

网络出版时间: 2019-12-2 13:43 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20191126.1716.031.html>

◇ 综 述 ◇

血清尿酸及其晶体与骨关节炎相关性研究进展

卞福勤¹ 综述 徐建华¹, 王 康¹, 阮光峰¹, 丁长海^{1,2,3} 审校

摘要 骨关节炎(OA)是中老年人群中常见的疾病之一,临床上可出现关节疼痛、活动受限和关节畸形等症状,严重影响了人们的工作能力和生活质量。目前OA具体的发病机制尚未完全明确。近年来对血清尿酸(UA)水平及其晶体在关节内的沉积对OA发生发展影响的关注越来越多。UA是嘌呤代谢的终末产物,嘌呤代谢紊乱、能量代谢异常及肾脏对UA的排泄障碍均可引起血清UA浓度升高。研究表明UA晶体在组织中沉积可引发关节的炎症反应。目前大量流行病学调查及临床观察结果显示血清UA水平及其晶体的沉积对OA的关节结构改变及炎症代谢可能存在一定的影响。体内尿酸水平异常可能参与OA的发病。

关键词 骨关节炎;尿酸;单钠尿酸盐

中图分类号 R 593.2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)12-1986-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.031

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的全身性、炎症性、代谢性关节疾病,以关节软骨损伤、骨赘形成及其他的关节结构破坏为特点,最常见于膝关节^[1]。随着社会老龄化的发展,膝OA更是成为老年人群残疾的重要原因之一。

血液中的尿酸(uric acid, UA)是由尿素介导的嘌呤代谢的终末产物,嘌呤代谢紊乱将导致高尿酸血症(hyperuricemia, HU)^[2]。血清UA浓度高于404.6 μmol/L(6.8 mg/dl)可引起单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶并在关节内沉积,从而导致关节急性炎症的发生^[3]。有研究^[4-5]表明在关节内沉积的MSU晶体可刺激巨噬细胞分泌炎症细胞因子,同时MSU晶体通过激活炎症小体诱导促炎细

胞因子的活化从而影响OA的发生发展。目前有研究^[6]表明UA与OA疾病发生发展存在一定相关性,因此,该文将对相关的研究进展进行综述。

1 UA水平、MSU沉积与OA发生发展

UA水平、MSU沉积与OA疾病进展及严重性之间的关系尚未明确,但仍有一些研究^[6-8]提示UA水平及MSU沉积与OA的发生发展具有相关性。Sun et al^[6]收集了因髌部或膝OA行关节置换术后的OA患者,通过观察患者血清UA与置换关节对侧或手及腕关节OA发生的关系,发现在髌关节置换术后的OA患者中,血清UA升高可能是手及腕关节OA发生的危险因素,而与置换关节对侧关节OA的发生无明显相关性,但是在膝关节置换术后的OA患者中均未发现相关性。Denoble et al^[7]发现在膝OA患者中,膝关节滑液中UA水平越高,其关节滑液中的炎症指标越高,且关节滑液中的UA水平与膝OA的骨赘形成及疼痛进展相关,表明关节滑液中的UA可能与膝OA严重程度相关。近期,Howard et al^[8]将119名受试者分为痛风组、无症状性HU组及正常对照组,研究其与膝OA发生及发展之间的相关性,结果表明,痛风组有68.0%的患者有膝OA的发生,而对照组膝OA的发生率仅有28.0%。痛风组患者的Kellgren-Lawrence分级也更高,且在所有的研究对象中,软骨上有MSU晶体沉积者更有可能患有OA。以上研究表明UA升高及MSU沉积可能是OA发生发展的危险因素之一,但目前关于血清UA水平、MSU沉积对关节结构的影响仍然需要进一步研究。

2 UA水平、MSU沉积与OA发生部位

通过临床长时间的观察,急性痛风发作及痛风石形成的关节部位与OA发生部位有相关性^[9]。早在30年前,就有研究提出在绝经后的女性痛风患者中,MSU在手指远端指间关节(distal interphalangeal, DIP)内沉积很大程度上是由于该部位既往长期存在Heberden结节^[10](OA的特征性标志)。How-

2019-06-17 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81172865)

作者单位:¹ 安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科,合肥 230022

² 澳大利亚塔斯马尼亚大学孟席斯医学研究所,霍巴特 7000

³ 南方医科大学珠江医院临床研究中心,广州 510282

作者简介:卞福勤,女,硕士研究生;

丁长海,男,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: Chang-hai.Ding@utas.edu.au

ard et al^[8]通过对痛风和无症状性 HU 患者进行膝关节及第一跖趾关节(first metatarsophalangeal joint, MTP1)超声检查,发现 MSU 晶体在关节内沉积与膝 OA 的发生有关,而且这些晶体主要是沉积在 MTP1。Roddy et al^[11]研究也显示在调整相关混杂因素后,在 MTP1 关节、双手 DIP 关节、中足及膝关节中,急性痛风发作与 OA 的存在具有显著相关性。然而另有研究发现不同结论,Bevis et al^[12]报道在手、膝、足部位的放射性 OA 与痛风发生之间没有显著相关性,但有痛风发作的患者发生小关节 OA 的可能性大,而发生大关节 OA 的可能性较小。

3 UA 水平、MSU 沉积与 OA 的关节结构改变

OA 是一种可累及整个关节的疾病,骨赘形成、软骨缺损、关节间隙狭窄(joint space narrowing, JSN)等都可反映 OA 疾病的进展和严重性,其中骨赘形成和 JSN 是 OA 的两种典型放射学特征^[13]。在一项样本量为 4 685 例膝 OA 患者(2 234 个女性 2 451 个男性)、年龄在 40~85 岁之间的横断面研究中,Ding et al^[14]将血清 UA 水平三等分为三组,通过多因素 Logistic 回归分析后,发现在女性患者中,由低到高尿酸组患者的膝关节骨赘发生率分别为 12.3%、18.0%、23.9% ($P=0.02$)。提出高 UA 组患者的膝关节骨赘发生率更高,同时 HU 的发生与膝关节骨赘形成也存在正相关性,但在男性患者中,血清 UA 水平及 HU 的发生与膝关节骨赘形成没有显著相关性;而对于膝关节 JSN,无论是男性或女性患者,血清 UA 水平及 HU 的发生与膝关节 JSN 都没有显著相关性。另有研究提出不同的观点,在一项队列研究中,Krasnokutsky et al^[15]分别测量无痛风病史的膝 OA 患者的基线血清 UA 水平及关节间隙宽度,其中有 27 人测量了膝关节滑膜体积,2 年后随访患者的关节间隙宽度并计算 JSN 的程度,发现膝关节 JSN 程度与血清 UA 水平存在相关性($r=0.28$, $P=0.01$),同时将研究对象分为低 UA 组(UA < 404.6 $\mu\text{mol/L}$)和高 UA 组(UA $\geq$ 404.6 $\mu\text{mol/L}$),高 UA 组的膝关节 JSN 程度显著高于低 UA 组,而且研究表明血清 UA 水平与膝关节滑膜体积是有相关性的($r=0.44$, $P<0.01$),所以该项研究提出在非痛风的膝 OA 患者中血清 UA 水平可以预测未来 JSN 程度,并可能成为膝 OA 疾病进展的生物标记物。

关节软骨缺损同样是 OA 的特征性结构改变,尿酸盐的产生和沉积与关节软骨损伤之间也存在一

定的相互作用。一方面软骨损伤为 MSU 的结晶提供了环境,研究认为 OA 软骨损伤通常伴随着糖胺聚糖和蛋白聚糖从软骨上脱落至关节滑液中^[16],滑液中重要的硫酸化的糖胺聚糖—硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)可降低尿酸盐的溶解度,促进 MSU 晶体的形成^[17]。另一方面,沉积在软骨表面的 MSU 也可导致软骨损伤。Chhana et al^[18]研究 MSU 晶体对人软骨的影响,通过细胞培养发现 MSU 晶体可抑制软骨细胞的活力和功能,导致软骨的损害。关于 MSU 导致软骨损伤的机制,Hwang et al^[19]提出 MSU 可通过激活自噬过程导致软骨细胞死亡,另有研究显示沉积在软骨表面的 MSU 晶体可诱发软骨细胞释放基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)和一氧化氮(nitric oxide, NO),进一步分解软骨基质蛋白^[20],同时 MSU 晶体可明显增加聚蛋白多糖酶(ADAMTS-4 和 ADAMTS-5)降解酶的表达,从而减少软骨细胞合成蛋白聚糖,减低软骨细胞活力^[18],导致软骨损伤。关节软骨损伤促进了 MSU 晶体的形成,软骨表面沉积的 MSU 又进一步加重了软骨损伤。

4 UA 水平、MSU 沉积与 OA 炎症反应

近年来研究^[21]表明一些代谢性炎症因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-18(IL-18)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)在 OA 患者的血清中升高,且这些因子在 OA 发病中发挥重要作用。血清 UA 可通过炎症危险信号刺激单核细胞及上皮细胞激活慢性免疫炎症应答,研究^[4]表明 UA 及 MSU 晶体参与内部免疫应答的分子机制可能是激活了 NALP3 炎症小体,导致 IL-1 β 活化,并引发关节炎症的急性发作。

2010 年,Denoble et al^[7]对 159 例膝 OA 患者进行了长达 3 年的随访,发现关节滑液中 UA 水平和 IL-1 β 、IL-18 存在很强的正相关性,且滑液中 IL-18 较高的患者 3 年后膝关节骨赘形成增加。随后 Lyngdoh et al^[22]扩大样本量对 6 085 例参与者血清中 UA 水平与炎症细胞因子之间的关系进行分析,发现血清 UA 水平越高,IL-6、TNF- α 水平也越高。在 OA 发病机制中,血清 TNF- α 可增加滑膜成纤维细胞中 IL-1 β 等炎症因子的表达^[23],同时 IL-1 β 刺激软骨细胞分泌 MMPs,从而抑制 II 型胶原的表达导致关节软骨的破坏^[24]。近期 Yokose et al^[25]对痛风和 OA 的关系进行了系统性综述,提出在 OA 患者关节内,MSU 晶体沉积在关节软骨上,可激活滑膜

壁上单核巨噬细胞炎症应答释放 IL-1 β 、TNF- α 参与 OA 的炎症代谢,进一步导致软骨损伤。上述研究表明 UA 可作为炎症危险信号,若 OA 患者关节内有 MSU 沉积,可通过触发固有免疫系统,促进炎症细胞因子的释放而参与 OA 的病理过程。

另外,MSU 晶体诱导炎症激活补体系统途径也涉及到 OA 的发病。MSU 晶体可直接在其表面裂解 C5 并促进参与炎症的 C5a 和 C5b-9 生成^[26]。补体失调在 OA 的发病机制中发挥着重要作用,通过对 OA 患者关节滑膜及渗液的蛋白组学和转录组学分析,发现了补体的异常高表达和激活,补体 C5+ 的小鼠软骨细胞中的炎症因子的表达比补体 C5- (细胞失去分泌 C5 原蛋白的能力)小鼠增加^[27]。MSU 晶体还可以直接刺激 T 细胞^[28],从而改变 T 细胞谱^[29],T 细胞产生的 TNF- α 和其他细胞因子^[30] 可参与 OA 的炎症反应。

5 展望

OA 是一种异质性疾病,是老年人最常见的疾病之一,其发病机制尚未完全明确。近年来,国内外很多研究显示尿酸及 MSU 沉积与 OA 的发生发展存在相关性,尿酸水平升高、MSU 晶体沉积可促进炎症反应并导致 OA 关节结构改变及炎症反应的发生。目前仍有许多相关问题尚待解决,研究尿酸对 OA 的影响,有可能对 OA 的发生发展及治疗提供新的线索和方法。关于如何明确尿酸与 OA 发生发展之间的相互作用,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Cai J, Xu J, Wang K, et al. Association between infrapatellar fat pad volume and knee structural changes in patients with knee osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 2015, 42(10):1878-84.
- [2] Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia [J]. Int J Rheum Dis, 2014, 17(6):679-86.
- [3] Zhu Y, Pandya B J, Choi H K, et al. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the national health and nutrition examination survey 2007-2008 [J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10):3136-41.
- [4] Mitroulis I, Kambas K, Ritis K. Neutrophils, IL-1 β , and gout: is there a link? [J] Semin Immunopathol, 2013, 35(4):501-12.
- [5] Sil P, Wicklum H, Surell C, et al. Macrophage-derived IL-1 β enhances monosodium urate crystal-triggered NET formation [J]. Inflamm Res, 2017, 66(3):227-37.
- [6] Sun Y, Brenner H, Sauerland S, et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis—the ulm osteoarthritis study [J]. Scand J Rheumatol, 2000, 29(6):380-6.
- [7] Denoble A E, Huffman K M, Stabler T V, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammation activation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(5):2088-93.
- [8] Howard R G, Samuels J, Gyftopoulos S, et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: results of a pilot study [J]. J Clin Rheumatol, 2015, 21(2):63-71.
- [9] Ma C A, Leung Y Y. Exploring the link between uric acid and osteoarthritis [J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4:225.
- [10] Simkin P A, Campbell P M, Larson E B, et al. Gout in Heberden's nodes [J]. Arthritis Rheum, 1983, 26(1):94-7.
- [11] Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Are joints affected by gout also affected by osteoarthritis? [J] Ann Rheum Dis, 2007, 66(10):1374-7.
- [12] Bevis M, Marshall M, Rathod T, et al. The association between gout and radiographic hand, knee and foot osteoarthritis: a cross-sectional study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17:169.
- [13] Junker S, Krumbholz G, Frommer K W, et al. Differentiation of osteophyte types in osteoarthritis—proposal of a histological classification [J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(1):63-7.
- [14] Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis [J]. Rheumatol Int, 2016, 36(4):567-73.
- [15] Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis [J]. Arthritis Rheum, 2017, 69(6):1213-20.
- [16] Oohashi T, Nishida K. Cutting edge on research of cartilage metabolism. Recent progress in bio-molecular imaging of articular cartilage [J]. Clin Calcium, 2011, 21(6):896-902.
- [17] Martillo M A, Nazzari L, Crittenden D B. The crystallization of monosodium urate [J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2):400.
- [18] Chhana A, Callon K E, Pool B, et al. The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: implications for development of cartilage damage in gout [J]. J Rheumatol, 2013, 40(12):2067-74.
- [19] Hwang H S, Yang C M, Park S J, et al. Monosodium urate crystal-induced chondrocyte death via autophagic process [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12):29265-77.
- [20] Liu R, Lioté F, Rose D M, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(1):247-58.
- [21] Wang X, Hunter D, Xu J, et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(1):22-30.
- [22] Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, et al. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colson study [J]. PLoS One, 2011, 6(5):e19901.

网络出版时间: 2019-12-2 13:43 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20191126.1716.032.html>

妊娠期碘营养状况研究进展

侯乐乐¹, 张雪¹, 陶丽² 综述 邓大同¹ 审校

摘要 碘缺乏病(IDD)是当今世界上最常见的微量营养素缺乏症之一。碘缺乏(ID)能造成贯穿整个生命周期的广泛不良后果,其中对神经系统发育的影响最为突出,如克汀病。随着加碘食盐的推广,克汀病逐渐缓解,更多的目光应转向关注妊娠期轻度的ID及其不良影响。该文主要综述妊娠期间碘通过甲状腺激素(TH)发挥的生理功能、妊娠期间碘代谢变化、碘营养水平的评价及世界各地碘水平现状,旨在提高孕妇碘营养意识与水平。

关键词 碘营养;孕妇;甲状腺功能

中图分类号 R 714.148

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)12-1989-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.032

碘是合成甲状腺激素(thyroid hormone, TH)必不可少的原料。TH在胎儿神经系统的发育和成熟中发挥重要的作用^[1]。在胎儿甲状腺功能完全建立前,所需的TH来源于母体^[2],胎儿合成TH也需要母体提供碘。由于TH分泌增加、肾脏碘排泄增加和胎儿碘需求量上涨,妇女在妊娠和哺乳期间碘

需求增加,但人群饮食来源中碘的含量往往低于推荐量^[3],这可能会导致孕妇碘摄入达不到需要量,而出现包括甲状腺功能异常在内的一系列症状。自然环境严重缺碘时会出现地方性甲状腺肿、克汀病、生育率降低、围产期死亡和婴儿死亡率增高等问题,即碘缺乏病(iodine deficiency disorders, IDD)。妊娠期妇女适宜的碘营养水平对孕妇、新生儿均有重要意义。该文就妊娠期碘营养状况研究进展做一综述。

1 妊娠期碘代谢与甲状腺功能的生理变化

妊娠期妇女雌激素升高诱导肝脏合成甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)增加, TBG作为载体结合更多的TH,从而使血清中游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)和血清游离甲状腺素(serum free thyroxine, FT_4)减少,进而通过反馈机制刺激促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高,促使甲状腺释放更多的TH。其次, β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)与TSH具有结构相似性,在妊娠早期 β -HCG升高可直接刺激TSH受体抑制TSH分泌, HCG在妊娠8~10周达到高峰,同时TSH下降到最低。

在妊娠的不同时期,甲状腺功能也会发生变化。从妊娠早期到妊娠中晚期,妊娠妇女血清 FT_3 、 FT_4 水平呈现降低趋势, TSH水平则逐渐升高,妊娠中

2019-07-12 接收

基金项目:安徽省自然科学基金项目(编号:160808MH207);2017年安徽医科大学第一附属医院博士基金(编号:1313)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹内分泌科、²妇产科,合肥230022

作者简介:侯乐乐,女,硕士研究生;

邓大同,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:13955134251@163.com

- [23] Li H, Xie S, Qi Y, et al. TNF- α increases the expression of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis[J]. Exp Ther Med 2018, 16(6):4737-44.
- [24] Pretzel D, Pohlers D, Weinert S, et al. In vitro model for the analysis of synovial fibroblast-mediated degradation of intact cartilage[J]. Arthritis Res Ther 2009, 11(1):R25.
- [25] Yokose C, Chen M, Berhanu A, et al. Gout and osteoarthritis: associations, pathophysiology, and therapeutic implications[J]. Curr Rheumatol Rep 2016, 18(10):65.
- [26] Khameneh H J, Ho A W, Laudisi F, et al. C5a regulates IL-1 β production and leukocyte recruitment in a murine model of monosodium urate crystal-induced peritonitis[J]. Front Pharmacol,

2017, 8:10.

- [27] Wang Q, Rozelle A L, Lepus C M, et al. Identification of a central role for complement in osteoarthritis[J]. Nat Med 2011, 17(12):1674-9.
- [28] Eleftheriadis T, Pissas G, Sounidaki M, et al. Urate crystals directly activate the T-cell receptor complex and induce T-cell proliferation[J]. Biomed Rep 2017, 7(4):365-9.
- [29] Ponchel F, Burska A N, Hensor E M, et al. Changes in peripheral blood immune cell composition in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage 2015, 23(11):1870-8.
- [30] Li Y S, Luo W, Zhu S A, et al. T cells in osteoarthritis: alterations and beyond[J]. Front Immunol 2017, 8:356.