

## 2 型糖尿病人群中高尿酸血症与心血管病死亡风险的队列研究

顾淑君, 张秋伊, 周正元

常熟市疾病预防控制中心, 江苏 常熟 215500

**摘要:** **目的** 探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 队列人群中高尿酸血症与心血管病死亡风险的关系。

**方法** 研究对象为江苏省常熟市的 T2DM 队列人群。应用 Cox 回归模型分析基线不同尿酸水平 T2DM 队列人群心血管病死亡的 HR 值和 95% CI。 **结果** 10 246 名 T2DM 队列人群中累积随访 59 032.86 人年, 平均随访 6 年, 随访期间因心血管病死亡 260 人。调整潜在的混杂因素后, 以基线正常尿酸组为参照, 高尿酸血症组发生心血管病死亡的 HR (95% CI) 为 1.753 (1.299~2.366)。在男性患者、女性患者、年龄 ≤60 岁、年龄 >60 岁、无中心性肥胖、血脂正常、血脂异常、高血压组中, 与正常尿酸组相比, 高尿酸血症组均可使 T2DM 患者发生心血管病死亡风险增加, 差异有统计学意义 (HR 分别为 1.780、1.756、5.583、2.065、1.964、1.705、1.579 和 1.748,  $P < 0.05$ )。排除基线时患有心血管疾病和肾病的患者, 剩下的 8 686 名 T2DM 患者进行敏感性分析。以基线正常尿酸组为参照, 高尿酸血症组发生心血管病死亡的 HR (95% CI) 为 1.250 (1.043~1.498)。 **结论** 高尿酸血症可以独立增加 T2DM 患者心血管病死亡的风险。

**关键词:** 2 型糖尿病; 高尿酸血症; 心血管病; 死亡风险; 队列研究

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2021)04-0435-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.04.007

## Cohort study on hyperuricemia and the risk of cardiovascular disease mortality in patients with type 2 diabetes mellitus

GU Shu-jun, ZHANG Qiu-yi, ZHOU Zheng-yuan

Changshu Municipal Center for Disease Control and Prevention, Changshu, Jiangsu 215500, China

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship of hyperuricemia with the risk of cardiovascular disease mortality in a cohort of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** All participants were selected from a cohort study of T2DM patients in Changshu City, Jiangsu Province. Multivariate Cox regression models were used to analyze the hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI) of cardiovascular disease mortality in T2DM patients with different baseline levels of uric acid. **Results**

Among the 10,246 T2DM patients, follow-ups were accumulatively conducted in 59,032.86 person-years. The median of follow-ups was 6 years, and 260 patients died of cardiovascular disease during the follow-ups. After adjusting for potential confounding factors, the hazard ratio (95% confidence interval) of cardiovascular disease mortality in the hyperuricemia group was 1.753 (1.299-2.366) compared with the baseline normal uric acid group. In the groups with male patients, with female patients, aged ≤60 years, aged >60 years, without central obesity, with normal blood lipid, with dyslipidemia and hypertension, compared with the normal uric acid group, the hyperuricemia group increased the risk of death from cardiovascular disease in the T2DM patients, with statistically significant differences ( $HR = 1.780, HR = 1.756, HR = 5.583, HR = 2.065, HR = 1.964, HR = 1.705, HR = 1.579, HR = 1.748$ , all  $P < 0.05$ ). After excluding patients with cardiovascular disease and kidney disease at baseline, the remaining 8,686 patients with T2DM underwent sensitivity analysis. Compared with the baseline normal uric acid group, the HR (95% CI) of cardiovascular mortality in the hyperuricemia group was 1.250 (1.043-1.498). **Conclusion** Hyperuricemia is independently associated with increased cardiovascular disease mortality risk in patients with T2DM.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; hyperuricemia; cardiovascular disease; death risk; cohort study

心血管疾病是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,

T2DM) 的主要致残和致死原因。高尿酸血症是一种嘌呤代谢障碍性疾病。已有研究发现高尿酸血症与糖尿病两者可能互为因果, 血尿酸水平的升高可促进糖尿病的发展, 而糖尿病可增高血尿酸水平<sup>[1]</sup>。高尿酸血症能通过多种途径参与心血管疾病的发病、进展与

**基金项目:** 江苏省卫生厅医学创新团队科技项目(K201105); 常熟市科技计划项目(CS201812, CS201422)

**作者简介:** 顾淑君(1987-), 女, 硕士, 主管医师, 研究方向: 疾病预防与控制。

转归,如血尿酸可在机体小动脉壁沉积并形成结晶,致使其动脉内膜受损;血尿酸为氧化剂原、抗氧化剂,可经增加自由基生成和氧化应激等损伤血管内皮细胞;可刺激单核细胞释放炎症因子,致使血管动脉粥样硬化的产生进一步加快<sup>[2-4]</sup>。但目前关于高尿酸血症对 T2DM 患者心血管病死亡风险的影响结果并不一致<sup>[5-8]</sup>。因此,本研究通过对一万多名 T2DM 患者的队列研究,探索高尿酸血症对 T2DM 患者长期心血管病死亡风险的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2013 年 12 月—2014 年 1 月采用整群随机抽样的方法,从常熟市 34 个乡镇中,随机抽出 12 个乡镇,选取在抽中乡镇登记并纳入国家基本公共卫生服务管理的 T2DM 患者为研究对象。排除身体或精神状况较差者以及不愿意参与现场调查者,共调查 10 687 例。剔除没有主要实验室检测结果的研究对象,最终共有 10 246 例纳入研究<sup>[9]</sup>。本研究通过了江苏省疾病预防控制中心伦理委员会的审查(编号 2013026),调查对象均签署知情同意。

1.2 基线调查 基线调查采用江苏省疾病预防控制中心设计的调查问卷,由培训合格的调查员进行面对面调查填写。调查内容包括基本信息、生活方式、主要疾病史,慢性并发症患病情况,家族史等内容。采用标准方法测量身高、体重、腰围和臀围,并计算体质指数 (body mass index, BMI)。采用欧姆龙 HBP-1300 电子血压计(大连欧姆龙有限公司)测量血压 3 次,每次间隔至少 1 min,以 3 次测量均值作为最终血压值。并采集空腹静脉血 10 ml,统一送至南京金域医学检测中心检测 FPG、HbA1c、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)等。

1.3 随访调查 2019 年 11 月,通过乡镇/社区医生及常熟市区域卫生信息平台对 10 246 名研究对象进行了摸底调查及个人信息的更新,利用 2013—2019 年常熟市死因数据库详细了解基线 10 246 例糖尿病患者的死亡情况。并结合常熟市区域信息平台了解死者生前的患病、就医情况,对死因进一步核实,随后对心血管病死亡情况进行分析。心血管病是指冠心病(采用 ICD-10 编码, I20-I25)或脑卒中(采用 ICD-10 编码, I60-I64)。

1.4 诊断标准及相关定义 (1)2 型糖尿病:参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2010)》诊断标准, FPG ≥ 7.0 mmol/L 者或调查前被乡镇及以上级别医院诊断为

糖尿病者<sup>[10]</sup>。(2)高尿酸血症:根据《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》<sup>[11]</sup>,血尿酸水平 > 420 μmol/L 为高尿酸血症。(3)中心性肥胖:按照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》<sup>[12]</sup>,男性腰围 ≥ 85 cm 或者女性腰围 ≥ 80 cm 为中心性肥胖。(4)高血压:按照《中国高血压防治指南》(2018 修订版)<sup>[13]</sup>,高血压指患者既往有高血压史,或本次检查收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。(5)血脂异常:按照《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[14]</sup>,血脂异常指曾被乡镇及以上级别医院诊断为患有血脂异常或出现 TC ≥ 6.22 mmol/L、TG ≥ 2.26 mmol/L、HDL-C < 1.04 mmol/L、LDL-C ≥ 4.14 mmol/L 中至少 1 项者。(6)肾病:泛指所有的肾脏疾病,包括慢性肾炎、肾病综合征,糖尿病性肾病,肾囊肿等。(7)现在吸烟:累积吸烟量 ≥ 100 支,且基线调查时仍存在吸烟行为者<sup>[15]</sup>。戒烟者:累积吸烟量 ≥ 100 支,基线调查时已不再吸烟者。从不吸烟者:累积吸烟量 < 100 支。现在饮酒:平均每月饮酒 ≥ 1 次,且基线调查时仍有饮酒行为者。(8)随访年限的计算,死亡者为基线调查日至死亡日,存活者为基线至 2019 年 12 月 31 日。

1.5 统计学分析 采用 Epi Data 3.0 建立数据库,双机双重录入调查表数据并经逻辑检错无误后转换为 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Cox 回归模型分析基线不同尿酸水平 T2DM 队列人群心血管病死亡的 HR 值和 95% CI。所有统计学检验均为双侧检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标比较 10 246 名 T2DM 队列人群中,其中男性 4 157 名,女性 6 089 名,累积随访 59 032.86 人年(平均随访 6 年)。随访期间因心血管病死亡 260 人,死亡密度为 4.40/1 000 人年。高尿酸血症组在男性比例、年龄、吸烟率、饮酒率、中心性肥胖、高血压、血脂异常、心血管疾病、肾患病率及有糖尿病家族史比例都高于正常尿酸组,而肾小球滤过率、FPG 和 HbA1c 水平均低于正常尿酸组,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 两组患者一般资料及生化指标比较

因素	正常尿酸组 ( <i>n</i> = 8 999)	高尿酸组 ( <i>n</i> = 1 247)	$\chi^2$ 值或 <i>T</i> 值	<i>P</i> 值
男性( <i>n</i> , %)	3 397 (37.75)	760 (60.95)	$\chi^2 = 244.442$	< 0.01
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.73 ± 9.37	66.81 ± 10.02	<i>T</i> = -10.794	< 0.01

续表 1

因素	正常尿酸组 (n=8 999)	高尿酸组 (n=1 247)	$\chi^2$ 值或 $T$ 值	$P$ 值
吸烟情况( $n, \%$ )			$\chi^2=140.435$	$<0.01$
现在吸	1 760(19.56)	341(27.35)		
已戒烟	535(5.95)	140(11.23)		
不吸	6 704(74.50)	766(61.43)		
饮酒情况( $n, \%$ )			$\chi^2=111.172$	$<0.01$
现在饮	1 421(15.79)	308(24.70)		
已戒酒	348(3.87)	96(7.70)		
不饮	7 230(80.34)	843(67.60)		
中心性肥胖( $n, \%$ )	3 849(42.77)	680(54.53)	$\chi^2=61.154$	$<0.01$
肾病( $n, \%$ )	355(3.94)	96(7.70)	$\chi^2=39.77$	$<0.01$
高血压( $n, \%$ )	7 310(81.23)	1 154(92.54)	$\chi^2=97.880$	$<0.01$
血脂异常( $n, \%$ )	3 836(42.63)	691(55.41)	$\chi^2=72.378$	$<0.01$
心血管病( $n, \%$ )	999(11.10)	216(17.32)	$\chi^2=40.544$	$<0.01$
糖尿病家族史( $n, \%$ )	2 519(27.99)	277(22.21)	$\chi^2=18.432$	$<0.01$
肾小球滤过率[ $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , $\bar{x} \pm s$ ]	87.43 $\pm$ 16.36	67.16 $\pm$ 22.50	$T=38.957$	$<0.01$
空腹血糖( $\text{mmol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	8.91 $\pm$ 2.76	8.16 $\pm$ 2.14	$T=9.249$	$<0.01$
HbA1c( $\%$ , $\bar{x} \pm s$ )	7.65 $\pm$ 1.61	7.23 $\pm$ 1.93	$T=8.866$	$<0.01$

2.2 多因素 Cox 风险比例回归模型分析 调整潜在的混杂因素(性别、年龄、吸烟、饮酒、中心性肥胖、高血压、血脂异常、心血管病、糖尿病家族史、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖)后,以基线正常尿酸组为参照,高尿酸血症组发生心血管病死亡的  $HR$  (95% $CI$ )为 1.753(1.299~2.366),见表 2。

表 2 T2DM 患者中基线高尿酸血症与心血管病死亡风险的 Cox 回归分析

心血管病死亡风险	正常尿酸组(参照)	高尿酸组 $HR$ (95% $CI$ )
人年数	52 217.62	6 815.24
死亡人数	194	66
死亡密度( $\%$ )	3.72	9.68
模型 1	1	2.633(1.991~3.481)
模型 2	1	1.725(1.294~2.300)
模型 3	1	1.753(1.299~2.366)

注:模型 1,未调整;模型 2 调整了基线性别、年龄、吸烟和饮酒状况;模型 3 调整了基线性别、年龄、吸烟、饮酒、中心性肥胖、高血压、血脂异常、心血管病、糖尿病家族史、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖。

2.3 多因素 Cox 风险比例回归模型亚组分析 按性别、年龄( $\leq 60$  岁和 $>60$  岁)、基线有无中心性肥胖、血脂异常、高血压分别进行亚组分析。控制可能的混杂因素后,结果显示,在男性患者、女性患者、年龄 $\leq 60$  岁、年龄 $>60$  岁、无中心性肥胖、血脂正常、血脂异常、高血压组中,与正常尿酸组相比,高尿酸血症组均可使 T2DM 患者发生心血管病死亡风险增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 T2DM 患者中基线高尿酸血症与心血管病死亡风险的 Cox 回归亚组分析

亚组	人年数	死亡人数	正常尿酸组(参照)	高尿酸组 $HR$ (95% $CI$ )
性别				
男性(4 157)	23 678.39	129	1	1.780(1.203~2.634)
女性(6 089)	35 354.47	131	1	1.756(1.098~2.808)
年龄组(岁)				
$\leq 60$ (3 442)	20 501.88	20	1	5.583(1.989~15.667)
$>60$ (6 804)	38 530.97	240	1	2.065(1.512~2.822)
中心性肥胖				
有(4 529)	26 107.20	122	1	1.407(0.922~2.147)
无(5 717)	32 925.66	137	1	1.964(1.287~2.995)
血脂异常				
有(4 527)	26 166.85	122	1	1.579(1.032~2.416)
无(5 719)	32 866.01	138	1	1.705(1.119~2.599)
高血压				
有(8 464)	10 213.95	245	1	1.748(1.289~2.370)
无(1 782)	48 818.91	14	1	0.885(0.056~13.979)

注:调整了分组以外的其他因素,包括基线性别、年龄、吸烟、饮酒、中心性肥胖、高血压、血脂异常、心血管病、糖尿病家族史、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖。

2.4 敏感性分析 排除基线时患有心血管疾病和肾病的患者,剩下的 8 686 名 T2DM 患者进行敏感性分析。控制可能的混杂因素后,结果显示,以基线正常尿酸组为参照,高尿酸血症组发生心血管病死亡的  $HR$  (95% $CI$ )为 1.250(1.043~1.498),见表 4。

表 4 T2DM 患者中基线高尿酸血症与心血管病死亡风险的 Cox 回归敏感性分析

心血管病死亡风险	正常尿酸组(参照)	高尿酸组 $HR$ (95% $CI$ )
人年数	45 014.93	5 396.15
死亡人数	129	30
发病密度( $\%$ )	2.86	5.56
模型 1	1	2.017(1.696~2.398)
模型 2	1	1.341(1.123~1.601)
模型 3	1	1.250(1.043~1.498)

注:模型 1,未调整;模型 2 调整了基线性别、年龄、吸烟和饮酒状况;模型 3 调整了基线性别、年龄、吸烟、饮酒、中心性肥胖、高血压、血脂异常、糖尿病家族史、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖。

3 讨 论

本研究在 T2DM 队列人群中,探索基线高尿酸血症对心血管病死亡风险的影响。研究过程中,对可能的基线混杂因素进行了调整,主要是性别、年龄、吸烟、饮酒、中心性肥胖、高血压、血脂异常、心血管病、糖尿病家族史、肾小球滤过率、糖化血红蛋白、空腹血糖。调整潜在的混杂因素后,与基线正常尿酸组相比,高尿酸血症组发生心血管病死亡的风险增加 0.753 倍。此



外本研究还对性别、年龄、中心性肥胖、血脂异常、高血压状况进行了亚组分析。结果发现调整其他可能的混杂因素后,在男性患者、女性患者、年龄 $\leq 60$ 岁、年龄 $> 60$ 岁、无中心性肥胖、血脂正常、血脂异常和高血压组中,与正常尿酸组相比,高尿酸血症组仍可使 T2DM 患者发生心血管病死亡的风险增加。Spiga 等<sup>[16]</sup>在一项对 581 名老年 T2DM 患者的研究中也发现较高的血清尿酸水平能独立预测心血管疾病的死亡风险。Zoppini 等<sup>[5]</sup>在 2 726 名 T2DM 患者的队列研究中也发现了相同的结果。Ilundain-González 等<sup>[8]</sup>在 452 名 T2DM 患者的队列研究中发现高 UA 水平与 T2DM 患者的心血管死亡率相关,但他们认为 UA 的作用可能是由高尿酸血症患者肾功能受损介导的。因此,本研究还在基线时无心血管疾病和肾脏疾病的患者中进行敏感性分析。控制可能的混杂因素后,结果显示,与基线正常尿酸组相比,高尿酸血症组发生心血管病死亡风险增加 0.25 倍。这进一步表明高尿酸血症可能是影响 T2DM 患者心血管病死亡的独立危险因素。

关于血清尿酸水平与心血管疾病死亡率之间潜在的生物学机制目前尚不清楚。动物实验研究表明,血尿酸水平升高可增加血管系统趋化因子和细胞因子的表达,激活肾素血管紧张素系统,增加系统 C 反应蛋白的表达,从而引起炎症与氧化应激级联反应,损伤血管内皮细胞,加速动脉硬化进程<sup>[17]</sup>。血尿酸在机体小动脉壁易沉积并形成结晶,致使其动脉内膜受损<sup>[18]</sup>。

本研究的优点在于前瞻性研究设计,调查对象来自社区,样本量大且随访时间较长。且本研究在 Cox 模型中将很多可能的混杂因素都作为协变量进行了调整,并进一步做了亚组分析和敏感性分析。本研究不足之处在于仅利用基线时测得的尿酸水平对个体进行分组,未考虑尿酸水平的变化;其次,降尿酸药物,利尿剂等药物使用可影响尿酸水平,但由于基线调查时用药详情缺失较多,所以未进行调整。这可能会过高或过低估计高尿酸血症与心血管病死亡之间的真实关联。

综上所述,本研究显示高尿酸血症可以独立增加 T2DM 患者心血管病死亡的风险。在降低 T2DM 心血管病死亡率方面,除了应注意糖代谢、脂代谢紊乱,减轻体重,控制血压外,也应该注意尿酸的代谢,并予以重视和及早处理。建议在基本公共卫生服务 T2DM 患者的管理内容中增加高尿酸血症的监测与管理。

## 参考文献

[1] Sheikhbahei S, Fotouhi A, Hafezi-Nejad N, et al. Serum uric acid, the metabolic syndrome, and the risk of chronic kidney disease in

patients with type 2 diabetes[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2014, 12(2):102-109.

- [2] 孙琳,王桂侠,郭蔚莹.高尿酸血症研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(4):1034-1038.
- [3] 隋森,张毅,杨晓辉,等.老年 2 型糖尿病患者尿酸水平与颈动脉硬化病变变的关系研究[J].检验医学与临床,2017,14(3):413-415.
- [4] Kushiya A, Tanaka K, Hara S, et al. Linking uric acid metabolism to diabetic complications[J]. World J Diabetes, 2014, 5(6):787-795.
- [5] Zoppini G, Targher G, Negri C, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2009, 32(9):1716-1720.
- [6] Ong G, Davis WA, Davis TME. Serum uric acid doesn't predict cardiovascular or all cause mortality in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study[J]. Diabetologia, 2010, 53(7):1288-1294.
- [7] Panero F, Gruden G, Perotto M, et al. Uric acid is not an independent predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a population-based study[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(1):183-188.
- [8] Ilundain-Gonzalez AI, Gimeno-Orna JA, Saenz-Abad D, et al. Impact of uric acid levels on the risk of long-term cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2018, 65(6):335-341.
- [9] 顾亦斌,薛雨星,盛红艳,等.2013 年常熟市 2 型糖尿病患者的血糖,血脂及血压控制情况及影响因素分析[J].实用预防医学,2019,26(7):836-840.
- [10] 中华医学会糖尿病学会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J].中国实用农村医生杂志,2012,19(4):1-15.
- [11] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-248.
- [12] 中华人民共和国卫生部疾病控制司.中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M].北京:人民卫生出版社,2006:1-20.
- [13] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会,中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.
- [15] 潘晓群,张永青,苏健,等.江苏省 2 型糖尿病患者遵医行为及影响因素分析[J].中国慢性病预防与控制,2019,27(8):585-588.
- [16] Spiga R, Marini MA, Mancuso E, et al. Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway in HepG2 cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(6):1241-1249.
- [17] Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease[J]. Semin Nephrol, 2005, 25(1):39-42.
- [18] 蔡晓凌,陈祎霁,韩斐斐,等.高尿酸血症与 2 型糖尿病[J].中国心血管杂志,2016,21(1):8-10.

收稿日期:2020-06-29