

血清尿酸水平与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性研究

田宇轩*, 赵宗刚#

济南市第五人民医院神经内科四病区, 山东 济南

收稿日期: 2024年8月12日; 录用日期: 2024年9月5日; 发布日期: 2024年9月13日

摘要

目的: 该研究旨在剖析静脉溶栓的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者体内血清尿酸(serum uric acid, SUA)水平和出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)之间的相互关系。方法: 对2020~2024年在院接受静脉溶栓治疗的急性大脑前循环缺血患者进行回顾性研究, 在患者入院7天内通过颅脑CT检测出血性转化情况。比较HT组和非HT组之间以及根据欧洲合作急性卒中研究分类III (ECASS III)分类的不同类型HT组之间的基线资料、临床和实验室数据。结果: 该研究共纳入701例AIS患者, 其中102例发生HT, 599例未发生HT。与非HT组的患者相比, HT组患者的尿酸(uric acid, UA)水平显著降低(251.85 ± 92.13 vs 307.73 ± 76.66 , $p < 0.01$), 但血清尿酸水平与出血性转化类型之间没有显著性差异($p = 0.64$)。控制混杂性变量后, 第四组患者相较于第一个四分位数, 发生出血性转化的风险显著下降(OR 0.187, 95% CI 0.067~0.526, $p = 0.001$)。结论: 较低的血清尿酸水平可能会增加静脉溶栓后发生出血性转化的风险。

关键词

尿酸, 出血转化, 静脉溶栓, 急性脑卒中

Study on the Correlation between Serum Uric Acid Level and Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke

Yuxuan Tian*, Zonggang Zhao#

Fourth Ward, Department of Neurology, The Fifth People's Hospital of Jinan, Jinan Shandong

Received: Aug. 12th, 2024; accepted: Sep. 5th, 2024; published: Sep. 13th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 田宇轩, 赵宗刚. 血清尿酸水平与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 894-902. DOI: 10.12677/acm.2024.1492543

Abstract

Objective: To explore the relationship between SUA and HT after intravenous thrombolysis in patients with acute AIS. **Methods:** A retrospective analysis was performed on patients with anterior circulation AIS who received intravenous thrombolysis in the hospital from 2020 to 2024. HT was detected by brain CT or MRI within 7 days of admission. We compare baseline demographic, clinical, and laboratory data between the HT group and the non-HT group and between the different types of HT groups recorded according to the ECASS III. **Results:** 701 AIS patients who underwent intravenous rt-PA thrombolysis within 4.5 h after onset of AIS were divided into HT group (102) and Non-HT group (599). Compared with patients without HT, the UA level of HT patients was significantly reduced (251.85 ± 92.13 vs 307.73 ± 76.66 , $p < 0.01$), but there was no significant difference between UA and HT types ($p = 0.64$). After adjusting for confounding factors, compared with the first quartile, the risk of HT in the fourth quartile was significantly reduced (OR 0.187, 95% CI 0.067~0.526, $p = 0.001$). **Conclusion:** Low levels of SUA may increase the risk of HT after intravenous thrombolysis.

Keywords

Uric Acid, Hemorrhagic Transformation, Intravenous Thrombolysis, Acute Stroke

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. 前言

AIS 是中老年人常见和多发病[1], 时间窗内行静脉溶栓是目前最有效的治疗方法。然而, 溶栓治疗存在很多并发症, HT 是主要也是最严重的并发症之一[2], 发生率 10%~48%左右, 严重时会导致患者神经功能恶化, 甚至预后不良。因此, 急性脑梗死患者静脉溶栓后 HT 的及时诊断并治疗至关重要。尿酸作为人体嘌呤分解代谢的最终氧化产物[3], 其对脑梗死患者预后的作用仍存在争议。有研究表明, 尿酸能够因其出色的水溶性抗氧化能力及对自由基的清除作用而有益于脑血管的保护[4], 并减少血管内的炎症, 进而可能减少脑梗死后出血性转化的风险并有利于患者恢复[5]。然而, 一些研究表明, UA 也是一个危险因素, 它会增加脑血管疾病和预后不良的风险[6]。该研究旨在探讨 AIS 患者静脉溶栓后 SUA 和 HT 之间的关系。

2. 资料和方法

2.1. 研究人群

该研究为回顾性研究, 连续性收集自 2020 年 1 月至 2024 年 2 月期间, 发病时间在 4.5 小时以内, 在济南市第五人民医院接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者的病历资料。所有资料均来自患者病历档案, 此项收集过程已获医院伦理委员会的官方批准。纳入标准: (1) 符合《世界卫生组织标准》[7]设定的急性缺血性脑卒中诊断标准; (2) 颅脑 CT 扫描未显示出血, 患者在 4.5 小时内确诊并接受 rt-PA 静脉溶栓治疗; (3) 年龄达到 18 岁以上; (4) 近期没有接受外科手术治疗且无外伤性脑损伤的记录; (5) 前循环系统脑卒中患者。排除标准: (1) 未接受溶栓治疗的患者; (2) 有肝肾疾病, 或正服用可能会影响尿酸水平的药物的患者; (3) 患者病历中缺失关键信息, 导致数据无法分析。

2.2. 方法

2.2.1. 溶栓治疗

在开始溶栓治疗前, 对所有患者均行头颅 CT 扫描, 排除脑出血。患者入院后紧急抽取静脉血 7 ml, 并根据实验室的检验标准迅速对其进行血常规、血凝功能、电解质平衡以及肾功能等一系列检测。借助 HITACHI 7600 系列全自动生化分析仪, 采用氧化酶法详细测量血清中尿酸水平。确定患者无静脉溶栓治疗禁忌证后, 选用标准剂量的 rt-PA (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG), 药物的总用量根据病人体重, 以每公斤 0.9 毫克计算, 且先以 10% 的剂量在 1 分钟内快速静推入血液, 之后用静脉泵在 60 分钟内输送剩余药物, 确保总共使用的药量不会超过 90 毫克。

2.2.2. 数据采集

运用标准化的数据录入系统, 搜集相关人口统计学信息(例如年龄和性别)、可能存在的危险因素(如高血压、糖尿病、心房颤动、抽烟与饮酒史)、基线美国国立卫生研究院卒中量表即 NIHSS 评分、血压包括收缩压(Systolic blood pressure, SBP)与舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)、疾病发作至治疗开始的时间间期、各项血液化验检测结果、依据 TOAST 标准判定的脑梗死类型[8]、根据 ECASS III 标准进行出血性转化的分型(在 ECASS III 中, 出血性转化分为两类——即出血性梗塞(HI)和脑内血肿(PH); 两者各自又划分为两个小类, 出血性梗塞的 HI1 是指边缘性轻微出血, HI2 为梗塞区的融合出血但无显著空间效应; 而脑内血肿分为 PH1, 即指血肿体积不超过梗塞区 30%、占位效应不明显, PH2, 指血肿体积超过梗塞区 30%, 造成显著的空间占据)。所有这些静脉血样都是在进行溶栓治疗后的 48 小时内采集完成的。

2.3. 统计分析

使用 SPSS23.0 软件对收集的数据进行统计分析处理。对于分类变量, 以百分比的形式表示, 并应用卡方检验或 Fisher 精确检验进行分析。对于连续变量, 表示为平均值 $\pm$ 标准差或中位数(四分位距), 并使用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行显著性差异分析, 必要时使用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验来比较多个组的平均值。为了分析血清尿酸(UA)水平与出血性转化(HT)的相关性, 我们将相关变量纳入 Logistic 回归模型中进行评估, 未校正的 Logistic 回归分析是依据血清尿酸水平的四分位数(以第一四分位数为参考)进行的。研究对象根据是否存在 HT 被分为两类, 然后构建两个模型进行研究分析: 第一个模型在调整了年龄、性别、心房颤动、抽烟行为、饮酒习惯、NIHSS 评分、收缩压、舒张压、疾病发作到治疗的时间和脑卒中病因后进行; 第二个模型在第一个模型的基础上, 再进一步考虑血糖水平、低密度脂蛋白、腺苷脱氨酶、碱性磷酸酶、三酰甘油、总胆红素、肌酐、尿素氮、同型半胱氨酸、D-二聚体水平、纤维蛋白原含量、中性粒细胞所占百分比、淋巴细胞数、红细胞压积以及血小板数等因素。p 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. UA 与 HT 的关系

该研究共纳入 701 例急性脑梗死患者, 平均年龄 64 岁, 男性占 70.00%, HT 组患者 102 例, 其中 HI1 型患者 27 例, HI2 型患者 29 例, PH1 型患者 33 例, PH2 型患者 13 例。HT 组患者与非 HT 组患者相比之后发现, 患有糖尿病($p = 0.05$)、房颤($p < 0.01$)、以及心源性栓塞型($p < 0.001$)的患者发生 HT 的风险更高, 小动脉闭塞型(SAO)的患者发生 HT 的风险较低($p < 0.001$); HT 组患者的 SBP ($p = 0.001$)、DBP ($p = 0.001$)、血糖($p = 0.028$)、尿素氮($p = 0.008$)、血清总胆红素($p = 0.05$)、同型半胱氨酸($p = 0.047$)、D-二聚体($p < 0.001$)、纤维蛋白原($p < 0.001$)、中性粒细胞($p < 0.001$)的水平较高, 而 NIHSS 评分, UA ($p <$

0.001)、淋巴细胞($p = 0.004$)、血小板(PLT) ($p = 0.024$)的水平较低(表 1)。根据 UA 四分位数的描述, 随着 SUA 水平越高, 患者发生 HT 的风险越低, 这表明 UA 可能是有助于降低静脉溶栓后患者发生 HT 的保护性因素。将 UA 转换为有序变量后进行多变量逻辑回归, 调整潜在混杂因素后, 结果显示 SUA 与 HT 呈负相关, 与第一组四分位数相比, 第四组患者发生 HT 的风险显著降低(OR 0.187, 95% CI 0.067~0.526, $p = 0.001$) (表 2)。

Table 1. Comparison of baseline data and clinical features between HT group and NHT group ($\bar{X} \pm s$)

表 1. HT 组患者与 NHT 组患者的基线资料与临床特征比较($\bar{X} \pm s$)

	HT 组(n = 102)	Non-HT 组(n = 599)	T 值/ χ^2 值	p 值
年龄(岁)	64.87 $\pm$ 11.54	63.89 $\pm$ 11.75	0.784	0.433
性别(男性), n (%)	66 (64.7)	426 (71.1)	1.713	0.191
既往史, n (%)				
糖尿病	36 (35.3)	157 (26.2)	3.650	0.05
高血压	72 (70.6)	390 (65.1)	1.165	0.28
房颤	46 (45.1)	99 (16.5)	43.365	<0.01
吸烟	45 (44.1)	246 (41.1)	0.334	0.563
饮酒	37 (36.3)	217 (36.2)	0	0.993
TOAST 分型, n (%)				
LAA	37 (36.3)	245 (40.9)	0.776	0.378
SAO	12 (11.8)	216 (36.1)	23.442	<0.01
CE	49 (48.0)	97 (16.2)	53.604	<0.01
SBP, mmHg	160.89 $\pm$ 28.44	150.65 $\pm$ 23.20	3.979	0.001
DBP, mmHg	89.79 $\pm$ 16.14	84.46 $\pm$ 14.30	3.447	0.001
NIHSS 评分(IQR) ¹	12 (9, 16)	6 (3, 9)	-10.782 ²	<0.01
发病到溶栓时间, min	187.73 $\pm$ 15.66	187.07 $\pm$ 16.18	0.381	0.703
生化常规				
血糖(空腹), mmol/L	6.54 $\pm$ 2.61	5.92 $\pm$ 2.46	2.318	0.028
低密度脂蛋白, mmol/L	2.65 $\pm$ 0.98	2.72 $\pm$ 0.84	-0.779	0.436
腺苷脱氨酶, mmol/L	10.52 $\pm$ 4.27	9.75 $\pm$ 3.75	1.874	0.061
碱性磷酸酶, mmol/L	61.87 $\pm$ 17.88	61.271 $\pm$ 18.78	0.300	0.765
甘油三酯, mmol/L	1.36 $\pm$ 0.90	1.53 $\pm$ 1.11	-1.475	0.141
血清总胆红素, mmol/L	20.52 $\pm$ 14.06	17.69 $\pm$ 8.64	2.745	0.05
肌酐, μ mol/L	85.76 $\pm$ 21.01	88.61 $\pm$ 47.20	-0.599	0.549
尿素氮, μ mol/L	6.07 $\pm$ 2.89	5.25 $\pm$ 2.44	3.050	0.008
尿酸, μ mol/L, n (%)	251.85 $\pm$ 92.13	307.73 $\pm$ 76.66	-6.597	<0.01
Q1 (<240.65)	52 (51.0)	125 (20.9)		
Q2 (240.65~300.00)	23 (22.5)	159 (26.5)		
Q3 (300.00~355.00)	15 (14.7)	166 (27.7)		

续表

Q4 (>355.00)	12 (11.8)	149 (24.9)		
同型半胱氨酸, mmol/L	15.87 ± 8.93	13.97 ± 8.13	1.992	0.047
血凝常规				
凝血酶原时间, s	11.59 ± 1.64	11.24 ± 4.47	0.778	0.437
活化部分凝血活酶时间, s	29.73 ± 5.64	30.10 ± 5.77	-0.607	0.544
D-二聚体, ng (IQR) ¹	460 (235, 1130)	290 (180, 490)	-4.839 ²	<0.01
抗凝血酶-III, (%)	88.46 ± 15.43	89.40 ± 15.68	-0.559	0.577
纤维蛋白原, g/L	3.35 ± 1.39	2.79 ± 0.94	5.169	<0.01
国际标准化比(INR), (%)	1.00 ± 0.11	1.00 ± 1.16	-0.015	0.988
血常规				
中性粒细胞, 10 ⁹ /L	6.72 ± 3.01	4.64 ± 2.01	8.917	<0.01
淋巴细胞, 10 ⁹ /L	1.52 ± 0.63	1.94 ± 1.44	-2.900	0.004
红细胞压积(%)	40.01 ± 5.11	40.89 ± 5.80	-1.450	0.147
血小板, 10 ⁹ /L	197.20 ± 56.91	210.60 ± 55.07	-2.261	0.024

注: Q: 尿酸水平的四分位数; LAA: 大动脉粥样硬化型; SAO: 小动脉闭塞型; CE: 心源性栓塞型; ¹Mann-Whitney U 检验 ²Z 值。

Table 2. Multifactor logistic regression analysis stratified by UA level
表 2. 按 UA 水平分层的多因素逻辑回归分析

尿酸	模型 1	B 值	标准误		模型 2	B 值	标准误	
μmol/L	OR (95% CI)		P		OR (95% CI)		p	
Q1 (<240.65)	对照	-	-	-	对照	-	-	-
Q2 (240.65~300.00)	0.524 (0.272, 1.012)	-0.646	0.336	0.054	0.549 (0.243, 1.238)	-0.600	0.415	0.148
Q3 (300.00~355.00)	0.372 (0.178, 0.779)	-0.989	0.377	0.009	0.564 (0.230, 1.381)	-0.573	0.457	0.21
Q4 (>355.00)	0.237 (0.109, 0.514)	-1.442	0.396	<0.01	0.187 (0.067, 0.526)	-1.675	0.527	0.001

3.2. UA 与 HT 分型的关系

HT 患者的出血量越多, NIHSS 评分($p = 0.001$)、血糖($p < 0.01$)、肌酐($p = 0.008$)、和中性粒细胞($p = 0.016$)的水平越高, 而各 HT 分型之间的 UA 水平没有显著差异($p = 0.64$) (表 3)。

Table 3. Baseline demographic and clinical characteristics grouped on the basis of types of HT (Single factor ANOVA test)
表 3. HT 患者各分型之间的基线资料与临床特征比较(单因素 ANOVA 检验)

HT 组(n = 102)						
	HT1, n = 27	HT2, n = 29	PH1, n = 33	PH2, n = 13	F 值/ χ^2 值	p 值
年龄(岁)	65.07 ± 9.26	64.21 ± 13.31	65.91 ± 10.70	63.31 ± 14.45	0.199	0.89
性别(男性), n (%)	20 (74.1)	20 (69.0)	17 (51.5)	9 (69.2)	3.899	0.293
既往史, n (%)						
糖尿病	12 (44.4)	8 (27.6)	9 (27.3)	7 (53.8)	4.633	0.21

续表

高血压	21 (77.8)	21 (72.4)	22 (66.7)	8 (61.5)	1.476	0.685
房颤	9 (33.3)	17 (58.6)	12 (36.4)	8 (61.5)	6.087	0.107
吸烟	13 (48.1)	13 (44.8)	15 (45.5)	4 (30.8)	1.147	0.766
饮酒	10 (37)	12 (41.4)	13 (39.4)	2 (15.4)	2.937	0.405
TOAST 分型, n (%)						
LAA	14 (51.9)	10 (34.5)	10 (30.3)	3 (23.1)	4.363	0.242
SAO	4 (14.8)	2 (6.9)	6 (18.2)	0 (0)	3.946	0.312
CE	9 (33.3)	16 (55.2)	15 (45.5)	9 (69.2)	5.358	0.147
SBP, mmHg	158.85 ± 22.81	164.03 ± 29.71	162.52 ± 29.75	154 ± 34.2	0.447	0.72
DBP, mmHg	92.11 ± 15.95	89.38 ± 18.97	89.82 ± 14.56	85.85 ± 14.35	0.444	0.72
NIHSS 评分(IQR) ¹	10 (6, 14)	13 (11, 16)	12 (10, 17)	16 (12, 19)	6.641 ²	0.001
发病到溶栓时间, min	185.37 ± 16.05	186.34 ± 16.40	186.91 ± 16.07	197.77 ± 7.83	2.165	0.097
生化常规						
血糖(空腹), mmol/L	6.37 ± 1.78	6.31 ± 2.59	5.79 ± 1.66	9.25 ± 4.16	6.654	<0.01
低密度脂蛋白, mmol/L	2.67 ± 1.11	2.62 ± 1.10	2.62 ± 0.83	2.69 ± 0.82	0.023	0.99
腺苷脱氨酶, mmol/L	10.22 ± 3.82	11.39 ± 5.98	10.00 ± 3.29	10.54 ± 2.60	0.596	0.62
碱性磷酸酶, mmol/L	56.54 ± 12.21	64.14 ± 22.78	61.22 ± 13.78	69.52 ± 22.58	1.804	0.15
甘油三酯, mmol/L	1.42 ± 0.71	1.49 ± 1.19	1.18 ± 0.66	1.38 ± 1.03	0.686	0.56
血清总胆红素, mmol/L	20.88 ± 18.94	18.68 ± 9.89	21.28 ± 13.60	21.94 ± 12.46	0.242	0.88
肌酐, μmol/L	89 ± 25.71	82.55 ± 17.30	79.73 ± 16.17	101.54 ± 21.66	4.143	0.008
尿素氮, μmol/L	5.31 ± 2.71	6.45 ± 2.52	6.15 ± 3.62	6.59 ± 1.73	0.932	0.43
尿酸, μmol/L, n(%)	269.26 ± 98.50	237.11 ± 95.13	249.83 ± 78.49	253.71 ± 107.92	0.568	0.64
同型半胱氨酸, mmol/L	13.22 ± 5.11	15.64 ± 6.12	17.77 ± 12.58	17.35 ± 7.24	1.343	0.266
血凝常规						
D-二聚体, ng(IQR) ¹	330 (150, 460)	660 (410, 1225)	430 (245, 955)	1915 (445, 16062)	17.556 ²	0.084
纤维蛋白原, g/L	3.36 ± 1.62	3.45 ± 1.48	3.25 ± 1.23	3.36 ± 1.17	0.096	0.96
血常规						
中性粒细胞, 10 ⁹ /L	5.74 ± 2.89	7.53 ± 3.33	6.15 ± 2.37	8.37 ± 3.11	3.611	0.016
淋巴细胞, 10 ⁹ /L	1.64 ± 0.72	1.45 ± 0.58	1.61 ± 0.58	1.19 ± 0.56	1.901	0.134
红细胞压积(%)	40.52 ± 3.95	38.49 ± 5.06	40.45 ± 5.58	41.2 ± 5.88	1.279	0.286
血小板, 10 ⁹ /L	202.41 ± 53.05	197.55 ± 75.17	199.76 ± 47.06	179.08 ± 40.51	0.530	0.663

注: SBP 收缩压; DBP 舒张压; UA 尿酸; LDL-C 低密度脂蛋白; LAA 大动脉粥样硬化型; SAO 小动脉闭塞型; CE 心源性栓塞型; ¹Kruskal-Wallis H 检验; ²H 值。

4. 讨论

该研究表明, 尿酸可能是降低急性脑梗死患者静脉溶栓后发生出血性转化风险的独立保护性因素。血清尿酸的水平越低, 静脉溶栓后发生出血性转化的风险越高, 然而, 血清尿酸水平与出血性转化的分型(严重程度)无关。

出血性转化, 是指脑梗死后出现的继发性出血症状, 是脑梗死急性期可能遇到的典型的并发症[9]。

目前已知的出血性转化的发病机制包括再灌注损伤、血管壁缺血性损伤、凝血功能障碍和血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)破坏,其中血脑屏障的破坏被认为是目前出血性转化的主要机制[10]。经过 Richard Leigh 和 Francesco Arba 等人的研究发现,血脑屏障的损伤程度与出血性转化的严重程度之间有直接联系[11][12], Taewon Kim 与他的研究团队,针对 46 名接受再开通治疗的急性脑梗死患者进行观察研究,研究指出通过检查血脑屏障的通透性可评估出血性转化发生的可能性[13]。神经血管单元,负责维持血脑屏障的完整性,该单元包括内皮细胞、紧密连接、周细胞、细胞外基质、星形胶质细胞末端和小胶质细胞[14],其结构受损可能源于诸多生物学作用的影响,包括基质金属蛋白酶 9 的激活、炎症反应、氧化过程以及囊泡传递等[15],而在这些影响因素中,蛋白酶的裂解作用或许是引起结构破坏的普遍途径[16]。

尿酸是人体嘌呤代谢的正常产物[17],它在血液里主要扮演水溶性的抗氧化剂角色,占人体生物液体总抗氧化能力的 50%,对自由基具有消除作用[18],Ames 等人在 80 年代早期提出,UA 作为一种抗氧化剂具有生物学意义,并通过体外实验表明,它是过氧自由基(RO_2)以及羟基自由基(OH)的强大清除剂[19],UA 可能是血红素蛋白/ H_2O_2 系统的可氧化底物,能够通过作为电子供体来防止氧化损伤[20]。通过减少氧自由基的积累、抑制硝基苯丙氨酸的形成,帮助稳定钙的水平以及保护线粒体的功能,从而保护大脑避免遭受氧化损伤[21]。以往对急性脑梗死患者的研究发现,联合使用尿酸的静脉溶栓疗法或许能减弱基质金属蛋白酶-9 的活性, Sergio Amaro 等人的研究表明,急性脑梗死患者接受 rt-PA 联合 UA 治疗后,与接受 rt-PA 单一溶栓治疗的患者相比,发病 3 小时内血清中基质金属蛋白酶-9 的活性明显下降[21]。此外,在动物实验方面,有研究指出通过与治疗结合,尿酸可能通过增加 Krüppel-like factor 2 (KLF2)的表达量来减少血管内皮生长因子的释放,进而保持脑血管内皮细胞的稳定,同时 KLF2 还能强化血脑屏障的阻隔功能[22]。此外,UA 还可以抑制 AIS 引起的炎症反应,从而减轻中枢神经系统和血脑屏障的通透性的损伤[23]。

AIS 患者行 IVT 后,高水平 UA 可能降低 HT 风险的机制可能是:rt-PA 溶栓再灌注后,免疫反应被激活,进而激发 MMP-9 活化解血管基底膜及其结构,从而提高血脑屏障的渗透性,引起脑水肿和出血性转化的发生,UA 能通过抑止缺血缺氧引致的剧烈炎症反应,降低对血管及血脑屏障完整性的破坏,同时,UA 亦可能通过减少 MMP-9 的激活以及抑制血管壁产生的氧自由基,来对脑组织施加保护作用[24]。

另外一些研究指出 UA 在神经保护方面有着积极作用,URICO-ICTUS 研究表明,在溶栓治疗中加入尿酸尽管没有显著的优化治疗效果,但亦没有带来额外的治疗风险[25]。随后, Amaro, S 通过分析 URICO-ICTUS 的研究数据,发现尿酸辅助疗法可能通过促进侧支血流代偿来发挥其神经保护功能[26]。此外, Kikuchi, K. 将 UA-rtPA 联合治疗用于血栓栓塞型脑缺血的大鼠模型,发现该联合疗法与仅应用 rt-PA 相较,能够减小急性脑梗死的范围并在一定程度上减少出血性转化的可能性,这可能是由于尿酸抑止了血小板、血浆成分和白血球产生的活性氧物质(ROS),从而增加了 rt-PA 溶栓疗法的效果[27]。

依据 ECASS III 的标准,我们将 HT 细分为 HI 型以及 PH 型两大类[28]。研究表明,不同的 HT 亚型在血糖升高、NIHSS 评分增加、肌酐水平上升和中性粒细胞数量增多时各有差异,而 SUA 与 HT 的各类型之间不存在显著的联系(表 3)。Andrade 在他的研究中对影响 HT 发生可能的预测指标进行了探讨,发现的规律与该研究相似,对诸如脑梗死区域面积、过去是否使用过抗血小板药物、NIHSS 评分、年龄、血糖水平、血压以及心脏栓塞等出血转化风险因素进行优先排序,并进一步强调 UA 水平和 HT 的不同类型间没有明确的相关性[29]。HT 的成因主要与血脑屏障受损有密切的联系,且 HT 的严重程度可能更倾向与血管内皮损伤程度相关联[2],高浓度水平的血清尿酸可透过转运蛋白进入血管内皮细胞,并激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH)生成氧自由基,导致细胞受到伤害。反之,在尿酸浓度较低时对血管内皮细胞的损害却不明显[30]。

当前存在的争议焦点在于血清尿酸水平与急性脑缺血发作患者预后之间的关系。部分研究显示,血清中尿酸含量与出血性转化的风险之间似乎存在 U 型相关性[31][32],有几种机制表明高水平的 UA,尤

其是高尿酸血症患者, 可能更不利于疾病转归。血清尿酸含量升高可能会加剧动脉粥样硬化并促使炎症反应更为剧烈, 这种过程增进了血管内膜的伤害[33], 同时血管内皮损伤和炎症因子的释放, 有可能增加脑内出血性转化的可能性[34]。因此, 控制并调整血清尿酸的水平至适中区间是必要的。

总之, 血清尿酸水平低于正常水平时, 可能会增加患者在静脉内溶栓疗法后出现脑出血性转化的风险。尿酸保护神经系统的效用还须多个研究中心进行前瞻性研究来进一步支撑, 鉴于该研究在样本量以及多样性上存在限制, 其结果还不足以对目前针对脑卒中的治疗和二级预防的指南产生改变, 然而, 该研究的发现仍为临床实践提供了参考, 提示我们应该特别关注在入院时血清尿酸水平低的急性脑梗死患者, 在他们接受抗血小板以及抗凝治疗时需要加倍注意。此外, 尿酸是否能够与 rt-PA 以及其他溶栓药物配合使用治疗急性缺血性脑卒中患者, 还需要更多的临床实验证明。

参考文献

- [1] Akinseye, O.A., Shahreyar, M., Heckle, M.R. and Khouzam, R.N. (2018) Simultaneous Acute Cardio-Cerebral Infarction: Is There a Consensus for Management? *Annals of Translational Medicine*, **6**, 1-7. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.11.06>
- [2] Yaghi, S., Willey, J.Z., Cucchiara, B., Goldstein, J.N., Gonzales, N.R., Khatri, P., *et al.* (2017) Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48**, e343-e361. <https://doi.org/10.1161/str.000000000000152>
- [3] Chen, Z., Chen, H., Zhang, Y., He, Y. and Su, Y. (2020) Lower Uric Acid Level May Be Associated with Hemorrhagic Transformation but Not Functional Outcomes in Patients with Anterior Circulation Acute Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy. *Metabolic Brain Disease*, **35**, 1157-1164. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00601-7>
- [4] Zhang, X., Huang, Z., Lu, T., You, S., Cao, Y. and Liu, C. (2015) Prognostic Significance of Uric Acid Levels in Ischemic Stroke Patients. *Neurotoxicity Research*, **29**, 10-20. <https://doi.org/10.1007/s12640-015-9561-9>
- [5] Song, Q., Wang, Y., Cheng, Y., Liu, J., Wei, C. and Liu, M. (2019) Serum Uric Acid and Risk of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Journal of Molecular Neuroscience*, **70**, 94-101. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01404-x>
- [6] Jeong, S.-M., Yoo, T.G., Nam, Y.-S., Kim, S.H., Lee, J.E., Kim, S., *et al.* (2017) Sex-Dependent Effects of Uric Acid on Cerebral Microbleed: A Cross-Sectional Study in the General Population. *European Journal of Neurology*, **24**, 1300-1306. <https://doi.org/10.1111/ene.13378>
- [7] Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., *et al.* (1980) Cerebrovascular Disease in the Community: Results of a WHO Collaborative Study. *Bulletin of the World Health Organization*, **58**, 113-130.
- [8] Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., *et al.* (1993) 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*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- [9] Lu, G., He, Q., Shen, Y. and Cao, F. (2017) Potential Biomarkers for Predicting Hemorrhagic Transformation of Ischemic Stroke. *International Journal of Neuroscience*, **128**, 79-89. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1349766>
- [10] Jickling, G.C., Liu, D., Stamova, B., Ander, B.P., Zhan, X., Lu, A., *et al.* (2013) Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke in Animals and Humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **34**, 185-199. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.203>
- [11] Arba, F., Piccardi, B., Palumbo, V., Biagini, S., Galmozzi, F., Iovene, V., *et al.* (2021) Blood-Brain Barrier Leakage and Hemorrhagic Transformation: The Reperfusion Injury in Ischemic Stroke (RISK) Study. *European Journal of Neurology*, **28**, 3147-3154. <https://doi.org/10.1111/ene.14985>
- [12] Leigh, R., Christensen, S., Campbell, B.C.V., Marks, M.P., Albers, G.W., Lansberg, M.G., *et al.* (2016) Pretreatment Blood-Brain Barrier Disruption and Post-Endovascular Intracranial Hemorrhage. *Neurology*, **87**, 263-269. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002862>
- [13] Kim, T., Koo, J., Kim, S., Song, I., Chung, S. and Lee, K. (2018) Blood-Brain Barrier Permeability Assessed by Perfusion Computed Tomography Predicts Hemorrhagic Transformation in Acute Reperfusion Therapy. *Neurological Sciences*, **39**, 1579-1584. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3468-1>
- [14] Ausman, J., Liebeskind, D., Gonzalez, N., Saver, J., Martin, N., Villablanca, J., *et al.* (2018) A Review of the Diagnosis and Management of Vertebral Basilar (Posterior) Circulation Disease. *Surgical Neurology International*, **9**, Article 106.

- https://doi.org/10.4103/sni.sni_373_17
- [15] Stone, J.A., Willey, J.Z., Keyrouz, S., Butera, J., McTaggart, R.A., Cutting, S., *et al.* (2017) Therapies for Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Current Treatment Options in Neurology*, **19**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0438-5>
- [16] Wang, W., Li, M., Chen, Q. and Wang, J. (2014) Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Molecular Neurobiology*, **52**, 1572-1579. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8952-x>
- [17] Borghi, C., Rosei, E.A., Bardin, T., Dawson, J., Dominiczak, A., Kielstein, J.T., *et al.* (2015) Serum Uric Acid and the Risk of Cardiovascular and Renal Disease. *Journal of Hypertension*, **33**, 1729-1741. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000701>
- [18] Ndrepepa, G. (2018) Uric Acid and Cardiovascular Disease. *Clinica Chimica Acta*, **484**, 150-163. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.046>
- [19] Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E. and Hochstein, P. (1981) Uric Acid Provides an Antioxidant Defense in Humans against Oxidant- and Radical-Caused Aging and Cancer: A Hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **78**, 6858-6862. <https://doi.org/10.1073/pnas.78.11.6858>
- [20] Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C. (1999) Antioxidant Protection by Lowmolecular-Mass Agents: Compounds Synthesized *in Vivo*. In: Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., Eds., *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford University Press, 195-197.
- [21] Amaro, S., Obach, V., Cervera, A., Urrea, X., Gómez-Choco, M., Planas, A.M., *et al.* (2009) Course of Matrix Metalloproteinase-9 Isoforms after the Administration of Uric Acid in Patients with Acute Stroke. *Journal of Neurology*, **256**, 651-656. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0153-6>
- [22] Vila, E., Solé, M., Masip, N., Puertas-Umbert, L., Amaro, S., Dantas, A.P., *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>
- [23] Llull, L., Amaro, S. and Chamorro, Á. (2015) Administration of Uric Acid in the Emergency Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **16**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0604-7>
- [24] Haorah, J., Ramirez, S.H., Schall, K., Smith, D., Pandya, R. and Persidsky, Y. (2006) Oxidative Stress Activates Protein Tyrosine Kinase and Matrix Metalloproteinases Leading to Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Journal of Neurochemistry*, **101**, 566-576. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04393.x>
- [25] Chamorro, Á., Amaro, S., Castellanos, M., Segura, T., Arenillas, J., Martí-Fàbregas, J., *et al.* (2014) Safety and Efficacy of Uric Acid in Patients with Acute Stroke (URICO-ICTUS): A Randomized, Double-Blind Phase 2b/3 Trial. *The Lancet Neurology*, **13**, 453-460. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70054-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70054-7)
- [26] Chamorro, Á., Amaro, S. and Jiménez-Altayó, F. (2019) Uric Acid Therapy for Vasculoprotection in Acute Ischemic Stroke. *Brain Circulation*, **5**, 55-61. https://doi.org/10.4103/bc.bc_1_19
- [27] Kikuchi, K., Setoyama, K., Tanaka, E., Otsuka, S., Terashi, T., Nakanishi, K., *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>
- [28] Neuberger, U., Möhlenbruch, M.A., Herweh, C., Ulfert, C., Bendszus, M. and Pfaff, J. (2017) Classification of Bleeding Events. *Stroke*, **48**, 1983-1985. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.016735>
- [29] Andrade, J.B.C.d., Mohr, J.P., Lima, F.O., Barros, L.C.M., Nepomuceno, C.R., Portela, L.B., *et al.* (2020) Predictors of Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke Based on the Experts' Opinion. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **78**, 390-396. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200008>
- [30] Harada, M., Fujii, K., Yamada, Y., Tsukada, W., Tsukada, M., Hashimoto, K., *et al.* (2020) Relationship between Serum Uric Acid Level and Vascular Injury Markers in Hemodialysis Patients. *International Urology and Nephrology*, **52**, 1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02531-w>
- [31] Seet, R.C.S., Kasiman, K., Gruber, J., Tang, S., Wong, M., Chang, H., *et al.* (2010) Is Uric Acid Protective or Deleterious in Acute Ischemic Stroke? A Prospective Cohort Study. *Atherosclerosis*, **209**, 215-219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.012>
- [32] Wang, L., Hu, W., Miao, D., Zhang, Q., Wang, C., Pan, E., *et al.* (2017) Relationship between Serum Uric Acid and Ischemic Stroke in a Large Type 2 Diabetes Population in China: A Cross-Sectional Study. *Journal of the Neurological Sciences*, **376**, 176-180. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.023>
- [33] Lai, Y.J. and Hsu, C.Y. (2019) Is Serum Uric Acid a Predictive Factor for Stroke in Men with Hypertriglyceridemia? *Bratislava Medical Journal*, **120**, 316-319. https://doi.org/10.4149/bll_2019_043
- [34] Zhang, S., Wang, Y., Cheng, J., Huangfu, N., Zhao, R., Xu, Z., *et al.* (2019) Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 700-709. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190408122557>