

青少年高尿酸血症和痛风的流行现状、病因及临床特征

陈莉惠 综述 陈海冰 审校

上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科,上海 200233

【摘要】 随着生活水平的提高,高嘌呤、高蛋白饮食增加,人们的尿酸水平呈增高趋势,高尿酸血症和痛风的发病也趋于年轻化。嘌呤代谢的基因异常引起尿酸生成增多,儿童和青少年高尿酸血症和痛风往往与基因异常相关。继发性高尿酸血症更多见于青少年儿童。与成人相比,儿童、青少年高尿酸血症和痛风患者阳性家族史比例更高,更容易出现合并症和肾功能不全,故治疗应注意保护肾功能,预防或延缓肾衰竭的发生。

【关键词】 青少年;高尿酸血症;痛风;流行病学;病因;临床特征

【中图分类号】 R589.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)12-1618-03

Epidemiology, etiology and clinical characteristics of adolescent hyperuricemia and gout. CHEN Li-hui, CHEN Hai-bing. Department of Endocrinology and Metabolism, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, CHINA

【Abstract】 With the improvement of living standards, high purine and high protein diets increase people's uric acid levels, and the incidence of hyperuricemia and gout also tends to be younger. Gene abnormalities in purine metabolism cause increased uric acid production. Hyperuricemia and gout in children and adolescents are often associated with genetic abnormalities. Secondary hyperuricemia is more common in young children. Compared with adults, children, adolescents with hyperuricemia and gout patients have a higher positive family history, and are more prone to comorbidities and renal insufficiency. Therefore, care should be taken to protect renal function and prevent or delay renal failure.

【Key words】 Adolescents; Hyperuricemia; Gout; Epidemiology; Etiology; Clinical characteristics

尿酸是人体嘌呤代谢的终产物,主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经分解代谢而来。血尿酸水平受多种因素影响,包括性别、年龄、饮食结构(高嘌呤食物如肉类、海鲜、动物内脏、浓的肉汤等)、生活方式、某些药物、全身疾病、肾脏滤过功能、嘌呤代谢、尿酸合成酶的活性。近年来高尿酸血症的发病有明显年轻化趋势,因此了解青少年高尿酸血症/痛风的特征及与成人高尿酸血症/痛风之间的区别对于预防和治疗青少年高尿酸血症及可能相关的疾病有十分重要的意义。

1 流行现状

青少年尿酸水平及患病率与成人存在差异。KUBOTA 等^[1]的研究显示,1~15 岁儿童血尿酸水平进行性升高,13 岁以后男性和女性尿酸水平出现显著性差异。中国天津地区 4 073 名学龄前儿童,平均患病年龄为(5.6±0.8)岁,高尿酸血症总体患病率为 10.1%^[2],其中高尿酸血症诊断为血尿酸水平>310 μmol/L。美国青少年高尿酸血症患病率约 10%,接近成人。针对美国青少年(12~17 岁)进行的三次全国代表性调查^[3]的结果显示,青少年高尿酸血症患病率分别为 12.1%、8.6%和 10.9%,其中青少年高尿酸血症诊断标准参考成人:男性>7.0 mg/dL,女性>5.7 mg/dL。泰国北部 689 名青少年高尿酸血症患病率为 19.6%^[4]。韩国第七届韩国国民健康与营养检查调查数据显示,1 256 名青少年高尿酸血症患病率为 9.4%^[5]。中国地区受地域的影响,青

少年高尿酸血症患病率差别较大,部分地区高于成人。马美红等^[6]对 10 446 名年龄在 12~18 岁之间青少年的临床资料进行了回顾性分析,高尿酸血症男生患病率为 44.6%,女生患病率为 23.6%。雍雪莲等^[7]的研究中,5 296 名湖北高校大学生群体的高尿酸血症患病率为 15.43%,其中男生患病率为 28.30%,女生患病率为 1.72%。陈新春等^[8]对唐山市人民医院儿科就诊治疗的 1 039 例 4~15 岁儿童青少年的研究显示,高尿酸血症总检出率为 13.5% (135/1 000),其中男性为 12.3% (69/560),女性为 15.0% (66/440)。

在发达国家和沿海地区,痛风的患病率比世界其他地区高,其中最高的是太平洋国家,痛风的发病率>10%。北美和西欧的痛风患病率为 1%~4%;但发展中国家的大部分地区没有数据^[9]。韩国痛风患病率从 2007 年的 3.49/1 000 (3.48~3.51) 到 2015 年的 7.58/1 000 (7.55~7.60)^[10]。LIU 等^[11]对 2000—2014 年 6 个关于痛风研究的 Meta 分析数据显示,中国大陆地区痛风的患病率为 1.1% (95% CI: 11.9%~14.6%),发病分布相对分散。痛风的发病主要集中于沿海和经济发达地区,提示生活和饮食习惯可能与痛风发病率有关,沿海地区人民爱吃海鲜和喝啤酒^[12]。儿童/青少年痛风患病率低,目前尚缺乏具体流调数据^[9]。

2 病因

饮食在痛风和高尿酸血症的发展中起重要作用。过多嘌呤和核酸蛋白的摄入会增加尿酸含量。

通讯作者:陈海冰,主任医师,博士生导师,E-mail:chenhb@sjtu.edu.cn

其他原发性高尿酸血症/痛风的病因有嘌呤代谢异常和肾脏排泄尿酸减少。尿酸合成和排泄过程中基因异常引起的尿酸高通常发病较早。与成人不同,青少年高尿酸血症/痛风需要考虑遗传性因素。

嘌呤合成过程中酶的缺陷会引起尿酸的升高。磷酸核糖焦磷酸合成酶1 (PRPS1)活性增加^[13]、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)的缺乏^[14]、葡萄糖-6-磷酸酶缺失(G-6-P)^[15]、糖原脱支酶缺乏^[16]以及次黄嘌呤氧化还原酶的活性增加^[17]均会引起尿酸生成增多,从而导致高尿酸血症。HUANG等^[18]首次在中国家庭中HPRT外显子3上发现突变c.143G>A (p.R48H)。

肾脏排泄过程中基因异常也可引起青少年尿酸排泄减少。UMOD基因、REN基因和HNF-1 β 基因突变可导致家族性青少年高尿酸性肾病,因尿酸排泄降低,引起高尿酸血症、痛风^[19]。王倩等^[20]报道了1例由尿调节素(UMOD)基因外显子3的杂合突变而导致家族性青少年高尿酸血症肾病(FJHN)的家系,患者表现为年幼发病、显著性高尿酸血症、关节炎和痛风石。与尿酸转运蛋白相关的基因SLC2A9 (GLUT-9)、SLC22A12 (hURATI)、SLC22A11等也可影响尿酸从肾脏的排泄从而增加血尿酸水平^[21]。ABCG2基因功能障碍可导致早发性痛风,是早发性痛风的主要原因^[22]。RIVERA-PAREDEZ等^[23]在墨西哥儿童中也证实了SLC2A9、ABCG2与高尿酸血症发病风险相关。其他遗传病如甲基丙二酸血症以及唐氏综合征等均可引发青少年儿童高尿酸血症^[24-25]。

除了遗传性因素外,继发性高尿酸血症更好发于青少年。一些儿科常见疾病如小儿胃肠炎、呼吸道感染、哮喘、发绀型心脏病均可引起血尿酸升高,另外肾脏疾病导致尿酸排泄降低,最终均可引发高尿酸血症^[26]。ZHANG等^[27]首次报道了一例青少年慢性尿崩症引起痛风的病例,尿崩症引发痛风可能是由于肾脏受损导致肾脏排泄尿酸减少。药物主要通过增加尿酸重吸收和/或降低尿酸分泌来提高血清尿酸水平,如利尿剂、抗结核药物等,化疗药物使用期间,可能会发生肿瘤溶解综合征,导致高尿酸血症^[28]。除此之外,血液系统疾病如急性淋巴白血病等,也可由于肿瘤溶解综合征导致尿酸生成过多^[29]。

3 临床特征

一项来自台湾的研究探讨了青少年痛风的临床特征^[30],其结果显示青少年痛风患者中有家族史的比例比对照组高1.9倍(44.3% vs 23.8%, $P < 0.0001$)。其中,青少年痛风患者中父亲有痛风病史的超过50%。同时,尿酸生成增多导致青少年高尿酸血症的比例也高于中年,青年痛风患者中,尿酸生成增多型的比例为32.1%,而中年痛风患者中的比例为28.4% ($P < 0.0001$)。

吕海霞^[31]研究显示,与成人不同,青少年高尿酸血症患者中高血压和高血糖的比例,与青少年非高尿酸血症者之间没有显著性差异。青少年高尿酸血症与

肾内晶体沉积及血管内膜点状强回声具有相关性。青少年高尿酸血症患者虽无关节症状但可能已经出现关节及关节外病变。

李谦华等^[32]对2013—2017年中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科连续住院的36例痛风患者的临床资料进行了分析,发现30岁前起病的年轻痛风患者血尿酸水平及肾小球尿酸负荷重,可能与肥胖和尿酸排泄功能相对降低有关。陈新春等^[8]对唐山地区1039例4~15岁儿童青少年的分析结果表明体质量指数(BMI)、甘油三脂是唐山地区儿童青少年尿酸水平的影响因素;而年龄、BMI、甘油三脂是该地区儿童青少年高尿酸血症的影响因素。REIS等^[33-34]对巴西南部一个学校2335名、年龄在7~17岁的学生进行的两项横断面研究也分别显示高尿酸血症与超重、血压升高相关。

SUN等^[35]的研究检测了24例有症状高尿酸血症青少年的尿酸盐结晶情况,结果发现在有症状高尿酸血症的21/24 (87.5%)青少年中观察到尿酸盐晶体沉积,其中第一跖趾关节(MTP)关节和跟骨最多见(5/24, 20.8%),而且大部分位于关节周围的软组织(肌腱/肌腱附着点/肌腱末端)中。而LU等^[36]的研究中发现,青少年痛风患者最常见的痛风发作部位是脚踝,而不是脚趾,最常见的第一次痛风石发生部位是手指,而不是脚趾。有痛风石的青少年痛风患者体质量指数和血清尿酸盐水平显著高于无痛风石患者。与健康患者相比,青少年痛风患者显示出显著异常的血脂谱和肝或肾功能受损。此外,青少年痛风石患者比中年发病患者更容易出现合并症和肾功能不全。强孚勇等^[37]对41例青少年痛风患者临床资料进行了初步分析,青少年组BMI、估算肾小球滤过率(eGFR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)以及血尿酸水平显著高于成年组,首发关节为踝关节的比例高于成人,而第一跖趾关节首发比例低于成年组。痛风家族史同样是青少年组高。

青少年痛风发作部位除了常见部位,还可见于一些罕见部位。WU等^[38]报道了一例脊柱受累的16岁患者,虽然脊柱并没有任何临床表现,但骨盆CT扫描结果显示存在占位性病变,涉及脊柱左侧L₅~S₁水平,后来活组织检查显示这是一种尿酸盐晶体,双能CT结果也确认为脊柱中的尿酸盐晶体。

与成人相比,青少年高尿酸血症和痛风患者的阳性家族史比例更高,尿酸生成增多导致高尿酸血症的比例高于成人,且多继发于先天性酶缺陷,或胃肠炎、呼吸道感染、肾脏疾病、肿瘤等疾病。同时,青少年患者更容易出现合并症和肾功能不全,病情更加严重。

4 结语

对于青少年高尿酸血症与痛风的患者,应尽早明确患者是否存在遗传疾病以及白血病等恶性疾病,以便早期治疗。此外,由于青少年患者更容易出现合并症和肾功能不全,因此治疗应注意保护肾功能,预防或延缓肾衰竭的发生。

参考文献

- [1] KUBOTA M, NAGAI A, TANG L, et al. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1051-1059.
- [2] LI N, ZHANG S, LI W, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9448.
- [3] KUMAR R, KHALSA DD, CARMODY JB. Serum uric acid and hyperuricemia in U.S. adolescents: 40-year trends [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1 Suppl 95): S22-S23.
- [4] SUTTIKOMIN W, LEELAHAGUL P, KHAMVANG S, et al. Obesity and serum uric acid in secondary school-age students of srinagarindra the princess mother school, Phayao, Thailand [J]. *Indian J Public Health*, 2018, 62(2): 133-137.
- [5] 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.
- [6] 马美红, 马远明, 陈建华. 对惠州地区 10446 例青少年尿酸水平的调查分析[J]. *当代医药论丛*, 2017, 15(18): 120-122.
- [7] 雍雪莲, 叶勇. 某高校大学新生入学健康体检尿酸检测结果分析[J]. *中国学校卫生*, 2014, 35(9): 1430-1431.
- [8] 陈新春, 寇永妹, 谷小娜, 等. 唐山地区儿童青少年尿酸分布特征及相关危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(26): 3227-3232.
- [9] KUO CF, GRAINGE MJ, ZHANG W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(11): 649-662.
- [10] KIM JW, KWAK SG, LEE H, et al. Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007-2015 [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(9): 1499-1506.
- [11] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 762820.
- [12] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248.
- [13] PORRMANN J, BETCHEVA-KRAJCIR E, DI DONATO N, et al. Novel PRPS1 gain-of-function mutation in a patient with congenital hyperuricemia and facial anomalies [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(10): 2736-2742.
- [14] AGRAHARI AK, KRISHNA PM, PRAVEEN KM, et al. Understanding the structure-function relationship of HPRT1 missense mutations in association with Lesch-Nyhan disease and HPRT1-related gout by in silico mutational analysis [J]. *Comput Biol Med*, 2019, 107: 161-171.
- [15] KIM YM, CHOI JH, LEE BH, et al. Predominance of the c.648G > T G6PC gene mutation and late complications in Korean patients with glycogen storage disease type Ia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 45.
- [16] SENBANJO IO, LAMINA MO, KUMOLU-JOHNSON T, et al. First report of glycogen storage disease type 111a in a Nigerian child [J]. *Niger Postgrad Med J*, 2019, 26(2): 138-141.
- [17] BATTELLI MG, BORTOLOTTI M, POLITO L, et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2557-2565.
- [18] HUANG J, ZHANG C, GUO Q, et al. Lesch-nyhan syndrome in a Chinese family with mutation in the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase gene [J]. *Clin Lab*, 2018, 64(1): 197-200.
- [19] VENKAT-RAMAN G, GAST C, MARINAKI A, et al. From juvenile hyperuricaemia to dysfunctional uromodulin: an ongoing metamorphosis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(11): 2035-2042.
- [20] 王倩, 田梅. 家族性青少年高尿酸血症肾病一例并文献复习[J]. *海南医学*, 2019, 30(2): 238-241.
- [21] 华敏慧, 谈文峰, 张缪佳. 东亚原发性高尿酸血症及痛风分子遗传学研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(3): 199-203.
- [22] MATSUO H, ICHIDA K, TAKADA T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout [J]. *Sci Rep*, 2013, 3(3): 2014.
- [23] RIVERA-PAREDEZ B, MACIAS-KAUFFER L, FERNANDEZ-LOPEZ JC, et al. Influence of genetic and non-genetic risk factors for serum uric acid levels and hyperuricemia in mexicans [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): E1336.
- [24] CHARUVANIJ S, PATTARAGARN A, WISUTHSAREWONG W, et al. Juvenile gout in methylmalonic acidemia [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(6): 501-503.
- [25] KASHIMA A, HIGASHIYAMA Y, KUBOTA M, et al. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia [J]. *Acta Paediatr*, 2014, 103(8): e359-e364.
- [26] YAMANAKA H. Gout and hyperuricemia in young people [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(2): 156-160.
- [27] ZHANG Y, WANG D, FENG Y, et al. Juvenile-onset gout and adipsic diabetes insipidus: A case report and literature review [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4829-4836.
- [28] BEN SC, SLIM R, FATHALLAH N, et al. Drug-induced hyperuricaemia and gout [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(5): 679-688.
- [29] HEIKAMP E, DREYER ZE. 50 years ago in the journal of pediatrics: prevention and management of acute hyperuricemia in childhood leukemia [J]. *J Pediatr*, 2017, 191: 178.
- [30] CHEN SY, SHEN ML. Juvenile gout in Taiwan associated with family history and overweight [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34(11): 2308-2311.
- [31] 吕海霞. 超声对青少年高尿酸血症患者关节病变的诊断价值及相关性研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(19): 3239-3242.
- [32] 李谦华, 梁锦坚, 陈梁欣, 等. 年轻起病的痛风患者的临床特点及尿酸排泄特征分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(3): 185-190.
- [33] REIS LN, RENNER J, REUTER CP, et al. Hyperuricemia is associated with low cardiorespiratory fitness levels and excess weight in schoolchildren [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2017, 93(5): 538-543.
- [34] REIS LN, REUTER CP, POLLO RJ, et al. High urate concentration is associated with elevated blood pressure in schoolchildren [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(11): 1207-1212.
- [35] SUN N, ZHONG S, LI Y, et al. Urate crystals deposition in the feet of overweight juveniles and those with symptomatic hyperuricemia: a dual-energy CT study [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(5): 579-583.
- [36] LU CC, WU SK, CHEN HY, et al. Clinical characteristics of and relationship between metabolic components and renal function among patients with early-onset juvenile tophaceous gout [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(9): 1878-1883.
- [37] 强孚勇, 汪筱莹, 李志, 等. 青少年痛风患者的临床特征初步分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(11): 918-920.
- [38] WU D, MA J, LI S, et al. Spinal gout without spinal symptom in a junior school student: a case report [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(8): E488-E491.

(收稿日期: 2020-01-01)