

本文引用: 张世宇, 刘鑫, 宋冰雪, 等. 高尿酸血症对合并高血压的 ACS 患者冠状动脉病变严重程度及 PCI 术后临床预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(5): 416-422.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-05-0416-07

高尿酸血症对合并高血压的 ACS 患者冠状动脉病变严重程度及 PCI 术后临床预后的影响

张世宇, 刘鑫, 宋冰雪, 张晓东, 邵彦铭, 于海初

(青岛大学附属医院心血管内科, 山东省青岛市 266000)

[关键词] 高尿酸血症; 急性冠状动脉综合征; 高血压; 经皮冠状动脉介入治疗; 冠状动脉病变; 临床预后

[摘要] **目的** 探究高尿酸血症对合并高血压的急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠状动脉病变严重程度及经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后临床预后的影响。**方法** 选取因怀疑 ACS 而行 PCI 术并且确诊为 ACS 合并高血压的 422 例患者, 将其分为高尿酸血症组(208 例)及血尿酸正常组(214 例), 收集患者的一般临床特征、冠状动脉造影结果和随访 1 年内主要不良心血管事件(MACE)结果。对血清尿酸(sUA)与 1 年内总 MACE 事件和多支冠状动脉病变进行回归分析, 探讨尿酸水平与临床预后和冠状动脉病变严重程度之间的量效关系, 并对尿酸水平与冠状动脉病变严重程度(Gensini 评分)进行相关性分析, 另外以全因死亡为结局事件, 分析两组患者 1 年内累积生存情况。**结果** 与血尿酸正常组相比, 高尿酸血症组多支冠状动脉病变和非罪犯血管闭塞更为常见, 而且 Gensini 评分也更高($P < 0.05$)。在 1 年内发生的 MACE 事件结果中, 全因死亡、因心肌梗死或心绞痛行 PCI 术或冠状动脉旁路移植术(CABG)治疗、因心肌梗死或心绞痛进行药物保守治疗和总 MACE 事件发生率更高($P < 0.05$)。单因素和多因素 Logistic 回归分析模型显示, 在调整混杂因素后, 高尿酸血症仍是 1 年内总 MACE 事件和多支冠状动脉病变的独立危险因素($P < 0.05$)。冠状动脉病变的严重程度和总 MACE 事件发生率随着 sUA 水平的升高而显著增加($P < 0.05$)。另外, 与血尿酸正常组相比, 高尿酸血症组中患者 1 年内全因死亡累积生存率显著下降(Log-rank 检验, $P = 0.043$)。**结论** 高尿酸血症是合并高血压的 ACS 患者多支冠状动脉病变和 PCI 术后 1 年内总 MACE 事件的独立危险因素, 并且高尿酸血症患者有着更低的生存率。

[中图分类号] R514.4

[文献标识码] A

The effect of hyperuricemia on the severity of coronary artery disease and clinical prognosis after PCI of patients with ACS and hypertension

ZHANG Shiyu, LIU Xin, SONG Bingxue, ZHANG Xiaodong, SHAO Yanming, YU Haichu

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

[KEY WORDS] hyperuricemia; acute coronary syndrome; hypertension; percutaneous coronary intervention; coronary artery disease; clinical prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of hyperuricemia on the severity of coronary artery disease and clinical prognosis after percutaneous coronary intervention(PCI) of patients with acute coronary syndrome(ACS) and hypertension.

Methods 422 patients were included who were diagnosed with ACS and hypertension after PCI. According to the diagnostic criteria of hyperuricemia, these patients were divided into hyperuricemia group (208 patients) and normal-level serum uric acid (UA) group (214 patients), and the general clinical characteristics, coronary angiography results and major adverse cardiovascular events within 1 year were analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression models were used to explore the related risk factors of multi-vessel coronary artery disease and total MACE within 1 year. Furthermore, the serum UA levels of all patients were grouped according to the interquartile range to explore the dose-effect relationship

[收稿日期] 2021-09-21

[修回日期] 2022-01-05

[基金项目] 青岛市科技惠民示范引导专项(20-3-4-54-nsh)

[作者简介] 张世宇, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为高血压、冠心病, E-mail 为 1426504923@qq.com。通信作者于海初, 硕士, 主任医师, 研究方向为高血压、冠心病, E-mail 为 haichuyu@163.com。

between serum UA levels and total MACE within 1 year, severity of coronary artery disease. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum UA level and Gensini score. With all-cause death as the ending event, Kaplan-Meier survival curve was used to describe the cumulative survival of two groups within 1 year (Log-rank test).

Results Compared with normal-level serum uric acid group, multi-vessel coronary artery disease and non-criminal vascular occlusion were more common, and the Gensini scores were also higher in the hyperuricemia group ($P < 0.05$).

Among the MACE that occurred within one year, the incidence of all-cause death, PCI or coronary artery bypass grafting (CABG) for myocardial infarction or angina pectoris, conservative medication treatment for myocardial infarction or angina pectoris, and total MACE were higher ($P < 0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis models showed that hyperuricemia was still an independent risk factor for total MACE within 1 year and multi-vessel coronary artery disease before and after adjusting for confounding factors ($P < 0.05$). The severity of coronary artery disease and the incidence of total MACE increased significantly with the increase of serum uric acid levels ($P < 0.05$). And the one-year all-cause death cumulative survival rate of hyperuricemia group decreased significantly (Log-rank test, $P = 0.043$) compared with patients with normal-level serum uric acid group.

Conclusion Hyperuricemia is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease and total MACE in patients with ACS and hypertension after PCI, and patients with hyperuricemia had a lower survival rate compared with patients with normal-level serum uric acid.

目前,在全世界范围内心血管疾病的发病率越来越高^[1],尤其是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。虽然目前 ACS 的治疗策略及方案不断优化升级,但近年来其发病率仍居高不下^[2]。在 ACS 的治疗和预防过程中,除了需要关注高血压、糖尿病等这些传统危险因素外^[3-4],其他影响并参与 ACS 发生及发展的新型危险因素(如高尿酸血症等)仍需要进一步研究及探索。大量研究表明血清尿酸(serum uric acid, sUA)与高血压和 ACS 之间存在复杂的关系^[5-7]。而且高 sUA 水平不仅影响冠状动脉病变严重程度^[8],而且影响心血管疾病患者预后^[9]。然而,sUA 水平对合并高血压的 ACS 患者冠状动脉病变严重程度和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后临床预后的影响尚未确定。因此,本研究选择合并高血压的 ACS 患者 PCI 术后这一类亚组人群,探讨高尿酸血症对冠状动脉病变严重程度、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)及终点的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入 2019 年 6 月 1 日—12 月 1 日期间因怀疑 ACS 就诊于青岛大学附属医院行 PCI 术并且确诊为 ACS 合并高血压的 422 例患者。纳入标准:本地常住人口,且自愿参加本研究接受 1 年随访,并签署知情同意书。排除标准:①既往明确诊断为高尿酸血症或者痛风并且使用降尿酸治疗;②使用利尿剂(噻嗪类利尿剂等)、免疫抑制剂(环孢素、他克莫司

等)、抗结核药物(吡嗪酰胺及乙胺丁醇)、抗肿瘤化疗药(硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、甲氨蝶呤)、喹诺酮类抗生素、阿司匹林、胰酶制剂、左旋多巴、维生素 C、胰岛素、果糖、烟酸等影响尿酸代谢的药物;③存在严重肝肾功能不全;④合并癌症、肿瘤及其他终末期疾病;⑤患有严重认知障碍及精神疾病;⑥居住不固定,或经常长期外出。

1.2 分组和定义

根据不同性别确诊为高尿酸血症的诊断标准分为两组,即高尿酸血症组及血尿酸正常组。高尿酸血症定义为女性 sUA 水平 $> 357 \mu\text{mol/L}$ ($> 6 \text{ mg/dL}$),男性 $> 416 \mu\text{mol/L}$ ($> 7 \text{ mg/dL}$)^[10]。高血压诊断依据 2020 年国际高血压学会全球高血压实践指南的标准定义^[11],即非同日多次重复测量血压,诊室收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和/或舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。ACS 诊断根据中华医学会非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南以及美国心脏病学会规定的标准定义进行^[12-13]。①不稳定型心绞痛诊断标准:长时间($> 20 \text{ min}$)静息性心绞痛;新发(最近 1 个月内发生的)心绞痛,表现为自发型心绞痛或劳力型心绞痛,即 CCS(Canadian Cardiovascular Society) II 或 III 级(日常体力活动稍受限,饭后、情绪激动时受限更明显或日常体力活动明显受限,以一般速度在一般条件下平地步行 1 km 或上一层楼即可引起心绞痛发作);过去稳定型心绞痛最近 1 个月内症状加重,且具有至少 CCS III 级的特点(恶化性心绞痛);心肌梗死后 1 个月内发生的心绞痛。② ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevated myocardial infarction, STEMI)诊断标准:缺血性胸痛伴心电图相邻两个以上导联 ST 段抬高 0.1 mV ;新发的束支传导阻滞,肌

钙蛋白升高超过 99% 参考值上限。③非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevated myocardial infarction, NSTEMI) 诊断标准: 缺血性胸痛伴心电图 ST 段压低或 T 波倒置、低平, 肌钙蛋白升高超过 99% 参考值上限。

MACE 事件定义为全因死亡、因心肌梗死或心绞痛导致的 PCI 或冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG) 治疗以及因心肌梗死或心绞痛而住院进行药物保守治疗。多支冠状动脉病变定义为冠状动脉造影显示两支或多支血管冠状动脉狭窄 $\geq 75\%$, 冠状动脉左主干病变也定义为多支冠状动脉病变。非罪犯血管闭塞是指发生与本次冠心病发病无关的其他冠状动脉严重钙化并且慢性闭塞。Gensini 评分是使用 Gensini 等人^[14]之前定义的评分模式计算, 即根据美国心脏病协会所规定的冠状动脉血管图像记分分段评价标准, 采用 Gensini 积分系统, 对每支冠状动脉血管病变狭窄程度进行定量评定: 即狭窄程度以最严重处为标准, 狭窄直径 $< 25\%$ 计 1 分, $25\% \sim 49\%$ 计 2 分, $50\% \sim 74\%$ 计 4 分, $75\% \sim 89\%$ 计 8 分, $90\% \sim 98\%$ 计 16 分, $\geq 99\%$ 计 32 分。根据不同冠状动脉分支将以上得分乘以相应系数, 左主干病变: 得分 $\times 5$; 左前降支病变: 近段 $\times 2.5$, 中段 $\times 1.5$, 远段 $\times 1$; 对角支病变: $D1 \times 1$, $D2 \times 0.5$; 左回旋支病变: 近段 $\times 2.5$, 钝缘支 $\times 1$, 中段 $\times 1$, 远段 $\times 1$, 后侧支 $\times 0.5$; 右冠状动脉病变: 近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。各病变分支得分总和即为患者的冠状动脉病变狭窄程度总积分。

1.3 数据采集

收集信息: 人口特征; 住院期间测量的心率、收缩压和舒张压; 住院期间测量的体质量和身高; 计算出的体质指数(body mass index, BMI); 吸烟、饮酒或糖尿病史; 实验室参数(采集静脉血, 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下离心($3\ 000\ \text{r/min}$ 离心 $10\ \text{min}$), 使用全自动生物化学分析仪(美国 Beckman Coulter 型)检测血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、肌酐、尿酸、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-ProBNP)和肌钙蛋白 I(troponin I, TnI) 等指标的含量; 患者药物使用情况; 超声心动图结果[检测方法: 使受检者平卧或左侧卧位, 在平静呼吸状态下, 使用美国 GE-VVT 彩色多普勒超声显像仪, 调整探头频率为 $2.0 \sim 3.5\ \text{MHz}$, 采用 Simpson 方法或三维

超声心动图法测定每位患者的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)]; 冠状动脉造影结果(住院期间采用 PHILIPS 血管造影 X 射线系统进行经桡动脉路径的冠状动脉造影术, 由 2 名影像诊断与介入治疗专业的副主任以上职称医师根据冠状动脉造影结果进行分析, 并记录所有患者冠状动脉病变狭窄情况。根据上述相关定义评估是否是非罪犯血管闭塞、是否为多支血管病变等, 并根据冠状动脉各分支狭窄严重程度对每位患者进行 Gensini 评分); 1 年随访期间的 MACE 事件结果(分别收集随访 1 年内发生全因死亡、因心肌梗死或心绞痛导致的 PCI 或 CABG 治疗以及因心肌梗死或心绞痛而住院进行药物保守治疗的患者数)。

1.4 随访

入组患者共 422 例, 随访通过门诊和电话进行长达 1 年。在 1 年随访期间, 27 例(血尿酸正常组 14 例, 高尿酸血症组 13 例) 因失访(因特殊原因更换手机号、搬家等) 或者因随访时间过长导致主动退出从而退出研究, 随访结束后剩余患者 395 例。

1.5 统计分析

采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。根据 Kolmogorov-Smirnov 检验确定分布情况, 并根据分布情况将连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$ 、中位数或四分位间距。适当时使用 Student 检验或非参数检验进行组间比较。分类变量以百分比形式表示, 并使用 χ^2 检验进行比较。使用单变量和多变量 Logistic 回归模型探索 1 年内总 MACE 事件和多支冠状动脉病变的危险因素。多变量 Logistic 回归分析应用于单变量分析定义为 $P < 0.05$ 的危险因素。并且报告了比值比(odds ratios, OR) 及其 95% 可信区间(confidence intervals, CI) 的估计值。采用 Spearman 相关分析进行 sUA 水平与冠状动脉病变严重程度(Gensini 评分) 的相关性分析。以全因死亡为结局事件, 采用 Kaplan-Meier 生存曲线描述两组患者 1 年内累积生存情况(Log-rank 检验)。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基线资料特征

本研究共纳入 422 例患者, 其中高尿酸血症组 208 例(49.3%), 血尿酸正常组 214 例(50.7%)。高尿酸血症患者中, 女性比例、吸烟比例、STEMI、NSTEMI、BMI、舒张压、TG、HDLC、谷丙转氨酶、肌

酞、TnI 水平显著高于尿酸正常组患者。关于药物使用方面,所有入组患者术后 1 年内均服用双联抗血小板药物。而且两组在双联抗血小板治疗、降脂治疗、血管扩张治疗、控制心室率治疗、降压治疗等方面差异均无显著性(表 1)。

表 1. 尿酸正常与高尿酸血症患者一般临床特征
Table 1. General clinical characteristics of patients with normal serum UA levels or hyperuricaemia

临床资料	尿酸正常组 (n=214)	高尿酸血症组 (n=208)	P
女性/[例(%)]	56(26.2)	128(61.5)	0.000
年龄/岁	65.21±10.00	67.55±8.42	0.051
BMI/(kg/m ²)	25.44±3.35	26.73±3.66	0.000
心率/(次/min)	70.75±10.56	70.60±12.89	0.895
收缩压/mmHg	155.21±16.14	155.31±16.30	0.948
舒张压/mmHg	83.02±11.15	85.75±11.42	0.013
吸烟史/[例(%)]	72(33.6)	97(46.6)	0.006
饮酒史/[例(%)]	54(25.3)	63(30.3)	0.246
糖尿病/[例(%)]	68(31.8)	52(25.0)	0.123
TC/(mmol/L)	4.26±1.06	4.29±1.16	0.735
TG/(mmol/L)	1.56±1.11	1.87±1.26	0.009
LDLC/(mmol/L)	2.39±0.83	2.49±0.89	0.228
HDLc/(mmol/L)	1.16±0.29	1.23±0.31	0.007
谷草转氨酶/(U/L)	26.58±56.41	26.63±18.56	0.990
谷丙转氨酶/(U/L)	26.31±16.87	30.60±21.80	0.024
肌酐/(μmol/l)	67.27±41.99	84.70±88.26	0.010
NT-ProBNP/(ng/L)	424.67±1 234.04	624.64±2 450.35	0.288
TnI/(ng/L)	0.04±0.16	0.23±0.70	0.000
LVEF/%	59.12±4.71	58.32±5.61	0.112
不稳定型心绞痛/[例(%)]	186(86.9)	151(72.6)	0.001
STEMI/[例(%)]	16(7.5)	28(13.5)	0.001
NSTEMI/[例(%)]	12(5.6)	29(13.9)	0.001
他汀类药物/[例(%)]	188(87.9)	171(82.2)	0.104
硝酸酯类药物/[例(%)]	193(90.2)	183(88.0)	0.467
钙通道阻滞剂/[例(%)]	74(34.6)	80(38.5)	0.408
ACEI/ARB/[例(%)]	101(47.2)	106(51.0)	0.439
β受体阻滞剂/[例(%)]	124(57.9)	122(58.7)	0.882

注: ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor); ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor inhibitor)。

2.2 冠状动脉造影结果

与尿酸正常组相比,高尿酸血症组患者非罪

犯血管闭塞的发生率、多支冠状动脉病变的发生率和 Gensini 评分均显著增加($P<0.05$;表 2)。

表 2. 尿酸正常与高尿酸血症患者冠状动脉造影结果
Table 2. Coronary angiography results of patients with normal sUA levels or hyperuricaemia

冠状动脉造影结果	尿酸正常组 (n=214)	高尿酸血症组 (n=208)	P
非罪犯血管闭塞/[例(%)]	14(6.5)	27(12.9)	0.026
多支冠状动脉病变/[例(%)]	41(19.2)	70(33.7)	0.001
Gensini 评分	18.22±10.39	29.71±13.47	0.000

2.3 MACE 事件的 1 年随访结果

各组 MACE 事件 1 年内随访结果见表 3。与尿酸正常组相比,高尿酸血症组全因死亡、因心肌梗死或心绞痛导致的 PCI 或 CABG 治疗、因心肌梗死或心绞痛而住院行药物保守治疗和总 MACE 事件的发生率均显著增加($P<0.05$)。

表 3. 尿酸正常与高尿酸血症患者 1 年内 MACE 事件
Table 3. MACE event in patients with normal sUA levels or hyperuricaemia during 1-year follow-up

1 年内 MACE 事件	尿酸正常组 (n=214)	高尿酸血症组 (n=208)	P
1 年后剩余患者数/例	200	195	
全因死亡/[例(%)]	3(1.5)	10(5.1)	0.043
因心肌梗死或心绞痛行 PCI 或 CABG 治疗/[例(%)]	17(8.5)	34(17.4)	0.008
因心肌梗死或心绞痛住院行药物保守治疗/[例(%)]	16(8.0)	28(14.3)	0.044
总 MACE 事件/[例(%)]	36(18.0)	72(36.9)	0.000

2.4 随访 1 年总 MACE 事件的单变量和多变量 Logistic 回归分析

在调整相关混杂因素(性别、BMI、收缩压、吸烟史、糖尿病、TG、LDLC、NT-proBNP、TnI、LVEF、心肌梗死的发生情况、Gensini 评分、多支冠状动脉病变、非罪犯病变血管闭塞)之后,高尿酸血症仍是随访 1 年总 MACE 事件的独立危险因素(表中仅展示单变量分析中 $P<0.05$ 的危险因素)(表 4)。

表 4. 随访 1 年总 MACE 事件相关危险因素 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of related risk factors for total MACE during one-year follow-up

危险因素	单变量 Logistic 回归分析		多变量 Logistic 回归分析	
	OR (95% CI)	P	OR ^a (95% CI)	P
高尿酸血症	2.618 (1.656 ~ 4.139)	0.000	1.920 (1.158 ~ 3.183)	0.011
肌钙蛋白 I	1.564 (1.038 ~ 2.358)	0.032	1.116 (0.738 ~ 1.689)	0.602
LVEF	0.957 (0.920 ~ 0.994)	0.023	0.971 (0.932 ~ 1.012)	0.161
Gensini 评分	1.038 (1.021 ~ 1.056)	0.000	1.018 (0.998 ~ 1.039)	0.080
多支冠状动脉病变	2.393 (1.496 ~ 3.828)	0.000	1.681 (0.993 ~ 2.847)	0.053

注:a 表示调整后的 OR 值。

2.5 多支冠状动脉病变的单变量和多变量 Logistic 回归分析

在调整相关混杂因素(性别、BMI、收缩压、吸烟史、糖尿病、TG、LDLC、NT-proBNP、TnI、LVEF、心肌

梗死的发生情况、Gensini 评分、多支冠状动脉病变、非罪犯病变血管闭塞)之后,高尿酸血症仍是多支冠状动脉病变的独立危险因素(表中仅表示单变量分析中 $P < 0.05$ 的危险因素)(表 5)。

表 5. 多支冠状动脉病变相关危险因素 Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression analysis of related risk factors for multi-vessel coronary lesions

危险因素	单变量分析 Logistic 分析		多变量分析 Logistic 分析	
	OR (95% CI)	P	OR ^a (95% CI)	P
高尿酸血症	2.140 (1.371 ~ 3.342)	0.001	1.688 (1.051 ~ 2.710)	0.030
收缩压	1.020 (1.006 ~ 1.035)	0.005	1.025 (1.010 ~ 1.040)	0.001
吸烟史	1.748 (1.151 ~ 2.765)	0.010	1.941 (1.218 ~ 3.094)	0.005
肌酐	1.006 (1.001 ~ 1.012)	0.023	1.006 (1.001 ~ 1.011)	0.021
肌钙蛋白 I	1.905 (1.203 ~ 3.016)	0.006	1.768 (1.061 ~ 2.946)	0.029

注:a 表示调整后的 OR 值。

2.6 血清尿酸水平与临床预后和冠状动脉病变严重程度之间的量效关系

将所有患者的 sUA 水平根据四分位数进行分组,以研究 sUA 水平与临床预后和冠状动脉病变严重程度之间的量效关系(表 6)。随着 sUA 水平的升高,冠状动脉病变的严重程度和总 MACE 事件发

生率都显著增加,与第一四分位数组相比,第四四分位数组中,非罪犯血管闭塞、多支冠状动脉病变和总 MACE 事件发生率及 Gensini 评分均显著增加 ($P < 0.05$)。此外,Gensini 评分与 sUA 水平呈显著正相关($r = 0.515, P = 0.000$;图 1)。

表 6. sUA 水平与临床预后和冠状动脉病变严重程度之间的量效关系

Table 6. Dose-effect relationship between sUA level and clinical prognosis, severity of coronary artery disease

参数	sUA 第一四分位数组 (n=106)	sUA 第二四分位数组 (n=107)	sUA 第三四分位数组 (n=104)	sUA 第四四分位数组 (n=105)	P
非罪犯血管闭塞/[例(%)]	5(4.7)	9(8.4)	10(9.6)	17(16.2)	0.041
多支冠状动脉病变/[例(%)]	19(17.9)	24(22.4)	31(29.8)	37(35.2)	0.022
Gensini 评分	16.96±10.35	19.31±10.63	26.12±11.48	33.33±14.01	0.000
总 MACE 事件/[例(%)]	14(13.2)	15(14.0)	36(34.6)	43(41.0)	0.000

2.7 Kaplan-Meier 生存分析

以全因死亡为结局事件,采用 Kaplan-Meier 生

存曲线描述两组患者 1 年内累积生存情况(Log-rank 检验),结果显示与尿酸正常组相比,高尿酸

血症组患者 1 年内全因死亡累积生存率下降 3.4% (Log-rank 检验, $P=0.043$; 图 2)。

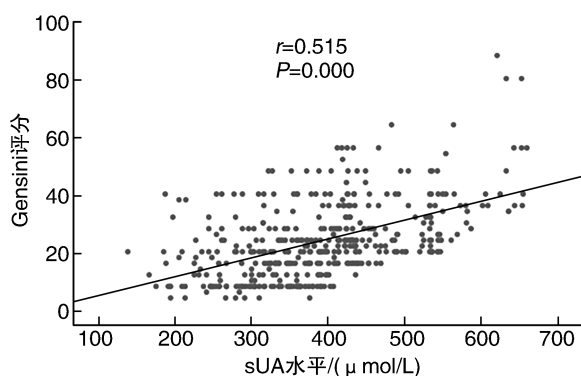


图 1. 血清尿酸水平与 Gensini 评分的相关分析

Figure 1. Correlation analysis of serum uric acid levels and Gensini scores

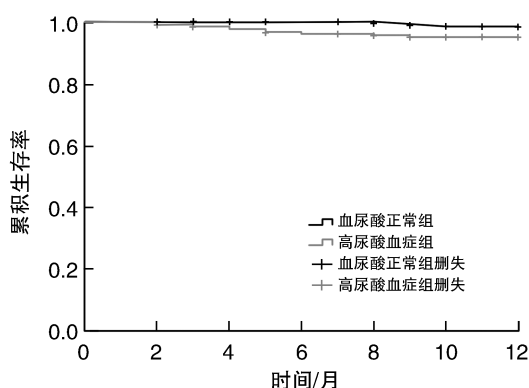


图 2. 1 年内全因死亡累积生存曲线 (Log-rank 检验)

Figure 2. Cumulative survival curve of all-cause death within 1 year (Log-rank test)

3 讨论

心血管疾病是引起死亡的主要原因^[15]。而冠状动脉粥样硬化性心脏病,尤其是 ACS 的发病率及死亡率在众多心血管疾病中位居前列,众所周知高血压是冠心病的危险因素之一。但是除了高血压这些传统危险因素外,其他影响并参与 ACS 发生及发展的新型危险因素(如尿酸、同型半胱氨酸、胱抑素 C 等)仍需要进一步探索及证实。大量研究证明 sUA 增加氧化应激、促进全身炎症、促进局部炎症、增加胰岛素抵抗等机制,导致内皮功能障碍,最终引起心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的发生^[16],另外研究证实高尿酸血症还与高血压、心房颤动、血清低密度脂蛋白胆固醇以及肌酐水平的升高和住院期间心血管相关并发症有关^[17-18]。但是

迄今为止,临床研究中,尿酸、冠心病、高血压三者之间的关系仍未得出明确结论^[19],鉴于这三者之间错综复杂的关系,因此在进行尿酸与高血压或者冠心病的相关研究中需要考虑到第三个因素对研究所产生的潜在影响。本研究选择合并高血压的 ACS 患者这一类亚组人群,探讨尿酸对相关事件及终点的影响。

本研究结果表明,血尿酸水平影响着冠状动脉病变的严重程度,是 ACS 合并高血压患者发生多支冠状动脉病变的独立危险因素。随着 sUA 水平的增加,冠状动脉病变的严重程度(非罪犯血管闭塞、多支冠状动脉病变和 Gensini 评分)增加。此外, Gensini 评分与尿酸水平呈正相关。尿酸引起冠状动脉病变的可能机制如下:引起 LDLC 氧化修饰,促进炎症因子释放,刺激冠状动脉内血管平滑肌增生,激活血小板促进血栓形成^[20]。此外, sUA 会增加冠状动脉血流缓慢和无复流的发生率^[21]。以往关于尿酸水平与冠状动脉病变严重程度关系的研究发现, sUA 水平与冠状动脉病变的严重程度即 Gensini 评分呈正相关^[22-23],本研究进一步证实了该结论。因此,对于合并高血压的 ACS 患者,可以用尿酸水平大致评估冠状动脉病变严重程度。

目前关于尿酸对冠心病患者预后影响的临床研究较多,一项回顾性研究表明,入院时高 sUA 水平表明急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的住院死亡率、30 天死亡率较高并且长期(1~6 年)预后较差^[24]。另有相关预后研究的荟萃分析表明,患者入院时高 sUA 水平可独立预测 AMI 后更差的短期(住院期间及发生 AMI 后 30 天)和中/长期(发生 AMI 后 1 年或者 6 个月至 2 年)预后(死亡率及 MACE 事件发生率)^[25]。此外,特别需要关注接受 PCI 术 ACS 患者的预后情况。经过 PCI 治疗后,预防冠状动脉再狭窄和心肌再梗死变得更加重要,这些患者应更加重视冠心病的二级预防,严格控制尿酸、高血压等心血管危险因素,减少对血管的损害,延缓疾病进展,延长预期寿命,以进一步改善预后。一项对 213 例接受 PCI 的年轻成年患者(≤ 40 岁)的回顾性分析表明,在接受 PCI 的年轻 NSTEMI 患者的长期(930 天)随访期间, sUA 水平与 MACE 事件明显相关^[26]。另一项回顾性研究表明,高 sUA 水平(>5.6 mg/dL)与 PCI 后 ACS 患者的全因死亡率相关^[27]。本研究结果表明,高尿酸血症与合并高血压的 ACS 患者 PCI 术后 1 年内 MACE 事件发生率密切相关,随着 sUA 水平的增加,随访 1 年总 MACE 事件的发生率显著增加,并且高尿酸血症是合并高血压的 ACS 患者 PCI 术后 1

年内总 MACE 事件的独立危险因素。除此之外,我们还发现高尿酸血症患者比血尿酸正常者 1 年内全因死亡累积生存率更低,可以大体反映尿酸对合并高血压的 ACS 患者 PCI 术后生存情况的影响,一定程度上也反映了该类患者的预后情况。

当然,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究是一项前瞻性、单中心研究,样本量较少,纳入研究人群的数量和范围相对有限,影响了患者的代表性。其次,本研究没有完全调整潜在未知混杂因素,尚不清楚对本研究结果的影响情况。第三,本研究为观察性研究,未对这些患者实施尿酸干预等相关治疗措施。进行降尿酸治疗是否可以改善其预后情况仍不清楚。因此鉴于本研究的局限性,仍需要更大样本量、不同人群的多中心、随机、对照和盲法研究进一步讨论。

[参考文献]

- [1] FLORA G D, NAYAK M K. A brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(38): 4063-4084.
- [2] HE C, LIN P, LIU W, et al. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: a Meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(4): e13074.
- [3] WHELTONPK, CAREYR M, ARONOWW S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1269-1324.
- [4] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Kardiol Pol*, 2019, 77(2): 71-159.
- [5] 赖娜, 庞雅玲, 王养维. 高尿酸血症与多系统疾病关系的研究进展[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 151-155.
- [6] BISCAGLIA S, CECONI C, MALAGÙ M, et al. Uric acid and coronary artery disease: an elusive link deserving further attention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 28-32.
- [7] DE BECKER B, BORGHI C, BURNIER M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 878-883.
- [8] GAUBERT M, MARLINGE M, ALESSANDRINI M, et al. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome[J]. *Purinergic Signal*, 2018, 14(2): 191-199.
- [9] LIM S S, YANG Y L, CHEN S C, et al. Association of variability in uric acid and future clinical outcomes of patient with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 297: 40-46.
- [10] CHUANGS Y, CHENJ H, YEHW T, et al. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154(3): 316-321.
- [11] UNGER T, BORGHI C, CHARCHAR F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(6): 982-1004.
- [12] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 130(25): e344-e426.
- [13] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(1): 6-13.
- [14] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [15] FANAROFF A C, CHEN A Y, TOMAS L E, et al. Risk score to predict need for intensive care in initially hemodynamically stable adults with non-ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008894.
- [16] NDREPEPA G. Uric acid and cardiovascular disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 150-163.
- [17] BOVE M, CICERO A F, VERONESI M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 23-28.
- [18] BORGHI C, DESIDERI G. Urate-lowering drugs and prevention of cardiovascular disease[J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 496-498.
- [19] 贾万明, 牛素贞. 血尿酸对冠心病合并糖尿病患者造影剂肾病发生率的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5): 503-506.
- [20] NDREPEPA G. Uric acid and cardiovascular disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 150-163.
- [21] BROSHD, ASSALIA R, MAGER A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(4): 442-445.
- [22] KUMBHALKAR S, DEOTALE R. Association between serum uric acid level with presence and severity of coronary artery disease[J]. *J Assoc Physicians India*, 2019, 67(4): 29-32.
- [23] 丁平, 姬宏利. 早发冠心病合并高尿酸血症病人尿酸水平与冠状动脉 Gensini 积分的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(3): 458-460.
- [24] CAR S, TRKULJA V. Higher serum uric acid on admission is associated with higher short-term mortality and poorer long-term survival after myocardial infarction: retrospective prognostic study [J]. *Croat Med J*, 2009, 50(6): 559-566.
- [25] TRKULJA V, CAR S. On-admission serum uric acid predicts outcomes after acute myocardial infarction: systematic review and Meta-analysis of prognostic studies [J]. *Croat Med J*, 2012, 53(2): 162-172.
- [26] ÇANGA Y, EMRE A, KARATAŞ M B, et al. Prognostic value of serum uric acid levels in patients with non-STEMI undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Herz*, 2020, 45(4): 389-396.
- [27] YE Z, LU H, LONG M, et al. Baseline serum uric acid levels are associated with all-cause mortality in acute coronary syndrome patients after percutaneous coronary intervention [J]. *Dis Markers*, 2018. DOI: 10.1155/2018/9731374.