

• 论 著 •

尿酸与冠心病及其严重程度相关性研究*

华 丽¹, 曹国君², 邢志芳³, 冯楠楠¹, 石欧敏¹, 钱碧云^{1△}(1. 上海交通大学医学院虹桥国际医学研究院-公共卫生学院, 上海 200336; 2. 复旦大学附属闵行医院
检验科, 上海 201199; 3. 复旦大学附属闵行医院血液科, 上海 201199;)

摘要:目的 探讨尿酸(SUA)与冠心病发生及其严重程度的关系以及在不同性别和年龄人群中的差异, 为人群预防和临床诊治提供依据。方法 根据冠状动脉造影结果将研究对象分为冠心病组 396 例和非冠心病组 792 例, 根据 SUA 水平按四分位数将患者分为 1~4 组, 分析不同组间冠心病患病率的差异; 以发生病变的血管支数反映冠心病严重程度, 分析 SUA 水平与病变严重程度之间的关系; 采用 Logistic 回归分析 SUA 水平对冠心病的危险性。结果 (1) 冠心病组 SUA 水平高于非冠心病组, 性别分层分析后仅女性组差异仍然存在; 年龄分层显示, 30~70 岁人群中冠心病组 SUA 水平明显高于非冠心病组。(2) 总体、女性及 30~70 岁人群中, SUA 浓度最高组(第 4 组)的冠心病患病率明显高于其余各组。(3) 总体、女性及 30~70 岁人群中 SUA 水平与冠状动脉病变支数呈正相关。(4) Logistic 回归分析表明, 总体、女性及 30~70 岁人群中 SUA 水平为冠心病的危险因素。结论 SUA 水平与冠心病的患病率有关, 且与冠状动脉病变严重程度呈正相关, 在女性人群和 30~70 岁人群中 SUA 对冠心病及其严重程度的预测价值更大。

关键词: 冠心病; 尿酸; 冠状血管造影

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.15.005

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)15-2061-04

Correlation between serum uric acid level with coronary artery disease and its severity*

HUA Li¹, CAO Guojun², XING Zhifang³, FENG Nannan¹, SHI Oumin¹, QIAN Biyun^{1△}

(1. Hongqiao International Institute of Medicine, Public Health College, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200336, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Minhang Hospital to Affiliated Fudan University, Shanghai 201199, China; 3. Department of Hematology, Minhang Hospital to Affiliated Fudan University, Shanghai 201199, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the serum uric acid (SUA) level with the coronary heart disease (CHD) occurrence and severity, and the differences among different sexes and ages of population. **Methods** The research subjects were divided into the CHD group (396 cases) and non-CHD group (792 cases) according to the coronary angiography results. The patients were sub-divided into the group 1—4 by quartile according to the SUA level. The difference of CHD incidence rate among various groups was analyzed; the lesion vessel number was used to reflect the CHD severity, the relation between the SUA level with the lesion severity was analyzed; the Logistic regression analysis was adopted to analyze the risk of SUA level on CHD. **Results** (1) The SUA level in the CHD group was higher than that in the non-CHD group. After sex stratification analysis, only the difference of female group existed; the age stratification revealed that the SUA level in the CHD group among 30—70 years old population was significantly higher than that in the non-CHD group; (2) in overall females and population aged 30—70 years old, the prevalence of CHD in the fourth group with highest SUA level was significantly higher than that in other groups. Stratified analysis showed the same effects in the total subjects, females and subjects of 30—70 years old population; (3) the SUA level in the total subjects, female and 30—70 years old population was positively correlated with the coronary artery lesion vessel number; (4) the Logistic regression analysis showed that the SUA level in the total subjects, female and 30—70 years old population was the risk factor of CHD. **Conclusion** The SUA level is associated with the CHD incidence rate, and has a positive correlation with the lesion severity of CHD 30—70 years old populations, SUA has greater predictive value for CHD and its severity in females and populations aged 30—70 years old.

Key words: coronary heart disease; serum uric acid; coronary angiography

冠心病是由多种危险因素作用于不同环节所致, 尿酸(SUA)作为诊断痛风和反映肾功能的检测指标, 由 Gertler 等^[1]首次提出 SUA 水平与冠心病可能存在相关性, 随后也陆续得到一些研究的证实。多项研究表明, 高尿酸血症与心脑血管病发病率和病死率的危险性增高有关, 包括高血压、代谢综合征、冠心病、脑血管病和子痫等^[2]。一项包括 26 项研究的 Meta 分析发现, SUA 水平每增加 1 mg/dL (约 60 μmol/L), 冠

心病发病的危险性增加 15% 左右^[2]。但也有研究认为 SUA 水平与心血管疾病无相关性^[3], 尤其是针对中国人群的研究目前还较为有限。同时 SUA 水平与年龄、性别、饮食存在相关性, 它与高血压、肥胖、高脂血症等常并存并相互影响。SUA 水平与冠心病的关系较为复杂, 而对于 SUA 是否为冠心病的协同因素目前尚存在争议^[4]。因此, 进一步开展 SUA 水平与冠心病及其危险程度之间关系的研究, 并分析不同性别和年龄

* 基金项目: 上海市高校实验队伍建设计划(BJ13100150044); 上海市卫计委青年项目(20154Y0141)。

作者简介: 华丽, 女, 助理实验员, 主要从事慢性病分子诊断与流行病学研究。△ 通讯作者, E-mail: qianbiyun@126.com。

人群中 SUA 水平对冠心病的预测价值,对于阐明冠心病的危险因素及其预防控制有指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2013 年 1 月至 2015 年 3 月在复旦大学附属闵行医院进行体检的人群中,按照纳入和排除标准选取研究对象 1 188 例,其中男 505 例、女 683 例,年龄 31~79 岁、平均(64.32±11.30)岁。纳入标准:进行冠状动脉造影检查且病历资料完整。排除标准:同时合并先天性、扩张型、风湿性和肥厚型心脏病;继发性高血压、糖尿病、急、慢性肾功能不全、肾炎及肾病综合征患者;存在冠状动脉变异的患者;有痛风史或长期服用缬沙坦、别嘌醇等降尿酸药物者;长期使用排钾利尿剂及恶性肿瘤患者。

1.2 检测指标 记录患者性别、年龄、入院心脏超声及详细冠状动脉造影结果等临床资料。采集患者入院 24 h 内的外周静脉血,测定 SUA、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并计算非高密度脂蛋白胆固醇水平(non-HDL-C,由总胆固醇减去 HDL-C 计算得出)。

1.3 SUA 四分位数分组 根据 SUA 水平,按四分位数将患者分为 4 个组,第 1 组:124~245 μmol/L(297 例),第 2 组:246~296 μmol/L(298 例),第 3 组:297~356 μmol/L(297 例),第 4 组:357~750 μmol/L(296 例)。分析不同 SUA 四分位组间冠心病患病率的差异。

1.4 冠心病及其严重程度分级 冠状动脉造影显示冠状动脉直径狭窄≥50%的 396 例为冠心病组(病例组),<50%的 792 例为非冠心病组(对照组)。将患者按照冠状动脉有无病变及其严重程度分为 A、B、C、D 组,分别对应冠状动脉正常、1 支、2 支、3 支病变。其中 A 组 792 例,B 组 136 例,C 组 115 例及 D

组 145 例。分析 SUA 水平与冠心病及其严重程度关系。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据的统计学分析,采用 Graphpad Prism 6.0 软件作图。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表达,正态分布及方差齐性资料两组间的比较采用 student's *t* 检验,非正态分布或非方差齐性资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。冠心病严重程度和 SUA 水平的相关性采用 Spearman 秩相关分析。SUA 四分位组间 CHD 患病率比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,进一步两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;相互比较 6 次,对 *P* 值进行校正,校正后的 *P* 值为 0.05/6=0.008。采用 Logistic 回归分析 SUA 对冠心病影响的危险度。以双侧 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组的一般资料分析 冠心病病例组与对照组各指标比较结果表明(表 1),两组年龄差异无统计学意义,性别、SUA、TG、HDL-C、LDL-C 和 non-HDL-C 差异均有统计学意义(*P*<0.01)。进行性别分层分析显示(表 2),男性组 SUA、TG 和 LDL-C 水平在两组间的差异消失,年龄、HDL-C 和 non-HDL-C 的差异有统计学意义(*P*<0.01);女性组年龄、SUA、TG、HDL-C 和 non-HDL-C 水平在两组间的差异均有统计学意义(*P*<0.01)。进一步进行年龄分层分析可见(图 1),在 30~70 岁人群中,病例组的 SUA 水平大于对照组(*P*<0.01),在 70 岁以上人群中,SUA 水平在两组间的差异无统计学意义。分析 SUA 水平与年龄之间的相关性表明 SUA 水平呈现出随年龄增加而增加的趋势($r_s = 0.192, P < 0.01$),且在对照组人群中相关性更明显($r_s = 0.285, P < 0.01$)。

表 1 冠心病病例组与对照组各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄 (岁)	SUA (μmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)
病例组	396	287/109	64.41±11.35	330.07±98.75	1.79±1.75	0.99±0.25	2.91±0.97	3.33±1.11
对照组	792	218/574	64.28±11.28	295.67±73.92	1.53±1.23	1.42±0.34	3.09±0.82	3.81±0.91
<i>P</i>		<0.01	0.894	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 不同性别冠心病病例组与对照组各指标比较($\bar{x} \pm s$)

性别	组别	<i>n</i>	年龄(年)	SUA (μmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)
男	病例组	287	62.86±11.39	341.35±98.84	1.81±1.97	0.96±0.25	2.88±0.99	3.31±1.17
	对照组	218	68.41±10.23	345.80±69.86	1.62±1.79	1.28±0.30	3.00±0.74	3.70±0.85
	<i>P</i>		<0.01	0.571	0.271	<0.01	0.125	<0.01
女	病例组	287	68.49±10.22	300.38±92.56	1.73±0.96	1.09±0.24	2.99±0.89	3.40±0.94
	对照组	218	62.71±11.28	276.63±66.15	1.50±0.93	1.48±0.34	3.12±0.84	3.85±0.93
	<i>P</i>		<0.01	0.001	0.018	<0.01	0.129	<0.01

2.2 SUA 四分位组间冠心病患病率比较 SUA 四分位组间冠心病患病率比较的结果表明(表 3),SUA 浓度最高的第 4 组的冠心病患病率高于其他各组,且第 1、2、3 组与第 4 组相比差异有统计学意义(*P*<0.05);男性组冠心病患病率第 1 组高于

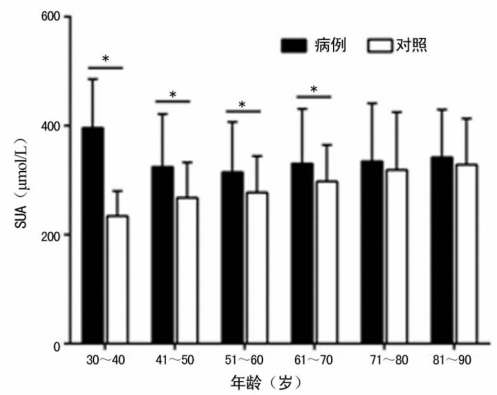
其他各组,且第 1 组与第 2、3、4 组相比差异有统计学意义(*P*<0.05);女性组冠心病患病率第 4 组高于其他各组,且第 1、2、3 组与第 4 组相比差异有统计学意义(*P*<0.05);以 70 岁为界进行年龄分层分析后,在 30~70 岁人群中冠心病患病率

第 4 组高于其他各组,且第 1、2、3 组与第 4 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);在 70 岁以上人群中冠心病患病率在 SUA 各四分位组间的差异无统计学意义。

2.3 SUA 水平与冠心病严重程度的相关性 进一步分析 SUA 水平与冠心病严重程度的关系(表 4),SUA 水平与冠状动脉病变支数呈正相关($r_s = 0.150, P < 0.01$);按性别分层分析后,男性组 SUA 水平与冠状动脉病变支数呈负相关($r_s = -0.094, P < 0.05$),女性组 SUA 水平与冠状动脉病变支数呈正相关($r_s = 0.078, P < 0.05$);30~70 岁人群中 SUA 水平与冠状动脉病变支数呈正相关($r_s = 0.192, P < 0.01$),>70 岁人群中 SUA 水平与冠状动脉病变支数没有相关性($r_s = 0.057, P > 0.05$)。

2.4 SUA 水平对冠心病的影响效应 以是否为冠心病为因变量,以 SUA 为自变量进行单因素 Logistic 回归分析(表 5),在总体、女性及 30~70 岁人群中,SUA 水平为冠心病的危险因素。经年龄、性别、LDL-C 和 non-HDL-C 校正后,SUA 水平

对冠心病的影响效应依然存在。



注:与对照组相比,* $P < 0.01$ 。

图 1 不同年龄冠心病病例组与对照组的 SUA 水平比较

表 3 SUA 四分位组间冠心病患病率比较

分组	SUA 浓度(μmol/L)	冠心病患病率[n(%)]				
		总	男性	女性	30~70 岁	>70 岁
第 1 组	124~245	84(28.30)	51(78.50)	33(14.20)	63(27.60)	21(30.40)
第 2 组	246~296	75(25.20)	44(53.00)*	31(14.40)	47(23.20)	28(29.50)
第 3 组	297~356	100(33.70)#	81(53.60)*	19(13.00)	67(31.50)	33(39.30)
第 4 组	357~750	137(46.30)*##△	111(53.90)*	26(28.90)*##△	94(55.60)*##△	43(33.90)
χ^2		34.705	14.245	13.064	50.920	2.253
P		<0.01	0.003	0.005	<0.01	0.522

注:与第 1 组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与第 2 组相比,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;与第 3 组相比,△ $P < 0.01$ 。

表 4 冠心病严重程度和 SUA 水平的相关性

分层	n(病例组/对照组)	r	P
总	396/792	0.150	<0.01
性别			
男性	287/218	-0.094	0.035
女性	109/574	0.078	<0.05
年龄			
30~70 岁	271/542	0.192	<0.01
>70 岁	125/250	0.057	0.274

表 5 SUA 水平与冠心病的单/多因素 Logistic 回归分析

项目	n(病例组/对照组)	粗 OR(95%CI)	校正 OR(95%CI)
总	396/792	1.005(1.003~1.006)	1.003(1.001~1.005)
性别			
男性	287/218	0.999(0.997~1.001)	1.001(0.999~1.003)
女性	109/674	1.004(1.002~1.007)	1.004(1.001~1.007)
年龄			
30~70 岁	271/542	1.007(1.005~1.009)	1.003(1.000~1.005)
>70 岁	125/250	1.002(1.000~1.004)	1.002(0.999~1.005)

3 讨 论

尿酸是人体内嘌呤类化合物代谢的终产物,在体内的代谢平衡受到尿酸代谢合成以及肾脏与肠道的重吸收和分泌的影响。SUA 水平的升高与嘌呤的过量合成和排出减少有关,SUA 水平长期以来被认为是代谢异常的一种标记,并与高血压、高脂血症和胰岛素抵抗伴发,近年来多项研究表明 SUA 水平为冠心病发病和死亡风险增加的效应因子^[2-3]。本研究显

示,冠心病组 SUA 水平明显高于非冠心病组,随着 SUA 水平的增加冠心病患病率呈现出增加的趋势,并且 SUA 水平与冠心病的严重程度呈正相关,表明 SUA 水平升高可能促进冠心病的发生及其病变的严重程度。SUA 在冠心病发病中的作用机制可能与以下因素有关,如:尿酸促进氨基自由基的形成及促进脂质过氧化;尿酸抑制一氧化氮合成,减低其舒张血管作用;尿酸盐沉积于冠状动脉血管壁损伤血管内膜;尿酸刺激肾素-血管紧张素系统引起血管收缩异常等^[5]。

本研究进一步发现,在女性人群和 30~70 岁人群中 SUA 水平与冠心病及其严重程度之间的效应更为明显。Kim 等^[2]对前瞻性队列研究进行的系统综述分析发现,高尿酸血症增加女性人群冠心病的死亡风险,而对男性人群冠心病的死亡与发病风险均无明显影响。本研究结果与该研究以及之前的其他研究均表明,SUA 水平增加与女性人群冠心病的发病风险有较强的相关性^[6],此外 SUA 水平增加与女性认知功能障碍、代谢综合征以及糖尿病之间的关系也更为明显^[7-8]。有关不同年龄人群中 SUA 水平与冠心病关系之间的报道目前还不多见。本研究发现在 70 岁以下(30~70 岁)人群中 SUA 水平升高与冠心病风险增加有关,而在 70 岁以上人群中该效应则不明显,初步分析原因可能与随着年龄的增加 SUA 自身也增加有关^[9];本研究也显示 SUA 水平升高与年龄增长存在正相关关系,且在对照组人群中相关性更强,这种增加可能减低了病例组与对照组之间的差异。本研究男性组的分析发现了 SUA 水平与冠心病为负相关的结果,可能与男性组的对照人群较少有关。SUA 是否为冠心病的独立危险因素目前仍存在较大争议,总结多篇研究的系统综述分析仍然有不一致的发现^[2-3]。

本研究中,单因素 Logistic 回归和校正了年龄、性别、LDL-C 和 non-HDL-C 的多因素 Logistic 回归均证实了 SUA 水平为冠心病的独立危险因素,但 OR 值较小,并未有国外研究中的值大,可能与不同的人群或不同的样本量有关,进一步的研究还需要收集更多的人群进行前瞻性研究以确定两者的因果关系。

本研究发现 SUA 水平与冠心病的患病率及其严重程度呈正相关,在女性和相对低年龄(30~70 岁)人群中效应更为明显,提示在中青年女性中要注意 SUA 水平,一定程度上可能指示有冠心病风险。此外,SUA 水平对不同性别和年龄人群的影响及其生物学机制还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease[J]. *Ann Intern Med*, 1951, 34(6): 1421-1431.
- [2] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180.
- [3] Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9 458 incident cases and 155 084 controls: prospective study and meta-analysis [J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e76.
- [4] Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric acid, hyperuricemia and

vascular diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17: 656-669.

- [5] Wang H, Wang L, Xie R, et al. Association of serum uric acid with body mass index: a Cross-Sectional study from Jiangsu province, China[J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(11): 1503-1509.
- [6] Lin KC, Tsai ST, Lin HY, et al. Different progressions of hyperglycemia and diabetes among hyperuricemic men and women in the kinmen study [J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(6): 1159-1165.
- [7] Uslu S, Ozcelik E, Kebapci N, et al. Effects of serum uric acid levels on the arginase pathway in women with metabolic syndrome[J]. *Ir J Med Sci*, 2016, 185(1): 259-263.
- [8] Kawamoto R, Katoh T, Ninomiya D, et al. Synergistic association of changes in serum uric acid and triglycerides with changes in insulin resistance after walking exercise in community-dwelling older women [J]. *Endocr Res*, 2016, 4: 1-6.
- [9] Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, et al. Synergistic influence of age and serum uric acid on blood pressure among community-dwelling Japanese women [J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(7): 634-638.

(收稿日期: 2016-02-25 修回日期: 2016-05-17)

(上接第 2060 页)

合适的参考区间对疾病的预防、诊断、疗效评价及预后有着重要的意义^[14]。本次试验中对厂家提供的 sFLC 参考区间进行了验证。厂家提供的 κ FLC 参考范围是 3.30~19.40 mg/L、 λ FLC 参考范围是 5.71~26.30 mg/L。通过对 40 例健康体检者进行 sFLC 检测分析,结果表明厂商提供的 sFLC 参考区间适用于本地区、本实验室使用。

本次研究结果表明,在 Immage 800 全自动特种蛋白分析仪上测定 sFLC 的方法精密度高,正确度高,线性良好,携带污染率低,抗干扰能力强。

综上所述,Immage 800 检测 sFLC 的主要分析性能符合临床质量管理目标的要求,是一种简便、快捷、准确、可靠的临床检测方法,能够为临床医生在疾病的诊疗过程中提供可信的实验室依据。

参考文献

- [1] Katzmann JA, Willrich MA, Kohlhagen MC, et al. Monitoring IgA multiple myeloma: immunoglobulin heavy/light chain assays[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(2): 360-367.
- [2] Duri E, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2006, 20: 2220-2226.
- [3] 陈耐飞,崔久崑,姚迪,等.血清游离轻链检测在多发性骨髓瘤诊治中作用的临床评价[J]. *临床血液学杂志*, 2012, 25(6): 703-705.
- [4] NCCLS. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods. Approved guidelines second edition; EP5-A2[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2004.

- [5] NCCLS. User demonstration of performance for precision and accuracy. Approved guideline; EP15-A[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2001.
- [6] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures. Statistical approved guideline; EP6-A[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2003.
- [7] 普程伟,尚柯,王建中,等. UniCel DxH 800 血细胞分析仪临床应用评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(7): 643-646.
- [8] CLSI. Interference testing in clinical chemistry; EP7-A2[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2005.
- [9] NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-second edition; C28-A2[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2000.
- [10] College of American Pathologists. Clinical Immunology Checklist [R]. Northfield; CAP, 2006: 1-21.
- [11] 丛玉隆,冯仁丰,陈晓东. 临床实验室管理[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2004: 72-73.
- [12] 赵建忠. 生化分析仪精密性、准确性以及线性范围性能验证[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(10): 1111-1112.
- [13] 蒋红君,蒋杰,王凡. 全自动生化分析仪的检测精密性、正确度评价及参考区间的验证[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(9): 1147-1148.
- [14] 冯仁丰. 临床检验质量管理技术基础[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2003: 1-136.

(收稿日期: 2016-01-25 修回日期: 2016-05-04)