

尿酸与脑梗死相关性研究进展

王美 宋玉强

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)05-0373-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.020

脑血管病的发病率随着人口老龄化的增加和人们生活方式的改变而呈现不断攀升的趋势,其中缺血性脑卒中发病率明显上升^[1],因此研究脑梗死的危险因素并找出关键靶点进行干预,把预防窗口前移已成为当今的焦点。近几年流行病学及国内外多数研究认为,高尿酸血症是急性脑梗死的危险因素之一^[2]。但最新的研究发现血尿酸还扮演着另一个角色—抗氧化剂,尿酸是一种水溶性抗氧化剂,强大的氧自由基清除剂,尿酸对脑血管疾病的作用可能具有两面性:一方面它可以促进炎症反应,有利于血管内皮细胞增殖,而另一方面它具有抗炎作用,具有抗动脉粥样硬化作用。血尿酸的这种双重角色现象掀起了学者们对血尿酸的研究热潮,血尿酸在什么环境下充当什么样的角色成为研究热点。

1 高尿酸血症的诊断

尿酸作为嘌呤代谢的终产物,尿酸主要由细胞代谢分解的核酸、其他嘌呤类化合物及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。人体中尿酸 80% 来源于内源性嘌呤代谢,而仅 20% 来源于富含嘌呤或核酸蛋白食物。正常人血浆中尿酸含量为 0.12~0.36 mmol/L,男性略高于女性。目前国内相对统一认为高尿酸血症诊断标准:正常嘌呤饮食状态下非同日 2 次空腹血尿酸水平男 > 420 μmol/L 或女 > 360 μmol/L,可诊断为高尿酸血症^[3]。

2 高尿酸血症增加脑梗死患病风险的机制

2.1 血尿酸在特定条件下促进炎症反应及氧化

研究发现当尿酸处于疏水环境中则可激活某些促炎症反应及氧化途径。所涉及的机制有(1)激活血管紧张素系统(RAS): sanchez—Lozada 等^[4]利用尿酸氧化酶抑制剂尿酸诱导高尿酸血症大鼠模型,结果表明血清尿酸升高激活了血管内皮细胞 NADPH 氧化酶亚单位 NOX4,促进了肾内氧化应激,增加了血管紧张素 II (Ang II) 的表达,降低了一氧化氮的生物活性;(2)促进活性氧簇(ROS)的生成:ROS 是体内氧化应激的主要来源之一,黄嘌呤氧化还原酶(XOR)和还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶是血管内皮细胞产生 ROS

的主要酶。在嘌呤代谢过程中 XOR 催化黄嘌呤生成尿酸,同时产生 $O_2^{\cdot-}$ ($\cdot OH$) 等。血尿酸生成的同时刺激内皮细胞 NADPH 氧化酶增加 ROS 的生成^[4];(3)促进炎症因子释放:尿酸可激活白细胞对内皮细胞的黏附,并与体内一系列炎症因子水平呈正相关,可溶性尿酸可刺激机体单核细胞产生炎症介质肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 等。

血尿酸升高时的这种促炎症反应及促氧化机制可以导致脑细胞膜上的脂质发生过氧化反应,而且在脑梗死急性期参与脑组织损伤的级联反应,是高尿酸血症致脑梗死的机制之一。

2.2 高尿酸血症促进血栓形成

尿酸是一种弱酸,水溶性较差,当血尿酸的浓度超过 480 μmol/L 时可以形成尿酸结晶,沉积于血管内膜,引起局部炎症反应,直接损伤血管内膜及激活血小板,促进血小板黏附、聚集,在血栓形成早期促使血小板血栓形成^[5];同时,尿酸还可以使血浆蛋白与红细胞静电排斥力降低,蛋白在红细胞表面的吸附增强;同时,在 ROS 的作用下红细胞膜上的脂质发生过氧化反应,红细胞变形能力降低,全血黏度增高,均可促进血栓的形成^[4]。

2.3 高尿酸血症导致动脉粥样硬化发生

血尿酸升高促进动脉粥样硬化发生的可能机制有(1)损伤血管内皮功能:尿酸合成过程中产生超氧阴离子,高浓度的一氧化氮与氧化应激条件下产生过量的超氧阴离子自由基反应,生成过氧亚硝基阴离子,它作为强氧化剂损伤血管内皮,尿酸微结晶容易析出,沉积于血管壁,因其局部炎症反应,直接损伤血管内膜,也可降低一氧化氮的产生,损伤血管内皮功能^[5];(2)平滑肌细胞增生:尿酸通过有机阴离子转运体进入平滑肌细胞,改变细胞内氧化还原作用,激活丝裂原活化蛋白激酶、核转录因子等细胞内信号传导系统,激活补体,刺激中性粒细胞释放蛋白酶和氧化剂,刺激肥大细胞,激活血小板,促进血小板聚集和血栓形成,促使细胞因子合成增多,从而刺激血管平滑肌细胞的增殖^[6]。内皮细胞及平滑肌细胞是动脉粥样硬化斑块中重要的细胞成分,内皮细胞功能的损伤、平滑肌细胞的增殖和迁移是动脉粥样硬化形成和发展的重要环节之一。故高水平的血尿酸可能会促进动脉粥样硬化发生,增大患者发生脑梗死的危险性。

2.4 高尿酸血症促进高血压病的发生

血尿酸的升高致高血压病的机制可能与氧化应激、内皮

作者单位:255400 山东省淄博市临淄区人民医院神经内科一病区(王美);山东省青岛大学附属医院神经内科[宋玉强(通信作者)]

功能紊乱、激活 RAS 系统有关^[7]。尿酸首先激活 RAS 系统并抑制 NO,从而导致系统血管阻力增加,继之尿酸介导肾脏入球小动脉血管病变而后引起钠敏感性高血压病。有学者提出,高尿酸血症与高血压病有密切联系^[8]。在青少年高血压病或高血压病早期降低血尿酸或别嘌呤醇可降低血压^[9-10]。Gaffo 等^[11]分析了血清尿酸水平是否与青年人高血压病的发病率存在相关性,结果显示男性青年人血清尿酸水平达到 345 $\mu\text{mol/L}$ (5.8 mg/dL)、青年女性血清尿酸水平超过 214 $\mu\text{mol/L}$ 时其发生高血压的风险逐渐升高,其中青年男性尿酸水平每增加 1 mg/dL ,其发生高血压时的风险则增加 25%。可见血尿酸的升高与高血压时关系密切。

2.5 高尿酸血症导致代谢紊乱

由于高尿酸血症常常与高血压时、肥胖、血脂异常、糖尿病等同时存在,均为胰岛素抵抗引发的代谢综合征的风险因子。这些因素综合作用于动脉致其粥样硬化。血尿酸水平与三酰甘油、总胆固醇及低密度脂蛋白的水平呈明显正相关^[12]。

高同型半胱氨酸血症目前已经被确定为脑血管疾病的独立危险因素,从高尿酸血症及高同型半胱氨酸血症致脑血管疾病的病理机制出发,会发现两者有较高的相似度,两者在致脑血管疾病上可能具有协同作用,并且也有实验表明血尿酸及血同型半胱氨酸均高的患者的血管狭窄率较两者单独增高时血管狭窄率明显升高^[13]。

Inouek 等^[14]研究显示,伴有血尿酸升高的空腹血糖受损患者发生糖尿病的风险将增加 13 倍。也有研究显示高尿酸血症是 2 型糖尿病发生的独立危险因素^[15]。

上述各种代谢变化可能互为因果或协同效应,并可能通过这些因素的综合作用而影响脑卒中的发生,明显增加了脑血管病的风险。

3 血尿酸的抗氧化和脑保护角色

3.1 尿酸的抗氧化作用机制

(1)尿酸可协同清除部分氧自由基。Spitsin 等^[16]研究发现,在血浆中尿酸与抗氧化剂协同发挥抗氧化的作用,清除自由基,保护机体重要细胞成分;(2)尿酸与超氧化氮(ONOO^-)的反应。尿酸可与 ONOO^- 反应生成稳定的一氧化氮供体,降低 ONOO^- 介导的组织损伤,并发挥内皮非依赖的血管舒张反应^[17],但尿酸的抗氧化作用也有局限性。Kuzkaya 等^[18]报道尿酸清除细胞间隙中 ONOO^- 是在组织中部分抗氧化剂协同作用的基础上,而且尿酸对细胞间隙中的过氧化基团完全没有清除能力。尿酸的局限性抗氧化作用还表现在其仅能作用于细胞外,并不能清除细胞内的氧自由基;(3)尿酸具有抗脂质过氧化的作用。Snatos 等^[19]研究发现脂质过氧化反应可被一定浓度的尿酸所拮抗。

3.2 尿酸的脑保护角色

部分学者发现在一些神经退行性疾病中血尿酸是一种保护性物质,可以改善神经发育及功能^[20]。现在对于血尿

酸作为抗氧化剂及脑保护物质,许多学者做了大量相关性研究:

3.2.1 尿酸是一种天然抗氧化剂,理论上对梗死灶周围缺血性脑组织的超氧化损伤有保护作用。为了证实这种推测,Yu 等^[21]分别在体内和体外两种条件下观察尿酸对缺血神经元的影响。该实验分别从体内和体外实验证实了尿酸对缺血神经元保护作用。

3.2.2 尿酸是一种单线态氧和自由基清除剂。尿酸具有清除羟自由基、超氧阴离子和单态氧的功能,防止细胞外超氧化物歧化酶的降解,抑制活性氧引发的一系列氧化应激损伤。Strasak 等^[22]研究认为,尿酸可清除体内 2/3 的自由基。在急性脑梗死氧化应激时尿酸可清除自由基、螯合过渡金属离子和阻断一氧化氮与过氧化阴离子反应,保护细胞蛋白的酪氨酸硝基化,阻止超氧化物歧化酶的降解。也有研究认为,血尿酸是通过维持血管内皮一氧化氮合酶的活性来保护血管内皮功能,从而减少脑梗死患者的氧化应激损伤,保护缺血半暗带的细胞而起到神经保护作用^[23]。

3.2.3 早期国内外流行病学研究表明,不同途径增加血尿酸水平可降低帕金森病的发病风险^[24-25]。由此可见血尿酸发挥了神经保护作用。

3.2.4 近年来愈来愈多的脑梗死患者获得超早期溶栓治疗的机会,高尿酸血症对患者溶栓治疗效果的影响逐渐受到关注。尿酸是具有神经保护的抗氧化剂,可改善急性脑梗死患者溶栓治疗中阿替普酶的疗效^[21]。Chamorro 等^[26]在西班牙脑卒中中心进行了关于尿酸应用的安全性及有效性的随机双盲临床研究,将尿酸联合重组组织型纤维蛋白酶激活剂(rt-PA)用于缺血性脑梗死发生 4.5 h 内的患者,结果显示急性缺血性脑梗死患者在发病 4.5 h 内及在 rt-PA 标准溶栓治疗的同时加用尿酸可能会降低急性脑梗死患者致死率,从整体看加用尿酸的治疗仍有获益的趋势,而且尿酸临床应用的安全性已经得到证实。因而,尿酸应用于临床还需更进一步评估其有效性。Amaro 等^[23]在巴塞罗那市一家医院的脑卒中中心前瞻性登记研究入选 317 例经过使用阿替普酶溶栓治疗的患者,发现高血尿酸水平患者更容易在发病的 90 d 获得良好的预后 mRS 评分。血尿酸水平在 5.8 mg/dL (345 $\mu\text{mol/L}$)左右的患者结局良好率较血尿酸在 5.2 mg/dL (309 $\mu\text{mol/L}$)者高,在此范围内血尿酸水平与患者梗死面积呈负相关,提示高血尿酸水平患者脑梗死体积较小。

3.2.5 有研究结果显示入院时尿酸水平和出院结局不良发生率之间呈现近 U 型关系,尿酸水平在 297~351 $\mu\text{mol/L}$ 区间时出院结局不良的危险性较低,在血尿酸较低及较高水平时出院结局不良危险性较高^[27]。由此可见血尿酸维持在 345 $\mu\text{mol/L}$ 时脑梗死患者的出院结局不良率较低。

4 高尿酸血症对脑梗死患者预后的影响

临床上关于高尿酸血症对脑梗死患者的预后会产生怎

样的影响一直存在争议。一方面认为,高尿酸血症可能增加脑梗死的风险并导致预后不良。Karagiannis 等^[28]在一项探讨高尿酸血症对脑卒中患者预后影响的研究中发现高尿酸水平是患者早期死亡的独立危险因素。一项来自波兰的仅有 43 例患者的研究也观察到相似的结果,显示高尿酸血症的脑梗死患者预后差^[29]。因而,高尿酸血症应当引起临床医生的足够重视,在临床工作中应采取积极、有效的措施监测和控制高尿酸血症。

然而 Brouns 等^[30]在一项收录了 199 例脑梗死患者的研究中发现第 1 周血尿酸水平下降程度与患者局灶性神经功能缺损的严重程度、脑梗死体积大小以及不良的预后呈正相关,提示患者的血清高尿酸水平对脑梗死周围缺血组织有保护作用。

对于尿酸与脑梗死预后之间的关系有着近似于矛盾的两种结论,一些学者描述的尿酸水平与心血管事件关系的“J”形学说^[31]认为在浓度较低时尿酸作为抗氧化自由基的脑保护作用才显现出来,而在较高浓度特别是周围环境维生素 C 水平较低时尿酸作为氧自由基前体的作用就会显现,就得到相反的结果。由此可以解释尿酸对缺血性脑卒中相互矛盾的双重影响。

5 展 望

综上所述,血尿酸对急性脑梗死发病及预后的影响仍存在争议,需要大量的研究来明确血尿酸在急性脑梗死时所起的作用、血尿酸在何种范围内对人体最有利及急性脑梗死早期对血尿酸的干预能否让患者获益。尿酸也许是特定条件下的氧化剂及抗氧化剂。血尿酸特定水平的抗氧化剂作用值得更深入地研究。尿酸对脑梗死的保护作用,最终需要得到临床证实。如何使其在特定条件下发挥对病情和治疗有利的作用,将对脑梗死的治疗及二级预防有着重大意义,可能会更好地改善脑梗死患者的预后,关于尿酸用于脑梗死治疗的安全性和有效性,期待进一步的临床研究能给我们提供更充分的依据。降低血清尿酸水平后是否可以预防脑梗死的复发将会是我们下一步研究的重点。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(3):84-93.
- [2] Straszak 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[J]. Int J Cardiol, 2008, 125(2):232-239.
- [3] 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[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2(3): 49-55.
- [4] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): F1134-F1141.
- [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):51-55.
- [6] Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, et al. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1):R10.
- [7] Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M, et al. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? [J]. Hypertension, 2013, 61(5):948-951.
- [8] Song K, Wang Y, Wang GL, et al. Dose decreasing serum uric acid level prevent hypertension-a nested RCT in cohort study: rationale methods, and baseline characteristics of study cohort [J]. BMC Public Health, 2013, 13:1069.
- [9] Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial[J]. JAMA, 2008, 300(8):924-932.
- [10] Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents[J]. Hypertension, 2012, 60(5):1148-1156.
- [11] Gaffo AL, Jacobs DR, Sijtsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(8):1321-1327.
- [12] Mehrpour M, Khuzan M, Najimi N, et al. Serum uric acid level in acute stroke patients[J]. Med J Islam Repub Iran, 2012, 26(2):66-72.
- [13] 李雪莲, 陈俊斌, 朱飞奇. 中青年脑梗死与同型半胱氨酸及尿酸的相关性研究[J]. 吉林医学, 2013, 34(31):6466-6468.
- [14] Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K, et al. Fasting plasma glucose and HbA1c as risk factors for type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2008, 25(10):1157-1163.
- [15] Viazzi F, Leoncini G, Vercelli MA, et al. Serum uric acid levels predict New-Onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(1):126-128.
- [16] Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(10):1363-1371.
- [17] Skinner KA, White CR, Patel R, et al. Nitrosation of uric acid by peroxynitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor [J]. J Biol Chem, 1998, 273(38):24491-24497.
- [18] Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(3):343-354.
- [19] Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation[J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 372(2):285-294.
- [20] Alvarez-Lario B, Macarrón-Vicente J. Uric acid and evolution [J]. Rheumatology, 2010, 49(11):2010-2015.

中枢性眩晕临床进展

陈钜涛 张兆辉

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)05-0376-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.021

眩晕是一种运动性或位置性错觉,造成人与周围环境空间关系在大脑皮层中反应失真,产生旋转、倾倒及起伏等感觉,一般人群发生率可达 20%~30%^[1]。眩晕多由前庭器官障碍引起,按照部位的不同大致可分为周围性眩晕和中枢性眩晕两大类。中枢性眩晕越占眩晕患者的 10.1%~11%,是前庭神经颅内段前庭神经核、核上纤维、内侧纵束、皮质及小脑的前庭代表区病变所致,通常对患者生命造成威胁或产生严重后果,及时识别中枢性眩晕对眩晕病人的诊治具有重要意义^[2]。本研究对中枢性眩晕的最新临床进展进行综述。

1 中枢性眩晕的发病机制

前庭感受器与小脑、脊髓、动眼神经广泛联系如下:1)前庭神经核和脊髓的联系:前庭神经核发出庭脊髓束,在前索下行终止于同侧脊髓前角细胞,这种纤维联系协助维持伸肌张力、躯干、肢体的姿势;2)前庭神经核小脑通路:前庭神经至脑干,一部分纤维直接进入小脑,大部分至前庭神经核再发出纤维至小脑,后至两侧的顶核、绒球小结等。小脑的顶核等发出纤维到脑干回到双侧的前庭神经核;3)前庭-丘脑-皮质通路:前庭神经核发出神经纤维一部分同侧上行,主要

部分交叉到对侧上行,至丘脑再到颞上回副听皮层,这种投射是双侧性的,但以对侧为主;4)前庭神经核-副神经核通路:前庭神经发出纤维交叉到对侧,经内侧纵束与副神经联系,将前庭神经核发出的冲动传至副神经和,从而支配颈部的肌肉;5)前庭神经核-脑干网状结构的通路:前庭神经核发出纤维与动眼神经、脊髓等联系,同时在同侧发出纤维与脑干网状结构联系;6)双侧前庭神经核之间的联系通路:一侧的前庭神经核发出纤维到另外一侧的前庭神经核,当一侧前庭器官受到刺激可兴奋同侧前庭神经而抑制对侧前庭神经核。当脑卒中、炎症、肿瘤、中毒等引起上述神经通路之间的联系受损时就会导致眩晕发生,而当中以脑卒中中最常见,而供应前庭中枢部血液的主要为椎基底动脉系统,椎基底动脉系统中任何一处血管的异常如动脉血栓形成、脑血管痉挛、血流动力学改变、颈椎病骨质增生直接压迫椎动脉造成椎动脉狭窄等均可引起患者主观感觉到眩晕^[3]。椎动脉对长度拉伸敏感敏感相关,所以相当部分椎基底动脉延长综合征患者有眩晕^[4]。特别如果病变只局限在小脑小结、位于桥脑延髓联合的第八颅神经入脑干处以及前庭核时,患者主观上只感到眩晕而不伴有其他神经系统的症状和体征,与外周性眩晕症状相似,称为中枢性孤立性眩晕。以孤立性眩晕为主要症状的中枢性眩晕大多数因小脑后下动脉的内侧支(m PICA)病变引起,这跟 mPICA 供应小脑小结和小脑扁桃体下

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[陈钜涛 张兆辉(通信作者)]

- [21] Yu ZF, Bruce-Keller AJ, 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): 613-625.
- [22] Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men[J]. Clin Chem, 2008, 54(2): 273-284.
- [23] Amaro S, Urrea X, Gomez-Choco M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis[J]. Stroke, 2011, 42(1 Suppl): S28-S32.
- [24] Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. plasma urate and risk of parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 2007, 166(5): 561-567.
- [25] Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al. Physical activity and the risk of Parkinson's disease[J]. Neurology, 2005, 64(4): 664-669.
- [26] Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. URICOICTUS investigators. safety and efficacy uric acid in patients with acute

- stroke[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(5): 453-460.
- [27] 赵亮,贾茹,胡亚军,等.入院时尿酸水平和急性缺血性脑卒中出院结局不良的关系[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 5(3): 182-186, 191.
- [28] Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid as an Independent predictor of early death after acute stroke[J]. Circulation Journal, 2007, 71(7): 1120-1127.
- [29] Kurzepa J, Bielewicz J, Stelmasiak Z, et al. Serum bilirubin and uric acid levels as the bad prognostic factors in the ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2009, 119(12): 2243-2249.
- [30] 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]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2010, 48(3): 383-390.
- [31] Johnson RJ, Kang DH, 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.

(2016-03-19 收稿)