanich D, Choi HK, Solomon DH, Curhan GC. Gout and Risk of Fracture in Women: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Feb; 69(2): 422-428. doi: 10.1002/art.39852. PMID: 27589491; PMCID: PMC5274565.
- [28] 黎荣山, 黎文军, 王勇, 等. 柳州市人群尿酸水平与骨密度之间的关系[J]. *中国医学创新*, 2016, 13(15): 138-140, 141. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2016.15.042.

通讯作者: 卢雪玲, 1973, 全科教研室主任、硕士、研究方向: 内分泌科, 全科、Email: 1204538272@qq.com。