

尿酸与骨代谢及骨质疏松相关机制研究进展

莫嘉敏, 颜晓东

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 1598012-7)

作者单位: 529030 广东, 江门市中心医院内分泌科(莫嘉敏); 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌代谢科(颜晓东)

作者简介: 莫嘉敏(1994-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 代谢性骨病诊治。E-mail: 573446568@qq.com

通信作者: 颜晓东(1960-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 骨质疏松相关影响因素与干预策略。E-mail: xiaodong930111@163.com



颜晓东, 医学硕士, 硕士研究生导师, 内分泌代谢科主任医师。现任中华医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会委员、中国医师协会内分泌代谢医师分会委员、广西医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会主任委员、《中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志》编委、《中华糖尿病杂志》通讯编委。1999 年开始骨质疏松症的临床研究, 对广西南宁地区壮汉族健康人群开展骨质疏松流行病学研究并在国内首先报告广西壮汉族健康人群骨峰值年龄和骨质疏松患病率、广西壮汉族妇女维生素 D 受体基因多态性与骨密度关系。1999 年创建医院双能 X 线“骨密度室”, 2000 年创建医院“骨质疏松专科门诊”, 2015 年筹备并成立广西医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会, 并担任第一届分会主任委员, 2019 年连任第二届分会主任委员。获广西科技进步奖三等奖 1 项, 广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖 1 项。主持和参与国家级、省级科研课题 7 项, 发表论文 50 余篇, 参编专著 4 部。

【摘要】 随着我国人口老龄化和生活方式、饮食结构的逐渐变化, 骨质疏松症、高尿酸血症及痛风的患病率不断上升, 且呈现年轻化趋势, 已经成为我国重要的公共卫生健康问题。近年来, 尿酸与骨代谢的关系逐渐引起学者的关注, 已有很多研究报告对尿酸与骨代谢之间的关系及机制进行深入的探讨, 在骨质疏松的发病过程中, 氧化应激参与了成骨细胞和破骨细胞的调控过程, 尿酸作为体内一种有效的抗氧化剂在一定程度上影响骨代谢。一些研究报告提出尿酸水平影响骨代谢, 与骨质疏松具有相关性, 然而也有研究显示尿酸与骨质疏松的关系受各种混杂因素影响存在不确定关系。因此, 以往的研究结论仍存在争议。该文对尿酸与骨代谢及骨质疏松相关机制研究进展进行综述。

【关键词】 尿酸; 高尿酸血症; 骨代谢; 骨质疏松

【中图分类号】 R 681 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2021)11-1072-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.11.03

Research progress in the related mechanisms of uric acid and bone metabolism and osteoporosis MO Jia-min, YAN Xiao-dong. Department of Endocrinology, Jiangmen Central Hospital, Guangdong 529030, China

【Abstract】 With the aging of China's population and the gradual changes in lifestyle and diet structure, the morbidity rates of osteoporosis, hyperuricemia and gout are on the rise and showing a trend of younger age, which has become an important public health problem in China. In recent years, the relationship between uric acid and bone metabolism has gradually attracted the attention of scholars. There have been many in-depth studies on the relationship between uric acid and bone metabolism and mechanisms. In the pathogenesis of osteoporosis, oxidative stress is involved in the modulation and control of osteoblasts and osteoclasts. Uric acid, as an effective antioxidant in the body, affects bone metabolism to a certain extent. Some studies have proposed that uric acid level affects bone metabolism and is correlated with osteoporosis. However, other studies have shown that the relationship between uric acid and osteoporosis is affected by various confounding factors and this relationship is uncertain. Therefore, there are still controversies in previous research conclusions. In this paper, the research progress in the related mechanisms of uric acid and bone metabolism and osteoporosis is reviewed.

【Key words】 Uric acid; Hyperuricemia; Bone metabolism; Osteoporosis

随着现代生活方式的不断变化和人口老龄化,骨质疏松和高尿酸血症患病率不断上升,是威胁我国中老年人群的重要健康问题,并且这两种疾病可共存,已成为亟待解决的公共卫生问题。骨质疏松导致的严重后果是骨折及病死率的增加。骨质疏松的发病与种族、年龄、环境及疾病等多种因素相关,对一些影响骨代谢的独立因素进行相关机制研究和临床评估可以帮助骨质疏松高风险人群实行早期医疗干预从而降低骨折及其并发症的发病率和病死率。目前已有相关研究报道了尿酸与骨代谢之间的关系和机制^[1],但尿酸是骨质疏松症的保护因素还是危险因素仍存在争议。本文对尿酸与骨代谢及骨质疏松相关机制研究进展综述如下。

1 流行病学

骨质疏松症是一种以低骨量及骨组织微结构损坏导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨骼疾病^[2]。统计显示,我国 50 岁以上人群骨质疏松症患病率女性为 20.7%,男性为 14.4%,并随着预期寿命的增加和 70 岁以上老年人口的不断增长,预计 2050 年骨质疏松症患者将会上升至 5.333 亿人,与骨质疏松症相关的骨折到 2035 年将增加 1 倍^[3],骨质疏松和骨折导致的医疗费用的负担将大幅增长。高尿酸血症是指在正常嘌呤饮食状态下,无论男性还是女性,非同日两次测得的空腹血尿酸水平超过 420 $\mu\text{mol/L}$ ^[4]。当机体嘌呤代谢紊乱时,尿酸分泌过多或肾脏排泄功能障碍,使尿酸在血液中积聚的状态。血尿酸超过其在血液或组织液中的饱和度可在关节局部形成单钠尿酸盐结晶并沉积,诱发局部炎症反应和组织破坏,形成痛风性关节炎。我国的高尿酸血症发病率为 13.3% (男性为 19.4%,女性为 7.9%),痛风的合并发病率为 11.0% (男性为 15.0%,女性为 0.9%)^[5],且患病率随年龄增长而增加。血尿酸升高除可引起痛风之外,还与肾脏、内分泌代谢、心脑血管等系统疾病的发生发展密切相关,是过早死亡的独立预测因子^[6-7]。

2 尿酸代谢过程与生理作用

尿酸是嘌呤代谢的终产物,80% 由人体细胞代谢产生,20% 从食物中获得,最后会有 70% 的尿酸通过肾脏排泄,只有 30% 通过肠道及胆道排泄^[8]。在肾脏和肠道中,主要参与尿酸代谢的蛋白分别是尿酸盐/阴离子转运蛋白 1 (recombinant urate transporter 1, URAT1) 和葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9),而尿酸排出困难主要是因为其水溶性差,大多数动物因其体内的尿素酶能将尿酸氧化为尿囊素,

尿囊素的水溶性是尿酸的 100 倍,能将尿酸有效地排出体外^[9]。尿酸是强效抗氧化剂,能与活性氧物质相互作用,非酶促转化为尿囊素而清除过氧自由基,尿酸与不同的氧化剂发生反应,包括超氧阴离子、氢自由基以及最高浓度的过氧亚硝酸盐,都是有效清除过氧自由基的物质。

3 骨质疏松的发病机制

骨质疏松的发生发展主要是由于骨吸收大于骨形成,骨形成与骨吸收的负平衡造成骨丢失。骨吸收依赖于破骨细胞的不断生成,它主要依靠成骨细胞源性的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 与破骨细胞的受体相结合。其中关键调节步骤包括成骨细胞产生的核因子 κB 受体活化因子配体 [receptor activator of nuclear factor κB (NF- κB) ligand, RANKL] 与破骨细胞前体细胞上的核因子受体活化因子 (receptor activator of NF- κB , RANK) 结合,从而激活 NF- κB 促进破骨细胞分化^[10]。而成骨细胞分泌护骨素 (osteoprotegerin, OPG) 作为可溶性 RANKL 的受体与 RANKL 竞争性结合,从而抑制破骨细胞的生成。因此, RANKL/OPG 的比值反映了骨吸收的程度^[11]。除此之外,增龄和雌激素缺乏使免疫系统持续低度活化处于促炎性反应状态,而炎症反应介质肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL) 及前列腺 E 会诱导 M-CSF 和 RANKL 的表达,刺激破骨细胞生成并抑制成骨细胞,造成骨量减少。虽然雌激素和雄激素在体内均具有对抗氧化应激的作用,但老年人性激素水平下降可增加体内活性氧的堆积,促使间充质干细胞、成骨细胞和骨细胞凋亡,使骨形成进一步减少^[12]。

4 骨质疏松症与氧化作用

氧化应激是年龄依赖性骨质减少的基本机制之一,是骨丢失的危险因素,已有大量研究表明氧化应激是原发性骨质疏松症引起的骨质损失发病机制的重要因素^[13]。氧化应激是由氧自由基特别是活性氧物质的产生与抗氧化处理自由基的能力失衡而产生,能造成对细胞的氧化损伤^[14]。氧化应激对成骨细胞和破骨细胞的作用机制主要表现为抑制成骨细胞增殖、分化和成熟,抑制成骨细胞分泌骨基质及影响骨基质的矿化,导致成骨细胞数量减少及活性下降,诱导成骨细胞凋亡;另外还会增强破骨细胞的发育和活性,导致破骨细胞的过度活动造成更多的骨吸收^[15]。具体的作用途径有以下几点:(1) 氧化应激产生的活性氧通过调节 p66shc 基因及肿瘤抑制蛋白

p53 磷酸化,诱导下游细胞因子的表达,如肿瘤坏死因子及 IL-6,促进成骨细胞凋亡基因表达增加,进一步诱导成骨细胞发生凋亡^[16]。(2)氧化应激能够刺激骨形成相关细胞产生 OPG、M-CSF 和 RANKL 等重要调节因子,破骨细胞前体在 M-CSF 和 RANKL 的作用下发生增殖、分化,并促进破骨细胞相关基因如抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRACP)以及降钙素受体等的表达,转导骨吸收信号,抑制破骨细胞的凋亡,从而诱导骨吸收的形成,使得骨组织脱矿、溶解^[17]。(3)氧化应激也可能通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 NF- κ B 信号通路阻碍早期成骨细胞分化标志基因 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)的磷酸化及 I 型胶原表达,抑制骨髓间充质干细胞过度分化为脂肪细胞,同时减弱成骨分化能力,造成骨量丢失^[18]。

5 尿酸对骨代谢的作用

血清尿酸是一种强大的内源性抗氧化剂,参与氧化还原反应,并具有抗氧化和抗 DNA 损伤作用^[19],尿酸可以通过其强烈的抗氧化作用降低破骨细胞前体中活性氧的含量。还可以时间和浓度依赖性方式促进人骨间充质干细胞(human bone mesenchymal stem cells, HBMSCs)增殖和分化为成骨细胞,并抑制脂肪发生分化,从而减少骨质疏松发生^[20]。除此之外,尿酸通过增加 Wntless 基因相关整合位点和 β -连环蛋白(β -catenin)信号通路,下调 11 β 羟类固醇脱氢酶 1 型表达,对软骨细胞以及成骨细胞的成熟、分化及骨基质相关基因的转录过程起调节作用,促进 HBMSCs 的骨质发生分化^[21],刺激再生干细胞,诱导成骨细胞发生,抑制成骨细胞和骨细胞凋亡来增加骨质量。

6 尿酸与骨质疏松的关系

目前,尿酸是骨质疏松症的保护因素还是危险因素存在争议。在我国,有研究报道高水平血清尿酸与较高的骨密度相关^[22-24]。在日本,围绝经期和绝经后的女性中,较高的尿酸水平与较高的腰椎骨密度呈线性相关^[25]。在韩国,有研究表明血清尿酸作为抗氧化剂可能对绝经后妇女的骨代谢产生有益影响,认为血清尿酸可能是预防骨质疏松性骨折发生的保护因素^[26]。在荷兰,一项回顾性纵向研究报告也称血清较高尿酸水平与较高骨密度相关,可能是骨代谢的保护因素^[27]。除此之外,在合并有不同疾病的骨质疏松人群中也做了类似研究,在 2 型糖尿病患者中也发现了血清尿酸与骨密度之间的正相

关关系^[28]。还有针对强直性脊柱炎男性患者的研究,报道结果显示强直性脊柱炎患者中尿酸和骨密度之间的关系呈“倒 U 形”相关,并认为将尿酸保持在 300 ~ 360 $\mu\text{mol/L}$ 有助于防止发生骨质疏松,但是异常增高的尿酸水平会导致关节和骨中尿酸结晶沉积造成骨破坏,这对患者的生活质量有不利影响^[29]。然而,有部分研究数据并不支持正相关假设,Zhao 等^[30]关于我国 2 型糖尿病绝经后妇女尿酸与骨矿物质密度关联的住院研究中,尿酸和肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)被发现与骨密度和 T 评分呈正相关,但调整了体重指数、年龄、血压、血糖、血脂谱和其他因素后,尿酸和 eGFR 并不是绝经后 2 型糖尿病妇女发生骨质疏松的独立危险因素或保护因素。还有一项横断面研究分析表明,较高的骨密度在未经调整的分析中与较高的尿酸水平相关,但在调整潜在混杂因素后,这些关联在统计上变得不显著^[31]。另外,部分研究表明过高或过低尿酸水平可抑制骨形成,促进骨吸收,降低骨密度,对骨代谢有不良影响,增加骨质疏松症发生风险^[32]。尤其当血尿酸 > 540 $\mu\text{mol/L}$ 时,可能是由于尿酸盐晶体促进破骨细胞生长和成骨细胞活性降低,对骨代谢有一定的负面影响。还有尿酸盐结晶沉积在肾脏,使 1 α -羟化酶活性下降,导致肠道吸收钙能力减弱影响骨代谢^[33]。因此,认为血尿酸在正常值或偏高于正常水平的范围,对骨代谢可能有保护作用,骨形成能力增强,骨密度升高,提示尿酸水平在此范围内可促进骨形成,有助于降低骨质疏松症发生风险^[34-35]。这些相互矛盾的结果可能是受年龄、性别、种族、受试者数量、研究设计和分析数据时控制的混杂因素所影响,还有调节骨量及其矿物质含量的几种基因多态性的影响。但是关于尿酸预测骨质疏松的合适界值水平,不同研究人群、研究方法中都给出了不同的结论,关于该界值的确定需要更大的样本量及更精确的统计方法来确定。

7 小结与展望

近年来我国高尿酸血症合并骨质疏松症的患病率呈现逐年升高的流行趋势,而骨质疏松会导致脆性骨折的发生,增加骨折发病率、病死率和医疗费用,造成重大公共卫生健康影响。生理范围偏高的尿酸水平借助抗氧化机制可能对机体骨密度和骨代谢发挥有益作用,有利于预防骨质疏松的发生;而过高或过低尿酸水平可抑制骨形成,促进骨吸收,降低骨密度,这些研究为尿酸与骨代谢关系和机制提供重要依据,也为高尿酸血症、痛风与骨质疏松的防治提供研究和临床依据。但尿酸与骨质疏松症之间的相关

性影响还存在争议,需要更多的研究来确定尿酸与骨质疏松之间的确切机制及影响关系。

参考文献

- [1] 朱秀洁,王禹,于同,等.血尿酸与骨密度相关性的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(12):1664-1667,1674.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2017,10(5):413-443.
- [3] Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, et al. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(7):1929-1937.
- [4] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-248.
- [5] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015,2015:762820.
- [6] Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web[J]. Curr Rheumatol Rep, 2017,19(10):60.
- [7] Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystalized confusion[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019,31(2):118-124.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(4):293-303.
- [9] Barsom R, El-Khatib M. Uric acid and life on earth[J]. J Adv Res, 2017,8(5):471-474.
- [10] Feng J, Liu S, Ma S, et al. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2014,46(12):1024-1033.
- [11] Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation(inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014,69 Suppl 1:S4-S9.
- [12] Schulman RC, Weiss AJ, Mechanick JL. Nutrition, bone, and aging: an integrative physiology approach[J]. Curr Osteoporos Rep, 2011, 9(4):184-195.
- [13] 唐敏.骨科骨质疏松患者骨密度和血尿酸的关联性研究[J].中国实用医药,2016,11(27):88-89.
- [14] 孙振双,耿元卿,张丽君,等.氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(8):1063-1067.
- [15] Lin KM, Lu CL, Hung KC, et al. The paradoxical role of uric acid in osteoporosis[J]. Nutrients,2019,11(9):2111.
- [16] Mariappan N, Elks CM, Sriramula S, et al. NF- κ B-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes[J]. Cardiovasc Res, 2010,85(3):473-483.
- [17] Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2017,14(2):209-216.
- [18] Gunaratnam K, Vidal C, Gimble JM, et al. Mechanisms of palmitate-induced lipotoxicity in human osteoblasts[J]. Endocrinology, 2014, 155(1):108-116.
- [19] Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007,17(6):409-414.
- [20] Li HZ, Chen Z, Hou CL, et al. Uric acid promotes osteogenic differentiation and inhibits adipogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells[J]. J Biochem Mol Toxicol,2015,29(8):382-387.
- [21] Dalbeth N, Pool B, Chhana A, et al. Lack of evidence that soluble urate directly influences bone remodelling: a laboratory and clinical study[J]. Calcif Tissue Int, 2018,102(1):73-84.
- [22] Yan DD, Wang J, Hou XH, et al. Association of serum uric acid levels with osteoporosis and bone turnover markers in a Chinese population[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018,39(4):626-632.
- [23] Han W, Bai X, Wang N, et al. Association between lumbar bone mineral density and serum uric acid in postmenopausal women: a cross-sectional study of healthy Chinese population[J]. Arch Osteoporos, 2017,12(1):50.
- [24] Xiao J, Chen W, Feng X, et al. Serum uric acid is associated with lumbar spine bone mineral density in healthy Chinese males older than 50 years[J]. Clin Interv Aging, 2017,12:445-452.
- [25] Ishii S, Miyao M, Mizuno Y, et al. Association between serum uric acid and lumbar spine bone mineral density in peri- and postmenopausal Japanese women[J]. Osteoporos Int, 2014,25(3):1099-1105.
- [26] Lee YJ, Hong JY, Kim SC, et al. The association between oxidative stress and bone mineral density according to menopausal status of Korean women[J]. Obstet Gynecol Sci, 2015,58(1):46-52.
- [27] Muka T, de Jonge EA, Kieft-de Jong JC, et al. The influence of serum uric acid on bone mineral density, hip geometry, and fracture risk: the Rotterdam study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3):1113-1122.
- [28] Liu JM, Zhao HY. Higher serum uric acid is associated with higher bone mineral density in Chinese men with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Endocrinol, 2016,2016:2528956.
- [29] Chen Z, Yang P, Wu Y, et al. Serum uric acid shows inverted "U" type correlation with osteoporosis in Chinese ankylosing spondylitis patients: a retrospective study[J]. Med Sci Monit,2019,25:9702-9711.
- [30] Zhao X, Yu X, Zhang X. Association between uric acid and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus in China: a cross-sectional inpatient study[J]. J Diabetes Res, 2020,2020:3982831.
- [31] Zhang D, Bobulescu IA, Maalouf NM, et al. Relationship between serum uric acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia[J]. J Bone Miner Res, 2015,30(6):992-999.
- [32] 王亚琦,王霞.骨密度与血糖、血脂及血尿酸水平相关性分析[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(9):1180-1182,1198.
- [33] 周薇,单年春,廖魏魏,等.血 25-羟基维生素 D₃ 与高尿酸血症的相关性研究[J].中国医学工程,2018,26(8):42-46.
- [34] 吴玉怀,刘建平,赵丽娟.血尿酸与骨质疏松性骨折的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(6):808-812.
- [35] Dong XW, Tian HY, He J, et al. Elevated serum uric acid is associated with greater bone mineral density and skeletal muscle mass in middle-aged and older adults[J]. PLoS One, 2016,11(5):e0154692.

[收稿日期 2021-10-08][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

莫嘉敏,颜晓东.尿酸与骨代谢及骨质疏松相关机制研究进展[J].中国临床新医学,2021,14(11):1072-1075.