

不同人群的尿酸排泄现状及尿酸排泄增加的研究进展

马伊雯 陈海冰

摘要 肾脏是尿酸排泄的主要器官,血尿酸水平与肾脏尿酸排泄量有着密切的联系,此外,基因变异、病理改变、饮食和药物影响等都可能使尿酸排泄状况改变。目前许多研究都表明尿酸排泄减少会对各个系统造成危害,而最新的一些研究认为尿酸排泄增加其实也会引起多种病变,尤其是肾脏损害和泌尿系结石。尿酸排泄增加可能引起是急、慢性肾脏病的病因之一。尿酸排泄分数可作为评估肾脏排泄尿酸能力的指标,监测药物治疗过程中可能造成的肾脏损害。本文简述了尿酸排泄评估方法及不同人群中的尿酸排泄现状,并就有关尿酸排泄增加所致危害的主要研究进展进行综述。

关键词 尿酸 尿酸排泄分数 尿酸 肾脏损害 泌尿系结石

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.041

尿酸(uric acid, UA)是人体通过黄嘌呤脱氢酶/黄嘌呤氧化酶降解嘌呤后的终末代谢产物。在正常状态下,人体内尿酸池约为1200mg,每天产生尿酸约750mg,排出800~1000mg,其中30%经肠道和胆道排泄,70%经肾脏排泄。肾脏对尿酸的排泄可分4个步骤:①肾小球滤过;②近端小管起始部主动重吸收;③近端小管的曲部,尿酸的主动重吸收量逐渐减少,分泌量逐渐增多;④近端肾小管的直部尿酸被动重吸收,弥散进入其周围毛细血管。肾脏是影响尿酸排泄的关键器官,上述环节中的任意一步异常都会导致尿酸排泄异常。

目前许多研究都在探究尿酸排泄减少对各个系统造成的危害,但是在治疗过程中发现患者的尿酸排泄增加也会引起一些并发症,而最新的一些研究认为尿酸排泄增加确实会引起多种病变,尤其是肾脏损害和泌尿系结石。本文回顾既往的尿酸排泄评估方法及其参考范围,简述了不同人群尿酸排泄状况以及现阶段已发现的尿酸排泄相关基因,并且介绍了有关尿酸排泄增加所致危害的主要研究进展,尤其是在肾脏损伤和泌尿系结石方面,得出了尿酸排泄增加或许是急、慢性肾脏病的病因之一,并在上述基础上对尿酸排泄研究前景进行了展望。

一、尿酸排泄的评估方法及参考范围

目前有关评估肾脏处理尿酸能力的文献数量较少,以往临床工作中大多以24h尿尿酸(24 hours urate uric acid, 24h-UUA)定量法来进行简单的评估。一项调查测得936例非糖尿病患者的24h-UUA范围为 $680 \pm 230\text{mg}^{[1]}$ 。Puig等^[2]将10例健康者作为对照组测得其24h-UUA范围为 $520 \pm 79\text{mg}$ 。苏东峰等^[3]测定303例血尿酸正常者的24h-UUA范围为 $644.27 \pm 246.27\text{mg}$ 。正常情况下,尿尿酸(urate uric acid, UUA)的排泄量与血尿酸(serum uric acid, SUA)水平呈正相关,但结果受饮水量、尿量及肾小球滤过率等因素的影响,且具有地区间差异。在现今的临床医学检测中,一般将在摄取低嘌呤饮食5天后的24h尿尿酸排泄 $<600\text{mg}$ 定义为尿酸排泄减少,24h尿尿酸排泄 $>800\text{mg}$ 则定义为尿酸产生过多。

近年来的一些研究表示24h-UUA测定的尿样留取过程繁琐,且受饮水、尿量、肾功能等多因素影响^[4]。故24h-UUA不能有效反映单位肾小球的尿酸清除率,而尿酸排泄分数(fractional excretion of uric acid, FEUA) [注:尿酸排泄分数=血尿酸*尿肌酐/(尿尿酸*血肌酐),以百分数表示]。除外了尿量、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)等因素干扰,可更准确、全面的评价肾脏尿酸排泄状况。有研究提出12h尿与24h尿计算的FEUA呈显著正相关,男性、女性或总体均显示12h与24h尿检测的FEUA有较好的相关性^[5]。故也可采用12h尿可以代替24h尿计算FEUA来反映机体尿酸排泄情况,该实验使用12h尿建立FEUA参考值范围为女性:3.891%~10.841%,男性:3.677%~9.479%。笔者

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(“973”计划项目)(2012CB517700);国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81070649)

作者单位:200233 上海市交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科糖尿病研究中心

通讯作者:陈海冰,教授,博士生导师,电子信箱:chenhb@sjtu.edu.cn

医院对来院体检的 88 例健康者的相关检查结果进行整理分析,计算得 24h - UUA、尿酸清除率、FEUA 参考范围分别为 $561.08 \pm 189.85\text{mg}$ 、 $8.47 \pm 3.19\text{ml/min}$ 、 $7.42 \pm 2.10\%$,与用 12h 尿计算的 FEUA 参考范围基本相符。Kannangara 等^[6]所做的一项纳入 36 例痛风患者及 118 例健康对照者的研究表明现场留尿和 24h 收集尿样计算痛风组及健康对照组的 FEUA,两组所得结果并无差别,健康对照组中测得的 FEUA 平均范围 $6.9\% \pm 2.1\%$,痛风组的 FEUA 为 $4.8\% \pm 1.9\%$,且无明显的日内和日间差异,也避免了 24h 留尿的不便和误差。故现多采用便捷、准确的现场 FEUA 测定来反映肾脏尿酸排泄能力。

二、不同人群的尿酸排泄比较

1. 高尿酸血症/痛风:体温 37°C 时,人 SUA 的饱和浓度约为 $420\mu\text{mol/L}$ (70mg/L),高于此值即为高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA)。李博等^[7]的实验纳入 56 例原发性痛风患者,测得其 $\text{SUA} = 503 \pm 59\mu\text{mol/L}$ 、 $24\text{h} - \text{UUA} = 820 \pm 118\text{mg}/(\text{d} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、肾小球尿酸负荷 $= 10.37 \pm 0.95\text{mg}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、 $\text{FEUA} = 5.24\% \pm 0.99\%$ 及尿酸清除率 $= 5.3 \pm 0.7\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,在 43 例正常对照者则测得 $\text{SUA} = 319 \pm 22\mu\text{mol/L}$ 、 $24\text{h} - \text{UUA} = 431 \pm 30\text{mg}/(\text{d} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、肾小球尿酸负荷 $= 5.62 \pm 0.53\text{mg}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 、 $\text{FEUA} = 7.95\% \pm 0.73\%$ 、尿酸清除率 $= 9.1 \pm 0.9\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,可见原发性痛风患者 SUA、24h 尿酸总量及肾小球尿酸负荷均明显高于正常对照人群 ($P < 0.05$),而 FEUA 及尿酸清除率则低于正常对照人群 ($P < 0.05$)。金珍木等纳入 62 例原发性痛风患者作为痛风组,并按 FEUA 分为尿酸排泄减少组 ($\text{FEUA} < 7\%$)、混合组 ($\text{FEUA} 7\% \sim 12\%$) 和尿酸生成增多组 ($\text{FEUA} > 12\%$),并选择 32 例健康体检者作为对照组,两组正常嘌呤饮食 5 天后记录血尿酸、血肌酐、24h 尿尿酸、尿肌酐并计算尿酸排泄分数,结果显示对照组和痛风组的 FEUA 和 SUA 均呈负相关 ($r = -0.900$ 、 -0.476 , $P < 0.05$)。痛风组 FEUA 与 24h UUA 呈正相关 ($r = 0.465$, $P = 0.001$)。痛风的尿酸排泄减少组 ($\text{FEUA} < 7\%$) 的 FEUA 与 SUA 呈负相关 ($r = -0.392$, $P < 0.05$),而非尿酸排泄减少组 ($\text{FEUA} \geq 7\%$) 的 FEUA 与 SUA 呈正相关 ($r = -0.437$, $P < 0.05$)。综合上述研究,可见一定范围内的血尿酸升高是通过增加尿酸排泄来保持血尿酸水平稳定的,也证实了痛风患者中主要是由于尿酸排泄减少而引起高尿酸血症的。

2. 高血糖、高血脂及高血压:SUA 早已被证明与代谢综合征有紧密联系,高尿酸与高血糖、高血脂和高血压相互之间影响作用,共同构成了威胁当代人类的重要代谢危险指标。Bjornstad 等将 239 例 1 型糖尿病患者与 75 例非糖尿病患者进行对照,实验组的 FEUA 范围为 $4.3\% \sim 8.7\%$,而对照组为 $3.6\% \sim 7.0\%$,FEUA 平均值分别为 6.2% 和 5.2% ,结果可见 1 型糖尿病患者尿酸排泄增多,并且其尿液更酸,更容易在小管内沉积和结晶,造成肾脏损害。李茂月等^[8]采用 2004 年的中华医学会糖尿病分会制订的 MS 诊断标准将 430 例 2 型糖尿病患者进行分组, $\text{SUA} > 350\mu\text{mol/L}$ 定义为高组 (95 例), $\text{SUA} (250 \sim 350\mu\text{mol/L})$ 为中组 (203 例), $\text{SUA} < 250\mu\text{mol/L}$ 为低组 (132 例),3 组记录数据计算得到的 FEUA 分别为 $7.22\% \pm 2.40\%$ 、 $8.14\% \pm 2.19\%$ 及 $10.55\% \pm 3.54\%$ 。由实验结果可知:(1)糖化血红蛋白水平升高,SUA 水平下降,FEUA 增加。推断其机制可能是由于糖代谢异常的加剧,胰岛素抵抗增强使 SUA 浓度升高,同时高血糖使肾血流量增加,导致单位时间内通过肾脏排泄的 SUA 增加。增多的尿糖在近端肾小管处与 UUA 竞争,使近端肾小管对 UUA 的重吸收降低,从而使 UUA 排泄出增加。(2)甘油三酯升高,FEUA 逐渐降低,SUA 水平逐渐升高。或是因为长期的脂代谢紊乱所致肾血流量减少与脂肪酸合成增加共同作用导致肾脏清除尿酸减少,SUA 水平升高。(3)收缩压和舒张压升高,SUA 水平升高,FEUA 下降。血压长期处于高水平可引起肾小球动脉硬化致肾脏的血流量减少,使经肾小球滤过的尿酸减少,同时因肾小管缺氧使乳酸生成增多,通过竞争性抑制尿酸排泄而升高 SUA。

3. 其他疾病:除了内分泌代谢性疾病会影响尿酸排泄之外,某些呼吸系统及心血管系统疾病也被证实与尿酸排泄有一定的相关性。对急性呼吸衰竭患者放置 SwanGanz 导管,连续 4 天收集尿液并测定 24h UUA 排泄量,结果显示死亡组的 UUA 呈进行性增加,说明 UUA 排泄量增加是患者能量代谢不足的表现,是组织细胞存在缺氧的反映^[9]。在冠心病患者中也出现尿酸排泄的差异,冠心病组 FEUA ($4.81\% \pm 2.03\%$) 显著低于非冠心病组 ($6.49\% \pm 2.04\%$, $P < 0.05$),且按照冠心病 0、1、2、3 支病变分组的各组间尿酸排泄分数比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

4. 性别和年龄:正常条件下成人的 FEUA 大约

在 10% 左右(平均 7% ~ 12%), 女性通常要高于男性, 但女性的 SUA 要低于男性, 这种现象可能与女性患者雌激素增加尿酸排泄有关^[10]。而儿童的 FEUA 较高, 新生儿平均约为 35%, 1 岁以下儿童为 13% ~ 26%, 然后日益降低直至成人水平, 而其血尿酸水平从出生 $37 \pm 11 \text{ mg/L}$ 逐渐上升至成人水平^[11]。

5. 药物和饮食: 高尿酸血症患者常使用促尿酸排泄的药物来降低血尿酸水平, 如苯溴马隆通过减少肾小管尿酸重吸收, 增加尿酸排泄, 使血尿酸浓度降低, 故 24h 尿酸排泄量 42 mmol (70 mg) 以上的患者一般建议不用苯溴马隆。而别嘌呤醇则是通过抑制黄嘌呤氧化, 减少尿酸合成, 使血尿酸浓度降低, 尿酸排泄也同比减少^[12]。最近的一些研究表明, 复方土茯苓、绿茶多酚、西伯利亚蓼醇提取物等药物均可促进尿酸排泄, 而在肺结核吡嗪酰胺的化疗过程中则是发现 24h UUA 和 FEUA 能及时地反应尿酸排泄的降低^[13~15]。此外, 有研究发现高嘌呤饮食后 24h 尿酸排出量、尿酸/尿肌酐比值、尿酸肾小球滤过和肾小球尿酸滤过负荷均有增加, 说明高嘌呤饮食能增加肾小球的尿酸排出负荷。限制饮食中嘌呤在 250 mg/d 以下可使血尿酸水平下降, 并且测得的尿酸的排出量和尿酸排泄分数明显大于高嘌呤饮食后, 说明低嘌呤饮食可降低血尿酸的原因可能是由于增加了尿酸的排出^[16]。在临床实践上发现药物和饮食对于患者 SUA 水平有不小影响, 故通过控制饮食和调整用药方案可利于有效降低患者的 SUA 水平, 减少危害。

三、尿酸排泄增加的危害

1. 肾脏损害: 研究表明, 尿酸是肾脏疾病独立的危险因素^[17]。肾脏作为排泄尿酸的主要场所, 尿酸盐负荷增加会导致尿酸浓度上升酸化尿液, 尿酸是一种有机弱酸, 它的溶解度与尿液酸碱度有关, FEUA 升高对应更低的尿液 pH 值, 更容易导致尿酸沉积和结晶化。正常 pH 值时, 尿酸几乎都以单价钠盐形式存在。当尿液 pH 值为 5.5 时, 尿酸会失去一个质子成为带阴离子的尿酸, 容易与钠、钾、氨等阳离子结合形成尿酸盐而易溶于水。当尿液 pH 值 > 5.5 时, 尿酸一般处于非解离状态, 易过饱和而析出, 成为结晶或结石。

不管是结晶化还是非结晶化的尿酸都可以使肾小球系膜细胞中的 TLR4 激活以及 IL-1 β 的产生增加, 刺激肾小管上皮细胞导致肾脏损伤^[18]。结晶化的尿酸可刺激炎症反应, 而非结晶化的尿酸则主要通过激活氧化应激机制, 上调肾小管上皮细胞还原型烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶蛋白水平, 经 NADPH 氧化酶信号通路触发肾小管上皮细胞凋亡, 造成肾脏损害^[19,20]。此外尿酸还可通过 PKC、MAPK、cPLA₂ 和 NF- κ B 等途径抑制细胞增殖从而造成肾脏损伤, 肾小管尿酸重吸收下降造成的过量尿酸清除往往会导致低尿酸血症。肾脏尿酸排泄增加所致的低尿酸血症增加了急性肾衰竭的风险。

还有报道发现急性尿酸性肾病和尿酸导致的肾小管阻塞会导致急性肾损伤, 其病理机制是肾脏血液循环障碍, 但大多数运动诱导的 AKI 患者肾活检并无尿酸盐结晶, 这是由于静脉尿酸是一种强大的抗氧化剂, 无氧运动会诱导氧自由基的积累从而收缩血管, 并且这种累积可以逐渐导致肾小球滤过率下降^[21]。尿酸对肾脏的损害作用主要表现为肾血管收缩、肾小球内高压以及肾小管间质损伤, 肾小管功能损害发生在前且更为严重, 且不论何种形式的尿酸都可作用于近端小管上皮细胞导致炎症反应和细胞凋亡, 造成肾脏损害。肾小球损害发生在后, 最终导致肾小球硬化, 甚至肾衰竭。

2. 泌尿系结石: 普遍认为高尿酸血症与高尿酸尿、尿量不足和持续性酸性尿是促使尿酸结石形成的 3 大主要因素, 其中以尿酸代谢异常作为尿酸结石形成的重要病理机制之一。Mahmoud 等的一项实验结果显示 106 例有结石的患者的平均 24h 尿酸排泄量为 464.43 mg , 而 109 例健康对照者的平均值仅为 352.1 mg , 结石患者的尿酸排泄明显高于非结石患者。有研究认为尿酸增加或高尿酸尿是草酸钙结石形成的可疑危险因素, 草酸钙结石质硬、粗糙、不规则, 常呈桑椹样, 占肾结石的 80% 以上, 容易引起泌尿系结石的相应症状, 出现肾绞痛、排尿困难、血尿等。故考虑有泌尿系结石患者不应该盲目使用促尿酸排泄增加的药物, 可能会加重病情。

四、展 望

血尿酸与肾脏尿酸排泄能力彼此之间具有因果关系, 血尿酸水平与尿酸排泄分数呈负相关。在不同的生理、病理情况下, 二者的关系会发生改变, 这是多因素综合和彼此作用的共同结果, 可能形成代偿来维持机体平衡, 也可能形成恶性循环而加重疾病。尿酸排泄增加主要会引起肾脏损伤和泌尿系结石, 导致肾小球和肾小管功能障碍, 进而导致肾小管萎缩、间质纤维化抑或是肾小球滤过率下降等, 即便是轻微升高的非结晶化的尿酸也会导致各种病变恶化肾脏疾病。尿酸排泄增加可能引起是急、慢性肾脏病的病因之

一。所以用药疗程中应该积极监测 FEUA 的变化,尤其是促尿酸排泄类药物,考虑可以同步应用减少尿酸生成及碱化尿液的药物来预防肾脏损害及泌尿系结石的产生。

参考文献

- 1 Hartman C, Friedlander JI, Moreira DM, *et al.* Differences in 24 - h urine composition between nephrolithiasis patients with and without diabetes mellitus[J]. *Bju Int*, 2015,115(4):619 - 624
- 2 Puig JG, Torres RJ, De ME, *et al.* Uric acid excretion in healthy subjects: a nomogram to assess the mechanisms underlying purine metabolic disorders[J]. *Metab Clin Exp*,2012,61(4):512 - 518
- 3 苏东峰, 裴秀玲, 孙丽荣. 2 型糖尿病合并高尿酸血症临床特征及相关危险因素分析[J]. *天津医科大学学报*,2013,19(6):481 - 483
- 4 韩学尧, 崔纪芳, 纪立农. 肾脏尿酸排泄在不同糖耐量状态下的变化[J]. *中国糖尿病杂志*,2013,21(2):122 - 125
- 5 徐晓辰. 山东沿海地区健康成年人尿酸排泄分数正常值建立及分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2009
- 6 Kannangara DR, Ramasamy SN, Indraratna PL, *et al.* Fractional clearance of urate: validation of measurement in spot - urine samples in healthy subjects and gouty patients[J]. *Arthrit Res & Therapy*, 2012,14(4):R189
- 7 李博, 胡秋侠, 何伟珍. 原发性痛风患者肾脏排泄尿酸减少分析[J]. *广东医学*,2009,10:1492 - 1494
- 8 李茂月, 孙丽荣. 2 型糖尿病患者血清尿酸水平与尿酸排泄分数的相关性[J]. *天津医科大学学报*,2009,1:121 - 124
- 9 单红卫, 杨兴易. 监测急性呼吸衰竭患者尿中尿酸排泄的意义[J]. *中华危重病急救医学*,2000,12(12):745 - 746
- 10 Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, *et al.* The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen - Progestin Replacement Study (HERS)[J]. *Ann Epidemiol*,2006,16(2):138
- 11 Reginato AM, Mount DB, Yang I, *et al.* The genetics of hyperuricae-

mia and gout[J]. *Nat Re Rheumatol*,2012,8(10):610

- 12 Ma L, Wei L, Chen H, *et al.* Influence of urate - lowering therapies on renal handling of uric acid[J]. *Clin Rheumatol*,2016,35(1):133
- 13 Chen G, Tan ML, Li KK, *et al.* Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice[J]. *J Ethnopharmacol*,2015,175:14 - 20
- 14 王晓云, 王洪玲, 张亚梅, 等. 西伯利亚蓼醇提取物对高尿酸血症小鼠尿酸生成和排泄的影响研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015,5:626 - 631
- 15 余久如, 潘桂红, 鞠萍, 等. 吡嗪酰胺化疗过程中尿酸排泄的监测[J]. *国际检验医学杂志*,2009,30(8):731 - 732
- 16 张荣欣, 景洪江, 刘新焕, 等. 不同嘌呤含量饮食对老年高尿酸血症患者血尿酸水平和尿酸排泄的影响[J]. *解放军医学院学报*,2008,29(1):30 - 32
- 17 Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease[J]. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*,2008,19(12):2407
- 18 Xiao J, Fu C, Zhang X, *et al.* Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4 - dependent immune activation in renal mesangial cells[J]. *Mol Immunol*,2015,66(2):310
- 19 Verzola D, Ratto E, Villaggio B, *et al.* Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4[J]. *PLoS One*,2014,9(12):e115210
- 20 余理, 党西强, 何小解, 等. 尿酸上调肾小管上皮细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶蛋白水平对肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2011,26(17):1328 - 1330
- 21 Shen H, Feng C, Jin X, *et al.* Recurrent exercise - induced acute kidney injury by idiopathic renal hypouricemia with a novel mutation in the SLC2A9 gene and literature review[J]. *BMC Pediatr*,2014,14(1):1 - 7

(收稿日期:2017 - 12 - 18)

(修回日期:2017 - 12 - 02)

(上接第 161 页)

- 14 张旭升, 郑晓林, 陈翌等. 小叶肉芽肿性乳腺炎 MRI 表现及与非肿块性乳腺癌鉴别[J]. *临床放射学杂志*,2013,32(8):1101 - 1105
- 15 Altintoprak F, Kivileim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis[J]. *World J Clin Cases*,2014,2(12):852 - 858
- 16 Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management[J]. *Future Oncol*,2016,12(11):1381 - 1394
- 17 黄妮, 邓丹琼, 励斌, 等. TIC 类型及 ADC 值在乳腺疾病中的诊断价值[J]. *海南医学*, 2016, 27(10):1563 - 1566

- 18 Aslan H, Pourbagher A, Colakoglu T. Idiopathic granulomatous mastitis; magnetic resonance imaging findings with diffusion MRI[J]. *Acta Radiol*,2016, 57(7):796 - 801
- 19 周长玉. MRI 在特发性肉芽肿性乳腺炎的诊断及分期中的价值[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017
- 20 尤超, 顾雅佳, 彭卫军, 等. MRI 鉴别乳腺导管原位癌与其他导管内病变的价值[J]. *中国癌症杂志*,2014,24(6):463 - 468

(收稿日期:2017 - 12 - 26)

(修回日期:2018 - 01 - 05)