

◇ 综述 ◇

高尿酸血症与代谢综合征关联性的流行病学研究进展

孙焕珍,左翔,袁慧

(皖南医学院公共卫生学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:随着我国经济水平的提高及居民生活方式的改变,代谢综合征(MS)的患病率不断上升。有研究显示我国老年人群 MS 患病率高达 25.5%,现已成为我国重要的公共卫生问题。MS 是集肥胖、高血压、血脂紊乱及糖代谢异常于一体的临床症候群,也是心血管疾病重要的危险因素。由于 MS 发病机制尚缺乏明确认识,对其危险因素进行干预是目前控制 MS 的重要手段。近年来,大量研究发现高尿酸血症(HUA)不仅是痛风的主要诱因,且与肥胖、高血压、高脂血症、糖尿病等 MS 主要组分密切相关,是 MS 和心血管疾病的独立危险因素。鉴于此,笔者从人群流行病学研究着手,就 HUA 与 MS 的关联性作一综述,探索采用血尿酸筛选 MS 高危人群的可行性,为 MS 及心血管疾病的防控提供科学依据。

关键词:代谢综合征;高尿酸血症;尿酸;流行病学

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.04.001

Progress in epidemiological studies on the association between hyperuricemia and metabolic syndrome

SUN Huanzhen, ZUO Xiang, YUAN Hui

(School of Public Health, Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241002, China)

Abstract: With the improvement of our country's economic level and the change of citizens' lifestyle, the prevalence of metabolic syndrome (MS) is increasing. MS is recognized as an important issue and its prevalence equals to 25.5% in the elders over 60 years old. Metabolic syndrome, a complicated clinical syndrome that involves obesity, hypertension, dyslipidemia, abnormal glucose metabolism and other metabolism disorders, is also an important risk factor for cardiovascular diseases. As the pathogenesis of MS has not yet been fully elucidated, the intervention of its risk factors should be a primary measure for controlling MS. In recent years, lots of researches showed that hyperuricemia (HUA) was a main cause of gout, and it was closely related to major components of MS such as obesity, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, etc. It suggested that HUA might be an independent risk factor for MS and cardiovascular diseases. Depending on the study of population epidemiology, this review summarizes the advances in the research of the association between HUA and MS and explores the feasibility of screening high-risk population by serum uric acid, so as to provide scientific basis for the prevention and control of MS and cardiovascular diseases.

Key words: Metabolic syndrome; Hyperuricemia; Uric acid; Epidemiology

代谢综合征(MS)是以中心性肥胖和胰岛素抵抗为中心环节,以高血压、高三酰甘油血症、糖耐量下降或2型糖尿病为主要临床表现的一组代谢紊乱性症候群,是多重心血管疾病危险因素在同一个体异常聚集的状态。随着社会经济和生活方式的改变,我国MS的患病率呈逐年上升趋势。大型流行病学调查显示,按CDS诊断标准,1998年我国中年人群(35~59岁)MS标准化患病率为7.2%(男7.6%,女6.9%),至2004年MS标准化患病率为10.0%(男12.0%,女8.7%),60岁以上的老年

人群MS患病率达到25.5%,整体上呈现男性高于女性、城市高于农村、北方高于南方并随年龄增长而升高^[1-2]。因此,MS已严重危害人类的身心健康,成为世界性公共卫生问题,对其危险因素预防是MS防控的重要手段。

近年来,大量证据表明高尿酸血症(HUA)不仅是痛风的主要病因,与肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病(糖代谢异常)等MS组分也密切相关,是MS和心血管疾病的独立危险因素,在这些疾病的发病中起作用^[3]。HUA的患病率也随着人们生活方式和饮食结构的改变逐年上升,且呈低龄化趋势。据统计,美国HUA患病率在1988—1994年间为18.2%,到了2008年已增长至21.4%^[4]。目前我国HUA的

基金项目:安徽省大学生创新创业训练项目(AH201510368137)

通信作者:袁慧,女,教授,硕士生导师,研究方向:流行病与卫生统计学,E-mail:yuanhui0553@163.com

患病率缺乏大规模流行病学调查数据,各地报道差异较大。2005—2006年对全国9省市15 706名35~70岁居民的调查发现,HUA的平均患病率为12.08%(男14.59%,女10.21%)^[5]。2011年的一项Meta分析显示我国HUA患病率为男性21.6%,女性8.6%,接近或达到欧美发达国家水平^[6]。

尽管HUA的患病率较高,但往往由于无明显的临床症状而被人们忽视。鉴于HUA参与了多器官多系统疾病的发生发展,利用血尿酸作为MS和心脑血管疾病筛查项目进行早期干预,对控制MS具有重要意义。本文从人群流行病学研究着手,就HUA与MS的关联性作一综述。

1 HUA与高血压

纵观国内外研究,均一致认为HUA与高血压的发生发展关系密切。血尿酸水平高的人群发生高血压的危险性高,而高血压病人也常常伴发HUA,且HUA与高血压的预后密切相关,故尿酸已被推荐作为高血压及心血管疾病发病的独立预测因子^[7]。Sundström等^[8]对Framingham地区随访人群的研究显示:尿酸是高血压发病和进展的独立危险因素,即血尿酸水平每增加1个标准差,发生高血压的危险度为1.17,血压进展的危险度为1.11。对动脉粥样硬化的风险在社区研究(ARIC)中,血压正常者经过9年随访,发现血尿酸水平每升高84 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,高血压发生率相应升高7%^[9]。Kuwabara等^[10]对90 000例的研究显示,血尿酸升高10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,发生高血压的风险增加1.2倍。HUA组男性发生高血压的风险增加1.7倍,女性为3.41倍。近期,Qin等^[11]对17个队列研究进行Meta分析,结果提示HUA能增加高血压病人发生心血管疾病的风险,HR为1.51(1.13~2.03)。对美国12~17岁青少年人群的流行病学调查显示,即使调整了性别、年龄、BMI等混杂因素,血尿酸与血压水平仍存在正相关关系。血尿酸超过100 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 发生高血压的风险是20~30 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的10倍^[12]。不过,也有一些报道发现,在老年人群中HUA与高血压的关联并不明显,目前机制尚不清楚。此外,还有研究发现高血压病人血尿酸的升高早于肌酐的升高,则HUA可作为高血压病早期肾功能损害的指标^[13]。

HUA可能通过以下机制影响血压水平^[14]:(1)损伤血管内皮细胞,抑制内皮一氧化氮(NO)合成与释放;(2)刺激血管内皮平滑肌细胞增生,导致小动脉壁增厚;(3)高尿酸可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血管收缩,血压升高;(4)与胰岛素抵

抗有关;(5)高尿酸致使肾脏损伤继发血压升高。高血压反过来也可促发HUA,其可能的发生机制是^[15]:(1)高血压病人若使用利尿剂时间过长,可造成血容量减少,尿酸重吸收增加;(2)高血压所造成的微血管病变引起局部组织缺血,乳酸增加,对肾小管排泄尿酸有竞争性抑制作用;(3)高血压病人肾内动脉硬化,肾血流下降,近曲小管对尿酸重吸收增加。故HUA与高血压之间可互为因果、相辅相成。

2 HUA与糖尿病、糖代谢异常

HUA与2型糖尿病具有许多共同的影响因素,如年龄、肥胖和胰岛素抵抗等,与血糖一样,有随着年龄增加而升高的趋势。因此,两者之间必然存在着不可分割的关联。有大量的研究显示,HUA病人中2型糖尿病发生率显著高于尿酸正常者,而2型糖尿病病人相对于非糖尿病者更容易发展为HUA,两者相互促进,加重疾病的进展。

多数研究倾向于支持尿酸是糖尿病的独立危险因素,是糖代谢紊乱的标志之一,但是目前尚未取得完全一致的结论。Zhu等^[16]报道美国一般人群中HUA病人并发糖尿病的患病率是26%,在老年人群中尿酸水平每增加10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,发生糖尿病的风险增加65%。Bhole等^[17]对Framingham地区随访人群的研究显示,血尿酸每升高10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,原代群体和子代群体发生2型糖尿病的危险性分别增加20%和15%。且这种相关性不受其他已知的2型糖尿病危险因素的影响,如性别、年龄、体重、酗酒、吸烟、高血压、血糖、胆固醇和三酰甘油等。Kodama等^[18]对日本人群的队列研究结果表明,血尿酸水平每增加10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,2型糖尿病的风险增加17%。Hayashino等^[19]发现血尿酸水平是2型糖尿病疾病进展的独立危险因素,与微型蛋白尿的发生有关。一项鹿特丹市开展的55岁以上人群大规模队列研究显示,血尿酸高于62 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 者发生2型糖尿病的风险是低于45 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的1.68倍^[20]。在中国开展的研究也得到相同的结论,陈颖等^[21]的横断面调查显示HUA者的糖代谢紊乱患病率明显高于血尿酸正常者,两者之间呈正相关关系。一项对924例非糖尿病病人进行3.5年随访的研究发现,HUA者发生糖尿病的风险是对照的1.95倍^[22]。因此,HUA作为2型糖尿病的一个独立预测因素被越来越多的学者接受。

胰岛素抵抗是2型糖尿病发生的重要诱因。一项持续15年的流行病学研究发现HUA病人发生胰岛素抵抗的风险比对照组高36%,动物实验也出

现相似结果^[23]。由此可以推测,HUA 发生糖尿病的机制可能与胰岛素抵抗有关。HUA 可能通过以下两条途径参与胰岛素抵抗^[24]:(1)HUA 可引起内皮源性 NO 减少和内皮功能损伤,进而引起胰岛素抵抗。(2)尿酸可以使脂联素的合成减少,可能导致脂肪细胞内分泌紊乱,促使其发生炎症反应和氧化应激,进而引起胰岛素抵抗。反过来,胰岛素抵抗也可导致 HUA。2 型糖尿病合并 HUA 也是常见现象,大部分 2 型糖尿病病人在用胰岛素治疗过程中存在高胰岛素血症,而胰岛素可通过促进肾脏对尿酸的重吸收,使得血尿酸升高。HUA 还可通过抑制胰岛 β 细胞功能,引起胰岛素分泌不足,导致糖尿病发生。由此可见,HUA 与胰岛素抵抗在糖尿病发生中起协同作用。

3 HUA 与肥胖、脂代谢异常

肥胖症是机体脂肪含量过多或分布异常所造成的一种病态表现,是高血压、糖尿病等多种心脑血管疾病的重要危险因素。我国首部专家共识明确提出:HUA 的危险因素之一是腹型肥胖^[25]。体质指数(BMI)、腰围(WC)和腰臀比(WHR)是判断肥胖常用的指标。马玲等^[26]在 2 355 名成人中研究这些指标与 HUA 的关联,结果表明,BMI、WC 和 WHR 均与 HUA 患病率呈正相关,但不同性别和民族的敏感性和最佳切点不同。但也有研究者认为 WC 和 WHR 不能准确反映腹部脂肪与 HUA 的关系,提出腰围/身高比(WHTR)更简单实用。

台湾和美国的营养与健康调查数据显示,随着 BMI 的增加,HUA 的患病率也随着增加,两者之间存在明显的正相关,BMI 高的对象发生 HUA 的风险是 BMI 低的 1.09 ~ 1.16 倍^[27]。张长青等^[28]对 960 例无心血管病症状的社区人群进行体检,校正了年龄、性别、吸烟、血压、血脂、血糖等混杂因素后,BMI 高的对象发生 HUA 的风险是 BMI 低的 5.38 倍。Ishizaka 等^[29]对 3 153 名日本成人随访 2 年,结果显示男性与绝经后的女性的 BMI 与血尿酸水平成正相关。日本男性 HUA 病人中超重和肥胖所占比例为 40.1%,是尿酸正常者的 2 倍(20.8%),且血尿酸与内脏脂肪蓄积和皮下脂肪蓄积具有明确的相关性^[30]。一些研究也显示,通过手术、药物或改变生活方式减轻体重后,血尿酸水平也随着下降^[31-32]。

近年来,研究者发现以往常在成人中出现的 HUA,在儿童中的患病率也呈上升趋势。在吴汝香等^[33]研究中,316 名 2 ~ 17 岁肥胖儿童的 HUA 检出率为 24.6%,而对照组仅为 9.49%。刘倩等^[34]

共调查 3 000 名 7 ~ 14 岁儿童,筛出肥胖儿童 68 例,其 HUA 检出率为 35.3%,而正常体重儿童仅为 5.88%。Mangge 等^[35]的研究表明儿童期 HUA 可成为成年后发生心脑血管疾病的危险因素,甚至可成为成年后发生高血压的预测因子。若能对儿童 HUA 进行早期干预,将有利于其成年后的健康。

血脂异常、HUA 与腹型肥胖常相伴出现,林志健等^[36]用高脂饮食成功建立了腹型肥胖、血脂异常与 HUA 并存的鹌鹑模型。很多研究同时也显示高尿酸血症合并高胆固醇血症、高三酰甘油血症,低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症的发生率均高于尿酸正常组,与血脂代谢关系密切^[37]。Gao 等^[38]对中国北方农村地区的人群进行的横断面调查显示,高脂血症病人的血尿酸水平显著高于无高脂血症者。有研究者发现即使在健康人群中,血尿酸水平也会随血三酰甘油水平变化,故 HUA 可能是血脂异常的一种表现。

大量研究表明,肥胖可导致胰岛素抵抗,引起的高胰岛素血症与 HUA 关系密切。正常情况下,胰岛素可抑制脂肪分解。在胰岛素抵抗状态下,可促使脂肪分解,释放出大量游离脂肪酸,刺激脂肪酸合成,导致嘌呤合成系统兴奋而促使三酰甘油的合成及尿酸产生增多。而体内尿酸水平的增高可导致脂蛋白脂酶活性降低,三酰甘油分解减少,使血中三酰甘油水平升高。另外,脂肪组织释放许多生物活性物质,如炎症因子、瘦素、内脂素、脂联素等也参与了尿酸合成增多或促进重吸收^[39]。

4 HUA 与 MS

尿酸与 MS 的不同组分关系密切,相互影响,其中肥胖和胰岛素抵抗是发生 HUA 和进一步发展为 MS 的中心环节。Yang 等^[40]对 3 857 名无 MS 的人群随访了 5.41 年,结果显示 MS 的发生 HUA 有关,且女性的危险性高于男性。Sui 等^[41]对美国人群随访 5.7 年,发现男性血尿酸高于 $\geq 65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 发生 MS 的风险是 $< 55 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 1.6 倍,而女性血尿酸高者发生 MS 的风险至少是 2 倍。近期的一些横断面研究和队列研究也得到相似结果,均认为 HUA 是 MS 的一个关联性很强的独立的预测因素^[42]。

5 结语

综上所述,MS 的发展好比一棵树,遗传因素作为种子,环境因素作为土壤,肥胖和(或)胰岛素抵抗作为树干,最终成长为伴有中心性肥胖、血糖、血压、血脂等多种代谢紊乱集于一身的疾病,其发病机制盘根错节,十分复杂。HUA 作为 MS 和心血管疾病的独立危险因素,在疾病预测和预后、筛选高

危人群方面具有重要意义。因此,有学者建议将 HUA 纳入 MS 范畴,这其中包括 Reaven 教授。另外,降尿酸治疗也将成为治疗心血管疾病的新途径,这也提示我们在关注血糖、血脂、血压的同时也需关注血尿酸,特别是老年人,其体检项目应包含血尿酸的检测。

参考文献

- [1] 王增武,王馨,李贤,等. 中国 35~59 岁人群代谢综合征患病率及其变化[J]. 中华流行病学杂志,2009,30(6):596-600.
- [2] 肖峰,吕敏,王利红,等. 中国社区老年人群代谢综合征诊断应用 3 种标准的对比研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2014,22(6):651-653,658.
- [3] BILLIET L, DOATY S, KATZ JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome [J]. *ISRN Rheumatol*, 2014, 2014:852954.
- [4] ZHU Y, PANDYA BJ, CHOI HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007—2008 [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(10):3136-3141.
- [5] 邓娟,贾红. HUA 的流行病学研究现状[J]. 医学综述,2014,20(6):972-975.
- [6] LIU B, WANG T, ZHAO HN, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis [J]. *BMC Public Health*, 2011, 11(24):2965-2966.
- [7] MASUO K, KAWAGUCHI H, MIKAMI H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation [J]. *Hypertension*, 2003, 42(4):474-480.
- [8] SUNDSTRÖM J, SULLIVAN L, D'AGOSTINO RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence [J]. *Hypertension*, 2005, 45(1):28-33.
- [9] MELLEN PB, BLEYER AJ, ERLINGER TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Hypertension*, 2006, 48(6):1037-1042.
- [10] KUWABARA M, NIWA K, NISHI Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(8):785-789.
- [11] QIN T, ZHOU X, WANG J, et al. Hyperuricemia and the Prognosis of Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(12):1268-1278.
- [12] LOEFFLER LF, NAVAS-ACIEN A, BRADY TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999—2006 [J]. *Hypertension*, 2012, 59(4):811-817.
- [13] KANBAY M, SOLAK Y, AFSAR B, et al. Serum Uric Acid and Risk for Acute Kidney Injury Following Contrast [J]. *Angiology*, 2017, 68(2):132-144.
- [14] KUWABARA M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension [J]. *Pulse (Basel)*, 2016, 3(3/4):242-252.
- [15] 马丽华,戴雁彦. 高血压合并高尿酸血症的相关研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2014,6(5):643-644,646.
- [16] ZHU Y, PANDYA BJ, CHOI HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007—2008 [J]. *Am J Med*, 2012, 125(7):679-687.
- [17] BHOLE V, CHOI JW, KIM SW, et al. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study [J]. *Am J Med*, 2010, 123(10):957-961.
- [18] KODAMA S, SAITO K, YACHI Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9):1737-1742.
- [19] HAYASHINO Y, OKAMURA S, TSUJII S, et al. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)] [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(4):599-607.
- [20] DAI CY, CHUANG WL, HO CK, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes: response to Dehghan et al [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(9):e67.
- [21] 陈颖,王忠超,范心怡,等. 山东沿海地区高尿酸血症患者糖代谢紊乱患病调查[J]. 青岛大学医学院学报,2014,50(3):199-201.
- [22] WANG T, BI Y, XU M, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese [J]. *Endocrine*, 2011, 40(1):109-116.
- [23] KRISHNAN E, PANDYA BJ, CHUNG L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2):108-116.
- [24] LI C, HSIEH MC, CHANG SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(2):210-216.
- [25] 郭立新. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(4):271-273.
- [26] 马玲,于飞,王莉,等. 肥胖指标在研究高尿酸血症危险因素中的意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(2):204-207.
- [27] PAN WH, FLEGAL KM, CHANG HY, et al. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(1):31-39.
- [28] 张长青,叶巍,邢晓博,等. 肥胖与高尿酸血症的关系 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2012, 12(5):260-263.
- [29] ISHIZAKA N, ISHIZAKA Y, TODA A, et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals [J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(2):410-416.
- [30] OGURA T, MATSUURA K, MATSUMOTO Y, et al. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002 [J]. *Metab Clin Exp*, 2004, 53(4):448-453.
- [31] LANDINI L. Modification of Lifestyle Factors are Needed to Improve the Metabolic Health of Patients with Cardiovascular Disease Risk [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(39):6078-6088.
- [32] DALBETH N, CHEN P, WHITE M, et al. Impact of bariatric surgery on serum urate targets in people with morbid obesity and diabetes: a prospective longitudinal study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5):797-802.
- [33] 吴汝香,林珊. 儿童肥胖与高尿酸血症的相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(3):322-323.