

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.007

无症状高尿酸血症患者尿酸盐晶体致病性相关因素研究进展

钟扬 王丽娟 汪远莉 李涯松

【摘要】 无症状高尿酸血症（AH）是以血清尿酸水平升高为特征的一种代谢性疾病。当血清尿酸水平超过饱和值后，尿酸盐晶体就会析出并沉积在关节滑膜、软骨及肾脏等组织诱发急性炎性反应。尿酸盐晶体是用于诊断痛风的金标准，但并非所有尿酸盐晶体沉积的 AH 患者最终都会发展为痛风。尿酸盐晶体沉积最终是否会引起痛风发作取决于尿酸盐晶体相关致病性基因、机体的免疫状态、软骨损伤以及滑液环境等多重因素的共同作用。明确尿酸盐晶体在 AH 发展为痛风过程中的致病性相关因素及其触发机制，能为 AH 患者中痛风高危人群的早期筛查、分层管理及个体化治疗提供依据。

【关键词】 尿酸盐晶体；无症状高尿酸血症；致病性；相关因素

Research progress on related factors of pathogenicity of urate crystals in patients with asymptomatic hyperuricemia Zhong Yang[△], Wang Lijuan, Wang Yuanli, Li Yasong. [△]The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Corresponding author, Li Yasong, E-mail: lysong2@163.com

【Abstract】 Asymptomatic hyperuricemia (AH) is a common metabolic disease characterized by elevated serum concentrations of uric acid. When the serum uric acid exceeds the concentration threshold, urate crystals will crystallize and deposit in the synovium, cartilage and kidney to induce acute arthritis. Although urate crystals are the gold standard for the diagnosis of gout, not all patients with urate crystals deposition eventually develop gout. Whether urate crystal deposition will eventually cause the attack of gout depends on the joint action of multiple factors, such as urate crystal-related pathogenic genes, immune status, cartilage damage, synovial fluid environment and so on. To identify the pathogenic factors and trigger mechanism of urate crystals in the process of AH developing into gout, it can provide a basis for early screening, stratified management and individualized treatment of gout in patients with AH.

【Key words】 Urate crystals; Asymptomatic hyperuricemia; Pathogenicity; Factors

无症状高尿酸血症（AH）是以血清尿酸水平升高且无尿酸盐晶体沉积的症状与体征为特征的一种代谢性疾病。当血清尿酸水平超过饱和值后，尿酸盐晶体就会析出并沉积在关节滑膜及软骨等组织导致急性炎性反应和痛风石形成，甚至可出现关节畸形、残疾等。尿酸盐晶体沉积在泌尿系统可引起肾结石、输尿管结石，甚至可引起肾功能损伤^[1]。尿酸盐晶体形成是痛风发作的必备条件，但并非所有的尿酸盐晶体沉积都可导致急性痛风

性关节炎的发作^[2]。痛风性关节炎的发作除了与尿酸盐水平、pH 值、温度有关外，还可能与尿酸盐晶体相关的其他触发因素有关，如基因、免疫状态、软骨损伤和滑液环境等。因此进一步探讨尿酸盐晶体在 AH 发展为痛风过程中的致病性相关因素及其触发机制，对 AH 患者中痛风高危人群的早期筛查、分层管理及个体化治疗具有重要意义。本文就尿酸盐晶体在 AH 发展为痛风过程中的致病性相关因素及其触发机制的研究进展做一综述。

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY522）

作者单位：310053 杭州，浙江中医药大学第二临床医学院（钟扬，汪远莉）；310014 杭州，浙江省人民医院/杭州医学院附属人民医院风湿免疫科（王丽娟，李涯松）

通信作者，李涯松，E-mail: lysong2@163.com

一、异常基因表达在尿酸盐晶体触发炎症中的作用

随着基因检测技术的不断成熟,越来越多与高尿酸血症相关的易感性基因被发现,包括影响尿酸生成、尿酸排泄与炎症信号传导等相关基因。目前较多的研究者报道了基因变异会影响尿酸的生成与排泄,然而基因变异在炎症信号调控方面的研究仍较少见。痛风发生炎症反应的主要途径是尿酸盐晶体刺激巨噬细胞活化,从而进一步激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NLRP3)炎症小体,促进炎症细胞因子IL-1 β 的成熟与分泌,募集大量中性粒细胞通过变形透过毛细血管基底膜趋化到尿酸盐晶体所在部位,引起炎症级联反应^[3]。在这个尿酸盐晶体启动的炎症级联反应过程中,多种基因参与了炎症反应的发生发展及调节过程。PPARGC1B基因是一个与痛风有关的错义突变基因,其在尿酸盐晶体刺激下编码PGC1 β 的转录抑制因子,主要功能是共激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)以维持线粒体的生物发生^[4]。线粒体的生物发生与线粒体DNA拷贝数相关联,且PPARGC1B基因在NLRP3炎症小体诱导的炎症反应中起到重要作用^[5]。2018年Gosling等^[6]进行的一项研究表明,线粒体DNA拷贝数减少可能与痛风患者中尿酸盐晶体沉积及其引发的炎症反应有关。因此,PPARGC1B基因通过影响线粒体DNA表达,促使尿酸盐晶体的沉积及炎症通路的活化,对尿酸盐晶体的致病性发挥着重要的调节作用。

α 蛋白激酶1(ALPK1)基因是位于染色体4q21-31上的一个痛风易感基因。ALPK1可与尿酸盐晶体相互作用诱导ERK1/2和p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化,激活NF- κ B通路调节炎症因子表达^[7]。Tu等^[8]发现在中国台湾地区人群中ALPK1与ABCG2、SLC2A9和SLC22A12(又称URAT1基因)的联合作用在痛风发病风险中具有不同的效果,多基因共同变异比单基因变异引起痛风的风险更高。然而,当同时检测到ALPK1与SLC22A12这2种基因时,痛风发作风险降低。ALPK1过表达会降低肾脏中SLC22A12 rs3825016的表达,从而下调URAT1蛋白的表达以阻止尿酸重吸收^[9]。ALPK1单基因对尿酸盐晶体的致炎作用发挥着促进作用,而与其他相关基因联合作用时,尿酸盐晶体的致炎作用因其联合的基因不同而不同。因此,通过检测与尿酸盐晶体有关的致病性

基因可以筛查AH患者中痛风的高危人群;而多种基因联合作用可能是影响痛风发作的关键因素,进一步探讨各种基因联合作用的效应及机制,可为AH患者的痛风预测及个体化治疗提供依据。

二、免疫活化在尿酸盐晶体致病中的作用

在痛风性关节炎患者有尿酸盐晶体沉积的局部组织中可观察到CD20⁺B淋巴细胞的浸润,尿酸盐晶体可触发B淋巴细胞受体信号的传递,从而产生Ig^[10]。2002年Landis等发现在急性痛风发作患者的滑液中分离出来的尿酸盐晶体表面通常有Ig包裹,这些Ig黏附在尿酸盐晶体表面促进尿酸盐晶体结构的稳定及尿酸盐晶体二次成核的过程。尿酸盐晶体在关节滑液或组织中带强烈负电荷,而血浆中的Ig带正电荷,尿酸盐晶体与Ig以氢键或者静电形式结合在一起。Ig Fab部分吸附在尿酸盐晶体表面,而其Fc部分与B淋巴细胞受体结合形成免疫复合物促进抗原提呈细胞(APC)的激活和尿酸盐晶体的吞噬,从而进一步诱导炎症反应的发生。有研究表明,Ig黏附在尿酸盐晶体上是以剂量依赖性的方式促进尿酸盐晶体形成,且其水平随着炎症的消退而下降^[10]。抗II型胶原蛋白(CII)抗体会在软骨损伤的情况下产生, Kim等^[11]发现,影像学有痛风石或骨侵蚀表现的痛风患者血清中抗CII抗体水平高于无影像改变的痛风患者,这表明抗CII抗体阳性患者可能更易出现痛风石与骨侵蚀的放射学改变,这种抗体可能在痛风炎症的持续过程中发挥着作用。因此,痛风发作与尿酸盐晶体的免疫活化密切相关,机体不同的免疫状态可能对AH患者的痛风发病有一定程度影响。

三、软骨损伤在尿酸盐晶体形成及炎症反应中的作用

近来的研究表明,骨关节炎的软骨损伤与痛风中尿酸盐晶体形成之间存在关联^[12]。关节软骨主要是由软骨细胞和细胞外基质组成,其中细胞外基质中含有丰富的胶原纤维和蛋白多糖,且健康的细胞外基质主要由CII组成。Chhana等^[13]研究发现,高尿酸血症患者的软骨匀浆可以促进尿酸盐晶体的形成以及尿酸盐晶体诱导的炎症反应,这项研究中,在人软骨匀浆中生长的尿酸盐晶体增加了IL-8的释放。IL-8是一种中性粒细胞趋化因子和炎症细胞因子,其可以将中性粒细胞趋化

至关节腔内,从而放大尿酸盐晶体诱导的痛风性关节炎的发作。

痛风的发作是痛风石上微小尿酸盐晶体的脱落或新尿酸盐晶体的形成引起的,而不是早已经形成的、结构稳定的尿酸盐晶体。Chhana等^[13]研究表明,在人软骨匀浆中形成的尿酸盐晶体结构体积小。同样地,一项体外研究显示C II中生长的尿酸盐晶体虽然不能引起IL-8的释放,但是会导致较小的尿酸盐晶体形成^[11]。因此,在软骨损伤的情况下更易引起急性痛风性关节炎的发作。软骨蛋白多糖有增加尿酸盐晶体溶解度和抑制尿酸盐晶体沉积的作用。当有尿酸盐晶体沉积的AH或痛风患者出现软骨损伤时,软骨匀浆和蛋白多糖渗出至关节腔内影响急性痛风性关节炎的发生。深入研究人软骨成分在痛风炎症中的致病机制,可以为针对特定的软骨成分的靶向治疗提供新思路。

四、滑液环境对尿酸盐晶体致病性的影响

滑液是一种由滑膜细胞分泌到关节腔内的富含蛋白质的液体,它是尿酸盐晶体沉积和发挥炎症作用的主要介质,AH患者的关节滑液中可能存在一些与尿酸盐晶体相关的特异性的炎症触发因素。研究显示,尿酸盐晶体表面被许多种蛋白质包裹,如载脂蛋白、Ig和HDL等^[14]。这些蛋白质已被证实其本身是没有致炎作用的,只有与滑液中的尿酸盐晶体结合后,才会起到调控炎症反应的作用。有研究表明滑液中的蛋白质与尿酸盐晶体结合后,会诱导炎症因子IL-1 β 与IL-8的释放^[14]。然而,Renaudin等^[15]研究发现,尿酸盐晶体表面吸附的蛋白质会降低尿酸盐晶体诱导巨噬细胞释放IL-1 β 的能力。在急性痛风性关节炎发作期间,载脂蛋白A1水平与痛风的严重程度呈负相关,其对尿酸盐晶体诱导的炎症反应具有保护作用^[16]。Scanu等^[17]研究表明,HDL在尿酸盐晶体激活的细胞中具有抗炎作用。载脂蛋白A1与HDL可通过阻断T淋巴细胞释放的配体与单核和巨噬细胞的相互作用,从而抑制炎症细胞因子的释放^[18]。而IgG、IgM抗体与尿酸盐晶体结合后可激活免疫应答促进尿酸盐晶体形成,从而诱发炎症反应。因此,可推测尿酸盐晶体的炎症潜能因其表面吸附的蛋白质的种类不同而不同,也可能取决于尿酸盐晶体的某些特定属性,这些属性可以通过其表面覆盖的蛋白质来调节尿酸盐晶体与细胞之间的相互作用。蛋白质吸附在尿酸盐晶体表面可调节

晶体诱导的ATP的产生和线粒体膜的去极化,从而调控NLRP3信号通路,调节痛风的炎症反应^[19]。

基质金属蛋白酶(MMP)是一类依赖锌的蛋白水解酶家族,可由软骨细胞与滑液细胞分泌,参与降解各种细胞外基质成分^[20]。MMP-3在痛风性关节炎的蛋白多糖降解中发挥着重要的作用。有研究证实MMP-3主要分布在滑膜和软骨表面起着降解蛋白多糖的作用,引起尿酸盐晶体在滑膜与软骨表面沉积^[21]。近年研究显示,MMP-3抑制剂UK356618可以通过触发对MMP-3的抑制来逆转蛋白多糖的降解,减少尿酸盐晶体的沉积^[22]。通过下调MMP-3 mRNA和蛋白表达来抑制尿酸盐晶体形成可能是未来预防痛风发作的治疗新靶点。关节中尿酸盐晶体沉积是否会引发痛风性关节炎的发生与关节局部的滑液环境,尤其与滑液蛋白成分密切相关。这预示着未来可以通过调控滑液中蛋白成分治疗痛风。当然,这还需要进一步深入研究不同滑液蛋白在痛风性关节炎的发生过程中的作用机制。

五、总结与展望

尿酸盐晶体是AH进展至痛风的必要因素,但尿酸盐晶体沉积并不意味着痛风的必然发生,尿酸盐晶体的致病性受上游相关致病基因的调控,同时与机体的免疫状态、软骨损伤以及关节局部的滑液环境等多重因素相关。因此,痛风的防治除了要从源头上控制血尿酸水平外,进一步探讨尿酸盐晶体致病性相关因素及其致病机制也是重要环节,并对AH患者中痛风高危人群进行分层管理及个体化治疗具有重要意义。但目前相关研究尚少,有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Dalbeth N, Merriman T R, Stamp L K. Gout. *Lancet*, 2016, 388 (10055): 2039-2052.
- [2] Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, et al. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (7): 1048-1052.
- [3] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovács G E, et al. The NLRP3 inflammasome-interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670: 82-93.
- [4] Chang W C, Jan Wu Y J, Chung W H, et al. Genetic variants of PPAR-gamma coactivator 1B augment NLRP3-mediated inflammation in gouty arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2017,

- 56 (3): 457-466.
- [5] Xu J, Pei Y, Lu J, et al. LncRNA SNHG7 alleviates IL-1 β -induced osteoarthritis by inhibiting miR-214-5p-mediated PPAR γ signaling pathways. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90 : 107150.
- [6] Gosling A L, Boockvar J, Dalbeth N, et al. Mitochondrial genetic variation and gout in Māori and Pacific people living in Aotearoa New Zealand. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77 (4): 571-578.
- [7] Wang S J, Tu H P, Ko A M, et al. Lymphocyte α -kinase is a gout-susceptible gene involved in monosodium urate monohydrate-induced inflammatory responses. *J Mol Med (Berl)*, 2011, 89 (12): 1241-1251.
- [8] Tu H P, Min-Shan Ko A, Lee S S, et al. Variants of ALPK1 with ABCG2, SLC2A9, and SLC22A12 increased the positive predictive value for gout. *J Hum Genet*, 2018, 63 (1): 63-70.
- [9] Kuo T M, Huang C M, Tu H P, et al. URAT1 inhibition by ALPK1 is associated with uric acid homeostasis. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 (4): 654-659.
- [10] Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, et al. Urate crystals trigger B-cell receptor signal transduction and induce B-cell proliferation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 31 (4): 20190054.
- [11] Kim H A, Seo Y I, Lee J, et al. Detection of anti-type II collagen antibodies in patients with chronic gouty arthritis: findings from a pilot study. *J Clin Rheumatol*, 2016, 22 (7): 360-363.
- [12] Ma C A, Leung Y Y. Exploring the link between uric acid and osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4 : 225.
- [13] Chhana A, Pool B, Wei Y, et al. Human cartilage homogenates influence the crystallization of monosodium urate and inflammatory response to monosodium urate crystals: a potential link between osteoarthritis and gout. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71 (12): 2090-2099.
- [14] Scanu A, Oliviero F, Gruaz L, et al. Synovial fluid proteins are required for the induction of interleukin-1 β production by monosodium urate crystals. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45 (5): 384-393.
- [15] Renaudin F, Sarda S, Campillo-Gimenez L, et al. Adsorption of proteins on m-CPPD and urate crystals inhibits crystal-induced cell responses: study on albumin-crystal interaction. *J Funct Biomater*, 2019, 10 (2): 18.
- [16] Chiang S L, Ou T T, Wu Y J, et al. Increased level of MSU crystal-bound protein apolipoprotein A-I in acute gouty arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43 (6): 498-502.
- [17] Scanu A, Luisetto R, Oliviero F, et al. High-density lipoproteins inhibit urate crystal-induced inflammation in mice. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (3): 587-594.
- [18] Benghalem I, Meziane W, Hadjidj Z, et al. High-density lipoprotein immunomodulates the functional activities of macrophage and cytokines produced during ex vivo macrophage-CD4+ T cell crosstalk at the recent-onset human type 1 diabetes. *Cytokine*, 2017, 96 : 59-70.
- [19] Latz E, Duewell P. NLRP3 inflammasome activation in inflammaging. *Semin Immunol*, 2018, 40 : 61-73.
- [20] Valdes A M, Manon-Jensen T, Abhishek A, et al. Intercritical circulating levels of neo-epitopes reflecting matrixmetalloproteinase-driven degradation as markers of gout and frequent gout attacks. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55 (9): 1642-1646.
- [21] Malemud C J. Inhibition of MMPs and adam/adamts. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165 : 33-40.
- [22] Shi L, Liang T, Yang F, et al. Matrix metalloproteinase-3 induces proteoglycan degradation in gouty arthritis model. *Gene*, 2021, 765 : 145120.

(收稿日期: 2021-08-04)

(本文编辑: 林燕薇)