

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.04.003

未成年人高尿酸血症的研究进展

邓雨 户艳玲 王新梓 于思明

【摘要】 高尿酸血症发病率逐年升高,呈年轻化趋势发展,未成年的高尿酸血症患者是未来痛风和肾脏损害等疾病的潜在发病人群,对社会、家庭和未成年人健康造成很大隐患。目前国内外对未成年人高尿酸血症关注相对较少,缺乏统一的诊断及治疗标准和指南。该文对未成年人高尿酸血症的流行病学、诊断标准、发病因素与相关疾病的关系及治疗进行汇总综述,以期更好地认识和掌握未成年人高尿酸血症的特点并指导临床诊疗。

【关键词】 未成年人;高尿酸血症;痛风;流行病学;诊断标准;发病因素

Research progress on hyperuricemia in juveniles Deng Yu[△], Hu Yanling, Wang Xinzi, Yu Siming. [△] Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author, Yu Siming, E-mail: m13804561925@163.com

【Abstract】 The incidence of hyperuricemia (HUA) has been increased year by year, showing a trend of younger onset. Juvenile HUA patients are potentially susceptible to gout and renal damage in the future, which pose significant hidden threat to the society, family and juvenile health. At present, juvenile HUA has been rarely studied at home and abroad, and unified diagnostic and treatment criteria and guidelines are still lacking. In this article, the epidemiology, diagnostic criteria, etiological factor, relationship with related diseases and treatment of juvenile HUA were summarized and reviewed, aiming to better understand and grasp the characteristics, and guide clinical diagnosis and treatment of juvenile HUA.

【Key words】 Juvenile; Hyperuricemia; Gout; Epidemiology; Diagnosis criteria; Pathogenesis factors

高尿酸血症(HUA)是由多种原因引起嘌呤代谢异常,导致血清尿酸合成增多和(或)排泄减少,进而引起血清尿酸水平异常升高的代谢性疾病。HUA是继糖尿病、高血压、高脂血症后“第四高”的重要危险因素,现已成为我国发病率仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病^[1,2]。随着近几十年中国社会经济快速发展、饮食结构多样化等,HUA患病率逐渐增加,且患者呈年轻化、低龄化趋势发展。正常人群的HUA早期多无明显临床表现,HUA是代谢性综合征、肾脏病和心血管疾病等的危险因素,因此早期发现和及时干预对改善患者预后非常重要。如能得到尽早、适当的治疗,将减少未成年HUA患者进展为痛风甚至引起肾损伤的风险^[3]。未成年人HUA患病率升高的同时,却缺乏大众相对应的关注和重视,因此本文对近年未成年人HUA研究进展予以综述,为临床诊治该类人群患者提供参考。

一、流行病学

目前,关于我国未成年人人群中HUA患病率的报道不一,既往研究表明,中国儿童和青少年患病率为10.1%~25.4%,且大多研究局限于特定区域、样本量小以及年龄段诊断标准不一致。我国一项汇总2009—2019年11项涉及58993名3~19岁儿童和青少年的研究表明,未成年人HUA患病率约为23.3%,其中男孩HUA患病率为26.6%,女孩HUA患病率为19.8%^[4]。国外一项针对医院儿科门诊就诊的5000例1~14岁患者统计中,有1301例儿童患有HUA,患病率高达26.02%,男、女患儿分别占65.49%和34.51%^[5]。有研究表明,0~18岁人群中HUA患病率随年龄增长而明显增加,以青春期12~18岁群体患病率居高,且其变化特点在男性中比女性更明显,可能与男性睾酮增加尿酸水平,以及女性雌激素增加尿酸排泄有关,而且研究估计性别差异会从青春期持续到

基金项目:黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2019H112)

作者单位:150000 哈尔滨,黑龙江中医药大学(邓雨,王新梓,于思明);745000 庆阳,庆阳市西峰区人民医院(户艳玲)

通信作者,于思明, E-mail: m13804561925@163.com

成年期,该结论与先前的多项研究一致^[4,6]。且有研究表明HUA患病率在沿海高于内陆,城市高于农村,可能与饮食习惯、地域特点等相关^[7]。关于未成年人HUA的流行病学和特征等调查研究,有待于进一步开展多学科全方位研究验证。

二、诊断标准

临床医师对成人HUA的诊断标准参考中华医学会内分泌学分会制定的《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》,即HUA指成年男女非同日空腹状态下,2次检查血清尿酸水平 $>420\mu\text{mol/L}$ ^[8]。但在国内外并未有针对未成年人HUA的诊断标准,目前尚缺乏一个明确的、公认的与年龄和性别相关的参考区间,大部分研究参考成年人HUA的诊断标准。也有研究将血清尿酸高于同种族、同年龄和同性别的正常健康人群血清尿酸水平第95百分位数定义为HUA^[9]。有研究显示,血清尿酸水平在新生儿出生时最低,出生24h后开始上升,3d后基本稳定至青春期,而男性和女性青春期以后血清尿酸变化规律不一致,男性青春期后血清尿酸水平增长较女性快,女性在进入更年期后血清尿酸水平增长较为迅速,因此应考虑年龄、性别等因素来定义未成年人HUA诊断标准^[6]。有国外研究将未成年人HUA定义为:血清尿酸水平1岁前 $>500\mu\text{mol/L}$,1~10岁 $>320\mu\text{mol/L}$,11~15岁(男) $>470\mu\text{mol/L}$,11~15岁(女) $>350\mu\text{mol/L}$,15~18岁同成年人标准^[10]。因诊断标准不一致,各地区在未成年人HUA的流行病学、临床诊疗等有差异,因此相关指南和共识应该加以关注,以期更好指导临床。

三、发病因素

尿酸生成过多和(或)排泄不足可导致血清尿酸水平异常升高、嘌呤代谢紊乱,从而发生HUA。未成年人发生HUA的病因可能有以下几点。

1. 饮食因素

经济发展和生活水平不断提高,导致饮食结构从传统的蔬菜和碳水化合物发生转变,形成种类多样但以肉类、乳制品和甜品饮料等富含嘌呤和果糖的食物为主的饮食习惯^[11]。未成年人HUA的发生、发展与饮食结构有着直接关系^[12]。正常嘌呤饮食状态下,产生800~1000mg的尿酸,其中200~300mg是从饮食来源的外源性嘌呤中产生的^[13]。尤其是未成年人饮食不加节制,喜食海鲜鱼

类、富含果糖饮料、火锅等食物,消化功能较成人弱,且缺乏运动、不喜饮水,这些不良生活习惯也导致HUA的年轻化。因此饮食生活干预、限制酒精及高嘌呤或高果糖食物的摄入对早期控制HUA至关重要。

2. 遗传因素

HUA是遗传和环境因素共同作用的多基因相关疾病,具有一定的家族聚集患病现象。人群队列的基因关联研究发现,HUA遗传可能性为27%~41%,内在遗传与外在环境因素两者所占比例分别约为55%、45%^[14]。HUA与遗传环境和基因突变导致的酶缺乏有密切关系,如Lesch-Nyhan综合征(LNS)是由次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶缺失所引起的罕见先天遗传性疾病,从婴儿期开始体内的血清尿酸水平异常升高,临床表现为严重HUA、运动发育迟缓、智力障碍等特点^[15]。现代研究发现,HUA的遗传因素主要见于LNS、糖原贮积病、磷酸核糖焦磷酸合成酶活性过高、家族性青少年高尿酸性肾病和髓质囊性肾病等^[12]。

3. 继发性HUA

除了遗传因素引发的HUA外,继发于其他因素和疾病的HUA更为多见。Kumar等^[5]在对儿童和青少年门诊患者研究中发现,常见可能引发HUA的疾病有胃肠炎(23.98%)、呼吸道感染(23.14%)、哮喘(15.45%),还有肾病综合征(5.38%)和癫痫(2.38%)。肿瘤溶解综合征可引起尿酸堆积超过肾小球的滤过能力,继而出现HUA合并症^[16]。除急慢性疾病以外,需要关注能引发HUA和痛风的药物,如增加近端小管对尿酸重吸收以及尿酸分泌增加的利尿药,以及降低尿酸排泄分数的乙胺丁醇等。常见的导致HUA药物有抗结核药、阿司匹林、利尿剂、免疫抑制剂、果糖及木糖醇等^[17]。

四、HUA与相关疾病的关系

1. 肥胖

WHO将儿童肥胖症定义为21世纪最严重的公共健康问题之一,已成为全球性“流行病”,未成年人中肥胖者所占比例超过30%^[18]。韩国针对儿童和青少年HUA的调查显示,肥胖参与者中HUA的患病率高于非肥胖参与者,同时HUA患儿腹部肥胖的患病率高于非HUA患儿,与美国、意大利和台湾未成年人研究结果一致^[19]。研究显示,肥胖儿童和青少年的尿酸水平与BMI、脂肪量以及游离

脂肪量呈正相关,而且与减肥期间脂肪量的减少呈正相关,合理膳食和运动结合可以使尿酸降低约 $53 \mu\text{mol/L}$ ^[20]。肥胖引起 HUA 的机制可能为:人民生活水平提高,富含嘌呤的食物摄入过多,导致外源性嘌呤合成增多;内脏脂肪堆积影响尿酸合成和代谢,内脏脂肪产生大量游离脂肪酸,导致肝脏合成过多 LDL、尿酸产生亢进,脂肪堆积产生胰岛素抵抗进而使肾脏尿酸排泄减少^[21]。

2. 痛风

HUA 是痛风发展的高危因素和发病基础,痛风患者在某一阶段必有 HUA 表现,二者是同一疾病的不同状态,其中约有 36% 的 HUA 患者可发展为痛风^[22]。有研究表明,长期 HUA 患者体内存在沉默状态的单钠尿酸盐 (MSU) 结晶沉积,而痛风是 MSU 晶体沉积诱发的炎症反应^[23]。

3. 肾脏疾病

HUA 与肾脏疾病互为因果,是肾脏相关疾病和尿酸结石等的致病因素,肾脏疾病也是引起 HUA 的常见病因^[24]。一项针对 170 例慢性肾脏病儿童的研究表明,肾小球滤过率 $\geq 90 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 是慢性肾脏病儿童血清尿酸升高的保护因素,较高的尿素氮水平与血清尿酸 $\geq 390 \mu\text{mol/L}$ 呈正相关^[25]。HUA 可直接或间接损伤肾脏,其机制可能为:HUA 导致 MSU 晶体沉积于肾小管和肾间质中,引起肾实质性损伤;另外尿酸结石形成可直接造成肾前性损伤,造成梗阻、积水、感染甚至出血等损伤。间接机制可能通过炎症反应、血管重塑、激活肾素-血管紧张素、糖脂代谢异常等途径发挥作用。长此以往,导致肾实质损伤,引起血清肌酐水平升高,肾小球滤过率水平降低,导致肾脏纤维化和肾衰竭。肾脏损伤反过来影响尿酸排泄障碍,加重 HUA^[26]。

4. 高血压

高血压是 HUA 和痛风的第一大共患病,与 HUA 之间相互影响、相互作用,HUA 诱导高血压发生,同时血压升高可进一步影响尿酸的合成与代谢,增加 HUA 的发病率。一项探讨苏州大学 11 858 名学生 HUA 检出率的研究中发现,58% 的高血压组大学生检出 HUA,是血压正常组的 2 倍,高血压与大学生 HUA 呈正相关^[27]。究其原因,可能为 HUA 多通过氧化应激、炎症反应、激活肾素-血管紧张素、血管平滑肌细胞重塑等机制导致血压升高,高血压引起血管病变以及动脉硬化,对

肾脏损伤尤其是入球小动脉最为明显,继而尿酸排泄减少,易并发 HUA^[9]。此外,降尿酸药物可轻度降低 HUA 患者的血压,而部分利尿剂、钙通道阻滞剂和 β 受体阻滞剂可抑制肾脏对尿酸的排泄,引起 HUA^[14]。

5. 糖尿病

糖尿病是 HUA 的常见并发症之一,HUA 是糖尿病的重要危险因素和常见并发症,两者相互影响,胰岛素抵抗是两者间的桥梁。尿酸与高血糖的联系在 19 世纪被发现,血清尿酸水平每增加 $88.4 \mu\text{mol/L}$,2 型糖尿病的风险就会增加 6%^[28]。有研究表明,糖代谢水平不同,其血清尿酸水平也不同,糖尿病患者更易发生 HUA,可能通过氧化应激、肾损伤以及高胰岛素血症等影响尿酸的排泄^[29]。

6. 心血管疾病

心血管疾病已成为全世界的主要死亡原因,一项大样本研究发现,美国 12~18 岁青少年的血清尿酸水平升高可能会增加其心血管风险,尤其血清尿酸水平较高的青少年女性^[30]。该结果与大多数流行病学研究发现一致,即血清尿酸水平升高与心血管之间存在关联,包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、卒中、充血性心力衰竭和心房颤动等^[31-32]。实验和临床研究已经证实,升高的血清尿酸水平对心血管产生有害影响的机制可能为:氧化应激、减少一氧化氮和内皮功能障碍的可用性、促进局部和全身炎症、血管收缩和血管平滑肌细胞增殖、胰岛素抵抗和代谢失调等^[33]。

7. 代谢综合征

国内外研究表明,HUA 与代谢综合征的发展和严重程度显著相关,与其重要组分如高血压、高血糖和高血脂等密切相关^[28]。一项 100 例 13.9~18.9 岁的肥胖青少年研究中,约 46 例青少年发现血清尿酸升高,与较高的甘油三酯、LDL 以及胰岛素和胰岛素抵抗的稳态模型评估呈正相关,且 HUA 青少年的代谢综合征患病率较高,表明 HUA 是与代谢综合征发展相关的独立危险因素^[34]。有研究证实,胰岛素抵抗的儿童血清尿酸水平较非胰岛素抵抗儿童明显升高^[12]。胰岛素抵抗增加血液中胰岛素水平,刺激肾脏对尿酸再吸收,从而增加血清尿酸水平^[19]。代谢综合征主要通过肥胖、胰岛素抵抗、氧化应激和脂肪细胞因子等途径作用,并和 HUA 互为因果^[12]。

五、未成年人 HUA 的药物治疗

目前降尿酸的一线治疗药物主要有别嘌醇、非布司他和苯溴马隆。别嘌醇价廉效高，但因其治疗过程中可能诱发致死性皮炎等不良反应，临床使用率逐年下降，使用前建议进行 HLA-B*5801 基因监测（汉族人群基因阳性率为 10%~20%），尤其肾功能不全患者^[8,35]。非布司他较别嘌醇抑制黄嘌呤氧化酶效果更好，特异性更强，但其具有潜在的心血管风险，应用于未成年 HUA 患者的有效性和安全性未定，有待进一步研究。苯溴马隆通过抑制肾近端小管尿酸盐转运蛋白 1 抑制肾小管重吸收，以促进尿酸排泄，适用于肾脏排泄不良型 HUA，苯溴马隆药品说明书中，对于 14 岁以上的未成年人给出了推荐剂量，但对于 14 岁以下的儿童仍不推荐使用。拉布立酶是一种尿酸盐氧化酶，可快速降低血清尿酸水平，从而预防肿瘤溶解综合征所致的尿酸性肾病，疗效显著^[36]。除上述药物以外，还有未上市或正在开发的降尿酸药物，但其对未成年 HUA 患者的疗效和安全性均未探讨，因此研究未成年 HUA 患者的药物治疗，以及指南共识的临床实践指导尤为重要。

开发对未成年 HUA 患者安全、有效的降尿酸药物需求尚未得到满足。在未成年 HUA 患者中，痛风或无症状的 HUA 可能与心血管疾病、肾脏疾病和遗传性疾病密切相关。即使某些降尿酸药物尚未被批准用于未成年 HUA 患者的适应证，可能临床医师仍在向这些患者开具降尿酸药物的处方。这种超适应证的药物应用凸显了未成年 HUA 患者对治疗药物的需求^[37]。

六、总结和展望

随着我国经济实力提升，人民生活饮食多样化发展，HUA 趋于年轻化、低龄化的问题不可忽视，呼吁未来工作和研究加强对未成年人 HUA 的关注，通过加强预防 HUA 的宣传教育工作、改善未成年人的饮食结构等途径，以及相关指南和专家共识研究制定符合中国未成年人 HUA 的诊断标准和治疗意见，更好指导临床诊疗。同时应重视中医药对未成年人 HUA 的诊疗，条件允许情况下开展相关的临床观察研究等，为临床实践用药提供有价值的参考。

参 考 文 献

- [1] Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (7): 3167-3181.
- [2] 高逸宁, 陈海冰. 妊娠期高尿酸血症研究进展. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25 (9): 628-631.
- [3] Han Q X, Zhang D, Zhao Y L, et al. Risk factors for hyperuricemia in Chinese centenarians and near-centenarians. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 2239-2247.
- [4] Rao J, Ye P, Lu J, et al. Prevalence and related factors of hyperuricaemia in Chinese children and adolescents: a pooled analysis of 11 population-based studies. *Ann Med*, 2022, 54 (1): 1608-1615.
- [5] Kumar J, Gupta A, Dev K, et al. Prevalence and causes of hyperuricemia in children. *Cureus*, 2021, 13 (5): e15307.
- [6] Kubota M. Hyperuricemia in children and adolescents: present knowledge and future directions. *J Nutr Metab*, 2019, 2019: 3480718.
- [7] 孙青, 姜迎, 张迎修, 等. 山东省中小學生高尿酸血症流行状况. *中国学校卫生*, 2022, 43 (1): 129-132, 136.
- [8] 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). *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (1): 1-13.
- [9] 徐洁, 毛建华. 儿童高尿酸血症与高血压关系的研究进展. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33 (11): 914-919.
- [10] Noone D G, Marks S D. Hyperuricemia is associated with hypertension, obesity, and albuminuria in children with chronic kidney disease. *J Pediatr*, 2013, 162 (1): 128-132.
- [11] Zhang C, Li L, Zhang Y, et al. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 131: 110795.
- [12] 王茜, 朱小霞, 邹和建. 青少年高尿酸血症病因及发病机制研究进展. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23 (11): 781-785.
- [13] Roman Y M, The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: perspectives on the epidemiology of gout and hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health*, 2019, 78 (2): 71-76.
- [14] 黄叶飞, 杨克虎, 陈澍洪, 等. 高尿酸血症/痛风患者实践指南. *中华内科杂志*, 2020, 59 (7): 519-527.
- [15] 王珺, 韩琳, 王妍, 等. 婴儿期发病 Lesch-Nyhan 综合征 4 例临床表现及 *HPRT1* 基因突变分析并文献复习. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36 (7): 527-532.
- [16] 蒋理, 郑胡镛. 儿童肿瘤溶解综合征高尿酸血症的诊治进展. *首都医科大学学报*, 2019, 40 (3): 483-487.
- [17] Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56 (5): 679-688.
- [18] 强悦越, 林少玲, 傅建炜, 等. 未成年人食物成瘾的研究进展. *食品科学*, 2020, 41 (3): 295-304.
- [19] Lee J H. 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. *Korean*

- J Pediatr, 2019, 62 (8): 317-323.
- [20] Niu Y, Zhao X L, Ruan H J, et al. Uric acid is associated with adiposity factors, especially with fatmass reduction during weight loss in obese children and adolescents. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17 : 79.
- [21] 雷伊玲, 源梓妃, 唐钊协, 等. 广州学龄儿童尿酸水平与心血管代谢指标的关联. *中国学校卫生*, 2020, 41 (11): 1726-1729.
- [22] Zhang W Z. Why does hyperuricemia not necessarily induce gout? *Biomolecules*, 2021, 11 (2): 280.
- [23] 刘培英, 闻海丰, 牛晓东, 等. 痛风及高尿酸血症的研究进展. *河北医药*, 2019, 41 (8): 1241-1245, 1250.
- [24] 刘鹏, 靳京, 孟晓燕, 等. 高尿酸血症及其治疗药物与肾脏疾病相关性的研究进展. *药物评价研究*, 2021, 44 (9): 2013-2019.
- [25] Xu J, Tong L, Mao J. Hyperuricemia and associated factors in children with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Children (Basel)*, 2021, 9 (1): 6.
- [26] 陈洁, 龙欣甜, 毛勇, 等. 云南省安宁市>60岁人群高尿酸血症患病及其影响因素研究. *中国预防医学杂志*, 2022, 23 (4): 270-274.
- [27] 郭丽, 张秀花, 朱旻. 大学生高尿酸血症相关因素分析. *中国学校卫生*, 2022, 43 (7): 1083-1085.
- [28] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (17): 9221.
- [29] 牟琳, 李超, 赵文颖, 等. 2型糖尿病患者发生高尿酸血症的影响因素研究. *中国医药导报*, 2022, 19 (9): 67-69, 78.
- [30] Shi Q, Wang R, Zhang H, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular disease risk factors in adolescents in America: 2001-2018. *PLoS One*, 2021, 16 (8): e0254590.
- [31] Chen F, Yuan L, Xu T, et al. Association of hyperuricemia with 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among Chinese adults and elders. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (11): 6713.
- [32] Gao Z, Shi H, Xu W, et al. Hyperuricemia increases the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022 : 8172639.
- [33] Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*, 2018, 484 : 150-163.
- [34] Foster C, Smith L, Alemzadeh R. Excess serum uric acid is associated with metabolic syndrome in obese adolescent patients. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19 (1): 535-543.
- [35] 杜格, 蒋雨彤, 古洁若. 降尿酸药物研究进展. *新医学*, 2017, 48 (6): 369-374.
- [36] 王诗涵, 袁涛. 儿童及青少年高尿酸血症和痛风的危险因素、病因及诊治策略. *中华临床营养杂志*, 2021, 29 (3): 163-170.
- [37] Ito S, Torii T, Nakajima A, et al. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *BMC Pediatr*, 2020, 20 (1): 481.

(收稿日期: 2022-10-30)

(本文编辑: 林燕薇)