

高尿酸血症与代谢综合征的相互影响及研究进展

卢光娅 综述, 张 玲 审核

(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

关键词: 高尿酸血症; 代谢综合征 X; 血脂异常

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.15.037

文献标识码: A**文章编号:** 1671-8348(2011)15-1542-02

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种嘌呤代谢障碍性疾病,迄今其定义仍未达成共识,但从临床上一般认为当血清尿酸水平超过 $20\ \mu\text{mol/L}$ (男性)或者 $360\ \mu\text{mol/L}$ (女性)时,即可诊断为 HUA^[1]。而与 HUA 同为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)危险因素^[2-3]的代谢综合征(metabolic syndrome, MS)已由国际糖尿病联盟(IDF)在 2005 年提出了全球统一的定义,即有下述情况者定为 MS:中心性肥胖(欧洲男性腰围大于或等于 94 cm,女性腰围大于或等于 80 cm,不同种族腰围有各自的参考值),加下述 4 项中的任意 2 项, (1)三酰甘油(TG)水平升高大于 $150\ \text{mg/dL}$ ($1.7\ \text{mmol/L}$),或已接受相应治疗; (2)高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平降低,男性小于 $40\ \text{mg/dL}$ ($0.9\ \text{mmol/L}$),女性小于 $50\ \text{mg/dL}$ ($1.1\ \text{mmol/L}$),或已接受相应治疗; (3)血压升高,收缩压大于或等于 $130\ \text{mm Hg}$ 或舒张压大于或等于 $85\ \text{mm Hg}$,或已接受相应治疗或此前已诊断高血压; (4)空腹血糖(FPG)升高, $\text{FPG} \geq 100\ \text{mg/dL}$ ($5.6\ \text{mmol/L}$),或此前已诊断 2 型糖尿病或已接受相应治疗。许多研究发现 HUA 和 MS 往往聚集性的出现在同一个体,因此两者之间的相互影响是近年来的研究热点之一。

1 尿酸(UA)的代谢和生理作用

尿酸是人体细胞代谢和饮食中 RNA 嘌呤代谢的终产物。RNA 分解为嘌呤核苷酸,然后再转化为次黄嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸,它们部分被再利用作为合成新 RNA 的原料,剩余部分被代谢为尿酸。人体内缺乏尿酸酶,不能将尿酸转化为无活性的尿囊素。人体每日产生的尿酸中 $2/3 \sim 3/4$ 经尿液排泄,其余经肝胆排入肠腔被细菌分解。传统观念认为,尿酸在人体内不参与生理功能。但是近年来的研究表明,尿酸能通过一系列反应生成自由基、促进脂蛋白的氧化、介导多种氧化前体对血管内皮的损伤;体内研究尿酸可能是通过抑制血管内膜修复,降低一氧化氮生成而损伤内皮功能;可溶性尿酸还能导致血管平滑肌细胞增殖,尿酸还可通过增加化学因子、细胞因子的表达,增加肾素血管紧张素系统活性、增加血管壁 C 反应蛋白表达等多种机制导致高血压和动脉粥样硬化的发生^[4]。因此 HUA 不仅可引起痛风性关节炎反复发作、痛风石沉积痛风石性慢性关节炎和关节畸形,以及慢性间质性肾炎和尿酸肾结石,还可与血脂、血压、血糖相互影响增加心血管病变的危险性。

2 HUA 与 MS 之间的相互影响

2.1 HUA 与肥胖和血脂异常 国内外文献均有报道 HUA 与血脂增高呈正相关,与肥胖密切相关。邵继红等^[5]通过对社区人群抽样调查,共计 7 887 人,并进行血清学检查发现 HUA 者, TG 和体质量指数(body mass index, BMI)显著升高,总胆固醇轻度升高,同时指出 HUA 人群肥胖发生率的危险性是正常尿酸者的 2.568 倍,控制体质量可能起到预防 HUA 的作

用,进而减少其他肥胖相关并发症的发生。血尿酸增高与血脂增高、肥胖体质量指数增加者的主要机制为肥胖伴脂质代谢异常,因其摄入能量增加,嘌呤合成增加,使尿酸生成增加;进食过多,消耗少,造成过多的脂肪在皮下、腹部或者内脏器官积蓄,每当劳累、饥饿时,动用存积的脂肪可产生热量供机体活动的需要,此时脂肪分解产生的酮体阻碍了血尿酸的排泄,间接地使血尿酸增高;同时游离的脂肪酸代谢诱导 MS 转变为副产物,降低了尿酸的排泄,使血尿酸增高。此外,中心性肥胖者常合并有一定程度的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),导致高胰岛素血症,胰岛素不仅干扰脂质代谢,加重血脂代谢紊乱,还可促进肾小管对尿酸的重吸收,从而造成 HUA^[6]。血清中升高的脂蛋白脂酶可导致血尿酸的清除障碍,而升高的尿酸水平促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化和脂质的过氧化,导致脂蛋白脂酶活性降低,胆固醇分解减少,导致血脂增高,伴随氧自由基生成并参与炎症反应,后者在动脉粥样硬化性形成过程中起关键性作用^[7-8]。另有报道血浆瘦素水平与尿酸水平明显相关,提示瘦素可能是肥胖患者中 HUA 的致病因子^[9]。还有报道指出 HUA 与肥胖、血脂异常之间可能存在某些遗传或者获得性遗传共同缺陷,使 HUA 常伴血脂增高^[10]。

2.2 HUA 与高血压 Sundstrom 等^[11]的一项历时 4 年的前瞻性研究显示血尿酸水平每增加 $1.3\ \text{mg}$, 高血压发生率增加 1.17 倍,即血尿酸与血压变化呈正相关,认为尿酸是原发性高血压及长期血压变化的独立预测因素,另有研究指出无症状 HUA 的治疗,在调节血压和肾功能方面是有益的^[12],均提示血尿酸与高血压的发生、发展和预后密切相关。尿酸引起血压升高的可能机制是与其抑制了肾素血管紧张素系统的兴奋和下调神经型一氧化氮合成酶表达有关^[13];亦可能为尿酸达到一定浓度时即析出结晶,一方面损伤动脉内膜,另一方面刺激血管内皮细胞增生使脂类在内壁沉积,进一步诱发和加重动脉硬化,再者升高的尿酸促进血小板的聚集,促进血管内血栓形成;另外,升高的尿酸伴随氧自由基生成增加并参与炎症反应,更加快动脉硬化^[14-15]。而随高血压临床分级的逐级升高,血尿酸水平及 HUA 的检出率均有明显升高^[16],且在高血压人群中,约 25% 的未经治疗的患者存在 HUA,在使用噻嗪类降压药物的患者中,有 50% 的患者存在 HUA,而 75% 恶性高血压患者均有 HUA,其机制可能为: (1)高血压可造成肾脏微血管损害,导致局部组织缺氧,一方面可以增加乳酸盐的产生,乳酸竞争性抑制尿酸排泄,肾脏清除尿酸减少,导致血尿酸增高;另一方面,缺氧时 ATP 将生成腺嘌呤和黄嘌呤,同时黄嘌呤氧化酶产生增加,从而使尿酸的生成增加。 (2)高血压状态常伴 IR,高胰岛素血症导致肾脏血流减少,尿酸清除率下降而引起血尿酸升高。 (3)部分高血压患者在长期使用利尿剂后造成血容量减少,尿酸重吸收增加,引起 HUA。

2.3 HUA 与糖代谢异常 糖代谢异常可分为葡萄糖调节异

常和糖尿病,前者往往是后者的一个阶段。在 MS 各组分中,IR 是 2 型糖尿病的发病机制之一,也是 MS 发生的核心因素^[17]。IR 是指组织对胰岛素敏感性降低,代偿性引起胰岛 β 细胞分泌胰岛素增加,从而产生高胰岛素血症。在 IR 状态下由于糖酵解中间产物向 5-磷酸核糖及磷酸核糖焦磷酸转移,可促进血尿酸生成。IR 还可以增加肝脏脂肪的合成,导致嘌呤代谢紊乱,血尿酸升高^[18-19]。前面已提到过胰岛素还可促进肾小管对尿酸的重吸收,此外 2 型糖尿病患者肾糖阈下降,肾小管 Na-H 离子交换增加,从而导致包括尿酸盐在内的阴离子重吸收增加,也可使血尿酸升高。另外,内脏脂肪增加使门脉系统游离脂肪酸增多,肝脏脂肪酸合成亢进时,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) pH 介导的合成系统亢进,导致 TG 的合成与血尿酸的增加,同时游离脂肪酸的异位沉积将导致 IR^[20]。血尿酸沉积于胰岛可导致 β 细胞受损,功能下降,引起血糖代谢紊乱。蒋升和李素华^[20]的研究结果提示, HUA 与胰岛素抵抗关系密切, HUA 患者易合并空腹血糖受损和(或)糖耐量异常。但 HUA 不改变胰岛素敏感性,因此有人提出尿酸是有糖尿病危险因素者发展为 2 型糖尿病的一个预测因子。此外在高 TG 症和 HUA,还存在 TG 与葡萄糖竞争进入细胞内,引发葡萄糖氧化和利用障碍; TG 分泌游离脂肪酸,在周围组织干扰胰岛素与受体的结合;脂肪细胞肥大、增生使胰岛素受体数目和活性下降,导致 IR 进一步加强;其相互作用形成恶性循环,从而加剧糖脂代谢的紊乱和血尿酸的进一步升高^[21]。有学者进一步发现 HUA 患者中 60% 以上合并存在 MS, 并与 MS 的各项指标呈正相关($OR=1.192, P<0.001$);腹型肥胖和 IR 的增加超过 40%,糖耐量异常 74%,糖尿病 20%~50%,TG 升高者 75%~84%,高血压 22%~38%;当血尿酸水平明显降低以后,MS 的各项指标也呈下降趋势;一旦血尿酸再次上升,则 MS 的各项指标也会相应波动^[22]。

综上所述, HUA 与 MS 同为心血管疾病危险因素,它们相互作用、相互影响,与 CVD 的发生、发展及预后都密切相关,因此,应进一步加强和重视 HUA 和 MS 的基础和临床干预研究,从而为 CVD 的预防提供新的途径。

参考文献:

- [1] 邱强,陈香美,谢院生,等.影响 IgA 肾病高尿酸血症的因素[J].中国中西医结合肾病杂志,2006,6(6):329-331.
- [2] Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension[J]. Atherosclerosis, 2008, 197(1): 159-163.
- [3] Von Bernhardt R, Zanlungo S, Arrese M, et al. The metabolic syndrome: from an aggravating condition to a pathogenic risk factor for chronic diseases[J]. Rev Med Chil, 2010, 138(8): 1012-1019.
- [4] 陈晓燕,李瑞杰,李涛,等.不同血尿酸水平对代谢综合征患者血管内皮功能的影响[J].临床荟萃,2008,23(11): 766-768.
- [5] 邵继红,沈霞,李东野,等.高尿酸血症与代谢综合征组分关系的研究[J].中华流行病学杂志,2007,28(2): 180-183.
- [6] 余岭玲,周乃珍,陈治卿,等.老年高尿酸血症与胰岛素抵抗的关系[J].中国糖尿病杂志,2007,15(8):466-467.
- [7] Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 17(6): 409-414.
- [8] Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, et al. Oxidative stress and hyperuricemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure[J]. Eur Heartfail, 2009, 11(5): 444-452.
- [9] 李玉华,王茜,苗蕾.高尿酸血症与瘦素的相关性分析[J].新疆医科大学学报,2009,32(6):699-700,703.
- [10] Shcherbakova MLU, Sinitsin PA, Poriadina GI, et al. Correlation of metabolic syndrome clinical signs and genetic determinants at children with obese[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2010(7): 6-11.
- [11] Sundstrom J, Sullivan LD, Agostino RB, et al. Relation of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence[J]. Hypertension, 2005, 45(1): 28-33.
- [12] Kanbay M, Solak Y, Dogan E, et al. Uric Acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg[J]. Blood Purif, 2010, 30(4): 288-295.
- [13] Feig DL, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension[J]. Kidney Int, 2004, 66(1): 281-282.
- [14] 王素平,邓新.老年人高尿酸血症与高血压相关性研究[J].山东医药,2008,48(9):65-66.
- [15] 陈汝杰,吴文琴,罗标.中、老年人高尿酸血症与高血压关系的探讨[J].医学理论与实践,2007,20(3):295-296.
- [16] 赵建武,刘坤,李铁军.原发性高血压合并高尿酸血症的临床观察[J].临床军医杂志,2010,38(3):389-390.
- [17] 梁琳琅.代谢综合征的诊断[J].中国实用内科杂志,2008,28(11):909-1003.
- [18] Bock G, Dalla C, Campioni M, et al. Pathogenesis of pre-Diabetes, mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance[J]. Diabetes, 2006, 55(11): 3536-3538.
- [19] 庞建华,周亚茹,王战建.2 型糖尿病与胰岛素抵抗[J].河北医药,2004,26(4):292.
- [20] 蒋升,李素华.老年高尿酸血症与糖尿病前期及胰岛素抵抗的关系[J].中国全科医学,2009,12(1):20-21.
- [21] 刘姐梅,刘利芹,翁华峰,等.325 例高尿酸血症与血脂、血糖关系的观察[J].实验与检验医学,2010,28(3):322-332.
- [22] Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome[J]. Circ J, 2005, 69(8): 928-933.