

慢性肾脏病 3 期患者血尿酸及同型半胱氨酸水平与动脉硬化的相关性

梁艳¹ 戴晖² 漆荣堂² 杨春亮² 刘培明² 柴荣²

[摘要] 目的:探讨慢性肾脏病(CKD)3 期患者血尿酸(SUA)及同型半胱氨酸(Hcy)水平与动脉硬化(AS)的相关性。方法:检测 140 例 CKD 3 期患者的血浆 SUA 及 Hcy 水平,测量患者的颈动脉内膜中层厚度(IMT)、颈动脉斑块、踝臂脉搏波传导速度(ba-PWV),并根据 IMT 和颈动脉斑块将患者分为 AS 组 and 对照组。分析 SUA、Hcy 与 AS 指标的相关性,并采用 Logistic 回归分析 SUA、Hcy 是否是 CKD 3 期患者合并 AS 的影响因素;采用 ROC 曲线分析 SUA、Hcy 单独及联合诊断 CKD 3 期患者合并 AS 的性能。结果:AS 组 SUA、Hcy 水平均显著高于对照组($P < 0.05$);SUA 及 Hcy 与 IMT、ba-PWV 均呈显著正相关性;高 SUA、Hcy 是 CKD 3 期患者合并 AS 的独立危险因素;SUA 联合 Hcy 诊断 CKD 3 期合并 AS 的性能优于单一指标。结论:CKD 3 期患者的 SUA、Hcy 水平与 AS 指标密切相关,二者联合可用于 CKD 3 期患者出现血管硬化的预测诊断。

[关键词] 慢性肾脏病;血尿酸;同型半胱氨酸;动脉硬化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.11.008

[中图分类号] R543 **[文献标志码]** A

Correlations between serum uric acid and homocysteine levels and arteriosclerosis in patients with chronic kidney disease stage 3

LIANG Yan¹ DAI Hui² QI Rongtang² YANG Chunliang² LIU Peiming² CHAI Rong²

(¹Department of Nephrology, Henan Provincial People's Hospital, Key Laboratory of Nephropathy of Henan Province, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China;²Department of Nephrology, Xinjiang Production and Construction Corps 13 Division Red Star Hospital)

Corresponding author: DAI Hui, E-mail: liangyan_sy@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlations between the levels of serum uric acid(SUA) and homocysteine(Hcy) and arteriosclerosis(AS) in patients with chronic kidney disease stage 3(CKD3). **Method:** The plasma SUA and Hcy levels of 140 CKD 3 patients were test. The carotid intima-media thickness(IMT), carotid plaque and brachio ankle pulse wave velocity(ba-PWV) were measured and the patients were divided into the AS group($n=78$) and control group($n=62$) according to the IMT and carotid plaque. The correlations between SUA, Hcy and AS indexes were analyzed and Logistic regression was used to analyze whether they were the influencing factors of CKD3 patients complicated with AS. The performance of SUA and Hcy in the diagnosis of AS alone and in combination were analyzed by ROC curve. **Result:** The levels of SUA and Hcy in AS group were significantly higher than those in control group($P < 0.05$). The level of SUA and Hcy were significantly positively correlated to IMT and ba-PWV. High SUA and Hcy were independent risk factors of AS. SUA combined with Hcy was superior to single index in the diagnosis of AS of CKD3 patients. **Conclusion:** SUA and Hcy in CKD 3 patients were closely related to AS indexes and the combination of the two could be used for diagnosis of AS in CKD 3 patients.

Key words chronic kidney disease; serum uric acid; homocysteine; atherosclerosis

研究显示,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为全球性公共卫生问题,我国 CKD 的患病率高达 10.8%^[1-2]。其中 CKD 3 期是肾功能中度下降时期,也是肾脏保护治疗、延缓 CKD 进展至终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的关键阶段。CKD 患者由于肾脏功能减退常合并有血

尿酸(serum uric acid, SUA)水平升高,称为高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)^[3-4]。有研究显示 HUA 与高血压、冠心病以及脑卒中等众多心脑血管疾病密切相关^[5-6],但关于 SUA 水平在 CKD 3 期中对血管硬化的预测诊断性能尚缺乏足够的临床研究。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是血管疾病的特异性指标,因此推测其在 CKD 患者血管并发症的诊断中也具有一定意义。因此,本研究以 CKD 3 期患者为研究对象,探讨 SUA、Hcy 联合诊断 CKD 患者血管硬化的性能,以期为 CKD 患

¹ 河南省人民医院 河南省肾病重点实验室 郑州大学人民医院 肾内科(郑州, 450000)

² 新疆哈密十三师红星医院肾内科

通信作者:戴晖, E-mail: liangyan_sy@163.com

者的心血管并发症的早期干预提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2018年1月—2019年6月在河南省人民医院接受长期治疗的140例CKD 3期患者为研究对象,其中男88例,女52例,年龄16~67岁,平均年龄(52±7.8)岁。纳入标准:符合美国肾脏病基金会肾脏病预后质量指南(NKF-KDOQI)标准关于CKD的诊断和分期标准^[7]。

排除标准:①糖尿病所致肾损害;②中、重度贫血,血红蛋白<80 g/L者;③合并有心、脑、肺、肝、造血系统等严重疾病或恶性肿瘤、活动性结核病等消耗性疾病的患者,或肾移植术后者等。

根据患者的颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)及有无颈动脉斑块将患者分为血管硬化(angiosclerosis, AS)组(IMT增厚或出现颈动脉斑块,78例)和对照组(IMT值正常且无颈动脉粥样斑块,62例)。本研究经过河南省人民医院医学伦理审查委员会批准通过,所有患者均对本研究知情同意。

1.2 观察指标

统计患者一般资料,采用欧姆龙电子血压计测量患者的血压,并计算平均动脉压(mean blood pressure, MBP);采集患者清晨空腹静脉血,送检

验科检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、空腹血糖(FPG)、Hcy及SUA水平。收集患者晨起第1次小便后的24 h的尿液,混合后取200 ml进行尿蛋白检测,方法为双缩脲法。采用全自动动脉硬化测定仪(VP-1000)测定患者踝臂脉搏波传导速度(brachial ankle-pulse wave velocity, ba-PWV);受检者平卧,双手手心向上置于身体两侧,保持正常呼吸、全身放松。将压力感受器置于右侧肱动脉和踝部动脉搏动最明显处,测定ba-PWV,以右侧肢体的测定值为准。使用Philips iU22超声诊断仪器、7.5 MHz探头测定患者IMT和是否有颈动脉斑块,IMT>1 mm时视为颈动脉内膜增厚。

1.3 统计学处理

所有数据均采用SPSS 20.0进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用卡方检验;采用Logistic多因素回归分析各因素与AS的相关性。均以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 AS组与对照组间一般及临床资料

两组患者一般及临床资料比较见表1,结果显示,AS组平均动脉压、TC、Alb、SUA及Hcy均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 对照组和AS组数据比较

指标	对照组(62例)	AS组(78例)	t/χ^2	例(%), $\bar{x} \pm s$
年龄/岁	50.98±9.48	53.97±9.00	1.911	0.058
男性	38(61.3)	50(64.1)		
女性	24(38.7)	28(35.9)	0.117	0.732
体重/kg	61.73±10.69	62.22±9.80	0.288	0.774
MBP/mmHg	104.45±7.25	107.65±6.58	2.730	0.007
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.07±0.11	5.12±0.16	2.778	0.006
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.04±0.23	2.12±0.33	1.738	0.084
Alb/(g·L ⁻¹)	37.84±1.34	38.43±1.70	2.253	0.026
Hb/(g·L ⁻¹)	9.16±1.00	9.04±0.84	0.747	0.456
FPG/(mmol·L ⁻¹)	5.25±0.47	5.23±0.54	0.290	0.772
24h尿蛋白定量/mg	997.20±90.44	1020.53±91.18	1.509	0.134
SUA/(μmol·L ⁻¹)	390.43±113.88	466.65±95.30	4.310	0.000
Hcy/(μmol·L ⁻¹)	15.02±9.15	23.03±12.28	4.280	0.000
ba-PWV/(cm·s ⁻¹)	1502.50±126.29	1709.68±151.70	8.634	0.000

2.2 SUA、Hcy与动脉硬化指标的相关性分析

分析SUA、Hcy水平与AS指标ba-PWV、IMT、动脉斑块的相关性,结果显示,SUA、Hcy分别与ba-PWV、IMT呈显著正相关性($r > 0$, $P < 0.05$)。此外,将AS组按照有无颈动脉斑块分为两组,比较两组SUA及Hcy值显示,有斑块组SUA值(499.62±80.75)μmol/L显著高于无斑块组(404.37±90.54)μmol/L($t = 3.501$, $P =$

0.001);有斑块组Hcy值(26.34±11.58)μmol/L也显著高于无斑块组(16.78±11.27)μmol/L($t = 4.751$, $P = 0.000$),提示SUA、Hcy与AS具有显著相关性(表2)。

2.3 Logistic回归分析

以患者是否合并AS为因变量,以表1中两组接近有统计学差异($P < 0.1$)的指标为自变量进行多因素Logistic回归分析,结果显示,合并其他混

杂因素的影响后,TC、Alb、SUA 及 Hcy 为 CKD 3 期患者合并 AS 的独立影响因素,见表 3。

表 2 SUA、Hcy 与 AS 指标之间的相关性分析

Table 2 Correlation analysis

参数	系数/P	IMT	baPWV
SUA	Pearson 相关系数	0.185 ²⁾	0.403 ¹⁾
	P(双侧)	0.029	0.000
Hcy	Pearson 相关系数	0.339 ¹⁾	0.254 ¹⁾
	P(双侧)	0.000	0.002

¹⁾ $P < 0.01$, ²⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 患者是否出现 AS 的多因素回归分析

Table 3 Multivariate regression analysis

参数	B	Wals	P	Exp(B)	Exp(B)的 95%CI	
				(B)	下限	上限
TC	0.934	4.700	0.030	2.546	1.094	5.925
Alb	0.942	5.042	0.025	2.566	1.127	5.841
SUA	1.885	18.364	0.000	6.584	2.781	15.591
Hcy	1.648	13.826	0.000	5.197	2.180	12.389

2.4 SUA、Hcy 单独及联合诊断 CKD 3 期患者合并 AS 的性能

采用 Logistic 回归方程计算 SUA 和 Hcy 联合诊断 AS 时的联合变量,采用 ROC 曲线分别分析 SUA、Hcy 及联合变量对 AS 的诊断性能,结果显示,SUA、Hcy 及联合变量的曲线下面积分别为 0.697(95% CI: 0.614~0.772)、0.694(95% CI: 0.610~0.769)、0.764(95% CI: 0.685~0.831),提示二者联合诊断 AS 的效果优于单一指标。

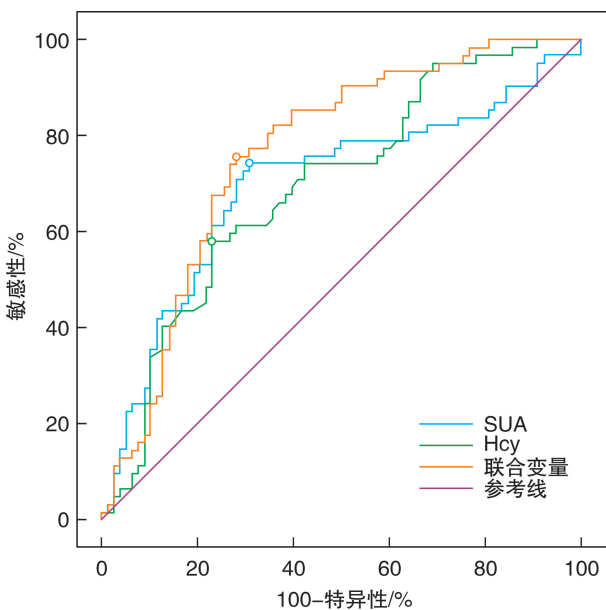


图 1 SUA、Hcy 及联合变量诊断 AS 的 ROC 曲线分析

Figure 1 ROC curve

3 讨论

CKD 是肾脏功能减退以及与此相关的全身代谢紊乱综合征,临床表现为尿蛋白排泄率高以及一系列的并发症等,当其进展至 ESRD 时,肾功能严重降低甚至丧失进而引起严重并发症并威胁患者生命^[8],其中心血管疾病是最常见的并发症之一^[9]。CKD 3 期是延缓 CKD 进展至 ESRD 的关键时期,此时的疾病进展控制和并发症的预防措施十分重要。SUA 是参与人体代谢的重要成分,临床将男性血尿酸水平 $>420 \mu\text{mol/L}$ 、女性血尿酸水平 $>360 \mu\text{mol/L}$ 定义为 HUA。约 90% 的 HUA 是由肾功能障碍引起的^[10]。有研究显示,我国普通人群中 HUA 的患病率为 8.4%~13.3%,而 CKD 患者的患病率高达 36.6%~50.0%,且随着 CKD 的进展 HUA 发病率显著升高^[11-12]。此外,大量的流行病学研究表明,HUA 和多种慢性疾病密切相关,是包括动脉粥样硬化在内的心脑血管疾病等的独立危险因素之一^[13-14]。调查显示,在高血压患者中 SUA 水平升高与高血压以及降压效果不佳密切相关,随着 SUA 水平的不断升高,患者 AS 的患病率也逐渐升高^[15]。在众多 AS 诊断指标中,ba-PWV 是反映动脉弹性及僵硬程度的重要指标之一。目前已有研究表明,SUA 与 ba-PWV 具有一定相关性^[16]。研究提出,高 SUA 可能通过参与氧化应激、促进血管炎症反应并损害血管内皮功能,从而促进血管平滑肌细胞增殖,最终导致血管弹性降低、硬化等的发生^[17]。研究显示,SUA 水平与股动脉 PWV 呈显著相关性^[18],但其与 ba-PWV 的相关性仅存在于女性中,确切结论需要进一步研究证实。本研究结果显示,AS 组 SUA 显著高于对照组,且 SUA 水平与动脉硬化指标 IMT、ba-PWV 都呈显著正相关。进行多因素回归分析排除年龄、性别等对 SUA 的影响,结果显示 SUA 是 CKD 3 期患者合并 AS 的独立影响因素,与现有研究结果基本一致。

Hcy 是叶酸代谢过程中的重要产物,Hcy 异常升高已被证实是高糖、血脂异常、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的特异性指标^[19]。已有部分研究报道了 Hcy 对 CKD 患者血管疾病并发症的提示意义。贾雪琦等^[20]研究显示肾脏病患者中血浆 Hcy 水平与其左心室质量分数显著正相关,是肾脏病患者左心室肥厚的独立危险因素;邢艳粉等^[21]研究显示,高血压患者 Hcy 水平与肾功能指标显著相关,提示 Hcy 可能参与高血压肾病的进展;李甲勇等^[22]研究显示,Hcy 与肾移植后的肾功能指标密切相关。本研究结果显示,CKD 3 期患者中 AS 组 Hcy 显著高于对照组,且 Hcy 是 CKD 3 期患者合并 AS 的独立影响因素之一,因此,Hcy 可以作为 CKD 患者预测及诊断血管硬化等并发症的特异指

标之一。此外,本研究采用 Logistic 回归方程构建了 Hcy 和 SUA 的联合变量用以 CKD 3 期合并 AS 的诊断,结果显示,联合变量诊断 AS 的性能显著优于单一 Hcy 或 SUA。因此,临床可以采用 SUA 联合 Hcy 对 CKD 患者是否出现血管并发症进行预测或诊断,以提高诊断的特异性和敏感性。

综上所述,本研究结果认为,CKD 3 期患者的 SUA、Hcy 水平与 AS 显著相关,可能是 CKD 3 期患者并发血管疾病的独立影响因素。对 CKD 3 期患者应重视 SUA、Hcy 水平的监测,积极进行针对心血管疾病并发症的干预,改善患者预后和生存质量。

参考文献

- [1] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165:3—15.
- [2] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9):905—906.
- [3] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(6):463—469.
- [4] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25):1927—1936.
- [5] 濮存莹, 廖深根, 郑旭辉, 等. 高尿酸血症预测急性心力衰竭患者长期预后的临床价值[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(6):521—525.
- [6] 张雄峰, 李正胜, 钟琴, 等. 慢性肾脏病合并高尿酸血症治疗的现状与挑战[J]. 中国全科医学, 2019, 22(17):2020—2024.
- [7] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2003, 139(2):137—147.
- [8] Sharma S, Sarnak MJ. Epidemiology: The global burden of reduced GFR; ESRD, CVD and mortality[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(8):447—448.
- [9] 雷玉华, 李元红. Lp(a)对慢性肾脏病 3~5 期患者冠状动脉疾病的作用研究[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(10):896—898.
- [10] Zhang S, Wang Y, Cheng J, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(6):700—709.
- [11] Lin B, Shao L, Luo Q, et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with metabolic diseases: a cross-sectional survey in Zhejiang province, Eastern China[J]. BMC Nephrol, 2014, 15:36—36.
- [12] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:762820.
- [13] Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(2):182—192.
- [14] Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia[J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13:23—28.
- [15] Buzas R, Tautu OF, Dorobantu M, et al. Serum uric acid and arterial hypertension-Data from Sephar III survey[J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0199865.
- [16] 张静平, 曹婧婧, 王滨燕, 等. 华东地区成人高血压人群中血尿酸水平与臂踝脉搏波传导速度的关联性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(4):441—444, 458.
- [17] 马为, 杨颖, 齐丽彤, 等. 北京市社区人群血尿酸水平与肱-踝动脉脉搏波传导速度的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(3):204—208.
- [18] Rebora P, Andreano A, Triglion N, et al. Association between uric acid and pulse wave velocity in hypertensive patients and in the general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Blood Press, 2020, 29(4):220—231.
- [19] 郝恩刚, 于仁亮, 常方圆, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者冠状动脉病变严重程度及预后关系研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(3):189—194.
- [20] 贾雪琦, 薛宁, 徐灵菡, 等. 慢性肾脏病患者血浆同型半胱氨酸水平与左心室肥厚的相关性[J]. 上海医学, 2016, 39(7):407—412.
- [21] 邢艳粉, 李永伟. 高血压患者同型半胱氨酸与肾功能及凝血指标的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(12):952—958.
- [22] 李甲勇, 彭霞, 李莉. 肾移植术后患者血清的同型半胱氨酸和血脂水平及与肾功能的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(9):690—694.

(收稿日期:2020-05-26)