

血尿酸水平与2型糖尿病视网膜病变的相关性研究进展

杜鹏宇¹, 冉启玉¹, 孔 蕾¹, 孙 冰^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月26日; 发布日期: 2022年3月7日

摘 要

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)的主要并发症之一, 多年来严重影响着劳动年龄人群, 是世界上主要的致盲原因之一。在全球范围内是导致中老年个体视力丧失的主要原因。随着人们生活水平的提高及生活方式的改变, 世界范围内糖尿病视网膜病变发病率呈上升趋势, 且有年轻化趋势。因此, 近年来人们对糖尿病视网膜病变和血清尿酸水平的相关性进行了较多研究, 以期为糖尿病视网膜病变的预防和治疗提供新的信息。现就国内外有关血清尿酸水平与糖尿病视网膜病变相关性的研究简要综述。

关键词

血尿酸, 2型糖尿病, 糖尿病视网膜病变, 进展

Research Progress on the Correlation between Serum Uric Acid Level and Type 2 Diabetic Retinopathy

Pengyu Du¹, Qiyu Ran¹, Lei Kong¹, Bing Sun^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 3rd, 2022; accepted: Feb. 26th, 2022; published: Mar. 7th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 杜鹏宇, 冉启玉, 孔蕾, 孙冰. 血尿酸水平与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1618-1622. DOI: 10.12677/acm.2022.123232

Abstract

Diabetic retinopathy (DR) is one of the main complications of diabetes mellitus (DM), which has seriously affected the working-age population for many years and is one of the leading causes of blindness in the world. Globally, it is the leading cause of vision loss in middle-aged and elderly individuals. With the improvement of people's living standards and changes in lifestyle, the incidence of diabetic retinopathy is on the rise worldwide, and there is a trend of younger people. Therefore, more researches have been carried out on the correlation between diabetic retinopathy and serum uric acid levels in recent years, in order to provide new information for the prevention and treatment of diabetic retinopathy. Here is a brief review of the research on the correlation between serum uric acid level and diabetic retinopathy at home and abroad.

Keywords

Serum Uric Acid, Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Progress

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. 血尿酸概述

血清尿酸(serum uric acid, SUA)是嘌呤类化合物最终分解产物,主要由细胞代谢分解产生的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。次黄嘌呤在黄嘌呤酶的作用下氧化为黄嘌呤,黄嘌呤进一步氧化为尿酸,主要在肝脏、肠道和血管内皮中合成。人体内的尿酸是嘌呤的代谢终产物,其来源主要包括内源性生成和外源性摄取两条途径,内源性是由人体细胞代谢产生的,由核酸分解代谢而来,约占总量的80%,外源性是从富含嘌呤的食物中获得,约占总量的20%,来自于人体从富含嘌呤、蛋白的食物中摄取的核苷酸中分解代谢[1]。70%的UA通过肾脏排出体外,其余的30%通过肠道及胆道排泄。在肾脏中尿酸可被肾小球完全滤过,并在近端小管完成重吸收、分泌、分泌后再重吸收等过程,最终,约6%~10%的尿酸通过肾小球滤过被排出体外[2]。正常人体内的血尿酸浓度在一定范围内上下波动,当人体缺少分解尿酸的酶,尿酸排泄减少或生成过多时,都会致使血清尿酸水平升高,甚至超过正常范围,进一步发生高尿酸血症。我国的高尿酸血症诊断标准为:男性及绝经后女性 > 420 $\mu\text{mol/L}$, 未绝经的女性 > 360 $\mu\text{mol/L}$ [3],既往曾认为尿酸在人体内无生理功能,随着研究的深入发现尿酸具有生物活性,存在抗氧化和促进氧化应激正负两方面的作用,并在内皮功能障碍、炎症、血管收缩等方面发挥着不可忽视的作用[4] [5]。目前的研究结果发现,血尿酸水平不仅与痛风这一疾病密切相关,与糖尿病前期、糖尿病、糖尿病慢性并发症均具有一定的相关性, SUA可作为DM患者慢性并发症的风险评估指标之一[6]。

2. 糖尿病视网膜病变发生机制介绍

糖尿病视网膜病变作为糖尿病常见的微血管并发症之一,是导致成年人失明的首要病因。DR不仅严重威胁到DM患者的生存质量,同时也给社会医疗带来沉重的经济负担。DR一般分为I~V期,根据患者视网膜是否有新生血管形成,临床将糖尿病视网膜病变分为非增殖期糖尿病视网膜病变和增殖期糖尿病视网膜病变。其中I~III期为非增殖期糖尿病视网膜病变,IV~V期为增殖期糖尿病视网膜病变。糖尿

病视网膜病变患者持续视力丧失的原因主要包括玻璃体或视网膜前出血、黄斑水肿和黄斑色素性改变[7]。DR的典型病理特征包括血-视网膜屏障破坏、基底膜增厚、内皮细胞增生以及视网膜微血管管腔狭窄及血流动力学改变,最终形成视网膜无灌注区。随着这些病理特征进一步发展,将促使视网膜新生毛细血管生成。视网膜的新生毛细血管质地脆,易反复出血、机化或导致纤维化,使视网膜受到反复牵拉后脱落,最终导致患者失明[8]。目前,DR的发生机制尚未完全揭示,但高血糖被证明在其机制中起着至关重要的作用,它主要参与诱发了多元醇-肌醇代谢途径,使得糖基化终末产物堆积,并与氧化应激、蛋白激酶C系统激活、氧自由基形成与清除失调、炎症反应及细胞因子表达增加等机制有关[9]。临床研究证明长期糖尿病病程、血糖控制水平差、高血压与糖尿病视网膜病变密切相关[10][11]。糖尿病病程作为DR经典的危险因素已被众多文献所证实。Liu等针对T2DM患者进行为期16年的队列研究发现,DM病程处于10年、15年DR患病率分别为25%、50% [12]。郭学龙等对1200例不同DM病程患者的DR发生情况进行比较发现,DM病程<5年、5~15年、16~25年及>26年的DR患病率分别为21.09%、32.93%、49.42%、61.75%,呈逐渐上升趋势($P < 0.05$) [13]。然而,即使将血压、血糖均控制在较满意的范围,仍然未能阻止糖尿病视网膜病变的进展,因此可能存在一些其他因素与DR的发生发展相关。

3. 血尿酸水平与糖尿病视网膜病变

目前国内外学者对SUA与DR病变关系的研究尚存一定争议。1995年,国外一项研究发现,尿酸水平在DR组与NDR组的患者之间并没有明显差异,较高的尿酸水平与糖尿病视网膜病变无关[14]。另一项对175名糖尿病患者(包括1型和2型DM)研究表明,血浆尿酸浓度与DR无明显相关性[15]。但其样本量较少,随着目前研究的深入,已有大量研究者认为尿酸与糖尿病视网膜病变的发病有关。近年来,Kuwata H等对日本749例无DR或非增殖期DR的2型糖尿病人群进行为期2年的随访,结果显示较高的SUA水平与男性2型糖尿病患者发生DR的风险增加有关。SUA水平与男性T2DM患者发生DR的风险增加相关,但与女性患者无关。认为这种相关性有性别差异,SUA有可能会成为预测男性2型糖尿病患者发生DR风险的标志物[16]。我国一项纳入来自中国北京17985人的横断面研究中发现,SUA水平增高是DR发生的独立危险因素[17]。近一项关于SUA水平在T2DM患者视网膜病变发病中的预测作用的研究结果显示,SUA是视网膜病变发生的独立危险因素,并通过对402例T2DM且无DR的患者随访5年后发现,当体内SUA水平大于 $300 \mu\text{mol/L}$ 时发生DR的风险将增加[18]另一项针对中T2DM患者与DR关系的研究在调整其他危险因素后的多因素Logistic回归分析显示,SUA水平较高(Q3组: $315.10\sim 378.00 \mu\text{mol/L}$ 和Q4组: $>378.00 \mu\text{mol/L}$)与较低水平(Q1组: $\leq 264.00 \mu\text{mol/L}$)相比,发生DR的风险较大(OR: 3.056, 95% CI: 1.506~6.198; OR: 3.417, 95% CI: 1.635~7.139) [19]。

4. 血尿酸在糖尿病视网膜病变发病中的可能机制

虽然目前SUA参与DR发生的确切机制尚不完全明确,据相关文献报道SUA可能在以下几个方面发挥作用:①尿酸已被证明是一氧化氮的一种有效的负调节因子。SUA引起内皮功能障碍,使得血管管腔狭窄,影响视网膜血供[20]。②SUA使得VEGF上调导致新生血管的生成。视网膜血管受到色素上皮衍生因子(PDEF)的保护,PDEF可以下调血管内皮生长因子的表达,可抗新生血管形成。高尿酸可造成微血管病变,使PDEF对视网膜血管的保护作用减弱,导致视网膜新生血管形成[21]。③对抗促黑素细胞刺激素的保护作用,导致免疫炎症反应,促进DR的发展[22]。④促进氧化应激,当机体UA或血糖浓度处于高水平状态时,UA通过氧化-抗氧化穿梭机制转变为促氧化剂[22],造成体内氧化-抗氧化机制失衡,促进氧化应激导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多,ROS激活NLRP3炎性小体,进一步导致IL-1 β (炎性细胞因子)的释放,最终造成视网膜组织损伤[23]。

5. 总结与展望

综上所述, 血尿酸水平与 2 型糖尿病微血管并发症之一糖尿病视网膜病变具有明显相关性, 血尿酸水平升高对 2 型糖尿病视网膜病变的发生、发展密切相关。尿酸检测方便价廉, 在对糖尿病合并视网膜病变患者的诊治过程中, 高尿酸血症应引起临床医生的关注。但降尿酸治疗是否使此类患者受益仍需进一步研究证实, 为预防和治疗糖尿病视网膜病变提供依据。

参考文献

- [1] Säwendahl, L., Polak, M., Backeljauw, P., *et al.* (2019) Treatment of Children with GH in the United States and Europe: Long-Term Follow-Up from NordiNet[®] IOS and ANSWER Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 4730-4742. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00775>
- [2] Child, C.J., Zimmermann, A.G., Chrousos, G.P., *et al.* (2019) Safety Outcomes during Pediatric GH Therapy: Final Results from the Prospective GeNeSIS Observational Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 379-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01189>
- [3] 丁小强, 冯哲, 倪兆慧, 林洪丽, 王伟铭, 汪年松, 章晓燕, 蔡广研, 陈香美. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版) [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1936.
- [4] 贾少丹, 王颜刚, 李慧凤, 李靖, 王鸿雁. 不同尿酸浓度与氧化应激和内皮损伤指标研究[J]. 中华内科杂志, 2008(8): 638-641.
- [5] Kanbay, M., Segal, M., Afsar, B., Kang, D.H., Rodriguez-Iturbe, B. and Johnson, R.J. (2013) The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Human Cardiovascular Disease. *Heart*, **99**, 759-766. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302535>
- [6] Kanbay, M., Afsar, B., Siriopol, D., *et al.* (2020) Effect of Uric Acid-Lowering Agents on Cardiovascular Outcome in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Angiology*, **71**, 315-323. <https://doi.org/10.1177/0003319719897509>
- [7] Fong, D.S., Ferris, F.L., Davis, M.D. and Chew, E.Y. (1999) Causes of Severe Visual Loss in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study: ETDRS Report No. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *American Journal of Ophthalmology*, **127**, 137-141. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00309-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00309-2)
- [8] 熊燕, 林瑗. 糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(10): 1441-1449.
- [9] 汪东生, 杨金奎. 糖尿病视网膜病变发病情况调查与发病机制研究的新进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2016, 6(6): 273-282.
- [10] Pan, C.W., Wang, S., Qian, D.J., Xu, C. and Song, E. (2017) Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Diabetic Retinopathy among Adults with Known Type 2 Diabetes Mellitus in an Urban Community in China. *Ophthalmic Epidemiology*, **24**, 188-194. <https://doi.org/10.1080/09286586.2016.1264612>
- [11] Sabanayagam, C., Banu, R., Chee, M.L., *et al.* (2019) Incidence and Progression of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 140-149. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30128-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30128-1)
- [12] Liu, Y.Y., Wang, M.H., Morris, A.D., *et al.* (2013) Glycemic Exposure and Blood Pressure Influencing Progression and Remission of Diabetic Retinopathy: A Longitudinal Cohort Study in GoDARTS. *Diabetes Care*, **36**, 3979-3984. <https://doi.org/10.2337/dc12-2392>
- [13] 郭学龙, 陈晓霞, 邓辉琳. 糖尿病视网膜病变的相关危险因素分析[J]. 海南医学, 2018, 29(17): 2394-2396.
- [14] Feldman, T., Weitzman, S. and Biedner, B. (1995) The Milk-Rejection Sign and Earlier Detection of Breast Cancer. *Harefuah*, **128**, 681-744.
- [15] Olukoga, A.O., Erasmus, R.T., Akinlade, K.S., Okesina, A.B., Alanamu, A.A. and Abu, E.A. (1991) Plasma Urate in Diabetes: Relationship to Glycaemia, Glucose Disposal, Microvascular Complications and the Variations Following Oral Glucose. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **14**, 99-105. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90115-T](https://doi.org/10.1016/0168-8227(91)90115-T)
- [16] Kuwata, H., Okamura, S., Hayashino, Y., Tsujii, S. and Ishii, H. (2017) Diabetes Distress and Care Registry at Tenri Study Group. Serum Uric Acid Levels Are Associated with Increased Risk of Newly Developed Diabetic Retinopathy among Japanese Male Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study (Diabetes Distress and Care Registry at Tenri [DDCRT 13]). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **33**. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2905>
- [17] Cui, J., Ren, J.P., Chen, D.N., *et al.* (2017) Prevalence and Associated Factors of Diabetic Retinopathy in Beijing, China: A Cross-Sectional Study. *BMJ Open*, **7**, e015473. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015473>
- [18] 余新平, 郑志. 血清尿酸水平在 2 型糖尿病患者视网膜病变发病中的预测作用[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(3): 221-225.

- [19] Hou, L., Shi, Y.Z., Wang, S.C., *et al.* (2020) Associations of Serum Uric Acid Level with Diabetic Retinopathy and Albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine Research*, **48**.
<https://doi.org/10.1177/0300060520963980>
- [20] 余新平, 朱丹丹, 郑志. 尿酸在糖尿病视网膜病变中的作用研究现状及进展[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(4): 401-404.
- [21] So, A. and Thorens, B. (2010) Uric Acid Transport and Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 1791-1799.
<https://doi.org/10.1172/JCI42344>
- [22] Hayden, M.R. and Tyagi, S.C. (2004) Uric Acid: A New Look at an Old Risk Marker for Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Urate Redox Shuttle. *Nutrition & Metabolism*, **1**, 10.
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-10>
- [23] Thounaojam, M.C., Montemari, A., Powell, F.L., *et al.* (2019) Monosodium Urate Contributes to Retinal Inflammation and Progression of Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, **68**, 1014-1025. <https://doi.org/10.2337/db18-0912>