

冠心病合并微量清蛋白尿与心血管事件的相关研究

王 静,廖荣宏[△]

(重庆医科大学附属永川医院心内科,重庆 402160)

[摘要] **目的** 探讨冠心病合并微量清蛋白尿(MAU)与心血管事件的相关性。**方法** 连续选择该院冠心病患者共 120 例,根据尿清蛋白肌酐比值(UACR)分为观察组($30\text{ mg/g} < \text{UACR} < 300\text{ mg/g}$, $n=80$)和对照组($\text{UACR} \leq 30\text{ mg/g}$, $n=40$),随访 15 个月比较分析两组患者心血管事件与 MAU 水平的相关性。**结果** 观察组的 MAU 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的心血管事件共发生 163 次,对照组 57 次,观察组的心血管事件发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($t=3.717$, $P < 0.05$)。Spearman 相关分析可知,MAU 与心血管事件呈显著正相关($r=0.721$, $P < 0.01$)。影响因素有 MAU($P=0.001$)、C 反应蛋白($P=0.037$)。**结论** MAU 浓度与冠心病患者心血管事件密切相关,可以预测心血管事件的发生。

[关键词] 清蛋白尿;心血管系统;冠心病;冠状动脉疾病

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)24-3374-02

Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events in patients with coronary heart disease

Wang Jing, Liao Ronghong[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medicine University, Yongchuan, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between microalbuminuria and cardiovascular events in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 120 CHD patients were divided into experiment group ($30\text{ mg/g} < \text{UACR} < 300\text{ mg/g}$, $n=80$) and control group ($\text{UACR} \leq 30\text{ mg/g}$, $n=40$). The relationship between MAU and cardiovascular events rate was compared after 15 months. **Results** Microalbuminuria level in experiment group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). The incidence of cardiovascular event in experiment group was significantly higher ($t=3.717$, $P < 0.05$). MAU and cardiovascular events were positively related by Spearman's analysis ($r=0.721$, $P < 0.01$). The effective factors were MAU and CRP (MAU: $P=0.001$; CRP: $P=0.037$). **Conclusion** MAU concentration had a great impact on the incidence of cardiovascular event. The incidence of cardiovascular might be predicted by the MAU.

[Key words] albuminuria; cardiovascular system; coronary disease; coronary artery disease

随着生活水平的提高,人口老龄化程度加重,冠心病的发病率和病死率也逐年增高,对冠心病引起的心血管事件危险因素的预防和控制也成为研究热点。微量清蛋白尿(microalbuminuria, MAU)最初作为早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)标志物而备受关注,随后研究发现,MAU 和心血管疾病密切相关,是其重要危险因素之一^[1]。戈睿伦等^[2]指出,MAU 可对冠心病经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后心脏不良事件的发生进行预测。既往研究多认为 MAU 与冠心病的心血管事件密切相关,但均未指出其具体的浓度或是浓度的变化是否与心血管事件相关。因此,本研究就 MAU 的浓度变化与冠心病心血管事件发生的相关性进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选择本院 2012 年 11 月至 2013 年 6 月住院及门诊就诊明确诊断为冠心病患者共 120 例,根据尿清蛋白肌酐比(UACR)分为观察组($30\text{ mg/g} < \text{UACR} < 300\text{ mg/g}$, $n=80$)和对照组($\text{UACR} \leq 30\text{ mg/g}$, $n=40$)。其中观察组男 38 例,女 42 例,年龄 28~72 岁,平均(51.4 ± 10.3)岁;对照组男 24 例,女 16 例,年龄 32~78 岁,平均(52.5 ± 11.2)岁。冠心病诊断标准:所有纳入患者均有胸闷、胸痛症状,并行冠状动脉造影提示冠状动脉管腔直径狭窄大于或等于 50%。其中合并高血压患者及抗心室重构均使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物依那普利(每日 10 mg),患者不能耐受,可使用缬沙坦(每日 80 mg),血压控制不理想的患者可加用其他降压

药物。排除标准:(1)任何可能影响 MAU 的情况,如心力衰竭、感染、发热、剧烈运动、妊娠等;(2)大量蛋白尿, $\text{UACR} \geq 300\text{ mg/g}$;(3)患有泌尿系统本身疾病如各种肾炎、肾衰竭、自身性免疫疾病等。该研究获得院伦理委员会同意及患者和家属知情同意权。

1.2 方法

1.2.1 采集指标 所有患者均采集病史,测量收缩压、舒张压,计算 BMI,询问吸烟情况,同时抽取空腹静脉血测定肌酐、胆固醇、三酰甘油、空腹血糖和 C 反应蛋白水平。

1.2.2 MAU 测定 两组患者均对基础疾病进行常规用药,检测 MAU 浓度,比较 MAU 浓度的差异性。目前国内 MAU 的检测方法是采集清晨过夜晨尿,检测 UACR^[3],尿清蛋白测定采用放射免疫法,尿肌酐用酶联免疫吸附试验测定,并算出 UACR,计量单位采用 mg/g。MAU 过量的定义是 UACR $30 \sim 300\text{ mg/g}$,正常的定义是 UACR $< 30\text{ mg/g}$ 。

1.2.3 随访 对所有纳入者均可采用登门、电话、门诊及住院随访,随访时间为 15 个月。将随访期间发生心源性猝死、心源性休克、再次心肌梗死、再次心绞痛、严重心律失常等任一情况均认定为心血管事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料用率表示,组间采用 χ^2 检验,相关分析采用 Spearman 分析,采用 Logistic 多元逐步回归分析对冠心病患者心血管事件的危险因素

表 1 两组患者基本资料

组别	n	吸烟[n(%)]	依那普利使用率[n(%)]	缬沙坦使用率[n(%)]	BMI($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	肌酐($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)
观察组	80	15(18.75)	66(82.50)	14(17.50)	23.72 \pm 4.13	84.65 \pm 21.17
对照组	40	7(17.50)	32(80.00)	8(20.00)	23.64 \pm 4.77	83.79 \pm 20.23
t/ χ^2		0.247	0.301	0.921	0.714	0.632
P		0.124	0.107	0.825	0.637	0.521

续表 1 两组患者基本资料($\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	C 反应蛋白 (mmol/L)	MAU (mg/g)
观察组	149.24 \pm 31.72	77.68 \pm 16.53	5.13 \pm 1.19	1.68 \pm 1.47	5.92 \pm 2.11	19.17 \pm 12.35	137.83 \pm 54.46
对照组	151.63 \pm 26.44	81.21 \pm 14.37	5.18 \pm 1.07	1.59 \pm 1.38	5.78 \pm 1.72	18.37 \pm 11.45	21.37 \pm 13.2
t	0.824	0.637	0.924	0.856	0.715	0.884	3.201
P	0.945	0.932	0.826	0.747	0.935	0.857	<0.01

进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料 两组患者吸烟率、依那普利和缬沙坦使用率、BMI,肌酐,收缩压,舒张压,胆固醇,三酰甘油,空腹血糖和 C 反应蛋白水平的比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而观察组的 MAU 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 MAU 水平与心血管事件的相关分析 观察组患者的心血管事件共发生 163 次,对照组 57 次,观察组的心血管事件发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($t = 3.717, P < 0.05$)。Spearman 相关分析可知,MAU 与心血管事件呈显著正相关($r = 0.721, P < 0.01$)。

2.3 多元逐步回归分析 年龄、收缩压、舒张压、三酰甘油、胆固醇、空腹血糖、BMI、吸烟年限未纳入回归方程($P > 0.05$)。MAU 水平、C 反应蛋白水平是冠心病患者心血管事件的影响因素($P = 0.001, 0.037$),见表 2。

表 2 影响冠心病心血管事件的因素

影响因素	偏回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t	P
常数项	0.217	0.016	—	26.46	0.000
MAU 水平	0.019	0.008	0.041	4.63	0.001
C 反应蛋白水平	0.006	0.002	0.351	2.37	0.037

—:无数据。

3 讨 论

国内外研究均报道了 MAU 是冠心病的独立危险因素。MAU 与冠状动脉狭窄程度及病变范围密切相关^[4]。刘妮妮等^[5]研究发现,MAU 在冠心病患者中明显高于冠状动脉正常患者,同时 MAU 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关。Geluk 等^[6]通过大规模研究发现,冠状动脉多支病变较双支及单支病变其 MAU 水平明显增高,且双支病变较单支病变明显增高。Ekicibasi 等^[7]研究表明,MAU 是未合并糖尿病的冠心病患者的相关危险因素,并且 MAU 水平能反应冠心病病变严重程度。MAU 能对冠心病患者远期死亡进行预测,Yuyun 等^[8]通过对英国人进行长期随访发现,MAU 是冠心病病死率的相关独立预测因子。此外亦有相关文献研究指出,MAU 与心血管的各种危险因素密切相关,如高血压、糖尿病、年龄、吸烟、高脂

血症,以及代谢综合征等。

Deveci 等^[9]研究发现,高血压合并 MAU 患者在排除了性别、吸烟、糖尿病、肥胖,以及血脂等冠心病危险因素后,其冠心病发病率较未合并 MAU 患者显著增高。Tabaei 等^[10]发现 2 型糖尿病患者合并 MAU 其冠心病发病率较未合并者明显增高,并且发现其远期病死率较后者高出了接近 1.14 倍。因此,MAU 也被认为是心血管风险的综合性标记物^[11]。Jackson 等^[12]发现,MAU 与心血管事件存在某些相关性。最新研究发现,MAU 与心血管事件密切相关^[13]。MAU 与心血管疾病发病机制目前认为主要是内皮细胞功能障碍所致。MAU 是全身血管内皮细胞功能障碍在肾脏的表现,是血管广泛炎症的反应,与血清炎症标志物密切相关^[14]。

通过本研究发现,冠心病合并 MAU 患者较冠心病合并尿蛋白小于 30 mg/d 患者心血管事件明显增多;MAU 水平与心血管事件有显著相关性,且心血管事件发生与 MAU 水平呈正相关。本研究首先发现,比较冠心病合并 MAU 患者与冠心病合并尿蛋白小于 30 mg/L 患者心血管事件发生情况,冠心病合并 MAU 组心血管事件明显增高。其次,MAU 水平、C 反应蛋白水平是冠心病心血管的影响因素,且 MAU 对冠心病心血管事件的影响较 C 反应蛋白高,MAU 与心血管疾病预后密切相关^[15]。既往研究均提示 MAU 与冠心病心血管事件相关,本研究发现冠心病合并 MAU 患者,其心血管事件发生随 MAU 水平变化呈正相关。但本研究未将血压、血糖等传统心血管危险因素未纳入,考虑血压、血糖波动性大,未能良好的监测两者的变化情况,使其在进行统计时会出现误差,需进一步完善。

因此,随访 MAU 水平能够更好的预测冠心病患者心血管事件发生情况。由于临床常规检测方法不可检测到 MAU 水平,故临床上常常忽视对其关注。通过实验表明,MAU 与冠心病心血管事件的关系,应更加关注 MAU,如发现异常,可早期采取干预措施。

参考文献

[1] Schmieder RE, Schutte R, Schumacher HA, et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND (下转第 3380 页)

- compensated Congestive Heart Failure(RAPID-CHF) trial[J]. J Am Coll Cardiol,2005,46(11):2043-2046.
- [11] Badawy SS,Fahmy A. Efficacy and cardiovascular tolerability of continuous veno-venous hemodiafiltration in acute decompensated heart failure;a randomized comparative study[J]. J Crit Care,2012,27(1):106. e7-13.
- [12] Cosentino E,Rinaldi E,degli Esposti D,et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe HF refractory to conventional diuretic therapy: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure (CUORE) trial [J]. Eur J Heart Fail,2011,4(10):S112.
- [13] Ferramosca E, Mancini E, Cosentino E, et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe heart failure: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure(CUORE) trial[J]. NDT Plus,2009,2(2):ii427.
- [14] Muratori M, Agostoni PG, Marenzi G, et al. Preliminary report on the effects of ultrafiltration in severe heart failure: the continuous ultrafiltration for congestive heart failure(CUORE) trial[J]. Eur J Heart Fail,2008,7(1):72.
- [15] Ferramosca E, Cosentino E, Muratori M, et al. On behalf of the CUORE trial investigators. continuous ultrafiltration for congestive heart failure (CUORE) trial: risultati preliminari sugli effetti dell' ultrafiltrazione isolata nel trattamento dello scompenso cardiaco severo [J]. G Ital Nefrol,2008,25(43):S31.
- [16] Agostoni PG, Marenzi GC, Pepi M, et al. Isolated ultrafiltration in moderate congestive heart failure[J]. J Am Coll Cardiol,1993,21(2):424-431.
- [17] Agostoni PG, Marenzi GC, Sganzerla P, et al. Lung-heart interaction as a substrate for the improvement in exercise capacity after body fluid volume depletion in moderate congestive heart failure[J]. Am J Cardiol,1995,76(11):793-798.
- [18] Agostoni P, Marenzi G, Lauri G, et al. Sustained improvement in functional capacity after removal of body fluid with isolated ultrafiltration in chronic cardiac insufficiency: failure of furosemide to provide the same result[J]. Am J Med,1994,96(3):191-199.
- [19] Pepi M, Marenzi GC, Agostoni PG, et al. Sustained cardiac diastolic changes elicited by ultrafiltration in patients with moderate congestive heart failure: pathophysiological correlates[J]. Br Heart J,1993,70(2):135-140.

(收稿日期:2015-02-03 修回日期:2015-08-04)

(上接第 3375 页)

- studies[J]. Diabetologia,2014,57(10):2019-2029.
- [2] 戈睿伦,王曼虹,陈晓军,等. MAU 对冠心病 PCI 术后发生心脏不良事件的影响[J]. 心脑血管病防治,2008,8(2):48-51.
- [3] 张晓梅,胡肇衡,梁红,等. 微量清蛋白尿不同测定方法的比较[J]. 中国医药导刊,2007,9(3):186-188.
- [4] 陈佳伟,王永亮,李虹伟. 微量清蛋白尿与急性冠脉综合征的相关性研究[J]. 中国全科医学,2012,14(9):377-380.
- [5] 刘妮妮,刘轶君,廖邵芳. 微量白蛋白尿对冠状动脉粥样硬化病变范围预测作用的探讨[J]. 现代中西医结合杂志,2007,16(1):47-48.
- [6] Geluk C, Tio R, Tijssen J, et al. Clinical characteristics, cardiac events and coronary angiographic findings in the prospective PREVENT cohort: an observational study [J]. Neth Heart J,2007,15(4):133-141.
- [7] Ekicibasi E, Kaderli AA, Kazazoglu AR. Association of microalbuminuria and fasting insulin levels with presence and severity of coronary artery disease in non-diabetic cases[J]. Anadolu Kardiyol Derg,2008,8(1):16-21.
- [8] Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population; The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study[J]. Int J Epidemiol,2004,33(1):189-198.
- [9] Deveci OS, Kabakci G, Tulumen E, et al. The relationship between microalbuminuria and the presence and extent of coronary atherosclerosis[J]. Angiology,2010,61(2):184-191.
- [10] Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, et al. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? [J]. Diabetes care,2001,24(9):1560-1566.
- [11] 康丽娜,徐标. 微量清蛋白尿与心血管疾病[J]. 中华高血压杂志,2012,20(12):1112-1114.
- [12] Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance[J]. Lancet,2009,374(9689):543-550.
- [13] Wang YK, Yuan AH, Yu C. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events[J]. Int J Clin Exp Med,2013,6(10):973-978.
- [14] Navarro-Gonzalez JF, Mora C, Muros MA, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension[J]. J Hypertens,2008,26(11):2168-2175.
- [15] Cubeddu LX, Alfieri AB, Hoffmann IS. Lowering the threshold for defining microalbuminuria: effects of a lifestyle metformin intervention in obese "non-moalbuminuric" non-diabetic subjects[J]. Am J Hypertens,2008,21(1):105-110.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-08-15)