

# 妊娠期无症状高尿酸血症的相关研究

张惠然<sup>1</sup> 何君兰<sup>1</sup> 李美华<sup>1</sup> 郭铁标<sup>2\*</sup>

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8476

**[摘要]** 尿酸(UA)是嘌呤代谢的最终代谢产物。早期,尿酸被认为是一种具有一定抗氧化能力的代谢物。随着研究的进展,人们还探索了尿酸的其他特性,并发现它与许多疾病有关。尿酸与肾脏疾病和心血管疾病之间的联系已经得到了很好的证实;然而,关于尿酸与女性生殖系统之间的联系的综合仍然很少。研究显示,血尿酸水平(SUA)与女性妊娠结局具有相关性。妊娠期高尿酸血症(HUA)可引起一系列妊娠并发症,导致不良妊娠结局。而关于无症状HUA是否需要积极降尿酸治疗更是存在较大争议。综述尿酸对妊娠期女性的影响,以期为临床上的预防及诊疗提供新的策略。

**[关键词]** 尿酸; 高尿酸血症; 妊娠期

**中图分类号:** R714.14 **文献标识码:** A

## Does asymptomatic hyperuricemia in pregnancy require intervention

Huiran Zhang<sup>1</sup> Junlan He<sup>1</sup> Meihua Li<sup>1</sup> Tiebiao Guo<sup>2\*</sup>

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou People's Hospital

**[Abstract]** Uric acid (UA) is the final product of purine metabolism. Early on, uric acid was considered to be a metabolite with certain antioxidant capacity. As research has progressed, other properties of uric acid have also been explored and it has been found to be associated with many diseases. The link between uric acid and kidney disease and cardiovascular disease is well established; However, reviews of the link between uric acid and the female reproductive system remain scarce. Studies have shown that blood uric acid levels (SUA) are associated with pregnancy outcomes in women. Hyperuricemia in pregnancy (HUA) can cause a series of pregnancy complications and lead to adverse pregnancy outcomes. However, whether asymptomatic HUA needs active uric-lowering therapy is controversial. To review the effects of uric acid on pregnant women, in order to provide a new strategy for clinical prevention and treatment.

**[Key word]** uric acid; Hyperuricemia; gestation period

## 引言

尿酸是嘌呤代谢的终产物,尿酸盐可通过肝脏排泄(胆汁中,较少)或通过循环并通过(最常见)肾脏(尿液中,约2/3)或肠道(约1/3)排泄<sup>[1]</sup>。然而,代谢性尿酸的过度产生,和/或肾尿酸分泌和重吸收的不平衡,和/或肾外尿酸(例如肠道)的排泄不足将有助于高尿酸血症。高尿酸血症是一种代谢性疾病,其特征便是血清尿酸盐水平过度升高。因为灵长类动物进化中尿酸酶基因逐渐失活,该病主要发生在包括人类在内的高等灵长类动物中<sup>[2]</sup>。

长期高尿酸血症可诱导关节和关节周围结构内尿酸盐(MSU)晶体的形成和沉积。MSU晶体经过一系列转变可进一步诱导急性、强烈疼痛和无菌的炎症状况,称为痛风。此外,高尿酸血症和痛风与多种心血管和肾脏疾病相关,例如,高血压、心肌梗塞、中风、肥胖症、高脂血症、2型糖尿病和慢性肾病<sup>[3-7]</sup>。

但同时尿酸盐或尿酸可能具有多种生理作用,包括作为抗氧化剂和神经保护剂的有益作用、在低盐摄入期间维持血压以及免疫调节<sup>[2,8,9]</sup>。

当下的无症状HUA概念排除了患有痛风性关节炎和痛风石的HUA患者,但包括了肾脏损伤或心血管病变的HUA患者。无症状HUA与高血压发病率的增高仍存在相关性<sup>[8,10]</sup>。

## 1 尿酸与妊娠期

### 1.1 尿酸与高血压(HDP)

许多患有的孕妇通常尿酸水平升高,甚至高尿酸血症。HDP中UA增加的潜在来源有多种,主要有:(1)血管收缩物质的过度产生导致肾脏UA分泌减少,肾血流量减少和肾小球滤过减少UA清除。(2)滋养层侵袭力差。低氧刺激大量乳酸的产生,导致酸中毒,从而阻碍尿酸的分泌。(3)当滋养层细胞受到缺氧和氧化应激刺激时,会发生细胞凋亡的动态平衡。尿酸是嘌呤代谢的主

要产物,其产量将会增加。(4)在这些条件下,参与嘌呤代谢的酶活性增加,直接增加UA的产生。同样,在HDP患者中,高UA水平主要通过氧化应激和炎症影响血管和胎盘的正常功能。尿酸引起的氧化应激被认为是HDP发生的关键环节<sup>[11,12]</sup>。

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的疾病,这是重要原因关于妊娠期产妇和围产期胎儿病死率升高的。Robercs等<sup>[13]</sup>研究结果显示,75%子痫前期患者SUA浓度呈升高趋势。妊娠期高血压病患者各种因素的影响,最终导致血液尿酸浓度逐渐升高。

### 1.2 尿酸与糖尿病 (GDM)

妊娠期糖尿病是一种在怀孕前不存在的糖尿病,发生在怀孕期间。尽管它可能在分娩后消失,患有妊娠期糖尿病的妇女以后患2型糖尿病的风险增加。妊娠早期尿酸水平可在一定程度上作为妊娠期糖尿病的二级预测因子,并可能部分参与妊娠期糖尿病的发生<sup>[14]</sup>。产后持续的高UA水平也是2型糖尿病的高危因素。研究发现,妊娠期糖尿病患者的嘌呤代谢活跃,血清和羊水中尿酸水平较高<sup>[15,16]</sup>。后者也与BMI和血糖水平呈正相关<sup>[17]</sup>。高血清尿酸水平导致糖代谢紊乱和胰岛素抵抗的可能机制包括线粒体功能障碍、脂质氧化应激、炎症介质的产生,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,以及脂钙蛋白水平降低。

Rasika等<sup>[18]</sup>课题研究发现,在除外孕妇人体质量指数和年龄因素对GDM的影响后,GDM风险会增加在早孕期发生HUA,而孕龄<15孕周时的SUA浓度预测GDM发生的敏感度会更高与24~28孕周时的SUA浓度的预测敏感度相比较。

### 1.3 妊娠期尿酸在体内的作用

在正常妊娠早期,由于血浆容量增加,肾脏清除量增加,以及雌激素促进尿酸排泄的作用,血清尿酸水平下降。在妊娠中期的大部分时间里,血清尿酸稳定在一定水平。在妊娠中晚期,尿酸会增加,因为胎儿开始通过羊水排泄,这会使肾脏对于尿酸的清除能力降低,若此时摄入超负荷的高嘌呤类食物,那么SUA浓度会逐渐增高<sup>[19]</sup>。高UA水平对内皮细胞的迁移、增殖和凋亡也有深远的影响。尿酸显著抑制血清诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖及其迁移<sup>[20]</sup>。同时,处于炎症状态的血管平滑肌细胞的增殖和凋亡导致血管重构,最终导致广泛的内皮细胞功能障碍<sup>[21]</sup>。

一些获得的饮食可以增加尿酸的产生,例如富含嘌呤的食物,例如,海鲜(尽管来自Auxis thazard蛋白的寡肽显示出低尿酸血症作用<sup>[22]</sup>),贝类和器官肉<sup>[23]</sup>,富含谷氨酸的食物(可能是因为谷氨酸在肝脏和肠道中转化为谷氨酰胺,在尿酸合成过程中它作为氮供体)<sup>[24]</sup>,富含RNA的食物,例如,酵母,啤酒含有啤酒酵母<sup>[23]</sup>,果糖或酒精(它们的肝脏代谢消耗ATP并产生AMP,AMP进入嘌呤核苷酸降解途径,导致血清尿酸水平升高)<sup>[6,25]</sup>,这些可以激活嘌呤代谢途径<sup>[24]</sup>。

在某些情况下,血清尿酸可直接影响胎儿生长。如前所述,除了氧化应激和炎症影响血管和胎盘外,其他原因包括:(I)尿酸对胎儿生长的直接毒性影响。(Ii)尿酸水平升高会影响营养物质的运输。

当血清UA水平超过 $349.86 \mu\text{mol/L}$ 时,孕妇剖宫产、新生儿预后不良的风险可增加2.9倍以上,这是Eswarappa等研究表明的。

总之,监测妊娠期HUA相关指标变化至关重要。

### 1.4 妊娠期的治疗

尿酸稳态涉及肝脏、小肠和肾脏,因此,调节这三个器官尿酸稳态的药物可能比单一靶器官更好。在现代医学中,抗高尿酸血症的药物如尿酸生成、肾脏尿酸排泄和尿酸降解,如抑制剂别嘌醇和非布索司他;尿酸类药物苯溴马龙、丙磺舒、磺胺吡啶和莱辛尿酸;以及重组尿酸酶聚格罗格雷,对于降低血尿酸水平非常重要<sup>[25]</sup>。

别嘌醇是一线降尿酸剂,尽管少量动物实验和临床研究结果显示,在分娩过程中发生可疑胎儿功能缺氧时,给予别嘌醇可有效保护胎儿神经系统,减少脑损伤。这表明,别嘌醇可能存在保护脑组织的作用,但尚未明确有这些药物治疗孕妇的疗效的随机对照研究,因此并不建议妊娠期HUA使用药物治疗。

适当碱化尿液、多喝水(建议每日饮水量>2000mL)、促排尿等预防措施,对于妊娠期HUA是提倡的干预措施。对于妊娠期孕妇,SUA浓度按时监测,调整生活方式是至关重要。对于妊娠期HUA孕妇调整生活方式的干预措施如下:①避免劳累、过度运动、感冒;②控制体重;③合理膳食,增加新鲜蔬菜、水果摄入;④低嘌呤饮食,避免过度进补高营养价值食物;⑤减少果糖、碳酸饮料摄入;⑥保持大便通畅,适当增加肠道有益菌群;⑦规律作息;⑧禁烟、限酒。

## 2 总结

人们逐渐认识到HUA是一些妊娠期疾病的独立危险因素,越来越多的研究表明,HUA可通过一系列机制提高妊娠期疾病和并发症的发生风险,然而是否存在因果关系需要更多研究来证实,通过动物实验和临床研究结果显示,妊娠期使用降尿酸药物存在风险,因此积极调整生活方式至关重要,尚需更多的前瞻性研究和基础研究来为临床上妊娠期HUA的治疗及预防提供更多依据。

### [参考文献]

- [1]J.Lu,N.Dalbeth,H.Yin,C.Li,T.R.Merriman,W.H.Wei,Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review, Nat. Rev. Rheumatol.15(2019):413-426.
- [2]B. Alvarez-Lario,J.Macarrón-Vicente, Uric acid and evolution, Rheumatology(Oxford)49(2010)2010-2015.
- [3]Z.Zhou,Z.Li, C. Wang, X. Li, X. Cheng, C. Li, Y. Shi, Common variants in the SLC28A2 gene are associated with serum uric acid level and hyperuricemia and gout in Han Chinese, Hereditas156(2019)4.
- [4]K.Zhang,C.Li, ABCG2 gene polymorphism rs2231142 is associated with gout comorbidities but not allopurinol response in primary gout patients of a Chinese Han male population,Hereditas156(2019)26.

- [5]G. Cab̃au, T.O. Crișan, V. Klück, R.A. Popp, L.A.B. Joosten, Urate-induced immune programming: Consequences for gouty arthritis and hyperuricemia, *Immunol.Rev.*294 (2020)92–105.
- [6]M.Jena,A.Tripathy,A.Mishra,R.Maiti,Effect of canakinu mab on clinical and biochemical parameters in acute gouty arthritis:A meta-analysis,*Inflammopharmacology*29(2021)35–47.
- [7]C.A. Janssen, M.A. Oude Voshaar, H.E. Vonkeman, T.L.T.A. Jansen, M. Janssen,M.R. Kok, B. Radovits, C. van Durme, H. Baan, M.A. van de Laar, Anakinra for the treatment of acute gout flares:a randomized, double-blind, placebo-controlled,active-comparator, non-inferiority trial, *Rheumatology (Oxford, England)* 58(2019)1344–1352.
- [8]L.A.B. Joosten, T.O. Cris, an, P. Bjornstad, R.J. Johnson, Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system, *Nat. Rev.Rheumatol.*16(2020)75–86.
- [9]Y. Yu, N. Zhang, X. Dong, N. Fan, L. Wang, Y. Xu, H. Chen, W. Duan, Uricase-deficient rat is generated with CRISPR/Cas9 technique,*PeerJ* 8(2020) e8971.
- [10]Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: Five-Year Japanese Cohort Study[J].*Hypertension*, 2017,69(6):1036–1044.
- [11]Khaliq OP, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The Role of Uric Acid in Preeclampsia: Is Uric Acid a Causative Factor or a Sign of Preeclampsia? *Curr Hypertens Rep.* 2018,10;20(9):80.
- [12]Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta.* 2008,29 Suppl A(Suppl A):S67–72.
- [13]Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension[J].*Hypertension*. 2005,46(6):1263–1269.
- [14]C R, Samal S, Ghose S. Association of Elevated first Trimester Serum Uric Acid Levels with Development of GDM. *J Clin Diagn Res.*2014,8(12):0C01–5.
- [15]Leng J, Wang L, Wang J, Li W, Liu H, Zhang S, Li L, Tian H, Xun P, Yang X, Yu Z, Hu G. Uric acid and diabetes risk among Chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.*2017,134:72–79.
- [16]Mołęda P, Fronczyk A, Safranow K, Majkowska L. Is Uric Acid a Missing Link between Previous Gestational Diabetes Mellitus and the Development of Type 2 Diabetes at a Later Time of Life? *PLoS One.* 2016,11(5):e0154921.
- [17]Pleskacova A, Bartakova V, Chalasova K, Pacal L, Kankova K, Tomandl J. Uric Acid and Xanthine Levels in Pregnancy Complicated by Gestational Diabetes Mellitus–The Effect on Adverse Pregnancy Outcomes.*Int J Mol Sci.* 2018,21;19(11):3696.
- [18]C R, Samal S, Ghose S. Association of Elevated first Trimester Serum Uric Acid Levels with Development of GDM[J].*J Clin Diagn Res.*2014,8(12):0C01–0C05.
- [19]Cheung KL,Lafayette RA.Renal physiology of pregnancy [J].*Adv Chronic Kidney Dis*,2013,20(3):209–214.
- [20]Kang DH,Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression:implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005,16(12):3553–62.
- [21]Kaneellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2.*Hypertension.* 2003,41(6):1287–93.
- [22]Wei L, Ji H, Song W, et al. Hypouricemic, hepatoprotective and nephroprotective roles of oligopeptides derived from Auxis thazard protein in hyperuricemic mice, *Food Funct.* 12(2021)11838–11848.
- [23]H.K.Choi, K. Atkinson, E.W. Karlson, W. Willett, G. Curhan, Purine-rich foods,dairy and protein intake, and the risk of gout in men,*N.Engl.J.Med.*350(2004)1093–1103.
- [24]L.G.Sanchez-Lozada, B. Rodriguez-Iturbe, E.E. Kelley, T. Nakagawa,M.Madero,D.I.Feig,C.Borghia,F.Piani,G. Cara-Fuentes, P.Bjornstad,M.A.Lanaspa,R.J.Johnson,Uric acid and hypertension: an update with recommendations, *Am. J.Hypertens.* 33 (2020) 583–594.
- [25]N.Dalbeth,H.K.Choi,L.A.B.Joosten,P.P. Khanna, H. Matsuo, F.Perez-Ruiz,L.K.Stamp,Gout,*Nat.Rev.Disease Primers* 5(2019)69.

#### 作者简介:

张惠然(1995--),女,汉族,河北沧州人,硕士在读,研究方向:代谢病,承德医学院。

#### 通讯作者:

郭铁标(1968--),男,汉族,河北沧州人,教授,硕士生导师,研究方向:肾脏病,代谢病,沧州市人民医院。