

血尿酸水平与接受康复治疗的缺血性卒中患者功能预后的关系

李良丽, 王振宇*

重庆医科大学附属永川医院, 重庆

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月15日; 发布日期: 2022年8月22日

摘要

目的: 探讨分析在接受综合康复治疗的缺血性卒中患者中, 血清尿酸水平与患者出院时的功能预后的相关性。方法: 选取2019年1月至2020年12月间重庆医科大学附属永川医院康复医学科收治的149例脑梗死恢复期患者, 收集了包括性别和年龄在内的人口统计信息。入院后第二天收集空腹肘静脉血进行血液学检查, 包括血清尿酸(serum uric acid, SUA)和血脂参数。改良Rankin量表(mRS)用于评估出院时患者的功能结局。结果: 预后良好的患者($355.6 \pm 87.6 \text{ umol/L}$)的SUA水平高于预后较差的患者($284.9 \pm 86.6 \text{ umol/L}$, $P < 0.001$)。结论: 在接受综合康复治疗的缺血性卒中恢复期患者中, 较高的血清尿酸水平与较好的功能预后相关。

关键词

缺血性卒中, 综合康复治疗, 尿酸

Relationship between Serum Uric Acid Level and Functional Prognosis of Ischemic Stroke Patients Receiving Rehabilitation Therapy

Liangli Li, Zhenyu Wang*

Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 15th, 2022; published: Aug. 22nd, 2022

*通讯作者。

文章引用: 李良丽, 王振宇. 血尿酸水平与接受康复治疗的缺血性卒中患者功能预后的关系[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7751-7756. DOI: 10.12677/acm.2022.1281117

Abstract

Objective: To analyze the correlation between the serum uric acid (SUA) level and the functional recovery of patients with ischemic stroke who received synthetic rehabilitation therapy. **Methods:** We recruited 149 patients with cerebral infarction in recovery period admitted to the Department of Rehabilitation Medicine, Yongchuan Hospital Affiliated to Chongqing Medical University from January 2019 to December 2020, and collected demographic information including gender and age. On the second day after admission, fasting cubital venous blood was collected for hematological examination, including serum uric acid and blood lipid parameters. The modified Rankin Scale (mRS) was used to assess the functional outcome of patients at discharge. **Results:** The level of SUA in patients with good prognosis (355.6 ± 87.6 umol/L) was higher than that of patients with poor prognosis (284.9 ± 86.6 umol/L, $P < 0.001$). **Conclusion:** In patients with ischemic stroke in recovery period receiving comprehensive rehabilitation therapy, higher SUA levels are associated with better functional prognosis.

Keywords

Ischemic Stroke, Synthetic Rehabilitation Therapy, Uric Acid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 脑卒中在人群中发病率逐渐提高, 卒中后残留的功能障碍给患者带来了身体及心理的沉重负担, 使患者的生存质量明显下降。为减少卒中造成的残疾和功能障碍, 康复治疗的作用越来越受到重视, 实施有效的康复干预, 来促进肢体功能康复, 提高患者生活能力是广大康复医护人员的共同目标。

许多研究致力于寻找确切可靠、经济快捷的生物标志物来反映卒中后的肢体功能预后。相关研究显示血清尿酸是嘌呤的代谢产物, 与神经功能的早期改变有关, 可以预测心脑血管意外。尿酸具有抗氧化特性[1] [2], 可以去除金属离子螯合引起的氧化自由基, 并增加脑中嘌呤的代谢[3], 还能激活神经营养因子的表达来保护局部脑血供, 并减少由再灌注引起的脑损伤[4] [5], 来发挥其神经保护作用。本研究为进一步探讨分析尿酸与经过综合康复治疗卒中患者功能预后的相关性, 详细内容如下所述。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月间重庆医科大学附属永川医院康复医学科收治的 149 例脑梗死恢复期患者纳入本次研究。纳入标准: 1) 经头颅 CT、MRI 检查确诊为脑梗死; 2) 发病时间 ≤ 3 月的患者; 3) 经过综合康复治疗排除标准: 1) 近期摄入与尿酸代谢有关的药; 2) 肾功能损伤的患者; 3) 数据丢失

2.2. 观察指标

入院后第二天晨间采集患者 2 mL 空腹肘静脉血, 测定患者 UA 水平。用改良 Rankin 量表(mRS)评估入院时和经过 1 月综合康复治疗出院时患者的功能结局, 该量表广泛应用于临床, 在评估中风患者的

残疾方面具有良好的适用性[6]。mRS = 0~2 被认为是良好的结果, 而 mRS = 3~6 被认为是较差的结果。用 NIHSS 量表评估卒中严重程度, 所有数据均从医院的电子病历系统获得。

2.3. 综合康复治疗

1) 基础治疗: 进行卒中后二级预防, 合并高血压、糖尿病的患者, 控制血糖、血压稳定, 其他基础疾病的对症支持治疗。进行健康宣教, 帮助患者养成健康的生活作息及饮食习惯。对患者进行康复训练方法的传授, 注意良肢位摆放, 变换体位方法, 主动活动训练等。患者的心理康复治疗, 言语行动的鼓励增强患者治疗信心。2) 肢体康复治疗: 被动活动关节肌肉, 在无痛或少痛范围内进行, 抑制肌痉挛, 促进肢体早日出现主动活动。进行主动活动训练, 卧床时双手叉握上举、桥式运动等, 通过重心转移进行坐位平衡训练、站立平衡训练, 机器人辅助下减重步行训练, 平行杠内行走。选择适当物理因子治疗如局部冰刺激、功能性电刺激、低中频电刺激、肌电生物反馈、肢体气压治疗、经颅磁刺激等。传统疗法采用推拿按摩和电针针刺穴位。3) 认知言语训练: 对有认知障碍和构音障碍的患者进行针对性训练, 包括呼吸训练、下颌、舌、唇训练、构音训练等, 进行实用交流能力的训练, 以便患者能够掌握日常生活中最有效的交流方法。4) 日常生活能力训练: 包括自主进食、洗澡、修饰、穿衣、床椅转移等能力的训练。5) 其他: 对具有心理疾病的患者进行心理治疗, 对严重影响活动的挛缩肌肉进行肉毒素局部注射等。以上综合康复治疗在对每个人进行康复评定后制定, 并针对患者康复阶段进行不断调整。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS25.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数和百分比表示, 采用卡方检验。计量资料以均数 \pm 标准差表示, 采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。根据康复治疗后 mRS 评分结果将患者分为良好结果组和较差结果组, 对比两组患者各项指标特征。使用 Spearman 相关分析对 SUA 和基线 NIHSS 评分、治疗后 NIHSS 评分之间进行相关性分析, 探讨尿酸与卒中严重程度是否存在相关关系。以康复治疗后 mRS 评分结果为因变量, 采用多元有序 logistic 回归分析对性别、年龄、高血压、糖尿病、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、尿酸、治疗前 NIHSS 评分进行校正后回归分析, 以评估尿酸是否是影响功能预后的主要因素。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

这项研究共纳入 149 例患者, 在这些患者中, 女性为 62 位(41.6%), 男性为 87 位(58.4%)。患者平均年龄(均数 \pm 标准差)为 66.5 ± 13.3 岁。入院时的基础 NIHSS 评分(四分位间距, IQR)为 15 (10~17), 平均 SUA 水平为 306.72 ± 94.55 $\mu\text{mol/L}$ 。表 1 总结了其他基础特征。

Table 1. Baseline characteristics of all patients

表 1. 所有患者的基线特征

参数	总数(n = 149)
基础特征	
性别, 男, n (%)	87 (58.4)
年龄(年, 均数 \pm 标准差)	66.5 ± 13.3
高血压, n (%)	97 (65.1)
糖尿病, n (%)	50 (33.6)
脑卒中严重程度, 中位数(IQR)	

Continued

基线 NIHSS	15 (10~16)
康复治疗后 NIHSS	12 (7~15)
基线 mRS	4 (3~5)
康复治疗后 mRS	3 (2~4)
血液学参数, 均数 ± 标准差	
尿酸(umol/L)	306.72 ± 94.55
胆固醇(mmol/L)	3.58 ± 0.95
甘油三酯(mmol/L)	1.41 ± 0.64
LDL (mmol/L)	1.88 ± 0.69
HDL(mmol/L)	1.19 ± 0.24

通过 Spearman 相关分析得出在该研究人群中, SUA 水平与基线 NIHSS 评分之间呈负相关($r = -0.383$, $p < 0.001$)。经过康复治疗后 SUA 水平与 NIHSS 评分之间呈负相关($r = -0.397$, $p < 0.001$)。SUA 水平与卒中严重程度存在相关关系, SUA 水平较低, 严重程度较重。

根据康复治疗后 mRS 评分分组对比显示, 功能预后良好的患者 SUA 水平(355.6 ± 87.6 umol/L)高于预后较差的患者(284.9 ± 86.6 umol/L, $P < 0.001$), 两组尿酸均值处于正常水平范围。其中良好结果与较差结果组的年龄、治疗前 NIHSS、康复治疗后 NIHSS、SUA 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。较差结果组患者年龄较大, 治疗前 NIHSS 评分较高, 卒中程度更严重, 但两组治疗后的 NIHSS 评分较治疗前均有降低, 康复治疗有效(如表 2)。

Table 2. Characteristics of patients with good and poor outcomes after synthetic rehabilitation therapy
表 2. 经过综合康复治疗良好结果和较差结果患者的特征

总数(n = 149)	良好结果(n = 46)	较差结果(n = 103)	P 值
性别, 男, n (%)	31 (67.4)	56 (54.4)	0.136
年龄(年, 均数 ± 标准差)	60.8 ± 15.8	69.0 ± 11.3	0.007
高血压, n (%)	32 (69.6)	65 (63.1)	0.445
糖尿病, n (%)	19 (41.3)	31 (30.1)	0.181
治疗前 NIHSS	7.6 ± 3.5	16.0 ± 3.0	<0.001
康复治疗后 NIHSS	4.6 ± 1.8	13.7 ± 3.0	<0.001
尿酸(umol/L)	355.6 ± 87.6	284.9 ± 86.6	<0.001
胆固醇(mmol/L)	3.4 ± 0.9	3.6 ± 1.0	0.218
甘油三酯(mmol/L)	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.632
LDL (mmol/L)	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.519
HDL(mmol/L)	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	0.071

多元有序 logistic 回归分析表明, SUA 水平($OR = 0.994$, 95% CI 0.990~0.998, $P = 0.007$), 治疗前 NIHSS 评分($OR = 2.098$, 95% CI 1.784~2.467, $P < 0.001$), 尿酸水平和治疗前 NIHSS 评分是影响功能预后的主要因素, 其中治疗前 NIHSS 评分是危险因素, 尿酸是保护因素。而性别、年龄、高血压、糖尿病、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白($P > 0.05$)无统计学意义(如表 3)。

Table 3. Multivariate ordinal logistic regression analysis of prognosis
表 3. 多元有序 Logistic 回归分析预后

变量	OR	95% CI	P 值
治疗前 NIHSS	2.098	(1.784, 2.467)	<0.001
尿酸	0.994	(0.990, 0.998)	0.007

4. 讨论

本研究旨在评估接受综合康复治疗的缺血性卒中患者的 SUA 水平与功能结局之间的关联, 研究证明较高的 SUA 水平与更好的出院恢复率相关。

缺血性卒中后患者的功能恢复与神经可塑性相关, 使治疗获得最佳结果的关键是采用多种干预措施刺激大脑产生修复性和适应性过程[7], 因此针对性予以综合康复治疗可有效促进患者神经功能恢复, 提升患者肢体运动能力和日常生活活动能力。神经可塑性包括萎缩过程以及营养过程[8]。尿酸可通过激活神经营养因子的表达促进神经功能的恢复, 相关研究显示尿酸通过 Nrf2 途径激活以及 BDNF 和 NGF 表达上调, 赋予了针对 FCI/R 诱导的氧化应激的神经保护作用[4]。同时, 尿酸具有抗氧化和清除氧自由基的作用, 通过清除过氧化物、羟基、氧自由基, 抑制过氧化亚硝酸盐介导的硝化反应, 增强红细胞膜脂质抗氧化, 降低体内的氧化应激水平[9]。一项研究表明[10], 在血管内皮功能受损和自由基活性过高的患者中, 尿酸可以选择性地恢复一氧化氮的生物利用度, 即尿酸可以保护一氧化氮免受氧化降解。在有氧运动中, 一氧化氮对于提高人体运动能力具有重要意义, 因此, 较高的尿酸水平可能增强了有氧训练的有益效果, 从而导致机体运动时更好的血流动力学响应, 并且较高的 UA 水平可能使肌肉蛋白在体育锻炼过程中免受氧化损伤[11]。在接受综合康复治疗的偏瘫患者中, 运动是康复训练过程中的重要组成部分, 较高的尿酸水平可能增强了运动训练的效果。

许多关于血尿酸水平和缺血性卒中的研究试图建立卒中发生风险与血清尿酸浓度之间的相关性, 以及血尿酸水平如何影响患者卒中后的功能预后, 但是到目前为止, 结果并不统一。一些研究认为, 高 SUA 水平与良好结果之间存在正相关。Chamorro 等人的研究发现, 急性缺血性中风患者每增加 1 毫克血清血尿酸, 临床结果良好的几率就会增加 12% [12]。Amaro 等证实在接受再灌注治疗的患者中, 较高的 SUA 水平可使患者恢复更好[13]。Sun 等研究的结果表明, 在接受溶栓治疗的中国缺血性卒中患者中, 较高的 SUA 水平与更好的出院恢复和 3 个月预后相关[14]。也有研究认为, 高 SUA 水平与良好结果之间存在负相关。Weir 等人的研究得出, 较高的血清尿酸盐水平预示急性卒中患者的不良预后(死亡或需要持续护理)和较高的血管事件发生率[15]。Dawson 等人的研究同样支持尿酸水平升高与不良预后之间存在关联[16]。然而在 Yang 等人的研究中, 观察到血清尿酸盐水平与功能预后不良的患者比例之间呈 U 形关系, 在尿酸为 309 $\mu\text{mol/L}$ 时不良结局的发生率最低, 过高或过低的尿酸水平对结局均是不利的[17]。

关于尿酸和卒中后功能结局的研究结论迥异, 并且目前尚无关于接受了综合康复治疗后的相关研究, 因此我们在此基础上进一步探讨了尿酸水平是否能够预示更好的结局预后。通过我们的研究结果表明, 在接受综合康复治疗的缺血性卒中恢复期患者中, 较高的 SUA 水平与较好的功能预后相关。但我们的研究存在一些局限性, 首先, 本次研究纳入的样本量较小。其次, 我们在这项研究中未能检测到长期血尿酸水平, 不能排除短期尿酸水平的波动对研究带来的影响。第三, 无康复结束时血尿酸水平的数据, 不能检测对比不同康复治疗本身是否会影响血尿酸水平。第四, 对于具有这么多变量的统计模型, 基础病情轻的患者的数量相对较少。

参考文献

- [1] Bowman, G.L., Shannon, J., Frei, B., Kaye, J.A. and Quinn, J.F. (2010) Uric Acid as a CNS Antioxidant. *Journal of Alzheimer's Disease*, **19**, 1331-1336. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1330>
- [2] Méndez-Hernández, E., Salas-Pacheco, J., Ruano-Calderón, L., Téllez-Valencia, A., Cisneros-Martínez, J., Barraza-Salas, M., et al. (2015) Lower Uric Acid Linked with Cognitive Dysfunction in the Elderly. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, **14**, 564-566. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150430161659>
- [3] Liu, H., Reynolds, G.P., Wang, W. and Wei, X. (2018) Lower Uric Acid Is Associated with Poor Short-Term Outcome and a Higher Frequency of Posterior Arterial Involvement in Ischemic Stroke. *Neurological Sciences*, **39**, 1117-1119. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3307-4>
- [4] Ya, B.L., Liu, Q., Li, H.F., Cheng, H.J., Yu, T., Chen, L., et al. (2018) Uric Acid Protects Against Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Oxidative Stress via Activating Nrf2 and Regulating Neurotrophic Factor Expression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 6069150. <https://doi.org/10.1155/2018/6069150>
- [5] Zhang, B., Yang, N., Lin, S.P. and Zhang, F. (2016) Suitable Concentrations of Uric Acid Can Reduce Cell Death in Models of OGD and Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **37**, 931-939. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0430-8>
- [6] Bonita, R. and Beaglehole, R. (1988) Recovery of Motor Function after Stroke. *Stroke*, **19**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.12.1497>
- [7] Faralli, A., Bigoni, M., Mauro, A., Rossi, F. and Carulli, D. (2013) Noninvasive Strategies to Promote Functional Recovery after Stroke. *Neural Plasticity*, **2013**, Article ID: 854597. <https://doi.org/10.1155/2013/854597>
- [8] Castrén, E. and Antila, H. (2017) Neuronal Plasticity and Neurotrophic Factors in Drug Responses. *Molecular Psychiatry*, **22**, 1085-1095. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.61>
- [9] Pasalic, D., Marinkovic, N. and Feher-Turkovic, L. (2012) Uric Acid as one of the Important Factors in Multifactorial Disorders—Facts and Controversies. *Biochemia Medica*, **22**, 63-75. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.007>
- [10] Stephen, W.W., McKnight, J.A., Webb, D.J. and Maxwell, S.R.J. (2006) Uric Acid Restores Endothelial Function in Patients with Type 1 Diabetes and Regular Smokers. *Diabetes*, **55**, 3127-3132. <https://doi.org/10.2337/db06-0283>
- [11] Molino-Lova, R., Prisco, D., Pasquini, G., Vannetti, F., Paperini, A., Zipoli, R., Luisi, M.L.E., Cecchi, F. and Macchi, C. (2013) Higher Uric Acid Levels Are Associated with Better Functional Recovery in Elderly Patients Receiving Cardiac Rehabilitation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **23**, 1210-1215. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.009>
- [12] Chamorro, Á., Obach, V., Cervera, Á., Revilla, M., Deulofeu, R. and Aponte, J.H. (2002) Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **33**, 1048-1052. <https://doi.org/10.1161/hs0402.105927>
- [13] Amaro, S., Urrea, X., Gómez-Choco, M., Obach, V., Cervera, A., Vargas, M., Torres, F., Rios, J., Planas, A.M. and Chamorro, A. (2011) Uric Acid Levels Are Relevant in Patients with Stroke Treated with Thrombolysis. *Stroke*, **42**, S28-S32. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596528>
- [14] Sun, Z., Feng, J., He, M., Wang, M., Zhang, Y., Wang, N., Liu, T. and Zhang, G. (2020) Higher Uric Acid Is Associated with Better Discharge Recovery and Short-Term Outcome in Stroke Patients Treated with Thrombolysis. *Neurological Sciences*, **42**, 3225-3231. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04919-z>
- [15] Weir, C.J., Muir, S.W., Walters, M.R. and Lees, K.R. (2003) Serum Urate as an Independent Predictor of Poor Outcome and Future Vascular Events after Acute Stroke. *Stroke*, **34**, 1951-1956. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000081983.34771.D2>
- [16] Dawson J., Lees K.R., Weir C.J., Quinn, T., Ali, M., Hennerici, M.G. and Walters, M.R. (2009) Baseline Serum Urate and 90-Day Functional Outcomes following Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **28**, 202-203. <https://doi.org/10.1159/000226580>
- [17] Yang, Y., Zhang, Y., Li, Y., Ding, L., Sheng, L., Xie, Z. and Wen, C. (2018) U-Shaped Relationship Between Functional Outcome and Serum Uric Acid in Ischemic Stroke. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **47**, 2369-2379. <https://doi.org/10.1159/000491609>