

儿童高尿酸血症与心血管代谢异常发生风险

叶佩玉¹ 赵小元² 闫银坤¹ 肖培¹ 侯冬青² 朱忠信³ 郁兆仓⁴ 王宏健⁵
高爱钰⁶ 程红² 米杰¹

¹国家儿童医学中心儿童慢病管理中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045; ²首都儿科研究所流行病学研究室,北京 100020; ³北京市密云区中小学卫生保健所 101500; ⁴北京市通州区中小学卫生保健所 101100; ⁵北京市房山区中小学卫生保健所 102400; ⁶北京市东城区中小学卫生保健所 100009

叶佩玉、赵小元和闫银坤对本文有同等贡献

通信作者:米杰, Email:jiemi12@vip.sina.com

【摘要】目的 了解儿童高尿酸血症与心血管代谢异常发生风险的关系。方法 研究对象来自“儿童青少年心血管与骨健康促进项目”,该项目于2017年采用分层整群抽样的方法对北京市15 391名6~16岁儿童开展基线调查,并于2019年进行随访调查。采用多因素logistic模型分析基线尿酸水平及高尿酸持续状态与高血压、高血糖、血脂异常等心血管代谢异常发生风险的关系。结果 共8 807名研究对象(男童4 376名,女童4 431名)纳入本研究,基线年龄(11.1±3.3)岁。调整混杂因素后,尿酸第三、四分位发生高血压的风险是第一分位的1.39倍(95%CI:1.11~1.75)和1.56倍(95%CI:1.19~1.81),尿酸第二、三、四分位发生高LDL-C的风险是第一分位的1.88倍(95%CI:1.16~3.05)、1.98倍(95%CI:1.23~3.17)和2.25倍(95%CI:1.42~3.57);尿酸水平每增加1个标准差,高血压和高LDL-C发生风险分别增加17%(OR=1.17, 95%CI:1.97~1.27)和27%(OR=1.27, 95%CI:1.11~1.45);尿酸水平每增加10 μmol/L,高血压和高LDL-C的发生风险分别增加2.1%(OR=1.021, 95%CI:1.011~1.030)和2.9%(OR=1.029, 95%CI:1.013~1.046);按性别分层分析,男女童之间结果基本一致。调整混杂因素后,高尿酸血症新发组和持续异常组高血压的发生风险是持续正常组的1.32倍(95%CI:1.09~1.60)和1.50倍(95%CI:1.05~2.16),高TC的发生风险是持续正常组的1.90倍(95%CI:1.38~2.60)和2.96倍(95%CI:1.58~5.52),高LDL-C的发生风险是持续正常组的1.78倍(95%CI:1.26~2.51)和2.84倍(95%CI:1.60~5.03)。结论 儿童高尿酸水平及持续高尿酸血症,可增加高血压、高TC及高LDL-C的发生风险。保持正常尿酸水平有助于心血管疾病的早期预防。

【关键词】 儿童; 高尿酸血症; 心血管代谢异常; 队列研究

基金项目:国家自然科学基金(81973110,81803254)

Association between hyperuricemia and incidence risk for cardiometabolic abnormality in children

Ye Peiyu¹, Zhao Xiaoyuan², Yan Yinkun¹, Xiao Pei¹, Hou Dongqing², Zhu Zhongxin³, Yu Zhaocang⁴, Wang Hongjian⁵, Gao Aiyu⁶, Cheng Hong², Mi Jie¹

¹Department of Non-communicable Disease Management, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; ²Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China; ³Beijing Miyun Primary and Secondary School

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200825-01094

收稿日期 2020-08-25 本文编辑 李银鸽

引用本文:叶佩玉,赵小元,闫银坤,等. 儿童高尿酸血症与心血管代谢异常发生风险[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(3): 433-439. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200825-01094.



Health Center, Beijing 101500, China; ⁴ Beijing Tongzhou Primary and Secondary School Health Center, Beijing 101100, China; ⁵ Beijing Fangshan Primary and Secondary School Health Center, Beijing 102400, China; ⁶ Beijing Dongcheng Primary and Secondary School Health Center, Beijing 100009, China
Ye Peiyu, Zhao Xiaoyuan and Yan Yinkun contributed equally to the article
Corresponding author: Mi Jie, Email: jiemi12@vip.sina.com

【 Abstract 】 Objective To investigate the relationships between hyperuricemia and the incidence risk for cardiometabolic abnormality in children. **Methods** Data were obtained from School-based Cardiovascular and Bone Health Promotion Program. In 2017, a total of 15 391 children aged 6-16 years in Beijing were selected through stratified cluster sampling at baseline survey. Follow-up investigation was conducted in 2019. Logistic regression model was used to analyze the relationships of uric acid quartiles and change in uric acid levels with incidence risks for cardiometabolic abnormality (hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia). **Results** A total of 8 807 children (4 376 boys, 4 431 girls) were included in the analysis, the average age of the children was (11.1±3.3) years at baseline survey. The adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) of incidence risk for hypertension in the third and fourth quartiles of the UA were 1.39 (1.11-1.75) and 1.56 (1.19-1.81), respectively. The ORs and 95% CIs of risk for high LDL-C in the second, third and fourth quartiles were 1.88 (1.16-3.05), 1.98 (1.23-3.17) and 2.25 (1.42-3.57). The uric acid level increased by one standard deviation, the risk increased by 17% for hypertension and 27% for high LDL-C. The uric acid level increased by 10 μmol/L, the risk increased by 2.1% for hypertension and 2.9% for high LDL-C. The gender-stratified analysis showed that the similar results. The ORs and 95% CIs were 1.32 (1.09-1.60) and 1.50 (1.05-2.16) for hypertension, 1.90 (1.38-2.60) and 2.96 (1.58-5.52) for high TC, 1.78 (1.26-2.51) and 2.84 (1.60-5.03) for high LDL-C in the groups of newly diagnosed hyperuricemia and persistent hyperuricemia. **Conclusions** Higher uric acid level was associated with increased incidence risks for hypertension, abnormal TC and LDL-C. Maintaining optimal uric acid level by children might contribute to the early prevention of cardiovascular diseases.

【 Key words 】 Children; Hyperuricemia; Cardiometabolic abnormality; Cohort study

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81973110, 81803254)

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤代谢的终产物,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是嘌呤代谢障碍使尿酸生成过多和(或)排泄减少所致的一种代谢紊乱性疾病。HUA可引起痛风和慢性肾脏疾病^[1-2],且增加高血压、糖尿病等心脑血管疾病的发生风险^[3-4],是过早死亡的独立预测因子^[5]。随着社会经济水平的发展,人们的饮食结构和生活方式发生变化,HUA发病率明显上升且呈现低龄化趋势^[6-7]。迄今在儿童人群开展的现况研究发现,HUA与肥胖密切相关^[8],但儿童尿酸水平及HUA与心血管代谢异常是否存在关联尚不清楚,且缺乏大样本的前瞻性研究证据。研究儿童期HUA与心血管代谢异常的关系对慢病防治窗口前移具有重要意义,因此本研究利用儿童青少年心血管与骨健康促进项目(School-based Cardiovascular and Bone Health Promotion Program, SCVBH)队列人群的随访数据,探讨儿童尿酸水平及HUA持续状态与心血管代谢异常发生风险的关系。

对象与方法

1. 研究对象: SCVBH项目是在北京地区开展

的一项旨在了解北京市学龄儿童心血管与骨健康状况的变化及其相关影响因素的前瞻性队列研究,研究方案详见文献[9]。该项目采用分层整群抽样的方法于2017年11月至2018年1月在北京市东城、房山、密云和通州区的30所学校开展基线调查,共15 391名6~16岁儿童参加问卷调查及体格检查,并于2019年11月至2020年1月对该人群进行随访调查,共随访12 984人。本研究排除基线或随访调查未完成血标本采集,且血压、血糖、血脂及尿酸数据缺失者共4 177人,最终共纳入8 807人进行分析。排除人群平均年龄(10.8 vs. 11.1, $P < 0.001$)略小于纳入人群,女童占比(48.8% vs. 50.3%, $P > 0.05$)与纳入人群差异无统计学意义。研究方案已获首都儿科研究所伦理委员会批准(批号: SHERLL2016026),研究对象及其监护人均已阅读并签署知情同意书。

2. 研究方法:

(1) 问卷调查: 基线与随访时点均通过结构化问卷收集研究对象的一般人口学特征(出生日期、性别)及生活行为因素包括膳食行为、运动、青春期发育、吸烟和饮酒等信息。调查问卷研究预调查阶段已通过信效度检验。

(2)体格检查:①身高、体重:受试者穿轻薄衣物,使用身高体重仪测量并计算 $BMI=体重(kg)/身高(m)^2$ 。②血压:使用经过美国医疗器械协会(American Association of Medical Instrumentation, AMMI)验证的欧姆龙 HBP-1300 电子血压计(日本 Omron 公司)测量血压。要求受试者测量前安静休息 15~30 min,排空膀胱后测量坐位右上臂肱动脉血压,连续测量血压 3 次,每两次间隔 1 min 并抬高右臂 5~6 s,记录 SBP、DBP 和心率,取后两次平均值进行分析。

(3)静脉血采集及检测:2 次调查均采集了空腹 12 h 后的静脉血 5 ml,静置 30 min 后,1 509.3×g 离心 10 min,分离血清,冷藏运输至中心实验室使用日立 7080 全自动生化检测仪进行相关指标检测。血糖采用己糖激酶法、TC 和 TG 采用酶法、HDL-C 和 LDL-C 采用终点法分别于基线和随访时点在同一实验平台完成检测。而尿酸为基线标本-80 ℃保存 2 年,与随访时点采集标本均使用酶法同时完成检测。

3. 定义与评价标准:根据综述文献报道^[8],尿酸水平与性别、BMI、膳食、运动及生活行为习惯等密切相关,且这些因素均可能与心血管代谢异常有关,因此本研究在分析相关性时考虑到以下变量:

(1)生活行为因素定义:①理想膳食行为:包括蔬菜/水果 ≥ 1 次/d;水产品(鱼虾蟹贝类) ≥ 1 次/周;全谷物食品 ≥ 1 次/d;豆/奶制品 ≥ 1 次/d;含糖饮料 < 1 次/周。将以上 5 种食品的摄入行为分为:理想(满足 4~5 项)、一般(满足 2~3 项)和较差(满足 ≤ 1 项)。②理想运动:平均每天中高强度运动 ≥ 60 min(如:跑步、足球、篮球、游泳等体能消耗大,呼吸较平时急促、心率增加且出汗的身体活动)。③青春期状态:基线与随访时点分别按照问卷调查结果是否出现遗精(男生)或初潮(女生)分为进入青春期和未进入青春期。④尝试吸烟:参照美国心脏协会儿童青少年吸烟定义^[10]结合北京学生实际情况,定义为近 1 个月吸过 ≥ 1 支完整香烟。⑤尝试饮酒:参考 WHO“全球学校学生健康调查”^[11],定义为近 1 个月饮过 ≥ 1 个标准量的白酒 50 ml 或啤酒 1 听或葡萄酒 120 ml。

(2)诊断标准:①高血压:根据《中国 3~17 岁儿童性别、年龄别和身高别血压参照标准》,SBP 和/或 DBP \geq 性别、年龄别及身高别 P_{95} 或正服用降压药物定义为高血压^[12]。②高血糖:FPG ≥ 5.6 mmol/L 或正服用降血糖药物^[13]。③血脂异常:采用“中国儿童

血脂异常参考切点”进行判定,高 TC、LDL-C 和 TG 定义为检测结果 \geq 性别和年龄别边缘升高切点,低 HDL-C 为检测结果 \leq 性别和年龄别降低切点^[14]。

④HUA:采用《诸福棠实用儿科学》中的诊断切点,即 UA ≥ 416 $\mu\text{mol/L}$ ^[15],并依据基线与随访 HUA 将儿童分为:持续正常组 6 347 人(基线与随访 UA 均正常)、逆转组 139 人(基线 HUA 随访 UA 正常)、新发组 1 995 人(基线 UA 正常随访 HUA)和持续异常组 326 人(基线与随访均为 HUA)。

4. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用 t 检验。定性资料用频数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。考虑儿童 UA 水平随年龄变化,将基线 UA 水平转换为调整性别、年龄的标准正态离差(Z 值)并进行四分位分组。采用多因素 logistic 回归模型,采用 OR 值(95%CI)描述基线尿酸水平和 HUA 持续状态分别与心血管代谢异常发生风险的关联。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访人群基本特征:共纳入 8 807 名研究对象(男童占 49.7%),基线年龄(11.1 \pm 3.3)岁。无论基线还是随访时点,男童 BMI、UA、HUA、高血压、高血糖、高 TG、低 HDL-C 患病率、尝试吸烟和尝试饮酒率均较高,但身体活动充足比例高于女童;而女童高 TC 患病率及进入青春期的比例高于男童,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2. 基线 UA 水平与心血管代谢异常发生风险:将基线 UA 水平 Z 值进行四分位分组,随着 UA 水平升高,高血压、高 TG、高 LDL-C 和低 HDL-C 的发生率呈上升趋势(趋势 $P < 0.05$);而未观察到 UA 水平与高血糖和高 TC 发生率的统计学关联。见图 1。

采用多因素 logistic 模型分析基线 UA 水平预测心血管代谢异常发生风险,调整性别、基线和随访时点的 BMI、青春期状态、膳食、运动、吸烟、饮酒后,以基线 UA 最低分位组作为参照,UA 最高分位组发生高血压的风险增加 56%(男童:59%;女童:49%),发生高 LDL-C 的风险增加 125%(男童:76%;女童:294%);UA 水平每增加一个标准差,高血压和高 LDL-C 的发生风险分别增加 17%(男童:18%;女童:16%)和 27%(男童:21%;女童:33%);UA 水平每增加 10 $\mu\text{mol/L}$,高血压和高 LDL-C 的发生风险分别增加 2.1%(男童:1.9%;女童:1.9%)和 2.9%

表 1 研究对象基线与随访的基本特征

特征与检测指标	基 线					随 访				
	合计 (n=8 807)	男童 (n=4 376)	女童 (n=4 431)	t/χ^2 值	P 值	合计 (n=8 807)	男童 (n=4 376)	女童 (n=4 431)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	11.1±3.3	11.0±3.3	11.1±3.3	-1.615	0.539	13.0±3.3	13.0±3.3	13.0±3.3	-0.721	0.471
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	20.4±4.7	20.9±4.9	19.8±4.4	10.615	<0.001	21.5±5.5	22.2±5.8	20.8±5.0	11.889	<0.001
尿酸(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	264.1±90.5	280.5±97.6	247.9±79.6	17.149	<0.001	365.1±89.8	396.5±96.7	334.0±69.7	34.806	<0.001
高尿酸血症(%)	465(5.3)	385(8.8)	80(1.8)	215.255	<0.001	2 321(26.4)	1 763(40.3)	558(12.6)	868.559	<0.001
高血压(%)	1 343(15.2)	734(16.8)	609(13.7)	15.632	<0.001	1 292(14.7)	746(17.0)	546(12.3)	39.049	<0.001
高血糖(%)	952(10.8)	608(13.9)	344(7.8)	85.825	<0.001	957(10.9)	562(12.8)	395(8.9)	34.902	<0.001
高TC(%)	210(2.4)	85(1.9)	125(2.8)	7.293	0.007	369(4.2)	146(3.3)	223(5.0)	15.817	<0.001
高TG(%)	358(4.1)	259(5.9)	99(2.2)	76.678	<0.001	324(3.7)	239(5.5)	85(1.9)	77.944	<0.001
高LDL-C(%)	218(2.5)	116(2.7)	102(2.3)	1.114	0.291	310(3.5)	180(4.1)	130(2.9)	8.997	0.003
低HDL-C(%)	1 272(14.4)	909(20.8)	363(8.2)	282.126	<0.001	640(7.3)	479(11.0)	161(3.6)	174.588	<0.001
出现初潮/遗精(%)	2 520(28.6)	486(11.1)	2 034(45.9)	1 305.171	<0.001	3 287(37.3)	760(17.4)	2 727(57.1)	1 483.097	<0.001
身体活动充足(%)	492(5.6)	340(7.8)	152(3.4)	79.164	<0.001	320(3.6)	181(4.1)	139(3.1)	8.352	0.015
膳食行为理想(%)	1 639(18.6)	829(18.9)	810(18.3)	0.641	0.423	1 809(20.5)	954(21.8)	855(19.3)	8.338	0.004
尝试吸烟(%)	74(0.8)	64(1.5)	10(0.2)	41.216	<0.001	133(1.5)	118(2.7)	15(0.3)	117.292	<0.001
尝试饮酒(%)	191(2.2)	151(3.5)	40(0.9)	68.014	<0.001	381(4.3)	298(6.8)	83(1.9)	168.588	<0.001

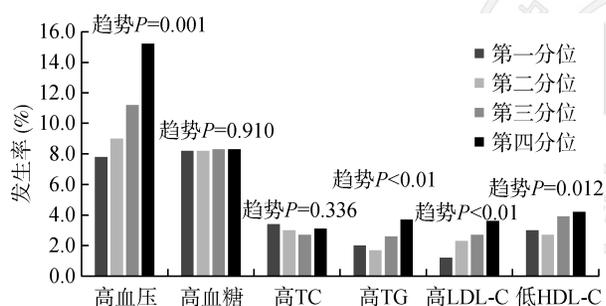


图 1 基线尿酸四分位与心血管代谢异常发生率

(男童:2.2%;女童:3.8%)。见表 2。

3. HUA 持续状态与心血管代谢异常发生风险:采用多因素 logistic 模型,调整性别、年龄、基线和随访时点的 BMI、青春期状态、膳食、运动、吸烟、饮酒,以 UA 持续正常组作为参照,HUA 新发组和持续异常组高血压的发生风险是参照组的 1.32 倍和 1.50 倍,高 TC 的发生风险是参照组的 1.90 倍和 2.96 倍,高 LDL-C 的发生风险是参照组的 1.78 倍和 2.84 倍;而 HUA 逆转组其高血压等心血管代谢异常发生风险均未增加。见表 3。

讨 论

随着社会经济的发展,人们饮食结构和生活方式发生改变,高嘌呤高蛋白饮食增加,静态活动时间增加而体力活动不足,HUA 发病率明显上升且呈现低龄化趋势^[6-7]。国内已开展多项儿童

HUA 患病率的流行病学调查,不同地区不同特征儿童人群 HUA 患病率报道为 10.1%~40.7%^[16-19],提示不同地区儿童 HUA 患病率差异较大,其原因可能与诊断标准、饮食习惯及人群特征等有关。本研究随访时点儿童青少年 HUA 患病率为 26.4%,且男童高于女童。激素分泌不同可能是导致 HUA 患病率性别差异的原因。

HUA 是心血管疾病的独立危险因素。虽然 UA 没有作为代谢综合征(MS)的组分之一,但 HUA 与 MS 或 MS 各组分存在密切联系。一项囊括 34 篇高质量研究的 Meta 分析结果显示,儿童 UA 水平与 MS 各组分存在显著的相关关系,UA 水平与 SBP、DBP、FPG 及 TG 水平呈正相关,而与 HDL-C 水平呈负相关^[8];韩国国家健康与营养调查报告显示,10~18 岁儿童 HUA 组 MS 患病风险是 UA 水平正常儿童的 3.05 倍(95%CI: 1.17~17.92)^[20]。国内有关儿童 HUA 与心血管代谢异常的研究较少且多为横断面研究。山东地区一项对 9 371 名 13~19 岁儿童青少年的调查结果显示,HUA 组儿童其 MS、高血压和血脂异常患病率均高于 UA 正常儿童^[17]。新疆地区一项对 3 778 名 10~15 岁儿童青少年的研究结果显示,调整相关危险因素后 UA 仍可增加高血压发生风险^[21]。本团队前期针对北京市肥胖儿童的调查发现,肥胖儿童 UA 水平与多项心血管危险因素存在密切关联,调整相关危险因素后,男童高 UA 水平与高 TG 发生风险存在关联,而女童高 UA 水平与高

表 2 基线尿酸四分位与儿童心血管代谢异常发生风险[OR 值(95%CI)]^{a,b}

结果变量	总人群	男童	女童
高血压 ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	1.20(0.94~1.52)	1.28(0.93~1.77)	1.10(0.77~1.57)
第三分位	1.39(1.11~1.75)	1.49(1.09~2.03)	1.28(0.90~1.80)
第四分位	1.56(1.24~1.95)	1.59(1.17~2.15)	1.49(1.07~2.08)
增加 1 个标准差	1.17(1.09~1.27)	1.18(1.06~1.31)	1.16(1.03~1.30)
10 μmol/L	1.021(1.011~1.030)	1.019(1.007~1.032)	1.019(1.004~1.034)
高血糖 ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	0.97(0.77~1.22)	1.01(0.74~1.39)	0.93(0.66~1.32)
第三分位	0.96(0.76~1.20)	1.09(0.80~1.48)	0.82(0.58~1.17)
第四分位	0.92(0.73~1.17)	0.83(0.60~1.15)	1.05(0.74~1.47)
增加 1 个标准差	0.94(0.87~1.03)	0.90(0.80~1.004)	1.00(0.89~1.14)
10 μmol/L	0.993(0.983~1.003)	0.988(0.975~1.000)	1.001(0.985~1.017)
高 TC ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	0.93(0.67~1.31)	0.84(0.49~1.42)	1.06(0.68~1.64)
第三分位	0.74(0.52~1.06)	0.66(0.38~1.15)	0.85(0.54~1.34)
第四分位	0.87(0.62~1.24)	0.77(0.45~1.33)	1.00(0.63~1.59)
增加 1 个标准差	0.94(0.83~1.07)	0.91(0.75~1.11)	0.99(0.83~1.17)
10 μmol/L	0.995(0.979~1.011)	0.990(0.968~1.012)	0.998(0.977~1.020)
高 TG ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	0.79(0.50~1.25)	0.71(0.41~1.23)	1.03(0.44~2.41)
第三分位	1.10(0.72~1.66)	1.01(0.61~1.65)	1.35(0.63~2.92)
第四分位	1.34(0.90~2.00)	1.16(0.72~1.87)	1.87(0.90~3.87)
增加 1 个标准差	1.09(0.95~1.25)	0.99(0.83~1.18)	1.26(1.04~1.54)
10 μmol/L	1.009(0.993~1.026)	0.999(0.979~1.019)	1.031(1.005~1.057)
高 LDL-C ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	1.88(1.16~3.05)	1.39(0.77~2.51)	3.64(1.46~9.07)
第三分位	1.98(1.23~3.17)	1.53(0.87~2.71)	3.61(1.47~8.88)
第四分位	2.25(1.42~3.57)	1.76(1.02~3.05)	3.94(1.61~9.61)
增加 1 个标准差	1.27(1.11~1.45)	1.21(1.01~1.45)	1.33(1.10~1.62)
10 μmol/L	1.029(1.013~1.046)	1.022(1.001~1.044)	1.038(1.013~1.064)
低 HDL-C ^c			
第一分位	1.00	1.00	1.00
第二分位	0.91(0.62~1.35)	0.75(0.46~1.21)	1.40(0.71~2.73)
第三分位	1.30(0.91~1.85)	1.33(0.87~2.04)	1.27(0.65~2.49)
第四分位	1.12(0.78~1.61)	0.86(0.54~1.36)	1.81(0.97~3.38)
增加 1 个标准差	1.05(0.93~1.19)	1.02(0.87~1.19)	1.11(0.91~1.35)
10 μmol/L	1.004(0.990~1.019)	1.002(0.984~1.021)	1.014(0.988~1.040)

注：^a调整性别、年龄计算基线尿酸的 Z 值并进行四分位分组；^b调整性别(分男、女童时除外)、基线和随访 BMI、青春期状态、膳食、运动、吸烟、饮酒；^c排除基线已患相应心血管代谢危险因素的研究对象

TC、高 TG 及高 LDL-C 均存在关联^[18]。

本研究发现,随着儿童基线 UA 水平上升,2 年

高血压和高 LDL-C 的发生风险增加。进一步分析随访期间 UA 水平变化与心血管代谢异常的发生风险,发现 HUA 新发组和持续异常组可增加高血压、高 TC 和高 LDL-C 的发生风险。但是,如果 HUA 儿童 UA 水平恢复正常,则其高血压、高 TC 和高 LDL-C 的发生风险均不会增加,提示对 HUA 儿童进行早期干预可降低心血管代谢异常的发生风险。尽管成年人研究证明 HUA 可增加糖尿病的发生风险^[4],但本研究尚未发现儿童 UA 与高血糖发生风险之间的关联,其他研究同样没有发现儿童 UA 与高血糖发生风险之间的关联^[17],其原因有待进一步研究。

多项动物和细胞研究表明,HUA 引起心血管代谢异常的机制可能是:UA 水平过高可引起氧化应激反应,进而导致血管内皮损伤,激活血小板,进一步诱导内皮功能紊乱;同时,HUA 可通过激活肾素-血管紧张素系统,减少一氧化氮生成量,致血管平滑肌细胞重塑、促进炎症反应及相关代谢功能紊乱^[7],从而导致高血压、血脂异常等心血管代谢疾病的发生发展。

本研究前瞻性分析儿童 UA 水平及 HUA 持续状态与心血管代谢异常发生风险的关系,但仍存在一定的局限性。首先,研究对象来自北京地区,不同地区儿童 HUA 及心血管代谢异常患病率有差异,研究结果外推时需谨慎;其次,随访时间相对较短,新发血脂异常的儿童人数较少,按性别分层进行统计分析时,统计效能偏低;此外,队列研究存在一定的失访人群,研究中的失访现象可能会导致研究结果的偏差,并引起失访偏倚。

综上所述,儿童高 UA 水平及持续 HUA 可增加高血压、高 TC 和高 LDL-C 的发生风险。因而,应通过合理饮食和运动将儿童 UA 水平控制在适宜范围,以促进儿童心血管健康,降低未来

心血管疾病的发生风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

表 3 高尿酸血症持续状态与儿童心血管代谢异常发生率及发生风险

变 量	人数	发生率 (%)	模型 1		模型 2	
			OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
高血压 ^a						
持续正常组	5 481	8.4	1.00		1.00	
逆转组	106	10.4	1.33(0.70~2.52)	0.379	0.99(0.51~1.90)	0.967
新发组	1 622	16.6	2.20(1.85~2.63)	<0.001	1.32(1.09~1.60)	0.005
持续异常组	255	23.1	3.40(2.45~4.72)	<0.001	1.50(1.05~2.16)	0.028
高血糖 ^a						
持续正常组	5 763	7.7	1.00		1.00	
逆转组	131	3.1	0.39(0.14~1.07)	0.066	0.36(0.13~1.00)	0.049
新发组	1 682	10.6	1.38(1.14~1.69)	0.001	1.23(1.00~1.51)	0.056
持续异常组	279	7.9	1.01(0.63~1.60)	0.983	0.81(0.50~1.32)	0.394
高 TC ^a						
持续正常组	6 171	2.9	1.00		1.00	
逆转组	137	2.9	1.57(0.57~4.36)	0.382	1.64(0.59~4.58)	0.343
新发组	1 950	3.7	1.87(1.38~2.51)	<0.001	1.90(1.38~2.60)	<0.001
持续异常组	320	4.4	2.89(1.60~5.24)	<0.001	2.96(1.58~5.52)	0.001
高 TC ^a						
持续正常组	6 186	1.8	1.00		1.00	
逆转组	133	3.8	2.61(1.03~6.64)	0.044	1.63(0.62~4.27)	0.320
新发组	1 832	4.0	2.35(1.70~3.27)	<0.001	1.47(1.04~2.08)	0.030
持续异常组	280	6.1	3.93(2.22~6.97)	<0.001	1.71(0.92~3.17)	0.090
高 LDL-C ^a						
持续正常组	6 184	1.8	1.00		1.00	
逆转组	137	2.9	2.19(0.78~6.13)	0.134	1.68(0.59~4.77)	0.327
新发组	1 934	3.9	2.52(1.82~3.49)	<0.001	1.78(1.26~2.51)	0.001
持续异常组	315	6.7	5.20(3.05~8.86)	<0.001	2.84(1.60~5.03)	<0.001
低 HDL-C ^a						
持续正常组	5 676	2.8	1.00		1.00	
逆转组	112	6.3	1.81(0.82~4.03)	0.144	1.28(0.57~2.90)	0.552
新发组	1 515	5.2	1.47(1.09~1.98)	0.012	1.02(0.74~1.40)	0.923
持续异常组	215	5.6	1.38(0.74~2.60)	0.315	0.73(0.38~1.42)	0.356

注：^a排除基线已患相应心血管代谢危险因素的研究对象；模型 1：调整性别、年龄；模型 2：调整性别、年龄、基线和随访 BMI、青春期状态、膳食、运动、吸烟、饮酒

志谢 北京市东城区中小学卫生保健所(陈海华、石晓燕、陈春宇、付鹏翀);北京市密云区中小学卫生保健所(王莲革、尹钱、崔海洪、聂长琳);北京市通州区中小学卫生保健所(李建辉、韩卫民、王景波);北京市房山区中小学卫生保健所(李宁翔、高素梅);首都儿科研究所(陈芳芳、黄贵民、刘军廷、王文鹏);北京市教育委员会(宋玉珍);参加项目的所有学生及家长

参 考 文 献

[1] Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 984-992. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.06.015.

[2] Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia,

acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 851-865. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009.

[3] 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.

[4] Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, et al. "Metabolically healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese Cohort study[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(11):1997-2008. DOI:10.1002/oby.22000.

[5] Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 123. DOI: 10.1186/

- s12916-017-0890-9.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001. Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019) [J]. Chin J Endocrinol Metab, 2020, 36(1):1-13. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
- [7] 徐洁, 毛建华. 儿童高尿酸血症与高血压关系的研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(11): 914-919. DOI: 10.19538/j.ek2018110624. Xu J, Mao JH. The relationship between hyperuricemia and hypertension in children and adolescents[J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(11): 914-919. DOI: 10.19538/j.ek2018110624.
- [8] Goli P, Riahi R, Daniali SS, et al. Association of serum uric acid concentration with components of pediatric metabolic syndrome: A systematic review and Meta-analysis[J]. J Res Med Sci, 2020, 25:43. DOI:10.4103/jrms.JRMS_733_19.
- [9] 侯冬青, 高爱钰, 朱忠信, 等. 儿童青少年心血管与骨健康促进项目基线特征[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(11): 1117-1123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.11.005. Hou DQ, Gao AY, Zhu ZX, et al. The baseline characteristics of school-based cardiovascular and bone health promotion program in Beijing[J]. Chin J Prev Med, 2018, 52(11): 1117-1123. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.11.005.
- [10] Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N, et al. Cardiovascular health promotion in children: challenges and opportunities for 2020 and beyond: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 134(12):e236-255. DOI:10.1161/CIR.0000000000000441.
- [11] Brener ND, Kann L, Kinchen SA, et al. Methodology of the youth risk behavior surveillance system[J]. MMWR Recomm Rep, 2004, 53(RR-12):1-13.
- [12] 范晖, 闫银坤, 米杰. 中国3~17岁儿童性别、年龄别和身高别血压参照标准[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(5): 428-435. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.05.009. Fan H, Yan YK, Mi J. Updating blood pressure references for Chinese children aged 3-17 years[J]. Chin J Hypert, 2017, 25(5): 428-435. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.05.009.
- [13] Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity[J]. Circulation, 2009, 120(16): 1640-1645. DOI: 10.1161/circulationaha.109.192644.
- [14] 肖培, 程红, 侯冬青, 等. 中国儿童青少年血脂异常诊断切点的比较研究[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(1):62-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.012. Xiao P, Cheng H, Hou DQ, et al. A comparative study on diagnostic cut points of dyslipidemia in children and adolescents in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(1): 62-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.012.
- [15] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002:2686-2687. Hu YM, Jiang ZF. Zhu Futang textbook of pediatrics[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 2686-2687.
- [16] Li N, Zhang S, Li WQ, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China[J]. Sci Rep, 2017, 7: 9448. DOI: 10.1038/s41598-017-10120-8.
- [17] Lu J, Sun WY, Cui LL, et al. A cross-sectional study on uric acid levels among Chinese adolescents[J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(3): 441-446. DOI: 10.1007/s00467-019-04357-w.
- [18] 马美红, 马远明, 陈建华. 对惠州地区10 446例青少年血尿酸水平的调查分析[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(18): 120-122. DOI:10.3969/j.issn.2095-7629.2017.18.087. Ma MH, Ma YM, Chen JH. The uric acid level in 10 446 children and adolescents in Huizhou[J]. Contemp Med Forum, 2017, 15(18): 120-122. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2017.18.087.
- [19] 闫银坤, 侯冬青, 段佳丽, 等. 肥胖儿童尿酸水平与心血管代谢异常及非酒精性脂肪肝的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(13):1000-1003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.13.011. Yan YK, Hou DQ, Duan JL, et al. The association between uric acid levels and cardiovascular metabolic disorders and non-alcohol fatty liver disease among obese children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(13):1000-1003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.13.011.
- [20] Lee JH. Prevalence of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors in Korean children and adolescents: analysis based on the 2016-2017 Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(8): 317-323. DOI:10.3345/kjp.2019.00444.
- [21] Pan S, He CH, Ma YT, et al. Serum uric acid levels are associated with high blood pressure in Chinese children and adolescents aged 10-15 years[J]. J Hypertens, 2014, 32(5):998-1003. DOI:10.1097/HJH.0000000000000126.