

· 临床研究 ·

绝经期后女性高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系

李 俐, 董颖雪, 王俊杰, 毋 健, 刘 俊*

(大连医科大学附属第一医院心内科, 大连 116021)

【摘要】目的 探讨绝经期后女性高尿酸血症与颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 连续入选2012年1月至7月于大连医科大学附属第一医院体检时发现血脂异常并同意行颈部血管超声检查的绝经期后女性患者196例。其中, 156例经颈部血管彩色多普勒超声诊断为颈动脉粥样硬化、斑块形成(A组), 其余40例无粥样硬化(B组)。比较两组的年龄、血压、合并疾病情况、体质量指数(BMI)、雌二醇(E2)、血糖、血肌酐、血脂水平和尿酸水平的差异。**结果** A组血尿酸水平明显高于B组[(455.32 ± 54.67) vs (374.32 ± 45.76) μmol/L, $P=0.02$]; A组低密度脂蛋白胆固醇水平明显高于B组[(4.41 ± 0.84) vs (4.11 ± 0.81) mmol/L, $P=0.04$]。尿酸水平与甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关($r=0.315$, $r=0.214$), 与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关($r=-0.243$)。A组中高尿酸组低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平高于正常尿酸组[(4.49 ± 0.81) vs (4.26 ± 0.79) mmol/L, $P=0.04$; (2.66 ± 0.34) vs (2.45 ± 0.39) mmol/L, $P=0.02$]; HDL-C水平低于正常尿酸组[(1.09 ± 0.39) vs (1.21 ± 0.40) mmol/L, $P=0.03$]。**结论** 绝经后女性颈动脉粥样硬化的发生, 除目前已知与血脂异常密切相关外, 也与尿酸水平密切相关。

【关键词】 动脉粥样硬化; 绝经期后女性; 高尿酸血症

【中图分类号】 R543.4; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00092

Relationship of hyperuricemia with carotid atherosclerosis in postmenopausal women

LI Li, DONG Ying-Xue, WANG Jun-Jie, WU Jian, LIU Jun*

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116021, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between hyperuricemia and carotid artery atherosclerosis in postmenopausal women. **Methods** A total of 196 consecutive postmenopausal patients with dyslipidemia and receiving carotid artery ultrasonography in First Affiliated Hospital, Dalian Medical University from January to June 2012 were enrolled in this study. Among them, 156 patients were diagnosed with atherosclerosis and carotid atherosclerotic plaque (group A) identified by color Doppler ultrasound examination, and the other 40 cases had no atherosclerosis (group B). The age, blood pressure, body mass index (BMI), blood estradiol (E2), blood glucose, blood lipid and uric acid levels were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the age, blood pressure, blood glucose, blood levels of triglycerides and high-density lipoprotein, BMI value and E2 levels between the two groups. However, group A had significantly higher uric acid [(455.32 ± 54.67) vs (374.32 ± 45.76) μmol/L, $P=0.02$] and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) [(4.41 ± 0.84) vs (4.11 ± 0.81) mmol/L, $P=0.04$] than group B. Uric acid levels showed positive correlation with triglycerides and LDL-C respectively ($r=0.315$, $r=0.214$), but negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r=-0.243$). Among the 124 patients with hyperuricemia out of group A, they had significantly higher levels of LDL-C [(4.49 ± 0.81) vs (4.26 ± 0.79) mmol/L, $P=0.04$] and triglycerides [(2.66 ± 0.34) vs (2.45 ± 0.39) mmol/L, $P=0.02$], and significantly lower level of HDL-C [(1.09 ± 0.39) vs (1.21 ± 0.40) mmol/L, $P=0.03$] when compared with the patients with normal uric acid level from group A. **Conclusion** Besides blood lipid, uric acid level is closely related with the carotid atherosclerosis in postmenopausal women.

【Key words】 carotid atherosclerosis; postmenopausal women; hyperuricemia

绝经后女性动脉粥样硬化的危险性显著增加, 女性尿酸水平与动脉粥样硬化的关系也越来越受到密

切关注^[1]。此外, 研究发现绝经期后女性血尿酸水平增加, 但目前关于绝经期后女性尿酸水平与动脉

粥样硬化发生率之间的关系尚不清楚^[2]。本文针对绝经后女性这一特殊群体的颈部血管AS发生率与血尿酸水平的关系进行研究,以探讨血尿酸水平对绝经后女性AS发生情况的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2012年1月至2012年7月在大连医科大学附属第一医院体检时发现高脂血症、同意行颈部血管多普勒超声检查、自然绝经一年以上的女性患者共196例。其中,156例经颈部血管彩色多普勒超声诊断为颈动脉粥样硬化、斑块形成(A组),其余40例未发现动脉粥样硬化(B组)。所有入选患者均除外精神疾病、恶性肿瘤、肝肾功能异常,且凡有可能引起继发性高尿酸血症的慢性疾病(如结缔组织疾病、慢性肾小球肾炎、慢性肾功能不全等)的患者和应用能影响尿酸代谢的药物(如解热镇痛剂、细胞抑制剂、利尿剂等)的患者亦未纳入本研究。

高尿酸血症的标准:根据我国2009年无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议专家共识指南,正常嘌呤饮食状态下女性尿酸升高的标准为 $>357\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 颈动脉粥样硬化的检测

受试者取平卧位,头颅偏向检查对侧,采用美国GE公司ViVd 7型彩色多普勒超声显像仪,探头频率为80MHz,在距颈动脉分叉10mm处测定颈动脉后壁内膜中层厚度。每位受试者均测量双侧颈总动脉厚度及有无粥样硬化,每侧测量两次,取两侧4个测量值的平均值作为颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, IMT)。IMT $>10\text{mm}$ 为内膜增厚;颈动脉系统的任意一个血管节段存在突入管径的回声结构,局部IMT $>12\text{mm}$ 判断为斑块形成。

1.3 实验室检查

所有入选患者于清晨、空腹采取肘静脉血。血清尿酸水平采用酶法在日立全自动生化分析仪检测,连测3d、取平均值。雌二醇(E2)采用美国Beckman化学免疫发光法测定。测血脂方法:检测仪器为全自动生化分析仪,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)采用酶法,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)采用均相法,操作方法按试剂盒说明进行。

同时测量身高、体质量,计算体质量指数、安静状态下血压,血脂、血糖、测定采用日本OLYMPUS全自动生化仪,血压采用台式血压计测量(无锡市医疗设备厂生产,GB3053-93型)。

1.4 统计学处理

采用SPSS13.0统计软件,计量资料用均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。相关性采用Pearson分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共196例患者入选。其中,156例患者经颈部血管超声证实存在动脉粥样硬化,余40例患者未发现颈部血管动脉粥样硬化。两组患者的年龄(岁)、腰围、体质量指数、收缩压和舒张压水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组中缺血性脑血管疾病和冠心病家族史患者差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 两组实验室检查指标水平比较

A组高尿酸血症比例(79.6%)明显高于B组(57.5%),血尿酸水平差异有统计学意义($P = 0.02$)。A组LDL-C水平明显高于B组。两组TC水平、HDL-C水平、TG水平、血糖、肌酐以及E2水平差异均无统计学意义($P > 0.05$;表2)。

2.3 高尿酸血症与糖脂代谢的关系

将196例患者进行Pearson相关性分析,结果提示,尿酸水平与TG和LDL-C呈正相关(分别 $r = 0.315$, $r = 0.302$),而与HDL-C呈负相关($r = -0.243$)。其与胆固醇、血糖、无明显相关性。

2.4 颈动脉粥样硬化患者实验室检查指标水平

颈动脉粥样硬化患者中高尿酸患者124例,其LDL-C水平和TG水平均显著高于尿酸32例正常者,差异有统计学意义(分别 $P = 0.04$, $P = 0.02$)。而其HDL-C水平低于正常组,差异有统计学意义($P = 0.03$)。与正常组比较,其TC及空腹血糖水平差异均无统计学意义($P > 0.05$;表3)。196例患者中高尿酸血症患者动脉粥样硬化的发生率明显高于血尿酸正常者(124/149 vs 32/47, $P = 0.01$)。

3 讨论

动脉粥样硬化是心血管较常见的一种病理生理过程,颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着共同的发病过程^[3]。对颈动脉进行超声检查及动脉粥样硬化危险因素的相关研究有利于尽早地发现和防治冠心病。

表1 两组患者一般情况比较
Table 1 General data of the subjects

| 组别 | n | SBP(mmHg) | DBP(mmHg) | 缺血性脑血管疾病(n) | 冠心病家族史(n) | BMI(kg/m ²) | 年龄(岁) |
|----|-----|---------------|--------------|-------------|-----------|-------------------------|--------------|
| A组 | 156 | 27.86 ± 9.26 | 85.63 ± 8.14 | 19 | 13 | 24.15 ± 4.35 | 55.27 ± 6.54 |
| B组 | 40 | 126.75 ± 9.18 | 84.61 ± 8.61 | 5 | 3 | 24.29 ± 4.75 | 54.67 ± 6.49 |

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; BMI: 体质量指数

表2 两组患者实验室检查情况比较
Table 2 Laboratory examination results of the subjects($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | A组(n = 156) | B组(n = 40) |
|---------------|----------------|----------------|
| 血尿酸(μmol/L) | 455.32 ± 54.67 | 374.32 ± 5.76* |
| 肌酐(μmol/L) | 340.37 ± 38.17 | 338.43 ± 39.30 |
| HDL-C(mmol/L) | 41.15 ± 0.42 | 1.18 ± 0.39 |
| LDL-C(mmol/L) | 4.41 ± 0.84 | 4.11 ± 0.81* |
| TC(mmol/L) | 6.82 ± 0.58 | 6.79 ± 0.59 |
| TG(mmol/L) | 2.45 ± 0.36 | 22.43 ± 0.37 |
| E2(ng/L) | 12.87 ± 7.63 | 13.05 ± 7.86 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 5.44 ± 0.46 | 5.62 ± 0.51 |

注: HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; E2: 雌二醇。与A组比较, *P < 0.05

表3 颈动脉粥样硬化患者中高尿酸组与正常组实验室检查情况比较

Table 3 Laboratory examination results of patients with hyperuricemia and normal uric acid level in carotid atherosclerotic plaque group ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 高尿酸组(n = 124) | 正常组(n = 32) |
|---------------|---------------|--------------|
| HDL-C(mmol/L) | 41.09 ± 0.39 | 1.21 ± 0.40* |
| LDL-C(mmol/L) | 4.49 ± 0.81 | 4.26 ± 0.79* |
| TC(mmol/L) | 6.81 ± 0.61 | 6.75 ± 0.62 |
| TG(mmol/L) | 2.66 ± 0.34 | 2.45 ± 0.39* |
| 空腹血糖 | 5.46 ± 0.52 | 5.21 ± 0.49 |

注: HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯。与高尿酸组比较, *P < 0.05

NHANES研究发现高尿酸血症者年心血管疾病有关的死亡风险增加2倍^[4]。有趣的是, 女性显示更好的相关性, 且Framingham研究只在女性患者中发现了相关关系, NHANES I和ARIC研究也提示在女性患者中具有更高的相关风险^[5]。本研究通过对老年女性高脂血症患者的观察发现, 老年女性高脂血症患者颈部动脉粥样硬化的发生率较高(156/196, 79.64%)。除了以往研究证实的LDL-C增高与老年女性动脉粥样硬化症相关外(P = 0.04), 高尿酸血症是绝经期后女性动脉硬化发病的重要危险因素(P = 0.02)。

3.1 高尿酸血症与动脉粥样硬化的关系

本研究结果发现, 在绝经期女性中高尿酸血症是动脉硬化发病的危险因素之一; 而缺血性脑病家族史、高TG血症与颈动脉硬化发病无相关性。心血管疾病与高尿酸相关已得到流行病学研究证实^[6]。颈动脉硬化与冠状动脉粥样硬化明显相关^[7]。既往

研究认为, 绝经期后女性动脉粥样硬化的出现主要与雌激素水平下降及由此引发的血脂异常等有关, 而本研究证实了高尿酸血症是此类患者动脉硬化发病的重要危险因素。

在动脉粥样硬化形成的过程中, 尿酸直接促进动脉粥样硬化的形成并加速其发展, 其机制: (1) 尿酸生成增多即氧自由基也相应增多, 从而参与血管炎症反应; (2) 尿酸溶解度较低, 尿酸盐结晶易析出沉积于血管壁; 激活血小板黏附、聚集, 促使血小板血栓形成^[8]; (3) 高尿酸可促进血管平滑肌增生, 在血管平滑肌细胞内通过激活核转录因子(NF)-κB而激活单核细胞趋化因子, 或直接刺激单核细胞释放白介素和肿瘤坏死因子等, 促进动脉硬化发生; (4) 高尿酸可促进LDL-C的氧化和脂质的过氧化^[9]。

3.2 血脂与血尿酸的相关性

国内外流行病学资料显示, 血尿酸和TG之间有一定相关性, 发现基础TG是未来高尿酸血症的独立预测因素^[10]。本研究证实, 高尿酸血症患者TG水平比尿酸正常者有增高倾向, 且差异有统计学意义。既往也有研究发现, 尿酸与TG之间相互影响机制和相互因果关系并不明确^[11]。升高的尿酸可促进LDL-C的氧化和脂质的过氧化^[12-13]。后者在动脉粥样硬化形成过程中起关键作用^[14-15]。与以往研究相同^[16], 本研究也发现高尿酸血症患者LDL-C水平明显高于血尿酸正常者, HDL-C水平低于正常组, 差异有统计学意义。HDL-C具有抗氧化、抗炎和抗血栓形成的作用, 同时也参与胆固醇在肝脏的逆转录过程, 可抑制动脉粥样硬化及心血管疾病的发生发展^[17]。HDL-C降低使其防止动脉硬化的保护作用减弱^[18]。本研究证实, 高尿酸血症患者动脉粥样硬化的发生率明显高于血尿酸正常者, 提示血尿酸与血脂可能存在联合作用, 从而加速心血管疾病的发生发展。

3.3 绝经后女性尿酸改变

本研究还证实, 绝经期后女性的尿酸水平明显高于正常值。有人指出, 雌激素具有促尿酸排泄作用, 妇女绝经后血尿酸水平急剧升高; 也可能女性高尿酸血症和心血管疾病相关性的明显增加是由于

性别间血管的内在特性不同所致;更可能是,女性绝经期后血尿酸水平急剧变化为心血管疾病危险因素增加创造了一个明显的划分界限。

随着年龄的增加,机体各内分泌腺体的功能均存在不同程度的减退。近年研究证实雌激素在改善体液尿酸代谢和促进肾小管排泄尿酸方面有良好作用,雌激素缺乏,上述作用消失,致尿酸排泄发生障碍。Rao等^[2]发现,雌激素治疗能够降低尿酸水平。因此,当女性45岁以后逐渐进入更年期,特别是绝经后,雌激素水平降低,导致血清尿酸水平直线上升。本研究两组患者同为绝经后女性,在E2水平差异无统计学意义的前提下,观察组高尿酸者占39.67%,提示老年女性高尿酸成为继内源性雌激素分泌下降之后又一影响动脉粥样硬化发生的重要因素。绝经后女性冠心病的发病率剧增,为绝经前4倍以上^[19]。对此,提示除了传统控制血压、血糖、血脂、控烟基础上,亦应注意在绝经期后女性加强对高尿酸血症的管理,全面针对动脉粥样硬化危险因素进行管理控制。

除目前已知的血脂异常外,绝经后女性颈动脉粥样硬化的发生与尿酸密切相关。因此,对于老年女性,在临床实践中要重视动脉粥样硬化患者的尿酸水平,积极地、全面地控制动脉粥样硬化症的多重危险因素。

【参考文献】

[1] Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(12): 1411-1414.

[2] Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(13): 8604-8608.

[3] O'Leary DH, Polak JF, Kronm al RA, *et al.* Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study[J]. *Stroke*, 1992, 23 (12): 1752-1760.

[4] Herrington DM, Fong J, Sempos CT, *et al.* Comparison of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) cohort with women with coronary disease from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) [J]. *Am Heart J*, 1998, 136(1): 115-124.

[5] Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, *et al.* Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Stroke*, 2012, 43(1): 103-108.

[6] Hayden MR, Tyasi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle[J]. *Nutr Metob*, 2004, 19(1): 101-105.

[7] 周慧青, 孙宁玲, 杨松娜, 等. 颈动脉粥样斑块及内中膜厚度与冠心病的关系[J]. *高血压杂志*, 2000, 8(4): 287-288.

[8] Kanellis J, Watanabe S, Li JH, *et al.* Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells *via* mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1287-1293.

[9] DeS cheerder IK, vande Kraay AM, Lamers JM, *et al.* Myocardial malodialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(4): 392- 395.

[10] Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, *et al.* Prevalence of hypericemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country[J]. *BMC Public Health*, 2004, 25(1): 9-17.

[11] Balasubamanian T. Uric acid or I-methyl uric acid in the urinary bladder increases serum glucose, insulin, true triglyceride, and total cholesterol levels in Wistar rats[J]. *Sci World J*, 2003, 5(3): 930-936.

[12] 刘挺松, 吴宗贵, 江时森, 等. 2型糖尿病患者血尿酸水平与心功能不全的关系研究[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(11): 1057.

[13] 郭利平. 厄贝沙坦治疗高血压合并高尿酸血症 90 例疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23(10): 1013.

[14] DeS cheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM, *et al.* Myocardial malodialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(4): 392- 395.

[15] 谷现恩, 肖 飞, 尹志农. 高尿酸血症与糖脂代谢的相关性分析[J]. *中国临床医生*, 2011, 39(4): 45-47.

[16] 杨 雷, 王宾友, 刘 雅, 等. 成都地区社区居民高尿酸血症与糖脂代谢关系的研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2010, 33(9): 23-26.

[17] Coca A, Cea-Calvo L, Lozano JV, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease in Spanish hypertensive women[J]. *The RIMHA Study Rev Esp Cardiol*, 2009, 62(9): 1022-1031.

[18] 栾艳霞. 106 例老年冠心病患者血清 h-CRP、IMT 检测及其相关性分析[J]. *山东医药*, 2010, 50(23): 61-62.

[19] 李 岩, 赵 冬. 中国女性心血管疾病流行趋势与治疗概况[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2009, 8(3): 213-215.

(编辑: 王雪萍)