

# 血清 IL - 33、sP - SLT 与心房颤动患者认知功能改变的关系

王晓元 杜美玲 易梦阳 谭俊辉 李方江 张爱爱

**摘要 目的** 探究血清白细胞介素(interleukin, IL) - 33、P - 选择素(sP - SLT)表达水平与持续性心房颤动(atrial fibrillation, AF)患者认知功能障碍(cognitive impairment, CI)的关系。**方法** 选取笔者医院 2020 年 10 月 ~ 2021 年 2 月收治的 160 例 AF 患者,并采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估其认知功能,将 MoCA 评分 < 26 分者作为 CI 组( $n = 52$ )以及 MoCA 评分  $\geq 26$  分者作为 NCI 组( $n = 108$ ),另选取同一时期体检健康者 100 例为对照组。所有受试者均于入院 24h 内采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA)测定其血清中 IL - 33、sP - SLT 表达水平,并分析两者与 MoCA 总分及各分项评分的关系。**结果** CI 组 IL - 33、sP - SLT 水平较 NCI 组以及对照组均明显更高( $P < 0.01$ ),且 NCI 组 IL - 33、sP - SLT 水平亦较对照组明显更高( $P < 0.01$ );CI 组 I 语言、记忆、抽象思维、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力以及 MoCA 总分较 NCI 组以及对照组均明显更低( $P < 0.05$ );Pearson 检验发现,认知功能障碍组患者血清 IL - 33、sP - SLT 水平与语言、记忆、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力以及 MoCA 总分均呈正相关( $r$  分别为 0.813、0.805、0.815、0.786、0.723、0.685、0.517; $r$  分别为 0.846、0.798、0.814、0.826、0.801、0.652、0.543,  $P$  均  $< 0.001$ )。**结论** 血清 IL - 33、sP - SLT 水平与 AF 患者 CI 密切相关,有助于临床评估 AF 患者的认知功能。

**关键词** 持续性心房颤动 白细胞介素 - 33 P - 选择素 认知功能障碍 相关性

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.024

**The Relationship between Serum IL - 33, sP - SLT and Cognitive Function Changes in Patients with Atrial Fibrillation.** WANG Xiaoyuan, DU Meiling, YI Mengyang, et al. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Northern College, Hebei 075000, China

**Abstract Objective** To explore the relationship between the expression levels of serum interleukin - 33 (IL - 33), P - selectin (sP - SLT) and cognitive impairment (CI) in patients with atrial fibrillation (AF). **Methods** 160 patients with AF treated in our Hospital from October 2020 to February 2021 were selected, and their cognitive function was evaluated by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale. Those with MoCA scores less than 26 were used as CI group ( $n = 52$ ) and those with MoCA scores  $\geq 26$  were used as NCI group ( $n = 108$ ), and 100 healthy examinees in the same period were selected as control group. The expression levels of IL - 33 and sP - SLT in serum were measured by ELISA within 24hours after admission, and the relationship between them and the total score and sub scores of MoCA was analyzed. **Results** the levels of IL - 33 and sP - SLT in CI group were higher than those in NCI group and control group ( $P < 0.01$ ), and the levels of IL - 33 and sP - SLT in NCI group were also significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ); the total scores of language, memory, abstract thinking, executive function, visual structure skills, attention and concentration, calculation and orientation and MoCA in CI group were significantly lower than those in NCI group and control group ( $P < 0.05$ ); Pearson correlation showed that the levels of serum IL - 33 and sP - SLT in patients with cognitive impairment were positively correlated with language, memory, executive function, visual structure skills, attention and concentration, calculation and orientation, and the total score of MoCA ( $r$  were 0.813, 0.805, 0.815, 0.786, 0.723, 0.685, 0.517;  $r$  were 0.846, 0.798, 0.814, 0.826, 0.801, 0.652, 0.543, all  $P < 0.001$ ). **Conclusion** The levels of serum IL - 33 and sP - SLT are closely related to CI in patients with AF, which is helpful to evaluate the cognitive function in patients with AF.

**Key words** Persistent atrial fibrillation; Interleukin - 33; P - selectin; Cognitive impairment; Relevance

在过去的 20 年中,持续性心房颤动(atrial fibril-

基金项目:河北省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(20170799);河北省张家口市级科技计划项目(2021087D)

作者单位:075000 张家口,河北北方学院附属第一医院心血管内科

通信作者:王晓元,电子信箱:wang1hy@163.com

lation, AF)已成为最重要的公共卫生问题之一,全球心房颤动患者估测超过 3350 万例,同时该病亦可引起慢性脑缺血、静息性脑卒中等其他继发症,进一步增加认知功能下降、痴呆、阿尔茨海默病、血管性痴呆的风险<sup>[1]</sup>。越来越多国内外研究指出,心房颤动与

认知功能障碍关系密切,其不仅会增加患者致残率,亦会造成此类群类难以融入家庭、社会,进一步增加再入院和死亡的风险<sup>[2,3]</sup>。因此,及早评估并积极处理脑卒中后认知功能障碍,延缓甚至逆转其发展进程,对改善预后意义重大。

随着分子生物学研究的不断深入,越来越多的研究表明,炎性细胞因子是情感障碍发病的机制之一,其过度表达可产生神经元毒性,影响神经递质合成、分解、运输及信号转导等生理过程<sup>[4,5]</sup>。

白细胞介素(interleukin, IL)-1家族可造成情感障碍患者认知功能损伤,而IL-33作为家族成员也被证实可能是造成抑郁症认识功能损伤的原因之一<sup>[6]</sup>。P-选择素(sP-SLT)是黏附分子中选择素家族成员,与其配体的相互作用在脑血管疾病的发生、发展进程中扮演着关键角色,亦有研究指出,sP-SLT可能参与重症疟疾患儿认知功能障碍的发生、发展过程<sup>[7]</sup>。基于此,本研究拟通过分析AF患者血清IL-33、sP-SLT水平与认知功能障碍的关系,初步探明其在AF患者认知功能障碍评估中的价值,为其临床应用提供新的思路。

### 资料与方法

1.一般资料:采用前瞻性分析法,选取笔者医院2020年10月~2021年2月收治的160例AF患者作为研究对象,其中男性84例,女性76例,患者年龄51~79岁,平均年龄为 $62.54 \pm 7.16$ 岁。所有受试者均于入院7~14天内完成蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分以评估其认知功能,并将MoCA评分<26分者作为认知功能障碍组( $n=52$ )以及MoCA评分≥26分者作为认知正常组( $n=108$ )<sup>[8]</sup>。纳入标准:①符合持续性心房颤动以病史及心电图为诊断标准<sup>[9]</sup>;②既往无脑梗死、脑栓塞及脑出血病史;③纽约心脏病协会心功能分级(NYHA)均为I~II级者;④患者病历资料数据完整,且同意参加此次研究并签署知情同意书。排除标准:①既往存在颅脑创伤、颅内占位性病变、先天性精神发育迟缓、一氧化碳中毒、帕金森病等影响认知

功能障碍的相关疾病;②严重肝、肾功能异常;③患有精神障碍性疾病,无法积极参与检查者;④处于疾病终末期者,3个月内血压 $>180/110\text{mmHg}$ ;⑤近期服用改善认知功能药物。另选取同期无精神病史及精神病家族史且体检健康者100例作为对照组,其中男性53例,女性47例,年龄50~78岁,平均年龄为 $62.84 \pm 7.25$ 岁。本研究已通过笔者医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:202010)。

2.方法:(1)所纳入的160例AF患者以及对照组均于入组1天内清晨抽取空腹外周静脉血5ml,血液标本以 $0.109\text{mol/L}$ 枸橼酸钠抗凝,并于室温环境下保存20min,低速离心后留取上清液,存于低温中备用,采用ELISA测定患者血清中IL-33、sP-SLT的含量,试剂盒均购自英国Abcam公司。(2)入组7~10天采用MoCA对所纳入的160例AF患者进行认知功能评价,患者均于10min内完成问卷。MoCA是一种快速检测中度认知障碍的工具,其由Nasred-dine等依据经验并参考精神状态检查量表而编制,主要从不同的认知领域进行评估,包括有语言、记忆、抽象思维、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力等7个认知领域,总分30分,其中MoCA评分<10分为重度认知功能障碍,10~17分为中度,18~25分为轻度,而≥26分属于正常,该量表分值与认知功能呈显著正相关<sup>[10]</sup>。若受教育年限<12年,则测定分基础上加1分校正偏差。

3.统计学方法:应用SPSS 24.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用t检验,多组独立样本比较采用方差分析;计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示,组间采用 $\chi^2$ 检验;相关性检验采用Pearson相关分析CI组患者外周血IL-33、sP-SLT水平与MoCA总分及各分项评分的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1.一般资料比较:3组年龄、性别、文化程度、并发症等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 一般资料比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

| 组别              | 男性/女性               | 年龄(岁)            | 文化程度      |           |           | 并发症       |           |           |
|-----------------|---------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                 |                     |                  | 本科及以上     | 中学        | 小学及以下     | 高血压       | 高血脂症      | 糖尿病       |
| CI组( $n=52$ )   | 27(51.92)/25(48.08) | $62.54 \pm 7.16$ | 15(28.84) | 25(48.08) | 12(23.08) | 26(50.00) | 23(44.23) | 17(32.69) |
| NCI组( $n=108$ ) | 57(52.78)/51(47.22) | $62.68 \pm 7.20$ | 37(34.26) | 48(44.44) | 23(21.30) | 52(48.15) | 46(42.59) | 38(35.19) |
| 对照组( $n=100$ )  | 53(53.00)/47(47.00) | $62.84 \pm 7.25$ | 33(33.00) | 46(46.00) | 21(21.00) | 50(50.00) | 43(43.00) | 34(34.00) |
| $t/\chi^2$      | 0.20                | 0.46             |           | 0.37      |           |           | 0.41      |           |
| $P$             | 0.91                | 0.53             |           | 0.65      |           |           | 0.70      |           |

2. IL - 33、sP - SLT 比较: CI 组 IL - 33、sP - SLT 水平较 NCI 组以及对照组均明显更高 ( $P < 0.01$ ) , 且 NCI 组 IL - 33、sP - SLT 水平也较对照组明显更高 ( $P < 0.01$ ) , 详见表 2。

3. MoCA 总分及各分项评分比较: CI 组语言、记忆、抽象思维、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力以及 MoCA 总分较 NCI 组以及对照组均明显更低 ( $P < 0.05$ ) , 但 NCI 组与对照组比较, 差异

无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) , 详见表 3。

表 2 IL - 33、sP - SLT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                  | IL - 33( ng/L )  | sP - SLT( mg/L )   |
|---------------------|------------------|--------------------|
| CI 组 ( $n = 52$ )   | $65.16 \pm 6.47$ | $187.89 \pm 19.45$ |
| NCI 组 ( $n = 108$ ) | $48.33 \pm 4.92$ | $160.23 \pm 16.11$ |
| 对照组 ( $n = 100$ )   | $32.14 \pm 3.38$ | $134.57 \pm 13.58$ |
| <i>F</i>            | 19.215           | 10.476             |
| <i>P</i>            | <0.01            | <0.01              |

表 3 MoCA 总分及各分项评分比较 ( 分,  $\bar{x} \pm s$  )

| 组别                   | 语言              | 记忆              | 抽象思维            | 执行功能            | 视结构技能           | 注意与集中           | 计算和定向力          | 总分               |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 认知功能障碍组 ( $n = 52$ ) | $1.34 \pm 0.14$ | $2.64 \pm 0.25$ | $2.67 \pm 0.26$ | $2.98 \pm 0.30$ | $3.05 \pm 0.30$ | $3.41 \pm 0.44$ | $3.46 \pm 0.39$ | $19.25 \pm 2.56$ |
| 认知正常组 ( $n = 108$ )  | $3.75 \pm 0.38$ | $3.96 \pm 0.39$ | $3.77 \pm 0.37$ | $3.65 \pm 0.37$ | $3.66 \pm 0.37$ | $4.22 \pm 0.70$ | $4.08 \pm 0.60$ | $27.09 \pm 3.48$ |
| 对照组 ( $n = 100$ )    | $3.80 \pm 0.39$ | $4.01 \pm 0.40$ | $3.81 \pm 0.38$ | $3.74 \pm 0.38$ | $3.72 \pm 0.38$ | $4.32 \pm 0.74$ | $4.18 \pm 0.64$ | $28.02 \pm 3.60$ |
| <i>F</i>             | 12.416          | 5.233           | 0.257           | 8.162           | 4.454           | 4.703           | 3.658           | 15.321           |
| <i>P</i>             | <0.001          | <0.001          | 0.873           | <0.001          | 0.009           | 0.007           | 0.029           | <0.001           |

4. CI 组患者血清 IL - 33、sP - SLT 水平与 MoCA 总分及各分项评分的相关性: Pearson 检验发现, CI 组患者血清 IL - 33、sP - SLT 水平与语言、记忆、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力以及 MoCA 总分均呈正相关 ( $P < 0.01$ ) , 详见表 4。

表 4 CI 组患者血清 IL - 33、sP - SLT 水平与 MoCA 总分及各分项评分的相关性

| 项目      | IL - 33  |          | sP - SLT |          |
|---------|----------|----------|----------|----------|
|         | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 语言      | 0.813    | <0.001   | 0.846    | <0.001   |
| 记忆      | 0.805    | <0.001   | 0.798    | <0.001   |
| 抽象思维    | 0.042    | 0.460    | 0.072    | 0.403    |
| 执行功能    | 0.815    | <0.001   | 0.814    | <0.001   |
| 视结构技能   | 0.786    | <0.001   | 0.826    | <0.001   |
| 注意与集中   | 0.723    | <0.001   | 0.801    | <0.001   |
| 计算和定向力  | 0.685    | <0.001   | 0.652    | <0.001   |
| MoCA 总分 | 0.517    | <0.001   | 0.543    | <0.001   |

## 讨 论

随着人口的老龄化, AF 和 CI 均是临幊上发生率越来越高的疾病, 且两者的相关性研究逐渐引起重视<sup>[11]</sup>。一项长期随访的研究提供了比较确定的证据, 其共对 31506 例患者平均随访了 5 年, 发现 AF 患者与 MMSE 检查的快速下降有关, MMSE 下降的风险增加 13% , 减少了至少 3 分<sup>[12]</sup>。同样, 另外一项以社区人群为基础的前瞻性研究结果显示, AF 患者较非 AF 患者报告更多的认知功能下降, 且 AF 发作相关的认知功能下降的风险更是高达 30%<sup>[13]</sup>。本研究应用 MoCA 评分对所纳入的 AF 患者认知功能进行评

估, 结果发现, AF 伴有 CI 患者语言、记忆、抽象思维、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力以及 MoCA 评分较 AF 未伴有 CI 患者明显更低, 这与目前研究结果相一致<sup>[14]</sup>。同时, 本研究所入选的 160 例 AF 患者共有 52 例 (32.50%) 患者伴有 CI, 患病率虽略高于上述研究报道结果, 但差异无统计学意义, CI 症状患病率在不同研究中心存在差异, 其原因可能与样本选取量、抽样存在地域差异、研究所用调查工具及诊断标准等不同有关。总之, 临幊治疗 AF 时, 应及时对此类病者进行认知功能的排查, 并进行针对性治疗, 对于改善此类患者预后具有重要意义。

2005 年 Schmitz 等<sup>[15]</sup>研究显示, IL - 1 家族参与中枢神经系统病变, 而作为家族成员之一的 IL - 33 同样可能通过调节多种脑细胞和组织表达, 参与脑卒中、痴呆、血栓栓塞、阿尔茨海默病等疾病的发生及发展。近年来, Saresella 等<sup>[16]</sup>通过一项回顾性研究发现, 阿尔茨海默病患者存在明显的认知功能损伤, 并提出 IL - 33 在阿尔茨海默病相关神经炎症中失去复杂抗炎作用的假设。Liang 等<sup>[17]</sup>研究同样显示, IL - 33 或其相关信号通路可能是遗忘性轻度认知损害及阿尔茨海默病的一种新的治疗模式。此外, 也有一项基础实验将 IL - 33 和小鼠胶质细胞成熟因子 (glia maturation factor, GMF) 与脑神经元、星形胶质细胞共同培养, 结果显示, 共同培养产生的经细胞突触较无 IL - 33 的对照组降低, 提示该因子含量与脑内认知相关神经细胞及因子密切相关<sup>[18]</sup>。

GMF 能够诱导星形胶质细胞合成 IL - 33, 且后者又可激活细胞外调节蛋白激酶, 并与小胶质细胞和星形胶质细胞的膜表面受体结合, 使其增殖、活化, 并增强吞噬功能, 进一步实现释放炎性介质功能的同时又进一步扩大 GMF 的促炎功能<sup>[19]</sup>。一方面, 这些释放的炎性细胞因子损伤髓鞘, 影响神经突触可塑性, 损伤认知功能。另一方面, 这些经 GMF 释放的炎性细胞因子不单可介导胶质细胞释放一氧化氮, 激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 并抑制中枢多巴胺的合成, 致使神经系统退行性改变, 亦能够抑制星形胶质细胞合成谷氨酸盐合成酶, 造成神经兴奋性毒性作用, 进而导致认知功能损伤<sup>[20]</sup>。本研究结果显示, AF 伴 CI 患者血清 IL - 33 水平显著高于 AF 未伴 CI 患者以及正常健康者, 这一结果提示 IL - 33 可能作为判断 AF 患者是否发生 CI 的新指标。

近年来, 随着研究的不断深入, 人们发现痴呆和 AF 关联很可能是因为重复脑损伤, 即由 AF 引起的经常性的脑功能减退, 大部分微小脑血管逐渐变得脆弱易于发生反复小血管损伤, 血管灌注功能下降, 导致脑细胞缺氧和营养障碍, 最终造成认知功能障碍。Barrionuevo 等<sup>[21]</sup>通过一项基础试验研究, 发现 sP - SLT 是炎性反应中大多数白细胞与内皮细胞形成接触时的起动因子, 其血清含量的上升能够在一定程度上反映内皮细胞的活化及损伤情况。Bei 等<sup>[22]</sup>通过一项体外细胞试验, 发现 sP - SLT 对于白细胞的聚集、浸润与细胞黏附分子的参与尤为重要, 其高表达可减少正常人群大脑海马部的神经元数量, 同时调节脑血管密度, 进而加速认知功能障碍的发生、发展进程。另有研究显示, sP - SLT 可通过诱导氧化应激使活性氮利用度降低, 破坏血-脑脊液屏障, 进而引起机体血管内皮细胞的再生能力被破坏, 最终造成脑内微循环障碍和脑灌注损伤, 加速认知损害与痴呆的发生。本研究结果显示, AF 伴 CI 患者血清 IL - 33 水平显著高于 AF 未伴 CI 患者以及正常健康者, 由此推断, sP - SLT 水平可一定程度上提示 AF 患者认知功能受损的程度。

目前, 临床中对于血清 IL - 33、sP - SLT 水平在 AF 患者 CI 中的作用仍缺乏相关报道。为此, 笔者进一步分析研究发现, AF 伴 CI 患者血清 IL - 33、sP - SLT 水平与 MoCA 总分均呈正相关, 提示血清 IL - 33、sP - SLT 水平改变可有效评估 AF 患者 CI 程度, 这为阐明 AF 伴 CI 的发病机制提供了一个新角度。深入分析 MoCA 各分项发现, 血清 IL - 33、sP - SLT

可能通过影响患者语言、记忆、执行功能、视结构技能、注意与集中、计算和定向力而实现患者认知功能受损, 认知功能降低。

综上所述, 血清 IL - 33、sP - SLT 水平与 AF 患者 CI 密切相关, 有助于临床评估 AF 患者的认知功能, 且对临床科学治疗有指导作用。然而, 本试验仅提供指示性方向, 并且外周血中的 IL - 33、sP - SLT 联合预测 AF 患者是否发生 CI 的效能亦需今后的临床工作者加以证实, 另外本文亦存在临床研究样本量较小、样本来源单一等不足, 故而今后仍需在扩大样本量基础上进行深入研究, 予以进一步证实。

#### 参考文献

- Banerjee G, Chan E, Ambler G, et al. Cognitive impairment before atrial fibrillation - related ischemic events: neuroimaging and prognostic associations [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(1): 335 - 339
- Petroni R, Magnano R, Pezzi L, et al. Analysis of risk factors independently associated with cognitive impairment in patients with permanent atrial fibrillation: a cross - sectional observational study [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): 1205 - 1211
- Madhavan M, Holmes D, Piccini JP, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. Am Heart J, 2019, 35(10): 416 - 421
- Singh A, Das D, Kurra S, et al. Dendritic cells and their associated pro - inflammatory cytokines augment to the inflammatory milieu in vitiligo skin [J]. Cytokine, 2021, 18(3): 1555 - 1560
- Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 12(2): 230 - 235
- 崔洪雨, 施梅. 首发抑郁症患者血清 IL - 33 水平与认知功能的相关研究 [J]. 精神医学杂志, 2019, 32(1): 15 - 17
- Ouma BJ, Ssenkus JM, Shabani E, et al. Endothelial activation, acute kidney injury, and cognitive impairment in pediatric severe malaria [J]. Crit Care Med, 2020, 48(9): 514 - 518
- 吕思奇, 谭慧琼, 刘少帅, 等. 认知功能减低与心力衰竭患者预后关系的分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(2): 136 - 141
- 王辉山. 心房颤动诊疗进展: 多方合作, 双管齐下 [J]. 临床军医杂志, 2020, 22(6): 619 - 620
- Nasreddine ZS, Phillips N, Chertkow H, et al. Normative data for the montreal cognitive assessment (MoCA) in a population - based sample [J]. Neurology, 2012, 78(10): 1272 - 1275
- Bunch TJ, Jacobs V, May H, et al. Rationale and design of the impact of anticoagulation therapy on the cognitive decline and dementia in patients with non - valvular atrial fibrillation (CAF) trial, a vanguard study [J]. Clin Cardiol, 2019, 34(7): 312 - 317
- Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC - NCS (Atherosclerosis risk in communities neurocognitive study) [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(6): 730 - 735

(下转第 129 页)

- Rev Dis Primers, 2018, 4: 18014
- 2 Shi Q, Wang R, Zhang H, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular disease risk factors in adolescents in America: 2001–2018 [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0254590
- 3 王德满. 高尿酸血症与代谢综合征关系研究进展 [J]. 吉林医学, 2020, 41(10): 2500–2502
- 4 Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism [J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1101–1106
- 5 Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12394
- 6 Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression [J]. J Biol Chem, 1991, 266(13): 8604–8608
- 7 Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, et al. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome [J]. Nat Clin Pract Nephrol, 2005, 1(2): 80–86
- 8 林莹, 张宇清. 高原性高血压的患病率、发病机制及治疗研究进展 [J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(1): 82–86
- 9 阿祥仁, 周健武. 高原地区体检人群血尿酸水平和高尿酸血症调查研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 462–465
- 10 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24–56
- 11 李长贵, 吕朝晖, 孙明珠, 等. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020(1): 1–13
- 12 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604–612
- 13 Danaei G, Finucane MM, Lin JK, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5·4 million participants [J]. Lancet, 2011, 377(9765): 568–577
- 14 Timerga A, Haile K. Evaluation of uric acid disorders and associated factors in essential hypertensive patients at Wolkite University specialized hospital, Southern Ethiopia [J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0256557
- 15 Van Oort S, Beulens JWJ, Van Ballegooijen AJ, et al. Association of cardiovascular risk factors and lifestyle behaviors with hypertension: a mendelian randomization study [J]. Hypertension, 2020, 76(6): 1971–1979
- 16 Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(12): 879–887
- 17 胡大一, 丁荣晶. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议—中国专家共识 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(11): 1145–1149
- 18 Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1811–1821
- 19 Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? [J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(4): 240
- 20 Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease [J]. J Hypertens, 2015, 33(9): 1729–1741
- 21 Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study [J]. Hypertension, 2006, 48(6): 1031–1036
- 22 Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension [J]. Hypertension, 2003, 42(3): 247–252
- 23 Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial [J]. JAMA, 2008, 300(8): 924–932

(收稿日期: 2022-05-10)

(修回日期: 2022-05-31)

(上接第 118 页)

- 13 Anderson C, J Bosch J, Yusuf Y, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies [J]. CMAJ, 2016, 184(6): 329–336
- 14 薛志会, 李蕊. 新型抗凝药物对老年阵发性心房颤动病人卒中及认知障碍的预防效果 [J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(10): 93–96
- 15 Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. Immunity, 2005, 23(5): 479–490
- 16 Saresella M, Marventano I, Piancone F, et al. IL-33 and its decoy ST2 in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(5): 313–318
- 17 Liang CS, Su KP, Tsai CL, et al. The role of interleukin-33 in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 504–509
- 18 Ahmed ME, Selvakumar GP, Kempuraj D, et al. Glia maturation factor (GMF) regulates microglial expression phenotypes and the associated neurological deficits in a mouse model of traumatic brain injury [J]. Mol Neurobiol, 2020, 46(20): 1–13
- 19 Huang HT, Tsai SF, Wu HT, et al. Chronic exposure to high fat diet triggers myelin disruption and interleukin-33 upregulation in hypothalamus [J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 414–419
- 20 Ahmed ME, Selvakumar GP, Thangavel R, et al. Immune suppression of glia maturation factor reverses behavioral impairment, attenuates amyloid plaque pathology and neuroinflammation in an Alzheimer's disease mouse model [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2020, 34(15): 712–716
- 21 Barrionuevo N, Gatica S, Olivares P, et al. Endothelial cells exhibit two waves of p-selectin surface aggregation under endotoxic and oxidative conditions [J]. Protein J, 2019, 38(6): 210–216
- 22 Bei JJ, Lei LL, Zhao F, et al. Platelet microparticles provoke angiogenesis via activation of HIF-1 $\alpha$  in monocytes [J]. CJPP, 2019, 64(13): 513–517

(收稿日期: 2022-05-19)

(修回日期: 2022-05-24)