·综述·

血尿酸与帕金森病的相关性及其作用机制研究进展

李晓鹏¹,赵鹏²,钱进²

作者单位

1. 河南大学第一附属医院神经内科
河南 开封 4750002. 大连医科大学附属医院神经内科
辽宁 大连 116000

收稿日期

2017-09-27

通讯作者

钱进

jinqian1206@163.com

摘要 尿酸(UA)在帕金森病(PD)的发病和病情进展中发挥重要作用。氧化应激是PD的病理生理机制之一,UA是一种天然抗氧化剂,具有减少氧化应激的作用。大量研究表明UA可用来作为PD的一种生物标志物,基于目前的结论,对于预防PD和延缓PD病程,针对UA水平的治疗成为一种可能。

关键词 尿酸;帕金森病;非运动症状;痛风;氧化应激

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.009

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是神经疾患中继阿尔茨海默病后第二常见的神经系统变性疾病,PD临床表现包括运动症状和非运动症状,流行病学提示PD在65岁以上的人群中总体患病率约为1 700/10万。然而截至目前PD仍主要靠临床表现及神经系统查体来诊断,因此寻找相关的生物标志物来预测、诊断、评估PD的严重性及预后显得尤为迫切。近年来的研究显示高尿酸(uric acid, UA)水平对PD具有保护作用,并且发现UA与PD的发病及病程进展存在相关性^[1,2]。本文对UA与PD的相关性及作用机制研究进展作出综述。

1 UA的生理代谢及作用

UA是人类嘌呤分解代谢的最终产物,UA是一种弱酸,电离常数为5.75~10.3。在生理pH值为7.40的细胞外液中,99%的UA以尿酸盐的形式存在,在尿液中,其pH值可降至5.7。在正常情况下,约2/3的UA通过肾脏排出,1/3的UA经过肠道菌群分解并通过粪便排泄,UA的生成和排出保持平衡。大多数哺乳动物通过尿酸盐氧化酶可有效降低UA水平,该酶可将UA氧化成尿囊素,尿囊素在水中高度溶解并通过尿液不断地排泄。然而人类并不表达这种尿酸盐氧化酶,当UA生成过量或排出过少以至于血清尿酸盐浓度高于6.8 mg/dL时会导致高尿酸血症^[3]。细胞外液中尿酸盐的长期超饱和状态可导致单尿酸盐晶体沉积在关节、肾脏和软组织等部位,引起关节炎、肾结石、痛风等疾病^[4]。

近年来有研究发现高尿酸血症与高血压、冠心病、心力衰竭及代谢综合征等疾病具有显著相关性^[3,5,6],并且越来越多的证据表明UA与包括PD、阿尔茨海默病在内的一些神经变性疾病的发生及病程进展有相关性^[7-9]。UA的抗氧化性质是干扰这些神经退行性疾病的主要机制之一。另外,有研究证实血UA水平与认知功能障碍的发生具有相关性,并且这种相关性因痴呆类型(如PD痴呆、阿尔茨海默病、血管性痴呆)的不同而发生变化。Khan等^[10]的一项荟萃分析显示UA与轻度认知功能障碍、PD痴呆、阿尔茨海默病、血管性痴呆等疾病均

有相关性,不过这项荟萃分析存在大量异质性及各种偏倚的风险。

2 血清UA水平、痛风与PD相关性的研究进展

2.1 血清UA水平与PD相关性的研究

近年来国内外大量研究表明血清UA水平与PD的发病风险及病程进展存在显著负相关。高水平UA不仅可降低PD的发病风险,而且可降低其病情进展的速率^[11],低水平UA可能表明个体患PD的风险增加及PD运动障碍的加重^[12]。Shen等^[13]的一项Meta分析显示,血清UA水平与PD发病风险具有显著相关性,高水平的血清UA对神经系统具有重要的保护作用,高血清UA水平个体较低UA水平个体的PD发生率降低33%,这种优势在男性个体中具有更加显著的统计学意义,该项研究进一步提示高血清UA水平能减少PD患者多巴胺能药物的使用剂量,并可能延缓PD患者的临床病程进展。Sun等^[14]的一项针对中国PD患者的研究显示血清UA水平与其疾病进展具有相关性,较低的血清UA水平可能具有较高的PD发病风险,并提出UA可能是一种预测PD进展的生物标志物。研究者分别测量411例中国PD患者和396例年龄相匹配的健康个体血清UA水平,通过测量血清肌酐水平以减少肾脏排泄功能差异引起的偏倚,采用Hoehn-Yahr分级及发病时间来评价疾病进展,行t检验分析PD组与对照组之间的差异,行Spearman秩相关分析评估血清UA和肌酐水平与疾病进展的相关性。结果发现PD组与对照组个体相比血清UA水平较低,PD组中男性、女性个体的UA水平均与Hoehn-Yahr分级($R_s = -0.429, P < 0.01$)和疾病持续时间($R_s = -0.284, P < 0.01$)存在显著负相关。另外,西班牙的一项对照研究检测161例PD患者和178例健康志愿者的血清UA水平,结果发现UA对PD患者具有保护作用,并可能影响其临床进展^[15]。

然而,一项以老年社区为基础的成人队列研究表明,女性的UA水平显著低于男性,在女性中未观察到尿酸盐和PD发病风险之间的关联。对于男性

个体而言,低水平的血清UA与PD高发风险具有相关性,而高水平的血清UA与PD发病风险的进一步下降无关。这表明血清UA水平与老年男性PD发病风险之间具有更加复杂的关系^[6]。以前的研究报告表明UA和PD发病风险之间存在显著负相关,男性比女性具有更高水平的尿酸盐,然而UA水平的性别差异并不能解释PD发病风险的性别差异(男性的患病率高于女性),这种表面上的悖论反映PD发病风险因素的多样性,可能是除尿酸盐之外的其他潜在因素(例如雌激素)决定女性PD发病风险的降低^[17]。

2.2 血清UA与PD非运动症状的研究

在关于血清UA与PD相关性的研究中,大多数研究者把PD的运动症状作为评定病情进展的指标。目前国内外关于血清UA水平与PD非运动症状相关性的研究还较少,PD伴发非运动症状的产生机制尚不完全明确,仍需进一步探究。其中,关于血清UA与PD认知功能障碍的相关性研究成为近年来国内外的研究热点之一,然而,不同的临床研究结果差异较大。造成偏倚的可能原因有研究的样本量过小、PD轻度认知功能障碍的诊断标准目前尚未完全统一、相关量表自身的局限性、患者的文化程度差异、易受主观性影响等情况。在一项对80例意大利PD患者的横断面研究中显示:较低的血UA水平与较高的非运动症状问卷总分有关,特别是与注意力/记忆力、心血管疾病和睡眠结构域相关。Moccia等^[18]对初诊PD患者进行血清UA测量,并行非运动症状问卷、简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)、Hoehn-Yahr分级、统一帕金森病评估量表(unified PD rating scale, UPDRS)等量表检测,除外使用影响血清UA水平药物的患者,行逻辑回归分析显示,较高的血清UA水平与注意/记忆($P=0.004$)、心血管疾病($P=0.009$)和睡眠($P=0.028$)的较低参数相关。血清UA水平显示与非运动症状问卷得分呈显著负相关($P=0.001, R^2=0.319$)。然而, González-Aramburu等^[19]在对西班牙北部的343例PD患者的一项研究显示,在调整年龄、疾病持续时间、心血管病等危险因素后得出发展为PD痴呆患者与PD认知功能正常患者的血清UA水平无明显差异的结论。

2.3 痛风与PD相关性的研究

血清UA水平异常升高,尿酸盐结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中可导致痛风。如果高水平的血清UA有降低PD发病的风险,理论上痛风也应与PD风险呈负相关。但国内外研究却有不同的结果。有研究报道痛风与PD风险之间存在反向关联。Pakpoor等^[20]分析1999~2012年间英国住院患者大型数据库中痛风患者与PD的关系:在痛风队列中观察到随后PD总体风险的适度升高($RR=1.11, 95\%$ 置信区间1.05~1.17),主要原因是痛风患者住院后早期观察到PD的概率增加,5年后PD的患病风险不再增加,并且随着时间的推移PD患病风险显著降低($RR=0.83, 95\%$ 置信区间0.79~0.87)。然而另一项关于丹麦PD患者的大型病例对照研究的数据显示痛风并不会降低PD的患病风险^[21]。

3 UA在PD中的可能作用机制

当机体遭受各种有害刺激时会产生一些具有高活性的引起自身组织、细胞损伤甚至诱发肿瘤、动脉粥样硬化等疾病及机体衰老的自由基,这些自由基主要包括活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)两大类。在正常情况下,ROS及RNS由于抗氧化物质的作用不会引起自身损伤,这些抗氧化物质主要包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等酶类抗氧化物质及UA、谷胱甘肽等非酶类抗氧化物质两大类。当体内自由基浓度过高以至于超过UA、超氧化物歧化酶等抗氧化物质的承载能力时会导致相应的神经细胞变性、坏死,从而使机体出现一系列临床症状。

如前文所述,氧化应激是PD的发病机制之一。多巴胺能的氧化代谢可产生过氧化氢和其他活性氧以及有利于氧化应激的条件,包括铁的增加和谷胱甘肽减少^[22]。PD患者具有较少的抗氧化防御,使其易受到来自细胞代谢和氧化应激期间形成的ROS和RNS的损伤^[23]。氧化应激几乎与涉及PD的其他机制(如线粒体功能障碍、细胞凋亡、兴奋性毒性等)相交织^[17]。UA是一种重要的天然抗氧化剂,已经在体外实验研究中证实UA对神经元具有抗氧化作用,UA的减少可导致氧化应激的环境增加^[24]。UA在人体内同样具有抗氧化作用,有报道显示机体血浆中抗氧化的主要物质就是UA,血清UA的抗氧化能力可占血浆抗氧化能力的50%以上,UA的这种抗氧化作用能使PD等神经系统变性疾病的患病风险降低^[25]。UA可以作为人类针对氧化和亚硝化损伤的主要内源性防御之一,其抗氧化性能主要包括:有效清除ROS及RNS;UA还能与超氧化物歧化酶、抗坏血酸和四氢生物喋呤等其他抗氧化物质相互作用;UA具有螯合铁和阻断非依赖性氧化反应的能力^[17]。具体说来,UA在体内可以作为自由基清除剂和铁螯合剂来减少氧化应激,生理浓度的UA也可防止过氧化氢引发的脂质过氧化反应和稳定抗坏血酸盐。同样地,UA已被证明能减少DNA中ROS或RNS的氧化损伤。另外,UA可通过防止超氧化物歧化酶的降解来帮助去除超氧化物,去除超氧化物有助于防止其与一氧化氮的反应,从而阻断过氧亚硝酸盐的形成。UA在防止过氧亚硝酸盐硝化蛋白质的酪氨酸残基方面也非常有效,可有效防止细胞失活^[22]。

4 展望

现有的流行病学和临床证据显示血清UA是一种与PD发病风险及其病程进展存在显著负相关的生物标志物。基于目前的研究结论,对于预防PD和延缓PD病程,针对血清UA水平的治疗成为一种可能,临床上可建议PD患者行高嘌呤饮食提高血清UA水平来减缓疾病的进展,但需警惕高嘌呤饮食可导致痛风、心血管疾病的发病风险。将来的研究可探索既能用来延缓PD病程进展又不至于导致痛风等并发症的具体血清UA水平。另外,迄今为止UA与PD的相关性研究主要局限在血清UA方面,还可以积极探索尿液及脑脊液等体液中UA水平与PD的关联,这不仅可以促进我们对UA水平与PD相关性及其发病机制的理解,还可进一步指导与UA水平相关的PD的防治。

参考文献

- [1] Tanner CM. Advances in environmental epidemiology[J]. *Mov Disord*, 2010, 25: 58-62.
- [2] Chahine LM, Stern MB, Chen-Plotkin A. Blood-based biomarkers for Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 99-103.
- [3] Grassi D, Ferri L, Desideri G, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 2432-2438.
- [4] Eggebeen AT. Gout: an update[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76: 801-808.
- [5] Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18: 53-59.
- [6] VonLueder TG, Girerd N, Atar D, et al. Serum uric acid is associated with mortality and heart failure hospitalizations in patients with complicated myocardial infarction: findings from the HighRisk Myocardial Infarction Database Initiative[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17: 1144-1151.
- [7] McFarland NR, Burdett T, Desjardins CA, et al. Postmortem brain levels of urate and precursors in Parkinson's disease and related disorders[J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 12: 189-198.
- [8] Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2014, 261: 1133-1138.
- [9] 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: 16.
- [10] Al-khateeb E, Althaher A, Al-khateeb M, et al. Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44: 859-865.
- [11] Kachroo A, Schwarzschild MA. Allopurinol reduces levels of urate and dopamine but not dopaminergic neurons in a dual pesticide model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2014, 14:103-109.
- [12] Schepersjans F, Pekkonen E, Kaakkola S, et al. Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota[J]? *J Parkinsons Dis*, 2015, 5: 255-262.
- [13] Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40: 73-79.
- [14] Sun CC, Luo FF, Wei L, et al. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:583-587.
- [15] Jesús S, Pérez I, Cáceres-Redondo MT, et al. Low serum uric acid concentration in Parkinson's disease in southern Spain[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 208-210.
- [16] Jain S, Ton TG, Boudreau RM, et al. The risk of Parkinson disease associated with urate in a community-based cohort of older adults[J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 36: 223-229.
- [17] Chen X, Wu G, Schwarzschild MA. Urate in Parkinson's disease: more than a biomarker?[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12: 367-375.
- [18] Moccia M, Picillo M, Erro R, et al. Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients?[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 772-775.
- [19] González-Aramburu I, Sánchez-Juan P, Sierra M, et al. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 637-639.
- [20] Pakpoor J, Seminog OO, Ramagopalan SV, et al. Clinical associations between gout and multiple sclerosis, Parkinson's disease and motor neuron disease: record-linkage studies[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15:16.
- [21] Schernhammer E, Qiu J, Wermuth L, et al. Gout and the risk of Parkinson's disease in Denmark[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28:359-360.
- [22] Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23: 1653-1657.
- [23] Qin XL, Zhang QS, Sun L, et al. Lower Serum Bilirubin and Uric Acid Concentrations in Patients with Parkinson's Disease in China[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72: 49-56.
- [24] Guerreiro S, Ponceau A, Toulorge D. Protection of midbrain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid: potentiation by low-level depolarization[J]. *J Neurochem*, 2009, 109: 1118-1128.
- [25] Alonso A, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12: 149-155.

(本文编辑:王晶)

(上接第459页)

- [9] Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability[J]. *Exp Biol Med*, 2007, 232: 1266-1274.
- [10] Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166: 496-513.
- [11] Spence JD. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke[J]. *Nutr Res*, 2016, 36: 109-116.
- [12] Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40: 21-48.
- [13] Surtees R, Leonard J, Austin S. Association of demyelination with deficiency of cerebrospinal-fluid S-adenosylmethionine in inborn errors of methyl-transfer pathway [J]. *Lancet*, 1991, 338: 1550-1554.
- [14] King GD, Rosene DL, Abraham CR. Promoter methylation and age-related downregulation of Klotho in rhesus monkey[J]. *Age*, 2012, 34: 1405-1419.
- [15] Yamanishi M, Vlasie M, Banerjee R. Adenosyltransferase: an enzyme and an escort for coenzyme B12?[J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30: 304-308.
- [16] Sun HY, Lee JW, Park KS, et al. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23: 1052-1058.
- [17] Xiao CP, Ren CP, Cheng JL, et al. Conventional MRI for diagnosis of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord due to vitamin B-12 deficiency[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25: 34-38.
- [18] 刘晨辰, 曹杰, 苏竹毅, 等. 脊髓亚急性联合变性的影像学特征[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 511-513.
- [19] Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 88: 203-220.
- [20] Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342: 162-166.
- [21] Murata S, Naritomi H. MRI in subacute combined degeneration[J]. *Neuroradiology*, 1994, 36: 408-409.
- [22] Misra UK. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies[J]. *Postgrad Med J*, 2007, 83: 124-127.
- [23] Sobczyńska-Malefora A, Gorska R, Pelisser M, et al. An audit of holotranscobalamin ("Active" B12) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B12 status: application in a mixed patient population [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47: 82-86.
- [24] Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly[J]. *Clin Biochem*, 2011, 57: 856-863.

(本文编辑:王晶)