

尿酸对缺血性脑血管疾病的双重影响分析

杨静 综述 谈跃 审校

昆明医科大学第二附属医院 云南省昆明市 650000

摘要: 尿酸作为水溶性抗氧化剂,具有较强的抗细胞凋亡能力,对维持机体的免疫力、减少缺血性脑血管病的神经损害有一定作用,但在一定条件下尿酸又可以转化为促氧化剂,产生神经毒性。随着尿酸对缺血性脑血管病发生、预后及治疗作用研究的不断深入,一些研究认为尿酸增高一定程度上增加了缺血性脑血管病的发病率和死亡率及预后不良的风险,另一些研究则恰恰相反,甚至发现可以在缺血性脑血管疾病早期应用尿酸辅助治疗,还有一些研究则显示尿酸对缺血性脑血管病的影响具有性别、发病时间段、缺血性脑血管病类型等差异,本文就近年来尿酸对缺血性脑血管病双重影响的相关性研究予以综述。

关键词: 尿酸; 缺血性脑血管疾病; 病理生理

尿酸是嘌呤化合物的终末代谢产物,其本质是一种溶解度很低的有机酸,血中尿酸最高溶解度 $416 \mu\text{mol/L}$ (男性高于女性)。近年来有研究显示当脑组织处于缺血缺氧状态时,血液中黄嘌呤脱氢酶会转换为黄嘌呤氧化酶,并会在黄嘌呤氧化酶的作用下产生更多的尿酸,此时的尿酸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、进一步缩小梗死灶体积的作用^[1]。但在一定条件下尿酸又可以转化为促氧化剂,通过促进低密度脂蛋白胆固醇氧化、脂质过氧化反应以加重动脉粥样硬化的形成;引起血浆抗氧化物浓度下降,清除自由基能力减弱;并激活血小板的功能,引起血小板黏附,启动凝血级联反应,促进血栓形成;还诱发血管内皮细胞功能受损,促进局部氧化剂的生成、炎性介质反应等从而加重缺血缺氧及脑组织损伤^[2]。因此明确尿酸与缺血性脑血管疾病的相关性,具有重要意义。

1 尿酸与缺血性脑血管病的发病风险

1982 年日本的一项研究发现以鱼为食的渔民血清尿酸水平较高,随后以 314 例 50~79 岁当地男性渔民为研究对象,经过长达 8 年的追踪研究结果显示,当地居民罹患脑梗死的风险随血清尿酸水平上升而增加^[3]。Lehto 等^[4]对两个社区 1917 例 45~64 岁 2 型糖尿病患者进行长达 7 年的随访发现,高尿酸血症是中老年 2 型糖尿病患者发生卒中的高危因素,且独立于其他血管危险因素,并且经

多因素回归分析显示患者发生脑梗死的风险随血尿酸水平的上升而升高。在社区动脉粥样硬化风险研究(ARIC)中,经过 12.6 年随访了 13 413 例无卒中及冠心病受试者发现,尽管血尿酸水平升高本身不引起缺血性脑卒中,但是对于未服用利尿剂的受试者,基线尿酸水平对缺血性脑卒中的发生具有预测价值^[5]。Kanbay 等^[6]通过回顾性的系统研究结果显示,小血管病硬化与慢性肾疾病、血管性痴呆、脑卒中和冠心病疾病的发生相关,且高糖饮食引起血尿酸升高与微血管疾病有关。血尿酸增高一定程度上增加了卒中的发病率和死亡率的风险^[7]。

一些研究发现尿酸与缺血性脑血管疾病的发生没有相关性,Honolulu 一项对 602 名动脉粥样硬化受试者(55~65 岁)的研究,随访 23 年发现,尿酸与缺血性脑血管疾病无相关性^[8]。Franse 等^[9]随访 5 年的研究结果显示,调整心血管危险因素后,发现单纯收缩期高血压老年患者尿酸与卒中无相关性。Jee 等^[10]对 22 698 名(30~77 岁)韩国男性经过长达 9 年的随访发现,调整危险因素后韩国男性人群血尿酸与卒中无相关性。多项研究均显示血尿酸水平升高与缺血性脑卒中无相关性^[11,12]。

另一些研究还发现血尿酸升高与脑卒中的相关性可能受一定条件限制,研究显示血尿酸增高是缺血性脑卒中的危险因素,调整危险因素后女性患者高尿酸血症与卒中显著相关^[13]。在女性中血尿酸水平与脑卒中的发生存在显著的剂量反应关系,

收稿日期: 2015-04-01; 修回日期: 2015-06-05

作者简介: 杨静(1987-),女,在读研究生。

通讯作者: 谈跃, E-mail: tanyuan1962@yahoo.com.cn。

这种关系在男性中并不明显^[14]。还有研究发现男性高尿酸血症患者患脑卒中的风险增加 31%,而女性患者并不明显^[15]。几项研究均说明尿酸对缺血性脑血管疾病的作用可能与性别有关。Skak-Nielsen 等^[16]对 9742 名受试者(83.6% 为超重,75.1% 的人有冠心病),经过 4.2 年的随访发现,在超重人群中高尿酸血症、尿酸与缺血性脑卒中无显著相关性,血尿酸是女性全因死亡的独立预测因子。2014 年一项纳入 570126 名(340391 名男性其中 10742 例脑卒中死亡患者,229735 名女性其中 7808 例脑卒中死亡患者)研究对象的 Meta 分析结果显示,血尿酸水平与脑卒中的死亡率风险在男性和女性之间可能存在不同,对于男性患者血尿酸水平存在非线性关系,而对于女性这种关系并不显著^[17]。

2 尿酸与缺血性脑血管病的预后

尿酸与缺血性脑血管病转归良好有相关性,Chamorro 等^[18]观察了 881 例急性缺血性脑卒中患者的基线血尿酸水平,发现病后血尿酸水平每递增 1 mg/L,临床转归良好的概率增加 12%,基线下血尿酸水平与卒中患者入院时的神经功能缺损程度、最终梗死灶体积呈负相关。Zhang 等^[19]通过对 585 名年轻脑卒中患者研究发现,血尿酸水平较低出现在脑梗死较严重组的频率较小,血尿酸是年轻患者脑梗死的独立预测因素,且血尿酸升高也是年轻脑卒中患者预后良好的独立预测因素。还有研究表明,尿酸水平高的患者临床症状好转较好,通过对变量因素的调整,血尿酸水平升高与临床预后良好显著相关^[20]。Zhang 等^[21]通过对 3 231 名缺血性脑卒中患者研究发现,脑卒中患者血尿酸水平升高与临床预后良好相关。

也有研究表明尿酸与缺血性脑血管病转归不良相关,Peng 等^[22]对 2128 例急性缺血性脑卒中患者(发病 72 h 内)进行研究,结果提示高尿酸血症与急性缺血性脑卒中转归不良独立相关。Weir 等^[23]观察了 2498 例急性缺血性脑卒中患者发现,加用尿酸后导致预后恶化、卒中及其它心血管事件再发率升高,调整其它心脑血管风险因素后,相关性依然存在。Kim 等^[24]对 16 个队列研究(238449 名成人)的 Meta 分析结果显示,高尿酸组与正常尿酸组相比,卒中死亡相对危险度 $R = 1.36$ (95% CI , 1.03 ~ 1.69)。

血尿酸水平不同、缺血性脑血管疾病时间段不同,血尿酸对缺血性脑血管病转归的作用不同。

Brouns 等^[25]对 199 名卒中患者(卒中后 24 h、72 h、7 天、1 月和 3 月)血尿酸水平及卒中预后的相关检验、测评发现,卒中发作后的第一周尿酸降低与卒中预后不良、卒中严重程度及卒中复发有相关性。Chiquete 等^[26]对 463 例急性缺血性脑卒中患者进行研究,发现血尿酸 $\leq 267.7 \mu\text{mol/L}$ 与近期(30 d)转归良好正相关,但与 3、6 及 12 个月的转归无相关。Seet 等^[27]对 503 例(首发或复发)脑卒中和 TIA 患者进行研究,结果显示,血尿酸水平位于最低四分位和最高四分位均与 12 月时转归不良相关。

3 尿酸与缺血性脑血管疾病的治疗

对于缺血性脑血管疾病,虽然在出现症状后 4.5 h 内接受溶栓治疗是目前首选也是最有效的卒中治疗方案,但由于时间窗短小,能够接受治疗的病人很少,因此寻找和改善新的治疗方法是近年来研究的热点。Romanos 等^[28]报道,在血栓栓塞性大脑中动脉闭塞大鼠发病 20 min 后给予静脉注射 16 mg/kg 尿酸,发病 3 h 时静注 10 mg 的 rtPA,结果显示,血栓栓塞性卒中后早期给予尿酸具有神经保护作用并能增强 rtPA 的益处。Amaro 等^[29]以 317 名接受溶栓再灌注的患者为研究对象,对其实验室数据、神经功能、脑梗死面积进行分析,结果显示,随着血尿酸水平的升高,接受溶栓再灌注治疗的患者预后越好,即内源性尿酸对于缺血性脑卒中是一个潜在神经保护因子。Hong 等^[30]通过对 88 例 24 h 内接受溶栓治疗的脑卒中患者进行研究,结果显示,尿酸可能是急性缺血性脑血管疾病中可再生的抗氧化剂,血尿酸水平与血管再通成功和梗死体积大小相关。Lee 等^[31]对 218 名接受溶栓治疗的急性脑缺血卒中患者的研究,发现血尿酸水平增高可能与接受溶栓治疗患者预后转归良好相关,但尿酸的这种作用可能在不同卒中程度及不同性别患者中存在差异。Chamorro 等^[32]对 421 例发病 4 ~ 5 h 内接受 rtPA 溶栓治疗的急性脑卒中患者进行研究,随机分为加用尿酸(1 g,90 min 静脉注射)组和赋型剂组,主要指标为 3 个月时转归良好,结果显示,接受尿酸治疗患者较赋型剂组转归较好,但没有显著性差异($OR = 1.23$ [95% CI 0.96 ~ 1.56]; $P = 0.099$)。提示,尿酸与缺血性脑血管疾病治疗相关性的研究仍有待探索。

4 结语

缺血性脑血管病为突发性脑血流循环障碍性

疾病,是目前危害人类健康的主要疾患之一。虽然近年来越来越多的研究表明,尿酸水平与缺血性脑血管病的发生、预后、治疗有显著相关性。但综上所述,尿酸作为水溶性氧化剂,可以清除氧自由基,但在一定条件下又可转换为促氧化剂,对神经系统产生神经毒性作用。因此尿酸对缺血性脑血管病的影响有保护作用也有损害作用,这种双重作用可能是脑缺血损害与保护机制有待探讨研究的问题,可能与性别、不同时间段、不同病程以及脑缺血疾病的类型有关,随着对缺血性脑血管疾病的自身保护与损伤机制的研究,尿酸与缺血性脑血管疾病的关系值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Dimitroula HV, Hatzitolios AI, Karvounis HI. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved. *Neurologist*, 2008, 14(4): 238-242.
- [2] Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson PO, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel Mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.
- [3] 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.
- [4] Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*, 1998, 29(3): 635-639.
- [5] 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.
- [6] Kanbay M, Sánchez-Lozada LG, Franco M, et al. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a Cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(2): 430-437.
- [7] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, et al. Serum Uric Acid Levels and Cerebral Microbleeds in Patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55210.
- [8] Goldberg RJ, Burchfiel CM, Benfante R, et al. Lifestyle and biologic factors associated with atherosclerotic disease in middle-aged men. 20-year findings from the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med*, 1995, 155(7): 686-694.
- [9] Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens*, 2000, 18(8): 1149-1154.
- [10] Jee SH, Lee SY, Kim MT. Serum uric acid and risk of death from cancer, cardiovascular disease or all causes in men. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004, 11(3): 185-191.
- [11] Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, et al. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006, 13(2): 193-198.
- [12] De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(9): 2213-2222.
- [13] Chien KL, Hsu HC, Sung FC, et al. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: the Chin-Shan Community Cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*, 2005, 183(1): 147-155.
- [14] 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.
- [15] Storhaug HM, Norvik JV, Toft I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013, 13: 115.
- [16] Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and Mortality in Overweight/Obese Individuals. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59121.
- [17] Huang J, Hu D, Wang Y, et al. Dose-response relationship of serum uric acid levels with risk of stroke mortality. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 1-3.
- [18] Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid Serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33(4): 1048-1052.
- [19] 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.
- [20] Logallo N, Naess H, Idicula TT, et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study. *BMC Neurol*, 2011, 11: 114.
- [21] Zhang XL, Zhang JT, Peng Y, et al. Association between serum uric acid and short-term clinical outcome among patients with acute stroke. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2012, 33(5): 529-533.
- [22] Peng Y, Xiong X, Su Y, et al. Prognosis of hyperuricemia in patients with acute cerebral infarction // Du W. *Informatics and Management Science I, Lecture Notes in Electrical Engineering* 204. London: Springer-Verlag London, 2013, 707-712.
- [23] 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(8): 1951-1956.
- [24] 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.
- [25] Brouns R, Wauters A, Van De Vijver G, et al. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(3): 383-390.
- [26] Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 168-174.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Amaro S, Urra X, Gomez-Choco M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl): S28-S32.
- [30] Hong JM, Bang OY, Chung CS, et al. Influence of recanalization on uric acid patterns in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(5): 431-439.
- [31] Lee SH, Heo SH, Kim JH, et al. Effects of uric acid levels on outcome in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Eur Neurol*, 2014, 71(3-4): 132-139.
- [32] Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-IC-TUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 453-460.

阿尔茨海默病与氧化应激

宋玉菲 综述 付剑亮 审校

上海交通大学附属第六人民医院神经内科, 上海市 200233

摘要: 关于阿尔茨海默病(AD)的病因和病理生理机制有多种假说,其中氧化应激假说认为AD的标志性病变 β -淀粉样蛋白($A\beta$)和磷酸化Tau等,能刺激活性氧簇(ROS)的生成,引起氧化应激,损伤神经元,引起认知功能障碍。氧化应激状态的持续激活进一步促进 $A\beta$ 和磷酸化Tau的聚集和沉积、线粒体损伤,导致AD的发生并加速其病理进程。

关键词: 阿尔茨海默病; 氧化应激; 活性氧簇; β -淀粉样蛋白

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是造成痴呆的最常见原因,困扰世界约3500万人口^[1]。AD是以进行性记忆减退为临床特点,病理特征为细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)沉积形成神经元斑块(neuritic plaques, NP)和高度磷酸化的Tau蛋白形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)。AD的病因和病理生理机制十分复杂,受基因调控和多种环境因素影响。关于AD发病机制有多种假说,包括胆碱能假说、淀粉样蛋白级联反应假说、氧化应激假说等等,因AD患者脑内过氧化状态的存在^[2],氧化应激假说越来越

引起人们的关注。本文对氧化应激参与AD发病的机制进行综述。

1 氧化应激的概念

氧化应激是指活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的生成和清除失衡,过多ROS,如过氧化氢、一氧化氮、过氧自由基、高活性羟自由基等在体内聚集,造成组织损伤。生理条件下的活性氧物质能够刺激细胞生长,并有抗氧化酶等抗氧化系统与其抗衡,如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、过氧化氢酶(CAT)等。但是当氧化还原的平衡状态被破坏,自由基等大量聚

收稿日期: 2015-03-18; 修回日期: 2015-06-09

作者简介: 宋玉菲(1990-),女,硕士研究生,研究方向: 老年性痴呆和脑血管病的临床及基础研究。

通讯作者: 付剑亮(1970-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事老年性痴呆和脑血管病的研究。E-mail: fujianliang@163.com。