

## · 肾脏病与心血管专题 ·

# 尿酸联合脂蛋白 a 预测动脉粥样硬化 高危人群肾动脉狭窄

夏鹏 邱玲 曾勇 陈丽萌 曾学军 李雪梅 李学旺

**【摘要】** 目的 研究动脉粥样硬化高危人群中尿酸和脂蛋白 a[Lp(a)]预测动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)的价值。方法 回顾性分析 2008 年 10 月至 2011 年 4 月在北京协和医院怀疑为 ARAS,并接受肾动脉造影的 190 例患者的临床资料,其中 89 例诊为 ARAS;部分患者同时接受了冠脉造影。对照组为年龄、性别匹配的 180 例同期本院常规体检人群。收集一般临床资料、尿酸(UA)、Lp(a)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、Scr 和 C 反应蛋白(CRP)等。分析 ARAS 患者的临床特点和相关危险因素,并利用二元 Logistic 回归分析尝试建立在高危人群中预测 ARAS 的临床决策工具。结果 ARAS 患者的 Scr、UA、Lp(a)和 CRP 水平显著地高于健康体检人群。高度怀疑 ARAS 或同时伴有冠状动脉病变而行肾动脉造影患者中,确诊 ARAS 组与非 ARAS 组生化指标、血脂、UA 和肾功能差异均无统计学意义。二元 Logistic 回归分析显示,UA>344  $\mu\text{mol/L}$  是 ARAS 发病的独立相关因素;且当 UA>344  $\mu\text{mol/L}$  和 Lp(a)>242 mg/L 时,预测 ARAS 的特异性达 96%,阳性似然比为 5.45,  $P = 0.001$ , OR 值为 6.78, 95%CI (1.90~24.2),  $P = 0.001$ 。结论 ARAS 的高危人群中,UA 升高是 ARAS 的独立危险因素;UA 联合 Lp(a)对于预测 ARAS 有一定的临床意义。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 肾动脉梗阻; 尿酸; 脂蛋白 a; C 反应蛋白

**Combining uric acid with lipoprotein a predicts the atherosclerotic renal artery stenosis in high risk patients** XIA Peng, QIU Ling, ZENG Yong, CHEN Li-meng, ZENG Xue-jun, LI Xue-mei, LI Xue-wang. Department of Nephrology, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

XIA Peng and QIU Ling are the first authors who contributed equally to the article

Corresponding author: CHEN Li-meng, Email: climeng2000@yahoo.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the value of uric acid (UA) combined with lipoprotein a [Lp(a)] in prediction of atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) in high risk population with atherosclerosis. **Methods** A total of 190 patients who were highly suspected for ARAS and received renal artery angiography in Peking Union Medical College Hospital from October 2008 to April 2011 were enrolled in the study. Among these patients, 120 were diagnosed as coronary arterial disease (CAD) by coronary artery angiography and 89 were diagnosed as ARAS. The control group included 180 people undergoing routine healthy examination in our hospital. The basic information and lab results such as UA, Lp (a), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), HDL, LDL, Scr and C-reactive protein (CRP) were collected. Logistic regression analysis was used to identify possible risk factors of ARAS and to establish a new tool to predict ARAS in the high risk

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.05.004

基金项目:国家自然科学基金(30971369,81170674);人事部回国人员优秀项目;国家重点基础研究发展规划(973 计划,2012CB51780X)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院肾内科(夏鹏、陈丽萌、李雪梅、李学旺),检验科(邱玲),普通内科(曾学军),心内科(曾勇)

夏鹏和邱玲对本文有同等贡献,均为第一作者

通信作者:陈丽萌,Email:climeng2000@yahoo.com.cn

population. **Results** The levels of Scr, UA, Lp (a) and CRP in ARAS cases were significantly elevated compared to control people. For high risk population, there were no significant differences in Scr, lipids, UA and CRP between ARAS cases and non-ARAS cases. Logistic regression analysis showed that UA level >344  $\mu\text{mol/L}$  was correlated to ARAS independently. Using UA level >344  $\mu\text{mol/L}$  and Lp (a) level >242 mg/L as a predicting marker for ARAS in high risk population, the specificity was 96.0%, the positive likelihood ratio was 5.45 ( $P=0.001$ ), and the odds ratio was 6.78, 95% CI (1.90~24.2) ( $P=0.001$ ). **Conclusions** In high risk population, the UA may be an independent correlating factor of ARAS. Combining UA with Lp(a) can predict the ARAS.

**【Key words】** Atherosclerosis; Renal artery obstruction; Uric acid; Lipoprotein a; C-reactive protein

动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)是中老年患者肾血管性高血压和慢性肾功能不全的重要原因。大于 60 岁的人群患病率为 25%~30%; 大于 75 岁则高达 40%~60%<sup>[1]</sup>。高血压、糖尿病、脂代谢紊乱、吸烟和高龄等是常见的危险因素<sup>[2]</sup>。近年来,一些生化指标与 ARAS 的关系逐渐成为关注的热点,如脂蛋白 a [Lp (a)]、C 反应蛋白(CRP)和尿酸等,但结果有差异<sup>[2-3]</sup>。本研究通过横断面病例对照研究,观察动脉粥样硬化高危人群中,尿酸和 Lp(a)预测 ARAS 的价值,为临床提供参考资料。

### 对象与方法

1. 对象: 2008 年 10 月至 2011 年 4 月在北京协和医院接受过肾动脉造影的病例为对象。收集基本临床资料和主要生化指标:Scr、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)、Lp(a)和 CRP 等。病例排除标准:(1) 既往确诊为肾动脉狭窄;(2) 无血脂资料。对照组为 2008 年 6 月至 2009 年 2 月在本院常规体检的 60 岁以上人群 180 例。

2. 方法: ARAS 诊断标准为管径狭窄  $\geq 50\%$ ; 冠状动脉粥样硬化狭窄标准为管径狭窄  $\geq 50\%$ 。分析经肾动脉造影证实的 ARAS 患者的临床特点,分别与年龄匹配体检人群、怀疑 ARAS 但肾动脉造影阴性患者比较上述生化指标的差异。比较 ARAS 伴冠状动脉狭窄患者与单纯冠脉狭窄患者之间的差异。分析 ARAS 相关因素。根据分析结果,选择 UA 和 Lp(a)作为预测指标,当其水平同时大于本人均均值时认为可预测 ARAS 的发生,计算其诊断试验的验证指标。

3. 统计分析: 以统计软件 SPSS 17.0 进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验。分析 ARAS 的相关因素时采用二元 Logistic 回归分析。以四格表分析预测 ARAS 的工具的特异性、相对危险度和阳性似然比等。

### 结 果

1. 患者资料: 190 例接受肾动脉造影的高危患者中,89 例(46.8%)确诊为 ARAS,平均年龄(65.3 $\pm$ 14.0)(15~85)岁,男 44 例,女 45 例。ARAS 患者的 Scr、CRP、Lp(a)及 UA 均显著高于体检人群对照组,但 TC、HDL、LDL 等指标低于对照组,见表 1。89 例 ARAS 患者和 101 例非 ARAS 患者比较,上述指标差异无统计学意义,见表 2。接受肾动脉造影的 190 例患者中,120 例为冠脉狭窄患者,其中 50 例同时存在 ARAS,患者平均年龄(69.7 $\pm$ 7.9)岁。这 50 例 ARAS 冠脉狭窄患者的

表 1 89 例 ARAS 患者与 180 例体检对照人群主要指标比较

项目	ARAS	体检人群对照	P 值
年龄(岁)	65.3 $\pm$ 14.0	62.2 $\pm$ 9.6	0.061
男/女	44/45	95/85	0.607
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	104.2 $\pm$ 39.9	89.4 $\pm$ 18.0	0.001
TC(mmol/L)	4.58 $\pm$ 1.10	5.18 $\pm$ 1.04	<0.001
TG(mmol/L)	1.70 $\pm$ 1.69	1.90 $\pm$ 1.64	0.338
HDL(mmol/L)	1.11 $\pm$ 0.26	1.21 $\pm$ 0.31	0.008
LDL(mmol/L)	2.78 $\pm$ 0.93	3.28 $\pm$ 0.87	<0.001
ApoA(g/L)	1.32 $\pm$ 0.23	1.47 $\pm$ 0.24	<0.001
ApoB(g/L)	0.85 $\pm$ 0.25	1.02 $\pm$ 0.22	<0.001
CRP(mg/L) <sup>a</sup>	4.63 $\pm$ 3.62	2.00 $\pm$ 2.23	<0.001
Lp(a)(mg/L)	259.9 $\pm$ 256.8	158.6 $\pm$ 194.6	0.001
UA( $\mu\text{mol/L}$ ) <sup>b</sup>	357.5 $\pm$ 98.2	324.0 $\pm$ 73.9	0.008

注: <sup>a</sup>: 对照组为 176 例; <sup>b</sup>: ARAS 组为 78 例

表2 89例 ARAS 与 101例非 ARAS 患者主要指标比较

项目	ARAS	非 ARAS	P 值
年龄(岁)	65.3±14.0	66.4±11.8	0.568
男/女	44/45	47/54	0.690
Scr(μmol/L)	104.2±39.9	110.5±95.9	0.549
TC(mmol/L)	4.58±1.10	4.57±0.91	0.902
TG(mmol/L)	1.70±1.69	1.58±0.83	0.551
HDL(mmol/L)	1.11±0.26	1.13±0.28	0.502
LDL(mmol/L)	2.78±0.93	2.82±0.80	0.741
ApoA(g/L)	1.32±0.23	1.34±0.26	0.528
ApoB(g/L)	0.85±0.25	0.85±0.23	0.970
CRP(mg/L)	4.64±3.62	4.34±3.69	0.583
Lp(a)(mg/L)	259.9±256.8	227.0±245.9	0.368
UA(μmol/L) <sup>a</sup>	357.5±98.2	330.2±95.4	0.082

注:<sup>a</sup>:ARAS 为 78 例,非 ARAS 为 76 例

LDL 水平显著低于其余 70 例非 ARAS 冠脉狭窄患者 [(2.58±0.86) 比 (2.91±0.83) mmol/L,  $P = 0.035$ ), 而年龄、性别、肾功能、血脂等指标 2 组间差异均无统计学意义。

2. ARAS 相关因素分析: 二元 Logistic 回归分析显示, 肾动脉造影组 UA 平均值 >344 μmol/L 是 ARAS 的独立相关因素, 而年龄、性别、Scr、LDL、Lp(a) 和 CRP 与 ARAS 无显著相关性, 见表 3。

表3 二元 Logistic 回归分析

变量	系数/B	P 值
年龄	-0.338	0.685
Scr	-0.88	0.830
UA	0.917	0.010
LDL	-0.287	0.401
Lp(a)	0.602	0.110
CRP	-0.019	0.959
常数	-0.338	0.342

3. UA 联合 Lp(a) 在高危人群中预测 ARAS 的价值: 本研究纳入的接受肾动脉造影的 ARAS 高危人群中, 当 UA 和 Lp(a) 的水平同时大于本人群的均值时 (UA >344 μmol/L, Lp(a) >242 mg/L), 可用作预测该人群中 ARAS 的发生。其特异性达 96.0%, 敏感性 21.8%, 阳性似然比 5.45 ( $P = 0.001$ ), OR 值 6.78, 95% CI (1.90~24.2) ( $P = 0.001$ ), 见表 4。

表4 UA、Lp(a) 预测高危人群中的 ARAS

UA+Lp(a)	肾动脉狭窄		合计
	阳性	阴性	
阳性	17	3	20
阴性	61	73	134
合计	78	76	154

## 讨 论

ARAS 是进展性疾病, 如果不及及时治疗, 肾功能会进行性恶化, 同时作为全身动脉粥样硬化的一部分, ARAS 往往导致冠心病、脑血管疾病和外周血管病, 影响患者预后<sup>[4]</sup>。本研究也观察到 ARAS 患者存在肾功能、CRP 和脂代谢的异常。近年来, 一些新的生化指标与 ARAS 的关系逐渐成为关注的热点, Lp(a) 和尿酸是最具代表性的指标, 但是因为人群的种族差异、样本量、ARAS 的诊断方法和标准差异等原因, 尚未有统一的结论。因条件所限, 本研究中的年龄匹配的体检人群对照组并未接受肾动脉造影, 故不能完全排除其中存在 ARAS 病例的可能, 我们假定他们为健康对照, 从而对结果的准确性有一定的影响。尽管如此, 我们仍观察到部分指标差异有统计学意义, 提示如果与真正健康人群相比, 这种差异可能更大。在动脉粥样硬化性疾病的高危人群中, 不论是否存在肾动脉狭窄, 均未观察到上述差异, 与文献报告相符<sup>[5]</sup>, 说明 ARAS 是全身粥样硬化性疾病在肾脏血管的体现。

尿酸是嘌呤代谢的终产物, 人类没有尿酸酶, 需要通过肾脏排出尿酸。近年高尿酸血症发病率逐年上升, 且趋年轻化。2003 年南京和本院 2005 年体检人群中, 男性高尿酸血症比例为 13.3%~13.8%, 女性为 6.0%<sup>[6]</sup>; 北京郊区平谷 7000 余例农村居民中, 高尿酸血症比例为 4.9%, 已与发达国家 2%~18% 的患病率相当<sup>[7]</sup>。尿酸是原发性高血压的危险因素, 高尿酸可直接导致原发高血压, 降低尿酸可以降低血压<sup>[8]</sup>。

Lp(a) 是动脉粥样硬化的独立危险因素, 与冠心病、脑血管动脉粥样硬化、外周动脉硬化密切相关<sup>[9-10]</sup>。然而, 在有限的文献中, 尚没有得出 Lp(a) 与 ARAS 明确相关性的结论。本研究中, ARAS 患者 Scr、CRP 和 Lp(a) 水平升高, HDL 降低, 其中 HDL 的降低不仅是动脉粥样硬化性疾

病的危险因素,也是调脂治疗的指征<sup>[11]</sup>。CRP 和 Lp(a)与动脉粥样硬化性疾病相关<sup>[9-10]</sup>,其机制可能与促进炎症反应、刺激血管内皮平滑细胞的增生有关<sup>[12-13]</sup>,此外,巨噬细胞摄取氧化的 Lp(a)后参与诱导血管壁内泡沫细胞的形成<sup>[14]</sup>。TC 和 LDL 在 ARAS 组降低可能与患者服用降脂药比例高有关。研究提示炎症反应状态下,动脉粥样硬化患者 LDL 水平的降低可能与 LDL 在细胞内的沉积相关<sup>[15]</sup>。在 ARAS 高危人群中,UA 接近正常值高限时应警惕 ARAS 的发生,联合 UA 和 Lp(a) 预测高危人群中的 ARAS,有良好的特异性和阳性预测值,从而为临床高危人群中(冠脉造影阳性)是否同时应作肾动脉造影带来一定的帮助。

本研究也存在一些不足之处,如体检人群对照组并没有经过肾动脉造影证实不存在 ARAS。如能用非侵入性的筛查手段,如 MRA 等来筛查 ARAS 患者可能更有意义。另外肾功能不全患者尿酸和 Lp(a)可能会升高<sup>[16]</sup>,但本研究中,可能由于样本量较小的原因,ARAS 与非 ARAS 患者 Scr 差异未发现统计学意义。

综上所述,本研究结果显示,与年龄匹配的体检人群相比,ARAS 患者存在较明显的代谢紊乱和炎症反应状态。在 ARAS 的高危人群中,UA 的升高是 ARAS 的独立危险因素,若同时联合 Lp(a) 检测有助于诊断 ARAS。

#### 参 考 文 献

- [1] Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 431-442.
- [2] Paraskvas KI, Hamilton G, Cross JM, et al. Atherosclerotic renal artery stenosis: association with emerging vascular risk factors. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108: c56-c66.
- [3] Zhang Y, Ge JB, Qian JY, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerotic renal artery stenosis in 1,200 Chinese patients undergoing coronary angiography. *Nephron Clin Pract*, 2006, 104: c185-c192.
- [4] Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg*, 2002, 36: 443-451.
- [5] Scoble JE, de Takats D, Ostermann ME, et al. Lipid profiles in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Nephron*, 1999, 83: 117-121.
- [6] 方卫纲, 黄晓明, 王玉, 等. 高尿酸血症在北京地区 1997 人中的患病情况及相关因素分析. *中华医学杂志*, 2006, 86: 1764-1768.
- [7] 樊晓红, 蔡建芳, 高碧霞, 等. 中国汉族人以尿白蛋白肌酐比值诊断微量白蛋白尿的界值研究. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26: 807-811.
- [8] Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*, 2006, 48: 1037-1042.
- [9] Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 598-608.
- [10] Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*, 2007, 38: 1959-1966.
- [11] Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1345-1361.
- [12] Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*, 2004, 44: 6-11.
- [13] Ichikawa T, Unoki H, Sun H, et al. Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo (a) transgenic rabbits. *Am J Pathol*, 2002, 160: 227-236.
- [14] Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein (a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27: 2094-2099.
- [15] Ruan XZ, Moorhead JF, Tao JL, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1150-1155.
- [16] Zapolski T, Wacinski P, Kondracki B, et al. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. *Kardiol Pol*, 2011, 69: 319-326.

(收稿日期:2011-09-05)

(本文编辑:李耀荣)