

冠心病患者尿酸与外周动脉阻塞性疾病的相关性研究

郑黎强 李觉 余金明 布艾加尔·哈斯木 胡大一

【摘要】 目的 评价冠心病患者尿酸与外周动脉阻塞性疾病(PAD)的关系。方法 连续入选上海第十人民医院等 32 家医院的冠心病住院患者(年龄 ≥ 50 岁)3251 例为研究对象;使用 SPSS 11.5 软件建立数据库并进行统计分析;测量踝臂指数(ABI)并检测尿酸水平;ABI < 0.9 诊断为 PAD;在多因素 logistic 分析中调整混杂变量($P < 0.10$);通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定尿酸作为冠心病患者 PAD 诊断的参考指标的最佳阈值。结果 在单变量分析中,PAD 组尿酸水平及高尿酸血症患病率明显高于非 PAD 组($P < 0.001$);把尿酸水平五等份后各等级的 PAD 患病率依次为 23.2%、27.4%、36.1%、43.2%、72.7%(趋势 χ^2 检验, $P < 0.05$);尿酸作为连续性变量在多因素 logistic 分析中 OR 值为 1.002(95% CI:1.001~1.002);通过 ROC 曲线得到尿酸作为冠心病患者 PAD 诊断的参考指标的最佳阈值为 227.2 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为 0.846,特异度为 0.203,曲线下面积为 0.521(95% CI:0.504~0.547);以此阈值划分尿酸水平为二分类变量,在多因素 logistic 分析中 OR 值为 1.292(95% CI:1.047~1.596),剔除使用利尿剂的研究对象后得到类似的结果。结论 冠心病患者(年龄 ≥ 50 岁)的尿酸是 PAD 一个显著的、独立的危险因素。

【关键词】 冠心病;外周动脉阻塞性疾病;踝臂指数;危险因素;尿酸

Study on the independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Chinese patients with coronary heart disease ZHENG Li-qiang, LI Jue, YU Jin-ming, Buaijiaer Hasimu, HU Da-yi. Center of Heart, Lung and Blood Vessel Disease, Tongji University, Shanghai 200092, China
Corresponding author: HU Da-yi, Email: jueji@mail.tongji.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between uric acid(UA) and peripheral arterial disease(PAD) in Chinese patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** UA levels and PAD were evaluated in 3251 Chinese hospitalized patients with CHD (age ≥ 50 years). PAD was diagnosed when the ankle-brachial index was < 0.9 but patients with an ankle-brachial index of > 1.4 were excluded because of false negative rate. Potential confounding variables with $P < 0.10$ were adjusted for multivariate analysis. **Results** In univariate analysis, UA levels were higher in patients with PAD than in those without PAD (349.80 $\mu\text{mol/L} \pm 128.45 \mu\text{mol/L}$ vs. 323.00 $\mu\text{mol/L} \pm 110.72 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$). Rate of hyperuricemia in patients with PAD and without PAD were 31.62% and 22.48% ($P < 0.001$) respectively. Prevalence rates of PAD for quintiles of UA level were 23.2%, 27.4%, 36.1%, 43.2% and 72.7%, respectively (P -trend < 0.05). With UA level as a continuous variable, the multivariate-adjusted odds ratio for PAD was 1.002(95% confidence interval:1.001-1.002)($P < 0.001$). The optimal cut-off point for UA as determined by the receiver operating characteristic curve, was 227.2 $\mu\text{mol/L}$. The sensitivity and specificity at this cut-off point were 84.6% and 20.3%, respectively. The area under curve was 0.521(95% confidence interval: 0.504-0.547) and the multivariate-adjusted odds ratio for PAD for UA above this level was 1.292(95% confidence interval:1.047-1.596)($P < 0.01$). The results, however, after exclusion those cases who used diuretics, were similar. **Conclusion** Elevated uric acid level seemed a significant and independent risk factor for PAD in Chinese hospitalized patients with CHD(age ≥ 50 years).

【Key words】 Coronary heart disease; Peripheral arterial disease; Ankle-brachial index; Risk factor; Uric acid

外周动脉阻塞性疾病(peripheral arterial

disease, PAD)是系统动脉粥样硬化疾病的一种表现。虽然大多数 PAD 患者没有症状,但发生心肌梗死和脑卒中的危险明显增高,且 10 年内的死亡危险

为非 PAD 患者的 6 倍^[1]。15 年后,间歇性跛行患者的存活率大约为 22%,而非间歇性跛行患者存活率为 78%^[2]。自从 1951 年 Gertle 等首次提出了尿酸(UA)与心血管疾病具有相关性之后,针对 UA 在心血管疾病中作用的研究得到了广泛开展^[3]。多个前瞻性研究均显示基础 UA 水平升高与心血管疾病的发生和死亡率相关^[4]。台湾学者 Tseng^[5]在对台湾 508 例 2 型糖尿病患者 UA 水平与 PAD 的关系进行的研究结果表明:2 型糖尿病患者的 UA 是 PAD 独立的危险因素。目前,对于 UA 水平与 PAD 或心血管疾病关系的研究大多是在白种人中进行。但是, PAD 的危险因素在不同的种族会有所不同,在不同患者中也会有所不同。而目前在我国冠心病住院患者中 UA 水平和 PAD 的关系尚未见相关报道。本研究旨在通过研究冠心病住院患者(年龄 ≥ 50 岁)UA 水平与 PAD 的患病情况,探讨冠心病患者中 PAD 的危险因素以及 UA 与 PAD 的关系,并通过 ROC 曲线分析确定 UA 作为冠心病患者 PAD 诊断的参考指标的最佳界值,为我国 PAD 的临床研究积累资料。

资料与方法

1. 研究对象与诊断标准:

(1)研究对象:连续收集 2004 年 8 月 15 日至 12 月 15 日期间,在上海第十人民医院、北京垂杨柳医院等 32 家医院的冠心病住院患者(年龄 ≥ 50 岁)为研究对象。

(2)冠心病诊断标准:具备下列一项者:①既往或现在有心肌梗死病史者;②既往或现在有冠状动脉干预者(PTCA 或 CABG);③既往或现在有冠状动脉造影确诊者(狭窄 $> 75\%$);④既往或现在有典型心绞痛症状且伴明确的心电图改变者;⑤既往或现在运动负荷试验阳性者。

(3)高血压诊断标准:正在接受降压药物治疗或收缩压 ≥ 140 mm Hg 或舒张压 ≥ 90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。

(4)糖尿病诊断标准:正在接受降糖药物治疗或空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

(5)高尿酸血症诊断标准:血尿酸水平男 > 420 $\mu\text{mol/L}$ 或女 > 350 $\mu\text{mol/L}$ 。

(6)吸烟史定义:每天吸烟 ≥ 1 支,连续吸烟 1 年以上。

2. 研究方法:该研究经同济大学医学伦理委员

会批准,每例患者均经知情同意后,测量 ABI 和问卷调查。ABI 测量统一使用 5 mHz 手持超声探头(仪器型号:Elite Model. 100R),血压计袖带气囊宽 10 cm,长 40 cm。PAD 诊断方法采用标准仰卧位测量上臂和踝部(胫后动脉或足背动脉)的收缩压,用患侧踝动脉收缩压除以双侧肱动脉收缩压中的最高值,即为该研究对象的 ABI 值。ABI < 0.9 诊断为 PAD(敏感性和特异性均为 95%^[6]),为避免假阴性,剔除 ABI > 1.4 的患者。每例患者测量 ABI 的同时进行回顾性流行病学调查。收集一般情况、相关行为生活方式影响因素、个人现病史或既往史、体格检查和实验室检查资料。

3. 统计学方法:应用 SPSS 11.5 软件建立数据库,并进行统计分析。计量资料采用两样本等方差的成组比较 t 检验,计数资料的显著性检验采用 χ^2 检验;进行亚组分析时连续性资料以中位数为界值分为二分类变量进行统计学检验;进行多因素 logistic 回归分析之前,先进行单变量分析, $P < 0.10$ 的变量进入多因素回归模型;UA 分别作为连续性变量、二分类变量和等级变量与 PAD 的其他危险因素采用多元 logistic 回归进行统计学检验;通过 ROC 曲线分析确定 UA 作为冠心病住院患者 PAD 诊断的参考指标的最佳界值(此时,灵敏度 Se、特异度 Sp 最大),并以此界值将 UA 划分为二分类变量;用五等份法将 UA 水平平均分为五等级,同时与 PAD 的患病率采用趋势 χ^2 检验; $P < 0.05$ 有统计学意义。

结 果

共收集冠心病住院患者资料 3251 例(其中男 1692 例,女 1559 例),年龄 50~95 岁(66.53 岁 \pm 9.78 岁)。冠心病住院患者中 PAD 组与非 PAD 组可能的危险因素分析结果见表 1。结果显示:年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史、UA、高尿酸血症在 PAD 组与非 PAD 组差异有统计学意义。冠心病住院患者单变量分析各亚组 PAD 患病率及 OR 值见表 2。结果显示:年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史、UA 对 PAD 患病率有明显影响,其 OR 值均大于 1,是 PAD 的危险因素。多因素校正年龄和其他危险因素后 UA 对 PAD 的 OR 值见表 3。潜在的混杂变量均在多因素 logistic 回归模型中进行调整,包括年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史;UA 分别作为连续性变量、二分类变量和等级变量与 PAD 的其他危险因素采用多元逐步 logistic 回归进行统计学

检验,结果显示均有统计学意义;UA 作为等级变量对 PAD 的各 OR 值是由各等级分别与 I 等级相比求得;用 ROC 曲线法获得的 UA 作为 PAD 诊断的相关指标的最佳界值为 227.2 $\mu\text{mol/L}$,此时,灵敏度为 0.846,特异度为 0.203,曲线下面积为 0.521 (95% CI: 0.504~0.547)。图 1 显示 UA 水平分为五个等级后,冠心病住院患者各个等级的 PAD 患病率,分别为 23.2%、27.4%、36.1%、43.2%、72.7%,差别有统计学意义(趋势 χ^2 检验, $P < 0.05$)。

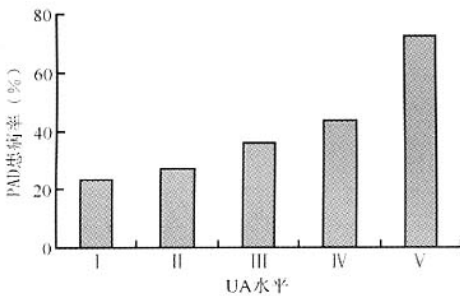


图 1 冠心病住院患者在 UA 不同等级水平的 PAD 患病率

表 1 冠心病住院患者中 PAD 组与非 PAD 组可能的危险因素分析

可能危险因素	PAD 患者 (n=977)	非 PAD 患者 (n=2274)
年龄(岁)*	72.76 ± 8.31	68.39 ± 9.11 [#]
性别 (%)		
男	49.95	52.95
女	50.05	47.05
糖尿病史 (%)	41.97	30.14 [#]
高血压史 (%)	82.80	75.15 [#]
吸烟史 (%)	44.73	39.79 [△]
TG (mmol/L)*	1.68 ± 1.22	1.64 ± 1.13
TC (mmol/L)*	4.63 ± 1.20	4.56 ± 1.12
UA ($\mu\text{mol/L}$)*	349.80 ± 128.45	323.00 ± 110.72 [#]
高尿酸血症 (%)	31.62	22.48

* $\bar{x} \pm s$; # $P < 0.001$; $\Delta P < 0.01$

表 2 冠心病住院患者中单变量分析各亚组 PAD 患病率及 OR 值

变 量	PAD 患病率 (%)	OR 值 (95% CI)
年龄(岁, >71.0 vs. ≤71.0)*	39.0 vs. 22.2	2.236(1.918~2.606) [#]
性别(男 vs. 女)	28.8 vs. 31.4	0.887(0.763~1.030)
糖尿病史(是 vs. 否)	37.4 vs. 26.3	1.178(1.118~1.241) [#]
高血压史(是 vs. 否)	32.1 vs. 22.9	1.592(1.315~1.928) [#]
吸烟史(是 vs. 否)	32.6 vs. 28.3	1.225(1.052~1.425) [△]
TG (mmol/L, >1.4 vs. ≤1.4)*	30.1 vs. 30.0	1.008(0.868~1.171)
TC (mmol/L, >4.5 vs. ≤4.5)*	30.0 vs. 30.1	0.997(0.858~1.158)
UA ($\mu\text{mol/L}$, >318.0 vs. ≤318.0)*	33.1 vs. 27.1	1.331(1.145~1.547) [#]

* 以中位数为界值划分为二分类变量; $\Delta P < 0.01$; # $P < 0.001$

表 3 多因素校正年龄和其他危险因素后 UA 对 PAD 的 OR 值

尿 酸	多因素调整 OR 值 (95% CI)	
	包括使用利尿剂患者	不包括使用利尿剂患者
连续性变量	1.002(1.001~1.002) [#]	1.001(1.001~1.002) [*]
等级变量 [▲]		
I	1.000	1.000
II	1.265(0.881~1.816)	1.255(0.700~2.251)
III	1.753(1.203~2.554) [△]	1.355(0.756~2.427)
IV	2.130(1.181~3.842) [*]	2.521(1.283~4.953) [△]
V	8.270(2.042~33.493) [△]	3.529(1.231~13.846) [*]
ROC 最佳界值点 [★]		
<227.2	1.000	1.000
≥227.2	1.292(1.047~1.596) [△]	1.491(1.039~2.318) [*]

* $P < 0.05$; # $P < 0.001$; $\Delta P < 0.01$; [▲] 各等级 OR 值是与 I 等级相比而得; [★] $\mu\text{mol/L}$

讨 论

1. UA 与 PAD: 在以往的很多研究中都显示 UA 水平的升高与心血管疾病的发生和死亡率相关,然而由于 UA 水平升高常伴随着高血压、脂代谢或糖代谢异常等,而这些因素均在心血管疾病的发生、发展中起着重要的作用,因而关于 UA 是否为心血管疾病独立的危险因素还不能肯定^[3]。在台湾一般人群中进行的一项研究结果中显示:不断升高的 UA 水平与高血压、TG、体重指数、糖耐量等有显著的关系^[7,8],其他一些相关的研究也显示了同样的结果,这些结果都表明高尿酸血症可能是心血管疾病的一个危险因素或预后指征, Tseng^[5]的研究证实了 2 型糖尿病患者的 UA 是 PAD 显著、独立的危险因素。在本项研究结果中,图 1 显示了在冠心病住院患者中, PAD 的患病率随着 UA 水平的升高而递增,存在一定的剂量反应关系 ($P < 0.05$); 从表 3 可知,在调整了 PAD 显著的危险因素(年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史),并且去除了利尿剂的影响之后(因为利尿剂可能会导致 UA 水平的增高), UA 对 PAD 的 $OR > 1$ ($P < 0.05$),所有的这些分析结果都表明冠心病患者(年龄 ≥ 50 岁)的 UA 水平不仅和 PAD 紧密相关,且 UA 是 PAD 的一个显著的、独立的危险因素。

当 UA 成为冠心病患者 PAD 诊断的一个参考指标后,我们就有必要找到一个合适的界值来初步判断患者是否患有 PAD。本研究通过 ROC 曲线获得此界值为 227.2 $\mu\text{mol/L}$,此时 ROC 曲线下面积最大,为 0.521 (95% CI: 0.504~0.547),灵敏度为 0.846,特异度为 0.203,表明 UA 水平以

227.2 μmol/L为界值进行分层是合理的^[9],同时说明UA≥227.2 μmol/L可以作为冠心病住院患者(年龄≥50岁)PAD的一个灵敏指征。但是因为本研究特异度比较低,仅为0.203,所以研究结论还需要临床实践的进一步证实。

从病理机制上去解释 UA 是 PAD 的危险因素可能有以下几种情况:高 UA 可能损害血管内皮功能,其机制可能为它可以氧化低密度脂蛋白,并能刺激白细胞粘附在内皮细胞,从而通过白细胞激活而损害血管内皮功能^[3];高 UA 可以激活白细胞对内皮细胞的粘附,并且和体内一系列炎症因子水平呈正相关促进炎症的发生^[3],从而加速动脉粥样硬化的发生,而 PAD 是动脉粥样硬化发展过程中一个表现。

2. 其他危险因素与 PAD:其他危险因素,如年龄、糖尿病史、高血压史、吸烟史都是 PAD 的独立危险因素,与国外的很多研究结果类似;在本项研究中,性别与 PAD 的关系没有统计学意义,尚不能说明冠心病患者的性别是 PAD 的一个危险因素。目前,血脂异常与 PAD 的关系报道尚不一致,本项研究结果也不能证实总胆固醇(TC)、TG 与 PAD 的患病率相关(表 1、2)。

本项研究虽然只是一次横断面研究,不能像前瞻性研究那样明确判断 UA 与 PAD 的因果关系,不过我们从以上结果讨论中可以得出,UA 水平不仅与 PAD 密切相关,而且可作为确认临床 PAD 高危

患者的一个危险因素。另外,因为 UA 水平与遗传和环境等多种因素同时有关,所以本次研究的结论外推要谨慎。笔者的研究结论有待临床实践进一步证实。

参 考 文 献

- 1 Ostergen J, Sleight, Dagenais, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*, 1992, 326: 381-386.
- 2 Criqui MH, Langer RD. For the Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. Management of peripheral arterial disease(PAD). *J Vasc Surg*, 2000, 31: s1-s296.
- 3 严江涛,汪道文.尿酸与心血管疾病关系的研究进展. *临床内科杂志*, 2005, 22: 7-8.
- 4 Cannon PJ, Stason WB, De martini FE, et al. Hyperuricemia in primary and renal hypetention. *N Engl J Med*, 1996, 275: 457-464.
- 5 Tseng CH. Independent association of uric acid levels with peripheral arterial disease in Taiwanese patients with type 2 diabetes, diabetes UK. *Diabetes Medicine*, 2004, 21: 724-729.
- 6 Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl Med*, 2001, 344: 1608-1621.
- 7 Chu NF, Wang DJ, Liou SH, et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol*, 2000, 16: 13-17.
- 8 Chou P, Soong LN, Lin HY. Community-based epidemiological study on hyperuricemia in Pu-li, Taiwan. *J Formus Med Assoc*, 1993, 92: 597-602.
- 9 Sweet JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*, 1988, 240: 1285-1293.

(收稿日期:2005-09-02)

(本文编辑:张林东)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿申请“快速通道”发表的规定和要求

为了使反映我国流行病学领域中,有重大研究成果内容的论文尽快、及时在我刊发表,本刊自 2003 年起,对作者的来稿从审查到正式发表的程序,开辟了“快速通道”。为了使广大作者、读者了解文稿申请“快速通道”的规定和要求,特将申请“快速通道”的规定和要求公布如下:(1)凡内容涉及有重大创新和为国内首创,达到或超过国内或国际先进水平的论文,均可申请进入“快速通道”,以使论文快速发表;(2)作者本人提出进入“快速通道”申请;(3)作者提供国内外数据库的查新报告;(4)作者提供两位同行知名专家(作者所在单位的专家和作者的导师应回避)的推荐信,推荐信内容应包括本研究为“最新”、“首创”,及申请快速发表论文的理由;(5)作者提供申请快速发表论文的作者署名无争议、发明权(即首创权)无争议的证明;(6)作者提供论文一式 3 份(包括软盘);(7)作者提供由作者单位科研部门开具的介绍信。

凡符合上述规定和要求,获准进入“快速通道”的论文,将由本刊编委会总编辑、相关专业编委共同审议决定是否刊登(每篇论文需交纳快速审稿费 200 元,并请通过邮局汇款),如编委会审查后同意论文发表,本刊郑重承诺,该论文于收稿后 4 个月内正式刊出。