

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.20.012

文章编号: 1005-8982(2017)20-0060-05

青年原发高尿酸血症氧化应激与炎症的关系研究*

周游, 胥国强, 蒲泽宴, 李祥坤

(四川省遂宁市中心医院 检验科, 四川 遂宁 629000)

摘要:目的 分析青年原发高尿酸血症氧化应激与炎症的关系。**方法** 选取青年原发高尿酸血症患者 64 例为高尿酸(HUA)组,健康体检者 60 例为对照组,检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。**结果** HUA 组 MDA、IL-6、TNF- α 高于对照组,SOD 低于对照组($P < 0.05$);血清尿酸水平与 MDA、IL-6、TNF- α 呈正相关,与 SOD 呈负相关($P < 0.05$);MDA 与 IL-6、TNF- α 呈正相关($P < 0.05$),SOD 与 IL-6、TNF- α 呈负相关($P < 0.05$);尿酸、MDA 及 SOD 是 IL-6、TNF- α 的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 青年原发高尿酸血症患者体内呈氧化应激及微炎症状态,而患者体内炎症应答可能与高尿酸引起的氧化应激反应有关。

关键词: 青年患者;高尿酸血症;氧化应激;炎症反应

中图分类号: R589

文献标识码: A

Relationship between oxidative stress and inflammatory response in young patients with primary hyperuricemia*

You Zhou, Guo-qiang Xu, Ze-yan Pu, Xiang-kun Li

(Department of Laboratory Medicine, Suining Central Hospital,
Suining, Sichuan 629000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationships between oxidative stress indexes and inflammatory indexes in young patients with primary hyperuricemia. **Methods** Asymptomatic young patients (64 cases) with primary hyperuricemia found during physical examination were selected as hyperuricemic group, 60 healthy persons were selected as control group. The levels of serum MDA, IL-6 and TNF- α and SOD activity were detected, and statistic analyses were carried out. **Results** The levels of MDA, IL-6 and TNF- α in the hyperuricemic group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the SOD activity was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The level of serum uric acid was positively correlated with MDA, IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$), but negatively correlated with SOD ($P < 0.05$). The serum MDA level was positively correlated with IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). The SOD activity was negatively correlated with IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). Serum uric acid, MDA and SOD were the influencing factors of IL-6 and TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusions** There are oxidative stress and micro-inflammatory state in young patients with hyperuricemia, and the inflammatory response may be related to the oxidative stress response induced by hyperuricemia.

Keywords: young patient; hyperuricemia; oxidative stress; inflammatory response

随着人类生活水平提高及膳食结构改变,加之遗传、环境因素的影响,高尿酸血症的发病率在全球

范围内呈逐步升高的趋势^[1]。流行病学调查显示,高尿酸血症是心血管疾病、脑卒中发病及死亡的独立

收稿日期:2016-09-14

* 基金项目:四川省重点专科建设基金[No:(2015)328];四川省卫生和计划生育委员会科研课题(No:17PJ067)

[通信作者] 蒲泽宴,E-mail:1825361906@qq.com;Tel:18008258222

危险因素^[2-3]。氧化应激参与多种病理生理过程,尤其在炎症应答中发挥类似“第二信使”的作用。既往研究证实,尿酸可以通过氧化应激反应来诱导炎症反应^[4]。本研究分析青年原发性高尿酸血症氧化应激与炎症的关系,以探讨高尿酸(Hyperuricemia, HUA)可能的损伤机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 -2016 年 1 月四川省遂宁市中心医院体检中心体检时发现的青年原发性高尿酸血症患者 64 例为研究对象,作为 HUA 组。全为男性;年龄 18 ~ 44 岁,平均(29.3 ± 8.5)岁。纳入标准:①符合高尿酸血症诊断标准,血清尿酸浓度 ≥ 416 μmol/L;②纳入患者均为男性,且无痛风性关节炎等临床体征表现。排除标准:①未达高尿酸血症诊断标准;②肾功能、肝功能、血脂谱、体重指数(body mass index, BMI)异常;③血糖、糖化血红蛋白、糖耐量异常;④高血压,严重肝、肾功能不全,伴自身免疫性疾病或恶性肿瘤;⑤急性感染或外伤等可致应激状态等因素。另选取同等条件下健康体检者 60 例作为对照组。全部为男性;年龄 18 ~ 44 岁,平均(28.8 ± 9.3)岁。HUA 组与对照组在年龄、肝肾功能、血压、血糖、血脂谱、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经本院伦理委员会同意,所有纳入患者知晓本研究目的、意义及过程,签署知情同意书。

1.2 方法

清晨取空腹静脉血于促凝管,上下颠倒数次,静置 2 h, 3 500 r/min 离心 5 min,取上层液体即为血清置于 5 ml 离心管,于 -80℃ 冰箱冷冻保存待测。血清尿酸浓度于本院检验科全自动生化分析仪测定,试剂盒购自瑞士罗氏公司。血清丙二醛(Malondialdehyde, MDA)采用硫代巴比妥酸法,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)采用黄嘌呤氧化酶法,试剂盒购自上海碧云天有限公司。酶联免疫吸附试

验法测定血清白介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,WW100 型酶标仪(德国西门子公司)。检测当日实验室温度、湿度符合试剂盒说明书要求,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,对数据进行正态性分析,显示所得数据非正态分布,以 $M(P25, P75)$ 表示,采用 Wilcoxon 符号秩和检验;相关性采用 Spearman 秩相关性分析;一般多元线性回归分析炎症指标影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组氧化应激指标比较

HUA 组 MDA 为 7.39 mmol/ml(5.16, 10.27),对照组为 4.12 mmol/ml(1.72, 5.83),两组比较,差异有统计学意义($Z = 2.503, P = 0.020$),HUA 组高于对照组;HUA 组 SOD 活性为 768.9 u/L(1 020.4, 562.2),对照组为 978.6 u/L(692.3, 1 367.1),两组比较,差异有统计学意义($Z = 3.351, P = 0.003$),HUA 组 SOD 活性低于对照组,提示 HUA 组患者存在氧化应激状态。见图 1。

2.2 两组炎症指标比较

HUA 组 IL-6 为 31.29 pg/ml(18.19, 36.82),对照组为 18.63 pg/ml(11.76, 27.21),两组比较,差异有统计学意义($Z = 3.228, P = 0.006$),HUA 组高于对照组;HUA 组 TNF-α 为 41.32 pg/ml(20.65, 51.43),对照组为 25.52 pg/ml(14.93, 31.68),两组比较,差异有统计学意义($Z = 3.596, P = 0.001$),HUA 组高于对照组,提示 HUA 患者体内存在炎症状态。见图 2。

2.3 血尿酸水平与氧化应激指标的相关性分析

高尿酸血症患者尿酸浓度与 MDA 呈正相关($r = 0.730, P = 0.000$),与 SOD 活性呈负相关($r = -0.370, P = 0.003$)。见图 3。



图 1 两组氧化应激指标比较



图 2 两组炎症指标比较

2.4 血尿酸水平与炎症指标的相关性分析

高尿酸血症患者尿酸浓度与 IL-6 呈正相关($r=0.302, P=0.015$), 与 TNF- α 呈正相关($r=0.459, P=0.000$)。见图 4。

2.5 氧化应激与炎症指标的相关性

高尿酸血症患者 MDA 与 IL-6、TNF- α 呈正相关($r=0.445$ 和 $0.264, P=0.001$ 和 0.035); 而 SOD 与

IL-6、TNF- α 呈负相关($r=-0.598$ 和 $-0.399, P=0.000$ 和 0.001)。见图 5、6。

2.6 炎症指标相关因素分析

以 IL-6、TNF- α 为因变量, 以尿酸、MDA、SOD 作为自变量进行一般多元线性回归分析, 结果显示, 尿酸、MDA 及 SOD 是 IL-6、TNF- α 的独立影响因素。见表 1、2。



图 3 血尿酸水平与氧化应激指标的相关性分析

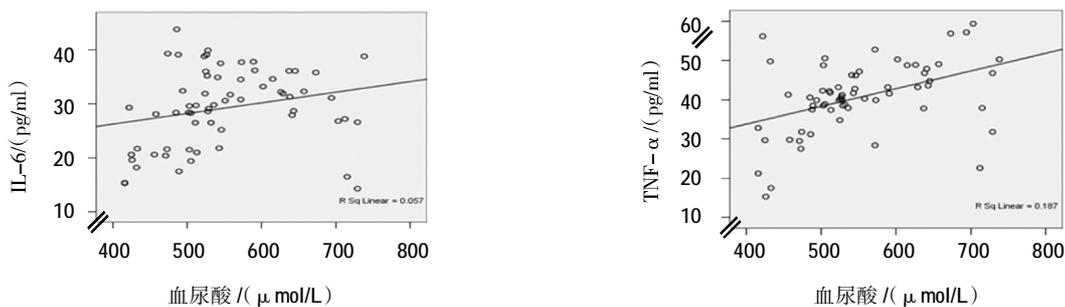


图 4 血尿酸水平与炎症指标的相关性分析

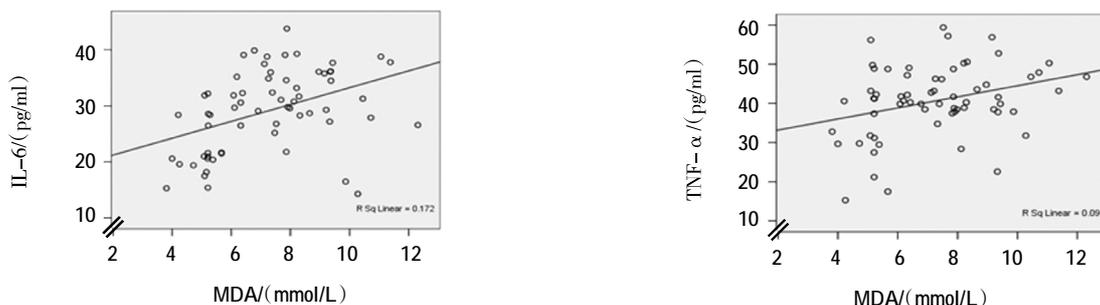


图 5 MAD 与炎症指标的相关性分析

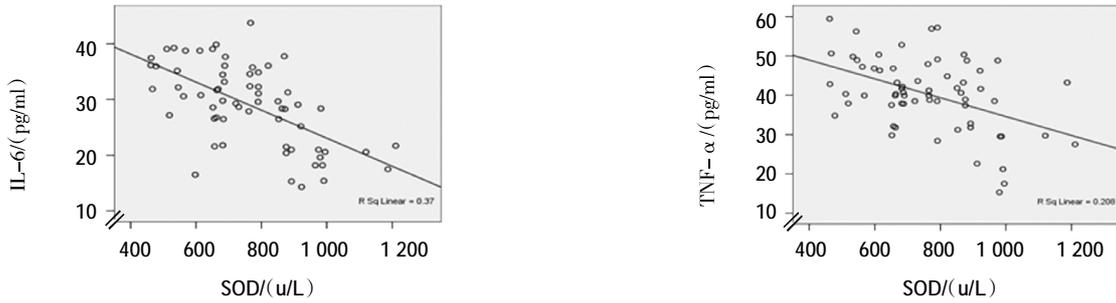


图 6 SOD 与炎症指标的相关性分析

表 1 IL-6 的相关因素分析

因素	b	S _b	95%CI		P 值
			下限	上限	
尿酸	3.81	0.64	2.53	4.67	0.012
MDA	1.75	0.28	0.92	2.03	0.023
SOD	-0.86	0.19	-1.58	-0.37	0.018

表 2 TNF-α 的相关因素分析

因素	b	S _b	95%CI		P 值
			下限	上限	
尿酸	2.97	0.51	1.69	4.01	0.015
MDA	2.36	0.35	1.33	3.27	0.008
SOD	-1.21	0.29	-2.65	-0.83	0.026

3 讨论

尿酸是人体内嘌呤类化学物质的终代谢产物,当体内尿酸合成过量或者排泄发生障碍时,会导致尿酸在体内蓄积而发生高尿酸血症。高尿酸血症是多种临床疾病的起始或诱发因素,与代谢性疾病、心血管系统及脑血管系统等疾病的发生、发展密切相关^[2-3,5]。尿酸作为内源性刺激因子对血管内皮细胞的炎症损伤,被认为是高尿酸相关疾病的病理生理学基础之一,而氧化应激反应在该过程中发挥重要作用^[6]。氧化应激与机体最终的刺激应答有密切联系,尤其是在炎症应答和免疫应答等病理生理过程中扮演关键角色。在早期的研究中,尿酸被认为是抗氧化剂,有助于保护机体免受氧化应激反应损伤^[7]。KUZKAYA 等^[8]在体外研究发现,尿酸可以通过清除一氧化氮 NO 来防止一氧化氮合酶被解偶联,增加 NO 合成水平,以此来发挥尿酸的抗氧化作用,保护血管内皮细胞免受氧化应激反应损伤。但是随着研究的深入,发现高尿酸对血管内皮细胞的损伤远大于其带来的抗氧化功效。WU 等^[9]研究发现,氧化应激通过不同产物来调控丝裂原活化蛋白激酶、细胞外调节蛋白激酶、核转

录因子 Kappa B 等诸多信号通路,充当第二信使的作用,以上调终端炎症应答。既往的研究多聚焦于有临床症状或者已经合并其他疾病的中老年高尿酸血症患者,青年高尿酸血症患者因为多数无临床症状而被忽略。但是据 RESCHKE 等^[10]的报道,高尿酸血症在 3~19 岁的青少年人群发病率逐渐增高,并且是青少年肥胖和心血管疾病的危险因素。表明青年高尿酸血症也可能诱发相关疾病,但是在该阶段患者体内是否已经存在氧化应激和炎症应答,目前还鲜见研究及报道。

人体内除尿酸之外,高血糖、高血脂,高血压、高 BMI 及肝肾功能异常指标也可能导致氧化应激和炎症应答。本研究为分析单纯高尿酸对体内氧化应激和炎症应答的影响,在纳入高尿酸血症研究对象时便将这些因素排除在外。研究结果显示,高尿酸血症患者 MDA 高于健康体检者,而 SOD 低于健康体检者。MDA 是机体内氧自由基连锁反应的产物,可以间接反应氧自由基生成和清除能力,而 SOD 作为人体内重要的抗氧化活性物质,可以提高抗氧化酶活性,清除人体内因代谢等因素不断产生的氧自由基,以保护机体免受其损害。氧化应激本就是氧自由基生成能力大于其自身清除能力,而导致自由基在体内蓄积的应激状态^[11],是氧化与抗氧化系统失衡的结果。本研究中 MDA 含量增加与 SOD 活性下降,均提示青年高尿酸血症患者体内处于氧化应激状态。高尿酸血症可以导致心房颤动、非酒精性脂肪肝发生,增加血液透析患者死亡率,这都与高尿酸导致的氧化应激反应密不可分^[12-14]。相关性分析发现,尿酸浓度与 MDA 呈正相关,与 SOD 呈负相关,进一步表明青年患者体内高浓度尿酸可以导致氧化应激状态,与上述研究^[12-14]相符。

外周循环血中尿酸水平升高,可以激活白细胞与血管内皮细胞的黏附及刺激作用,使血管内皮细胞结构和功能发生紊乱,进一步导致炎症因子如 IL-1β、

IL-10、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)等的生成增加,形成炎症反应的级联效应,引起血管内皮功能损伤的恶性循环。本研究结果显示,高尿酸血症患者体内 IL-6、TNF- α 高于对照组,并且与尿酸浓度呈正相关,提示高尿酸可能导致青年患者体内发生炎症应答。尿酸通过对氧化应激反应产物及下游信号通路调控是其致炎症应答途径之一^[9,15]。XIE 等^[16]在体外实验发现,高浓度尿酸不仅可以引起人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) IL-6、ICAM-1、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 等炎症因子高表达,还可以增加 HUVEC 内活性氧的生成量,表明尿酸诱导炎症因子高表达可能与氧化应激反应相关。另一学者 TAUSCHE 等^[17]通过别嘌醇、非布司他治疗严重痛风性关节炎,在降低血尿酸水平后,患者体内氧化应激指标(MDA 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶)也随之下降,提示氧化应激可能参与高尿酸的致炎作用。本研究进一步分析青年高尿酸血症患者氧化应激与炎症指标相关性,结果显示,IL-6、TNF- α 与 MDA 呈正相关,与 SOD 呈负相关。而多元线性回归分析发现,尿酸、MDA 及 SOD 可以影响 IL-6、TNF- α 水平。表明青年高尿酸血症患者体内存在的微炎症状态,可能与高尿酸诱发的氧化应激反应有一定关系。

综上所述,本研究发现在无症状的青年原发性高尿酸血症患者体内存在微炎症状态,并且该炎症应答可能与高尿酸诱发的氧化应激反应有一定关系,所以应该加强无症状青年高尿酸血症患者的筛查,有助于对尿酸相关疾病积极预防。

参 考 文 献:

- [1] VON LUEDER T G, GIRERD N. The prognostic role of serum uric acid (SUA) in coronary artery disease: perSUA data plea for a large morbidity-mortality trial [J]. *Cardiology*, 2016, 134(3): 357-359.
- [2] OGURA T, MATSUURA K, MATSUMOTO Y, et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002[J]. *Metabolism*, 2004, 53(4): 448-453.
- [3] YOKOKAWA H, FUKUDA H, SUZUKI A, et al. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 Japanese workers[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(1): 53-59.
- [4] WU S H, SHU X O, MILNE G, et al. Uric acid correlates to oxidation and inflammation in opposite directions in women [J]. *Biomarkers*, 2015, 20(4): 225-231.
- [5] LIU B, DU Y, CONG L, et al. Danshen (salvia miltiorrhiza) compounds improve the biochemical indices of the patients with coronary heart disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: DOI: 10.1155/2016/9781715.
- [6] SPAHIĆ E, HASIĆ S, KISELJAKOVIĆ E, et al. Positive correlation between uric acid and C-reactive protein serum level in healthy individuals and patients with acute coronary syndromes[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2015, 12(2): 128-132.
- [7] KANBAY M, SEGAL M, AFSAR B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease [J]. *Heart*, 2013, 99(11): 759-766.
- [8] KUZKAYA N, WEISSMANN N, HARRISON D G, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70: 343-354.
- [9] WU C C, CHENG C H, LEE Y H, et al. Ursolic acid triggers apoptosis in human osteosarcoma cells via caspase activation and the ERK1/2 MAPK pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(21): 4220-4226.
- [10] RESCHKE L D, MILLER E R, FADROWSKI J J, et al. Elevated uric acid and obesity-related cardiovascular disease risk factors among hypertensive youth[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(12): 2169-2176.
- [11] PERVEEN S, PATEL H, ARIF A, et al. Role of EC-SOD overexpression in preserving pulmonary angiogenesis inhibited by oxidative stress[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): DOI: 10.1371/journal.pone.0051945.
- [12] LOMBARDI R, PISANO G, FARGION S. Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 548.
- [13] NACAK H, van DIEPEN M, de GOEIJ M C, et al. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 91.
- [14] HE H, GUO J, ZHANG A. The value of urine albumin in predicting thromboembolic events for patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 827-830.
- [15] CHIDA R, HISAUCHI I, TOYODA S, et al. Impact of irbesartan, an angiotensin receptor blocker, on uric acid level and oxidative stress in high-risk hypertension patients [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(11): 765-769.
- [16] XIE H, SUN J, CHEN Y, et al. EGCG Attenuates uric acid-induced inflammatory and oxidative stress responses by mediating the NOTCH pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, DOI: 10.1155/2015/214836.
- [17] TAUSCHE A K, CHRISTOPH M, FORKMANN M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout [J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(1): 101-109.

(童颖丹 编辑)