

血尿酸水平与急性心肌梗死患者远期预后的关系研究



扫描二维码
查看原文

陈强¹, 陈应忠², 崔彩艳², 蒋兴林¹, 朱峰², 李思艺², 张玉玫², 叶滔², 蔡琳^{1, 2*}

【摘要】 背景 血尿酸(UA)是冠心病发生发展的重要危险因素,与急性心肌梗死(AMI)的预后显著相关,但这一结论仍存在一定争议,且国内缺少关于UA水平与AMI远期预后关系的大规模、多中心研究。目的 探讨UA水平与AMI患者远期预后的关系。方法 连续纳入2016年9月至2019年7月于成都市9家医院(成都市第一人民医院、成都市第二人民医院、成都市第三人民医院、成都医学院第一附属医院、都江堰市医疗中心、成都市郫都区人民医院、成都市双流区第一人民医院、金堂县第一人民医院、彭州市人民医院)就诊的1 098例AMI患者,由经过培训的专业人员通过各医院电子病历系统收集相关基线资料,包括:(1)人口学资料:年龄、性别、吸烟情况;(2)临床合并症及相关资料:高血压、糖尿病、血压、心率、Killip分级、AMI类型〔急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)/急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)〕、是否接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI);(3)实验室检查:肌酐(Scr)、UA、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、估算肾小球滤过率(eGFR);(4)出院后用药情况:阿司匹林、氯吡格雷/替格瑞洛、他汀类、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、利尿剂。通过门诊或电话询问并记录出院后随访期间主要心脑血管不良事件(MACCE)发生情况并以此作为随访终点事件。依据随访期间是否发生MACCE将患者分为MACCE组、无MACCE组,比较两组患者基线资料。再根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》将患者分为A组:UA<420 μmol/L, B组:420 ≤ UA<480 μmol/L, C组:UA ≥ 480 μmol/L,观察不同UA水平患者的预后差异。结果 中位随访时间14.5(9.2, 20.7)个月。1 098例AMI患者中发生MACCE 173例(MACCE组),高尿酸血症366例。MACCE组患者年龄大于无MACCE组,Scr、UA、心率、女性比例、合并高血压比例、合并糖尿病比例、使用利尿剂比例以及Killip分级≥3级比例高于无MACCE组,接受PCI治疗比例低于无MACCE组($P<0.05$);B组和C组MACCE、全因死亡以及心源性死亡发生率高于A组($P<0.01$);Kaplan-Meier生存分析显示B组和C组MACCE、全因死亡、心源性死亡事件的累积发生率高于A组($P<0.01$)。多因素Cox比例风险回归分析显示,Killip分级≥3级[$HR=1.812$, $95\%CI(1.215, 2.700)$]、高龄[$HR=1.045$, $95\%CI(1.031, 1.059)$]以及较高的UA水平[B组: $HR=1.614$, $95\%CI(1.062, 2.455)$; C组: $HR=1.949$, $95\%CI(1.327, 2.862)$]是AMI患者发生远期MACCE的独立危险因素($P<0.05$)。UA预测AMI患者远期不良事件(MACCE、全因死亡、心源性死亡)的ROC曲线下面积(AUC)($95\%CI$)分别为0.578(0.548, 0.607)、0.645(0.616, 0.674)、0.653(0.624, 0.681),灵敏度分别为0.387、0.598、0.534,特异度分别为0.779、0.670、0.761。结论 较高UA水平的AMI患者远期不良事件的发生率更高,其是AMI患者发生远期MACCE的独立预测因素。

【关键词】 心肌梗死; 心血管疾病; 冠心病; 尿酸; 预后; 预测; 生存分析; 灵敏度; 特异度

【中图分类号】 R 542.22 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.049

陈强, 陈应忠, 崔彩艳, 等. 血尿酸水平与急性心肌梗死患者远期预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(5): 561-567. [www.chinagp.net]

CHEN Q, CHEN Y Z, CUI C Y, et al. Serum uric acid and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction [J]. Chinese General Practice, 2022, 25(5): 561-567.

Serum Uric Acid and Long-term Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction CHEN Qiang¹, CHEN Yingzhong², CUI Caiyan², JIANG Xinglin¹, ZHU Feng², LI Siyi², ZHANG Yumei², YE Tao², CAI Lin^{1, 2*}

1. College of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Cardiovascular Department, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China

*Corresponding author: CAI Lin, Chief physician; E-mail: cailinwm@163.com

【Abstract】 **Background** It is still controversial whether or not serum uric acid, a key risk for coronary heart disease, is significantly associated with prognosis of acute myocardial infarction (AMI). And there are rare large-scale and

基金项目: 四川省科技计划应用基础研究项目(2021YJ0215)

1. 646000 四川省泸州市, 西南医科大学临床医学院 2. 610031 四川省成都市, 成都市第三人民医院心内科

*通信作者: 蔡琳, 主任医师; E-mail: cailinwm@163.com

本文数字出版日期: 2022-01-04

multicenter studies on serum uric acid and long prognosis of AMI in China. **Objective** To investigate the relationship between serum uric acid and long-term prognosis in AMI patients. **Methods** One thousand and ninety-eight AMI patients from 9 hospitals (Chengdu First People's Hospital, Chengdu Second People's Hospital, the Third People's Hospital of Chengdu, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Dujiangyan Medical Center, Pidu District People's Hospital, Chengdu, Shuangliu District First People's Hospital, Jintang First People's Hospital, the People's Hospital of Pengzhou) in Chengdu during September 2016 to July 2019 were consecutively recruited. Baseline data were collected via the electronic medical record system of each hospital by trained professionals, including: (1) demographic data: age, gender, prevalence of smoking; (2) clinical complications and related information: hypertension, diabetes, blood pressure, heart rate, Killip class, AMI type (NSTEMI or STEMI), prevalence of percutaneous coronary intervention (PCI); (3) laboratory parameters: serum creatinine (Scr), uric acid (UA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), estimated glomerular filtration rate (eGFR); (4) post-discharge medication: aspirin, clopidogrel/tigrelol, statins, Beta-blockers, ACEI/ARB, diuretics. Baseline data were compared between patients with and without major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) during post-discharge follow-up. Then, prognosis was compared across UA tertile subgroups [A: UA<420 μmol/L; B: 420 ≤ UA<480 μmol/L; C: UA ≥ 480 μmol/L] stratified by the diagnostic criteria for hyperuricemia in *Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperuricemia and Gout in China (2019)*. **Results** The median follow-up time for all participants was 14.5 (9.2, 20.7) months. Of all cases, 173 were found with MACCE, and 366 with hyperuricemia. Compared with those without MACCE, patients with MACCE had greater average age, Scr and UA, and heart rate, and higher female ratio, higher prevalence of hypertension, diabetes, use of diuretics, and Killip class ≥ 3, but lower prevalence of PCI treatment (P<0.05). Subgroup A had much lower incidence of MACCE, all-cause death and cardiac death than subgroup B or C (P<0.01). Kaplan-Meier survival analysis indicated that the cumulative incidence of MACCE, all-cause death and cardiac death either in subgroup B or C was higher than that in subgroup A (P<0.01). Cox regression analysis showed that Killip class ≥ 3 [HR=1.812, 95%CI (1.215, 2.700)], older age [HR=1.045, 95%CI (1.031, 1.059)] and higher UA level [(≥ 420 μmol/L but <480 μmol/L: HR=1.614, 95%CI (1.062, 2.455); ≥ 480 μmol/L: HR=1.949, 95%CI (1.327, 2.862)] were independent risk factors for long-term MACCE events in patients with AMI (P<0.05). Serum UA had an AUC (95%CI) of 0.578 (0.548, 0.607) with 0.387 sensitivity, and 0.779 specificity in predicting long-term incidence of MACCE, an AUC (95%CI) of 0.645 (0.616, 0.674) with 0.598 sensitivity, and 0.670 specificity in predicting long-term incidence of all-cause death, and an AUC (95%CI) of 0.653 (0.624, 0.681) with 0.534 sensitivity, and 0.761 specificity in predicting long-term incidence of cardiac death. **Conclusion** Elevated serum UA was associated with higher risk of long-term adverse events in AMI patients. Serum UA may be used as a predictor for long-term MACCE events in such patients.

【 Key words 】 Myocardial infarction; Cardiovascular disease; Coronary disease; Uric acid; Prognosis; Forecasting; Survival analysis; Sensitivity; Specificity

急性心肌梗死 (AMI) 是冠心病中比较严重的一种类型, 也是心血管疾病的主要死亡原因。尽管近年来 AMI 的相关诊疗措施及流程不断完善, 但其总体死亡率仍呈上升趋势^[1]。对 AMI 患者进行高效合理地评估及风险分层有助于指导其后续治疗从而进一步改善预后^[2-3]。尿酸 (UA) 是嘌呤代谢终产物, 可损伤血管内皮细胞、引起低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 氧化修饰从而加重动脉粥样硬化、促进炎症反应导致血小板聚集, 是冠心病进展的重要危险因素^[4-5]。已有研究表明, UA 与 AMI 患者的早期院内死亡及远期预后相关^[6-9], 但相较于年龄等传统危险因素而言, UA 与 AMI 远期预后的关系仍存在争议^[10-11]。且目前关于国人不同 UA 水平与 AMI 患者远期预后关系的大规模、多中心研究较少, 本研究旨在分析成都地区 AMI 患者的 UA 水平与其远期预后的关系, 从而为 AMI 患者远期预后的风险

评估及后续个体化治疗提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为一项多中心、回顾性研究。连续纳入 2016 年 9 月至 2019 年 7 月于成都市 9 家医院 (成都市第一人民医院、成都市第二人民医院、成都市第三人民医院、成都医学院第一附属医院、都江堰市医疗中心、成都市郫都区人民医院、成都市双流区第一人民医院、金堂县第一人民医院、彭州市人民医院) 就诊的 1 098 例 AMI 患者, 平均年龄 (65.3 ± 14.4) 岁; 女 290 例, 男 808 例; 急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 698 例, 急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 400 例。诊断标准参照相关指南^[12-13]。排除标准: (1) 相关信息缺失; (2) 院内死亡; (3) 严重精神疾病; (4) 合并严重的慢性肺疾病、心肌病、肝功能异常、晚期肿瘤患者以及未处理的严重瓣膜疾病等。

本研究进行了中国临床试验注册 (ChiCTR1900025138), 通过成都市第三人民医院伦理委员会审批 (审批号: 成都三院伦〔2019〕S-67)。本研究为回顾性研究, 经伦理委员会批准免签知情同意书。

1.2 资料收集 由经过培训的专业人员通过各医院电子病历系统收集相关基线资料, 包括: (1) 人口学资料: 年龄、性别、吸烟情况 (活动吸烟定义为长期吸烟, 目前未戒烟; 已戒烟定义为既往吸烟, 目前连续停止吸烟3个月且未复吸); (2) 临床合并症及相关资料: 高血压、糖尿病、血压、心率、Killip 分级、AMI 类型 (NSTEMI/STEMI)、是否接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI); (3) 实验室检查: 血肌酐 (Scr)、UA、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (CHO)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、估算肾小球滤过率 (eGFR); (4) 出院后用药情况: 阿司匹林、氯吡格雷/替格瑞洛、他汀类、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂 (ACEI/ARB)、利尿剂。高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 定义为空腹 UA $>420 \mu\text{mol/L}$ ^[14]。eGFR 依据慢性肾脏病学合作组 (CKD-EPI)^[15] 推荐的 SSScr 公式计算得到, 肾功能受损定义为 CKD2 期及以上 [eGFR $<90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$]。

1.3 随访及主要观察指标 由专业的冠心病随访中心人员, 分别于出院后1个月、6个月、12个月进行随访, 此后每年进行1次随访。通过门诊或电话询问并记录出院后随访期间主要心脑血管不良事件 (MACCE) 发生情况: (1) 全因死亡; (2) 心源性死亡; (3) 再发心肌梗死; (4) 再次血运重建; (5) 新发卒中。以 MACCE 作为主要终点事件。全因死亡指任何原因所致的死亡事件。心源性死亡指由 AMI、心力衰竭和/或心律失常引起的死亡, 包括未明原因的猝死。再次血运重建指随访期内接受 PCI 或冠状动脉旁路移植术 (CABG) 治疗。新发卒中定义为随访期内出现的缺血性或出血性卒中 (经影像学检查证实、神经内科专科医师诊断)。

1.4 研究分组 依据随访期间是否发生 MACCE 将患者分为 MACCE 组、无 MACCE 组, 比较两组基线资料。再根据《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019)》^[14], 将患者分为 A 组: UA $<420 \mu\text{mol/L}$, B 组: $420 \mu\text{mol/L} \leq \text{UA} < 480 \mu\text{mol/L}$, C 组: UA $\geq 480 \mu\text{mol/L}$, 观察不同 UA 水平患者的预后差异。

1.5 统计学方法 采用 MedCalc Statistical Software 19.6.1 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法; 采用

Kaplan-Meier 法绘制 AMI 患者发生 MACCE、全因死亡、心源性死亡的生存曲线, 比较采用 Log rank 检验; 采用多因素 Cox 比例风险回归模型探讨 UA 水平与 AMI 远期预后的关系; 绘制 UA 对 AMI 患者远期预后预测价值的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料分析 1 098 例 AMI 患者中 HUA 366 例 (33.3%); 中位随访时间为 14.5 (9.2, 20.7) 个月; 随访期间累计发生 MACCE 173 例 (MACCE 组), 其中全因死亡 97 例 (8.8%)、心源性死亡 73 例 (6.6%)、再发心肌梗死 8 例 (0.7%)、再次血运重建 49 例 (4.5%)、新发卒中 26 例 (2.4%)。MACCE 组患者年龄大于无 MACCE 组, Scr、UA、心率、女性比例、合并高血压比例、合并糖尿病比例、使用利尿剂比例以及 Killip 分级 ≥ 3 级比例高于无 MACCE 组, 接受 PCI 治疗比例低于无 MACCE 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者收缩压、TG、CHO、LDL-C、HDL-C、心肌梗死类型以及阿司匹林、氯吡格雷/替格瑞洛、 β -受体阻滞剂、ACEI/ARB、他汀类药物使用情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 不同 UA 水平患者的预后差异分析 不同 UA 水平患者 MACCE、全因死亡、心源性死亡发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同 UA 水平患者再发心肌梗死、再次血运重建、新发卒中发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组和 C 组 MACCE、全因死亡以及心源性死亡发生率高于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。Kaplan-Meier 生存分析显示 (图 1~3), B 组和 C 组 MACCE ($\chi^2 = 27.96, P < 0.01$)、全因死亡 ($\chi^2 = 30.82, P < 0.01$)、心源性死亡 ($\chi^2 = 21.80, P < 0.01$) 事件的累积发生率高于 A 组, 差异有统计学意义。

2.3 AMI 患者发生 MACCE 影响因素的多因素 Cox 比例风险回归模型分析 以是否发生远期 MACCE (赋值: 否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 以年龄 (赋值: 实测值)、性别 (赋值: 男 = 0, 女 = 1)、接受 PCI (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、Killip 分级 ≥ 3 级 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、Scr (赋值: 实测值)、UA 分组 (赋值: A 组 = 0, B 组 = 1, C 组 = 2)、高血压 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、糖尿病 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、利尿剂 (赋值: 无 = 0, 有 = 1) 作为自变量进行多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示, 在校正混杂因素后, Killip 分级 ≥ 3 级 [$HR = 1.812, 95\%CI (1.215, 2.700)$]、高龄 [$HR = 1.045, 95\%CI (1.031, 1.059)$] 以及较高的 UA 水平 [B 组: $HR = 1.614, 95\%CI (1.062, 2.455)$; C 组: $HR = 1.949, 95\%CI (1.327, 2.862)$] 是 AMI 患者发生远期 MACCE 的危险因素 ($P < 0.05$), 接受 PCI 治疗是其保护因素 ($P < 0.05$), 见表 3。UA

预测 AMI 患者远期不良事件 (MACCE、全因死亡、心源性死亡) 的 ROC 曲线下面积 (AUC) (95%CI) 分别为 0.578 (0.548, 0.607)、0.645 (0.616, 0.674)、0.653 (0.624, 0.681), 灵敏度分别为 0.387、0.598、0.534,

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of patients with acute myocardial infarction

项目	MACCE 组 (n=173)	无 MACCE 组 (n=925)	检验统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	73.2 ± 12.0	63.9 ± 14.3	-8.026 ^a	<0.001
女性 [n (%)]	58 (33.5)	232 (25.1)	5.348	0.021
吸烟情况 [n (%)]			8.700	0.013
不吸烟	98 (56.6)	449 (48.5)		
已戒烟	23 (13.3)	90 (9.7)		
活动吸烟	52 (30.1)	38.6 (41.7)		
高血压 [n (%)]	108 (62.4)	502 (54.3)	3.928	0.047
糖尿病 [n (%)]	56 (32.4)	233 (25.2)	3.875	0.049
收缩压 [M (Q ₁ , Q ₃), mm Hg]	130 (115, 152)	130 (116, 150)	-0.079 ^b	0.937
心率 [M (Q ₁ , Q ₃), 次/min]	80 (70, 94)	76 (67, 89)	-2.952 ^b	<0.001
Killip ≥ 3 级 [n (%)]	35 (20.2)	85 (9.2)	18.25	<0.001
UA [M (Q ₁ , Q ₃), μmol/L]	404.5 (314.6, 493.7)	369.0 (303.0, 443.8)	-3.251 ^b	<0.001
UA [n (%)]			19.76	<0.001
<420 μmol/L	92 (53.2)	640 (69.2)		
420 ≤ UA < 480 μmol/L	31 (17.9)	136 (14.7)		
≥ 480 μmol/L	50 (28.9)	149 (16.1)		
Cr [M (Q ₁ , Q ₃), μmol/L]	85.8 (71.2, 117.3)	79.7 (66.3, 95.7)	-3.556 ^b	<0.001
eGFR [M (Q ₁ , Q ₃), ml · min ⁻¹ · (1.73m ²) ⁻¹]	73.07 (48.85, 87.97)	85.82 (66.45, 99.46)	-6.056 ^b	<0.001
TG [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	1.37 (0.97, 1.93)	1.41 (0.99, 2.18)	-0.988 ^b	0.323
CHO [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	4.31 (3.63, 4.95)	4.36 (3.77, 5.12)	-1.076 ^b	0.282
LDL-C [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	2.60 (1.98, 3.23)	2.69 (2.20, 3.27)	-1.579 ^b	0.114
HDL-C [M (Q ₁ , Q ₃), mmol/L]	1.13 (0.96, 1.31)	1.12 (0.95, 1.34)	-0.083 ^b	0.934
心肌梗死类型 [n (%)]			0.031	0.860
NSTEMI	62 (35.8)	338 (36.5)		
STEMI	111 (64.2)	587 (63.5)		
PCI [n (%)]	104 (60.1)	675 (73.0)	11.69	<0.001
阿司匹林 [n (%)]	159 (91.9)	877 (94.8)	2.306	0.129
氯吡格雷 / 替格瑞洛 [n (%)]	168 (97.1)	876 (94.7)	1.806	0.179
β-受体阻滞剂 [n (%)]	129 (74.6)	647 (69.9)	1.501	0.220
ACEI/ARB [n (%)]	99 (57.2)	527 (57.0)	0.004	0.951
他汀类 [n (%)]	167 (96.5)	888 (96.0)	0.110	0.741
利尿剂 [n (%)]	60 (34.7)	186 (20.1)	17.810	<0.001

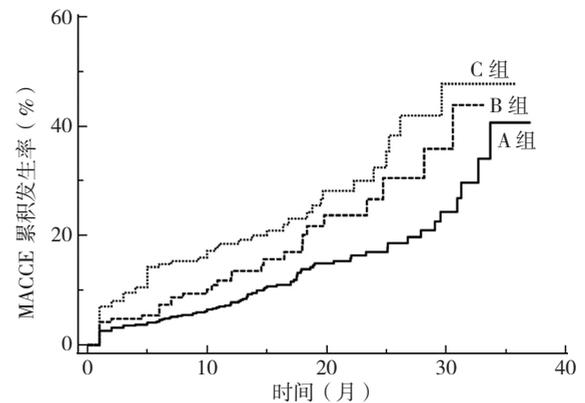
注: MACCE= 主要心脑血管不良事件, Ser= 血肌酐, UA= 血尿酸, TG= 三酰甘油, CHO= 总胆固醇, eGFR= 估算肾小球滤过率, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, NSTEMI= 急性非 ST 段抬高型心肌梗死, STEMI= 急性 ST 段抬高型心肌梗死, PCI= 经皮冠状动脉介入治疗, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素受体阻滞剂; 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 为 t 值, ^b 为 Z 值, 余检验统计量值为 χ^2 值

表 2 不同尿酸水平患者的远期预后比较 [n (%)]

Table 2 Long-term prognostic differences in acute myocardial infarction patients in serum uric acid tertile subgroups

组别	例数	MACCE 事件	全因死亡	心源性死亡	再发心肌梗死	再次血运重建	新发卒中
A 组	732	92 (12.6)	43 (5.9)	31 (4.2)	3 (0.4)	31 (4.2)	17 (2.3)
B 组	167	31 (18.6)	18 (10.8)	13 (7.8)	3 (1.8)	8 (4.8)	6 (3.6)
C 组	199	50 (25.1)	36 (18.1)	29 (14.6)	2 (1.0)	10 (5.0)	3 (1.5)
χ^2 值		19.760	29.920	27.350	3.871	0.279	1.728
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.144	0.870	1.422

注: A 组 =UA < 420 μmol/L, B 组 = 420 μmol/L ≤ UA < 480 μmol/L, C 组 =UA ≥ 480 μmol/L



注: A 组 = 尿酸 (UA) < 420 μmol/L, B 组 = 420 μmol/L ≤ UA < 480 μmol/L, C 组 =UA ≥ 480 μmol/L, AMI= 急性心肌梗死, MACCE= 主要心脑血管不良事件

图 1 AMI 患者 MACCE 累积发生率的生存曲线

Figure 1 The cumulative incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in acute myocardial infarction patients in serum uric acid tertile subgroups

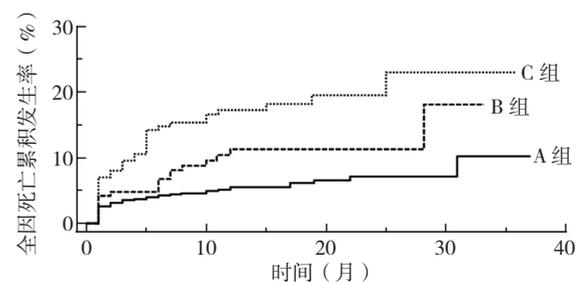


图 2 AMI 患者全因死亡累积发生率的生存曲线

Figure 2 The cumulative incidence of all-cause death in acute myocardial infarction patients in serum uric acid tertile subgroups

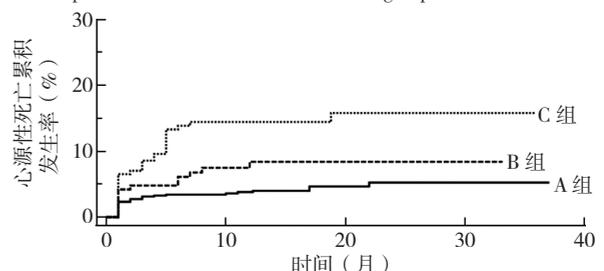


图 3 AMI 患者心源性死亡累积发生率的生存曲线

Figure 3 The cumulative incidence of cardiac death in acute myocardial infarction patients in serum uric acid tertile subgroups

特异度分别为 0.779、0.670、0.761，见图 4~6。

3 讨论

随着经济发展及饮食结构的改变，HUA 患病率日趋增加，现已成为我国仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病^[10]。UA 是嘌呤代谢终产物，当其超过饱和浓度时 UA 盐结晶可析出、沉积、吸附在血管、肾脏、关节及周围组织，诱导炎症反应从而导致多系统器官的炎症性损伤^[16]，引起 LDL-C 氧化修饰从而促进动脉粥样硬化，通过促进炎症反应导致血小板聚集，与冠心病的发生及进展密切相关^[17]。

本研究发现，高 UA 水平患者的远期 MACCE 的发生率高于较低 UA 水平组，这与既往研究基本一致。多项研究表明，UA 水平与急性冠脉综合征（ACS）

患者预后相关^[6-9]。MAGNONI 等^[18] 纳入 1 548 例 ACS 患者，最终发现 UA>360 μmol/L 显著增加院内死亡风险〔OR=2.9, 95%CI (1.4, 6.1), P=0.005 7〕。TSCHARRE 等^[6] 纳入 1 215 例接受 PCI 治疗的 ACS 患者，随访 5.5 年发现 HUA 患者远期心源性死亡风险增加 1.6 倍〔HR=1.606, 95%CI (1.157, 2.228), P=0.005〕。一项纳入 9 项研究、共计 8 776 例 ACS 患者的 Meta 分析结果显示，HUA 显著增加 MACCE〔RR=1.86, 95%CI (1.47, 2.35)〕、全因死亡〔RR=1.86, 95%CI (1.49, 2.32)〕以及心源性死亡〔RR=1.74, 95%CI (1.36, 2.22)〕发生率^[19]。本研究共纳入 1 098 例 AMI 患者，并进行

表 3 AMI 患者发生 MACCE 影响因素的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

Table 3 Cox regression analysis of factors possibly associated with long-term major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in acute myocardial infarction patients

项目	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR 值	95%CI
年龄	0.044	0.006 9	40.497	<0.01	1.045	(1.031, 1.059)
性别 (女)	0.166	0.168 4	0.908	0.32	1.181	(0.851, 1.639)
接受 PCI	-0.350	0.161 8	4.688	0.03	0.704	(0.513, 0.967)
Killip 分级 \geq 3 级	0.594	0.203 6	8.513	<0.01	1.812	(1.215, 2.700)
Scr	0.001	0.001 5	0.144	0.70	1.001	(0.998, 1.003)
尿酸 (B 组)	0.479	0.213 9	5.015	0.02	1.614	(1.062, 2.455)
尿酸 (C 组)	0.667	0.196 2	11.564	<0.01	1.949	(1.327, 2.862)
高血压	-0.135	0.165 1	0.669	0.41	0.874	(0.632, 1.207)
糖尿病	0.240	0.166 5	2.076	0.15	1.271	(0.917, 1.762)
利尿剂	0.051	0.173 8	0.086	0.77	1.052	(0.749, 1.479)

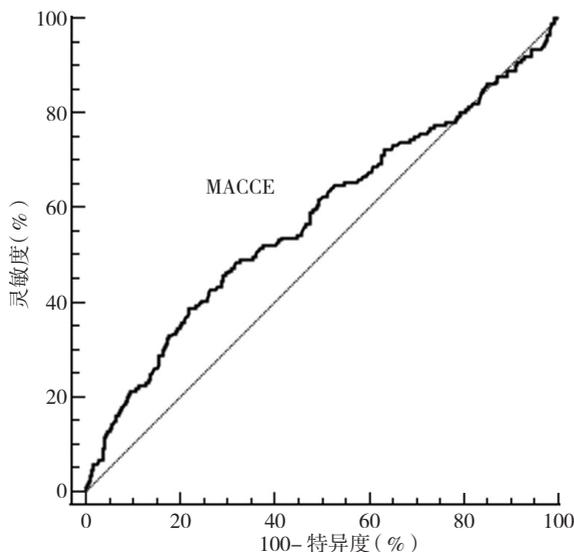


图 4 尿酸预测 AMI 患者远期 MACCE 的 ROC 曲线

Figure 4 The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum uric acid in predicting long-term major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in acute myocardial infarction patients

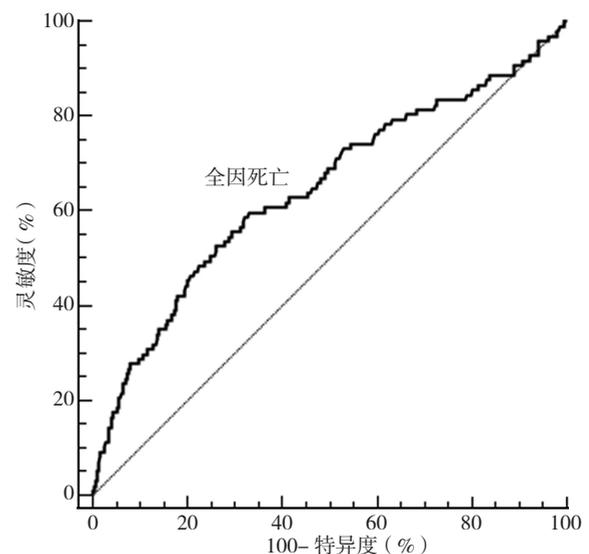


图 5 尿酸预测 AMI 患者远期全因死亡的 ROC 曲线

Figure 5 The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum uric acid in predicting long-term all-cause death in acute myocardial infarction patients

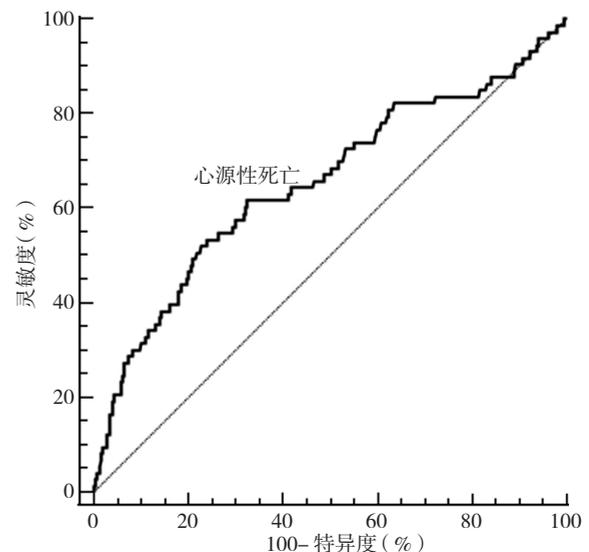


图 6 尿酸预测 AMI 患者远期心源性死亡的 ROC 曲线

Figure 6 The receiver operating characteristic (ROC) curve of serum uric acid for predicting long-term cardiac death in acute myocardial infarction patients

了 14.5 (9.2, 20.7) 个月的随访。

同时, 本研究发现 UA 是 AMI 患者远期 MACCE 的独立预测因素, 且随着 UA 水平增加, HR 有增加趋势。有研究表明, UA 水平每增加 60 $\mu\text{mol/L}$, 冠心病的死亡风险增加 12%^[20]。一方面, 这可能与较高 UA 水平患者易并存高血压、糖尿病、肾功能不全 (CKD ≥ 2 期) 等传统危险因素有关; 另一方面, HUA 与冠状动脉病变复杂程度相关^[21]。以上因素本身与远期不良预后相关。此外, UA 可能促进冠心病的进展^[17], 较高 UA 水平的患者如未接受规范的降 UA 治疗, 远期不良心血管事件的发生风险将会增加。合并 HUA 的 AMI 患者, 若接受合理的降 UA 治疗, 可能会降低心肌梗死患者远期不良事件的发生风险。有研究报道显示, 通过氯沙坦、别嘌醇等药物降 UA 治疗可减少全因死亡及心血管事件的发生风险^[22], 但这不能除外药物降低心血管不良事件发生的作用。且另有研究表明, 使用别嘌醇可能增加老年人 AMI 危险^[23]。因此, 目前关于降 UA 治疗是否可降低心血管事件发生风险仍存在争议, 还需要进行更多的相关研究。

本研究行 ROC 曲线分析发现, UA 可预测 AMI 患者远期不良事件 [MACCE: AUC=0.578, 95%CI (0.548, 0.607), $P<0.01$; 全因死亡: AUC=0.645, 95%CI (0.616, 0.674), $P<0.01$; 心源性死亡: AUC=0.653, 95%CI (0.624, 0.681), $P<0.01$], 但预测能力仍较为有限。意大利一项研究发现, UA 与 AMI 患者早期院内死亡相关 [AUC=0.79, 95%CI (0.76, 0.81), $P<0.01$], 而将 UA 联合 GRACE 评分似乎可以提高 GRACE 评分对于 ACS 患者住院死亡风险的预测能力, 但其并未分析其对远期不良事件的预测能力^[9]。后续研究可以联合 UA 与 GRACE 评分对 AMI 患者进行危险分层, 这可能会改善 GRACE 评分预测患者远期预后的能力, 有利于筛选出高风险人群, 从而更好地指导 AMI 患者的长期管理。

综上, 较高 UA 水平与 AMI 患者的远期不良事件相关, 且在一定程度上可预测远期不良事件。对于合并 HUA 的 AMI 患者, 理应加强患者宣教, 适时给予相应药物及生活方式干预。对于同时合并代谢综合征、肾脏疾病等多系统疾病的患者倡导多学科联合治疗, 加强随访以实现远期不良相关事件的早预防、早诊断、早治疗^[10]。

本研究仍有一定局限性。首先, 本研究仅探讨了 UA 水平与 AMI 患者远期预后的关系, 无随访期间 UA 信息, 未探讨降 UA 治疗是否能够改善 AMI 患者远期预后, 后续还需进一步研究; 其次, 本研究为回顾性的多中心研究, 纳入各医院的部分生物标志物检验标准不一, 且不同等级医院救治能力以及患者后期的康复管理能力

仍有差异, 这些因素同样影响患者远期预后; 此外, 本研究总体样本量仍较少, 随访时间仍较短, 后续还需要进行更长时间、更大样本的相关研究。

作者贡献: 陈强、陈应忠、崔彩艳、叶滔、蔡琳进行文章的构思与设计, 结果的分析与解释; 陈强、蒋兴林、朱峰、蔡琳进行研究的实施与可行性分析; 陈强、崔彩艳、蒋兴林、李思艺、张玉玫进行数据收集及整理; 陈强、蒋兴林进行统计学处理, 撰写、修订论文; 蔡琳负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019: an Updated Summary [J]. Chinese Circulation Journal, 2020, 35 (9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] EAGLE K A, LIM M J, DABBOUS O H, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry [J]. JAMA, 2004, 291 (22): 2727-2733. DOI: 10.1001/jama.291.22.2727.
- [3] 李颖, 翟恒博, 马蕊, 等. 冠状动脉非阻塞性心肌梗死临床特征分析 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48 (5): 559-561. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.05.22.
- [4] GONZALEZ-GAY M A, GONZALEZ-JUANATEY C, VAZQUEZ-RODRIGUEZ T R, et al. Role of asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid levels in the pathogenesis of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: comment on the article by Chen et al [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61 (6): 856-857. DOI: 10.1002/art.24584.
- [5] KIMURA Y, YANAGIDA T, ONDA A, et al. Soluble uric acid promotes atherosclerosis via AMPK (AMP-activated protein kinase)-mediated inflammation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40 (3): 570-582. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313224.
- [6] TSCHARRE M, HERMAN R, ROHLA M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Atherosclerosis, 2018, 270: 173-179. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.003.
- [7] TAI S, LI X P, ZHU Z W, et al. Hyperuricemia is a risk factor for one-year overall survival in elderly female patients with acute coronary syndrome [J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020: 2615147. DOI: 10.1155/2020/2615147.
- [8] GUO W, YANG D H, WU D X, 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. DOI: 10.21037/atm.2019.10.110.
- [9] CENTOLA M, MALOBERTI A, CASTINI D, et al. Impact of admission serum acid uric levels on in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 82: 62-67. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.013.
- [10] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.021. Multidisciplinary consensus expert group on diagnosis and treatment of hyperuricemia related diseases. Chinese multi-disciplinary consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and its related diseases [J]. *Chin J Intern Med*, 2017, 56(3): 235-248. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.021.
- [11] LI Q R, LI X D, WANG J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e026677. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
- [12] COLLET J P, THIELE H, BARBATO E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14): 1289-1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
- [13] IBANEZ B, JAMES S, AGEWALL S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [14] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001. Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and management of hyperuricemia and gout in China (2019) [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36(1): 1-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
- [15] ALSEIARI M, MEYER K B, WONG J B. Evidence underlying KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) guideline recommendations: a systematic review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3): 417-422. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.09.016.
- [16] KIMURA Y, TSUKUI D, KONO H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12394. DOI: 10.3390/ijms222212394.
- [17] RIEGERSPERGER M, COVIC A, GOLDSMITH D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(2): 441-449. DOI: 10.1007/s11255-011-9929-6.
- [18] MAGNONI M, BERTEOTTI M, CERIOTTI F, et al. Serum uric acid on admission predicts in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 25-29. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.027.
- [19] HE C F, LIN P H, LIU W B, et al. Prognostic value of hyperuricemia in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(4): e13074. DOI: 10.1111/eci.13074.
- [20] KIM S Y, GUEVARA J P, KIM K M, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62(2): 170-180. DOI: 10.1002/asr.20065.
- [21] MIRANDA-AQUINO T, PÉREZ-TOPETE S E, GONZÁLEZ-PADILLA C, et al. Asymptomatic hyperuricaemia and coronary artery disease [J]. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2021, 17(5): 263-267. DOI: 10.1016/j.reuma.2019.08.003.
- [22] YU W, CHENG J D. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 582680. DOI: 10.3389/fphar.2020.582680.
- [23] LAI S W, LIAO K F, LIN C L. Allopurinol use associated with increased risk of acute myocardial infarction in older people in a case-control study [J]. *Tzu Chi Med J*, 2019, 31(4): 276. DOI: 10.4103/tcmj.temj_144_18.
- (收稿日期: 2021-09-11; 修回日期: 2021-12-15)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 560 页)

- [24] JANUS A, SZAHIDEWICZ-KRUPSKA E, MAZUR G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 3634948. DOI: 10.1155/2016/3634948.
- [25] MONTAGNANI M, GOLOVCHENKO I, KIM I, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(3): 1794-1799. DOI: 10.1074/jbc.M103728200.
- [26] KIM J A, MONTAGNANI M, KOH K K, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. *Circulation*, 2006, 113(15): 1888-1904. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
- [27] ZHOU Y T, GRAYBURN P, KARIM A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(4): 1784-1789. DOI: 10.1073/pnas.97.4.1784.
- [28] 张坚, 满青青, 王春荣, 等. 中国 18 岁及以上人群血脂水平及分布特征 [J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(5): 302-305. DOI: 10.3760/j.issn.0253-9624.2005.05.003. ZHANG J, MAN Q Q, WANG C R, et al. The plasma lipids level in adults among different areas in China [J]. *Chin J Prev Med*, 2005, 39(5): 302-305. DOI: 10.3760/j.issn.0253-9624.2005.05.003.
- [29] 戴璟, 闵杰青, 杨云娟. 中国九省市成年人血脂异常流行特点研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2): 114-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.
- [30] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.
- (收稿日期: 2021-06-21; 修回日期: 2021-09-04)
(本文编辑: 李婷婷)