

· 临床研究 ·

血清尿酸与脑梗死复发的相关性分析

侯婷婷¹, 张金涛^{1*}, 张永红², 许 锐², 周翠玲¹, 赵玉兰¹, 曹发乐¹

(¹解放军88医院神经内科, 泰安 271000; ²苏州大学公共卫生学院, 苏州 215123)

【摘要】目的 探讨血清尿酸水平与老年脑梗死患者复发的关系。**方法** 以2006年1月1日至2008年12月30日期间在山东省4家医院住院的老年急性脑梗死患者1033例为研究对象, 采用回顾性分析方法, 收集人口统计学、生活方式、疾病史、入院尿酸水平以及脑梗死病史。采用多因素分析方法分析尿酸水平与脑梗死复发的关系。**结果** 复发脑梗死患者尿酸水平明显高于初发脑梗死患者, 多因素调整后尿酸水平每升高1个单位, 脑梗死患者复发的相对危险性比值比(OR)(95%可信区间CI)为1.002(1.000~1.003), 显示尿酸水平升高与脑梗死复发相关联。进一步按尿酸四分位数进行分析, 与尿酸最低四分位(<211 $\mu\text{mol/L}$)水平的脑梗死患者相比, 尿酸水平在263~333 $\mu\text{mol/L}$ 、 $\geq 333\mu\text{mol/L}$ 的患者发生不良结局的OR值(95%CI)分别为1.951(1.340~2.839)、1.670(1.140~2.448)。而在211~263 $\mu\text{mol/L}$ 水平, 这种趋势无统计学意义。**结论** 血清尿酸水平升高是脑梗死复发的独立危险因素。

【关键词】 脑梗死; 卒中; 尿酸; 复发; 老年人

【中图分类号】 R329.25; R743.3; R917.74

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000118

Correlation of serum uric acid with recurrent cerebral infarction in elderly patients: analysis of 1033 cases

HOU Ting-Ting¹, ZHANG Jin-Tao^{1*}, ZHANG Yong-Hong², XU Yan², ZHOU Cui-Ling¹, ZHAO Yu-Lan¹, CAO Fa-Le¹

(¹Department of Neurology, Chinese PLA Hospital No.88, Tai'an 271000, China; ²School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the level of serum uric acid (SUA) and recurrent cerebral infarction in elderly patients. **Methods** A total of 1033 acute ischemic stroke patients from 4 hospitals in Shangdong Province from January 2006 to December 2008 were recruited in the study. Data on demographic characteristics, life style, history of disease, SUA at admission and history of cerebral infarction were collected for all participants. Multi-variate non-conditioned logistic regression analysis was used to analyze the correlation of SUA and recurrent cerebral infarction. **Results** The SUA level was significantly higher in the patients with recurrence of cerebral infarction than in those with primary cerebral infarction. After adjustment for multivariate, the odds ratio (OR) [95% confidence interval (CI)] of recurrence was 1.002 (1.000–1.003) for every increased unit, indicating the association of SUA and recurrent cerebral infarction. Logistic analysis was then conducted according to quartile of SUA level. The results showed that the OR (95% CI) of recurrence was 1.951 (1.340–2.839) and 1.670 (1.140–2.448), respectively for the patients with SUA of 263 to 333 $\mu\text{mol/L}$ and $\geq 333\mu\text{mol/L}$, when compared to those with SUA <211 $\mu\text{mol/L}$. But there was no significant difference in those with SUA of 211 to 263 $\mu\text{mol/L}$. **Conclusion** Elevated SUA is an independent predictor for the recurrence of cerebral infarction.

【Key words】 brain infarction; stroke; uric acid; recurrence; aged

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30772236).

Corresponding author: ZHANG Jin-Tao; E-mail: zjtdoctor@126.com

脑梗死是威胁人类生命的常见疾病, 具有高致死率、高致残率、高复发率的特点, 严重影响人类健康。

有研究报道仅轻症脑梗死10年复发率高达14%^[1]。因此, 如何预防脑梗死复发是脑血管病防治的重要议题。

目前较多研究认为高血压、糖尿病、短暂性脑缺血 (transient ischemic attack, TIA) 病史、颈动脉粥样硬化是脑梗死复发的独立危险因素, 但是尿酸与脑梗死复发的研究较少。本研究采用回顾性分析的方法, 以山东省4家三级甲等医院住院急性脑梗死患者为研究对象, 分析尿酸水平对脑梗死复发的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象和资料收集

采用统一设计的病例调查表, 通过查阅病历档案, 以山东省泰安、潍坊和淄博3个城市4家医院2006年1月1日至2008年12月30日期间的住院急性脑梗死老年患者为调查对象, 收集其入院时的相关资料。由经过统一培训的医师采用统一设计的病例调查表, 通过查阅入院病历, 收集记录患者的人口统计学、生活方式、疾病史、心血管病家族史、入院实验室、影像学检查等临床资料。

1.1.1 纳入标准 (1) 所有病例均符合1996年全国第四届脑血管病学术会议缺血性脑梗死的诊断标准; (2) 符合缺血性脑梗死的影像学特征 (经计算机断层扫描或磁共振成像证实为缺血性脑梗死)。(3) 年龄 ≥ 60 岁; (4) 基本资料齐全。

1.1.2 排除标准 (1) 所有病例均排除外伤、中毒、感染、肿瘤及血液病所致的神经系统异常; (2) 排除TIA和椎-基底动脉供血不足; (3) 排除有心、肝、肾等严重功能不全及高血压危象、高血压脑病患者; (4) 基本资料缺失。

1.1.3 诊断标准和定义 高血压为收缩压 ≥ 140 mmHg和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg; 高血糖为空腹血糖 ≥ 16.1 mmol/L, 血脂异常为胆固醇高 (≥ 5.18 mmol/L)、甘油三酯高 (≥ 1.7 mmol/L)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 低 (< 1.04 mmol/L)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 高 (≥ 4.14 mmol/L), 以上4项只要满足一项即为血脂异常。吸烟定义为平均每天吸烟 ≥ 1 支并连续 ≥ 1 年者; 饮酒定义为平均每周饮酒 ≥ 50 g并连续 ≥ 1 年者。

1.2 统计学处理

用EpiDate 3.1软件建立数据库, SPSS16.0软件进行统计分析。连续性变量正态分布用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较用 t 检验; 非正态分布用中位数 (25%、75%分位数) 表示, 两组间比较用非参数 (nonparametric) 检验。采用多因素的非条件logistic回归分析, 计算相对危险性比值比 (odds ratio, OR) 及其95%可信区间 (confidence

interval, CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入老年脑梗死患者1033例, 其中初发脑梗死患者568例, 复发脑梗死患者465例, 其中初发脑梗死患者年龄 (71.180 ± 7.027) 岁, 复发脑梗死患者年龄 (71.310 ± 1.310) 岁。初发脑梗死患者男性606例, 占55.9%, 复发脑梗死男性496例, 占70.5%, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。初发脑梗死患者有吸烟史者占22.5%, 复发脑梗死患者有吸烟史者占25.6%, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。初发脑梗死患者有饮酒史者占21.0%, 低于复发脑梗死患者的24.4%, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 初发脑梗死患者合并高血压比例为59%, 低于复发脑梗死患者, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。初发脑梗死患者合并糖尿病比例为12.5%, 低于复发脑梗死患者, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。初发脑梗死患者中腔隙性脑梗死占25.5%, 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。初发脑梗死患者尿酸水平为 (263.103 ± 63.100) $\mu\text{mol/L}$, 明显低于复发组的 (289.567 ± 89.560) $\mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)。两组脑梗死患者在年龄、尿素、LDL-C及入院时血小板计数方面无差异 (表1)。

表1 两组脑梗死患者一般特征比较
Table 1 Comparison of characteristics of stroke patients between two groups

Index	New case ($n = 568$)	Recurrent case ($n = 465$)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	71.18 $\pm$ 7.027	71.31 $\pm$ 6.757
Male[n(%)]	606 (55.9)	496 (70.5)***
Smoking[n(%)]	244 (22.5)	180 (25.6)***
Drinking[n(%)]	238 (21.9)	172 (24.4)***
Hypertension[n(%)]	640 (59.0)	494 (70.2)***
Diabetes[n(%)]	136 (12.5)	150 (21.3)***
Atrial fibrillation[n(%)]	49 (4.5)	23 (3.3)***
Subtype of cerebral infarction[n(%)]		
Cerebral thrombosis	751 (69.2)	559 (79.4)
Cerebral embolism	35 (3.2)	14 (2.0)
Lacunar infarction	266 (25.5)	109 (15.5)***
Uric acid[$\mu\text{mol/L}$, M(Q_{25} - Q_{75})]	246 (200-320)	280 (225-343)***
Carbonylamines [mmol/L, M(Q_{25} - Q_{75})]	5.4 (4.34-6.80)	5.5 (4.7-6.7)
Platelet[$\times 10^9/\text{L}$, M(Q_{25} - Q_{75})]	205 (146-166)	197 (164-247)
LDL-C[mmol/L, M(Q_{25} - Q_{75})]	2.96 (2.44-3.50)	2.96 (2.41-3.60)

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. Compared with new case, *** $P < 0.001$

2.2 各因素与脑梗死复发的关系

将单因素分析中差异有统计学意义的因素带入二元logistic回归方程, 结果示: 性别、高血压病史、糖尿病病史及高尿酸水平是脑梗死复发的独立危险因素 ($P < 0.05$), 而吸烟、饮酒及心房颤动病史与脑梗死复发无明显独立相关性 ($P > 0.05$; 表2)。

2.3 在控制其他因素后不同尿酸水平与脑梗死复发的关系

以尿酸最低四分位数 ($< 211 \mu\text{mol/L}$) 为参考, 进行非条件logistic回归分析, 结果显示, 在调整了性别、高血压病史、糖尿病病史等因素后, 脑梗死复发随尿酸水平增加而增加, 这种趋势在尿酸水平 $\geq 263 \mu\text{mol/L}$ 时有意义 ($P < 0.05$; 表3)。

3 讨论

本研究结果显示, 脑梗死复发风险随着血尿酸水平增高而增加, 在一般多因素logistic回归分析中, 尿酸水平每升高1个单位, 脑梗死患者复发的OR值 (95% CI) 为1.002 (1.000~1.003), 显示尿酸水平升高与脑梗死复发相关联。进一步按尿酸四分位数进行分析, 与尿酸最低四分位 ($< 211 \mu\text{mol/L}$) 水平的脑梗死患者相比, 尿酸水平在 $263 \sim 333 \mu\text{mol/L}$ 及 $\geq 333 \mu\text{mol/L}$ 的患者复发的OR值 (95% CI) 分别为1.951 (1.340~2.839)、1.670 (1.140~2.448)。而在 $211 \sim 263 \mu\text{mol/L}$ 水平, 这种趋势无统计学意义。

尿酸是体内嘌呤核苷酸的代谢产物, 尿酸在人体内过度聚集, 沉积在骨关节各处, 出现人们所熟知的痛风, 但尿酸水平增高能累及人体多个系统。有研究显示尿酸水平增高与代谢综合征^[2,3]、高血压^[4]、胰岛素抵抗^[5] 2型糖尿病、肥胖^[6] 相关。早在1989年世界卫生组织就将高尿酸血症确定为脑血管病的独立危险因素, 但是20余年来在脑梗死的防治工作中, 尿酸并未像高血压、糖尿病等因素一样得到足够的重视, 在现有的指南中并未提到关于高尿酸血症的防治对于脑梗死二级预防的作

用。不仅如此, 在近几年的研究中关于尿酸与脑梗死关系目前仍存在争议。从现有的研究看, 高尿酸水平对于血管疾病近期及远期的影响有所不同, 目前许多研究认为高水平尿酸增加远期罹患心、脑血管疾病的风险, 并且是远期死亡的危险因素^[7-9], 而其机制除了可能与代谢综合征、胰岛素抵抗、高血压等疾病相互作用外, 尿酸还可直接损伤血管。Kumral等^[10]通过分析尿酸水平与颈动脉内膜厚度关系, 认为血尿酸水平增高是颈动脉粥样硬化的危险因素, 而这种影响可能与尿酸能促进炎症反应, 与血管内皮异常增殖及内皮舒缩功能障碍有关^[11,12]。高水平尿酸还与脑梗死复发相关, 在Weir等^[13]的研究中, 初发脑梗死发病后90d内尿酸水平高的患者, 复发的概率明显高于尿酸水平低的患者; Newman等^[14]的研究中, 对合并2型糖尿病的脑梗死患者进行跟踪随访 (中位随访时间974d), 高尿酸水平脑梗死患者复发率要明显高于低水平尿酸患者。有研究显示尿酸是急性脑梗死患者脑组织微出血的独立危险因素^[15], 而颅内脑组织微出血是急性脑梗死复发的危险因素^[16]。在本研究中复发脑梗死患者血尿酸水平明显高于初发脑梗死患者, 在多因素分析中, 血清尿酸水平 $\geq 263 \mu\text{mol/L}$ 以后脑梗死复发的风险明显增加, 支持尿酸是脑梗死及其复发的危险因素。

但是, 目前关于尿酸在血管病中的作用仍有很大的争议, 尿酸作为一种天然的抗氧化剂及潜在的脂质过氧化物合酶阻断剂, 其在脑血管病以及神经系统变性病中的保护性作用越来越受到重视。作为一种重要的内皮自由基清除剂, 尿酸可清除血液中50%的自由基, 包括NO、过氧化物自由基、羟自由基等^[17]。贾少丹等^[18]研究发现, 高水平尿酸人群内丙二醛、超氧化物歧化酶等抗氧化物质及NO水平明显高于低尿酸水平的人群。Amaro等^[19]及Logallo等^[20]研究发现在进行溶栓治疗的患者中, 尿酸水平高的患者3个月内临床预后优于尿酸水平低的患者。Wu等^[21]对1351名急性脑梗死患者跟踪随访1年, 发现尿酸水平低者1年时预后较差。Seet等^[22]研究发现, 血尿酸水平与急性脑梗死患

表2 各因素与脑梗死复发多因素分析
Table 2 Odds ratio and 95% CI of stroke recurrence associated with clinical factors

Index	Variable assignment	OR(95%CI)	P
Gender	Female = 0, Male = 1	0.527 (0.396-0.701)	0.000
Hypertension	No = 0, Yes = 1	1.410 (1.107-1.197)	0.005
Diabetes	No = 0, Yes = 1	1.501 (1.171-1.923)	0.001
Atrial fibrillation	No = 0, Yes = 1	0.831 (0.652-1.509)	0.135
Smoking	No = 0, Yes = 1	0.925 (0.683-1.253)	0.616
Drinking	No = 0, Yes = 1	1.227 (0.910-1.654)	0.180
Uric acid		1.002 (1.000-1.003)	0.017

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval

表3 不同血尿酸水平与脑梗死复发的比值比和95%可信区间
Table 3 Odds ratio and 95% CI of stroke recurrence associated with different levels of SUA

Index	Variable assignment	OR(95%CI)
Gender	Female = 0, Male = 1	0.524 (0.395–0.696)***
Hypertension	No = 0, Yes = 1	1.462 (1.142–1.871)**
Diabetes	No = 0, Yes = 1	1.436 (1.181–1.746)***
SUA level(μmol/L)		
< 211	= 0	1
211–263	= 1	1.232 (0.843–1.800)
263–333	= 2	1.951 (1.340–2.839)***
≥ 333	= 3	1.670 (1.140–2.448)**

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; SUA: serum uric acid. Adjusted for gender, hypertension, and diabetes, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

者1年后预后呈“U”型关系,即当血尿酸水平 < 280 μmol/L和血尿酸水平 > 410 μmol/L时预后较差。

尽管存在上述分歧,结合上述两种观点,我们推测升高的尿酸对急性期脑梗死清除氧自由基有利,保护缺血脑组织,对于短期预后有利,但是长期过高的尿酸可通过影响其他系统或者直接损伤血管,使得罹患血管病的风险增加。本研究对尿酸与脑梗死复发的影响进行多因素分析发现,当尿酸水平为211~263 μmol/L时,尿酸对脑梗死复发的风险影响无统计学意义,有可能支持上述推论。但是,本研究为回顾性分析,缺乏对肾功及药物治疗等因素的控制,需要今后前瞻性研究和临床试验加以证实。

【参考文献】

- [1] Prencipe M, Culasso F, Rasura M, *et al.* Long-term prognosis after a minor stroke: 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 126–132.
- [2] Dai X, Yuan J, Yao P, *et al.* Association between serum uric acid and the metabolic syndrome among a middle- and old-age Chinese population[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(8): 669–676.
- [3] Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(3): 157–162.
- [4] Feig DI, Mazzali M, Kang DH, *et al.* Serum uric acid: a risk factor and a target for treatment[J]? *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(4 Suppl 2): S69–73.
- [5] Salazar MR, Espeche WG, March CE, *et al.* Optimal uric acid threshold to identify insulin resistance in healthy women[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2012, 10(1): 39–46.
- [6] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, *et al.* Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity[J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3307–3315.
- [7] Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, *et al.* Serum uric acid as a marker of all-cause mortality in an elderly patient cohort[J]. *Nefrologia*, 2012, 32(1): 67–72.
- [8] Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, *et al.* Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13: 115.
- [9] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, *et al.* Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(2): 225–232.
- [10] Kumral E, Karaman B, Orman M, *et al.* Association of uric acid and carotid artery disease in patients with ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013. [Epub ahead of print]
- [11] Gersch C, Pali SP, Imaram W, *et al.* Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and *in vivo* production of triuret under conditions of oxidative stress[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2009, 28(2): 118–149.
- [12] Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, *et al.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(2): 269–275.
- [13] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, *et al.* Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(8): 1951–1956.
- [14] Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, *et al.* Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(1): 79–82.
- [15] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, *et al.* Serum uric acid levels and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55210.
- [16] Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, *et al.* Microbleeds and the risk of recurrent stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 2005–2009.
- [17] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, *et al.* Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32): 4145–4151.
- [18] Jia SD, Wang YG, Li HF, *et al.* Oxidative stress and endothelial dysfunction at different serum uric acid levels[J]. *Chin J Intern Med*, 2008, 47(8): 638–641. [贾少丹, 王颜刚, 李慧凤, 等. 不同尿酸浓度与氧化应激和内皮损伤指标研究[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(8): 638–641.]
- [19] Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, *et al.* Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis[J]. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl): S28–S32.
- [20] Logallo N, Naess H, Idicula TT, *et al.* Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 114.
- [21] Wu H, Jia Q, Liu G, *et al.* Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients, but not in cerebral hemorrhage patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 469–475.
- [22] Seet RC, Kasiman K, Gruber J, *et al.* Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 215–219.

(编辑: 李菁竹)