

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、炎症反应、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 ($O_2^{\cdot -}$)、羟自由基 ($\cdot OH$)、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 $O_2^{\cdot -}$ 转化为过氧化氢 (H_2O_2), 阻止 $O_2^{\cdot -}$ 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 $F_{2\alpha}$ 、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 $O_2^{\cdot -}$ ($\cdot OH$) 等。生理情况下, 人体 XOR 基础表达较低, 但机体出现炎症损伤时, 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, $O_2^{\cdot -}$ 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-氨基尿嘧啶, 导致 NO 减少。此反应优先于 $O_2^{\cdot -}$ 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地降低了 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.

外周血管超声显像,测定肱动脉的内皮依赖性血流介导血管舒张和内皮依赖性硝酸甘油介导血管舒张的情况,发现高尿酸血症与内皮功能紊乱关系密切,降低 NO 的生物活性可能是其主要原因。

1.2.3 尿酸与肾素血管紧张素系统(RAS) RAS 是体内的激素系统,具有调节血压及稳定内环境等重要生理作用。大量的研究表明,RAS 系统与高血压患者血清尿酸水平关系密切。Yu 等^[6]研究报道,尿酸可能通过有机离子转运体(OAT)进入人脐静脉内皮细胞,快速增加 ROS 生成,促成氧化应激,并上调血管紧张素 II(Ang II)、血管紧张素受体-1(AT-1)和血管紧张素受体-2(AT-2)mRNA 的表达。同时,在尿酸作用下,上调的 Ang II 又进一步促进 ROS 的产生,RAS 与 ROS 之间形成正反馈通路,促进内皮细胞的衰老和凋亡。尿酸与 RAS 系统对内皮细胞的作用在动物实验中进一步得到证实。Sánchez-Lozada 等^[11]利用尿酸氧化酶抑制剂氧嗪酮诱导高尿酸血症大鼠模型,同时设置氧嗪酮加抗氧化剂组以及对照组,结果表明高尿酸血症大鼠血清中升高的尿酸,激活了血管内皮细胞 NADPH 氧化酶亚单位 NOX4,促成了肾内氧化应激,并增加了 Ang II 的表达以及降低了 NO 的生物活性,导致大鼠肾功能异常以及进一步发展为全身性高血压。而通过使用抗氧化剂清除 O₂⁻,则减弱了大鼠肾内氧化应激,以及高尿酸血症引起的负面影响。这些研究表明,尿酸可能通过增加 ROS 的产生来上调 Ang II 的表达,促进内皮细胞功能紊乱。

1.3 尿酸抗氧化作用与促氧化作用的矛盾 尿酸对机体氧化-还原系统作用具有双重性,在不同的病理生理状态下,尿酸对人体可能有不同的影响。一方面,尿酸在亲水环境且处于生理浓度时,表现为抗氧化作用,能清除体内部分水溶性自由基,但清除能力有限,且受多种因素影响。另一方面,当尿酸处于疏水环境中则可能激活一些促炎症、促氧化途径^[18],损害内皮功能。

2 尿酸与炎性反应在内皮损伤中的作用

近年来大量研究表明,尿酸的促炎症作用不仅仅局限于关节,还可能对内皮细胞、血管壁促成炎性反应^[19]。血尿酸水平过高时,尿酸盐易以结晶的形式沉积于血管壁,并促进白细胞对内皮细胞的黏附以及激活体内炎性细胞因子,启动血管内膜炎性损伤。体外实验中,Kang 等^[20]将不同水平的尿酸与人脐静脉内皮细胞作用 24 h 后,发现尿酸通过激活 MAPK 信号分子 ERKp44/42 和 p38,增加了 CRP mRNA 和蛋白的表达,并抑制了内皮细胞的增殖以及降低了 NO 的生物利用度,损伤了血管内皮功能。另一项体外研究表明,尿酸可能通过诱导线粒体钙稳态失衡、促进 ROS 产生,介导内皮细胞炎性反应^[21]。一系列炎性因子和黏附因子的高表达是血管内皮功能受损的标志,尿酸可作为炎性介质激活血管内皮的炎性反应。Zoccali 等^[22]研究报道,原发性高血压患者的 CRP、动脉对乙酰胆碱(Ach)的最大舒张应答均与尿酸明显相关,提示尿酸可能通过激活炎性反应参与心血管疾病的发生、发展。此外,在对慢性心力衰竭患者的临床观察性研究发现,血清尿酸水平与炎性因子(IL-1、IL-6、IL-18、CRP 等)水平呈正相关^[23],说明炎性反应可能参与了血清尿酸对血管内皮的损伤,血清尿酸水平与血管内皮细胞功能之间存在反向联系。

3 尿酸与脂质代谢紊乱在内皮损伤中的作用

脂质代谢紊乱参与了内皮细胞的损伤,加速了动脉粥样硬化过程。氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)是一种活性较强的致内皮细胞损伤和动脉粥样硬化的物质,在动脉粥样硬化发生过程

中具有重要的病理生理作用。尽管尿酸能阻止由 Cu²⁺介导的天然 LDL 的氧化,发挥抗氧化作用,但是当血浆中的脂质过氧化产物超过一定的范围时,尿酸则能促进轻度氧化修饰的 LDL 转化为 Ox-LDL^[24]。在对老年冠心病患者的临床研究中发现,Ox-LDL 和血尿酸水平与老年冠心病密切相关,提示尿酸与脂质代谢紊乱可能通过损害内皮功能参与了冠心病的发生、发展^[25]。此外,当血尿酸水平超过一定范围时,动脉硬化斑块中含有较多的尿酸结晶,它可与脂蛋白结合沉积于血管内膜引起血管炎性反应而促进血栓形成。

4 总结与展望

尿酸对血管内皮功能的作用十分复杂,在不同的病理生理状态下尿酸可能对血管内皮细胞功能有不同的影响。尿酸作为细胞信号分子,可能通过促进氧化剂产生、炎性介质表达以及促进脂质代谢紊乱等机制影响细胞内信号转导,损伤血管内皮细胞。无论是尿酸促成的炎性反应,还是尿酸促成的脂质代谢紊乱,其中新机制都可能涉及到尿酸的促氧化作用,增加 ROS 产生,引起机体氧化应激反应,从而导致血管内皮功能紊乱。然而,也有研究认为,尿酸对内皮细胞可能无作用或具有保护作用。为了进一步研究尿酸对血管内皮细胞功能的独立影响,可能需要模拟不同的病理生理状态,由此揭示临床常见的高尿酸血症在心血管疾病进程中的作用机制,为相关疾病的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Grayson PC, Kim SY, La Valley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thromb Care Res*(Hoboken), 2011, 63(1): 102-110.
- [2] Krishnan E, Baker JF, Furst DE, et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2688-2696.
- [3] Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(7): 900-907.
- [4] 陈灵敏,熊国亮,舒程玲,等.血清尿酸与高血压病患者病变的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(11): 1106-1108.
- [5] Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(2): 132-137.
- [6] Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.
- [7] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a Hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(11): 6858-6862.
- [8] Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(9): 1402-1408.
- [9] Kurra V, Eraranta A, Jolma P, et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency [J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(9): 964-970.
- [10] Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications [J]. *J Physiol*, 2004, 555(3): 589-606.
- [11] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role (下转第 221 页)

定出改进计划,确切地保证本实验室检验结果质量。(2)优选试剂厂家,确保试剂质量。临床输血相容性检测试剂应按规定的温度保存,一般含有抗体的血清和不加防腐剂的物料可冰冻保存,但一般建议最好用普通冰箱保存。抗血清和试剂细胞(除谱细胞)必须在每天使用前与相应的细胞和血清作阴、阳性对照,以检测其活性。抗人球蛋白实验阴性结果应加入 IgG 致敏的红细胞,以检测抗人球蛋白试剂的活性。总之,所有试剂应既能保证质量和性能的稳定,又能最大限度地降低批次间的差异。(3)加强人员培训。保证实验结果的质量,首先应重视人员的科学技术素质,为技术人员及时了解当今的科技进步信息和掌握先进的实验技术创造条件。人员应具有较强的专业知识和技能,应经常参加培训交流,以积累丰富工作经验,提高技术水平,而作为输血工作人员应具有自我监督和自我检查的质量控制指导思想。在人员的继续教育方面,输血科要自身学习、专业培训,通过各种形式进行理论知识和专业技能的学习和培训,提高业务水平^[11]。及时了解和掌握输血领域新的进展和动态,并按照标准操作规程来进行操作。(4)检测结果应正确判断、准确回报,做好质评小结。室间质评结果应作回顾性分析,注意总结经验,改进方法,把质控工作纳入程序化、科学化的管理体系,从而保障输血安全。如今输血工作日益受到关注,输血安全问题也越来越被临床所重视。建立 1 个合理、安全的质控体系是保障安全输血的根本。输血相容性检测为输血安全奠定了坚实的基础,通过参加室间质评活动,输血科更好地巩固了安全输血意识,严把输血质量关。同时,科室建立健全输血科 SOP 文件,严格执行《临床输血技术规范》,认真按照操作规程工作,积极参加输血知识培训,加强同临床科室的沟通,做好医院临床与血站之间的桥梁,确保了临床用

血的安全有效。

参考文献

- [1] 申子瑜. 医院管理学——临床实验室管理分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 99-114.
- [2] 陈成进. 采供血机构实验室的质量管理[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 286-287.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 中国输血技术手册(血站部分)[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1997: 62-64.
- [4] 宫济武, 刘燕明, 周航, 等. 北京市医院输血相容性检测室内质量评价分析[J]. 北京医学, 2007, 29(10): 615-618.
- [5] 英国血液标准委员会输血工作专题组. 输血实验室血液相容性实验程序指南[J]. 国外医学输血及血液学分册, 2005, 28(1): 73-80.
- [6] 王军梅, 马亚平, 钟万芬. 冷凝集致 ABO 正反定型和交叉配血不符原因分析[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(3): 303-303.
- [7] 武建. 柱凝集技术的临床应用及其实验研究现状[J]. 中国输血杂志, 2003, 16(5): 369-370.
- [8] 王俊平, 刘颖, 曹晓莉, 等. 临床输血质量控制与关键控制点[J]. 中国卫生质量管理, 2007, 14(5): 7-9.
- [9] 申子瑜, 李萍. 临床实验室管理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 97-99.
- [10] 陈孝红, 杨红英, 邵文琳, 等. 利用室内质控和室间质评资料计算测量不确定度[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(2): 194-195.
- [11] 杜晓钟. 成分输血的推广与输血安全性的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12): F0003-0004.

(收稿日期: 2011-09-08)

(上接第 205 页)

- of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): F1134-1141.
- [12] Gersch C, Palii SP, Kim KM, et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2008, 27(8): 967-978.
- [13] Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 295(5): C1183-1190.
- [14] Houston M, Chumley P, Radi R, et al. Xanthine oxidase reaction with nitric oxide and peroxynitrite[J]. Arch Biochem Biophys, 1998, 355(1): 1-8.
- [15] Papezikova I, Pekarova M, Lojek A, et al. The effect of uric acid on homocysteine-induced endothelial dysfunction in bovine aortic endothelial cells[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2009, 30(1): 112-115.
- [16] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. Kidney Int, 2005, 67(5): 1739-1742.
- [17] Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(10): 1929-1934.
- [18] Johnson RJ, Rivard C, Nakagawa T, et al. Uric acid: more to learn, more experiments to do[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(9):

952-953.

- [19] Shah A, Keenan RT, Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect[J]. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(2): 118-124.
- [20] Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(12): 3553-3562.
- [21] 齐卡, 冯哲, 洪权, 等. 尿酸通过诱导线粒体钙稳态失衡介导内皮细胞炎症反应[J]. 山东医药, 2010, 50(20): 15-18.
- [22] Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5): 1466-1471.
- [23] Leyva F, Anker SD, Goddard IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation[J]. Eur Heart J, 1998, 19(12): 1814-1822.
- [24] Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid[J]. J Lipid Res, 2003, 44(3): 512-521.
- [25] 张春明, 牛广华, 钱铸山. 同型半胱氨酸、氧化低密度脂蛋白、内皮素和尿酸与老年冠心病关系探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(11): 1043-1044.

(收稿日期: 2011-11-08)