

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.002

性激素参与痛风发病机制的研究进展

田梦昕 赵义

【摘要】 痛风在男性和绝经后女性中的发病率升高提示痛风与性别密切相关，且受体内性激素的影响。然而，性激素是如何参与痛风发病的，二者真正的关系如何目前并不十分清楚。该文结合近年来痛风研究的相关进展，对性激素在痛风发病中的作用机制进行综述。

【关键词】 痛风；性激素；雌激素；雄激素；发病机制

Advances in the study of the role of sex hormones in the pathogenesis of gout Tian Mengxin, Zhao Yi. Department of Rheumatology and Immunology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author, Zhao Yi, E-mail: zy85070@xwhosp.org

【Abstract】 The increased incidence of gout in men and postmenopausal women suggests that gout is closely associated with sex and affected by sex hormones. However, how sex hormones are involved in the onset of gout and the exact relationship between these two are poorly understood. In this article, recent advances in the study of gout were summarized, and the mechanism underlying the role of sex hormones in the pathogenesis of gout was reviewed.

【Key words】 Gout; Sex hormone; Estrogen; Androgen; Pathogenesis

流行病学研究显示，痛风的总体发病率和患病率呈增长趋势：2017年全球年龄标准化患病率和发病率分别相比1990年增加了7.2%，其中我国1990—2019年间痛风患病人数增长了175.6%，发病人数增加了157.31%^[1,2]。痛风发病存在明显的性别差异，美国痛风患者中男女比例约为3:1，提示男性发病率高于女性^[3]。有研究表明，95%的痛风患者为男性，发病率随年龄增长而增加，女性痛风大多发生于绝经后，绝经后女性与男性的发病率相近^[4]。虽然普遍认为高尿酸血症是痛风发病的基础，但其具体发病机制尚未完全阐明。流行病学显示，痛风的发病与性别和年龄因素密切相关^[1]。痛风患者外周血血清中雌二醇、睾酮水平下降，但雌二醇与睾酮的比值升高，且雌二醇、睾酮与痛风患者体内的炎性指标密切相关，提示性激素在痛风的发病中可能起重要作用^[5]。本文结合近年来痛风研究的最新进展，对性激素在痛风发病中的作用机制进行综述。

一、痛风发病的炎症机制

痛风主要由巨噬细胞和中性粒细胞介导、单钠尿酸盐晶体（MSU）驱动的炎症反应。痛风发病机制目前并不完全清楚，其中IL-1 β 是炎症的关键介质之一^[6]。痛风发病的炎症机制可能包括以下几方面：①沉积在组织中的MSU被炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞吞噬，触发炎症反应，产生活化的IL-1 β 等炎症因子。炎症因子促进NOD样受体家族3炎症小体的组装和激活，导致I κ B的磷酸化和降解，进而激活核因子- κ B（NF- κ B）途径，并诱导Toll样受体的表达，促进巨噬细胞聚集并产生促炎因子。②MSU作用于细胞膜，促进线粒体活性氧类的产生和释放，进一步促进炎症介质如IL-1的释放。③IL-1 β 可促进机体诱导型一氧化氮合酶（iNOS）mRNA及其蛋白质的表达，产生iNOS和一氧化氮（NO），NO可诱导软骨细胞凋亡，促进软骨细胞炎症反应，从而造成软骨损伤和关节炎的发生。④上述炎症的产生进一步

基金项目：首都医科大学本科生2022年科研创新项目（XSKY2022）

作者单位：100053 北京，首都医科大学宣武医院风湿免疫-变态反应科

通信作者：赵义，E-mail: zy85070@xwhosp.org

通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路的级联放大反应和 p38 及其磷酸化的表达, 减弱 p38 MAPK 的抗炎能力, 加重炎症发生、发展。

二、雌激素及其受体在痛风发病中的作用

雌激素主要包括雌二醇、雌三醇和雌酮等, 绝经前女性的雌激素主要由卵巢分泌, 男性和绝经后女性的雌激素则由性腺外部位产生。雌激素受体 (ER) 在男性和女性体内均有表达, 主要分为经典核受体如 ER α 、ER β 和膜性受体如 G 蛋白偶联受体 30 (GPR30) 等。Jochems 等 (2010 年) 的研究表明, 痛风患者体内的雌激素及 ER 表达降低, 使用雌激素可抑制痛风炎症^[7]。雌激素及 ER 在痛风炎症中的作用机制主要有以下几个方面。

1. 通过调控 NF- κ B 途径参与炎症

在炎症状态下, 雌激素与 ER α 结合后可抑制促炎因子, 并通过阻止 NF- κ B 的核易位来减弱其转录活性, 减轻炎症^[8]。但高水平的雌二醇则可通过与 ER β 结合, 其复合物移位至细胞核并与 p65 结合, 在 NF- κ B 靶基因启动子区将类固醇激素共激活因子募集到 ER-NF- κ B 复合物, 导致活性上调, 增强 NF- κ B 活性, 从而促进炎症发展。

2. 通过调控 NO 途径参与炎症

NO 会增加组织损伤, 损伤的组织一方面会释放大量坏死物质, 造成嘌呤产生增加, 导致尿酸升高, 进一步增加痛风的发病风险; 另一方面组织损伤后也会加速炎症的发生、发展。Richette 等 (2007 年) 研究显示, 幼稚软骨细胞不表达 iNOS, 但是经过 IL-1 β 刺激过的软骨细胞强烈表达 iNOS。在炎症过程中, IL-1 β 会减少软骨细胞中 ER α 的数量和削弱其功能, 使雌激素无法与 ER α 结合发挥抗炎作用, 但雌二醇可通过抑制 p65 与细胞核 DNA 的结合, p65 的核易位也会降低细胞中 iNOS mRNA 的转录水平和 iNOS 蛋白的表达, 抑制 IFN- γ 诱导的 iNOS 和 NO 的产生, 从而减轻机体组织的损伤, 而 ER 与雌激素结合也可通过 NF- κ B 降低 iNOS 的表达, 但 ER α 和 ER β 之间的作用活性有差异, 其具体的主导作用还有待研究。

3. 通过调控 p38 MAPK 途径参与炎症

p38 MAPK 通路在细胞信号转导过程中被激活后可产生磷酸化 p38, 通过级联放大反应促进炎症的产生。有研究者给予去势小鼠外源性雌激素补充治疗, 其炎症因子水平降低, p38 表达水平下降, 提示 p38 与炎症水平有关^[9]。另有研究表明,

雌激素通过下调 p38 MAPK 通路的表达, 减少 p38 的磷酸化, 从而抑制炎症因子的级联放大反应, 降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平, 从而发挥抑制炎症的作用^[9,10]。雌激素对 p38 MAPK 通路的影响也与其结合的 ER 有关, 但具体机制还需进一步研究阐明。

4. 通过调控 GPR30 参与炎症

痛风患者外周血白细胞中 ER、GPR30 的表达比正常人降低, 说明 GPR30 与痛风发病可能相关^[7]。业已证明, GPR30 的活化可以通过下调内皮细胞中 TNF- α 的表达和多种细胞中 IL-8 等炎症因子的表达来发挥抗炎作用^[11]。也有相关动物研究显示 GPR30 的活化能降低 TLR4 mRNA 的水平和 TLR4 蛋白的表达, 进而通过抑制 NF- κ B 的活性, 抑制其介导的炎症反应^[12]。雌激素优先与 GPR30 受体结合, 通过 PI3K-Akt 信号通路激活 Arg1 mRNA 的合成, 从而通过 STAT6/Arg1 的胞吞作用调节巨噬细胞, 加速炎症的消退^[8,13]。STAT6 可以被 IL-4 激活, 目前研究表明, STAT6 信号通路在单钠尿酸盐晶体诱导的炎症及免疫系统中发挥重要作用^[14]。IL-4R 可通过抑制 IL-4/STAT6 信号通路抑制炎症^[15]。在痛风发作的初期阶段, 患者体内炎症水平较高, 此时不仅产生高水平的炎症因子也有抗炎因子的受体如 IL-4R。当 IL-4R 活化, ER α 依赖的 STAT6 信号通路会上调 ER α 水平, 雌二醇优先与 ER α 结合, 其复合物促进 STAT3 磷酸化和 IL-10 启动子的激活, 从而促进抗炎因子 IL-10 的产生^[8]。由此可见, 生理状态下, 雌激素及 ER 通过 GPR30 的 PI3K-Akt 通路抑制炎症的发生; 而在痛风发作时, 体内炎症水平增高, 雌激素及 ER 会通过 STAT3 等途径促进抗炎因子 IL-10 的产生, 抑制炎症, 从而保护机体免受炎症损伤。

三、雄激素及其受体在痛风发病中的作用

雄激素主要包括睾酮、双氢睾酮、脱氧异雄酮、雄烯二酮等。男性雄激素主要由睾丸间质细胞分泌, 女性雄激素则由卵泡膜细胞分泌。痛风患者体内雄激素水平及雄激素受体转录水平均低于健康人, 睾酮的缺乏与炎症水平升高有关, 而长期睾酮治疗可以减轻炎症。雄激素及其受体主要通过以下几种途径参与痛风的发病机制。

1. 通过调控 A 蛋白激酶 1 (ALPK1) 途径参与炎症

ALPK1 是与痛风、心肌梗死和 2 型糖尿病相

关的易感性基因。Kuo等(2015年)研究表明,ALPK1与睾酮之间是相互抑制的作用,且其作用取决于二者平衡。当内源性ALPK1减少时,通过上调细胞内睾酮调节基因来增加睾酮水平,可下调间质细胞和单核细胞内ALPK1的表达。而当ALPK1增加时,会降低睾酮水平。Ko等(2013年)和Wang等(2011年)的研究均显示,MSU可以促进ALPK1 mRNA和蛋白质的表达,ALPK1可能通过与MSU的协同作用诱导p38磷酸化,进而激活NF- κ B途径,导致IL-1 β 、TNF- α 和IL-8 mRNA的表达升高,加重痛风炎症反应。

2. 通过调控NF- κ B途径参与炎症

Wang等^[17]发现,经睾酮治疗的大鼠体内NF- κ B p65的表达和炎症因子水平均低于未给予睾酮的对照组,提示睾酮可能通过抑制NF- κ B p65通路抑制炎症反应。另外,雄激素受体可与睾酮结合增强抑制因子I κ B α 的表达,进而抑制NF- κ B通路的激活,使IL-1的释放减少^[18]。

3. 通过调控TLR4途径参与炎症

睾酮及其代谢物双氢睾酮可通过抑制TLR4介导的NF- κ B和p38 MAPK信号通路来抑制促炎因子的释放,包括TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等,而睾酮缺乏会促使TLR4通路激活,睾酮增加会降低TLR4的表达^[19-20]。由于痛风患者体内睾酮水平低于正常人,因而睾酮的缺乏可通过激活TLR4通路,促进炎症因子产生而参与痛风的发病。

四、性激素平衡对于痛风发病的影响

正常生理水平的雌激素和雄激素对于痛风炎症均有抑制作用,痛风的发病不仅与雌激素、雄激素及其受体水平有关,也与二者比例有关。有研究者发现,对于非正常生理水平的雌二醇/睾酮的比例会引起炎症的加重^[21-22]。体内雌激素、雄激素维持动态平衡的关系,当其平衡被打破,就会促进炎症的发生。但是,雌激素与雄激素比例在男性和女性的痛风发病中所起的作用有所不同。

就女性而言,雌激素在绝经前女性体内起主导作用。Card等(2006年)研究发现,性腺切除术可以减少男性体内的炎症,但不会改变女性体内的炎症水平,而按正常男性雄激素水平给予女性外源性睾酮可以增加其炎症反应,提示女性体内超生理水平的睾酮起促炎作用,这在一定程度上反映出雌激素与雄激素比例失衡和炎症的关系。另外,Yasui等(2012年)报道,围绝经期女性体

内雌激素水平下降,睾酮水平增高,绝经后女性雌激素水平下降,导致体内雌激素与雄激素比例失衡,从而增加痛风炎症发生的风险。痛风炎症也会降低体内雌激素及ER的表达,抑制雌激素的抗炎作用,促进炎症发展。这种女性体内性激素比例失衡可能是绝经后女性痛风发病率大幅升高的原因之一。

对于男性而言,有研究者报道男性痛风患者体内雌激素、雄激素水平均低于正常人,但其雌二醇/睾酮的比值却高于正常人^[5]。雌二醇可诱导炎症反应,补充睾酮可以降低炎症标志物的表达,说明炎症依赖于二者的比值^[23]。此外,雌二醇/睾酮比值的升高可引起多种炎症标志物的产生,如CRP、IL-6等^[24]。男性痛风患者随年龄增长,其体内睾酮水平是下降的,另外,痛风炎症也会进一步导致睾酮减少,进而加重炎症发展。虽然雌激素可以发挥抗炎作用,睾酮也可以转化为雌二醇,维持体内激素水平的稳定,但男性体内雌激素不如女性充足,且炎症状态下男性体内睾酮含量减少,无法补充雌激素,故男性体内雌激素与雄激素比例失衡,雄激素缺乏从而导致痛风的发生,造成男性痛风患者多于女性,并好发于老年人。

五、结 语

流行病学及相关研究均提示,痛风明显受体内性激素的影响。雌激素、雄激素及其受体均通过不同或相同的途径对炎症产生影响,从而抑制或促进痛风的发病。另外,雌激素、雄激素比例失衡也可能是导致痛风发生的重要原因。男性患痛风人数多于女性,与其体内的雌激素水平较低有关。因此,未来在治疗和缓解痛风关节疼痛时,可能可以通过服用雌激素相关药物来减轻炎症反应,且未来可以进一步研究性激素平衡与痛风发病机制的关联,以寻找更多、更有效治疗痛风的方式。

参 考 文 献

- [1] Safiri S, Kolahi A A, Cross M, et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72 (11): 1916-1927.
- [2] 赵敏, 陈婷, 黄振光, 等. 1990—2019年中国痛风疾病负担研究. *现代预防医学*, 2021, 48 (21): 3974-3978.

- [3] Ashiq K, Bajwa M A, Tanveer S, et al. A comprehensive review on gout: the epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71 (4): 1234-1238.
- [4] 李梦兰. 性激素在风湿性疾病中的研究进展. *西部医学*, 2016, 28 (11): 1615-1619.
- [5] 李梦兰, 周菊, 谢青青, 等. 男性痛风患者血清雌激素雄激素孕激素水平的相关研究. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24 (9): 609-614.
- [6] Reuss-Borst M, Tausche A K. Update on gout and calcium pyrophosphate deposition (CPPD). *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2018, 143 (16): 1157-1166.
- [7] 李梦兰, 帅世全, 党万太, 等. 雌激素及其受体 ER β 在原发性痛风患者 PBMCs 中的表达差异研究. *西部医学*, 2018, 30 (4): 493-497, 502.
- [8] Villa A, Rizzi N, Vegeto E, et al. Estrogen accelerates the resolution of inflammation in macrophagic cells. *Sci Rep*, 2015, 5: 15224.
- [9] 王芷, 宋小星, 张富军. 雌激素调控去势小鼠疼痛的炎症机制. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37 (7): 936-941.
- [10] Ju J, Wu J, Hou R. Role of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in estrogen-mediated protection following flap ischemia-reperfusion injury. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34 (7): 522-530.
- [11] Chakrabarti S, Davidge S T. Analysis of G-protein coupled receptor 30 (GPR30) on endothelial inflammation. *Methods Mol Biol*, 2016, 1366: 503-516.
- [12] Zhang Z, Qin P, Deng Y, et al. The novel estrogenic receptor GPR30 alleviates ischemic injury by inhibiting TLR4-mediated microglial inflammation. *J Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 206.
- [13] Cai W, Dai X, Chen J, et al. STAT6/Arg1 promotes microglia/macrophage efferocytosis and inflammation resolution in stroke mice. *JCI Insight*, 2019, 4 (20): e131355.
- [14] Liu L, Zhu X, Zhao T, et al. Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation by altering macrophage polarization via the PI3K/Akt/STAT6 pathway. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58 (9): 1674-1683.
- [15] Liu Y, Zhang H, Ni R, et al. IL-4R suppresses airway inflammation in bronchial asthma by inhibiting the IL-4/STAT6 pathway. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 43: 32-38.
- [16] Zhang X, Zhao H, Horney J, et al. Testosterone deficiency, long-term testosterone therapy, and inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26 (6): 638-647.
- [17] Wang X, Huang L, Jiang S, et al. Testosterone attenuates pulmonary epithelial inflammation in male rats of COPD model through preventing NRF1-derived NF- κ B signaling. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13 (2): 128-140.
- [18] Buendía-González F O, Legorreta-Herrera M. The similarities and differences between the effects of testosterone and DHEA on the innate and adaptive immune response. *Biomolecules*, 2022, 12 (12): 1768.
- [19] Traish A, Bolanos J, Nair S, et al. Do androgens modulate the pathophysiological pathways of inflammation? Appraising the contemporary evidence. *J Clin Med*, 2018, 7 (12): 549.
- [20] Yang L, Zhou R, Tong Y, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. *Neurobiol Dis*, 2020, 140: 104814.
- [21] Liu X Y, Liu X, Xu L, et al. A mathematical model for predicting putative association between E2/T ratio and the development of benign prostate hyperplasia in rats. *Biol Reprod*, 2019, 100 (1): 133-138.
- [22] 王波, 罗光恒, 王振, 等. 不同比例浓度雌雄激素诱导下大鼠前列腺炎症反应模型的建立. *四川大学学报 (医学版)*, 2021, 52 (3): 477-484.
- [23] Jia Y L, Liu X, Yan J Y, et al. The alteration of inflammatory markers and apoptosis on chronic prostatitis induced by estrogen and androgen. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47 (1): 39-46.
- [24] Figtree G A, Ngo D T M, Bubb K J. Testosterone to estradiol ratio and plaque inflammation: mechanistic insights and biomarker potential? *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (2): 255-257.

(收稿日期: 2022-12-13)

(本文编辑: 林燕薇)