

本文引用: 陈尔汉, 夏凤娟, 程艳华, 等. 血尿酸水平在出血转化发生机制中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(11): 930-934. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.11.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-11-0930-05

血尿酸水平在出血转化发生机制中的作用研究进展

陈尔汉, 夏凤娟, 程艳华, 汤永红

(南华大学附属南华医院神经内科, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 汤永红, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。南华大学附属南华医院院长、临床研究所所长。中国研究型医院学会睡眠障碍专业委员会副主任委员、中国神经变性病专业委员会常委、湖南省睡眠研究会理事长、湖南省神经退行性疾病临床研究中心主任、湖南省神经科学学会副理事长、湖南省康复医学会副会长、湖南省心理卫生学会副理事长、湖南省神经内科专业委员会副主任委员、湖南省卒中联盟副主席。主要从事脑血管病的基础与临床、神经退行性疾病与睡眠障碍、神经干细胞移植等方面的研究。主持和参与了多项脑血管疾病防治、神经退行性病变及相关疾病协同创新工程等省级重大专项。发表学术论文 80 余篇, 主编与协编专著及教材 10 多部。



[摘要] 血尿酸在机体内具有抗氧化和促氧化的双重生理特性。出血转化是急性缺血性脑卒中常见的并发症, 其发生严重影响患者的预后。出血转化的发生与氧化应激、病理性炎症反应、血脑屏障破坏及阿替普酶溶栓等密切相关。大量研究表明, 血尿酸通过多种途径影响了出血转化的发生与发展。文章对近年相关研究进行综述, 为出血转化的防治提供参考。

[关键词] 出血转化; 血尿酸; 急性缺血性脑卒中; 发生机制

[中图分类号] R743.32; R54

[文献标识码] A

Research progress on the role of serum uric acid level in the pathogenesis of hemorrhagic transformation

CHEN Erhan, XIA Fengjuan, CHENG Yanhua, TANG Yonghong

(Department of Neurology, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[ABSTRACT] Serum uric acid plays dual role in physiological conditions. Hemorrhagic transformation (HT) is a common complication of acute ischemic stroke, which deteriorates the prognosis of ischemic stroke. The pathogenesis of hemorrhagic transformation is closely related to oxidative stress, inflammatory cascade, destruction of blood-brain barrier and alteplase thrombolysis. Many previous studies have shown that serum uric acid affects the occurrence and development of hemorrhagic transformation through a variety of ways. The aim of this article is to systematically review relevant research to improve the prognosis of hemorrhagic transformation.

[KEY WORDS] hemorrhagic transformation; serum uric acid; acute ischemic stroke; pathogenesis

出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是指急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)后梗死区内出现继发性出血的现象。HT是AIS自然病程中的一部分,也是静脉溶栓治疗后常见的并发症^[1]。尿酸在人体血液中含量较高,其具有抗氧化

及促氧化的双重特性,是机体维持氧化还原平衡机制中的关键一环^[2]。近年来,血尿酸水平与HT的关系受到持续关注,本文旨在探讨血尿酸水平在HT发生机制中的作用研究进展,为HT的防治提供有价值的参考。

[收稿日期] 2022-03-30

[修回日期] 2022-08-27

[基金项目] 湖南省科技创新重点工程项目(2020SK1012);南华大学一般指导项目(南华科发[2019]02)

[作者简介] 陈尔汉, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病的防治, E-mail: 819456265@qq.com。通信作者汤永红, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病的防治, E-mail: tyh6246@163.com。

1 尿酸的生理作用

尿酸是机体内外源性嘌呤代谢的终产物,其大量存在于人体血液和组织中,血液中可溶解的最高浓度约为 416 $\mu\text{mol/L}$ 。生理浓度的尿酸有抗细胞衰老、增加肠道免疫力、保护关节软骨等多种生理作用^[3-5]。一方面,尿酸是人体血液中重要的抗氧化剂之一,其含量远高于血液中维生素 C、胡萝卜素等其他抗氧化剂,它在生理情况下通过结合活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成尿囊素,调节机体内超氧化物歧化酶活性及抑制各类炎症因子等多种途径起到抗氧化的作用^[6-8],维持人体氧化还原的动态平衡。另一方面,嘌呤代谢产生尿酸的过程中会产生大量 ROS^[9],继而造成无菌性炎症并促进氧化应激;当尿酸含量高于其物理溶解度时,过高的尿酸产生的单钠尿酸盐晶体也会导致 ROS 生成过多^[10]。尿酸通过介导 ROS 与颅内动脉狭窄之间存在“U”型关联,低尿酸水平($\leq 228 \mu\text{mol/L}$)与高尿酸水平($\geq 468 \mu\text{mol/L}$)均是颅内动脉狭窄的危险因素^[11],因此其与缺血性脑卒中的发生存在密切联系。

2 出血转化的发生机制

2.1 自然病程的出血转化

急性缺血性脑卒中患者发生 HT 的结构因素是多种机制所致的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)损伤,脑血管再通后红细胞透过血脑屏障外渗至脑组织^[12]。血脑屏障是一种选择性的渗透屏障,将血液循环与脑组织相对隔绝,主要由血管内皮细胞、周细胞和星形胶质细胞等组成^[13]。AIS 发生时,大量缺氧细胞产生乳酸堆积造成局部内环境 pH 值骤降,造成细胞内维持氧化还原稳态的关键通路——Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应序列元件(antioxidant reaction sequence element, ARE)信号通路调控异常,抗氧化蛋白基因表达的 Nrf2 调节因子活性降低,胞质内 Keap1 催化的赖氨酸残基的多泛素化异常^[14],导致机体内产生多余的氧化物损伤神经元以及构成血脑屏障的相关细胞。同时, AIS 导致机体神经胶质细胞、神经元以及血管内皮细胞等缺血细胞代谢紊乱呈病理性炎症反应,白细胞在趋化因子的作用下聚集在血管内皮处,释

放出多种物质。血液中嗜酸性粒细胞和中性粒细胞异常释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)^[15],继而导致血脑屏障基底膜出现断裂。此外, MMP 也可导致胶原成分溶解及脂质代谢改变,动脉粥样斑块脱落可能性增大,进展性卒中风险增加^[16]。当血栓机化再通或侧枝循环出现时,缺血再灌注损伤会使线粒体、炎症介质及 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)等产生过量 ROS,机体内大量氧自由基生成形成氧化应激反应,直接损害缺血组织及细胞的蛋白质、DNA、RNA 和脂质等^[17],造成血脑屏障的二次损伤,大大增加 HT 风险。

2.2 静脉溶栓后的出血转化

目前我国指南推荐的静脉溶栓药物为重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)。研究表明, AIS 患者使用其溶栓会导致 HT 发生率高于自然病程 10 倍^[18]。静脉 rt-PA 溶栓治疗后部分罪犯血管再通,再灌注损伤导致氧化应激,大量自由基生成直接损伤血管壁,已坏死的远端血管释放大量炎症介质及代谢产物入血,水通道蛋白 4 表达水平上调加重组织水肿,继而进一步引起血脑屏障损伤^[19]。与此同时,机体异常的氧化应激会产生过量的血清纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activating inhibitor-1, PAI-1),当 AIS 患者使用 rt-PA 溶栓时, PAI-1 造成 rt-PA 对血栓的纤维蛋白结合亲和力下降以及 MMP 的异常激活,中性粒细胞和 T 细胞异常激活的免疫机制在此过程中也发挥着重要的作用^[12]。此外, rt-PA 溶栓后 HT 的发生可能与其使用的剂量相关,阿迦汗大学医院的一项大样本回顾性临床研究显示, AIS 患者予以较低剂量的 rt-PA(0.6 mg/kg)相较于标准剂量 rt-PA(0.9 mg/kg) HT 的发生率降低,且其疗效与标准剂量 rt-PA 的疗效无统计学差异^[20]。rt-PA 与 HT 的剂量反应关系可能与 MMP 的异常激活相关, MMP 经白细胞分泌后需要在纤溶酶的作用下才能产生活性,一定剂量的 rt-PA 可以激活纤溶酶原,使白细胞产生并异常激活 MMP,继而损伤血脑屏障的 IV 型胶原^[21]。rt-PA 对 MMP 的异常激活还可能与 rt-PA 额外的神经毒性有关。一项细胞实验显示,暴露于 rt-PA 会影响神经元、神经胶质细胞以及脑血管内皮细胞的活性,当神经元模拟 AIS 环境(氧-葡萄糖剥脱),其针对神经元的毒性增加并且异常激活 MMP^[22]。总而言之, rt-PA 通过多种途径造成 HT 风险增加。

3 血尿酸水平与出血转化

3.1 血尿酸水平与氧化应激

氧化应激是 HT 发生的重要机制之一,血尿酸通过影响细胞内外的氧化应激反应继而影响 HT 的发生。一项动物研究显示,1 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 尿酸可通过减少氧自由基生成抑制大鼠脑皮质的脂质过氧化,而低于 0.05 $\mu\text{mol/L}$ 的尿酸无此效果^[23],这表明血尿酸需要达到一定浓度才具有抗氧化的作用。当缺血再灌注损伤发生时,一定浓度的血尿酸与细胞外的氧自由基结合,氧自由基对脂质、蛋白质和 DNA 等的直接毒害作用减少,机体的氧化级联反应下降。传统观点认为,尿酸仅能在细胞外发挥抗氧化的作用,其原因可能与尿酸在亲水和亲脂条件下清除自由基能力的差别相关^[24]。近年研究发现,尿酸亦可在细胞内发挥抗氧化效应。尿酸通过调控空肠及十二指肠细胞的 Keap1/Nrf2/ARE 通路,减轻过氧化氢对肠道细胞的直接损伤,其本质为 Nrf2 因子表达增加使细胞内部抗氧化能力增强^[25],此条通路在脑组织内与尿酸的关系需进一步研究证实。

然而,尿酸并不是一直发挥抗氧化效应。一项临床横断面研究显示,AIS 患者尿酸水平与美国国立卫生院脑卒中量表神经功能缺损评分是非线性相关的,当血尿酸 $<372 \mu\text{mol/L}$ 时,神经损伤程度与血尿酸水平呈负相关,而超过 372 $\mu\text{mol/L}$ 时,这种保护作用消失^[26]。从机制上来说,过高浓度的血尿酸可导致 AIS 患者机体内氧化还原严重失衡,尿酸通过激活内皮细胞 NOX^[27]、增加 NOD 样受体蛋白 3 表达^[28]和损伤线粒体^[29]等方式使 ROS 产生增加,而且在尿酸代谢途中产生的中间产物——黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)可产生大量 ROS^[30],破坏机体氧化还原平衡。此外,高浓度血尿酸产生的单钠尿酸盐晶体也会促进机体氧化应激反应。在细胞内产生的单钾尿酸盐晶体本无炎症活性,但 AIS 后的应激状态及大脑相关区域功能缺损可能导致机体内环境紊乱,细胞外的高钠环境可将单钠尿酸盐晶体转化为单钾尿酸盐晶体^[10],进一步造成机体的氧化还原失衡。

目前可以明确的是,当血尿酸 $<372 \mu\text{mol/L}$ 时,高浓度尿酸相较于低浓度可以减轻氧化应激反应;而当尿酸浓度 $>372 \mu\text{mol/L}$ 时,高尿酸会促进 AIS 患者的氧化应激反应。

3.2 血尿酸对血脑屏障的保护作用

血脑屏障损伤是 HT 的主要结构因素,血尿酸

可通过多种途径保护受损的血脑屏障。一定浓度的血尿酸能减少血液中游离状态下的 ROS,减轻 ROS 对血脑屏障组成细胞的脂质、蛋白以及 DNA 的直接损伤。与此同时,缺血半暗带濒临坏死的神经元因 ROS 减少得到保护,核心梗死区面积缩小^[31],从而导致 MMP 的异常激活与释放减少,由白细胞释放 MMP 介导的血脑屏障细胞的紧密连接破坏得到缓解。

血尿酸对血管内皮细胞的保护作用通过调节 Krüppel 样因子 2(Krüppel like factor 2, KLF2)/血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)轴和维持一氧化氮合酶活性来实现。KLF2/VEGF-A 轴是机体抑制血管生成的重要通路,血尿酸可以通过此通路调控 AIS 患者的基因表达水平。Vila 等^[32]的一项大鼠研究显示,经高浓度尿酸处理后,闭塞大脑中动脉的 AIS 大鼠模型的 KLF2 水平上调,从而降低 VEGF-A 的表达水平,保护原有脑血管内皮细胞功能及促进新生血管生成。此外,血尿酸还可以维持包括脑血管、冠状动脉和肾动脉等的多种内皮细胞的一氧化氮合酶活性^[33],保护血管内皮细胞的正常功能,减少血液中物质外渗进入组织。

血尿酸对血脑屏障的重要组成部分——神经胶质细胞有重要的调控及保护作用。高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4/核因子 κB 通路被认为是 AIS 发病过程中无菌性炎症反应关键的调控通路,血尿酸通过抑制神经胶质细胞中此通路的信号传导,减少缺血再灌注损伤时神经胶质细胞释放的炎症因子^[34],减轻氧化级联反应对血脑屏障的损伤。在一项超氧化物歧化酶 1 基因突变的肌萎缩侧索硬化症小鼠实验中,尿酸亦体现了其对星形胶质细胞的保护作用,外源性尿酸减轻了小鼠基因缺陷模型和过氧化氢诱导的星形胶质细胞损伤^[35],这种保护作用在 AIS 的模型中尚需进一步探寻。

综上所述,血尿酸通过多种机制保护血脑屏障相关细胞,从而维持血脑屏障结构和功能的完整性。

3.3 血尿酸与静脉溶栓后出血转化

血尿酸通过减轻机体的氧化应激反应,增加溶栓药物与血栓的亲合力,减少基质金属蛋白酶的异常激活,间接降低出血转化的发生风险。AIS 患者血尿酸含量偏低会降低 rt-PA 溶栓的药物选择性,从而导致 rt-PA 静脉溶栓后 HT 的发生率增加。一项青岛大学附属医院的临床研究显示,HT 的发生虽与 AIS 患者尿酸值的动态下降无关,但高尿酸组

的 AIS 患者 HT 发生率远低于低值组^[36]。中国人民解放军九九〇医院的一项研究显示,溶栓后 2 h 和 24 h 的尿酸水平为出血转化的保护因素,并与 AIS 的预后密切相关^[37]。外源性尿酸的使用是否能够成为 HT 的保护因素尚存在争议。从机制上来说,当外源性尿酸作为单独治疗或者溶栓的辅助治疗使用时,尿酸不仅可以发挥其强大抗氧化能力和对血脑屏障组成成分的保护作用,并且相较于内源性生成的尿酸,外源性尿酸减少了黄嘌呤氧化酶代谢产生大量 ROS 的环节^[9],显著降低 MMP 的异常激活,从而导致 rt-PA 溶栓后 HT 发生率降低。一项西班牙的动物实验证实,外源性尿酸治疗可以显著减少结扎中动脉小鼠模型的梗死面积,有助于恢复其部分神经功能^[38]。然而,Chamorro 等^[39]的一项双盲临床研究显示,虽然接受 1 000 mg 尿酸辅助 rt-PA 治疗的试验组相较于对照组患者的改良 Rankin 量表评分较低,但两组患者的 HT 发生率无统计学差异,此研究的阴性结果可能与实验设计时未根据试验组基础尿酸调整治疗剂量以及样本量较小有关。

4 结 语

尿酸与 HT 的联系十分密切。通过本文的综合分析,初步阐明了血尿酸与 HT 发生机制间的关系。一方面,一定浓度的血尿酸水平可以调节机体多条细胞内外信号通路,清除体内 ROS 并维持氧化还原平衡,降低 MMP 的异常激活,从而维护血脑屏障结构和功能的完整性,减少 HT 发生;另一方面,过量的血尿酸会促进氧化应激,增加 HT 及不良预后的发生率。由于症状性 HT 会对 AIS 的生存及预后产生重要影响,故卒中后血尿酸水平控制显得尤为重要,关于血尿酸浓度的区间仅有三分位数或四分位数分组研究,具体推荐控制的浓度还需进一步研究。此外,使用外源性尿酸辅助治疗 AIS 已被动物实验和临床研究证明其安全性,但其是否能够降低 HT 发生率未来值得关注。

[参考文献]

- [1] YU Y, ZHANG F L, QU Y M, et al. Intracranial calcification is predictive for hemorrhagic transformation and prognosis after intravenous thrombolysis in non-cardioembolic stroke patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 356-364.
- [2] KURAJOH M, FUKUMOTO S, YOSHIDA S, et al. Uric acid shown to contribute to increased oxidative stress level independent of xanthine oxidoreductase activity in MedCity21 health examination

registry[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7378.

- [3] LI Y, ZHAO L, QI W. Uric acid, as a double-edged sword, affects the activity of epidermal growth factor (EGF) on human umbilical vein endothelial cells by regulating aging process[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3877-3895.
- [4] LAI J H, LUO S F, HUNG L F, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2359.
- [5] WADA A, HIGASHIYAMA M, KURIHARA C, et al. Protective effect of luminal uric acid against indomethacin-induced enteropathy: role of antioxidant effect and gut microbiota[J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(1): 121-133.
- [6] MUREA M, TUCKER B M. The physiology of uric acid and the impact of end-stage kidney disease and dialysis [J]. *Semin Dial*, 2019, 32(1): 47-57.
- [7] MIKAMI T, SORIMACHI M. Uric acid contributes greatly to hepatic antioxidant capacity besides protein[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(6): 1001-1007.
- [8] PAITHANKAR J G, KUDVA A K, RAGHU S V, et al. Radioprotective role of uric acid: evidence from studies in *Drosophila* and human dermal fibroblast cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4): 2427-2436.
- [9] JOSHI G, SHARMA M, KALRA S, et al. Design, synthesis, biological evaluation of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole carbaldehydes as non-purine xanthine oxidase inhibitors; tracing the anticancer mechanism via xanthine oxidase inhibition [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 107: 104620.
- [10] CHIDA R, HISAUCHI I, TOYODA S, et al. Impact of irbesartan, an angiotensin receptor blocker, on uric acid level and oxidative stress in high-risk hypertension patients [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(11): 765-769.
- [11] LI L, ZHU J X, HOU X H, et al. Serum uric acid levels and risk of intracranial atherosclerotic stenosis: a cross-sectional study [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(4): 936-943.
- [12] SHI K, ZOU M, JIA D M, et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke [J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 62-75.
- [13] ZAJEC M, KROS J M, DEKKER-NIJHOLT D, et al. Identification of blood-brain barrier-associated proteins in the human brain [J]. *J Proteome Res*, 2021, 20(1): 531-537.
- [14] LIANG H, XU C, HU S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves neuropathy and oxidative stress levels in rats with experimental cerebral infarction through the Nrf2 signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021. DOI: 10.1155/2021/3908677.
- [15] KELLY E A, LIU LY, ESNAULT S, et al. Potent synergistic effect of IL-3 and TNF on matrix metalloproteinase 9 generation by human eosinophils [J]. *Cytokine*, 2012, 58(2): 199-206.
- [16] SABRY M, MOSTAFA S, RASHED L, et al. Matrix metalloproteinase 9 a potential major player connecting atherosclerosis and osteoporosis in high fat diet fed rats [J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0244650.
- [17] LIU M, LI H, ZHANG L, et al. Cottonseed oil alleviates ischemic

- stroke-induced oxidative stress injury via activating the Nrf2 signaling pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2494-2507.
- [18] XU X, WANG D, WANG F, et al. The risk of hemorrhagic transformation after thrombolysis for acute ischemic stroke in Chinese versus North Americans: a comparative study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2381-2387.
- [19] HE Y, YANG Q, LIU H, et al. Effect of blood pressure on early neurological deterioration of acute ischemic stroke patients with intravenous rt-PA thrombolysis may be mediated through oxidative stress induced blood-brain barrier disruption and AQP4 upregulation[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(8): 104997.
- [20] ZAMAN B M, KHAN A Z, HAKIM H, et al. Utilization and outcomes with low dose tissue plasminogen activator as intravenous thrombolytic therapy for ischaemic stroke at Aga Khan University Hospital, Karachi: a retrospective analysis[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(11): 1705-1710.
- [21] YE Y, LI Q, PAN C S, et al. QiShenYiQi inhibits tissue plasminogen activator-induced brain edema and hemorrhage after ischemic stroke in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 759027.
- [22] KENNA J E, ANDERTON R S, KNUCKEY N W, et al. Assessment of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) toxicity in cultured neural cells and subsequent treatment with poly-arginine peptide R18D[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1215-1229.
- [23] HALCAK L, RENDEKOVA V, PECHAN I, et al. The effect of uric acid, creatine phosphate and carnitine on lipid peroxidation in cerebral cortex and myocardium homogenates[J]. *Bratisl Lek Listy*, 1998, 99(7): 343-346.
- [24] SORIANI M, PIETRAFORTE D, MINETTI M. Antioxidant potential of anaerobic human plasma: role of serum albumin and thiols as scavengers of Carbon radicals[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1994, 312(1): 180-188.
- [25] WANG M, WU J, JIAO H, et al. Enterocyte synthesizes and secretes uric acid as antioxidant to protect against oxidative stress via the involvement of Nrf pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179: 95-108.
- [26] WANG R, ZHONG Y, ZHOU Q, et al. Relationship between uric acid level and severity of acute primary cerebral infarction: a cross-sectional study[J]. *Biomed Res Int*, 2020. DOI: 10.1155/2020/2310307.
- [27] OSHIMA N, ONIMARU H, MATSUBARA H, et al. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress[J]. *Neuroscience*, 2015, 304: 133-145.
- [28] ALBERTS B M, BARBER J S, SACRE S M, et al. Precipitation of soluble uric acid is necessary for in vitro activation of the NLRP3 inflammasome in primary human monocytes[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(9): 1141-1150.
- [29] SU Y, HU L, WANG Y, et al. The Rho kinase signaling pathway participates in tubular mitochondrial oxidative injury and apoptosis in uric acid nephropathy[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(6): 3000605211021752.
- [30] SEKIZUKA H. Uric acid, xanthine oxidase, and vascular damage: potential of xanthine oxidoreductase inhibitors to prevent cardiovascular diseases[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(5): 772-774.
- [31] WANG J, LIU Y, SHEN H, et al. Nox2 and Nox4 participate in ROS-induced neuronal apoptosis and brain injury during ischemia-reperfusion in rats[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2020, 127: 47-54.
- [32] VILA E, SOLÉ M, MASIP N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Krüppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: impact of hypertension[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 115-128.
- [33] PAPEZIKOVA I, PEKAROVA M, KOLAROVA H, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down-regulation of nitric oxide production[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(2): 82-88.
- [34] WANG Q, ZHAO H, GAO Y, et al. Uric acid inhibits HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury of microglia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 540: 22-28.
- [35] BAKSHI R, XU Y, MUELLER K A, et al. Urate mitigates oxidative stress and motor neuron toxicity of astrocytes derived from ALS-linked SOD1(G93A) mutant mice[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 92: 12-16.
- [36] TIAN Y, XIE Q, YOU J, et al. Lower uric acid level may be associated with hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(5): 3113-3120.
- [37] 柳文科, 杨霄鹏. 估算的肾小球滤过率、尿酸和纤维蛋白原与缺血性脑卒中溶栓后脑出血转化的关系及对结局的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 248-254.
- LIU W K, YANG X P. Relationship between estimated glomerular filtration rate, serum uric acid, fibrinogen and cerebral hemorrhage transformation after thrombolysis in ischemic stroke and its predictive value for outcome[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 248-254.
- [38] DHANESHA N, VÁZQUEZ-ROSA E, CINTRÓN-PÉREZ C J, et al. Treatment with uric acid reduces infarct and improves neurologic function in female mice after transient cerebral ischemia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1412-1416.
- [39] CHAMORRO A, AMARO S, CASTELLANOS M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-IC-TUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 453-460.

(此文编辑 许雪梅)