

尿酸与神经系统疾病的相关研究

The Correlation Between Uric Acid and Neurological Diseases

何君兰¹ 张惠然¹ 唐良玉¹ 郭铁标^{2*}

Junlan He¹ Huiran Zhang¹ Liangyu Tang¹ Tiebiao Guo²

1. 承德医学院 中国·河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 中国·河北 沧州 061000

1. Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China

摘要: 尿酸(UA)是腺嘌呤和鸟嘌呤代谢的最终氧化产物。人体尿酸1/3由外源性食物获取,2/3由内源性细胞凋亡、死亡形成。近年来越来越多的研究发现,血清尿酸除会导致痛风发作、肾结石外,还与帕金森、痴呆、急性卒中等神经退行性疾病及脑血管疾病的发生相关。论文就血清尿酸与神经系统疾病相关性研究的进行如下综述,以期为相关疾病的预防及诊疗提供新的策略。

Abstract: Uric acid is the final oxidation product of adenine and guanine metabolism. 1/3 of human uric acid is obtained from exogenous food, and 2/3 is formed by apoptosis and death of endogenous cells. In recent years, more and more studies have found that serum uric acid is not only causing gout attacks and kidney stones, but also associated with the occurrence of neurodegenerative diseases such as Parkinson's, dementia, acute stroke and cerebrovascular diseases. This paper reviews the correlation between serum uric acid and neurological diseases, in order to provide new strategies for the prevention and treatment of related diseases.

关键词: 尿酸; 帕金森; 痴呆; 卒中

Keywords: uric acid; parkinson's; dementia; stroke

DOI: 10.12346/pmr.v5i1.8147

1 引言

UA是嘌呤代谢的终产物,肝脏是腺嘌呤和鸟嘌呤核苷酸、核苷和碱基分解代谢产生UA的主要器官^[1]。在尿酸氧化酶的作用下,大多数哺乳动物的血浆尿酸盐浓度较低。在人类中,3.0~6.8 mg/dL被认为是正常的血清尿酸(SUA)水平;近年来大量研究表明尿酸不仅可引起痛风、尿石症、尿酸性肾病等,还与帕金森、痴呆及急性卒中等神经系统疾病的发生密切相关,基于此,论文做如下综述,为临床相关疾病的预防及治疗提供新的方向。

2 尿酸在体内的双重作用

近些年的研究发现,血清尿酸(serum uric acid, SUA)

不仅与痛风性关节炎、肾结石相关,还与脑血管及神经退行性疾病等相关,这可能与其在体内同时具有促氧化与抗氧化的双重作用有关。在细胞外,UA的抗氧化作用表现为:

① UA通过减少血浆中过氧亚硝酸盐等氧化剂生成,抑制羟基等自由基的释放^[2],减少体内氧化应激反应;

②通过保护血浆中的还原剂来减少氧化应激反应,发挥过氧自由基清除剂作用^[3]。

在细胞内,UA的促氧化作用表现为:

①在通过嘌呤代谢生成UA和UA代谢^[4]的过程中会产生自由基,这些自由基能氧化低密度脂蛋白;

②尿酸在细胞内促进超氧化物生成,使其介导的炎症反应增加,从而诱导脂质过氧化而损伤组织^[5]。

【作者简介】何君兰(1997-),女,中国重庆人,在读硕士,从事代谢病研究。

【通讯作者】郭铁标(1968-),男,中国河北沧州人,教授,硕士生导师,从事肾脏病、代谢病研究。

3 尿酸与神经系统相关疾病

3.1 尿酸与帕金森

近年来国内外大量研究表明 SUA 水平与帕金森 (Parkinson's disease, PD) 的发病风险及病程进展存在显著负相关。高水平 SUA 不仅可降低 PD 的发病风险,而且可减慢其病情进展^[6]。一项包括 33185 名受试者的荟萃分析发现 SUA 水平较高的患者 PD 发病率降低 33%。亚组分析证实了 SUA 可能是通过抗氧化作用发挥显著的神经保护作用^[7]。一项荟萃分析^[8]发现与性别和年龄匹配的健康对照相比,PD 患者的 SUA 水平显著降低,这些结果没有地理区域和性别差异。杨静^[9]等将 PD 患者根据病程分为不同亚组,发现早期组 SUA 水平明显高于中晚期组 (P=0.043), Pearson 相关分析显示, SUA 与病程呈负相关,说明 UA 为 PD 患病的保护因素; UA 对 PD 的发病可能具有预测作用; UA 与 PD 患者病程、病情严重程度有关。

3.2 尿酸与痴呆

瑞典的一项前瞻性队列研究^[10]对 1462 名女性随访 44 年,其间共测定两次 SUA 水平。他们发现,较高的 SUA 浓度与较低的痴呆发生风险相关,包括 AD 和血管性痴呆。这一发现表明, SUA 对不同亚型的痴呆的发病都具有保护作用。在目前的文献中,这个队列的随访时间最长,是一个强有力的证据。但该研究的局限性在于样本人群只包括女性。Latourte 等人的队列研究^[11]得出相矛盾的结果,老年人高水平的 SUA 可能标志着更高的痴呆发生风险,特别是 VD 或 MD (混合型痴呆)。这两项研究的矛盾发现可能是由于参与者的性别结构和随访时间的不同。除队列研究外,大量横断面研究^[12]也得出相同结果,结果显示,AD 患者的 SUA 水平降低。UA 可能对老年 AD 患者有保护作用。SUA 与 AD 之间的关系仍然存在争议,目前大多数研究支持 UA 能降低痴呆的发病风险,减缓认知功能的下降。脑脊液中 UA 水平与 SUA 水平呈正相关,尤其是在血脑屏障受损时^[13]。因此,UA 对认知功能的保护作用可能是由于其抗氧化能力,并减少氧化应激对大脑的损害。

3.3 尿酸与急性缺血性中风

急性缺血性中风 (AIS) 以动脉闭塞为特征,是最主要的卒中类型,可导致涉及意识、语言和运动的神经功能障碍,甚至危及生命。一项多中心随机双盲 2b/3 期临床试验 (URICO-ICTUS) 报道,给尿酸可降低早期缺血性恶化发生率,改善神经功能,降低致残率,且无任何安全性问题^[14]。体内实验表明,尿酸可减少 MCAO 模型大鼠脑梗死体积,提高神经功能评分^[15]。动物实验研究发现尿酸通过抑制小胶质细胞 HMGB1-TLR4-NF- κ B 信号通路,阻止 ODG/R 诱导的炎症因子释放和细胞活力下降,从而减轻对小胶质细胞

的损伤^[16]。这可能是尿酸保护小鼠免受大脑中动脉缺血再灌注损伤的分子机制之一。

4 结语

对尿酸的研究已不再局限于痛风、结石及代谢性疾病等负性作用方面,依据其抗氧化及促氧化双重作用,越来越多的正性作用有待发掘。现有的研究越来越说明尿酸与神经退行性疾病及脑血管疾病存在相关性,但研究结果仍存在相矛盾的情况,这可能与研究对象及研究方法的不同有关,尚需更多的前瞻性研究和基础研究来证实尿酸的具体作用及机制,为临床上相关疾病的治疗及预防以及合并高尿酸血症时尿酸水平的控制提供更多依据。

参考文献

- [1] Lima WG, Martins-Santos ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism[J]. *Biochimie*. 2015(116):17-23.
- [2] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle[J]. *Nutr Metab*, 2004, 1(1):10.
- [3] Fabbri E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects[J]. *Diabetes*, 2014, 63(3):976-981.
- [4] Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. 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(3): 343-354.
- [5] Mancini L, Brandi ML, MacIntyre I, et al. Nitric oxide superoxide and peroxynitrite modulate osteoclast activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 243(3): 785-790.
- [6] Lin XF, Zhao CC, Qin A, et al. Association between serum uric acid and bone health in general population: a large and multicentre study[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 35395-35403.
- [7] Shen, C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: Results from a meta-analysis[J]. *Can. J. Neurol. Sci*, 2013, 40(1): 73-79.
- [8] Wen M, Zhou B, Chen YH, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017 Mar 20; 12(3): e0173731.
- [9] 杨静,董海蓉,戚志强,等.帕金森病患者血清尿酸水平与病程和病情严重程度的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(12): 1322-1324.
- [10] L E Scheepers, L T Jacobsson, S Kern L. "Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: a population-

- based study”, *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 15, no. 6, 2019, pp. 754–763.
- [11] Latourte A, Soumaré A, Bardin T, et al. Uric acid and incident dementia over 12 years of follow-up: a population-based cohort study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018 Mar, 77(3): 328-335.
- [12] Pu Z, Xu W, Lin Y, He J, Huang M. Oxidative Stress Markers and Metal Ions are Correlated With Cognitive Function in Alzheimer’s Disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2017 Sep, 32(6): 353-359.
- [13] Bowman GL, Shannon J, Frei B, Kaye JA, Quinn JF. Uric acid as a CNS antioxidant[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4): 1331-1336.
- [14] Amaro S, Laredo C, Renú A, et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke)[J]. *Stroke*, 2016 Nov, 47(11): 2874-2876.
- [15] Ya BL, Liu Q, Li HF, et al. Uric Acid Protects against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Stress via Activating Nrf2 and Regulating Neurotrophic Factor Expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018 Nov 18, 2018: 6069150.
- [16] Wang Q, Zhao H, Gao Y, et al. Uric acid inhibits HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury of microglia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021 Feb 12, 540:22-28.