

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.33

❖ 论著 ❖

血尿酸、Hcy、T细胞和血脂在急性冠脉综合征患者中的表达水平及相关性分析

杨柳,熊晓波,李艳

(武汉大学人民医院检验科,湖北 武汉 430000)

【摘要】目的:探讨血尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)、T细胞和血脂在急性冠脉综合征(ACS)患者中的表达水平及其相关性。**方法:**110例ACS患者,根据诊断分为急性心肌梗死(AMI)组58例,不稳定型心绞痛(UAP)组52例,同时匹配同期体检的55名健康人群作为健康组,检测三组的UA、Hcy、T细胞亚群以及血脂水平,并对各指标的相关性进行分析。**结果:**MI组、UAP组的UA、Hcy水平均高于健康组,且AMI组更高;AMI组、UAP组的 $CD4^+CD25^+Treg$ 、 $CD4^+CD25^{high}Treg$ 水平均低于健康组,且AMI组更低($P < 0.05$)。AMI组、UAP组的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)均高于健康组,高密度脂蛋白(HDL)均低于健康组($P < 0.05$)。但AMI组与UAP组,4项血脂指标均无统计学差异($P > 0.05$)。UA水平与Hcy、TG、TC、LDL-C水平成正相关、与HDL-C水平呈负相关($P < 0.05$);Hcy水平与TG、TC、LDL-C水平成正相关、与HDL-C水平呈负相关($P < 0.05$)。**结论:**UA、Hcy、T细胞亚群以及血脂水平均与ACS患者的病情进展密切相关,且UA和Hcy水平升高与血脂代谢紊乱有关。在临床治疗中,应密切关注UA、Hcy、血脂指标变化情况,并对其进行及时干预,以预防ACS等不良心血管事件的发生。

【关键词】血尿酸;同型半胱氨酸;T细胞;血脂;急性冠脉综合征;不稳定型心绞痛;急性心肌梗死

【中图分类号】R541.4 **【文献标志码】**A

Expression and correlation of serum uric acid, Hcy, T cells and blood lipids in patients with acute coronary syndrome

YANG Liu, XIONG Xiao-bo, LI Yan

(Department of Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and correlation of serum uric acid (UA), homocysteine (Hcy), T cells and blood lipids in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** 110 patients with ACS were divided into the acute myocardial infarction (AMI) group (58 cases) and the unstable angina pectoris (UAP) group (52 cases) according to the diagnosis. At the same time, 55 healthy people were matched for the same period of physical examination as the health group. The levels of UA, Hcy, T cell subsets and blood lipids in the three groups were detected and compared, and the correlation of each index was analyzed. **Results:** The levels of UA and Hcy in the AMI group and UAP group were higher than those in the healthy group, and the levels of $CD4^+CD25^+Treg$, $CD4^+CD25^{high}Treg$ in the AMI group and UAP group were lower than those in the healthy group, and the levels of them in the AMI group were lowest ($P < 0.05$). The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL) in the AMI group and the UAP group were higher than those in the healthy group, and the level of high density lipoprotein (HDL) in the AMI group and the UAP group was lower than that in the healthy group ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the levels of TG, TC, LDL-C and HDL-C between AMI group and UAP group ($P > 0.05$). The level of UA was positively correlated with the levels of Hcy, TG, TC, LDL-C and negatively correlated with the level of HDL-C ($P < 0.05$). The level of Hcy was positively correlated with the levels of TG, TC, LDL-C and negatively correlated with the level of HDL-C ($P < 0.05$). **Conclusion:** The level of UA, Hcy, T lymphocyte subsets and blood lipids are closely related to the progression of patients with ACS, and the increase of the level of UA and Hcy are related with dyslipidemia. In clinical treatment, we should pay close attention to the changes of UA, Hcy and blood lipids indexes, and intervene them in time to prevent adverse cardiovascular events such as ACS.

【Key words】 Serum uric acid; Homocysteine; T cells; Blood lipid; Acute coronary syndrome; Unstable angina pectoris; Acute myocardial infarction

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种严重类型,多发于老年男性及绝经后女性。早发冠心病家族史、糖尿病、腹型肥胖、高脂血症等患者具有较高发病可能,是容易导致患者死亡的急性心血管疾病,包括不稳定型心绞痛(UAP)和急性心肌梗死(AMI)两种^[1]。尿酸(UA)是人体嘌呤类物质代谢的最终产物,刘锡玲^[2]研究发现,UA、血脂、纤维蛋白原等均与冠心病具有一定的相关性。王大宇等^[3]则指出,炎症和免疫反应均与ACS的发病机制具有密切关系,而同型半胱氨酸(Hcy)和T细胞均可在一定程度上促进氧化应激,介导炎症和免疫反应。而现有研究关于UA、Hcy、T细胞亚群以及血脂水平等多项指标联合检测对ACS患者的相关性研究报道甚少^[4-5]。本研究主要探讨UA、Hcy、T细胞亚群以及血脂等在ACS患者中的表达水平及其相关性,以期为其临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取武汉大学人民医院心内科2016年6月至2018年10月收治的ACS患者,总共110例,根据诊断分为急性心肌梗死(AMI)组58例,不稳定型心绞痛(UAP)组52例,所有患者均对本研究知情同意,并经本院伦理委员会审核通过。AMI组:男性37例,女性21例;年龄42~69岁,平均(53.89±7.64)岁;平均体质量指数(26.13±3.24)kg/m²。UAP组:男性31例,女性21例;年龄44~68岁,平均(54.74±7.89)岁;平均体质量指数(25.73±3.53)kg/m²。同时匹配同期体检的55名健康人群作为健康组,其中男性28例,女性27例;年龄40~70岁,平均(54.73±7.21)岁;平均体质量指数(25.89±3.47)kg/m²。AMI组、UAP组和健康组的性别、年龄等一般资料比较,差异有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合ACS相关诊断标准,包括AMI和UAP^[6];(2)发病12h内入院;(3)对照组体检状况正常;(4)肝肾功能正常。排除标准:(1)恶性血液病、活动性出血者排除;(2)急性感染性疾病或全身免疫系统疾病者排除;(3)内分泌系统疾病者排除;(4)入院前服用过促尿酸排泄药、阿司匹林、B族维生素、降脂、利尿剂、叶酸、酒精及咖啡等的患者排除。

1.3 检测方法

采取健康组人群以及ACS患者入院24h内空

腹静脉血10mL,EDTA抗凝,取5mL离心处理后取上清液,另外5mL血液注入试管中做T细胞亚群以及血脂水平检测。其中,血清UA、血脂水平采用自动生化分析仪(日本SIEMENS ADVIA 2400/1800)及其原装配套试剂盒进行检测;血清Hcy水平采用全自动化学发光免疫分析仪(日本SIEMENS ADVIA CENTUAR XP)及其原装配套试剂盒检测;T细胞亚群水平采用流式细胞仪(美国BD公司)进行检测,包括CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺CD25^{high}Treg。

1.4 统计学分析

使用SPSS 21.0软件进行统计学分析。UA、Hcy、CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺CD25^{high}Treg、TG、TC、LDL-C、HDL-C均为计量资料,使用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较使用方差分析,两两比较使用LSD-*t*检验,相关性分析使用Pearson相关性分析进行。 $P < 0.05$,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间UA、Hcy水平比较

三组间的UA、Hcy水平不同,且任意两组间的UA、Hcy不同,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。AMI组、UAP组的UA、Hcy水平均高于健康组,且AMI组更高($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组间UA、Hcy比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	UA	Hcy
UAP($n=52$)	341.7770.19**	15.494.81**
AMI($n=58$)	399.8381.52*	18.725.36*
健康组($n=55$)	227.6860.40	10.253.07
F值	323.019	175.083
P值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与健康组相比;# $P < 0.05$,与AMI组相比。

2.2 三组间T细胞亚群比较

三组间的CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺CD25^{high}Treg水平不同。且任意两组间的CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺CD25^{high}Treg不同,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。AMI组、UAP组的CD4⁺CD25⁺Treg、CD4⁺CD25^{high}Treg均低于健康组,且AMI组更低($P < 0.05$)。见表2。

表2 三组间T细胞亚群比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg	CD4 ⁺ CD25 ^{high} Treg
UAP($n=52$)	9.322.18**	1.500.61**
AMI($n=58$)	7.231.71*	1.190.77*
健康组($n=55$)	12.594.03	1.810.95
F值	188.491	50.008
P值	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与健康组相比;# $P < 0.05$,与AMI组相比。

2.3 三组间血脂比较

三组的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平不同,AMI 组、UAP 组的 TG、TC、LDL-C 均高于健康组,HDL-C 均低于健康组($P < 0.05$)。但 AMI 组、UAP 组间的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 则无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 三组间血脂比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	TG	TC	LDL-C	HDL-C
UAP($n=52$)	1.870.74*	4.421.33*	2.491.06*	0.940.44*
AMI($n=58$)	2.511.02*	4.511.35*	2.551.11*	1.020.47*
健康组($n=55$)	1.200.52	3.770.95	2.080.81	1.240.73
F 值	103.188	144.836	68.626	45.976
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$,与健康组相比。

2.4 相关性分析

经 Pearson 相关性分析,UA 与 Hcy、TG、TC、LDL-C 成正相关、与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$);Hcy 与 TG、TC、LDL-C 成正相关、与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$);T 细胞亚群的 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 则与 UA、Hcy、TG、TC、LDL-C、HDL-C 均无相关性($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 相关性分析表值

指标	r 值	t 值	P 值
UA 与 Hcy	0.302	3.292	0.001
UA 与 TG	0.262	2.821	0.006
UA 与 TC	0.318	3.486	0.001
UA 与 LDL-C	0.238	2.547	0.012
UA 与 HDL-C	-0.225	-2.400	0.018
Hcy 与 TG	0.221	2.355	0.020
Hcy 与 TC	0.209	2.221	0.028
Hcy 与 LDL-C	0.285	3.090	0.003
Hcy 与 HDL-C	-0.314	3.437	0.001

3 讨论

ACS 的发病机制较为复杂,其发生受饮食习惯、高血压、快节奏的生活方式等多种因素影响。ACS 病理基础为冠脉阻塞后心肌短期内缺氧、缺血,与凝血功能异常、血小板活化、血栓形成、动脉粥样硬化斑块破裂、炎症反应等密切相关,临床症状各异,轻重不一,可导致患者出现心力衰竭、甚至猝死^[7]。ACS 包括 AMI 和 UAP 两种类型,两者的疼痛部位、性质、放射、区域相似,但 AMI 常发生在休息时,无明显的即时诱发因素,疼痛时间较长,疼痛性质多为压榨性,剧烈难忍,舌下含化硝酸甘油不易缓解疼痛,疼痛范围较广,常伴有烦躁不安等,甚至有濒死

之感,临床症状更加严重。既往大量研究证实,发病率呈现逐渐升高趋势,且逐渐趋于年轻化,其发病率占冠心病的 30%,住院率及病死率均较高,但现阶段临床上对于 ACS 的发生及发展缺少灵敏的实验室检查指标^[8-9]。本研究探讨了 UA、Hcy、 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 、TG、TC、LDL-C、HDL-C 在 ACS 患者以及健康人群血液中的表达水平及其指标间的相关性,并取得了较好的结果。

UA 是体内嘌呤代谢的终产物,熊永红等^[10]通过回顾性研究指出,UA 升高是 ACS 患者发生院内死亡和 1 年内再发 ACS 的独立危险因素,近年来受到越来越多的关注。Hcy 为蛋氨酸代谢过程中的重要中间产物,已被视为血栓形成、动脉粥样硬化等心血管疾病的独立危险因素^[11]。本研究结果显示,三组间的 UA、Hcy 水平不同,且任意两组间的 UA、Hcy 不同,AMI 组、UAP 组的 UA、Hcy 均高于健康组,且 AMI 组更高,说明随着 ACS 患者病情加重,UA、Hcy 水平均出现显著增高。其中,UA 的升高考虑与各种病因造成心脏组织供血不足,出现缺氧后,ATP 发生耗竭使得苷酸降解旁路嘌呤得以激活,进而产生过量的尿酸盐,使得 UA 在 ACS 患者中均呈高水平表达。UA 高表达,将进一步导致机体代谢紊乱,使得 Hcy 代谢所需的叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等维生素辅助因子缺乏,导致 Hcy 水平升高,导致心脏组织发生梗死、血液循环发生障碍,故而 AMI 组 UA、Hcy 水平更高^[12-13]。

ACS 患者冠状动脉内不稳定的斑块破溃和斑块内出血、继发血栓形成的过程与炎症反应和自身免疫反应密切相关,一旦出现异常,将会导致冠状动脉腔堵塞,引发或加重 ACS。 $Treg$ 细胞是一组具有免疫负调节功能的 T 细胞亚群,王治校等^[14] 研究中指出,ACS 患者循环 Tregs 数量显著低于正常人,其抑制效应 T 细胞增殖的能力也显著下降。本研究结果显示,经方差分析及 LSD-t 检验,三组间的 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 水平不同。且任意两组间的 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 不同,AMI 组、UAP 组的 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 均低于健康组,且 AMI 组更低,进一步肯定了 T 细胞亚群在 ACS 患者发病过程中的作用。 $CD4^+ CD25^+ Treg$ 、 $CD4^+ CD25^{high} Treg$ 是调节性细胞免疫的代表,共同维系免疫应答稳态,是机体细胞免疫抑制反应的重要细胞,其作用与病理性 T 细胞不同,在免疫系统中起到良性调节的作用,可通过抑制患者炎症反应,维持机体内环境的稳定,减少缺血再灌注损伤。但 ACS 患者由于细胞免疫被激活,斑块不稳定性增加,导致病理性 T 细胞

增殖,放大免疫效应,负反馈抑制了 CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ high Treg 细胞的增殖,使得免疫抑制性受损,且 AMI 组患者免疫抑制性受损更严重^[15-16]。

王品晓等^[17]研究指出,血脂指标 TC、TG 和 LDC 水平的升高及 HDC 降低,是心血管事件较好的预测因子。本研究经方差分析及 LSD-*t* 检验发现,三组间的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平不同,AMI 组、UAP 组的 TG、TC、LDL-C 均高于健康组,HDL-C 均低于健康组,但 AMI 组、UAP 组间的 TG、TC、LDL-C、HDL-C 则无统计学差异,说明 ACS 患者血脂代谢出现了紊乱,AMI 以及 UAP 患者血脂紊乱程度相似,可能与样本量较少有关。本研究还发现 UA 与 Hcy、TG、TC、LDL-C 成正相关、与 HDL-C 呈负相关,Hcy 与 TG、TC、LDL-C 成正相关、与 HDL-C 呈负相关,T 细胞亚群的 CD4⁺ CD25⁺ Treg、CD4⁺ CD25⁺ high Treg 则与 UA、Hcy、TG、TC、LDL-C、HDL-C 均无相关,说明 UA 和 Hcy 水平升高及血脂代谢紊乱密切相关,考虑原因为 ACS 患者 UA 在肾脏大量沉积,引起肾功能减退,使得患者内分泌功能下降,引起血脂代谢紊乱,且血清 UA 升高后可引起载脂蛋白代谢异常,常伴随肥胖、糖代谢紊乱、动脉粥样硬化等。此外,UA 可将进入管壁内膜的 LDL-C 进行氧化,将脂质进行过氧化,促进氧自由基的生成,直接损伤血管内膜,引起炎症反应和血小板黏附聚集,激活血管活性物质和纤溶系统紊乱促进血栓形成,加重 ACS 患者的病情^[18-19]。而血清 Hcy 是活性较高的有害因子,可激活凝血因子 XII、V,使血小板内前列腺素合成增加,还可诱导氧化物质产生,增加对血管组织的损伤,亦可促进血栓调节因子的表达,从而促进血小板粘附和聚集,引起血管内皮损伤,加重心脏组织等损伤,进一步加重 ACS 病情,导致血脂代谢紊乱^[20]。

综上所述,UA、Hcy、T 细胞亚群以及血脂水平均与 ACS 患者的病情进展密切相关,且 UA 和 Hcy 水平升高及血脂代谢紊乱有关。在临床治疗中,应密切关注 UA、Hcy、血脂指标变化情况,并对其进行及时干预治疗,以预防 ACS 等不良心血管事件的发生。

参考文献

[1] Bagai J, Brilakis ES. Update in the Management of Acute Coronary Syndrome Patients with Cardiogenic Shock[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(4): 17.
[2] 刘锡玲. 评价血脂、尿酸、胆红素、纤维蛋白原与冠心病的相关性研究[J]. 中国初级卫生保健, 2015, 29(7): 139, 113.

[3] 王大宇, 张稳柱, 李健豪, 等. 瑞舒伐他汀强化治疗对急性冠脉综合征高敏 C 反应蛋白水平的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(6): 647-650.
[4] 李博, 龙开超, 刘伟. 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者血清 Hcy 水平和 GRACE 评分与冠状动脉病变的相关性[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 366-369.
[5] 黎洁雯. 尿酸、超敏 C-反应蛋白与急性冠脉综合征危险分层的关系研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(3): 324-325, 334.
[6] 张璟轶, 梁荻, 庞静. 急性冠脉综合征急性期他汀类药物治疗方案及剂量选择的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(5): 18-21.
[7] Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome[J]. Curr Atheroscler Rep, 2014, 16(4): 401.
[8] Öncel CR. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and its combination with GRACE risk score in predicting PCI outcomes in acute coronary syndrome[J]. Anatol J Cardiol, 2016, 16(6): 452.
[9] 沈珑, 顾智淳, 魏安华, 等. 急性冠状动脉综合征患者氯吡格雷治疗后血小板高反应性危险因素分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(10): 778-783.
[10] 熊永红, 惠永明, 张骥, 等. 血清尿酸对急性冠脉综合征患者临床预后的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 402-405.
[11] 阿依古丽苏木·艾力, 魏春霞. NT-proBNP 和 Hcy 应用于急性冠脉综合征患者诊断的临床研究[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(1): 95-96.
[12] 贺帅, 赵伟. hs-CRP、Hcy、IMA、H-FABP 检测对急性冠脉综合征危险分层的意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(6): 730-731.
[13] 阴淑莹, 王翠艳, 魏芳晶. 急性冠脉综合征同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白与冠状动脉病变分析[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(12): 1595-1596.
[14] 王治校, 王洁, 何茜, 等. 急性冠脉综合征患者体内 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的变化及阿托伐他汀对其影响[J]. 湖北医药学院学报, 2017, 36(1): 40-44, 104.
[15] 钟文津, 杨炳昂, 景香香, 等. 颈动脉粥样硬化患者外周血 Th17、Treg 比例及阿托伐他汀对其的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(12): 59-61.
[16] 余锋, 信梦雪, 刘静, 等. 急性冠脉综合征患者 Th/Tregs 水平的变化及其临床意义[J]. 海南医学, 2018, 29(11): 1486-1489.
[17] 王品晓, 张云霞, 项晓觉, 等. 急性冠脉综合征患者尿酸水平变化及与同型半胱氨酸、T 细胞亚群、血脂的关系研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1512-1514.
[18] 白志冬, 刘丽华, 党涛, 等. 老年急性冠脉综合征患者血脂代谢临床分析[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(10): 667-669.
[19] 马青, 裴园丽, 范丽, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对冠心病患者经皮冠状动脉介入术后微循环功能、凝血功能及血清炎性因子水平影响的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 51-54.
[20] 王宁, 陈英, 关浩增, 等. 不同剂量阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血脂及胱抑素 C 水平的影响[J]. 广西医学, 2018, 40(13): 1416-1418.

(收稿日期: 2019-12-24)

学术编辑: 杨颖)