

## 冠心病患者血清尿酸与平均血小板体积的关系及二者对心血管事件的预测价值

巩洁<sup>1</sup>,任晖<sup>1</sup>,高天林<sup>1</sup>,王蕊<sup>1</sup>,郭雄<sup>2</sup>

(1.安康市中心医院心血管内科,陕西省安康市 725000;2.西安交通大学医学部公共卫生学院,陕西省西安市 710061)

[关键词] 尿酸; 平均血小板体积; 冠心病; 心血管事件

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者血清尿酸(SUA)与平均血小板体积(MPV)的关系,并分析二者对患者远期发生心血管事件的预测价值。**方法** 纳入经选择性冠状动脉造影确诊的冠心病患者共 488 例。检测并记录患者入院时 SUA 和 MPV。随访 5 年,收集并记录患者首次心血管事件的发生情况。**结果** 冠心病患者的 SUA、MPV 中位数分别为 298.00  $\mu\text{mol/L}$ 、11.05 fL。相关分析结果显示,SUA 与 MPV、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、白细胞计数呈显著正相关( $r=0.528, P<0.001$ ;  $r=0.321, P=0.015$ ;  $r=0.412, P=0.027$ ;  $r=0.215, P<0.001$ )。将冠心病患者 MPV 影响因素行多元逐步回归分析,结果显示 SUA 与 MPV 仍然独立相关( $r=0.265, P=0.0137$ )。5 年随访期间共发生心血管事件 169 例。COX 多元回归分析显示 SUA、MPV 均为冠心病患者远期心血管事件的独立预测因子(SUA: HR 1.69, 95% CI 1.12~2.25,  $P=0.033$ ; MPV: HR 1.19, 95% CI 1.15~1.23,  $P=0.013$ )。**结论** SUA 和 MPV 呈独立正相关;SUA 和 MPV 均可准确预测冠心病患者未来心血管事件发生风险。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

### Relationship Between Serum Uric Acid and Mean Platelet Volume and Their Predictive Value for Future Cardiovascular Events in Patients with Coronary Heart Disease

GONG Jie<sup>1</sup>, REN Hui<sup>1</sup>, GAO Tian-Lin<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>1</sup>, and GUO Xiong<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Ankang Central Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China; 2. School of Public Health, College of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

[KEY WORDS] Serum Uric Acid; Mean Platelet Volume; Coronary Heart Disease; Cardiovascular Event

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum uric acid (SUA) and mean platelet volume (MPV) in patients with coronary heart disease (CHD), and to analyze their predictive value for long-term cardiovascular events. **Methods** A total of 488 patients with CHD diagnosed by selective coronary angiography were included. SUA and MPV were detected and recorded in patients when admitted to hospital. The occurrence of first cardiovascular event in patients was collected and recorded during 5 years of follow-up. **Results** The median SUA and MPV in patients with CHD were 298.00  $\mu\text{mol/L}$  and 11.05 fL, respectively. Correlation analysis showed that SUA was significantly positively correlated with MPV, fasting blood glucose, low density lipoprotein cholesterol, white blood cell count ( $r=0.528, P<0.001$ ;  $r=0.321, P=0.015$ ;  $r=0.412, P=0.027$ ;  $r=0.215, P<0.001$ ). Multiple stepwise regression analysis was performed to analyze the effect factors of MPV in patients with CHD, and the result showed that SUA and MPV remained independently associated ( $r=0.265, P=0.0137$ ). Cardiovascular events occurred in 169 cases during 5 years of follow-up. COX multivariate regression analysis showed that SUA and MPV were independent predictors of long-term cardiovascular events in patients with CHD (SUA: HR 1.69, 95% CI 1.12-2.25,  $P=0.033$ ; MPV: HR 1.19, 95% CI 1.15-1.23,  $P=0.013$ ). **Conclusion** SUA and MPV are independently positively correlated; both SUA and MPV can accurately predict the future risk of cardiovascular events in patients with CHD.

[收稿日期] 2015-12-04

[修回日期] 2016-04-08

[作者简介] 巩洁, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病及先天性心脏病的介入诊断及治疗, E-mail 为 744693087@qq.com。任晖, 硕士, 主任医师, 主要从事冠心病介入治疗, E-mail 为 renhui4019@163.com。通讯作者郭雄, 教授, 博士研究生导师, 主要从事流行病学及地方病研究, E-mail 为 guoxiong@163.com。

近年的流行病学和临床研究均显示血清尿酸 (serum uric acid, SUA) 与心血管疾病的发生发展密切相关<sup>[1-3]</sup>。一项大型研究共纳入 417734 例健康受试者并进行了为期 11 年之久的随访,结果显示尿酸水平可以独立预测心血管事件发生<sup>[4]</sup>。另一方面,血小板活化在动脉粥样硬化的发生与进展中发挥着重要的作用。血小板活化促进血栓形成,导致心血管事件的发生<sup>[5]</sup>。而平均血小板体积 (mean platelet volume, MPV) 与血小板活性显著相关,而且在临床上容易获得,因此目前 MPV 可作为血小板活性的代表指标<sup>[6]</sup>。多个临床研究证实在急性冠状动脉综合征患者中 MPV 值明显升高<sup>[7]</sup>,而 MPV 与心血管事件的发生密切相关<sup>[8-9]</sup>。然而,在冠心病患者中 SUA 和 MPV 的关系研究较少,所以本研究旨在探讨 SUA 和 MPV 的关系以及二者对心血管事件的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

连续入选 2008 年 1 月至 2009 年 10 月在我院经选择性冠状动脉造影诊断为冠心病患者 488 例,年龄 31~79 岁,平均  $57.45 \pm 9.78$  岁。冠心病诊断标准为:经两位或者两位以上冠状动脉介入专家评阅并确定主要冠状动脉管腔狭窄  $\geq 50\%$ ,确诊为冠心病<sup>[10]</sup>。排除标准:先天性心脏畸形、继发性高血压、脑血管畸形、心肌疾病、心肌梗死病史、心脏瓣膜病、心包疾病、甲状腺功能亢进、贫血、感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及其他严重慢性疾病。

### 1.2 一般资料收集

记录入选冠心病患者的年龄、性别、身高和体重。详细记录受试者吸烟史、高血压病史、糖尿病史等。所有入选患者均抽取空腹静脉血,医院临床检验科进行 SUA、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 等常规生物化学指标检测。

### 1.3 MPV 的检测

抽取空腹静脉血至乙二胺四乙酸抗凝管中,短时间内送至临床检验科,采用自动血细胞计数仪进行 MPV 检测。

### 1.4 冠状动脉造影

按照 ACC/AHA 冠状动脉造影指南,采用 Judkins 法取多部位造影。经两位或者两位以上冠

状动脉介入专家评阅审定,主要的冠状动脉管腔狭窄  $\geq 50\%$  确定为冠心病<sup>[10]</sup>。

### 1.5 随访

对所有入选的冠心病患者或者亲属进行面对面或者电话随访,对部分患者查阅其医疗记录。每位患者的随访终点时间为入选后心血管事件首次发生时间。在 488 例入选的冠心病患者中,有 28 例失访。随访时间中位数为 45 个月。记录入选冠心病患者在随访期间发生的主要心血管事件疾病名称和时间。主要心血管事件包括:脑卒中、死亡、急性心肌梗死、再次冠状动脉血运重建和心功能不全等导致再次住院治疗。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) 软件进行统计分析。连续变量经正态性检验后,符合正态分布者或经对数转换后符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料采用率表示。多组间计数资料比较采用卡方检验,多组间计量资料比较采用单因素方差分析,SUA 与 MPV 及临床生物化学指标间相关分析采用 Spearman 相关分析,采用多元逐步回归分析 MPV 的独立影响因素。采用 COX 多元回归分析基线 SUA 和 MPV 水平对冠心病患者远期发生心血管事件的预测价值。以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料及血清 SUA、MPV 水平

该研究共纳入 488 例冠心病患者,失访 28 例。最后纳入分析的研究对象共 460 例,年龄为 31~79 岁,SUA 中位数为  $298.00 \mu\text{mol/L}$  ( $81.00 \sim 686.60 \mu\text{mol/L}$ ),MPV 中位数为  $11.05 \text{ fL}$  ( $8.62 \sim 13.59 \text{ fL}$ )。根据基线 SUA 水平三分位法将 460 例研究对象分为 3 组: $81.00 \sim 261.76 \mu\text{mol/L}$  组、 $261.99 \sim 333.59 \mu\text{mol/L}$  组、 $333.62 \sim 686.60 \mu\text{mol/L}$  组。随着 SUA 水平的升高,体质指数、MPV 逐渐升高,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ; 表 1)。其余基线资料在组间未见显著差异。

### 2.2 SUA 水平与其他实验室指标的相关性

将 SUA 与白细胞计数、TG、TC、HDLC、LDLC 和空腹血糖分别进行 Spearman 相关分析。SUA 与空腹血糖、LDLC、白细胞计数呈显著正相关 ( $r = 0.321$ ,  $P = 0.015$ ;  $r = 0.412$ ,  $P = 0.027$ ;  $r = 0.215$ ,  $P < 0.001$ ; 表 2)。SUA 与其余指标未见明显相关性。

表 1. 研究对象的临床基线资料

Table 1. Clinical baseline data of the study subjects

项 目	81.00~261.76 $\mu\text{mol/L}$ 组 ( $n=153$ )	261.99~333.59 $\mu\text{mol/L}$ 组 ( $n=154$ )	333.62~686.60 $\mu\text{mol/L}$ 组 ( $n=153$ )	$P$ 值
男性(例)	87(56.9%)	95(63.5%)	108(70.6%)	0.119
年龄(岁)	59.2 $\pm$ 13.6	58.6 $\pm$ 13.3	61.7 $\pm$ 11.9	0.397
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	24.5 $\pm$ 2.5	25.1 $\pm$ 2.9	27.0 $\pm$ 3.3	<0.001
吸烟(例)	35(22.9%)	42(27.3%)	44(28.8%)	0.618
糖尿病史(例)	26(17.0%)	25(16.2%)	27(17.6%)	0.932
高血压病史(例)	53(34.6%)	57(37.0%)	49(32.0%)	0.756
收缩压(mmHg)	124.6 $\pm$ 17.5	120.7 $\pm$ 18.6	123.6 $\pm$ 17.6	0.464
舒张压(mmHg)	68.7 $\pm$ 10.4	67.2 $\pm$ 10.6	69.5 $\pm$ 9.6	0.853
TC(mmol/L)	3.78 $\pm$ 0.14	4.17 $\pm$ 0.75	3.67 $\pm$ 0.56	0.221
LDLC(mmol/L)	2.64 $\pm$ 1.20	2.81 $\pm$ 0.66	2.77 $\pm$ 1.32	0.353
HDLC(mmol/L)	0.96 $\pm$ 0.31	0.97 $\pm$ 0.21	0.93 $\pm$ 0.17	0.763
TG(mmol/L)	1.55 $\pm$ 0.59	1.62 $\pm$ 0.68	1.48 $\pm$ 0.52	0.331
空腹血糖(mmol/L)	5.52 $\pm$ 2.22	5.62 $\pm$ 2.17	5.33 $\pm$ 2.36	0.378
MPV(fL)	9.50 $\pm$ 0.68	10.90 $\pm$ 1.03	12.40 $\pm$ 0.87	<0.001

表 2. SUA 与与其他实验室指标的相关性

Table 2. Correlation between SUA and other laboratory indexes

指 标	$r$ 值	$P$ 值
空腹血糖	0.321	0.015
TG	0.015	0.465
TC	0.027	0.358
HDLC	0.026	0.462
LDLC	0.412	0.027
白细胞计数	0.215	<0.001

### 2.3 SUA 与 MPV 水平的相关性

将冠心病患者的 SUA 与 MPV 作双变量相关性分析,二者呈显著正相关( $r=0.528, P<0.001$ )。进一步将冠心病患者 MPV 影响因素行多元逐步回归分析,结果显示 SUA 与 MPV 仍然独立相关( $r=0.265, P=0.0137$ )。

### 2.4 SUA、MPV 水平对心血管事件的预测价值

5 年随访期间共发生心血管事件 169 例。COX 多元回归分析发现 SUA、年龄、MPV、LDLC、糖尿病史及高血压病史均可预测冠心病患者未来心血管事件。值得注意的是 SUA 和 MPV 均为冠心病患者队列心血管事件的独立预测因子(SUA:HR 1.69, 95%CI 1.12~2.25,  $P=0.033$ ;MPV:HR 1.19, 95%CI 1.15~1.23,  $P=0.013$ ;表 3)。

表 3. COX 多元回归分析

Table 3. COX multivariate regression analysis

变 量	HR	95%CI	$P$ 值
SUA	1.69	1.12~2.25	0.033
年龄	1.30	1.17~1.43	<0.001
MPV	1.19	1.15~1.23	0.013
LDLC	2.37	1.34~3.39	<0.001
糖尿病史	2.95	1.67~4.23	<0.001
高血压病史	1.66	1.05~2.63	0.031

## 3 讨 论

流行病学及临床研究均表明,SUA 与心血管疾病的发生、发展以及预后甚是密切<sup>[1-4]</sup>。与以往研究一致,本研究同样发现 SUA 可以预测冠心病患者未来心血管事件的发生。目前关于高水平 SUA 导致心血管疾病发生、发展的可能机制如下:尿酸损害线粒体及溶酶体,促进氧自由基生成;促进血液中白细胞在血管内皮聚集,引发血管炎症反应;尿酸亦与其他心血管危险因素联合发挥作用,促进心血管疾病的发生、发展。

众所周知,血小板在动脉粥样硬化斑块血栓形成和发展的病理生理过程中扮演着极其重要的角色。血小板活化后既可促进血栓形成,也可导致血管壁的炎症反应<sup>[11]</sup>。血小板活化后释放炎症介质作用于血管内皮和白细胞,在血栓、炎症及动脉粥

样硬化之间起着枢纽作用。然而, SUA 与外周血血小板活性的关系研究较少,尿酸是否可以影响血小板的活性进而发挥对心血管疾病的作用,有待于探讨。所以本研究对二者的关系进行了初步探讨。

血小板因子 4 及 P 选择素等均可以反映血小板活性<sup>[12-13]</sup>;但是检测这些指标在临床实践中费时、费力,不利于常规应用。目前研究发现,MPV 作为血常规检查的常规项目在临床上容易获得,并可以较准确地反映血小板活性<sup>[6]</sup>。而且,既往已有研究发现,MPV 可以独立预测心血管事件的发生<sup>[11-12]</sup>。本研究与以往研究结果相符,证实 MPV 可以较准确预测冠心病患者心血管事件的发生。值得注意的是,本研究发现 SUA 与 MPV 密切相关, SUA、MPV 均为冠心病患者远期心血管事件的独立预测因子。所以,我们推测尿酸可能通过促进血小板的活性而促进心血管事件的发生和发展。关于这个推测正确与否以及其中机制有待于基础实验等进一步深入研究。目前关于尿酸与血小板的关系报道甚少。

综上所述, SUA 和 MPV 呈明显正相关, SUA 和 MPV 均可准确预测冠心病患者未来心血管事件发生风险。尿酸可能是促进血小板活化的重要影响因子。

#### [参考文献]

- [1] 陆文林, 赵领会, 郭维军, 等. 冠心病患者血尿酸及同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 心脏杂志, 2015, 27(3): 330-334.
- [2] 刘金玉, 赵颖馨, 刘振东, 等. 心脑血管病危险因素与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(11): 1 105-108.
- [3] 孙志宏, 闫竹琴, 张勇强, 等. 血清尿酸水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(3): 341-344.
- [4] Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5): 1 215-218.
- [5] Nambi V, Chambless L, He M, et al. Common carotid artery intima-media thickness alone is comparable to carotid intima media thickness of all carotid artery segments in improving coronary heart disease risk prediction in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Eur Heart J*, 2011, 33(2): 183-190.
- [6] 刘志云. 冠心病患者血清尿酸与血浆致动脉硬化指数水平分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2014, 34(6): 562-563.
- [7] 喻思扬, 王燕, 刘洋, 等. 炎性体在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用及机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1 281-286.
- [8] 王园园, 刘克坚, 薛文平, 等. 冠心病患者血清尿酸水平与血脂之间的相关性研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(27): 55-57.
- [9] 帅东东, 苏长阳, 刘群, 等. 冠心病患者血清尿酸水平与血脂之间的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2014, 9(16): 95-96.
- [10] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(2): 127-135.
- [11] Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis[J]. *Hematology*, 2011, 2011(1): 51-61.
- [12] 何小君, 黄刚, 唐川苏, 等. 血清尿酸与冠状动脉病变程度的相关性探讨[J]. 西部医学, 2013, 25(3): 382-383.
- [13] 易日霜, 刘厂辉. 不同类型冠心病患者血清尿酸、hs-CRP 水平比较[J]. 山东医药, 2013, 53(46): 39-40.

(此文编辑 曾学清)