

高尿酸血症对代谢性疾病影响的纵向分析

陈佳欣 邱洪斌 李洪龙 陈 哲 赵 鹏 程 宇 李省三 薛海峰 姜峰阁

摘要 目的 探讨高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)对高血压、高脂血症和糖尿病等其他代谢性疾病的影响。**方法** 应用齐齐哈尔市三甲医院体检中心 2017~2019 年连续 3 年体检人群纵向监测数据,共计 2033 例纳入标准,并对其人口学资料和生化指标采用 χ^2 检验和广义估计方程(generalized estimating equations, GEE)进行分析。**结果** 分别以性别拟合 3 个 GEE 模型,逐步控制时间、年龄和相关指标后,HUA 对高血压的影响:男性差异有统计学意义($OR = 2.120, P < 0.01$),女性差异有统计学意义($OR = 2.495, P < 0.01$);HUA 对高脂血症的影响:男性差异有统计学意义($OR = 2.864, P < 0.01$),女性差异有统计学意义($OR = 3.655, P < 0.01$);HUA 对糖尿病的影响:男性差异无统计学意义($OR = 0.679, P > 0.05$),女性差异有统计学意义($OR = 1.986, P < 0.05$)。**结论** HUA 是高血压和高脂血症发病的危险因素,能够增加其发病风险,HUA 可能对女性糖尿病的发病风险有影响。

关键词 高尿酸血症 高血压 高脂血症 糖尿病 广义估计方程

中图分类号 R589

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.025

Association of Hyperuricemia with Other Metabolic Diseases Using the Longitudinal Data. Chen Jiaxin, Qiu Hongbin, Li Honglong, et al. Qiqihar Medical University, Heilongjiang 161000, China

Abstract Objective To explore the association of hyperuricemia (HUA) with impaired metabolic diseases such as hypertension, hyperlipidemia and diabetes mellitus. **Methods** From 2017 to 2019, a total of 2,033 subjects who underwent health checkups for three consecutive years from two hospitals in Qiqihar were selected. And its demographic data and biochemical indicators were analyzed using χ^2 test and generalized estimating equations (GEE). **Results** GEE indicated that odds ratio (OR) for hypertension was $OR = 2.120 (P < 0.01)$ in males and $OR = 2.495 (P < 0.01)$ in females, and OR for hyperlipidemia was $OR = 2.864 (P < 0.01)$ in males and $OR = 3.655 (P < 0.01)$ in females, but OR for diabetes mellitus was $OR = 0.679 (P > 0.05)$ in males and $OR = 1.986 (P < 0.05)$ in females for the hyperuricemia group in comparison with the normal group after controlling time, age and other factors. **Conclusion** The association of hyperuricemia with hypertension and hyperlipidemia is significant. Hyperuricemia is a risk factor of hypertension and hyperlipidemia. And it is also a risk factor of diabetes mellitus only in female subjects.

Key words Hyperuricemia; Hypertension; Hyperlipidemia; Diabetes; Generalized estimating equation

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种以体内尿酸水平升高为标志的代谢性疾病,主要表现为体内嘌呤代谢异常,尿酸生成过多或排泄减少。有研究显示,HUA 不但与痛风、心血管疾病、肾脏疾病有关,还与代谢综合征等疾病的发生和发展密切相关^[1,2]。HUA 目前已成为仅次于糖尿病的另一种严重的代谢性疾病,受到医学工作者的广泛重视。随着 HUA 和痛风发生率的不断升高,控制 HUA 的发生和发展已成为临床的又一重要工作,避免其进一步发展为痛风,这也提示应该更加重视无症状 HUA 的预防和治疗,

提高这一人群的生活质量。

本研究依托黑龙江省齐齐哈尔市两所三甲医院体检中心,对进入该医院健康体检人群进行连续 3 年的队列研究,探讨 HUA 与高血压(hypertension, HTN)、高脂血症(hyperlipidaemia, HLP)和糖尿病(diabetic mellitus, DM)等代谢性疾病之间的相关性,为预防和治疗 HUA 和相关代谢性疾病提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:本次数据来源于齐齐哈尔市两所三甲医院体检中心数据库,为 2017~2019 年 3 年纵向监测数据。入选标准:2017 年参加健康体检年龄 ≥ 18 岁;2017 年 1 月~2019 年 12 月连续 3 年参加健康体检。排除标准:任意一年体检数据缺失;存在他人代检情况;性别与年龄等基本信息不全;尿酸水平升高并伴有痛风临床表现的人群;伴有严重的肝、肾、肺功能不全等器质性病变的人群。按照上述入选和排

基金项目:黑龙江省教育厅基金资助项目(面上项目)(2017-QYKYYWF-0751)

作者单位:161000 齐齐哈尔医学院(陈佳欣、李洪龙、陈哲、赵鹏、程宇、李省三、薛海峰、姜峰阁);154000 佳木斯大学(邱洪斌)

通讯作者:姜峰阁,电子信箱:lfgye@163.com

除标准进行严格筛选,最终确定本次研究对象共 2033 例,其中男性 838 例,平均年龄 42.92 ± 9.68 岁;女性 1195 例,平均年龄 41.71 ± 9.42 岁。

2. 诊断标准:HUA 诊断标准:参照第 6 版《内科学》教材,符合高尿酸血症的诊断标准,男性血清尿酸水平(uric acid, UA) $> 417 \mu\text{mol/L}$,女性血清尿酸水平 $> 357 \mu\text{mol/L}$ 。高血压诊断标准:参照《中国高血压防治指南》高血压诊断标准,即收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。高脂血症诊断标准:根据《中国成人血脂异常防治指南》标准,符合 TG $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ 、LDL - C $\geq 4.14 \text{ mmol/L}$ 、HDL - C $< 1.04 \text{ mmol/L}$ 或 TC $\geq 5.72 \text{ mmol/L}$ 中任一项即可诊断为高脂血症。糖尿病诊断标准:采用中华医学会糖尿病分会制定的 2010 年版《中国 2 型糖尿病指南》标准,即 FPG $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 。

3. 统计学方法:采用 Epidata3.1 进行数据资料录入,使用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料用频率(%)表示,组间采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。本研究采用队列分析方法,对同一对象相关指标进行 3 次测量,在研究 HUA 与高血压、高血脂、糖尿病发生率关系时,需要考虑各个测量值之间是否具有相关性,采用广义估计方程(generalized estimate equation, GEE)处理相关性,以二元 Logistic 回归为关联函数,工作相关矩阵选用未结构化,编码为主体变量。GEE 模型建模步骤:分别以性别拟合模型 1(建立控制时间变量的因变量

与自变量之间的函数关系)、模型 2(在模型 1 的基础上建立控制年龄变量的因变量与自变量之间的函数关系)、模型 3(在模型 2 的基础上建立控制其他相关变量的因变量与自变量之间的函数关系)3 个 GEE 模型,观察在逐步控制时间、年龄和相关指标后高尿酸血症对高血压、高脂血症、糖尿病等几种常见代谢性疾病的影响。GEE 模型评价采用 QIC 和 QICc 统计量对 GEE 模型拟合效果进行评价,即 QIC 和 QICc 值越小,模型越优。

结 果

1. 基本情况:本研究对象共 2033 例,其中,男性 838 例,占比 41.22%,平均年龄 42.92 ± 9.68 岁;女性 1195 例,占比 58.78%,平均年龄 41.71 ± 9.42 岁。

2. 高血压、高脂血症和糖尿病发生率:详见表 1;无论男性和女性,高血压、高脂血症和糖尿病发生率在各时间组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),伴随时间呈逐年增高趋势,详见表 2。

3. 不同性别 HUA 对高血压、高脂血症和糖尿病发生率的影响:男性中高尿酸血症组患高血压和高脂血症的风险分别是正常组的 2.120 倍和 2.864 倍,且在模型 1~3 中可见 QIC 和 QICc 值逐渐变小,模型拟合好,但高尿酸血症对糖尿病影响差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 3。女性中高尿酸血症组患高血压、高脂血症和糖尿病的风险分别是正常组的 2.495、3.655 和 1.986 倍,且从模型 1~3 中 QIC 和 QICc 值逐渐变小,模型拟合好,详见表 4。

表 1 研究人群高尿酸血症、高血压、高脂血症和糖尿病发生率(%)

疾病分类	2017 年		2018 年		2019 年	
	男性 (<i>n</i> = 838)	女性 (<i>n</i> = 1195)	男性 (<i>n</i> = 838)	女性 (<i>n</i> = 1195)	男性 (<i>n</i> = 838)	女性 (<i>n</i> = 1195)
高尿酸血症	22.79	4.35	24.94	5.19	28.04	7.36
高血压	23.03	7.78	38.17	11.55	45.47	15.98
高脂血症	46.54	19.83	47.27	24.02	50.36	26.19
糖尿病	5.73	1.92	8.11	3.43	10.86	4.69

表 2 研究人群各年间高尿酸血症、高血压、高脂血症和糖尿病发生率比较

性别	疾病	2017 年 (<i>n</i> = 2033)	2018 年 (<i>n</i> = 2033)	2019 年 (<i>n</i> = 2033)	χ^2	<i>P</i>
男性	高尿酸血症	191	209	235	6.186	0.045
	高血压	193	320	381	95.809	0.000
	高脂血症	390	396	422	6.364	0.041
	糖尿病	48	68	91	14.624	0.001
女性	高尿酸血症	52	62	88	10.870	0.004
	高血压	93	138	191	38.778	0.000
	高脂血症	237	287	313	13.953	0.001
	糖尿病	23	41	56	14.123	0.001

表 3 男性 HUA 对高血压、高脂血症和糖尿病影响的 GEE 分析结果

疾病	模型	组别	β	Wald	P	OR	OR 95% CI	QIC	QIC_c
高血压	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	2880.516	2878.806
		HUA 组	0.619	26.444	0.000	1.857	1.467 ~ 2.350		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	2666.222	2663.963
		HUA 组	0.851	45.734	0.000	2.042	1.830 ~ 2.997		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	2628.296	2624.468
		HUA 组	0.751	33.997	0.000	2.120	1.647 ~ 2.729		
高脂血症	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	3355.888	3354.048
		HUA 组	1.051	78.443	0.000	2.861	2.267 ~ 3.611		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	3339.648	3336.274
		HUA 组	1.102	83.377	0.000	3.011	2.377 ~ 3.815		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	3304.415	3299.613
		HUA 组	1.052	75.377	0.000	2.864	2.258 ~ 3.632		
糖尿病	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	1283.935	1281.143
		HUA 组	-0.183	0.578	0.447	0.832	0.519 ~ 1.336		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	1211.835	1207.263
		HUA 组	-0.066	0.068	0.794	0.936	0.571 ~ 1.535		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	1172.350	1165.809
		HUA 组	-0.388	2.114	0.146	0.679	0.402 ~ 1.144		

表 4 女性 HUA 对高血压、高脂血症和糖尿病影响的 GEE 分析结果

疾病	模型	组别	β	Wald	P	OR	OR 95% CI	QIC	QIC_c
高血压	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	2035.808	2034.439
		HUA 组	1.384	52.190	0.000	3.989	2.741 ~ 5.807		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	1906.657	1902.997
		HUA 组	1.194	30.638	0.000	3.302	2.163 ~ 5.040		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	1851.847	1846.134
		HUA 组	0.914	15.619	0.000	2.495	1.586 ~ 3.927		
高脂血症	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	3790.948	3789.415
		HUA 组	1.494	72.384	0.000	4.455	3.157 ~ 6.285		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	3648.158	3644.899
		HUA 组	1.429	57.043	0.000	4.176	2.882 ~ 6.052		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	3606.740	3601.570
		HUA 组	1.296	44.901	0.000	3.655	2.502 ~ 5.339		
糖尿病	模型 1	正常组	0	—	—	1.000	—	846.663	844.805
		HUA 组	1.427	19.717	0.000	4.166	2.219 ~ 7.820		
	模型 2	正常组	0	—	—	1.000	—	822.044	816.471
		HUA 组	1.195	10.457	0.001	3.303	1.601 ~ 6.813		
	模型 3	正常组	0	—	—	1.000	—	770.785	763.470
		HUA 组	0.686	3.211	0.046	1.986	1.071 ~ 4.207		

讨 论

本研究数据为 3 年随访的纵向数据,考虑数据间的相关性采用广义线性模型(GEE),较好地对模型进行拟合。研究结果显示,高血压、高脂血症和糖尿病随着时间推移发生率呈明显增高趋势,表明时间为 3 种代谢性疾病的影响因素之一。同时通过查阅相关文献发现,Sakakibara 等^[3]对加拿大社区进行的调查显示,代谢性疾病高发于高年龄,可以确定年龄作为代谢性综合症的危险因素,因此在进行 GEE 模型分析时将时间、年龄因素作为混杂影响因素在各模型中进行控制,

得出更优的拟合模型(QIC 和 QIC_c 值逐渐变小)。结果显示,高尿酸血症是高血压的危险因素($OR > 1, P < 0.05$),这与 Saladini 等^[4]和 Sung 等^[5]国外研究者的研究结果一致,既往也有多项研究发现 HUA 与高血压发病之间呈显著相关性^[6]。虽然目前尿酸引起高血压的发病机制尚不明确,但尿酸通过多种可能途径引起高血压的发生。尿酸能够参与人体的炎性反应和氧化应激,尿酸生成过程中会产生超氧化物,超氧化物与人体内一氧化氮结合,从而降低一氧化氮的含量,使内皮功能发生障碍,血管舒张功能

受损,导致血压升高^[7]。Komers 等^[8]在糖尿病早期研究中使用黄嘌呤氧化酶抑制剂,能够有效降低血尿酸,减少肾脏结构改变和尿蛋白的发生,进而降低血压。Gunawardhana 等^[9]对高尿酸血症患者应用非布索坦,通过与对照组比较发现,可有效降低高尿酸血症患者的血压,改善肾功能,预示未来黄嘌呤氧化酶抑制剂可作为高尿酸血症患者常规辅助降压药。

同时分析发现无论男性和女性,HUA 是高脂血症发病的危险因素。梅彩霞等^[10]研究发现,肥胖与高尿酸血症具有高度相关性,且笔者前期对佳木斯地区人群的研究也显示血清 TC、TG、FPG 与 HUA 密切相关^[11]。Ali 等^[12]研究结果同样发现,HUA 与高脂血症发病呈正相关,原因可能是 SUA 升高不仅下调脂蛋白酶活性,减少 TG 分解,也可以促进 LDL-C 氧化,导致 TG 水平升高,诱发或加重脂代谢紊乱。

血尿酸与糖尿病的关系以及在糖尿病慢性并发症中的作用也越来越引起人们关注,在本研究男性人群中高尿酸血症对糖尿病的影响在 GEE 模型中并未显现($P>0.05$),但显示高尿酸血症是女性发生糖尿病的危险因素,同样的结果在其他一些研究中也类似发现。Yamada 等^[13]对 11717 例体检人群(男性 6408 例,女性 5309 例)进行了 4 年随访,结果发现,控制年龄等变量后,女性空腹血糖受损或糖尿病发生风险比较,血尿酸最高组是最低组的 1.85 倍,而男性血尿酸最高组与最低组空腹血糖受损或糖尿病发生风险比较,差异无统计学意义。越南国家营养研究所在高尿酸血症与 2 型糖尿病相关性研究中报道,在控制人口学变量和临床指标等混杂因素后,高尿酸血症是女性糖尿病的独立危险因素,OR 值为 2.49,但在男性中差异无统计学意义^[14]。首都医科大学科研团队在一项高尿酸血症与糖尿病关系的前瞻性队列研究中发现,高尿酸血症患者中患糖尿病的风险增高 1.48 倍^[15]。Choi 等^[16]研究证实了尿酸可抑制一氧化氮的生物活性,而胰岛素需要一氧化氮来激活其对葡萄糖的摄取。但也有学者认为血糖水平与高尿酸血症无相关性,二者关系的结论尚未统一^[17,18]。因此,对于血糖与 HUA 的关系需要开展更多的前瞻性研究进一步探讨,尤其在男女性别中出现的差异,其内在机制还有待于明确。

综上所述,高尿酸血症与高血压、高脂血症和糖尿病等代谢性疾病之间存在紧密联系,监测尿酸水平、有效干预高尿酸血症对降低高血压病、高脂血症和糖尿病等代谢性疾病的发生风险具有重要的临床意义。

参考文献

- 1 Kanbay M, Jensen T, Solak Y, *et al.* Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 29: 3-8
- 2 Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, *et al.* Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(4): 330-337
- 3 Sakakibara BM, Obembe AO, Eng JJ. The prevalence of cardiometabolic multimorbidity and its association with physical activity, diet, and stress in Canada: evidence from a population-based cross-sectional study[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 1361
- 4 Saladini F, Mos L, Fania C, *et al.* Regular physical activity prevents development of hypertension in young people with hyperuricemia[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(5): 994-1001
- 5 Sung KC, Byrne CD, Ryu S, *et al.* Baseline and change in uric acid concentration over time are associated with incident hypertension in large korean cohort[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(1): 42-50
- 6 Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, *et al.* Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 78-86
- 7 孙泽锐, 王宣军, 盛军. 高尿酸血症研究进展[J]. *云南民族大学学报: 自然科学版*, 2021, 30(2): 135-142
- 8 Komers R, Xu B, Schneider J, *et al.* Effects of xanthine oxidase inhibition with febuxostat on the development of nephropathy in experimental type 2 diabetes [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(17): 2573-2588
- 9 Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, *et al.* Effect of febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: a phase 2 randomized placebo-controlled study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11): e006683
- 10 梅彩霞, 毛英杰, 何飞. 肥胖与高尿酸血症的相关性研究[J]. *当代医学*, 2019, 25(3): 17-19
- 11 关宝生, 王艳秋, 白雪, 等. 高尿酸血症的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(1): 69-70
- 12 Ali N, Rahman S, Islam S, *et al.* The relationship between serum uric acid and lipid profile in Bangladeshi adults[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 42
- 13 Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, *et al.* Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups[J]. *Diabetes Metab*, 2011, 37(3): 252-258
- 14 Binh TQ, Tran Phuong P, Thanh Chung N, *et al.* First report on association of hyperuricemia with type 2 diabetes in a Vietnamese population[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 5275071
- 15 Liu J, Tao L, Zhao Z, *et al.* Two-year changes in hyperuricemia and risk of diabetes: a five-year prospective cohort study[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 6905720
- 16 Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, *et al.* Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3197-3204
- 17 Mukhopadhyay P, Ghosh S, Pandit K, *et al.* Uric acid and its correlation with various metabolic parameters: a population-based study [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2019, 23(1): 134-139
- 18 Tao M, Pi X, Ma X, *et al.* Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multicentre and cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e025453

(收稿日期: 2021-02-26)

(修回日期: 2021-04-06)