

瘦素与高尿酸血症关系的研究综述

王海天 金丁健 金京春^(通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】近年来,瘦素与高尿酸血症、痛风之间的相互关系逐渐成为代谢性疾病研究的热点。本文系统回顾并整合了国内外相关研究文献,旨在厘清瘦素与这两种疾病之间的关联特征、潜在作用机制以及当前研究存在的不足。从瘦素的生物学特性出发,本文首先分析了其与高尿酸血症的临床相关性——多项研究(如针对日本女性和土耳其人群的调查)均证实瘦素水平与尿酸浓度呈正相关,且瘦素被确定为尿酸的独立预测因素。在痛风方面,研究显示患者体内的瘦素水平显著高于健康人群,且这种升高常在尿酸盐晶体大量沉积之前就已出现。此外,本文还探讨了瘦素在疾病进展中的可能作用机制,包括通过促炎通路加剧痛风性炎症、间接干扰尿酸代谢与肾功能等。同时,本文指出当前研究存在一些局限,如样本地域与性别分布不均、因果关系因孟德尔随机化工具变量不足而尚未明确、机制研究较为碎片化,且性别因素对瘦素与疾病关联的影响尚未深入探索。本综述期望为高尿酸血症的发病机制研究与临床诊疗策略优化提供文献依据,并建议未来开展多中心前瞻性队列研究、深化细胞分子机制探索以及靶向干预研究。

【关键词】瘦素;高尿酸血症;痛风;代谢紊乱;炎症机制

A review of the relationship between leptin and hyperuricemia

Wang Haitian Jin Dingjian Jin Jingchun^(corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital) Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] In recent years, the relationship between leptin and hyperuricemia and gout has gradually become a hot topic in the study of metabolic diseases. This article systematically reviews and integrates relevant research literature at home and abroad, aiming to clarify the association characteristics, potential mechanisms of action, and current research shortcomings between leptin and these two diseases. Based on the biological characteristics of leptin, this paper first analyzed its clinical correlation with hyperuricemia - many studies (such as the survey of Japanese women and Turkish population) confirmed that leptin level was positively correlated with uric acid concentration, and leptin was identified as an independent predictor of uric acid. In terms of gout, studies have shown that patients have significantly higher levels of leptin than healthy individuals, and this elevation often occurs before a large amount of urate crystals are deposited. In addition, this article also explores the possible mechanisms of leptin in disease progression, including exacerbating gouty inflammation through pro-inflammatory pathways, indirectly interfering with uric acid metabolism and renal function, etc. At the same time, this article points out that there are some limitations in current research, such as uneven distribution of sample regions and genders, unclear causal relationships due to insufficient Mendelian randomization instrumental variables, fragmented mechanism research, and insufficient exploration of the impact of gender factors on the association between leptin and disease. This review aims to provide literature basis for the pathogenesis research and clinical diagnosis and treatment strategy optimization of hyperuricemia, and suggests future multicenter prospective cohort studies, deepening exploration of cellular and molecular mechanisms, and targeted intervention research.

[Key words] leptin; Hyperuricemia; Gout; Metabolic disorder; Inflammatory mechanism

1、引言

痛风是一种因嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄减少,导致尿酸盐沉积并伴随组织损伤的疾病,临床表现多样,严重时可致关节致残、肾功能不全。高尿酸血症是痛风最重要的生化基础,约5%~12%的高尿酸血症患者最终可发展为痛风,且血尿酸升高还可能增加心血管疾病患病风险^[1-3]。同时,痛风患者常伴发肥胖、高血压、糖尿病及高脂血症等代谢相关疾病。^[3]

瘦素作为一种主要由脂肪细胞分泌的激素样细胞因子,

结构与IL-6、IL-12等I型细胞因子家族成员相似,在摄食调节、能量代谢、炎症及免疫调节过程中发挥重要作用。鉴于痛风、高尿酸血症与代谢异常的关联,以及瘦素在代谢调节中的关键角色,深入探究瘦素与高尿酸血症、痛风的关系,对明晰这两种疾病的发病机制、优化诊疗策略具有重要意义^[4]。

2、瘦素的生物学特性与生理功能

2.1 瘦素的来源与分泌调控

瘦素主要由白色脂肪组织合成并分泌,其分泌量与体内脂肪组织总量呈正相关,脂肪组织越多,瘦素分泌水平越高[5]。在生理状态下,瘦素通过与下丘脑瘦素受体结合,抑制食欲、促进能量消耗,维持体重稳定。

瘦素在血液中存在两种形式:与蛋白质结合的无活性形式和游离的生物活性形式,其中游离瘦素是发挥生理功能的主要形式^[5, 6]。

当机体出现肥胖时,脂肪组织过度堆积会导致瘦素分泌过量,进而引发“瘦素抵抗”,即下丘脑等靶器官对瘦素的敏感性下降,瘦素无法正常抑制食欲和调节代谢,形成“肥胖-瘦素升高-瘦素抵抗”的恶性循环,为代谢紊乱(包括高尿酸血症)的发生奠定基础。

3、瘦素与高尿酸血症的关联

3.1 临床研究中的相关性证据

多项临床观察证实,瘦素水平与血清尿酸浓度之间存在显著正相关关系。例如,一项针对822名日本女性的研究发现,随着血清尿酸水平从低分组(<4.0 mg/dL)升高至高分组(≥ 5.5 mg/dL),受试者的平均血清瘦素浓度也从 6.9 ± 0.3 ng/mL显著上升至 10.1 ± 0.5 ng/mL($P < 0.001$)。即便在调整了BMI或体脂率后,高尿酸血症女性的瘦素水平仍然显著较高(均 $P < 0.001$)。

在另一项针对420名土耳其成年男女受试者的研究中,无论男性还是女性,校正年龄和BMI后,瘦素与血清尿酸仍显著相关。多元线性回归分析显示,在男性中,瘦素是尿酸的独立预测因素(标准化系数[SC]=0.20, $P < 0.005$);在女性中,瘦素同样是尿酸的独立预测因素($SC=0.16$, $P < 0.05$)。且仅在超重和肥胖受试者中,瘦素浓度与尿酸的关系仍具有统计学意义,而在正常体重受试者中无显著关联。

此外,一项纳入57例合并高尿酸血症与代谢综合征的尿石症患者(UP组)及29例健康对照(CG组)的研究也发现,UP组的平均血清瘦素水平(13.872 ng/mL)显著高于CG组(9.693 ng/mL),相关分析提示瘦素与尿酸浓度呈正相关($r = 0.380$, $p < 0.001$)。

3.2 因果关系探索

为厘清瘦素与高尿酸血症之间是否存在因果关系,研究者尝试采用孟德尔随机化(MR)方法进行分析。然而,相关研究因缺乏足够数量与瘦素水平显著相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为有效工具变量,未能构建完善的MR模型,因此无法明确瘦素对高尿酸血症的因果效。不过,针对可溶性瘦素受体(sOB-R,瘦素在循环血液中的主要受体,与瘦素结合活性密切相关)的孟德尔随机化研究为间接了解瘦素与高尿酸血症的关系提供了线索。该研究以位于LEPR基因上的4个SNPs作为工具变量,分析可溶性瘦素受体对尿酸水平的因果效应,结果显示,在逆方差加权(IVW)模型中,可溶性瘦素受体对尿酸水平无显著因果效应($OR=1.002$, $95\%CI: 0.999-1.004$, $p=0.274$),且在加权中位数、惩罚加权中位数及MR-Egger回归等敏感性分析中,结果均一致,未发现明显的水平多效性和异质性。由于可溶性瘦素受体与

瘦素的功能密切相关,其对尿酸水平无显著因果效应的结果,在一定程度上也提示瘦素可能并非高尿酸血症发生的直接因果因素,但这一推断仍需更多针对瘦素本身的高质量孟德尔随机化研究予以验证。

4、瘦素与痛风的关联

4.1 痛风患者的瘦素水平特征

痛风患者与健康人群瘦素水平对比:相关研究对痛风患者和健康对照人群的血浆瘦素水平进行了检测分析,结果显示,痛风患者的血浆瘦素水平显著高于健康对照人群。例如,在一项纳入33例研究对象的研究中,研究组患者血清瘦素水平为19.11ng/ml(四分位距IQR 8.22~36.73),显著高于对照组的11.13ng/ml(IQR 5.91~16.86),且差异具有统计学意义($p < 0.05$)。

另一项针对90例间歇期痛风患者与15例健康对照的研究也通过ELISA检测证实,痛风患者的瘦素水平显著高于健康人群,且在排除性别因素后该差异依然存在。

不过,也有一项针对83例男性痛风患者(依据发病年龄分为早发组<40岁, $n=38$;晚发组 ≥ 40 岁, $n=45$)的研究显示,早发组与晚发组之间的血清瘦素浓度无显著差异,且未观察到瘦素水平与痛风患者的临床特征或代谢物存在明确关联。该研究认为,可能因样本为单中心、小样本且性别单一,样本局限性掩盖了瘦素在不同人群中与痛风的潜在关联,或痛风发病更依赖于其他代谢异常,瘦素并非该特定人群中痛风发病的核心调控因子。

4.2 瘦素在痛风病理机制中的潜在作用

4.2.1 瘦素的促炎作用与痛风炎症反应:

痛风急性发作的核心是尿酸盐结晶诱导的中性粒细胞浸润及炎症因子(如IL-1 β 、TNF- α)释放。已有研究表明,在痛风性关节炎动物模型中,瘦素表现出促炎效应。瘦素可作为中性粒细胞的“类生存因子”,通过PI3K、NF- κ B和MAPK通路抑制人类中性粒细胞凋亡,同时促进中性粒细胞趋化、浸润及氧自由基分泌,增强其吞噬功能。

对于单核细胞,瘦素能刺激其增殖,上调活化标志,活化磷脂酶,促进TNF- α 、IL-6、IL-12等炎症因子及黏附因子表达,增强吞噬功能与氧化爆炸,提高巨噬细胞氧化应激,且瘦素还是单核/巨噬细胞的趋化物,可介导炎症浸润,同时能增强巨噬细胞吞噬功能,促进IL-8、IL-18等炎症因子释放,进一步放大炎症反应,加剧关节组织的损伤和炎症症状,参与痛风急性发作和慢性炎症的维持。

临床研究中也发现,痛风合并代谢综合征患者的瘦素水平与IL-6呈强正相关($r=0.77$, $p=0.00002$),IL-6是痛风急性发作期的关键促炎因子,瘦素通过与IL-6协同作用放大炎症反应,间接参与痛风的炎症进展。

4.2.2 瘦素对尿酸代谢的潜在影响:

虽然目前关于瘦素直接影响尿酸代谢(如影响尿酸生成相关酶的活性、尿酸排泄转运体的功能等)的具体机制研究尚不充分,但从临床研究结果来看,推测瘦素可能通过间接调节机体的代谢状态、影响肾脏功能等途径,对尿酸的生成

或排泄产生影响,进而参与高尿酸血症和痛风的发生发展。

此外,有研究指出,瘦素可能通过促进肾小球内皮细胞增生和刺激系膜细胞产生胶原等加重肾脏损害,减少尿酸排泄,引起血尿酸浓度增高。而经尸检证实,90%~100%的痛风患者存在肾脏损害,相关研究也发现痛风组血浆瘦素水平与肌酐(Cr)呈显著正相关,这提示瘦素可能参与了原发性痛风患者的肾功能损害。

5、因果关系探索

与高尿酸血症类似,针对瘦素与痛风因果关系的研究也面临工具变量不足的问题,未能通过孟德尔随机化方法直接验证二者的因果关系。但通过对可溶性瘦素受体与痛风关系的孟德尔随机化分析,可间接为瘦素与痛风的因果关系提供参考。

研究结果显示,在IVW模型中,可溶性瘦素受体对痛风发病风险无显著因果效应(OR=0.988, 95%CI: 0.940-1.037, p=0.616),且在加权中位数、惩罚加权中位数及MR-Egger回归等敏感性分析中,结果均保持一致,未发现水平多效性和异质性。这一结果表明,与可溶性瘦素受体相关的遗传变异并未对痛风的发病风险产生显著影响,间接提示瘦素可能并非痛风发生的直接因果因素。

需要谨慎解读的是,临床观察中痛风患者瘦素水平升高可能是多种因素共同作用的结果。例如,痛风患者常伴有肥胖、代谢紊乱等状况,这些因素本身可导致瘦素水平上升,因此瘦素升高可能是并发代谢异常的伴随现象,而非痛风发生的直接原因。此外,药物治疗(如非布司他、苯溴马隆)也可能通过影响氧化应激、炎症或代谢通路间接改变瘦素水平,这进一步增加了二者关联的复杂性,提示在解读相关关系时应综合考虑多种混杂因素。

6、性别因素对瘦素与痛风/高尿酸血症关系的影响

参考文献:

- [1]Andrew J, Lu K, Peter A. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout[J]. The American Journal of Managed Care, 2005, 11 (15): 435 - 442
- [2]Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronaryheart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. ArthritisCare Res (Hoboken), 2010, 62 (2): 170 - 180
- [3]Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Increased frequency of metabolic syndrome and its individual metabolic abnormalities in Japanese patients with primary gout [J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16 (3): 109 - 112
- [4]江丹,周京国,青玉凤,等.血浆瘦素在原发性痛风性关节炎及高尿酸血症患者的表达及临床意义 [J]. 川北医学院学报, 2012, 27 (6): 566-570.
- [5]Obradovic, M.; Sudar-Milovanovic, E.; Soskic, S.; Essack, M.; Arya, S.; Stewart, A.J.; Gojobori, T.; Isenovic, E.R. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Front. Endocrinol. 2021, 12, 585887.
- [6]De Souza, C.T.; Araujo, E.P.; Bordin, S.; Ashimine, R.; Zollner, R.L.; Boschero, A.C.; Saad, M.J.; Velloso, L.A. Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus. Endocrinology 2005, 146, 4192 - 4199.

在瘦素水平方面,女性的血清瘦素水平显著高于男性,这一差异可能与性激素水平有关。男性体内的睾酮能够抑制脂肪细胞产生瘦素,而女性体内的雌激素对瘦素产生的抑制作用较弱,因此女性的瘦素水平通常高于男性。例如,在针对420名土耳其成年男女受试者的研究中,即使校正BMI后,女性的平均血清瘦素($20.3 \pm 0.88\text{ng/mL}$)仍显著高于男性($5.78 \pm 0.39\text{ng/mL}$, $P < 0.001$)。上述土耳其成年男校正BMI后,女性的平均尿酸($248.0 \pm 4.76 \mu\text{mol/L}$)显著低于男性($311.6 \pm 5.35 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$)。

由于瘦素水平和尿酸水平均存在性别差异,因此瘦素与痛风/高尿酸血症的关系也可能受到性别的影响。这使得无法准确阐明不同性别中瘦素与痛风/高尿酸血症关系的差异及机制,也限制了对二者关系的全面理解。

7、结论

现有研究表明,瘦素与高尿酸血症及痛风之间存在密切关联。多数研究显示,高尿酸血症和痛风患者的血清瘦素水平升高,且在某些人群中与尿酸水平呈正相关。

瘦素可能通过多种机制参与疾病进程:在高尿酸血症中,它可能通过调节肾脏尿酸转运体功能、影响尿酸生成关键酶活性、介导炎症与氧化应激等途径,促进尿酸代谢紊乱;在痛风中,瘦素可通过增强炎症反应以及加重肾功能损害影响尿酸排泄,参与痛风炎症病理过程。

然而,基于可溶性瘦素受体的孟德尔随机化研究提示,瘦素可能并非高尿酸血症或痛风发生的直接因果因素。临床观察中瘦素水平升高可能更多反映肥胖、代谢紊乱等并存状态,或受药物治疗影响。此外,性别因素对瘦素与疾病关系的影响尚需进一步探讨。

未来需开展多中心前瞻性队列研究、深入细胞分子机制探索以及高质量孟德尔随机化分析,以明确瘦素在痛风及高尿酸血症中的确切角色,为其防治提供更坚实的科学依据。