

[文章编号] 1007-3949(2011)19-04-0339-04

• 临床研究 •

高血压病合并高尿酸血症与冠心病的关系

丁海峰, 马 兰, 范 鹰

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 黑龙江省哈尔滨 150086)

[关键词] 冠心病; 高血压病; 高尿酸血症

[摘 要] 目的 探讨高血压病合并高尿酸血症在冠心病患病风险及冠状动脉病变程度评估中的价值。方法 选取临床疑诊冠心病的患者 662 例, 根据高血压病与高尿酸血症的发病情况分为高血压病合并高尿酸血症组、单纯高血压病组、单纯高尿酸血症组、无高血压病及高尿酸血症组。所有患者行冠状动脉造影并依据冠状动脉病变程度分为冠心病组和非冠心病组, 对冠状动脉病变程度的评估应用 Gensini 评分方法, 观察高血压病合并高尿酸血症与冠心病的关系。结果 冠心病组患者血尿酸水平 ($358.1 \pm 95.1 \mu\text{mol/L}$)、高尿酸血症 (30.8%) 及高血压病 (52.6%) 患病率高于非冠心病组 ($P < 0.05$)。高血压病、高尿酸血症是冠心病患病有意义的预测因子, 二者存在交互作用, OR 为 1.17。高尿酸血症合并高血压病的冠心病患者 Gensini 评分显著升高。高血压病合并高尿酸血症的患病率与冠状动脉病变血管支数存在趋势性关系。结论 联合应用血尿酸与高血压病对冠状动脉病变程度及患病风险评估可能有一定临床意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Hypertension with Hyperuricemia and Coronary Artery Disease

DING Hai-Feng, Ma Lan, and FAN Ying

(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; Hypertension; Hyperuricemia

[ABSTRACT] Aim To investigate the value of hypertension with hyperuricemia for the assessment of the presence and severity of coronary artery disease (CAD). Methods The association between hyperuricemia with hypertension and the presence and severity of coronary artery disease was investigated in 662 patients with clinically suspected coronary artery disease. According to the incidence of hypertension and hyperuricemia all patients were divided into four groups. They were 91 cases of hypertension with hyperuricemia, 259 cases of hypertensive patients. Hyperuricemia alone were 77 cases, and no disease of hyperuricemia and high blood pressure were 235 cases. All patients who underwent coronary angiography were divided into 458 cases of CAD group and 204 cases of non-CAD group based on the severity of coronary artery disease. Severity of coronary artery disease was evaluated using the Gensini score index. Results The serum uric acid levels ($358.1 \pm 95.1 \mu\text{mol/L}$) and the prevalence of hypertension (52.6%) and hyperuricemia (30.8%) were higher in CAD patients than those in without CAD ($P < 0.05$). There were interactions between hyperuricemia and hypertension which were significant predictors for present of CAD. The Gensini scores of CAD patients who complicated with both hyperuricemia and hypertension were the highest. There was a linear trend between higher prevalence of hypertension with hyperuricemia and increasing numbers of disease vessel. Conclusion Serum uric acid in combination with hypertension may have some clinical significance in evaluating the degree and risk of coronary artery disease.

尿酸是细胞核所含嘌呤核酸代谢的最终产物, 当人体内尿酸生成过多或排出障碍时就会形成高尿酸血症。近年来, 流行病学证实高尿酸血症与冠状

动脉病变的发生相关密切, 尿酸是否为冠状动脉病变的一个独立危险因素一直备受争议。高血压病是冠心病的重要独立危险因素^[1]。有许多研究证据

[收稿日期] 2010-11-03

[作者简介] 丁海峰, 硕士研究生, 研究方向为老年心血管病的防治。通讯作者马 兰, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为老年心血管病的防治, E-mail 为 416666897@qq.com。范鹰, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为老年心血管病。

支持血清尿酸水平升高可能导致高血压病。本研究旨在探讨高血压病合并高尿酸血症对冠状动脉病变的发生及严重程度的评估价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象

临床疑诊冠心病住院患者 622 例,年龄 30 ~ 87 岁,女性所占比例为 36.6%。其中高血压病合并高尿酸血症患者 91 例,单纯高血压病患者 259 例,单纯高尿酸血症患者 77 例,无高血压病及高尿酸血症患者 235 例。所有患者均行冠状动脉造影,采用 Gensini 评分方法对冠状动脉病变严重程度进行评分。并将冠状动脉或其分支中至少有一处管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的患者列为冠心病组^[2],共 458 例。将无管腔狭窄或任意管腔狭窄 $< 50\%$ 的患者 204 例列为非冠心病组。所有患者均知情同意并配合本次调查。病例排除标准:继发性高血压病、炎症性疾病、肝肾功能损害、心力衰竭、痛风、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、妊娠、应用利尿剂或抗氧化剂以及对尿酸水平有影响的其他药物,既往冠状动脉血运重建史或近期心肌梗死史。

1.2 临床资料采集

收集临床资料包括年龄、性别、吸烟史等相关病史。高血压病按 WHO/ISH 诊断标准,收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,或有高血压病史。糖尿病依 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,或有糖尿病史。血清尿酸水平男性 ≥ 416 $\mu\text{mol/L}$ 及女性 ≥ 357 $\mu\text{mol/L}$ 界定为高尿酸血症。

1.3 生物化学指标检测

冠状动脉造影前隔夜禁食 12 h 采集静脉血,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)及血糖水平测定应用全自动生化分析仪(罗氏公司生产的 ModularPE 型号 SWA)。尿酸(UA)水平测定使用尿酸酶比色法。纤维蛋白原(Fg)浓度测定应用全自动血凝分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 ACL TOP)。

1.4 冠状动脉造影

冠状动脉造影采用 Judkins 法,常规投照体位分别对左右冠状动脉造影。冠状动脉内径狭窄程度 1% ~ 25%、26% ~ 50%、51% ~ 75%、76% ~ 90%、91% ~ 99%、100% 分别为 Gensini 评分 1、2、4、8、16、32。狭窄位置积分为左主干 5.0,左前降支或回旋支近段 2.5,左前降支中段 1.5,左回旋支中、远段

或左前降支远段或右冠状动脉近、中、远段 1.0,第 1、2 对角支或左室后支 1.0,其余小分支 0.5,每处病变积分 = 狭窄程度积分 \times 狭窄位置积分,冠状动脉病变的 Gensini 评分为各处病变积分总和,冠状动脉无病变记为 0 分。另外,按管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的冠状动脉支数分为 0、1、2 及 3 支病变组。

1.5 统计学方法

采用 Excel 2003 软件进行采集信息数据录入,采用 SAS9.1 进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非配对 t 检验,两两组间比较采用 bonferroni t 检验。计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,冠状动脉病变危险因素分析采用多元 Logistic 回归分析。趋势性检验分类变量采用 Mantel-Hanzel 检验,连续变量采用广义线性模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组各观察指标比较

冠心病组纤维蛋白原浓度和血尿酸浓度显著高于非冠心病组,冠心病组高血压病、糖尿病及高尿酸血症的患病率显著高于非冠心病组(表 1)。

表 1. 冠心病组与非冠心病组各观察指标比较
Table 1. Comparison of the observed indicators in CAD group and non-CAD group

项 目	冠心病组 ($n = 458$)	非冠心病组 ($n = 204$)
年龄(岁)	60.3 \pm 10.4 ^a	58.3 \pm 9.0
纤维蛋白原(g/L)	3.1 \pm 0.9 ^b	2.7 \pm 0.7
TC(mmol/L)	4.9 \pm 1.2	4.7 \pm 1.2
TG(mmol/L)	2.3 \pm 1.7	2.1 \pm 1.3
HDL(mmol/L)	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.4
LDL(mmol/L)	2.3 \pm 0.9	2.2 \pm 0.9
空腹血糖(mmol/L)	6.3 \pm 2.4	6.1 \pm 1.8
BMI(kg/m ²)	24.6 \pm 3.0	24.6 \pm 3.4
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	358.1 \pm 95.1 ^b	314.7 \pm 92.7
女性(例)	152(33.19%) ^a	90(44.12%)
高尿酸血症(例)	141(30.8%) ^b	38(18.6%)
糖尿病(例)	145(31.6%) ^a	45(22.1%)
高血压病(例)	241(52.6%) ^b	82(40.2%)
吸烟(例)	238(51.9%) ^b	71(34.8%)
饮酒(例)	172(37.6%) ^a	57(27.9%)

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与非冠心病组比较。

2.2 Gensini 评分比较

高尿酸血症合并高血压病患者的 Gensini 评分为 45.1 ± 25.6 , 显著高于单纯高尿酸血症组 (32.4 ± 21.7)、单纯高血压病组 (29.4 ± 24.8) 和无高血压病及高尿酸血症组 (20.5 ± 19.8 ; $P < 0.01$), 单纯高尿酸血症组 Gensini 评分与单纯高血压病之间差异无统计学意义, 但均显著高于无高血压病及高尿酸血症组 ($P < 0.01$)。

2.3 冠心病危险因素的多元 Logistic 回归分析

Logistic 回归结果显示, 高尿酸血症和高血压是冠状动脉病变的危险因素。高尿酸血症患者发生冠状动脉病变的风险是非高尿酸患者的 1.68 倍, 而高血压则为 1.44 倍。高血压与高尿酸血症交互作用的 OR 值大于 1, 说明两个危险因素间存在协同作用, 互相促进。此外, 男性和高龄也是冠状动脉病变的危险因素。糖尿病患者较非糖尿病患者发病风险增加 1.21 倍, 纤维蛋白原每增加 1 g/L, 冠状动脉病变风险增加 1.85 倍。吸烟也增加了冠状动脉病变的风险(表 2)。

表 2. 冠心病危险因素的多元 logistic 回归分析

Table 2. Multiple Logistic regression analysis risk factors for CAD

变 量	OR	95% CI	P 值
高尿酸血症	1.68	1.03 ~ 3.01	0.04
高血压	1.44	1.09 ~ 2.16	0.03
交互作用	1.17	1.03 ~ 1.44	0.04
男性	1.79	1.16 ~ 2.78	<0.01
年龄	1.03	1.01 ~ 1.05	<0.01
纤维蛋白原	1.85	1.44 ~ 2.38	<0.01
糖尿病	1.21	1.01 ~ 1.59	0.03
吸烟	1.55	1.22 ~ 1.98	<0.01

2.4 高血压病合并高尿酸血症与冠状动脉病变程度的趋势性

随冠状动脉病变血管支数的增加, 血尿酸浓度与高尿酸血症的患病率均升高, 呈线性趋势 ($P < 0.01$)。尽管高血压病患病率在 3 支病变组中有所下降, 但总体呈现趋势性增高。与之相似, 高血压病合并高尿酸血症的患病率亦随着冠状动脉病变支数的增加总体呈现升高趋势 ($P < 0.01$; 表 3)。

表 3. 高血压病合并高尿酸血症与冠状动脉病变程度的趋势性检验

Table 3. Trend test for hypertension with hyperuricemia and coronary artery disease degree

类 型	0 支($n = 204$)	1 支($n = 187$)	2 支($n = 100$)	3 支($n = 171$)	P
高尿酸血症(例)	38(18.6%)	48(25.7%)	34(34.0%)	59(34.5%)	<0.01
尿酸浓度($\mu\text{mol/L}$)	314.7 ± 92.7	337.7 ± 89.5	349.8 ± 90.5	374.3 ± 100.3	<0.01
高血压病(例)	82(40.2%)	91(48.6%)	60(60.0%)	90(52.6%)	0.01
高血压病合并高尿酸血症(例)	15(7.35%)	25(13.4%)	20(20.0%)	32(18.7%)	<0.01

3 讨论

近年来, 血清尿酸与冠状动脉病变之间的相关性研究逐渐增多, 在一些实验报告中指出, 在控制了多种危险因素后尿酸可能是冠状动脉病变的独立危险因素^[3,4]。部分临床初步试验也证实降低尿酸可使冠状动脉疾病受益^[5,6]。目前认为尿酸促进冠状动脉病变的内在机制是尿酸在血液中容易析出, 沉积于血管壁损伤内膜。又可激活血小板促进血小板聚集和血栓形成。可促进脂质氧化和引起血管活性物增多, 破坏内皮细胞加速脂质沉积。高血压病与动脉粥样硬化关系密切^[7] 是传统的冠心病的危险因素。本次研究通过入选患者冠状动脉造影和临床病史及生化指标采集分析, 发现高血压病合并高尿酸血症与冠状动脉病变相关, 这包括与冠心病的发

生和病变的严重程度均有相关性。

与非冠心病组相比, 高尿酸血症、高血压病的患病率及尿酸浓度在冠心病组均较高, 其他传统的冠心病危险因素, 如糖尿病、吸烟、饮酒等也显示相同特点, 但本研究中观察到血脂成分在两组之间未显示有统计学意义, 可能是由于近年对总胆固醇、甘油三酯的致冠状动脉病变作用的重视及他汀类药物的广泛应用有关^[8]。

经多元 Logistic 回归分析, 高血压病、高尿酸血症、男性、年龄、纤维蛋白原及糖尿病先后被纳入方程, 在调整了年龄、性别、BMI、血糖、纤维蛋白原、TC、HDL、LDLC 及糖尿病诸因素后, 二者与冠心病发病风险的相关性仍然很明显, 提示尿酸对冠状动脉病变的发生有独立的作用, 高尿酸血症是冠心病患病风险的独立危险因素。并且高血压病与高尿酸

血症之间存在交互作用,该结果说明二者协同作用共同促进冠状动脉病变的发生。这可能是由于人体内尿酸升高与血管内皮功能障碍和血浆肾素活性相关^[9],而引起一系列与高血压病相关的病理变化使血压升高。在动物实验中已为此结论提供了直接证据^[10],由此加剧了对冠状动脉病变的影响。

本研究中,单纯患高尿酸血症或单纯高血压病患者冠状动脉病变程度均有所加重。高血压病合并高尿酸血症患者的冠状动脉病变严重程高于其他三组,说明尿酸及高血压均与冠状动脉病变程度相关。且高血压病合并高尿酸血症对冠状动脉病变程度的作用增强。再次提示尿酸与高血压病对冠状动脉病变的交互作用。另外还发现,在以冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的病变支数为标准定义冠状动脉病变程度的分组中,血尿酸浓度与高尿酸血症的发病率随冠状动脉病变程度加重而呈现趋势性升高。这与文献^[11]研究结果相一致,高血压病的患病率以及高血压病合并高尿酸血症的患病率亦总体上呈现该相关性。

本研究同样再次验证了其他已经确定或已提出冠心病的危险因素对冠状动脉病变的影响,如性别、年龄、糖尿病、纤维蛋白原、吸烟。高尿酸血症与诸因素一样,参与冠心病发生和发展的全过程。研究发现,人类动脉斑块中尿酸明显高于对照组动脉^[12]。这为尿酸在冠状动脉病变中的作用提供了有力证据。本研究亦提示尿酸与冠状动脉病变的独立相关性不容忽视,并且高血压病合并高尿酸血症对冠心病的作用更应予以高度重视。

综上所述,密切关注血清尿酸水平及高尿酸血症与高血压病的发病情况,有助于临床合理评估冠状动脉病变。对于二者合并发病者应积极临床干预。限制过多高嘌呤饮食,调整饮食结合药物控制血压,有利于延缓冠状动脉病变的发生和发展。

[参考文献]

[1] Von Eckards A. Risk factors for atherosclerotic vascular disease [J]. Handb Exp Pharmacol, 2005, 107: 71-105.

- [2] 刘 森, 纪求尚, 张 运, 等. 不同炎症标志物对冠状动脉病变的预测价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18 (9): 725-728.
- [3] Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study [J]. Arch Intern Med, 2004, 164: 1 546-551.
- [4] Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, et al. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study [J]. Diabetes Care, 2006, 29: 709-711.
- [5] Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease [J]. Am J Nephrol, 2007, 27: 435-440.
- [6] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension [J]. JAMA, 2008, 300: 924-932.
- [7] 陈灏珠. 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病 [M]. 内科学, 第六版, 北京: 人民卫生出版社, 2004; 263-264.
- [8] 刘梅颜, 胡大一. 高尿酸血症与高甘油三酯血症对冠状动脉风险的联合评估价值 [J]. 中国综合临床, 2006, 22(3): 193-195.
- [9] Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk [J]. Am J Cardiol, 2004, 94: 932-935.
- [10] Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction [J]. Kidney Int, 2005, 67: 1 739-742.
- [11] Goodarzynejad H, Anvari MS, Ali Boroumand M, et al. Hyperuricemia and the presence and severity of coronary artery disease [J]. Science, 2010, 1(40): 40-45.
- [12] Suarna C, Dean RT, May J, et al. Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of α -tocopherol and ascorbate [J]. Arterioscler Thromb, 1995, 15: 1 616-624.

(此文编辑 文玉珊)