



(OSID码)

· 前沿进展 ·

不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后关系的研究进展

王琰¹, 李伟², 杨骏², 张一丹¹

【摘要】 近几十年来, 诸多学者对血尿酸水平与缺血性脑卒中的关系进行了研究, 但研究结果仍存在一定争议; 此外, 血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后的关系存在一定性别差异, 但血尿酸水平升高与男性还是女性缺血性脑卒中发病风险升高的相关性更大目前尚不明确。本文主要综述了不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后的关系, 以期为提高临床对缺血性脑卒中患者血尿酸管理水平提供参考。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 血尿酸; 性别因素; 发病率; 综述

【中图分类号】 R 743 R 446.122 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.002

王琰, 李伟, 杨骏, 等. 不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (10): 6-9, 14. [www.syxnf.net]

WANG Y, LI W, YANG J, et al. Research progress on gender-specific relations of serum uric acid level to onset risk and prognosis of ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (10): 6-9, 14.

Research Progress on Gender-specific Relations of Serum Uric Acid Level to Onset Risk and Prognosis of Ischemic Stroke

WANG Yan¹, LI Wei², YANG Jun², ZHANG Yidan¹

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China

2. Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: LI Wei, E-mail: liwei.996@163.com

【Abstract】 There is some controversy on relationship between serum uric acid level and ischemic stroke though many scholars had conducted numerous studies in recent decades; moreover, relations of serum uric acid level to onset risk and prognosis of ischemic stroke are gender-specific, but it is not clear that whether increased serum uric acid level is more significantly correlated with increased risk of ischemic stroke in men or women. This paper reviewed the gender-specific relations of serum uric acid level to onset risk and prognosis of ischemic stroke, in order to provide a reference for improving the management effect of serum uric acid level in patients with ischemic stroke on clinic.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Serum uric acid; Sex factors; Incidence; Review

缺血性脑卒中可严重影响患者身心健康、生存质量并对患者生命安全构成威胁, 是世界范围内公共卫生负担之一, 也是发达国家人群第三大死亡原因^[1]。血尿酸水平与缺血性脑卒中、冠心病等心脑血管疾病密切相关, 但血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后的关系存在一定性别差异。有研究发现, 血尿酸具有促氧化作用, 与颈动脉粥样硬化斑块形成有关, 是缺血性脑卒中的独立危险因素^[2]; 一项针对 9 105 例中年男性的长期随访研究发现, 高尿酸血症是男性心肌梗死的独立危险因素^[3]; 一项 Meta 分析结果显示, 高尿酸血症患者血尿酸水平每增加 1 mg/dl 则冠心病死亡风险升高 12%^[4]。本文主要综述了不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后的关系, 以期为提高临床对缺血性脑卒中患者血尿酸管理水平提供参考。

1 血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险的关系

ZHONG 等^[5]通过对 1965—2016 年发表的 13 项前瞻性研究 (包括 6 项亚洲研究、5 项欧洲研究及 2 项美国研究) 进行 Meta 分析发现, 血尿酸水平升高是缺血性脑卒中的独立危险因素。国外研究表明, 高尿酸血症是缺血性脑卒中的危险因素^[6-7], 但一项针对 18~45 岁中国缺血性脑卒中患者的研究发现, 健康对照组受试者平均血尿酸水平明显高于缺血性脑卒中患者 ($P=0.023$), 提示血尿酸水平升高并不是缺血性脑卒中的危险因素, 反而可保护机体免受缺血性脑卒中侵袭^[8]。因此, 虽然多数研究证实血尿酸水平升高是缺血性脑卒中的独立危险因素, 但血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险的具体关系仍存在一定争议。

血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险存在何种性别差异? 有研究者认为, 与男性相比, 女性血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险的相关性更高: BOS 等^[9]通过对 4 385 例参与者进行随访, 最终 205 例发生缺血性脑卒中, 其中女性 132

1. 710068 陕西省西安市, 西安医学院

2. 710068 陕西省西安市, 陕西省人民医院

通信作者: 李伟, E-mail: liwei.996@163.com

例, 男性 73 例, 证实血尿酸水平升高仅是女性缺血性脑卒中的危险因素; HOLME 等^[10]进行的一项大型前瞻性研究表明, 与男性相比, 血尿酸水平升高的女性缺血性脑卒中发病风险更高; KIVITY 等^[11]通过对 9 139 例无糖尿病及心脑血管疾病病史的健康人群进行 4.8 年随访发现, 与男性相比, 女性心脑血管疾病(包括缺血性心脏病和缺血性脑卒中)的发生与血尿酸水平升高的相关性更大; HEO 等^[12]经多因素分析证实, 血尿酸水平升高仅是女性静息性脑梗死的独立危险因素。

与上述研究观点不同, 一些研究者对于血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险的性别差异提出了不同观点: STORHAUG 等^[13]进行的一项基于高加索人群的前瞻性队列研究通过对 2 696 例男性和 3 004 例女性随访 12 年, 最终 430 例发生缺血性脑卒中, 在调整血压、肾小球滤过率、尿蛋白/肌酐比值、药物摄入量及传统心血管危险因素等后发现, 血尿酸水平每升高 87 $\mu\text{mol/L}$ 则男性缺血性脑卒中发病风险升高 31%, 而血尿酸水平升高与女性缺血性脑卒中发病风险升高无关, 提示血尿酸水平升高仅是男性缺血性脑卒中的独立危险因素; JIMÉNEZ 等^[14]进行的一项包含 32 826 例女性参与者的研究表明, 血尿酸水平每升高 1 mg/dl 则女性缺血性脑卒中发病风险升高 15% [95%CI (0.03, 0.28)], 但在调整高血压等心血管危险因素后血尿酸水平升高则与女性缺血性脑卒中发病风险升高无关, 证实血尿酸水平升高不是女性缺血性脑卒中的独立危险因素; DU 等^[15]进行的一项包含 23 项病例对照研究的 Meta 分析结果显示, 发生脑梗死的 2 型糖尿病患者较未发生脑梗死的 2 型糖尿病患者血尿酸水平升高 29%, 提示血尿酸水平升高是 2 型糖尿病患者脑梗死的危险因素, 但根据性别进行的亚组分析发现, 血尿酸水平与男性 2 型糖尿病患者脑梗死发病风险呈正相关, 而血尿酸水平与女性 2 型糖尿病患者脑梗死发病风险无关; BHADRA 等^[16]通过对 50 例男性脑卒中患者进行研究发现, 血尿酸水平与男性脑卒中发病风险及脑卒中严重程度均呈正相关。血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险性别差异的参考文献汇总分析详见表 1。

2 不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中预后的关系

血尿酸水平与缺血性脑卒中预后的关系在没有进行性别分层的研究中尚存在争议: ZHANG 等^[8]通过对 585 例 18~45 岁缺血性脑卒中患者入院时血尿酸水平及出院时改良 Rankin 量表 (mRS) 评分进行研究, 较高的血尿酸水平对应较低的 mRS 评分, 血尿酸水平升高是青年缺血性脑卒中患者预后良好的独立预测因子; WANG 等^[17]于 2015 年发表的一项包含 10 研究、8 131 例缺血性脑卒中患者的 Meta 分析结果显示, 血尿酸水平升高预示着缺血性脑卒中患者更好的预后, 提示血尿酸对缺血性脑卒中患者具有一定神经保护作用; CABRERA NARANJO 等^[18]研究表明, 血尿酸水平升高或降低均与缺血性脑卒中患者预后不良有关; KARAGIANNIS 等^[19]研究发现, 血尿酸水平升高是脑卒中患者早期死亡的独立预测因子, 血尿酸水平 >7.8 mg/dl 的脑卒中患者早期病死率达 87%。

目前, 多数研究者支持血尿酸水平升高与缺血性脑卒中患者预后良好的正相关性仅存在于男性: WANG 等^[20]进行的一项包含 1 166 例缺血性脑卒中患者的回顾性研究表明, 与女性相比, 男性缺血性脑卒中患者血尿酸水平较高、预后较好, 且血尿酸水平 >237 $\mu\text{mol/L}$ 仅是男性缺血性脑卒中患者的神经保护因素, 并预示男性缺血性脑卒中患者预后良好; CHEN 等^[21]进行的一项包含 3 284 例缺血性脑卒中患者的前瞻性研究发现, 血尿酸水平升高与男性缺血性脑卒中患者预后不良 (mRS 评分 ≥ 3 分或死亡) 呈负相关 [OR=0.63, 95%CI (0.44, 0.91), $P=0.01$], 而血尿酸水平与女性缺血性脑卒中患者预后无关; LEE 等^[22]研究表明, 血尿酸水平与接受静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中患者发病后 24 h 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分及 3 个月后 mRS 评分无关, 而血尿酸水平升高与 NIHSS 评分 ≥ 15 分的接受静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中患者预后良好有关, 且这种相关性仅存在于男性。此外, ZHANG 等^[23]通过对包含 101 例接受静脉溶栓治疗的 303 例缺血性脑卒中患者进行研究, 血尿酸水平与缺血性脑卒中患者预后呈“U”型相关, 基线血尿酸水平过低 (≤ 250

表 1 血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险性别差异的参考文献汇总分析

Table 1 Summarizing analysis on references about gender-specific relationship between serum uric acid level and onset risk of ischemic stroke

作者	研究对象及主要结果	研究类型	随访时间 (年)	研究结论
BOS 等 ^[9]	Rotterdam 研究中 4 385 例参与者, 最终 205 例发生缺血性脑卒中, 其中女性 132 例, 男性 73 例	前瞻性研究	8.4	血尿酸水平升高仅是女性缺血性脑卒中的危险因素
HOLME 等 ^[10]	瑞典 417 734 例健康体检者, 最终 11 725 例发生缺血性脑卒中, 其中女性 4 918 例, 男性 6 807 例	前瞻性研究	11.8	与男性相比, 血尿酸水平升高的女性缺血性脑卒中发病风险更高
KIVITY 等 ^[11]	9 139 例无糖尿病及心脑血管疾病病史的健康人群, 最终 989 例发生缺血性心脑血管疾病, 其中女性 188 例, 男性 801 例	回顾性研究	4.8	调整年龄、肌酐水平、体质指数、收缩压等危险因素后, 与男性相比, 女性缺血性心脑血管疾病的发生与血尿酸水平升高的相关性更大
HEO 等 ^[12]	1 577 例接受颅脑 MRI 检查者, 发现 88 例静息性脑梗死, 其中女 35 例, 男 53 例	回顾性研究	-	多因素分析表明, 血尿酸水平升高仅是女性静息性脑梗死的独立危险因素
STORHAUG 等 ^[13]	2 696 例男性和 3 004 例女性, 最终 430 例发生缺血性脑卒中	前瞻性研究	12	血尿酸水平每升高 87 $\mu\text{mol/L}$ 则男性缺血性脑卒中发病风险增加 31%, 而血尿酸水平升高与女性缺血性脑卒中发病风险升高无关
JIMÉNEZ 等 ^[14]	32 826 例女性参与者, 最终 460 例发生缺血性脑卒中	回顾性研究	17	血尿酸水平升高不是女性缺血性脑卒中的独立危险因素
BHADRA 等 ^[16]	50 例男性脑卒中患者和 50 例健康对照者	回顾性研究	-	血尿酸水平与男性脑卒中发病风险及脑卒中严重程度均呈正相关

注: MRI= 磁共振成像; “-”表示无相关数据

$\mu\text{mol/L}$) 或过高 ($>380\ \mu\text{mol/L}$) 的缺血性脑卒中患者预后均较差, 而血尿酸水平介于 $316\sim 380\ \mu\text{mol/L}$ 的缺血性脑卒中患者神经功能恢复良好; 根据性别及血尿酸水平进行分层分析发现, 与血尿酸水平 $>402\ \mu\text{mol/L}$ 的男性缺血性脑卒中患者相比, 血尿酸水平介于 $279\sim 334\ \mu\text{mol/L}$ 的男性缺血性脑卒中患者预后较好 [$OR=6.10, 95\%CI(1.62, 22.93)$], 而与血尿酸水平 $>337\ \mu\text{mol/L}$ 的女性缺血性脑卒中患者相比, 血尿酸水平介于 $271\sim 337\ \mu\text{mol/L}$ 的女性缺血性脑卒中患者预后较差 [$OR=7.06, 95\%CI(1.00, 49.81)$], 提示相同的血尿酸水平可能导致不同性别缺血性脑卒中患者截然不同的预后, 因此应对不同性别缺血性脑卒中患者血尿酸水平进行区别对待、针对性管理。血尿酸水平与缺血性脑卒中预后性别差异的参考文献汇总分析详见表 2。

3 血尿酸水平升高导致缺血性脑卒中发病风险升高的可能机制

动脉粥样硬化是导致缺血性脑卒中的主要原因, 而血尿酸水平升高与动脉粥样硬化有关, 因此血尿酸水平升高可能通过影响动脉粥样硬化的发生、发展而增加缺血性脑卒中发病风险。血尿酸水平升高影响动脉粥样硬化发生、发展的可能机制包括以下 4 个方面: (1) 血尿酸水平升高促进低密度脂蛋白氧化、脂质过氧化及自由基生成, 进而导致动脉粥样硬化; (2) 血尿酸水平升高时尿酸盐易析出并沉积于血管壁, 进而影响线粒体 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换并导致 Ca^{2+} 超载、血管内膜功能损伤, 最终造成局部炎症刺激并诱发动脉粥样硬化; (3) 血尿酸水平升高易激活丝裂原活化蛋白激酶、核转录因子等细胞内信号转导系统, 造成细胞内多种因子合成增多, 继而刺激血管平滑肌细胞增殖, 而血管平滑肌细胞增殖及迁移是动脉粥样硬化形成、进展的重要环节; (4) 血尿酸水平升高可诱导炎症细胞及脂质沉积, 继而促使巨噬细胞进入内皮细胞、血管壁并产生免疫样反应, 最终刺激泡沫细胞形成并引发动脉粥样硬化斑块。此外, 血尿酸水平升高还能通过促使血小板活化、增加血小板黏附性及血液黏稠度、降低红细胞膜变形性等而导致血栓形成风险及缺血性脑卒中发病风险升高。多项研究表明, 血尿酸水平升高与高血压、高脂血症、糖尿病等有关, 而高血压、高脂血症、糖尿病等均是缺血性脑卒中的独立危险因素 [24-26]。

目前, 关于血尿酸水平升高导致不同性别缺血性脑卒中发病风险差异相关机制的研究报道较少。VLACHOPOULOS 等 [27]

研究认为, 无论男女, 新诊断的高血压患者动脉粥样硬化形成均与血尿酸水平有关, 但仅可在女性患者中观察到动脉负性波效应, 提示血管功能不同可能导致不同性别缺血性脑卒中发病风险差异; 多项研究表明, 与男性糖尿病患者相比, 女性糖尿病患者心脑血管疾病发病风险更高, 且女性血尿酸水平升高与糖尿病、代谢综合征及高血压的相关性更大, 由此推断, 女性血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险之间的关系更为密切 [11, 28-29]; BHADRA 等 [16] 研究认为, 与女性相比, 基线血尿酸水平较高的男性更易发生缺血性脑卒中; NEOGI 等 [30] 研究发现, 男性血尿酸水平越高则颈动脉粥样硬化斑块发生率越高, 而女性血尿酸水平则与颈动脉粥样硬化斑块无特定联系。此外, 还有研究表明, 男女雌激素水平不同也可能与不同性别缺血性脑卒中发病风险存在差异有关, 但具体机制还需进一步探讨 [5]。

4 尿酸的神经保护作用

尿酸具有一定抗氧化作用及神经保护作用, 其作用机制主要包括以下 3 个方面: (1) 尿酸与抗氧化剂协同而发挥抗氧化作用, 清除自由基; (2) 一定浓度的尿酸可拮抗脂质过氧化反应; (3) 尿酸可与超氧化氮反应而生成稳定的一氧化氮供体, 进而减少超氧化氮介导的组织损伤。此外, 尿酸还可以改善神经发育及功能, 进而发挥神经保护作用。

目前, 血尿酸水平导致不同性别缺血性脑卒中患者预后存在差异的原因尚不明确。LEE 等 [22] 等研究认为, 由于基线血尿酸水平较高的男性发生缺血性脑卒中时尿酸会发挥更大的神经保护作用, 因此血尿酸水平升高与缺血性脑卒中预后良好呈正相关的现象常存在于男性; KAPRAL 等 [31] 研究认为, 女性缺血性脑卒中患者预后不良与其入院时功能状态较差及较男性更易遭受丧偶事件及独居有关; DI CARLO 等 [32] 研究表明, 女性脆弱的天性导致其易受外界因素干扰而造成预后不良, 而这些原因或许会在某些方面抵消血尿酸水平对女性缺血性脑卒中患者的神经保护作用。

5 外源性尿酸治疗

URICO-ICTUS 研究是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照 (1: 1) 试验, 该试验将 206 例女性和 205 例男性缺血性脑卒中患者随机分为尿酸治疗组和安慰剂组, 结果显示, 尿酸治疗组患者 90 d 预后良好率较安慰剂组增加 1 倍, 且这种现象仅限于女性患者, 提示外源性尿酸治疗对缺血性脑卒

表 2 血尿酸水平与缺血性脑卒中预后性别差异的参考文献汇总分析

Table 2 Summarizing analysis on references about gender-specific relationship between serum uric acid level and prognosis of ischemic stroke

作者	研究对象	随访时间(月)	预后良好判断标准	预后不良判断标准
WANG 等 [20]	1 166 例缺血性脑卒中患者, 其中女 435 例, 男 731 例	12	mRS 评分 ≤ 1	mRS 评分 ≥ 2 分
CHEN 等 [21]	3 284 例缺血性脑卒中患者, 其中女 1 195 例, 男 2 089 例	3	-	mRS 评分 ≥ 3 分或死亡
LEE 等 [22]	218 例接受静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中患者, 其中女 94 例, 男 124 例	3	基线 NIHSS 评分 <8 分对应 mRS 评分 = 0 分; 基线 NIHSS 评分 8-14 分对应 mRS 评分 ≤ 1 分; - 基线 NIHSS 评分 ≥ 15 分对应 mRS 评分 ≤ 2 分	-
ZHANG 等 [23]	包含 101 例接受静脉溶栓治疗的缺血性脑卒中患者 303 例, 其中女 102 例, 男 201 例	3	mRS 评分 <2 分	mRS 评分 ≥ 2 分

注: mRS=改良 Rankin 量表, NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表; “-”表示未提及

中患者预后的影响也存在性别差异^[33]。

6 小结与展望

综上所述,基于性别差异的研究均表明血尿酸水平升高与缺血性脑卒中发病风险升高呈正相关,但血尿酸水平升高与男性还是女性缺血性脑卒中发病风险升高的相关性更大、男性还是女性缺血性脑卒中患者需更加严格地控制血尿酸水平目前尚存在争议;由于血尿酸水平升高与男性缺血性脑卒中患者预后良好更为密切相关,因此男性缺血性脑卒中患者血尿酸水平升高是被允许的,甚至是有益的,但目前关于不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后关系的研究数量相对有限且研究结果尚存在一定争议,因此今后仍需更多、更深入的研究进一步探讨不同性别血尿酸水平与缺血性脑卒中发病风险及预后的具体关系,以更好地指导临床针对不同性别缺血性脑卒中高危人群及患者血尿酸水平进行有效管理。

参考文献

- [1] POISSON S N, JOHNSTON S C, JOSEPHSON S A. Urinary tract infections complicating stroke mechanisms, consequences, and possible solutions [J]. *Stroke*, 2010, 41 (4): e180-184. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576413.
- [2] FALSETTI L, CAPECI W, TARQUINIO N, et al. Serum Uric Acid, Kidney Function and Acute Ischemic Stroke Outcomes in Elderly Patients: a Single-Cohort, Perspective Study [J]. *Neurol Int*, 2017, 9 (1): 6920. DOI: 10.4081/ni.2017.6920.
- [3] KRISHNAN E, SVENDSEN K, NEATON J D, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (10): 1104-1110. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1104.
- [4] KIM S Y, GUEVARA J P, KIM K M, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010, 62 (2): 170-180. DOI: 10.1002/acr.20065.
- [5] ZHONG C, ZHONG X, XU T, et al. Sex-Specific Relationship Between Serum Uric Acid and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (4). pii: e005042. DOI: 10.1161/JAHA.116.005042.
- [6] 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.
- [7] KOTWAL S K, SINGH J B, MAHAJAN S, et al. Serum Uric Acid Levels in Patients with Acute Stroke [J]. *Jk Science*, 2015, 17 (4): 192-195.
- [8] ZHANG B, GAO C, YANG N, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke? [J]. *BMC Neurology*, 2010, 10 (1): 82. DOI: 10.1186/1471-2377-10-82.
- [9] BOS M J, KOUDSTAAL P J, HOFMAN A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study [J]. *Stroke*, 2006, 37 (6): 1503-1507. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4.
- [10] HOLME I, AASTVEIT A H, HAMMAR N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure in 417734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS) [J]. *J Intern Med*, 2009, 266 (6): 558-570. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
- [11] KIVITY S, KOPEL E, MAOR E, et al. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults [J]. *Am J of Cardiol*, 2013, 111 (8): 1146-1151.
- [12] HEO S H, LEE S H. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 297 (1): 6-10. DOI: 10.1016/j.jns.2010.07.007.
- [13] STORHAUG H M, NORVIK J V, TOFT I, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13 (1): 115. DOI: 10.1186/1471-2261-13-115.
- [14] JIMÉNEZ M C, CURHAN G C, CHOI H K, et al. Plasma uric acid concentrations and risk of ischaemic stroke in women [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23 (7): 1158-1164. DOI: 10.1111/ene.12998.
- [15] DU L, MA J, ZHANG X. Higher Serum Uric Acid May Contribute to Cerebral Infarction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis [J]. *J Mol Neurosci*, 2017, 61 (1): 25-31. DOI: 10.1007/s12031-016-0848-y.
- [16] BHADRA J, MAHOR D S, SETH S, et al. Uric acid in men with acute stroke [J]. *IJIMS*, 2015, 2 (5): 146-152.
- [17] 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. DOI: 10.1007/s12035-015-9134-1.
- [18] CABRERA NARANJO F H, SAAVEDRA SANTANA P, GONZÁLEZ HERNÁNDEZ A, et al. Hyperuricaemia as a prognostic factor for acute ischaemic stroke [J]. *Neurologia*, 2018. pii: S0213-4853 (18) 30034-3. DOI: 10.1016/j.nrl.2018.01.012.
- [19] KARAGIANNIS A, MIKHAILIDIS D P, TZIOMALOS K, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke [J]. *Circ J*, 2007, 71 (7): 1120-1127. DOI: 10.1253/circj.71.1120.
- [20] WANG Y F, LI J X, SUN X S, et al. High serum uric acid levels are a protective factor against unfavourable neurological functional outcome in patients with ischaemic stroke [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46 (5): 1826-1838. DOI: 10.1177/0300060517752996.
- [21] CHEN L H, ZHONG C, XU T, et al. Sex-specific Association Between Uric Acid and Outcomes After Acute Ischemic Stroke: A Prospective Study from CATIS Trial [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38351. DOI: 10.1038/srep38351.
- [22] LEE S H, HEO S H, KIM J H, 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. DOI: 10.1159/000355020.
- [23] ZHANG X, HUANG Z C, LU T S, et al. Prognostic Significance of Uric Acid Levels in Ischemic Stroke Patients [J]. *Neurotox Res*, 2016, 29 (1): 10-20. DOI: 10.1007/s12640-015-9561-9.

(下转第14页)

- [30] SPADARO S, GRASSO S, MAURI T, et al. Can diaphragmatic ultrasonography performed during the T-tube trial predict weaning failure? The role of diaphragmatic rapid shallow breathing index [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 305. DOI: 10.1186/s13054-016-1479-y.
- [31] KNISELY A S, LEAL S M, SINGER D B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs [J]. *J Pediatr*, 1988, 113 (6): 1074-1077. DOI: 10.1016/s0022-3476 (88) 80585-7.
- [32] WATSON A C, HUGHES P D, LOUISE HARRIS M, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005.
- [33] HAJJEJ Z, MEDDEB B, SELAMI W, et al. Effects of levosimendan on cellular metabolic alterations in patients with septic shock: A randomized controlled pilot study [J]. *Shock*, 2017, 48 (3): 307-312. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000851.
- [34] 李晶, 杨杰, 王晓英, 等. 小剂量左西孟旦对老年脓毒症患者死亡率和器官功能的影响[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21 (12): 1373-1376. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201812012.
- [35] WANG X, LI S K. Effect of small-dose levosimendan on mortality rates and organ functions in Chinese elderly patients with sepsis [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 917-921. DOI: 10.2147/CIA.S136355.
- [36] ABDELRAHMAN A M, AL SULEIMANI Y, SHALABY A, et al. Effect of levosimendan, a calcium sensitizer, on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 232-238. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.02.006.
- [37] LANNEMYR L, RICKSTEN S E, RUNDQVIST B, et al. Differential Effects of Levosimendan and Dobutamine on Glomerular Filtration Rate in Patients With Heart Failure and Renal Impairment: A Randomized Double-Blind Controlled Trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (16): e008455. DOI: 10.1161/JAHA.117.008455.
- [38] ZANGRILLO A, ALVARO G, BELLETTI A, et al. Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32 (5): 2152-2159. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.02.039.
- (收稿日期: 2019-08-15; 修回日期: 2019-10-18)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第9页)

- [24] CICERO A F, ROSTICCI M, FOGACCI F, et al. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 37: 38-42. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.026.
- [25] ZHANG Q B, ZHU D, WEN Z, et al. High Levels of Serum Uric Acid, Cystatin C and Lipids Concentration and their Clinical Significance in Primary Gouty Arthritis Patients [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2019, 15 (2): 141-145. DOI: 10.2174/1573397114666180705095625.
- [26] KRISHNAN E, PANDYA B J, CHUNG L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176 (2): 108-116. DOI: 10.1093/aje/kws002.
- [27] VLACHOPOULOS C, XAPLANTERIS P, VYSSOULIS G, et al. Association of serum uric acid level with aortic stiffness and arterial wave reflections in newly diagnosed, never-treated hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24 (1): 33-39. DOI: 10.1038/ajh.2010.111.
- [28] BABIO N, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M A, ESTRUCH R, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25 (2): 173-180. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.006.
- [29] BARRETT-CONNOR E L, COHN B A, WINGARD D L, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study [J]. *JAMA*, 1991, 265 (5): 627-631.
- [30] NEOGI T, ELLISON R C, HUNT S, et al. Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36 (2): 378-384. DOI: 10.3899/jrheum.080646.
- [31] KAPRAL M K, FANG J, HILL M D, et al. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the Registry of the Canadian Stroke Network [J]. *Stroke*, 2005, 36 (4): 809-814. DOI: 10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5.
- [32] DI CARLO A, LAMASSA M, BALDERESCHI M, et al. Sex Differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry [J]. *Stroke*, 2003, 34 (5): 1114-1119.
- [33] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009960.
- (收稿日期: 2019-06-03; 修回日期: 2019-10-09)
(本文编辑: 鹿飞飞)