

· 临床研究 ·

急性脑梗死患者血尿酸水平对再发脑卒中的影响

李红艳 秦历杰 李静宇 王龙安

河南省人民医院急诊科, 郑州 450003

通信作者: 秦历杰, Email: qinlijie1819@163.com

【摘要】目的 研究血尿酸(SUA)对急性脑梗死患者远期脑血管死亡及再发脑卒中的影响。**方法** 搜集同一中心共 132 例患者入选该研究。根据血尿酸四分位水平将患者分为 3 组: 组 1(SUA < 442 $\mu\text{mol/L}$, $n=69$)、组 2(SUA 442 ~ 620 $\mu\text{mol/L}$, $n=35$) 和组 3(SUA > 620 $\mu\text{mol/L}$, $n=28$)。测定 3 组患者血尿酸、血尿素氮、血肌酐、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酯及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 入院当天对患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 随后对入组患者进行随访观察, 随访至 2020 年 12 月 31 日, 统计 3 组患者脑血管死亡和再发脑卒中的差异。**结果** 组 1 入选 69 例, 组 2 入选 35 例, 组 3 入选 28 例。组 2 和组 3 患者年龄较小、hs-CRP 水平较高、血尿酸较高、脑血管死亡及再发脑卒中较高, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组 3 患者脑血管死亡(Log-rank $\chi^2 = 13.19$, $P = 0.001$)和再发脑卒中(Log-rank $\chi^2 = 10.30$, $P = 0.006$)明显增加。组 3 患者再发脑卒中风险是组 1 的 3.55 倍。**结论** 伴血尿酸水平升高的急性脑梗死患者, 远期脑血管死亡及再发脑卒中风险明显升高。

【关键词】 急性脑梗死; 血尿酸; 脑血管死亡; 再发脑卒中; 心血管疾病; 超敏 C 反应蛋白; NIHSS 评分; 随访

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(112102310234), 国家级临床重点专科建设项目[(2013)544]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.06.022

Effect of serum uric acid on recurrent stroke in patients with acute cerebral infarction.

Li Hongyan, Qin Lijie, Li Jingyu, Wang Longan

Emergency Department, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, 450003, China.

Corresponding author: Qin Lijie, Email: qinlijie1819@163.com

【Abstract】Objective investigate the effect of serum uric acid (SUA) on long-term cerebrovascular mortality and recurrent stroke in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 132 patients from the same center were enrolled in this study. The patients were divided into three groups according to the quartile level of SUA: group 1 (SUA < 442 $\mu\text{mol/L}$, $n=69$), group 2 (SUA 442-620 $\mu\text{mol/L}$, $n=35$) and group 3 (SUA > 620 $\mu\text{mol/L}$, $n=28$). SUA, blood urea nitrogen, serum creatinine, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglyceride and hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP) were measured in the three groups, the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was determined on the day of admission, and the patients were followed up until December 31, 2020. The differences of recurrent stroke and cerebrovascular mortality in the three groups were analyzed. **Results** Sixty-nine patients were selected in group 1, 35 in group 2 and 28 in group 3. Patients in group 2 and group 3 were younger, and had higher hs-CRP levels, higher SUA levels, and higher rates of recurrent stroke and cerebrovascular mortality, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Cerebrovascular mortality (log-rank $\chi^2 = 13.19$, $P = 0.001$) and recurrent stroke (log-rank $\chi^2 = 10.30$, $P = 0.006$) were significantly increased in group 3. The risk of recurrent stroke in group 3 was 3.55 times higher than that in group 1. **Conclusions** The risks of long-

term cerebrovascular mortality and recurrent stroke were significantly increased in patients of acute cerebral infarction with elevated serum uric acid.

【key words】 Acute cerebral infarction; Serum uric acid; Cerebrovascular mortality; Recurrent stroke ; Cardiovascular disease ; hs-CRP ; NIHSS score ; Follow-up

Fund program:Henan Province Medical Science and Technology Research Project(112102310234), National Key Clinical Specialty Construction Project of China[(2013)544]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.06.022

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是当前最常见的脑血管疾病, 急性脑梗死的发病率逐渐上升, 具有高致残率、高发病率、高复发率及高病死率的特点, 给脑梗死患者的自身、社会和患者的家庭都带来了巨大的身心痛苦和沉重的经济负担。因此探讨脑梗死的预防和治疗, 找出脑梗死各种危险因素的关键靶点, 并且对其采取干预措施, 具有很重要的临床意义。

Kumral 等^[1]发现血尿酸 (SUA) 与脑血管疾病的发生存在一定联系。近年研究^[2-3]发现, 血尿酸浓度升高导致脑梗死的增加, 但在控制了混杂因素后, 该联系不再具有统计学意义。尽管尚未发现血尿酸与脑梗死之间的必然联系, 研究者更关注于血尿酸与脑梗死短期预后的关系^[4-6]。所以关于血尿酸在脑梗死的恢复期预后及再发脑血管事件过程中所起的作用及功能, 仍然存在着争议, 尚需进一步研究以揭开谜底。

本研究对急性脑梗死患者进行随访观察, 评估 SUA 水平与患者远期脑血管死亡及再发脑卒中之间的关系, 指导脑梗死恢复期的治疗及脑梗死的二级预防。

1 资料与方法

1.1 一般资料

该研究为前瞻性队列研究, 经河南省人民医院伦理委员会批准 (2017 伦审第 03 号), 并且该研究对象均同意进入该研究并签署知情同意书。本研究选取 2017 年 1 月 1 日到 2017 年 12 月 31 日在我科就诊的急性脑梗死患者为研究对象进行随访分析, 末次随访时间为 2020 年 12 月 31 日, 进行终点事件分析。

入选标准: (1) 急性脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》, TOAST 分型为大动脉粥样硬化型或小动脉闭塞型; (2) 为首次发病, 入院时发病时间 < 3 d, 且既往无严重神经功能缺损病史; (3) 本次发病生存时间 > 1 个月; (4)

年龄 ≥ 18 岁。

排除标准: (1) 短暂性脑缺血发作患者或脑出血、梗死后出血患者; (2) 急诊室已给予静脉溶栓的患者; (3) TOAST 分型为心源性脑栓塞、其他已知原因所致脑卒中或不明原因的脑卒中; (4) 急性肾功能不全、消化道溃疡活动期、血液系统疾病、恶性肿瘤患者; (5) 入选前 1 个月内使用任何降尿酸药或影响尿酸排泄及代谢的药物; (6) 终末期肾脏病者, 及研究期间进行透析治疗的患者; (7) 关键临床信息缺失 (姓名、性别、年龄、转归、随访时间), 其中任意一项缺失, 缺乏完整的研究指标数据 (随访期间 UA 数值全部缺失)。

退出标准: (1) 开始透析治疗及入组后使用药物降尿酸治疗患者; (2) 受试方主动要求退出研究; (3) 出现严重不良反应或不良事件; (4) 其他严重合并症。

分组: 对于无症状高尿酸血症患者水平很高的前提下应予以药物治疗, 但不同指南建议药物干预的 SUA 界值不一 (480~780 $\mu\text{mol/L}$)^[7]。因此根据 SUA 水平四分位数的第 1 分位 (442 $\mu\text{mol/L}$) 和第 3 分位 (620 $\mu\text{mol/L}$) 为界点将患者分为 3 组: 组 1 (SUA < 442 $\mu\text{mol/L}$, $n=69$)、组 2 (SUA 442~620 $\mu\text{mol/L}$, $n=35$) 和组 3 (SUA > 620 $\mu\text{mol/L}$, $n=28$)。

1.2 临床数据收集

搜集并记录所有患者的一般资料: 年龄、性别、BMI、既往病史 (高血压、糖尿病、心血管病史)、用药情况; 所有患者入选后抽血化验, 采用 P800 全自动生化分析仪测定血尿酸、血尿素氮、血肌酐、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、总胆固醇、甘油三酯及超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)。入院当天对患者进行美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分, 评分过程由两名主任医师监督完成。

观察主要结局指标是急性脑梗死患者远期脑血管死亡和再发脑卒中。死亡判断以病例死亡诊断判定, 以脑血管因素为直接死因者归为脑血管死亡,

包括脑出血和脑梗死。再发脑卒中包括脑出血和脑梗死。再发脑卒中的定义：首次卒中后出现新的急性灶性神经功能缺失且持续时间 >24 h, 经 CT 或 MRI 证实。

1.3 血压的测量

血压的测量有专人负责, 嘱患者休息 10 min 后平卧位进行血压测量。所有研究对象在每次随访前规律服用降压药。血压的最终结果为 2 次血压测量结果的平均值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 分类变量以百分比表示。三组或多组间的比较用单因素方差分析 (LSD-*t*)。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 生存曲线比较采用 Log-rank 检验。急性脑梗死患者 SUA 水平与脑血管死亡和再发脑卒中的关系采用 Cox 比例风险模型评估。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的临床资料比较

该研究总共纳入 132 例患者。根据 SUA 水平将患者分为 3 组: 组 1 (SUA < 442 $\mu\text{mol/L}$, $n=69$)、组 2 (SUA 442~620 $\mu\text{mol/L}$, $n=35$) 和组 3 (SUA > 620 $\mu\text{mol/L}$, $n=28$)。132 例患者入组后随访至 2020 年 12 月 31 日。随访期间 3 组患者的血压、血糖情况差异无统计学意义。研究期间患者均按照脑梗死治疗指南给予阿司匹林、他汀类药物规范化治疗。

132 例患者全部完成随访, 无失访及退出。最长随访 48 个月, 最短随访 1.03 个月, 中位随访 37.19 个月。随访期间脑血管死亡患者 16 例 (12.1%), 再发脑卒中患者 32 例 (24.2%)。结果显示, 与组 1 患者相比, 组 2 和组 3 患者年龄较小、hs-CRP 水平较高、血尿酸较高、再发脑卒中及脑血管病死率较高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 其余性别、血压、BMI、血脂、NIHSS 评分、合并疾病情况及用药情况等组间差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 SUA 水平对脑血管死亡和再发脑卒中的影响

Kaplan-Meier 生存曲线显示, 见图 1 和图 2, SUA 水平升高, 患者脑血管死亡 (Log-rank $\chi^2=13.19$, $P=0.001$) 和再发脑卒中 (Log-rank $\chi^2=10.30$, $P=0.006$) 明显增加。

明显增加。

进一步使用 Cox 比例风险模型来量化 SUA 水平与再发脑卒中之间的关系。在未校正的 Cox 比例风险模型中, 组 2 患者再发脑卒中风险是组 1 的 2.93 倍, 95% CI(1.23~7.03), $P=0.015$; 组 3 患者再发脑卒中风险是组 1 的 3.76 倍, 95% CI(1.57~8.97), P 值 0.003。风险模型对年龄、性别、并发症进行校正, 组 2 患者再发脑卒中风险是组 1 的 2.78 倍, 95% CI (1.18~6.58), $P=0.020$; 组 3 患者再发脑卒中风险是组 1 的 3.55 倍, 95% CI (1.50~8.40), $P=0.004$ 。

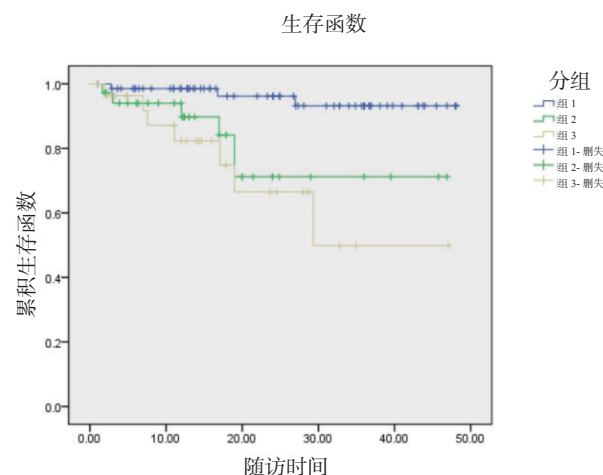


图 1 三组患者脑血管死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线 (Log-rank $\chi^2=13.19$, $P=0.001$)

Fig 1 The Kaplan-Meier survival curve of cerebrovascular mortality in the three groups (Log-rank $\chi^2=13.19$, $P=0.001$)

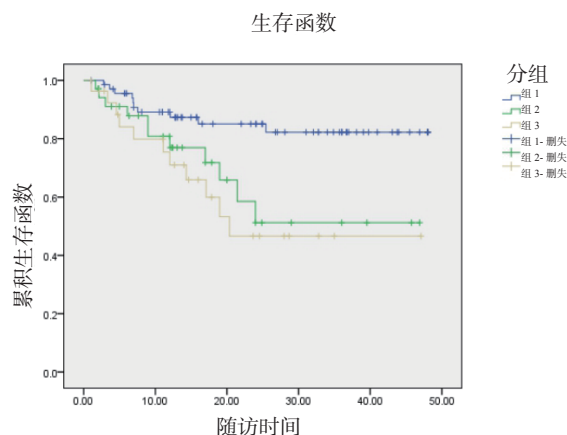


图 2 3 组患者再发脑卒中的 Kaplan-Meier 生存曲线 (Log-rank $\chi^2=10.30$, $P=0.006$)

Fig 2 The Kaplan-Meier survival curve of recurrent stroke in the three groups (Log-rank $\chi^2=10.30$, $P=0.006$)

表 1 三组患者基线资料及预后比较
Table 1 Comparison of baseline data and prognosis in the three groups.

指标	SUA < 442 $\mu\text{mol/L}$ 组 (n=69)	SUA 442-620 $\mu\text{mol/L}$ 组 (n=35)	SUA > 620 $\mu\text{mol/L}$ 组 (n=28)	F/ χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	61.8 \pm 16.1	55.2 \pm 17.2 a	54.0 \pm 14.7 a	3.268	0.041
性别 (男, %)	41 (59.4%)	20 (57.1%)	17 (60.7%)	0.089	0.957
BMI (kg/m ²)	22.8 \pm 4.0	23.1 \pm 4.0	21.8 \pm 3.3	0.966	0.384
降压药					
ACEI (%)	47.8%	48.6%	50.0%	0.038	0.981
ARB (%)	40.6%	40.0%	39.3%	0.014	0.993
β 受体阻滞剂 (%)	37.7%	37.1%	39.3%	0.033	0.984
钙通道阻滞剂 (%)	39.1%	40.0%	39.3%	0.008	0.996
其他 (%)	8.7%	8.6%	7.1%	0.066	0.967
合并疾病					
慢性肾小球肾炎 (%)	26.1%	25.7%	28.6%	0.079	0.961
糖尿病 (%)	31.9%	31.4%	32.1%	0.004	0.998
间质性肾炎 (%)	18.8%	20.0%	17.9%	0.047	0.977
高血压 (%)	81.2%	80.0%	82.1%	0.047	0.977
不明原因 (%)	21.7%	22.9%	17.9%	0.257	0.880
心血管疾病 (例, %)	25(36.2%)	7(20.0%)	6(21.4%)	3.923	0.141
总胆固醇 (mmol/L)	4.10 \pm 1.28	4.20 \pm 1.11	4.14 \pm 0.99	0.084	0.920
甘油三酯 (mmol/L)	1.30 \pm 0.61	1.40 \pm 0.63	1.46 \pm 0.69	0.730	0.484
hs-CRP (mg/L)	2.5 \pm 1.4	4.7 \pm 2.4b	5.1 \pm 2.5b	24.444	< 0.001
收缩压 (mmHg)	147 \pm 26	149 \pm 28	151 \pm 25	0.243	0.785
舒张压 (mmHg)	75 \pm 18	78 \pm 16	79 \pm 15	0.712	0.493
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	74 \pm 13	74 \pm 14	67 \pm 15	2.877	0.060
血尿酸 (mmol/L)	365.2 \pm 81.4	533.1 \pm 50.5 b	706.5 \pm 80.4 b	221.454	< 0.001
NIHSS 评分 (分)	5.60 \pm 2.98	5.80 \pm 2.31	5.70 \pm 2.09	0.068	0.934
再发脑卒中 (例, %)	10 (14.5%)	11(31.4%) ^a	11(39.3%) ^b	8.006	0.018
脑血管病死亡 (例, %)	3(4.3%)	6(17.1%) ^a	7(25.0%) ^a	9.103	0.011

注: 与组 1 比较, ^a $P < 0.05$; 与组 1 比较, ^b $P < 0.01$

3 讨论

血尿酸是嘌呤代谢产物, 人体血尿酸生成增加或排泄减少均可导致血尿酸浓度升高, 男性血尿酸浓度 >7.0 (420 $\mu\text{mol/L}$)mg/mL, 女性血尿酸浓度 >6.0 (360 $\mu\text{mol/L}$) mg/mL 为高尿酸血症^[8]。高尿酸血症在我国不同地区的发病率为 5.46%~19.30%, 男性比女性更高, 高达 9.2%~26.2%, 女性 0.7%~10.5%^[9]。而且我国高尿酸血症、高血压患病率逐年上升, 导致靶器官损伤也逐年加剧, 严重影响了患者的生活质量^[10]。血尿酸和高血压相互作用, 共同促进和加剧心血管事件的发生^[11-12]。1951 年 Gertler 等^[13]首次证实心血管疾病与血尿酸相关, 自此大量研究均证实高尿酸血症与心血管疾病独立相关, 血尿酸水平增高是冠心病的危险因素之一。研究还显示腹膜透析患者中 SUA 水平升高与死亡风险增加明显相关^[14]。

随着社会发展, 脑梗死患者发病率逐年升高, 有研究显示血尿酸水平升高是脑梗死的危险因素^[15]。但是研究^[4-6]更多关注尿酸与脑梗

死预后的关系。关于高血尿酸血症与脑梗死之间的联系一直存在争议, 脑梗死患者血尿酸浓度升高是否会增加患者再发脑卒中及脑血管死亡风险尚需进一步研究。

本研究发现, 组 2 和组 3 患者年龄较小、hs-CRP 水平较高、血尿酸较高、再发脑卒中及脑血管病死率较高, 差异均有统计学意义。血尿酸浓度升高组 (组 2 和组 3) 再发脑卒中及脑血管风险明显增加, 矫正了混杂因素后血尿酸浓度 442~620 $\mu\text{mol/L}$ 组的急性脑梗死患者再发脑卒中风险是尿酸 < 442 $\mu\text{mol/L}$ 患者的 2.78 倍, 血尿酸浓度大于 620 $\mu\text{mol/L}$ 组的急性脑梗死患者再发脑卒中风险是尿酸 < 442 $\mu\text{mol/L}$ 患者的 3.55 倍。

患者血尿酸浓度升高形成尿酸盐结晶, 氧化应激系统被尿酸盐结晶激活, 提高肾素活性, 血管舒缩功能障碍, 血液黏稠度增加, 患者脑血管血栓风险大大增加^[16]。同时患者血小板被激活并聚集, 形成白色血栓引发血管血栓事件。血尿酸浓度升高增加氧自由基生成, 氧自由基加重血管炎症和氧化应激, 导致血管内皮功能紊乱。血小板被氧自由基

激活, 释放炎性细胞因子、趋化因子、生长因子等。氧自由基促进低密度脂蛋白的氧化和脂质过氧化, 对血管内皮细胞有毒性作用, 刺激血管平滑肌凋亡, 引起血小板聚集及血栓形成, 导致动脉粥样硬化。本研究显示血尿酸浓度升高组患者 hs-CRP 明显升高, 进一步印证了血尿酸可通过炎症反应参与动脉粥样硬化的发展^[17]。

本研究临床意义是对于急性脑梗死患者, 合并高尿酸血症可以明显增加远期再发脑卒中及脑血管死亡风险, 应该积极给予生活方式或者药物干预治疗尿酸, 降低脑卒中再发风险, 减低病死率, 减少社会经济及家庭负担。未来可以设计降低尿酸治疗是否可以减低急性脑梗死患者再发脑卒中及脑血管死亡风险, 来进一步更好的印证本研究的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明 李红艳: 数据收集及整理、文章撰写; 李静宇: 直接参与研究设计、论文修改; 秦历杰、王龙安: 工作支持, 支持研究经费、行政及技术, 指导性贡献。

参 考 文 献

- [1] 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*, 2014, 130(1): 11-17. DOI:10.1111/ane.12208.
- [2] Jiménez MC, Curhan GC, Choi HK, et al. Plasma uric acid concentrations and risk of ischaemic stroke in women[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(7): 1158-1164. DOI:10.1111/ene.12998.
- [3] Shi XL, Yang J, Wang LW, et al. Prospective study of serum uric acid levels and stroke in a Chinese hypertensive cohort[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(6): 527-531. DOI:10.1080/10641963.2017.1281938.
- [4] Zhang X, Huang ZC, Lu TS, et al. Prognostic significance of uric acid levels in ischemic stroke patients[J]. *Neurotox Res*, 2016, 29(1): 10-20. DOI:10.1007/s12640-015-9561-9.
- [5] Mapoure YN, Ayeah CM, Ba H, et al. The prognostic value of serum uric acid in the acute phase of ischemic stroke in black africans[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3): 783-792. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.006.
- [6] Wang YF, Li JX, Sun XS, et al. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(5): 1826-1838. DOI:10.1177/0300060517752996.
- [7] Li QR, Li XD, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e026677. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026677.
- [8] 蒋远霞, 唐艳, 易扬, 等. 高尿酸血症是脓毒症患者发生急性肾损伤的独立危险因素 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(9): 1178-1183. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.09.008.
- [9] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(3): 235-248. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.03.021.
- [10] Cao Z, Cheng YY, Li S, et al. Mediation of the effect of serum uric acid on the risk of developing hypertension: a population-based cohort study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 202. DOI:10.1186/s12967-019-1953-9.
- [11] Grossman C, Grossman E, Goldbourt U. Uric acid variability at midlife as an independent predictor of coronary heart disease and all-cause mortality[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220532. DOI:10.1371/journal.pone.0220532.
- [12] Chen L, Li XL, Qiao W, et al. Serum uric acid in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3(1): 35-39. DOI:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.01.006.
- [13] Lim DH, Lee Y, Park GM, et al. Serum uric acid level and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic individuals: an observational cohort study[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 288: 112-117. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2019.07.017.
- [14] Dong J, Han QF, Zhu TY, et al. The associations of uric acid, cardiovascular and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e82342. DOI:10.1371/journal.pone.0082342.
- [15] 段潇潇, 郝玉曼, 高励, 等. 不同神经功能缺损程度急性脑梗死患者血尿酸水平变化及其与近期预后的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(9): 1276-1279. DOI:10.12102/j.issn.1672-1349.2018.09.036.
- [16] 吴燕升, 万强, 史丽强, 等. 高尿酸血症肾纤维化动物模型研究进展 [J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(6): 747-750, 756. DOI:10.3969/j.issn.1674-2257.2016.06.026.
- [17] 宋艳东, 陶英, 王苏, 等. 冠心病患者同型半胱氨酸、血尿酸水平与冠脉病变的相关性 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(4): 430-433. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.04.015.

(收稿日期: 2022-01-04)

(本文编辑: 何小军)