

血清尿酸水平对脑卒中患者预后影响的探讨

李永姝 李旭 王晶 渠会彬 贾克刚

基金项目:滨海新区医药卫生科技重点项目(2011BHKZ003)

作者单位:300457 天津市,天津医科大学心血管病临床学院、泰达国际心血管病医院检验科(李永姝 王晶 贾克刚)

300060 天津市,天津市环湖医院检验科(李旭)

075000 张家口市,河北北方学院检验系(渠会彬)

通讯作者:贾克刚, E-mail: txjia@126.com

【摘要】 目的 探讨血清尿酸(uric acid, UA)水平对脑卒中患者预后评估的临床价值。**方法** 以 1332 例脑卒中患者为研究对象,按照疾病的类型和 UA 水平分为出血性脑卒中低 UA 组(A 组)124 例,出血性高 UA 组(B 组)28 例,梗死性低 UA 组(C 组)1039 例和梗死性高 UA 组(D 组)141 例。收集所有患者的血压、年龄、血清 UA、血脂、血糖、WBC、血红蛋白、纤维蛋白原水平和住院天数等临床基本资料,并进行统计学分析。采用 COX 回归风险模型对患者预后进行生存分析,组间生存曲线的比较使用 Kaplan-Meier 法,并用对数秩和分析进行组间比较。**结果** 临床资料分析中,A 组和 B 组患者的年龄、痛风、蛋白尿、肌酐、UA、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)经比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);C 组和 D 组患者的舒张压、糖尿病、痛风、卒中史、蛋白尿、肌酐、UA、胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和 WBC 经比较差异亦均有统计学意义($P < 0.05$)。COX 回归分析中,高尿酸血症与发生终点事件的相对危险度为 1.004($P = 0.000$)。梗死性脑卒中患者中,低 UA 发生终点事件的概率为 20.3%,高 UA 为 34.0%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 UA 水平与出血性脑卒中患者的预后无明显关系,而与梗死性脑卒中患者的预后密切相关。血清 UA 可作为梗死性脑卒中患者再发卒中的独立危险因素。

【关键词】 血清尿酸;梗死性脑卒中;缺血性脑卒中;预后

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.002

The influence of serum uric acid levels on the prognosis of patients with stroke

LI Yong-shu¹, LI Xu², WANG Jing¹, et al. ¹Department of Clinical Laboratory, Cardiovascular Clinical College of Tianjin Medical University, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China
²Department of Clinical Laboratory, Tianjin HUANHU Hospital, Tianjin 300060, China

【Abstract】 Objective To study the clinical value effect of serum uric acid(UA) level on the prognosis evaluation of the stroke patients. **Methods** 1332 cases of hospitalized patients with stroke were the research object. According to the type of disease and UA level, they were divided into 124 cases low UA with hemorrhage(A group), 28 cases high UA with hemorrhage(B group), 1039 cases low UA with infarction(C group), and 141 cases high UA with infarction (D group). All patients' basic clinical data including blood pressure, age, UA, blood fat, glucose, WBC, hemoglobin, fibrinogen were detected, and the data were analyzed by statistical analyze. COX proportional hazards model was used to make the survival analysis of discharged patients. Kaplan-Meier survival analysis was used to compare survival curves among the different groups and Log Rank Statistic was used to compare among the different groups. **Results** In clinical data analyze, the differences of age, gout, proteinuria, creatinine, UA, cholesterol and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) between A group and B group all had statistical significance($P < 0.05$). And the differences of diastolic blood pressure, diabetes mellitus, gout, stroke history, proteinuria, creatinine, UA, cholesterol, triglyceride, LDL-C and WBC between C and D group all had statistical significance($P < 0.05$). In COX regression analysis, the relative risk between hyperuricemia and outcome event was 1.004 ($P = 0.000$). For the patients with cerebral infarction, the outcome event probability of low UA group was 20.3%, high UA group was 34.0%, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** For the relationship of serum UA level and the prognosis effect on cerebral hemorrhage patients, we do not find obvious statistical significance, but for cerebral infarction in patients, there is significance relationship between them.

【Key words】 Serum uric acid; Hemorrhage stroke; Infarction stroke; Prognosis

脑卒中居各类脑血管疾病的发病之首, 具有高致残率、高病死率的特点。有研究^[1-3]表明高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是脑卒中发生和转归不良的危险因素。近年来 HUA 的患病率正逐年升高, 且多数流行病学研究^[4,5]表明血尿酸(uric acid, UA)升高是心脑血管疾病的独立危险因素, 并参与急性脑梗死的发病。因此本文初步研究了血清 UA 水平对脑卒中患者预后评估的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2009 年 10 月至 2010 年 12 月天津市环湖医院收治的脑卒中患者 1332 例, 其中出血性脑卒中患者 152 例, 梗死性脑卒中患者 1180 例。根据 UA 水平将脑卒中患者分为出血性脑卒中低 UA 组(A 组)124 例, 其中男 79 例, 女 45 例, 平均年龄(62.65 ± 12.79)岁; 出血性脑卒中高 UA 组(B 组)28 例, 其中男 23 例, 女 5 例, 平均年龄(59.43 ± 12.25)岁; 梗死性脑卒中低 UA 组(C 组)1039 例, 其中男 685 例, 女 354 例, 平均年龄(63.85 ± 11.62)岁; 梗死性脑卒中高 UA 组(D 组)141 例, 其中男 91 例, 女 50 例, 平均年龄(63.3 ± 12.54)岁。纳入条件: 所有的脑卒中诊断经严格的神经系统检查、X 线断层扫描(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊。排除条件: 房颤、心梗等; 血液系统疾患; 严重肝功能、肾功能不全; 精神病史及家族史。通过电话随访出血性脑卒中患者 152 例, 梗死性脑卒中患者 1180 例 2 年的生存情况, 终点事件为初次脑卒中经治疗出院后发生的死亡, 再次脑出血、脑梗死或心梗引起的脑卒中事件。

1.2 诊断标准和定义 血清尿酸水平: 男性 $\geq 416.5 \mu\text{mol/L}$ (7 mg/dL), 女性 $\geq 357 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL)为 HUA^[6]。高血压诊断依据中国高血压防治指南^[7]: 收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 判定为高血压。终点事件为初次脑卒中经治疗出院后发生的死亡, 再次脑出血、脑梗死或心梗引起的脑卒中事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 若数据服从正态分布, 组间比较采用独立样本的 t 检验, 若数据不服从正态分布, 则采用秩和检验; 计数资料组间比较采用卡方检验。生存分析采用 COX 回归模型。组间生存曲线的比较使用 Kaplan-Meier 曲线, 并用对数秩和分析进行组间比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出血性脑卒中患者的基本情况 出血性脑卒

中 A 组与 B 组患者的年龄、痛风、蛋白尿、肌酐、UA、胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)经比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); 而性别、术后住院天数、吸烟、血压、糖尿病、卒中史、纤维蛋白原(fibrinogen, Fg)、血糖(glucose, GLU)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、WBC 及血红蛋白(hemoglobin, Hb)经比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 梗死性脑卒中患者的基本情况 梗死性脑卒中 C 组和 D 组患者的舒张压、糖尿病、痛风、卒中史、蛋白尿、肌酐、UA、胆固醇、TG、LDL-C 和 WBC 经比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05); 而性别、年龄、术后住院天数、吸烟、收缩压、Fg、GLU、HDL-C 及 Hb 经比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 梗死性脑卒中患者的多因素 COX 回归分析 对 C 组和 D 组患者进行多因素 COX 回归分析, 在校正年龄、性别、术后住院天数、吸烟、收缩压、舒张压、糖尿病、痛风、卒中史、蛋白尿、Fg、肌酐、GLU、高血脂、TG、HDL-C、LDL-C、WBC、Hb 等危险因素后, 发现住院期间和出院随访 2 年内, HUA 与发生终点事件的相对危险度(relative risk, RR)为 1.004(95% CI 为 1.002~1.006, $P = 0.000$)。见表 3。对两组患者的年龄、卒中史、UA 和 WBC 进行 COX 风险回归分析, 发现卒中史、UA 的相对危险度差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

2.4 脑卒中血清 UA 水平与卒中预后的关系 利用 COX 回归模型校正基线时年龄、性别、术后住院天数、吸烟、收缩压、舒张压、糖尿病、痛风、卒中史、蛋白尿、Fg、肌酐、Hb 等危险因素后, 经过 2 年随访, 发现 C 组与 D 组终点事件的发生率差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。生存分析发现, 经过 2 年随访, A 组和 B 组患者生存曲线差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 C 组和 D 组患者生存曲线差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1、图 2。

3 讨论

脑卒中的发病率仅次于冠心病和癌症, 是人类的第三大死亡原因^[8,9]。最近的报告^[10]表明美国人平均每年大约有 78 万人发生脑卒中。脑卒中发病、致死、致残率高, 严重危害人类健康。我国人口众多, 做好脑卒中的防控工作有重要意义。在人类和高等灵长类动物中, UA 是嘌呤代谢的最终产物, 研究探讨 UA 水平与心脑血管疾病的关系有重要意义。

表 1 152 例出血性脑卒中患者的基本情况

指标		A 组 (n= 124)	B 组 (n= 28)	统计值	P 值
性别	男	79	23	$\chi^2= 3.516$	0.061
	女	45	5		
年龄(岁)		62.65±12.79	59.43±12.25	$t= -2.156$	0.036
术后住院天数(d)		15.97±8.57	15.71±7.55	$H= -0.514$	0.607
吸烟	有	49	12	$\chi^2= 0.086$	0.769
	无	75	16		
收缩压(mmHg)		162.40±28.18	166.18±28.57	$t= -0.640$	0.523
舒张压(mmHg)		97.20±83.47	94.43±15.48	$H= -1.512$	0.131
糖尿病	有	25	5	$\chi^2= 0.077$	0.782
	无	99	23		
痛风或关节炎	有	0	1	$\chi^2= 4.458$	0.018
	无	124	27		
卒中史	有	34	8	$\chi^2= 0.015$	0.902
	无	90	20		
蛋白尿	有	24	11	$\chi^2= 5.227$	0.022
	无	96	17		
Fg(g/L)		2.88±0.94	3.19±1.23	$t= -1.336$	0.190
肌酐		64.00±16.06	109.78±138.71	$H= -3.510$	0.001
UA(μmol/L)		263.59±74.94	470.51±72.52	$t= -13.253$	0.001
GLU(mmol/L)		7.12±3.18	7.43±3.49	$H= -0.796$	0.426
胆固醇		4.64±0.85	5.14±0.92	$t= -2.690$	0.008
TG (mmol/L)		1.46±0.80	1.84±1.33	$H= -1.600$	0.110
HDL-C(mmol/L)		1.17±0.34	1.11±0.29	$H= -0.093$	0.926
LDL-C(mmol/L)		2.88±0.79	3.36±0.73	$t= -2.793$	0.006
WBC(×10 ⁹ /L)		9.17±3.65	10.28±6.39	$H= -0.258$	0.797
Hb(g/L)		142.49±17.47	148.96±18.37	$t= -1.651$	0.107

本文研究结果显示出血性脑卒中低 UA 和高 UA 水平的患者年龄、痛风、蛋白尿、肌酐、UA 及 LDL-C 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而性别、术后住院天数、吸烟、血压、糖尿病、卒中史、Fg、GLU、TG、HDL-C、WBC、Hb 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。梗死性脑卒中低 UA 和高 UA 水平的患者舒张压、糖尿病、痛风、卒中史、蛋白尿、肌酐、UA、TG、LDL-C、WBC 各指标差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05),而性别、年龄、术后住院天数、吸烟、收缩压、Fg、GLU、HDL-C、Hb 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

多因素分析在校正危险因素后,发现住院期间和出院 2 年内,高 UA 发生终点事件的 RR 为 1.004 (95%CI 为 1.002~1.006, $P= 0.000$),说明高 UA 患者相比于低 UA 患者,UA 每增加 1 μmol/L 发生终点事件的风险将增加 1.004 倍,UA 每增加 10 μmol/L 发生终点事件的风险增加 4%。因此,HUA 是梗死性

脑卒中患者再发事件的独立危险因素。Weir 等^[1]对 2498 例未分型的脑卒中患者进行前瞻性研究显示,脑卒中发病 24 h 内高 UA 水平患者发病 90 d 后的住院率、心血管事件再发率及病死率均较低 UA 水平患者明显增加。Karagiannis 等^[2]的研究也显示,高 UA 是急性脑卒中早期死亡的独立预测因子,与本文研究结果类似。汪门友^[3]选择 39 例 HUA 患者和 84 例同期血 UA 正常的患者,在入院时及治疗 14 d 后分别对两组患者按脑卒中临床精神功能缺损程度评分标准(1995)进行评分,比较两组间入院时病情及治疗后的恢复状况,从而得出高 UA 加重脑梗死患者的病情,是预后不良的预测因素之一,与本文研究结果类似。但不能反映出血清 UA 水平与出血性脑卒中的预后关系。

近年来国内外研究^[12-14]表明 UA 有较强的抗氧化性,具有一定的脑保护作用。脑卒中是否应用抗氧化治疗多年来也一直存在争论。2007 年 Amaro 等^[15]

表 2 1180 例梗死性脑卒中患者的基本情况

指标		C 组 (n= 1039)	D 组 (n= 141)	统计值	P 值
性别	男	685	91	$\chi^2= 0.092$	0.761
	女	354	50		
年龄(岁)		63.85±11.62	59.43±12.25	$H= -0.451$	0.652
术后住院天数(d)		12.6±5.07	12.69±5.22	$H= -0.226$	0.821
吸烟	有	462	63	$\chi^2= 0.074$	0.786
	无	577	78		
收缩压(mmHg)		159.57±26.86	161.56±26.66	$H= -0.772$	0.440
舒张压(mmHg)		87.25±14.87	90.5±14.98	$t= -2.437$	0.015
糖尿病	有	299	25	$\chi^2= 7.640$	0.006
	无	740	116		
痛风或关节炎	有	19	7	$\chi^2= 5.642$	0.018
	无	1020	134		
卒中史	有	233	8	$\chi^2= 6.175$	0.013
	无	806	96		
蛋白尿	有	137	35	$\chi^2= 14.131$	0.000
	无	902	106		
Fg(g/L)		3.47±8.72	3.35±1.06	$H= -1.146$	0.252
肌酐		66.75±23.57	88.9±39.00	$H= -8.789$	0.000
UA(μmol/L)		265.58±71.17	468.74±84.99	$t= -18.719$	0.000
GLU(mmol/L)		7.64±21.68	6.41±2.85	$H= -1.544$	0.123
胆固醇		5.15±10.42	5.05±1.13	$H= -2.010$	0.044
TG (mmol/L)		1.54±0.91	1.75±1.08	$H= -2.621$	0.009
HDL-C(mmol/L)		1.06±0.23	1.03±0.23	$H= -1.094$	0.274
LDL-C(mmol/L)		3.18±0.84	3.41±0.97	$H= -2.360$	0.018
WBC(×10 ⁹ /L)		7.43±2.44	8.78±10.53	$H= -2.595$	0.009
Hb(g/L)		142.38±44.21	140.85±23.05	$H= -0.614$	0.539

表 3 1180 例梗死性脑卒中患者的多因素 COX 回归分析结果

影响因素	偏回归序数(B)	标准误(SE)	Wald 值	P 值	相对危险度[Exp(B)]	95%CI[Exp(B)]
年龄	0.024	0.010	5.355	0.021	1.024	1.004~1.045
卒中史	0.790	0.199	15.804	0.000	2.203	1.493~3.252
UA	0.003	0.001	9.496	0.002	1.004	1.002~1.006
WBC	0.115	0.045	6.677	0.010	1.122	1.028~1.225

表 4 1332 例脑卒中患者 24 个月终点事件发生率[n(%)]

项目	A 组 (n= 124)	B 组 (n= 28)	C 组 (n= 1039)	D 组 (n= 141)
终点事件	38(30.6)	9(32.1)	211(20.3)	48(34.0) ^Δ
死亡	24(19.4)	6(21.4)	87(8.4)	18(12.8)
再出血	6(4.8)	2(7.1)	12(1.2)	2(1.4)
再梗死	8(6.5)	1(3.6)	108(10.4)	27(19.9) ^Δ
再心梗	0(0.0)	0(0.0)	4(0.4)	1(0.7)

注:Δ与 C 组比较,P<0.05

首次报道了重组组织型 Fg 激活剂和 UA 联合用药治疗急性缺血性脑卒中患者的Ⅱ期临床试验,研究

发现 UA 具有抗脂质过氧化的作用,但该研究未获得 UA 治疗能改善患者 3 个月预后的证据。De Scheeder 等^[16]病理学研究指出,血清 UA 水平增高会导致血管炎症反应,损伤血管内皮,抑制内皮依赖性血管舒张反应。血清 UA 升高能促使氧自由基的产生增加,促进 LDL-C 的氧化,利于脂质的过氧化,促进动脉粥样斑块的栓形,进而导致心脑血管病发生的危险。本文研究结果表明,高 UA 脑卒中患者较低 UA 患者易再发卒中事件,同时年龄增大、卒中史、入院时 WBC 值都是脑卒中患者再发卒中事件危险因素,临床应予以关注。

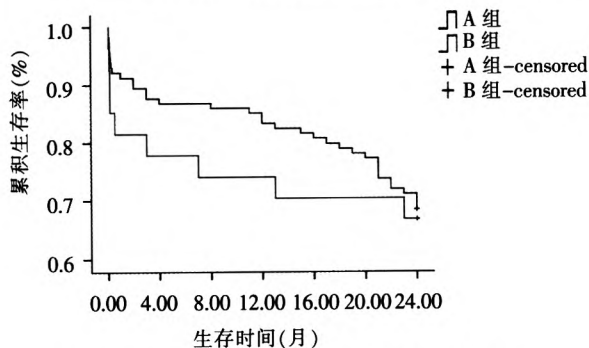


图 1 A 组和 B 组的生存分析曲线 ($P=0.514$)

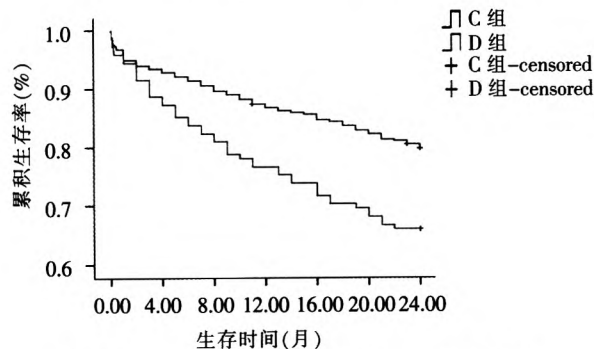


图 2 C 组和 D 组的生存分析曲线 ($P=0.000$)

本文研究还发现, 在 152 例出血性脑卒中患者中, 经过 2 年随访, 两组间生存曲线差异无统计学意义 ($P=0.514$), 而 1180 例梗死性脑卒中患者, 经过 2 年随访, 两组间生存曲线差异有统计学意义 ($P=0.000$)。如图 2 所示梗死性脑卒中高 UA 组较梗死性脑卒中低 UA 组的生存分析曲线低平, 24 个月生存率低于梗死性低 UA 组。因此脑卒中患者入院的 UA 水平测定对于再发事件等预后有参考价值, 可作为评价脑卒中患者, 特别是梗死性脑卒中患者再发卒中事件和评价患者病死率的危险因素。

本文研究由于脑卒中患者术后随访的时间短, 出血性脑卒中患者的例数偏少可能影响研究结果。且血清 UA 水平受饮食影响较大。因此, 有关血清 UA 水平与出血性脑卒中的预后关系, 需加大样本量, 延长随访的时间, 进行进一步研究探讨。

4 参考文献

- 1 Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*, 2003, 34: 1951-1956.
- 2 Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid

as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J*, 2007, 71: 1120-1127.

- 3 张晓龙, 张金涛, 彭颖, 等. 血清尿酸水平与急性脑卒中短期临床结局的关系. *中国流行病学杂志*, 2012, 33: 529-532.
- 4 Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*, 2007, 38: 1503-1507.
- 5 韦君丽, 张璐璐, 郭刚. 高尿酸血症与急性脑梗死的相关性研究. *中国实用医药*, 2010, 5: 52-53.
- 6 朱文玲. 高尿酸血症合并心血管疾病诊治专家共识解读. *中国心血管杂志*, 2010, 15: 412-414.
- 7 刘力生, 王文, 姚崇华. 中国高血压防治指南. *中华高血压杂志*, 2010, 18: 11-28.
- 8 Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *The Neurologist*, 2008, 14: 238-242.
- 9 Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
- 10 Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*, 2008, 14: 238-242.
- 11 汪门友. 高尿酸血症对急性脑梗死患者病情及预后的影响. *安徽医药*, 2010, 14: 1184-1185.
- 12 Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62: 170-180.
- 13 Zhou ZM, Yang S, Yue XY, et al. Influencing factors for cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90: 451-453.
- 14 Hong JM, Bang OY, Chung CS, et al. Influence of recanalization on uric acid patterns in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29: 431-439.
- 15 Amaro S, Soy D, Obach V, et al. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2007, 38: 2173-2175.
- 16 De Scheerder IK, van de Kraay AM, Lamers JM, et al. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol*, 1991, 68: 392-395.

(收稿日期: 2013-06-07)

(本文编辑: 陈淑莲)