# 高尿酸水平与勃起功能障碍相关性的 Meta 分析

郭文彬[1] 杨诚[1] 张万松[1] 郭晓斌[1] 杨建昆[1] 周其赵[1] 陈明坤[1] 夏慧[1] 刘存东[1]

［摘要］ **目的**：本研究通过 Meta 分析对血高尿酸(UA)水平与勃起功能障碍(ED)的相关性进行评价分析。**方法**：通过检索维普(VIP)、万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library 等数据库收集 UA 与 ED 相关性的研究，检索时限从各个数据库建库到 2018 年 5 月 31 日。采用 Stata 10.0 对数据进行分析。**结果**：共纳入了 6 篇文献，共纳入病例 2 720 例，其中高 UA 组 1 592 例，对照组 1 128 例。结果显示高 UA 组 ED 风险明显增加($OR=2.10$，95%$CI$：1.18～3.74，$P<0.05$)。敏感性分析显示结果稳定，Beger's($P>0.05$)和 Egger's($P>0.05$)检验提示纳入文献无明显发表偏倚。**结论**：高 UA 水平可能是 ED 的危险因素，由于本文纳入文献存在一定的异质性，因而还需要更多大样本的前瞻性研究来证实相关结论。

［关键词］ 勃起功能障碍；尿酸；Meta 分析；Newcastle-Ottawa Scale 量表
doi：10.13201/j.issn.1001-1420.2018.08.005
［中图分类号］ R698.1 ［文献标识码］ A

## Correlation between serum uric acid and erectile dysfunction：a meta-analysis

*GUO Wenbin YANG Cheng ZHANG Wansong GUO Xiaobin YANG Jiankun ZHOU Qizhao CHEN Mingkun XIA Hui LIU Cundong*
(Department of Urology，Third Affiliated Hospital of Southern Medical University，Guangzhou，510630，China)
Corresponding author：LIU Cundong，E-mail：cundongliu@163.com

**Abstract** **Objective**：To evaluate the correlation between high uric acid (UA) concentration and eretile dysfunction (ED) by meta-analysis. **Method**：The articles reported the correlation between UA and ED were collected by searching VIP，Wan Fang，China National Knowledge Infrastructure (CNKI)，Chinese Biomedical Literature Database (CBM). PubMed，Cochrane Library. The time began from database established to May 31st，2018. Stata 10.0 was used to analyze the data. **Result**：A total of 6 articles containing 2 720 participants，including 1 592 cases and 1 128 controls，were included. The results showed that the risk of ED in high UA level group significantly increased ($OR=2.10$，95%$CI$：1.18-3.74，$P<0.05$). Sensitivity analysis showed that the results were relatively stable. Beger's ($P>0.05$) and Egger's ($P>0.05$) showed no obvious publication bias. **Conclusion**：High UA level may be a risk factor for ED. As there was heterogeneity in the literature，more prospective studies are needed to confirm the conclusions.

**Key words** erectile dysfunction；uric acid；meta-analysis；Newcastle-Ottawa Scale

据文献报道全球范围内约有 1.5 亿男性患有不同程度的勃起功能障碍(eretile dysfunction，ED)[1]，而我国 ED 的患病率高达 26.1%。虽然 ED 不会影响及威胁到患者生命，但可严重影响夫妻感情及家庭和谐，甚至引起严重的社会问题。尿酸(uric acid，UA)是食物中的核酸、嘌呤及其化合物的代谢产物。正常情况下，机体内的 UA 处于一种动态平衡状态，对机体起抗氧化的作用，当 UA 生成增多和(或)排泄减少时，这种动态平衡就会被打破，机体内血 UA 水平升高[2]，形成高尿酸血症。

高尿酸血症(hyperuricemia)是一种危害人体健康的代谢性疾病之一，多个研究表明高 UA 水平可损伤血管内皮并抑制内皮的修复过程，是心脑血管疾病的独立危险因子[3,4]。最近，大量的流行病学和临床证据表明，高 UA 水平与 ED 关系密切，但发表的文献结论不一[5～10]。本文拟探讨血清高 UA 和 ED 的相关性，现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

在万方、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、PubMed、Cochrane Library 等数据库中检索从建库至 2018 年 5 月 31 日公开发表的关于 UA 水平与 ED 的相关文献。中文和英文检索主题词分别为“勃起功能障碍”、“阳痿”、“尿酸”、“高尿酸血症”、“erectile dysfunction”、“impotence”、“uric acid”、“UA”、“hyperuricemia”。检索式是“勃起功能障碍”并且“尿酸”，“阳痿”并且“尿酸”，“勃起功能障碍”并且“高尿酸血症”，“阳痿”并且“高尿酸血症”；“uric acid or UA or hyperuricemia” AND “erectile dysfunction or

[1] 南方医科大学第三附属医院泌尿外科(广州，510630)
通信作者：刘存东，E-mail：cundongliu@163.com

impotence”。

**1.2** 纳入和排除标准

纳入标准：①文献类型为横断面研究、病例对照研究及队列研究等；②有 ED、UA 的评价方法；③提供 *OR*、*RR*、*HR* 及相应 95%*CI* 或能足够计算该数值的数据。

排除标准：①评论、会议摘要及综述类文献；②重复使用的研究；③未提供 *OR*、*RR*、*HR* 及相应 95%*CI* 或能计算出该数值的文献。

**1.3** 数据提取

2 名课题组人员独立检索筛选文献、提取资料，如遇到意见不一致可双方协商解决或经由第三方协商处理。对最终纳入的文献主要提取以下内容：第一作者、发表时间、研究来源国家、研究设计、病例组和对照组样本量、ED 诊断方法及混杂因素控制等。

**1.4** 统计学方法

使用 Stata 10.0 软件对数据进行 Meta 分析，绘制森林图。以优势比（odd ratio，*OR*）来评估 UA 和 ED 的关联强度，所有效应量提取或计算其 95% *CI*。如果同时提供单因素及多因素分析的 *OR* 值，优先使用多因素分析的 *OR* 值，*OR*＞1 提示高 UA 组 ED 发病风险高于对照组。采用 $I^2$ 和 *Q* 检验评估纳入研究间的异质性；若 $I^2$＜50%，且 *Q* 检验的 *P*＞0.05 则说明研究间不存在异质性，采用固定效应模型合并各组数据[11,12]；反之，采用随机效应模型合并。按照研究类型和地域进行亚组分析。对于敏感性分析采用逐一剔除法，采用 Begger’s 和 Egger’s 检验评价是否存在发表偏倚。

## 2 结果

**2.1** 检索结果

文献检索流程见图 1，共检索出中文文献 33 篇，英文文献 36 篇，根据纳入排除标准进行筛除，最终纳入文献 6 篇[5～10]，均为英文文献。纳入文献的一般特征见表 1。纳入研究病例共计 2 720 例，其中高 UA 组 1 592 例，对照组 1 128 例。6 篇文献中，4 篇为病例对照研究，2 篇为横断面研究。有 4 篇来源于亚洲国家，2 篇来源于欧美国家。纳入分析的文献采用纽卡斯尔-渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）评价标准进行评价。见表 2。

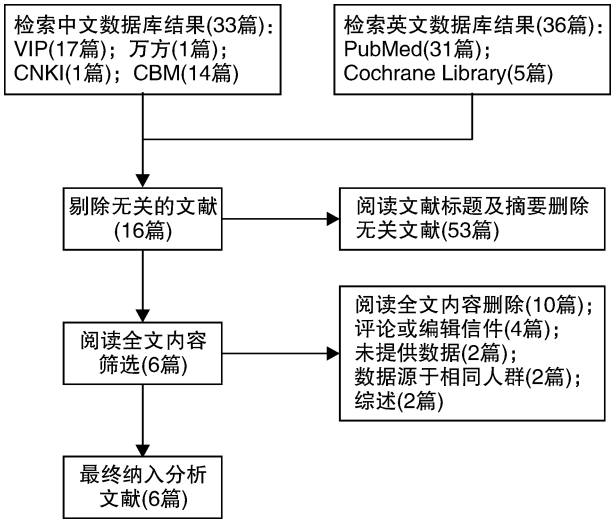


**图 1 文献筛选流程图**

**2.2** 高 UA 水平与 ED 相关性的 Meta 分析结果

对最终纳入的 6 篇文献进行异质性检验，各研究之间存在统计学异质性（$I^2$ = 98.0%，*P* < 0.05），由此采用随机效应模型合并结果。结果显示高 UA 水平是 ED 的危险因素（*OR* = 2.10，95%*CI*：1.18～3.74，*P*＜0.001）。见图 2。

**2.3** 亚组分析

根据研究类型分组，病例对照研究及横断面研究合并 *OR* 值均提示高 UA 水平组 ED 风险高于对照组，各种研究均有统计学意义。按研究来源地域分组，欧美地区及亚洲地区研究合并 *OR* 值均提示高 UA 水平 ED 风险高于对照组，但亚洲地区研究无统计学意义。见表 3。

**表 1 纳入研究文献的一般信息**

| 作者发表时间 | 国家 | 研究设计 | 病例数 | 对照人数 | ED 评价 | 混杂因素控制 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Aribas 等 2014[5] | 土耳其 | 横断面研究 | 110 | 90 | IIEF-5 | 多变量回归分析 |
| Salem 等 2014[6] | 美国 | 病例对照研究 | 251 | 252 | IIEF-5 | BMI、高血压病、糖尿病、血脂异常、血清甘油三酯和吸烟 |
| Solak 等 2014[7] | 土耳其 | 横断面研究 | 149 | 163 | IIEF-5 | 年龄、eGFR 及冠心病 |
| Yılmaz 等 2016[8] | 土耳其 | 病例对照研究 | 50 | 80 | IIEF-5 | 多变量回归分析 |
| Gao 等 2017[9] | 中国 | 病例对照研究 | 852 | 513 | IIEF-5 | 多变量回归分析 |
| Barassi 等 2018[10] | 意大利 | 病例对照研究 | 180 | 30 | IIEF-5 和多普勒超声 | 年龄、吸烟、高血压病、肥胖和糖尿病 |

IIEF-5：国际勃起功能指数-5；BMI：身体质量指数；eGFR：肾小球滤过率。

**表 2　纳入研究的 NOS 评价情况**

| 纳入文献 | 确定病例是否恰当（1 分） | 病例的代表性（1 分） | 对照的选择（1 分） | 对照的确定（1 分） | 设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性（2 分） | 暴露因素的确定（1 分） | 采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素（1 分） | 无应答率（1 分） | 总计（9 分） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Aribas 等[5] | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| Salem 等[6] | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Solak 等[7] | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| Yılmaz 等[8] | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 7 |
| Gao 等[9] | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 8 |
| Barassi 等[10] | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 8 |

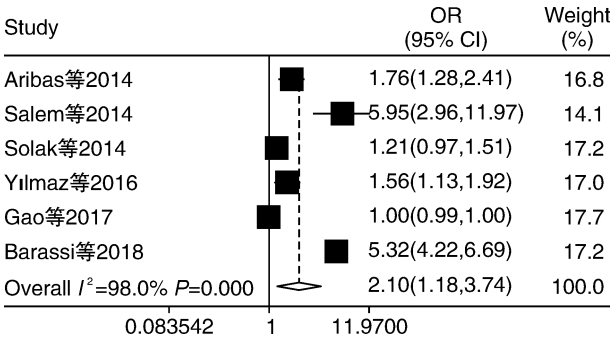


**图 2　高 UA 水平与 ED 风险关系的森林图**

## 2.4　敏感性分析

通过敏感性分析来了解 Meta 分析结果的稳定性，逐一剔除文献后合并结果，课题组发现剩余研究效应量与总效应量相比偏差不大，结果提示本研究结果稳定性较好，见图 3。

## 2.5　发表偏倚

经 Begger's（$P=0.133$）及 Egger's 检验（$P=0.067$）分析提示本研究纳入的文献不存在明显的发表偏倚。

**表 3　UA 与 ED 风险的亚组分析结果**

| 项目 | 文献数量 | *OR*（95%*CI*） | $I^2$ | *P* 值 |
|---|---|---|---|---|
| 全部研究[5～10] | 6 | 2.10（1.18～3.74） | 98.0% | 0.012 |
| 研究设计 | | | | |
| 病例对照研究[6,8～10] | 4 | 2.58（1.01～6.58） | 98.7% | 0.047 |
| 横断面研究[5,7] | 2 | 1.34（1.14～1.64） | 72.6% | 0.001 |
| 地域 | | | | |
| 亚洲[6,10] | 4 | 1.31（0.99～1.74） | 88.7% | 0.055 |
| 欧美[5,7～9] | 2 | 5.8（4.32～6.69） | 0 | 0.000 |

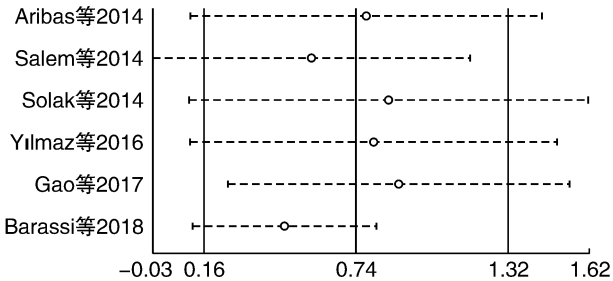


**图 3　高 UA 水平与 ED 风险关系的敏感性分析**

## 3　讨论

有 Meta 分析证实痛风和 ED 关系密切，是 ED 的独立危险因素[13]。患者痛风一般合并 UA 升高，但 UA 高不一定引起痛风。痛风是长期高 UA 的结果，其对全身各系统已形成器质性损害，因而其 ED 的发生存在必然性。而高 UA 水平是否是 ED 发生的危险因子尚未证实，而近来的文献证实，高 UA 水平可引起 ED，但结论尚存在争议[5～10]，因而课题组首次进行 Meta 分析来证实高 UA 水平与 ED 的关系。本研究结果证实，高 UA 水平是 ED 的独立危险因素，亚组分析的病例对照研究、横断面研究及欧美地区研究合并的结果亦得到类似的结论。亚洲分组结果无统计学意义，考虑可能为亚洲组研究纳入研究人群差异大，纳入研究人数偏少，UA 的检测试剂及评估方法不一致导致。

正常情况下，UA 对机体起抗氧化的作用，但若机体内在平衡被打破，UA 生成增多和（或）排泄减少时，可形成高尿酸血症。高尿酸血症除了可以继发尿路结石外[14]，与高血压病、心肌梗死、冠心病等心脑血管疾病也关系密切[3,4]，是其独立危险因子。而 ED 与高血压病、心肌梗死、冠心病已知存在共同危险因子。因而，近来学者发现 UA 升高可能是 ED 的早期信号标志物。主要的机制是：① 高尿酸血症可损伤血管内皮引起其功能异常从而导致 ED。首先，高尿酸血症时体内氧自由基增多，促进氧自由基与一氧化氮（NO）的反应增强，消耗了大量的 NO 导致 NO 含量下降[15]；其次，高尿酸

还可抑制 NO 合酶的活性，从而减少 NO 生成。NO 是阴茎勃起的关键递质，因此高尿酸血症可以损伤内皮功能引起 NO 减少，导致 ED。②高尿酸血症可引起高血压导致 ED，高 UA 可直接抑制海绵体平滑肌舒张功能，破坏了血管内皮源性舒张因子(EDRF)/NO 与血管内皮素(ET)的动态平衡，导致阴茎海绵体血管及平滑肌细胞(SMC)收缩功能失调，从而导致 ED。总而言之，高尿酸血症可通过导致血管内皮细胞功能异常、抑制海绵体平滑肌舒张功能、ROS 作用直接导致阴茎海绵体血管病变、细胞间信号转导异常等机制影响 ED 的发生与发展。

高血压病、糖尿病、血脂异常和吸烟等因素均为 ED 高危因素，这些因素的存在均可增加 ED 的发生。因此，本文对纳入文献提供的 *OR* 值均要求有对这些因素校正分析或多变量分析，最大限度保证了纳入分析数据的可靠性。而纳入分析的文献经过校正及多变量分析后，除 Gao 等[9]得出尿酸为 ED 的保护因素外，其余 5 篇[5~8,10]文献均报道高 UA 水平为 ED 的独立危险因素。

本研究的不足之处为：①纳入的研究为病例对照研究或横断面研究，均为回顾性研究，因而结果可能会存在一定偏移性，尚需大量前瞻性流行病学研究来证实本文结论；②本研究表现出一定的异质性，这可能是由于人种差异以及在不同的国家血清 UA 单位的不同所致；③纳入的文献及样本量存在地区局限性，有的地区和国家没有相关报道，因而代表性会存在一定的欠缺。

综上所述，本研究发现高 UA 水平可能是 ED 的危险因素，由于本文存在一定的异质性和偏倚，因而还需要更多大样本的前瞻性研究，以提高方法学质量，控制病例组和对照组基线的差异，以此来降低异质性。总体来说，本文从循证医学角度探讨了高 UA 水平可能是 ED 的早期风险因子，及早控制 UA 对预防及减少 ED 的发生有积极的意义。

**[参考文献]**


1 郭志平，林金秀，刘慧兰，等. 原发性高血压患者血尿酸与冠心病关系的研究[J]. 中国循环杂志，2010，25(3)：188－191.

2 Kundi H，Kiziltunc E，Ates I，et al. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. Endocr Res，2017，42(1)：36－41.

3 Sinan D O，Kabakci G，Okutucu S，et al. The association between serum uric acid level and coronary artery disease[J]. Int J Clin Pract，2010，64(7)：900－907.

4 国钰梅，马龙，包成月. 急性缺血性脑卒中患者尿酸水平与出院结局的关联研究[J]. 现代检验医学杂志，2015，30(3)：17－20.

5 Aribas A，Kayrak M，Ulucan S，et al. The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects[J]. Blood Press，2014，23(6)：370－376.

6 Salem S，Mehrsai A，Heydari R，et al. Serum uric acid as a risk predictor for erectile dysfunction[J]. J Sex Med，2014，11(5)：1118－1124.

7 Solak Y，Akilli H，Kayrak M，et al. Uric acid level and erectile dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. J Sex Med，2014，11(1)：165－172.

8 Yılmaz S，Kuyumcu M S，Akboga M K，et al. The relationship between erectile dysfunction and paroxysmal lone atrialfibrillation[J]. J Interv Card Electrophysiol，2016，46(3)：245－251.

9 Gao F，Jiang B，Cang Z，et al. Serum Uric Acid Is Associated with Erectile Dysfunction：A Population-Based-Cross-Sectional Study in Chinese Men[J]. Sci Rep，2017，7(1)：2087－2087.

10 Barassi A，Corsi Romanelli M M，Pezzilli R，et al. Levels of uric acid in erectile dysfunction of aetiology[J]. Aging Male，2018，21(3)：200－205.

11 Alba A C，Alexander P E，Chang J，et al. High statistical heterogeneity is more frequent in meta-analysis of continuous than binary outcomes[J]. J Clin Epidemiol，2016，70：129－135.

12 Higgins J P，Thompson S G，Deeks J J，et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. BMJ，2003，327(7414)：557－560.

13 Du X L，Liu L，Song W，et al. Association between Gout and Erectile Dysfunction：A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLoS One，2016，11(12)：e0168784.

14 黄健，阿布都卡哈尔·巴吐尔，哈木拉提·吐送，等. 993 例维吾尔族小儿尿路结石临床分析[J]. 临床泌尿外科杂志，2018，33(7)：563－566，570.

15 Gersch C，Palii S P，Kim K M，et al. Inactivation of nitric oxide by uric acid[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids，2008，27(8)：967－978.


(收稿日期：2018-06-29)