

尿酸与脑小血管病的相关性研究进展

成斯琪 段雅鑫 裴晗蕾 赵岩 吕佩源

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)02-0222-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.020

脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种病因引起脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉受损后的一组临床、影像学 and 病理综合征,主要临床表现为认知障碍和痴呆、运动及步态异常、情绪改变和大小便障碍,增加了老年患者致残性和跌倒风险,导致日常生活能力下降和死亡的发生^[1]。CSVD 是年龄相关的较高患病率疾病,约 80%65 岁和接近全部 90 岁以上的老年人均有 CSVD 临床或影像学表现^[2]。截至目前,针对 CSVD 临床却尚无特异性治疗逆转病情发展,其所致认知、运动、精神症状也难以通过药物治疗而有效缓解。因此,早期关注及干预影响 CVSD 的因素是延缓病情发展、降低 CVSD 负担的关键。尿酸是一种临床易测生物标志物且参与体内氧化应激、炎症反应、血管内皮损伤等病理生理过程,近年来其与 CVSD 的关系受到越来越多的关注。依据国内外文献复习,本研究综述尿酸对 CVSD 的影响及其可能的致病机制,以期对较高患病率及致残率的 CVSD 的防治提供参考。

1 尿酸代谢及生理作用

尿酸是嘌呤核苷酸代谢的最终产物,80%来源于体内嘌呤核苷酸代谢,20%来源于外来嘌呤食物分解产生,大约 2/3 尿酸经肾脏排泄,其余经消化道排出体外。血管内皮细胞是其产生场所之一,神经元细胞核酸代谢也可产生尿酸。

尿酸具有双重抗氧化、促氧化的生理作用。一方面,尿酸作为一种抗氧化剂,可清除体内多种自由基例如单线态氧、过氧化氢及羟自由基,使血管内皮细胞免受氧化应激的损害;另一方面,尿酸作为嘌呤核苷酸降解的终产物,是一种作用强大的氧化剂前体。嘌呤核苷酸经由次黄苷、次黄嘌呤、黄嘌呤等中间产物,最终由黄嘌呤氧化酶氧化黄嘌呤生成尿酸,这一过程产生超氧自由基及过氧化氢等,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),促进氧化应激反应^[3]。过高的尿酸水平还可以损伤血管内皮细胞、阻碍一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)的表达而引起血管内皮功能障碍;

抑制线粒体功能、促进炎症反应等。

高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)被定义为血尿酸水平在男性 $>420\text{ }\mu\text{mol/L}$,女性 $>360\text{ }\mu\text{mol/L}$,是因嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少导致人体内血尿酸水平升高的一种代谢紊乱性疾病。流行病学调查显示,我国 HUA 患病率已高达 13%,且有不断上升及年轻化趋势^[4]。专家共识表明,HUA 是高血压病、脑卒中的独立危险因素^[5],与 CSVD 具有相同的危险因素,提示血尿酸水平增高可协同高血压病导致 CVSD。

2 尿酸与 CVSD 影像学表现

CSVD 定位为颅内小血管受损导致脑白质及深部灰质的病变,然而目前缺乏直接可视化脑小血管病的影像学检查技术,间接的影像学特征包括脑白质高信号(White matter hyperintensities, WMHs)、血管周围间隙扩大(Enlarged perivascular spaces, EPVSs)、腔隙性脑梗死(Lacunar infarcts, LIs)和脑微出血(Cerebral microbleeds, CMBs),脑萎缩也可能与 CSVD 有关。以下就 CVSD 影像学标志探讨尿酸与脑小血管病的相关性。

2.1 尿酸与脑白质高信号

WMHs 是 CSVD 最常见的组成部分,指多种原因致使皮质下或脑室周围脑白质弥漫的斑点或斑片状改变,在头颅计算机 X 线断层扫描(Computed tomography, CT)上呈低密度影,磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)-T₁序列呈等信号或低信号,T₂和液体衰减反转恢复(Fluidattenuated inversion recovery, FLAIR)序列上呈高信号病变。截止目前,已有大量国内外研究探讨尿酸与 WMHs 的关系。例如,一项多中心双盲随机对照试验基线时利用 T₂和 FLAIR 序列测量及半自动量化急性 LIs 患者 WMHs,多重线性回归分析调整年龄因素后发现尿酸与 WMHs 呈线性相关^[6]。国内一项横断面研究依据 Fazakas 量表进行 WMHs 的严重程度分级,校正混杂因素后证实尿酸是 WMHs 的独立危险因素,且尿酸水平与 WMHs 的严重程度呈正相关^[7]。除外少数研究认为尿酸与 WMHs 无相关性^[8],其余大多研究表明血尿酸水平升高与 WMHs 发生密切相关^[9-10]。

根据 WMHs 分布部位分为脑室旁白质高信号(Periventricular white matter hyperintensities, PWMHs)和脑深部白质高信号(Deep white matter hyperintensities, DWMHs)。Shih 等^[10]和傅君娴等^[11]研究显示血尿酸水平与 DWMHs 的严重程度相关,且多因素 Logistic 回归分析发现尿酸为中重度 DWMHs 独立的危险因素,而与 PWMHs 无关,推测可

基金项目:河北省高端人才资助项目(编号为 6833452)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院[成斯琪(河北省人民医院神经内科在读研究生) 裴晗蕾(河北省人民医院神经内科在读研究生) 赵岩(河北省人民医院神经内科在读研究生)];华北理工大学研究生学院[段雅鑫(河北省人民医院神经内科在读研究生)];河北省人民医院神经内科[吕佩源(通信作者)]

能与 DWMHs, PWMHs 潜在的病因学机制不同有关。慢性脑灌注不足是 PWMHs 的主要原因, DWMHs 更多与脑小动脉粥样硬化相关, 尿酸是动脉粥样硬化的危险因素, 这解释了尿酸与 DWMHs 相关而与 PWMHs 无明显关联的原因。然而, Sun 等针对 480 名老年(年龄 ≥ 50 岁)健康受试者的研究显示, 调整年龄、性别、血压、糖尿病、吸烟等因素后血尿酸水平升高与 PWMHs 风险增加相关, 特别是在女性中, 而与 DWMHs 无关^[12]。另外一项研究却认为高尿酸水平是 PWMHs 及 DWMHs 严重程度增加的独立危险因素^[9]。综上所述, 血尿酸水平增高与 WMHs 加重风险显著相关, 但细化至不同分布部位如脑室旁、深部脑白质的结论并不一致。

弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)作为当前活体显示脑白质纤维束的唯一无创性成像方法, 被认为是评估 WMHs 微结构改变最敏感的影像学技术。DTI 可定量评估脑白质纤维的连续性和完整性, 各向异性分数(Fractional anisotropy, FA)是最常应用的参数之一, FA 值下降反映白质纤维束完整性受损。Lee 等发现在男性帕金森病患者多个大脑区域的 WMHs 中 FA 值下降, 多元回归分析显示尿酸与 FA 值呈正相关^[13]。另一研究在重度抑郁症患者 WMHs 中同样发现 FA 值下降, 且与血尿酸水平呈正相关^[14]。这些结果表明微观结构上尿酸对帕金森病及抑郁患者广泛区域的脑白质纤维完整性损害起潜在保护作用。尿酸和神经系统疾病的关系复杂, 血尿酸水平过低增加阿尔茨海默症、帕金森病等神经退行性疾病发生的风险, 而对于缺血性脑血管疾病血尿酸水平升高往往起不利作用^[5]。因此, 针对上述尿酸水平与白质纤维束完整性的关系在缺血性 WMHs 患者中仍需要重新探讨。

2.2 尿酸与脑微出血

CMBs 定义为在头颅核磁 T_2^* 梯度回波序列和磁敏感加权成像上直径 2~5 mm (< 10 mm) 的点状低信号病灶^[15]。随着影像学技术的发展, CMBs 受到越来越多的关注, 在缺血性脑卒中患者中检出率达 35%~71%^[16], 大动脉粥样硬化型占较高比例达 36%^[17], 尿酸水平与缺血性脑卒中患者 CMBs 的关系被广泛探讨。Ryu 等对 724 例老年急性缺血性脑卒中住院患者进行了回顾性研究发现, CMBs 的患病率随血尿酸水平升高而增加, 校正混杂因素后血尿酸第三、四分位数水平(男性 ≥ 300 $\mu\text{mol/L}$, 女性 ≥ 260 $\mu\text{mol/L}$)与 CMBs 显著相关, 优势比 OR 为 1.78 (95%CI = 1.06~2.98) 和 1.93 (95%CI = 1.15~3.32), 较第一分位组(男性 ≤ 240 $\mu\text{mol/L}$, 女性 ≤ 200 $\mu\text{mol/L}$) CMBs 患病率增加了 2 倍^[18]。国内缺血性脑卒中患者中尿酸水平与 CMBs 的关系也得到证实^[19-20], 且与大动脉粥样硬化型的正相关性更为明显 (OR = 7.35, 95%CI = 2.38~15.95)^[20]。另外, 性别差异可能影响尿酸水平与 CMBs 之间的关系, Jeong 等针对 2686 名中老年无脑卒中病史健康体检人群的横断面研究显示, 随血尿酸水平增高, 男性患者 CMBs 患病率呈上升趋势, 而在女性中恰恰相反, 其中机制可能在于雌性激素可抑制尿酸产生的血管氧化应激反应^[21]。

2.3 尿酸与腔隙性脑梗死

LIIs 是单个脑深部穿支动脉闭塞引起的皮层下梗死, 直

径 3~20 mm, MRI 轴位上显示为圆形或卵圆形 T_1 低信号, T_2 、FLAIR 和扩散加权成像 (Diffusion-weighted imaging, DWD) 高信号, 占缺血性脑卒中的 25%^[15]。Crosta 等对 242 例老年 LIIs 住院患者进行研究, 多因素回归分析表明血尿酸水平升高 (> 5.7 mg/dl) 与 LIIs 的分布、病灶大小、数量独立相关^[22]。另有研究同样发现血尿酸水平升高是 LIIs 的独立危险因素, 绘制 ROC 曲线显示其对 LIIs 诊断具有一定的价值 (曲线下面积为 0.718, 最佳截断值为 251 $\mu\text{mol/L}$, 灵敏度为 74.7%, 特异度为 60.2%, Youden 指数为 0.349)^[23]。LIIs 是导致血管性认知障碍的常见原因, LIIs 患者血清尿酸水平升高是认知功能障碍的危险因素, 并且与简易智力状态检查量表 (Mini-mental state examination, MMSE) 评分、蒙特利尔认知量表 (Montreal cognitive scale, MoCA) 评分呈负相关^[24], 提示尿酸可能参与 LIIs 致认知障碍的病理生理机制。

2.4 尿酸与其他 CSVD

血管周围间隙又称 Virchow-Robin 间隙, 是自脑表面贯穿脑实质形成的围绕脑小血管周围充满液体的间隙, 且是颅内类淋巴系统的重要组成部分。EPVSs 标志着脑内液体运输和废物清除能力下降^[25], 是近年来 CVSD 的新兴影像学标志物之一。Yang 等探讨 665 例 LIIs 患者尿酸水平与 EPVSs 的关系指出, 血尿酸水平增高是 EPVSs 的独立危险因素, 且与其严重程度呈正相关^[26]。CSVD 相关脑萎缩是指除脑梗死所致局部萎缩外的脑体积减小, 被认为是 CSVD 患者出现认知功能下降的标志^[27]。鹿特丹队列研究表明, 调整混杂因素后血尿酸水平升高与全脑体积减小独立相关, 尤其是白质体积减小, 且与认知功能下降相关联^[28]。

综上所述, 充足横断面研究证实尿酸水平升高与 CSVD 标志 WMHs, CMBs, LIIs 的发生风险相关, 而与 EPSVs 及脑萎缩的关联探讨极为有限, 仍需病例对照研究、多中心大样本前瞻性研究深入确定尿酸水平与 CSVD 之间的因果关系。

3 尿酸导致 CSVD 可能的机制

关于 CSVD 发病的确切机制尚未明确, 可能与氧化应激、血脑屏障破坏、内皮功能障碍、炎症反应、 β 淀粉样蛋白 (β amyloid, A β) 沉积等学说有关。尿酸不仅参与氧化应激反应, 还可通过其他机制对 CSVD 产生影响。

3.1 氧化应激

活细胞通过线粒体呼吸作用产生氧自由基, 平衡温和的氧化还原调节是机体的重要特征。当平衡被打破即氧化应激状态, 氧自由基则导致细胞损伤、线粒体损伤及 DNA 修复障碍, 尤其在衰老的脑组织中^[29]。有研究认为, 尿酸具有促氧化和抗氧化的双重作用。一方面, 体外实验表明尿酸会增加活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)、4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE) 的产生、降低细胞活力并增强 A β 的促神经细胞凋亡信号转导作用, 致使神经轴突长度、数量减少、神经元细胞骨架改变的神经毒性作用^[30-31]。Watanabe 等研究高尿酸血症模型小鼠发现高尿酸水平还可通过降低红细胞过氧化氢酶及含锰超氧化物歧化酶 (Manganese superoxide dismutase, Mn-SOD) 活性来导致小鼠脑部氧化应激和线粒体功能障碍^[32]; 另一方面, 尿酸可清除自由

基、增加超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)活性、过氧化物酶、谷胱甘肽表达以及防止脂质过氧化等抑制体内氧化应激水平,给予外源性尿酸治疗可减少神经元缺失、脑灌注障碍等脑损害^[33]。有专家认为,尿酸发挥抗/促氧化作用取决于尿酸水平及其在细胞内还是细胞外^[31,34]。循环中生理水平的尿酸或外源性给予尿酸治疗可能发挥抗氧化的神经保护作用,而内源性尿酸水平升高常常代表受损脑组织核酸代谢增加、自由基生成、氧化应激水平增高,从而损害微脉管系统或神经细胞致 CSVD 发生。

3.2 激活炎症反应

炎症反应是有害刺激因子作用于活体组织血管系统时产生的抵御作用,被认为是引起 CSVD 神经血管结构改变和功能障碍的重要因素^[35]。尿酸刺激炎症趋化因子例如单核细胞趋化蛋白-1 和炎症标志因子等,产生炎症反应^[34];尿酸还会激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor4, TLR4) 信号传导通路致核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nod-like Receptor Protein3, NLRP3) 炎性小体活化,诱导释放白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18) 致细胞活力呈剂量依赖性下降^[36]。另外, Brien 等研究产前尿酸暴露对胎儿神经发育的影响,结果显示尿酸导致胎盘炎症发生及免疫细胞浸润,出生后幼犬脑组织小胶质细胞数量增加、星形胶质细胞活化、神经元前体细胞数量减少^[37]。小胶质细胞活化生成多种促炎因子及单核巨噬细胞趋化因子使神经血管单元浸润于慢性炎症微环境中致 CSVD^[38]。

3.3 内皮功能障碍

内皮是血液与血管壁之间的天然保护屏障,其紧密连接是组成血脑屏障的关键组分,具有调节血流、血管功能及维持脑血管稳态的重要作用。纵向队列研究表明,尿酸水平与血管内皮功能障碍显著相关,并与内皮功能障碍-动脉僵硬-动脉粥样硬化连续变化具有纵向联系^[39]。尿酸会上调趋化蛋白及粘附分子的表达、激活肿瘤坏死因子- κ B(Tumor necrosis factor- κ B, TNF- κ B) 途径导致血管内皮细胞损伤^[40]。此外,尿酸还可通过丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK) [p38 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (Extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)] 信号转导和 GATA4 基因诱导一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS) 启动子障碍的机制来抑制 NOS 的表达,从而降低一氧化氮(Nitric oxide, NO) 生物利用度^[41]。以上内皮功能失衡过程使其失去调节血流、血管舒张功能、抗炎、抗氧化、抗凝及维持血脑屏障及脑血管稳态的重要作用而导致 CSVD 发生发展。

4 总结与展望

基于目前研究结果,关于尿酸对 CSVD 影响的各项研究未完全达成一致结论,较多的证据认为尿酸是 CSVD 可能的独立危险因素,通过氧化应激、炎症反应、血管内皮损伤等机制导致 CSVD。此外,尿酸与 CSVD 的研究尚存在较大异质性,例如尿酸水平、受试人群特征、饮食习惯、合并脑血管病、混杂因素调整、CSVD 影像学标志定义及量化标准等不一

致,未来研究仍需严格、规范设计才能更准确地阐明尿酸水平与 CSVD 的相关性。近年来,提出了脑小血管 MRI 总负担评分,即将 CSVD 的 MRI 标志物(WMHs, CMBs, LIs, EVSP)组合成为 1 个指标,其能更加准确地代表 CSVD 的整体全脑损害评估。有研究发现总小血管评分对预测 CSVD 影像标志物进展、脑卒中风险及预后、危险因素确定等具有重要意义^[42]。探索尿酸水平与 CSVD 总负担评分的相关性将对尿酸与 CSVD 整体关系及风险分层研究发挥有益作用。如若未来研究确立二者相关性,合理膳食、低嘌呤饮食、降尿酸水平治疗等易干预手段可大幅减轻全球 CSVD 负担,提高老年人晚年的生活质量。

参 考 文 献

- [1] 袁俊亮,李譔婷,王双坤,等. 脑小血管病研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 481-485.
- [2] Haffner C, Malik R, Dichgans M. Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(1): 158-171.
- [3] Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications [J]. J Cardiol, 2012, 59(3): 235-242.
- [4] Wu J, Qiu L, Cheng XQ, et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5456.
- [5] 李林,朱小霞,戴宇翔,等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(03): 235-248.
- [6] Han SW, Song TJ, Bushnell CD, et al. Serum uric acid is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with acute lacunar infarction [J]. J Neuroimaging, 2016, 26(3): 351-354.
- [7] 卢丹丹,李红闪,万莉,等. 老年女性患者脑白质疏松与血尿酸的相关性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 1000-1002.
- [8] You CJ, Liu D, Liu LL, et al. Correlation between acute stroke-induced white matter lesions and insulin resistance [J]. Medicine, 2018, 97(11): e9860.
- [9] Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults [J]. Neurology, 2007, 69(14): 1418-1423.
- [10] Shih CY, Chen CY, Wen CJ, et al. Relationship between serum uric acid and cerebral white matter lesions in the elderly [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(2): 154-159.
- [11] 傅君娴,陈小玲,谢丽桔,等. 尿酸与脑白质高信号的相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 932-935.
- [12] Sun MJ, Li BH, Long CY, et al. Association between serum uric acid levels and cerebral white matter lesions in Chinese individuals [J]. Int J Neurosci, 2016, 126(12): 1103-1111.
- [13] Lee YH, Chung SJ, Yoo HS, et al. Gender-specific effect of urate on white matter integrity in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 75(6): 41-47.
- [14] Sohn H, Kwon MS, Lee SW, et al. Effects of uric acid on the alterations of white matter connectivity in patients with major depression [J]. Psychiatry Investig, 2018, 15(7): 743.
- [15] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contri-

- bution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [16] Haji S, Planchard R, Zubair A, et al. The clinical relevance of cerebral microbleeds in patients with cerebral ischemia and atrial fibrillation[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 238-244.
- [17] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting[J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt 8): 1988-2003.
- [18] Ryu WS, Kim CK, Kim BJ, et al. Serum uric acid levels and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e55210.
- [19] 徐大飞, 楚兰. 缺血性脑卒中患者合并脑微出血的危险因素分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(2): 143-146.
- [20] 杜卫, 李靖宇, 尹茹, 等. 缺血性脑卒中合并脑微出血中国缺血性卒中亚型分型危险因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(12): 638-640.
- [21] Jeong SM, Yoo TG, Nam YS, et al. Sex-dependent effects of uric acid on cerebral microbleed: a cross-sectional study in the general population[J]. *European Journal of Neurology*, 2017, 24(10): 1300-1306.
- [22] Crosta F, Occhuzzi U, Passalacqua G, et al. Association between the serum uric acid levels and lacunar infarcts in the elderly[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(3): 385-390.
- [23] 暴茜茜, 郑连红, 杨群玲. 同型半胱氨酸、血尿酸水平与腔隙性脑梗死的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(8): 51-55.
- [24] 范月辉, 刘惠钦, 李伟峰, 等. 急性腔隙性脑梗死患者血清指标与认知功能障碍相关性研究[J]. *创伤与急危重病医学*, 2020, 8(2): 72-74.
- [25] Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, et al. Location-specific characteristics of perivascular spaces as the brain's interstitial fluid drainage system[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398(5): 9-15.
- [26] Yang S, Zhang X, Yuan JL, et al. Serum uric acid is independently associated with enlarged perivascular spaces[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16435.
- [27] Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(9): 1629-1636.
- [28] Verhaaren BJ, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam scan study[J]. *Neuroepidemiology*, 2013, 41(1): 29-34.
- [29] Maciejczyk M, Zalewska A, Gerreth AK. Salivary redox biomarkers in selected neurodegenerative diseases[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 497.
- [30] Desideri G, Gentile R, Antonosante A, et al. Uric acid amplifies A β amyloid effects involved in the cognitive dysfunction/dementia: evidences from an experimental model in vitro[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1069-1078.
- [31] Zhang B, Yang N, Lin SP, et al. Suitable concentrations of uric acid can reduce cell death in models of OGD and cerebral Ischemia-Reperfusion injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(5): 931-939.
- [32] Watanabe S, Kiyama F, Sakamaki A, et al. Cerebral oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Oxonate-Induced hyperuricemic mice[J]. *Journal of Health Science*, 2006, 52(6): 730-737.
- [33] Zhu TG, Wang XX, Luo WF, et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 506(2): 175-179.
- [34] Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, et al. Uric acid and coronary artery disease: An elusive Link deserving further attention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213(12): 28-32.
- [35] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53(5): 100916.
- [36] Wang G, Zuo T, Li R. The mechanism of Arhalofenate in alleviating hyperuricemia-Activating PPAR γ thereby reducing caspase-1 activity[J]. *Drug Dev Res*, 2020; 1-8. DOI: 10.1002/ddr.21699.
- [37] Brien ME, Boufaied I, Girard S. OR21: Non - infectious inflammation during pregnancy is associated with fetal growth restriction and altered neurodevelopment[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2019, 81(S1): 36-37.
- [38] Fu Y, Yan YP. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 67. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00067.
- [39] Tanaka A, Kawaguchi A, Tomiyama H, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and endothelial function in subjects with treated hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272(1): 308-313.
- [40] Liang WY, Zhu XY, Zhang JW, et al. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 187-194.
- [41] Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis[J]. *FASEB J*, 2014, 28(7): 3197-3204.
- [42] 唐若楠, 邢晓娜, 陈晓虹. 脑小血管病影像学标志物总负荷评估及其应用[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(2): 136-142.

(2020-08-16 收稿)