

冠心病患者血清胆红素、血尿酸水平与冠状动脉钙化的关系

陈琳,袁如玉

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨冠心病患者血清总胆红素、血尿酸水平与冠状动脉钙化的关系。方法:回顾性分析冠状动脉造影确诊的冠心病患者192例,将其分为钙化组和非钙化组。实验室检查测定各组的血清总胆红素及血尿酸浓度,分析不同组别血清总胆红素、血尿酸水平与冠状动脉钙化的关系。结果:两组一般资料基本一致,钙化组总胆红素水平平均低于对照组($P<0.05$),血尿酸水平高于对照组($P<0.05$)。结论:冠心病患者血清胆红素水平与冠状动脉钙化负相关,血尿酸水平与冠状动脉钙化正相关,提示低胆红素、高尿酸水平可能是冠状动脉钙化的危险因素。

关键词 冠状动脉钙化;胆红素;尿酸;冠状动脉造影

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)是冠状动脉粥样硬化斑块发展到一定程度,钙盐在斑块中沉积而形成的^[1]。严重的钙化可以引起一系列危及生命的心血管事件,研究动脉钙化的危险因素对于临床预防心血管事件有重要的指导价值。近年来研究发现,血清胆红素水平的降低和血尿酸水平升高与冠状动脉钙化的发生发展有关,但低血清胆红素和高血尿酸是否为冠状动脉钙化的危险因素仍存在争议。本研究对192例经冠状动脉造影证实为冠心病的患者,进行了血清胆红素和血尿酸水平的测定和对比分析,旨在探讨血清胆红素、血尿酸和冠状动脉钙化的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 病例入选条件:2013年1-6月在天津医科大学第二医院经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者。病例排除标准:临床资料或冠状动脉造影结果不全;心肌梗死、既往有经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous transluminal coronary intervention, PCI)及冠状动脉旁路移植术史;贫血性疾病;炎症性疾病;甲状腺、甲状旁腺疾病;严重心力衰竭(LVEF<50%);肝功能不全;慢性肾病,肾功能不全透析或不透析者;恶性肿瘤及血液病患者。

1.2 方法 所有入选患者均在入院24h内清晨空腹采集静脉血标本,采用MindrayBS-2000M全自动生化仪,测定血清总胆红素、血尿酸。所有标本分析监测过程均符合实验室质控标准。冠状动脉造影按美国心脏学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)冠脉造影指南,采用荷兰PHILIPS公司产Allura Xper FD20型心血管专用数字平板X光机完成选择性冠状动脉造影。按Judkin法经桡动脉或股动脉途径行选择性左、右冠脉造影,左冠状动脉至少投照4个体位,右冠状动脉至少投照2个体位,必要时加其他体位至冠状动脉各段均能充分显示。冠状动脉造影结果判定:任何一支冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 判定为冠心病,钙化在冠脉造影中表现为沿血管走行的高密度条状影,所有患者冠脉造影均由有多年经验的副高级职称以上的心内科专科医师操作完成并判断结果。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,计数资料采用频数描述,计量资料采用独立样本 t 检验,计数资料组间差异采用 χ^2 检验比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间一般资料比较 两组间一般资料基本一致,见表1。

表1 冠状动脉钙化组与非钙化组一般资料比较

组别	男性/ $n(\%)$	吸烟/ $n(\%)$	饮酒/ $n(\%)$	高血压/ $n(\%)$	糖尿病/ $n(\%)$	年龄/岁	胆固醇/ (mmol/L)	甘油三酯/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)
非钙化组	62(50)	52(41.9)	16(12.9)	98(79)	26(21)	64.08 \pm 9.18	5.45 \pm 0.71	2.62 \pm 0.94	3.37 \pm 0.85
钙化组	30(60)	18(36)	6(12)	34(68)	18(36)	73.08 \pm 10.73	5.22 \pm 0.89	2.49 \pm 0.69	3.32 \pm 0.84
P	0.232	0.470	0.871	0.124	0.039	0.000	0.099	0.306	0.735

2.2 两组间血清总胆红素、血尿酸水平的比较 冠状动脉钙化组总胆红素水平均低于对照组,钙化组血尿酸水平高于对照组,详见表2。

表2 冠状动脉钙化组与非钙化组总胆红素与尿酸的比较

组别	例数	总胆红素/($\mu\text{mol/L}$)	尿酸/($\mu\text{mol/L}$)
非钙化组	142	11.57 \pm 3.69	334.20 \pm 80.43
钙化组	50	10.52 \pm 2.46	361.68 \pm 76.74
<i>P</i>		0.030	0.041

3 讨论

冠状动脉钙化与粥样硬化斑块密切相关,是冠状动脉硬化化的标志。研究显示 CAC 和冠状动脉粥样硬化斑块负荷有着密切的关系,冠状动脉粥样硬化斑块负荷重提示发生心血管事件的风险率高。

既往有研究发现,CAC 诊断冠心病的敏感性随年龄增长而增高。本研究显示,钙化组比非钙化组的年龄大,结果与既往研究一致。同时还发现钙化组糖尿病患者较多,提示冠脉钙化的发生与糖尿病有关,可能与持续高糖状态可增加内皮素活性、激活肾素-血管紧张素系统,使血管舒缩功能明显受损等有关。此外糖尿病状态下所产生的高血糖及其糖基化终末产物、高胰岛素血症、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症、细胞凋亡、骨调节蛋白表达异常、血管局部自分泌和旁分泌紊乱等都是血管钙化发生的重要诱发因素^[2]。

有研究表明高胆红素水平对外周动脉粥样硬化有保护作用^[3]。2012 年英国的一个研究显示胆红素对冠心病有保护作用,且和心血管事件发生率呈反比^[4]。Schwertner 等^[5]的研究发现血清总胆红素水平下降 50%,冠心病的患病风险增加 47%,进而提出低胆红素水平可能是冠心病发生的一项新的危险因素。本研究发现冠脉钙化组的胆红素水平较非钙化组水平低,说明低胆红素和冠脉钙化有关,而钙化是冠脉粥样硬化发展到一定程度钙盐沉积形成的,提示血清胆红素水平的降低可能伴随着冠脉粥样硬化病变的发展,这与相关研究的结果是一致的。

胆红素是一种生理性强效抗氧化剂,只要 10 nmol/L 的胆红素足以保护细胞免受高 10 000 倍浓度氧化剂的作用^[6]。脂蛋白特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)容易被氧化,氧化的低密度脂蛋白可以促进动脉粥样硬化的形成。林青等^[7]研究表明胆红素可以阻止 LDL-C 被氧自由基修饰和氧化,抑制脂质和氧化的 LDL-C 的形成,从而保护细胞免受损伤。胆红素也可反馈性增加血红蛋白氧化酶(HO)的活性。在血红蛋白氧化酶的催化下,血红蛋白生成

一氧化碳(CO)和胆绿素。游离铁的释放促进了铁蛋白的合成,铁蛋白能保护血管内皮细胞免受氧化损伤。CO 具有舒张血管的作用,可以调节血小板聚集及血管平滑肌细胞的增生。胆绿素本身具有抗氧化作用,还可通过抑制蛋白激酶 C(PKC)、增强维生素 C 和维生素 E 的抗氧化效应等机制,间接发挥细胞保护作用^[8]。此外胆红素对脂肪氧化、免疫反应、炎症过程也有抑制作用^[9],炎症反应和氧化应激是动脉粥样硬化发病机制的基础^[10],以上机制说明胆红素可以直接或间接抑制冠状动脉粥样硬化形成,进而抑制冠脉钙化。

由于胆红素合成过程中的底物及一些中间产物,如血红素、胆绿素、CO、铁等都参与了心血管系统的病理生理过程。所以究竟是胆红素还是其他成分具有抑制冠脉钙化及心脏保护作用还需要进一步研究证实。

国外的一项流行病学调查结果显示高尿酸血症与心血管死亡率呈显著相关,高血尿酸可以增加冠心病患者心血管事件^[11]。在一个 442 名怀疑有冠心病的受试者的研究中发现尿酸是冠状动脉钙化的独立危险因素^[12]。Neogi^[13]和 Coutinho^[14]及其合作者的研究未发现尿酸和冠状动脉钙化的独立关系,值得注意的是虽然他们没发现尿酸和冠状动脉钙化的关系,但是他们阐明了尿酸和颈动脉粥样硬化的联系,暗示尿酸可能和亚临床动脉粥样硬化有关。我们的研究结果显示冠状动脉钙化组尿酸水平高于非钙化组,表明尿酸和冠状动脉钙化相关。

尿酸可能是通过以下机制导致冠状动脉粥样硬化和冠脉钙化的:血尿酸高时可以促进低密度脂蛋白的氧化和脂质的过氧化,而低密度脂蛋白的过氧化在冠状动脉粥样硬化的过程中起重要作用;高尿酸参与白细胞介素、C 反应蛋白等众多炎症介质的生成,炎症反应在动脉粥样硬化的形成中是不可避免的;高尿酸水平易引起尿酸盐结晶沉积于血管壁,直接损伤血管内膜,加重动脉硬化并引起内膜炎症反应,促进血小板黏附聚集,促发冠状动脉内血栓形成;高尿酸可以刺激血管紧张素 II 生成,进而引起血管平滑肌的氧化应激^[15]。

尿酸对机体的作用复杂,虽然目前高血尿酸对于冠状动脉钙化的发生发展的作用尚有争议,但就目前的研究结果来看,尿酸过高不仅引起血脂代谢异常,还引起内皮功能紊乱,促进炎症反应,血尿酸也被认为是急性肾损伤的危险因素,它可以影响肾血流量的自身调节和肾小球滤过率,尿酸盐沉积在

(下转第 142 页)

啉的疗效,同时具有不良反应发生率低及口服方便等优点^[1]。卡培他滨口服后在体内代谢为 5-氟-2-脱氧尿苷酸单磷酸(FdUMP)和 5-氟尿苷三磷酸(FUTP),结合抑制 2'-脱氧尿(嘧啶核)苷酸形成胸核苷酸,抑制细胞分裂 DNA 复制从而发挥抗癌作用。

本研究发现,应用XELOX 方案化疗患者化疗后,临床有效率为 62.1%,与应用 FOLFOX4 方案化疗组相比,差异具有统计学意义。在降低血清肿瘤标志物浓度方面,两组间无统计学差异。而在化疗后患者不良反应发生率方面,应用 XELOX 方案化疗组有着较 FOLFOX4 化疗组更低的胃肠道副反应,可更好地提高患者的生活质量。同时,卡培他滨口服简单,可在门诊接受治疗,减少患者住院时间,耐受良好。

因此,XELOX 方案可作为进展期无法手术胃癌患者的有效化疗方案。然而,在临床工作中,医生仍

要以患者的自身情况作为选择化疗方案的重要考量指标,力争为患者制定个体化的化疗方案。

参考文献:

- [1] 郭卫红,宋宏先,尚飞燕.胃癌患者血清肿瘤坏死因子- α 及肿瘤坏死因子可溶性受体 I 检测意义[J].山西医药杂志, 2011,40(3): 244
- [2] 王海鹏,田小林.不同化疗方案治疗晚期胃癌的疗效及安全性评价[J].广西医学,2010,32(3):287
- [3] 孙震,杨肖军,程伏林,等.新辅助化疗 FOLFOX4 方案治疗进展期胃癌的临床疗效[J].肿瘤防治研究,2014,41(7):803
- [4] 郑积华,周娟,谢波,等.不同化疗方案治疗老年晚期胃癌患者的疗效和安全性比较[J].实用医学杂志,2014,30(13):2086
- [5] 陈柏芳.不同化疗方案治疗胃癌的临床研究[J].中国医药导报, 2011,8(24):30
- [6] 陈静,林源,段玉琴,等.不同化疗方案治疗老年晚期胃癌的临床研究[J].中国基层医药, 2010,17(17):2365
- [7] 张瑞雪,闫涵,王民,等.XELOX 方案与 FOLFOXs 方案治疗中国晚期胃癌患者的 Meta 分析[J].首都医科大学学报, 2013,34(3):422

(2014-09-16 收稿)

(上接第 135 页)

肾小管、肾盂或输尿管引起尿潴留而造成肾脏损害,因此应积极控制血尿酸。

研究表明冠心病患者中血尿酸升高和胆红素降低均与冠状动脉钙化有关,它们可能均为冠状动脉钙化的独立危险因素。本研究是单中心回顾性研究,钙化组和非钙化组比例差别较大,应进一步行多中心大样本的研究,减少偏倚。另外利尿剂对尿酸升高及冠状动脉狭窄程度有一定影响,也需进一步研究。

参考文献:

- [1] 罗玮. 冠状动脉钙化的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(17): 2644
- [2] 周业波,陆峥飞,齐永芬.糖尿病与血管钙化[J].中国动脉硬化杂志,2009,17(3):241
- [3] Kimm H, Yun J E, Jo J, et al. Low serum bilirubin level as an Independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women[J]. Stroke, 2009, 40(11): 3422
- [4] Horsfall L J, Nazareth I, Petersen I. Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort[J]. Circulation, 2012, 126(22): 2556
- [5] Schwertner H A, Jackson W G, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease[J]. Clin Chem, 1994, 40(1): 18
- [6] De Ba ran an O, Rao M, Ferris C D, et al. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002,

99(25): 16093

- [7] 林青,熊尚全,许少锋,等.胆红素及氧化修饰低密度脂蛋白与冠心病的关系[J].临床心血管病杂志, 2002, 18(5): 204
- [8] 赵韧,李小虎,程自平,等.血清胆红素水平与冠脉病变的关系[J].安徽医学,2014,35(1): 12
- [9] Franchini M, Targher G, Lippi G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons[J]. Adv Clin Chem 2010,50: 47
- [10] Leopold J A, Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(7): 1332
- [11] Brodov Y, Behar S, Goldenberg I, et al. Usefulness of combining serum uric acid and C-reactive protein for risk stratification of patients with coronary artery disease (Bezafibrate Infarction Prevention [BIP] study)[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 194
- [12] Atar A I, Yilmaz O C, Akin K, et al. Serum uric acid level is an Independent risk factor for presence of Calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(2): 139
- [13] Neogi T, Terkeltaub R, Ellison R C, et al. Serum urate is not associated with coronary artery calcification: the NHLBI family heart study[J]. J Rheumatol, 2011, 38(1): 111
- [14] Coutinho T D, Turner S T, Peyser P A, et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(1): 83
- [15] Johnson R J, Kang D H, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease[J]. Hypertension, 2003, 41(6): 1183

(2014-08-29 收稿)