

· 临床研究 ·

血清尿酸水平在血管性痴呆中的风险预测

倪克俭

(上海市杨浦区控江社区卫生服务中心全科, 上海 200093)

【摘要】目的 评估血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值。**方法** 回顾性选取2020年6月至2021年5月上海市杨浦区控江社区卫生服务中心收治的血管性痴呆患者47例(观察组)和同期健康志愿者46名(对照组)。血管性痴呆的严重程度通过临床痴呆评定量表(CDR)进行评定。采用SPSS 24.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。采用二元logistic回归分析法分析患者血管性痴呆的危险因素,通过Spearman相关性分析测定血清尿酸水平与CDR评分的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值。**结果** 与对照组比较,观察组患者的血清尿酸水平显著增高[(314.03±118.49)和(228.20±65.24) mmol/L, $P<0.01$]。血清尿酸水平与CDR评分呈正相关($r=0.797$, $P<0.01$)。患者血清尿酸水平($OR=1.025$, $P=0.000$, 95% CI 1.014~1.036)和颈总动脉内膜中层的厚度($OR=0.055$, $P=0.003$, 95% CI 0.008~0.369)是影响患者血管性痴呆的危险因素。血清尿酸对血管性痴呆具有一定的预测价值,ROC曲线下面积为0.768,最佳截断点为284.52 mmol/L,灵敏度为53.29%,特异度为91.31%。**结论** 血清尿酸水平可作为血管性痴呆的预测指标,且与血管性痴呆的严重程度正相关。

【关键词】 血清尿酸;血管性痴呆;临床痴呆评定量表

【中图分类号】 R749.13

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.061

Predictive value of serum uric acid level in risk for vascular dementia

NI Ke-Jian

(Department of General Practice, Kongjiang Community Health Service Center of Yangpu District, Shanghai 200093, China)

【Abstract】Objective To evaluate the predictive value of serum uric acid level for vascular dementia. **Methods** A total of 47 patients with vascular dementia treated in our health service center from June 2020 to May 2021 were enrolled in this retrospective study and assigned into the observation group, and another 46 healthy volunteers subjected during the same period served as control group. The severity of dementia was assessed with the clinical dementia rating (CDR) scale. SPSS statistics 24.0 was used to perform the statistical analysis. Student's t test or χ^2 -square test was employed for intergroup comparison depending on different data types. Binary logistic regression analysis was adopted to analyze the risk factors of vascular dementia, and Spearman correlation analysis was performed to analyze the correlation of serum uric acid level and CDR score. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to assess the predictive value of the serum uric acid level for vascular dementia. **Results** The serum uric acid level was significantly higher in the observation group than the control group [(314.03±118.49) vs (228.20±65.24) mmol/L; $P<0.01$]. Serum uric acid level was positively correlated with CDR score ($r=0.797$, $P<0.01$). Serum uric acid level ($OR=1.025$, $P=0.000$, 95% CI 1.014–1.036) and carotid intima media thickness ($OR=0.055$, $P=0.003$, 95% CI 0.008–0.369) were risk factors for vascular dementia. ROC curve analysis revealed that the serum uric acid level (cut-off value = 284.52 mmol/L, sensitivity = 53.29%, specificity = 91.31%) was a predictor of vascular dementia with an area under the curve of 0.768. **Conclusion** Serum uric acid level can be used as a predictive indicator for vascular dementia, and is positively correlated with its severity.

【Key words】 serum uric acid; vascular dementia; clinical dementia rating

Corresponding author: NI Ke-Jian, E-mail: nikejian99@163.com

血管性痴呆是仅次于阿尔茨海默氏症的第二大常见痴呆类型^[1],该病是一种由脑血流减少和神经血管损伤引起的进行性神经认知临床综合征^[2]。尽管随着预期寿命的延长,血管性痴呆相关的认知障碍在全球普遍存在,但其诊断和治疗缺乏快速简

易的诊断标准和有效的治疗方法。临床诊断主要基于影像学 and 神经心理学标准,缺乏特异性的生化标志物^[3]。因此,寻找用于诊断血管性痴呆的生化指标对于血管性痴呆的诊断和治疗至关重要。尿酸是嘌呤核苷酸代谢的最终产物,主要在肝、肠和血管内

皮中合成^[4]。其主要以尿酸盐的形式存在,通过尿液排出,在人体血液中的溶解度较低^[5]。多项研究表明,血管性痴呆患者的血尿酸水平显著高于正常对照组^[6,7],且血尿酸水平与血管性痴呆严重程度存在相关性^[8,9]。但血清尿酸水平在血管性痴呆方面的诊断价值尚不清楚。因此,本研究旨在探索血清尿酸水平与血管性痴呆严重程度的相关性及对血管性痴呆的预测价值,以期对血管性痴呆的诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2020 年 6 月至 2021 年 5 月于上海市杨浦区控江社区卫生服务中心收治的 47 例血管性痴呆患者(观察组),以探索血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值。纳入标准:(1)经中华医学会神经病学分会制定的血管性痴呆诊断标准确诊为血管性痴呆^[10,11];(2)临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分 ≥ 2 分。排除标准:(1)患有其他痴呆类型疾病;(2)合并其他重要器官严重疾病;(3)合并其他神经和精神疾病。选取同时期 46 名健康人群作为对照组。本研究已获得所有患者的知情同意。

1.2 方法

基于患者电子档案回顾性收集患者年龄、性别及受教育程度等基本信息。

血管性痴呆的严重程度采用 CDR 进行评定^[12]。CDR 评分:0 分代表无痴呆;0.5 分代表疑似痴呆;1 分代表轻度痴呆;2 分代表中度痴呆;3 分代表重度痴呆。CDR 评定需在患者入院 3 d 内由专科医师进行。

患者颈动脉测定采用西门子彩色多普勒超声仪(SEQUOIA-512)进行。以患者两侧颈动脉分叉近端 1 cm 处颈总动脉内膜中层的厚度(carotid intima media thickness, IMT)的平均值作为颈总动脉 IMT 值。根据颈动脉硬化程度将血管性痴呆患者分为正常组($IMT \leq 0.9$ mm)、增厚组(0.9 mm $<IMT < 1.2$ mm)和斑块组($IMT \geq 1.2$ mm)。

观察组患者于入院第 2 天清晨在空腹状态下抽取静脉血 2 ml,对照组健康人群于清晨空腹状态下抽取 2 ml 静脉血。通过罗氏 Cabas c501 全自动生化仪检测血液中的尿酸水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析。计量资料用均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 检验进行相关性分析筛选可能影响患者血管性痴呆的危险因素,采用二元 logistic 回归模型

进行估计和计算危险因素 OR 和 95%CI。通过构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

观察组共纳入血管性痴呆患者 47 例,其中男性 27 例(57.45%),女性 20 例(42.55%);年龄 67~90 (81.28 $\pm$ 4.80)岁。对照组共纳入健康人群 46 名,其中男性 28 名(60.87%),女性 18 名(39.13%);年龄 68~89 (80.22 $\pm$ 4.85)岁。对照组与观察组在性别、年龄和受教育程度方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1)。

表 1 2 组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between two groups			
Item	Observation group ($n=47$)	Control group ($n=46$)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	81.28 $\pm$ 4.80	80.22 $\pm$ 4.85	0.953
Gender [$n(\%)$]			0.737
Male	27 (57.45)	28 (60.87)	
Female	20 (42.55)	18 (39.13)	
Level of education [$n(\%)$]			0.571
Elementary school or below	26 (55.31)	18 (39.13)	
Middle school	14 (29.79)	18 (39.13)	
High school	5 (10.64)	7 (15.22)	
College or above	2 (4.26)	3 (6.52)	

2.2 观察组与对照组血清尿酸水平的比较

观察组平均血清尿酸水平为(314.03 $\pm$ 118.49) mmol/L,显著高于对照组(228.20 $\pm$ 65.24) mmol/L,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 血管性痴呆的危险因素分析

二元 logistic 分析结果显示:尿酸值和 IMT 值是影响患者血管性痴呆的危险因素($P < 0.01$;表 2)。

表 2 血管性痴呆的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of vascular dementia			
Baseline characteristics	OR	95%CI	P value
Age	0.952	0.844–1.073	0.418
Gender	0.415	0.115–1.503	0.181
Level of education	0.687	0.443–1.066	0.094
Blood uric acid level	1.025	1.014–1.036	0.000
IMT value	0.055	0.008–0.369	0.003

IMT: carotid intima media thickness.

2.4 血清尿酸水平与血管性痴呆严重程度的相关性

血管性痴呆的严重程度采用 CDR 评分进行评定(表 3)。Spearman 相关性分析结果显示,血管性

痴呆患者的血清尿酸水平与 CDR 评分呈正相关 ($r=0.797, P<0.01$)。

表 3 2 组患者的 CDR 评分分布情况

Table 3 Distribution of CDR scores in two groups
[*n* (%)]

Group	<i>n</i>	0 points	0.5 points	1 points	2 points	3 points
Observation	47	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	14(29.79)	33(70.21)
Control	46	37(80.43)	8(17.39)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)

CDR: clinical dementia rating.

2.5 血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值

ROC 曲线分析结果显示,血清尿酸水平是可以用于预测血管性痴呆的因子,曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.768,血清尿酸水平预测血管性痴呆的最佳截断点为 284.52 mmol/L,其灵敏度和特异度分别为 53.29%和 91.31%(图 1)。

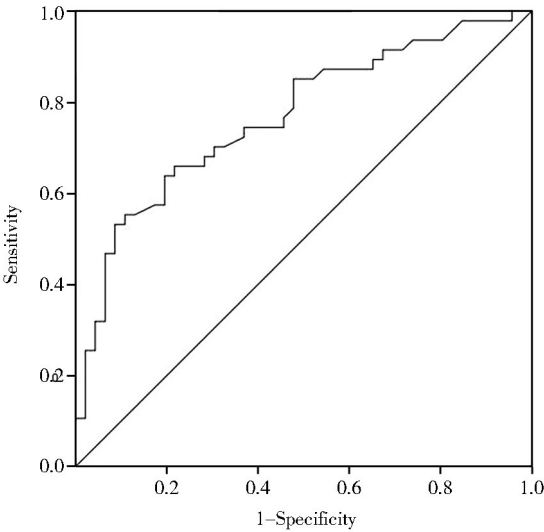


图 1 血清尿酸水平预测血管性痴呆的受试者工作特征曲线
Figure 1 Receiver operating characteristic curve of serum uric acid levels for vascular dementia

3 讨论

血管性痴呆是一种多发于老年人群(年龄>65岁)且与脑血管性损伤直接相关的显著认知障碍^[13]。流行病学数据显示,年龄是痴呆的主要危险因素,其次是常见的血管危险因素,如高血压、糖尿病、吸烟、心房颤动和卒中史^[14]。该病表现形式多样,疾病进展不可预测,对老年患者的身体健康与生命安全造成了严重的威胁。目前血管性痴呆的诊断主要通过全面的病史和体格检查,包括认知能力的测量^[15]。考虑到血管性痴呆病因的复杂性,目前的诊断手段尚不精确。因此,开发新的血管性痴呆诊断方法对于早期治疗和控制疾病进程至关重要。尿

酸是嘌呤代谢的产物,主要以尿液形式排出^[16]。当尿酸产出高于排泄时,会导致尿酸异常,从而引起多种慢性疾病的发生^[17]。尽管多项研究表明,血管性痴呆患者的血尿酸水平显著高于正常对照组^[6,7],且血尿酸水平与血管性痴呆严重程度存在相关性^[8,9],但其在血管性痴呆方面的诊断价值尚不清楚。因此,本研究旨在探讨血清尿酸水平在血管性痴呆诊断方面的预测价值。

血管性痴呆的发生可能涉及多种病理机制,其中氧化应激和脂质氧化在血管性痴呆的形成中起着关键作用^[18]。有证据表明血管性痴呆患者的血浆抗氧化剂水平较低,而低水平的抗氧化剂可能使个体更容易受到氧化应激^[19]。另有研究发现血管性痴呆患者的认知功能损害是由患者脑内氧自由基的生成与其自身的清除系统之间的动态平衡被破坏导致的^[20]。在高尿酸血症中,尿酸水平的增加往往伴随着活性氧的过量产生,因此当尿酸被内皮细胞吸收时,氧化损伤增加^[21]。与上述研究一致,本研究发现血管性痴呆患者的血清尿酸水平显著高于健康人群。

血管性痴呆以性格、言语、认知、记忆、注意力、行为、判断和逻辑推理等方面的精神消退或消失为主要表现^[22]。CDR 是评定血管性痴呆严重程度的常用工具之一^[23]。该评估量表主要在六个认知和功能域对患者的认知功能进行评估,包括记忆力、定向力、判断与解决问题能力、社会事务能力、家庭和个人爱好及个人生活自理能力^[24]。本研究相关性分析结果显示,血管性痴呆患者的血清尿酸水平与 CDR 评分呈正相关,提示高血清尿酸水平可能与更为严重的血管性痴呆症状相关。此外,ROC 曲线分析结果显示,血清尿酸水平是可以用于预测血管性痴呆的因子,血清尿酸水平预测血管性痴呆的最佳截断点为 284.52 mmol/L,灵敏度和特异度分别为 53.29%和 91.31%。以上结果提示血清尿酸水平可

作为血管性痴呆的预测指标。

本研究存在一些局限性。首先,该研究为单中心进行的回顾性研究,具有一定的临床局限性。其次,样本量较小,可能具有一定的统计偏倚。此外,本研究未分析血管性痴呆的常规危险因素,如糖尿病、高血压、抽烟及饮酒等。最后,受样本量限制,未探索血清尿酸水平对不同严重程度血管性痴呆的预测价值。因此,未来我们将开展多中心、大样本量研究以进一步验证上述结果。

综上,本研究首次证明了血清尿酸水平对血管性痴呆的预测价值,且血清尿酸水平随血管性痴呆严重程度的增加而升高。该结果提示在对血管性痴呆进行诊断时,建议通过血清尿酸水平辅助诊断。

【参考文献】

- [1] Jiang W, Gong L, Liu F, *et al.* Stem cells and vascular dementia: from basic science to the clinic[J]. *Cell Tissue Bank*, 2020, 21(3): 349–360. DOI: 10.1007/s10561-020-09829-0.
- [2] Sinha K, Sun C, Kamari R, *et al.* Current status and future prospects of pathophysiology-based neuroprotective drugs for the treatment of vascular dementia[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(4): 793–799. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.01.003.
- [3] Llorens F, Hermann P, Villar-Piqué A, *et al.* Cerebrospinal fluid lipocalin 2 as a novel biomarker for the differential diagnosis of vascular dementia[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 619. DOI: 10.1038/s41467-020-14373-2.
- [4] El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: a review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 487–493. DOI: 10.1016/j.jare.2017.03.003.
- [5] Tian TT, Li H, Chen SJ, *et al.* Serum uric acid as an independent risk factor for the presence and severity of early-onset coronary artery disease: a case-control study[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 1236837. DOI: 10.1155/2018/1236837.
- [6] 黄德弘, 刘孟洲. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血脂、血糖及尿酸水平的变化[J]. *广东医学*, 2013, 34(4): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.04.033.
Huang DH, Liu MY. Changes in blood lipid, blood glucose and uric acid levels in patients with Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Guangdong Med Coll*, 2013, 34(4): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2013.04.033.
- [7] 戴蓉芳, 徐明然, 冯月英, 等. 晚发型阿尔茨海默病和血管性痴呆老年患者血清同型半胱氨酸, 尿酸以及氧化应激水平分析[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(9): 4. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.017.
Dai RF, Xu MR, Feng YY, *et al.* Analysis of serum homocysteine, uric acid and oxidative stress in elderly patients with late-onset Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *J Med Res*, 2018, 47(9): 4. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.09.017.
- [8] 吴平, 全亚萍, 王念. 血尿酸在血管性痴呆患者中的临床诊疗价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(9): 3. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.09.250.
Wu P, Quan YP, Wang N. Clinical value of serum uric acid in patients with vascular dementia[J]. *Chin J Pract Neurol Dis*, 2018, 21(9): 3. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.09.250.
- [9] 张会明, 李佳. 血管性痴呆伴 H 型高血压患者血尿酸水平与认知障碍的相关性研究[J]. *中国老年保健医学*, 2019, 17(5): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.05.009.
Zhang HM, Li J. Correlation between serum uric acid level and cognitive impairment in patients with vascular dementia and H-type hypertension[J]. *Chin J Geriatr Care*, 2019, 17(5): 4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2671.2019.05.009.
- [10] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会, 《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019 年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(35): 2737–2744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.
Cognitive Impairment Committee of Neurology Branch of Chinese Medical Doctor Association, Compilation Group of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Vascular Cognitive Impairment in China. Guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment in China in 2019[J]. *Chin Med J*, 2019, 99(35): 2737–2744. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.
- [11] Skrobot OA, Black SE, Chen C, *et al.* Further standardization of diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines of the Consensus Study Group on Classification of Vascular Cognitive Impairment[J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2018, 26(4): 241–250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2018.04.001.
- [12] Viscogliosi G, Ettorre E, Chiriac IM. Dementia correlates with anticoagulation underuse in older patients with atrial fibrillation[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2017, 72: 108–112. DOI: 10.1016/j.archger.2017.05.014.
- [13] Bir SC, Khan MW, Javalkar V, *et al.* Emerging concepts in vascular dementia: a review[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105864. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864.
- [14] Barbay M, Taillia H, Nedelec-Ciceri C, *et al.* Vascular cognitive impairment: advances and trends[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2017, 173(7–8): 473–480. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.06.009.
- [15] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的血管性痴呆筛查和诊断框[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(1): 7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.003.
Tian JZ, Xie HG, Xie F, *et al.* Screening and diagnosis frame for vascular dementia suitable for Chinese population[J]. *Chin J Int Med*, 2019, 58(1): 7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.01.003.
- [16] 罗昭康, 崔晓慧, 张晓燕. 肾脏尿酸转运体的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(3): 5. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2019.03.015.
Luo SK, Cui XH, Zhang XY. Research progress of renal uric acid transporter[J]. *Prog Physiol Sci*, 2019, 50(3): 5. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2019.03.015.
- [17] Kutzing MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(1): 1–7. DOI: 10.1124/jpet.107.129031.
- [18] Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, *et al.* Hypercholesterolaemia and vascular dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(14): 1561–1578. DOI: 10.1042/CS20160382.
- [19] Dantoine TF, Debord J, Merle L, *et al.* Paraoxonase 1 activity: a new vascular marker of dementia? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977: 96–101. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04802.x.
- [20] 胡紫薇, 胡可, 周俊杰, 等. 血管性痴呆的康复治疗研究进展[J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41(7): 5.
Hu ZW, Hu K, Zhou JJ, *et al.* Research progress in rehabilitation treatment of vascular dementia[J]. *J Gannan Med Coll*, 2021, 41(7): 5.
- [21] Wang J, Wang Y, Li X, *et al.* Serum uric acid is associated with disease severity and may predict clinical outcome in patients of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in Chinese: a single-center retrospective study[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 272. DOI: 10.1186/s12890-020-01309-1.
- [22] 张虹, 赵凌, 郑重, 等. 头电针对血管性痴呆患者认知功能改善的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2006, 21(9): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1727.2006.09.015.
Zhang H, Zhao L, Zheng Z, *et al.* Clinical study on cognitive function improvement of patients with vascular dementia by scalp electroacupuncture[J]. *Chin J Traditional Chin Med*, 2006, 21(9): 3. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1727.2006.09.015.
- [23] 白静, 李宇辉. 血管性痴呆患者血清尿酸及胆红素水平与认知功能损伤之间的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(6): 5. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.06.023.
Bai J, Li YH. Relationship between serum uric acid and bilirubin levels and cognitive impairment in patients with vascular dementia[J]. *Chin J Pract Neurol Dis*, 2020, 23(6): 5. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.06.023.
- [24] Lowe DA, Balsis S, Miller TM, *et al.* Greater precision when measuring dementia severity: establishing item parameters for the Clinical Dementia Rating Scale[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(2): 128–134. DOI: 10.1159/000341731.

(编辑: 温玲玲)