

# 氧化指标与首发缺血性脑卒中的相关性研究

李 康 蒋波笛 朱 蕾 何菊芳 王 迪 孙 彬 雷 红

**摘要** 目的 研究血清谷胱甘肽还原酶、小而密低密度脂蛋白和维生素 D 这 3 个氧化指标与首发缺血性脑卒中患者的关系,探讨氧化指标在首发缺血性脑卒中的临床意义。**方法** 收集首次发作缺血性脑卒中患者 80 例作为实验组,同期笔者医院健康体检者 80 例作为对照组,分析缺血性脑卒中患者血清中谷胱甘肽还原酶 (GR)、小而密低密度脂蛋白 (sd-LDL) 和维生素 D (VD) 等指标的表达;并评价各指标对患者严重程度的临床价值。**结果** 患者组 GR 水平较健康对照组低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),sd-LDL、GR 和 VD 的不同年龄组之间比较,部分差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),VD 的 NIHSS 评分  $\geq 8$  分组较  $< 8$  分组低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 随年龄的增长,健康人群抗氧化能力逐步减弱,GR 水平与首发缺血性脑卒中的发生密切相关,可能是缺血性脑卒中的危险因素,且 VD 水平与脑卒中的严重程度相关。

**关键词** 缺血性脑卒中 氧化指标 危险因素 严重程度

**中图分类号** R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.07.007

**Study on the Correlation Between Oxidative Index and the New-onset of Ischemic Stroke.** Li Kang, Jiang Bodi, Zhu Lei, et al. Department of Clinical Laboratory, The 8th Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

**Abstract Objective** To study the relationship between serum glutathione reductase, small dense low density lipoprotein and vitamin D in the new-onset of ischemic stroke, and to explore the clinical significance of oxidative index in the new-onset of ischemic stroke. **Methods** Totally 80 patients of the new-onset ischemic stroke were collected as the experimental group, 80 cases of healthy subjects in the same period as the control group. We analyzed serum glutathione reductase (GR), small dense low density Lipoprotein (sd-LDL) and vitamin D (VD) and other indicators of expression in ischemic stroke patients, and to evaluate the clinical value of each index to the severity of the patient. **Results** The GR level in the patients was lower than that in the healthy control group ( $P < 0.05$ ). There was a significant part of difference between the different age groups of sd-LDL, GR and VD ( $P < 0.05$ ). The NIHSS score  $\geq 8$  of VD was lower than that of  $< 8$  group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** With the growth of age, the antioxidant ability of healthy people gradually weakened. GR level is closely related to the new-onset of ischemic stroke. It may be a risk factor for ischemic stroke, and VD levels are associated with the severity of stroke.

**Key words** Ischemic stroke; Oxidative index; Risk factors; Severity

缺血性脑卒中又称脑梗死,具有发生率高、致残率高、病死率高等特点<sup>[1]</sup>。随着社会的进步和发展,发病年龄逐渐呈现年轻化,而我国对缺血性脑卒中的筛查和干预措施针对性不强。有研究表明一些氧化指标与动脉粥样硬化有密切的联系,而动脉粥样硬化与缺血性脑卒中也具有密切的关系<sup>[2]</sup>。但氧化指标与缺血性脑卒中的相关性研究甚少。本研究通过对比首发缺血性脑卒中患者与健康人群的谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR)、小而密低密度脂蛋

白 (small dense low-density lipoprotein, sd-LDL) 和维生素 D (vitamin D, VD) 这 3 项指标,分析其与首发缺血性脑卒中的关系,寻找与缺血性脑卒中相关的指标,对降低我国脑卒中发生率及减轻患者病痛具有重要意义。

## 资料与方法

1. 标本及其来源:选取笔者医院 2016 年 8 月 ~ 2017 年 5 月首发脑卒中患者 80 例纳入实验组。选取同期笔者医院健康体检者 80 例纳入健康对照组。将患者与健康人按照年龄  $\leq 50$  岁、51 ~ 60 岁、61 ~ 70 岁、 $\geq 71$  岁进行分组检测各生化指标,每组 20 例,每组性别比较,差异无统计学意义。(1) 纳入标准:①符合缺血性脑卒中相关诊断;②首次发病入院;③患者入院检查还未经治疗的血清标本。(2) 排除标准:①慢性发作或急性出血性脑卒中;②既往有脑卒中发

基金项目:国家高技术研究发展计划(“863”计划)项目(2014AA022304)

作者单位:100091 北京,中国人民解放军总医院第八医学中心检验科(李康、朱蕾、何菊芳、王迪、孙彬、雷红);075000 张家口,河北北方医学院检验学院(蒋波笛)

通讯作者:李康,主管技师,电子信箱:lk\_esu@126.com

病史;③合并其他器质性病变。

2. 标本的检测:标本-80℃冰箱保存。仪器采用贝克曼 AU5821,谷胱甘肽还原酶、小而密低密度脂蛋白为九强试剂盒,维生素D采用英国朗道试剂盒。此3项指标采用的方法依次为:过氧化物酶法、紫外酶法、酶供体竞争法。

3. 操作方法:所有标本在同一时间取出并排序融化后及时上机检测。

4. 神经系统评分:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)分别对实验组意识状态、神经功能状况进行评定。NIHSS:<8分为轻度神经功能障碍;≥8分为重度神经功能障碍。

5. 统计学方法:应用SPSS 19.0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,组间比较采用独立样本t检验,独立样本t检验之前进行方差齐性分析。健康对照组或患者组内不同年龄组间比较,用单因素方差分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 健康人和患者比较:实验组GR明显低于健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05,表1)。

表1 健康人和患者一般情况比较

项目	健康对照组	实验组	t	P
	(n=80)	(n=80)		
GR	50.90 ± 8.24	45.99 ± 9.62	2.404	<0.05
sd-LDL	28.50 ± 10.45	31.85 ± 13.85	1.047	>0.05
VD	11.81 ± 10.61	10.98 ± 11.76	0.455	>0.05

2. 健康对照组和实验组组间相同指标不同年龄组比较:相同指标不同年龄组的健康对照组和实验组之间进行独立样本t检验,其中GR≤50岁和61~70岁两组实验组明显低于健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05);sd-LDL≤50岁实验组明显高于健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05);VD 61~70岁实验组明显高于健康对照组,差异有统计学意义(P<0.05,表2)。

表2 健康对照组和实验组不同年龄组间比较

组别	GR		sd-LDL		VD	
	健康对照组	实验组	健康对照组	实验组	健康对照组	实验组
≤50岁	54.37 ± 9.36	43.40 ± 5.82*	21.84 ± 3.58	31.43 ± 15.25*	7.34 ± 5.99	11.38 ± 13.20
51~60岁	49.06 ± 7.26	47.39 ± 11.99	26.39 ± 8.42	34.39 ± 14.72	8.74 ± 8.36	6.51 ± 6.39
61~70岁	54.49 ± 8.20	44.28 ± 6.76*	35.93 ± 12.20	39.80 ± 14.09	18.38 ± 11.85	14.76 ± 14.58*
≥71岁	45.12 ± 5.55	48.94 ± 11.85	27.85 ± 11.03	31.78 ± 11.75	12.28 ± 12.73	10.72 ± 10.50

与健康对照组比较,\*P<0.05

3. 健康对照组和实验组组内相同指标不同年龄组比较:(1)GR 健康人年龄≤50岁和≥71岁比较,差异有统计学意义(P<0.05);年龄61~70岁和≥71岁比较,差异有统计学意义(P<0.05);年龄61~70岁的数值最高,其他年龄组随年龄增大,GR值减小。(2)sd-LDL 健康人年龄≤50岁和61~70岁比较,差异有统计学意义(P<0.01);年龄61~70岁的数值最高,其他年龄组随年龄增大,sd-LDL值增大。(3)VD 健康人年龄≤50岁和61~70岁比较,差异有统计学意义(P<0.01);年龄51~60岁和61~70岁比较,差异有统计学意义(P<0.01);年龄61~70岁的数值最高,其他年龄组随年龄增大,VD值增大。(4)VD 患者年龄在51~60岁和61~70岁比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

4. GR、sd-LDL、VD与首发缺血性脑卒中严重程度

的关系分析:根据NIHSS评分对实验组脑卒中严重程度进行评定,GR、VD随脑卒中严重程度增加而降低,而sd-LDL随脑卒中严重程度增加而升高,VD的<8分组与≥8分组比较,差异有统计学意义(P<0.05,表3)。

表3 不同NIHSS评分分级的GR、sd-LDL、VD水平比较

NIHSS评分(分)	n	GR	sd-LDL	维生素D
<8	44	48.54 ± 10.07	31.71 ± 14.39	13.64 ± 11.73
≥8	36	43.76 ± 6.12	34.92 ± 13.54	6.98 ± 9.41
P		>0.05	>0.05	<0.05

5. 患者的GR、sd-LDL、VD这3项指标与AST、ALT、BUN、UA、TG、HDL、LDL、LP(a)、Hcy、SOD、CRP、RBP4、TBIL这些指标进行相关性分析:GR与LDL存在相关性(P<0.05)。维生素D与AST存在相关性(P<0.05)、与ALT存在相关性(P<0.05)、与TBIL存

在相关性( $P < 0.01$ )、与 UA 存在相关性( $P < 0.05$ )。

### 讨 论

谷胱甘肽在体内主要以还原型谷胱甘肽(GSH)和氧化型谷胱甘肽(GSSG)两种形式存在,在 GR 和还原型 NAD(P)的作用下,由 GSSG 变成 GSH,发生不可逆的催化反应,GSH 可调节机体巯基平衡、保护血管和抗氧化,还可以对中枢神经系统起神经调质和神经递质的作用<sup>[3,4]</sup>。研究认为 GR 可以降低患者体内氧自由基对血管的损伤程度,提高血管的功能,而患者的 GR 浓度较健康人浓度低,与本研究的结果相一致<sup>[5,6]</sup>。本研究结果显示,健康人血清中 GR 浓度大致随着年龄的增加而降低。但 61~70 岁的 GR 的浓度最高,是样本量较少所致还是该年龄段特殊生理所致,有待进一步研究。本研究显示,GR 与 LDL 存在相关性,其机制有待于进一步研究。

sd-LDL 是一种颗粒较小的 LDL,在体内经氧化修饰形成易被吞噬细胞吞噬的氧化型 LDL,吞噬细胞发展为泡沫细胞,造成动脉粥样硬化;且 sd-LDL 较其他 LDL 颗粒与 LDL 受体亲和力小很多,导致 sd-LDL 通过受体途径的降解缓慢,进而在体内滞留时间明显长于其他 LDL 颗粒,这增加在血管中被氧化机会;另外 sd-LDL 易与血管壁的蛋白多糖结合,黏附在血管壁上,造成血管狭窄、阻塞,若发生在脑中即形成脑梗死。有研究认为 sd-LDL 可能是缺血性脑卒中的一个新的标志物,并且独立于其他危险因素<sup>[7,8]</sup>。但在本研究中,虽患者组较健康对照组的均值高,且脑卒中重度者较轻度者的均值高,但两者之间差异无统计学意义。本研究显示,健康人随着年龄的增加 sd-LDL 浓度逐渐增加,但  $\geq 71$  岁的 sd-LDL 浓度较 61~70 岁的低,可能与此人群脂类摄入量低有关。

维生素 D 主要是由皮肤在日光照射下产生。研究证实,通过检测血清 25-羟维生素 D 的水平可以反应维生素 D 的水平,低水平维生素 D 可以增加心脑血管疾病的风险和病死率(尤其是脑卒中),其与神经血管损伤具有相关性,同时也能加剧缺血性脑损伤<sup>[9]</sup>。维生素 D 不仅可以调节细胞的增殖、通过血-脑脊液屏障、维持和发展脑部神经细胞的功能和形态、在急性脑血管病的病理过程中发挥作用,还能促进缺血性脑卒中的功能恢复<sup>[10]</sup>。本研究依据维生素 D 浓度水平分为 4 组: $< 10\text{ng/ml}$  为匮乏, $10 \sim 29\text{ng/ml}$  不足, $30 \sim 100\text{ng/ml}$  充足, $> 100\text{ng/ml}$  过量<sup>[11]</sup>。健康人维生素 D 缺乏、不足、充足者的比例依

次为:55.89%、36.76%、7.35%;患者中的比例依次为:61.25%、28.75%、10.00%,说明人群中维生素 D 普遍缺乏。而通过提高维生素 D 摄入量,能否达到降低脑卒中的发生率或减轻脑卒中的严重程度,有待进一步研究。本研究中,患者与健康人之间差异无统计学意义。健康人中,随年龄的增长,维生素 D 的水平增加,而 61~70 岁维生素 D 的浓度为最高,可能由于此年龄段人群户外活动增加,平均日照时间较长所致。另外年龄  $\geq 71$  岁的人慢性病多、皮肤逐渐萎缩,使皮肤维生素 D 合成减少,或  $\geq 71$  岁人群钙流失多等原因也会使维生素 D 的检测结果降低<sup>[9,12]</sup>。本研究中,维生素 D 随患者脑卒中严重程度的增加明显降低,也有研究认为维生素 D 通过抗炎作用等多种途径来影响脑卒中危险因素及预后<sup>[13]</sup>。本研究显示,维生素 D 与 AST、ALT、TBIL、UA 存在相关性,其机制有待于进一步研究。

综上所述,GR 水平与首发缺血性脑卒中的发生密切相关,可能是缺血性脑卒中的危险因素。且首发缺血性脑卒中患者的维生素 D 水平与脑卒中的严重程度相关。随着社会发展,人们的生活水平逐渐改善,脑卒中发生率急剧上升。随着年龄的增长,健康人群抗氧化能力逐步减弱,因此通过对氧化指标的监测,提早进行干预及治疗,对降低脑卒中的发生率及严重程度可能具有非常重要的临床意义。

### 参 考 文 献

- 1 陈立书,焦艳,丁贤彬,等.重庆 2006-2010 年脑卒中和心肌梗死死亡趋势分析[J].重庆医学,2014,43(3):317-318,321
- 2 Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2010,30(2):182-185
- 3 Lizard G, Gueldry S, Sordet O, et al. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production[J]. FASEB J, 1998, 12(15):1651-1663
- 4 李月红.急性运动对男性血浆总抗氧化状态和抗氧化酶活性的影响[J].怀化学院学报,2015,34(11):1194-1196
- 5 杨晖,赵雅洁,沈琳辉,等.抗氧化系统对不同年龄患者冠状动脉病变程度的影响[J].临床医学,2015,40(3):330-332
- 6 吴智珊,廖承广.还原型谷胱甘肽治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病 60 例临床观察[J].社区医学杂志,2013,11(17):8-9
- 7 崔英华,李清贤,汪道文.小密低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的关系[J].国外医学,2005,32(3):142-145
- 8 沈昊,沈国荣,李晓平,等.脑卒中及其危险因素与小而密低密度脂蛋白关系的研究[J].临床军医杂志,2011,39(6):1187-1189
- 9 Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke[J]. Stroke,2006,37(1):243-245 (下转第 58 页)

络联系尚不清晰,仍有许多细节及因果关系有待探究。因此,针对上述疼痛网络的探索对于明确海马参与 NP 调控及米诺环素对 NP 的临床治疗具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Zarei M, Sabetkasaei M, Moini - zanjani T. Paradoxical effect of minocycline on established neuropathic pain in rat [ J ]. EXCLI - J, 2017, 16: 229 - 235
- 2 Widerström - Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: phenotypes and pharmacological management [ J ]. Drugs, 2017, 77 ( 9 ) : 967 - 984
- 3 Yamamoto Y, Terayama R, Kishimoto N, et al. Activated microglia contribute to convergent nociceptive inputs to spinal dorsal horn neurons and the development of neuropathic pain [ J ]. Neurochem Res, 2015, 40 ( 5 ) : 1000 - 1012
- 4 Liu Y, Zhou LJ, Wang J, et al. TNF -  $\alpha$  differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia - dependent mechanisms after peripheral nerve injury [ J ]. J Neurosci, 2017, 37 ( 4 ) : 871 - 881
- 5 Moriarty O, Gorman CL, McGowan F, et al. Impaired recognition memory and cognitive flexibility in the rat L5 - L6 spinal nerve ligation model of neuropathic pain [ J ]. Scand J Pain, 2016, 10: 61 - 73
- 6 田润利,郭朝晖,李永男. 神经病理性疼痛对海马影响的研究进展 [ J ]. 疑难病杂志, 2017, 16 ( 11 ) : 1166 - 1170
- 7 田润利,郭朝晖,李永男,等. 神经病理性疼痛大鼠海马 miRNA 差异性表达研究 [ J ]. 现代生物医学进展, 2018, 9 ( 6 ) : 1628 - 1632
- 8 Zhang M, Liu J, Zhou MM, et al. Anxiolytic effects of hippocampal neurosteroids in normal and neuropathic rats with spared nerve injury [ J ]. J Neurochem, 2017, 141 ( 1 ) : 137 - 150
- 9 Echeverry S, Shi XQ, Yang M, et al. Spinal microglia are required for long - term maintenance of neuropathic pain [ J ]. Pain, 2017, 158 ( 9 ) : 1792 - 1801
- 10 Amorim D, Puga S, Bragança R, et al. Minocycline reduces mechanical allodynia and depressive - like behaviour in type - 1 diabetes mellitus in the rat [ J ]. Behav Brain Res, 2017, 327: 1 - 10
- 11 Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat [ J ]. Pain, 1992, 50 ( 3 ) : 355 - 363
- 12 Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw [ J ]. J Neurosci Methods, 1994, 53 ( 1 ) : 55 - 63
- 13 Mckelvey R, Berta T, Old E, et al. Neuropathic pain is constitutively suppressed in early life by anti - inflammatory neuroimmune regulation [ J ]. J Neurosci, 2015, 35 ( 2 ) : 457 - 466
- 14 Sun JS, Yang YJ, Zhang YZ, et al. Minocycline attenuates pain by inhibiting spinal microglia activation in diabetic rats [ J ]. Mol Med Rep, 2015, 12 ( 2 ) : 2677 - 2682
- 15 Peng HZ, Ma LX, Lv MH, et al. Minocycline enhances inhibitory transmission to substantia gelatinosa neurons of the rat spinal dorsal horn [ J ]. Neuroscience, 2016, 319: 183 - 193
- 16 Andrade P, Hoogland G, Del Rosario JS, et al. Tumor necrosis factor -  $\alpha$  inhibitors alleviation of experimentally induced neuropathic pain is associated with modulation of TNF receptor expression [ J ]. J Neurosci Res, 2014, 92 ( 11 ) : 1490 - 1498
- 17 Li Y, Zhang Y, Liu DB, et al. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF -  $\alpha$  in a rat model [ J ]. Int J Med Sci, 2013, 10 ( 4 ) : 377 - 381
- 18 Xu J, Li F, Tian J, et al. Tumor necrosis factor - alpha is a potential diagnostic biomarker for chronic neuropathic pain after spinal cord injury [ J ]. Neurosci Lett, 2015, 595: 30 - 34
- 19 Martuscello RT, Spengler RN, Bonoiu AC, et al. Increasing TNF levels solely in the rat hippocampus produces persistent pain - like symptoms [ J ]. Pain, 2012, 153 ( 9 ) : 1871 - 1882
- 20 Gerard E, Spengler RN, Bonoiu AC, et al. Chronic constriction injury - induced nociception is relieved by nanomedicine - mediated decrease of rat hippocampal tumor necrosis factor [ J ]. Pain, 2015, 156 ( 7 ) : 1320 - 1333
- 21 Pilat D, Rojewska E, Jurga AM, et al. IL - 1 receptor antagonist improves morphine and buprenorphine efficacy in a rat neuropathic pain model [ J ]. Eur J Pharmacol, 2015, 764: 240 - 248
- 22 Del Rey A, Apkarian AV, Martina M, et al. Chronic neuropathic pain - like behavior and brain - borne IL - 1 $\beta$  [ J ]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1262 ( 1 ) : 101 - 107
- 23 Brázda V, Klusáková I, Dubovy P, et al. Dynamic response to peripheral nerve injury detected by in situ hybridization of IL - 6 and its receptor mRNAs in the dorsal root ganglia is not strictly correlated with signs of neuropathic pain [ J ]. Mol Pain, 2013, 9: 42
- 24 Ding CP, Xue YS, Yu J, et al. The red nucleus interleukin - 6 participates in the maintenance of neuropathic pain induced by spared nerve injury [ J ]. Neurochem Res, 2016, 41 ( 11 ) : 3042 - 3051

( 收稿日期: 2018 - 08 - 13 )

( 修回日期: 2019 - 10 - 18 )

( 上接第 30 页 )

- 10 Kim DS, Jeong SK, Kim HR, et al. Metformin regulates palmitate - induced apoptosis and ER stress response in HepG2 liver cells [ J ]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2010, 32 ( 2 ) : 251 - 257
- 11 Holick MF, Binkley NC, Bischofferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [ J ]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 ( 7 ) : 1911 - 1930
- 12 马宁,朱东林,高国芹,等. 不同性别、年龄人群 25 - 羟维生素 D 水平研究 [ J ]. 河北医药, 2017, 39 ( 8 ) : 1258 - 1260
- 13 Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence [ J ]. Am Heart J, 2014, 167 ( 3 ) : 283 - 291

( 收稿日期: 2017 - 09 - 27 )

( 修回日期: 2017 - 11 - 06 )