

• 论著 •

# 血尿酸水平与缺血性脑卒中亚型之间的关系研究

金皎蕾, 张丹红, 肖玲琴, 齐玉祥  
(台州市中心医院神经内科, 浙江 台州 318000)

**【摘要】** 目的 探讨血尿酸水平与缺血性脑卒中不同亚型之间的关系。方法 205 例缺血性脑卒中患者,按急性卒中治疗低分子肝素试验 (TOAST) 标准分为大动脉粥样硬化型 (LAA)、心源性栓塞 (CE)、小动脉闭塞性卒中或腔隙性卒中 (SAO)、其他有明确原因所致的缺血性卒中 (SOE)、不明原因的缺血性卒中 (SUE)。对照组 80 例为同期健康体检者。采清晨空腹静脉血,测定尿酸水平。**结果** ①病例组伴高血压、糖尿病、吸烟者 [例 (%)] 均明显高于对照组 [高血压: 133 (64.9%) 比 14 (17.5%), 糖尿病: 37 (18.0%) 比 2 (2.5%), 吸烟: 82 (40.0%) 比 18 (22.5%), 均  $P < 0.01$ ]。②缺血性脑卒中患者的尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ ) 水平明显高于对照组 ( $307.38 \pm 81.60$  比  $277.06 \pm 75.17$ ,  $P < 0.01$ )。③ LAA 77 例 (37.6%), CE 12 例 (5.8%), SAO 43 例 (21.0%), SOE 4 例 (2.0%), SUE 69 例 (33.6%); LAA 组和 SUE 组尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ ) 水平均明显高于对照组 ( $315.50 \pm 83.85$ ,  $310.54 \pm 77.78$  比  $277.06 \pm 75.17$ , 均  $P < 0.05$ ), SAO 组 ( $296.16 \pm 89.82$ ) 与对照组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 尿酸可能是缺血性脑卒中的一个危险因素;血尿酸增加卒中风险的机制可能主要与其促动脉粥样硬化作用有关;降低尿酸水平是否对缺血性脑卒中有益尚需进一步研究。

**【关键词】** 尿酸; 脑卒中; 急性卒中治疗低分子肝素试验分型

**A study on correlation between serum uric acid levels and ischemic stroke subtypes** JIN Jiao-lei, ZHANG Dan-hong, XIAO Ling-qin, QI Yu-xiang. Department of Neurology, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China  
Corresponding author: QI Yu-xiang, Email: 57516436@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum uric acid and different subtypes of ischemic stroke. **Methods** According to the standard of Trial of Org 10172 in acute stroke treatment (TOAST), 205 patients with ischemic stroke were divided into following groups: large artery atherosclerosis (LAA), cardioembolism (CE), small artery occlusion (SAO), stroke of other determined etiology (SOE) and stroke of other undetermined etiology (SUE). Eighty healthy people were enrolled as the control group. Fasting venous blood was collected in the morning and the serum uric acid levels were tested after hospitalization. **Results** ① The incidences of hypertension, diabetes and smoking in the patient groups were significantly higher than those of the control group [hypertension: 133 (64.9%) vs. 14 (17.5%), diabetes: 37 (18.0%) vs. 2 (2.5%), smoking: 82 (40.0%) vs. 18 (22.5%), all  $P < 0.01$ ]. ② The level of uric acid ( $\mu\text{mol/L}$ ) in ischemic stroke patients was significantly higher than that of control group ( $307.38 \pm 81.60$  vs.  $277.06 \pm 75.17$ ,  $P < 0.01$ ). ③ There were LAA 77 cases (37.6%), CE 12 cases (5.8%), SAO 43 cases (21.0%), SOE 4 cases (2.0%) and SUE 69 cases (33.6%). Compared with control group, the levels of uric acid ( $\mu\text{mol/L}$ ) in LAA group and SUE group were significantly higher ( $315.50 \pm 83.85$ ,  $310.54 \pm 77.78$  vs.  $277.06 \pm 75.17$ , both  $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between SAO group ( $296.16 \pm 89.82$ ) and control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Uric acid may be a risk factor for ischemic stroke; the mechanism of its increment of blood level enhancing the risk of occurrence of ischemic stroke is possibly related mainly to its promotion of atherosclerosis. Whether lowering of uric acid level can decrease the incidence of ischemic stroke needs further study.

**【Key words】** Uric acid; Ischemic stroke; Trial of Org 10172 in acute stroke treatment

高血压、糖尿病、血脂紊乱是脑血管疾病发病危险因素已得到人们的充分认识,但学术界对于高尿酸血症与脑血管病发生的关系尚存在争议,争论的焦点为尿酸水平升高对缺血性卒中是危险因素还是起保护作用<sup>[1-7]</sup>。Nan 等<sup>[8]</sup>对山东青岛地区居民的调查结果表明,当地居民高尿酸血症的患病率高至 25.3%。台州地区饮食习惯类似于青岛地区,本研究主要以台州地区缺血性脑卒中患者为研究对象,探讨血尿酸水平与缺血性脑卒中不同亚型之间的关

系,以及尿酸在缺血性卒中发病过程中可能的机制。

## 1 资料和方法

**1.1 病例入选标准:**①符合 1995 年第四次全国脑血管病学术会议修订的诊断标准<sup>[9]</sup>,所有病例均经颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 证实;②所有患者均在发病 72 h 内就诊;③无严重的颅内器质性疾病,如脑炎、变性病等。

**1.2 排除标准:**①既往有卒中病史;②由外伤、肿瘤、血液病所导致的脑梗死;③痛风及肾功能不全;④颅脑 CT 或 MRI 排除脑出血、蛛网膜下腔出血和短暂性脑缺血发作。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有治疗方法取得患者或家属知情同意。

**1.3 研究方法:**选择 2012 年 1 月至 8 月本院神经内科住院的缺血性脑卒中患者 205 例;以同期体检中心 80 例查体健康者作为对照组。收集两组入选者的临床资料及相关检验指标,并对病例组患者进行颅脑 CT、MRI、磁共振血管造影(MRA)、头颈部 CT 血管造影(CTA)或全脑血管造影(DSA)等影像学以及经颅多普勒、心电图、心脏超声等检查,由多位神经内科医师依据急性卒中治疗低分子肝素试验(TOAST)分型标准<sup>[10]</sup>进行 TOAST 病因分型,结合患者颅脑 MRI、MRA、DSA 等影像学资料,将入选患者分为大动脉粥样硬化型(LAA)、心源性栓塞(CE)、小动脉闭塞性卒中或腔隙性卒中(SAO)、其他有明确原因所致的缺血性卒中(SOE)、不明原因的缺血性卒中(SUE)5 个亚组。对分型结果不一者最后讨论确定。病例组所有入选对象在入院 3 d 内采集清晨空腹静脉血,对照组体检时取血,用全自动生化分析仪测定血尿酸水平。

**1.4 统计学处理:**应用 SPSS 17.0 统计软件,连续性变量先用 Kolmogorov-Smirnov test 检验是否为正态分布,符合正态分布的连续变量以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 *t* 检验;计数资料以例数(%)表示,用  $\chi^2$  检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组基线资料比较(表 1):**病例组与对照组男性比例和年龄比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),有可比性。病例组合并高血压、糖尿病和吸烟的例数明显高于对照组(均 *P* < 0.01)。

**表 1 病例组和对照组基线资料比较**

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	危险因素[例(%)]		
				高血压	糖尿病	吸烟
病例组	205	129 (62.9)	65.23 ± 13.18	133 (64.9) <sup>a</sup>	37 (18.0) <sup>a</sup>	82 (40.0) <sup>a</sup>
对照组	80	41 (51.2)	61.80 ± 14.35	14 (17.5)	2 (2.5)	18 (22.5)

注:与对照组比较, <sup>a</sup>*P* < 0.01

脑梗死 TOAST 分型的比例: LAA 77 例(37.6%), CE 12 例(5.8%), SAO 43 例(21.0%), SOE 4 例(2.0%), SUE 69 例(33.6%)。亚组分析中,SAO 组合并高血压 33 例(76.7%),其次为 LAA 55 例(71.4%); LAA 合并糖尿病和吸烟者分别为 11 例(14.3%)和 35 例(45.4%),所占比例均明显高于其他亚组。

**2.2 缺血性脑卒中各亚组与对照组尿酸水平的比较(表 2):**病例组尿酸水平明显高于对照组(*P* < 0.01),

其中 LAA 和 SUE 亚组均高于对照组(均 *P* < 0.05), SAO 亚组则与对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05); 3 个亚组之间比较差异也均无统计学意义(均 *P* > 0.05)。

**表 2 缺血性脑卒中各亚组和对照组尿酸水平比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	例数	尿酸(μmol/L)	<i>P</i> 值
病例组	205	307.38 ± 81.60	0.002
LAA 组	77	315.50 ± 83.85	0.014
SAO 组	43	296.16 ± 89.82	0.270
SUE 组	69	310.54 ± 77.78	0.030
对照组	80	277.06 ± 75.17	

**3 讨论**

尿酸是人体内嘌呤代谢产物,一般认为血清尿酸水平 ≥ 420 μmol/L 时可称之为高尿酸血症,是嘌呤代谢异常及尿酸排泄异常所造成的。在血尿酸是否为心脑血管病危险因素的研究中得出了完全不同的两种结论。美国的弗拉明翰研究表明血清尿酸水平与心脑血管病发生有关,伴有痛风人群的心血管病发病率是非痛风人群的 2 倍<sup>[11]</sup>。但随后的研究却进一步发现,尿酸并不是心血管病的独立危险因素,尿酸可能是通过其他危险因素而促进心脑血管病的发生<sup>[4]</sup>。但尿酸到底是具有神经保护作用的抗氧化剂,还是增加卒中风险的危险因素<sup>[12-14]</sup>。杜秋明和王存选<sup>[2]</sup>观察 208 例缺血性脑卒中患者发现,伴多支动脉血管粥样硬化(颈动脉病变部位数量 ≥ 3 支)者尿酸水平高于单支或者双支病变者,结论是尿酸增高为促进颈动脉斑块形成及导致缺血性脑卒中的危险因素。毛玲群等<sup>[15]</sup>对 119 例缺血性脑卒中与颈动脉狭窄关系的研究亦有类似发现。张荣芝<sup>[3]</sup>再次证实了高尿酸血症是急性脑卒中的危险因素,脑卒中患者高尿酸水平与预后不良有关。

在嘌呤类饮食摄入量较大人群中,发生高尿酸血症及痛风的比例增加<sup>[16-19]</sup>。台州是沿海地区,高尿酸血症发病率较高,且与高尿酸血症有关的疾病如痛风性关节炎、脑血管病发病率也明显为高<sup>[20]</sup>。

血尿酸水平增加卒中风险的可能机制包括: ①升高的尿酸水平可影响低密度脂蛋白的氧化和过氧化,从而促进动脉粥样硬化; ②尿酸为水溶性,在血液中溶解度比较低,当尿酸水平升高时,结晶容易析出,血管壁内皮细胞受损,激活血小板和凝血过程,促进血小板聚集、增加血栓形成; ③与高血压、血脂异常、糖代谢紊乱、肥胖等传统的已经明确了危险因素同时存在<sup>[21-24]</sup>。多数临床和流行病学研

究表明,尿酸是缺血性卒中的独立危险因素,血尿酸水平愈高,缺血性卒中发病率愈高,预后愈差<sup>[1-7]</sup>。

本研究中,病例组血清尿酸平均水平明显高于对照组,差异有统计学意义,提示尿酸为缺血性脑卒中发病有关的危险因素,血尿酸升高与脑卒中发生有关。亚组分析中 LAA 亚组与对照组差异有统计学意义,SAO 亚组则差异无统计学意义,因此考虑尿酸促使缺血性脑卒中发病的主要作用机制与其促进动脉粥样硬化作用有关。当血尿酸水平升高时形成尿酸结晶析出,尿酸盐结晶析出可导致炎症反应,进而对血管内皮细胞造成损伤,促进动脉粥样硬化的进展,而 LAA 型的病理基础主要是动脉粥样硬化。

另一方面,少数研究认为尿酸是脑卒中的保护性因素,血清尿酸水平高的患者,预后反而较好,Chamorro 等<sup>[25]</sup>的研究表明,入院时尿酸水平增高的患者出院时转归相对良好,是预后良好的标志物。血尿酸水平增加 10 mg/L,出院时预后良好的概率增高约 12% 左右,脑梗死急性期给予患者尿酸治疗可以使重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓时间窗明显延长。支持血尿酸对缺血性卒中具有保护作用的主要理论依据是尿酸具有抗氧化的作用。尿酸是人体内一种水溶性的抗氧化物,且含量相对较高,能保护细胞内超氧化物歧化,大量清除自由基,而自由基增多是缺血性脑卒中中脑细胞受损的一个主要机制。有的研究认为,低尿酸可导致高病死率,也是由于尿酸的抗氧化作用缺失<sup>[23,26-27]</sup>。然而支持其为保护因素的临床和流行病学研究较少。

综上所述,尿酸可能是缺血性脑卒中的危险因素之一,血尿酸增加卒中风险的机制可能主要与其促进动脉粥样硬化有关。临床常规检测血尿酸水平可预测脑卒中发生的风险,而针对无症状高尿酸血症人群治疗措施的安全性和普遍化尚需进行更多临床研究的长期随访研究。目前无症状的高尿酸血症是一种良性疾病的观念正在受到挑战,虽然尿酸盐在血管疾病中是否起病因的作用仍未确定,在进行临床工作中,应使患者了解,饮酒、摄入过量的肉或海鲜使尿酸盐水平升高,应尽量减少摄入。

## 参考文献

- [1] Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*, 2008, 14 (4): 238-242.
- [2] 杜秋明,王存选. 缺血性脑血管疾病与颈动脉斑块形成危险因素的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17 (6): 364-366.
- [3] 张荣芝. 尿酸水平与急性脑卒中进展及预后的关系. *中国危重病急救医学*, 2010, 22 (10): 635.
- [4] Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and

risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 1999, 131 (1): 7-13.

- [5] Mazza A, Pessina AC, Pavei A, et al. Predictors of stroke mortality in elderly people from the general population: the Cardiovascular Study in the Elderly. *Eur J Epidemiol*, 2002, 17 (12): 1097-1104.
- [6] Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA*, 2000, 283 (18): 2404-2410.
- [7] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2009, 61 (7): 885-892.
- [8] Nan H, Qiao Q, Dong Y, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol*, 2006, 33 (7): 1346-1350.
- [9] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 379.
- [10] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke, definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke*, 1993, 24 (1): 35-41.
- [11] Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*, 1988, 41 (3): 237-242.
- [12] Kanellis J, Johnson RJ. Elevated uric acid and ischemic stroke: accumulating evidence that it is injurious and not neuroprotective. *Stroke*, 2003, 34 (8): 1956-1958.
- [13] Cutler RG. Urate and ascorbate: their possible roles as antioxidants in determining longevity of mammalian species. *Arch Gerontol Geriatr*, 1984, 3 (4): 321-348.
- [14] Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic?. *Stroke*, 2008, 39 (5): e88.
- [15] 毛玲群,齐玉祥,张晓芳,等. 颈动脉狭窄与缺血性进展性脑卒中的关系研究. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (1): 45-47.
- [16] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, 2004, 363 (9417): 1277-1281.
- [17] Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*, 2010, 304 (20): 2270-2278.
- [18] Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*, 2004, 350 (11): 1093-1103.
- [19] Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*, 2008, 336 (7639): 309-312.
- [20] 久留一郎. 高尿酸血症と心血管障害. *日薬理誌*, 2010, 136 (6): 325-329.
- [21] Butler R, Morris AO, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*, 2000, 35 (3): 746-751.
- [22] Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13 (12): 2888-2897.
- [23] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*, 2003, 41 (6): 1183-1190.
- [24] 孙凯,王虎,陈金星,等. 血清尿酸水平与脑卒中及其预后的关系. *中国分子心脏病学杂志*, 2010, 10 (2): 109-113.
- [25] Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33 (4): 1048-1052.
- [26] Choi HK, Mount DB, Reginato AM, et al. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*, 2005, 143 (7): 499-516.
- [27] Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2008, 359 (17): 1811-1821.

(收稿日期: 2013-03-05) (本文编辑: 李银平)