

高尿酸联合 BNP、CRP、HCY 可预测急性心肌梗死患者主要不良心血管事件^{*}

陈东^{1*} 董玲玲¹ 苏浩² 严激²

¹ 安徽医科大学临床学院合肥市第三人民医院心内科, 安徽合肥 230022

² 中国科技大学第一附属医院心内科, 安徽合肥 230002

摘要 目的:探讨急性心肌梗死患者高血尿酸(HSUA)与 B 型钠尿肽(BNP)、C 反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(HCY)及主要不良心血管事件(MACE)的相关性。方法:选取急性心肌梗死患者 123 例,根据血尿酸(SUA)水平分为实验组($>420 \mu\text{mol/L}$)和对照组($\leq 420 \mu\text{mol/L}$)。分析 2 组临床基本资料特征及 HSUA 与急性心肌梗死后 MACE 的相关性。结果:与对照组比较,实验组血 SUA、BNP、CRP、HCY 水平更高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Spearman 相关性分析显示 HSUA 与 BNP、CRP、HCY 呈正相关($r = 0.256, 0.237, 0.374, P$ 均 < 0.01)。Kaplan-Meier 生存分析示 1 年随访期实验组累积 MACE 发生率高于对照组(86.5% vs 66.3%, $P < 0.05$)。多因素 Cox 分析结果示,HSUA 和 BNP 是影响 MACE 发生的独立预测因子($HR = 33.878, 13.361, 95\% CI: 1.077 \sim 1065.761, 1.319 \sim 135.330, P$ 均 < 0.05)。结论:急性心肌梗死患者 HSUA 与 BNP、CRP、HCY 有关,是急性心肌梗死后 MACE 发生的一个独立预测因子。

关键词 高血尿酸症;急性心肌梗死;心血管不良事件;相关性

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220616

High uric acid combined with BNP, CRP and HCY can predict major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction CHEN Dong^{1*}, DONG Ling-ling¹, SU Hao², YAN Ji². ¹Department of Cardiology, Hefei Third People's Hospital, Clinical College, Anhui Medical University, Anhui Hefei 230022, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Hefei 23002, China
Corresponding author: CHEN Dong, E-mail: chengdong0038@sina.com

Abstract Objective: To investigate the correlation of hyperuricemia with B-type natriuretic peptide (BNP), C-reactive protein (CRP), homocysteine (HCY) and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute myocardial infarction. Methods: Totally, 123 cases of acute myocardial infarction were selected, and divided into experimental group ($> 420 \mu\text{mol/L}$) and control group ($\leq 420 \mu\text{mol/L}$) according to the level of serum uric acid (SUA). The clinical characteristics of the two groups and the correlation between HSUA and MACE were analyzed after acute myocardial infarction. Results: Compared with the control group, the levels of SUA, BNP, CRP and HCY were significant increased in the experimental group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that high HSUA was correlated with BNP, CRP and HCY positively ($r = 0.256, 0.237, 0.374, all P < 0.01$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative incidence of MACE in the experimental group was higher than in the control group (86.5% vs 66.3%, $P < 0.05$). Multivariate Cox analysis showed that HSUA and BNP were independent predictors of MACE ($HR = 33.878, 13.361; 95\% CI: 1.077-1065.761, 1.319-135.330; P < 0.05$). Conclusion: HSUA is associated with BNP, CRP and HCY in patients with acute myocardial infarction, and it is an independent predictor of MACE in patients with acute myocardial infarction.

Key words Hyperuricemia; Acute myocardial infarction; Major adverse cardiovascular events; Correlation

急性心肌梗死是心血管疾病中死亡率较高的疾病之一^[1]。研究认为高血尿酸(high serum uric acid, HSUA)是急性心肌梗死的重要临床预测指标并有保护作用^[2~5]。然而有研究表明, HSUA 增加

心血管疾病的风险^[6~9]。本文旨在探讨急性心肌梗死中 HSUA 与临床检查指标(血脂、BNP、CRP、HCY、肌钙蛋白)和主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生的相关性。

* 基金项目:2018 年安徽省心血管研究所第二批科研项目(No:KF2018005)

* 通信作者:陈东, E-mail: chengdong0038@sina.com, 安徽省合肥市第三人民医院心内科

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 1 月-2019 年 6 月合肥市第三人民医院心内科急性心肌梗死患者 123 例(男 86,女 37),平均年龄(71.6 ± 8.9)岁。急性心肌梗死的诊断参照《内科学》第八版中诊断标准^[10]。收集患者病史、症状、体征、实验室检查结果、特殊检查结果。包括患者年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HCL)、B 型钠尿肽(B-type natriure peptide, BNP)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、血尿酸(serum uric acid, SUA)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)。纳入标准:①胸痛持续 30 min;②心电图出现典型 ST-T 的动态演变;③cTnT 或 cTnI 和 CK 同工酶水平动态升高,高于正常值 2 倍;④急诊或择期冠状动脉造影或冠状动脉支架植入术证实者。排除标准:①甲状腺功能减退、恶性肿瘤或其他炎症性疾病,并使用皮质类固醇或细胞毒性药物者;②服用利尿剂、氯沙坦和抗高尿酸血症药物患者。依据 2019 年中国高血尿酸和痛风诊疗指南^[11],以 SUA 为 420 μmol/L 为界,分为对照组(≤420 μmol/L)和实验组(>420 μmol/L)。其中实验组 37 例,对照组 86 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

随访和主要复合终点事件 通过门诊、电话、再入院等方式完成随访。详细记录患者出院 1 年内 MACE 发生率和复查检验结果(心电图、血脂、SUA、BNP、CRP、HCY、肌钙蛋白)。MACE 定义包括全因死亡、再发非死亡急性心肌梗死、再发的非急性心肌

梗死心血管疾病(包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心律失常、心力衰竭)事件的复合终点。

统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件,正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 M(Q1, Q3)表示,2 组间的比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用百分数(%)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验(例数均个案加权,根据最期望值小于 5 个数,判断 *P* 值结果)。SUA 与临床各项参数采用 Spearman 等级相关性分析。Kaplan-Meier 分析组间累积事件发生率,采用 Log-Rank 法检验。并采用多因素 COX 比例危险模型分析影响 MACE 发生的主要危险因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

临床基本资料 2 组患者血 SUA 平均水平(365.5 ± 131.9) μmol/L(表 1 SUA 为转换后数字)。与对照组比较,实验组 SUA、BNP、CRP 及 HCY 高于对照组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。2 组性别、年龄、饮酒、年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血 LDL、HDL、cTnI 水平比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1。

HSUA 与各因素 Spearman 等级相关分析 Spearman 等级相关分析结果显示 HSUA 与 BNP、CRP、HCY 均呈正相关(*P* 均 < 0.01),见表 2。

复合终点事件 截至 2020 年 6 月,随访时间 1 年,累计获得 89 例患者的随访资料,随访率达 72.4%。失访患者 34 例(实验组 5 例,对照组 29 例)。Kaplan-Meier 统计分析中,与对照组比较,实验组累积生存率显著降低(Log rank $\chi^2 = 8.735$, *P* < 0.05),见图 1。实验组累积 MACE 发生率明显

表 1 2 组患者临床基本资料比较

项目	实验组(<i>n</i> = 37)	对照组(<i>n</i> = 86)	χ^2 / <i>t</i> / <i>u</i> 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	24(64.9)	62(72.1)	0.643	0.423
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.9 ± 8.0	70.7 ± 9.1	1.858	0.660
吸烟[例(%)]	12(32.4)	35(40.7)	0.749	0.387
饮酒[例(%)]	4(10.8)	20(23.3)	2.551	0.110
糖尿病[例(%)]	11(29.7)	24(27.9)	0.042	0.837
高血压[例(%)]	31(83.8)	58(67.4)	3.454	0.063
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.36 ± 0.20	0.40 ± 0.15	-1.168	0.248
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.96(0.825,1.27)	1.0(0.8,1.2)	-0.069	0.945
SUA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.70 ± 0.09	2.47 ± 0.099	12.063	0.000
BNP[pg/mL, M(Q1, Q3)]	260.5(107,1185)	121.5(89,412)	-2.879	0.004
CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.24 ± 0.581	0.85 ± 0.52	3.582	0.000
HCY[(μmol/L, M(Q1, Q3)]	20.8(16.4,29.0)	12(9.3,18)	-4.878	0.000
cTnI[(ng/mL, M(Q1, Q3)]	4.8(0.9,13.4)	4.3(1.2,16)	-0.257	0.798

表 2 HSUA 与各因素 Spearman 等级相关分析

因素	HR 值	P 值
BNP	0.256	0.004
CRP	0.237	0.008
HCY	0.374	<0.001

高于对照组($P=0.022$),实验组再发非死亡急性心肌梗死和再发的非急性心肌梗死心血管疾病发生率高于对照组(P 均 <0.05),而2组全因死亡发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

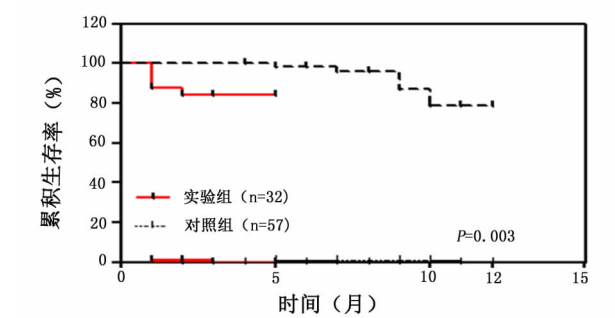


图 1 2组患者的Kaplan-Meier生存曲线图

多因素COX回归分析影响MACE发生的主要危险因素 纳入4个与急性心肌梗死预后MACE发生相关自变量,发现HSUA、BNP是影响MACE发生主要危险因素($P<0.05$),见表4。

讨论

研究表明,在慢性稳定型冠状动脉疾病和急性冠状动脉综合征、心力衰竭等心血管疾病中,SUA是其重要的危险因素^[12~14]。HSUA与心血管疾病预后显著相关^[15~17]。Nadkar等^[18]发现,在急性心肌梗死患者中,HSUA水平可增加患者死亡率。最近研究指出HSUA与心力衰竭预后密切相关^[19]。虽然许多研究表明HSUA可能是急性心肌梗死患者预后不良的标志,但是SUA作为急性心肌梗死危险

因素的影响有争议^[20,21]。2020年美国风湿学会指南痛风管理指出HSUA与心血管疾病预后仍有争议^[22]。针对降低HSUA的相关研究,目前具有代表性的3项研究分别在法国、丹麦和美国进行,研究结果一致认为降低HSUA水平与动脉粥样硬化血栓事件密切相关^[23~25]。

本研究发现HSUA水平与急性心肌梗死预后有关。与对照组比较,1年随访中实验组MACE发生率高于对照组,实验组MACE发生聚集在出院后5个月内,对照组集中在6~11个月内,稳定型或不稳定型心绞痛和再发非死亡心肌梗死、心律失常、心力衰竭等心血管不良事件的发生率明显高于对照组(P 均 <0.05)。2组间死亡率比较,差异无统计意义($P>0.05$)。本文发现HSUA是急性心肌梗死后MACE发生的一个独立危险因素。因此,有效控制SUA水平,可降低急性心肌梗死后MACE发生率。SUA与黄嘌呤氧化酶活性增加有关。氧自由基是在SUA产生过程中产生的,因此SUA是过量氧化应激的临床指标。HSUA、氧自由基、一氧化氮与内皮功能障碍的产生以及心肌微血管疾病和局部炎症有关^[26]。HSUA与心脏低输出量和组织缺氧引起的尿酸排泄受损有关^[27]。以上这些机制都可能是导致动脉粥样硬化和反映预后的不良原因。同时,已证实HSUA与高同型半胱氨酸血症密切相关。Cohen等^[28]研究认为高HCY与HSUA之间存在显著关联。一些研究表明除传统因素外,HSUA和高HCY联合作用可能是加速动脉粥样硬化的原因^[28~30]。BNP分泌受心室压力变化和张力增加影响,与左心室射血分数密切相关^[31]。CRP是急性心肌梗死有价值的炎症预测因子^[32]。当急性心肌梗死病情严重时往往伴随着血BNP和CRP水平升高。本文中,实验组HSUA、HCY、BNP、CRP水平明显高于对照

表 3 2组患者随访1年临床复合终点事件比较[例(%)]

不良事件	实验组($n=32$)	对照组($n=57$)	χ^2 值	P 值
全因死亡	5(15.6)	5(8.8)	0.400	0.527
再发非死亡心肌梗死	9(28.1)	4(7.0)	5.726	0.017
再发的非急性心肌梗死心血管疾病	18(56.3)	48(84.2)	8.361	0.004
累积 MACE	32/37(86.5)	57/86(66.3)	5.239	0.022

表 4 多因素 Cox 回归分析影响 MACE 发生的主要危险因素

变量	B 值	SE 值	P 值	HR 值(95% CI)
HSUA	3.523	1.760	0.045	33.878(1.077~1065.761)
BNP	2.592	1.181	0.028	13.361(1.319~135.330)
CRP	-0.190	1.085	0.861	0.827(0.099~6.939)
HCY	0.794	0.892	0.374	2.211(0.385~12.704)

组(P 均 <0.05)。进一步 Spearman 等级相关性分析显示 HSUA 与 HCY、BNP、CRP 呈正相关(P 均 <0.05)。

综上所述,HSUA 联合 HCY、BNP、CRP 水平可在一定程度上反映早期急性心肌梗死患者的预后和病情严重程度。持续观察急性心肌梗死患者血清 HSUA、HCY、CRP 和 BNP 水平,对病情的评估、分层、诊治和 MACE 的发生有着重要的预测价值。

参 考 文 献

- 1 Moore A,Goerne H,Rajiah P,et al. Acute myocardial infarct[J]. Radiol Clin North Am,2019,57(1):45-55.
- 2 Kuźma L,Kulikowska A,Kurasz A,et al. The effect of serum uric acid levels on the long-term prognosis of patients with non-ST-elevation myocardial infarction[J]. Adv Clin Exp Med,2020,29(11):1255-1263.
- 3 Larsen KS ,Pottegård A,Lindegaard HM,et al. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study[J]. Am J Med,2016,129(3):299-306.
- 4 Singh JA,Ramachandaran R,Yu S,et al. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes[J]. BMC Cardiovasc Disord,2017,17(1):76.
- 5 Eliseev MS,Denisov IS,Markelova EI,et al. Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study[J]. Ter Arkh,2017,89(5):10-19.
- 6 Kumar N,Kumar H,Kumar V,et al. A study of the serum uric acid level as prognostic indicator in acute myocardial infarction[J]. J Assoc Physicians India,2020,68(2):31-34.
- 7 Watanabe S,Usui M. Serum uric acid level is associated with reperfusion ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction[J]. Diabetes Metab Syndr,2021,15(4):102198.
- 8 Abeles AM,Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystalized confusion[J]. Curr Opin Rheumatol,2019,31(2):118-124.
- 9 Landolfo M,Borghi C. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues[J]. Curr Opin Cardiol,2019,34(4):399-405.
- 10 葛均波,徐永健. 内科学(第 8 版)[M]. 人民卫生出版社:国家卫生健康委员会,2013:236-242.
- 11 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.
- 12 Guo W,Yang D,Wu D,et al. Hyperuricemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Ann Transl Med,2019,7(22):636.
- 13 Perticone M,Tripepi G,Maio R,et al. Risk reclassification ability of uric acid for cardiovascular outcomes in essential hypertension[J]. Int J Cardiol,2017,243:473-478.
- 14 刘玉建,王洪杰,王涛,等. 高尿酸血症与急性主动脉夹层院内病死率的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(6):476-468.
- 15 Xu Q,Zhang M,Abeysekera IR,et al. High serum uric acid levels may increase mortality and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction[J]. Saudi Med J,2017,38(6):577-585.

- 16 燕朝均,廖斌. 高尿酸血症与心血管疾病发生的相关性研究进展[J]. 西南医科大学学报,2017,40(2):206-208.
- 17 朱胜奎,丁家望,汪心安. 尿酸与心血管疾病的关系[J]. 生命化学,2019,39(6):1233-1237.
- 18 Nadkar MY,Jain VI. Serum uric acid in acute myocardial infarction[J]. J Assoc Physicians InNadia,2008,56:759-762.
- 19 Muiesan ML,Salveti M,Virdis A,et al. Serum uric acid, predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the U-Ric acid Right for heArt Health study[J]. J Hypertens,2021,39(1):62-69.
- 20 Mehrpooya M,Larti F,Nozari Y,et al. Study of serum uric acid levels in myocardial infarction and its association with killip class[J]. Acta Med Iran,2017,55(2):97-102.
- 21 Essex MN,Hopps M,Bienen EJ,et al. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout:a retrospective analysis using electronic medical record data[J]. J Clin Rheumatol,2017,23(3):160-166.
- 22 FitzGerald JD,Dalbeth N,Mikuls T,et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout[J]. Arthritis Rheumatol,2020,72(6):879-895.
- 23 Grimaldi-Bensouda L,Alpérovitch A,Aubrun E,et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction[J]. Ann Rheum Dis,2015,74(5):836-842.
- 24 Larsen KS,Pottegård A,Lindegaard HM,et al. Effect of allopurinol on cardiovascular outcomes in hyperuricemic patients: a cohort study[J]. Am J Med,2016,129(3):299-306.
- 25 Singh JA,Ramachandaran R,Yu S,et al. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes[J]. BMC Cardiovasc Disord,2017,17(1):76.
- 26 Spinetti PPM. Biomarkers in heart failure[J]. Arq Bras Cardiol,2019,113(2):205-206.
- 27 Omidvar B,Ayatollahi F,Alasti M. The prognostic role of serum uric acid level in patients with acute ST elevation myocardial infarction[J]. J Saudi Heart Assoc,2012,24(2):73-78.
- 28 Cohen E,Levi A,Vecht-Lifshitz SE,et al. Assessment of a possible link between hyperhomocysteinemia and hyperuricemia[J]. J Investig Med,2015,63(3):534-538.
- 29 Zhao J,Chen H,Liu N,et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2017,26(12):2695-2699.
- 30 宋梅. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者血清同型半胱氨酸水平及不良心血管事件的影响[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(4):332-334.
- 31 Rørth R,Jhund PS,Yilmaz MB,et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. Circ Heart Fail,2020,13(2):e006541
- 32 Hodzic E,Drakovac A,Begic E. Troponin and CRP as indicators of possible ventricular arrhythmias in myocardial infarction of the anterior and inferior walls of the heart[J]. Mater Sociomed,2018,30(3):185-188.