

· 糖尿病大血管病变 ·

无高尿酸血症的 2 型糖尿病患者血尿酸水平与新发心血管事件密切相关： 基于 10 年多中心队列研究

马池发¹ 张雪莲² 万钢³ 傅汉菁² 杨光燃⁴ 李玉玲⁵ 吕玉洁⁶ 李永锦⁷朱良湘² 袁申元² 袁明霞¹ 北京社区糖尿病研究(BCDS)课题组

¹首都医科大学附属北京友谊医院内分泌科, 北京 100050; ²首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科, 北京 100730; ³首都医科大学附属北京地坛医院病案统计科, 北京 100015; ⁴首都医科大学附属北京世纪坛医院内分泌科, 北京 100038; ⁵北京市西城区新街口社区卫生服务中心, 北京 100035; ⁶北京市朝阳区崔各庄社区卫生服务中心, 北京 100103; ⁷北京市朝阳区劲松社区卫生服务中心, 北京 100021

通信作者: 袁明霞, Email: mx.yuan@ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨无高尿酸血症的 2 型糖尿病(T2DM)患者血尿酸(SUA)水平对新发大血管事件的影响。**方法** 本研究基于北京社区糖尿病研究(BCDS)队列, 自 2008 年 8 月至 2009 年 7 月, 通过整群随机抽样法纳入来自北京市 5 个城区 25 个社区卫生服务中心的受试者, 选择其中完成 10 年随访的 2 988 例基线无高尿酸血症的 T2DM 患者作为研究对象。收集研究对象的一般资料及实验室检查结果, 新发大血管事件(心血管事件、脑血管事件、周围血管事件)由专家诊断评估小组进行审核。总人群和不同性别受试者分别根据基线 SUA 水平三分位数进行分组(T_1 、 T_2 和 T_3 组)。组间比较采用方差分析、Kruskal-Wallis H 检验和 χ^2 检验。应用 Cox 回归分析法分析基线 SUA 水平与新发大血管事件的关系。**结果** 总人群中, T_1 组($SUA \leq 252.00 \mu\text{mol/L}$) 1 005 例, T_2 组($252.00 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 315.07 \mu\text{mol/L}$) 988 例, T_3 组($SUA > 315.07 \mu\text{mol/L}$) 995 例。男性中, T_1 组($SUA \leq 266.33 \mu\text{mol/L}$) 404 例, T_2 组($266.33 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 332.22 \mu\text{mol/L}$) 405 例, T_3 组($SUA > 332.22 \mu\text{mol/L}$) 404 例。女性中, T_1 组($SUA \leq 242.00 \mu\text{mol/L}$) 594 例, T_2 组($242.00 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 305.00 \mu\text{mol/L}$) 592 例, T_3 组($SUA > 305.00 \mu\text{mol/L}$) 589 例。在总体及男女人群中, 随着 SUA 水平的增加, 新发心血管事件显著增加, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 新发脑血管事件差异无统计学意义($P > 0.05$), 而新发周围血管事件发生率在总人群 T_3 组最高($P = 0.044$)。Cox 回归分析结果显示, 在总人群中, 校正性别、年龄、糖尿病病程、体重指数、腰围、血压、糖化血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、估算的肾小球滤过率、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态后, 与 T_1 组相比, T_3 组心血管事件发生风险显著增加($HR = 1.998, 95\%CI 1.380 \sim 2.893, P < 0.001$); 进一步按性别分组, 校正上述混杂因素后, 无论在男性还是女性中, 与 T_1 组相比, T_2 和 T_3 组心血管事件发生风险均显著增加($P < 0.05$)。在总体及男女人群, 校正上述混杂因素后, 随着 SUA 三分位数增加, 脑血管事件和周围血管事件发生风险均无显著增加($P > 0.05$)。**结论** 无高尿酸血症的 T2DM 患者 SUA 水平是新发心血管事件的独立影响因素, 提示 T2DM 患者即使 SUA 水平在正常范围, 较高的 SUA 仍可预测心血管事件的发生风险。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 尿酸; 心血管事件; 大血管并发症**基金项目:** 首都卫生发展科研专项(2022-1-1101, 2016-1-2057, 2011-2005-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20221130-00686

收稿日期 2022-11-30 本文编辑 张志巍

引用本文: 马池发, 张雪莲, 万钢, 等. 无高尿酸血症的 2 型糖尿病患者血尿酸水平与新发心血管事件密切相关: 基于 10 年多中心队列研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(5): 387-395. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20221130-00686.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Serum uric acid level is associated with the incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus without hyperuricemia: based on a 10-year multicenter cohort study

Ma Chifa¹, Zhang Xuelian², Wan Gang³, Fu Hanjing², Yang Guangran⁴, Li Yuling⁵, Lyu Yujie⁶, Li Yongjin⁷, Zhu Liangxiang², Yuan Shenyan², Yuan Mingxia¹, Beijing Community Diabetes Study Group

¹Department of Endocrinology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; ²Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; ³Department of Medical Records and Statistics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China; ⁴Department of Endocrinology, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; ⁵Xinjiekou Community Health Service Center, Beijing 100035, China; ⁶Cuigezhuang Community Health Service Center, Beijing 100103, China; ⁷Jinsong Community Health Service Center, Beijing 100021, China

Corresponding author: Yuan Mingxia, Email: mx.yuan@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effect of baseline serum uric acid (SUA) on the incidence of macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) without hyperuricemia. **Methods** Based on a ten-year cohort of Beijing Community Diabetes Study, using cluster random sampling, participants from 25 communities of 5 districts of Beijing were selected between August 2008 and July 2009. A total of 2 988 T2DM patients without hyperuricemia who completed 10-year follow-up were included. The clinical information was collected at baseline, and the occurrence of macrovascular events (cardiovascular events, cerebrovascular events, peripheral vascular events) were adjudicated by the expert diagnosis group. The total, male and female populations were divided into three groups according to the baseline SUA tertiles (T_1 , T_2 , and T_3 group), respectively. Differences among three groups were evaluated by one-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis H test or χ^2 test. Cox regression analyses were applied to evaluate the relationship between the SUA tertiles and the risks of macrovascular events. **Results** In the total population, the T_1 group ($SUA \leq 252.00 \mu\text{mol/L}$) consisted of 1 005 cases, T_2 group ($252.00 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 315.07 \mu\text{mol/L}$) consisted of 988 cases, and T_3 group ($SUA > 315.07 \mu\text{mol/L}$) consisted of 995 cases. In the male population, T_1 group ($SUA \leq 266.33 \mu\text{mol/L}$) included 404 cases, T_2 group ($266.33 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 332.22 \mu\text{mol/L}$) included 405 cases, and T_3 group ($SUA > 332.22 \mu\text{mol/L}$) included 404 cases. In the female population, T_1 group ($SUA \leq 242.00 \mu\text{mol/L}$) included 594 cases, T_2 group ($242.00 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 305.00 \mu\text{mol/L}$) included 592 cases, and T_3 group ($SUA > 305.00 \mu\text{mol/L}$) included 589 cases. In total, male and female populations, the incidence of cardiovascular events increased with the increasing of SUA level, and the difference among the three SUA tertiles groups was statistically significant ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the incidence of cerebrovascular events ($P > 0.05$), and the incidence of peripheral vascular events was highest in T_3 group of the total population ($P = 0.044$). In total population, compared with the T_1 group, Cox regression analysis indicated that the T_3 group had a significantly increased risk of cardiovascular events ($HR = 1.998$, 95%CI 1.380–2.893, $P < 0.001$) after adjustments for gender, age, body mass index, waist circumference, blood pressure, duration of diabetes, glycated hemoglobin A_{1c} , triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, estimated glomerular filtration rate, anti-hyperglycemic therapy, income, education level and smoking habits. After stratification by gender, the risk of cardiovascular events was also significantly increased in T_2 and T_3 groups compared with those in T_1 groups in male and female ($P < 0.05$). In total, male and female populations, the incidences of cerebrovascular events and peripheral vascular events were not significantly associated with the SUA tertiles after adjustment for multiple factors ($P > 0.05$). **Conclusions** The SUA level was independently associated with the risk of cardiovascular events in the patients with T2DM even without hyperuricemia, suggesting that higher level of SUA may predict the new occurrence of cardiovascular events in T2DM patients with SUA levels in the normal range.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Uric acid; Cardiovascular events; Macrovascular complications

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2022-1-1101, 2016-1-2057, 2011-2005-01)

心血管疾病是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者死亡的首要原因。糖尿病患者发生心血管疾病的风险增加 2~4 倍, T2DM 患者

50% 的死亡由心血管疾病导致^[1], 主要包括动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 和心力衰竭, 其中 ASCVD 包括冠



心病、脑血管疾病和周围血管疾病,均属于T2DM大血管并发症,在疾病早期常无症状。在T2DM人群早期预测及发现大血管并发症风险对于延缓疾病进展及降低死亡率至关重要。

T2DM患者常伴有血尿酸(serum uric acid, SUA)水平的升高。SUA是嘌呤代谢的终末产物,在体内是重要的抗氧化剂,发挥抗氧化作用,但高水平的尿酸可以激活氧化应激、炎症反应,诱导内皮细胞损害^[2]。有研究显示,SUA水平升高是T2DM患者心脑血管病变的危险因素^[3-4],也有研究认为SUA与大血管并发症的发生无显著关系^[5-6]。另有研究发现SUA与心血管并发症的关系存在性别差异^[7-8]。此外,研究发现,即使在SUA不高的人群,SUA在参考范围内升高与糖尿病、动脉硬化等多种疾病的发生密切相关^[9-10]。本研究基于10年多中心前瞻性队列,重点针对无高尿酸血症的T2DM患者,分析基线SUA水平与新发大血管事件的关系,探讨SUA对心血管事件发生风险的影响。

资料与方法

一、研究对象

本研究基于北京社区糖尿病研究(Beijing Community Diabetes Study, BCDS)。BCDS是一项多中心前瞻性队列研究,旨在评价三甲医院-社区联合管理减少T2DM患者10年终点风险及其长期获益^[11]。自2008年8月至2009年7月通过整群随机抽样法纳入来自北京市5个城区25个社区卫生服务中心的受试者。本研究选择其中完成10年随访的2 988例基线无高尿酸血症的T2DM患者作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 20 岁;(2)确诊为T2DM;(3)完成随访且数据完整。排除标准:(1)1型糖尿病;(2)中途脱落未完成随访者;(3)基线时估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;(4)基线时存在高尿酸血症或者使用降尿酸药物。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会审核批准(TRECK2012-001),所有患者均自愿参加本研究并签署知情同意书。

二、研究方法

(一)人口学信息及临床资料的收集

1. 调查问卷及随访:研究人员进行统一培训,规范调查方法。问卷内容主要包括年龄、性别、糖尿病病程、家庭人均月收入、受教育程度及降糖药

物应用情况等。将家庭人均月收入分为 $< 2 000$ 元、 $2 000 \sim 4 000$ 元、 $> 4 000$ 元、不详4类;将受教育程度分为初等教育(包括文盲及小学毕业生)、中等教育(包括初中及高中毕业生)、高等教育(包括大专及以上毕业生);按降糖治疗种类分为未用药、口服降糖药物、单纯胰岛素以及口服降糖药物联合胰岛素。由三级甲等医院专家团队联合社区医护团队对患者进行随访管理^[11],于2018年10月完成10年随访。

2. 人体测量及体格检查:按照标准操作规范测量血压[收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)]、身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)。

3. 实验室检查:清晨抽取空腹静脉血,测定SUA、血肌酐、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, 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)等。应用美国Beckman公司全自动生化仪检测各生化指标。应用美国伯乐公司Variant高压液相仪测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c} , HbA_{1c})。eGFR根据慢性肾脏病流行病学合作研究公式计算^[12]。

(二)终点事件定义与判定

终点事件包括心血管事件、脑血管事件和周围血管事件。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器。脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血。周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓。终点事件由主诊医师负责报告,并提供可溯源的客观依据,所有终点事件均由专家诊断评估小组进行审核确认。

(三)相关定义及诊断标准

T2DM诊断依据世界卫生组织(1999年)糖尿病诊断标准^[13]。高尿酸血症诊断根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》^[14],即空腹SUA $> 420 \mu\text{mol/L}$ 。

(四)分组

将总人群按基线SUA三分位数水平分成3组:最低三分位数组(T_1 组)(SUA $\leq 252.00 \mu\text{mol/L}$),中等三分位数组(T_2 组)($252.00 \mu\text{mol/L} < \text{SUA} \leq 315.07 \mu\text{mol/L}$),最高三分位数组(T_3 组)(SUA $> 315.07 \mu\text{mol/L}$)。进一步按照性别进行亚组分析,每个亚组再按照SUA水平三分位分成3组。



三、统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间比较采用方差分析。偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 3 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。分类变量以例 (%) 表示, 3 组间比较采用 χ^2 检验。应用 Cox 回归分析法评估基线不同 SUA 三分位数组与新发大血管事件之间的关系。所有检验均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同 SUA 水平组基线特征及新发大血管事件比较

总人群按基线 SUA 三分位数水平分成 T_1 、 T_2 和 T_3 组, 分别为 1 005、988 和 995 例。随着 SUA 增加, 基线年龄、BMI、腰围、TG、家庭人均月收入、教育程度、男性和吸烟者比例均呈增加趋势, 而 HDL-C、eGFR、HbA_{1c} 和 TC 均呈下降趋势 ($P < 0.05$)。10 年随访, 新发心血管、脑血管和周围血管事件总发生率分别为 6.93% (207/2 988)、6.12% (183/2 988) 和 3.21% (96/2 988), 新发心血管事件随着 SUA 升高显著增加 ($P < 0.001$); 3 组新发脑血管事件差异无统计学意义 ($P = 0.354$); 周围血管事件发生率在 T_3 组最高 (表 1)。

性别分层后, 无论男女, SUA 三分位数分组各组间基线年龄、家庭人均月收入、BMI、腰围、HbA_{1c}、TG、HDL-C、eGFR 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其趋势与总人群一致; 随着 SUA 升高, 新发心血管事件也呈增高趋势 ($P < 0.05$, 表 2, 3)。此外, 女性各 SUA 组间基线 SBP、TC、LDL-C 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

二、总人群基线 SUA 水平与新发大血管事件的关系

在总人群中, 单因素 Cox 回归分析显示, 与 T_1 组相比, T_2 组和 T_3 组心血管事件发生风险均显著增加 ($P < 0.05$); 校正性别、年龄后, T_2 组发生心血管事件风险边缘显著增加 ($P = 0.063$), 而 T_3 组发生心血管事件风险仍显著增加 ($P < 0.001$); 进一步校正 BMI、腰围、SBP、DBP、糖尿病病程、HbA_{1c}、TG、HDL-C、LDL-C、eGFR、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态后, T_3 组 ($HR = 1.998$, 95%CI 1.380~2.893, $P < 0.001$) 心血管事件发生风险仍显著增加。与 T_1 组相比, 单因素 Cox 回归分析显示,

T_3 组周围血管事件发生风险显著增加 ($P = 0.044$), 校正多因素后这一趋势无统计学意义 ($P > 0.05$); 单因素及多因素 Cox 回归分析显示, 与 T_1 组相比, T_2 、 T_3 组脑血管事件发生风险均无显著增加 ($P > 0.05$, 表 4)。

三、男性和女性基线 SUA 水平与新发大血管事件的关系

性别分层后, 无论男女, 单因素 Cox 回归分析显示, 与 T_1 组相比, T_2 和 T_3 组心血管事件的发生风险均显著增加 ($P < 0.05$); 校正年龄、BMI、腰围、SBP、DBP、糖尿病病程、HbA_{1c}、TG、HDL-C、LDL-C、eGFR、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态后, 男性 T_2 组 ($HR = 2.109$, 95%CI 1.293~3.438, $P = 0.003$) 和 T_3 组 ($HR = 2.264$, 95%CI 1.356~3.779, $P = 0.002$) 以及女性 T_2 组 ($HR = 1.847$, 95%CI 1.018~3.351, $P = 0.044$) 和 T_3 组 ($HR = 2.292$, 95%CI 1.270~4.135, $P = 0.006$) 心血管事件发生风险均显著增加。单因素及多因素 Cox 回归分析显示, 与 T_1 组相比, T_2 和 T_3 组脑血管和周围血管事件发生风险均无显著增加 ($P > 0.05$, 表 5, 6)。

讨 论

本研究基于 BCDS 10 年队列, 探讨无高尿酸血症 T2DM 患者基线 SUA 与新发大血管事件的相关性, 发现 T2DM 患者即使 SUA 水平在正常范围, 随着 SUA 升高, 心血管事件发生风险增加, 且按照性别分层后, 这一关系仍成立。

既往较多研究发现 SUA 升高与大血管并发症的发生密切相关^[3-4], 但是也有研究发现 SUA 与大血管事件不相关^[5-6], 甚至有研究发现在透析患者中低水平 SUA 与脑血管事件密切相关^[15]。尿酸是重要的抗氧化因子, 可清除氧自由基^[2]。尿酸可导致水钠潴留进而维持血压, 在食物缺乏和钠摄入较少的人类进化期可加速直立行走。尿酸还可以通过减少内皮一氧化氮的产生干扰胰岛素的某些作用和直接作用于脂肪细胞, 导致胰岛素抵抗和轻度肥胖, 进而有利于压力或饥荒时期的生存, 但同时不同的化学微环境下, 尿酸可以诱发氧化应激和炎症反应^[2]。因此尿酸是一种作用极其复杂的代谢分子, 在不同的环境条件下可能发挥不同的生物学效应, 将其作用简单地概括为有利或者有害是不合适的, 这可能有助于解释不一致的研究结果。另外, 研究设计不同, 纳入排除标准不一致, 可能对研



表 1 总人群按照 SUA 三分位数分组各组基线特征及新发大血管事件的比较

观察指标	T ₁ 组(1 005 例)	T ₂ 组(988 例)	T ₃ 组(995 例)	F/ χ^2 /H 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.09±9.75	61.05±9.63	61.94±9.61	9.144	<0.001
男性[例(%)]	320(31.8)	388(39.3)	505(50.8)	75.236	<0.001
糖尿病病程[年, $M(Q_1, Q_3)$]	6.08(2.25, 11.58)	5.71(2.33, 11.56)	5.75(2.00, 11.33)	0.821	0.663
家庭人均月收入[例(%)]				41.728	<0.001
<2 000 元	515(51.2)	401(40.6)	381(38.3)		
2 000~4 000 元	353(35.1)	401(40.6)	422(42.4)		
>4 000 元	93(9.3)	117(11.8)	127(12.8)		
不详	44(4.4)	69(7.0)	65(6.5)		
教育程度[例(%)]				26.399	<0.001
初等	175(17.4)	147(14.9)	140(14.1)		
中等	676(67.3)	645(65.3)	614(61.7)		
高等	154(15.3)	196(19.8)	241(24.2)		
降糖治疗[例(%)]				3.452	0.750
无	123(12.2)	127(12.8)	138(13.9)		
胰岛素	670(66.7)	639(64.7)	645(64.8)		
单纯口服药	57(5.7)	67(6.8)	53(5.3)		
联合用药	155(15.4)	155(15.7)	159(16.0)		
吸烟[例(%)]	126(12.5)	158(16.0)	206(20.7)	24.499	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.77±3.37	25.34±3.27	25.74±3.39	21.236	<0.001
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)	86.49±9.70	88.51±9.23	90.41±9.21	43.675	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.59±14.57	128.15±12.74	129.03±13.42	2.778	0.062
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77.44±8.85	77.15±8.23	76.71±8.21	1.937	0.144
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	7.40±1.75	7.05±1.41	6.98±1.27	22.746	<0.001
甘油三酯[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.40(1.00, 1.95)	1.52(1.10, 2.10)	1.60(1.14, 2.29)	41.215	<0.001
总胆固醇[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	5.16±1.40	4.98±1.18	4.86±1.26	13.818	<0.001
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.36(1.12, 1.65)	1.29(1.10, 1.54)	1.23(1.04, 1.45)	66.695	<0.001
LDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	2.88±0.96	2.91±0.96	2.84±0.92	1.464	0.231
eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	90.98±15.38	90.10±15.27	85.42±14.50	39.229	<0.001
新发大血管事件[例(%)]					
心血管事件	46(4.6)	66(6.7)	95(9.5)	19.299	<0.001
脑血管事件	55(5.5)	69(7.0)	59(5.9)	2.077	0.354
周围血管事件	29(2.9)	24(2.4)	43(4.3)	6.231	0.044

注:SUA为尿酸;BMI为体重指数;SBP为收缩压;DBP为舒张压;HbA_{1c}为糖化血红蛋白;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;eGFR为估算的肾小球滤过率;T₁组为SUA≤252.00 μmol/L;T₂组为252.00 μmol/L<SUA≤315.07 μmol/L;T₃组为SUA>315.07 μmol/L。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓。1 mmHg=0.133 kPa

究结果也有一定的影响。多项研究^[3-6]未限定纳入人群SUA的水平,可能导致人群SUA波动范围大、异质性大,进而影响研究结果。

近年来越来越多的研究关注SUA正常的人群,发现在SUA正常的人群中,SUA水平与糖尿病、动脉硬化等多种疾病的发生也密切相关^[9-10],但尚未有研究在SUA正常的人群探索SUA与新发大血管事件的关系。我们首次在无高尿酸血症的T2DM队列中证实,基线SUA水平与新发心血管事件的发

生密切相关,SUA是心血管事件的独立影响因素。尿酸导致大血管并发症的具体机制尚不完全清楚,尿酸可以促进血管平滑肌细胞单核细胞趋化因子产生、激活氧化应激和炎症反应,介导内皮细胞损害^[2],进而可能导致血管受损。研究发现,即使在SUA正常的人群,SUA水平与炎症标志物水平也呈正相关^[16],所以即使在正常范围的SUA,其水平在一定范围内增高,仍可能对血管造成损害。高尿酸血症的诊断切点主要是根据肾结石、尿酸性肾病、



表2 男性按照SUA三分位数分组各组的基线特征及新发大血管事件的比较

观察指标	T ₁ 组(404例)	T ₂ 组(405例)	T ₃ 组(404例)	F/H/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.02±10.60	61.26±9.93	61.82±10.42	3.225	0.040
糖尿病病程[年, $M(Q_1, Q_3)$]	6.17(2.00, 11.73)	7.25(2.33, 12.46)	6.17(2.17, 11.58)	1.906	0.386
家庭人均月收入[例(%)]				30.703	<0.001
<2 000元	202(50.0)	152(37.5)	136(33.7)		
2 000~4 000元	155(38.4)	175(43.2)	189(46.8)		
>4 000元	30(7.4)	61(15.1)	55(13.6)		
不详	17(4.2)	17(4.2)	24(5.9)		
教育程度[例(%)]				7.163	0.128
初等	39(9.7)	34(8.4)	35(8.7)		
中等	276(68.3)	264(65.2)	247(61.1)		
高等	89(22.0)	107(26.4)	122(30.2)		
降糖治疗[例(%)]				5.284	0.508
无	44(10.9)	47(11.6)	55(13.6)		
胰岛素	260(64.4)	255(63.0)	266(65.8)		
单纯口服药	31(7.6)	34(8.4)	21(5.3)		
联合用药	69(17.1)	69(17.0)	62(15.3)		
吸烟[例(%)]	119(29.5)	135(33.3)	150(37.1)	5.355	0.069
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.98±3.18	25.18±2.98	25.71±3.18	5.843	0.003
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)	89.68±9.40	91.35±8.73	92.90±8.70	13.007	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	128.00±14.77	129.59±13.33	128.93±13.49	1.330	0.265
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.38±8.90	78.72±8.19	77.54±8.29	2.077	0.126
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	7.47±1.78	7.15±1.57	6.92±1.24	12.660	<0.001
甘油三酯[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.36(0.94, 1.91)	1.43(1.01, 1.98)	1.49(1.07, 2.23)	12.366	0.002
总胆固醇[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	4.88±1.27	4.74±1.27	4.74±1.29	1.652	0.192
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.24(1.07, 1.50)	1.24(1.05, 1.50)	1.18(1.00, 1.36)	20.686	<0.001
LDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	2.74±0.86	2.76±0.87	2.82±0.93	0.901	0.406
eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	93.29±14.96	92.25±15.91	87.40±14.95	17.052	<0.001
新发大血管事件[例(%)]					
心血管事件	25(6.2)	48(11.9)	46(11.4)	9.032	0.011
脑血管事件	27(6.7)	25(6.2)	30(7.4)	0.509	0.775
周围血管事件	18(4.5)	14(3.5)	23(3.7)	2.345	0.310

注:SUA为尿酸;BMI为体重指数;SBP为收缩压;DBP为舒张压;HbA_{1c}为糖化血红蛋白;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;eGFR为估算的肾小球滤过率;T₁组为SUA≤266.33 μmol/L;T₂组为266.33 μmol/L<SUA≤332.22 μmol/L;T₃组为SUA>332.22 μmol/L。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓。1 mmHg=0.133 kPa

痛风的发生风险确定的,而就心血管事件发生风险来说,可能存在比目前切点更低的SUA水平^[9]。因此,即使SUA不高的T2DM人群,从防治大血管并发症的角度,也应该密切关注SUA水平,临床上在制定合适的高尿酸血症的诊断值切点时需要考虑其对心血管疾病的影响。

男性和女性SUA水平及高尿酸血症患病率存在显著差异,既往有研究发现SUA与心血管并发症的关系亦存在性别差异^[7-8]。本研究通过性别亚组分析,发现在无高尿酸血症的T2DM患者,无论男

性还是女性,SUA与新发心血管事件的发生均密切相关,无显著性别差异。既往研究提出SUA与心血管并发症的关系存在性别差异的原因可能是与雌激素作用有关。雌激素对心血管有保护作用,年轻女性分泌较充足的雌激素可能心血管病变发生率更低^[7]。本研究纳入女性的平均年龄为(61.02±9.2)岁,大部分女性处于围绝经期或者已绝经,雌激素的保护作用可能有所减弱。此外,既往研究包含高尿酸血症的患者^[7-8],与本研究的研究人群不同,而本研究纳入的所有患者SUA水平均不高,可



表3 女性按照SUA三分位数分组各组的基线特征及新发大血管事件的比较

观察指标	T ₁ 组(594例)	T ₂ 组(592例)	T ₃ 组(589例)	F/H/ χ^2 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.86±9.35	61.38±8.83	61.84±9.39	7.513	0.001
糖尿病病程[年, $M(Q_1, Q_3)$]	6.00(2.50, 11.58)	5.33(2.08, 10.73)	5.42(1.92, 11.29)	3.959	0.138
家庭人均月收入[例(%)]				20.826	0.002
<2 000元	310(52.2)	249(42.1)	248(42.1)		
2 000~4 000元	195(32.8)	230(38.9)	232(39.4)		
≥4 000元	63(10.6)	64(10.8)	64(10.9)		
不详	26(4.4)	49(8.2)	45(7.6)		
教育程度[例(%)]				3.597	0.463
初等	119(20.1)	118(19.9)	117(19.9)		
中等	397(66.8)	377(63.7)	374(63.5)		
高等	78(13.1)	97(16.4)	98(16.6)		
降糖治疗[例(%)]				5.066	0.535
无	74(12.4)	84(14.2)	84(14.3)		
胰岛素	399(67.2)	398(67.2)	376(63.8)		
单纯口服药	29(4.9)	33(5.6)	29(4.9)		
联合用药	92(15.5)	77(13.0)	100(17.0)		
吸烟[例(%)]	25(4.2)	29(4.9)	32(5.4)	0.967	0.617
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.48±3.50	25.51±3.35	25.85±3.58	24.872	<0.001
腰围(cm, $\bar{x} \pm s$)	84.58±9.51	86.98±8.94	88.00±9.27	21.343	<0.001
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	127.10±14.18	127.40±12.57	129.05±13.39	3.641	0.026
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.93±8.75	76.26±8.03	75.81±8.17	2.712	0.067
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	7.33±1.70	7.00±1.35	7.01±1.25	9.956	<0.001
甘油三酯[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.37(1.00, 1.99)	1.55(1.18, 2.13)	1.73(1.25, 2.37)	50.559	<0.001
总胆固醇[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	5.26±1.45	5.13±1.17	5.04±1.17	4.212	0.015
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.41(1.18, 1.69)	1.33(1.13, 1.58)	1.30(1.10, 1.50)	31.127	<0.001
LDL-C[mmol/L, $\bar{x} \pm s$]	2.91±0.98	3.04±1.01	2.90±0.94	3.723	0.024
eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	89.43±15.79	89.09±14.20	83.58±13.98	29.583	<0.001
新发大血管事件[例(%)]					
心血管事件	17(2.9)	32(5.4)	39(6.6)	9.249	0.010
脑血管事件	30(5.1)	41(6.9)	30(5.1)	2.528	0.283
周围血管事件	12(2.0)	11(1.9)	18(3.1)	2.210	0.331

注:SUA为尿酸;BMI为体重指数;SBP为收缩压;DBP为舒张压;HbA_{1c}为糖化血红蛋白;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;eGFR为估算的肾小球滤过率;T₁组为SUA≤242.00 μmol/L;T₂组为242.00 μmol/L<SUA≤305.00 μmol/L;T₃组为SUA>305.00 μmol/L。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓。1 mmHg=0.133 kPa

能使SUA水平差异变小,进而可能导致性别差异变小。本研究仅发现SUA与新发心血管事件密切相关,而未发现其与脑血管事件和周围血管事件的发生存在相关性。文献报道年龄、高血压、糖尿病对心血管和脑血管系统的影响存在显著差异^[17],而本研究纳入的人群平均年龄超过60岁,均患有糖尿病且有大量的高血压患者,这些因素可能导致SUA对心血管和脑血管事件的影响存在相关性。本研究也未发现SUA与周围血管事件的发生存在差异,这可能与新发周围血管事件的病例相对较少有关。

周围血管疾病通常比较隐匿,仅有20%的患者出现症状,另外大部分周围血管疾病的患者死于CVD^[18],这些因素可能导致对此病的重视不足,进而导致低估此病的发生。

本研究具有一定优势:(1)研究人群覆盖北京市5个城区25个社区中心,连续10年队列随访,有完整的随访数据,且有连续10年新发大血管事件可溯源报告及专家小组核查诊断,资料准确可靠,具有一定的区域人群代表性。(2)首次以SUA水平正常的中国T2DM人群为研究对象,探索SUA与大



表 4 总人群SUA水平与大血管事件关系的Cox回归分析结果

因变量	SUA 三分位数分组	模型 1		模型 2		模型 3	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
心血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	1.544(1.059~2.249)	0.024	1.429(0.980~2.084)	0.063	1.449(0.989~2.121)	0.057
	T_3 组	2.315(1.627~3.292)	<0.001	1.910(1.338~2.728)	<0.001	1.998(1.380~2.893)	<0.001
脑血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	1.346(0.944~1.919)	0.100	1.285(0.901~1.834)	0.166	1.347(0.939~1.932)	0.106
	T_3 组	1.175(0.813~1.697)	0.390	1.056(0.728~1.533)	0.773	1.236(0.840~1.818)	0.281
周围血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	0.870(0.507~1.495)	0.615	0.827(0.481~1.422)	0.493	0.828(0.478~1.434)	0.500
	T_3 组	1.621(1.012~2.598)	0.044	1.412(0.875~2.279)	0.158	1.546(0.939~2.547)	0.087

注:SUA为尿酸; T_1 组为SUA $\leq$ 252.00 $\mu\text{mol/L}$; T_2 组为252.00 $\mu\text{mol/L}$ <SUA $\leq$ 315.07 $\mu\text{mol/L}$; T_3 组为SUA>315.07 $\mu\text{mol/L}$ 。模型1未校正混杂因素;模型2校正性别、年龄;模型3在模型2的基础上校正体重指数、腰围、收缩压、舒张压、糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、估算的肾小球滤过率、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓;—为无数据

表 5 男性SUA水平与大血管事件关系的Cox回归分析结果

因变量	SUA 三分位数分组	模型 1		模型 2		模型 3	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
心血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	2.171(1.338~3.522)	0.002	2.070(1.276~3.359)	0.003	2.109(1.293~3.438)	0.003
	T_3 组	2.158(1.325~3.514)	0.002	2.004(1.230~3.266)	0.005	2.264(1.356~3.779)	0.002
脑血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	1.021(0.592~1.760)	0.940	0.982(0.569~1.693)	0.947	1.062(0.611~1.847)	0.830
	T_3 组	1.274(0.757~2.145)	0.361	1.200(0.712~2.022)	0.494	1.567(0.902~2.722)	0.111
周围血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	0.846(0.420~1.702)	0.639	0.849(0.421~1.709)	0.646	0.840(0.411~1.714)	0.631
	T_3 组	1.458(0.786~2.707)	0.232	1.465(0.788~2.723)	0.228	1.616(0.840~3.106)	0.150

注:SUA为尿酸; T_1 组为SUA $\leq$ 266.33 $\mu\text{mol/L}$; T_2 组为266.33 $\mu\text{mol/L}$ <SUA $\leq$ 332.22 $\mu\text{mol/L}$; T_3 组为SUA>332.22 $\mu\text{mol/L}$ 。模型1未校正混杂因素;模型2校正年龄;模型3在模型2的基础上校正体重指数、腰围、收缩压、舒张压、糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、估算的肾小球滤过率、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓;—为无数据

血管事件的关系,具有创新性。本研究也存在一定的局限性:(1)研究人群不是基于自然人群进行的随机抽样调查,可能存在一定的选择偏倚。(2)研究人群限于北京地区,研究结果的普适性需要进一步在更大范围内的推广复制工作中进行验证。此外,需要进一步探寻SUA对新发大血管事件的预测价值及合适的预判切点。

综上所述,本研究基于10年T2DM队列发现,T2DM患者即使SUA水平在正常范围,随着SUA升高,心血管事件发生风险增加,无高尿酸血症的T2DM患者SUA水平是新发心血管事件的独立影响因素,按性别分层后,这一关系仍成立。提示T2DM患者即使SUA在正常范围,较高的SUA仍可

预测心血管事件发生风险。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 参加北京社区糖尿病研究(BCDS)的所有社区卫生服务中心和项目参与者

作者贡献声明 马池发:数据整理、统计分析、论文撰写;张雪莲:随访管理与数据核查;万钢:数据收集与统计学处理;傅汉菁、杨光燃:参与研究实施与随访管理;李玉玲、吕玉洁、李永锦:患者随访管理、终点事件溯源与数据传输;朱良湘:管理指导;袁申元:研究设计指导与质量控制;袁明霞:研究设计、数据分析和论文修订、对文章整体负责

参 考 文 献

- [1] Silva EFF, Ferreira CMM, Pinho L. Risk factors and complications in type 2 diabetes outpatients[J]. Rev Assoc



表6 女性 SUA 水平与大血管事件关系的 Cox 回归分析结果

因变量	SUA 三分位数分组	模型 1		模型 2		模型 3	
		HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
心血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	1.955(1.086~3.521)	0.025	1.864(1.034~3.360)	0.038	1.847(1.018~3.351)	0.044
	T_3 组	2.452(1.387~4.334)	0.002	2.273(1.281~4.031)	0.005	2.292(1.270~4.135)	0.006
脑血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	1.412(0.882~2.262)	0.151	1.348(0.841~2.161)	0.215	1.432(0.883~2.322)	0.146
	T_3 组	1.053(0.635~1.747)	0.841	0.973(0.585~1.620)	0.916	1.074(0.632~1.827)	0.792
周围血管事件	T_1 组	1.000	—	1.000	—	1.000	—
	T_2 组	0.932(0.411~2.112)	0.886	0.886(0.390~2.012)	0.772	0.982(0.425~2.273)	0.967
	T_3 组	1.562(0.752~3.243)	0.232	1.445(0.692~3.018)	0.327	1.569(0.733~3.359)	0.246

注:SUA 为尿酸; T_1 组为 $SUA \leq 242.00 \mu\text{mol/L}$; T_2 组为 $242.00 \mu\text{mol/L} < SUA \leq 305.00 \mu\text{mol/L}$; T_3 组为 $SUA > 305.00 \mu\text{mol/L}$ 。模型 1 未校正混杂因素;模型 2 校正年龄;模型 3 在模型 2 的基础上校正体重指数、腰围、收缩压、舒张压、糖尿病病程、糖化血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、估算的肾小球滤过率、降糖方案、家庭人均月收入、教育程度、吸烟状态。心血管事件包括急性心肌梗死、冠状动脉旁路移植术、冠状动脉支架置入术、不稳定心绞痛、心力衰竭住院、安装心脏起搏器;脑血管事件包括脑出血、脑梗死、一过性脑缺血发作、蛛网膜下腔出血;周围血管事件包括大血管狭窄、周围血管重建术、下肢慢性溃疡、血管紧急溶栓;—为无数据

- Med Bras (1992), 2017, 63(7): 621-627. DOI: 10.1590/1806-9282.63.07.621.
- [2] Yu W, Cheng JD. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 582680. DOI: 10.3389/fphar.2020.582680.
- [3] Resl M, Clodi M, Neuhold S, et al. Serum uric acid is related to cardiovascular events and correlates with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and albuminuria in patients with diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2012, 29(6): 721-725. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03515.x.
- [4] Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. Stroke, 1998, 29(3):635-639. DOI: 10.1161/01.str.29.3.635.
- [5] Ong G, Davis WA, Davis TM. Serum uric acid does not predict cardiovascular or all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study[J]. Diabetologia, 2010, 53(7): 1288-1294. DOI: 10.1007/s00125-010-1735-7.
- [6] Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts[J]. BMJ, 2013, 347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
- [7] Tian T, Wang Y, Xie W, et al. Associations of serum uric acid with clustering of cardiovascular risk factors and a 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk score in Jiangsu adults, China[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14:3447-3460. DOI: 10.2147/DMSO.S323917.
- [8] Yang H, Gao J, Li S, et al. Gender differences in the association between serum uric acid and arteriosclerotic cardiovascular risk among chinese type 2 diabetes mellitus patients[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 687-695. DOI: 10.2147/IJGM.S300196.
- [9] Shani M, Vinker S, Dinour D, et al. High normal uric acid levels are associated with an increased risk of diabetes in lean, normoglycemic healthy women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(10): 3772-3778. DOI: 10.1210/jc.2016-2107.
- [10] Shin JY, Lee HR, Shim JY. Significance of high-normal serum uric acid level as a risk factor for arterial stiffness in healthy Korean men[J]. Vasc Med, 2012, 17(1): 37-43. DOI: 10.1177/1358863X11434197.
- [11] Zhang XL, Wan G, Yuan MX, et al. Improved Framingham risk scores of patients with type 2 diabetes mellitus in the beijing community: a 10-year prospective study of the effects of multifactorial interventions on cardiovascular risk factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22) [J]. Diabetes Ther, 2020, 11(4): 885-903. DOI: 10.1007/s13300-020-00782-5.
- [12] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9):604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [13] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7):539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [14] 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.
- [15] Khodabandeh N, Taziki E, Alirezai T. Serum uric acid as a predictor of cardio-and cerebro-vascular diseases in maintenance hemodialysis patients[J]. Rom J Intern Med, 2022, 60(2):115-122. DOI: 10.2478/rjim-2021-0039.
- [16] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. Eur Heart J, 2006, 27(10): 1174-1181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi879.
- [17] Guo S, Deng W, Xing C, et al. Effects of aging, hypertension and diabetes on the mouse brain and heart vasculomes[J]. Neurobiol Dis, 2019, 126: 117-123. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.021.
- [18] Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease[J]. Vasa, 2004, 33(4): 183-189. DOI: 10.1024/0301-1526.33.4.183.

