

尿酸与冠心病的相关性研究进展

谢文超, 李平

(广西玉林市第一人民医院心血管内科, 广西 玉林 537000 E-mail: 573340767@qq.com)

摘要:越来越多的流行病学研究报道高尿酸血症与冠心病(CHD)有关。本文总结高尿酸血症和 CHD 的流行病学研究, 针对高尿酸血症和 CHD 的关系、高尿酸血症对 CHD 影响的可能机制进行探讨。

关键词: 尿酸; 高尿酸血症; 炎症; 冠心病

中图分类号: R541.4; R446.122

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2014)01-0085-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2014.01.052

尿酸是核酸代谢的终产物, 血尿酸水平与痛风密切相关。近来研究发现痛风与心血管疾病有关, 流行病学研究结果强烈支持这一观点。此外, 多个研究也发现高尿酸血症与心血管疾病密切相关。最近的一些关于痛风的研究进一步阐明尿酸盐结晶引起炎症的病理机制。这些机制在尿酸与冠心病(CHD)的关系中可能也起着重要作用。本文围绕尿酸致 CHD 的可能机制探讨尿酸和 CHD 的关系。

1 尿酸的代谢和生化

尿酸是一种杂环有机化合物, 分子式为 $C_5H_4N_4O_3(7,9-二氢-1H-嘌呤-2,6,8(3H)-三酮)$ 。尿酸是人类嘌呤代谢终产物, 随尿液排泄。腺嘌呤和鸟嘌呤转变为尿酸过程中涉及到很多酶。首先, 一磷酸腺苷(AMP)经两条不同途径转变为肌苷: ①经脱氨酶催化脱氨基形成一磷酸肌苷(IMP), 然后经核苷酸酶脱磷酸作用形成肌苷; ②先脱去磷酸基团形成腺苷后经脱氨基作用生成肌苷。一磷酸鸟苷(GMP)经核苷酸酶作用转变为鸟嘌呤核苷。核苷、肌苷和鸟苷经嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)作用进一步分别转变为嘌呤碱基、次黄嘌呤和鸟嘌呤。次黄嘌呤后被黄嘌呤氧化酶氧化为黄嘌呤, 鸟嘌呤经鸟嘌呤脱氨酶脱去氨基转变为黄嘌呤。黄嘌呤再被黄嘌呤氧化酶氧化为终产物尿酸。

生理酸碱度方面, 尿酸是一种弱酸 pH 约 5.8。尿酸主要以尿酸盐形式存在。当血液中尿素浓度升高时, 尿酸结晶生成增多。人体血清尿酸正常参考范围女性为 1.5~6.0 mg/dL, 男性为 2.5~7.0 mg/dL。尿酸在水中溶解度很低, 人体血清平均尿酸浓度接近其溶解限度(6.8 mg/dL)。当血尿酸水平超过 6.8 mg/dL 时, 尿酸盐结晶形成。研究发现尿酸盐触发痛风中的炎症反应^[1-2], 而且可能参与血管性疾病的发病机制。

人类由于缺乏尿酸酶不能将尿酸氧化为溶解度更大的化合物尿囊素。正常情况下, 人体每天大部分尿酸经肾脏处理。而其他大多数哺乳动物, 尿酸将被尿酸酶进一步氧化为尿囊素。在人类早期进化过程中尿酸酶基因可能发生了一种功能性突变, 结果, 人类以及其他一些灵长类动物没有功能性尿酸酶, 造成血清尿酸水平比其他啮齿类动物高。高尿酸血症对多种器官系统均有不利影响。尿酸酶基因缺乏的突变小鼠血清尿酸水平升高 10 倍, 并会因为浆细胞、淋巴细胞、巨噬细胞浸润而发展为尿酸盐肾病。而另一方面, 高尿酸血症可能还存在一些有益的方面。关于尿酸酶基因的缺失是否仅仅是一场进化事故还存在争议, Watanabe 等人认为高尿酸血症使人类在摄入盐较低的情况下仍能维持血压, 正因为如此人类才能在进化过程中得以存活下来^[3]。与此同时, 也有许多研究者认为高尿酸血症的进化是由于尿酸的抗氧化活性^[4]。比如, 在神经系统中风及其他神经性疾病, 合并有高尿酸血症的患者临床预后较好。

2 高尿酸血症的原因

成人高尿酸血症的定义是血尿酸水平高于正常参考范围, 诊断标准为: 男性血尿酸 ≥ 7.0 mg/dL, 女性 ≥ 6.0 mg/dL。正常人体尿酸随尿液排出体外。然而, 尿酸的排泄可能会因为肾脏疾病而受损, 从而导致高尿酸血症。高尿酸血症也会发生于

出生时肾单位较少的新生儿。与正常新生儿相比, 这些新生儿肾脏排泄尿酸能力下降。白血病患者或者淋巴瘤患者, 由于化疗引起体内核酸代谢加快, 导致尿酸排泄急剧上升甚至阻塞肾小管, 引起急性肾功能衰竭(肿瘤溶解综合征)。

除了由于肾功能障碍导致尿酸排泄受阻, 尿酸产生过多同样会引起高尿酸血症。大量的嘌呤或果糖饮食, 或者接触铅同样会引起尿酸水平升高。果糖是一种独特的糖分子, 它可以迅速消耗 ATP 同时增加大量的尿酸。Bellomo 等^[5]的一项啮齿类动物研究结果发现, 摄入果糖后尿酸水平会迅速上升。

3 尿酸和 CHD

CHD 是一种以心肌供血不足为特点的疾病, 通常是由于动脉粥样硬化病变导致冠状动脉管腔狭窄所致。高尿酸血症已被证实可以增加 CHD 相关事件的风险并独立于其他 CHD 危险因素, 并且与女性 CHD 死亡率较高有关。陈伟明^[6]研究发现 CHD 组和高血压组患者血尿酸水平显著高于正常对照组人群。最近的一项前瞻性队列研究的荟萃分析结果显示, CHD 患者的尿酸水平每增加 1 mg/dL, 死亡率增加 12%^[7]。高尿酸血症可使女性 CHD 患病风险增加 70%, 而在男性却未显示同样的结果。2005 年公布的另一项关于高尿酸血症与 CHD 关系荟萃分析结果显示, 高尿酸血症可以使男性和女性的 CHD 患病风险分别增加 1.12 和 1.22^[8]。女性高尿酸血症患者的 CHD 患病风险较高的机制至今仍未完全阐明。然而, 一项综合分析却发现, 在校正了其他已知危险因素和可能的共同因素后, OR 由 1.13 降至 1.02, 血尿酸浓度不能独立预测 CHD^[8]。

4 尿酸致 CHD 的可能机制

4.1 尿酸与抗氧化能力 作为次黄嘌呤和黄嘌呤生成过氧化氢的一种副产品, 尿酸一直被认为是一种抗氧化剂。尿酸可以降低过氧化物毒性, 对血管炎性反应及功能障碍可能有保护作用。尿酸同时也介导羰基自由基的产生, 羰基自由基对包括低密度脂蛋白在内的几种分子具有促氧化作用^[9]。Patterson 等^[10]发现如果血浆中的 LDL 被去除后尿酸可以发挥抗氧化剂作用, 但是如果氧化反应一旦发生, 为了应对氧化性 LDL, 尿酸就会成为促氧化剂。在某些条件下, 尿酸也可以直接与其他包括 NO 在内的一些小分子反应。正常 NO 的产生对血管的舒张是必不可少的, 然而尿酸可以通过将 NO 转化为谷胱甘肽等其他分子, 以及通过减少 NO 的产量而导致 NO 的生物利用度下降^[11]。

4.2 尿酸与炎症反应 当血尿酸水平超过一定范围时, 动脉粥样硬化斑块中含有较多的尿酸结晶, 它可与脂蛋白结合沉积于血管内膜引起血管炎性反应而促进血栓形成。虽然可溶性尿酸对血管疾病的影响仍存在争议, 但可以肯定的是尿酸结晶在人体可强烈诱导炎症反应和血管功能紊乱。MSU 沉积于血管壁, 促进白细胞对内皮细胞的黏附力, 并和体内一系列的炎症因子呈正相关。齐卡等^[12]体外实验研究发现用尿酸刺激后 24 h 内 HUVECs 发生了炎症反应, 各种炎症因子如 C-反应蛋白、白细胞介素 6(IL-6)等均显著升高。何平等^[13]研究结果与此一致。徐红等^[14]发现尿酸盐溶液培养的人血管内皮细胞, 其细胞间黏附分子 1(ICAM-1)基因和蛋白表达均增强。

单核细胞在 ICAM-1 作用下黏附于动脉内皮细胞,进而激活内皮细胞并促进 IL-6、TNF 等细胞因子生成增加,结果造成内皮损伤并形成动脉粥样硬化的第一步,另外炎症因子 TNF- α 具有通过其炎症作用损伤内皮细胞使其功能下降、NO 合成减少的作用。在尿酸灌注的大鼠模型中可观察到循环的 TNF- α 显著升高。

4.3 尿酸与血管内皮细胞 可溶性尿酸可诱导血管平滑肌细胞(VSMC)增殖。进一步的研究发现可溶性尿酸通过丝裂原活化蛋白激酶途径诱导血管平滑肌细胞的增殖。在血管平滑肌细胞,尿酸通过活化转录因子核因子 κ -B(NF- κ B)、MAPKs 和环氧合酶-2(COX-2)诱导趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的产生^[15]。尿酸也可以使血管平滑肌细胞和血管内皮细胞内的 C-反应蛋白表达上调^[16],增加可溶性尿酸致动脉粥样硬化的风险。大鼠模型的研究已经发现高尿酸血症诱发的高血压和肾损害是由于肾脏内肾素-血管紧张素系统的激活,内皮细胞 NO 水平下降以及神经型 NO 合酶受抑制。尿酸同时可以刺激血管平滑肌细胞增殖。这直接导致肾微血管疾病及入球小动脉疾病的发展,进而可能导致血压升高。即使没有心血管疾病的人群,高尿酸血症也会引起血管舒张^[17]。高尿酸血症病人的尿酸水平下降可以使内皮功能紊乱、血管舒张能力及血流状况明显好转^[18]。

4.4 尿酸与脂质代谢紊乱 脂质代谢紊乱参与血管内皮细胞的损伤,并加速动脉粥样硬化的过程。氧化性低密度脂蛋白(Ox-LDL)是一种可致血管内皮细胞损伤和动脉粥样硬化的物质,在动脉粥样硬化的发生过程中具有重要的病理生理作用。当血浆中脂质过氧化产物超过一定的范围时,尿酸则能促进轻度氧化修饰的 LDL 转化为 Ox-LDL^[19]。在对老年 CHD 患者的临床研究中发现,Ox-LDL 和血尿酸水平与老年 CHD 密切相关,提示尿酸与脂质代谢紊乱可能通过损害内皮功能参与了 CHD 的发生和发展^[20]。

5 总结

目前的尿酸病生机制模型还不能充分解释高尿酸血症与 CHD 之间的关系,但是,越来越多的研究证据表明尿酸可能在 CHD 中起着关键作用。尿酸可能通过诱导氧化应激、炎症反应、内皮细胞功能紊乱以及脂质代谢紊乱发挥作用,但还需要尚需进一步研究数据支持这一结论,而目前临床实践中,大部分患者的尿酸水平经过治疗已安全有效地下降。因此,只有更好地理解尿酸的生物作用,才有可能确定 CHD 新的治疗目标,预防和治疗高尿酸血症相关性疾病。

参考文献:

- [1] Wen CP, David Cheng TY, Chan HT. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(2): 273-288.
- [2] Popa-Nita O, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(1): 32-40.
- [3] Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity[J]. *Hypertension*, 2002, 40(3): 355-360.
- [4] Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers[J]. *J Epidemiol*, 2000, 10(6): 403-409.
- [5] Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of

uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(2): 264-272.

- [6] 陈伟明. 冠心病、高血压患者血尿酸测定的临床意义探讨[J]. *右江民族医学院学报*, 2001, 23(3): 433.
- [7] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis care & research*, 2010, 62(2): 170-180.
- [8] Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e76.
- [9] Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(3): 512-521.
- [10] Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1229-1238.
- [11] Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(5): C1183-1190.
- [12] 齐卡,冯哲,洪权,等. 尿酸通过诱导线粒体钙稳态失衡介导内皮细胞炎症反应[J]. *山东医药*, 2010, 50(20): 15-18.
- [13] 何平,唐任光,何正松,等. 冠心病患者血清 C-反应蛋白和纤维蛋白原及尿酸测定结果分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2007, 29(1): 82-83.
- [14] 徐红,杨汝春,洪华,等. 尿酸盐对血管内皮细胞表达细胞间粘附分子-1 的影响[J]. *医学研究杂志*, 2006, 35(8): 22-24.
- [15] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1287-1293.
- [16] Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(12): 3553-3562.
- [17] Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(11): 1576-1578.
- [18] Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2002, 106(2): 221-226.
- [19] Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates towards LDL: important role of uric acid[J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(3): 512-521.
- [20] 张春明,牛广华,钱铸山. 同型半胱氨酸、氧化低密度脂蛋白、内皮素和尿酸与老年冠心病关系探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(11): 1043-1044.

收稿日期: 2013-11-13; 修回日期: 2014-01-10