

不同程度神经功能缺损的脑梗死患者 血尿酸与预后的相关性研究

史秀丽,代瑞宁,刘洋,傅佳

摘要 根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将急性脑梗死患者分为轻度和中重度神经功能缺损两组,发病后第7天行NIHSS评分,第1个月和第3个月行改良RANKIN量表(mRS)评分。检测发病24h内和发病后第7天的血尿酸(SUA)浓度,分析SUA与神经功能评分的相关性。55例轻度神经功能缺损患者的SUA浓度无明显变化,SUA浓度与评分均无关;65例中重度神经功能缺损患者的SUA浓度显著降低,且SUA变化值与第7天NIHSS和第1个月mRS有关,Logistic回归显示SUA变化值是第1个月预后不良的危险因素。

关键词 急性脑梗死;血尿酸;预后

中图分类号 R 743.3

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)09-1360-03

脑梗死发生后由脑缺血引发的氧化应激反应使体内自由基在短时间内过多生成,是造成脑损害的重要病理机制之一。血尿酸(serum uric acid,SUA)是血液中最主要的抗氧化剂^[1],担负了人体内主要的自由基清除工作。然而关于脑梗死急性期SUA浓度与预后相关性的临床研究^[2-5]结论不一致。不同程度神经功能缺损的脑梗死,其病理机制有所差别,预后显著不同。该研究探讨轻度和中重度神经功能缺损程度患者的SUA浓度变化及其与预后的相关性。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选择2012年3月~2014年2月安徽医科大学第一附属医院神经内科住院的120例急性脑梗死患者,发病至入院时间在24h以内,年龄50~75(65.60±5.46)岁,符合《2010年中国脑血管病防治指南》中的脑梗死诊断标准;患者入院时均

检查头CT,住院期间避免使用利尿剂。排除标准:短暂性脑缺血发作、昏迷、溶栓、有痛风病史并服用相关药物、合并其他系统严重器质性病变、随访中新发卒中。入组均取得患者知情同意。

1.2 神经功能评估和定义 入院后由神经科医师对患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(NIHSS_{day1}),评分≤7分者被认定为轻度神经功能缺损;评分>7分者为中重度神经功能缺损;发病后第7天再次评分(NIHSS_{day7})。发病后第1个月和第3个月末行改良RANKIN量表(mRS)评分(mRS_{mon1}和mRS_{mon3}),定义mRS评分≤2为预后良好,mRS评分>2为预后不良。

1.3 指标测量与病史采集 入院后测量血压、身高、体重,计算体重指数;采外周血送我院化验室测定SUA浓度(SUA_{day1})、血糖、三酰甘油、总胆固醇、极低密度脂蛋白、肌酐、尿素氮,并记录目前饮酒史及其他病史。发病后第7天检测SUA浓度(SUA_{day7}),并计算SUA变化值($\Delta\text{SUA} = \text{SUA}_{\text{day7}} - \text{SUA}_{\text{day1}}$)。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行分析,计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;采用Spearman秩相关检验分析SUA与神经功能评分的相关性,Logistic回归分析脑梗死不良预后的危险因素。

2 结果

2.1 轻度和中重度神经功能缺损患者的基线资料比较 轻度组55例,中重度组65例,两组NIHSS评分差异有统计学意义($P < 0.001$),两组其余指标的差异无统计学意义。见表1。

2.2 两组患者的SUA浓度及其变化 轻度组患者SUA_{day7}较SUA_{day1}的差异无统计学意义($t = 1.918, P = 0.064$),中重度组患者SUA_{day7}较SUA_{day1}下降,差异有统计学意义($t = 14.393, P < 0.001$),两组SUA差值比较差异有统计学意义($t = 9.274, P < 0.001$)。见表2。

2.3 两组患者的预后及其与SUA的相关性 轻度

2015-06-15 接收

基金资助:安徽省卫生厅医学科研课题(编号:09A046)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

作者简介:史秀丽,女,硕士研究生,主治医师;

傅佳,主任医师,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:

ayfyfujia@aliyun.com

表1 脑梗死患者的的基本特征比较

项目	轻度组 (n=55)	中重度组 (n=65)	χ^2/t 值	P值
NIHSS评分(分 $\bar{x} \pm s$)	3.80 ± 1.45	17.11 ± 5.34	15.970	0.000
性别[n(%)]			0.012	0.941
男性	24(43.6)	29(44.6)		
女性	31(56.4)	36(55.4)		
目前饮酒者[n(%)]	21(38.2)	23(35.4)	0.100	0.751
SUA($\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm s$)	318.40 ± 81.81	329.36 ± 73.50	0.629	0.710
年龄(年 $\bar{x} \pm s$)	64.43 ± 6.14	66.82 ± 5.15	2.331	0.420
体重指数(kg/m^2 $\bar{x} \pm s$)	23.47 ± 3.14	24.20 ± 2.26	0.882	0.079
收缩压(kPa $\bar{x} \pm s$)	19.93 ± 2.13	20.43 ± 2.37	0.982	0.307
舒张压(kPa $\bar{x} \pm s$)	9.45 ± 1.01	9.53 ± 0.94	0.371	0.952
血糖(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	5.96 ± 1.45	6.38 ± 1.67	1.184	0.202
甘油三酯(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.02 ± 0.41	1.24 ± 0.62	1.028	0.056
总胆固醇(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.67 ± 1.41	4.70 ± 1.11	0.127	0.257
极低密度脂蛋白(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	2.78 ± 1.03	3.16 ± 0.80	2.350	0.051
肌酐($\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm s$)	81.94 ± 26.59	83.20 ± 25.99	0.212	0.788
尿素氮(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	5.81 ± 1.53	6.37 ± 1.53	1.636	0.697

表2 患者的SUA浓度及变化值($\mu\text{mol/L}$ $\bar{x} \pm s$)

项目	轻度组	中重度组
SUA _{day1}	318.40 ± 81.81	329.36 ± 73.50
SUA _{day7}	314.69 ± 80.49	279.67 ± 71.82 ***
SUA差值	3.49 ± 11.30	53.64 ± 30.37 **

与轻度组比较: ** $P < 0.01$; 与同一组SUA_{day1}比较: *** $P < 0.001$

组患者发病后第1个月和第3个月末均预后良好,中重度组患者发病后第1个月和第3个月末分别有33例和21例预后不良。轻度组患者SUA_{day1}和 ΔSUA 与NIHSS_{day7}、mRS_{mon1}、mRS_{mon3}均无关。中重度组患者 ΔSUA 与NIHSS_{day7}、mRS_{mon1}呈相关性($r = 0.396, 0.361, P < 0.05$),而与mRS_{mon3}无关,SUA_{day1}与NIHSS_{day7}、mRS_{mon1}和mRS_{mon3}均不相关。

2.4 脑梗死不良预后与各因素的相关性 以性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压、血糖、三酰甘油、总胆固醇、极低密度脂蛋白、肌酐、尿素氮、SUA_{day1}、 ΔSUA 、NIHSS_{day1}等因素逐步进入Logistic回归,筛选出发病后第1个月末预后不良的危险因素是 ΔSUA ($OR = 1.019, 95\% CI: 1.001 \sim 1.037, P = 0.043$)和NIHSS_{day1}($OR = 2.428, 95\% CI: 1.399 \sim 4.214, P = 0.002$),第3个月末预后不良的危险因素是NIHSS_{day1}($OR = 1.486, 95\% CI: 1.188 \sim 1.860, P = 0.001$)。

3 讨论

动物试验^[6-7]结果表明SUA能够减轻脑梗死体积,改善神经功能。但临床研究结果并不一致,有

研究^[2]显示高SUA浓度与良好预后相关,包括补充外源性尿酸改善近期预后^[8];有的则显示高SUA浓度与预后不良相关^[9-10],或是SUA与预后不相关^[5]。

急性脑梗死后体内急骤生成的大量自由基直接导致脑细胞死亡。血液中的SUA浓度超过了其他抗氧化剂的十倍以上^[11],在对抗氧化应激反应时消耗性地减少,致使血抗氧化活性降低,而血抗氧化活性与脑梗死的严重程度呈正相关性^[12]。Amaro et al^[13]发现脑梗死发病后6h SUA浓度就大幅度地降低,到第7天SUA仍是明显降低的^[14],本研究显示SUA浓度明显降低仅发生在中重度神经功能缺损患者,轻度患者的SUA浓度并没有显著下降。可能是因为中重度神经功能缺损患者的氧化应激反应严重,自由基生成更多,造成较重神经缺损症状的同时消耗了更多SUA。

脑梗死的预后情况是动态变化的,SUA对不同时间点预后的影响也是不同的。研究^[3]显示脑梗死发病初的SUA水平与发病后14d和1年的不良预后相关,与90d的预后不相关。本研究结果显示,不仅SUA与脑梗死后不同时间点的预后相关性不同,而且不同严重程度的患者,其SUA浓度与预后的相关性也不同。轻度神经功能缺损患者的SUA浓度及其变化值与神经功能恢复不相关,中重度患者的SUA浓度与预后也不相关,仅仅SUA降低值与近期不良预后是相关的(发病后第7天和第1个月),而与长期预后不相关(发病后第3个月)。多元回归分析结果也显示SUA降低值与发病后第1个月不良预后呈正相关性,提示SUA消耗地越多,血抗氧化活性下降地越明显,近期预后不良的风险越大。同时还显示发病后24h内的NIHSS评分也是不良预后的危险因素,即发病后的神经功能缺损程度越重,预后不良的可能性越大。

与以往研究不同,本研究表明中重度神经功能损害的脑梗死患者SUA浓度显著降低,与预后相关的是发病后第7天SUA浓度降低值,而不是发病初的SUA浓度。

参考文献

- [1] Brouns R, De Deyn P P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(6): 483-95.
- [2] Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis [J]. Stroke,

- 2011 ;42 (1 Suppl) : S28 – 32.
- [3] Wu H ,Jia Q ,Liu G *et al.* Decreased uric acid levels correlate with poor outcomes in acute ischemic stroke patients , but not in cerebral hemorrhage patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* ,2014 ,23 (3) : 469 – 75.
- [4] Chiquete E , Ruiz-Sandoval J L , Murillo-Bonilla L M , *et al.* Serum uric acid and outcome after acute ischemic stroke: PREMIER study [J]. *Cerebrovasc Dis* ,2013 ,35(2) : 168 – 74.
- [5] Miedema I , Uyttenboogaart M , Koch M *et al.* Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci* 2012 ,319(1 – 2) : 51 – 5.
- [6] Yu Z F , Bruce-Keller A J , Goodman Y , *et al.* Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture , and against focal ischemic brain injury *in vivo* [J]. *J Neurosci Res* ,1998 ,53(5) : 613 – 25.
- [7] Romanos E , Planas A M , Amaro S *et al.* Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab* ,2007 ,27(1) : 14 – 20.
- [8] 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 [J]. *Int J Stroke* , 2010 ,5(4) : 325 – 8.
- [9] Weir C J , Muir S W , Walters M R , *et al.* Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke [J]. *Stroke* 2003 ,34(8) : 1951 – 6.
- [10] Karagiannis A , Mikhailidis D P , Tziomalos K , *et al.* Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke [J]. *Circ J* 2007 ,71(7) : 1120 – 7.
- [11] Becker B F. Towards the physiological function of uric acid [J]. *Free Radic Biol Med* ,1993 ,14(6) : 615 – 31.
- [12] Leinonen J S , Ahonen J P , Lönnrot K , *et al.* Low plasma antioxidant activity is associated with high lesion volume and neurological impairment in stroke [J]. *Stroke* ,2000 ,31(1) : 33 – 9.
- [13] 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 [J]. *Stroke* 2007 ,38(7) : 2173 – 5.
- [14] 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 [J]. *Clin Chem Lab Med* ,2010 ,48(3) : 383 – 90.

The relationship between serum uric acid and prognosis of the patients with acute cerebral infarction with different degrees of neurological impairment

Shi Xiuli , Dai Ruining , Liu Yang , *et al*

(*Dept of Neurology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022*)

Abstract According to the scores of the United States National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) , the patients with acute cerebral infarction were divided into two groups with mild or moderate-severe neurological impairment. The NIHSS was completed in day7 and the modified RANKIN scale (mRS) was done in month 1 and month 3 after onset of stroke. The concentrations of serum uric acid (SUA) were measured within 24 hours and day 7 after onset of stroke. The correlation between SUA and neurological scores was analyzed. Of the 55 patients with mild neurological impairment , no significant changes of SUA occurred and SUA concentrations were not related to neurological scores. Of the 65 cases with moderate-severe impairment , the concentrations of SUA decreased significantly and the changes of SUA were correlated with the NIHSS in day7 and the mRS in month 1. Logistic regression analysis showed that the change of SUA was the risk factor of poor prognosis in month 1.

Key words acute cerebral infarction; serum uric acid; prognosis