

- 的关系[J]. 检验医学, 2010, 25(3): 253-254.
- [13] 陈福莲, 王文汇, 陈森蒲. 血浆同型半胱氨酸和胱抑素 C 在糖尿病周围神经病变中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 1(30): 19-21.
- [14] 肖园园, 曾朝阳, 田小年. 血浆同型半胱氨酸与 2 型糖尿病微血管病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(2): 121-123.
- [15] 胡守亮, 程骏章, 卢宏柱. 终末期肾病患者高同型半胱氨酸血症治疗方法的研究进展[J]. 新医学, 2010, 41(2): 134-140.
- [16] Ueland PM, Schneede J. Measurement of methylmalonic acid, homocysteine and methionine in cobalamin and folate deficiencies and homocysteinuria[J]. Tidsskr Nor L Geforen, 2008, 128(6): 690-693.
- [17] 刘玲, 钟玲, 冯利平. 血液净化治疗对尿毒症患者同型半胱氨酸水平以及动脉硬化程度的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1102-1105.
- [18] 祁智慧, 袁江永. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、Hcy 和脂联素检测的临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(7): 87-88.
- [19] 丁钦慕. 急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸关系的临床研究[J]. 中国实用精神疾病杂志, 2010, 13(3): 39-40.
- [20] 贺刚锐, 王建平, 白宏英, 等. 老年脑梗死患者高同型半胱氨酸血症与颈动脉硬化的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(1): 37-39.
- [21] 王慧茹, 张淑东, 张淑敏. 脑血管病患者血浆同型半胱氨酸浓度及相关因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(1): 65-66.
- [22] 李忠, 陈晓虹, 魏艳花, 等. 青年与老年缺血性卒中危险因素的比较[J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7(3): 150-151.
- [23] 岳红, 王迎. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与脑梗死的关系[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(2): 108-111.
- [24] 郭书琴, 王沙沙, 刘冬梅. 血浆同型半胱氨酸水平对青年急性脑梗死预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(3): 183-184.
- [25] 侯沛红, 吴相君. 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期、颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(1): 40-41.
- [26] 张霁, 吴华慧, 王威. 针刺对脑梗死患者高同型半胱氨酸血症干预性作用的临床研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6): 119-120.
- [27] 郭满盈, 葛丽卫, 杨伟平. 胃癌患者血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B 心水平的初步探讨[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 95, 106.
- [28] 班副植, 农世泽, 黄承乐. 原发性肝癌患者血清同型半胱氨酸水平变化的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 767-768.

(收稿日期: 2011-07-28)

• 综 述 •

生殖道感染与不孕不育关系的研究进展

朱精华 综述, 王 沛 审校

(湖北省荆门市第一人民医院检验科 448000)

关键词: 泌尿生殖系统; 感染; 研究; 不孕不育

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)02-0201-04

感染性病原生物可损害人的生殖功能, 约 15% 的男性不育由感染引起, 其可引起精巢、附睾及附属生殖腺感染, 使精子在发育、成熟及转运过程中受到影响。常见感染菌为沙眼衣原体和淋球菌, 20%~60% 女性不孕由感染引起, 沙眼衣原体和淋球菌主要影响宫颈、输卵管、子宫内膜损害。沙眼衣原体被认为是引起输卵管粘连、堵塞和盆腔炎的主要病原体。细菌性阴道炎可引起女性生殖道进行性感染, 它的危害也不容小视。不孕不育症的发病呈上升趋势, 越来越引起人们的关注。大量研究表明, 病原生物体的感染是造成不孕不育的重要原因^[1-4], 现就其与不孕不育关系的研究进展作一综述。

1 生殖道支原体感染

支原体可存在于生殖功能正常与不育男性的生殖道和精液标本中, 多见于解脲支原体感染, 其次为人型支原体感染和生殖支原体感染。人与动物的接种研究表明, 支原体是造成男性非沙眼衣原体和淋球菌性尿道炎的病原菌之一。有研究人员对作精液常规分析的受试者的精液检测人型支原体和生殖支原体, 并探讨其对精子的影响, 显示支原体的感染并不影响精子质量, 因此这项筛查并无临床意义。此外, 解脲支原体与活性氧的产生有关, 活性氧的产生会造成精子密度与活力下降, 抑制精子获能和顶体反应, 还可使精子 DNA 发生氧化损伤而导致男性不育^[5]。感染解脲支原体易诱发男性自身精子抗体的产生。在女性, 由于生殖道炎症、损伤与梗阻等, 导致生殖上皮损伤, 精子通过损伤处进入体内, 作为抗原刺激机体产生免疫应答, 而产生相应的精子抗体致女性免疫性不育。

解脲支原体可通过分解病灶组织中的尿素而产生大量的氨, 氨的细胞毒作用使生殖道黏膜细胞变性坏死, 输卵管纤毛运动停滞, 受精卵形成受阻。另一方面, 大量的氨可升高阴道的 pH 值, 使女性生殖道内的酸性环境被破坏, 使沙眼衣原体易于定植, 构成感染。解脲支原体可吸附于精子上, 随精子的游走将解脲支原体传染给其女性性伴, 导致女性生殖道感染与不孕^[6]。生殖道支原体感染与宫颈炎、子宫内膜炎等密切相关^[7], 血清学实验证实其与盆腔炎的发生有关^[8]。

2 沙眼衣原体

沙眼衣原体的感染呈全球性分布, 对女性的危害较男性更大。男性感染沙眼衣原体会引起附睾-睾丸炎、前列腺炎及输精管阻塞而致不育, 也有许多男性沙眼衣原体感染呈隐性。

体外实验表明, 沙眼衣原体可使精子运动力下降、早夭, 这或许是由沙眼衣原体产生的蛋白激酶所致^[9]。沙眼衣原体感染引起男性不育的风险为健康人群的 4.5 倍^[10], 主要表现为与免疫性不育有关, 沙眼衣原体感染后, 白细胞数量上升, 吞噬精子, 精子抗原暴露, 使机体产生精子抗体^[11]; 促进睾丸炎症细胞的浸润, 降低精液质量, 损害精子发生; 引起生精细胞凋亡; 抑制宿主细胞代谢及其代谢产物的细胞毒作用引起的超敏反应和自身免疫反应。

沙眼衣原体被认为是宫颈性不孕的主要致病因子之一, 可引起上皮细胞、黏膜组织改变, 导致炎症。有研究显示, 不孕妇女生殖道沙眼衣原体感染 24%~31%, 输卵管梗阻局部沙眼衣原体感染 75%~80%^[12]。沙眼衣原体可引起女性输卵管阻

塞、粘连、异位妊娠、盆腔炎、附件炎,输卵管阻塞粘连会阻碍精子与卵子的结合而不孕。这种情况多见于青少年沙眼衣原体感染,并且会使其成年后生育力丧失。沙眼衣原体感染所致女性不孕与其热休克蛋白的产生及其免疫学效应密切相关,沙眼衣原体热休克蛋白(C-HSP60)可能是导致女性不孕的免疫病理发生的关键介质之一^[13]。C-HSP60 与人 HSP60 氨基酸顺序的同源性为 48%,HSP60 可作为重要的免疫靶,对其的免疫及识别可能介导慢性炎症性免疫病理过程。国内资料表明,由输卵管阻塞因素导致女性不孕者占 15.8%。国外学者认为,C-HSP60 可作为判断输卵管功能的一个客观指标,而取代具有创伤性的子宫输卵管造影术和腹腔镜检。有报道显示,沙眼衣原体感染输卵管性不孕患者输卵管液中的 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均升高,说明生殖道沙眼衣原体感染导致的输卵管性不孕可能与 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-8 等多种因素参与的免疫反应有关。沙眼衣原体感染能刺激单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞分泌 IL-6、IL-8 和 TNF- α ,继而活化 T 细胞,产生 IFN- γ 和 TNF- α ,进一步诱导 IL-6、IL-8 合成,其相互作用,相互促进,从而造成输卵管损伤,导致沙眼衣原体感染输卵管性不孕症的发生。沙眼衣原体对女性生殖健康危害极大,酶免技术检测抗原和直接核酸探针技术成为了广泛使用的沙眼衣原体检测法,PCR 法则更为特异、敏感,远较组织培养法和抗原检测法敏感度高。

3 淋球菌

淋球菌在青年男性中较为常见,淋球菌性的附睾-睾丸炎可导致持久性的少精子症和无精子症。Harvey 等^[14]研究发现,淋病奈瑟菌菌体上的脂性低聚糖是人精子细胞膜上无唾液酸糖蛋白受体的配体,人精子细胞的唾液酸糖蛋白受体能够识别和结合野生型的淋病奈瑟菌菌体上的脂性低聚糖,这种作用可能使淋病患者向其性伴侣传播淋病奈瑟菌,目前尚不清楚这种作用是否对精子功能产生不利影响。10%~20%的女性淋球菌感染表现为进行性感染,引起盆腔炎、输卵管、卵巢脓肿,进而导致创伤性不孕和异位妊娠。由输卵管上皮细胞产生的细胞因子如 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF 会通过免疫应答引起不孕。成年男性感染可从尿道分泌物涂片革兰染色寻找革兰染色阴性双球菌作出推测性诊断,女性感染可取宫颈分泌物,但女性患者的分泌物涂片革兰染色诊断价值低,需结合培养和免疫学检查结果综合判断。

4 大肠杆菌

相关文献报道,男性泌尿生殖道非淋菌性细菌感染中,约 80% 由大肠杆菌引起。早在 1975 年就有学者发现,大肠杆菌能引起人精子凝集、抑制精子运动和杀死精子,其机制尚不完全清楚,许多学者认为黏附作用是致病的关键。大肠杆菌抗原主要有 O、H 和 K 抗原 3 种,目前已发现的 O 抗原 170 余种,其中大肠杆菌 O6 是泌尿生殖道较常见的大肠杆菌感染类型之一,占不育患者精液感染大肠杆菌的 46.2%。大肠杆菌可在体外使人精子发生凝集,并揭示这种相互作用是精子表面甘露糖残基与大肠杆菌上的甘露糖连接位点结合所致,并将引起男性不育的毒性大肠杆菌株称为男性生殖道大肠杆菌。电镜观察发现,大肠杆菌主要吸附在人精子的头部和尾部,使精子发生凝集。大肠杆菌对精子有直接损害作用,损害程度取决于精子的数量和感染菌的浓度,它还可通过改变精浆的特性(出现大量的白细胞和/或精子抗体等)而间接影响精子^[15]。

5 革兰阳性球菌

链球菌、葡萄球菌定居于男性尿道,但肠球菌则更多地存

在于输精管部位,可能会导致男性不育。肠球菌在不育男性体内分离率高,链球菌、葡萄球菌也较多地分离自不育男性体内,但其不像肠球菌影响精子的质量。凝固酶阴性葡萄球菌产生黏质,可包围细菌逃避机体的免疫清除作用及抵抗抗菌剂向菌体渗透。

6 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌是惟一不感染生殖道但却损害生殖功能的病原菌,其虽然仅定位于胃黏膜,但可导致全身免疫功能改变和炎症反应,刺激炎症介质白细胞介素 IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、C 反应蛋白等释放^[16]。Sikka 等^[17]发现,幽门螺杆菌产生的脂多糖、TNF 作用于精子,可致精子运动能力、生存能力以及膜完整性严重损伤,使受孕率下降。卵泡内微环境对卵子的生长至关重要,卵泡液成分的改变对卵泡激素的合成、卵子的成熟、排卵和黄体化过程均有重要影响。排卵后,少量卵泡液被送至输卵管,卵泡液成分改变对精子的聚集趋化产生不良作用。Figura 等^[18]报道,精子与幽门螺杆菌两者的鞭毛存在抗原同源性,因此在抗体产生上可能存在交叉反应。幽门螺杆菌鞭毛组织抗体对精子可产生免疫反应。幽门螺杆菌感染为慢性过程,机体在感染原的反复刺激下发生强烈的全身系统反应,加剧自身免疫反应,对精子产生直接免疫损伤。Kurotsuchi 等^[19]发现,无明显诱因不孕症患者的血清和卵泡液幽门螺杆菌 IgG 抗体阳性率显著高于有明显诱因的不孕症患者^[20]。魏秋等^[21]研究发现,幽门螺杆菌感染不孕症患者的卵泡液幽门螺杆菌 IgG 抗体阳性率达 90.5%,提示幽门螺杆菌感染致卵泡液成分改变可能是影响女性孕育功能的因素之一。

7 病毒、真菌、寄生虫等

经证实,从人类精子中可分离出单纯疱疹病毒(HSV),其能降低精子的数量及活力,精子 HSV 阳性的男性经抗病毒疗法证实有效,说明 HSV 可造成男性不育。HSV 与宫颈性不孕无明显相关性。人类乳头瘤病毒(HPV)在无精子的男性睾丸切片中被发现,提示 HPV 可能会影响精子的运动及功能^[22]。有学者认为,HPV 与输卵管性不孕有关,这种病毒可损害宫颈并引起癌前病变。人类免疫缺陷病毒(HIV)可损伤精子并使阴道原有的感染恶化,抗 HIV 疗法的不良反应也会使男性生殖功能减退,但最新的研究成果令血清学阳性 HIV 患者生育健康儿童成为现实。白色念珠菌定居在男性尿道和女性阴道中,白色念珠菌及其代谢产物可抑制精子的运动^[23],损害精子的超声结构引起男性不育^[24]。其偶尔也会引起女性阴道炎、宫颈炎及复发性念珠菌性阴道炎。阴道毛滴虫会引起男性非淋菌性尿道炎、前列腺炎和生殖机能失调,阴道毛滴虫释放的蛋白激酶会抑制精子的运动。女性阴道毛滴虫高感染率是由于其男性性伴感染后大多无症状而未主动治疗有关。不孕妇女阴道毛滴虫感染常见,感染毛滴虫后的阴道环境更有利于其他细菌的生长。阴道毛滴虫不会导致宫颈性不孕,但会引起补体 C3、C4 水平下降及阴道分泌物中 IgA 水平和血清催乳激素水平升高,这些因素会引起不良的妊娠结局。阴道毛滴虫可促使人型支原体运动活跃,因为其可寄生在阴道毛滴虫细胞内部,通过阴道毛滴虫的运动而扩散感染,且还能帮助其实施对宿主的免疫逃避,避免抗菌剂的杀伤作用。其他原虫如阿米巴感染也会影响女性的生殖功能而导致不孕。约 3% 的结核杆菌可累及生殖道、前列腺、附睾、睾丸,使生精上皮细胞被破坏而不育。女性结核感染可使输卵管干酪样坏死,堵塞管腔而导致不孕^[25]。

感染是不孕不育的主要致病因子之一,但部分病原体与不

孕不育的相关性尚未定论^[26],见表 1,在今后的研究中还需更深入地探讨每种病原生物与不孕不育的确切关系。通过对病原生物感染导致不孕不育的多种发病机制的研究,对感染性的

不孕不育症患者进行密切监视和积极治疗,可在最大程度上预防不良后果的发生^[27-28]。

表 1 生殖道感染病原体与不孕不育的相关性一览表

病原体	女性不孕(损害器官/组织)			男性不育(损害器官/组织)		
	宫颈/阴道	子宫	输卵管/盆腔	附睾/睾丸	前列腺/附属腺	精液改变/精子损伤
淋球菌	肯定	肯定	肯定	肯定	很可能	很可能
沙眼衣原体	肯定	肯定	肯定	肯定/常见	不确定	可能
生殖支原体	很可能	可能	最可能	不确定	不确定	黏附精子
解脲支原体/人型支原体	很可能	可能	未成定论	不确定	不确定	不确定
单纯疱疹病毒	不确定	不确定	待研究	不确定	不确定	很可能
人乳头瘤病毒	已成定论	已成定论	不可能	不确定	不确定	待研究
白色念珠菌	不确定	不确定	有可能	不确定	不确定	罕见
大肠杆菌	不确定	可能	可能	确定/常见	确定/常见	可能
与细菌性阴道炎有关细菌	可能	可能	很可能/与特定细菌无关	不确定	不确定	不确定
阴道毛滴虫	可能的共存感染因子	不确定	可能的共存感染因子	不确定	不确定	在特定条件下很可能

参考文献

[1] 章震花,赵春辉,常月琴.生殖道沙眼衣原体感染与输卵管性不孕的关系[J].实验与检验医学,2009,27(1):57-58.

[2] Gupta A,Gupta A,Gupta S,et al. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(6): 981-985.

[3] Grzesko J,Elias M,Maczyńska B,et al. Occurrence of Mycoplasma genitalium in fertile and infertile women[J]. Fertil Steril, 2009,91(6):2376-2380.

[4] Günyeli I, Abike F, Dünder I, et al. Chlamydia, Mycoplasma and Ureaplasma infections in infertile couples and effects of these infections on fertility[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(2): 379-385.

[5] 贺锐. 兰州地区不孕不育患者支原体培养及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(6): 550-551.

[6] Taylor-Robinson D. Mycoplasma genitalium-an update[J]. Int J Std Aids, 2002, 13(3): 145-151.

[7] Haggerty CL. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease[J]. Curr Opin Infect Dis, 2008, 21(1): 65-69.

[8] Jurstrand M, Jensen JS, Magnuson A, et al. A serological study of the role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy[J]. Sex Transm Infect, 2007, 83(4): 319-323.

[9] Eley A, Passey AA, Galdiero M, et al. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(1): 53-57.

[10] 王一, 孙光, 潘建刚, 等. 溶脲脲原体沙眼衣原体感染与男性不育随机对照实验的 Meta 分析[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(7): 615-618.

[11] Gallegos-Avila G, Ortega-Martínez M, Ramos-González B, et al. Ultrastructural findings in semen samples of infertile men infected with Chlamydia trachomatis and mycoplasmas[J]. Fertil Steril, 2009, 91(3): 915-919.

[12] Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, et al. Relationships be-

tween Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women [J]. Am J Reprod Immunol, 2003, 50(1): 7-12.

[13] Kinnunen A, Surcel HM. Chlamydia trachomatis heat shock protein-60 induced interferon-gamma and interleukin-10 production in infertile women[J]. Clin Exp Immunol, 2003, 131(2): 299-303.

[14] Harvey HA, Deshaies I, Cherenfant J, et al. Gonococcal lipooligosaccharide is a ligand for the asialoglycoprotein receptor on human sperm[J]. Mol Microbiol, 2000, 36(5): 1059-1070.

[15] Huwe P, Diemer T, Ludwig M, et al. Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in vitro experiment[J]. Andrologia, 1998, 30(S1): 55-59.

[16] Collodel G, Moretti E, Campagna MS, et al. Infection by CagA-positive Helicobacter pylori strains may contribute to alter the sperm quality of men with fertility disorders and increase the systemic levels of TNF-alpha[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(1): 94-100.

[17] Sikka SC, Champion HC, Bivalacqua TJ, et al. Role of genitourinary inflammation in infertility: synergistic effect of lipopolysaccharide and interferon-gamma on human spermatozoa[J]. Int J Androl, 2001, 24(3): 136-141.

[18] Figura N, Homboni P, Ponzetto A, et al. Helicobacter pylori infection and infertility[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14(6): 663-669.

[19] Kurotsuchi S, Ando H, Iwase A, et al. The plausibility of Helicobacter pylori-related infertility in Japan[J]. Fertil Steril, 2008, 90(3): 866-868.

[20] Ambrosini G, Andrisani A, Fiore C, et al. Anti-Helicobacter pylori antibodies in cervical mucus; a new cause of infertility[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 155(2): 157-160.

[21] 魏秋, 刘彦, 金志军, 等. 幽门螺杆菌感染在女性不孕症发病机制中的作用[J]. 胃肠病学, 2008, 13(6): 361-363.

[22] Martorell M, Gil-Salom M, Perez-Valles A, et al. Presence of human papillomavirus DNA in testicular biopsies from nonobstructive azoospermic men[J]. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129(9): 1132-1136.

[23] Berktaş M, Aydın S, Yılmaz Y, et al. Sperm motility changes after

coincubation with various uropathogenic microorganisms; an in vitro experimental study[J]. Int Urol Nephrol, 2008, 40(2): 383-389.

[24] Tian YH, Xiong JW, Hu L, et al. Candida albicans and filtrates interfere with human spermatozoal motility and alter the ultrastructure of spermatozoa; an in vitro study[J]. Int J Androl, 2007, 30(5): 421-429.

[25] 陈晓. 女性生殖器结核与不孕症的关系及临床诊断和治疗[J]. 医学理论与实践, 2010, 23(2): 187-188.

[26] Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, et al. Genital tract infections

and infertility[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007, 140(1): 3-11.

[27] 张志峰, 强新. 不育男性精液中细菌感染率、种类及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(2): 157-158.

[28] Jaiyeoba O, Lazenby G, Soper DE. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 61-70.

(收稿日期: 2011-09-20)

• 综 述 •

尿酸与血管内皮损伤关系的研究进展

杜利君 综述, 蒋兴亮[△] 审校

(川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

关键词: 尿酸; 内皮, 血管; 研究

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 02. 032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)02-0204-02

尿酸是人体嘌呤核苷酸代谢的产物。血清尿酸水平受多种因素影响, 尿酸的生成增加或排泄减少均可引起高尿酸血症。近年来, 大量的体内、体外研究表明, 高尿酸血症与高血压、心肌梗死、冠心病等心血管疾病关系密切^[1-3]。高尿酸血症可视为高血压的危险因素之一, 伴高尿酸血症的高血压患者更易并发心脑血管病^[4]。由于血管内皮功能损伤是心血管疾病发生的重要早期环节, 因此有学者提出, 高尿酸血症可能通过损伤血管内皮功能参与心血管疾病的发生、发展^[5]。进一步研究提示, 尿酸可能通过氧化应激、炎性反应、脂质代谢紊乱等机制损伤血管内皮功能, 从而参与心血管疾病的发生、发展。

1 尿酸与氧化应激在内皮损伤中的作用

血管内皮细胞是衬覆于血管内壁的半透性屏障, 具有调节血管舒缩和调节血管平滑肌细胞增殖、迁移等多种生物学功能, 对维持机体内环境稳定起重要作用。然而, 在各种损伤因素刺激下, 血管内皮功能失调表现为内皮依赖性血管舒张功能下降、血管通透性增加、白细胞黏附、内皮细胞脱落和修复等。尽管内皮功能紊乱涉及多种病理生理机制, 但氧化应激可能是内皮损伤的主要机制之一, 尿酸可能通过氧化应激机制介导内皮功能紊乱^[6]。

1.1 尿酸的抗氧化作用 血清中的尿酸与维生素 C 都具有强大的抗氧化能力。尿酸作为血清中的抗氧化剂, 可以清除超氧阴离子(O₂⁻)、羟自由基(·OH)、过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻)、单态氧以及螯合过渡的金属离子, 对抗氧化应激促成的衰老和癌症, 提高人类寿命^[7]。Hink 等^[8]研究表明, 尿酸可以阻止细胞外超氧化物歧化酶(SOD3)的降解, SOD3 是维持内皮和血管功能的关键酶, 可以将 O₂⁻ 转化为过氧化氢(H₂O₂), 阻止 O₂⁻ 与一氧化氮(NO)反应, 以维持内皮的正常功能。在对动物模型的研究中, Kurra 等^[9]报道, 肾功能不全的高尿酸血症大鼠, 尿中排出的 8-异前列腺素 F_{2α}、血浆总过氧化物离子捕获能力(TRAP)明显升高, 并改善了 NO 介导的颈动脉舒张功能, 表明尿酸降低了体内的氧化应激, 对内皮功能可能具有保护作用。

1.2 尿酸的促氧化作用 近年来的进一步研究发现, 尿酸的

抗氧化作用是有限的, 在某种条件下尿酸可由抗氧化剂转变为促氧化剂, 损害内皮功能。

1.2.1 尿酸与活性氧簇(ROS) ROS 是体内氧化应激的主要来源之一, 黄嘌呤氧化还原酶(XOR)和 NADPH 氧化酶是血管内皮细胞产生 ROS 的主要酶。在嘌呤代谢过程中, XOR 催化黄嘌呤生成尿酸, 同时产生 O₂⁻(·OH)等。生理情况下, 人体 XOR 基础表达较低, 但机体出现炎性损伤时, XOR 表达量明显增加, ROS 生成量也随之增加^[10]。此外, 尿酸也能刺激内皮细胞 NADPH 氧化酶增加 ROS 的生成量^[11]。

1.2.2 尿酸与 NO 系统 NO 是内皮细胞源性的血管舒张因子, 对心血管系统具有重要调节作用。NO 生物活性的降低是血管内皮细胞功能障碍的标志^[12]。在细胞培养、动物模型以及临床观察性研究中已证实, 升高的尿酸水平降低了 NO 的生物活性。体外研究表明, 尿酸能够干扰 NO 的合成。Zharikov 等^[13]发现, 尿酸通过抑制牛主动脉内皮细胞 L-精氨酸-eNOS 系统并激活 L-精氨酸-精氨酸酶途径, 降低了 NO 合成, 促进了血管内皮细胞的损伤。尿酸是嘌呤代谢的产物, 当黄嘌呤氧化酶活性增加时, 生成的尿酸和氧化剂相应增多, O₂⁻ 与 NO 反应生成 ONOO⁻, 降低 NO 的水平, 进而损伤血管内皮的舒张功能^[14]。Papezikova 等^[15]将尿酸与牛主动脉内皮细胞作用 24 h 后, 发现尿酸呈剂量依赖性降低 NO 水平, 同时增加了过氧化物的产生, 损伤了血管内皮细胞。近年来, 研究发现, 尿酸与 NO 直接反应可能是尿酸促进内皮功能紊乱的机制之一。尿酸以快速、不可逆的方式直接与 NO 反应, 生成稳定的 6-氨基尿酸, 导致 NO 减少。此反应优先于 O₂⁻ 与 NO 的反应, 可以部分被谷胱甘肽(GSH)抑制, 并且在尿酸水平升高、谷胱甘肽降低时尤其明显^[11]。在动物实验以及细胞培养实验研究中, Khosla 等^[16]利用尿酸氧化酶抑制剂氧嗪酮诱导高尿酸血症大鼠模型, 结果显示高尿酸血症大鼠血清 NO 水平下降, 而用别嘌呤醇降低血清尿酸水平后可以改善 NO 的生物活性。同时, 将牛主动脉内皮细胞暴露于不同水平的尿酸中, 发现尿酸呈剂量依赖性降低了 NO 水平。此外, 在临床实验中, Ho 等^[17]分别对 46 例高尿酸血症患者和健康对照组进行高分辨

[△] 通讯作者: E-mail: jiangxl_666@163.com.