

• 论 著 •

血尿酸、三酰甘油及高密度脂蛋白对冠心病及其严重程度的联合风险评估^{*}

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. 复旦大学附属华山医院检验科, 上海 200040; 3. 复旦大学附属闵行医院输血科, 上海 201199)

摘要: 目的 评估血尿酸、三酰甘油及高密度脂蛋白对冠心病及其严重程度的联合风险, 为冠心病的预防和临床诊疗提供参考依据。方法 2013年1月至2015年3月在复旦大学附属闵行医院收集研究对象1188例, 根据冠状动脉造影结果判定是否患病及其严重程度, 按照血尿酸、三酰甘油及高密度脂蛋白中位数将研究对象分为高风险组和低风险组, 采用 χ^2 检验分析血尿酸、三酰甘油及高密度脂蛋白对冠心病及其严重程度的单独及联合风险, 采用线性估计回归模型评估风险趋势。结果 当两两风险因素联合存在时, 冠心病及其轻、中、重度病变分布于高风险组的比例明显高于在低风险组中的分布; 当3种风险因素联合存在时, 冠心病及其轻、中、重度病变分布于高风险组的比例分别高达95.9%、96.4%、92.9%和98.0%。各因素对男性冠心病的联合风险呈现出大于女性的趋势; 3种因素对男性冠心病轻度病变和女性冠心病重度病变的联合风险最为明显。在50岁以下人群中3种风险因素对冠心病及其轻、中和重度病变的联合风险明显大于50岁以上人群。结论 血尿酸、三酰甘油及高密度脂蛋白对冠心病及其严重程度的两两联合风险及三者联合风险明显大于单风险因素的效应, 联合风险在男性人群和50岁以下人群中的效应更为明显。

关键词: 冠心病; 血尿酸; 三酰甘油; 高密度脂蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.010

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2016)24-3410-04

Combined risk assessment of serum uric acid, triglyceride and high density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease and its severity^{*}

HUA Li¹, CAO Guojun^{2△}, XING Zhipang³, FENG Nannan¹, SHI Oumin¹, QIAN Biyun¹

(1. Hongqiao International Institute of Medicine, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. Department of Blood Transfusion, Affiliated Minhang Hospital, Fudan University, Shanghai 201199, China)

Abstract: Objective To assess the combined risk of serum uric acid, triglyceride and high density lipoprotein cholesterol in coronary heart disease (CHD) and its severity to provide the reference basis for prevention, diagnosis and treatment of CHD. **Methods** A total of 1188 research subjects were collected in the Affiliated Minhang Hospital of Fudan University from Jan. 2013 to Mar. 2015. The research subjects were judged whether suffering from CHD and its severity according to the results of coronary angiography results and divided into the high-risk group and low-risk group according to the medians of SUA, TG and HDL. The single risk and combined risk of SUA, TG and HDL for CHD and its severity were analyzed by adopting the Chi-square test. The risk trend was evaluated by adopting the linear estimation regression model. **Results** In the pairwise risk factors combined existence, the proportion of CHD and its mild-, moderate- and severe-lesions distribution in the high-risk group was larger than that in the single risk group; in 3-factor combined existence, the proportions of CHD and mild-, moderate- and severe-lesions distribution in the high-risk group reached up to 95.9%, 96.4%, 92.9% and 98.0% respectively. The combined risks of various factors on male CHD showed the trend more than female CHD; the combined risk of 3 factors on male CHD mild lesion and female CHD severe lesion was most significant. The combined risk of 3 factors on CHD and its mild, moderate and severe lesions in the population under 50 years old was greater than that in the population more than 50 years old. **Conclusion** The pairwise combined risk and 3-factor combined risk of SUA, TG and HDL are significantly greater than that of single risk factor and the combined risk has obvious effect in male population and population under 50 years old.

Key words: coronary heart disease; serum uric acid; triglyceride; high density lipoprotein cholesterol

近年来, 血尿酸(SUA)与心脑血管疾病的关系成为当前的研究热点, 多项研究发现 SUA 水平与冠心病的患病率及其

严重程度呈正相关^[1]。但 SUA 水平与年龄、性别存在相关, 且高 SUA 常与高血脂及高血糖并存, 三者互为因果, 恶性循环,

* 基金项目: 上海市卫生和计划委员会青年项目(20154Y0141); 上海市高校实验队伍建设计划(BJ13100150044); 上海市闵行区科委自然基金资助项目(2015MHZ003, 2016MH801)。

作者简介: 华丽, 女, 助理实验员, 研究方向是慢性病分子诊断与流行病学研究。 △ 通讯作者, E-mail: gjcao@foxmail.com。

是动脉粥样硬化、冠心病和原发性高血压的共同危险因素^[2]。研究发现,高尿酸血症常与肥胖、血脂紊乱、2型糖尿病及原发性高血压等并发,痛风患者约有 25% 合并高血脂与糖尿病^[3]。高脂血症是一种全身性疾病,是指血中胆固醇和/或三酰甘油(TG)过高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)过低。SUA 升高可能是导致代谢异常的重要因素,多项研究发现 SUA 与 TG 升高之间存在正相关关系^[4]。这些研究提示 SUA 与脂代谢异常往往同时存在并相互影响,可能会联合促进包括冠心病在内的心血管疾病的发病风险。因此,进一步开展 SUA、TG 及 HDL-C 异常对冠心病及其严重程度的联合风险评估,并分析不同性别和年龄人群中的效应,对于阐明冠心病的危险因素及其预防控制有实际指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 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、排除标准选取研究对象 1 188 例,其中女 683 例,男 505 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;存在冠脉变异的患者;有通风史或长期服用胰沙坦、别嘌呤醇等降尿酸药物者;长期使用排钾利尿剂及恶性肿瘤患者。

1.2 方法 患者入院后详细记录患者性别、年龄、入院心脏超声及冠状动脉造影结果等临床资料。同时采集患者入院 24 h 内的外周静脉血,测定 SUA、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),并计算非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C;由总胆固醇减去 HDL-C 计算得出)。

1.3 冠心病及其严重程度分级 根据冠脉造影的结果,将冠状动脉直径狭窄≥50% 的病变定义为冠心病(396 例),<50% 的研究对象为非冠心病(762 例)。将冠心病按照冠状动脉严

重程度分为轻度、中度和重度,分别对应冠状动脉 1 支、2 支和 3 支病变。其中轻度 136 例,中度 115 例及重度 145 例,以分析各风险因素对冠心病严重程度的单独及联合风险。

1.4 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。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布的判定采用单样本 K-S 检验,正态分布及方差齐性资料两组间的比较采用 *t* 检验,非正态分布或非方差齐性资料采用 U 检验。计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。风险趋势采用线性估计回归模型进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病风险因素分组 冠心病组与非冠心病组的年龄分布均一,性别、SUA、TG、HDL-C、LDL-C 和 non-HDL-C 在两组间的差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中 SUA[(冠心病组(330.07±98.75) $\mu\text{mol/L}$ vs. 非冠心病组(295.67±73.92) $\mu\text{mol/L}$)]和 TG[(冠心病组(1.79±1.75) mmol/L vs. 非冠心病组(1.53±1.23) mmol/L)]在冠心病组的水平显著大于非冠心病组,而 HDL-C[(冠心病组(0.99±0.25) mmol/L vs. 非冠心病组(1.42±0.34) mmol/L)]在冠心病组的水平明显低于非冠心病组,提示高 SUA、高 TG 及低 HDL-C 可能是冠心病的风险因素。

进一步对原始 SUA、TG 及 HDL-C 水平进行正态分布检验(表 1),发现三者均不符合正态分布,则按照中位数将各因素分为高风险组和低风险组。具体分组如下:高 SUA 组(SUA≥296 $\mu\text{mol/L}$,高风险,595 例)和低 SUA 组(SUA<296 $\mu\text{mol/L}$,低风险,593 例);高 TG 组(TG≥1.31 mmol/L,高风险,597 例)和低 TG 组(TG<1.31 mmol/L,低风险,591 例);高 HDL-C 组(HDL-C≥1.23 mmol/L,低风险,588 例)和低 HDL-C 组(HDL-C<1.23 mmol/L,高风险,600 例)。

表 1 冠心病风险因素分布检验

指标	总体	四分位数					P
		最小值	25%	中位数	75%	最大值	
性别(男/女,n/n)	505/683	—	—	—	—	—	<0.01
年龄(年)	64.32±11.30	32.00	57.00	65.00	73.00	90.00	0.61
SUA($\mu\text{mol/L}$)	307.14±84.55	131.00	245.25	296.00	356.00	749.00	<0.01
TG(mm/L)	1.62±1.43	0.29	0.95	1.31	1.85	25.16	<0.01
HDL-C(mm/L)	1.28±0.38	0.53	1.00	1.23	1.50	3.21	<0.01

注:—表示无数据。

2.2 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病患病的单独及联合风险 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病患病的单独及联合风险分析结果如表 2 所示,当 SUA、TG 和 HDL-C 单风险因素存在时,分别有 59.8%、55.3% 及 87.1% 的冠心病病例分布于高风险组。当两两风险因素联合存在时,冠心病病例分布于高风险组的比例明显增加;当 3 种风险因素联合存在时,冠心病病例分布于高风险组的比例高达 95.9%;随着风险因素的增加,冠心病在高风险组的分布趋势明显增加($P < 0.05$)。进一步分性别分析显示,各风险因素单独及联合对男性组和女性组冠心病患病风险表现为与总体一致的趋势,各因素对男性的联合风险呈现

出大于女性的趋势。年龄分层分析发现,在 50 岁以下人群中冠心病在高风险组的分布比例明显大于 50 岁以上人群。

表 2 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病患病的单独及联合风险(%)

指标	总体	男	女	≤50岁	≥50岁
SUA	59.8	66.9	41.3	63.3	59.4
TG	55.3	54.7	56.9	71.4	53.0
HDL-C	87.1	91.6	75.2	93.9	86.2
UA+TG	67.6	75.8	64.4	83.9	66.3

续表2 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病患病的
单独及联合风险(%)

指标	总体	男	女	≤50岁	>50岁
UA+HDL-C	89.0	90.6	82.2	96.8	87.9
TG+HDL-C	94.5	97.5	87.1	100	93.5
UA+TG+HDL-C	95.9	97.5	89.7	100	95.1
F	13.25	10.16	30.78	19.76	12.46
P	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.05

2.3 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病病变严重程度的单独及联

合风险 进一步分析 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病病变严重程度的单独及联合风险如表3所示,当两两风险因素联合存在时,轻、中、重度冠心病病例分布于高风险组的比例明显大于低风险组;当3种风险因素联合存在时,轻、中、重度冠心病病例分布于高风险组的比例分别增至96.4%、92.9%和98.0%。进一步分性别分析显示,各风险因素单独及联合对男性组和女性组冠心病患病风险表现为与总体一致的趋势,3种因素对男性冠心病轻度病变和女性冠心病重度病变的联合风险最为明显。进一步分年龄分层分析发现,在50岁以下人群中3种风险因素对冠心病轻、中和重度病变的联合风险明显大于50岁以上人群。

表3 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病病变严重程度的单独及联合风险(%)

项目	SUA	TG	HDL-C	SUA+TG	SUA+HDL-C	TG+HDL-C	SUA+TG+HDL-C	F	P
总体									
轻度	61.8	61.0	83.8	67.5	85.7	95.2	96.4	17.90	<0.01
中度	57.4	54.8	87.8	66.7	89.4	93.7	92.9	11.24	<0.05
重度	60.0	50.3	89.7	68.5	92.0	94.5	98.0	10.95	<0.05
男性									
轻度	71.3	71.3	91.5	77.2	88.1	100.0	100.0	14.96	<0.05
中度	64.4	64.4	91.1	72.5	91.4	96.1	94.6	10.95	<0.05
重度	65.0	65.0	92.2	77.6	92.5	95.9	97.4	14.32	<0.05
女性									
轻度	40.5	61.9	66.7	70.6	76.5	84.6	83.3	35.25	<0.01
中度	32.0	48.0	76.0	62.5	75.0	83.3	80.0	15.22	<0.05
重度	47.6	57.1	83.3	60.0	90.0	91.7	100.0	17.63	<0.01
≤50岁									
轻度	63.3	61.5	73.3	84.2	90.0	100.0	100.0	94.26	<0.01
中度	58.3	61.0	66.7	85.7	100.0	100.0	100.0	44.91	<0.01
重度	71.4	56.1	71.4	80.0	100.0	100.0	100.0	17.89	<0.01
>50岁									
轻度	61.3	57.5	82.1	83.1	93.4	95.0	94.7	25.75	<0.01
中度	57.3	53.4	86.4	88.1	92.7	91.7	100.0	18.73	<0.01
重度	59.4	49.3	89.1	91.5	94.1	97.8	100.0	13.87	<0.05

3 讨 论

现有的研究一致认为冠心病的形成是多种危险因素共同作用的结果,其传统的危险因素包括性别、年龄、家族史、吸烟、高血压、糖尿病及血脂异常等;而近些年的研究均提示一些新因素与冠心病的发生相关,包括高半胱氨酸血症、高纤维蛋白原血症、冠状动脉钙化积分和高尿酸血症等。现有研究结果均发现,SUA水平升高与冠心病发生及其病变的严重程度呈正相关^[1]。同时SUA水平升高与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱是代谢综合征的共同特征,高尿酸血症、高血脂与高血糖往往同时存在^[3-4]。因此,本研究同时关注冠心病的新型危险因素与传统危险因素,分析SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病的联合风险,发现3种危险因素的两两联合及三者联合对冠心病及其病变程度的联合风险明显大于单危险因素的效应,提示在冠心病的控制中应该尽量地控制多种异常的危险因素。以往诸多研究

证实最大限度地控制胆固醇水平也只能降低约三分之一的冠状动脉事件,这也表明了多种危险因素联合作用的存在及其控制的必要性^[5]。

SUA与血脂异常共同促进冠心病的病理生理基础,一方面是在代谢途径上密切联系,另一方面是两者通过相同/不同的途径但最终造成外周血管及冠状动脉的损伤。SUA和血脂代谢同时受三磷酸甘油脱氢酶的调控,代谢异常引发的该酶活性的降低可能导致SUA和TG水平升高;同时伴随的胰岛素抵抗的存在可进一步促进脂代谢和嘌呤代谢异常^[6]。其中SUA可促进氨基自由基的形成及促进脂质过氧化,连同尿酸盐在血管壁的沉积共同诱导动脉粥样硬化的形成;SUA还可通过抑制一氧化氮合成或刺激肾素-血管紧张素系统引起血管舒张作用减弱及收缩作用增强^[7]。高血脂导致冠心病的原因在于高血脂诱发的血管硬化、粥样斑块的形成及对血流和血凝

效应的影响。SUA 和血脂异常的高危个体可最终因这些病理生理异常导致急性冠状动脉事件的发生。

以往研究提示,不同的危险因素对不同性别和年龄人群冠心病的影响可能不同,因此本研究进一步评估 SUA、TG 和 HDL-C 对不同性别和年龄人群的联合风险。首先,发现 SUA 和血脂异常对男性冠心病的联合风险大于女性,其中男性冠心病轻度病变和女性冠心病重度病变的联合风险最为明显,提示当多种危险因素同时存在时,男性患冠心病的概率可能更高,女性患病率虽低于男性但其病变程度却更为严重,其原因可能与雌激素对血管的保护作用有关,而一旦女性发生冠心病病变,体内可能同时存在的雌激素减少或异常可进一步加重病变的程度^[8]。其次,年龄分析显示在 50 岁以下人群中,SUA 和血脂异常对冠心病及其严重程度的联合风险大于 50 岁以上人群,提示年轻人群若体内出现多种代谢异常其发生冠心病的风险则大大增加。流行病学研究也发现,目前冠心病的发病呈现出逐渐增加的年轻化趋势,尤其是伴有原发性高血压、糖尿病、高脂血症和吸烟等危险因素的人群,发病年龄更是明显提前^[9]。同时正常人群体内的 SUA 和血脂水平会随着年龄的增长而增高,这种自然增长趋势可能降低了高年龄人群中冠心病风险效应的评估。在本研究基础上,性别与年龄差异性效应还需要在更多的人群中进行前瞻性研究加以确定。

综上所述,本研究发现 SUA、TG 及 HDL-C 对冠心病及其严重程度的两两联合风险及三者联合风险明显大于单危险因素的效应,联合风险在男性人群和 50 岁以下人群中的效应更为明显,提示中青年男性应该及早开始调整生活方式减少危险因素,临床治疗亦应该同时关注多种危险因素的控制,以更好地促进冠心病的预防和诊疗。

参考文献

- [1] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(10): 901-908.
- [2] Fu S, Luo L, Ye P, et al. Epidemiological associations between hyperuricemia and cardiometabolic risk factors: a comprehensive study from Chinese community[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15(1): 1-5.
- [3] 吴桂英. 血尿酸、血脂改变与高血压相关性分析[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(增刊): 81.
- [4] Ciarla S, Giorgini P, Struglia M, et al. Associations between low levels of serum uric acid and cardiometabolic parameters[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2015, 121(4): 139-143.
- [5] Wadhera RK, Steen DL, Khan I, et al. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(3): 472-489.
- [6] Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, et al. The glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis[J]. *Metabolism*, 1998, 47(6): 657-662.
- [7] 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.
- [8] Kassi E, Spilioti E, Nasiri-Ansari N, et al. Vascular inflammation and atherosclerosis: the role of estrogen receptors[J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(22): 2651-2665.
- [9] Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young People[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(1): 56-63.

(收稿日期:2016-09-01 修回日期:2016-10-20)

(上接第 3409 页)

- role of procalcitonin levels in assessing the severity of clostridium difficile infection[J]. *J Glob Infect Dis*, 2015, 7(3): 120-121.
- [3] Yu Y, Li XX, Jiang LX, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study[J]. *Infectious diseases*, 2016, 48(1): 63-69.
- [4] Xie T, Pan JH, Zhang X. Value of combined measurement of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, lactate dehydrogenase and serum ferritin in etiological diagnosis of fever of unknown origin in children[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2015, 17(9): 950-955.
- [5] Ryu JA, Yang JH, Lee D, et al. Clinical usefulness of procalcitonin and C-Reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138150.
- [6] Principi N, Piralla A, Zampiero A, et al. Bocavirus Infection in Otherwise Healthy Children with Respiratory Dis-

ease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135640.

- [7] Dumke R, Schnee C, Pletz MW, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(3): 426-434.
- [8] 朱刚, 刘宝. 血清 C 反应蛋白、降钙素原水平对脓毒症的诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2011, 36(12): 1336-1338.
- [9] 解光越, 高惠丽, 高雯, 等. 血清降钙素原和 C 反应蛋白在骨折术后感染中的诊断价值[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(10): 1713-1714.
- [10] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(6): 499-504.
- [11] 张群, 胡晓波. 降钙素原在革兰阳性菌和革兰阴性菌感染鉴别诊断中的价值探讨[J]. *检验医学*, 2015, 30(11): 1113-1118.

(收稿日期:2016-09-03 修回日期:2016-10-22)