

· 临床研究 ·

非瓣膜性心房颤动合并缺血性脑卒中患者血清尿酸水平变化及临床意义

姚丹林, 牟红梅

北京市丰台医院急诊科, 北京 100071

摘要: **目的** 通过研究非瓣膜性心房颤动(NVAF)合并缺血性脑卒中患者的血清尿酸水平,探讨血清尿酸与NVAF患者发生缺血性脑卒中风险的关系。**方法** 采用回顾性分析方法,选取2008年1月至2014年9月心内科、神经内科住院的NVAF患者229例,按有无缺血性脑卒中分为NVAF并脑卒中组97例和NVAF无脑卒中组132例;NVAF无脑卒中组进一步按照CHA2DS2-VASc评分分为NVAF低中危组60例和NVAF高危组72例。比较各组血清尿酸水平,分析其与是否发生缺血性脑卒中及无脑卒中患者危重程度的关系。**结果** NVAF并脑卒中组血清尿酸水平较NVAF无脑卒中组显著升高($P < 0.05$);NVAF高危组(CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2)血清尿酸水平较NVAF低中危组(评分 ≤ 1)显著升高($P < 0.05$);NVAF合并脑卒中组较NVAF低中危组(评分 ≤ 1)血清尿酸水平亦显著升高($P < 0.05$);Logistic回归分析显示年龄、血清尿酸水平与NVAF患者缺血性脑卒中发病显著相关($OR = 1.030, P < 0.05$; $OR = 1.005, P < 0.05$)。**结论** NVAF患者血清尿酸水平升高与缺血性脑卒中发病可能相关。

关键词: 心房颤动,非瓣膜性;脑卒中,缺血性;血清尿酸;相关性

中图分类号: R 541.7⁺5 R 743.32 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)08-1027-03

非瓣膜性心房颤动(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是临床上最常见的心律失常之一,目前发病率呈逐年增高趋势。缺血性脑卒中因发病率高、致残率高、病死率高而严重威胁人类健康。NVAF易形成左房血栓,使缺血性卒中的风险大大升高,故NVAF患者的血栓预防治疗非常重要。CHA2DS2-VASc评分作为CHADS2评分的扩展已用于NVAF患者发生缺血性脑卒中的风险评估并指导抗凝,然而进一步发现新的风险因素用于NVAF患者缺血性脑卒中的风险评估仍是当前的重要课题。近期研究表明,高尿酸血症是心血管疾病的独立危险因素,与NVAF的发病及NVAF并发血栓栓塞事件相关^[1-3]。我科对2008年1月至2014年9月就诊于北京丰台医院的229例NVAF患者的临床资料进行回顾分析,探讨高尿酸血症与NVAF患者缺血性脑卒中风险的关系,以明确高尿酸血症对预测NVAF患者并发缺血性脑卒中的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 对象 收集2008年1月至2014年9月于我院心内科、神经内科住院的NVAF和NVAF合并缺血性

脑卒中患者的临床资料,共计229例,其中男性114例,女性115例;年龄(68.7 ± 13.7)岁。入选标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)心电图或24h动态心电图证实的持续或永久心房颤动(房颤);(3)超声心动图证实的非瓣膜性心脏病;(4)缺血性脑卒中诊断符合1995年第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准。排除标准:冠心病、心脏瓣膜疾病、先天性心脏病、心肌病、肾功能衰竭、炎症性疾病、甲状腺功能亢进性心脏病、肺原性心脏病、心脏手术和服用影响尿酸代谢的药物(利尿剂、氯沙坦及抗高尿酸血症等药物)的患者。

1.2 方法 采用回顾性查阅病历的方法。资料内容包括姓名、性别、年龄、高血压、糖尿病、缺血性脑卒中史、血栓栓塞史、心功能级别、血清尿酸水平、影像学辅助检查、颈动脉粥样斑块情况,建立数据库进行分析。分组情况:根据有无合并缺血性脑卒中分为NVAF无脑卒中组132例和NVAF并缺血性脑卒中组97例;再根据CHA2DS2-VASc评分(表1:0分为低危,1分为中危, ≥ 2 为高危),将NVAF无脑卒中组分为NVAF低中危组60例(CHA2DS2-VASc评分 ≤ 1)和NVAF高危组72例(CHA2DS2-VASc评分 ≥ 2)。比较各组间的血清尿酸水平。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据分析。各计量资料经正态性及方差齐性检验,符合正态分布及方差齐性的计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多样本均数比较采用方

表 1 CHA2DS2-VASc 评分

危险因素	评分
充血性心力衰竭/左心功能不全 LVEF <40%	1
高血压	1
年龄 ≥75 岁	2
糖尿病	1
卒中/TIA/血栓形成	2
血管性疾病	1
年龄 65 ~ 74 岁	1
女性	1

差分析,两两比较采用 q 检验。计数资料用率和构成比表示,比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用二分类 Logistic 回归分析。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 一般资料 各组的性别、心功能、血管性疾病构成相近(P 均 >0.05),NVAF 并缺血性脑卒中组的年龄及高血压、糖尿病、颈动脉粥样斑块发生率显著高于 NVAF 无脑卒中组(P 均 <0.05)。见表 2。

2.2 各组血清尿酸水平 NVAF 并缺血性脑卒中组比 NVAF 无脑卒中组的尿酸水平显著升高($P < 0.05$);NVAF 低中危组血清尿酸水平明显低于 NVAF 高危组和 NVAF 合并缺血性脑卒中组(P 均 <0.05),而 NVAF 高危组与 NVAF 合并缺血性脑卒中组血清尿

表 2 各组病例临床资料 例(%)

项目	NVAF 无脑卒中组($n=132$)			NVAF 并缺血性脑卒中组($n=97$)
	总体	NVAF 低中危组($n=60$)	NVAF 高危组($n=72$)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.6 ± 14.0	54.4 ± 8.6	76.8 ± 8.3	71.9 ± 12.8 *
女性	72(54.5)	28(46.7)	44(61.1)	43(44.3)
高血压	63(47.7)	4(6.7)	59(81.9)	72(74.3) *
充血性心力衰竭/左心功能不全 LVEF <40%	20(15.2)	0	20(27.8)	13(13.4)
糖尿病	26(19.7)	5(8.3)	21(29.2)	27(27.8) *
颈动脉斑块	14(10.6)	1(1.7)	13(18.1)	39(40.2) *
血管性疾病	5(3.8)	0	5(6.9)	4(4.1)

注:与 NVAF 无脑卒中组总体比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 各组血清尿酸水平 (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清尿酸水平
NVAF 无脑卒中组	132	356.6 ± 131.1 *
NVAF 低中危组	60	319.7 ± 133.5 *
NVAF 高危组	72	387.4 ± 121.7 #
NVAF 并缺血性脑卒中组	97	402.7 ± 93.4

注:与 NVAF 并缺血性脑卒中组比较, * $P < 0.05$;与低中危组比较, # $P < 0.05$ 。

表 4 NVAF 发生缺血性脑卒中中相关因素的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误	OR	95% CI	P 值
年龄	0.250	0.010	1.030	1.00 ~ 1.05	0.04
血清尿酸	0.003	0.001	1.005	1.00 ~ 1.01	0.01

酸水平并无统计学差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 危险因素相关性分析 以性别、年龄、高血压、糖尿病、心功能级别、血清尿酸水平、颈动脉斑块等因素为自变量,以 NVAF 缺血性脑卒中为因变量,进行二分类 Logistic 回归分析,结果显示高龄、血清尿酸水平高是 NVAF 发生缺血性脑卒中的危险因素(P 均 <0.05)。见表 4。

3 讨论

尿酸作为体内嘌呤代谢的最终产物,其产生过程需要两步反应:次黄嘌呤转化为黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸,这两步反应都需要黄嘌呤氧化酶的催化^[4],尿酸水平升高反映黄嘌呤氧化酶活性增加。高尿酸血症与血管内皮功能失调、自由基产生、机体产生异常高水平炎症标志物及胰岛素抵抗相关,这可能会导致患者的心脑血管事件风险升高,尿酸已成为多种心脑血管疾病包括冠状动脉性心脏病、心力衰竭、缺血性脑卒中的重要血液标志物,与疾病的发病率和病死率密切相关^[5-8]。近年研究表明,黄嘌呤氧化酶激活可导致活性氧簇产生过多,引起心房结构重构,促进房颤发生,越来越多的证据提示高尿酸血症是房颤发生发展的独立危险因素^[9],且与房颤患者血栓栓塞发生相关^[3]。

评估 NVAF 患者发生缺血性脑卒中风险最常用的是 CHADS2 评分,2009 年 Lip 等^[10]增加了年龄 65 ~ 74 岁、血管疾病和女性三项风险因素,提出了改进的 CHA2DS2-VASc 评分法,2010 年得到欧洲心脏学会的推荐,用于指导对 NVAF 患者进行预防治疗。虽然 CHA2DS2-VASc 评分法使更多的危险因素被纳入缺血性脑卒中风险的评估,部分 CHA2DS2-VASc 评分低中危患者仍发生了缺血性脑卒中,丹麦全国性的队列研究发现 CHA2DS2-VASc 评分 0 分的患者未服用抗凝药物而每年发生缺血性脑卒中的风险为 0.64%^[4],提示更多的危险因素应被纳入评估系统,优化现行的基于 CHADS2 或 CHA2DS2-VASc 评分的卒中风险,指导抗凝治疗,可以进一步降低 NVAF 患者发生缺血性脑卒中的风险。近年来大量研究表明,一些血液标志物显示了与 NVAF 脑卒中的相关性^[11-12],而血清尿酸水平可能就是危险因素之一。

本研究表明,NVAF 合并缺血性脑卒中组年龄及高血压、糖尿病、颈动脉粥样斑块发生率显著高于 NVAF 无脑卒中组,这与 NVAF 卒中工作研究结果一致^[13]。同时,本研究发现 NVAF 并缺血性脑卒中组血清尿酸水平较 NVAF 无脑卒中组尤其是 NVAF 低中危组明显升高,Logistic 回归分析显示,在已知风险

校正后血清尿酸水平升高仍是 NVAF 并缺血性脑卒中发病的独立危险因素,与近期 Numa 及 Chao 等研究结果一致^[3,14]。Numa 等^[14]研究提示高尿酸血症可预测 CHA2DS2-VASc 评分 ≤ 1 分 NVAF 患者的血栓栓塞风险,而对 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分的 NVAF 患者无预测价值,提示血清尿酸水平有助于 CHA2DS2-VASc 评分低中危的 NVAF 患者血栓栓塞危险分层。Chao 等^[3]亦发现高尿酸血症是 NVAF 患者发生卒中的独立危险因素(危险比为 1.280),尤其是 CHA2DS2-VASc 评分为 0 分的患者。因此尿酸可能可作为在 CHA2DS2-VASc 评分分层模型基础上的标志物,用于预测 CHA2DS2-VASc 评分低中危的 NVAF 患者的卒中风险。NVAF 患者应定期根据血清尿酸水平调整抗凝策略,以降低卒中风险、改善预后。本研究为回顾性,样本例数较少,尚有待大样本的前瞻性研究进一步观察。

参考文献

[1] 马进才,邵清森,刘彤. 高尿酸血症与心房颤动相关性的研究现状[J]. 中国心血管杂志,2014,19(4):314-316.

[2] 杨颖,许嘉鸿,蒋金法. 心房颤动患者血尿酸水平的研究[J]. 国际心血管病杂志,2013,40(6):391-393.

[3] Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation-could it refine clinical risk stratification in AF? [J]. Int J Cardiol, 2014, 170(3):344.

[4] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(32):4145-4151.

[5] Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(6):633-644.

[6] George J, Struthers AD. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Ther, 2008, 26(1):59-64.

[7] Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, et al. Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes [J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9):1260-1265.

[8] Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(7):885-892.

[9] Tamariz L, Hernandez F, Bush A, et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(7):1102-1108.

[10] Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation [J]. Chest, 2010, 137(2):263-272.

[11] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study [J]. Circulation, 2009, 119(10):1363-1369.

[12] Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, et al. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47000 individuals from the general population [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(10):789-795.

[13] Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review [J]. Neurology, 2007, 69(6):546-554.

[14] Numa S, Hirai T, Nakagawa K, et al. Hyperuricemia and transesophageal echocardiographic thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation at clinically low-intermediate risk [J]. Circ J, 2014, 78(7):1600-1605.

收稿日期:2015-05-20 修回日期:2015-06-23 编辑:王国品

(上接第 1026 页)

[5] Lu Z, Scherlag BJ, Lin J, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing [J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2008, 1(3):184-192.

[6] Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats [J]. Circulation, 1995, 92(7):1954-1968.

[7] Sha Y, Scherlag BJ, Yu L, et al. Low-level right vagal stimulation: anticholinergic and antiadrenergic effects [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(10):1147-1153.

[8] Linz D, Mahfoud F, Schotten U, et al. Effects of electrical stimulation of carotid baroreflex and renal denervation on atrial electrophysiology [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2013, 24(9):1028-1033.

[9] Tai CT, Chiou CW, Wen ZC, et al. Effect of phenylephrine on focal atrial fibrillation originating in the pulmonary veins and superior ve-

na cava [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(3):788-793.

[10] Liao K, Yu L, He B, et al. Carotid baroreceptor stimulation prevents arrhythmias induced by acute myocardial infarction through autonomic modulation [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(5):431-437.

[11] Liao K, Yu L, Yang K, et al. Low-Level Carotid Baroreceptor Stimulation Suppresses Ventricular Arrhythmias during Acute Ischemia [J]. PloS One, 2014, 9(10):e109313.

[12] Kapa S, Venkatchalam KL, Asirvatham SJ. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts [J]. Cardiol Rev, 2010, 18(6):275-284.

[13] Yu L, Scherlag BJ, Li S, et al. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2011, 22(4):455-463.

收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-05-04 编辑:石嘉莹