

Pathogenesis of gout – A novel view point

痛風致病機制的新觀點

呂政勳

臺大醫院內科部風濕免疫科

摘要

痛風為最常見的發炎性關節炎，其成因與高尿酸血症有關。然而，絕大多數哺乳動物並不會有高尿酸血症的問題。人類容易有高尿酸血症，與演化過程中尿酸酶(uricase)之失去有關。而尿酸於遠古時代，類人猿之演化上，失去尿酸酶使血中尿酸上升所可能產生之演化生存優勢，可以由低血壓的危機、尿酸幫助儲存能量、尿酸與抗氧化...等觀點探討之。尿酸引起的免疫反應中，也可能會幫助對抗感染如瘧疾，增加生存優勢。

然而，對現代人而言，尿酸穩態失衡所引起的是全身性新陳代謝的疾病問題。痛風即是目前常見並且重要的慢性發炎性疾病。尿酸值的變動與痛風的發作有關。高尿酸血症之成因，可由尿酸之製造與排出兩方面探討，除了基因與飲食外，尿酸穩態平衡也會受到不少疾病與藥物所影響。高尿酸血症可導致單尿酸鈉結晶於體內形成，進而可刺激免疫系統導致發炎，而造成痛風之發作。

痛風之致病機制涉及促發炎性細胞激素(pro-inflammatory cytokines)，脂質介質(lipid mediators)與補體(complement)等。酒精之攝取產生之游離脂肪酸(free fatty acids)、腸道微生物群(microbiota)等，也被報告可在尿酸單鈉晶體沉積的情況下誘發急性炎症反應。NLRP3 發炎體(NLRP3 inflammasome)及介白素-1(IL-1 β)在急性痛風發作(gout flares)之炎症反應中，有很重要之角色。此外，急性痛風發作之免疫機轉也涉及上皮細胞(epithelial cells)與中性球細胞(neutrophils)之細胞程序性壞死(necroptosis)、以及中性球細胞胞外陷阱形成(NETosis)等。

本節講座我們將介紹尿酸於生理上之意義，討論痛風致病原因與機轉。

References

1. Firestein GS, et al. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology, 11th ed (2021), Ch. 100.
2. Choi HK, et al. Ann Intern Med. 2005 Oct 4;143(7):499-516.
3. Desai J, et al. Trends Mol Med. 2017 Aug;23(8):756-768.
4. Narang RK, et al. Semin Nephrol. 2020 Nov;40(6):550-563.
5. Dalbeth N, et al. Lancet. 2021 May 15;397(10287):1843-1855.