DOI:10.16016/j.1000-5404.202003102

男性高尿酸血症患者静息态脑功能磁共振成像研究

胡钧浩,张 偲,范卫杰,李光辉,刘 波,文 利,王光宪,张 磊,张 冬 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院放射科

[**摘要**] **目的** 探讨男性高尿酸血症患者静息状态下脑功能变化情况,探索血尿酸(serum uric acid,SUA)升高引起患者情绪及认知改变的神经生物学机制。**方法** 选取2019年1-12月经社区招募的未经药物治疗的男性高尿酸血症患者(高尿酸血症组)及健康对照(对照组)各41例,行空腹血尿酸检测、神经心理测试和静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)扫描。利用低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation,ALFF)方法找出两组之间存在活动差异的脑区,随后行基于种子点与全脑各体素间的功能连接(functional connectivity,FC)分析。**结果** 与对照组比较,高尿酸血症组左颞下回ALFF值减低,双侧额下回ALFF升高。以左颞下回极值点设种子点,与双侧楔叶间的FC强度增强;以左额下回极值点设种子点,与左侧丘脑、右尾状核间的FC强度增强。血尿酸、神经心理及认知测试结果显示:血尿酸浓度与工作记忆反应时间呈正相关($r=0.320$,$P=0.041$),工作记忆准确率与左侧颞下回中的ALFF值呈正相关($r=0.535$,$P<0.001$),执行功能准确率与左侧及右额下回的ALFF值呈正相关($r=0.461$,$P=0.002$;$r=0.566$,$P<0.001$),此外,左侧额下回与左侧丘脑及右侧尾状核之间FC强度分别与睡眠质量评分及贝克抑郁量表评分呈负相关($r=-0.361$,$P=0.020$;$r=-0.343$,$P=0.028$)。**结论** 男性高尿酸血症患者在区域及网络水平上存在脑功能异常。

[**关键词**] 高尿酸血症;尿酸;静息态功能磁共振成像;低频振幅;功能连接
[**中图法分类号**] R445.2; R589.7; R741 [**文献标志码**] A

Functional brain abnormalities in male patients with hyperuricemia: a study by resting-state functional magnetic resonance imaging

HU Junhao, ZHANG Si, FAN Weijie, LI Guanghui, LIU Bo, WEN Li, WANG Guangxian, ZHANG Lei, ZHANG Dong Department of Radiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To assess the brain functions and explore the neurobiological mechanism of emotional and cognitive changes in male patients with hyperuricemia. **Methods** Forty-one untreated male patients with hyperuricemia and 41 healthy control subjects were recraited through communities during, and all of them underwent examinations of fasting serum uric acid (SUA), neuropsychological test and resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). The amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) was analyzed to determine the seed points, and the functional connections between the abnormal seed points and the voxels of the whole brain were analyzed. **Results** The patients with hyperuricemia showed significantly decreased ALFF in the left inferior temporal gyrus (ITG.L) and increased ALFF in the bilateral inferior frontal gyrus (IFG.B) compared with the control subjects. The FC intensity of the bilateral cuneus (CUN.B) was enhanced when the extreme point of ITG.L was chosen as the seed point; the intensity of functional connection between the left thalamus (THA.L) and the right caudate nucleus (CAU.R) was enhanced when the extreme point of the IFG.L was the seed point. The results of SUA analysis and neuropsychological and

[**通信作者**] 张 冬,E-mail:zhangdongxqyy@163.com

behavioral tests showed that SUA levels were inversely correlated with the working memory reaction time (r=0.320, P=0.041), and the ALFF in the ITG.L was positively correlated with the working memory accuracy (r=0.535, P<0.001). The ALFF in IFG.L and IFG.R was positively correlated with the accuracy of the executive function (r=0.461, P=0.002; r=0.566, P<0.001, respectively); the strength of functional connection of the IFG.L with the THA.L and with the CAU.R was inversely correlated with sleep quality (r=−0.361, P=0.020) and depressive state (r=−0.343, P=0.028) of the patients, respectively. **Conclusion** Brain abnormalities at regional and network levels are present in male patients with hyperuricemia, and these findings provide new insights into the mechanisms underlying the cognitive and emotional changes in patients with hyperuricemia.

[**Key words**] hyperuricemia; uric acid; resting-state functional magnetic resonance imaging; amplitude of low-frequency fluctuation; functional connectivity

Corresponding author: ZHANG Dong, E-mail: zhangdongxqyy@163.com

高尿酸血症是指正常嘌呤饮食状态下,空腹血尿酸(serum uric acid,SUA)男性>420 μmol/L,女性>360 μmol/L。据流行病学统计,我国约有高尿酸血症患者1.2亿,占总人口的10%。尿酸是嘌呤代谢的终末产物,尽管生理浓度的尿酸是一种重要的内源性抗氧化剂,但异常高浓度的血尿酸不仅是痛风的基础,高血压、代谢综合征等疾病的独立危险因素,同时也会导致脑结构损伤,并引起情绪及认知功能改变[1-2]。当前,关于尿酸对情绪及认知功能影响的研究主要是基于量表的队列研究及少量以动物为模型的基础研究。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)技术,以其无创性观察区域及网络水平大脑活动的特点,近年来被广泛应用于如抑郁症、阿尔兹海默症等情绪认知相关疾病神经生物机制的探索。为此,本研究拟采用rs-fMRI的低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation,ALFF)分析方法观察男性高尿酸血症患者活动异常脑区,并进一步行基于种子点的功能连接(functional connectivity,FC)分析,以期更加全面地探索高尿酸血症患者静息状态下脑功能变化情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经本院伦理委员会审核批准(2019-研第041-01),研究步骤均按照批准的规定执行。纳入标准:①右利手男性,年龄18~55岁,小学及以上文化程度;②高尿酸血症病史1年以上(非同日2次检测,正常嘌呤饮食状态下空腹血尿酸>420 μmol/L);③简易精神状态评价量表(Mini-Mental State Examination,MMSE)评分≥27;蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment,MoCA)评分≥26;④未经药物治疗,无疼痛症状。排除标准:①痛风急性发作期;②长期饮用酒精、服用引起血尿酸升高或影响认知的药物;③颅脑外伤脑梗死、肿瘤、阿尔兹海默等中枢神经系统疾病;④高血压、糖尿病、癌症、类风湿关节炎等急慢性疾病史或其他可能影响认知的因素;⑤合并心、肝、肾等急慢性器官衰竭相关疾病;⑥磁共振检查禁忌证,如体内金属植入、幽闭恐惧症等;⑦磁共振扫描图像过程中头动超过1.5 mm或1.5°。最终纳入2019年1-12月经社区招募的男性高尿酸血症患者(高尿酸血症组)41例,年龄24~55(36.61±8.35)岁。同时,通过社区招募41例健康的右利手男性作为对照组,年龄22~55(35.73±9.91)岁,年龄、受教育程度与高尿酸血症组相匹配。受试者在被告知实验的目的、程序及可能的风险后均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血尿酸检测 受试者均在检查当日早上8:00~9:00行肾功能检测。

1.2.2 神经心理及临床症状评估 受试者在医生的指导下,通过填写问卷量表,完成神经心理和临床症状评估。其中,焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale,SAS)、贝克抑郁量表Ⅱ(Back Depression Inventory Ⅱ,BDI-Ⅱ)用于评估两组之间的情绪差异;匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index,PSQI)评估受试者的睡眠质量;知觉压力量表(Perceived Stress Scale,PSS)来测试受试者生活中的整体压力。

1.2.3 磁共振数据采集 神经心理和临床症状评估完成,受试者经过至少10 min的静息状态后,行磁共振脑功能成像数据采集,磁共振数据均使用美国GE公司Signa 3.0T磁共振扫描仪和标准8通道头部线圈扫描获取。扫描过程中,要求受试者闭眼,平静呼吸,尽量不做思维活动并避免在扫描过程中入睡。采用三维快速梯度回波序列(3D-FSPGR)采集高分辨率T1加权图像,轴位扫描,扫描参数为:重复时间450 ms,

回波时间 2.8 ms,反转角 15°,视野 240 mm×240 mm,矩阵 256×256,层数 124,层厚 1.6 mm,层间距 0 mm,各向同性体素大小 1.6 mm×1.6 mm×1.6 mm,激励次数 1。采用平面回波成像列序列(EPI)采集静息态图像,轴位扫描,扫描参数为:重复时间 2 300 ms,回波时间 30 ms,反转角 90°,视野 240 mm×240 mm,矩阵 64×64,层数 34,层厚 5 mm,层间距 0 mm,各向同性体素大小 3 mm×3 mm×3 mm,激励次数 1,每个时间点采集 34 幅轴位图像,共采集 270 个时间点,扫描持续 621 s。

1.2.4 认知功能测试 在医生的指导下,受试者使用电子计算机,通过基于 E-prime 程序的 Two-back task、Stroop test、注意网络(ANT)3 个任务,分别测试工作记忆、执行功能和注意力网络,以评估认知功能。在所有测试结束后,对回答的准确率和平均反应时间(RT)进行分析。

1.2.5 rs-fMRI 数据处理分析 基于 MATLAB 9.4.0.813654 (R2018a)平台,使用 DPABI v2.3 软件对所有被试的磁共振数据进行预处理。步骤如下:①将原始图像由 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式;②去除前 10 个时间点所采集数据,对剩余 260 个时间点内的功能图像进行时间层校正和头动校正,将旋转超过 1.5°或任意方向位移超过 1.5 mm 的受试者图像排除,入组的 82 例受试者均不在此排除标准之列;③将高分辨率 T1 结构图像与功能图像进行空间配准;④图像分割;⑤选取 Friston 24 参数模型作为严格的降噪方法,此外,脑脊液、脑白质等协变量也得到回归;⑥采用 MNI(the montreal neurological institute)模板对分割出来的大脑灰质进行空间标准化,重采样体素大小为 3 mm×3 mm×3 mm;⑦以半高全宽 6 mm 高斯核进行空间平滑;⑧采用带通滤波预处理图像(0.01 Hz <f< 0.08 Hz),降低低频漂移、高频呼吸和心脏噪声。ALFF 分析基于以上预处理的数据进行。使用 REST v1.8(http://www.restfmri.net/forum/REST_V1.8)软件,选择 ALFF 变化明显脑区的峰值作坐标,设置半径为 6 mm 的球形感兴趣区为种子点,计算与全脑各体素间的 FC。ALFF 值及 FC 值需经 Fisher's r-to-z 转换,以便进行统计分析。

1.3 统计学分析

运用 SPSS 22.0 统计软件对两组间年龄、受教育年限、临床症状及情绪量表、认知功能结果行双样本 t 检验,对 Stroop 及 Two-back 任务正确率行 χ^2 检验。回归年龄、受教育年限后,对高尿酸血症组的临床指标、认知测试结果、神经精神数据及异常的脑区信号提取值进行 Pearson 相关分析。检验水准:$\alpha=0.05$。

运用 SPM 8 软件行双样本 t 检验,得到两组间 ALFF 及 FC 差异脑区分布,经 FDR(false discovery rate)多重比较校正进行全脑多重比较。检验水准:$\alpha=0.05$,体素水平阈值:$P=0.001$。

2 结果

2.1 受试者一般资料和临床特征

高尿酸血症组和对照组的年龄、受教育年限、MMSE 及 MoCA 量表评分差异均无统计学意义。高尿酸血症组血尿酸水平显著高于对照组($P<0.001$);BDI-Ⅱ、SAS 和 PSQI 评分显著高于对照组($P<0.001$,$P<0.001$,$P=0.002$),两组间 PSS 差异无统计学意义;认知测试结果显示:高尿酸血症组 Two-back 反应时间(Two-back RTs)及 Stroop test 反应时间(Stroop RTs)显著高于对照组($P=0.001$、0.002),而 Two-back test 准确率(Two-back ACC)及 Stroop test 准确率(Stroop ACC)显著低于对照组($P<0.001$,$P<0.001$);两组间注意网络任务测试(ANT)差异无统计学意义,见表 1。

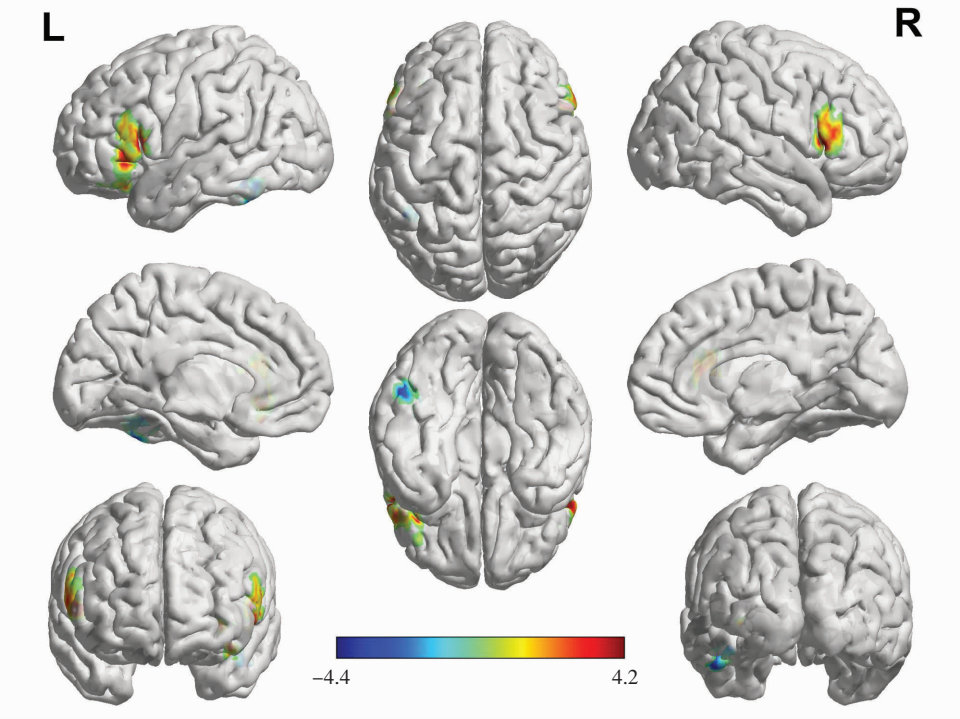
表 1 受试者一般资料及临床特征($n=41$)

项目	高尿酸血症组	对照组	P 值
年龄/岁	36.61±8.35	35.73±9.91	0.665[a]
受教育时间/年	14.46±1.85	14.44±2.03	0.955[a]
尿酸/μmol·L^{-1}	520.42±83.93	369.19±27.84	<0.001[a]
病程/月	44.4±17.9	-	
MMSE 评分	28.32±1.06	28.34±1.06	0.918[a]
MoCA 评分	27.58±0.97	27.61±1.24	0.092[a]
CRP/mg·L^{-1}	5.0	5.0	
BDI-Ⅱ评分	6.90±5.18	2.93±4.05	<0.001[a]
SAS 评分	40.44±8.20	32.71±7.21	<0.001[a]
PSQI 评分	6.59±3.11	4.44±2.98	0.002[a]
PSS 评分	14.80±6.45	13.90±9.19	0.608[a]
ANT			
警觉/ms	44.39±21.23	40.49±16.54	0.357[a]
定向/ms	33.61±18.09	33.25±21.80	0.924[a]
执行控制/ms	95.38±31.41	105.73±47.70	0.249[a]
Two-Back			
准确率(%)	71.30±17.63	82.89±8.55	<0.001[b]
反应时间/ms	735.62±161.22	632.86±104.39	0.001[a]
Stroop Test			
准确率(%)	84.80±9.63	93.88±3.84	<0.001[b]
反应时间/ms	767.63±150.56	669.05±127.32	0.002[a]

a:双样本 t 检验,b:χ^2 检验

2.2 ALFF 值比较分析

与对照组比较,高尿酸血症组左侧颞下回的 ALFF 值降低,而左侧额下回、右侧额下回 ALFF 值升高($t=-4.912\,4$、$4.418\,9$、$4.663\,2$,FDR 校正 $P<0.05$)。选择上述峰值坐标作种子点行进一步 FC 分析(图 1,表 2)。



与对照组比较,高尿酸血症组左侧额下回、右侧额下回脑区的 ALFF 值增加(红色),左侧颞下回脑区的 ALFF 值降低(蓝色);颜色条代表双样本 t 检验值,FDR 校正 $P<0.05$,体素水平阈值 $P=0.001$

图 1 高尿酸血症组与对照组 ALFF 差异图

表 2 高尿酸血症组与对照组不同脑区 ALFF 变化

解剖脑区	BA 分区	MNI 坐标/mm			体素	最高 t 值
		x	y	z		
左颞下回	20	-42	-42	-18	71	-4.912 4
左额下回	45	-39	24	-9	87	4.418 9
右额下回	46	54	21	6	49	4.663 2

BA:布罗德曼大脑分区;MNI:人脑坐标;FDR 校正 $P<0.05$

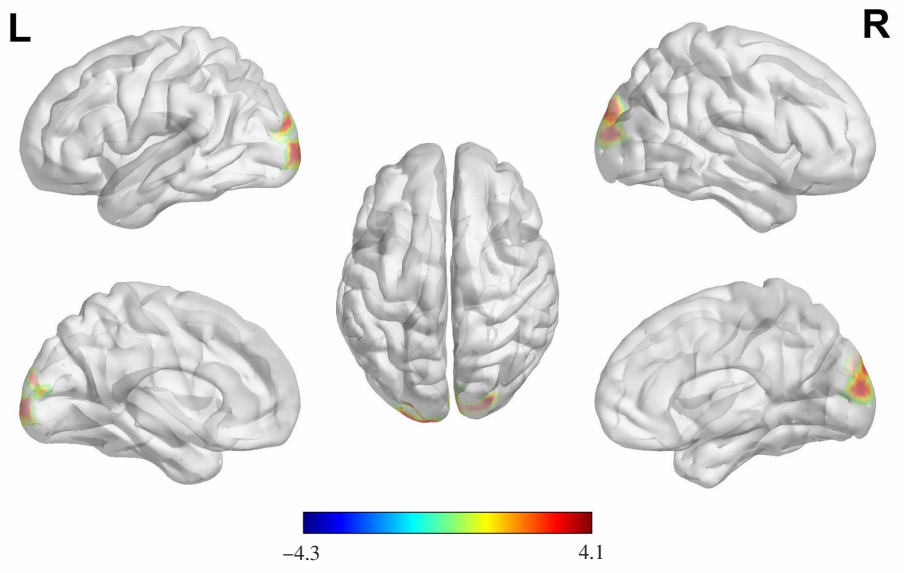
表 3 高尿酸血症组和对照组 FC 显著变化的脑区

种子点	FC 脑区	MNI 坐标/mm			体素	最高 t 值
		x	y	z		
左颞下回	右侧楔叶	9	-93	12	38	3.833 3
(-42, -42, -18)	左侧楔叶	-21	-90	6	75	3.755 6
左额下回	左侧丘脑	-9	-15	12	324	4.702 0
(-39, 24, -9)	右侧尾状核	21	9	3	96	3.837 3

FDR 校正 $P<0.05$

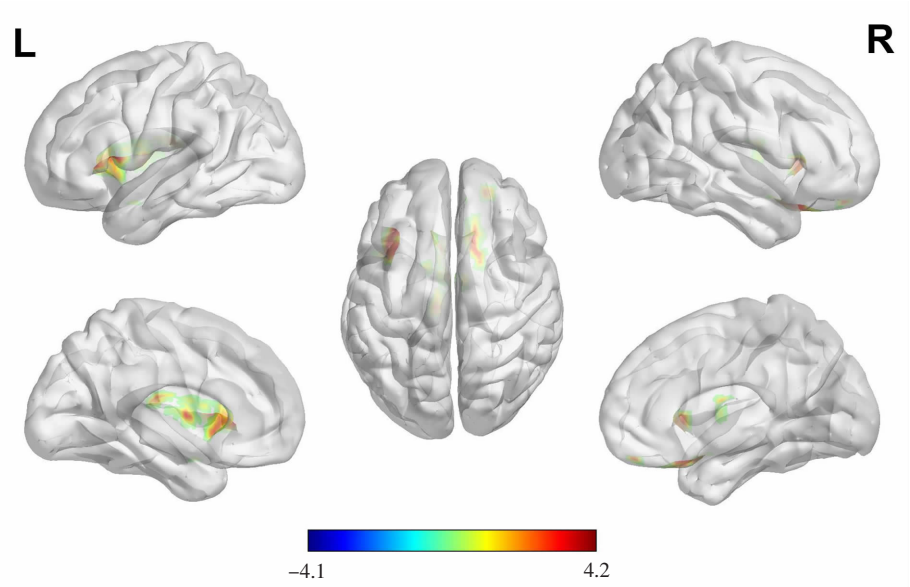
2.3 FC 比较分析

以左侧颞下回处极值点坐标(-42,42,-18)为球心作第 1 个种子点,与左侧楔叶、右侧楔叶 FC 强度增强($t=3.755\ 6$、$3.833\ 3$,FDR 校正 $P<0.05$)。以左侧额叶极值点坐标(-39,24,-9)为球心作第 2 个种子点,发现与左侧丘脑和右侧尾状核的 FC 强度增强($t=4.702$、$3.837\ 3$,FDR 校正 $P<0.05$)。将右侧额叶极值点坐标(54,21,6)为球心作第 3 个种子点,该种子点和大脑其他体素之间的 FC 强度差异无统计学意义(表 3,图 2、3)。



左侧颞下回与双侧楔叶间 FC 增强(红色);颜色条代表双样本 t 检验值,FDR 校正 $P<0.05$,体素水平阈值 $P=0.001$

图 2 高尿酸血症组以左侧颞下回为种子点 FC 差异图



左侧额下回与左侧丘脑、右侧尾状核间 FC 增强(红色);颜色条代表双样本 t 检验值,FDR 校正 $P<0.05$,体素水平阈值 $P=0.001$

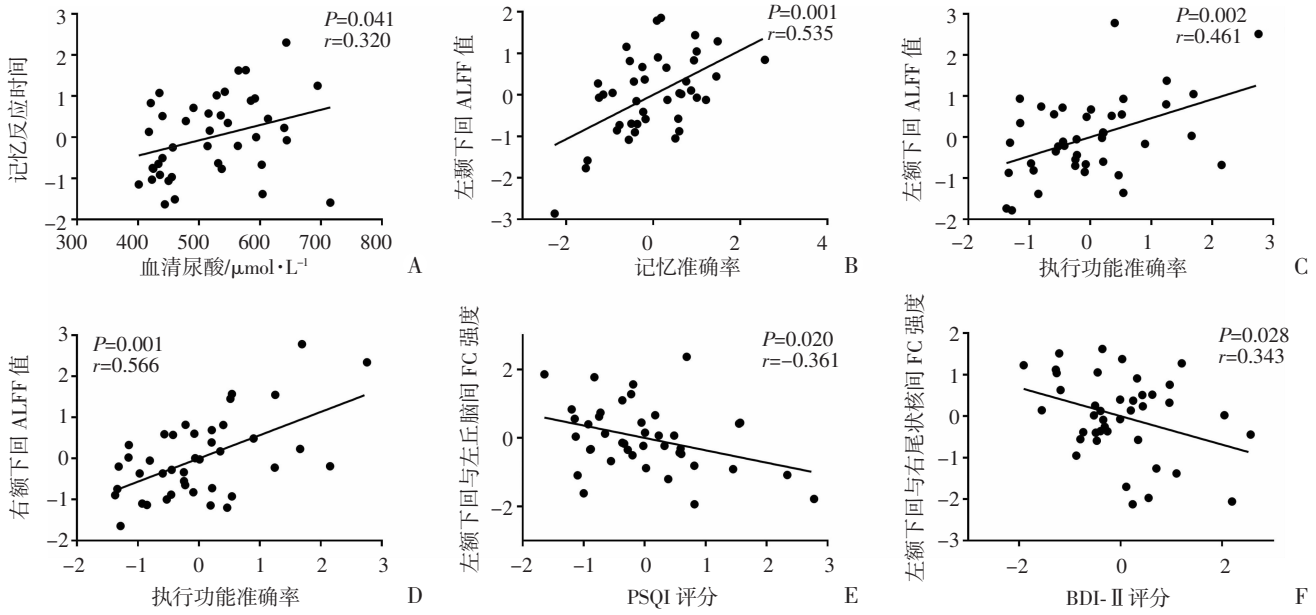
图 3 高尿酸血症组以左侧额下回为种子点 FC 差异图

2.4 临床及神经心理资料与异常 ALFF 值及 FC 强度之间的相关性

血尿酸水平与工作记忆反应时间呈正相关($r=0.320$,$P=0.041$)。工作记忆准确率与左侧颞下回的 ALFF 值呈正相关($r=0.535$,$P<0.001$),执行功能正确率与左侧额下回及右侧额下回的 ALFF 值呈正相关($r=0.461$,$P=0.002$;$r=0.566$,$P<0.001$)。此外,左侧额下回与右侧丘脑之间增强的 FC 强度与 PSQI 评分呈负相关($r=-0.361$,$P=0.020$)。左侧额下回与右侧尾状核之间增强的 FC 强度与 BDI-Ⅱ评分呈负相关($r=-0.343$,$P=0.028$),见图 4。

3 讨论

本研究运用 rs-fMRI 技术分析男性高尿酸血症患者大脑功能的改变,不仅揭示了静息状态下局部脑活动异常,而且基于种子点对全脑其他体素间的功能连接进行了分析。结合认知及神经心理测试结果,我们观察到 3 个方面的改变:①与对照组比较,高尿酸血症组



A:血尿酸与记忆反应时间相关性; B:工作记忆与左颞下回 ALLF 相关性; C:执行功能与左额下回 ALFF 相关性; D:执行功能与右额下回 ALFF 相关性; E:匹兹堡睡眠指数与 FC 强度相关性; F:贝克抑郁量表评分与 FC 强度相关性

图 4 高尿酸血症组患者临床心理量表、认知功能测试、血尿酸浓度、ALFF 值及 FC 强度之间相关性分析

的左侧颞下回中 ALFF 值降低,双侧额下回 ALFF 值增加;②与对照组相比,高尿酸血症组左侧颞下回与双侧楔叶间的 FC 强度增强,左侧额下回与左侧丘脑、右侧尾状核之间的 FC 强度增强;③与对照组相比,高尿酸血症组男性的情绪和认知功能受损。

高尿酸血症组 ALFF 的变化可能与其血清尿酸代谢紊乱相关。根据以往的研究,异常浓度的血尿酸与神经退行性疾病和神经炎症相关的不良反应机制可概括为:①高浓度血尿酸可激活 Toll 样受体 4(TLR 4)/核因子(NF)-κB 通路,触发促炎细胞因子的表达,使脑内胶质增生[3];②尿酸可与乙酰胆碱酯酶活性部位相互作用,对脑内乙酰胆碱酯酶有潜在的抑制作用,而乙酰胆碱酯酶活性下降是阿尔茨海默病认知障碍的早期发现之一[4];③高浓度血尿酸可促进低密度脂蛋白的氧化,减少一氧化氮的合成,从而导致脑血管内皮功能障碍[5-6]。最近,有学者提出了尿酸氧化-抗氧化悖论,即由于尿酸的抗氧化作用,生理浓度的尿酸在延缓阿尔茨海默病等神经退行性疾病的进展中发挥作用,对神经系统起到保护作用。但异常高浓度尿酸可通过免疫、血管内皮和炎症系统等破坏大脑结构并破坏认知功能[7-8]。

基于上述观点,高浓度血尿酸可能会破坏特定脑区的结构和功能。本研究发现:高尿酸血症组左侧颞下回中的 ALFF 值降低,且工作记忆能力低于对照组($P<0.05$)。Pearson 相关分析表明:左侧颞下回减低的 ALFF 值与工作记忆准确性呈正相关。颞下回在工作记忆中起着关键作用,并在工作记忆任务的编码和匹配阶段被激活[9],因此,左侧颞下回 ALFF 的降低可能是高尿酸血症男性患者工作记忆下降的基础。值得注意的是,一项动物模型实验表明:尿酸可以通过血脑屏障,高尿酸饮食可以通过激活 TLR4/NF-κB 通路引发神经炎症,从而导致胶质增生和记忆障碍。TLRs 主要在脑内的神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达。缺乏 TLR4 的小鼠对高尿酸所致的记忆障碍有明显的保护作用。

本研究结果显示:双侧额下回 ALFF 的异常激活可能参与了男性高尿酸血症患者执行功能障碍的神经机制。高尿酸血症组的执行功能明显低于对照组($P<0.05$),Pearson 相关分析表明其双侧额下回升高的 ALFF 值与执行功能准确率呈正相关。这与以往研究结果一致:额叶在执行功能中起着重要作用[10],在疾病的背景下,额叶皮质受损可能导致执行功能严重受损[11]。通过综合分析发现,高尿酸血症组的执行功能较对照组有所下降,而 ALFF 值较高者的执行功能较好。因此,我们推测尿酸浓度的增加加重了对神经系统的损伤,使其拮抗作用减弱,从而高尿酸血症组表现出双侧额叶 ALFF 激活。既往研究表明:高尿酸血症可导致白质萎缩、体内 IL-6 水平升高。IL-6 诱导的神经炎症增加可导致患者执行功能低下[12]。

本研究结果显示:高尿酸血症组左侧额下回与左侧丘脑和右侧尾状核之间 FC 强度增加,高尿酸血症组睡眠质量明显低于对照组($P<0.05$);Person 相关分

析表明:PSQI 评分与左侧额下回和左侧丘脑间 FC 强度增加呈负相关。丘脑对睡眠、昼夜节律及松果体褪黑素的产生和分泌有很强的非光作用,由于大脑对抗睡眠剥夺,丘脑可能在代偿性反应中发挥作用[13]。因此,左侧额下回与右侧丘脑之间 FC 强度的增加可能是导致男性高尿酸血症患者睡眠质量差的神经机制之一。此外,Person 相关分析发现:高尿酸血症组的抑郁评分高于对照组($P<0.05$),BDI-Ⅱ评分与左侧额下回和右侧尾状核之间的 FC 强度增加呈负相关。尾状核与情绪决策和悲观相关,双相抑郁症患者尾状核活性变化[14]。因此,左侧额下回和右侧尾状核之间 FC 强度越强,高尿酸血症组 BDI-Ⅱ评分越低。

本研究结果显示:高尿酸血症患者的 ALFF 和 FC 异常主要分布在双侧额下回、左侧颞下回、左侧丘脑、右侧尾状核和双侧楔叶,并与认知功能和情绪变化有关。这些发现有助于揭示男性高尿酸血症相关的脑功能改变的机制,ALFF 和 FC 的变化模式有望成为临床实践中的神经影像学生物标记。

本研究存在一定的不足之处:样本量相对较小,没有根据病程及尿酸浓度对受试者细化分组,这可能是导致本研究相关性偏弱的原因;其次,受试者不同的社会经历是导致大脑功能差异的重要因素,尽管我们试图通过条件筛选来排除社会经历差异很大的个体,以尽量增强结果的可靠性,但很难做到尽善尽美。有研究表明尿酸对情绪及认知功能的影响可能存在性别差异[15],女性患者大脑功能的改变还有待于进一步的研究。此外,无症状的男性高尿酸血症患者有异常的脑活动,经药物治疗,尿酸水平维持正常一段时间后,异常的脑活动是否可逆还值得进一步探讨。上述方向也是我们今后研究工作的重点。

参考文献:

[1] CICERO A F, DESIDERI G, GROSSI G, *et al*. Serum uric acid and impaired cognitive function in a cohort of healthy young elderly: data from the Brisighella Study[J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(1): 25-31. DOI: 10.1007/s11739-014-1098-z.

[2] KHAN A A, QUINN T J, HEWITT J, *et al*. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis[J]. Age (Dordr), 2016, 38(1): 16. DOI: 10.1007/s11357-016-9871-8.

[3] SHAO X, LU W, GAO F, *et al*. Uric acid induces cognitive dysfunction through hippocampal inflammation in rodents and humans[J]. J Neurosci, 2016, 36(43): 10990-11005. DOI: 10.1523/jneurosci.1480-16.2016.

[4] MAZUMDER M K, PHUKAN B C, BHATTACHARJEE A, *et al*. Disturbed purine nucleotide metabolism in chronic kidney disease is a risk factor for cognitive impairment[J]. Med Hypotheses, 2018, 111: 36-39. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.12.016.

[5] KANBAY M, YILMAZ M I, SONMEZ A, *et al*. Serum uric acid level and endothelial dysfunction in patients with nondiabetic chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2011, 33(4): 298-304. DOI: 10.1159/000324847.

[6] KANG D H, PARK S K, LEE I K, *et al*. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(12): 3553-3562. DOI: 10.1681/asn.2005050572.

[7] LATOURTE A, BARDIN T, RICHETTE P. Uric acid and cognitive decline: a double-edge sword?[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 183-187. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000472.

[8] PALMERY M, REGGI R, PELUSO I. Uric acid and cognition: what is the connection?[J]. Biomed Rev, 2017, 27: 51-57. DOI: 10.14748/bmr.v27.2111.

[9] WOLOSZYN L, SHEINBERG D L. Neural dynamics in inferior temporal cortex during a visual working memory task[J]. J Neurosci, 2009, 29(17): 5494-5507. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5785-08.2009.

[10] DREHER J C, KOCH P, KOHN P, *et al*. Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71(10): 890-897. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.01.002.

[11] SCHROETER M L, VOGT B, FRISCH S, *et al*. Executive deficits are related to the inferior frontal junction in early dementia[J]. Brain, 2012, 135(Pt 1): 201-215. DOI: 10.1093/brain/awr311.

[12] LYNGDOH T, MARQUES-VIDAL P, PACCAUD F, *et al*. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study[J]. PLoS ONE, 2011, 6(5): e19901. DOI: 10.1371/journal.pone.0019901.

[13] JAN J E, REITER R J, WASDELL M B, *et al*. The role of the thalamus in sleep, pineal melatonin production, and circadian rhythm sleep disorders[J]. J Pineal Res, 2009, 46(1): 1-7. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00628.x.

[14] BUTTERS M A, AIZENSTEIN H J, HAYASHI K M, *et al*. Three-dimensional surface mapping of the caudate nucleus in late-life depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2009, 17(1): 4-12. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31816ff72b.

[15] KUEIDER A M, AN Y, TANAKA T, *et al*. Sex-dependent associations of serum uric acid with brain function during aging[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(2): 699-706. DOI: 10.3233/JAD-170287.

(**收稿**:2020-03-08;**修回**:2020-03-26)

(编辑 汪勤俭)