



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.013

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.013

· 论著 ·

非酒精性脂肪性肝病患者血清尿酸水平与代谢综合征的相关性分析

高丽君 朱大龙 周卫红 毕艳 王静 冯文焕

[摘要] **目的** 探讨非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者血清尿酸水平与代谢综合征 (MS) 的关系。**方法** 选取参加体检的 NAFLD 患者 1 716 例, 根据是否合并 MS 分为 MS 组 (860 例) 和非 MS 组 (856 例), 测定其身高、体重、BMI、腰围和血压; 检测其空腹血糖 (FPG)、血清尿酸、总胆固醇 (TC)、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)、ALT 和肌酐 (SCr) 并进行比较。再将其分为正常尿酸组 (1 143 例) 和高尿酸血症组 (573 例), 比较两组的 MS 组分。**结果** 与非 MS 组比较, MS 组患者的腰围、BMI、收缩压、舒张压、FPG、TG、TC、尿酸水平明显升高, HDL-C 明显降低 ($P < 0.01$)。MS 组伴发高尿酸血症、高血压病、糖尿病及肾结石的患者比例高于非 MS 组 ($P < 0.01$)。高尿酸血症组的腰围、收缩压、血清 TG 明显高于正常尿酸组 ($P < 0.05$), 血清 FPG 和 HDL-C 水平低于正常尿酸组 ($P < 0.01$), 剔除糖尿病患者后两组 FPG 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NAFLD 患者的血清尿酸水平与血压、腰围、TG 呈正相关, 与 FPG 及 HDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$); 高尿酸血症为 NAFLD 患者发生 MS 的独立危险因素 ($OR = 1.785, P < 0.001$)。**结论** NAFLD 合并 MS 患者血清尿酸水平显著升高, 高尿酸血症是 NAFLD 患者伴发 MS 独立危险因素。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病; 高尿酸血症; 代谢综合征

Associations between serum uric acid levels and metabolic syndrome in patients with non-alcoholic fatty liver disease Gao Lijun*, Zhu Dalong, Zhou Weihong, Bi Yan, Wang Jing, Feng Wenhuan. * Department of Endocrinology, Drum Tower Clinical Hospital, Medical School of Southeast University, 210008 Nanjing, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum uric acid levels and metabolic syndrome (MS) in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD). **Methods** A total of 1 716 patients with NAFLD who underwent health examination were divided into MS group (860 cases) and non-MS group (856 cases) according to whether existed MS. Height, weight, BMI, waist circumference (WC) and blood pressure were measured. Serum fasting plasma glucose (FPG), uric acid, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ALT and creatinine (SCr) were detected and compared. They were also divided into normal uric acid group (1 143 cases) and high uric acid group (573 cases) and MS components were compared between the two groups. **Results** Compared with those in the non-MS group, patients in the MS group had higher WC, BMI, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and serum FPG, TG, TC and uric acid levels, but decreased serum HDL-C levels ($P < 0.01$). The ratios of patients with hyperuricemia, hypertension, diabetes and kidney stones were higher in MS group than those in non-MS group ($P < 0.01$). Patients with hyperuricemia had higher WC, SBP, DBP and serum TG levels, but lower serum FPG and HDL-C levels ($P < 0.01$), while no different serum FPG levels existed between the two groups when excluding diabetic patients. Correlation analysis showed that serum uric acid levels were positively correlated with blood pressure, WC and serum TG levels, while negatively correlated with serum FPG and HDL-C levels in all NAFLD patients ($P < 0.05$). Hyperuricemia was an independent risk factor for MS in patients with NAFLD ($OR = 1.785, P < 0.001$). **Conclusion** Patients with NAFLD have higher serum uric acid levels when accompanied by MS. Hyperuricemia is an independent risk factor for MS in patients with NAFLD.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver; Hyperuricemia; Metabolic syndrome

DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.000

基金项目: 江苏省医学重点学科资助项目 (ZDXKB2016012); 南京市医药卫生科研课题 (YKK18067)

作者单位: 210008 江苏南京, 东南大学医学院鼓楼临床医院内分泌科 (高丽君、冯文焕); 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 (朱大龙、毕艳), 体检中心 (周卫红、王静)

通讯作者: 冯文焕, E-mail: fengwh501@163.com

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者心脑血管疾病发病风险增加, 与其伴发代谢综合征 (MS) 相关, MS 组成成分包括中心性肥胖、糖脂代谢紊乱及高血压。尿酸为机体内嘌呤代谢终产物, 在嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍时显著升高, 促发高尿酸血症^[1]。多项研究表明, 血清尿酸水平与 MS 组成成分密切相关^[2-4], 但探讨 NAFLD 患者中两者之间是否存在关联的研究较少^[5]。本研究通过分析南京市 NAFLD 体检人群的临床资料, 分析血清尿酸水平与 MS 的相关性, 旨在为 NAFLD 患者通过干预高尿酸血症预防 MS 的发生提供依据。

对象与方法

1. 对象: 选取 2016 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日在东南大学医学院鼓楼临床医院健康管理中心接受体检的 NAFLD 患者 1 716 例, 其中男 1 468 例, 女 248 例。NAFLD 诊断标准^[6]: (1) 腹部超声检查结果提示肝脏脂肪变性; (2) 排除酗酒; (3) 排除病毒性肝炎等其他原因导致脂肪肝; (4) 不合并其他慢性肝病。排除标准: (1) 合并血液系统疾病及恶性肿瘤; (2) 合并急性感染; (3) 既往有心脑血管疾病病史。MS 诊断参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》^[7] 中的诊断标准, 符合以下 3 项及以上可诊断: (1) 中心型肥胖: 男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 85 cm; (2) 高血糖: 空腹血糖 (FPG) ≥ 6.1 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和 (或) 已确诊为糖尿病并治疗者; (3) 血压 $\geq 130/85$ mmHg 和 (或) 已确诊为高血压并治疗者; (4) 空腹血清甘油三酯 (TG) ≥ 1.7 mmol/L; (5) 空腹高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) < 1.04 mmol/L。高尿酸血症诊断标准^[8]: 空腹血清尿酸水平 > 420 $\mu\text{mol/L}$ 。本研究经东南大学医学院鼓楼临床医院伦理委员会审批通过, 患者均知情同意。

2. 方法: 采用标准方法测量研究对象的身高、体重、腰围和血压, 计算 BMI。所有研究对象均空腹 8 h 后于次日清晨抽取肘静脉血检测血清尿酸、FPG、总胆固醇 (TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、HDL-C、ALT 和肌酐 (SCr), 并于空腹状态下行肝脏超声检查。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 影响因素分析采用 Spearson 相关分析和二分类 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MS 组和非 MS 组临床资料比较: 1 716 例 NAFLD 患者中, 伴发 MS 者 860 例 (MS 组), 其中男 746 例, 女 114 例, 中位年龄 50.01 (40.70, 58.70) 岁; 不伴发 MS 者 (非 MS 组) 856 例, 其中男 722 例, 女 134 例, 中位年龄 48.96 (38.75, 58.80) 岁。与非 MS 组比较, MS 组患者 BMI、腰围、收缩压、舒张压、血清 ALT、FPG、TG、TC 及尿酸水平均明显升高, HDL-C 明显降低 ($P < 0.01$)。MS 组伴发高尿酸血症、高血压病、糖尿病及肾结石的患者比例均高于非 MS 组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2. 正常尿酸组和高尿酸血症组 MS 组成成分比较: 根据血清尿酸水平将 NAFLD 患者分为正常尿酸组和高尿酸血症组比较其 MS 组成成分, 结果显示, 高尿酸血症组患者的腰围、收缩压、舒张压、血清 TG 均明显高于正常尿酸组 ($P < 0.05$), 血清 FPG 和 HDL-C 水平均低于正常尿酸组 ($P < 0.01$), 见表 2。为排除药物影响, 剔除 180 例糖尿病患者后, 高尿酸血症组 (524 例) FPG 为 5.34 (4.91, 5.90) mmol/L, 正常尿酸组 (1 012 例)

表 1 MS 组和非 MS 组临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	腰围 (cm)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
MS 组	860	746/114	50.01 (40.70,58.70)	28.04 (26.12,30.01)	95 (90,100)	140 (131,151)	91 (85,98)
非 MS 组	856	722/134	48.96 (38.75,58.80)	26.34 (24.65,28.20)	88 (84,92)	126 (118,135)	82 (76,88)
<i>P</i> 值		0.158	0.126	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)
MS 组	860	6.16(5.25,7.32)	2.60(1.94,3.69)	5.12(4.54,5.71)	2.74(2.21,3.22)	0.91(0.81,1.00)	20.50(15.70,26.78)
非 MS 组	856	5.17(4.84,5.54)	1.45(1.16,1.78)	4.97(4.40,5.56)	2.73(2.34,3.23)	1.13(1.00,1.29)	18.70(14.50,24.90)
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.002	0.086	<0.001	<0.001

组别	例数	SCr (μmol/L)	尿酸 (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高尿酸血症 [例,(%)]	高血压 [例,(%)]	糖尿病 [例,(%)]	痛风 [例,(%)]	肾结石 [例,(%)]
MS 组	860	72(63,80)	398.89 ± 89.30	342(39.8)	368(42.8)	162(18.8)	8(1.1)	39(5.2)
非 MS 组	856	73(65,80)	372.03 ± 84.72	231(27.0)	141(16.5)	18(2.1)	4(0.6)	22(3.0)
<i>P</i> 值		0.229	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.270	0.036

表 2 正常尿酸组和高尿酸血症组 MS 组成成分比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	腰围 (cm)	收缩压 (mmHg)	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	舒张压 (mmHg)
正常尿酸组	1 143	91 (86, 97)	132 (122, 144)	5.46 (5.01, 6.48)	1.73 (1.30, 2.55)	1.03 (0.89, 1.21)	86 (79, 93)
高尿酸血症组	573	94 (89, 99)	134 (124, 144)	5.39 (4.95, 6.13)	2.29 (1.56, 3.37)	0.95 (0.84, 1.10)	88 (81, 95)
P 值		<0.001	0.034	0.004	<0.001	<0.001	<0.001

FPG 为 5.36 (4.96, 6.09) mmol/L, 两组间比较差异无统计学意义 ($P=0.063$)。

3. NAFLD 患者血清尿酸水平与 MS 组分的相关性分析: Spearson 相关分析结果显示, 血清尿酸水平与收缩压、舒张压、腰围、血清 TG 呈正相关, 与血清 FPG、HDL-C 呈负相关 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 NAFLD 患者血清尿酸水平与 MS 各组分的相关性分析

项目	r 值	P 值
收缩压	0.056	0.020
舒张压	0.124	<0.001
FPG	-0.116	<0.001
腰围	0.205	<0.001
TG	0.214	<0.001
HDL-C	-0.203	<0.001

4. NAFLD 患者血清尿酸水平与 MS 患病风险的关系: 采用二分类 logistic 回归分析, 以 MS 为因变量, 根据尿酸水平将 NAFLD 患者分为正常尿酸组和高尿酸血症组, 校正年龄、性别、BMI、ALT、SCr、高血压病及糖尿病病史, 结果显示, 高尿酸血症是 NAFLD 患者伴发 MS 的独立危险因素, NAFLD 伴高尿酸血症患者 MS 发病风险是尿酸正常者的 1.785 倍 ($OR=1.785$, 95% CI 1.406 ~ 2.266, $P<0.001$)。

讨 论

MS 是一组包括中心性肥胖、高血压、糖脂代谢异常等多种心脑血管疾病代谢危险因素的症候群^[7]。高尿酸血症患者易伴发 MS。2007 年一项研究发现, MS 患病率随血清尿酸水平升高而明显增加, 其在血清尿酸 $<360 \mu\text{mol/L}$ 人群中的患病率为 18.9%, 而在血清尿酸 $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ 人群中高达 70.7%, 并且这种趋势在校正了年龄、性别、饮酒史、BMI、高血压病和糖尿病病史后仍然存在^[9]。合并 MS 的 NAFLD 患者心脑血管疾病发病风险显著增加^[10]。高尿酸血症是否为 NAFLD 这一特定人群伴发 MS 的危险因素尚不明确^[5], 本研究结果显示, NAFLD 合并 MS 者血清尿酸水平明显高于不合并 MS 者, NAFLD 合并高尿酸血症者的腰围、收缩压、舒张压、血清 TG 较尿酸正常组均明显升高, 血清 HDL-C 水平降低。回归分析结果显示, 校正年龄、性别、BMI、ALT、SCr、高血压病及糖尿病病史后, 高尿酸血症仍为 NAFLD 患者合并 MS 的危险

因素, 提示 NAFLD 合并高尿酸血症者易伴发 MS。

MS 的发生与胰岛素抵抗相关, 血清尿酸水平升高使血管内皮细胞一氧化氮合成减少, 内皮功能障碍, 降低内皮细胞葡萄糖摄取和胰岛素利用, 促发胰岛素抵抗^[11-12]; 高尿酸引起氧化应激, 促发脂肪组织炎症反应及功能障碍, 可导致 MS 发生^[13]。因此, 高尿酸血症促发胰岛素抵抗和脂肪组织炎症反应, 可能引发 MS。

本研究结果显示, NAFLD 患者的血清尿酸水平与血压、腰围、血清 TG 呈正相关, 与血清 FPG 及 HDL-C 呈负相关。有研究发现高尿酸血症为高血压的独立危险因素^[9,14]。高尿酸血症导致血管内皮细胞功能失调, 激活肾素-血管紧张素系统, 并下调一氧化氮合酶表达, 可能为高尿酸血症促发血压升高的机制^[14]。高尿酸血症导致胰岛素抵抗, 促使内脏脂肪堆积及中心性肥胖发生, 增加腰围, 促发 MS^[15]。本研究中血清尿酸水平与 TG、HDL-C 的相关性和既往研究相似^[16-17], 可能与高尿酸血症促发内脏脂肪堆积有关。一项 Meta 分析结果表明, 血清尿酸水平与 FPG 呈正相关^[18], 而本研究在剔除糖尿病患者后发现, 高尿酸血症者 FPG 与正常尿酸者比较差异无统计学意义, 血清尿酸与 FPG 呈负相关, 但 FPG 不能代表患者全天的血糖水平, 血清尿酸与糖代谢之间的关系有待于引入糖化血红蛋白、一日多点血糖检测明确。

本研究尚存在一定的局限性: (1) 没有检测空腹胰岛素, 无法计算患者的胰岛素抵抗指数; (2) 没有充分排除药物影响; (3) 为横断面研究, 不能明确 NAFLD 患者降尿酸治疗是否有利于降低 MS 发病率。

综上所述, NAFLD 伴高尿酸血症者的大多数 MS 组分水平异常, 血清尿酸水平升高是 NAFLD 患者合并 MS 的独立危险因素, 降低血清尿酸治疗是否利于减少 NAFLD 患者伴发 MS, 尚有待降尿酸药物的相关前瞻性研究证实。

参 考 文 献

- [1] 匡爱霞, 王忠莉, 苟棋玲. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (4): 284-285.
- [2] Yadav D, Lee ES, Kim HM, et al. Prospective study of serum uric acid levels and incident metabolic syndrome in a Korean rural cohort[J]. Atherosclerosis, 2015, 241 (1): 271-277.
- [3] Yu TY, Jee JH, Bae JC, et al. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition[J]. Metabolism, 2016, 65 (4): 432-440.
- [4] 徐锦秀, 张军霞. 高尿酸血症在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制和研究进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36 (10): 718-720.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.014

· 论著 ·

2 型糖尿病患者血清尿酸水平与非酒精性脂肪肝的相关性研究

叶启宝 马维青 陈丽

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清尿酸 (SUA) 水平与非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的相关性。**方法** 纳入 550 例 T2DM 患者,其中合并 NAFLD 者 208 例 (T2DM 伴 NAFLD 组),不合并 NAFLD 者 342 例 (T2DM 不伴 NAFLD 组),检测其体重指数 (BMI)、ALT、AST、 γ 谷氨酰转氨酶 (γ -GT)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、SUA、尿蛋白/肌酐 (ACR)、糖化血红蛋白 (HbA1c)。根据 SUA 水平四分位数将纳入患者分为 4 组:Q1 组 132 例 ($\leq 233.6 \mu\text{mol/L}$)、Q2 组 130 例 ($233.7 \sim 298.0 \mu\text{mol/L}$)、Q3 组 140 例 ($299.0 \sim 336.0 \mu\text{mol/L}$) 和 Q4 组 148 例 ($\geq 337.0 \mu\text{mol/L}$),采用 *logistic* 回归分析探讨 SUA 水平与 T2DM 患者 NAFLD 患病风险的关系。**结果** T2DM 伴 NAFLD 组患者的 BMI、ALT、AST、 γ -GT、TG、TC、LDL-C 和 SUA 水平均明显高于 T2DM 不伴 NAFLD 组 ($P < 0.05$),年龄和糖尿病病程均明显低于 T2DM 不伴 NAFLD 组 ($P < 0.05$)。Q1 ~ Q4 组 NAFLD 患病率分别为 27.3% (36/132)、36.2% (47/130)、40% (56/140) 和 46.6% (69/148),4 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.56, P = 0.009$)。校正相关因素后, Q4 组 NAFLD 患病风险明显高于 Q1 组 ($OR = 3.07, 95\% CI 1.56 \sim 7.37$)。**结论** SUA 水平与 T2DM 患者发生 NAFLD 密切相关, SUA 水平升高是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素。

【关键词】 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 血清尿酸

随着社会经济发展和人们生活方式改变,非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发生率越来越高,已成为我

国乃至全球第一大慢性肝脏疾病,NAFLD 不仅可以导致肝脏不良结局,而且还与代谢综合征 (MS)、2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病及结直肠癌等的发生密切相关^[1-2],严重危害人类健康。T2DM 和 NAFLD 由于具有共同的危险因素而常并存。流行病学调查研究结果显示,普通成人的 NAFLD 患病率为 6.3% ~ 45.0%

基金项目:安徽医科大学校科研基金资助项目 (2015xkj061)

作者单位:230061 合肥,安徽医科大学第三附属医院 合肥市滨湖医院 院内内分泌科

- [5] 张丽芬,王培桑,刘玲. 非酒精性脂肪肝合并代谢综合征的相关因素分析[J]. 临床荟萃,2019,34(6):545-548.
- [6] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. Hepatology, 2018, 67(1):328-357.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [8] Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese Multidisciplinary Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases [J]. Chin Med J, 2017, 130(20):2473-2488.
- [9] Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia [J]. Am J Med, 2007, 120(5):442-447.
- [10] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [J]. Ann Med, 2011, 43(8):617-649.
- [11] Nejatinamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components [J]. J Diabetes Metab Disord, 2015, 14:70.
- [12] Choi H, Kim HC, Song BM, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: The Korean Urban Rural Elderly (KURE) study [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2016, 64:51-58.

- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wang JY, Chen YL, Hsu CH, et al. Predictive value of serum uric acid levels for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents [J]. J Pediatr, 2012, 161(4):753-756. e752.
- [16] Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:127596.
- [17] Cibickova L, Langova K, Vavrkova H, et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome [J]. Physiol Res, 2017, 66(3):481-487.
- [18] Jia Z, Zhang X, Kang S, et al. Serum uric acid levels and incidence of impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 101(1):88-96.

(收稿日期:2019-11-08)

(本文编辑:张一冰)