

血清尿酸和胱抑素C水平与冠脉病变程度的相关性分析

滕达^{1*}, 张蕊², 吕晓冰³, 李荣³, 辛辉^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院心血管内科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院心电图室, 山东 青岛

Email: #xinhuiqy@163.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月18日; 发布日期: 2020年11月25日

摘要

目的: 探讨血尿酸(UA)和胱抑素C (Cyc-c)与冠脉病变程度的相关性。方法: 选取2019年1月至12月拟诊为“冠心病”于青岛大学附属医院住院患者320例。根据冠状动脉造影结果分为CHD-组100例, CHD+组220例, 其中单支病变60例, 双支病变60例及三支病变100例; 且CHD+组应用SYNTAX评分系统评分。比较不同组病人UA和Cyc-C水平, 并应用ROC曲线来预测两个指标对冠心病的预测能力。结果: 1) CHD+组的UA和Cyc-c明显高于对照组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$)。其中多支病变组的UA明显高于双支和单支病变组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$); 多支病变组的Cyc-C明显高于单支和双支病变组, 差别具有统计学意义($P < 0.05$); 但单支病变组的Cyc-c水平和对照组未见明显统计学差异($P > 0.05$)。2) 进行回归分析结果表明UA和Cyc-C是冠心病的独立影响因子。3) ROC曲线显示UA (AUC为0.858)和Cyc-c (AUC为0.753)对CHD有一定预测价值。结论: UA和Cyc-C可在一定程度上可以预测冠心病及冠脉病变的严重程度, 为冠心病的诊治提供一些新的治疗思路。

关键词

冠心病, 尿酸, 胱抑素C

Correlation Analysis between Serum Uric Acid and Cystatin C Levels and the Degree of Coronary Artery Disease

Da Teng^{1*}, Rui Zhang², Xiaobing Lv³, Rong Li³, Hui Xin^{2#}

¹Medical Department, Qingdao University, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 滕达, 张蕊, 吕晓冰, 李荣, 辛辉. 血清尿酸和胱抑素C水平与冠脉病变程度的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2621-2627. DOI: 10.12677/acm.2020.1011398

²Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³EKG Room, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: #xinhuiqy@163.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 18th, 2020; published: Nov. 25th, 2020

Abstract

Objective: To explore the correlation between blood uric acid (UA) and cystatin C (Cyc-c) and the degree of coronary artery lesions. **Methods:** 320 inpatients being suspected as “coronary heart disease” in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January to December 2019 were chosen. According to the results of coronary angiography, those inpatients were divided into two groups: CHD- group with 100 cases and CHD+ group with 220 cases including 60 cases of single-vessel disease, 60 cases of double-vessel disease and 100 cases of multiple-vessel disease. The SYNTAX scoring system was used for CHD+ group. The UA and Cyc-C levels of inpatients in the two groups were compared and the ROC curves were employed to predict the predictive ability of the two indicators for coronary heart disease. **Results:** The UA and Cyc-c levels of the CHD+ group were significantly higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), among which, the UA level of the multi-vessel disease group was significantly higher than that of the double-vessel and single-vessel disease groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the Cyc-C level of the multi-vessel disease group was significantly higher than that of the last two disease groups, too, and the difference was also statistically significant ($P < 0.05$); but the Cyc-c level of the single-vessel disease group and the control group were not obviously statistically different ($P > 0.05$). The ROC curve showed that UA (AUC being 0.858) and Cyc-c (AUC being 0.753) had certain predictive value for CHD. **Conclusions:** UA and Cyc-C can predict the severity of coronary heart disease and coronary artery disease to a certain extent, and provide some new therapy ideas for the diagnosis and treatment of coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease, Uric Acid, Cystatin C

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)已成为目前威胁人类生命健康的主要疾病之一,寻找新的危险因素,尽早干预,为冠心病提供新的治疗思路迫在眉睫,随着近来流行病学调查的广泛开展,尿酸(UA)与胱抑素 C (Cyc-C)与冠心病的相关性也逐渐得到认识,但二者是否作为冠心病的独立危险因素,二者对冠心病的发生是否有叠加效应也存在争议。本文通过对冠脉造影患者血清 UA 和 Cyc-C 测定,并进行相关性分析,探讨血清 UA 和 Cyc-C 与冠心病的发生和冠脉病变严重程度的相关性。

2. 研究对象及方法

2.1. 对象及分组

选取 2019 年 1 月至 12 月拟诊为“冠心病”于青岛大学附属医院住院患者 320 例。所有研究对象均

行冠脉造影(coronary angiography, CAG), 其中男性 190 例, 平均年龄为 66.04 ± 10.01 岁, 绝经后女性 130 例, 平均年龄为 65.21 ± 6.93 岁。以 CAG 为金标准, 冠状动脉病变最严重处狭窄 $\geq 50\%$ 的患者为冠心病组, 共 220 例; 冠状动脉无狭窄或最严重处狭窄 $< 50\%$ 的患者为对照组。同时将冠心病组分为三个亚组: 单支病变组(累及左前降支、左回旋支、右冠状动脉任一主血管) 60 例, 双支病变组(累及两支主血管或单独累及左主干) 60 例, 三支病变组(累及三支主血管或累及左主干和任一主血管) 100 例。所有研究对象均签署知情同意书并通过医院伦理委员会的审查。

2.2. 研究方法

病人住院晚餐后禁食 8~10 h, 次日清晨抽血测定肝功能、总胆固醇(TC), 低密度脂蛋白(LDL-C), 甘油三酯(TG), 空腹血糖(GLU0h), 肌酐(Cr), 尿素氮(BUN)尿酸(UA)和胱抑素 C (Cyc-C)。冠脉造影由我院技术熟练的心血管内科医师进行操作, 并判断有无冠脉病变, 根据 SYNTAX 评分系统进行评分, 分数越高, 表示病变越严重[1]。

2.3. 排除标准

1) 治疗后的冠心病或长期服用他汀类药物、心肌炎、心肌病或瓣膜性心脏病、急慢性心力衰竭; 2) 急性脑梗死或精神疾病; 3) 严重肝肾功能损伤、呼吸衰竭; 4) 恶性肿瘤或血液系统疾病; 5) 感染性或传染性疾病; 6) 风湿免疫系统疾病等。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行方差齐性检验后, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料组间比较采用卡方检验; 对疾病严重程度预测有效性采用 ROC 曲线进行分析。

3. 结果

3.1. 不同组间一般资料及血清学指标比较

CHD+组与 CHD-组间在性别、年龄、高血压和糖尿病病史、LDL-C、TC 和 UA、Cyc-C 之间, 差距有显著性差异($P < 0.05$), 检测病人在入院时收缩压、GLU0h、Cr、BUN、ALT 及 TG 时两组未见明显统计学差异。见表 1。

Table 1. Comparison of basic data between control group and coronary heart disease group ($\bar{x} \pm s$)

表 1. CHD-组与 CHD+组一般资料和血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

	CHD ⁻ (n = 100)	CHD ⁺ (n = 220)	χ^2 或 t	P 值
年龄	60.66±8.39	68±8.14	-3.97	<0.01
性别				
男	40	150	-3.47	<0.05
女	60	70		
高血压(例/%)	60/120	150/68.2	-1.43	<0.05
糖尿病(例/%)	20/40	66/60	-1.35	<0.05
收缩压	139.06 ± 16.965	139.04 ± 18.81	0.01	0.99
GLU0h (mmol/L)	6.14 ± 1.79	7.05 ± 6.36	-1.35	0.34
BUN (μmol/L)	6.89 ± 3.70	6.20 ± 1.99	1.24	0.13

Continued

Cr ($\mu\text{mol/L}$)	67.98 \pm 23.21	66.21 \pm 22.71	0.45	0.65
LDL-C (mmol/L)	2.31 \pm 0.78	3.01 \pm 0.75	-5.45	<0.05
TG (mmol/L)	1.61 \pm 0.93	1.47 \pm 0.85	0.92	0.37
TC (mmol/L)	4.05 \pm 0.8	4.81 \pm 1.00	-4.72	<0.05
ALT (u/L)	44.3 \pm 71.65	31.20 \pm 38.47	1.50	0.14
UA ($\mu\text{mol/L}$)	310.04 \pm 71.65	400.42 \pm 69.85	-8.50	<0.05
Cyc-C (mg/L)	0.99 \pm 0.87	1.79 \pm 0.69	-6.25	<0.05

3.2. 患者冠脉不同病变支数间 UA 和 Cyc 水平的比较

单因素方差分析发现, 对照组与单支病变组、双支病变组及三支病变组 UA 和 Cyc-c 水平有统计学差异($F_{\text{尿酸}} = 31.74, P < 0.05$; $F_{\text{cyc-c}} = 21.70, P < 0.05$)。多重因素比较显示对照组与单支、双支及三支病变组相比, UA 水平有统计学意义(t 值分别为-3.63、-5.72、-9.83, $p < 0.05$;), 单支与双支、三支病变(t 值分别为-2.02, -4.87; $p < 0.05$)和双支与三支($t = -2.29, p < 0.05$)组比较有显著性差异, 即随着冠脉病变支数的增加, UA 水平也增加。多重因素比较显示对照组与双支及三支病变组相比, Cyc 水平有统计学意义(t 值分别为 2.67、-5.35, $p < 0.05$;), 单支与双支、三支病变(t 值分别为-4.25, -7.52; $p < 0.05$)和双支与三支($t = -4.00, p < 0.05$)组比较有显著性差异但, 对照组与单支病变组间的差异无统计学意义($t = 1.23, P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of different coronary artery diseased branches
表 2. 不同冠脉病变支数组间的比较

组别	例数(人)	UA (μmol)	Cyc (mg/L)	SYNTAX 积分
无病变组	100	310.04 \pm 58.67	0.99 \pm 0.87	
单支病变组	60	359.67 \pm 60.18 [*]	1.31 \pm 0.55	11.4 \pm 4.73 [*]
双支病变组	60	394.03 \pm 71.20 ^{**}	1.71 \pm 0.39 ^{**}	24.5 \pm 5.13 ^{**}
三支病变组	100	428.72 \pm 62.06 ^{**}	2.13 \pm 0.72 ^{**}	40.39 \pm 0.73 ^{**}
F		31.74	21.70	
P		0.000	0.000	

注: ^{*}表示与对照组相比 $P < 0.05$, ^{**}表示与单支病变组相比 $P < 0.05$, ^{*}与双支病变组相比 $P < 0.05$ 。

3.3. 冠心病、UA 和 Cyc-c 与各变量间的关系

相关性分析显示: 单因素 Logistic 回归分析显示, 纳入自变量为年龄(赋值 0 = ≤ 65 岁, 1 = > 65 岁)、性别(赋值 1 = 男, 2 = 女)、高血压史(赋值 0 = 无, 1 = 有)、糖尿病史(赋值 0 = 无, 1 = 有)、吸烟(赋值 0 = 无, 1 = 有)、BMI、LDL-C、三酰甘油、UA、Cyc-C 等指标, 因变量为组别(赋值 0 = 对照组, 1 = 冠心病组), 自变量 男性、年龄 > 65 岁, 糖尿病、吸烟、低密度脂蛋白、总胆固醇、UA、Cyc-C 是冠心病的危险因素, 且 $P < 0.05$, 具有统计学意义(见表 3); 将单因素分析有统计学意义的变量作为自变量, 以是否发生冠心病为因变量建立 Logistic 回归模型, 结果显示, UA 和 Cyc-C 是冠心病的独立危险因素($t_{\text{UA}} = 5.201, P < 0.05$; $t_{\text{Cyc-c}} = 4.488, P < 0.05$), 见表 4。

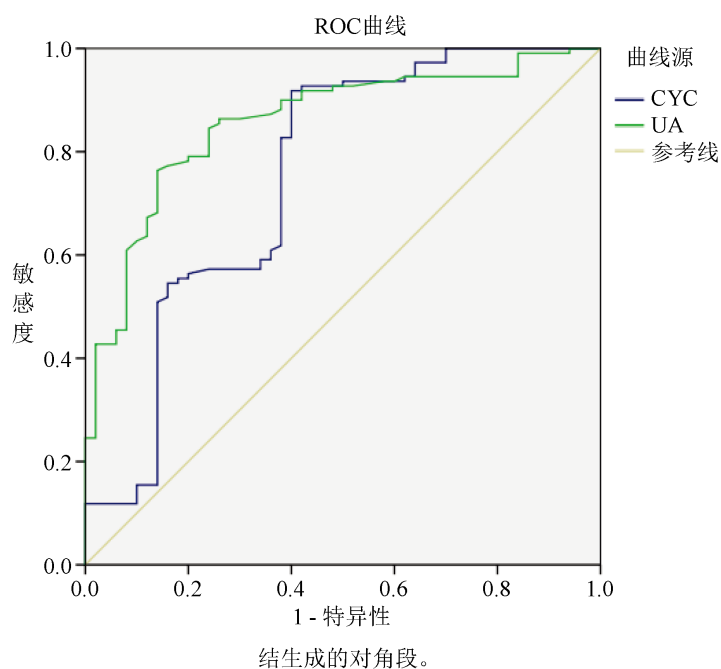
Table 3. Single factor logistic regression analysis of coronary heart disease**表 3.** 冠心病单因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	P
性别	-1.858	0.004
年龄	2.150	0.001
吸烟	0.012	0.023
低密度脂蛋白(mmol/L)	0.838	0.061
总胆固醇(mmol/L)	0.916	0.022
糖尿病病史	0.013	0.013
UA ($\mu\text{mol/L}$)	0.025	0.000
Cyc-C (mg/L)	1.234	0.002

Table 4. Multiple regression analysis of influencing factors of coronary heart disease**表 4.** 冠心病影响因素的多元回归分析

	非标准化系数		标准系数	t	显著性
	B	标准错误	β		
UA	0.002	0.000	0.336	5.201	0.000
Cyc-C	0.155	0.034	0.278	4.488	0.000

3.4. 冠心病患者的 UA 和 Cyc-C 水平的 ROC 曲线分析

**Figure 1.** ROC curve of CHD+ group**图 1.** CHD+组 ROC 曲线

在 CHD+组 ROC 曲线中(图 1), 血清 UA 的 AUC 面积为 0.858, 以 358.5 $\mu\text{mol/L}$ 为诊断标准, 统计学上讲敏感性为 76.4%, 特异性为 86%。血清 Cyc-C 的 AUC 面积为 0.753, 以 0.95 mg/L 作为诊断标准,

从统计学上讲诊断的敏感性、特异性分别为 91.8%、60%。二者对冠心病的预测有一定价值。见表 5。

Table 5. ROC curve analysis of UA and Cyc-C levels in patients with coronary heart disease

表 5. 冠心病患者 UA 和 Cyc-C 水平的 ROC 曲线分析

	ROC 曲线下面积	最佳临界值	敏感度	特异度	95%CI	P 值
UA ($\mu\text{mol/L}$)	0.858	358.5 $\mu\text{mol/L}$	76.4%	86%	0.797~0.919	<0.05
Cyc-C (mg/L)	0.753	0.95 mg/L	71.8%	60%	0.662~0.843	<0.05

注: ROC 曲线下面积 <0.5 没有诊断价值, 曲线下面积为 0.5~0.7 有较低诊断价值, 曲线下面积为 0.7~0.9 有一定的准确性, 曲线下面积 >0.9 为有较高的准确性。

4. 讨论

近年来, 冠心病的发病率和死亡率呈逐年上升趋势, 寻找新的危险因素并及时控制迫在眉睫, UA 和 Cyc-C 与冠心病的相关性逐渐得到临床医师的重视。

UA 是嘌呤代谢的最终产物, UA 的生成过多或者排出过少都会导致高尿酸血症(HUA), UA 水平的增高究竟是冠心病危险因素的伴随现象还是导致冠心病的独立危险因素, 目前尚无统一意见。著名的 Framingham [2] 研究观察了 6763 例患者, 其研究观察 UA 与冠心病的发病率、死亡率及全因死亡之间的关系, 结果指出, 无论男性还是女性, 在调整了冠心病的其他危险因素后, 血 UA 水平与冠心病的发病率、死亡率及全因死亡无明显相关性。但并非所有研究都指出 UA 与冠心病无明显相关性, Bickel [3] 等人对 1071 例患者进行 2.2 年的随访研究, 经多因素的回归分析后证实尿酸水平的增高和冠心病患者的总死亡率相关且独立, 因而提示尿酸为冠心病的独立预测因子。另外著名的 NHANESI 研究、MRFIT 研究和中国的北京医院何青等人的研究均提示尿酸是冠心病的危险因素, UA 每升高 50~70 $\mu\text{mol/L}$, 冠心病的危险性增加 46%~50% [4]。通常认为尿酸通过参与炎症反应, 促进血小板聚集等因素参与动脉硬化的发生发展, 但具体机制现在仍不十分明确, 有待进一步阐述。本研究通过收集临床资料也发现冠心病患者通常有较高的 UA 水平, 且尿酸水平逐渐升高, 其在某种程度上反应冠脉病变加重。ROC 曲线提示血清 UA 水平对冠心病的发生有一定预测价值, 当血清尿酸浓度为 358.5 $\mu\text{mol/L}$ 时, 其对冠心病预测的敏感性 & 特异性最佳。

Cyc-C 是体内的一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 由管家基因转录产生, 可以在体内恒定产生。有研究指出 Cyc-c 可以影响中性粒细胞功能, 参与炎症反应, 从而影响动脉硬化的进程[5]。但 Cyc-C 与冠心病的关系各研究结论不一, 2016 年 Sander W. [6] 通过对 15 个前瞻性队列和 1 个随机临床试验进行研究, 对 78,641 名参与者测定其血清中胱抑素 C 的浓度, 探讨其与心血管疾病风险之间的关系, 最终得出相较于胱抑素 C 本身, 一些混杂因素如肾功能受损更能解释如冠心病等心血管临床事件, 其在冠心病病因学中无明确因果作用。但本研究发现, CHD+和 CHD-间 Cyc-C 有明显差异, $AUC > 0.05$ 说明其对冠心病有一定的预测价值, 与国内外一些研究类似[7] [8], 其在 CHD+中, 多支病变组的 Cyc-C 水平明显高于双支及单支病变组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 但单支病变组和对照组无明显统计学差异($P > 0.05$), 可能原因为样本量较小, 各组间的异质性较大, 从而对实验结果造成偏倚。

综上所述, 本研究得出 UA 和 Cyc-C 可在一定程度上可以预测冠心病及冠脉病变的严重程度, 为冠心病的诊治提供一些新的治疗思路, 但本研究有一定局限性, 样本量较小必然会导致存在一定偏倚, 使得结果可能被高估, 尿酸与胱抑素 C 水平与冠脉病变程度的相关性分析还有待大样本数据进一步研究。

参考文献

- [1] Farooq, V., Girasis, C., Magro, M., et al. (2013) The CABG SYNTAX Score—An Angiographic Tool to Grade the

Complexity of Coronary Disease Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: From the SYNTAX Left Main Angiographic (SYNTAX-LE MANS) Substudy. *EuroIntervention*, **8**, 1277-1285.
<https://doi.org/10.4244/EIJV8I11A196>

- [2] Culleton, B.F., Larson, M.G., Kannel, W.B., *et al.* (1999) Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*, **131**, 7-13.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003>
- [3] Bickel, C., Rupprecht, H.J., Blankenberg, S., *et al.* (2002) Serum Uric Acid as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery Disease. *American Journal of Cardiology*, **89**, 12-17.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)02155-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)02155-5)
- [4] 何青, 唐国栋. 高尿酸血症与冠心病[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1): 1-4.
- [5] Batra, A., Kapoor, A., Sharma, R.K., *et al.* (2012) Association of Plasma Cystatin C Levels with Angiographically Documented Coronary Artery Disease in Patients of Indian Origin. *Journal of Cardiology*, **59**, 182-189.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.11.013>
- [6] van der Laan, S.W., Fall, T., Soumaré, A., *et al.* (2016) Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **68**, 934-945.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.092>
- [7] Wang, Y., Su, X., Zhang, W., *et al.* (2015) Correlation between Serum Cystatin C Level and Elderly Hypertensive Patients Combined Coronary Heart Disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 6287-6290.
- [8] 吴炜强, 陈燕娟, 刘少飞, 等. 胱抑素 C 及人血脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠状动脉 Gensini 评分相关性[J]. 汕头大学医学院学报, 2016, 29(4): 213-214, 217.