

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-04-0318-03

不同类型冠心病患者血尿酸、纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白(a)浓度的变化

刘荣¹, 廖晓星¹, 向定成², 王峰²

(1 中山大学附属第一医院急诊科, 广东省广州市 510080 2 广州军区广州总医院内科, 广东省广州市 510010)

[关键词] 冠心病; 急性冠状动脉综合征; 尿酸; 纤维蛋白原; 低密度脂蛋白; 脂蛋白(a)

[摘要] 目的 研究不同类型冠心病患者血尿酸、纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白(a)浓度的变化及其与冠状动脉病变程度的关系。方法 185例患者包括107例急性冠状动脉综合征患者、30例冠状动脉痉挛患者及48例稳定型心绞痛患者,以31例非冠心病者为对照组。测定血清尿酸、纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白(a)浓度,冠状动脉病变严重程度用常规冠状动脉造影后计算Gensini积分与病变支数来估计。结果 急性冠状动脉综合征组、冠状动脉痉挛组和稳定型心绞痛组中男性患者血尿酸浓度高于对照组,急性冠状动脉综合征组和稳定型心绞痛组中女性患者血尿酸浓度高于对照组($P < 0.05$);急性冠状动脉综合征组血纤维蛋白原浓度高于对照组和稳定型心绞痛组($P < 0.05$)。尿酸、纤维蛋白原和低密度脂蛋白与冠状动脉积分显著相关,尿酸、纤维蛋白原与冠状动脉病变支数显著相关。结论 各型冠心病及其严重程度与血尿酸、纤维蛋白原浓度升高有关,血低密度脂蛋白与冠状动脉积分有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of Serum Uric Acid, Fibrinogen, Low Density Lipoprotein and Lipoprotein (a) Levels in Patients with Coronary Heart Disease

LU Rong¹, LIAO Xiao-Xing¹, XIANG Ding-Cheng², and WANG Feng²

(1 Emergency Medicine Department, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080 China; 2 Department of Cardiology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010 China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease, Acute Coronary Syndrome, Uric Acid, Fibrinogen, Low Density Lipoprotein, Lipoprotein (a)

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of serum uric acid (UA), fibrinogen (FIB), low density lipoprotein (LDL) and lipoprotein (a) [Lp(a)] and severity of coronary artery lesions in patients with different types of coronary heart disease (CHD). **Methods** The investigated population were consisted of 185 cases of CHD patient including 107 cases of acute coronary syndrome (ACS), 30 cases of coronary artery spasm (CAS), 48 cases of stable angina pectoris (SAP), and 31 normal controls (NC). Serum UA, LDL and Lp(a) were detected with Hitachi 7600 Auto-analyzer and FIB was detected with BE-Thrombolyzer. The severity of coronary artery lesions was quantified with the Gensini score system and the number of inpaired arteries. **Results** Compared with that of NC group, the levels of serum UA were increased in the patients with CAS, SAP and ACS in male; the same phenomenon was observed in SAP and ACS in female. The FIB level was significantly higher in the ACS patients than in NC group and SAP patients. The levels of UA, FIB and LDL were related to the Gensini score; the UA and FIB were related to the number of inpaired arteries. **Conclusions** There were different levels of UA and FIB in different types of CHD and LDL was related to the Gensini score of coronary artery stenosis.

尿酸(uric acid UA)、纤维蛋白原(fibrinogen FIB)、血脂作为心血管疾病的相关危险因子及预测因素已引起广泛重视。本研究观察不同类型冠心病患者尿酸、FIB、低密度脂蛋白(low density lipopro-

tein LDL)、脂蛋白(a)浓度的变化,旨在探讨这些指标在冠心病发生、病变程度中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

185例冠心病患者,分为三组:急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome ACS)患者107例,年龄 61.40 ± 12.03 岁,体质指数(body mass index BMI)为 23.86 ± 3.62 kg/m²,其中男性88例,女性

[收稿日期] 2008-12-12

[修回日期] 2009-02-02

[作者简介] 刘荣,博士研究生,主治医师,主要从事心血管急诊研究。Email为 rong020@ezemil.cn。通讯作者廖晓星,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管急症,Email为 liaowen@163.com。向定成,博士,教授,主任医师,研究方向为心血管疾病及外周血管疾病。

19例,符合 ACS 诊断标准,包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死及 ST 段抬高心肌梗死,经冠状动脉造影确诊。④冠状动脉痉挛 (coronary artery spasm, CAS) 患者 30 例,年龄 56.77 ± 9.83 岁, BMI 为 $23.61 \pm 4.13 \text{ kg/m}^2$,其中男性 15 例,女性 15 例。临床上具有静息性心绞痛发作,冠状动脉造影无显著狭窄 (狭窄程度 $< 50\%$),且符合 CAS 诊断标准^[1]。④稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者 48 例,年龄 65.25 ± 9.33 岁, BMI 为 $24.19 \pm 3.81 \text{ kg/m}^2$,其中男性 31 例,女性 17 例。符合 ISFC/WHO 诊断标准 (1979),临床表现为典型劳力性心绞痛,病情稳定至少 1 个月以上,且经冠状动脉造影证实至少单支冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 者。不同类型冠心病组间年龄、BMI 比较差异无显著性。对照组系同期在同一科室住院疑为冠心病患者,经冠状动脉造影证实后排除者。共 31 例,年龄 58.03 ± 11.95 岁, BMI 为 $23.44 \pm 3.58 \text{ kg/m}^2$,其中男性 11 例,女性 20 例。所有患者均在入院当日开始给予口服阿司匹林 100 mg 每晚一次,采血前 1 周内未接受调脂、抗凝、利尿以及其他影响尿酸的药物治疗。排除标准:痛风、糖尿病、血液病、恶性肿瘤、严重感染、肝胆疾患、甲状旁腺疾病、肾上腺疾病、心肌病、肝肾功能异常以及近 8 周内有手术史。

1.2 生物化学指标检测

空腹 12 h 以上,静脉采血,分离血清,尿酸和 LDL 用氧化酶法,脂蛋白 (a) 用免疫散射比浊法,浊度法测定血纤维蛋白原。

1.3 冠状动脉评价方法

选择性冠状动脉造影采用 Judkins 法,判定病变累及左前降支、左回旋支和右冠状动脉的支数之和 (显著累及左主干计为 2 支)。采用 Gensini 积分系统^[2]对各支冠状动脉硬化程度进行定量分析:狭窄小于 25% 定为 1 分; 25% ~ 50% 为 2 分; 50% ~ 75% 为 4 分; 75% ~ 90% 为 8 分; 90% ~ 99% 为 16 分; 100% 为 32 分,以各支冠状动脉粥样硬化的积分之和为冠状动脉病变积分。冠状动脉病变严重程度用 Gensini 积分与病变支数来估计。

1.4 统计学方法

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。冠心病与体重、性别、年龄、尿酸、FIB、LDL 及脂蛋白 (a) 的关系进行 Logistic 回归分析;与冠心病易感性进行 ROC (receiver-operator characteristic) 分析。观察指标经与性别、年龄、冠状动脉积分和病变支数进行线性相关分析及方差齐性检验。

2 结果

2.1 Logistic 分析及 ROC 分析

Logistic 回归分析 (患者设为 1, 正常对照者设为 0) 显示,性别 (男性设为 1, 女性设为 0 优势比为 5.445, $P = 0.002$)、年龄 (优势比为 1.043, $P = 0.032$) 和尿酸 (优势比为 1.015, $P = 0.000$) 与冠心病关系密切。ROC 分析显示性别 (曲线下面积为 0.685, 标准误为 0.053, $P = 0.001$, 95% CI 为 0.580 ~ 0.789)、尿酸 (曲线下面积为 0.781, 标准误为 0.045, $P = 0.000$, 95% CI 为 0.693 ~ 0.868) 和 FIB (曲线下面积为 0.616, 标准误为 0.054, $P = 0.039$, 95% CI 为 0.511 ~ 0.721) 与冠心病密切相关。

2.2 各型冠心病血尿酸、纤维蛋白原浓度比较

线性相关分析显示,血 LDL、脂蛋白 (a) 方差齐性,与年龄、性别无线性相关,取 q 检验;血 FIB 方差不齐,行 Tamhane 检验;血尿酸与性别线性相关,分男女两组,男性组方差齐性,取 q 检验,女性组方差不齐,行 Tamhane 检验。ACS 组、CAS 组和 SAP 组男性血尿酸浓度高于对照组,ACS 组和 SAP 组女性血尿酸浓度高于对照组。ACS 组血 FIB 浓度高于对照组和 SAP 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1-3)。

表 1 血尿酸、纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白 (a) 与年龄、性别线性相关分析

	LDL	脂蛋白 (a)	FIB	尿酸
r_1	0.068	-0.033	-0.046	-0.338
P_1	0.319	0.633	0.501	0.000
r_2	0.002	0.002	-0.064	男: 0.040 女: 0.071
P_2	0.974	0.972	0.346	男: 0.631 女: 0.556

注: r_1 、 P_1 为与性别 Spearman 相关分析值, r_2 、 P_2 为与年龄 Pearson 相关分析值。

表 2 各组血纤维蛋白原、低密度脂蛋白和脂蛋白 (a) 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	LDL (mmol/L)	脂蛋白 (a) (g/L)	FIB (g/L)
对照组	2.878 ± 0.669	0.254 ± 0.231	3.136 ± 0.748
CAS 组	2.857 ± 0.905	0.204 ± 0.142	3.311 ± 0.675
SAP 组	2.767 ± 0.750	0.247 ± 0.195	3.194 ± 0.568
ACS 组	3.094 ± 0.874	0.286 ± 0.190	3.652 ± 1.199^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$ 与 SAP 组比较。

2.3 相关性分析

单支病变组 66 例,双支病变组 50 例,3 支及以上病变组 52 例,非冠状动脉狭窄组 (冠状动脉正常组) 38 例。对照组冠状动脉积分为 0.74 ± 2.62

CAS组为 1.53 ± 3.57 , SAP组为 13.58 ± 10.39 , ACS组为 47.61 ± 30.73 。血尿酸、FIB与冠状动脉积分、冠状动脉病变支数显著相关, LDL与冠状动脉积分显著相关(表4)。

表3 经性别校正后各组血尿酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

分 组	男 性	女 性
对照组	356.55 \pm 99.286	303.35 \pm 44.338
CAS组	437.73 \pm 95.689 ^a	347.53 \pm 71.274
SAP组	416.84 \pm 85.584 ^a	403.65 \pm 90.570 ^b
ACS组	410.53 \pm 71.978 ^a	375.47 \pm 68.487 ^b

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

表4 冠状动脉积分、病变支数与各检测值相关系数及统计学检验值

	尿酸	LDL	脂蛋白(a)	FIB
r_1	0.178	0.165	0.094	0.215
P_1	0.009	0.015	0.168	0.001
r_2	0.195	0.080	0.087	0.221
P_2	0.004	0.244	0.201	0.001

注:与冠状动脉积分 Pearson相关分析相关系数值为 r_1 , 相关系数统计学检验值为 P_1 ; 与冠状动脉病变支数 Spearman相关分析相关系数值为 r_2 , 相关系数统计学检验值为 P_2 。

3 讨论

血 FIB和尿酸作为冠心病的危险因素受到越来越多的关注, 但是否应作为独立危险因素存在争议。本研究从不同类型冠心病和冠状动脉病变程度两方面进行观察, 血 FIB、血尿酸水平增高与各类型冠心病有关, 亦发现与冠状动脉病变支数、冠状动脉积分估计的冠状动脉病变程度有一定相关。血 FIB、血尿酸应作为冠心病的危险因素, 且与 ACS的发病密切相关。高尿酸血症常与代谢综合征、高血压、冠心病等密切相关。高尿酸血症的发病率亦有明显的性别差异^[3]。本研究中血尿酸与性别明显有关, 男性是冠心病的主要危险因素, 可能与生活习惯、饮食等有关, 因此在各类型间分男女进行比较, 以更好观察血尿酸与冠心病的关系。尿酸的升高可能通过以下机理起作用: 促进 LDL氧化和脂质过氧化; 伴随氧自由基生成增加并参与炎症反应, 后者在动脉粥样硬化形成过程中起关键性作用; 尿酸促进血小板聚集、黏附性增加, 致使 ACS患者冠状动脉血栓形成。本研究中男性 CAS患者尿酸水平最高, 尿酸可抑制血管内膜修复, 降低一氧化氮(NO)生成, 损伤内皮功能, 可能通过减少 NO的产生而参与 CAS的发生^[4]。血液中的 FIB是急性时相反应蛋白, 是体内重要的凝血因子。FIB升高提示机体纤溶系统失

衡, 纤溶活性降低, 可增加血液粘稠度, 促进血小板聚集和血栓形成, 增大粥样斑块, 甚至堵塞冠状动脉造成急性心肌梗死。本研究中, ACS患者 FIB水平显著高于 SAP患者。有报道 FIB水平对识别斑块稳定性有一定价值, FIB水平的升高为 ACS患者危险分层的标志之一^[5]。本研究中 CAS患者在冠状动脉并没有明显狭窄病变的情况下, FIB水平较对照组和 SAP高, 比 ACS患者低, 亦提示 FIB在 CAS中亦有一定意义, FIB可能通过 ICAM-1与血管内皮结合导致血管痉挛^[6]。尿酸和 FIB与冠状动脉病变的严重程度相关, 发生 ACS患者的 FIB和尿酸水平明显增高, 联合评估风险增加, 提示 FIB与尿酸可能有联合作用, 从而促进急性冠状动脉事件的发生^[7]。

本研究还发现 LDL与冠状动脉病变积分有关, LDL是胆固醇的主要载体, 当血浆 LDL升高时, 可导致动脉粥样硬化的发生发展^[8]。LDL升高也是冠心病患者二级预防的重要指标。本研究未发现血清 LDL、脂蛋白(a)在各类型冠心病患者及对照者间的明显差异, 一方面说明尿酸、FIB与 ACS关系更为密切, 另一方面提示对无血脂明显紊乱而尿酸水平偏高的 ACS患者可把血尿酸作为降低 ACS危险性的新靶点。Feig等^[9]提出血尿酸应作为减少高血压和心血管疾病发病率和病死率的新靶点。对高血尿酸、FIB进行干预可能对各类型冠心病的发生率降低有作用, 尤其是对无血糖、血脂代谢紊乱的冠心病患者有意义。

【参考文献】

- [1] 向定成, 尹吉林, 何建新, 等. 冠状动脉痉挛患者心电图及²⁰¹Tl心肌灌注显像负荷试验的特征[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(1): 10-13
- [2] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol 1983, 51(3): 606
- [3] 王海裕, 陈林祥, 王艺玲, 等. 血尿酸水平与代谢综合征的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(9): 737-738
- [4] Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease[J]. Sem in Nephrol 2005, 25(1): 39-42
- [5] 马承恩, 王可富, 徐冬玲, 等. 急性冠状动脉综合征患者血液凝固性加强[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(5): 438-440
- [6] Lomnadze D, Tsakadze N, Sen U, et al. Fibrinogen and fragment D-induced vascular constriction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005, 288(3): H1257-264
- [7] 刘梅颜, 胡大一. 高尿酸血症与高纤维蛋白原血症对冠状动脉风险的联合评估价值探讨[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(10): 678-680
- [8] 李欣, 廖新学, 廖晓星, 等. 银杏叶提取物对动脉粥样硬化的防治作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(9): 609-611
- [9] Feig DI, Mazzali M, Kang DH, et al. Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment[J]. J Am Soc Nephrol 2006, 17(4): S69-S73 (此文编辑 文玉珊)