

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.08.17

尿酸、脂代谢异常及其交互作用在痛风患者肾功能损害中的作用*

宋睿睿¹, 玛依娜·卡哈尔¹, 陆影², 张晓波¹, 李瑞¹, 陈邬锦¹, 孙晓红³, 陈锋¹, 孙玉萍¹(1.新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830001; 2.新疆医科大学第一附属医院呼吸科, 乌鲁木齐 830001; 3.新疆医科大学附属中医医院肾病科, 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 研究尿酸(UA)、脂代谢异常及其交互作用在痛风患者肾功能损害中的作用。方法 收集新疆医科大学第一附属医院 314 例男性痛风患者一般资料,并检测 UA、肾功能和脂代谢相关指标;通过计算肾小球滤过率将研究对象分为肾功能正常组($n=186$)和肾功能损伤组($n=128$),通过 logistic 回归分析 UA、脂代谢异常及其交互作用对肾功能损害的影响。结果 肾功能损伤组血 UA、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均高于肾功能正常组($t_{UA}=-7.637, Z_{TG}=-6.778, Z_{TC}=-3.893, t_{LDL-C}=-2.495$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于肾功能正常组($t=2.064$),差异均有统计学意义(P 均 <0.05);随着 UA($OR=9.114, 95\% CI: 3.003 \sim 27.678$)、TG($OR=1.650, 95\% CI: 1.112 \sim 2.448$)、TC($OR=1.385, 95\% CI: 1.180 \sim 1.627$)、HDL-C($OR=0.440, 95\% CI: 0.202 \sim 0.958$)、LDL-C($OR=1.777, 95\% CI: 1.107 \sim 2.852$)水平增高,肾功能损害人数增加,以 UA 影响最显著。交互作用分析发现男性痛风患者中高 UA 合并高 TG、高 TC、低 HDL-C 和高 LDL-C 患者肾功能损伤的风险分别为两者均正常时的 5.147、1.001、3.144 和 2.127 倍;且高 UA 合并高 TG 对痛风患者肾功能的影响大于高 UA 合并高 TC 的患者,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。结论 痛风患者 UA 升高及血脂异常在其肾功能损害中存在协同作用,提示 UA 水平较高并存在血脂异常的痛风患者罹患肾功能损害的风险更大。

关键词:痛风;尿酸;肾功能损害;血脂异常;交互作用

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

高尿酸血症指尿酸合成增多或排泄减少使血液中尿酸增高^[1]。既往研究表明,高尿酸血症不仅可引起痛风,也与肾功能损害密切相关^[2]。高尿酸血症引起的慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的发病率呈逐年上升趋势,已成为终末期肾功能衰竭的重要因素之一^[3]。研究发现,血尿酸与高脂血症密切相关,可导致动脉粥样硬化的发生^[4],是动脉粥样硬化的重要危险因素之一^[5];全身小动脉硬化病变会导致机体多部位靶器官受损,尤以肾脏损害最明显^[6-7]。交互作用指 2 个或 2 个以上致病因素在疾病发展过程中存在生物学机制的相互联系。本研究以痛风患者为研究对象,采用现场流行病学调查法,探讨尿酸及脂代谢异常在男性痛风患者的肾功能损害中是否存在交互作用,为肾功能损害的预防提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2016 年 3 月至 2018 年 10 月在新疆医科大学第一附属医院风湿免疫科住院的男性痛风患者 314 例,均符合《2016 中国痛风诊疗指南》诊断标准,年龄 20~80 岁。肾功能分期参照美

国慢性肾病预后质量倡议(K/DOQI)^[8],1 期者纳入肾功能正常组($n=186$),2~5 期者纳入肾功能损伤组($n=128$)。排除标准:原发性肾病、病情危重或疾病晚期、伴有精神性疾病、类风湿关节炎、狼疮性肾炎或肾炎、继发性高尿酸血症;近期患有消化道出血性疾病或有手术治疗史,近期患有急性感染或使用造影剂等。本研究获新疆医科大学第一附属医院医学伦理学委员会批准,所有入选对象均自愿参加且知情同意。

1.2 一般资料收集 采用现场流行病学调查法登记研究对象的年龄、文化程度、吸烟、规律运动、饮酒、发病时间等基本资料。吸烟:吸烟数量 ≥ 1 支/d,吸烟时间 ≥ 6 月;饮酒:饮酒次数 ≥ 1 次/周,时间 ≥ 6 个月;规律运动:从事以健身为目的的体育锻炼,次数 ≥ 5 次/周,每天累计 0.5 h,持续 3 个月以上。按照标准方法测量其身高、体重,并计算体质指数(BMI)。静息状态下,采用水银柱式血压计测量收缩压(SBP)与舒张压(DBP)。

1.3 标本采集与检测 采集研究对象清晨空腹静脉血 3~5 mL 并离心分离血清,在室内质控合格的情况下,检测血尿酸(UA)、葡萄糖(Glu)、肌酐

* 基金项目:国家自然科学基金(81960169,81760169);新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C219,2017D01C234)。

作者简介:宋睿睿,1991 年生,女,硕士研究生,主要从事高尿酸血症和痛风的分子生物学研究。

通信作者:孙玉萍,教授,博士研究生导师,E-mail:544481723@qq.com。

(Cr)、尿素(Urea)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。根据 Cr 测量结果和肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)简化 MDRD 公式计算 eGFR^[9]: $186 \times (\text{Cr})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203}$, 根据 eGFR 结果对研究对象肾功能进行分期。

高尿酸血症诊断标准^[10]: 尿酸 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dL, 男性)。脂代谢异常诊断标准参照中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版): TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, TC $\geq 5.2 \text{ mmol/L}$, LDL-C $\geq 3.4 \text{ mmol/L}$, HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 。

1.4 统计学分析 用 EpiData 3.1 软件录入数据, 用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析, 用 GraphPad Prism 6.0 软件绘制图表。非正态分布的计量资料用中位数(第 25、75 分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较用非参数检验; 计数资料的比较用 χ^2 检验; Logistic 回归分析肾功能损害相关危险因素; 高 UA、血脂异常与肾功能损害之间的相加交互模型的交互作用采用 Andersson 等^[11] 编制的 Excel 软件程序进行分

析, 在相加模型中, 其评价指标包括相对超额危险度(relative excess risk of interaction, RERI)、交互作用归因比(attributable proportion of interaction, AP)和交互作用指数(the synergy index, S), 检验值用 U 表示。当 RERI 和 AP 的可信区间包含 0, S 的可信区间包含 1 时, 认为两因素无相加交互作用, 同时, 将主效应和交互变量放入 logistic 回归模型分析相乘模型下的交互作用, 结果以优势比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 痛风患者肾功能正常组与损害组的一般临床资料见表 1。痛风患者肾功能正常组与损害组年龄、BMI、SBP、DBP、Glu、病程差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。痛风患者肾功能损害组血清 Cr、Urea 及吸烟、饮酒的构成比均高于肾功能正常组(P 均 < 0.05), 而规律运动的构成比低于肾功能正常组($P < 0.05$)。痛风患者肾功能正常组与损害组文化程度构成比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 痛风患者肾功能正常组与损害组的一般临床资料

参数	肾功能正常组($n=186$)	肾功能损害组($n=128$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	46.6 \pm 11.9	49.1 \pm 12.1	-1.827	0.069
BMI(kg/m ²)	26.43 \pm 3.28	27.06 \pm 3.39	-1.660	0.098
SBP(mmHg)	120.00(120.00, 134.25)	122.00(115.00, 137.00)	-0.351	0.726
DBP(mmHg)	81.56 \pm 10.98	80.56 \pm 12.44	0.753	0.452
Glu(mmol/L)	5.64 \pm 1.52	6.03 \pm 2.17	-1.912	0.057
Cr($\mu\text{mol/L}$)	77.30(66.82, 85.14)	100.30(92.06, 117.15)	-11.660	0.000
Urea(mmol/L)	3.86(3.40, 4.80)	4.7(3.69, 5.45)	-4.216	0.000
吸烟[$n(\%)$]	65(34.9)	64(50.0)	7.099	0.008
饮酒[$n(\%)$]	68(36.6)	63(49.2)	4.998	0.025
规律运动[$n(\%)$]	68(36.6)	29(22.7)	6.865	0.009
文化程度[$n(\%)$]			10.248	0.036
文盲	2(1.1)	0(0.0)		
小学	14(7.5)	5(3.9)		
中学	89(47.8)	49(38.3)		
大专	43(23.1)	30(23.4)		
本科及以上	38(20.4)	44(34.4)		
病程(年)	6.37 \pm 7.53	6.62 \pm 6.91	-0.352	0.725

2.2 UA 及脂代谢指标 痛风患者肾功能正常组和损害组的 UA 及脂代谢指标比较见表 2。肾功能损害组 UA、TG、TC、LDL-C 水平均高于肾功能正常组,

而 HDL-C 低于肾功能正常组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

表 2 痛风患者肾功能正常组和损害组 UA 及脂代谢指标比较

指标	肾功能正常组($n=186$)	肾功能损害组($n=128$)	t/Z 值	P 值
UA($\mu\text{mol/L}$)	474.37 \pm 78.63	544.86 \pm 82.84	-7.637	0.000
TG(mmol/L)	1.47(1.01, 1.98)	2.29(1.60, 3.26)	-6.778	0.000
TC(mmol/L)	4.34(3.60, 5.21)	4.69(4.03, 5.99)	-3.893	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.13 \pm 0.32	1.06 \pm 0.32	2.064	0.040
LDL-C(mmol/L)	2.65 \pm 0.78	2.88 \pm 0.81	-2.495	0.013

2.3 肾功能损害检出率 按照 UA、TG、TC、LDL-C、HDL-C 的四分位数 (P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75}) 分别分为 4 个组, 即 Q1、Q2、Q3、Q4。随 UA、TG、TC 水平增高, 肾功能损害检出率增加, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 肾功能损害检出率与 LDL-C 水平呈正比, 与 HDL-C 呈反比, 但差异均无统计学意义。

2.4 相关危险因素分析 以痛风患者肾功能损害作为因变量, UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Urea、Cr 等作为协变量, 引入 logistic 回归模型。未校正混杂因素前, UA、TG、TC、LDL-C 是影响痛风患者发生肾功能损害的危险因素, OR 分别为 12.682 (95% CI : 4.461~36.052)、2.425 (95% CI : 1.858~3.165)、1.406 (95% CI : 1.199~1.647)、1.435 (95% CI : 1.076~1.914), 而 HDL-C 是其保护因素, 其 OR 为 0.468 (95% CI : 0.225~0.971)。调整吸烟、饮酒、规律运动、文化程度等混杂因素后, 虽然其 OR 值均有变化, 但

结果显示 UA、TG、TC、LDL-C 仍然是影响痛风患者肾功能损害的危险因素, OR 分别为 9.114 (95% CI : 3.003~27.678)、1.650 (95% CI : 1.112~2.448)、1.385 (95% CI : 1.180~1.627)、1.777 (95% CI : 1.107~2.852), 而 HDL-C 是其保护因素, OR 为 0.440 (95% CI : 0.202~0.958), 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

2.5 UA 及血脂异常对痛风患者肾功能损害的交互作用分析 对 logistic 回归模型筛选出与肾功能损伤有关的 UA 和脂代谢指标进行交互作用分析, 发现在相加模型中高 UA 与高 TG、高 TC、低 HDL-C、高 LDL-C 均无交互作用 (U 分别为 0.164、0.229、0.111、0.025, P 均 > 0.05)。但在相乘模型中高 UA 与高 TG、高 TC、低 HDL-C、高 LDL-C 均存在交互作用, 且可增加痛风患者肾功能损害的风险 (OR 分别为 5.147、1.001、3.144、2.127, P 均 < 0.05)。见表 3。

表 3 UA 及血脂异常对痛风患者肾功能损害的交互作用分析

因素 1	因素 2	肾功能损害组 [n(%)]	肾功能正常组 [n(%)]	$OR(95\%CI)$	RERI	AP	S	$U(P)$	$P'(OR')$
高 UA	高 TG				1.809	0.318	1.629	0.164(0.686)	0.000(5.147)
-	-	3(2.34)	50(26.88)	1.00					
-	+	1(0.78)	4(2.15)	1.917(1.802~2.040)					
+	-	30(23.44)	60(32.26)	2.959(2.213~3.958)					
+	+	94(73.44)	72(38.71)	5.686(0.934~34.604)					
高 UA	高 TC				-0.917	-1.058	-0.170	0.229(0.633)	0.000(1.001)
-	-	52(27.96)	4(3.13)	1.00					
-	+	2(1.07)	0(0.00)	1.061(0.865~1.302)					
+	-	86(46.23)	70(54.69)	1.799(1.479~2.188)					
+	+	46(24.74)	54(42.19)	2.335(1.398~3.899)					
高 UA	高 LDL-C				0.012	0.007	1.019	0.025(0.875)	0.014(2.127)
-	-	3(2.34)	50(26.88)	1.00					
-	+	1(0.79)	4(2.16)	1.014(0.994~1.034)					
+	-	90(70.31)	106(56.98)	1.614(1.177~2.215)					
+	+	34(26.56)	26(13.98)	1.640(0.218~12.353)					
高 UA	低 HDL-C				-0.530	-0.656	-0.567	0.111(0.739)	0.000(3.144)
-	-	4(3.13)	34(18.28)	1.00					
-	+	0(0.00)	20(10.76)	1.917(1.880~1.955)					
+	-	93(72.66)	93(50.00)	0.421(0.189~0.937)					
+	+	31(24.21)	39(20.96)	0.808(0.098~6.648)					

注: U 值代表相加模型中的检验值; P' 代表相乘模型的 P 值; OR' 值代表相乘模型的 OR 值。

3 讨论

本研究发现, 痛风患者肾功能损害组血 UA、TG、TC、LDL-C 水平均高于肾功能正常组, 血 HDL-C 低于肾功能正常组; 随着血 UA、TC、TG 水平增高, 肾功能损害的人数有所增加。本研究 logistic 回归分析显示, 血 UA、TG、TC、LDL-C 均是影响痛风患者肾功能损害的危险因素, 而 HDL-C 是其保护因素, 其中血 UA 对其影响更显著, 在既往多项研究中已获得证实^[12-14]。Li 等^[15] 通过 Meta 分析指出血 UA 是慢性肾脏病的独立危险因素, 且随着随访时间的

延长, 其关联性增加。Iseki 等^[16] 指出将 UA 水平控制在参考区间内, 患者的肾功能将得到一定的缓解。Tao 等^[17] 研究发现血清 UA 水平与肾功能损害有关联。分析原因可能主要在于大量 UA 沉积于肾小管管腔或肾间质, 导致局部发生微炎症反应并处于氧化应激状态, 炎症部位由于白细胞和巨噬细胞的长期浸润, 导致肾小管-间质炎症、纤维化, 久而久之引起肾小管萎缩、肾小球硬化以及肾功能的衰竭^[18]。

痛风患者同时存在高 UA 和高 TG 时, 肾功能损害的风险是两者均正常者的 5.147 倍; 同时存在高

UA 与低 HLD-C 患者肾功能损害的风险是两者均正常者的 2.127 倍;同时存在高 UA 与高 LDL-C 患者肾功能损害的风险是两者均正常者的 3.144 倍。上述研究结果均提示痛风患者肾功能损害与 UA 和脂代谢异常相关,两者存在协同作用。原因可能在于: TG 可促进肾皮质中的血管内皮生长因子和细胞黏附因子过量表达,进而促使肾小球滤过功能下降、肾小管萎缩加速,并引起 UA 排泄减少^[17],从而进一步加重肾功能的损害;另一方面,过量 LDL-C 聚集于血管壁进而引起血栓形成和血管闭塞,并形成肾动脉硬化,进而加重肾功能损伤^[16-19]。此外,本研究结果显示高 UA 合并 TG 升高使痛风患者发生肾功能损害的风险高于高 UA 并发高 TG 的患者,考虑可能是由于本地区居民长期的饮食习惯以及生活方式所致。有研究指出, TG 主要存在于碳水化合物(米、面)、肉制品,其浓度受食物摄入的含量影响,而胆固醇主要位于动物内脏、谷类、豆类及其相关制品,受影响较小^[20-22]。本地区居民长期以米面、肉类制品为食,缺乏谷类及豆类制品。

综上所述,本研究发现 UA 和脂代谢异常在痛风患者发生肾功能损害的过程中存在协同作用,可使痛风患者罹患肾功能衰竭的风险增大。本研究不足之处在于:首先,未纳入健康组作为对照;其次,由于本研究在收集样本的 3 年间,女性痛风患者非常少,因此本研究仅纳入本次调查的男性。

4 参考文献

- [1] 孙玉萍, 余家会, 张蓓, 等. 新疆哈萨克族居民体质指数与健康风险的相关性[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(8): 618-620.
- [2] Kim SH, Lee SY, Kim JM, *et al.* Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis[J]. Korean J Intern Med, 2020, 35(4): 998-1003.
- [3] 徐娜, 黄晓明, 方卫纲, 等. 青少年痛风的罕见原因——糖原累积病 I a 型临床研究[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 264-269.
- [4] Baldwin W, McRae S, Marek G, *et al.* Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome[J]. Diabetes, 2011, 60(4): 1258-1269.
- [5] Kubota Y, McAdams-DeMarco M, Folsom AR. Serum uric acid, gout, and venous thromboembolism: The atherosclerosis risk in communities study[J]. Thromb Res, 2016, 144: 144-148.
- [6] 刘璐, 苗蕾, 李瑞, 等. 新疆乌鲁木齐市某附属医院维吾尔族就诊患者高尿酸血症与肾脏功能的相关性研究[J]. 职业与健康, 2017, 33(12): 1657-1660.
- [7] Fan S, Zhang P, Wang AY, *et al.* Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy[J]. BMC Nephrology, 2019, 20(1): 95.
- [8] Levey AS, Atkins R, Coresh J, *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes[J]. Kidney Int, 2007, 72(3): 247-259.
- [9] Onyekwelu J, Nwankwo, CH. Significance of the difference in the estimates of glomerular filtration rate obtained using different models[J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(2): 258-264.
- [10] Shen SW, Lu Y, Li F, *et al.* Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 11.
- [11] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, *et al.* Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579.
- [12] 袁晓敏, 朱秀娟, 蒋新林, 等. 巴里坤县汉族和哈萨克族尿酸水平和高尿酸血症情况调查[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(4): 314-316.
- [13] 江雅平, 刘德洪, 徐国宾. 尿酸测定与高尿酸血症[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(4): 241-243.
- [14] 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.
- [15] Li L, Yang C, Zhao Y, *et al.* Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 122.
- [16] Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan[J]. Hypertens Res, 2013, 36(7): 650-654.
- [17] 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.
- [18] Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases—A review[J]. J Adv Res, 2017, 8(5): 537-548.
- [19] Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, *et al.* Familial hypercholesterolemia: the most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3426.
- [20] Zwol WV, Rimbert A, Kuivenhoven JA. The future of lipid-lowering therapy[J]. J Clin Med, 2019, 8(7): E1085.
- [21] Stellaard F, Lutjohann D. The Interpretation of cholesterol balance derived synthesis data and surrogate noncholesterol plasma markers for cholesterol synthesis under lipid lowering therapies[J]. Cholesterol, 2017: 5046294.
- [22] Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Serum triglycerides and atherosclerotic cardiovascular disease: insights from clinical and genetic studies[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1789.

(收稿日期:2019-09-29)

(本文编辑:王海燕)