

·综述·

血尿酸与骨质疏松症关系的研究进展

高萌综述 李社莉审校

陕西延安大学附属医院内分泌科,延安 716000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 05-0641-06

摘要: 随着社会经济的快速发展和人民生活水平的不断提高,人口老龄化及生活方式的改变,高嘌呤饮食的增加,高尿酸(High uric acid, HUA)血症(hyperuricemia, HUM)的患病率也逐年升高,与其相关的骨质疏松症(osteoporosis, OP)、糖尿病(diabetes mellitus, DM)、高脂血症等也明显增多,这些代谢性疾病已成为老年人最常见的慢性病之一。近年来,血尿酸水平与心脑血管事件、高血糖、高血脂、骨代谢异常等之间的关系倍受关注。研究表明,尿酸(UA)的代谢异常与骨质疏松症密切相关。因此,本文就二者之间的关系进行综述,为尿酸代谢与骨质疏松症的相关研究提供一定的参考。

关键词: 尿酸;骨质疏松症

The research progress in the relationship between serum uric acid and osteoporosis

GAO Meng, LI Sheli

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Yan'an University in Shanxi, Yan'an 716000, China

Corresponding author: LI Sheli, Email: yal16116@126.com

Abstract: With the rapid development of social economy, the continuous improvement of people's living standard, population aging, the change of lifestyle, and the increase of high purine diet, the prevalence of high uric acid (HUA) disease (hyperuricemia, HUM) increases year by year. The prevalence of related diseases such as osteoporosis (OP), diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia also significantly increases. These metabolic diseases have become the most common chronic diseases in the elderly. In recent years, the relationship between the serum uric acid level and cardiovascular events, hyperglycemia, hyperlipidemia, bone metabolism disorders, etc, is draw more attention. Research has shown that metabolic abnormalities of uric acid is closely related to osteoporosis. Therefore, this paper reviews the relationship between them to provide certain reference for the study of the uric acid metabolism and osteoporosis.

Key words: Uric acid; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨量减少,骨微结构破坏,导致脆性增加,容易发生骨折为特征的全身代谢性骨病。原发性骨质疏松症分为绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症两类。随着世界人口的老龄化趋势,本病已成为国内外学者研究的热点之一。经过多年的研究,骨质疏松症是多病因疾病的学说已经被国内外学者所公认,近年来,研究表明,尿酸的代谢异常与骨质疏松症密切相关。

1 尿酸代谢

尿酸是一种杂环化合物,其分子式为 $C_5H_4N_4O_3$ 。在生理pH情况下,尿酸是偏弱酸性的,

其PH约为5.8,UA以尿酸盐(monosodium urate, MSU)的形式存在。若果血液中UA浓度升高,则MSU产生增加。人血尿酸(sUA)的正常参考区间^[1],女性为100–300 $\mu\text{mol/L}$ (1.6–5.0 mg/dL),男性为150–380 $\mu\text{mol/L}$ (2.5–6.4 mg/dL)。我们将成人男性sUA浓度大于7.0 mg/dL ,女性大于6.0 mg/dL 定义为HUM。UA是人体嘌呤的最终代谢产物,主要是由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。人体中的尿酸80%来源于内源性嘌呤代谢,而来源于富含或核酸蛋白食物仅占20%。腺嘌呤和鸟嘌呤分解产生尿酸的过程中有许多酶的参与,腺嘌呤核苷酸(AMP)通过两种不同的机制转化为肌苷,一种是首先通过脱氨作用脱去氨基形成次黄嘌呤核苷酸,然后通过去磷酸化作用形成肌苷;另一种机制是先通

*通讯作者: 李社莉, Email: yal16116@126.com

过核苷酸酶除去磷酸酯基团形成腺嘌呤核苷,然后脱氨基形成肌苷。核苷酸酶水解鸟嘌呤核苷酸(GMP)为鸟嘌呤核苷,嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)进一步将核苷、腺嘌呤核苷和鸟嘌呤核苷转化为嘌呤碱、次黄嘌呤和鸟嘌呤。次黄嘌呤被黄嘌呤氧化酶氧化成黄嘌呤,鸟嘌呤在脱氨基酶的作用下转化成黄嘌呤,之后黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下氧化成最终产物尿酸^[2]。人体的 UA 大部分随尿液排出体外,另外少部分通过汗液挥发和粪便排出。

2 骨质疏松症

OP 是一种以骨量降低和骨组织微结构破坏为特征,导致脆性增加和易于骨折的代谢性骨病。正常成熟骨的代谢主要是以骨重建形式进行,包括骨吸收和骨形成两个方面。该过程的顺序一般认为是:激活→骨吸收→骨形成。首先,参与骨吸收的破骨细胞大量被激活,破骨细胞将基质溶解,并把骨中钙移出,形成骨吸收;随后在骨吸收的表面形成骨细胞,成骨细胞合成非矿化的骨基质,同时把钙运至钙化区;最后,钙、磷结晶逐渐沉积在骨基质中,骨基质钙化,形成骨组织。在骨代谢的过程中,每天都有一定量的骨组织被吸收,又有相当数量的骨组织合成,两者保持着动态的平衡,当骨吸收大于骨形成时,可出现骨丢失,发生骨质疏松症、骨软化症等;当骨形成而无相应的骨吸收时,则可出现骨质硬化。骨强度主要由骨质量和骨密度两方面因素决定:骨质量包括骨骼结构、骨代谢转换、骨骼积累性破坏和矿化程度;骨密度可用单位面积内矿物质的含量即骨矿密度(BMD)来表示。BMD 是目前诊断 OP,预测骨质疏松性骨折风险、监测自然病程以及评价药物治疗的最佳定量指标。

3 血尿酸与骨质疏松症的关系

3.1 影响二者的共同因素

3.1.1 年龄: HUM 与 OP 均为老年人的常见病。2004 年山东沿海地区流行病学调查显示 HUM 的患病率为 23.14%。研究证明随着年龄的增长 sUA 水平是升高^[3]。HUM 在老年人群中具有较高的患病率^[4]。老年人 sUA 的升高可能由于动脉硬化,肾脏的血流灌注减少,引起肾小球滤过率下降及肾小管排泄功能降低,使 sUA 的排泄减少。

青春发育期是人体骨量增加最快的时期,约在 30 岁左右达到峰值骨量。研究表明^[5] 年龄是 Graves 病(GD)患者腰椎骨量丢失的独立危险因素。

蛋白质摄入不足、营养不良、肌肉功能减退、肠钙吸收不良、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少及骨重建功能减退等是老年性骨质疏松的重要发病原因。

3.1.2 性别: sUA 水平受性激素的影响^[6]。有研究证明^[7] 男性 HUM 的总患病率明显高于绝经前的女性,考虑雄性激素可能促进 UA 的重吸收,抑制肾脏对 UA 的排泄,引起体内的 UA 升高。但有个别研究表明^[8] HUM 与代谢综合征(MS)各个危险因素无明显相关性,考虑这可能与被研究人群地域、饮食习惯、经济发展及生活水平不同有关。

大量文献报道性激素是影响骨代谢的重要因素。更年期后,男性的骨密度(BMD)下降速率一般慢于女性,因为后者除增龄外,还有雌激素缺乏因素的参与。1) 男性 BMD 与其血中睾酮水平呈正相关,睾酮缺乏是男性骨质疏松症的重要原因之一。雄激素可能通过 3 条途径作用于骨:(1) 直接与雄激素受体结合发挥作用。人体内成骨细胞和破骨细胞上都有雄激素受体,主要位于细胞核内及核周围。雄激素通过受体能刺激成骨细胞的功能,包括成骨细胞的增殖、合成与分泌各种生长因子和细胞因子,产生骨基质蛋白等^[9-10];(2) 在 5-还原酶的作用下,睾酮先转化为与雄激素受体有高亲和力的双氢睾酮,再与雄激素受体结合而发挥作用。双氢睾酮是人类骨细胞中亲和力最强的雄激素受体结合配体,作用于成骨细胞可使雄激素受体数量增加 2-4 倍,雄激素与成骨细胞的结合力也相应增加 4 倍;(3) 雄激素经芳香化转变成雌激素,然后与雌激素受体 a 结合,参与骨的生理调节^[11];(4) 雄激素可通过抑制甲状旁腺素、IL-1、TNF 等作用很强的骨吸收刺激因子而抑制骨吸收。总之,成年男性的骨量维持可能主要依赖于充足的雄激素。2) 女性 BMD 的下降与雌激素水平降低及衰老有关。早在 1957 年 Gray 首先在体外培养的成骨细胞上发现了雌激素受体,雌激素可以促进成骨细胞的分化,促进骨盐沉积,并诱导 I 型胶原的合成,促进大鼠的成骨细胞合成胰岛素样生长因子和转化生长因子,这两种因子对于骨量的维持有重要作用^[12]。另一方面,当雌激素缺乏时,骨髓单核细胞分泌 IL-1 和间质细胞分泌 IL-6 增多,此两种因子具有很强的促骨吸收作用,而且雌激素对破骨细胞及其前身细胞促凋亡的作用也明显减弱,可导致快速骨丢失。Stern 等^[13] 发现骨保护素(osteoprotegerin, OPG)浓度与使用雌激素女性的股骨颈、全髋、腰椎的 BMD 正相关,与不使用雌激素的 BMD 的相关性无统计意义。这一结果表明了内

源性雌激素和外源性雌激素对 OPG 与骨代谢密切相关。

3.1.3 种族、遗传: HUM 的发生受地域、民族、饮食习惯的影响。HUM 属于复杂的多基因遗传病。对来自 196 个肥胖家系的 892 人的研究发现位于 X 染色体上的基因可能影响血 UA 水平,但没有发现任何区域与 sUA 水平直接相关,可能是一些 UA 的调控基因位于 X 染色体上^[6]。

目前研究认为,某些基因与糖尿病性骨质疏松有关。骨质疏松遗传基因的研究主要集中于以下方面:调节钙磷代谢的激素及其受体基因、性激素受体基因、细胞因子基因等。峰值骨量(PBM)主要是由遗传因素决定的,并与种族、骨折家族史等临床表现,以及发育、营养和生活方式等相关联。骨质量主要与遗传因素有关系,包括骨的几何形态、矿化程度、微损伤累积、骨矿物质与骨基质的理化与生物学特性等。

3.2 血尿酸与骨密度的关系

3.2.1 临床研究

3.2.1.1 GD 患者中血尿酸与骨密度的关系:郑焱等^[5]的研究表明 GD 可伴有不同程度的 UA 代谢紊乱, GD 患者血 UA 增高而腰椎 BMD 降低; GD 患者中,伴 HUM 者更易发生腰椎骨量丢失。但由于此研究系横断面研究,样本量不够大,分析的危险因素数量有限,因此无法进一步明确 UA 与 GD 是单独作用还是协同作用导致 OP,亦无法进一步明确 GD 患者中 UA 与骨量丢失间的因果关系,有待于今后更大样本、多中心研究进一步明确 UA 和 GD 患者骨代谢的关系及其机制。

3.2.1.2 老年 T2DM 患者中血尿酸与骨密度的关系:对于老年 2 型糖尿病(T2DM)患者 sUA 与 BMD 的关系,研究表明^[7]男性患者 sUA 水平及 BMD 值均高于女性患者。也有研究^[14]显示男性患者 sUA 与腰椎及 Wards 三角部位的 BMD 呈正相关,女性患者 sUA 与各部位 BMD 相关性不显著。但崔晶等^[3]对青岛地区 121 例老年 T2DM 患者 sUA 及 BMD 相关性分析显示,女性患者 sUA 与大转子及股骨干部位的 BMD 呈正相关,而男性患者中两者无明显相关性。金华等^[15]对上海地区 235 例 T2DM 患者中的研究发现,女性患者 sUA 水平与 L2-4 及左股骨颈 BMD 具有正相关,而两者在男性患者中无相关性。一项关于成人健康体检者 BMD 相关因素分析的研究^[16]显示 UA 与 BMD 的关系不大,与 Levasseur^[17]报道一致。出现此结果不一致的原因,可能与受试

者来自不同地区及样本量的大小有关。由此可见,老年 T2DM 患者 sUA 水平与各部位 BMD 值的相关性,可能由于性别和地区的不同而不同。

研究发现^[14],老年 T2DM 患者 OP 组 sUA 水平较高,且 HUM 组 sUA 与多部位 BMD 呈负相关,正常 sUA 水平与股骨颈区域 BMD 呈正相关,由此推测老年 T2DM 患者过高水平的 sUA 可能与骨量减少有关,而正常水平的 sUA 与稳定骨量相关。最近研究^[18-19]认为,低水平的 UA 可以降低骨密度值,而正常偏高水平的 UA 可以升高骨密度值以及降低 OP 发生率的作用。多项关于健康围绝经期和绝经期后妇女及老年男性进行的研究^[20]显示,正常水平的 sUA 与多部位 BMD 呈正相关。以上研究均提示生理浓度的 sUA 对稳定骨量是一种保护机制,而过高水平的 sUA 则表现出相反的作用。

综上所述,老年 T2DM 患者 BMD 可能受 sUA 水平的影响,sUA 水平对机体存在双重影响,对于老年 T2DM 患者而言,监测血糖的同时动态监测 sUA 水平,将 sUA 水平控制在正常偏高的水平,不仅有利于减少老年常见疾病的患病率,而且可能有利于患者骨量的稳定,降低 OP 的发生。有研究^[21]列出的老年 T2DM 患者 sUA 与年龄、L4、大转子、股骨干等部位的回归直线,提示我们可以根据 sUA 水平来推测老年 T2DM 的各部位的骨密度值,为更好的预防和治疗老年 T2DM 患者骨质的丢失提供一定的临床价值。

3.2.1.3 血尿酸引起骨质丢失的原因: OP 为老年人的常见病,影响因素包括年龄、性别、种族、饮食习惯等,与内分泌紊乱、钙吸收不良以及性激素减少明显相关。HUM 亦为老年人的常见病,其是由于尿酸产生过多和肾脏排泄尿酸减少所致,其引起 OP 除在上述危险因素的作用下,另有一些机制加速了骨质丢失。这些机制可能为:(1) MSU 结晶沉积在肾间质引起慢性间质性炎症而损害肾功能^[22],肾脏合成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 减少,肠道吸收钙能力下降,引起负钙平衡;(2) MSU 结晶在关节周围沉积,引起急性炎症反复发作,活动障碍,对骨骼及成骨细胞的机械刺激减弱,导致骨形成减少,骨吸收增加^[23];(3) HUM 患者往往进食高蛋白饮食,易诱导持续的高尿酸导致负钙平衡;(4) 高 UA 直接损伤供应骨骼的血管内皮功能、高 UA 增加血黏度从而影响骨骼血供^[24-25]导致骨量丢失有关;(5) 近来有体外研究表明,UA 结晶可抑制成骨细胞的生成,并加强破骨细胞的作用^[26-27]。(6) HUM 患者女性与男性相比,参

数声速(SOS)、宽波段超声衰减(BUA)以及跟骨硬度指数(STI)3项参数下降较为显著,这种变化除与HUM有关外,还与绝经后雌激素水平下降较快有关^[28]。

尿酸在机体内既有有益作用(作为一种还原性物质,参与氧化还原反应,有抗氧化、抗DNA损伤作用)^[29-30],也有有害作用(促进血管平滑肌增生、导致内皮功能紊乱等),并在多种疾病发病过程中起到某种病理作用^[31-33],并且UA水平代表了人体的营养状态^[34]。有研究认为,UA作为一种抗氧化物质,能够清除氧自由基,从而抑制氧化应激^[35-36];正常浓度sUA是机体内源性的抗氧化剂,而OP的发生和发展与骨细胞内氧化应激增加或抗氧化能力下降有关^[14]。由此我们可以推测sUA与OP的发生有密切关系。

3.2.2 基础研究:OP的病因以及发病机制目前尚未完全清楚,但病理检查发现,发生OP的骨组织其成骨细胞数量及比例均减少,而脂肪细胞数量及比例增加。人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)是一种多潜能干细胞,具有多方向分化和自我更新能力^[37]。hBMSCs在体外已成功诱导分化为成骨细胞^[38]。大量研究表明hBMSCs向成骨细胞和脂肪细胞的分化之间存在着此消彼长的关系。近年来有观点认为OP的发生与hBMSCs分化紊乱有关,即OP患者的hBMSCs过度分化为脂肪细胞,同时伴随成骨分化能力减弱、骨量丢失是引起OP的一个重要原因^[39-40],因此提出可以通过抑制BMSCs的脂肪分化,达到预防和治疗OP的目的。

3.2.2.1 细胞水平:有实验^[41]主要是在hBMSCs成脂诱导条件下,不同浓度的尿酸,分别于成脂诱导14,21d行油红O染色,在倒置显微镜下计数成脂细胞数量,结果显示UA能够抑制hBMSCs向脂肪细胞的诱导分化,并且随着UA浓度的增加和诱导时间的延长,这种抑制作用更加明显。该实验结果与预先设想和大多数人认为HUM与OP之间应该呈正相关相反,考虑的原因:首先,HUM与OP相对来说都是慢性疾病,其发生发展都是一个相对漫长的过程,而本实验仅为UA对hBMSCs成脂分化的相对短期的作用,与人体HUM与OP的发生有别;同时,人体又是一个相对复杂的有机体,受各种内外环境因素的影响,本实验仅显示为UA对体外培养的hBMSCs成脂分化的抑制作用,无法模拟人体内复杂的内环境,也可能造成结果的偏差。

3.2.2.2 分子水平:李百举等^[42]人的实验结果显

示:随着UA浓度增加,hBMSCs向成骨细胞分化的程度、矿化钙结节数目增加,UA能促进hBMSCs向成骨细胞增生分化并呈浓度依赖性和时间依赖性。随UA浓度增加,11 β -HSDI(11 β -羟化类固醇脱氢酶1)mRNA的表达逐渐下调,提示UA通过抑制该酶活性从而促进hBMSCs向成骨细胞增生分化。这一实验通过观察UA对体外培养hBMSCs向成骨细胞诱导分化的影响,探究了UA在上述过程中的作用机制,为临床治疗OP提供实验依据。

成骨细胞形成的原因十分复杂,是多因子、多种化学物质、多种环境条件相互调节相互作用的结果。在众多促成骨分化的因素中,Cbfa1/Runx2属于Runt结构域基因家族,是成骨细胞分化的特异性转录因子^[43-44]。张山山等^[45]的实验通过观察UA对体外培养的hBMSCs成骨分化过程中Cbfa1/Runx2表达的变化,由此推测UA可能通过促进Cbfa1/Runx2基因的表达,从而促进hBMSCs向成骨细胞分化,且Cbfa1/Runx2 mRNA的表达随着UA浓度的增加和时间的延长而增加,呈现浓度依赖性和时间依赖性。从而进一步探讨UA促进骨形成的作用机制,为其在骨组织工程中的临床应用提供理论依据。但Cbfa1/Runx2基因的表达调控受多种因素的影响^[46-47],如Cbfa1/Runx2基因启动子、RNA的剪接、多种信号传导通路如Ras/Raf/MEK/MAKP通路、cAMP通路,SmadsDPC4通路等,至于UA通过何种途径促进Cbfa1/Runx2基因的表达,以及UA是否可因此预防OP的发生,有待进一步深入研究。

骨质疏松症的病理机制和发病原因非常复杂,遗传、环境、生活方式、激素和局部细胞因子等对骨质疏松的发生均起一定作用。目前累积的资料表明,血尿酸与骨质疏松症之间存在相关关系。两种疾病在大量共同的危险因素与细胞分子机制方面相关联。然而,尿酸代谢紊乱对骨密度的影响及其机制尚不完全清楚,需要进一步基础及临床实验研究。近年来,随着分子生物学及其研究手段的进一步发展,我们需要不断的结合新技术进行更加深入、细致的研究,来阐述二者之间复杂的关系,以致骨代谢过程中的更多奥妙被发现,为探索和防治骨质疏松症提供新的思路。

【参 考 文 献】

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:790-792.
Ge Junbo, Xu Yongjian. Medicine[M]. 8th, ed, Beijing: people'

- s medical publishing house, 2013; 790-792. (in Chinese)
- [2] 曹立娟. 山东内陆地区高尿酸血症的流行现状及影响因素分析[D] 硕士, 2014.
Cao Li-Juan. The Prevalence of Hyperuricemia and Its Risk Factors in the Population of the Outback of Shandong Province [D] Master, 2014. (in Chinese)
- [3] 崔晶, 杨乃龙, 朱晓琳. 老年2型糖尿病患者血尿酸与骨密度关系的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(12): 1052-1055.
Cui Jing, Yang Nailong, Zhu Xiaolin. A study of relation that blood uric acid and bone mineral density in the elderly patients with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2011, 17(12): 1052-1055. (in Chinese)
- [4] 余俊文, 陈锦波, 张小娟等. 1320名老年血尿酸与血脂、血糖和血压的分析[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(6): 455.
Yu Junwen, Chen Jinbo, Zhang Xiaojuan, et al. The analysis of 1320 elderly blood uric acid and blood lipid, blood glucose and blood pressure [J]. Chinese Journal of epidemiology, 2005, 26(6): 455. (in Chinese)
- [5] 郑焱, 郑芬萍, 李红. Graves病患者血尿酸水平与腰椎骨密度的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(11): 3017-3019.
Zheng Yan, Zheng Fenping, Li Hong. The relationship of the Graves disease between blood uric acid level and the bone mineral density of lumbar spine [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(11): 3017-3019. (in Chinese)
- [6] Reed DR, Price RA. X-linkage does not account for the absence of father-son similarity in plasma uric acid concentration, 2000 (02).
- [7] Tsai EC, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004, 24: 485-491.
- [8] Liou TL, Lin MW, Hsiao LC, et al. Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? J Chin Med Assoc, 2006, 69: 104-109.
- [9] Haijime S, Aerssens J, Dequeker J, et al. Age-associated decline in human femoral neck cortical and trabecular content of insulin-like growth factor I potential implications for age-related type2 osteoporotic fracture occurrence. J Calc Tissue Int, 1997, 61: 173-178.
- [10] Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism recent progress and controversies. Eur J, Endocrinol, 1999, 140: 217-286.
- [11] Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease[J]. J Clin Invest, 2006, 116(3): 561-570.
- [12] 郭世绂. 原发性骨质疏松的发病机制[J]. 中华骨科杂志, 1995, 15: 312-314.
Guo Shiba. The pathogenesis of primary osteoporosis[J]. Chinese Journal of Orthopedic, 1995, 15: 312-314. (in Chinese)
- [13] Stern A, Laughlin GA, Bergstrom J, et al. The sex-specific association of semm osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand with bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo study[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(5): 55.
- [14] 赵娜, 李素梅, 方星星, 等. 老年糖尿病患者骨密度与血尿酸水平的相关研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014(7): 784-788.
Zhao Na, Li Sumei, Fang Xingxing, et al. Study of the relationship between bone mineral density and serum uric acid in senile diabetic patients[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014(7): 784-788. (in Chinese)
- [15] 金华, 于雪梅. 2型糖尿病患者血尿酸水平与骨密度的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(2): 112-114.
Jin Hua, Yu Xuemei. the correlation research of the patients with type 2 diabetes blood uric acid levels and bone mineral density [J]. Journal of clinical medicine, 2013, 30(2): 112-114. (in Chinese)
- [16] 郑延松, 王凡, 赛晓勇, 等. 成人健康体检者骨密度相关因素分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2010(6): 340-343.
Zheng Yansong, Wang Fan, Sai Xiaoyong, et al. Bone mineral density-related factors of adult health checkup receivers [J]. Chinese Journal Health Management, 2010(6): 340-343. (in Chinese)
- [17] Levasseur R. Bone tissue and hyperhomocysteinemia [J]. Joint Bone Spine, 2009, 76: 234-240.
- [18] Sugiura M, Makamura M, Ogawa K, et al. Bone mineral density in post-menopausal female subjects is associated with serum antioxidant carotenoids [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(2): 211-219.
- [19] Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross sectional population-based study [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(5): 955-964.
- [20] Makovey J, Macara M, Chen JS, et al. Serum uric acid plays a protective role for bone loss in pre- and postmenopausal women: A longitudinal study [J]. Bone, 2013, 52(1): 400-406.
- [21] 祝捷, 邢燕, 郑茂, 等. 成年期 I 型糖尿病累积致继发性骨质疏松症家系研究[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2014, 7(1): 25-29.
Zhu Jie, Xing Yan, Zheng Mao, et al. Glycogen storage disease I a diagnosed in adult causes secondary osteoporosis: a pedigree study [J]. Chin J Osteoporos Bone Miner Res, 2014, 7(1): 25-29. (in Chinese)
- [22] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 11版. 北京: 人民卫生出版社, 2011. 688-696.
Chen Haozhu. Practical Medicine [M]. 11th, ed, Beijing: people's medical publishing house, 2011. 688-696. (in Chinese)
- [23] 张小兰, 曹克光. 尿酸与疾病[J] 临床荟萃, 2006; 21(3): 225-227.
Zhang Xiaolan, Cao Keguang. Serum uric acid and disease [J] Clinical Focus, 2006; 21(3): 225-227. (in Chinese)
- [24] 贾庆林, 王颜刚, 李辉峰, 等. 不同尿酸浓度与氧化应激和内皮损伤指标研究[J] 中华内科杂志, 2008, 47(8): 638-641.
Jia Qinglin, Wang Yangang, Li Huifeng, et al. The index of the research that different concentrations of uric acid and oxidative stress and endothelial damage [J]. Chinese Journal of Internal

- medicine, 2008, 47(8): 638-641. (in Chinese)
- [25] Bickel C. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with an angiographically proven coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [26] Chhana A, Callon KE, Foll B, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(9): 1684-1691.
- [27] Smietana MJ, Arruda EM, Faulkner JA, et al. Reactive oxygen species on bone mineral density and mechanics in Cu, Zn superoxide dismutase (Sod1) knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 403(1): 149-153.
- [28] 庄文翔, 申志祥. 老年高尿酸血症患者跟骨超声参数分析[J]. *实用老年医学*, 2004, 18(2): 109.
- Zhuang Wenxiang, Shen Zhixiang. The progress in relationship between serum uric acid and osteoporosis [J]. *Practical Geriatrics*, 2004, 18(2): 109. (in Chinese)
- [29] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*, 2003, 41(6): 1183-1190.
- [30] Hageman GJ, Larik I, Pennings HJ, et al. Systemic poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation, chronic inflammation, and oxidative stress in COPD patients. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35: 140-148.
- [31] Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 282(6): F991.
- [32] Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension*, 2000, 36(6): 1072.
- [33] Bos M J, Koudstaal P J, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*, 2006, 37(6): 1503-1507.
- [34] 王颜刚, 赵世华, 陈新焰, 等. 山东沿海女性居民血尿酸影响因素及与代谢综合征防治切点的研究[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(40): 147-151.
- Wang YG, Zhao SH, Chen XY, et al. Influencing factors of serum uric acid and the critical concentration of serum uric acid to prevent and treat metabolic syndrome in female inhabitants from coastal area of Shandong province [J]. *Chinese Journal of clinical rehabilitation*, 2006, 10(40): 147-151. (in Chinese)
- [35] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM et al. Uric acid and oxidative stress [J]. *Current pharmaceutical design*, 2005, 11(32): 4145-4151.
- [36] Strazzullo P, Puig JC. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? [J]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 2007, 17(6): 409-414.
- [37] Woodbury D, Schwarz Ej, Prockop Dj, et al. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2000, 61: 364-370.
- [38] 杨乃龙, 张红艳, 孙晓娟, 等. 人胎盘间充质干细胞的体外分离纯化及成骨能力的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2010, 16(11): 824-828.
- Yang Nailong, Zhang Hongyan, Sun Xiaojuan, et al. The purification and osteogenesis of human placenta-derived mesenchymal stem cells in vitro [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2010, 16(11): 824-828. (in Chinese)
- [39] Nuttall ME, Gimble JM. Is there a therapeutic opportunity to either prevent or treat osteopenic disorders by inhibiting marrow adipogenesis? *Bone*, 2000, 27: 177-184.
- [40] Nishimura R, Hata K, Yoneda T. Relationship between bone metabolism and adipogenesis. *Clin Calcium*. 2007; 17(2): 233-240.
- [41] 朱晓琳, 徐丽丽, 杨乃龙. 尿酸抑制人骨髓间充质干细胞的成脂分化[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(36): 6669-6673.
- Zhu Xiaolin, Xu Lili, Yang Nailong. Uric acid inhibits adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2012, 16(36): 6669-6673. (in Chinese)
- [42] 李百举, 杨乃龙, 宋青青, 等. 尿酸下调人骨髓间充质干细胞体外诱导为成骨细胞过程中 11 β -HSD1 的表达[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2013, 6(1): 50-59.
- Li Baiju, Yang Nailong, Song Qingqing et al. Uric acid down-regulates expression of 11 β HSD1 in the culture of hBMSCs induction into osteoblasts in vitro [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2013, 6(1): 50-59. (in Chinese)
- [43] Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by transcription factors. *J Cell Biochem*, 2006, 99(5): 1233-1239.
- [44] Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, et al. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, 1997, 89(5): 747-754.
- [45] 张山山, 杨乃龙, 徐丽丽, 等. 尿酸对人骨髓间充质干细胞成骨分化中 Cbfa1/Runx2 表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(4): 363-366.
- Zhang Shanshan, Yang Nailong, Xu Lili et al. Effect of uric acid on the expression of Cbfa1/Runx2 during the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, 19(4): 363-366. (in Chinese)
- [46] Drissi H, Pouliot A, Koolloos C, et al. 1, 25(OH) $_2$ D $_3$ suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene Promoter. *Exp Cell Res*, 2002, 274: 323-333.
- [47] Xiao ZS, Liu SG, Hinson TK, et al. Characterization of the upstream mouse Cbfa1/Runx2 Promoter. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2001, 82: 647-659.

(收稿日期: 2015-08-23)