

降尿酸治疗对痛风合并冠心病患者外周血内皮微粒含量及主要不良心血管事件的影响

周 玮¹, 邓毅凡², 张 晶²

(1. 扬州大学附属医院 风湿免疫科, 江苏 扬州, 225001;

2. 扬州大学临床医学院/江苏省苏北人民医院 心内科, 江苏 扬州, 225001)

摘要: **目的** 探讨降尿酸治疗对痛风合并冠心病患者外周血内皮微粒(EMPs)含量及主要不良心血管事件(MACE)的影响。**方法** 选取137例痛风合并冠心病患者为研究对象,均存在高尿酸血症。使用非布司他治疗3个月后,将患者根据尿酸达标情况分为达标组70例和非达标组67例。比较2组患者治疗前后EMPs含量及降尿酸治疗1年内MACE发生率。**结果** 治疗后,2组EMPs含量均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。达标组治疗后EMPs含量为 $(1.64 \pm 0.48)\%$,低于非达标组的 $(1.97 \pm 0.47)\%$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。EMPs降低水平与尿酸降低水平呈正相关($r = 0.374, P < 0.05$)。达标组降尿酸治疗1年内MACE发生率为15.71%,低于非达标组的31.34%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 达标性降尿酸治疗能够显著改善痛风合并冠心病患者的血管内皮功能,降低MACE发生率。

关键词: 痛风; 冠心病; 高尿酸血症; 内皮微粒; 主要不良心血管事件

中图分类号: R 971; R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)03-060-04 DOI: 10.7619/jcmp.20223021

Effect of uric acid lowering therapy on content of endothelial microparticles in peripheral blood and major adverse cardiovascular events in patients with gout complicated with coronary heart disease

ZHOU Wei¹, DENG Yifan², ZHANG Jing²

(1. Department of Rheumatology and Immunology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. Department of Cardiology, Clinical Medical College of Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital in Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu, 225001)

Abstract: Objective To investigate the effect of uric acid lowering therapy on content of endothelial microparticles (EMPs) in peripheral blood and major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with gout complicated with coronary heart disease. **Methods** A total of 137 patients with gout complicated with coronary heart disease were selected as research objects, and all the patients had hyperuricemia. After 3 months of treatment with febuxostat, the patients were divided into qualified group ($n = 70$) and non-qualified group ($n = 67$) according to qualified condition of uric acid. The content of EMPs before and after treatment and the incidence of MACE within one year of uric acid lowering therapy were compared between the two groups. **Results** After treatment, the content of EMPs in both groups decreased significantly ($P < 0.05$); the content of EMPs after treatment in the qualified group was $(1.64 \pm 0.48)\%$, which was significantly lower than $(1.97 \pm 0.47)\%$ in the non-qualified group ($P < 0.05$). The decreased level of EMPs was positively correlated with the decreased level of uric acid ($r = 0.374, P < 0.05$). The incidence of MACE in the qualified group was 15.71% within one year of uric acid lowering therapy, which was significantly lower than 31.34% in

收稿日期: 2022-09-28

基金项目: 国家自然科学基金(82101890); 江苏省扬州市重点研发(社会发展)项目(YZ2020103); 2021年江苏省研究生科研与实践创新项目(SJCX21-1647)

通信作者: 张晶, E-mail: zhangjingyjs@163.com

the non-qualified group ($P < 0.05$). **Conclusion** Qualified uric acid lowering therapy can significantly improve the vascular endothelial function of gout patients complicated with coronary heart disease, and reduce the incidence of MACE.

Key words: gout; coronary heart disease; hyperuricemia; endothelial microparticles; major adverse cardiovascular events

尿酸是嘌呤代谢的终产物,研究^[1]证明,高尿酸与冠心病、高血压等心血管疾病存在一定的关系。前瞻性研究^[2]发现,在痛风合并冠心病患者中,尿酸水平每增高 1 mg/dL,其死亡风险增加 9%^[3]。目前,有关痛风合并冠心病患者降尿酸治疗后内皮功能改善以及预后变化的研究较少。本研究基于内皮微粒(EMPs)检测技术评估降尿酸治疗对痛风合并冠心病患者内皮功能及主要不良心血管事件(MACE)的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取江苏省苏北人民医院和扬州大学附属医院 2018 年 1 月—2021 年 6 月门诊及住院诊治的痛风合并冠心病患者 137 例,均存在高尿酸血症;降尿酸治疗 3 个月后,根据患者复查结果(男性尿酸水平 $< 420 \mu\text{mol/L}$,女性尿酸水平 $< 360 \mu\text{mol/L}$,绝经者参考男性标准)分为达标组 70 例和非达标组 67 例。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者签署知情同意书。纳入标准:① 年龄 18~80 岁者;② 冠状动脉造影提示冠状动脉任意一支狭窄程度处于 50%~70% 且无支架植入术指征者;③ 患者均符合痛风的诊断标准^[4],入组时尿酸水平符合高尿酸血症诊断标准。排除标准:① 正在接受透析治疗者;② 近 1 年内有冠状动脉支架植入史者;③ 合并重度心肺功能不全、恶性心律失常、严重肝肾功能不全、肿瘤等患者;④ 存在抑郁、精神障碍者;⑤ 对治疗药物过敏者。

1.2 方法

2 组患者均按照冠心病二级预防用药指南(拜阿司匹林 0.1 g, 1 次/d;瑞舒伐他汀 10.0 mg 或阿托伐他汀 20.0 mg 或匹伐他汀 2.0 mg,每晚 1 次)进行治疗,同时口服非布司他(江苏恒瑞医药有限公司,国药准字 H20130081)进行降尿酸治疗,40.0 mg/片,1 次/d。

1.3 观察指标

抽取患者空腹外周血,定义 EMPs 为 $< 1 \mu\text{m}$ 且表达 CD31 而不表达 CD41 的颗粒,采用 Navios

多参数流式细胞仪检测 EMPs 含量,以 $1 \mu\text{m}$ 微球设门,选择 $< 1 \mu\text{m}$ 群体进行分析, $\text{CD31}^+ \text{CD41}^-$ 细胞比率即为 EMPs,计算其百分比。

采用 Gensini 评分判定冠状动脉病变程度,将病变血管狭窄程度评分与其对应赋值相乘后的结果定义为该病变节段评分,所有冠状动脉分支评分之和即为该患者的 Gensini 积分。病变血管狭窄程度评分:狭窄程度 $< 25\%$ 为 1.0 分, $25\% \sim < 50\%$ 为 2.0 分, $50\% \sim 70\%$ 为 4.0 分。病变节段对应赋值:左主干对应赋值 5.0 分,左前降支或回旋支近端对应赋值 2.5 分,左前降支中段对应赋值 1.5 分,左前降支远端对应赋值 1.0 分,左回旋支中段对应赋值 1.0 分,右冠状动脉对应赋值 1.0 分,其他小分支对应赋值 0.5 分。

患者治疗 1 年内,每个月通过电话、门诊、再入院等方法对其进行随访,记录有效合并用药和 MACE 情况。服药时间与随访时间的比值大于 0.8 为有效服药;MACE 主要包括心绞痛加重、发生急性心肌梗死、病变加重行介入治疗、急性心力衰竭等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行 t 检验,采用双变量 Pearson 相关分析探讨尿酸降低水平与指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、高脂血症、冠状动脉 Gensini 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较 $(\bar{x} \pm s)$ [$n(\%)$]

一般资料	非达标组 ($n=67$)	达标组 ($n=70$)
性别(男)	34(50.75)	36(51.43)
年龄/岁	64.62 ± 8.63	65.73 ± 7.96
吸烟史	29(43.28)	34(48.57)
饮酒史	20(29.85)	25(35.71)
高血压病	24(35.82)	20(28.57)
糖尿病	25(37.31)	23(32.86)
高脂血症	35(52.24)	32(45.71)
Gensini 评分/分	18.22 ± 6.69	18.07 ± 6.90

2.2 2 组患者治疗前后 EMPs 及尿酸水平比较

2 组患者治疗前的尿酸、EMPs 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组患者尿酸、EMPs 水平均低于治疗前, 且达标组尿酸、EMPs 水平低于未达标组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后尿酸水平及 EMPs 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	非达标组 ($n=67$)		达标组 ($n=70$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
尿酸/ $(\mu\text{mol/L})$	542.94 \pm 42.92	441.58 \pm 38.50*	543.60 \pm 40.85	360.54 \pm 41.12*#
EMPs/%	2.40 \pm 0.57	1.97 \pm 0.47*	2.38 \pm 0.69	1.64 \pm 0.48*#

EMPs: 内皮微粒。与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与非达标组比较, # $P < 0.05$ 。

表 3 2 组患者随访期间用药情况比较 [$n(\%)$]

药品种类	非达标组 ($n=67$)	达标组 ($n=70$)
阿司匹林	60(89.55)	63(90.00)
他汀类药物	55(82.09)	59(84.29)
β -受体阻滞剂	26(38.81)	30(42.86)
ACEI/ARB	24(35.82)	28(40.00)

2.3 2 组患者随访期间用药情况比较

随访期间, 2 组患者阿司匹林、他汀类药物等冠心病二级预防用药比率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组患者 β -受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 等药物服用情况相似, 见表 3。

2.4 2 组患者 MACE 发生率比较

在降尿酸治疗 1 年内, 达标组患者 MACE 发生率为 15.71%, 低于非达标组的 31.34%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者降尿酸治疗 1 年内 MACE 发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	心绞痛加重	血运重建	急性心肌梗死	急性心力衰竭	合计
非达标组 ($n=67$)	14(20.89)	4(5.97)	1(1.49)	2(2.98)	21(31.34)
达标组 ($n=70$)	7(10.00)	3(4.28)	0	1(1.43)	11(15.71)*

与非达标组比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 尿酸降低水平与 EMPs 降低水平的关系

Pearson 相关分析结果显示, EMPs 降低水平与尿酸降低水平呈正相关 ($r=0.374, P < 0.05$), 见图 1。

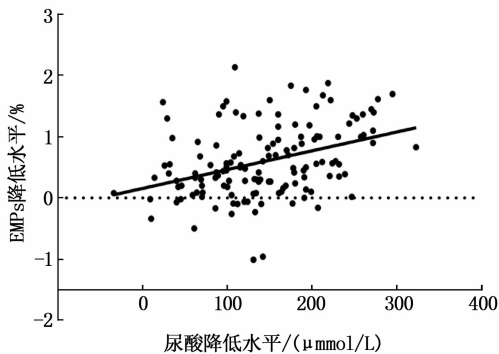


图 1 尿酸降低水平与 EMPs 降低水平的关系

3 讨论

尿酸作为嘌呤代谢的终产物, 通过食物摄入和肾脏的排泄维持动态平衡。研究统计^[5]显示, 中国高尿酸血症人群已达到了 1.7 亿。研究^[6]发现, 尿酸水平与冠心病的发生存在一定的相关性, 长期的高尿酸状态对冠心病再灌注治疗预后也有

影响。因此, 进一步明确血尿酸水平的改变对于指导痛风合并冠心病患者的治疗及预后尤为重要。

尿酸的代谢主要集中在肝脏和肾脏, 内源性和外源性的嘌呤单核苷酸在肝脏中逐步氧化分解为尿酸, 通过肾脏排泄^[7]。高尿酸状态能够通过炎症反应、内质网功能障碍、内皮功能障碍导致冠状动脉功能的损伤^[8]。体外实验结果^[9]显示, 尿酸与血管紧张素 II 不仅能单独诱导内皮细胞白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-18 (IL-18) 的分泌, 而且高水平尿酸还可触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 等炎性小体的激活, 加重血管紧张素 II 诱导的炎症介质的分泌。高尿酸通过诱导氧化应激以及糖萼蛋白的凋亡、损伤内皮细胞舒缩以及屏障功能、参与内皮细胞间质化的介导等途径损伤内皮功能^[10]。研究^[11]发现, 当尿酸处于高水平状态时, 能通过负反馈机制来抑制果糖的分解, 而果糖作为体内少数能产生尿酸的碳水化合物, 其高水平则会导致患者发生脂肪代谢异常、胰岛素抵抗等代谢综合征, 增加了心血管疾病的风险。

EMPs 是内皮细胞在受损后释放的囊泡, 其

内径多在100~1 000 nm。EMPs通过抑制舒张血管物质、调整血管张力、影响通透性、血管新生、血管重塑和凝血因子级联反应来影响内皮功能^[12]。阿地里江·肉孜等^[13]研究发现,EMPs可能参与了急性冠状动脉血栓事件,同时外周静脉血浆中EMPs水平可作为预测冠状动脉血栓发生的新的生物标志物。EMPs的上述特性使其成为了新的内皮功能衡量指标。本研究采用流式细胞仪测量EMPs水平,该方法允许根据大小和表面特异性标记物对颗粒进行定量,以此更加精确地计算微粒,避免其他微粒对检验数据的影响^[14]。目前,流式细胞术已被认为是量化EMPs亚群的“金标准”,并在多项临床研究中使用。

非布司他是一种尿酸生成抑制剂,对不同类型的黄嘌呤酶氧化酶均有良好的抑制作用,该药物通过肝肾途径代谢,轻中度肝肾损伤患者可以使用,同时避免了HLA-B*5801基因阳性者对于别嘌呤醇的抵抗作用,因此在指南中被推荐为首选用药^[15]。在降尿酸的治疗中,饮食生活习惯的改变也具有不可忽视的作用,高嘌呤饮食(如动物内脏、鱼肉、豆制品)以及酒精的过度摄入均会增大尿酸的转化,降低其代谢率,继而影响药物疗效^[16]。此外,一些药物同样有影响尿酸代谢的作用,冠心病二级预防用药中的阿司匹林则可能诱导老年人尿酸水平的升高^[17],而常用的利尿剂也可能影响尿酸代谢^[18]。本研究中尿酸达标与非达标患者随访期间合并用药情况无显著差异,但仍需注意药物所致尿酸治疗不达标的可能性,并及时调整用药。本研究发现,经非布司他标准治疗且尿酸达标后,痛风合并冠心病患者内皮功能显著改善,1年内MACE发生率显著降低(患者均常规采用冠心病二级预防用药),且患者尿酸降低水平与EMPs降低水平呈正相关。

综上所述,针对痛风合并冠心病的患者,符合适应证者应积极干预并动态检测尿酸水平变化,对于降尿酸不理想的患者,则需进一步调整治疗方案,并有效改善冠心病患者预后。

参考文献

[1] GAUBERT M, BARDIN T, COHEN-SOLAL A, *et al.* Hyperuricemia and hypertension, coronary artery disease, kidney disease; from concept to practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4066.

[2] YANG Y, TIAN J, ZENG C, *et al.* Relationship between hyperuricemia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 254-260.

[3] ZUO T, LIU X H, JIANG L, *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 207.

[4] 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.

[5] HAO Y, LI H, CAO Y P, *et al.* Uricase and horseradish peroxidase hybrid CaHPO₄ nanoflower integrated with transcutaneous patches for treatment of hyperuricemia[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(5): 951-965.

[6] 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.

[7] MAIUOLO J, OPPEDISANO F, GRATTEI S, *et al.* Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 8-14.

[8] SANCHEZ-LOZADA L G, ANDRES-HERNANDO A, GARCIA-ARROYO F E, *et al.* Uric acid activates aldose reductase and the polyol pathway for endogenous fructose and fat production causing development of fatty liver in rats[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(11): 4272-4281.

[9] HONG Q, WANG L Y, HUANG Z Y, *et al.* High concentrations of uric acid and angiotensin II act additively to produce endothelial injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 3837654.

[10] KO J, KANG H J, KIM D A, *et al.* Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 13334-13345.

[11] KING C, LANASPA M A, JENSEN T, *et al.* Uric acid as a cause of the metabolic syndrome[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192: 88-102.

[12] SILVA T O C, SALES A R K, ARAUJO G S M, *et al.* Disturbed blood flow acutely increases endothelial microparticles and decreases flow mediated dilation in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 629674.

[13] 阿地里江·肉孜, 袁玉娟, 穆叶赛·尼加提. 冠状动脉血和静脉血内皮细胞微粒研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(7): 632-635.

[14] LEITE A R, BORGES-CANHA M, CARDOSO R, *et al.* Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction[J]. *Angiology*, 2020, 71(5): 397-410.

[15] LUO Z, NAN F, MIAO J, *et al.* Pharmacokinetics and bioequivalence of two formulations of febuxostat 40-Mg and 80-Mg tablets: a randomized, open-label, 4-way crossover study in healthy Chinese male volunteers[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150661.

[16] AIHEMAITIJANG S, ZHANG Y Q, ZHANG L, *et al.* The association between purine-rich food intake and hyperuricemia: a cross-sectional study in Chinese adult residents[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3835.

[17] 周琳, 石磊, 石焱. 小剂量阿司匹林对老年糖尿病患者尿酸水平影响[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(10): 1132-1133.

[18] 徐苑佚, 崔向丽. 45例药源性高尿酸血症文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(9): 574-577.