

· 综 述 ·

尿酸与肿瘤的研究进展

朱春鹏 任跃忠 王彩花

尿酸是嘌呤核苷酸氧化代谢的产物。近来发现高尿酸血症可促进实体瘤的发生发展及浸润转移、与肿瘤预后负相关,其机制可能与高尿酸促进炎症小体活化、黄嘌呤氧化酶介导的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)生成和ROS的致肿瘤作用等有关,且研究发现降尿酸药如别嘌醇等具有潜在抗肿瘤作用,这为通过干扰尿酸代谢治疗肿瘤提供了一新思路。

近年来流行病学研究发现,高尿酸血症作为代谢综合征的一个组分,是包括前列腺癌、结肠癌和乳腺癌等在内的多种实体瘤的独立危险因素^[1,2]。血清尿酸是体内新陈代谢过程中嘌呤核苷酸的氧化代谢产物。正常情况下,人体内尿酸代谢处于平衡状态,血清尿酸水平约为178~360 $\mu\text{mol/L}$,男性及绝经后女性处于相对较高水平。尿酸在维持血压、刺激神经系统发育,增加体内抗感染、抗氧化的能力及维护眼睛视网膜的功能等方面具有重要的作用。高尿酸血症的促炎特征在癌症的发病机制中起重要作用,可增加多种实体瘤的发病率和死亡率。本文将尿酸与肿瘤的相互关系、尿酸促进肿瘤的作用机制和降尿酸药物在肿瘤治疗中的作用作一综述。

1 尿酸与肿瘤的发生发展和预后

早在1851年,柳叶刀杂志上就报道过1例痛风与恶性肿瘤并患、伴大量痛风石沉积的病例,尸检结果示:患者全身多发关节大量尿酸盐沉积,左肺上叶、肝左叶、脾下部边缘及阴茎均存在大量癌组织,首次提出高尿酸环境可促进肿瘤进展、转移可

能性的假设^[3]。1984年Petersson等^[4]临床观察研究也提示高尿酸与恶性肿瘤致死率有重大相关性;Levine等^[5]经过长达11.5年的随访及校正大量混杂因素后发现,在女性肿瘤发生前的血尿酸水平与各部位癌症死亡率显著相关。随后一系列的研究也发现高尿酸与肿瘤的发生发展及预后密不可分。

高尿酸血症是前列腺癌的危险因素。早在1994年日本的一项超过十年的前瞻性研究发现,血尿酸水平与前列腺癌的发病风险相关^[6]。来自瑞典的一项针对男性代谢综合征人群的研究显示,血尿酸水平大于358 $\mu\text{mol/L}$ 是前列腺癌的一个的预测因素^[7]。另外,台湾的一项研究也表明痛风患者与非痛风者相比癌症发病率较高,尤其是泌尿系统癌症(前列腺癌、膀胱癌和肾癌),校正年龄后前列腺癌、膀胱癌和肾癌及全部癌症的发病率分别为2.26(95% CI 2.06~2.49)、3.31(95% CI 2.55~4.31)、3.14(95% CI 2.12~4.64)和2.18(95% CI 1.34~3.56)^[8]。

血清尿酸水平升高是结肠癌转移及预后不良的预测因子。2017年一项对475例结肠癌的患者分析显示,伴淋巴结转移的患者血清尿酸浓度明显高于非转移者,转移患者血清尿酸与C反应蛋白、癌胚抗原密切相关^[9]。同样,Cetin等^[10]通过对Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者随访(随访时间9~98月),结果发现尿酸水平与肿瘤分期、体重减轻、淋巴/肝脏转移、基线血小板计数、癌胚抗原及CA199显著相关,血尿酸与较短的疾病生存率相关,大于8.37 mg/L是预后不良的指标。

高尿酸水平也被证实与乳腺癌不良预后相关。一项针对443例乳腺癌患者的56月的随访结果分析显示,高尿酸水平提示较差的生存率($HR=2.13$, 95% CI 1.15~3.94, $P<0.05$)^[11]。

另外,血清尿酸水平可预测肿瘤患者的死亡风

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.09.018

基金项目:国家自然科学基金项目(81602516)

作者单位:310009 浙江杭州,浙江大学医学院附属第二医院消化内科(朱春鹏、王彩花),内分泌科(任跃忠)

通讯作者:王彩花, Email: wangcaihua@zju.edu.cn

险。早在2007年,2项来自欧洲的大样本研究显示,血清尿酸基线水平高(其中男性 >6.71 mg/dl,女性 >5.41 mg/dl)是肿瘤患者死亡的危险因素(校正HR, $P<0.05$)^[12,13],高尿酸水平者(>7.2 mg/dl)的生存期显著降低^[13]。Strasak等^[14]通过一项前瞻性的研究(随访时间18.5年)发现,血清尿酸水平与癌症死亡率之间存在剂量依赖关系,较高和非常低的血清尿酸水平均影响癌症死亡风险(J形剂量-效应曲线)。2015年的一项研究表明,血清尿酸水平低于 $279.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的软组织肉瘤患者的癌症相关死亡率较高,进而单变量分析发现尿酸水平升高与软组织肉瘤肿瘤特异性生存率增加有关(风险比HR=0.44, 95% CI 0.26~0.77, $P<0.05$),但多元分析仍然发现尿酸水平升高是肿瘤特异性生存提高的显著因素(HR=0.42, 95% CI 0.23~0.75, $P<0.05$)^[15]。2015年一项meta分析提示较高的血清尿酸水平与肿瘤的发生率和死亡率相关^[16]。2017年一项来自中国的大样本研究显示,高尿酸水平增加消化道肿瘤的发病率、增加肿瘤的死亡率,而小剂量的叶酸可部分缓解该趋势^[17]。因此,尿酸可作为临床简单可行的检测肿瘤和预测肿瘤预后的指标之一。

2 尿酸在肿瘤发生发展中的作用机制

尿酸代谢可通过多种机制促进肿瘤的发生发展,主要有通过尿酸盐晶体沉积介导的炎症小体活化、通过黄嘌呤氧化还原酶(xanthine oxidoreductase, XOR)介导ROS的生成、通过ROS的致肿瘤作用等。

2.1 尿酸盐晶体活化炎症小体 炎症小体的概念由Tschopp等首次提出,有研究证实尿酸盐晶体可以诱导炎症小体的活化^[18]。尿酸盐晶体可通过刺激Toll样受体2/4-Myd88信号通路、激活NF- κ B信号通路、增加pro-IL-1 β 的转录水平进而激活炎症小体^[19]。Jhang等^[20]指出尿酸盐晶体亦可增加胞内ROS水平,而细胞内ROS的增高可以介导硫氧还蛋白相互作用蛋白与硫氧还蛋白解离,从而与NLRP3结合,进一步介导NLRP3炎症小体的活化、促进机体慢性炎症的持续存在^[21]。尽管有研究指出炎症反应中巨噬细胞可抑制ROS的持续高水平、负向调控ROS,但强烈的炎症信号却可抑制巨噬细胞的这种负向调控,升高ROS水平^[22]。而炎症迁延不愈可能导致肿瘤的发生。此外,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase MMP)-2和MMP-9可在过度延长的炎症状态下被激活,进而促进胶原溶解和肿瘤

浸润。

2.2 黄嘌呤氧化酶生成超氧自由基 XOR是参与体内嘌呤代谢过程的重要限速酶,主要由黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XDH)及黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)两种可相互转化的异构体共同组成。在尿酸代谢过程中,XO将次黄嘌呤氧化生成黄嘌呤,再进一步将黄嘌呤氧化生成尿酸。XO作为细胞内重要的ROS来源之一^[23],在催化尿酸生成过程中可产生ROS,ROS可作为信号分子诱导炎症反应和激活信号通路。另外,XO也可以诱导产生炎症细胞因子、调节环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的活性,在固有免疫功能中发挥重要作用。

2.3 尿酸促炎产生的ROS的致肿瘤作用 ROS对肿瘤发生和浸润转移的作用具有两面性,一方面适度升高细胞内的ROS水平可激活与细胞增殖存活、血管生成和浸润转移相关的信号通路,促进肿瘤的发生、发展和转移;另一方面过高浓度ROS可诱导细胞凋亡、促进细胞衰老和抑制细胞周期。ROS的致肿瘤的主要作用机制可概括为:①ROS作为信号分子直接调控肿瘤发生和转移过程相关信号通路,主要机制为通过氧化修饰靶蛋白中半胱氨酸(cysteine, Cys)残基,将Cys氧化成-S-S-、-SO₂H、-SO₃H等,导致靶蛋白构象改变,进而影响其功能,如H₂O₂可通过介导PTEN蛋白催化域中Cys-124和Cys-71形成二硫键,导致PTEN失活,间接激活PI3K/AKT通路。目前已知在ROS直接调控的多种信号通路之中与肿瘤增殖和转移密切相关的信号通路主要有MAPK/Erk、PI3K/Akt、IKK/NF- κ B通路。例如ROS主要是通过影响蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的活性调控MAPK信号通路的,PKC内含多个半胱氨酸残基,ROS可通过直接氧化修饰这些半胱氨酸残基,改变PKC的空间构象,激活PKC,激活MAPK家族的多条通路从而激活受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RPTKs),生长因子与相应的RPTKs结合从而促进肿瘤转移^[24]。②ROS直接导致蛋白和脂质氧化后,线粒体通透性增加,电子传递链的偶联效率发生改变,产生更多的自由基和细胞色素C,并激活凋亡蛋白酶和JNK,从而导致细胞凋亡。③ROS升高可激活表皮细胞生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR),增加细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)的转录和翻译,从而影响细胞周期。④ROS可增加肿瘤微环境中的

MMP-1,参与肿瘤新血管生成^[25],ROS激活血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1),诱导血管扩张剂CO或NO生成,引起血管扩张。另外,ROS有助于维持细胞骨架动力,参与肿瘤细胞伪足形成,促进肿瘤浸润转移;升高的ROS可促进细胞自噬增加、促进肿瘤转移^[26]。

3 降尿酸药物的潜在抗癌作用

化疗是肿瘤综合治疗的重要手段之一,尽管目前已有数十种抗癌或辅助抗癌药物用于临床,但疗效仍差强人意。探讨新的肿瘤治疗策略,研发新的抗肿瘤药物始终是研究热点。尿酸在肿瘤发生发展中的作用使得降尿酸药成为抗肿瘤药物研究的新热点。

2013年一项随机试验显示,别嘌醇服用一月可减低结肠腺瘤的NF-KappaB水平^[27]。最近Shih等^[28]通过对25770例痛风患者分析发现应用别嘌醇一年以上的前列腺癌的发病率明显下降($HR=0.66$,95% CI 0.46~0.93, $P<0.05$),提示一年以上的长疗程的别嘌醇可降低痛风患者前列腺癌的发病率。另外,非布司他(另一种XO抑制剂)、促尿酸排泄药(苯溴马隆)和其他新型降尿酸药(如拉布立酶Rasburicase和Pegloticase),其抗肿瘤疗效亦待临床流行病学进一步验证。

综上所述,尿酸作为嘌呤氧化代谢的产物,与肿瘤的发生发展和预后密切相关,其机制与炎症小体活化、XO介导的活性自由基的生成和ROS的致肿瘤作用有关。降尿酸药物的潜在抗癌作用为肿瘤治疗提供了新思路。

参考文献

- Kim HJ, Kim JE, Jung JH, et al. Uric acid is a risk indicator for metabolic syndrome-related colorectal adenoma: results in a Korean population receiving screening colonoscopy[J]. Korean J Gastroenterol, 2015, 66(4): 202-208.
- Yan S, Zhang P, Xu W, et al. Serum uric acid increases risk of cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 764250.
- King's College Hospital. Gout and cancer. (Under the care of Dr. BUDD.) [J]. The Lancet, 1851, 57(1444): 482-483.
- Petersson B, Trell E, Henningsen NC, et al. Risk factors for premature death in middle aged men[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1984, 288(6426): 1264-1268.
- Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago heart association detection project in industry[J]. J Clin Epidemiol, 1989, 42(3): 257-267.
- Kolonel LN, Yoshizawa C, Nomura AM, et al. Relationship of serum uric acid to cancer occurrence in a prospective male cohort[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994, 3(3): 225-228.
- Hammarsten J, Damber JE, Peeker R, et al. A higher pre-diagnostic insulin level is a prospective risk factor for incident prostate cancer[J]. Cancer Epidemiol, 2010, 34(5): 574-579.
- Chen CJ, Yen JH, Chang SJ. Gout patients have an increased risk of developing most cancers, especially urological cancers[J]. Scand J Rheumatol, 2014, 43(5): 385-390.
- Yuan C, Xu XH, Wang XL, et al. Relationship between serum uric acid and metastatic and nonmetastatic rectal cancer patients with undergoing no chemotherapy[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(47): e5463.
- Cetin AO, Omar M, Calp S, et al. Hyperuricemia at the time of diagnosis is a factor for poor prognosis in patients with stage II and III colorectal cancer (Uric Acid and Colorectal Cancer) [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(2): 485-490.
- Yue CF, Feng PN, Yao ZR, et al. High serum uric acid concentration predicts poor survival in patients with breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2017, 473: 160-165.
- Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, et al. Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort[J]. Cancer Causes Control, 2007, 18(9): 1021-1029.
- Strasak AM, Rapp K, Hilbe W, et al. The role of serum uric acid as an antioxidant protecting against cancer: prospective study in more than 28 000 older Austrian women[J]. ESMO, 2007, 18(11): 1893-1897.
- Strasak AM, Lang S, Kneib T, et al. Use of penalized splines in extended Cox-type additive hazard regression to flexibly estimate the effect of time-varying serum uric acid on risk of cancer incidence: a prospective, population-based study in 78850 men[J]. Ann Epidemiol, 2009, 19(1): 15-24.
- Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, et al. Uric acid levels in blood are associated with clinical outcome in soft-tissue sarcoma patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(3): 493-497.

- 16 Dovell F, Boffetta P. Serum uric acid and cancer mortality and incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(4): 399-405.
- 17 Yang J, Wang Y, Zhao Q, et al. Association of serum uric acid with increased risk of cancer among hypertensive Chinese[J]. Int J Cancer, 2017, 141(1): 112-120.
- 18 Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities[J]. Nature reviews. Rheumatology, 2013, 9(1): 13-23.
- 19 Gasse P, Riteau N, Charron S, et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(10): 903-913.
- 20 Jhang JJ, Cheng YT, Ho CY, et al. Monosodium urate crystals trigger Nrf2- and heme oxygenase-1-dependent inflammation in THP-1 cells[J]. Cell Mol Immunol, 2015, 12(4): 424-434.
- 21 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? [J]. Science, 2010, 327(5963): 296-300.
- 22 Noubade R, Wong K, Ota N, et al. NLRP3 negatively regulates reactive oxygen species during host defence and autoimmunity[J]. Nature, 2014, 509(7499): 235-239.
- 23 Li H, Horke S, Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention[J]. Trends in pharmacological Sciences, 2013, 34(6): 313-319.
- 24 Hurd TR, DeGennaro M, Lehmann R. Redox regulation of cell migration and adhesion[J]. Trends in cell biology, 2012, 22(2): 107-115.
- 25 Foley CJ, Fanjul-Fernandez M, Bohm A, et al. Matrix metalloproteinase 1a deficiency suppresses tumor growth and angiogenesis[J]. Oncogene, 2014, 33(17): 2264-2272.
- 26 Courtneidge SA. Cell migration and invasion in human disease: the Tks adaptor proteins[J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(1): 129-132.
- 27 Puntoni M, Branchi D, Argusti A, et al. A randomized, placebo-controlled, preoperative trial of allopurinol in subjects with colorectal adenoma[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2013, 6(2): 74-81.
- 28 Shih HJ, Kao MC, Tsai PS, et al. Long-term allopurinol use decreases the risk of prostate cancer in patients with gout: a population-based study[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2017, 20(3): 328-333.

(收稿日期 2018-12-20)

(本文编辑 蔡华波)

· 消息 ·

《全科医学临床与教育》杂志社微信公众号开通通知

2019年8月起,《全科医学临床与教育》杂志社全面开通“全科医学临床与教育杂志社”微信公众号,实现与在线投稿系统同步,主要包括投稿审稿(我要投稿、专家审稿、稿件追踪、投稿指南、缴费指南)、期刊在线(当期目录、过刊浏览、总目录)、本刊资讯(期刊介绍、编委会、期刊动态、关于我们)。欢迎广大医务人员、教育学者关注并投稿!

《全科医学临床与教育》编辑部
2019年8月

