XXXX DOI:

肾功能轻度下降与高尿酸血症的关联:基于年龄和性别的分层分析

高思远[1],庄志远[1],卓 琳[2],刘亚鹏[3],金 瑞[4],蒋华杰[5],卓 朗[1]

(1.徐州医科大学公共卫生学院,徐州 221004;2.北京大学人民医院内分泌科,北京 100044;3.徐州市云龙区疾病预防控制中心,徐州 221010;4.徐州医科大学管理学院,徐州 221004;5.徐州医科大学徐州临床学院,徐州 221000)

【摘 要】目的:探讨高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)与肾功能轻度下降之间的关系,明确疾病风险特征及干预时机。**方法:**采用横断面研究,纳入22 200例健康体检者(男性47.17%),分析肾功能轻度下降与HUA患病率的关联。通过单因素分析、logistic回归分析筛选变量,按年龄和性别分层探索剂量-效应关系。**结果:**HUA患病率5.36%(95%CI=5.07%~5.66%),男性患病率呈现青年、老年"双峰型",女性患病率为随年龄递增型,并明显低于男性(0.89% vs. 10.37%,P<0.001);肾功能轻度下降患病率14.90%(95%CI=14.43%~15.37%),男女均为随年龄递增型,男性亦高于女性(19.95% vs. 10.39%,P<0.001)。logistic回归分析显示:血尿酸水平是肾功能轻度下降的独立危险因素(OR=2.554,95%CI=2.232~2.924)。按性别和年龄分层分析显示肾功能轻度下降风险随血尿酸水平升高,OR值均递增(P<0.001)。各亚组中导致肾功能轻度下降风险明显升高的血尿酸阈值均低于传统HUA诊断界值(420 μmol/L),例如年轻男性≥282 μmol/L、老年女性阈值区间为214~252 μmol/L疾病风险已明显上升。**结论:**HUA是肾功能轻度下降的独立危险因素,HUA患病率存在明显的性别异质性,按性别和年龄分层后HUA与肾功能轻度下降均存在剂量-效应关系。男性是HUA的高发群体,女性不应因血尿酸水平整体较低而忽略肾脏损伤风险。重视不同人群中HUA的差异化防治,对保护肾功能有重要意义。

【关键词】高尿酸血症;肾功能轻度下降;分层分析;剂量-效应关系

【中图分类号】R586 **【文献标志码】**A

Association between mild renal function decline and hyperuricemia: a stratified analysis based on age and sex

Gao Siyuan[1], Zhuang Zhiyuan[1], Zhuo Lin[2], Liu Yapeng[3], Jin Rui[4], Jiang Huajie[5], Zhuo Lang[1]

(1.School of Public Health, Xuzhou Medical University; 2.Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital; 3.Yunlong District Center for Disease Control and Prevention of Xuzhou; 4.School of Management, Xuzhou Medical University; 5.Xuzhou Clinical College, Xuzhou Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the association between hyperuricemia (HUA) and mild renal function decline, and to clarify the risk characteristics of the disease and the timing of intervention. ***Methods*:** A cross-sectional study was conducted among 22 200 individuals who underwent physical examination, among whom male individuals accounted for 47.17%, and the association between mild renal function decline and the prevalence rate of HUA was analyzed. Univariate analysis and logistic regression analysis were used to identify related variables, and a stratified analysis based on age and sex was performed to explore the dose-response relationship. ***Results*:** The prevalence rate of HUA was 5.36% (95%CI=5.07%-5.66%). The prevalence rate of HUA exhibited a "bimodal" pattern in both young and elderly male individuals, while the prevalence rate of HUA in female individuals increased with age and was significantly lower than that in male individuals (0.89% vs. 10.37%, P<0.001). The prevalence rate of mild renal function decline was 14.90% (95%CI=14.43%-15.37%), which increased with age in both male and female individuals, and the prevalence rate of mild renal function decline in male individuals was significantly higher than that in female individuals (19.95% vs. 10.39%, P<0.001). The logistic regression analysis showed that serum uric acid (SUA) level was an independent risk factor for mild renal function decline (odds ratio [OR] =2.554, 95%CI=2.232-2.924). The stratified analysis based on sex and age showed that the risk of mild renal

作者介绍:高思远,Email:gaosiyuan98@163.com,研究方向:慢性病临床流行病学。

通信作者:卓 朗,Email:epifsoft@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82070854)。

function decline increased with the increase in SUA level, with consistent increases in *OR* values (P<0.001). The SUA thresholds that significantly increased the risk of mild renal function decline in different subgroups were all lower than the traditional diagnostic threshold for HUA (420 μmol/L); for example, in young male individuals, there was a significant increase in the risk of the disease when the SUA level reached ≥282 μmol/L, and in elderly female individuals, the risk significantly increased when the SUA level was within the range of 214-252 μmol/L. ***Conclusion***: HUA is an independent risk factor for mild renal function decline. There is a significant gender heterogeneity in the prevalence rate of HUA, and a dose-response relationship is observed between HUA and mild renal function decline after stratification by sex and age. Male individuals are at a high risk of developing HUA, and for female individuals, the risk of kidney damage cannot be ignored due to a relatively low SUA level. The differentiated prevention and treatment of HUA in different populations is of great significance for protecting renal function.

【Key words】hyperuricemia; mild renal function decline; stratified analysis; dose-response relationship

随着我国经济发展、居民生活方式和饮食结构的变化，高尿酸血症（hyperuricemia，HUA）已发展成为继高血压、高血脂、高血糖之后的第4高慢性疾病[1]。有研究发现，HUA是慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的独立危险因素，较高的血尿酸水平与肾功能下降速度更快有关[2]。然而，最近评估降血尿酸药物对肾功能影响的随机对照试验得出了有争议的结论，降尿酸治疗并不能减缓肾功能的下降[3-4]。针对血尿酸和CKD之间因果关系的孟德尔随机化研究也得出了不一致的结果[5-6]。因此，血尿酸与CKD的关系尚未完全清楚，这可能源于研究对象的肾功能分期差异。既往研究多纳入中、重度肾功能下降患者，即估计肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）<60 mL/（min·1.73 m^2）的肾功能损伤患者，此类人群因较重的肾功能下降导致血尿酸排泄减少，易产生新旧病例偏倚，掩盖HUA对肾脏的早期损伤效应，进而难以区分HUA是CKD的“因”还是“果”。相比之下，肾功能轻度下降患者[eGFR范围为60~89 mL/（min·1.73 m^2）]仅表现为肾功能轻度降低，其他代谢指标尚未明显紊乱[7]，最大限度地规避了由中、重度肾功能下降导致血尿酸升高所带来的“反向因果”偏倚，是排除混杂因素、探讨HUA与肾损伤因果关系的理想群体。有研究显示，HUA在年龄和性别之间存在明显的异质性[8]，但该异质性仍较抽象，尚未被充分可视化。本研究选择健康体检者的资料，对异质性进行可视化展示。本研究按年龄和性别进行分层logistic回归分析，以控制研究对象异质性带来的偏倚。在分层的基础上探讨按血尿酸四分位数分组带来的剂量-效应关系，以期获得在不同层中2者之间的稳定的关联关系，为人群HUA、CKD的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象选自徐州市中心医院体检中心2020年1月1日至2020年12月31日的健康体检者。该体检中心面向徐州市的企事业单位，是城镇职工较好的代表性样本。纳入标准：所有研究变量齐全的体检者。排除标准：eGFR<60 mL/（min·1.73 m^2）者；有冠心病、糖尿病、高血压等慢性疾病史者；近1周有服用可能影响血尿酸水平或肾功能药物者；重复体检者保留较早一份资料。最终纳入研究样本22 200例。本研究经徐州市中心医院伦理委员会批准（批准号：XZXY-LK-20230911-0167），专人负责脱敏，免知情同意书。

1.2 资料收集

病史资料来自体检登记单，一般资料包括：年龄、身高、体质量、职业、性别、平均动脉分压（mean arterial pressure，MAP）、收缩压（systolic blood pressure，SBP）及舒张压（diastolic blood pressure，DBP），并计算体质指数（body mass index，BMI），具体计算公式为BMI=体质量/身高^2（kg/m^2）；既往史包括是否有冠心病、糖尿病、高血压等慢性疾病史和用药史。

体检者抽血的实验室指标包括：①血糖相关指标：空腹血糖（fastingplasma glucose，FPG）。②肾功能指标：尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、肌酐（creatinine，Cr）、尿酸（uric acid，UA）。③血脂代谢相关指标：总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）。④血液流动性指标：血浆黏度（plasma viscosity，PV）。

1.3 研究定义

根据美国国家肾脏基金会（National Kidney Foundation，NKF）所属肾脏病预后质量倡议（Kidney Disease Outcome Quality Initiative，KDOQI）指南，本研究的肾功能轻度下降定义为[eGFR范围为60~89 mL/（min·1.73 m^2）][4]，根据中国肾

脏病饮食改良公式(Chinese modification of diet in renal disease, C-MDRD)计算eGFR:eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]=175×$Cr^{-1.234}$×年龄$^{-0.179}$×0.79(女性)[9]。HUA定义为体检当日空腹血尿酸水平>420 μmol/L[10]。

1.4 分组方案

①HUA:根据中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年),体检者中血尿酸>420 μmol/L者定义为HUA[10];②高血压:SBP≥140 mmHg为高SBP,DBP≥90 mmHg为高DBP,高SBP和高DBP满足任意一条为高血压[11];③高胆固醇:根据中国血脂管理指南(2023年),TC≥6.2 mmol/L为高TC[12];④高体质指数:BMI≥24 kg/m^2为高BMI[13];⑤高龄人群:本文以60岁为切点,将人群分为<60岁的年轻人群和≥60岁的老年人群。

1.5 检验效能估计

在22 200例研究对象中,关注核心变量为是否肾功能轻度下降2组的血尿酸水平,采用Gpower 3.1软件的两独立样本t检验模块估算检验效能。效应尺度取0.1,β和α均取0.05,估算的检验效能为0.98。

1.6 核心观测指标

血尿酸、eGFR。生化测量方法:体检者隔夜禁食12 h,于次日清晨休息30 min后抽取静脉血5 mL,使用分离胶促凝管采血,放置30 min待血液凝固,以离心半径8 cm、3 500 r/min离心10 min后取血清,采用日本日立公司7600型全自动生化分析仪进行检测血尿酸。

1.7 统计学方法

应用Excel 2016和Stata 18.0软件进行数据清洗和统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验或单因素方差分析,多组之间两两比较采用Student-Newman-Keuls检验(SNK-q检验)。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用χ^2检验,有序分类变量采用趋势卡方检验。血尿酸和肾功能轻度下降之间的关联强度以OR值和95%CI表示。根据黄智碧等[14]的方法进行计算多因素校正归因危险度(corrected population attributable risk,PARc)和综合归因危险度(synthesized population attributable risk,sPAR)。所有检验均为双侧,α=0.05。

2 结 果

2.1 患病率描述与异质性可视化

本研究纳入样本22 200例。平均年龄为(49.23±14.84)岁(范围:20~99岁),其中男性占47.17%。样本中HUA共1 190例,总患病率为5.36%(95%CI=5.07%~5.66%),其中男性HUA患病率10.37%(95%CI=9.79%~10.97%),女性HUA患病率0.89%(95%CI=0.73%~1.07%),男女HUA患病率差异有统计学意义(χ^2=980.829,P<0.001)。不同年龄组、性别的HUA患病率堆积柱状图,见图1。样本中肾功能轻度下降患者共3 307例,总患病率为14.90%(95%CI=14.43%~15.37%),男性中肾功能轻度下降患者占19.95%(95%CI=19.19%~20.73%),女性中肾功能轻度下降患者占10.39%(95%CI=9.84%~10.95%),男女肾功能轻度下降患病率差异有统计学意义(χ^2=399.082,P<0.001)。相比之下,肾功能轻度下降患病率的性别差异(19.95% vs. 10.39%)幅度远小于HUA患病率的性别差异(10.37% vs. 0.89%)。不同年龄组、性别的肾功能轻度下降患病率堆积柱状图,见图2。

图1显示女性HUA患病率远低于男性,60岁之前尤其低,患病率随年龄增长而持续上升(趋势χ^2=82.820,P<0.001),60岁之后增长快;男性HUA患病率在60岁之前下降,60岁之后上升(趋势χ^2=31.190,P<0.001),呈现“双峰分布”。这表明HUA患病率在年龄和性别之间差异明显,这是异质性表现之一。

图2显示无论男女,肾功能轻度下降患病率高,且均随年龄的增加,患病率快速上升。这个趋势和HUA的表现完全不同,这是异质性表现之二。

2.2 单因素分析

肾功能正常组与肾功能轻度下降组的一般资料比较见表1。各连续变量经过直方图观察,均呈现中间高两端低的近似正态分布特征,又因各组均超过2 000例大样本资料,满足t检验和后续的回归分析的条件。表1显示,除DBP和PV外,2组其他指标差异均有统计学意义(P<0.001)。

2.3 血尿酸与肾功能轻度下降的线性关系验证

以局部加权回归散点平滑法(locally weighted scatterplot smoothing,Lowess)观察血尿酸水平与肾功能轻度下降的线性关系,见图3。

图3显示,4个亚组的血尿酸水平与eGFR均呈近似线性的负相关关系,符合建模要求。下面用“逐步后退法”进行混杂变量的控制和关联变量的筛选。

2.4 HUA与肾功能轻度下降的logistic回归和归因危险度分析

根据表1所示,以是否肾功能轻度下降为因变量Y,使用“逐步后退法”,筛选自变量X。自变量筛选的过程如下:第一步:排除单因素中差异无统计学意义的DBP和差值无临床意义的PV,因肾功能重点考查eGFR,排除了Cr和BUN。由于MAP与SBP和DBP呈共线性,予以排除,仅保留是否高血压变量进行建模。第二步:为消除因变量可能的非线性关系带来的偏倚,将年龄、BMI、UA和TC分别换成分类变量是否高龄、是否高BMI、是否HUA和是否高TC,排除了无意义的变量有身高、体质量、HDL-C、LDL-C和职业,重新建模。第三步:由于BMI、是否高TC和是否高血压变量的系数成为保护因素,这与临床常识不符,可能的原因是代谢指标之间密切关联导致的变量过度控制,逐一删除是否高BMI、是否高TC、FPG和TG这些导致模型系数异常的变量,此时模型还有是否高龄、性别、是否HUA和是否高血压4个指标,重新建模。第四步:是否高血压变量依然没有统计学意义,因此最终模型只留下了是否高龄、性别和是否

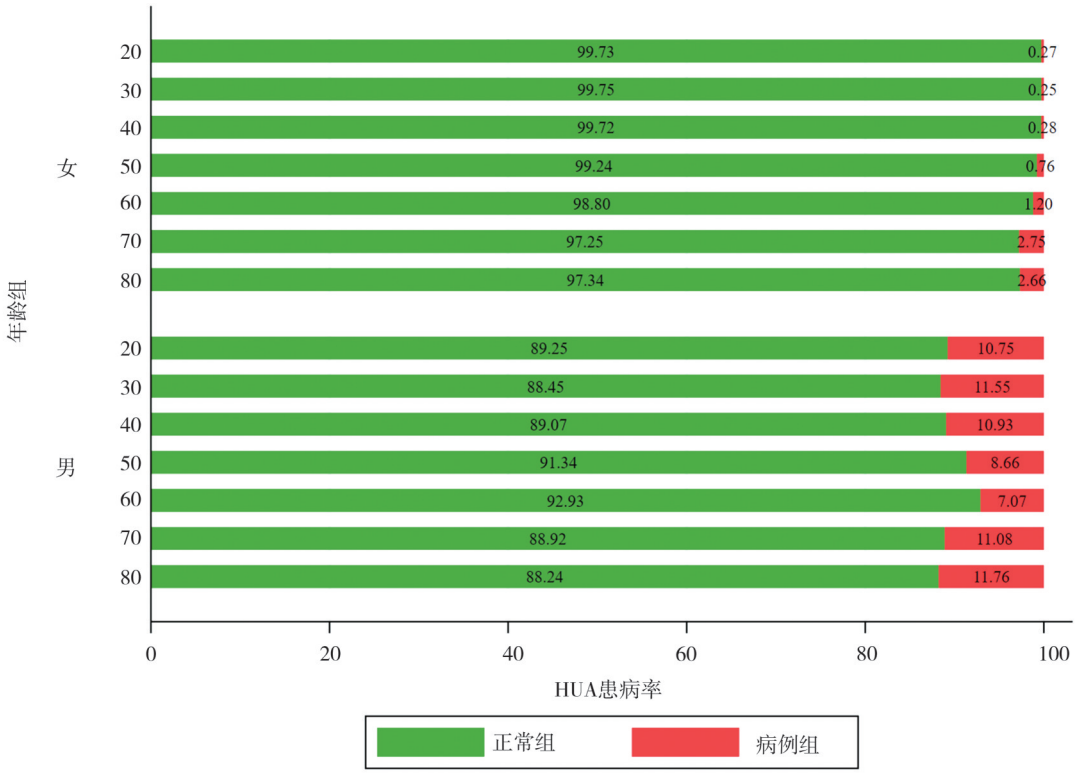


图1　不同年龄组、性别HUA患病率堆积柱状图

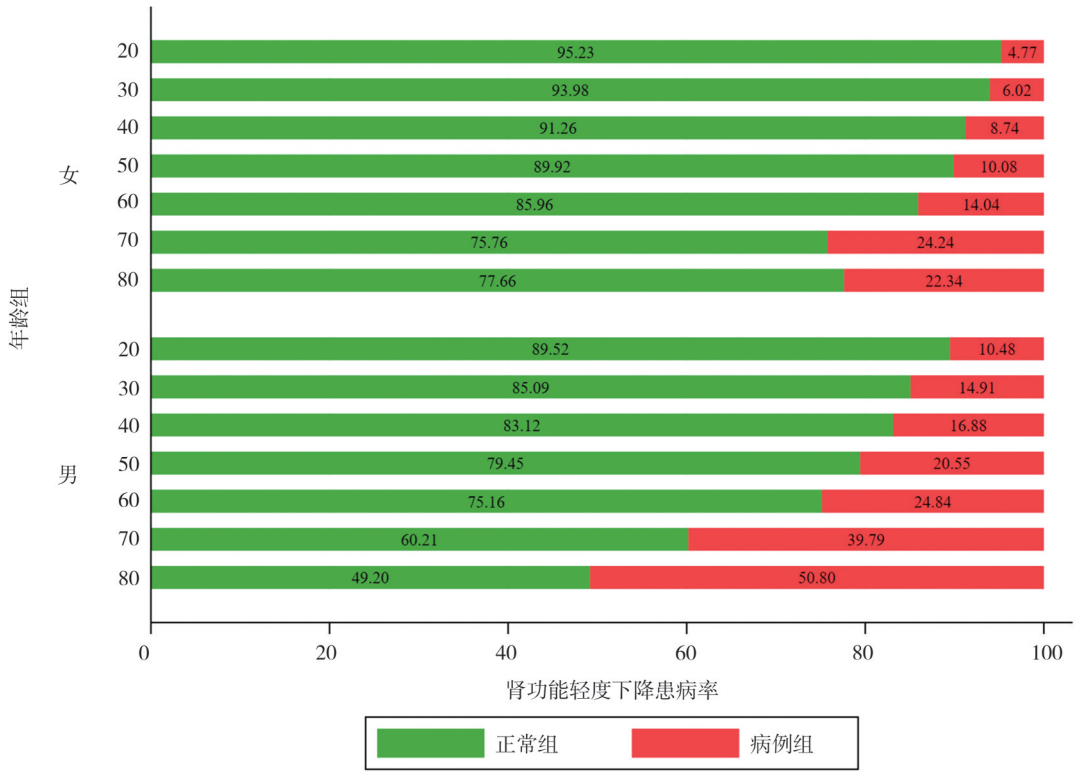


图2　不同年龄组、性别肾功能轻度下降患病率堆积柱状图

HUA这3个核心因素。logistic模型有统计学意义，似然比χ^2=1 028.240，P<0.001，Pseudo R^2=5.53%，模型系数详见表2。该模型的诺莫图，见图4。

表2显示，变量从14个精简为3个(21.43%)，伪决定系数(Pseudo R^2)从0.120变成0.055(45.83%)，综合归因危险度(sPAR)达到50.9%，ROC曲线下面积65.84%，表明该模型精

表1 肾功能正常组与肾功能轻度下降组的相关因素比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

因素	肾功能正常组(n=18 666)	肾功能轻度下降组(n=3 307)	t/χ^2值	P值
年龄(岁)	47.97 ± 14.36	54.99 ± 15.31	−25.618	<0.001
身高(cm)	164.58 ± 8.25	165.99 ± 8.13	−9.084	<0.001
体质量(kg)	66.96 ± 11.99	69.84 ± 11.62	−12.789	<0.001
BMI(kg/m^2)	24.63 ± 3.43	25.28 ± 3.34	−10.038	<0.001
SBP(mmHg)	126.62 ± 17.82	131.13 ± 17.79	−13.437	<0.001
DBP(mmHg)	79.34 ± 11.53	79.76 ± 11.41	−1.950	0.051
BUN(μmol/L)	4.67 ± 1.14	5.53 ± 1.32	−38.989	<0.001
Cr(μmol/L)	60.77 ± 12.48	88.99 ± 11.02	−120.000	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]	129.40 ± 34.66	79.38 ± 7.36	82.657	<0.001
FPG(mmol/L)	5.37 ± 1.24	5.54 ± 1.21	−7.360	<0.001
TC(mmol/L)	4.99 ± 0.99	5.05 ± 0.98	−3.388	<0.001
TG(mmol/L)	1.41 ± 1.28	1.58 ± 1.27	−7.206	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.31 ± 0.34	1.27 ± 0.35	5.914	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.94 ± 0.80	3.01 ± 0.77	−4.792	<0.001
UA(μmol/L)	270.83 ± 76.77	321.96 ± 81.99	−34.933	<0.001
PV(mPa·s)	1.55 ± 0.06	1.55 ± 0.06	0.297	0.766
MAP(mmHg)	95.10 ± 12.81	96.88 ± 12.61	−7.411	<0.001
是否高血压			34.841	<0.001
否	13 282	2 185(14.13)		
是	5 384	1 122(17.25)		
职业			537.414	<0.001
企业工人	2 211	204(8.45)		
企业文职	5 315	677(11.30)		
事业单位	5 151	684(11.72)		
公务员	5 989	1 742(22.53)		
性别			408.878	<0.001
女	10 429	1 218(10.46)		
男	8 237	2 089(20.23)		

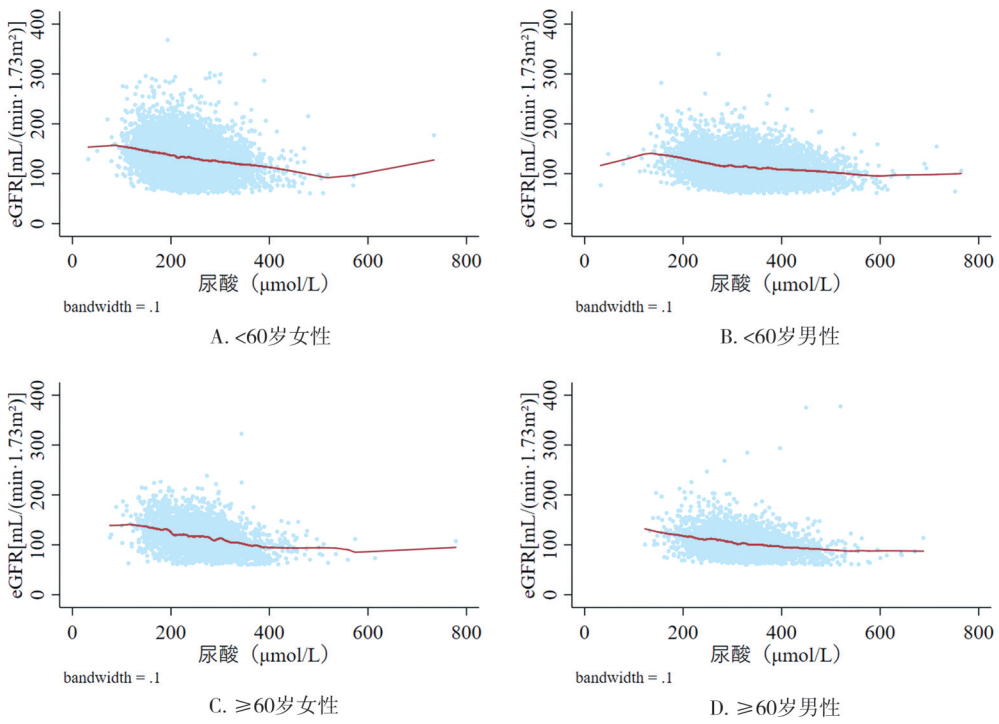


图3 不同年龄组、性别的血尿酸水平与肾功能轻度下降的Lowess拟合曲线

简且拟合度高。

图4显示，高血尿酸的危险得分最大，约10分。而这10分的增加量可以在总危险尺度上低风险概率端（女性低龄）带来约9.5%的肾功能轻度下降患病概率增加，而在高风险概率端（男性高龄）可以带来约23%的肾功能轻度下降患病概率增加。因此需要进一步分层探索。

2.5 性别年龄分层后的剂量-效应关系分析

按年龄和性别对研究人群进行分层，共形成4个亚组，各亚组血尿酸水平的四分位数，见表3。以四分位数为切点由低到高将研究对象分为血尿酸Q1组（$<P_{25}$）、血尿酸Q2组（P_{25}~P_{50}）、血尿酸Q3组（P_{50}~P_{75}）和血尿酸Q4组（$\geq P_{75}$）。表3显示：<60岁女性组血尿酸水平普遍低于≥60岁女性组，而男性中恰恰相反；在同一年龄亚组中，女性血尿酸水平远低于男性。

以Q1为对照，按年龄组、性别分层进行logistic回归分析，结果见表4。各亚组均存在明显的剂量-效应关系，趋势χ^2依次为158.430、114.550、152.410和147.390，亚组P均<0.001；各亚组的OR值均递增，P值均<0.001，即随着血尿酸水平升高，肾功能轻度下降的风险递增。但各亚组在导致肾功能轻度下降风险明显升高的血尿酸阈值却均低于传统HUA诊断界值（>420 μmol/L）[15]。如：<60岁女性在Q4时，肾功能轻度下降患病率接近15%，此时HUA的界值为258 μmol/L；<60岁男性在Q2（282 μmol/L）达到这个水平；≥60岁女性在Q2（214 μmol/L）和Q3（252 μmol/L）之间达到这个水平；≥60岁男性在Q1（269 μmol/L）即达到该水平。这意味着从保护肾功能的角度看，控制血尿酸水平的时机宜提前。

表2 HUA与肾功能轻度下降的logistic回归分析

因素	β值	标准误	Z值	P值	OR（95%CI）
是否高龄	0.878	0.100	21.830	<0.001	2.405（2.223~2.602）
性别	0.685	0.080	16.920	<0.001	1.984（1.832~2.148）
是否HUA	0.938	0.176	13.610	<0.001	2.554（2.232~2.924）
_cons	−2.441	0.003	−70.700	<0.001	0.087（0.081~0.093）

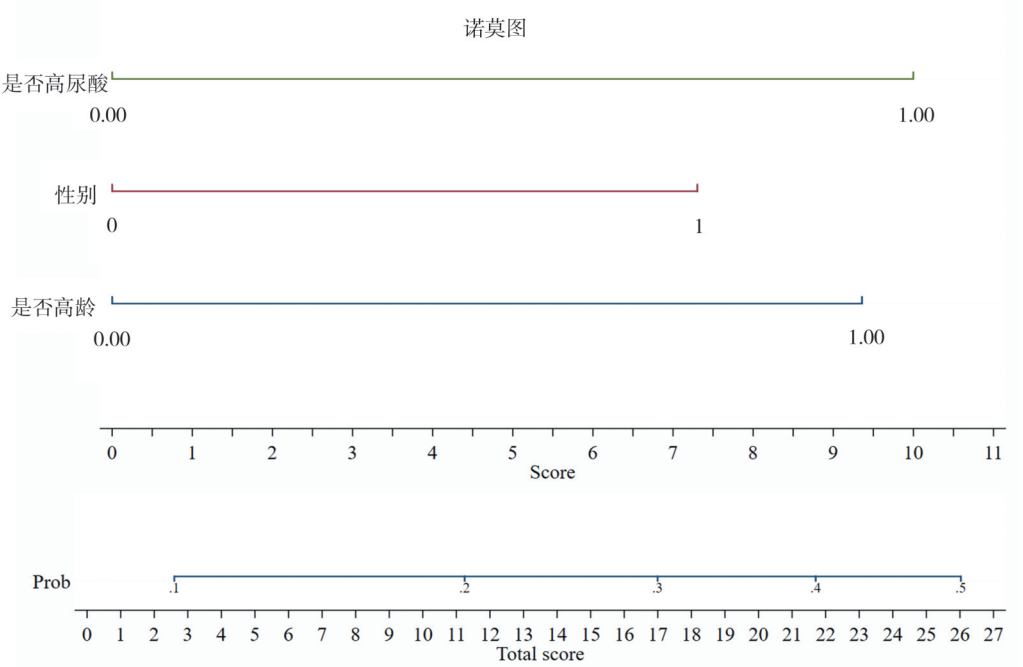


图4 是否高龄、性别、是否HUA与肾功能轻度下降的关联列线图

表3 不同年龄、性别人群血尿酸水平的四分位数分布（μmol/L）

分组	P_{25}	P_{50}	P_{75}
<60岁女性	191	222	258
<60岁男性	282	326	373
≥60岁女性	214	252	296
≥60岁男性	269	313	362

表4 按年龄组、性别分层分析不同血尿酸水平四分位组与肾功能轻度下降的关联[n(%)]

分层	血尿酸水平	肾功能正常组	肾功能轻度下降组	趋势χ^2值	P趋势	OR(95%CI)	P值
<60岁女性	Q1	2 118(96.27)	82(3.73)				
	Q2	2 011(93.62)	137(6.38)	158.430	<0.001	1.760(1.329~2.329)	<0.001
	Q3	2 045(92.58)	164(7.42)			2.071(1.578~2.719)	<0.001
	Q4	1 859(85.75)	309(14.25)			4.293(3.339~5.520)	<0.001
<60岁男性	Q1	1 689(89.22)	204(10.78)				
	Q2	1 651(85.15)	288(14.85)	114.550	<0.001	1.444(1.192~1.750)	<0.001
	Q3	1 592(83.26)	320(16.74)			1.664(1.378~2.009)	<0.001
	Q4	1 455(76.30)	452(23.70)			2.572(2.149~3.078)	<0.001
≥60岁女性	Q1	666(91.61)	61(8.39)				
	Q2	650(87.72)	91(12.28)	152.410	<0.001	1.529(1.086~2.151)	0.015
	Q3	593(80.79)	141(19.21)			2.596(1.885~3.575)	<0.001
	Q4	487(67.64)	233(32.36)			5.224(3.850~7.088)	<0.001
≥60岁男性	Q1	557(82.89)	115(17.11)				
	Q2	500(74.07)	175(25.93)	147.390	<0.001	1.695(1.301~2.208)	<0.001
	Q3	443(66.22)	226(33.78)			2.471(1.911~3.195)	<0.001
	Q4	350(53.11)	309(46.89)			4.276(3.322~5.504)	<0.001

3 讨 论

3.1 HUA与肾功能轻度下降的关联

本研究的logistic回归分析显示,即使在控制了混杂因素后,HUA依然是肾功能轻度下降的独立危险因素(OR=2.554,95%CI=2.232~2.924)。此外,表4显示,随着血尿酸水平的升高,肾功能轻度下降的风险也逐步增加,呈现出明显的剂量-效应关系。其他研究也证实了本文的观点:王建雄等[16]发现血尿酸水平每增加1 mg/dL,CKD的风险随之增加15%。动物实验则进一步证实了HUA可能导致肾结石、肾动脉硬化、肾小球肥大和硬化,最终引发CKD[17]。

3.2 女性HUA患病率极低但肾功能轻度下降患病率却不低

本研究中,HUA总患病率为5.36%,且男性HUA患病率超过女性(10.37% vs. 0.89%),这与国内外的研究相吻合[15,18]。这种性别差异可能与雌激素的保护作用有关:雌激素能够降低肾脏对血尿酸盐的重吸收,增加血尿酸的排泄[19]。本研究的图1也显示女性绝经后HUA的患病率急剧上升,进一步验证了雌激素对尿酸代谢的调控作用。然而,本研究结果显示,女性的肾功能轻度下降患病率虽低于男性(10.39% vs. 19.95%),但绝对值仍较高,这提示肾功能轻度下降的影响因素可能更复杂。特别值得注意的是,<60岁女性在血尿酸水平≥ 258 μmol/L时,肾功能轻度下降患病率明显上升至14.25%,这可能与年轻女性雌激素水平较高有关。这表明对于年轻女性,更需要单独制定符合其代谢特征的肾功能损伤风险预警阈值,而非单纯依赖传统诊断标准(>420 μmol/L)[15]。

3.3 男性HUA患病率的年龄变化趋势

本研究通过按年龄和性别分层的分析,揭示了男性HUA患病率的“双峰分布”:①60岁前因饮酒、高嘌呤的饮食习惯等不良生活方式,从而导致第一个高峰[20];②60岁后可能因肾功能下降,尿酸排泄减少,导致第二个高峰。这一发现与现有研究表明的肾功能下降与HUA之间存在“双向因果”关系相一致[21]:年轻男性的HUA风险主要源于不良生活方式导致的尿酸生成过多,而老年男性的HUA风险则可能与肾功能下降导致的尿酸排泄减少有关。表4数据进一步支持这一结果:年轻男性血尿酸水平≥ 282 μmol/L(上四分位数,P_{25})时,肾功能轻度下降患病率已达14.85%,明显高于最低四分位组的10.78%,提示早期生活方式干预对年轻男性的重要性;而老年男性即使血尿酸处于最低四分位,肾功能轻度下降患病率仍高达17.11%,且随尿酸升高风

险上升，提示老年男性的HUA防控需兼顾尿酸水平与肾功能保护。

3.4 HUA的干预时机

现有指南建议，当血尿酸水平超过420 μmol/L时，应进行临床干预，因为420 μmol/L是血尿酸的饱和浓度，超过这个值会导致血尿酸结晶的形成，进而影响多个靶器官[15]。然而，为了保护肾脏功能，应该提早进行干预[22]。本文研究发现：年轻男性≥282 μmol/L（上四分位数，P_{25}）、老年女性≥214 μmol/L（上四分位数，P_{25}）时，肾功能轻度下降风险已明显升高，这些阈值均低于420 μmol/L。其他研究也同样证实了在65岁以下的男性群体中，血尿酸水平一旦超过300 μmol/L，便开始对健康构成威胁[16]。需注意的是，已有研究表明，血尿酸水平并不是越低越好[23]：适量浓度的血尿酸可能具有抗氧化作用，有助于减轻内皮细胞氧化应激，保护血管内皮，从而对动脉粥样硬化的发展起到抑制效果。然而，无论是血尿酸水平过高还是过低，都可能导致氧化应激的失衡。

3.5 人群的防治策略

基于本研究的分析结果，HUA的干预阈值需要考虑年龄和性别。此外，对于有基础疾病如冠心病、高血压的患者，应根据具体情况调整血尿酸水平，以避免引起严重并发症。男性作为HUA高发群体，需重点关注改善生活方式，如限制酒精及高嘌呤饮食摄入[20]。根据2015~2020版《美国居民膳食指南》建议，红肉和加工肉的摄入量应控制在每周120g左右[24]。中国的膳食指南关于红肉推荐每天不超过50 g，而且建议分散摄入而不是集中摄入[25]。这有助于减少嘌呤摄入，帮助控制血尿酸水平，进而能保护肾脏功能。

3.6 本研究的优势与局限

本研究的主要优势在于聚焦肾功能轻度下降人群，有效规避了中重度肾功能下降导致血尿酸升高的“反向因果”偏倚。本研究基于大样本健康体检数据，代表性较好，结论可靠。然而，由于采用了横断面研究设计，对因果关系的推断能力有限。高血尿酸评估和eGFR估算均基于单次检测，存在一定的错分偏倚，值得进一步探索。数据来自单一医院体检人群，以城镇职工为主，缺乏农村人群对照，希望未来能有进一步拓展的研究。

4 结 论

HUA患病率在不同年龄和性别中存在显著异质性，HUA是肾功能轻度下降的独立危险因素，且存在剂量-效应关系。男性是HUA的高发群体，女性不应因血尿酸水平整体较低而忽略肾脏损伤风险。

利益冲突：

作者贡献声明：

参 考 文 献

[1] 谢微波，王永红，张明军，等. 重庆市9528名体检人群高尿酸血症现状及脂代谢异常、高血压、体重超标关系的研究[J]. 重庆医科大学学报，2008，33(7)：843-846.

Xie WB，Wang YH，Zhang MJ，et al. Study on the relationship between hyperuricemia and lipid metabolism，hypertention abnormality，and baric index by 9528 examples of their health examina tion in chongqing [J]. Journal of Chongqing Medical University，2008，33(7)：843-846.

[2] Oh TR，Choi HS，Kim CS，et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease：propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study[J]. Sci Rep，2019，9：6681.

[3] Ballestri S，Nascimbeni F，Romagnoli D，et al. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features：Insulin resistance，serum uric acid，metabolic syndrome，alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment[J]. Hepatol Res，2016，46(11)：1074-1087.

[4] Ikizler TA，Burrowes JD，Byham-Gray LD，et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD：2020 update[J]. Am J Kidney Dis，2020，76(3)：S1-S107.

[5] Tsao HM，Lai T-S，Chang Y-C，et al. Serum urate and risk of chronic kidney disease[J]. Mayo Clin Proc，2023，98(4)：513-521.

[6] Wu SJ，Kong MH，Song YX，et al. Ethnic disparities in bidirectional causal effects between serum uric acid concentrations and kidney function：Trans-ethnic Mendelian randomization study[J]. Heliyon，2023，9(11)：e21108.

[7] 杨 超，张路霞，赵明辉.《中国慢性肾脏病早期评价与管理指南》解读[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(10)：839-841，876.

Yang C，Zhang LX，Zhao MH. Interpretation of Guidelines for early evaluation and management of chronic kidney disease in China[J]. Chin J Pract Intern Med，2023，43(10)：839-841，876.

[8] Zhu JY，Wang YL，Chen YH，et al. Association between hyperuricemia，gout，urate lowering therapy，and osteoarthritis：A protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. Medicine，2020，99(33)：

e21610.

[9] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.

[10] 中国民族卫生协会重症代谢疾病分会,高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组,邹和建,等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-480.

Critical Metabolism Branch of China National Health Association, Multi-disciplinary Expert Group on Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia and Related Diseases, Zou HJ, et al. China multi-disciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2023, 43(6): 461-480.

[11] 陈源源,王增武,李建军,等. 高血压患者血压血脂综合管理中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(7): 605-614.

Chen YY, Wang ZW, Li JJ, et al. China expert consensus on comprehensive management of blood pressure and blood lipid in patients with hypertension[J]. Chin J Hypertens, 2019, 27(7): 605-614.

[12] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023年)[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51 (03): 221-255.

Joint Expert Committee on Revision of Chinese Blood Lipid Management Guidelines Chinese Blood Lipid Management Guidelines (2023)[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Disease, 2023, 51 (03): 221-255.

[13] 李 辉,宗心南,季成叶,等. 中国2~18岁儿童青少年超重和肥胖筛查体重指数界值点的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(6): 616-620.

Li H, Zong XN, Ji CY, et al. Body mass index cut-offs for overweight and obesity in Chinese children and adolescents aged 2-18 years [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2010, 31(6): 616-620.

[14] 黄志碧. 原发性肺癌危险因素及其人群归因危险度的研究[J]. 广西医科大学学报, 1999, 16(4): 447-450.

Huang ZB. A study on the risk factors and population attributable risk for primary lung cancer[J]. J Guangxi Med Univ, 1999, 16 (4): 447-450.

[15] Nakayama A, Kurajoh M, Toyoda Y, et al. Dysuricemia[J]. Biomedicines, 2023, 11(12): 3169.

[16] 王建雄,李春君,张 莉,等. 成人血清尿酸水平与肾功能异常的关系[J]. 天津医药, 2023, 51(1): 62-68.

Wang JX, Li CJ, Zhang L, et al. Relationship between serum uric acid level and abnormal renal function in adults[J]. Tianjin Med J, 2023, 51(1): 62-68.

[17] Piani F, Sasai F, Bjornstad P, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat[J]. Braz J Nephrol, 2021, 43(4): 572-579.

[18] 张 婷,邵 霞,闵丹燕,等. 上海浦东近郊居民高尿酸血症流行病学调查及慢性肾脏病相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(6): 524-527.

Zhang T, Shao X, Min DY, et al. Epidemiological investigation of hyperuricemia and correlation analysis of chronic kidney disease in suburban residents of Pudong, Shanghai[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2020, 21(6): 524-527.

[19] Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, et al. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2011, 30(2): 113-119.

[20] 丁贤彬,陈莉玲,唐文革,等. 重庆市30~79岁居民高尿酸血症患病率及相关因素分析[J]. 实用预防医学, 2023, 30(8): 897-901.

Ding XB, Chen LL, Tang WG, et al. Prevalence rate of hyperuricemia and its related factors among residents aged 30-79 years in Chongqing Municipality[J]. Pract Prev Med, 2023, 30(8): 897-901.

[21] 王向托,张瑞英,张晓艳,等. 慢性肾脏病患者高尿酸血症的临床危险因素回顾性分析[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(2): 173-178.

Wang XT, Zhang RY, Zhang XY, et al. Retrospective analysis of clinical risk factors of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease[J]. Chin J Lab Diagn, 2023, 27(2): 173-178.

[22] 卓 琳,陈思婷,高以焕,等. 健康体检者高尿酸血症相关影响因素及效应关系探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(10): 880-886.

Zhuo L, Chen ST, Gao YH, et al. Exploration of the influencing factors and effects of hyperuricemia in health check-up participants[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2022, 38(10): 880-886.

[23] Liu SN, Pi JB, Zhang Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. Redox Biol, 2022, 54: 102389.

[24] Tagtow A, Rahavi E, Bard S, et al. Coming together to communicate the 2015-2020 dietary guidelines for Americans[J]. J Acad Nutr Diet, 2016, 116(2): 209-212.

[25] 许明双.《美国居民膳食指南(2020—2025)》老年人膳食推荐解读[J]. 食品安全导刊, 2021(17): 63-65.

Xu MS. Interpretation of dietary recommendations for the elderly in dietary guidelines for American residents (2020-2025)[J]. China Food Saf Mag, 2021(17): 63-65.

(收稿:2025-07-03;修回:2025-09-01;录用:2025-10-09)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

高思远,庄志远,卓琳,等. 肾功能轻度下降与高尿酸血症的关联:基于年龄和性别的分层分析[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-9.