

血尿酸水平对缺血性脑卒中患者入院病情程度的相关性分析

刘照营¹, 李兴超², 王友芳³, 朱晓松⁴, 李淑晓⁵, 车峰远^{6*}

¹锦州医科大学临沂市人民医院研究生培养基地, 神经内科, 山东 临沂

²临沂市人民医院, 科研科, 山东 临沂

³临沂市人民医院, 重症医学科, 山东 临沂

⁴临沂市人民医院, 感染管理部, 山东 临沂

⁵潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

⁶临沂市人民医院, 神经内科, 山东 临沂

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

目的: 探讨血清尿酸水平对急性缺血性脑卒中患者入院病情程度的影响。方法: 回顾性收集临沂市人民医院神经内科2021年9月~2022年6月收治的277例急性缺血性脑卒中患者的临床资料信息, 依据美国国立卫生研究院卒中评分量表(NIHSS)将患者分为轻度卒中(评分 ≤ 4 分)和中重度卒中(评分 > 4 分), 比较2组患者临床差异, 将单因素分析得出有意义的指标进一步纳入二元Logistic回归分析中, 筛选出影响患者病情程度的独立影响因素。结果: 277例病人中轻度脑卒中188例, 中重度脑卒中89例。与轻度脑卒中相比, 中重度脑卒中患者房颤病史比例较高, 而高脂血症病史比例及血清尿酸水平较低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其中血尿酸($OR = 0.996$, 95%CI: 0.993~0.999, $P = 0.003$)、房颤病史($OR = 0.149$, 95%CI: 0.028~0.795, $P = 0.026$)是病情程度的独立影响因素。结论: 正常范围内较高的血尿酸水平使入院缺血性脑卒中患者病情较轻。

关键词

缺血性脑卒中, 尿酸, 病情程度

Analysis of the Correlation between Uric Acid Level and Hospital Admission Degree of Patients with Ischemic Stroke

Zhaoying Liu¹, Xingchao Li², Youfang Wang³, Xiaosong Zhu⁴, Shuxiao Li⁵, Fengyuan Che^{6*}

*通讯作者。

文章引用: 刘照营, 李兴超, 王友芳, 朱晓松, 李淑晓, 车峰远. 血尿酸水平对缺血性脑卒中患者入院病情程度的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2519-2525. DOI: 10.12677/acm.2024.1441323

¹Department of Neurology, Postgraduate Training Base, Linyi People's Hospital, Jinzhou Medical University, Linyi Shandong

²Department of Scientific Research, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

³Department of Critical Care Medicine, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

⁴Department of Infection Management, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

⁵School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang Shandong

⁶Department of Neurology, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the effect of serum uric acid level on admission degree of acute ischemic stroke patients. **Methods:** The clinical data of 277 patients with acute ischemic stroke admitted to the Department of Neurology of Linyi People's Hospital from September 2021 to June 2022 were retrospectively collected. According to the National Institutes of Health Stroke Score Scale (NIHSS), the patients were divided into mild stroke (score ≤ 4 points) and moderate and severe stroke (score > 4 points). The clinical differences between the two groups were compared, and the meaningful indicators obtained from the univariate analysis were further incorporated into the binary Logistic regression analysis to screen out the independent influencing factors affecting the severity of the patients' disease. **Results:** Among the 277 patients, 188 had mild stroke and 89 had moderate and severe stroke. Compared with mild stroke, patients with moderate to severe stroke had a higher proportion of atrial fibrillation history, while patients with hyperlipidemia history and serum uric acid content were lower, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among them, blood uric acid ($OR = 0.996$, 95%CI: 0.993~0.999, $P = 0.003$) and history of atrial fibrillation ($OR = 0.149$, 95%CI: 0.028~0.795, $P = 0.026$) were independent factors influencing the severity of the disease. **Conclusion:** Higher uric acid level in the normal range can make the patients with ischemic stroke less ill.

Keywords

Ischemic Stroke, Uric Acid, The Degree of Illness

Copyright © 2024 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

尿酸是嘌呤通过黄嘌呤氧化酶作用后代谢的终产物，正常情况下体内尿酸的合成与降解处于动态平衡之中，当尿酸水平升高时，不仅与痛风的发作密不可分，还与代谢综合征、高血压病、糖尿病、冠状动脉性疾病等的发作高度相关[1] [2] [3] [4]。但是尿酸作为体内的主要抗氧化物之一，在神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病/痴呆等中具有明显的保护作用[5] [6]，近年来研究发现，血尿酸除了具有抗氧化作用外，还可以保护内皮细胞功能，卒中后给予尿酸治疗可通过调节 kruppel 样因子 2-VEGF-A 轴，减少脑损伤[7]，另一方面，在早期再灌注治疗时给予尿酸也可以预防中风引起的大脑中动脉重构[8]。然而，目前的研究大多集中于血尿酸水平对缺血性脑卒中患者预后情况的分析，血尿酸水平对患者入院病

情程度的影响尚不明确, 因此本研究旨在探讨两者之间的关系, 以期临床提供一定的参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选择临沂市人民医院神经内科 2021 年 9 月~2022 年 6 月收治的 277 例急性缺血性脑卒中患者为研究对象, 病人的基本信息与临床资料均来源于医院的电子病历系统。其中男性 180 例, 女性 97 例; 年龄(56.64 ± 15.46)岁, 范围(27~98)岁。纳入标准: 1) 所有患者均急性起病, 年龄大于 18 岁。2) 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[9]诊断标准并经影像学确诊。3) 入院后 24 小时内完善空腹血液指标检测; 排除标准: 1) 外伤、感染、严重肝肾功能异常者等。2) 临床资料严重缺失者。3) 入院前 1 月内服用影响尿酸代谢药物者。本研究经临沂市人民医院伦理委员会审核通过。

2.2. 资料收集

登录电子病历系统详细收集并记录患者的基本特征(年龄、性别、身高、体重、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压等)、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病等)、入院 24 小时空腹血液检测指标(白细胞、中性粒细胞、白蛋白、球蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、尿酸、尿素、碱性磷酸酶、纤维蛋白原), 入院美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分等。

2.3. 分组及治疗方式

入院后由神经内科大夫对患者进行神经功能缺损评分, 依据基线 NIHSS 评分将 277 例患者分为轻度脑卒中组(评分 ≤ 4 分)和中重度脑卒中组(评分 > 4 分), 患者入院时如果在时间窗内且符合静脉溶栓指征或者适合血管内治疗时经家属同意后可给予相应治疗, 其余根据指南[9]给予抗血小板、营养脑细胞、清除氧自由基、降压、控糖等内科保守治疗。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以例数[n(%)]形式表示, 组间比较采用 χ^2 检验或校正的卡方检验。对单因素分析有统计学意义的变量进一步纳入二元 Logistic 回归分析中, 筛选出影响入院病情程度的独立因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基线特征

共有 277 例缺血性脑卒中患者纳入本研究, 其中轻度脑卒中 188 例(67.87%), 中重度脑卒中 89 例(32.13%), 与轻度脑卒中相比, 中重度脑卒中患者的房颤病史比例较高, 高脂血症病史比例较低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者在性别、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、冠心病、体重、身高、收缩压、舒张压、脉压上没有统计学意义($P > 0.05$)。具体见表 1。

3.2. 血液指标

中重度脑卒中患者的尿酸水平比轻度患者水平低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 两组患者在白细胞、中细粒细胞、白蛋白、球蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、尿素、碱性磷酸酶、纤维蛋白原上无差异($P > 0.05$)。具体见表 2。

Table 1. Comparison of general data between patients with mild and moderate to severe ischemic stroke
表 1. 轻度与中重度缺血性脑卒中患者的一般资料比较

项目	轻度组	中重度组	<i>t</i> 值/ χ^2 值	P 值
	(188 人)	(89 人)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.78 $\pm$ 15.5	58.46 $\pm$ 15.3	-1.351	0.178
男性[例(%)]	125 (66.5)	55 (61.8)	0.584a	0.445
吸烟史[例(%)]	68 (36.2)	28 (31.5)	0.592a	0.442
饮酒史[例(%)]	59 (31.4)	27 (30.3)	0.031a	0.861
高血压病史[例(%)]	116 (61.7)	56 (62.9)	0.038a	0.845
糖尿病史[例(%)]	40 (21.3)	19 (21.3)	0.000a	0.989
高脂血症史[例(%)]	112 (59.6)	40 (44.9)	5.222a	0.022
房颤史[例(%)]	2 (1.1)	6 (6.7)	5.066	0.024
冠心病史[例(%)]	12 (6.4)	8 (9)	0.612a	0.434
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	72.87 $\pm$ 13.2	71.17 $\pm$ 15.42	0.947	0.344
身高[cm, ($\bar{x} \pm s$)]	1.67 $\pm$ 0.08	1.66 $\pm$ 0.08	0.939	0.349
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	141.95 $\pm$ 24.19	140.3 $\pm$ 18.97	0.616	0.538
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.2 $\pm$ 16.54	83.13 $\pm$ 12.15	1.172	0.243
脉压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	56.75 $\pm$ 18.04	57.17 $\pm$ 14.39	-0.192	0.848

注：1 mmHg = 0.133 KPa。

Table 2. Comparison of blood indexes in patients with mild and moderate to severe ischemic stroke
表 2. 轻度与中重度缺血性脑卒中患者的血液指标比较

项目	轻度组	中重度组	<i>t</i> 值/ χ^2 值	P 值
	(188 人)	(89 人)		
白细胞(mmHg)	7.97 $\pm$ 2.56	7.76 $\pm$ 1.9	0.672	0.502
中性粒细胞(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	5.36 $\pm$ 2.44	5.5 $\pm$ 1.92	-0.476	0.634
白蛋白(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	43.21 $\pm$ 4.33	42.39 $\pm$ 4.08	1.494	0.136
球蛋白(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	24.54 $\pm$ 4.81	24.3 $\pm$ 4.71	0.392	0.696
白蛋白/球蛋白($\bar{x} \pm s$)	1.81 $\pm$ 0.36	1.8 $\pm$ 0.35	0.244	0.807
尿酸(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	326.8 $\pm$ 93.33	289.96 $\pm$ 101.5	2.982	0.003
尿素(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	5.44 $\pm$ 1.48	5.44 $\pm$ 1.62	-0.035	0.972
碱性磷酸酶(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.93 $\pm$ 23.07	84.95 $\pm$ 22.76	-1.025	0.306
HDL (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	1.12 $\pm$ 0.34	1.14 $\pm$ 0.3	-0.427	0.67
LDL (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	3.11 $\pm$ 1.15	3 $\pm$ 0.86	0.839	0.402
TC (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	5 $\pm$ 1.46	4.74 $\pm$ 1.18	1.574	0.117
纤维蛋白原(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	3.15 $\pm$ 0.88	3.18 $\pm$ 0.84	-0.259	0.796

注：HDL：高密度脂蛋白胆固醇；LDL：低密度脂蛋白胆固醇；TC：总胆固醇；1 mmHg = 0.133 Kpa。

3.3. 影响病情程度的独立因素

将单因素筛选出来的高脂血症病史、房颤病史、血尿酸水平为协变量，入院病情程度为因变量纳入二元 Logistic 回归分析中，显示血尿酸(OR = 0.996, 95%CI: 0.993~0.999, P = 0.003)、房颤病史(OR = 0.149, 95%CI: 0.028~0.795, P = 0.026)是病情程度的独立影响因素。具体见表 3。

Table 3. Independent factors influencing admission degree of ischemic stroke patients
表 3. 影响缺血性脑卒中患者入院病情程度的独立因素

因素	B 值	Wals 值	OR 值	95%CI	P 值
高脂血症史	0.401	2.189	1.494	0.878~2.541	0.139
房颤史	-1.905	4.963	0.149	0.028~0.795	0.026
尿酸	-0.004	8.581	0.996	0.993~0.999	0.003

4. 讨论

尿酸是核蛋白和核酸中嘌呤的代谢产物，水溶性比较差，是人类血液中主要的内源性抗氧化因子，具有清除氧自由基、降低氧化应激水平、保护内皮细胞功能、减少 Ca²⁺超载、保护氧化物歧化酶等作用[10]。经研究人体内的嘌呤 80%来自于细胞代谢，另外 20%从食物中获取，大部分尿酸由肾脏排泄，仅有少部分经肠道和胆道代谢出去。当男性以及绝经后的女性血尿酸浓度 > 7.0 (420 μmol/L) mg/mL，绝经前的女性血尿酸浓度 > 6.0 (360 μmol/L) mg/mL 为高尿酸血症[11]，血尿酸水平的增高与尿酸生成增多及排泄减少有关。

本研究显示在正常范围内较高的血尿酸水平对缺血性脑卒中患者是一种保护性因素，会使患者入院病情较轻。与近年来研究结果类似，Alicia 等人通过对小鼠的研究发现血尿酸对缺血性脑卒中的神经功能性保护机制是多方面的，因为它与 IL-6/STAT3 通路的激活、致水肿 VEGF-A/MMP-9 信号的衰减以及氧化应激、神经炎症和凋亡细胞死亡相关介质的调节有关[12]。与此同时，Alicia 团队荟萃分析了血尿酸通过减少梗死面积、改善血脑屏障完整性和改善神经功能状况，进而改善缺血性脑卒中的预后情况[13]。袁晓波等人回顾性分析出较高的血尿酸水平与发生较低的脑实质血肿独立相关，血清尿酸水平对预测脑实质血肿具有一定的价值[14]。刘婷婷等人通过前瞻性研究认为在接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者中，较高血尿酸水平的病人有相对更好的神经功能恢复和短期预后[15]。Kikuchi 等人分析血尿酸升高增强了阿替普酶介导的溶栓效果，可能是通过降低氧化应激反应，从而抑制血栓中阿替普酶的纤溶作用[16]。Zhang 等人总结基线尿酸水平与急性缺血性脑卒中患者预后在一定范围内呈线性关系，基线尿酸水平越高，脑卒中患者预后情况越好[17]。

另外，相关研究也探讨了较低的血尿酸可能会影响其在中枢神经系统疾病中发挥的神经保护机制，例如 Xiao 团队在小鼠的模型中发现低血尿酸水平通过破坏平滑肌细胞弹性蛋白收缩单位和上调 Erk1/2-MMP 轴促进了高血压脑出血的发生[18]。偏头痛和氧化应激之间的关系已经在许多研究中得到证实，其中，Altunkaynak 等人发现较低的血清尿酸水平与病人偏头痛型的头痛持续时间较长有关[19]。Bartoli 等指出低血尿酸水平导致抗氧化状态的下降与病人出现的情感障碍有关[20]。Fernández-Gajardo 等报道尿酸是一种天然的过氧亚硝酸盐清除剂，所以持续的血管闭塞和延迟的再灌注损伤可能与尿酸水平的显著下降有关[21]。因此本研究认为神经功能损伤的患者给予适量的尿酸治疗会使患者获得潜在的益处。

5. 结论

综上,本研究得出在正常范围内较高的血尿酸水平会使患者入院病情较轻。值得注意的是,本研究未单独对高尿酸血症的病人分析其对入院病情程度的影响且本研究为小样本、单中心的回顾性研究,故在样本上存在选择偏倚,可能会对结果造成一定的误差,未来需要收集大样本、多中心、前瞻性的数据进一步明确高尿酸血症对缺血性脑卒中患者入院病情程度的影响。

参考文献

- [1] 徐伟,王华东,邢秀雅,等.安徽省成年居民血尿酸水平与代谢综合征关系的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2023,39(10):865-869.
- [2] Kuwabara, M., Hisatome, I., Niwa, K., et al. (2018) Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension from Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*, **71**, 78-86. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370>
- [3] 王冰,刘明川,李欣宇,等.血尿酸水平对糖尿病前期人群新发糖尿病的影响[J].中华糖尿病杂志,2022,14(10):1044-1050.
- [4] Mozzini, C., Girelli, D., Setti, A., et al. (2021) Serum Uric Acid Levels, But Not rs7442295 Polymorphism of SLC2A9 Gene, Predict Mortality in Clinically Stable Coronary Artery Disease. *Current Problems in Cardiology*, **46**, Article 100798. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100798>
- [5] Gao, X., O'Reilly, É.J., Schwarzschild, M.A. and Ascherio, A. (2016) Prospective Study of Plasma Urate and Risk of Parkinson Disease in Men and Women. *Neurology*, **86**, 520-526. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002351>
- [6] Geng, R., Zhang, Y., Liu, M., et al. (2022) Elevated Serum Uric Acid Is Associated with Cognitive Improvement in Older American Adults: A Large, Population-Based-Analysis of the NHANES Database. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 1024415. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1024415>
- [7] Vila, E., Solé, M., Masip, N., et al. (2019) Uric Acid Treatment after Stroke Modulates the Krüppel-Like Factor 2-VEGF-A Axis to Protect Brain Endothelial Cell Functions: Impact of Hypertension. *Biochemical Pharmacology*, **164**, 115-128. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.04.002>
- [8] Jiménez-Xarrié, E., Pérez, B., Dantas, A.P., et al. (2020) Uric Acid Treatment after Stroke Prevents Long-Term Middle Cerebral Artery Remodelling and Attenuates Brain Damage in Spontaneously Hypertensive Rats. *Translational Stroke Research*, **11**, 1332-1347. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0661-8>
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [10] Maiuolo, J., Oppedisano, F., Gratteri, S., et al. (2016) Regulation of Uric Acid Metabolism and Excretion. *International Journal of Cardiology*, **213**, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
- [11] 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.
- [12] Aliena-Valero, A., Rius-Pérez, S., Baixauli-Martín, J., et al. (2021) Uric Acid Neuroprotection Associated to IL-6/STAT3 Signaling Pathway Activation in Rat Ischemic Stroke. *Molecular Neurobiology*, **58**, 408-423. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02115-w>
- [13] Aliena-Valero, A., Baixauli-Martín, J., Castelló-Ruiz, M., et al. (2021) Effect of Uric Acid in Animal Models of Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **41**, 707-722. <https://doi.org/10.1177/0271678X20967459>
- [14] 袁晓波,傅亚明,郑水红.急性脑梗死患者不同出血转化类型与血清尿酸相关性的研究[J].中国医师进修杂志,2021,44(11):1004-1009.
- [15] 刘婷婷,何明利,孙振杰,等.血清尿酸水平与缺血性脑梗死静脉溶栓患者短期预后的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(6):489-498.
- [16] Kikuchi, K., Setoyama, K., Tanaka, E., et al. (2018) Uric Acid Enhances Alteplase-Mediated Thrombolysis as an Antioxidant. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 15844. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34220-1>
- [17] Zhang, P., Wang, R., Qu, Y., et al. (2023) Serum Uric Acid Levels and Outcome of Acute Ischemic Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, **61**, 1704-1713. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03634-y>
- [18] Xiao, N., Liu, T.L., Li, H., et al. (2020) Low Serum Uric Acid Levels Promote Hypertensive Intracerebral Hemorrhage by Disrupting the Smooth Muscle Cell-Elastin Contractile Unit and Upregulating the Erk1/2-MMP Axis. *Translational*

-
- Stroke Research*, **11**, 1077-1094. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00791-3>
- [19] Altunkaynak, Y., Keskek, A., Donmezler, S., *et al.* (2023) A Study of the Relationship between Serum Uric Acid Levels and Pain in Patients with Migraine. *Medicine*, **102**, e32810. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032810>
- [20] Bartoli, F., Trotta, G., Crocamo, C., *et al.* (2018) Antioxidant Uric Acid in Treated and Untreated Subjects with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **268**, 119-127. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0817-7>
- [21] Fernández-Gajardo, R., Matamala, J.M., Gutiérrez, R., *et al.* (2019) Relationship between Infarct Size and Serum Uric Acid Levels during the Acute Phase of Stroke. *PLOS ONE*, **14**, e0219402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219402>