

高尿酸血症对急性缺血性脑卒中的双重影响

王锦阳 综述 刘俊艳 审校

河北医科大学第三医院神经内科 河北省石家庄市 050051

摘要: 高尿酸血症作为新的脑血管病危险因素可能与缺血性脑卒中的发生风险增加、不良预后及死亡有关。除此之外,尿酸作为抗氧化剂尚具有清除自由基、抗氧化作用。卒中急性期尿酸水平的增高可能发挥了其神经元保护作用,改善了卒中预后、减少卒中复发。

关键词: 高尿酸血症; 脑卒中; 神经毒性作用; 神经保护性作用

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)与代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的许多组分如高血压、脂代谢紊乱、高血糖、冠心病、肥胖及胰岛素抵抗等密切相关。新近研究显示,高尿酸血症作为心脑血管疾病的危险因素不仅增加脑卒中的发病风险,同时尿酸(uric acid, UA)尚具有清除自由基、抗氧化等神经保护作用,对缺血性脑卒中的预后以及卒中复发均有影响。因此,本文复习相关文献就高尿酸血症与缺血性脑卒中的相关研究综述如下。

1 尿酸的体内代谢与高尿酸血症

HUA是指嘌呤代谢紊乱引起血尿酸浓度异常所致的疾病。男性空腹血尿酸水平 $>416\ \mu\text{mol/L}$ ($7\ \text{mg/dl}$),女性 $>357\ \mu\text{mol/L}$ ($6\ \text{mg/dl}$)即称为HUA。

UA是一种溶解度很低的弱有机酸,在尿酸酶的作用下分解为尿囊素,而尿囊素的溶解度是UA的5~10倍。由于人类缺乏尿酸酶,因此,UA成为人体内源性和外源性嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下的代谢终产物。嘌呤的合成与降解存在于体内各组织,但UA的代谢仅在含有黄嘌呤氧化酶的肝脏和小肠进行。人体产生的UA约2/3从肾脏排泄,余1/3经肠道和胆道排出体外。正常情况下,人体每天UA的产生和排泄基本上保持动态平衡。当机体嘌呤生成过多或肾脏UA排出减少时即导致HUA。所以,影响嘌呤代谢的多种因素均可诱发HUA。除此之外,HUA患病率的逐年升高及年轻化主要与摄入含嘌呤食物过多有关。目前,我国HUA患者约为1.2亿人,其作为卒中危险因素主

要影响中老年男性及绝经后女性人群^[1]。故防治HUA对于心脑血管事件的预防至关重要。

2 尿酸的神经毒性

UA作为促氧化剂与多种血管疾病危险因素如高血压、血脂代谢紊乱、高血糖具有相关性,并通过下述机制导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)及心脑血管事件的发生:①加速脂质过氧化反应,促进低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)氧化,使LDL-C大量堆积而高密度脂蛋白大量排放,致载脂蛋白A/载脂蛋白B比例下降,促进AS的形成与发展。②UA使血管内皮分泌内皮素增多,一氧化氮生成减少,血管舒张功能失调;同时UA促使血管内皮局部氧化剂生成增多而对血管内皮造成损害。③UA可诱导多种炎症因子产生并上调C反应蛋白;而尿酸微结晶析出可沉积于血管壁,引起血管局部发生炎性反应及免疫反应,导致血管内膜损伤。④UA在新合成的环氧合酶-2等因素诱导下激活有丝分裂原蛋白激酶,刺激血管平滑肌细胞增殖,使血管阻力升高,导致高血压、AS。⑤UA及尿酸盐可降低红细胞的变形能力,增加血液黏稠度;此外,UA可促进血小板活化,引起血小板黏附和聚集,启动凝血级联反应,导致血栓形成;而尿酸盐也具有促进中性粒细胞释放蛋白酶和氧化剂的作用,从而增加血栓性事件的发生危险。⑥UA易沉积于小动脉壁而损伤动脉内膜,通过氧化应激使自由基生成增多,血浆抗氧化物浓度下降,清除自由基能力减弱。⑦激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致血管紧张素II生成

收稿日期:2013-12-03;修回日期:2014-03-24

作者简介:王锦阳(1989-),女,在读硕士研究生,主要从事脑血管病的诊断与治疗、经颅多普勒超声的临床应用研究。

通讯作者:刘俊艳(1963-),女,主任医师,博士,主要从事脑血管病的诊断与治疗、经颅多普勒超声的临床应用研究。E-mail: junyanliu2003@163.com。

增加,体内水钠潴留增多、血管阻力增加,引发缺血事件^[2-5]。综上所述,UA对AS以及心脑血管缺血事件的影响是多途径的:既促进LDL-C氧化、诱导血管内皮炎症因子的产生及血管平滑肌细胞增值而参与AS的启动和进展,同时也对凝血系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统具有多重影响而增加血管阻力、促进血栓形成。

3 尿酸的神经保护作用

UA虽然是促氧化剂,但同时作为水溶性抗氧化剂,又具有较强的抗氧化特性。UA可有效的抑制羟基、超氧阴离子及过氧亚硝基阴离子等自由基,通过防止脂质过氧化而起到生理性保护作用。依赖于UA的抗氧化作用,血管内皮细胞的一氧化氮合成酶活性得以维持,并防止细胞外超氧化物歧化酶的降解,保护血管内皮功能^[6]。正常水平的UA大约可清除血液中三分之二的自由基。当脑组织处于缺血状态时,黄嘌呤脱氢酶转换为黄嘌呤氧化酶而产生更多的UA。此时的UA作为可再生的抗氧化剂,具有清除自由基、减少氧化应激反应、保护缺血半暗带细胞免于缺血损伤的作用,可进一步缩小梗死灶体积^[2,7]。

此外,也有学者认为,HUA的产生可能是机体为提高总体抗氧化能力而发生的一种保护性代偿反应。机体为避免体内自由基的损害、减少因抗氧化剂合成障碍引起的继发性损伤、并抵抗与AS及老龄相关的各种氧化应激,而代偿性出现UA水平的升高^[2,3]。

4 HUA与MS的相关性

流行病学研究发现,HUA和MS均为心脑血管疾病的危险因素,二者往往聚集性地同时出现在同一个体,并通过以上机制导致高血压、心脏病、血脂异常、糖代谢紊乱的产生,并相互协同、互为因果,加重血管危险因素的发生。

HUA患者血尿酸水平每增加1 mg/dl,高血压发病相对危险增加25%,而高血压又促使血尿酸水平进一步升高^[8]。高尿酸还增加了冠心病及心血管病死亡的发生风险^[9]。新近研究显示心力衰竭患者常伴有HUA,且血尿酸水平可反映心衰患者预后,是慢性心衰死亡率增加的一项独立预测指标^[10]。高脂血症亦常伴有无症状HUA,有人认为HUA可能是血脂异常的一种表现^[11]。高尿酸可破坏胰岛β细胞引起糖代谢紊乱,基线血尿酸水平>398 μmo/l者与<280 μmo/l者相比,其远期糖

耐量异常和2型糖尿病的发生风险增加78%^[12]。偏胖或者肥胖者HUA发生率较高,尤其对于腹型肥胖者HUA的发病率更高^[13]。

5 HUA与缺血性脑卒中的相关性

5.1 HUA对缺血性脑卒中的神经毒性作用

国内外大量流行病学研究证实,HUA作为MS的重要组成部分可增加缺血性卒中的患病风险。尿酸水平>7 mg/dl是缺血性脑卒中发生的独立危险因素,且HUA与脑血管病之间呈正相关,血尿酸水平越高,脑梗死发病率越高,相应梗死灶范围大^[14-16]。鹿特丹研究以4385例55岁以上的、无心肌梗死和脑血管病病史的健康志愿者作为研究对象,追踪随访8.4年,研究基线血尿酸水平与心肌梗死和脑卒中的相关关系。研究结果显示,与血尿酸水平处于最低五分位数者相比,基线血尿酸水平处于最高五分位数者缺血性脑卒中的发生风险增高1.77倍^[15]。Hozawa等^[16]以13413例无心脑缺血事件的健康个体作为研究对象,随访12.6年,研究了基线血尿酸水平以及是否应用利尿剂对卒中发病风险的影响。结果显示,HUA是未应用利尿剂者发生缺血性脑卒中的独立预测因素,而使用利尿剂者则不然。

HUA与缺血性脑卒中预后和死亡也具有显著相关性。国外临床研究显示:因卒中入院时基线血尿酸水平增高的患者,病后90 d预后较差,且缺血事件复发率随尿酸水平增高而增加^[17]。多项临床试验研究提示,HUA是急性卒中后早期死亡的独立预测因子,与卒中后早期死亡风险呈正相关,且这种相关性在女性患者更为显著^[18,19]。

除此之外,高尿酸同样影响正常老年健康个体的认知功能和行为。有研究表明尿酸水平处于正常范围上限的老年个体其反应速度、言语、工作能力、行为能力及记忆的下降程度是尿酸水平较低者的2.7~5.9倍^[20]。多变量回归分析证实:尿酸水平位于正常范围高限者是轻度认知功能障碍的危险因素,也使60岁以上老年人缺血性卒中的发病风险增加4~5倍^[21]。

故血尿酸水平可作为一个血清学标记物,评价卒中发生、复发及死亡风险^[22]。

5.2 HUA对缺血性脑卒中的神经保护作用

尽管多数研究支持HUA是缺血性卒中的危险因素,增加卒中的发生、复发及死亡风险。但也有少数研究显示,UA作为有效的抗氧化剂和自由基

清除剂,对急性缺血性脑卒中发挥着神经保护作用^[3 23-25]。一项前瞻性研究观察了881例急性缺血性脑卒中患者基线血尿酸水平,结果发现病后血尿酸水平每递增1 mg/L,其临床转归良好的概率增加12%。且基线血尿酸水平与卒中患者入院时神经功能缺损程度及最终梗死灶体积呈负相关^[24]。多项小样本临床研究均表明,卒中急性期血尿酸水平增高为卒中患者预后良好的独立因素,这种相关性与年龄、是否使用利尿剂、有无肾损害及有无心血管病危险因素无关^[3 23-25]。

因此,有学者推测,外源性给予UA可能增加机体的抗氧化应激能力,并抑制缺血再灌注损伤过程中对UA合成酶黄嘌呤氧化酶的负反馈作用,增强神经保护效果,减轻卒中急性期缺血性损伤^[7 23 25-27]。一项小样本研究显示,接受UA和重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)联合治疗的卒中患者具有更低的脂质过氧化物水平,且外源使用UA有可能延长了溶栓时间窗,且无任何严重不良事件^[25]。动物试验研究也显示,大鼠缺血性脑卒中早期静脉注射UA(16 mg/kg)可减少大鼠脑部梗死灶体积,改善神经功能^[7]。人体和动物试验均表明,在缺血性脑卒中早期rt-PA溶栓后内源性UA水平较高者其临床功能与影像学恢复较好^[7 25-27]。基于此,Amaro等^[27]设计了URICO-ICTUS III期试验,以病后4.5 h内的卒中患者作为研究对象,在静脉rt-PA治疗基础上联合UA治疗,观察卒中患者预后,其研究结果令人期待。

6 总结

综上所述,HUA既为心脑血管缺血事件的危险因素,增加卒中事件的发生风险;同时作为抗氧化剂有可能改善卒中急性期患者的神经功能修复。鉴于卒中急性期HUA与缺血性卒中的相关性仍存在争议,尚需进一步研究外源性给予UA干预治疗与卒中预后的关系。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识. 中国综合临床, 2010, 26(7): 780-784.
- [2] Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*, 2008, 14(4): 238-242.
- [3] Seet RC, Kasiman K, Gruber J, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 215-219.
- [4] Jin M, Yang F, Yang I, et al. Uric Acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci*, 2012, 17: 656-669.
- [5] Kang DH, Han L, Ouyang X, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*, 2005, 25(5): 425-433.
- [6] Zhang B, Gao C, Yang N, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke? *BMC Neurol*, 2010, 10: 82.
- [7] Romanos E, Planas AM, Amaro S, et al. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(1): 14-20.
- [8] Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*, 2005, 45(1): 28-33.
- [9] Short RA, Johnson RJ, Tuttle KR. Uric acid, microalbuminuria and cardiovascular events in high-risk patients. *Am J Nephrol*, 2005, 25(1): 36-44.
- [10] Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*, 2008, 125(2): 232-239.
- [11] Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Pub Heal*, 2004, 25: 9-17.
- [12] Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2002, 89(1): 12-17.
- [13] Sheld M, Tremblay MS, Gorber SC, et al. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Health Rep*, 2012, 23(2): 7-15.
- [14] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(7): 885-892.
- [15] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2006, 37(6): 1503-1507.
- [16] Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: The ARIC Study. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2): 401-407.
- [17] Weir CJ, Muir SW, Walters MR, et al. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*, 2003, 34: 1951-1956.

- [18] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J*, 2007, 71(7): 1120-1127.
- [19] Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al. Uric Acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of Systemic Inflammation in Men from the general population: The MONICA/KORA Cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(6): 1186-1192.
- [20] Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*, 2007, 21(1): 136-140.
- [21] Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology*, 2007, 69(14): 1418-1423.
- [22] Heo SH, Lee SH. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction. *J Neurol Sci*, 2010, 297(1-2): 6-10.
- [23] Proctor PH. Uric acid: neuroprotective or neurotoxic? *Stroke*, 2008, 39(5): e88.
- [24] Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33: 1048-1052.
- [25] Amaro S, Soy D, Obach V, et al. A Pilot Study of Dual Treatment With Recombinant Tissue Plasminogen Activator and Uric Acid in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2007, 38(7): 2173-2175.
- [26] Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, et al. Uric acid levels are relevant in stroke patients treated with thrombolysis. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl): S28-S32.
- [27] Amaro S, Cánovas D, Castellanos M, et al. The URICO-ICTUS study, a phase 3 study of combined treatment with uric acid and rt-PA administered intravenously in acute ischaemic stroke patients within the first 4.5 h of onset of symptoms. *Int J Stroke*, 2010, 5(4): 325-328.

多发性硬化与缺血性脑血管病关系的研究进展

谭书伟, 罗家明 综述 余巨明 审校

川北医学院附属医院神经内科, 四川省南充市 637000

摘要: 近来研究发现多发性硬化与缺血性脑血管病之间存在密切联系: 多发性硬化患者较正常人更易患缺血性心脑血管病; 多发性硬化患者存在缺氧诱导因子、脂蛋白相关的磷脂酶 A2 等缺血性损害标记物表达的增高; 多发性硬化患者存在广泛的与缺血性脑血管病类似的大脑低灌注。多发性硬化本身存在的病理生理机制包括自身免疫炎症反应、氧化应激过程、高同型半胱氨酸血症等引发的血管内皮功能损害, 可能是造成缺血性脑血管病的原因。多发性硬化与缺血性脑血管病之间的联系的研究有助于阐明其发病机制并提供新的治疗方法。

关键词: 多发性硬化; 血管性疾病; 脂蛋白相关的磷脂酶 A2

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是以中枢神经系统(central nervous system, CNS)白质脱髓鞘、轴索损伤、胶质细胞增生和弥漫性轴索变性为病理特征的自身免疫性疾病。MS常累及中青年人群, 主要临床特点为病灶的空间多发性和病程的时间多发性。MS的确切病因和发病机制至今尚未完全阐明, 目前认为T淋巴细胞介导的针对髓鞘的炎症反应在疾病的发生发展中起主要的作用。近年来,

一些研究相继发现MS与缺血性脑血管病之间存在广泛密切联系, 本文就此研究进展作如下综述。

1 MS与缺血性脑血管病密切联系的依据

1.1 MS患者易患缺血性心脑血管疾病

丹麦的两项全国性流行病学研究发现MS患者死于心血管事件的风险较正常同龄人高30%^[1,2], 英国南威尔士的一项研究也发现MS患者死于心血管事件的风险较正常人高6%以上^[3], 当时认为

基金项目: 四川省卫生厅科研课题(110305)

收稿日期: 2013-11-18; 修回日期: 2014-01-24

作者简介: 谭书伟(1982-), 男, 硕士生, 主要从事多发性硬化发病机制的研究。

通讯作者: 余巨明(1963-), 男, 教授, 博士, 主要从事脑血管病及癫痫的研究。