

血清尿酸与认知功能障碍/痴呆的研究进展

盛琪 赵宇 鲁恩荣 赵颖楠

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科六病房

通信作者: 赵宇, Email: zhaoyu730916@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.022

【摘要】 尿酸是通过人体外源性摄入及体内嘌呤化合物在肝脏代谢中产生的, 现已知尿酸对高血压、糖尿病、慢性肾脏疾病及痛风有影响, 并有研究表明其为心血管疾病的危险因素, 但目前对于认知功能的影响尚存在争议。随着社会人口老龄化的日益加剧, 患认知功能障碍人数增加, 这成为社会及家庭极大负担, 目前对于认知功能障碍并没有较好的治疗方法, 积极控制危险因素, 预防认知功能障碍的发生极为重要。

【关键词】 尿酸; 高尿酸血症; 认知障碍; 痴呆; 综述

Advances in research on the relationship between serum uric acid level and cognitive impairment/dementia

Sheng Qi, Zhao Yu, Lu Enrong, Zhao Yingnan

The 6th Ward of Neurology Department, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhao Yu, Email: zhaoyu730916@163.com

【Abstract】 Uric acid (UA) is produced by human exogenous intake and purine compounds in liver metabolism, which is known to have an impact on hypertension, diabetes, chronic kidney disease and gout. Studies have shown that it is a risk factor for cardiovascular disease. However, its impact on cognitive function is still controversial. With the aging of the social population, the number of people with cognitive dysfunction increases, which is a great burden for society and the family. At present, there is no good treatment for cognitive dysfunction, and it is extremely important to actively control risk factors and prevent the occurrence of cognitive dysfunction.

【Key words】 Uric acid; Hyperuricemia; Cognition disorders; Dementia; Review

一、尿酸与高尿酸血症

1. 尿酸的产生与代谢: 尿酸主要由嘌呤代谢产生, 而嘌呤主要由外源性和内源性两种途径产生, 其中约有20%是通过食物摄取的核苷酸/蛋白形成, 约80%是由细胞内来源的核苷酸/蛋白产生, 核苷酸/蛋白在体内分解代谢成嘌呤, 黄嘌呤、次黄嘌呤、腺嘌呤最终在黄嘌呤氧化酶的作用下生成尿酸^[1]。

尿酸约1/3经肾外途径(肠道、胆道等)排泄, 约2/3经过肾脏排泄, 另有极少量经汗腺排泄^[1-2]。

2. 高尿酸血症的概念与流行病学: 以往高尿酸血症是指男性或绝经后女性血清尿酸水平超过420 $\mu\text{mol/L}$, 绝经前女性超过360 $\mu\text{mol/L}$, 而我国最新的专家共识将高尿酸血症定义为血清尿酸水平超过420 $\mu\text{mol/L}$, 因为尿酸盐在血液中的饱和度为420 $\mu\text{mol/L}$, 大于此浓度时尿酸盐结晶会析出, 并沉积在关节腔或其他组织(如肾小管、血管等)中^[1]。

随着社会经济的快速发展, 生活水平的不断提高, 社会人口老龄化的加剧, 尿酸水平逐渐升高^[3]。2013年我国的一项调查表明, 约有10%的人患有高尿酸血症^[4]。有流行病学研究表明, 高尿酸血症与遗传、地域、年龄、性别、饮食习惯、生活方式(饮酒、体育锻炼等)有关, 还与肾脏疾病(包括可以引起肾小球功能障碍的疾病)、药物(如阿司匹林、噻嗪类利尿剂等)有关^[1-3, 5]。其患病率一般城市高于农村、沿海高于内陆、男性患病率高于女性^[3, 6]。

二、尿酸导致认知功能障碍/痴呆的相关机制

目前越来越多的研究表明UA与认知障碍/痴呆之间具有相关性, 但目前研究结果尚不一致, 有研究表明UA水平升高与认知障碍/痴呆相关, 也有结论与之相反, 这可能与UA导致认知障碍/痴呆的机制尚不明确有关, 现阐述UA可能导致认知障碍/痴呆的以下几种机制。

1. 尿酸的抗氧化与促氧化: 尿酸是一种水溶性抗氧化剂, 如清除自由基、羟基自由基、过氧化氢和过氧亚硝基阴离子, 以及对抗氧化反应包括过渡金属螯合的几种预防作用, 芬顿反应和脂质过氧化, 其占清除自由基活性的50%以上^[7-8]。另外, 尿酸还可以抑制亚硝酸盐介导的硝化作用^[9], 它与铁结合并抑制铁依赖的抗坏血酸氧化引起的氧化损伤^[10]。另外有研究表明尿酸可以增加体外和体内总谷胱甘肽的合成, 从而对抗氧化损伤^[11]。尿酸也可以介导氨基羰基的产生, 氨基羰基对包括低密度脂蛋白胆固醇在内的若干分子具有抗氧化作用^[12]。由于尿酸这种抗氧化性, 它能够保护脑组织免受自由基引起的氧化应激损伤, 对神经元起到保护作用。

但也有研究表明尿酸也具有促氧化的作用, 特别是在单线态氧水平较高和过氧亚硝酸盐条件下^[13]。有研究表明, 在人体血浆中天然存在的低密度脂蛋白(LDL)的情况下, 尿酸起到抗氧化作用, 但对于轻度氧化的LDL发生氧化时, 尿酸起到促氧化作用^[12, 14], 但这种促氧化作用是在过渡金属存在环境下发生的^[15]。

2. 尿酸的氧化应激作用: 氧化应激是指促进氧化物质的数量超过抗氧化物质的数量, 这两种物质的平衡状态被破坏^[16]。目前有许多研究认为血管性痴呆与氧化应激相关。尿酸是一种天然的抗氧化剂不可否认, 但尿酸的产生过程中会生成促氧化物质。尿酸是由黄嘌呤氧化酶作用产生黄嘌呤, 最终代谢为尿酸, 黄嘌呤氧化作用时产生羟自由基和过氧化氢, 它们具有促进氧化的作用^[17]。当尿酸水平较高时, 有可能其产生过程生成的促氧化物质超过尿酸本身的抗氧化作用, 从而促进或诱发氧化应激。氧化应激对血管内皮、神经元产生损伤, 因而能够加速认知功能的减退或痴呆的发展。

3. 尿酸激活炎性因子: 尿酸被认为是一种直接的炎性激活因子, 具有促进细胞炎性因子表达的作用^[18]。有研究表明血清尿酸可以通过血脑屏障, 并充当有效的炎性激活物质, 从而导致Toll样受体4(TLR4)/核因子(NF)- κ B途径激活以及海马神经胶质增生的累积, 尿酸并通过海马中TLR4/NF- κ B途径启动炎性信号的传导^[19]。在兴奋性突触传递过程中, NF- κ B在突触中被激活, 在神经系统学习以及记忆形成过程中起重要作用^[20]。NF- κ B信号传导还可调控细胞凋亡和突触可塑性^[21]。TLRs主要在脑中的神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达, 并介导对感染、应激或损伤的反应^[22]。有研究报道称TLR4缺失使海马中的cAMP反应元件结合

蛋白上调, 从而增强了空间参考记忆的获得与记忆的保存^[23]。另一项通过使用TLR4敲除(TLR4 α/λ)小鼠进行的实验研究表明TLR4的缺失通过下调海马炎性基因表达来保护小鼠免受尿酸诱导的认知功能障碍^[19]。

当尿酸的浓度超过其血清饱和度时, 尿酸盐结晶会析出并与细胞相互作用, 释放IL- β 1、IL-6等炎性因子^[24], 这些炎性因子会导致血管内膜发生损伤, 可能会导致脑血管的病变, 从而导致认知功能障碍的发生。并有研究表明高尿酸血症可引起微炎症, 从而导致氧化应激, 进一步导致微血管病变、小动脉玻璃样病变、动脉粥样硬化, 因而会加重脑缺血、缺氧, 增加认知功能障碍^[25]。一些研究发现高C-反应蛋白、IL-6和尿酸水平^[26]以及这些炎性标记物与白质高信号、低灰质信号、海马体积之间存在正相关, 是脑萎缩的间接标记物, 从而支持了高尿酸血症、炎症和血管性痴呆之间相关性的假设^[27]。

4. 尿酸对血管细胞的影响: 尿酸可以诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)增殖^[28-29], 进一步的研究表明, 可溶性尿酸通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)途径介导VSMC的增殖。尿酸也可与一氧化氮等一些分子化学物质直接发生反应, 正常情况下, 一氧化氮对VSMC起到松弛作用, 而尿酸可将一氧化氮转化为其他分子如谷胱甘肽^[30]或抑制一氧化氮的产生而降低其利用率^[31-32]。尿酸还可以增加VSMC和内皮细胞中C-反应蛋白的上调^[33], 这将加速血管动脉粥样硬化的发展。

5. 尿酸与 β -淀粉样蛋白(A β): 有研究认为尿酸通过增加阿尔茨海默病(AD)中A β 而发挥神经毒性作用。一些作者通过动物实验模型发现, 使用40 μ mol/L剂量的尿酸孵育细胞, 降低了细胞活力, 增加了淀粉样蛋白诱导的促进凋亡作用和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) β/δ 表达^[34]。与之相反, 有研究者记录了在2.9年的随访期内简易精神状态检查(MMSE)和AD评估量表-认知子量表(ADAS-cog)的改善, 发现较高的尿酸水平降低了脑脊液生物标志物A β_{1-42} 对认知功能的不利影响^[35]。上述研究表明尿酸与A β 存在相关性, 但尿酸在AD中调节A β 的确切机制尚不明确。

三、目前研究关于血清尿酸水平与认知功能障碍/痴呆的结论

查阅相关文献, 现国内外研究结果尚不一致,

仍存在争议。对于近几年研究结果,根据结果的相似性及差别,阐述以下几种:(1)我国苏北区人民医院采用随机抽样调查的方法,使用MMSE对受试者进行认知功能的评估,MMSE评分与尿酸水平间存在相关性($P < 0.05$),研究表明低尿酸水平与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MIC)相关,并提出适当增加尿酸水平可延缓MIC的发生和发展^[36];(2)一项来自东京大学医院的横断面研究,收集了2009年1月至2010年10月全面体检的228名参与者进行试验,使用MMSE、韦氏记忆量表修订(WMS-R)、逻辑记忆(LM)、故事即刻和延迟回忆及时钟绘制测验(CDT)对纳入者进行认知评估,同时还分析了参与者的头颅MRI,以便测试无症状脑白质病变(white matter lesion, WML)与尿酸水平间有无相关性,结果显示尿酸与WML无显著相关性,尿酸水平升高与认知功能减退独立相关^[37];(3)一项以北京社区老年人为研究对象的横断面研究,对2 102名纳入者进行MMSE评分评估认知功能,结果显示随着尿酸水平的增加,MCI的患病率呈明显下降的线性趋势,该试验得出结论,在正常范围内,较高的尿酸水平与中国社区老年人的认知功能呈正相关,但在高尿酸血症的人群中,这种相关性并不强^[38];(4)一项Meta分析,包括了46篇论文(16 688名参与者),处理了所有引起痴呆的病因,及22篇关于AD的诊断论文,发现AD患者的血清UA值较低,并帕金森病相比,尿酸与AD之间有更强的相关性($P < 0.001$),然而MMSE评分与尿酸水平之间没有相关性^[39];(5)一项招募了90 214名参与者的病例对照研究,确诊388名帕金森病患者,发现在男性患者中尿酸水平与帕金森病发病呈负相关($P=0.049$),而在女性患者中没有此关系($P=0.44$),证实了在男性较高的尿酸水平有神经保护作用,降低发生帕金森病的风险^[40]。而另一项来自我国的Meta分析,调查了13项研究的4 646名参与者,其中帕金森病患者2 379例,证实帕金森病患者的血清尿酸水平低于对照组($P < 0.001$),在年龄、性别和地理证据方面没有任何显著差异^[41]。

综上所述,可以显示尿酸是认知障碍/痴呆的一个危险因素,但具体的作用机制尚不明确,研究结论存在争议。现多数研究都是随机抽取参与者空腹血清一次的尿酸值,而尿酸是一个动态变化的血液指标。此外,是否尿酸水平对不同的认知障碍/痴呆亚型的影响不同。现研究结论均是较高或较低的尿酸水平与认知障碍/痴呆的影响,并没有研究者提出尿酸水平应该控制在一个具体多少范围内是

对人类健康有意义的。希望能够在今后的研究中解决上述问题。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为盛琪、赵宇,资料收集为鲁恩荣、赵颖楠,综述撰写为盛琪,审校为赵宇

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2017.03.021. Multi-Disciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Its Related Diseases. Chinese Multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases [J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(3): 235-248.
- [2] 中国医师协会肾脏内科医师分会.中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J].中华医学杂志,2017,9(25):1927-1936. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2017.25.003.
- [3] 李静.高尿酸血症的流行病学研究[J].中国心血管杂志,2016,21(2):83-86. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.02.001.
- [4] Huang YH, Zhuo ST, Chen YF, et al. Factors influencing clinical outcomes of acute ischemic stroke treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(24): 4685-4690. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0366-6999.20132354.
- [5] 李盼.高尿酸血症流行病学及危险因素的研究进展[J].继续医学教育,2017,31(12):93-95. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2017.12.048. Li P. Research Progress on Epidemiology and Risk Factors of Hyperuricemia [J]. Continuing Medical Education, 2017, 31(12): 93-95.
- [6] Liu H, Zhang XM, Wang YL, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling [J]. J Nephrol, 2014, 27(6): 653-658. DOI: 10.1007/s40620-014-0082-z.
- [7] Amaro S, Llull L, Renú A, et al. Uric acid improves glucose-driven oxidative stress in human ischemic stroke [J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 775-783. DOI: 10.1002/ana.24378.
- [8] Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia [J]. Brain, 2009, 132(pt2): 377-382. DOI: 10.1093/brain/awn316.
- [9] Hooper DC, Scott GS, Zborek A, et al. Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis [J]. FASEB J, 2000, 14(5): 691-698. DOI: 10.1078/S0171-9335(04)70032-1.
- [10] Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2006, 21(4): 344-348. DOI: 10.1002/gps.1469.
- [11] Du Y, Chen CP, Tseng CY, et al. Astroglia-mediated effects of uric acid to protect spinal cord neurons from glutamate toxicity [J]. Glia, 2007, 55(5): 463-472. DOI: 10.1002/glia.20472.
- [12] 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. DOI: 10.1194/jlr.M200407-JLR200.

- [13] Bowman GL, Shannon J, Frei B, et al. Uric acid as a CNS antioxidant[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4): 1331-1336. DOI: 10.3233/JAD-2010-13300.
- [14] Krishnan E. Inflammation, oxidative stress and lipids: the risk triad for atherosclerosis in gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(7): 1229-1238. DOI: 10.1093/rheumatology/keq037.
- [15] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799. DOI: 10.1172/JCI42344.
- [16] Xi YD, Yu HL, Ding J, et al. Flavonoids protect cerebrovascular endothelial cells through Nrf2 and PI3K from β -amyloid peptide-induced oxidative damage[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9(1): 32-41. DOI: 10.2174/156720212799297092.
- [17] Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62(6): 633-644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02785.x.
- [18] Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, et al. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1939-1949. DOI: 10.1172/JCI40124.
- [19] Shao X, Lu W, Gao F, et al. Uric Acid Induces Cognitive Dysfunction through Hippocampal Inflammation in Rodents and Humans[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(43): 10990-11005. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1480-16.2016.
- [20] Schmeisser MJ, Baumann B, Johannsen S, et al. I κ B kinase/nuclear factor κ B-dependent insulin-like growth factor 2 (Igf2) expression regulates synapse formation and spine maturation via Igf2 receptor signaling[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(16): 5688-5703. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0111-12.2012.
- [21] Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease[J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(5): 852-860. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401837.
- [22] Okun E, Griffioen KJ, Mattson MP. Toll-like receptor signaling in neural plasticity and disease[J]. *Trends Neurosci*, 2011, 34(5): 269-281. DOI: 10.1016/j.tins.2011.02.005.
- [23] Okun E, Barak B, Saada-Madar R, et al. Evidence for a developmental role for TLR4 in learning and memory[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47522. DOI: 10.1371/journal.pone.0047522.
- [24] Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 296. DOI: 10.1186/s12891-015-0762-4.
- [25] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 1951-1956. DOI: 10.1161/01.STR.0000081983.34771.D2.
- [26] Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(Suppl 2): 9-14. DOI: 10.1185/03007995.2015.1087980.
- [27] Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study[J]. *Neurology*, 2012, 78(10): 720-727. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248e50f.
- [28] Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(13): 8604-8608.
- [29] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269-275. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.
- [30] Suzuki T. Nitrosation of uric acid induced by nitric oxide under aerobic conditions[J]. *Nitric Oxide*, 2007, 16(2): 266-273. DOI: 10.1016/j.niox.2006.10.008.
- [31] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1739-1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
- [32] Zharikov S, Krotova K, Hu HB, 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-C1190. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2008.
- [33] 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. DOI: 10.1681/ASN.2005050572.
- [34] Desideri G, Gentile R, Antonosante A, et al. Uric Acid Amplifies A β Amyloid Effects Involved in the Cognitive Dysfunction/Dementia: Evidences From an Experimental Model In Vitro[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1069-1078. DOI: 10.1002/jcp.25509.
- [35] Ye BS, Lee WW, Ham JH, et al. Does serum uric acid act as a modulator of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker related cognitive decline[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(5): 948-957. DOI: 10.1111/ene.12969.
- [36] Xue L, Liu Y, Xue H, et al. Low uric acid is a risk factor in mild cognitive impairment[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 2363-2367. DOI: 10.2147/NDT.S145812.
- [37] Suzuki K, Koide D, Fujii K, et al. Elevated Serum Uric Acid Levels Are Related to Cognitive Deterioration in an Elderly Japanese Population[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2016, 6(3): 580-588. DOI: 10.1159/000454660.
- [38] Liu M, Wang J, Zeng J, et al. Relationship between serum uric acid level and mild cognitive impairment in Chinese community elderly[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 146. DOI: 10.1186/s12883-017-0929-8.
- [39] Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis[J]. *Age (Dordr)*, 2016, 38(1): 16. DOI: 10.1007/s11357-016-9871-8.
- [40] Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, et al. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women[J]. *Neurology*, 2016, 86(6): 520-526. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002351.
- [41] 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, 12(3): e0173731. DOI: 10.1371/journal.pone.0173731.

(收稿日期: 2019-01-03)

(本文编辑: 戚红丹)