

高尿酸血症及其对红细胞的影响

邹静¹, 苏娟^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院风湿科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月10日; 发布日期: 2022年8月17日

摘要

近年来, 高尿酸血症的患病率在世界范围内不断上升。虽然高尿酸血症的发病机制复杂多样, 但已有相关研究表明, 高尿酸血症可参与多种生物学过程和信号通路。在本篇综述中, 我们回顾了尿酸的病理生理学、高尿酸血症发病机制及治疗方案。此外, 我们还讨论了高尿酸血症对红细胞可能产生的影响以及可能的作用机制, 以便提供更有效的临床干预。

关键词

高尿酸血症, 氧化应激, 红细胞

Hyperuricemia and Its Effect on Erythrocytes

Jing Zou¹, Juan Su^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Rheumatism, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 15th, 2022; accepted: Aug. 10th, 2022; published: Aug. 17th, 2022

Abstract

In recent years, the prevalence of hyperuricemia has been increasing worldwide. Although the pathogenesis of hyperuricemia is complex and diverse, relevant studies have shown that hyperuricemia can participate in a variety of biological processes and signaling pathways. In this review, we review the pathophysiology, pathogenesis, and treatment of uric acid. In addition, we also discuss the possible effects of hyperuricemia on RBC and the possible mechanisms of action, in order to provide more effective clinical interventions.

*通讯作者 E-mail: sjuanqh@163.com

Keywords

Hyperuricemia, Oxidative Stress, Erythrocytes

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

高尿酸血症的临床定义为在正常嘌呤饮食状态下, 非同日两次测空腹血尿酸水平, 男性及绝经后女性血尿酸水平 $> 420 \mu\text{mol/L}$, 非绝经期女性血尿酸水平 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。它与痛风性关节炎、肾结石、痛风性肾病、高血压、高血脂症、糖尿病、肥胖、心梗和脑梗等疾病的发生发展具有密切相关性[1] [2]。近年来, 由于人们生活方式的改变和人口老龄化的增加, 中国高尿酸血症的发病率从 80 年代初的 1.4% 上升到 21 世纪初的 10%。事实上, 在中国一些沿海地区和发达城市, 高尿酸血症的发病率已上升到 20%, 接近发达国家的水平[3] [4]。

2. 尿酸的病理生理学

尿酸是一种弱酸, 其水相 pKa_1 为 5.4, pKa_2 为 9.8。因此, 在生理 pH 值下, 尿酸主要是去质子化尿酸阴离子。尿酸在正常生理 pH 值下的溶解度一般为 6.8 mg/dL, 而血尿酸水平在男性和绝经前女性中的参考范围分别为 3.5~7.2 mg/dL (210~430 $\mu\text{mol/L}$) 和 2.6~6.0 mg/dL (155~360 $\mu\text{mol/L}$) [5]。

尿酸主要由肝脏、肠道、肌肉、肾脏和血管壁产生[6]。在大多数哺乳动物中, 尿酸被尿酸酶进一步代谢为更容易溶解的尿囊素, 随后随尿液排出[7]。尿酸酶在除人类、黑猩猩、大猩猩、红毛猩猩等灵长类动物以外的哺乳动物的肝脏中表达。由于存在尿酸酶, 大多数哺乳动物的血清尿酸水平极低, 约为 0.5~1 mg/dL [8]。失去了尿酸酶的灵长类动物, 如人类, 有几种调节血清尿酸水平的机制。一是尿酸转运体排泄增加[9], 二是次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶活性增加, 使嘌呤循环[10]。因此, 这些作用将血清尿酸水平的升高限制在 1~2 mg/dL 左右[11]。

3. 高尿酸血症的发病机制

一方面, 富含嘌呤和或果糖的饮食会导致血清尿酸的增加。简单来说, 在果糖代谢过程中, 果糖通过果糖激酶的催化反应转化为果糖-1-磷酸, 该反应降低了细胞内磷酸盐和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的水平[12]。接下来, 果糖-1-磷酸醛缩酶将果糖-1-磷酸分解为二羟基丙酮磷酸和甘油醛。当摄入大量果糖时, 果糖磷酸化为果糖-1-磷酸的反应较快, 但果糖-1-磷酸醛缩酶分解果糖-1-磷酸的反应较慢。因此, 果糖-1-磷酸积累, 细胞内磷酸水平下降, 从而刺激腺苷一磷酸脱氢酶, 催化腺苷一磷酸(Adenosine monophosphate, AMP)降解为肌苷一磷酸。然后, 嘌呤降解产生尿酸(uric acid, UA) [13]。生理上, 果糖还能促进氨基酸前体(如甘氨酸)生成尿酸。此外, 长期的果糖刺激降低了肾脏的尿酸排泄, 导致血尿酸水平升高。另外, 饮酒和过度运动也会导致血清尿酸水平的增加。还有一些恶性肿瘤患者在使用化疗药物后, 血清尿酸水平也会升高[14]。另一方面, 90%以上的高尿酸血症是由于尿酸排泄减少所致[15] REF_Ref111559641 \r \h [16]。肾脏对尿酸的处理包括肾小球滤过、管状再吸收、管状分泌和分泌后再吸收。尿酸排泄减少和尿酸再吸收增加引起高尿酸血症。尿酸转运蛋白是肾脏处理尿酸所必需的, 大致可分为再吸收相关蛋白和分泌相关蛋白。再吸收相关蛋白主要有尿酸盐负离子转运蛋白 1 (urate anion

transporter 1, URAT1)、有机负离子转运蛋白 4 (organic anion transporter 4, OAT4)、葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9), 分泌相关蛋白主要有有机负离子转运蛋白 1 (organic anion transporter 1, OAT1)、有机负离子转运蛋白 3 (organic anion transporter 3, OAT3)、多药耐药蛋白 4 (multidrug resistance protein 4, MRP4)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP/ABCG2) [17]。例如, URAT1 的功能是在近端小管上皮细胞(proximal tubule epithelial cells, TECs)的根尖膜上重新吸收 UA。GLUT9 作为转运体, 将 UA 和葡萄糖重新吸收到小管细胞中。ABCG2 最早被发现参与癌细胞多药耐药的发生, 它还通过离子泵参与近端 TECs 分泌 UA。分泌相关转运体的遗传缺陷或突变也会导致高尿酸血症。此外, 一些药物, 如环孢素和利尿剂, 通过降低肾脏尿酸清除率而引起高尿酸血症[18]。

4. 高尿酸血症对红细胞的影响

近年来, 有研究报道, 高尿酸血症者血尿酸水平与血红蛋白水平、红细胞计数呈正相关, 进一步进行单因素回归分析发现, 高尿酸水平是红细胞计数增高的独立因素[19]。其作用机制可能与氧化应激有关。

氧化应激通常被定义为氧化剂和抗氧化剂之间的失衡, 产生过量的活性氧自由基(reactive oxide species, ROS) [20]。常见的 ROS 包括过氧化氢分子、羟基自由基、过氧羟基自由基、烷氧基自由基和超氧阴离子自由基。

尿酸在细胞外是一种强抗氧化剂, 但一旦一旦被运输到细胞内, 就成为一种促氧化剂, 可刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶, 导致细胞内氧化应激增加、线粒体损伤和 ATP 消耗[21] [22]。而由于红细胞的特殊结构: ① 红细胞膜脂质富含丰富的饱和和不饱和脂肪酸, 而大多数饱和和不饱和脂肪酸含有双键, 持续暴露于高氧环境中极易过氧化[23]; ② 红细胞总蛋白的 95% 为富含 Fe^{2+} 的血红蛋白(hemoglobin, Hb), 铁是自由基反应的催化剂; ③ 正常生理情况下, 线粒体可以通过多种机制清除 ROS, 但成熟红细胞无线粒体等细胞器, 所以在氧化应激时红细胞逐渐受损、衰老, 自身结构和组成也随之发生变化。衰老红细胞膜表面分子发出清除信号主要有“eat me”和“don't eat me”2 种不同信号[24]。这 2 种信号之间的平衡决定红细胞是否被巨噬细胞吞噬[25]。随着红细胞的衰老, “eat me”和“don't eat me”这 2 种不同信号在红细胞表面达到一个临界值, 继而引起巨噬细胞对衰老、受损红细胞的吞噬[26]。最常见的“eat me”信号分子是磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS), 而“don't eat me”信号分子则是 CD47 [24]。现对这两种膜蛋白进一步讲述: ① CD47 (整合素相关蛋白): CD47 是一种跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白超家族, 可以与整联蛋白、血小板反应素以及信号调节蛋白 α (signal regulatory protein, SIRP α) 相互作用。正常红细胞膜表面 CD47 分子会与巨噬细胞表面的 SIRP α 结合, 产生一种抑制巨噬细胞吞噬的信号, 从而阻止红细胞被吞噬[27]。2002 年 Fossati-Jimack 等[28]的研究结果显示, 小鼠衰老红细胞的 CD47 表达水平较年轻红细胞减少约 20%; ② PS: 细胞膜上磷脂分子呈不对称分布, PS 主要存在于细胞膜胞质侧[29]。PS 外翻是巨噬细胞吞噬循环中衰老、受损红细胞的主要信号。氧化应激可激活细胞膜上 Ca^{2+} 通道使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 介导 PS 外翻[30]。另外有研究发现, 红细胞加 Ca^{2+} 处理可使膜上 PS 迅速外翻, 使得巨噬细胞可识别衰老红细胞并被清除[31]。

5. 高尿酸血症的治疗

2018 年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)痛风管理指南[32]以及 2019 年意大利风湿病学会(The Italian Society of Rheumatology, SIR)诊断管理指南[33]均推荐当血尿酸水平 > 8 mg/dl 时开始启动降尿酸治疗。而 2020 年美国风湿病学会(American College of Rheumatology, ACR)指南[34]则推荐当血尿酸水平 > 9 mg/dl 时可有条件地启动降尿酸治疗, 对于无症状高尿酸血症(血尿酸 > 6.8 mg/dl 时)患者条件允许情况下不建议启动降尿酸治疗。上述指南推荐意见的不同, 原因在于关注临床事

件不同。EULAR 指南、SIR 指南以尿酸水平升高增加痛风急性发作概率为考虑, 希望通过降尿酸治疗减少痛风的发生; 而 ACR 指南关注点在于高尿酸血症发展为痛风性关节炎的概率较低, 使用降尿酸药物治疗后既要承受药物不良反应且获益有限。随着近年来双能 CT 及关节超声等高分辨率、高特异性成像技术的快速发展, 对痛风的定义也随之发生改变, 即“不论是否有临床表现, 只要组织中存在单钠尿酸盐结晶, 便可诊断为痛风”[35]。因此, 本人认为应客观看待指南推荐意见间的差异, 但考虑到高尿酸血症是多种疾病发生及发展的重要危险因素, 因此我更偏向根据 EULAR 指南及 SIR 指南进行降尿酸治疗。

6. 讨论

许多研究表明, 高尿酸血症诱导的氧化应激可引起 DNA 损伤、酶的氧化和失活、炎症细胞因子的产生和细胞凋亡, 从而导致多系统和多器官的损害。然而, 高尿酸血症对红细胞影响的作用机制尚不明确, 除了可能与氧化应激有关外, 本人还查阅大量国内外相关文献, 猜测还可能与炎症反应有关。尿酸可以通过激活核转录因子上调内皮细胞单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达, 单核细胞在 MCP-1 的作用下向内皮细胞聚集黏附, 并激活内皮细胞, 使其功能和结构发生一系列变化, 而且进一步导致其他有害细胞因子如肿瘤坏死因子- α 、细胞间黏附分子-1、白细胞介素-6 的生成增加, 形成炎症的级联反应, 造成损伤血管内皮功能的恶性循环。而一系列炎性因子和黏附因子的高度表达是血管内皮功能受损的标志[36]。研究[37]显示, 尿酸能激活白细胞对内皮细胞的黏附, 并且和体内一系列炎症因子水平呈正相关。此外, 尿酸可使免疫细胞分化和免疫调节失调、激活 Toll-like 受体(Toll-like receptors TLR)-4, 从而导致免疫活化和促炎反应[38]。而血管内皮的炎症反应[39]可导致血浆中含有细胞游离 CpG 的线粒体 DNA 升高。美国宾夕法尼亚大学的研究人员的最新研究表明, 红细胞是炎症反应的重要组成部分, 可通过细胞表面表达核酸敏感的 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 作为关键的免疫传感器, 该受体可以结合线粒体的 DNA 的 CpG, 这种携带 CpG 红细胞的形态发生根本改变, 使得部分红细胞上 CD47 的功能丧失、红细胞吞噬作用加速、由此驱动的先免疫激活[37]。但尚未有相关研究证实, 因此高尿酸血症对红细胞的作用机制需进一步探索。

参考文献

- [1] Wang, H., Zhang, H., Sun, L., *et al.* (2018) Roles of Hyperuricemia in Metabolic Syndrome and Cardiac-Kidney-Vascular System Diseases. *American Journal of Translational Research*, **10**, 2749-2763.
- [2] Mallat, S.G., Al Kattar, S., Tanios, B.Y., *et al.* (2016) Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: An Emerging Association. *Current Hypertension Reports*, **18**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0684-z>
- [3] Luk, A.J. and Simkin, P.A. (2005) Epidemiology of Hyperuricemia and Gout. *The American Journal of Managed Care*, **11**, S435-S468.
- [4] Zhou, Z., Dong, Y., Zhou, H., *et al.* (2019) MiR-143-3p Directly Targets GLUT9 to Reduce Uric Acid Reabsorption and Inflammatory Response of Renal Tubular Epithelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **517**, 413-420. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.07.114>
- [5] Desideri, G., Castaldo, G., Lombardi, A., *et al.* (2014) Is It Time to Revise the Normal Range of Serum Uric Acid Levels? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **18**, 1295-1306.
- [6] Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., *et al.* (2016) Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*, **213**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- [7] Kratzer, J.T., Lanaspa, M.A., Murphy, M.N., *et al.* (2014) Evolutionary History and Metabolic Insights of Ancient Mammalian Uricases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 3763-3768. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320393111>
- [8] Álvarez-Lario, B. and Macarrón-Vicente, J. (2010) Uric Acid and Evolution. *Rheumatology*, **49**, 2010-2015. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq204>
- [9] Joosten, L.A.B., Crişan, T.O., Bjornstad, P., *et al.* (2020) Asymptomatic Hyperuricaemia: A Silent Activator of the Innate Immune System. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 75-86.

- [10] López-Cruz, R.I., Crocker, D.E., Gaxiola-Robles, R., *et al.* (2016) Plasma Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase Activity in Bottlenose Dolphins Contributes to Avoiding Accumulation of Non-Recyclable Purines. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article No. 213. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00213>
- [11] Kimura, Y., Tsukui, D. and Kono, H. (2021) Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12394.
- [12] Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., *et al.* (2013) Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, **62**, 3307-3315.
- [13] van den Berghe, G., Bronfman, M., Vanneste, R. and Hers, H.G. (1977) The Mechanism of Adenosine Triphosphate Depletion in the Liver after a Load of Fructose. A Kinetic Study of Liver Adenylate Deaminase. *Biochemical Journal*, **162**, 601-609.
- [14] de Oliveira, E.P. and Burini, R.C. (2012) High Plasma Uric Acid Concentration: Causes and Consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **4**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-12>
- [15] Pan, J., Shi, M., Li, L., *et al.* (2019) Pterostilbene, a Bioactive Component of Blueberries, Alleviates Renal Fibrosis in a Severe Mouse Model of Hyperuricemic Nephropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **109**, 1802-1808. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.022>
- [16] Richette, P. and Bardin, T. (2010) Gout. *The Lancet*, **375**, 318-328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60883-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60883-7)
- [17] Xu, L., Shi, Y., Zhuang, S. and Liu, N. (2017) Recent Advances on Uric Acid Transporters. *Oncotarget*, **8**, 100852-100862.
- [18] Scott, J.T. (1991) Drug-Induced Gout. *Baillière's Clinical Rheumatology*, **5**, 39-60.
- [19] 马峥尧, 郭玮, 潘柏申, 等. 高尿酸血症患者血清尿酸水平与红细胞相关参数的相关性[J]. 检验医学, 2019, 34(6): 486-490.
- [20] Glantzounis, G.K., Tsimoyiannis, E.C., Kappas, A.M., *et al.* (2005) Uric Acid and Oxidative Stress. *Current Pharmaceutical Design*, **11**, 4145-4151.
- [21] Yu, M.A., Sánchez-Lozada, L.G., Johnson, R.J. and Kang, D.H. (2010) Oxidative Stress with an Activation of the Renin-Angiotensin System in Human Vascular Endothelial Cells as a Novel Mechanism of Uric Acid-Induced Endothelial Dysfunction. *Journal of Hypertension*, **28**, 1234-1242.
- [22] Roumeliotis, S., Roumeliotis, A., Dounousi, E., Eleftheriadis, T. and Liakopoulos, V. (2019) Dietary Antioxidant Supplements and Uric Acid in Chronic Kidney Disease: A Review. *Nutrients*, **11**, Article No. 1911.
- [23] Sanchez-Lozada, L.G., Soto, V., Tapia, E., *et al.* (2008) Role of Oxidative Stress in the Renal Abnormalities Induced by Experimental Hyperuricemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **295**, F1134-F1141.
- [24] 殷雯钰, 彭芳, 李宁. 巨噬细胞识别清除衰老红细胞的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(11): 1004-1007.
- [25] Meinderts, S.M., Oldenburg, P.A., Beuger, B.M., *et al.* (2017) Human and Murine Splenic Neutrophils Are Potent Phagocytes of IgG-Opsonized Red Blood Cells. *Blood Advances*, **1**, 875-886.
- [26] Arias, C.F. and Arias, C.F. (2017) How Do Red Blood Cells Know When to Die? *Royal Society Open Science*, **4**, Article ID: 160850.
- [27] 黄丽芳, 李国华. SIRPα 及其配体 CD47 在巨噬细胞吞噬过程中的作用[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(5): 85-88.
- [28] Fossati-Jimack, L., Silveira, S., Moll, T., *et al.* (2002) Selective Increase of Autoimmune Epitope Expression on Aged Erythrocytes in Mice: Implications in Anti-erythrocyte Autoimmune Responses. *Journal of Autoimmunity*, **18**, 17-25.
- [29] Qadri, S.M., Donkor, D.A., Bhakta, V., *et al.* (2016) Phosphatidylserine Externalization and Procoagulant Activation of Erythrocytes Induced by *Pseudomonas aeruginosa* Virulence Factor Pyocyanin. *Journal of Cellular & Molecular Medicine*, **20**, 710-720.
- [30] Segawa, K. and Nagata, S. (2015) An Apoptotic 'Eat Me' Signal: Phosphatidylserine Exposure. *Trends in Cell Biology*, **25**, 639-650.
- [31] Chen, T.L., Yang, H.C., Hung, C.Y., *et al.* (2017) Impaired Embryonic Development in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient *Caenorhabditis elegans* due to Abnormal Redox Homeostasis Induced Activation of Calcium-Independent Phospholipase and Alteration of Glycerophospholipid Metabolism. *Cell Death & Disease*, **8**, e2545.
- [32] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., *et al.* (2020) 2018 Updated European League against Rheumatism Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis of Gout. *Annals of Rheumatic Diseases*, **79**, 31-38.
- [33] Ughi, N., Prevete, I., Ramonda, R., *et al.* (2019) The Italian Society of Rheumatology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Gout. *Reumatismo*, **71**, 50-79.
- [34] FitzGerald, J.D., Dalbeth, N., Mikuls, T., *et al.* (2020) 2020 American College of Rheumatology Guideline for the

Management of Gout. *Arthritis Care & Research*, **72**, 744-760.

- [35] 吴东海. 无症状高尿酸血症是否需要治疗[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(5): 289-291.
- [36] 陈芳, 李素梅. 高尿酸血症对肾脏损害的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(3): 285-289.
- [37] Leyva, F., Anker, S.D., Godslund, I.F., *et al.* (1998) Uric Acid in Chronic Heart Failure: A Marker of Chronic Inflammation. *European Heart Journal*, **19**, 1814-1822.
- [38] Chaudhary, K., Malhotra, K., Sowers, J., *et al.* (2013) Uric Acid—Key Ingredient in the Recipe for Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Cardiorenal Medicine*, **3**, 208-220
- [39] Lam, L.K.M., Murphy, S., Kokkinaki, D., *et al.* (2021) DNA Binding to TLR9 Expressed by Red Blood Cells Promotes Innate Immune Activation and Anemia. *Science Translational Medicine*, **13**, eabj1008.