

# 颈动脉狭窄与尿酸和25羟基维生素D的研究进展

张梅蓝<sup>1</sup>, 梅利<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>西宁市第一人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月6日; 录用日期: 2022年4月29日; 发布日期: 2022年5月9日

## 摘要

颈动脉狭窄与某些炎症因子的研究成为脑血管病的研究热点, 目前国内外主要集中对尿酸与颈动脉斑块之间的研究较多, 关于尿酸与颈动脉狭窄、25羟基维生素D与颈动脉狭窄的研究相对比较少, 本文就颈动脉狭窄与25羟基维生素D、尿酸之间的病理生理机制及相关关系进行阐述并得出相关结论。

## 关键词

颈动脉狭窄, 尿酸, 25羟基维生素D

# Research Progress on Determination of Uric Acid and 25 Hydroxyvitamin D in Carotid Artery Stenosis

Meilan Zhang<sup>1</sup>, Li Mei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>The First People's Hospital of Xining, Xining Qinghai

Received: Apr. 6<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 29<sup>th</sup>, 2022; published: May 9<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The study of carotid artery stenosis and some inflammatory factors has become a research hotspot of cerebrovascular diseases. At present, there are many studies focusing on the relationship between uric acid and carotid plaque at home and abroad, but there are relatively few studies on

uric acid and carotid artery stenosis, 25-hydroxyvitamin D and carotid artery stenosis. In this paper, the pathophysiological mechanism and correlation between carotid artery stenosis and determination of 25 hydroxyvitamin D and uric acid were discussed and relevant conclusions were drawn.

## Keywords

Carotid Artery Stenosis, Uric Acid, 25 Hydroxyvitamin D

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脑卒中是我国城乡居民主要疾病死亡构成比中最主要的原因[1], 缺血性脑卒中又叫脑梗死(Cerebral infarction CI), 有研究发现美国大约三分之一的 CI 与颈动脉疾病有关, 会限制流向大脑的血流并导致脑灌注不足, 所以颈动脉狭窄(Carotid artery stenosis CAS)是 CI 的已知危险因素之一[2]。CAS 分为无症状性颈动脉狭窄(Asymptomatic carotid stenosis ACAS)和有症状颈动脉狭窄(Asymptomatic carotid stenosis ACS)。ACAS 是指在前 6 个月内没有脑卒中或局灶性神经功能缺损的情况下出现管腔颈动脉狭窄。一项研究显示, 年龄、性别对 ACAS 的发生率有很大影响[3]。ACS 是指患有短暂性脑缺血发作或脑卒中的患者, 可能与受累动脉管腔变窄或血栓栓塞有关。Qaja E.等人的研究显示 ACAS 的发生率可能比 ACS 的发生率高[2]。颈动脉是脑的主要供血血管之一, 颈动脉粥样硬化是导致 CAS 的主要原因, 颈动脉粥样硬化占 CI 的 10%~20% [4]。动脉粥样硬化是由于脂质物质在血管壁上堆积, 进而造成管腔狭窄。CAS 可导致慢性脑灌注不足, 反复发生缺血性卒中, 甚至致残或死亡, 严重威胁人们的生命健康[5]。世界各地的一些研究表明 CAS 的患病率约为 4%~7% [3], CAS 约占缺血性脑卒中的 7% [3]。CAS 患病率的增加与传统的动脉粥样硬化危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟)有关, 2 型糖尿病患者发生 ACAS 的可能性要高出其他因素的三倍[3]。临床上, CAS 可发生在多个部位, 主要发生在颈总动脉分叉处, 除此之外, 也发生在颈总动脉起始段, 此外, 还有颈内动脉虹吸部等也是 CAS 容易发生的部位。脑血管造影(Digital Substraction Angiography DSA)通常被认为是诊断 CAS 的金标准, 但 DSA 是有创检查, 有 0.1%~0.5% 的脑卒中风险[3], 对于老年人来说使用 DSA 的优势不如青年人明显。随着影像技术的发展, 超声, CT 血管造影(CTA), 核磁共振血管造影(MRA)都能诊断 CAS, 相较于 DSA, CTA 为无创检查, 对于有基础疾病的老年人来说, 是主要的检查手段。临床上主要采用北美症状性颈动脉内膜切除术试验法(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trail, NASCET)分度来诊断颈动脉狭窄, 一共分为 4 级: 1) 轻度狭窄: <30%; 2) 中度狭窄: 30%~69%; 3) 重度狭窄: 70%~99%; 4) 完全狭窄: 闭塞前状态测量狭窄度 > 99% [1]。临床上可出现任何分度的 CAS, 部分轻中度 CAS 可能不会出现临床症状, 出现临床症状的 CAS, 临床上称为 ACS。CAS 引起的 CI 可出现神经系统症状的症状和体征, 所以早期发现、治疗 CAS 对预防 CI 起着非常重要的作用。临床上可以采用药物治疗 CAS, 也可以手术, 目前主要手术方式是颈内动脉内膜切除术, 另外支架植入也可以治疗 CAS, 但是, 具体疗效仍存在很大争议, 仍然需要进一步研究。

## 2. 尿酸的概述

尿酸(Uric Acid UA)是膳食和内源性核酸产生的嘌呤代谢的正常最终产物[6], 在大多数其他哺乳动物

中, UA 不是最终产物, 但尿酸酶可将 UA 氧化成尿囊素, 人类很容易失去这种酶, 因为一个突变会将尿酸降解为高可溶性尿囊素[7]。正常情况下, 人体内的 UA 处于一个相对平衡的状态, 产生的总 UA 中大约三分之二通过肾脏排出, 剩下的三分之一被肠道菌群代谢, 并通过粪排出[7]。如果体内产生过多来不及排泄的 UA 或者 UA 排泄机制退化, 则体内 UA 滞留过多, 就会导致高尿酸血症。研究表明多达 21% 的普通人群和 25% 的住院患有无症状的高尿酸血症, 高尿酸血症的患病率在全球范围内呈上升趋势[8]。高尿酸血症定义为女性超过 6 mg/dL (360 mmol/L), 男性超过 7 mg/dL (420 mmol/L), 高尿酸血症本身并不表现病理状态, 因为它在一般人群中非常普遍[8] [9]。在 80 年代早期, 它被证明是一种强大的内源性抗氧化剂, 可以防止衰老和癌症的影响, 并可清除体内的一氧化氮自由基。有研究发现 UA 与心血管疾病存在相关性, UA 与高血压、血脂异常等疾病密切相关[9]。UA 不仅与心血管疾病有相关联系, 临床上 UA 与脑血管病也有联系, UA 会影响颈部斑块, 进而影响神经系统。

### 3. 颈动脉狭窄与尿酸

大量学者研究发现, UA 水平的升高对于心血管病有预测作用, UA 水平每升高 1 mg/dL (59.48 mmol/L), 心血管病死亡率分别增加 20% [7]。近年来, CAS 与 UA 的研究也成为热点, 血清尿酸(Serum uric acid SUA)在 CI 的作用仍有争议, 一些研究表明 UA 是 CAS 的独立危险因素[10], SUA 水平与颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima media thickness CIMT)呈正相关, UA 水平升高会导致颈内动脉内膜增厚, 进而导致 CI 的显著狭窄, 其发病机制中动脉粥样硬化可能起关键作用(TOAST 1 和 3 类) [11]。高 UA 血症导致 CAS 的机制可能为: 1) UA 作为嘌呤代谢的终产物, 在血液中的溶解度很低, 很容易以 UA 微析出, 沉积于血管壁, 引起局部炎症反应, 可通过直接或间接作用于血管内皮, 破坏血管表面的完整性, 影响内皮细胞的功能[12] [13]: a) 当血液中 UA 浓度达到一定水平时, 会以尿酸盐晶体的形式沉积到组织中, 尿酸盐结晶作为炎性物质, 刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移[13]。b) 并分泌血小板源性生长因子, 激活和促进血小板黏附、聚集和血栓形成, 促进血小板的活化, 最终导致动脉粥样硬化血栓的形成, 有报道称通过测量平均血小板体积的大小, 发现随着血小板体积的增加, UA 的浓度也增加[11] [12]。c) 此外, 尿酸晶体也被认为可以激活补体、刺激中性粒细胞释放蛋白酶, 影响动脉粥样硬化, 导致 CAS [11] [12]。d) UA 水平增高可以促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化并促进脂质过氧化, 并伴有氧自由基生成增加, 引起血管壁炎症反应, 可以降低一氧化氮合成, 抑制内膜修复[12]。2) 高尿酸可与高血压、胰岛素抵抗并存, 引起脂质代谢紊乱, 使整个纤溶系统紊乱, 血液凝固, 加速颈动脉粥样硬化, 从而加速 CAS [12]。3) 与 UA 相关的肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin system RAS)的激活可能攻击大脑循环。上述因素都在动脉粥样硬化中起着关键的作用, 他们可直接促进动脉粥样硬化的形成, 进而导致 CAS。Arévalo-Lorido 等[11]发现 UA 在脑卒中患者中可能具有双重作用, 研究显示 UA 水平与 NIHSS 水平呈负相关, 较高的血清尿酸盐水平预示着卒中后更好的结果, 这表明血清尿酸盐可能是有益的, 并防止不良结果。但 Ma M [13]等研究显示 UA 的有害因素大于保护因素, 它被认为是 CIMT 和动脉粥样硬化的危险因素。UA 作为心脑血管疾病的预测因子, 它对心脑血管疾病的预防起着重要作用, 所以不仅要重视 UA 对肾脏的影响, 还要重视 UA 水平对心脑血管的影响。

### 4. 25 羟基维生素 D 的概述

维生素 D 是类固醇衍生物, 机体内源性和外源性脂溶性维生素之一, 维生素 D 主要是皮肤经过紫外线照射后形成的(胆钙化醇), 少部分也从食物中获取(麦角钙化醇)。25 羟基维生素 D(25 hydroxyl vitamin D 25(OH)D)是维生素 D 在体内的主要存在形式, 维生素 D 可以在肝脏中通过羟基化作用转化成 25(OH)D, 之后在肾脏中可以转换成 1.25-二羟基维生素 D, 25(OH)D 可以反映人体维生素 D 的水平。维生素 D 缺乏

症已成为一种全球流行病[14] [15], 尤其是育龄妇女, 维生素 D 缺乏一般定义小于 20 ng/mL (50 nmol/L), 维生素 D 不足定义为介于 21~29 ng/mL, 维生素 D 缺乏多于阳光照射不足有关, 少部分与食物摄入不足有关。Haq 等[16]研究表明: 血清 25(OH)D 总测量显示 82.5%的研究患者有维生素 D 缺乏到不足, 26.4%的女性和 18.4%的男性严重缺 25(OH)D。近年来, 越来越多的研究证明, 25(OH)D 可能与导致心血管疾病的危险因素有关, 包括高血压、高甘油三酯、高胆固醇等, 从而影响导致心血管疾病的发生。不仅如此, 25(OH)D 能降低肥胖的发病率, 还与肿瘤、自身免疫性疾病、肾脏疾病等密切相关。维生素 D 缺乏症与神经发育障碍之间的关系尚不清楚, 但是, 随着维生素 D 被引入更广泛的神经活性类固醇家族, 所以现在可以想象, 维生素 D 对于保持神经发育和保护大脑也是必要的[14], 维生素 D 被证明具有神经保护和抗衰老作用[17]。

## 5. 25 羟基维生素 D 与颈动脉狭窄

25(OH)D 是如何参与、影响 CAS 的形成与发展逐渐成为研究热点。Yeon-Kyeong Choi 等[18]研究发现, 25(OH)D 缺乏与高危颈动脉斑块的存在和流行存在较高的相关性, 高危颈动脉斑块和颈动脉粥样硬化的患病率随着受试者血清 25(OH)D 水平的升高而降低。而颈动脉斑块是 CAS 的独立危险因素之一, 也有研究表明低水平的维生素 D<sub>3</sub> 与高寒地区高血压患者 CAS 相关[19], 因此, 25(OH)D 缺乏可能和 CAS 呈现正相关。维生素 D 可通过多条途径导致动脉硬化, 进而可能导致 CAS。很多学者对于 25(OH)D 导致颈动脉斑块的病理生理机制可能如下: 1) 维生素 D 代谢物是 RAS 的负调节因子, RAS 参与维持血压、电解质平衡和控制血管内容积, 因此 25(OH)D 可调节 RAS, 降低甲状旁腺激素水平, 最终抑制不利的血管重构。2) 25(OH)D 可以减少 1 型促炎因子(IL-12、IL-6 等), 肿瘤坏死因子(IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ ); 并增加抗炎 2 型细胞因子: IL-4、IL-5 和 IL-10, 所以 25(OH)D 可对内皮功能、血管内皮生长因子产生调节, 以及对胰岛素和葡萄糖的处理产生影响[17] [20]。3) 25(OH)D 还可以通过增加内皮一氧化氮的产生来影响血管张力[17]。4) 25(OH)D 可以抑制前列腺素和环氧合酶途径、抗炎性细胞因子的表达上调, 细胞因子导致的黏附分子表达减少, 基质金属蛋白酶 9 减少[19]。5) 25(OH)D 能抑制血管平滑肌细胞的增殖、抑制泡沫细胞的形成[17] [19]。6) 25(OH)D 缺乏会影响免疫细胞(即单核细胞和巨噬细胞)的表达[17] [19]。25(OH)D 可通过不同水平影响着动脉粥样硬化的病理过程, 所以 25(OH)D 与动脉硬化密切相关[19]。越来越多的研究显示, 25(OH)D 缺乏与老年人神经系统疾病密切相关, 可能导致脑卒中中等神经系统疾病。补充维生素 D 能否延缓颈动脉粥样硬化、CAS 的形成国内外也几乎很少有相关研究报道。

## 6. 讨论

以往对于 UA 更多的是研究与痛风的关系, 已经有很多研究表明高尿酸血症与痛风有相关性, 但也有很多研究报道 UA 是 CAS 的危险因素之一, UA 可影响颈动脉粥样硬化的病理生理机制, 进而导致颈动脉粥样硬化, 而颈动脉粥样硬化进一步可引起 CAS。UA 的高低与 CAS 的严重程度之间的研究并不多见, 未来可能需要大样本的研究来证实是否 UA 水平的高低与 CAS 的程度呈现相关性, 以及这种相关性的大小, 并且 UA 引起 CAS 的病理生理机制是否与 UA 引起颈动脉粥样硬化的病理生理一样。已经有学者研究发现许多神经系统的疾病都与较低的维生素 D 的水平相关, 研究显示 25(OH)D 与颈动脉斑块存在正相关, 但尚未有明确报道 CAS 和 25(OH)D 之间存在一种怎样的关系, 以及对 25(OH)D 与 CAS 程度的分级之间关系及病理生理、流行病学仍然不够明确。需要更多的研究来证实是否较低 25(OH)D 会导致较严重的 CAS, 或者较高水平的 25(OH)D 与较低的 CAS 存在相关性。以及高尿酸和低 25(OH)D 发生 CAS 的机率是否大于单一高尿酸或者单一低 25(OH)D 产生 CAS 的机率。根据目前研究, 降低 UA 水平与补充维生素 D 是否能改善 CAS 程度的情况尚不明确。未来还需多中心、大样本的研究来阐述 CAS 与 UA、



CAS 和维生素 D 的病理生理、流行病学, 以及三者之间的相互关系, 为临床上对缺血性脑卒中的预防及诊疗提供理论基础。

## 参考文献

- [1] 陈忠, 杨耀国. 颈动脉狭窄诊治指南[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2017, 9(3): 169-175.
- [2] Qaja, E., Tadi, P. and Theetha Kariyanna, P. (2021) Carotid Artery Stenosis. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [3] Dharmakidari, S., Bhattacharya, P. and Chaturvedi, S. (2017) Carotid Artery Stenosis: Medical Therapy, Surgery, and Stenting. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **17**, 77. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0786-2>
- [4] Del Brutto, V.J., Gornik, H.L. and Rundek, T. (2020) Why Are We Still Debating Criteria for Carotid Artery Stenosis? *Annals of Translational Medicine*, **8**, 1270. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1188a>
- [5] Luo, R.T., Wang, P.J., Deng, X.F., et al. (2018) An Integrated Analysis of Risk Factors of Cognitive Impairment in Patients with Severe Carotid Artery Stenosis. *Biomedical and Environmental Sciences*, **31**, 797-804.
- [6] Henein, M.Y. and Vancheri, F. (2019) Carotid Arterial Stiffness and Intima-Media Thickness: A Little Impact of Uric Acid. *Monaldi Archives for Chest Disease*, **89**, 10. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2019.1057>
- [7] Mayer, F.J., Mannhalter, C., Minar, E., et al. (2015) The Impact of Uric Acid on Long-Term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.035>
- [8] George, C. and Minter, D.A. (2021) Hyperuricemia. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [9] Yu, W. and Cheng, J.D. (2020) Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update from Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 582680. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.582680>
- [10] 陶四明, 胡佳牛. 脑梗死患者颈动脉内膜中层厚度与尿酸的关系[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2020, 19(2): 40-41.
- [11] Arévalo-Lorido, J.C., Carretero-Gómez, J. and Robles Pérez-Monteoliva, N.R. (2019) Association between Serum Uric Acid and Carotid Disease in Patients with Atherosclerotic Acute Ischemic Stroke. *Vascular*, **27**, 19-26. <https://doi.org/10.1177/1708538118797551>
- [12] 陈春暖, 蔡若蔚, 柳舜兰, 曹学兵, 王涛. 尿酸丰度与脑梗死、颈动脉病变的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2014, 31(2): 161-162.
- [13] Ma, M., Wang, L., Huang, W., et al. (2021) Meta-Analysis of the Correlation between Serum Uric Acid Level and Carotid Intima-Media Thickness. *PLoS ONE*, **16**, e0246416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246416>
- [14] Petruzzelli, M.G., Marzulli, L., Margari, F., et al. (2020) Vitamin D Deficiency in Autism Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 9292560. <https://doi.org/10.1155/2020/9292560>
- [15] Albahlol, I.A., Almaeen, A.H., Alduraywish, A.A., Dar, U.F. and El-Metwally, T.H. (2020) Vitamin D Status and Pregnancy Complications: Serum 1,25-Di-Hydroxyl-Vitamin D and Its Ratio to 25-Hydroxy-Vitamin D Are Superior Biomarkers than 25-Hydroxy-Vitamin D. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 3039-3048. <https://doi.org/10.7150/ijms.47807>
- [16] Haq, A., Svobodová, J., Imran, S., Stanford, C. and Razzaque, M.S. (2016) Vitamin D Deficiency: A Single Centre Analysis of Patients from 136 Countries. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **164**, 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.02.007>
- [17] Surdu, A.M., Pînzariu, O., Ciobanu, D.M., et al. (2021) Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines*, **9**, 172. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020172>
- [18] Choi, Y.K., Song, S.W., Shin, B.R., Kim, J.A. and Kim, H.N. (2017) Serum Vitamin D Level Is Negatively Associated with Carotid Atherosclerosis in Korean Adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **68**, 90-96. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1216526>
- [19] 李俊超, 等. 高寒地区高血压患者血清 25 羟维生素 D3 水平与颈动脉狭窄程度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(9): 1207-1211.
- [20] Oudshoorn, C., Mezzadri, M., Colin, E.M., et al. (2020) Serum Vitamin D Levels Are Associated with Structural and Functional Properties of the Carotid Artery in Older Men and Women. *European Geriatric Medicine*, **11**, 409-415. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00296-0>