

分类号：
学 号：2015210961

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



高血压患者血尿酸与急性脑卒中临床 相关性研究

学 位 申 请 人	张 菲 菲
指 导 教 师	李 华
申 请 学 位 类 别	临 床 医 学 硕 士
专 业 名 称	临 床 医 学
研 究 领 域	神 经 病 学
所 在 学 院	医 学 院

中国·新疆·石河子

2018年 05 月

分类号：
学 号：2015210961

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



高血压患者血尿酸与急性脑卒中临床 相关性研究

学 位 申 请 人	张 菲 菲
指 导 教 师	李 华
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	神经病学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018 年 05 月

**Clinical correlation of serum uric acid and acute stroke in patients
with hypertension**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Doctor of Medicine

By

Zhang Feifei

(Neurology)

Supervisor: Li Hua

May,2018

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：张菲菲

时间：2018年 5月 28日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：张菲菲

时间：2018年 5月 28日

导师签名：



时间：2018年 5月 28日

摘 要

目的: 讨论高血压患者血尿酸 (Serum uric acid, SUA) 水平与急性脑卒中的相关性, 分析其与脑卒中急性期病情严重程度及性别差异, 探求血尿酸与急性脑卒中其它危险因素的相关性, 为急性脑卒中的防治寻求一定的理论依据。

方法: 本研究收集 2016 年 11 月至 2017 年 8 月收住我院神经内科高血压患者共 305 例, 其中高血压伴急性脑梗死 (Acute cerebral infarction, ACI) 患者 98 例, 高血压伴急性脑出血 (Acute cerebral hemorrhage, ACH) 患者 110 例, 单纯高血压患者 97 例。选择同期体检健康者 143 例。收集临床一般资料, 实验组测量其入院血压, 计算体质指数 (Body Mass Index, BMI), 另分别于次日晨测定血尿酸、空腹血糖 (Fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、总胆固醇 (Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (Low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (High-density lipoprotein, HDL) 水平, 并进行比较。体检组于体检当日检测上述指标。同时依照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分对高血压伴急性脑梗死及脑出血患者神经功能缺失程度进行评分, 按照评分分成三个亚组, 即 1-4 分为轻度脑卒中、5-15 分为中度脑卒中, 16 分及以上归为重度脑卒中。收集整理资料并利用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析。

结果: (1) BMI、SUA、TG、TC、LDL 水平, 高血压伴急性脑梗死组>高血压伴急性脑出血组>单纯高血压组>健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.01$)。FBG 水平则高血压伴急性脑出血组>高血压伴急性脑梗死组>单纯高血压组>健康对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.01$)。HDL 水平在健康对照组中最高, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 在高血压伴急性脑梗死组、高血压伴急性脑出血组及单纯高血压组中无差异。(2) 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高血压人群中 SUA 升高是急性脑梗死的危险因素 (OR=5.479, 95%CI 2.172-13.822, $P<0.01$), 同时也是急性脑出血的危险因素 (OR=4.501, 95%CI 2.275-8.907, $P<0.01$)。(3) 高血压人群中重度脑梗死组急性期血尿酸水平高于中度脑梗死组, 中度脑梗死组血尿酸水平高于轻度脑梗死组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。脑出血组重度脑出血组急性期血尿酸水平高于中度脑出血组, 中度脑出血组血尿酸水平高于轻度脑出血组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。(4) 高血压患者脑梗死急性期血尿酸存在性别差异, 男性患者血尿酸水平明显高于女性患者, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。脑出血组急性期血尿酸存在性别差异, 男性患者血尿酸水平明显高于女性患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

(5) 高血压人群中脑梗死的危险因素年龄、BMI、TG、LDL、FBG 均与 SUA 呈正相关。相关系数 R 分别为 0.661、0.605、0.669、0.795、0.786。脑出血的危险因素年龄、BMI、TG、LDL、FBG 均与 SUA 呈正相关。相关系数 R 分别为 0.567、0.690、0.675、0.774、0.838。

结论: 1. 高血压患者血清尿酸水平升高是其发生脑卒中的危险因素。2. 高血压患者脑卒中急性期血尿酸水平与病情严重程度相关, 尿酸水平越高, 病情越重。3. 男性高血压伴脑卒中患者急性期血尿酸水平升高可能较女性更为明显。4. 高血压患者脑卒中急性期血尿酸水平与脑卒中其它危险因素年龄、BMI、FBG、TG、LDL 密切相关。

【关键词】 血尿酸; 高血压; 脑卒中; 急性脑梗死; 急性脑出血

Abstract

Objective The relationship between blood uric acid level and acute cerebral apoplexy in hypertensive patients was discussed, the relationship with the severity of acute stroke and the gender difference were analyzed, and the correlation between the blood uric acid and other risk factors of acute stroke was explored to seek a reasonable basis for the prevention and treatment of acute stroke.

Methods This study collected 305 cases of hypertension patients in our hospital from November 2016 to August 2017, including 98 cases of hypertension with acute cerebral infarction, 110 cases of hypertension with acute cerebral hemorrhage, and 97 patients with simple hypertension. 143 healthy subjects were selected at the same time. General clinical data were collected. The experimental group measured the blood pressure of the hospital, calculated the body mass index, and measured the levels of blood uric acid, fasting blood glucose, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein and high-density lipoprotein in the next morning. The physical examination group detected the above indexes on the day of physical examination. At the same time, according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the degree of nerve function loss in patients with acute cerebral infarction and cerebral hemorrhage was scored, and the scores were divided into three subgroups according to the score, that is, 1-4 points were mild stroke, 5-15 was moderate stroke, and 16 and above were classified as severe stroke. Data were collected and analyzed by SPSS19.0 statistical software.

Results (1) BMI, SUA, TG, TC, LDL level, hypertension with acute cerebral infarction group > hypertension with acute cerebral hemorrhage group > Simple hypertension group > healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). FBG level, hypertension with acute cerebral hemorrhage group > hypertension with acute cerebral infarction group > Simple hypertension group > healthy control group, the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). The HDL level was the highest in the healthy control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). There was no difference in hypertension with acute cerebral infarction, hypertension with acute cerebral hemorrhage and simple hypertension. (2) multifactor Logistic regression analysis showed that the increase of SUA was a risk factor for acute cerebral infarction ($OR = 5.479, 95\%CI 2.172-13.822, P < 0.01$), and also a risk factor for acute cerebral hemorrhage ($OR = 4.501, 95\%CI 2.275-8.907, P < 0.01$). (3) the level of uric acid in the patients with severe cerebral infarction was higher than that in the moderate cerebral infarction group, and the level of uric acid in the moderate cerebral infarction group was higher than that in the mild cerebral infarction group ($P < 0.01$). The level of blood uric acid in the severe cerebral hemorrhage group was higher than that in the moderate intracerebral hemorrhage group, and the level of uric acid in the moderate intracerebral hemorrhage group was higher than that in the mild cerebral hemorrhage group ($P < 0.01$). (4) there is a gender difference in blood uric acid in patients with acute cerebral infarction, and the level of uric acid in male patients is significantly higher than that in female patients, the difference is statistically

significant ($P < 0.01$). There was gender difference in blood uric acid in acute phase of cerebral hemorrhage group. The level of serum uric acid in male patients was significantly higher than that in female patients ($P < 0.05$). (5) age, BMI, TG, LDL and FBG were positively correlated with SUA in hypertensive population. The correlation coefficients R were 0.661, 0.605, 0.669, 0.795, 0.786, respectively. Age, BMI, TG, LDL and FBG were positively correlated with SUA. The correlation coefficients R were 0.567, 0.690, 0.675, 0.774, 0.838, respectively.

Conclusion 1.elevated serum uric acid level is a risk factor for stroke in hypertensive patients. 2.the serum uric acid level is related to the severity of the disease in acute stage of acute stroke. The higher the level of uric acid, the more serious the disease is. 3. The serum uric acid level in male hypertension patients with stroke is higher than that in females. 4.serum uric acid level is closely related to other risk factors of stroke, such as Age, BMI, FBG, TG and LDL.

Key words Serum uric acid,Hypertension,Cerebral apoplexy,Acute cerebral infarction,Acute cerebral hemorrhage

目 录

中文摘要	I
英文摘要	II
缩写词中英文对照表	V
研究论文 高血压患者血尿酸与急性脑卒中临床相关性研究	
前言	1
材料与方法	3
1 研究对象	3
2 研究指标	4
3 研究方法	4
4 统计学处理	5
结果	6
1 高血压伴急性脑卒中组与对照组年龄、性别比较	6
2 高血压伴急性脑卒中组与对照组各指标比较	7
3 高血压患者血尿酸水平与急性脑卒中 Logistic 回归分析	8
4 高血压患者血尿酸水平与脑卒中急性期病情严重程度的关系	9
5 高血压患者血尿酸与脑卒中性别差异	10
6 高血压患者血尿酸水平与脑卒中各危险因素指标相关性分析	10
讨论	15
1 血尿酸水平与高血压及急性脑卒中的关系	15
2 血脂、血糖与高血压及急性脑卒中的关系	16
3 高血压患者血尿酸水平与脑卒中急性期病情严重程度的关系	18
4 高血压患者血尿酸水平与脑卒中性别的关系	19
5 高血压患者血尿酸水平与脑卒中其它指标的相关性	19
6 研究的不足及局限性	20
结论	21
参考文献	22
综述--血清尿酸水平与脑卒中研究最新进展	28
附录-美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)	36
致谢	38
作者简介	39
导师评阅表	40

缩写词中英文对照表

缩写	英文全称	中文全称
SUA	Serum uric acid	血尿酸
ACI	Acute cerebral infarction	急性脑梗死
ACH	Acute cerebral hemorrhage	急性脑出血
BMI	Body Mass Index	体质指数
FBG	Fasting blood glucose	空腹血糖
TG	Triglyceride	甘油三酯
TC	Total cholesterol	总胆固醇
HDL-C	High-density lipoprotein	高密度脂蛋白
LDL-C	Low-density lipoprotein	低密度脂蛋白
SBP	Systolic blood pressure	收缩压
DBP	Diastolic blood pressure	舒张压
NIHSS	National Institute of Health stroke scale	美国国立卫生院神经 功能缺损评分
HUA	Hyperuricemia	高尿酸血症
ICS	Ischemic stroke	缺血性脑卒中

前 言

(Introduction)

高血压是成人心脑血管疾病中较常见的危险因素，同时高血压也是人类总死亡率的第一危险因素，美国的一项流行病学调查中显示每年因高血压死亡的人数可达 700 万人^[1]。我国自 1958 年起已经进行了五次大规模的高血压病普查工作，每年呈递增现象。2016 年我国疾病预防控制中心公布的一项涵盖 31 省市 17 万高血压患者的调查中发现我国高血压的患病率达 27.8%，控制率则仅为 9.7%^[2]。2017 年蒋立新带领团队共纳入 31 个省 170 万人，最终得出高血压患者的患病率及控制率分别为 37.2%、5.7%，这是我国迄今为止范围较广的一次调查^[3-4]。2017 年有关高血压最引人瞩目的信息即美国心脏协会公布的新版高血压指南中提出将高血压标准降低到 130/80mmHg^[5]，如果按照这个标准我国高血压人数至少将再增加 1 个亿。高血压的损害主要体现在心、脑、肾、眼等。其通过对靶器官动脉产生损害导致靶器官的损害。对心血管的损伤则引起冠心病、心肌梗死等；对脑血管影响则导致脑卒中；对肾脏及眼睛的损伤则引起肾功能不全、眼底和视网膜病变等。高血压并发症的出现显著的增加了患者的发病率及死亡率。加之高血压患病率高，知晓率低，遵医嘱差，高血压及其带来的并发症成为我们全社会迫切需要解决的问题。

脑卒中为急性起病、迅速出现，产生局限性或弥漫性脑功能缺失征象的脑血管性临床事件，包含了缺血性脑卒中（Ischemic stroke, ICS）和出血性脑卒中，其中缺血性脑卒中约占 60-80%^[6]，是最常见的卒中类型。缺血性脑卒中是指各种原因所致的局部脑组织血液供应障碍，导致脑组织发生缺血、缺氧性坏死，从而产生神经功能缺失表现，严重影响患者生活质量的脑血管疾病^[7]。国外最新的研究报道中指出，成年男性缺血性脑卒中的发病率为 212/10 万，女性发病率则为 170/10 万，年平均发病率为 0.58-0.61%，复发率则达 12.9-21.8%。而据国内文献统计，缺血性脑卒中发病率为 91.3-263.1/10 万，年平均发病率为 145.5/10 万，复发率是 8.47%^[8]。脑出血也称自发性脑出血，占急性脑血管病的 20%~30%，是指原发性非创伤性脑实质内出血。年发病率最高可占全脑卒中的 15%，仅次于缺血性脑卒中。目前在我国脑卒中呈现发病率高、复发率高、死亡率高、致残率高、花费高五大特点。且随处可见因脑血管病导致的身患残疾的患者，轻者遗留有肢体麻木，活动不利，不能言语等尚可自理的残疾。严重者患者丧失劳动能力，给家庭带来严重的经济负担，给患者造成沉重心理负担。因此，如何降低脑卒中患者发病率、致死率，致残率，促进患者更好恢复，提高患者的生活质量，为患者、家庭及国家减轻负担已成重要的任务。

近年来，随着高血压及脑卒中研究的深入，血尿酸开始出现在人们的视野中，并进一步引起人们的重视。血尿酸是嘌呤核苷酸在黄嘌呤脱氢酶或者黄嘌呤氧化酶的作用下分解代谢产生的终产物。因与痛风的共存关系而为人熟知。其来源主要取决于饮食中的

摄入及内源性生成。排泄则主要是 2/3 经肾脏随尿液排出体外，1/3 通过肠道排泄。正常情况下，人体内每天血尿酸的产生和排泄基本上是平衡的。然而因血尿酸可自由透过肾小球，亦可经肾小管排泄，并在肾小管处被重吸收回到循环血液中，故当富含嘌呤的食物摄入过多、体内嘌呤生物合成障碍以及肾小管对尿酸盐的清除率降低时可出现循环血尿酸含量增高，并可进一步导致高尿酸血症（Hyperuricemia, HUA）的发生。随着我国经济社会的发展、生活条件的改善，人们的膳食结构发生了明显变化。大量高嘌呤和高热量食物的摄入，导致高尿酸血症的发病率在我国呈逐年上升的趋势。有专家指出高尿酸血症已成为一个不容忽视的公共卫生问题，可能会成为继高血压、高血脂、高血糖之后的第四“高”。目前已有研究表明尿酸与心血管疾病、代谢性疾病、慢性肾病等多种疾病相关。且已有大量实验和临床研究表明血尿酸水平与高血压密切相关^[9-10]。认为血尿酸升高可导致肾素血管紧张素系统功能亢进，升高血压；血尿酸还可介导多种炎症因子，引起血管炎症反应，损伤血管内皮；在高尿酸作用下一氧化氮合酶表达下调，引起一氧化氮合成减少，使血管收缩导致血压升高，从而加重对血管的损害。而早在 1973 年 Quandt 就提出高血压是脑血管疾病的危险因素^[11]，且目前已在全世界公认。因此就有人提出疑问，同样是高血压患者，为什么有的人合并脑卒中，而有的人无脑卒中并发症出现。血尿酸在高血压合并症中又是充当一个什么样的角色。鉴于此，国外学者进行相关实验，但得出的结论并不一致。Chien 等^[12]发现，在合并有高血压的人群中，SUA 水平升高可显著增加脑卒中发病风险(RR=1.27, 95% CI: 1.05-1.55)，在没有合并高血压的人群中，这两者并无相关(RR=1.00, 95% CI: 0.73-1.37)。这与另一项研究结果正好相反，Bos 等^[13]发现，血清 SUA 水平可显著增加非高血压人群脑卒中的发病风险(RR=2.15, 95% CI: 1.41-3.26)，但在合并有高血压的人群中，两者并无关联(RR=0.93, 95% CI: 0.65-1.33)。因此本试验以高血压患者为研究对象，进一步分析其合并脑卒中的危险因素以及探求血尿酸与脑卒中其它危险因素的相关性。

材料与方法

(Materials & Methods)

1 研究对象

1.1 病例来源及分组

选取严格符合纳入及排除标准的 2016 年 11 月-2017 年 08 月在我院神经内科住院的高血压患者共 305 例，其中高血压伴急性脑梗死组 98 例，男性 43 例，女性 55 例，平均年龄（67.1±13.8）岁；高血压伴急性脑出血组 110 例，男性 61 例，女性 49 例，平均年龄（66.0±9.51）岁；单纯高血压组 97 例，男性 55 例，女性 42 例，平均年龄（66.7±11.1）岁；健康对照组 143 例，其中男性 82 例，女性 61 例，平均年龄（66.1±9.29）岁。四组在年龄、性别构成上无差异（ $P>0.05$ ）。同时按照美国国立卫生研究院卒中量表（NHSS）评分对所有患者神经功能缺失程度进行评分，按照评分对高血压伴急性脑梗死及脑出血组分为三个亚组，即 1-4 分为轻度脑卒中、5-15 分为中度脑卒中，16 分及以上归为重度脑卒中。

1.2 急性脑卒中入选标准：

1) 初次发病且发病时间在 48 小时以内的急性脑卒中患者，发病年龄在 40-85 岁之间。

2) 符合中国急性缺血性脑卒中的诊治指南^[14](2014)诊断标准：①急性起病；②局灶神经功能缺损（一侧面部或肢体无力或麻木，语言障碍等），少数为全面神经功能缺损；③症状或者体征持续时间不限（当影像学显示有责任病灶时），或持续 24h 以上（当缺乏影像学责任病灶时）；④排除非血管性病因；⑤脑 CT/MRI 排除脑出血^[15]。

3) 符合中国脑出血的诊治指南^[16](2014)的诊断标准：①急性起病；②局灶神经功能缺损症状（少数为全面神经功能缺损，常伴有头痛、呕吐、血压升高及不同程度意识障碍；③头颅 CT 或 MRI 显示出血灶；④排除肺血管性脑部疾病。

4) 具备完整的临床资料，且可以在入院初完成一系列血液生化指标检测。

5) 出院诊断明确脑出血及脑梗死患者。

1.3 高血压入选标准：

1) 参照中国高血压防治指南^[17]（2010 年修订版）定义为：在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量血压，收缩压（SBP） $\geq 140\text{mmHg}$ （ $1\text{mmHg}=0.133\text{KPa}$ ）和（或）舒张压（DBP） $\geq 90\text{mmHg}$ ，或患者过去往往伴有高血压病史，目前正服用降压药物，血压测量值虽低于 140/90mmHg 以下，但也可以诊断为高血压。

2) 诊断明确，资料完备且无失访患者。

1.4 健康体检对照组入选标准：

对照组入组者为在我院体检中心体检的人群，均无脑卒中病史，无神经功能缺损症

状, NIHSS 评分正常。

1.5 排除标准:

- 1) 发病 48 小时以后入院的患者, TIA、脑栓塞、腔隙性脑梗死患者等。
- 2) 蛛网膜下腔出血、出血性脑梗死, 外伤性脑出血, 先天的脑血管畸形导致的脑出血、严重的血液疾病导致的继发性脑出血、颅内肿瘤导致脑出血等。
- 3) 患者既往有神经系统疾病且遗留有较严重后遗症。
- 4) 心、肝、肺等重要器官的严重疾病及多脏器功能衰竭的患者。
- 5) 存在重症全身性疾病、传染病、血液病、内分泌代谢性疾病、胶原病、结缔组织病等的患者。
- 6) 恶性肿瘤晚期患者。
- 7) 患有可引起神经系统病变的其它系统疾病的患者。
- 8) 合并可能对血尿酸水平有较大影响的疾病的患者(如痛风、糖尿病、急性和慢性白血病、肿瘤、严重肝肾功能不全的患者)。
- 9) 近一周服用抗氧化剂或者服用影响尿酸代谢的药物等。
- 10) 近期饮食中嘌呤含量较高的患者。
- 11) 近期有过心梗、周围血管闭塞性疾病及手术病史的患者, 继发性高血压患者。
- 12) 妊娠或者哺乳期患者。
- 13) 发病后溶栓治疗的患者。
- 14) 所需临床数据不完备、失访的患者。

2 研究指标

研究指标主要包括患者基本信息、体格检查及辅助检查。基本信息有年龄、性别、发病时间、既往史等。体格检查主要包括: 收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体重。实验室检查主要包括清晨空腹所测得的静脉血尿酸(SUA)、空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)等。其它辅助检查包括心电图、头颅 CT 或 MRI、颈动脉彩超、心脏彩超等。

3 研究方法

所有病例组患者均于次日晨起进行抽血检测, 入院当日行血压测量。对照组于当日体检检测。

1) BMI (体质量指数) 测定: 采用标准体质量秤, 测量净重体质量 (kg) 和身高 (m)。计算体质量指数 (BMI) = 体重 (kg) / [身高 (m)]²。

2) 血压测量的方法: 患者安静休息至少 5 分钟, 排空膀胱, 暴露右上臂, 同时肘部与心脏处在一个水平面。用听诊器听诊法, 收缩压的读数采取柯氏音第 I 时相, 舒张压采取柯氏音第 V 时相(消失)。三次测量后记录血压平均值。

3) NIHSS 评分评定: 所有入组高血压伴急性脑卒中患者均由我院神经内科临床医生对患者进行临床体格检查, 根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分标准对

所有脑卒中神经功能缺失程度进行评分。

4) 血清尿酸的测定：隔夜空腹（禁食 8-12 小时）采集静脉血，采用尿酸酶法测定血清尿酸（参考范围 150-420 $\mu\text{mol/L}$ 线性范围：0-1190 $\mu\text{mol/L}$ 灵敏度：检测限为 0.00 $\mu\text{mol/L}$ ）仪器用全自动生化分析仪 AU5800 型 美国 Beckman Coulter 公司提供。

5) 空腹血糖测定：隔夜空腹（禁食 8-12 小时）采集静脉血，采用葡萄糖氧化酶法测定（参考值范围：3.9-6.2 mmol/L 线性范围：0.2-38.9 mmol/L 灵敏度：本试剂的检测限为 0.2 mmol/L ）仪器用全自动生化分析仪 AU5800 型 美国 Beckman Coulter 公司提供。

6) 空腹血脂测定：隔夜空腹（禁食 8-12 小时）采集静脉血，甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白 仪器用全自动生化分析仪 AU5800 型 均由美国 Beckman Coulter 公司提供。

4 统计学处理

方法：采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{X} \pm S$)表示，组间均值比较用单因素方差分析，两两比较采用 LSD 法；计数资料用率和构成比表示，组间比较用 χ^2 检验。单因素及多因素采用 Logistic 回归分析。各参数与 SUA 水平的相关性用 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

(Results)

1 高血压伴急性脑卒中与对照组年龄、性别比较

本研究纳入高血压患者共 305 例，其中高血压伴急性脑梗死组 98 例，男性 43 例，女性 55 例，平均年龄（67.1±13.8）岁；高血压伴急性脑出血组 110 例，男性 61 例，女性 49 例，平均年龄（66.0±9.51）岁；单纯高血压组 97 例，男性 55 例，女性 42 例，平均年龄（66.7±11.1）岁；健康对照组 143 例，其中男性 82 例，女性 61 例，平均年龄（66.1±9.29）岁。四组在年龄、性别构成上差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。（见表 1）。

表 1 高血压伴急性脑卒中组与对照组年龄性别比较

变量	对照组 (n=143)	单纯高血压组 (n=97)	高血压伴脑出血 组(n=110)	高血压伴脑梗 组(n=98)	F/c2	p
年龄 (岁)	66.1±9.26	67.7±11.1	66.0±9.51	67.1±13.8	0.609	0.609
男性(%)	82(57.3%)	55(56.7%)	61(55.5%)	43(43.9%)	5.053	0.168

2 高血压伴急性脑卒中与对照组各指标比较

2.1 高血压伴急性脑卒中组、单纯高血压组 BMI、SUA、FBG、TG、TC、LDL 均较健康对照组高，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。HDL 水平在健康对照组中最高，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ），在高血压伴急性脑梗死组、高血压伴急性脑出血组及高血压组中无差异。（见表 2）。

2.2 高血压伴急性脑梗死组 BMI、UA、TG、TC、LDL 高于高血压伴急性脑出血组，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。高血压伴急性脑出血组 BMI、SUA、FBG、TG、TC、LDL 高于单纯高血压组，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。（见表 2）。

2.3 高血压伴急性脑出血组 FBG 高于高血压伴急性脑梗死组，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。高血压伴急性脑梗死组 BMI、SUA、TG、TC、LDL、FBG 高于单纯高血压组，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ）。（见表 2）。

表 2 高血压伴急性脑卒中组与对照组各指标比较

变量	对照组 (n=143)	单纯高血压组 (n=97)	高血压伴脑出血 组(n=110)	高血压伴脑梗组 (n=98)	F	P
BMI (Kg/m ²)	21.9±1.70 ^{bcd}	23.6±2.85 ^{acd}	24.7±4.34 ^{abd}	25.6±3.31 ^{abc}	32.514	<0.01
SUA (μmol/L)	237.1±56.0 ^{bcd}	266.2±61.0 ^{acd}	291.8±84.2 ^{abd}	321.6±104.7 ^{abc}	25.584	<0.01
TG (mmol/L)	1.35±0.70 ^{bcd}	1.58±0.61 ^{acd}	1.79±0.64 ^{abd}	2.03±0.82 ^{abc}	20.852	<0.01
TC (mmol/L)	4.23±0.86 ^{bcd}	4.49±0.72 ^{acd}	4.83±0.81 ^{abd}	5.18±1.03 ^{abc}	26.581	<0.01
LDL (mmol/L)	2.24±0.60 ^{bcd}	2.58±0.74 ^{acd}	2.90±0.61 ^{abd}	3.32±0.79 ^{abc}	52.751	<0.01
HDL (mmol/L)	1.32±0.39 ^{bcd}	1.08±0.26 ^a	1.11±0.34 ^a	1.09±0.34 ^a	16.263	<0.01
FBG (mmol/L)	4.83±0.62 ^{bcd}	5.29±0.95 ^{acd}	6.02±1.95 ^{abd}	5.67±1.13 ^{abc}	20.865	<0.01

注：a 与对照组相比 $P<0.01$ ，b 与单纯高血压组相比 $P<0.01$ ，c 与高血压伴急性脑出血组相比 $P<0.01$ ，d 与高血压伴急性脑梗组相比 $P<0.01$

3 高血压患者脑卒中急性期危险因素的 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析：以有无脑卒中为应变量，以尿酸、血脂、血糖等为自变量，进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示在调整其它危险因素后，高血压患者 SUA 升高是脑梗死的危险因素（OR=5.479,95%CI 2.172-13.822, $P<0.01$ ），也是脑出血的危险因素（OR=4.501,95%CI 2.275-8.907, $P<0.01$ ）。（见表 3 表 4）。

表 3 高血压患者 SUA 水平与脑梗死 Logistic 回归分析

变量	B	Wald	OR(95%CI)	P
SUA	1.707	12.982	5.479(2.172-13.822)	<0.01
BMI	0.691	19.463	1.996(1.468-2.714)	<0.01
FBG	1.952	19.970	7.045(2.992-16.587)	<0.01
TG	1.322	10.677	3.752(1.698-8.294)	0.001
TC	0.924	8.760	2.519(1.366-4.644)	0.003
LDL	0.010	7.220	1.010(1.003-1.018)	0.007
HDL	-1.010	0.914	0.364(0.046-2.890)	0.339

表 4 高血压患者 SUA 水平与脑出血 Logistic 回归分析

变量	B	Wald	OR(95%CI)	P
SUA	1.504	18.665	4.501(2.275-8.907)	<0.01
BMI	0.201	7.540	1.223(1.059-1.411)	0.006
FBG	0.716	14.716	2.047(1.420-2.952)	<0.01
TG	0.647	5.296	1.909(1.101-3.312)	0.021
TC	0.592	6.750	1.808(1.157-2.826)	0.009
LDL	0.009	18.665	1.009(1.003-1.014)	0.002
HDL	-1.411	4.296	0.244(0.064-0.926)	0.038

4 高血压患者脑卒中急性期血清尿酸水平与病情严重程度关系

4.1 按照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 对所有患者神经功能缺失程度进行评分, 将高血压伴急性脑梗死组分三个亚组, 1-4 分为轻度脑梗死、5-15 分为中度脑梗死, 16 分及以上归为重度脑梗死。其中重度脑梗死 15 例, 中度脑梗死 28 例, 轻度脑梗死 55 例。高血压伴重度脑梗死患者急性期尿酸值 (409.5 ± 52.8) $\mu\text{mol/L}$ 高于高血压伴中度脑梗死患者尿酸值 (327.6 ± 74.7) $\mu\text{mol/L}$, 具有统计学意义 ($P < 0.01$)。高血压伴中度脑梗死患者尿酸值 (327.6 ± 74.7) $\mu\text{mol/L}$ 高于高血压伴轻度脑梗死患者尿酸值

(295.1±62.9) μmol/L, 具有统计学意义 ($P<0.01$)。(见表 5)。

表 5 高血压患者不同程度急性脑梗死 SUA 水平比较

	轻度脑梗死 (1-4 分)	中度脑梗死 (5-15 分)	重度脑梗死 (≥15)	F	P
SUA (μmol/L)	295.1±62.9 ^{bc}	327.6±74.7 ^{ac}	409.5±52.8 ^{ab}	18.293	<0.01

注: a 与轻度脑梗相比 $P<0.01$, b 与中度脑梗相比 $P<0.01$, c 与重度脑梗相比 $P<0.01$

4.2 按照美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 对所有脑出血患者神经功能缺失程度进行评分, 将高血压伴急性脑出血组分三个亚组, 1-4 分为轻度、5-15 分为中度, 16 分及以上归为重度。其中轻度脑出血 31 例, 中度脑出血 41 例, 重度脑出血 38 例。急性期高血压伴重度脑出血尿酸值 (339.1±96.9) μmol/L 高于中度脑出血患者尿酸值 (284.1±54.6) μmol/L, 具有统计学意义 ($P<0.01$)。高血压伴中度脑出血患者尿酸值 (284.1±54.6) μmol/L 高于高血压伴轻度脑出血患者尿酸值 (247.2±57.7) μmol/L, 具有统计学意义 ($P<0.01$)。(见表 6)。

表 6 高血压患者不同程度急性脑出血 SUA 水平比较

	轻度脑出血 (1-4 分)	中度脑出血 (5-15 分)	重度脑出血 (≥15 分)	F	P
SUA (μmol/L)	247.2±57.7 ^{bc}	284.1±54.6 ^{ac}	339.1±96.9 ^{ab}	14.052	<0.01

注: a 与轻度脑出血相比 $P<0.01$, b 与中度脑出血相比 $P<0.01$, c 与重度脑出血相比 $P<0.01$

5 高血压患者脑卒中急性期血尿酸与性别的关系

5.1 高血压患者脑梗死急性期血尿酸存在性别差异, 男性 72 例, 女性 26 例, 男性患者血尿酸水平明显高于女性患者, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。(见表 7)

表 7 高血压患者脑梗死急性期血尿酸与性别的关系

	男性 (n=72)	女性(n=26)	t	P
SUA ($\mu\text{mol/L}$)	335.5 \pm 74.1	284.3 \pm 68.9	3.07	0.003

5.2 高血压患者脑出血急性期血尿酸存在性别差异，其中男性 76 例，女性 34 例，男性患者血尿酸水平明显高于女性患者，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。（见表 8）

表 8 高血压患者脑出血急性期血尿酸与性别的关系

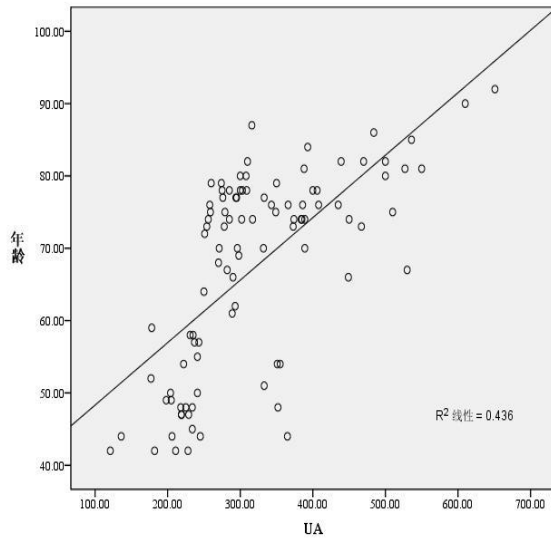
	男性 (n=76)	女性 (n=34)	t	P
SUA ($\mu\text{mol/L}$)	303.6 \pm 82.4	268.5 \pm 73.4	2.131	0.035

6 高血压患者血尿酸水平与脑梗死危险因素的相关性

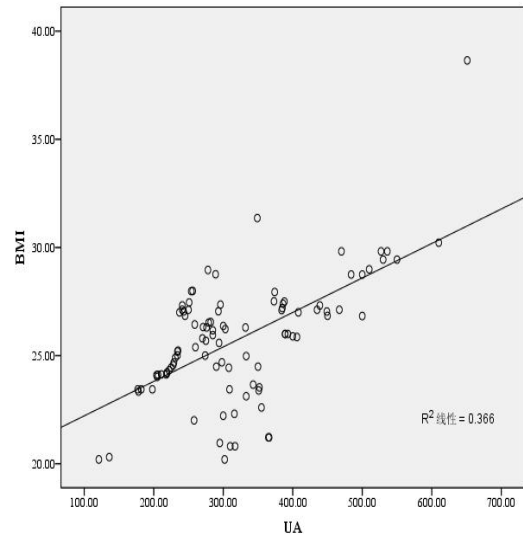
6.1 高血压患者尿酸水平与脑梗死急性期年龄、BMI、TG、LDL、FBG 均呈正相关。相关系数 R 分别为 0.661、0.605、0.669、0.795、0.786。（见表 9）。

表 9 高血压患者 SUA 与脑梗死危险因素相关性

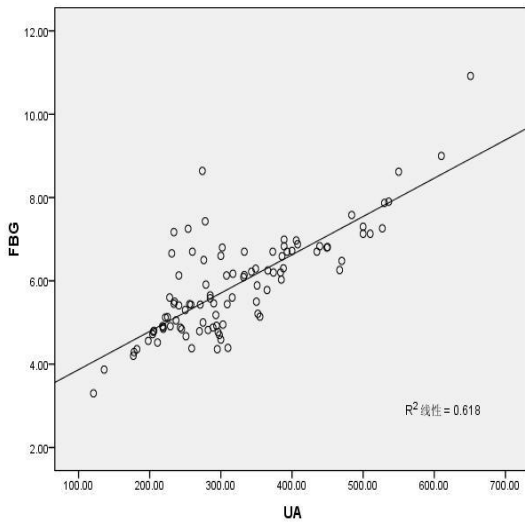
变量	年龄	BMI	FBG	TG	LDL
SUA	0.661	0.605	0.786	0.669	0.795
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01



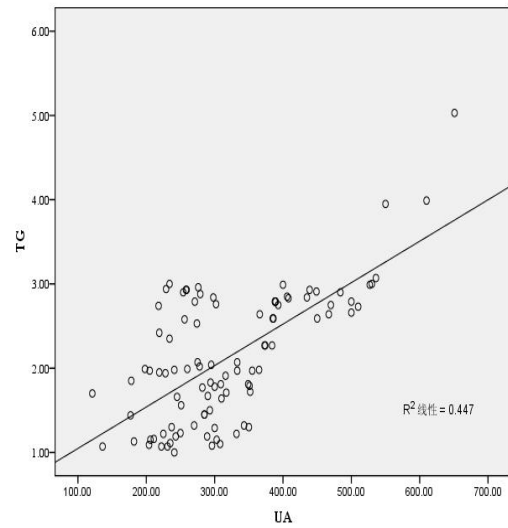
SUA 与年龄有线性相关, $R=0.661$ $p<0.01$



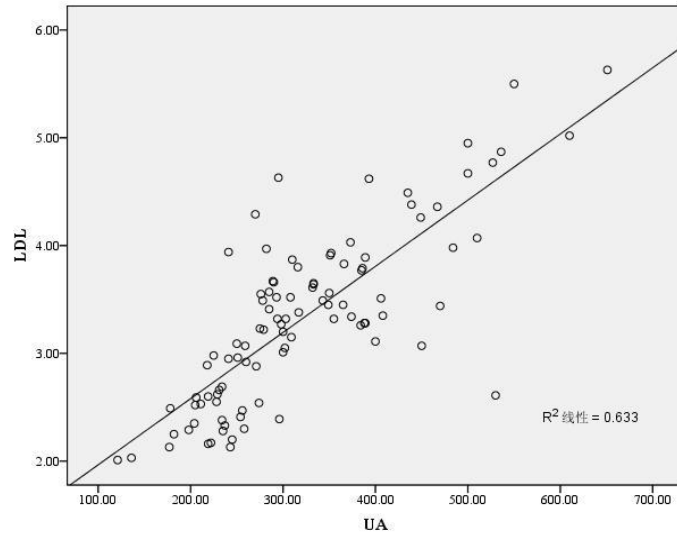
SUA 与 BMI 有线性相关, $R=0.605$ $p<0.01$



SUA 与 FBG 有线性相关, $R=0.786$ $P<0.01$



SUA 与 TG 有线性相关, $R=0.669$ $P<0.01$

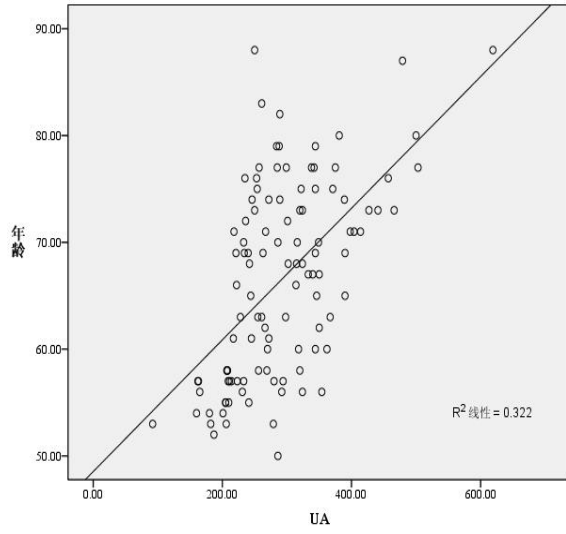


SUA 与 LDL 有线性相关, $R=0.795$ $P<0.01$

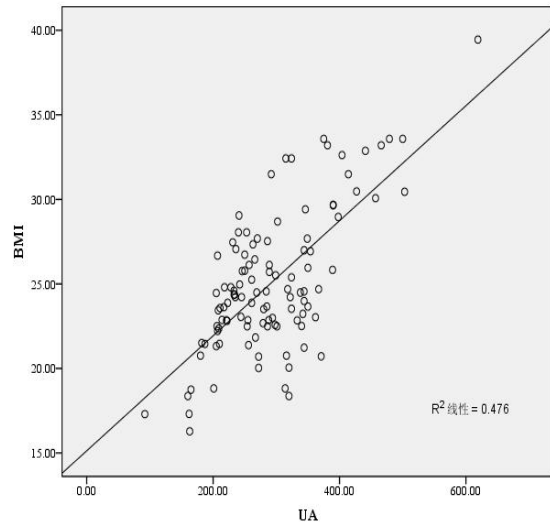
6.2 高血压患者尿酸水平与脑出血急性期年龄、BMI、TG、LDL、FBG 均呈正相关, 相关系数 R 分别为 0.567、0.690、0.675、0.774、0.838。(见表 10)。

表 10 高血压患者 SUA 与脑出血危险因素相关性

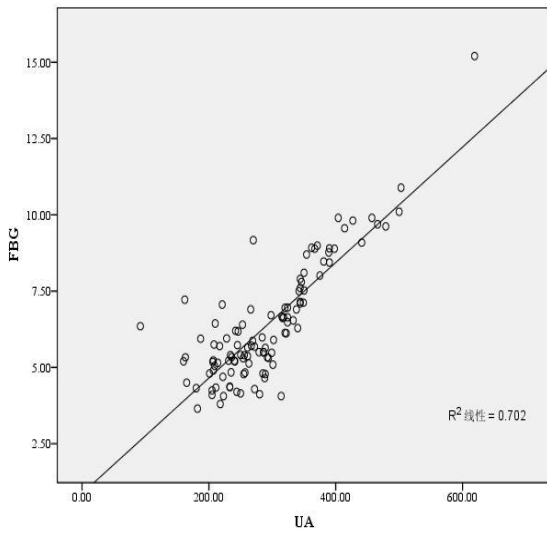
变量	年龄	BMI	FBG	TG	LDL
SUA	0.567	0.690	0.838	0.675	0.774
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01



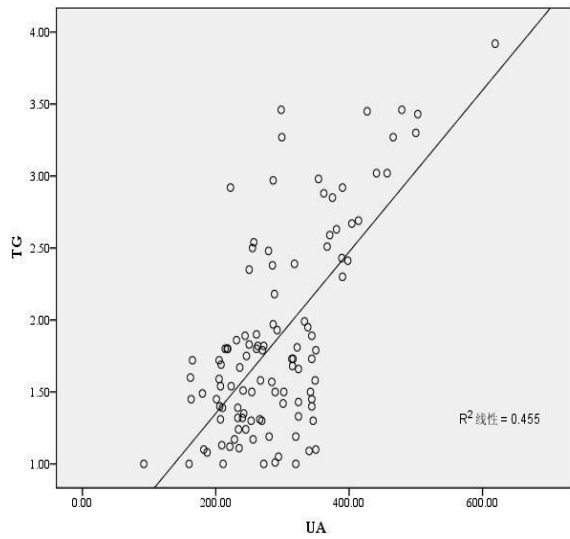
SUA 与年龄有线性相关 $R=0.567$ $p<0.01$



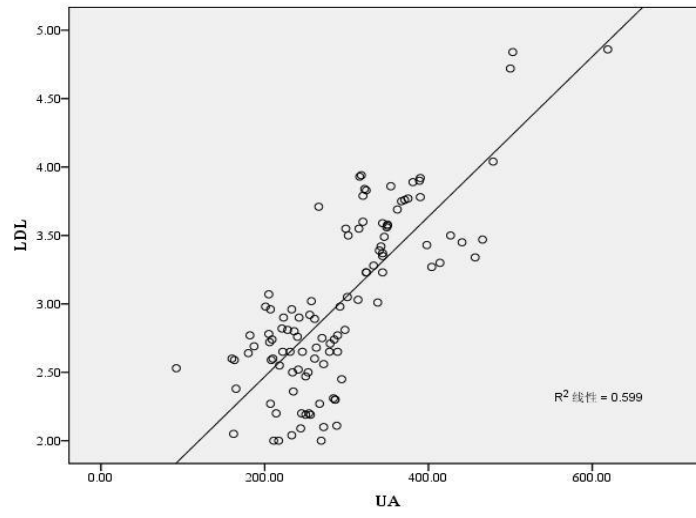
SUA 与 BMI 有线性相关 $R=0.690$ $p<0.01$



SUA 与 FBG 有线性相关 $R=0.838$ $P<0.01$



SUA 与 TG 有线性相关 $R=0.675$ $P<0.01$



SUA 与 LDL 有线性相关 $R=0.774 P<0.01$

讨 论

(Discussion)

一 血清尿酸水平与高血压及急性脑卒中的关系

1.1 血尿酸与高血压

早在 1879 年 Frederick Mohamed 就提出血清尿酸水平升高与血压增高具有相关性。且以往大量的研究也表明血清尿酸与高血压在流行病学、发病机制以及相关治疗等各方面关系密切。近年来多项相关研究均证实了血尿酸水平与高血压的关系。本研究中单纯高血压组与健康对照组进行比较,尿酸值明显升高,且有统计学意义。与既往众多实验结果相符。Grayson 等^[18]的荟萃分析结果发现高尿酸血症与高血压的发病风险相关,其风险比为 1.41 (95%CI 1.23-1.58)。每当血尿酸水平每增加 1mg/dl,则其高血压的发生的相对风险则为 1.13 (95%CI 1.06-1.20)。Wang, Ji^[19]对纳入的 97 824 名对象进行 meta 分析同样提示尿酸升高将增加高血压患病的危险,但与尿酸水平的升高的具体值有关。2014 年 Ofori 等^[20]对新发的 130 例高血压患者进行横断面研究,结果显示,高血压患者 HUA 患病率为 46.9%,其显著高于正常血压或血压得到控制者 16.9%。Kuwabara 等^[21]报道称最高血尿酸四分位数的日本健康人群与最低者相比,高血压的患病风险增加了 3.7 倍。Leiba^[22]对 118920 名 40-70 岁成年人进行 10 年的跟踪随访,观察终点是高血压病的发生,结果显示与血尿酸低于正常值相比较,血尿酸处于正常值范围的研究对象发生高血压的风险增加。尿酸水平的增高与高血压的发生和发展具有相互促进作用^[23],目前考虑其机制可能是: 1.尿酸与血管内皮直接作用而引起盐敏感性高血压。其中 URAT 转运蛋白可起到转运尿酸的功能,而 URAT 多存贮于血管平滑肌内,因此 URAT 转运尿酸进入血管平滑肌时可导致细胞增殖及小动脉硬化,钠排泄减少,从而导致钠的潴留^[24]。2.尿酸的氧化应激作用,在嘌呤代谢过程中不仅生成尿酸,同时产生 ROS,ROS 则参与动脉粥样硬化。国外学者实验中同时也证实尿酸刺激内皮细胞也可产生大量的 ROS,从而进一步损伤血管内皮^[25-26]。3.尿酸可与胰岛素抵抗共存^[27],从而引起血压的升高。胰岛素抵抗可使 AT1 的 α 亚型受体数目增加,导致 AngII 功能亢进进一步损伤血管内皮^[28]。4.尿酸还可激活肾素血管紧张素系统,引起血压升高^[29-30]。有实验指出血管紧张素原水平与尿酸呈正相关^[31]。5.尿酸可起到抑制一氧化氮生成的作用, KHOSLA 及 ZHARIKOV 均证实了这一点^[32-33]。6.尿酸与 CRP 共同作用导致血管病变,从而引起血压升高^[34],此外尿酸使 RAS 活性增加,尿酸清除率下降,血尿酸升高^[35]。7.高血压患者血管收缩,血流减少,又进一步导致尿酸重吸收增多,另外在缺血缺氧的环境下,黄嘌呤氧化酶增多后可催化嘌呤代谢,引起尿酸的增多^[36]。8.高血压患者长期使用利尿剂后可导致血容量减少,尿酸重吸收增多,有文献指出噻嗪类利尿剂血尿酸作用最强^[37]。由此可知,血尿酸与高血压相互影响,形成恶性循环。

1.2 血尿酸与急性脑卒中

本研究中高血压患者合并急性脑梗死的尿酸值要大于无并发症的高血压患者，对尿酸再次进行多因素 Logistic 回归分析发现排除其它因素影响，高血压患者血尿酸升高是发生急性脑梗死的危险因素。证明高血压患者合并尿酸水平增高则更易发生脑梗死。刘菁松^[38]在其研究中跟踪随访 1 年，最终得出高血压伴有高尿酸血症患者心脑血管发生率明显高于未合并高尿酸血症的患者，差异有统计学意义。另有学者^[39]应用尿酸干预治疗方法得出高血压合并高尿酸血症的患者，合并降压及降尿酸处理后，脑卒中发生风险降低。除了上述所述尿酸与高血压相互作用可增加脑梗死发生外，尿酸在脑梗死急性期的作用可能还包含：急性期脑组织缺血缺氧，导致膜泵失灵，引起钙离子进入细胞内增多，细胞内钙离子超载，启动中枢系统内黄嘌呤氧化酶等生化反应系统，使得黄嘌呤氧化酶形成增多。同时缺血缺氧，引起 ATP 大量分解，产生了更多的次黄嘌呤，在黄嘌呤氧化酶作用下继而转化为尿酸。此外血尿酸通过各种媒介影响血管内皮功能^[40]。其中媒介包含有肿瘤坏死因子、细胞间粘附分子、一氧化氮、氧自由基等。另外血尿酸在合成过程中形成超氧阴离子，其中一氧化氮则可与超氧阴离子自由基发生反应，从而产生过氧亚硝基阴离子，进一步损伤血管内皮，使得尿酸微结晶析出，作用于血管壁，使血管内膜受到直接损伤^[41]。除了其促炎性反应及促氧化机制外，血尿酸还在脑梗死急性期参与脑组织损伤的级联反应。本研究中高血压合并急性脑出血患者的尿酸值高于单纯高血压患者，进行 Logistic 回归分析后，得出高血压患者尿酸高者则更容易发生脑出血风险。我国沈钦龙^[42]在试验中得出伴有高尿酸血症的高血压患者发生脑出血的比例高于高血压组患者（64.7%比 9.6%， $P < 0.05$ ）。且多因素 Logistic 回归显示：影响高血压性脑出血的危险因素是高尿酸血症（OR=1.04） $P < 0.01$ 。与本实验结果一致。因缺血性脑卒中与脑出血有着相同血管病理基础，因此尿酸与高血压的相互作用在尿酸与脑出血的发病机制上有共通之处。除此之外脑出血时还因急性期脑组织局部血管痉挛、收缩，血肿周围脑组织受压迫，可引起局部脑组织缺血严重，机体会产生更多的腺苷，而腺苷在血管内皮细胞代谢为尿酸，导致血尿酸的升高。亦促使肿瘤坏死因子(TNF- α)的释放^[43]。TNF- α 作为一种炎症因子，可诱导白细胞介素释放，导致并参与体内的多种炎症反应过程，加重病情。综上所述，血尿酸与高血压共同作用加重内皮损伤，同时脑卒中急性期产生一系列级联反应等，共同导致急性脑卒中的发生。然而近些年来，有部分研究得出相反结论，认为尿酸在脑卒中过程中扮演着保护作用，主要考虑其抗氧化、清除脑自由基的作用。尿酸可抑制细胞外超氧歧化酶降解及 MMP-9 的增加，从而保护血管内皮；也可清除过氧亚硝酸盐和羟基以及过氧化氢，限制脂质过氧化和自由基诱导的 DNA 损伤。也有学者指出，尿酸只是在溶栓的过程中起到一定的保护作用。因此，有关血尿酸与急性脑卒中的作用目前尚未得出较一致的结论，仍需进一步研究证实。

二 血脂、血糖与高血压及急性脑卒中的关系

2.1 体质指数、血脂与高血压及急性脑卒中

本研究中高血压组的体质指数及血脂水平较健康对照组高，与既往众多试验相一致。高血压合并急性脑卒中的体质指数及血脂水平均较高血压组高，多因素回归分析则

发现高血压人群中体质指数及血脂升高为其发生脑卒中的危险因素，即高血压合并有高血脂血症及 BMI 较高则容易发生脑卒中。既往有实验指出血脂、BMI 与动脉粥样硬化密切相关，因此考虑高血压患者合并动脉粥样硬化则更易发生脑卒中。刘宇超^[44]在对 2303 例样本的研究中，采用非条件 Logistic 回归模型分析 BMI 对高血压的影响，得出 BMI 异常是患高血压的危险因素，BMI 能更好的预测高血压的发生。樊丽辉^[45]采取多阶段随机抽样方法，从温州市 11 个区县随机抽取年龄 ≥ 18 岁的居民进行调查。共调查 42747 人，有效问卷 41054 份，有效率 96.04%，分析结果显示超重、肥胖人群患高血压危险性分别是无超重、肥胖人群的 2.056（95%CI 1.953-2.163）、3.447（3.143-3.780）倍。结果提示 BMI 可增加高血压发病风险。与本研究结果一致。考虑肥胖引起体内脂肪聚集，脂肪转化能力减退，导致血液中胆固醇及甘油三酯、低密度脂蛋白等含量增加，至动脉粥样硬化，从而使血管弹性受损，发生高血压。此外 BMI 也可分泌 C-反应蛋白直接对血管内皮造成损伤^[46]；还可促使血中纤维蛋白原增高，增加血栓形成^[47]；致使 APN 浓度降低，使抑制动脉硬化作用减弱，导致动脉粥样硬化，引起脑卒中的发生。同时该实验中表明高血压患者 BMI 与脑出血有相关性，这与 Lydia 等^[48-50]的结论一致。本实验高血压合并卒中患者的血脂较高血压无合并症的患者水平高，且相关分析提示高血压患者中合并有血脂异常，发生脑血管事件增多，与既往大多数实验结论一致。血脂，尤其是胆固醇及甘油三酯直接参与动脉粥样硬化的形成，低密度脂蛋白经巨噬细胞吞噬后则形成泡沫细胞，继而纤维板块形成，促进动脉粥样硬化的形成。高密度脂蛋白则起到了抗炎、抗氧化剂保护血管内皮等好的作用。高血压与动脉粥样硬化密切相关，有研究指出两者呈线形相关，另外动脉粥样硬化又为脑梗死的病理基础之一。因此，考虑血脂代谢紊乱主要与血压可起到协同作用，导致脑卒中的发生。本实验亦指出高血压患者中血脂异常可进一步导致脑出血的发生，与既往实验一致^[51-53]。多与血脂紊乱引起的动脉粥样硬化密切相关^[54]，血清 TG 水平的升高引起凝血因子水平升高活性增加，从而更易形成血栓，另外 TG 长期作用加重动脉粥样硬化的程度，加上高血压的长期作用，使血管壁更加脆弱而容易破裂；TC 具有导致动脉粥样硬化的作用可以通过形成动脉粥样硬化而引起脑出血；HDL 可以提升血管功能和修复血管壁的损伤，起到抗动脉粥样硬化作用，因而高 HDL 浓度在一定程度上能降低患者脑出血的发病率；当 LDL 升高时，总胆固醇含量一般也会升高，若其浓度超过外周组织对胆固醇的需要时，则会在外周组织和血管壁中蓄积。而且 LDL 氧化形成的氧化型 LDL 也可导致泡沫细胞的形成，被称为致动脉粥样硬化因子^[55]。

2.2 血糖与高血压及急性脑卒中

本实验中高血压伴脑卒中组血糖均较高血压组高，且具有意义，进行相关分析后发现高血压患者血糖仍是其发生卒中事件的危险因素。提示血压与血糖亦具有伴随作用，可共同影响导致卒中发生。两者之间的关系考虑为胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症作用，使自主神经功能发生紊乱，表现为交感神经活性增加，迷走神经活性降低，从而相互作用引起血压升高^[56]；而关于血糖对脑卒中的影响已有较多研究，且大部分得到了相

似的结论,除两者相互影响外,更多考虑脑卒中发病急性期,血糖会应激性升高^[57]。另外相对于脑梗死,脑出血急性期血糖升高更显著,王振才^[58]等研究发现高血糖在脑梗死和脑出血时的发生率分别为 25%和 58.7%,说明脑出血时高血糖的发生率相对较高。与本实验结果相符。脑梗死急性期血糖升高已得到公认,且已明确血糖为脑梗死发病的独立危险因素。而脑出血急性期血糖升高的原因考虑为:1.脑出血后患者脑水肿对丘脑-垂体-靶线轴结构及其功能造成损害;2.急性应激状态经儿茶酚胺、肾上腺皮质素与植物神经内环境改变,导致内环境出现特异性反应;3.脑干与丘脑内的葡萄糖调节中枢受损,导致患者体内胰岛素与胰高血糖素出现不平衡,促使血糖增高^[59]。因此相比脑梗死而言,脑出血时血糖升高更显著。

综上所述对于高血压患者,尿酸、肥胖、血脂、血糖在并发症脑卒中的发生上均起着一定的作用,其中尿酸、肥胖、血脂对脑梗死的影响更为突出,考虑主要与参与脑梗死大动脉粥样硬化的形成密切相关;而空腹血糖升高对脑出血较明显,主要为脑出血应激作用。血压与上述指标共同影响,相互作用导致卒中的发生。因此对于高血压患者来说,做好宣传工作,嘱患者减重、减脂、控制血糖,与此同时,也要关注尿酸指标,对尿酸水平引起足够的重视,控制血尿酸水平,养成良好的生活方式及合理的饮食结构。

三 高血压患者血清尿酸水平与脑卒中病情严重程度的关系

根据 NIHSS 评分,将高血压脑梗死分为轻、中、重度三组。由结果可以看出,随着病情的加重,尿酸水平升高,因此说明血尿酸水平可间接反映脑梗死的病情轻重程度,血尿酸水平越高,脑梗死的神经功能缺损越重。肖雅娟^[60]研究中使用 Pearson 相关性分析,结果显示血尿酸水平与入院时 NIHSS 评分呈正相关($r=0.32$, $P=0.024$),提示急性脑梗死病人病情越重,血尿酸越高。与本实验结果相同。Erwin 用神经功能缺损来评估脑梗死严重程度与血尿酸水平的关系,得出尿酸值小于 268mmol/L 的患者脑梗死后神经功能缺损的程度较轻^[61]。陈雁斌等^[62]研究得出同样结论。考虑患者病情越重,缺氧越严重,可进一步激活黄嘌呤腺嘌呤氧化酶,产生大量尿酸及超氧阴离子等自由基,进一步损害缺血缺氧组织,加重病情。另外急性期抗氧化剂维生素因消耗而低下时,尿酸则表现为促氧化剂属性。同时在缺血性缺氧时,患者处于应激的情况下,可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致肾血流量减少,尿酸的排泄减少,最终导致血液中的尿酸含量增多^[63]。然而有些研究则得出相反结论,缺血性脑卒中病情越重,尿酸水平越低,其是基于尿酸的抗氧化性特性,尿酸因清除氧自由基导致尿酸水平降低,发挥神经保护作用。考虑不同之处可能在于本研究以高血压患者为研究对象,发病 48 小时内抽取静脉血,且排除溶栓患者,因此会对结果产生一定的影响。根据 NIHSS 评分,得出脑出血重度组尿酸水平高于中度脑出血组,中度脑出血组尿酸水平高于轻度脑出血组,且均有统计学意义。说明血尿酸水平与患者病情严重程度相关,血尿酸水平越高,脑出血越严重。既往研究中张志^[64]根据发病 CT 出血量,30ml 以下,30-50ml,50ml 以上分别设定为轻、中、重度脑出血。结果得出出血量增高与血尿酸水平呈线型关系。出血量与患者的意识障碍及疾病严重程度密切相关,因此与本实验结论一致。考虑脑出血后局部脑组织水肿

及血管痉挛，产生大量腺苷，导致尿酸升高^[65]，急性期尿酸可以通过驱化粒细胞粘附于内皮，进一步增加氧自由基，加重氧化损伤^[66]。另外尿酸可以刺激相关炎症因子，炎症将进一步加重缺血损伤，从而形成恶性循环。大量的血尿酸在脑出血急性期被检测出来可说明患者病情较严重，因此血尿酸水平可作为指标来评价预后不良^[67]。

四 高血压患者血清尿酸水平与脑卒中性别的关系

本研究结果提示无论是脑梗死还是脑出血，急性期血尿酸水平男性组均显著高于女性组，且有统计学意义。与既往众多临床研究相符。Storhaug 等^[68]通过多因素回归分析得出，血清尿酸水平升高在男性中所引起的卒中风险增加 31%。对于白种男性的缺血性卒中来说，血清尿酸是一个独立的危险因素。温会欣在^[69]研究中得出，急性期脑梗死患者血尿酸与性别存在相关性，男性大于女性。我国鲁雪丽^[70]实验发现高血压人群尿酸最高四分位组发生缺血性脑卒中的危险是最低四分位组的 1.5 倍，且这种关系仅见于男性组。孟令民^[71]研究方法中以成年男性 76183 人作为观察队列，分析血尿酸对脑出血发病的影响，结果提示血尿酸升高是男性脑出血的危险因素。与本实验一致。考虑首先生活方式及饮食结构上，男性偏向于不良的生活习惯如大量饮酒、吸烟、熬夜、进食油腻食物等。女性则相对于男性无饮酒、吸烟等不良习惯。其次对于女性来说，雌激素对心脑血管的保护，使线粒体活性氧自由基的生成减少，血管内皮舒缩功能增加，降低卒中的发病率。同时雌激素也增加尿酸从肾脏的排泄。而男性睾丸激素抑制尿酸在肾脏中排泄。

五 高血压患者血尿酸水平与脑卒中其它指标的相关性

脑卒中往往合并有多种危险因素，比如血脂、血糖、年龄等，因此我们进一步研究尿酸与各指标之间的两两相关性，将已知危险因素与 SUA 水平进行简单线性回归，得出在高血压人群中尿酸与各指标如年龄、BMI、LDL、TG、FBG 均呈正相关，因此可以得出尿酸在脑卒中的发病过程中，参与代谢紊乱，也是导致代谢异常的重要因素之一。

5.1 血清尿酸与年龄

我国单宝菊^[72]研究中指出尿酸与年龄呈正相关（相关系数 $R=0.479$ ， $P<0.01$ ），用 Logistic 逐步回归矫正多因素相互影响后，仍然得出年龄与尿酸水平相关性显著。国外学者 Hozawa^[73]在研究中发现，年龄大于 55 岁则脑卒中风险明显增加，但以缺血性脑卒中为著。Homle^[74]也得出相似的结论。本实验中可见尿酸与年龄相关显著，与上述结论相同。考虑主要与老年人肾功减退有关，加之合并有其它疾病进一步影响肾脏功能，导致尿酸排泄障碍^[75]，因此尿酸水平升高。

5.2 血清尿酸与血脂代谢

本研究中得出尿酸与 TG、LDL 及 BMI 线性回归均呈正相关。这与既往一些实验结论相同。美国学者^[76]在一项纳入 14130 名参与者的研究中，分析尿酸与血脂的线性回归，得出尿酸与 LDL-C、TG、TC 等呈正相关。Nejatinamini^[77]在试验中也发现尿酸与甘油三酯正相关。我国陈丽超^[78]研究中得出结论与本实验结论一致。而一项有关观察降脂后尿酸变化的临床试验更是证明了尿酸与血脂的关系^[79]。另外关于尿酸与 BMI 的相关性，

试验得出两者呈现正相关,我国陈涛^[80]指出人体脂肪率低于 25%的非肥胖人群出现高尿酸血症的频率与人体肥胖率高于 5%的肥胖人群中出现高尿酸血症的频率分别是 18.8%、37.1%。因此尿酸与血脂及 BMI 存在一定的联系。目前考虑尿酸与 BMI 及血脂相互影响的机制为:目前考虑尿酸与 BMI 及血脂相互影响的机制为:1.尿酸可通过血脑屏障通过 NF- κ B 信号通路作用于下丘脑,从而引起神经内分泌异常,血脂调节紊乱^[81]。2.尿酸引起脂蛋白酯酶活性下降,血脂分解代谢减少,从而引起血脂升高^[82]。3.肥胖患者脂肪酸作用于 ATP 导致血尿酸升高^[83]。4.血脂代谢紊乱引起尿酸代谢过程中从头合成增加^[84]。5.胰岛素抵抗在其中发挥一定的作用^[85]。6.血脂紊乱引起脂联素降低导致肾脏排泄减少^[86]。7.脂质沉积损害肾脏,肾小管对尿酸吸收分泌失调,从而引起尿酸升高。

5.3 血清尿酸与血糖

本研究中尿酸与血糖呈正相关。与既往众多研究相似。关于尿酸与血糖之间的关系研究众多。我国青岛某博士^[87]指出尿酸是 2 型糖尿病的独立危险因素,高尿酸血症可以引起 6.71%的人发展为糖尿病。考虑尿酸引起糖代谢异常主要为尿酸对血管内皮造成影响,从而导致内皮 NO 水平减少,而 NO 则是引起胰岛素抵抗的主要因素之一,胰岛素抵抗进一步导致体内血糖水平降低,为维持体内一定的血糖水平,则会出现高胰岛素血症^[88],引起一连串的连锁反应。

综上所述,高血压患者血尿酸与脑卒中及其相关危险因素关系紧密,作用复杂。提高对高血压病患者血尿酸重要性的认识,可能会成为预防和治疗脑卒中的一个重要途径。虽然目前研究数量较多,但是仍存在分歧,其病理生理机制还需进一步研究。另外血尿酸作为一个很常规、很基础的临床生化指标,检测及控制均较方便,因此明确它与脑卒中的关系意义重大。除此之外,尿酸作为一种兼有抗氧化剂促氧化作用的物质,控制在什么水平比较恰当,既能发挥抗氧化作用保护机体,又不增加脑卒中发病率,同时还有利于改善脑卒中患者的预后,还需进一步的大规模前瞻性研究来证实。

六 研究的不足及局限性

本研究主要以高血压患者为研究对象,进一步探究高血压患者发生脑卒中的危险因素。由于时间和条件的限制,本研究难免存在不足之处:1 本实验为局部地区的横断面调查,尚不能确定因果关系,入选人群为住院高血压病人,未对高血压病程长短,控制水平及服用治疗药物进行严格控制;2 血清尿酸的水平亦没有动态地监测;3 未对脑梗死及尿酸进一步分层及细化(包括脑梗死的分类,血尿酸的分层);4 没有根据脑出血的部位进行亚组分析;5 没有涉及尿酸与预后的相关性。因此本研究的相关结果尚需进一步开展大型的纵向研究加以验证。期待大型临床双盲多中心实验来揭示高血压患者尿酸与急性脑卒中的关系。

结 论

(Conclusion)

1. 高血压患者血清尿酸水平升高是其发生脑卒中的危险因素。
2. 高血压患者脑卒中急性期血尿酸水平与病情严重程度相关，尿酸水平越高，病情越重。
3. 男性高血压伴脑卒中患者急性期血尿酸水平升高可能较女性更为明显。
4. 高血压患者脑卒中急性期血尿酸水平与脑卒中其它危险因素年龄、BMI、FBG、TG、LDL 密切相关。

参考文献

(Reference)

- [1]Kadhim-Saleh A, Green M, Williamson T, et al. Validation of the diagnostic algorithms for 5 chronic conditions in the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network (CPCSSN): a Kingston Practice-based Research Network (PBRN) report[J]. Journal of the American Board of Family Medicine, 2013, 26(2):159-167.
- [2]Li Y, Yang L, Wang L, et al. Burden of hypertension in China: A nationally representative survey of 174,621 adults.[J]. International Journal of Cardiology, 2017, 227:516-523.
- [3]Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project)[J]. Lancet, 2017, 390(10112):2549.
- [4]Su M, Zhang Q, Bai X, et al. Availability, cost, and prescription patterns of antihypertensive medications in primary health care in China: a nationwide cross-sectional survey[J]. Lancet, 2017, 390(10112).
- [5]Carey R M, Whelton P K. Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Synopsis of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guideline.[J]. Annals of Internal Medicine, 2018.
- [6]Ralph L.Sacco, Scott E.Kasner, Joseph P.Broderick,等. 21 世纪的卒中新定义:美国心脏协会/美国卒中协会对医疗专业人员的声明[J]. 国际脑血管病杂志, 2014, 22(1):5-27.
- [7]Magnus T, Wiendl H, Kleinschnitz C. Immune mechanisms of stroke.[J]. Current Opinion in Neurology, 2012, 25(3):334.
- [8]涂雪松. 缺血性脑卒中的流行病学研究[J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(5):594-599.
- [9]Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, et al. Association Between Serum Uric Acid Levels/Hyperuricemia and Hypertension Among 85,286 Japanese Workers.[J]. Journal of Clinical Hypertension, 2016, 18(1):53.
- [10]Radenkovic S, Kocic G, Stojanovic D, et al. 9A.02: SODIUM SENSITIVE HYPERTENSION: CAN IT BE ASSESSED BY MEASURING URIC ACID LEVELS?[J]. Journal of Hypertension, 2015, 33 Suppl 1:e117.
- [11]Quandt J, Sommer H, Glass J. [Hypertension as risk factor for cerebrovascular disorders][J]. Zeitschrift Für Die Gesamte Innere Medizin Und Ihre Grenzgebiete, 1973, 28(13):201-5.
- [12]Chien K L, Hsu H C, Sung F C, et al. Hyperuricemia as a risk factor on cardiovascular events in Taiwan: The Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study[J]. Atherosclerosis, 2005, 183(1):147.

- [13]Bos M J, Koudstaal P J, Hofman A, et al. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke The Rotterdam Study[J]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2006, 37(6):1503.
- [14]中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [15]Sacco R L, Kasner S E, Broderick J P, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Journal of Neurology & Neurorehabilitation*, 2013, 44(7):2064.
- [16]中华医学会神经病学分会. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6):435-444.
- [17]中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):701-708.
- [18]Grayson P C, Kim S Y, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta - analysis[J]. *Arthritis Care & Research*, 2011, 63(1):102-110.
- [19]Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies[J]. *Plos One*, 2014, 9(12):e114259.
- [20]Ofori S N, Odia O J. Serum uric acid and target organ damage in essential hypertension[J]. *Vascular Health & Risk Management*, 2014, 10:253.
- [21]Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension[J]. *Hypertension Research Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2014, 37(8):785-9.
- [22]Leiba A, Vinker S, Dinour D, et al. Uric acid levels within the normal range predict increased risk of hypertension: a cohort study[J]. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2015, 9(8):600-609.
- [23]Savarese G, Ferri C, Trimarco B, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis.[J]. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2013, 23(8):707-714.
- [24]Price KL; Sautin YY; Long DA; Zhang L; Miyazaki H; Mu W; Endou H; Johnson RJ. Human vascular smooth muscle cells express a urate transporter.[J]. *Journal of the American Society of Nephrology Jasn*, 2006, 17(7):1791.
- [25]Hong Q, Qi K, Feng Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via, mitochondrial Na⁺/Ca²⁺, exchanger-mediated mitochondrial calcium overload[J]. *Cell Calcium*, 2012, 51(5):402-410.

- [26]White C R, Darleyusmar V, Berrington W R, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits.[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1996, 93(16):8745-8749.
- [27]Choi Y J, Yoon Y, Lee K Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis.[J]. Faseb Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2014, 28(7):3197-204.
- [28]Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, et al. Evidence for a Causal Role of the Renin-Angiotensin System in Vascular Dysfunction Associated With Insulin Resistance[J]. Hypertension, 2004, 43(2):255.
- [29]Mazzali M, Hughes J, Kim Y G, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism.[J]. Hypertension, 2001, 38(5):1101.
- [30]杨华, 李玲. 高尿酸血症与高血压病的相关性研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017(30).
- [31]Kuroczycka-Saniutycz E, Wasilewska A, Sulik A, et al. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity in adolescents with primary hypertension[J]. Pediatric Nephrology, 2013, 28(7):1113-9.
- [32]Khosla U M, Zharikov S, Finch J L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. Kidney International, 2005, 67(5):1739-42.
- [33]Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells[J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2008, 295(5):C1183.
- [34]Kang D H, Park S K, Lee I K, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2005, 16(12):3553-3562.
- [35]邹花一阳, 卢新政. 高血压伴高尿酸血症的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2016(9):831-835.
- [36]Kanbay M, Solak Y, Dogan E, et al. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg?[J]. Blood Purification, 2010, 30(4):288-295.
- [37]Khan M, Khan R A, Islam F, et al. TO STUDY THE EFFICACY OF LOSARTAN ON URINARY URIC ACID EXCRETION IN THIAZIDE INDUCED HYPERURICEMIC AND HYPERTENSIVE PATIENTS[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011, 24(4):583-587.
- [38]刘菁松.老年高血压患者高尿酸血症对内皮功能损伤及心脑血管事件发生的影响[J]. 中国现代药物应用,2017,11(21):41-42.
- [39]李小旺, 柳元化, 陆建忠,等. 降尿酸治疗对原发性高血压合并高尿酸血症患者卒中

- 发生的影响[J]. 现代实用医学, 2017(12):1570-1572.
- [40]蒋娟莉. 高尿酸血症对缺血性脑卒中的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(6):602-606.
- [41]Krishnan E, Pandya B J, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction[J]. Arthritis Research & Therapy, 2012, 14(1):R10.
- [42]沈钦龙, 张延军, 夏海艳. 初探血尿酸与高血压脑出血的相关性[J]. 中外医疗, 2016, 35(19):68-70.
- [43]卢春燕, 余敏, 曾智. 不同浓度尿酸对人脐静脉内皮细胞代谢的影响及胰岛素的协同损害作用[J]. 华西医学, 2004, 19(3):417-419.
- [44]刘宇超, 赵婷婷, 张荣蓉,等. 体质指数、腰围、血脂水平与高血压的关联分析[J]. 天津医药, 2014, 42(10):1016-1019.
- [45]樊丽辉, 邵永强, 王黎荔. 温州市成人体质量指数、腰围与高血压的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017(5):468-472.
- [46]Mora S, Lee I M, Buring J E, et al. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women[J]. Jama, 2006, 295(12):1412.
- [47]Shimomura I, Takahashi M, Tokunaga K, et al. Rapid enhancement of acyl-CoA synthetase, LPL, and GLUT-4 mRNAs in adipose tissue of VMH rats[J]. Am J Physiol, 1996, 270(1):995-1002.
- [48]Bazzano L A, Gu D, Whelton M R, et al. Body Mass Index and Risk of Stroke among Chinese Men and Women[J]. Annals of Neurology, 2010, 67(1):11–20.
- [49]Ji W P, Lee S Y, Su Y K, et al. BMI and Stroke Risk in Korean Women[J]. Obesity, 2008, 16(2):396.
- [50]Abell J E, Egan B M, Wilson P W, et al. Differences in cardiovascular disease mortality associated with body mass between Black and White persons.[J]. American Journal of Public Health, 2008, 98(1):63-66.
- [51]Zhou M, Offer A, Yang G, et al. Body mass index, blood pressure, and mortality from stroke: a nationally representative prospective study of 212,000 Chinese men[J]. Stroke, 2008, 39(3):753-759.
- [52]马剑波, 马冲, 曹垒,等. 血脂水平紊乱在青年高血压脑出血患者中的风险性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2016, 35(3):402-405.
- [53]陈忠明. 血脂水平异常与脑出血发病的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(1):13-15.
- [54]孙希化, 王靖. 血脂水平异常与脑出血之间的相关性研究[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(11):54-55.
- [55]陈燕豪, 岑卓英, 梁春妍,等. 血脂水平与脑出血的相关性探讨[J]. 临床医学工程,

2017, 24(1):101-102.

[56]顾力, 余意君, 徐艳玲,等. 高血压病患者血糖水平与血压变异性关系的临床研究[J]. 天津医药, 2017, 45(6):624-627.

[57]Zhu A, Zhang J, Zou T, et al. [Associations of blood pressure, glucose or lipids with stroke in different age or gender][J]. Journal of Central South University, 2014, 39(12):1271-1278.

[58]王振才, 边连防, 张勇. 脑卒中后血糖升高机制的研究[J]. 卒中与神经疾病, 1999(1):16-19.

[59]李东红. 脑出血患者血糖增高与预后急诊分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015(5):108-109.

[60]肖雅娟, 冯利东, 宁海波,等. 血尿酸、胱抑素 C 与急性脑梗死病人病情严重程度和近期预后的相关性分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(3):257-260.

[61]韦君丽, 张璐璐, 郭刚. 高尿酸血症与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(4):52-53.

[62]陈雁斌. 血清尿酸水平与急性脑梗死病情程度的关联性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014(9):84-85.

[63]Cherubini A, Polidori M C, Bregnocchi M, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients.[J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2000, 31(10):2295-300.

[64]张志, 何晓英, 谭华. 血尿酸水平在急性脑出血的变化和病情严重程度的研究[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(8):1069-1070.

[65]张金锋, 陈金寿, 陈建彬,等. 微创理念对手术治疗高血压基底节脑出血预后的影响(附 57 例报道)[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(4):401-404.

[66]党晓霞, 蔡琴, 赵旅. 高血压病患者颈动脉粥样硬化程度与血尿酸水平的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(3):151-151.

[67]李浩, 张帆, 刘文科,等. 高血压脑出血手术适应证分析及疗效探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2011, 27(3):240-243.

[68]Storhaug H M, Norvik J V, 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[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2013, 13(1):1-10.

[69]温会欣. 急性脑梗死后尿酸相关研究[D]. 河北大学, 2015.

[70]鲁雪丽, 刘慧兰, 郭志平,等. 原发性高血压患者血尿酸与缺血性脑卒中的关系[J]. 中华高血压杂志, 2009(4):314-317.

[71]孟令民, 张彩凤, 李俊娟,等. 血尿酸与男性脑出血有关[J]. 中华高血压杂志, 2014(3):267-271.

[72]单宝菊. 血尿酸与缺血性脑卒中及其危险因素的相关性研究[D]. 重庆医科大学, 2011.

- [73]Holme I, Aastveit A H, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS)[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2009, 11(11):1036–1042.
- [74]Hozawa A, Folsom A R, Ibrahim H, et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: The ARIC Study[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187(2):401-407.
- [75]黎敏. 高尿酸血症与脑卒中风险前瞻性研究的 meta 分析[D]. 南昌大学, 2015.
- [76]Peng T C, Wang C C, Kao T W, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults[J]. *Biomed Research International*, 2015, 2015:127596.
- [77]Nejatinamini S, Ataiejafari A, Qorbani M, et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components[J]. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 2015, 14(1):70.
- [78]陈丽超. 急性脑梗死患者中饮酒量对尿酸的影响及尿酸与血脂的相关性[D]. 延边大学, 2016.
- [79]Feher M D, Hepburn A L, Hogarth M B, et al. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout[J]. *Rheumatology*, 2003, 42(2):321-325.
- [80]陈涛. 尿酸水平与代谢综合征相关性研究[D]. 中国协和医科大学, 2009.
- [81]Lu W, Xu Y, Shao X, et al. Uric Acid Produces an Inflammatory Response through Activation of NF- κ B in the Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Metabolic Disorders[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:12144.
- [82]Chu N F, Wang D J, Liou S H, et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan[J]. *European Journal of Epidemiology*, 2000, 16(1):13-17.
- [83]Johnson R J, Kang D H, Feig D, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease?[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6):1183-1190.
- [84]Cardona F, Tinahones F, Collantes E, et al. Contribution of polymorphisms in the apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout.[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005, 64(1):85.
- [85]Quiñones G A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans.[J]. *American Journal of Physiology*, 1995, 268(1 Pt 1):E1.
- [86]Choi H K, Mount D B, Reginato A M. Pathogenesis of Gout[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(7):499-516.
- [87]薛白. 尿酸水平与 2 型糖尿病关系的研究[D]. 青岛大学, 2016.
- [88]史惠. 新疆哈萨克族高尿酸血症与糖脂代谢的关系[D]. 新疆医科大学, 2011.

文献综述

(Review)

血清尿酸水平与脑卒中研究最新进展

The latest progress in the study of serum uric acid and stroke

【摘要】血尿酸为人体嘌呤代谢的终产物，因与痛风的关系而广为人知。近年来，多项研究表明血尿酸在脑卒中急性期产生氧自由基加重脑损伤；另外也有大量的试验证明尿酸为脑卒中急性期的保护因素，通过其抗氧化作用发挥保护作用。因此血尿酸与脑卒中的关系成为国内外学者探索的热点。本文查阅相关文献，对血尿酸与脑卒中的进展做一综述，旨在为血尿酸与脑卒中的关系提供借鉴。

【关键词】血尿酸；高血压；脑卒中；脑梗死；脑出血

Abstract Serum uric acid is the final product of human purine metabolism and is widely known for its relationship to gout. In recent years, many studies have shown that uric acid produces oxygen free radicals to exacerbate stroke in the acute stage of stroke. In addition, a large number of experiments have shown that uric acid is a protective factor in acute phase of stroke, and plays a protective role in stroke by its antioxidant effect. Therefore, the relationship between blood uric acid and cerebral apoplexy has become a hot spot for scholars at home and abroad. This article reviews the relevant literature and reviews the progress of blood uric acid and stroke, and aims to provide reference for the relationship between blood uric acid and stroke.

Key words Serum uric acid ,Hypertension,cerebral infarction,cerebral hemorrhage

1.血尿酸的合成及分解代谢

尿酸，化学名为 7,9-二氢-2,6,8 (3H) 三酮-1H-嘌呤，为嘌呤代谢的终产物。其来源主要有两条途径^[1]，包括内源性性及外源性。内源性主要为体内 DNA 及 RNA 分解代谢后进一步在酶的催化作用下产生，包括黄嘌呤氧化酶及黄嘌呤脱氢酶。前者产生超氧阴离子及其它活性氧，进一步降解尿酸；后者产生烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸^[2]。内源性途径占尿酸产生的大部分，约 80%。而外源性尿酸生成则主要由食物中的核苷酸和嘌呤经酶作用分解而来，占 20%。排泄途径主要为经消化道及肾脏排泄。因此任何可以影响到尿酸合成及排泄相关的因素都可以使尿酸水平发生变化。因人类尿酸酶基因和启动子在遗传的过程中发生突变，故肝脏在将尿酸降解为尿素囊的过程中出现障碍，最终导致人类的尿酸水平比其它哺乳动物尿酸值升高较明显^[3]。高尿酸血症的具体定义目前尚不一致^[4]，首先为统计学评估的健康人参考值范围（主要为医院的检验单）；其次根据尿酸值达到超饱和状态的水平（达到 420 $\mu\text{mol/L}$ ）来定义。再次痛风治疗指南推荐（高于 360 $\mu\text{mol/L}$ ）。然而国际上对于尿酸值的定义为男性尿酸值高于 420 $\mu\text{mol/L}$ ，女性则高

357 μ mol/L。

2.血尿酸的流行病学

随着人类物质生活的丰富，人们的饮食方式及习惯也发生着改变，人群中尿酸值普遍升高。据流行病学显示，全世界范围内尿酸呈逐年上升趋势，但因尿酸受多种因素影响（环境、生活方式、种族等），因此存在较明显的地域差异，不同国家及国内不同地区的发病率均不同。据统计发达国家及国内的沿海城市尿酸水平普遍较高。美国 HUA 患病率 1988-1994 年间为 18.2%，至 2008 年已达 21.4%^[5]。2011 年的一项 Meta 分析显示我国男性 HUA 患病率为 21.6%，女性则为 8.6%^[6]。中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议在 2013 年报道指出，在我国，其中总人口的 10% 有高尿酸血症，大约为 1.2 亿人。而一项中国大陆居民 2000-2014 年 Meta 分析中指出，高尿酸血症达 13.3%^[7]。

3.血尿酸与高血压的新进展

很久以前人们已经开始研究尿酸与高血压的关系，时至今日已经有大量的研究证实两者之间的关系。国外一项研究纳入 2045 名参与者的实验，对患者进行长达 16 年的随访观察，得出结论血清尿酸水平是新发高血压的独立危险因素。且指出尿酸每升高 1mg/dl，相对风险增加 34% 和 29%^[8]。尿酸与高血压的机制考虑为：尿酸可使内皮功能紊乱及一氧化氮合成受损，一氧化氮作为血管舒张因子，其生成减少进一步引起血管内皮依赖性血管舒张障碍，血压升高。血尿酸亦可激活血小板凝集，进一步诱导血管内皮紊乱^[9]。亦可促使血管平滑肌增值及炎症反应，导致炎症因子增多，从而进一步影响血压^[10]。也可正性调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统，促进高血压的发生^[11]。尿酸生成氧自由基作用于肾脏血管壁，亦会进一步引起血压的升高。目前最新的报告中指出，尿酸导致高血压病分为两个阶段，首先为尿酸对肾素-血管紧张素系统的作用，引起血管收缩，血压的升高。其次表现为晚期尿酸被血管平滑肌摄入后导致的血管硬化，钠排出受限，进一步引起血压升高^[12]。血压也会通过肾素血管紧张素等对尿酸产生交互作用形成恶性循环。姜默琳^[13]曾在文章中指出尿酸与血压二者相互影响，从而加重靶器官的损害，导致各种并发症的发生。

4.血尿酸与脑梗死新进展

脑梗死是最常见的脑血管病，因其严重的致死、致残率，给全社会带来了沉重的经济负担。据 WHO 估计 2005 年全球卒中患者首次发病约 1600 万，而因卒中死亡人数达 570 万，至 2030 年数字分别可能达到 2300、780 万人^[14]。因此对于脑梗死的预防及治疗刻不容缓。既往有试验表明尿酸是脑梗死的独立危险因素^[14]。而在 2013 年我国台湾 Kuo 教授在 354110 人群中随访 9 年，得出血清尿酸水平提高与缺血性脑卒中无相关性^[15]。最近的一项 2015 年我国黎敏 Meta 分析研究中共纳入 16 个前瞻性队列研究，包括 1048058 名参与者及 23001 例脑卒中患者，合并分析显示高尿酸血症对脑卒中发病风险的 RR 值为 1.21 (1.08-1.35)。结论中指出高尿酸血症增加脑卒中发病率^[16]。尿酸与脑

梗死的机制考虑为：首先血尿酸可导致血管内皮分泌功能紊乱，一氧化氮进一步减少，削弱对氧自由基的清除作用，而氧自由基则可诱导刺激炎症反应，产生较多炎症因子^[17]。其次尿酸的结晶体损伤血管内膜，刺激血管平滑肌的增生，引起血栓素 A2、血小板源性生长因子等增多，促使血栓形成^[18-19]。再次尿酸通过与血脂的相互影响导致尿酸的升高，主要为尿酸促进胆固醇、低密度脂蛋白氧化及过氧化，导致血管壁细胞增生，参与血管粥样硬化形成^[20]。且有研究证明，尿酸越高，动脉粥样硬化程度越严重^[21]。尿酸还与血压相互影响导致脑梗死的发生，尿酸加重肾小管对钠的重吸收，导致血压升高。血压升高同时会促进肾小球动脉硬化，局部组织缺氧，无氧酵解增加，乳酸堆积，引起尿酸水平进一步增加^[22]。最后尿酸增高常常伴有胰岛素抵抗，可使纤溶酶原激活物抑制因子增高，从而导致血液处于高凝状态，最终导致血栓的形成^[23]。但是近年来，越来越多的学者^[24-26]指出尿酸在脑卒中中起着保护作用。尿酸属于内源性保护剂，起到清除自由基保护内皮细胞的功能，作为人体的抗氧化剂，提供了人体 2/3 的抗氧化性^[27]，有实验将大鼠分为实验组及对照组，实验组大鼠在大脑中动脉闭塞之前 24 小时向腹腔注射尿酸 62.5mg/Kg，或者在大脑中动脉复流前 1 小时注射尿酸 16mg/Kg，结果提示与未注射尿酸的大鼠相比较，实验组大鼠大脑皮质及纹状体缺血损伤较轻，神经功能缺损也较少。另有体外实验使用高浓度尿酸培养液较无尿酸培养液中的大鼠海马神经元凋亡减少。均提示尿酸在其中起着保护作用。关于尿酸的神经保护作用考虑为以下几个方面共同作用引起^[28]：1.尿酸可通过抑制细胞外超氧歧化酶降解作用来保护血管内皮功能^[29-30]。2.抑制 MMP-9 水平的增加，MMP-9 为缺血时血管内皮细胞产生的可破坏内皮细胞，增加梗死面积等的一类物质，从而起到保护作用^[31]。3.直接清除氧自由基，减弱氧化应激反应，从而挽救缺血半暗带^[32]。4.细胞内钙浓度升高可使氧自由基增加从而加重氧化损伤，尿酸可以延迟钙的升高，从而起到保护作用^[33]。5.清除过氧亚硝酸盐和羟基以及过氧化氢，抑制芬顿反应，螯合过渡金属，以及限制脂质过氧化和自由基诱导的 DNA 损伤^[34-35]。因此有人提出尿酸在人体内扮演者双向氧化剂的作用^[36]。另外也有实验进一步指出，考虑尿酸并非单纯的起到神经保护作用，可能只是与溶栓作用相关^[37]。一项试验中 URICOICTUS 采用随机双盲、对照试验，将发病时间在 4.5 小时内且采用静脉溶栓的 411 例患者随机分为实验组及对照组，分别给予尿酸 1000mg 及安慰剂 1000mg，观察终点发现使用尿酸治疗的患者恶性事件发生率显著减低。提示尿酸可以减少脑损伤及与阿替普酶溶栓共同协同治疗作用^[38]，这与实验性卒中模型试验结构一致。我国范琳在实验中得出结论高尿酸水平有助于阿替普酶静脉溶栓治疗缺血性脑卒中早期及远期神经功能恢复^[39]。国外学者将纳入的 1136 例脑梗死患者分为三组，分别采用不同的治疗方案。一组为症状发生 3 小时内使用阿替普酶溶栓，另一组不使用该溶栓治疗，第三组则采用后期治疗组，在患者时间治疗窗之后采用阿替普酶溶栓治疗，结果证明尿酸只有对使用阿替普酶溶栓组好的临床疗效具有独立的预测价值^[40]。除此之外国外也有研究就脑梗死急性期的氧化刺激能力展开研究，结果表明脑梗死急性期氧化刺激损害会进一步加重^[41-42]。有专家推测对于脑梗死患者低尿酸水平及高尿酸水平分别起着抗氧化剂促氧化作

用，因此尿酸的作用主要在于血清中抗氧化能力水平的变化^[43-44]。

5. 尿酸与脑出血新进展

脑出血是原发性非创伤性脑实质内出血，为致死率较高的脑血管疾病，呈逐年上升的趋势。目前关于尿酸与脑出血关系的研究较少且结论不一致。厉永伟^[45]在探讨尿酸与脑出血的关系一文中得出结论，脑出血患者的尿酸值升高，但其认为脑出血患者尿酸值升高多与血压升高相关，尿酸是脑出血的伴随现象，而非危险因素。而孟令民^[46]在研究中采用队列研究方法，观察组纳入 76183 人，随访 4.04 年，得出的血尿酸四分位组脑出血 HR 分别为 1.04、1.021、1.00、1.393。朱小平等^[47-48]在分析尿酸与脑出血一文中指出尿酸的检测对于脑出血急性期有重要的临床意义。张军燕^[49]实验中将脑出血分为小、中及大量出血组，得出结论，尿酸水平可以反映脑出血的严重程度。考虑脑出血急性期尿酸的升高多因急性期血管痉挛及局部脑组织水肿，从而机体在此状态下产生大量的腺苷，血管内皮细胞在摄入腺苷之后代谢生成尿酸。芦颖芝则得出相反的结论，发现脑出血患者的尿酸水平低于正常人。脑出血急性期释放的金属离子，如铁、铜等特异性的催化氧化应激反应，从而导致中枢神经系统氧自由基增多，尿酸作为一种抗氧化剂维持一氧化氮合酶的活性，保护内皮功能，在脑出血急性期消耗而降低。另外也存在脑出血急性期多数患者伴有意识障碍，饮食受限，且抗利尿激素分泌异常，肾功能降低有关^[50]。

6. 展望

因尿酸受多种因素影响，且既往各种试验对尿酸的测定时间及方法不一致，得出结论不同。因此尚需更大规模的实验来进一步动态观察尿酸水平变化。而关于高尿酸血症对脑卒中的双重作用，尿酸与脑卒中的因果关系，尿酸控制在什么样的范围内，给予干预治疗是否有效以及尿酸与脑卒中预后的关系等，尚需更大规模的临床前瞻性研究为其提供证据，从而更好的服务于临床。另外无论尿酸在双重作用中扮演什么样的角色，鉴于其与多种疾病相关，我们都需要像重视血压、血糖、血脂等指标一样重视尿酸水平的变化。临床医生需将血尿酸测定作为常规检查，对提高患者的临床诊治具有重要意义。除此之外，饮食控制是该类患者非药物治疗的基础^[51-53]。不吃海鲜、烧烤，不喝啤酒，少时含嘌呤较高的动物组织，如肝脏、牛肾等。

参考文献

(References)

- [1]杨金辉, 张定堃, 张蕾云,等. 高尿酸血症研究综述[J]. 江西中医药大学学报, 2012, 24(6):83-86.
- [2]Kang D H, Ha S K. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant.[J]. Electrolyte Blood Press, 2014, 12(1):1-6.
- [3]Barberi S, Menè P. [Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease][J]. Giornale Italiano Di Nefrologia Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Nefrologia, 2006, 23(1):4.
- [4]李静, 李雨璘, 黄艳. 高尿酸血症的流行病学研究[J]. 中国心血管杂志, 2010, 21(6):415-417.
- [5]Zhu Y, Pandya B J, Choi H K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008[J]. Arthritis & Rheumatism, 2011, 63(10):3136.
- [6]Liu B, Wang T, Zhao H N, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2011, 11(1):1-10.
- [7]Rui L, Cheng H, Di W, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Biomed Research International, 2015, 2015(15, supplement):1-12.
- [8]Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality.[J]. Journal of Hypertension, 2014, 32(6):1237-1244.
- [9]沈逸华, 张玲玉, 黄丽娟,等. 高血压合并左心室肥厚患者血管内皮舒张功能与尿酸的关系[J]. 中华高血压杂志, 2012(5).
- [10]Kanbay M, Solak Y, Dogan E, et al. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg?[J]. Blood Purification, 2010, 30(4):288-295.
- [11]Zhang J X, Zhang Y P, Wu Q N, et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin–angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes[J]. Endocrine, 2015, 48(1):135-42.
- [12]李京秀, 刘璟璐, 鱼龙浩,等. 高尿酸血症与高血压病相关性的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(5):969-971.
- [13]姜默琳. 高血压合并高尿酸血症中医证候特点及中药干预实验研究[D]. 北京中医药大学, 2014.
- [14]Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies.[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(2):265-70.
- [15]Kuo C F, See L C, Yu K H, et al. Significance of serum uric acid levels on the risk of

- all-cause and cardiovascular mortality.[J]. *Rheumatology*, 2013, 52(1):127-134.
- [16]黎敏. 高尿酸血症与脑卒中风险前瞻性研究的 meta 分析[D]. 南昌大学, 2015.
- [17]宋凯英. 进展性脑梗死相关危险因素临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014(8):90-91.
- [18]Butler R, Morris A D, Belch J J F, et al. Allopurinol Normalizes Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetics With Mild Hypertension[J]. *Hypertension*, 2000, 35(3):746.
- [19]Yu M A, Sánchezlozada L G, Johnson R J, 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]. *Journal of Hypertension*, 2010, 28(6):1234.
- [20]刘东玲. 进展性脑梗死危险因素及血清促炎性细胞因子水平研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 17(3):88-90.
- [21]Sakr S A, Abbas T M, Amer M Z, et al. Microvascular angina. The possible role of inflammation, uric acid, and endothelial dysfunction.[J]. *International Heart Journal*, 2009, 50(4):407-419.
- [22]陈诗莉, 廖庆红, 王明敏. 进展性脑梗死的临床危险因素分析[J]. *中国乡村医药*, 2013(13):33-33.
- [23]全仁子, 黄雁翔. 101 例急性进展性脑梗死临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(10):62-63.
- [24]许航. 血清高尿酸水平与缺血性脑卒中[J]. *数理医药学杂志*, 2015(3):329-331.
- [25]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]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases the Official Journal of National Stroke Association*, 2014, 23(3):469.
- [26]Brouns R, Wauters A, Van D V G, et al. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome.[J]. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 2010, 48(3):383-90.
- [27]王锦阳. 高尿酸血症对急性缺血性脑卒中的双重影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2):142-145.
- [28]Chen Y, Ding X, Teng J, et al. Serum uric acid is inversely related to acute ischemic stroke morbidity in hemodialysis patients.[J]. *American Journal of Nephrology*, 2011, 33(2):97-104.
- [29]张健芳, 蒋亚斌. 尿酸对急性缺血性卒中神经保护作用的研究进展[J]. *广东医学*, 2016, 37(20):3142-3145.
- [30]Gruber J, Tang S Y, Jenner A M, et al. Allantoin in human plasma, serum, and nasal-lining fluids as a biomarker of oxidative stress: avoiding artifacts and establishing real in vivo concentrations.[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(8):1767-76.

- [31]Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke.[J]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2002, 33(4):1048.
- [32]Muraoka S, Miura T. Inhibition by Uric Acid of Free Radicals that Damage Biological Molecules[J]. *Pharmacology & Toxicology*, 2003, 93(6):284–289.
- [33]Zhang B, Cong G, Ning Y, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke?[J]. *Bmc Neurology*, 2010, 10(1):1-6.
- [34]郭建军, 倪晓俊, 史丽,等. 高尿酸血症对急性脑梗死患者病情及预后的影响[J]. *中国当代医药*, 2015(12):50-53.
- [35]Liu X, Liu M, Chen M, et al. Serum Uric Acid Is Neuroprotective in Chinese Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator.[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2015, 24(5):1080-1086.
- [36]Kang D H, Ha S K. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant.[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(1):1-6.
- [37]范琳, 黄晶, 吴正刚,等. 尿酸与缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓预后:前瞻性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018(1).
- [38]Llull L, Laredo C, Renu A, et al. Uric acid therapy in women with acute ischemic stroke[J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10:72-72.
- [39]Amaro S, Laredo C, Renú A, et al. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke).[J]. *Stroke*, 2016, 47(11):2874-2876.
- [40]Logallo N, Naess H, Idicula T T, et al. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen NORSTROKE study[J]. *Bmc Neurology*, 2011, 11(1):1-6.
- [41]Cherubini A, Polidori M C, Bregnocchi M, et al. Antioxidant Profile and Early Outcome in Stroke Patients[J]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2000, 31(10):2295.
- [42]Cojocaru I M, Cojocaru M, Sapira V, et al. Evaluation of oxidative stress in patients with acute ischemic stroke.[J]. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne*, 2013, 51(2):97.
- [43]Hong J M, Bang O Y, Chung C S, et al. Influence of recanalization on uric acid patterns in acute ischemic stroke.[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2010, 29(5):431-439.
- [44]Dimitroula H V, Hatzitolios A I, Karvounis H I. The role of uric acid in stroke: the issue remains unresolved.[J]. *Neurologist*, 2008, 14(4):238-42.
- [45]厉永伟, 贺侠, 王兴华. 血尿酸与高血压性脑出血的关系探讨[J]. *临床急诊杂志*, 2003, 4(6):15-16.

- [46]孟令民, 张彩凤, 李俊娟,等. 血尿酸与男性脑出血有关[J]. 中华高血压杂志, 2014(3):267-271.
- [47]朱晓平, 罗文强, 南方,等. 相关生化检测在脑出血患者急性期的临床意义[J]. 西部医学, 2017(10):1406-1408.
- [48]张青莲. 探讨高尿酸血症与急性脑血管病的关系[J]. 基层医学论坛, 2010, 14(s1):36-37.
- [49]张军艳, 吴新艳, 栗延伟,等. 尿酸与脑梗死和脑出血的相关性研究[J]. 中国伤残医学, 2013(4):33-34.
- [50]芦颖芝. 脑出血患者血清尿酸水平变化分析[J]. 中国初级卫生保健, 2011, 25(4):123-124.
- [51]曾小峰,陈耀龙. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 浙江医学,2017,(21):1823-1832.
- [52]Khanna D, Fitzgerald J D, Khanna P P, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(10):1431-1446.
- [53]Khanna D, Khanna P P, Fitzgerald J D, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis.[J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(10):1447-1461.

附录

卒中量表相关评分

美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)

姓名	年龄	性别	族别	文化程度	职业
诊断:					
	检 查	评 分			
1 a	意识水平: 必须选择 1 个反应	0=清醒, 反应敏捷 1=嗜睡, 最小刺激能唤醒病人完成指令、回答问题或有反应 2=昏睡或反应迟钝, 需要强烈反复刺激或疼痛刺激才能有非固定模式的反应 3=仅有反射活动或自发反应, 或完全没有反应、软瘫、无反应			
1 b	意识水平提问: 询问月份、年龄	0=都正确 1=正确回答一个 2=两个都不正确或不能说			
1 c	意识水平指令: 要求睁眼、闭眼; 非瘫痪手握手、 张手	0=都正确 1=正确完成一个 2=都不正确			
2	凝视: 只测试水平眼球运动。	0=正常 1=部分凝视麻痹 (单眼或双眼凝视异常, 但无被动凝视或完全凝视麻痹) 2=被动凝视或完全凝视麻痹 (不能被眼头动作克服)			
3	视野: 用手指指数或视威胁方法检测上、下象限视野。	0=无视野缺失 1=部分偏盲 2=完全偏盲 3=双侧偏盲 (全盲, 包括皮质盲)			
4	面瘫: 言语指令或动作示意	0=正常 1=最小 (鼻唇沟变平、微笑时不对称) 2=部分 (下面部完全或几乎完全瘫痪, 中枢性瘫) 3=完全 (单或双侧瘫痪, 上下面部缺乏运动, 周围性瘫)			
5	上肢运动: 上肢伸展, 坐位 90°, 卧位 45°。 要求坚持 10 秒。	0=上肢于要求位置坚持 10 秒, 无下落。 1=上肢能抬起, 但不能坚持 10 秒, 下落时不撞击床或其他支持物 2=能对抗一些重力, 但上肢不能达到或维持坐位 90°或卧位 45°, 较快下落到床上。 3=不能抗重力, 上肢快速下落。			

		<p>4=无运动</p> <p>9=截肢或关节融合，解释：5a 左上肢 5b 右上肢</p>
6	<p>下肢运动： 下肢卧位太高30°，坚持5秒。</p>	<p>0=于要求位置坚持5秒，不下落</p> <p>1=在5秒末下落，不撞击床</p> <p>2=5秒内较快下落到床上，但可抗重力</p> <p>3=快速落下，不能抗重力</p> <p>4=无运动</p> <p>9=截肢或关节融合，解释：6a 左下肢 6b 右下肢</p>
7	<p>共济失调：</p>	<p>0=没有共济失调</p> <p>1=一侧肢体有</p> <p>2=两侧肢体均有</p> <p>如有共济失调：</p> <p>左上肢 1=是 2=否 9=截肢或关节融合</p> <p>右上肢 1=是 2=否 9=截肢或关节融合</p> <p>左下肢 1=是 2=否 9=截肢或关节融合</p> <p>右下肢 1=是 2=否 9=截肢或关节融合</p>
8	<p>感觉： 用针检查。</p>	<p>0=正常，没有感觉缺失</p> <p>1=轻到中度，患侧针刺感不明显或为钝性或仅有感觉</p> <p>2=严重到完全感觉缺失，面、上肢、下肢无触觉</p>
9	<p>语言： 命名、阅读测试</p>	<p>0=正常，无失语</p> <p>1=轻到中度：流利程度和理解能力有一些缺损，但表达无明显受限</p> <p>2=严重失语，交流是通过病人破碎的语言表达，听者须推理、询问、猜测，能交换的信息范围有限，检查者感到交流困难。</p> <p>3=哑或完全失语，不能讲或不能理解。</p>
10	<p>构音障碍： 读或重复附表上的单词</p>	<p>0=正常</p> <p>1=轻到中度，至少有些发音不清，虽有困难，但能被理解</p> <p>2=言语不清，不能被理解</p> <p>9=气管插管或其他物理障碍</p>
11	<p>忽视症： 检验病人对左右侧同时发生的皮肤感觉和视觉刺激的识别能力</p>	<p>0=没有忽视症</p> <p>1=视、触、听、空间觉或个人的忽视；或对任何一种感觉的双侧同时刺激消失</p> <p>2=严重的偏身忽视；超过一种形式的偏身忽视；不认识自己的手；只对一侧空间定位</p>

致 谢

(Acknowledgements)

三年的研究生生活即将结束，首先我要感谢我的导师李华教授三年来对我的教导，以及在课题选题、设计、实施及论文撰写过程中的悉心指导，同时感谢新疆生产建设兵团英才基金（2013BA019）对本课题的资助，使得本课题得以顺利完成。老师您渊博的学识、精湛的医术、积极进取的精神是我学习的楷模，在以后的人生道路上你就是我学习的榜样。

衷心感谢石河子第一附属医院神经内科王宏主任、张云霞主任、张惠丽主任、刘春红主任等所有老师在学习和病例收集给予的无私帮助，才使课题得以顺利实施并完成！

衷心感谢李闯师兄、申丽师姐及孙永胜的热心帮助！

感谢所有志愿者及患者的支持，祝愿他们身体健康，拥有快乐的生活！

最后，我要感谢我的家人，尤其是我的父母，是她们的无私奉献和付出才能使我在学业上心无旁骛，安心学习深造，最终完成学业，谢谢你们的理解和支持！

作者简介

张菲菲，女性，生于1990年08月，籍贯河南三门峡。2015年毕业于新乡医学院第一附属医院临床医学系，获医学学士学位，同年考入石河子大学医学院神经内科专业攻读硕士，研究方向是脑血管病的基础与临床，至今。

在学期间主要参与的研究项目

参加了兵团科技局资助项目《脑血管病系统及前瞻性研究技术路线图》（2013BA019）和国家自然科学基金资助项目《新疆维吾尔族语汉语语言认知脑功能的差异性研究》（31260235）的部分研究工作。

参加了《脑血管病研究现状报告-国内外脑血管领域文献计量及可视化研究》研究过程及结题、答辩。

参与《脑卒中高危人群筛查与干预项目》。

在学期间发表的文章

- [1] 张菲菲, 李华, 孙永胜. 血尿酸水平与高血压伴急性脑卒中的临床相关性研究 [J]. 中国现代医生 (已录用)。
- [2] 张菲菲, 李华, 孙永胜. 氯吡格雷和阿司匹林治疗进展性缺血性患者的效果及其血清hs-CRP 水平的影响分析[J]. 临床医药文献 (已录用)。
- [3] 李华, 张菲菲, 孙永胜. 脑血管病研究现状--脑血管病文献计量学及可视化研究报告 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科技出版社, 2017

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	张菲菲	学制	三年
专业	神经病学	研究方向	脑血管病基础和临床

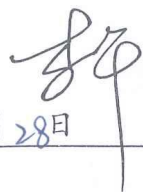
学术评语:

该论文选题合理，为脑卒中的防治提供理论支持，研究意义重大。

该论文引用的文献具有代表性和科学性，对有关的中外文献材料进行归纳整理和综合分析，掌握了相关研究背景、研究现状和发展前景等内容，引用文献丰富而规范。

论文借助统计软件 SPSS19.0 进行数据分析，论文内容丰富、条理清晰、结构完整，资料收集详实，数据准确，论证清晰有力，论据充分可靠，结论可靠。

该论文格式正确，结构严谨，层次分明，书写规范，逻辑严密，语言流畅，重点突出，反映了作者具有较强的独立科研能力。论文已达到硕士毕业论文的要求，同意申请毕业论文答辩及授予学位。

指导教师签字: 
2018年 5月 28日