

肝移植术后高尿酸血症的相关危险因素研究进展

杨梦凡¹ 王彦² 关鸽¹ 臧运金¹

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003 1 肝脏移植中心; 2 内分泌与代谢病科)

【摘要】 高尿酸血症(HUA)是肝移植术后的常见代谢并发症。尿酸是嘌呤代谢的终产物,而肝脏是体内嘌呤氧化代谢生成尿酸的主要器官。器官移植术后血尿酸升高可增加代谢综合征、动脉粥样硬化、移植术失功等并发症的发生率。肝移植术后发生 HUA 的主要危险因素与免疫抑制剂的应用及代谢综合征的发生密切相关。HUA 严重影响肝移植病人生活质量和预后,因此 HUA 的早期诊断、早期治疗对于肝移植受者术后并发症的预防和长期存活具有重要意义。

【关键词】 肝移植;免疫抑制剂;高尿酸血症;代谢综合征 X;手术后并发症;综述

【中图分类号】 R617;R589.7 **【文献标志码】** A

肝脏移植是目前治疗终末期肝病的最有效手段,随着肝移植手术技术的提高与免疫抑制剂的有效应用,器官移植受者的长期生存率大幅提高,于是术后并发症的预防和治疗逐渐成为研究者们关注的重点。NEAL 等^[1]对 1994—1998 年的 134 例肝脏移植受者进行回顾性研究发现,47%的病人术后会出现高尿酸血症(HUA)。饶伟萍等^[2]回顾分析发现,286 例病人中 53.5%出现 HUA,而在 HUA 组中出现血肌酐升高的比例为 21.6%,发生血脂升高的比例为 60.1%。目前 HUA 不仅仅是肾脏疾病的重要危险因素,并且随着血尿酸水平的增高,慢性肾功能衰竭及高血糖、高血压、高血脂等代谢综合征的患病率也显著增加^[3-4]。明确肝移植术后 HUA 发生的危险因素,对于预防及治疗 HUA 及其他并发症均具有重要临床意义。

1 尿酸循环与 HUA

嘌呤是核酸的重要组成部分,也是生物体新陈代谢的重要物质。人体内的嘌呤主要来自于体内合成、人体组织中核酸分解以及从食物中摄取。其中 80%来自内源性途径,由体内细胞核蛋白嘌呤碱分解代谢所产生,另外的 20%来自于外源性食物的摄入。体内产生嘌呤后,会在肝脏中再次经过氧化产生尿酸。因此,嘌呤的代谢异常通常会引发 HUA。

目前 HUA 诊断标准定义为:男性和绝经后女性血尿酸 $>380\text{ }\mu\text{mol/L}$ (64 mg/L),绝经前女性 $>300\text{ }\mu\text{mol/L}$ (50 mg/L)^[5]。部分 HUA 病人可无症状,仅仅表现为波动性或持续性血尿酸升高,部分病人则表现为关节肿胀、疼痛、痛风性肾病、尿酸性肾

结石、间质性肾炎和眼部病变等。

2 HUA 的危害

多项研究表明,高尿酸可导致痛风性关节炎、尿路结石的发生^[6-7]。越来越多的回顾性研究表明显示,HUA 在心血管疾病的进展过程中扮演了重要角色。高尿酸可引起内皮细胞损伤、减少一氧化氮产量,刺激血管平滑肌增殖,刺激肾素-血管紧张素系统,产生多种炎性递质,故 HUA 是造成动脉粥样硬化的危险因素^[8]。ELSAYED 等^[9]发现不论病人是否患有高血压,降低血尿酸水平对减缓动脉粥样硬化都有意义。MAZZALI 等^[10]通过建立 HUA 大鼠动物模型来模拟动脉粥样硬化和高血压发生发展的进程,表明轻度 HUA 可通过刺激肾素-血管紧张素系统,抑制神经元 NO 合成酶,引起大鼠高血压和肾损伤。

KIM 等^[11]对 556 例肾移植病人进行回顾性研究发现,HUA 不仅能引起动脉粥样硬化,还常伴发各种代谢紊乱,如肥胖、高血压、血脂异常、胰岛素抵抗,并且对于术前患有糖尿病且 BMI 较高的移植受者,术后发生 HUA 的概率更大。KIM 等^[11]的研究还发现移植术后 HUA 也是肾功能损害的独立危险因素,并在造成移植肾失功方面与正常尿酸组有显著性差异。SIMÃO 等^[4]的调查也认为 HUA 可提高肥胖、高血压及血脂异常等代谢综合征的发生率。ERKMEN 等^[12]对 100 例肾移植受者研究后发现,HUA 与高血压、血脂异常等代谢综合征密切相关,应该被视为是移植肾失功能的标志物。

HUANG 等^[13]的研究发现,在肾移植受者群体中,HUA 组的肾小球滤过率明显低于正常尿酸组,并且肌酐的水平也会明显升高。这与 KIM 等^[11]及 NEAL 等^[1]的研究结果相一致。AKGUL 等^[14]通过

对 852 例肾移植受者的回顾性研究发现,血尿酸正常组与 HUA 组发生肾功能损伤的概率无显著性差异,但 HARIRIAN 等^[15]通过对 212 例肾移植受者随访发现,HUA 与移植肾失功有显著性关联。

HARAMBAT 等^[16]对 60 例儿童肝移植病人进行研究发现,HUA 是肾脏疾病进展的一个显著性预测因子,并且会增加慢性肾功能衰竭的可能。在一组对肝移植病人随访时间中位数为 4.6 年的回顾性研究中,LONGENECKER 等^[17]发现在 HUA 组中每 1 000 人年有 58.0 例病人死亡,但是在非 HUA 组中每 1 000 人年仅有 39.8 例死亡,并且对于 HUA 组中肾小球滤过率 <60 的肝移植病人来说,HUA 是死亡率的强预测因子。

3 HUA 发生的危险因素

3.1 个体因素

LONGENECKER 等^[17]对 304 例肝脏移植的受者进行了回顾性分析,其中男 199 例,女 105 例,HUA 发生率分别为 65.83% 和 69.52%;年龄 >50 岁病人 185 例, ≤ 50 岁病人 119 例,HUA 的发生率分别为 69.19% 和 63.86%,结果性别与年龄对术后 HUA 的发生率没有影响,不是 HUA 发生的危险因素。LU 等^[18]的研究中,578 例男性肝移植受者中 HUA 的发生率为 41.35%,119 例女性肝移植受者中 HUA 的发生率为 61.34%,性别与 HUA 的发生率也无相关性。DE BOCCARDO 等^[19]对 231 例肝移植受者进行分析发现,性别和高 BMI 与 HUA 发生没有明显相关性。同样的研究在肾移植当中,MALHEIRO 等^[20]对 302 例肾移植病人分析显示,高龄、高 BMI 是女性病人发生 HUA 的独立危险因素。根据目前现有研究可以发现肝移植术后 HUA 的发生率女性多于男性、高龄多于低龄、高 BMI 多于低 BMI,但国内外专家对于其是否具有显著相关性仍未得出定论,认为其结果可能与激素水平及其他影响因素有关。

3.2 免疫抑制剂的应用

研究显示,在前环孢素时代,仅有 25% 的肾移植受者出现 HUA,但在后来环孢素广泛应用后,其发生率最高超过了 80%^[21]。TUMGOR 等^[22]对 70 例肝移植受者研究发现,与服用他克莫司(18.64%)相比,服用环孢素组(72.88%)血尿酸水平较高。SHIBOLET 等^[23]对 75 例肝移植病人进行分析,其中服用他克莫司的病人 HUA 的发生率为 51.02% (25/49),服用环孢素病人 HUA 发生率为 88.46%

(23/26),其差异有统计学意义。SHIBOLET 等^[23]还对不同器官移植受者进行追踪调查发现,心脏移植受者发生 HUA 的概率远高于肝脏移植受者。同类研究中,MEIER-KRIESCHE 等^[24]针对 1 645 例肾移植术后分别服用环孢素、他克莫司、西罗莫司的病人研究发现,环孢素组 HUA 的发生率最高,西罗莫司组最低。MALHEIRO 等^[20]对 302 例肾移植受者进行队列研究发现,服用不同免疫抑制剂的肾移植病人发生 HUA 的概率不同,环孢素组为 53.1%,他克莫司组为 30.9%,两者之间差异有统计学意义。他克莫司与环孢素均属于钙调神经素抑制剂,通过抑制白细胞介素-2 的释放,阻断 Ca^{2+} 依赖性 T 细胞的活化途径,从而全面抑制 T 淋巴细胞的增生及活化^[25]。目前研究普遍认为,移植术后免疫抑制剂的应用是术后出现 HUA 最主要的危险因素,并且会诱发心血管疾病、代谢综合征的发生,而他克莫司较传统的环孢素可以有效地降低 HUA 的发生。所以 TANNURI 等^[26]学者认为,可以将环孢素类药物更换为他克莫司或霉酚酸酯,或者减少环孢霉素的剂量,可以促进肾功能参数的长期改善,且无其他风险。MENTION 等^[27]也认为减少环孢素的剂量,可以使肾功能障碍最小化。

3.3 代谢综合征的影响

代谢综合征是以胰岛素抵抗为基础的一组疾病,主要包括向心性肥胖、糖耐量减低、高三酰甘油血症及高血压^[28]。DE BOCCARDO 等^[19]对 231 例肝移植病人进行回顾性研究发现,血尿酸正常的病人中糖尿病及高血压的发生率分别为 19.31% (17/88)、38.17% (31/88),HUA 组中糖尿病、高血压的发生率分别为 43.36% (62/143)、58.74% (84/143),其结果均具有统计学差异。但是 HU 等^[29]的研究发现,HUA 组中 55.00% 者发生代谢综合征,而非 HUA 组代谢综合征的发生率为 14.96% ($P<0.01$)。D'AVOLA 等^[30]对 1 819 例肝移植受者进行研究发现,糖尿病与肝移植术后 HUA 的发生有关,而高血压、高血脂在 HUA 组中的发生率有高于非 HUA 组的趋势,但差异无显著性。同样的研究在肾移植群体当中,KIM 等^[11]对 556 例病人进行分析发现,糖尿病与高血压均是 HUA 发生的独立危险因素。总的来说,目前大部分研究均认为糖尿病、高血压与 HUA 的发生有明显关联,是其发生的危险因素。在肝移植术后病人管理过程中,一旦病人血糖、血压、尿酸中某项指标发生异常,就应对其其他生化指标进行全面检查,提前预防代谢综合征的发生。

4 总结

肝移植术后发生 HUA 不仅仅会引发痛风性关节炎,还在心血管疾病的进展过程中扮演重要角色。高尿酸血症可引起血管内皮细胞损伤、一氧化氮产量减少,刺激血管平滑肌增殖,刺激肾素-血管紧张素系统,产生多种炎性递质,故 HUA 是动脉粥样硬化的危险因素^[11]。此外 HUA 还能够造成肾小管损害,从而导致肾功能不全^[8],并且在肾小球滤过率受损的肝移植病人中是死亡率的较强预测因子^[16]。HUA 可缩短肝移植受者的存活时间,影响其生活质量及长期预后。

目前关于肝移植术后 HUA 的发生机制尚不是很明确,推测或与免疫抑制剂的应用及糖尿病、高血压等代谢综合征有关。肝移植术后使用环孢素作为免疫抑制剂的病人 HUA 的发生率最高,而合并有其他代谢综合征则会增加 HUA 的发生率,并最终导致肾功能损伤。对于进行肝移植手术的病人来说,应加强随访,监测各项生化指标,以对各项代谢综合征进行早期诊断、早期治疗,以提高肝移植受者的存活时间,改善其生活质量及长期预后。

【参考文献】

- [1] NEAL D A, TOM B D, GIMSON A E, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation[J]. Transplantation, 2001,72(10):1689-1691.
- [2] 饶伟萍,牛玉坚,王宏宇,等. 肝移植术后高尿酸血症的发生率和相关危险因素分析:单中心回顾性研究[J]. 中华内分泌外科杂志, 2015,9(6):493-496.
- [3] MUREA M. Advanced kidney failure and hyperuricemia[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012,19(6):419-424.
- [4] SIMÃO A N, LOZOVY M A, DICI I. The uric acid metabolism pathway as a therapeutic target in hyperuricemia related to metabolic syndrome[J]. EXPERT Opin Ther Targets, 2012,16(12):1175-1187.
- [5] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:792.
- [6] LISA S, MARTIN S, JOHN O, et al. Gout in solid organ transplantation: A challenging clinical problem[J]. Drugs, 2005,65(18):2593-2611.
- [7] KRISHNAN E, PANDYA B J, CHUNG L, et al. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis-data from a prospective observational cohort study[J]. Arthritis Res Ther, 2011,13(2):R66.
- [8] RUGGIERO C, CHERUBINI A, BLE A, et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. Eur Heart J, 2006,27(10):1174-1181.
- [9] ELSAYED A S, MOSTAFA M M, ABDELKHALIK A, et

- al. Hyperuricemia and its association with carotid intima-media thickness in hypertensive and non hypertensive patients[J]. J Saudi Heart Assoc, 2010,22(1):19-23.
- [10] MAZZALI M, HUGHES J, KIM Y G, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. Hypertension, 2001,38(5):1101-1106.
- [11] KIM K M, KIM S S, YUN S, et al. Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation[J]. Nephron Clin Prac, 2011,118(2):c136-142.
- [12] ERKMEN UYAR M, SEZER S, BAL Z, et al. Post-transplant hyperuricemia as a cardiovascular risk factor[J]. Transplant Proc, 2015,47(4):1146-1151.
- [13] HUANG Y, LI Y L, HUANG H. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. PLoS One, 2012,7(6):e39457.
- [14] AKGUL A, BILGIC A, IBIS A, et al. Is uric acid a predictive factor for graft dysfunction in renal transplant recipients[J]? Transplant Proc, 2007,39(4):1023-1026.
- [15] HARIRIAN A, NOGUEIRA J M, ZANDI-NEJAD K, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2010,89(5):573-579.
- [16] HARAMBAT J, DUBOURG L, RANCHIN B, et al. Hyperuricemia after liver transplantation in children[J]. Pediatr Transplant, 2008,12(8):847-53.
- [17] LONGENECKER J C, WAHEED S, BANDAK G, et al. Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: Divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality[J]. BMC Nephrol, 2017,27:18(1):103.
- [18] LU H Y, NING X Y, CHEN Y Q, et al. Predictive value of serum creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, and β_2 -microglobulin in the evaluation of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation[J]. Chin Med J (Engl), 2018,131(9):1059-1066.
- [19] DE BOCCARDO G, KIM J Y, SCHIANO T D, et al. The burden of chronic kidney disease in long-term liver transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2008,40(5):1498-503.
- [20] MALHEIRO J, ALMEIDA M, FONSECA I, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: Prevalence and predictors[J]. Transplant Proc, 2012,44(8):2369-2372.
- [21] CLIVE D M. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout[J]. J Am Soc Nephrol, 2000,11(5):974-979.
- [22] TUMGOR G, ARIKAN C, KILIC M, et al. Frequency of hyperuricemia and effect of calcineurin inhibitors on serum uric acid levels in liver transplanted children[J]. Pediatr Transplant, 2006,10(6):665-668.
- [23] SHIBOLET O, ELINAV E, ILAN Y, et al. Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart

- in-induced chemotherapy resistance through the AMPK/ATG5 pathway in gastric cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,46(2):847-859.
- [25] SAITO S, ISHIGURO H, KIMURA M, et al. Clinical significance of NOTCH1 intracellular cytoplasmic domain translocation into the nucleus in gastric cancer[J]. *Biomed Rep*, 2016,5(3):344-348.
- [26] LI L Q, PAN D, ZHANG S W, et al. Autophagy regulates chemoresistance of gastric cancer stem cells via the Notch signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(11):3402-3407.
- [27] DEHGHANZADEH R, JADIDI-NIARAGH F, GHARIBI T, et al. MicroRNA-induced drug resistance in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015,74:191-199.
- [28] FAN H, JIANG M, LI B, et al. MicroRNA-let-7a regulates cell autophagy by targeting Rictor in gastric cancer cell lines MGC-803 and SGC-7901[J]. *Oncol Rep*, 2018,39(3):1207-1214.
- [29] HUANG H, TANG J, ZHANG L, et al. miR-874 regulates multiple-drug resistance in gastric cancer by targeting ATG16L1[J]. *Int J Oncol*, 2018,53(6):2769-2779.
- [30] AN Y, ZHANG Z, SHANG Y, et al. miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2[J]. *Cell Death Dis*, 2015,6:e1766.
- [31] ZHANG X, BO P, LIU L, et al. Overexpression of long non-coding RNA GHET1 promotes the development of multidrug resistance in gastric cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017,92:580-585.
- [32] YIREN H, YINGCONG Y, SUNWU Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017,16(1):174.
- [33] YIN Y, LI W, DENG M, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 promotes drug resistance by increasing the expression of P-glycoprotein expression in gastric adenocarcinoma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014,9(4):1439-1443.
- [34] TANG D, KANG R, LIVESEY K M, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy[J]. *J Cell Biol*, 2010,190(5):881-892.
- [35] ZHANG Q Y, WU L Q, ZHANG T, et al. Autophagy-mediated HMGB1 release promotes gastric cancer cell survival via RAGE activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2[J]. *Oncol Rep*, 2015,33(4):1630-1638.
- [36] ZHAN Z, LI Q, WU P, et al. Autophagy-mediated HMGB1 release antagonizes apoptosis of gastric cancer cells induced by vincristine via transcriptional regulation of Mcl-1[J]. *Autophagy*, 2012,8(1):109-121.
- [37] KIM T W, LEE S J, KIM J T, et al. Kallikrein-related peptidase 6 induces chemotherapeutic resistance by attenuating auranofin-induced cell death through activation of autophagy in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(51):85332-85348.
- [38] GE J, CHEN Z, HUANG J, et al. Upregulation of autophagy-related gene-5 (ATG-5) is associated with chemoresistance in human gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2014,9(10):e110293.
- [39] WANG K, LIU R, LI J, et al. Quercetin induces protective autophagy in gastric cancer cells; Involvement of Akt-mTOR and hypoxia-induced factor 1 α -mediated signaling[J]. *Autophagy*, 2011,7(9):966-978.
- [40] TIAN L, ZHAO Z, XIE L, et al. MiR-361-5p suppresses chemoresistance of gastric cancer cells by targeting FOXM1 via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Oncotarget*, 2018,9(4):4886-4896.
- [41] LI B, WANG W, LI Z, et al. MicroRNA-148a-3p enhances cisplatin cytotoxicity in gastric cancer through mitochondrial fission induction and cyto-protective autophagy suppression[J]. *Cancer Lett*, 2017,410:212-227.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 87 页)

- transplantation: A long-term follow-up study[J]. *Transplantation*, 2004,77(10):1576-1580.
- [24] MEIER-KRIESCHE H U, SCHOLD J D, VANRENTER-GHEM Y, et al. Uric acid levels have no significant effect on renal function in adult renal transplant recipients; Evidence from the symphony study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009,4(10):1655-1660.
- [25] DUMORTIER J, COUCHONNAL E, LACAILLE F, et al. mTOR inhibitors in pediatric liver transplant recipients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018. pii: S2210-7401(18)30267-5.
- [26] TANNURI U, GIBELLI N E, MAKSOUD-FILHO J G, et al. Mycophenolate mofetil promotes prolonged improvement of renal dysfunction after pediatric liver transplantation; Experience of a single center[J]. *Pediatr Transplant*, 2007,11(1):82-86.
- [27] MENTION K, LAHOCHÉ-MANUCCI A, BONNEVILLE M, et al. Renal function outcome in pediatric liver transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2005,9(2):201-207.
- [28] ISHINO K, MUTOH M, TOTSUKA Y, et al. Metabolic syndrome; A novel high-risk state for colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013,28:334(1):56-61.
- [29] HU L S, CHAI Y C, ZHENG J, et al. Warm ischemia time and elevated serum uric acid are associated with metabolic syndrome after liver transplantation with donation after cardiac death[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,21:24(43):4920-4927.
- [30] D'AVOLA D, CUERVAS-MONS V, MARTI J, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation; The protective role of mycophenolate mofetil [J]. *Liver Transpl*, 2017,23(4):498-509.

(本文编辑 耿波 厉建强)