

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.013>

## 依达拉奉治疗不影响不同尿酸水平急性缺血性卒中患者的预后

周华祥, 吴悦欣, 樊福强

[滨州市第二人民医院(沾化区人民医院)神经内科, 山东 滨州 256800]

**[摘要]** 目的: 探讨依达拉奉治疗急性缺血性卒中患者尿酸水平与90 d时临床结局的关系。方法: 回顾性研究发病24 h内入院的且改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, MRS)评分<2的缺血性卒中患者。以尿酸水平中位数值(333  $\mu\text{mol/L}$ )作为临界值将患者分为低尿酸( $\leq 333 \mu\text{mol/L}$ )组和高尿酸( $> 333 \mu\text{mol/L}$ )组, 并比较了90 d时两组患者的临床资料及良好预后(MRS<2)的关系。进一步研究使用及未使用依达拉奉的尿酸水平与90 d时结局指标之间的关系。结果: 高尿酸组男性、高血压、心房颤动和心源性卒中的比例高于低尿酸组。高尿酸组90 d时MRS<2的患者比例也较高( $P=0.013$ ); 但在多因素分析中, 尿酸与良好结局指标之间无独立相关性(OR 1.30, 95%CI: 0.94~1.71)。在亚组分析中, 高尿酸组中未使用依达拉奉治疗的患者90 d时MRS<2的人数多于低尿酸组(OR 2.87, 95%CI: 1.20~7.16), 但使用依达拉奉的高尿酸组与低尿酸组患者之间则无相关性。结论: 在急性缺血性卒中患者中, 依达拉奉治疗后90 d时高尿酸水平与良好预后之间的关系不明显。

**[关键词]** 尿酸; 依达拉奉; 急性缺血性脑卒中

## Edaravone treatment does not impact outcome of acute ischemic stroke patients with different uric acid levels

ZHOU Huaxiang, WU Yuexin, FAN Fuqiang

[Department of Neurology, Binzhou Second People's Hospital (Zhanhua District People's Hospital), Binzhou Shandong 256800, China]

**Abstract** **Objective:** To investigate whether the use of edaravone affected the relationship between uric acid levels and outcome at 90 days in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** Consecutive ischemic stroke patients with modified Rankin Scale (MRS) scores <2 admitted within 24 h were evaluated by retrospective analysis. The patients were divided into low uric acid ( $\leq 333 \mu\text{mol/L}$ ) group and high uric acid ( $> 333 \mu\text{mol/L}$ ) group according to the median uric acid level (333  $\mu\text{mol/L}$ ) as a cutoff. And, compared the clinical characteristics and favorable outcomes (MRS <2) in the 2 groups at 90 days. The relationship between uric acid levels and 90-day stroke outcome in patients with or without edaravone treatment was further investigated. **Results:** The high uric acid group had a higher proportion of men, hypertension, atrial fibrillation, and cardioembolic stroke than the low uric acid group. The high uric acid group also had a higher proportion of patients with MRS <2 at 90 days ( $P=0.013$ ),

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-02

通信作者 (Corresponding author): 吴悦欣, Email: wuyuexin2541@aliyun.com

however, However, there was no independent correlation between uric acid and good outcome indicators in multivariate analysis (OR 1.30, 95% CI: 0.94–1.71). In subgroup analysis, the high uric acid group without edaravone exhibited a higher proportion of patients with MRS <2 at 90 days than the low uric acid group (OR 2.87, 95% CI: 1.20–7.16), however, the high uric acid group with edaravone did not exhibit this difference. **Conclusion:** In acute ischemic stroke, the favorable association between high uric acid levels and outcome at 90 days was not evident in patients treated with edaravone.

**Keywords** uric acid; edaravone; acute ischemic stroke

尿酸与脑卒中的关系存在一些争议, 有研究<sup>[1-2]</sup>认为尿酸与痛风及动脉粥样硬化相关, 是脑卒中的危险因素之一。但有学者<sup>[3]</sup>认为尿酸是人体血浆中最丰富的天然抗氧化剂, 可以清除羟基自由基, 在动物模型中可以保护神经元, 使其免受因缺血引起的细胞凋亡。此外, 尿酸与脑卒中结局之间的关系也存在一些争议, 有研究<sup>[4]</sup>认为低尿酸水平是脑卒中良好临床恢复的指标; 而有些研究<sup>[5]</sup>则表明高尿酸水平是急性缺血性脑卒中预后较好的生物标志物。此外, 血液中高尿酸是脑卒中患者溶栓治疗的保护因素<sup>[6]</sup>。有研究<sup>[7]</sup>表明: 联合尿酸治疗溶栓时, 并没有在脑卒中患者3个月时临床结局中获益。这些研究结果之间的差异可能是由于结果评估的时间、样本量和结局指标评估的差异造成的。

依达拉奉是一种抗氧化药物, 是缺血性脑卒中发病24 h内的标准治疗药物。目前, 已有关于依达拉奉在不同尿酸水平的卒中患者的在短期内( $\leq 14$  d)临床疗效的小样本研究, 但是得出的结果并不一致<sup>[8-9]</sup>。其原因可能为临床患者治疗用药会根据患者自身水平进行调整, 小样本下其他药物对临床效果的影响差异被放大; 另外, 临床结局考核指标和观察临床疗效时间并不一致。因此, 本文拟采用中等样本分析使用依达拉奉治疗急性缺血性卒中患者血清尿酸水平与卒中中期结局(90 d)的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究为单中心、回顾性观察研究。收录2016年1月至2018年12月滨州市第二人民医院收治的急性缺血性脑卒中患者。纳入标准: 患者自发病至入院时间 $< 24$  h, 且发病时改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, MRS)评分 $< 2$ 。排除标准: 肾功能不全患者、随访时间小于90 d患者或恶性肿瘤患者。本研究经滨州市第二人民医院医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

患者均经颈动脉超声检测、心脏超声心动图、24 h心电图检测、脑磁共振/血管造影或CT扫描。并根据急性脑卒中ORG 10172治疗试验(Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment, TOAST)对患者进行缺血性卒中亚型分类<sup>[10]</sup>。

急性缺血性卒中的治疗: 根据脑卒中管理指南, 由每位主治医师自行决定是否使用依达拉奉、静脉溶栓和/或血管内血栓切除术。临床检查由神经内科主治医师进行评估, 血液检查每3 d进行1次。如有不良事件发生, 如血肌酐超过 $132.6 \mu\text{mol/L}$ 时认为存在肾功能不全, 则停止使用依达拉奉。

### 1.2 方法

收集所有符合条件的患者的基线数据, 包括性别、年龄、体重指数、高血压程度、糖尿病史、血脂异常、心房颤动、吸烟习惯、缺血性心脏病史和缺血性脑疾病、抗血栓药物使用史和他汀类药物使用史。从入院至出院后90 d时评估神经功能损害[美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)]和MRS评分。血液标本检查包括尿酸、血红蛋白、D-二聚体、肌酐、血糖、糖化血红蛋白、脑钠肽、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、胆固醇及三酰甘油水平。利用肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)来评估肾功能, 肾功能障碍定义为 $\text{GFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

根据血清尿酸中位数水平将患者分为2类, 低尿酸组( $\leq 333 \mu\text{mol/L}$ )及高尿酸组( $> 333 \mu\text{mol/L}$ )。评估尿酸水平与卒中结局指标的关系。终点事件为90 d时, MRS $< 2$ 定义为良好预后。

### 1.3 统计学处理

采用SAS 1.2统计软件进行数据分析。比较患者的基线水平特征, 连续型变量采用 $t$ 检验, 非参数变量Mann-Whitney  $U$ 检验和卡方检测分类变量。二元多变量逻辑回归评估90 d时尿酸水平与预后关系。此外, 尿酸水平列为二分类变量而

非连续型变量, 即高尿酸水平与低尿酸水平。基线水平中除年龄、性别及尿酸水平除外, 其余资料均被保留在多变量逻辑回归分析模型中。采用Cochran-Mantel-Haenszel检验来揭示尿酸水平对接受和不接受依达拉奉治疗患者90 d时的结局指标的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 低尿酸组和高尿酸组患者的基线资料比较

共收治3 017名急性缺血性卒中患者, 其中820名患者在发病后24 h以上入院, 536名发病时MRS评分 $\geq 2$ , 185例有严重肾功能不全, 33例有恶性肿瘤, 322例随访时间小于90 d, 7例患者数据部分缺失。因此, 本研究最终纳入1 114名患者, 其中男707例, 女407例, 年龄( $74 \pm 12$ )岁, NIHSS中位数评分为4 (2~9), 依达拉奉使用率为84.1%, MRS评分 $< 2$ , 发病至入院时间中位数为293 (108~717) min。其中566名患者被分入低尿酸组, 548名患者被分入高尿酸组。两组患者的性别、体重指数、高血压、心房颤动、既往使用利尿剂和脑卒中亚型以及血红蛋白、肌酐、肾小球滤过率、高密度脂蛋白和三酰甘油水平差异均有统计学意义(表1)。

### 2.2 尿酸水平与临床结局相关性分析

以患者临床结局指标为单变量分析中, 两组患者住院期间的神经系统症状及出院时NIHSS评分差异无统计学意义, 但高尿酸组患者在90 d时有更好的临床结局(表2)。在90 d时结局指标的多变量分析中, 女性患者及静脉溶栓与良好预后指标呈正相关, 而较高的年龄、入院时的NIHSS评分、糖化血红蛋白和严重的脑白质疏松症与良好预后之间呈负相关。然而, 在多变量分析中, 尿酸与良好结局指标之间无独立相关性(OR 1.30, 95%CI: 0.94~1.71,  $P = 0.116$ ; 图1)。在纳入多变量分析时, 将尿酸作为连续变量而非二元变量时, 尿酸水平与良好的预后无相关性(OR 1.00, 95%CI: 0.99~1.00,  $P = 0.362$ )。

### 2.3 使用或未使用依达拉奉的患者基线资料比较

Cochran-Mantel-Haenszel检验结果显示: 使用和未使用依达拉奉治疗的患者在90 d时尿酸水平差异有统计学意义( $P = 0.018$ ), 进一步的亚组分析(表3)显示: 接受与未接受依达拉奉的在既往有脑血管疾病、治疗史、严重脑白质疏松症和静脉溶栓的患者以及发病至入院时间、入院NIHSS评分、年龄、尿酸、糖化血红蛋白A1c、肌酐、EGFR以及脑钠水平等因素差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

表1 纳入研究的两组患者的基线资料比较

Table 1 Baseline clinical characteristics were compared between the two groups of patients included in the study

临床参数	低尿酸组( $n=566$ )	高尿酸组( $n=548$ )	$P$
女性/[例(%)]	271 (47.9)	136 (24.8)	$< 0.001$
年龄/岁	$73 \pm 12$	$72 \pm 12$	0.341
体重指数/( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	$22.9 \pm 3.7$	$25.0 \pm 2.7$	$< 0.001$
高血压/[例(%)]	427 (75.4)	441 (80.5)	0.042
糖尿病/[例(%)]	160 (28.3)	159 (29.0)	0.791
高血脂/[例(%)]	291 (51.4)	278 (50.7)	0.857
心房颤动/[例(%)]	139 (24.6)	169 (30.8)	0.023
吸烟史/[例(%)]	117 (20.7)	120 (21.9)	0.661
缺血性心肌病史/[例(%)]	56 (9.9)	75 (13.7)	0.251
脑血管疾病史/[例(%)]	142 (25.1)	134 (24.5)	0.835
他汀类药物使用史/[例(%)]	109 (19.3)	100 (18.3)	0.701
抗血栓药物使用史/[例(%)]	187 (33.0)	195 (35.6)	0.378
阿司匹林使用史/[例(%)]	97 (17.1)	110 (20.1)	0.218
华法林使用史/[例(%)]	59 (10.4)	64 (11.7)	0.566

续表1

临床参数	低尿酸组( <i>n</i> =566)	高尿酸组( <i>n</i> =548)	<i>P</i>
尿酸治疗史/[例(%)]	42 (7.4)	45 (8.2)	0.656
别嘌呤醇使用史/[例(%)]	18 (3.2)	30 (5.5)	0.176
利尿剂/[例(%)]	39 (6.9)	76 (13.9)	<0.001
严重的脑白质疏松症/[例(%)]	181 (33.1)	185 (34.8)	0.563
发院至入院时间/min	306 (111~704)	279 (103~741)	0.483
入院NIHSS评分	4 (2~10)	3.5 (2~9)	0.458
心源性脑卒中/[例(%)]	138 (24.4)	169 (30.8)	0.019
收缩压/mm Hg	162 ± 30	160 ± 29	0.838
舒张压/mm Hg	86 ± 16	87 ± 16	0.992
尿酸/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	267.9 ± 49.9	404.5 ± 56.2	<0.001
糖化血红蛋白A1c/( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	124 ± 19	139 ± 19	0.034
D-二聚体/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	1.0 (0.7~1.7)	0.9 (0.7~1.5)	0.682
肌酐/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	63 (52~74)	78 (67~95)	<0.001
肾小球滤过率/[ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$ ]	74.7 ± 21.4	62.6 ± 18.1	<0.001
血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	7.91 ± 3.22	7.68 ± 2.87	0.414
糖化血红蛋白A1c/%	6.3 ± 1.4	6.2 ± 1.2	0.491
脑钠肽/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	12.2 (5.3~32.6)	14.1 (4.7~42.7)	0.482
高密度脂蛋白/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.52 ± 0.42	1.39 ± 0.39	<0.001
低密度脂蛋白/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	3.03 ± 0.91	3.02 ± 0.93	0.821
三酰甘油/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.34 ± 0.94	1.71 ± 1.63	<0.001
溶栓治疗/[例(%)]	59 (10.4)	60 (10.9)	0.846
依达拉奉/[例(%)]	485 (85.7)	452 (82.5)	0.863
依达拉奉使用时间/d	5 (3~7)	5 (2~7)	0.212

1 mmHg=0.133 kPa.

表2 单变量分析尿酸水平与患者90 d时临床结局指标的关系

Table 2 Univariate analysis of the relationship between uric acid levels and clinical outcome indicators at 90 days

组别	住院期间神经功能恶化/ [例(%)]	出院时NIHSS评分	90 d时MRS评分	良好预后(MRS 0~1)/ [例(%)]
低尿酸组	93 (16.4)	2 (0~5)	1 (0~3.25)	306 (54.1)
高尿酸组	95 (17.3)	2 (0~5)	1 (0~3)	337 (61.5)
<i>P</i>	0.690	0.439	0.008	0.013

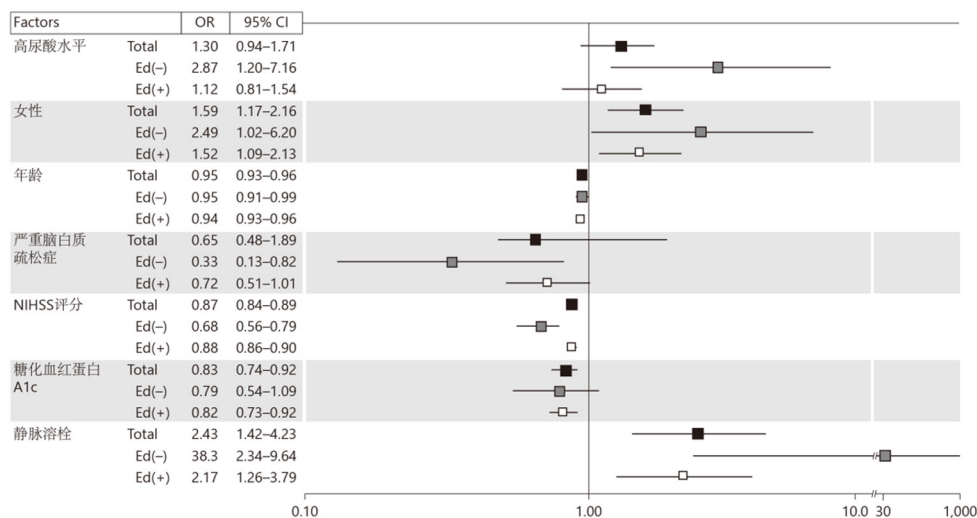


图1 多变量分析依达拉奉与患者90 d时良好预后(MRS&lt;2)的关系

Figure 1 Multivariate analysis for good outcome at 90 days (MRS < 2) in patients treated with edaravone (Ed+) and without edaravone (Ed-)

表3 使用或未使用依达拉奉的患者的临床参数

Table 3 Clinical characteristic of patients with or without edaravone treatment

临床参数	未用依达拉奉(n=177)	使用依达拉奉(n=937)	P
女性/[例(%)]	69 (39.0)	338 (36.1)	0.496
年龄/岁	76 ± 13	72 ± 12	<0.001
体重指数/(kg·m <sup>-2</sup> )	23.1 ± 3.6	23.5 ± 3.7	0.237
高血压/[例(%)]	143 (80.8)	725 (77.4)	0.374
糖尿病/[例(%)]	51 (28.8)	268 (28.6)	0.954
高血脂/[例(%)]	86 (48.9)	483 (51.6)	0.512
心房颤动/[例(%)]	57 (32.2)	251 (26.8)	0.143
吸烟史/[例(%)]	39 (22.0)	198 (21.1)	0.765
缺血性心肌病史/[例(%)]	27 (15.3)	104 (11.1)	0.127
脑血管疾病史/[例(%)]	62 (35.0)	214 (22.8)	<0.001
他汀类药物使用史/[例(%)]	34 (19.2)	175 (18.7)	0.916
抗血栓药物使用史/[例(%)]	77 (43.5)	305 (32.6)	0.006
阿司匹林使用史/[例(%)]	43 (24.3)	164 (17.5)	0.034
华法林使用史/[例(%)]	30 (17.0)	93 (9.9)	0.009
尿酸治疗史/[例(%)]	24 (13.6)	63 (6.7)	0.003
别嘌醇使用史/[例(%)]	14 (7.9)	34 (3.6)	0.015
利尿剂/[例(%)]	31 (17.5)	84 (9.0)	0.001
严重的脑白质疏松症/[例(%)]	73 (42.9)	293 (32.2)	0.008
发院至入院时间/min	428 (131~903)	277 (101~670)	<0.001
入院NIHSS评分	3 (1~7)	4 (2~10)	<0.001

续表3

临床参数	未用依达拉奉(n=177)	使用依达拉奉(n=937)	P
心源性脑卒中/[例(%)]	49 (27.7)	258 (27.5)	0.968
收缩压/mmHg	157 ± 30	162 ± 29	0.061
舒张压/mmHg	84 ± 19	87 ± 16	0.075
尿酸/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	353 ± 35	332 ± 25	0.018
血红蛋白/( $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	120 ± 22	138 ± 18	<0.001
D-二聚体/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	1.1 (0.8~2.1)	0.9 (0.7~1.6)	<0.001
肌酐/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	82 (61~108)	69 (57~81)	<0.001
肾小球滤过率/( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ )	59.0 ± 22.6	70.6 ± 19.8	<0.001
血糖/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	7.64 ± 2.72	7.83 ± 3.11	0.439
糖化血红蛋白A1c/%	6.2 ± 1.2	6.2 ± 1.3	0.382
脑钠肽/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	17.6 (7.0~55.3)	12.1 (4.8~33.2)	0.002
高密度脂蛋白/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.42 ± 0.37	1.46 ± 0.42	0.285
低密度脂蛋白/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	2.90 ± 1.06	3.05 ± 0.90	0.157
三酰甘油/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.47 ± 1.69	1.53 ± 1.26	0.584
静脉溶栓/[例(%)]	7 (4.0)	112 (12)	<0.001
住院期间神经功能恶/[例(%)]	27 (15.3)	161 (17.2)	0.585
出院NIHSS评分	1 (0~4)	2 (0~5)	0.096

## 2.4 使用或未使用依达拉奉的患者尿酸水平与临床结局分析

90 d结果的亚组单变量分析结果显示：在未接受依达拉奉治疗的患者中，高尿酸与低MRS有关[中位数1 (IQR 0~3) vs 中位数2 (IQR 1~4),  $P=0.013$ ]有关，但在依达拉奉治疗的患者中，高尿酸与MRS[中位数1 (IQR 0~3) vs 中位数1 (IQR 0~3),  $P=0.073$ ]无相关性。多变量分析显示：未接受依达拉奉治疗的高尿酸患者(OR 2.87, 95%CI: 1.20~7.16; 图1)与MRS评分<2呈正相关，但接受依达拉奉治疗的高尿酸患者与MRS评分无关(OR 1.12, 95%CI: 0.81~1.54; 图1)。在多变量分析中，未接受依达拉奉治疗的患者的持续尿酸水平也与MRS评分<2呈正相关(OR 1.01, 95%CI: 1.00~1.01,  $P=0.03$ )。

## 3 讨论

本研究结果表明：高尿酸血症与住院期间神经功能恶化及出院时神经功能症状无关，但与90 d时良好结局(MRS<2)有关。多变量分析显示：在

未接受依达拉奉治疗的患者中，高尿酸血症是90 d后良好预后的独立变量，但在接受依达拉奉治疗的患者中，高尿酸血症不是一个独立变量。有研究<sup>[10-12]</sup>表明高尿酸血症与脑卒中患者的良好预后有关。而本研究表明依达拉奉减弱了尿酸对脑卒中患者结局的缓解作用，这可能在急性缺血性脑卒中的患者中，尿酸在神经保护的作用下会与依达拉奉产生相互作用。有研究<sup>[9]</sup>通过对羟基自由基、超氧阴离子、烷氧基自由基、烷基过氧基、甲基自由基、单峰氧自由基等多种自由基清除活性的定量测定发现：尿酸对超氧阴离子和烷氧基自由基有特异性的清除作用，相比之下，依达拉奉具有较高的清除自由基的活性及平衡抗氧化活性的作用。因此推测，尿酸对自由基的清除活性与依达拉奉的清除活性存在竞争，使尿酸的影响变得不明显，此时，尿酸对脑卒中结局的影响较小。

另外，不同患者尿酸水平的存在差异，无论是否使用依达拉奉治疗，都可能影响本研究结果。未使用依达拉奉治疗的患者尿酸水平高于使用依达拉奉治疗的患者。由于血清尿酸水平与肾功能有关，依达拉奉治疗的患者会出现急性肾

功能不全, 因此依达拉奉不适用于肾功能受损患者<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>评估了尿酸与3个月时结局指标之间的关系, 结果显示: MRS评分为0~1的患者在3个月时与其他患者的尿酸平均水平的差异为0.2 mg/dL。本研究中接受依达拉奉治疗和不接受依达拉奉治疗患者也有类似差异。在多变量分析中, 尽管本研究高尿酸患者组有较高的糖化血红蛋白A1c水平和肾功能损害比例, 但这些变量与90 d的结果并没有关联。高糖化血红蛋白A1c水平患者的预后通常比其他类型脑卒中患者差, 其中肾功能损害也与脑卒中预后差有关<sup>[15]</sup>。本研究中, 糖化血红蛋白A1c对90 d的结局指标无影响的原因可能是将NIHSS分数作为一个相关变量而受到了影响。

血清尿酸水平与卒中严重程度和/或预后之间的关系仍然存在争议<sup>[1-7,16]</sup>。造成差异的原因可能是为血液取样的时间, 尿酸在急性缺血性脑卒中患者中起到抗氧化剂的作用, 并在脑卒中后降低。据报道<sup>[17]</sup>, 脑卒中后6~12 h内尿酸没有变化, 但脑卒中后48 h尿酸明显下降。急性缺血性脑卒中时, 尿酸的抗氧化活性模式也会受梗死体积的影响, 因此, 对于病情严重的患者, 若血样采取时间滞后, 其尿酸水平可能较低, 这可能是低尿酸与不良卒中结局之间存在正相关性的原因, 反之亦然。然而, 本研究纳入的是在发病24 h内住院的脑卒中患者, 发病至入院的平均潜伏期为脑卒中发病后293 min, 这表明患者的血清尿酸浓度可能不会受到脑卒中的影响。

一方面, 高尿酸水平与急性缺血性卒中的良好结局相关<sup>[5-6]</sup>; 但另一方面, 高尿酸却被认为是导致心脑血管疾病的原因<sup>[1-2]</sup>或不能使卒中最终临床获益<sup>[1-2,7]</sup>。然而美国心脏协会/美国卒中协会卒中指南管理中没有任何关于高尿酸血症的建议, 其他指南关于高尿酸血症和痛风的治疗也不推荐对高尿酸血症患者实施积极的治疗<sup>[18]</sup>。因此, 对于脑卒中中的一级和二级预防, 是否应治疗高尿酸血症仍不确定。根据研究结果, 尿酸对短期和长期卒中结局以及卒中前和卒中后的影响可能不同。因此, 临床中重要的是努力预防脑卒中, 而不是在脑卒中后采取措施。

由于本研究属于回顾性和观察性设计, 故本研究没有任何证据表明依达拉奉不可应用于高血清尿酸水平的急性脑卒中患者的治疗。在以前的研究<sup>[19]</sup>中, 低血浆抗氧化活性与病变面积及神经损伤有关, 而依达拉奉能增加患者的血浆尿酸水平, 这可能提示用依达拉奉补充抗氧化剂可以提

高脑卒中患者的抗氧化活性, 即使在高尿酸水平的患者中也同样适用。推测抗氧化剂与依达拉奉联用可能对脑卒中患者有益, 但需要进一步的前瞻性研究来证明。

本研究表明, 内源性和外源性抗氧化剂的组合可能不会起到互补作用。为了充分发挥内源性神经保护剂(如尿酸)和其他外源性保护剂的作用, 应探索有效改善脑卒中结局的措施。本研究也有一定的局限性, 依达拉奉的使用和剂量由每位主治医师自行决定, 尤其是肾功能受损的患者皆不宜使用依达拉奉, 因此不能忽略患者差异对肾功能不全的影响。另外, 少数患者入院时仅给予依达拉奉1次, 这种小剂量的依达拉奉是否对90 d时的结局指标有影响目前也无法确定。动物模型<sup>[20]</sup>显示, 脑缺血后会立即产生自由基。依达拉奉对急性脑卒中患者在发病后24 h内有效。此外, 纳入研究的患者接受了别嘌呤醇、阿司匹林、华法林、利尿剂的治疗, 这也可能影响血清尿酸浓度, 尤其是别嘌呤醇、黄嘌呤氧化酶抑制剂, 会减少氧化应激。但服用别嘌呤醇的患者比例很小, 多变量分析后, 这些药物的疗效在治疗后得到了调整。另外, 我们在入院后没有对患者进行任何额外的血清尿酸测量。最后, 我们在与卒中结局相关的尿酸水平的归类中, 仅使用患者群的尿酸中位值(333  $\mu\text{mol/L}$ )将其分为两组, 将其归为二分类变量, 分别为高水平和低水平。此值也低于尿酸干预治疗切点[尿酸>420  $\mu\text{mol/L}$ (男性); >360  $\mu\text{mol/L}$ (女性)]。

综上, 急性缺血性脑卒中患者入院时血清尿酸浓度与未接受依达拉奉治疗的患者在90 d时的良好结果呈相关性。这可能表明尿酸的抗氧化作用与卒中的良好结局有关, 但这种关系在使用依达拉奉治疗的患者中并不明显。

## 参考文献

1. Acar T, Güzey Aras Y, Gül SS, et al. Can high uric acid levels be an independent risk factor for acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerosis?[J]. *Idegyogy Sz*, 2018, 71(7/8): 279-283.
2. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Robles Pérez-Monteoliva NR. Association between serum uric acid and carotid disease in patients with atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Vascular*, 2019, 27(1):19-26.
3. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Robles Pérez-Monteoliva NR, et al. Emergent uric acid treatment is synergistic with mechanical

- recanalization in improving stroke outcomes in male and female rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 388: 263-273.
4. Liu H, He J, Zhong J, et al. Clinical and basic evaluation of the prognostic value of uric acid in traumatic brain injury[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(10): 1072-1082.
  5. Wang Z, Lin Y, Liu Y, et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1753-1759.
  6. Lee SH, Heo SH, Kim JH, et al. Effects of uric acid levels on outcome in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Eur Neurol*, 2014, 71(3/4): 132-139.
  7. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 453-460.
  8. 崔欣欣. 依达拉奉治疗不同尿酸水平老年急性脑梗死159例[J]. *中国药业*, 2015, 24(19): 111-113.  
CUI Xinxin. The therapeutic effect of edaravone in acute ischemic stroke elderly patients with different uric acid levels[J]. *China Pharmaceuticals*, 2015, 24(19): 111-113.
  9. Kamogawa E, Sueishi Y. A multiple free-radical scavenging (MULTIS) study on the antioxidant capacity of a neuroprotective drug, edaravone as compared with uric acid, glutathione, and trolox[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(5): 1376-1379.
  10. Alsholm L, Axelsson C, Andersson Hagiwara M, et al. Interrupted transport by the emergency medical service in stroke/transitory ischemic attack: a consequence of changed treatment routines in prehospital emergency care[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(5): e01266.
  11. Wang Z, Lin Y, Liu Y, et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1753-1759.
  12. Wu S, Pan Y, Zhang N, et al. Lower serum uric acid level strongly predict short-term poor functional outcome in acute stroke with normoglycaemia: a cohort study in China[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 21.
  13. Tsukamoto Y, Takizawa S, Takahashi W, et al. Effect of edaravone on the estimated glomerular filtration rate in patients with acute ischemic stroke and chronic kidney disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(2): 111-116.
  14. Gao J, Xu W, Han K, et al. Changes of serum uric acid and total bilirubin in elderly patients with major postischemic stroke depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 14: 83-93.
  15. Mitsios JP, Ekinci EI, Mitsios GP, et al. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e007858.
  16. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Robles N. Serum uric acid levels and outcome during admission in acute ischaemic stroke, depending on renal function[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(10): 906-912.
  17. Llull L, Laredo C, Renú A, et al. Uric acid therapy improves clinical outcome in women with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2162-2167.
  18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
  19. Fernandes BFS, Caramelli P. Ischemic stroke and infectious diseases in low-income and middle-income countries[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(1): 43-48.
  20. Imaizumi S, Kayama T, Suzuki J. Chemiluminescence in hypoxic brain--the first report. Correlation between energy metabolism and free radical reaction[J]. *Stroke*, 1984, 15(6): 1061-1065.

本文引用: 周华祥, 吴悦欣, 樊福强. 依达拉奉治疗不影响不同尿酸水平急性缺血性卒中患者的预后[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(2): 337-344. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.013

**Cite this article as:** ZHOU Huaxiang, WU Yuexin, FAN Fuqiang. Edaravone treatment does not impact outcome of acute ischemic stroke patients with different uric acid levels [J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(2): 337-344. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.02.013