

缺血性卒中患者血清 SOD, NO, MDA 水平 动态变化与焦虑症发生的相关性*

伏彩霞^{1a}, 马宝山², 鲁晓波^{1b} (1. 宝鸡市康复医院 a. 精神科,
b. 身心科, 陕西宝鸡 721001; 2. 宝鸡市人民医院神经内科, 陕西宝鸡 721001)

摘要:目的 观察急性缺血性卒中(AIS)患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)和丙二醛(MDA)动态变化情况,探讨氧化应激与卒中后焦虑症的关系。方法 选择2016年1月~2018年6月在宝鸡市康复医院精神科治疗的116例AIS患者作为卒中组,根据卒中发病第14天时汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分结果将卒中组分为焦虑组和非焦虑组,另选择80例健康体检者作为对照组。分别于入院时、卒中发病第3天、第7天和第14天检测血清SOD、NO和MDA水平。比较不同时间点各组血清SOD、NO和MDA水平,并采用ROC曲线分析评价各指标对于AIS患者发生卒中焦虑症的预测价值。结果 卒中组血清SOD水平在入院时、卒中发病第3天和第7天时较对照组均显著降低($t=3.943\sim19.644$,均 $P<0.01$),血清NO和MDA水平在入院时和发病第3天时较对照组均明显升高($t=8.882\sim18.749$,均 $P<0.01$)。焦虑组血清SOD水平在入院时和卒中发病第3天时较非焦虑组显著降低($t=5.150, 5.799$,均 $P<0.01$),血清NO和MDA在卒中发病第3天时较非焦虑组明显升高($t=2.398, 2.749$,均 $P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示:卒中发病第3天血清SOD、NO和MDA预测AIS患者发生焦虑症的曲线下面积(AUC)分别为0.806, 0.547和0.606, SOD的cut-off值为60.84 U/ml,对应敏感度和特异度分别为71.4%和79.7%, NO和MDA无显著性预测价值(均 $P>0.05$)。结论 氧化应激可能参与缺血性卒中后焦虑症的发病机制。

关键词:缺血性卒中;焦虑症;氧化应激;超氧化物歧化酶;一氧化氮;丙二醛

中图分类号:R743.3;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)06-046-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.012

Correlation of Dynamic Changes of Serum SOD, NO and MDA in Patients with Ischemic Stroke and Anxiety

FU Cai-xia^{1a}, MA Bao-shan², LU Xiao-bo^{1b} (1a. Department of Psychiatry;
1b. Department of Psychosomatic, Baoji Rehabilitation Hospital, Shaanxi Baoji 721001,
China; 2. Department of Neurology, Baoji People's Hospital, Shaanxi Baoji, 721001, China)

Abstract: Objective To investigate the dynamic changes of serum level of superoxide dismutase (SOD), nitric oxide (NO) and malondialdehyde (MDA) in patients with acute ischemic stroke (AIS), and to explore the relationship of oxidative stress and anxiety after stroke. **Methods** 116 patients with AIS in Baoji Rehabilitation Hospital from January 2016 to June 2018 were recruited in this study as the stroke group. These patients were divided into anxiety group and non-anxiety group according to the results of Hamilton anxiety scale (HAMA) at 14th day after stroke. Meanwhile, 80 healthy volunteer also were selected into this study as control. Serum SOD, NO and MDA were detected at admission, 3rd day, 7th day and 14th day after stroke. To compare serum level of SOD, NO and MDA among groups at several points in time, Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the predictive value of serum SOD, NO and MDA in anxiety after stroke. **Results** Compare to control group, serum level of SOD significantly decreased at admission, 3rd day, 7th day after stroke ($t=3.943\sim19.644$, all $P<0.01$). Meanwhile, serum levels of NO and MDA significantly increased at admission and 3rd day after stroke ($t=8.882\sim18.749$, all $P<0.01$). Serum level of SOD in anxiety group was significantly lower than that in non-anxiety group at admission and 3rd day after stroke ($t=5.150, 5.799$, all $P<0.01$). However, serum levels of NO and MDA in anxiety group was significantly higher than those in non-anxiety group at 3rd day after stroke ($t=2.398, 2.749$, all $P<0.01$). Based on the ROC curve, the area under the ROC curve of serum SOD, NO and MDA at 3rd day after stroke in prediction of anxiety after stroke were 0.806, 0.547 and 0.606. The boundary value of serum SOD was 60.84 U/ml. The sensitivity and specificity of serum SOD in prediction of anxiety after stroke were 71.4% and 79.7%, respectively. NO and MDA had no significant predictive value for anxiety after stroke (both $P>0.05$). **Conclusion** Oxidative stress may play a role in pathogenesis of anxiety after stroke.

Keywords: ischemic stroke; anxiety; oxidative stress; superoxide dismutase; nitric oxide; malondialdehyde

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-306)。

作者简介:伏彩霞(1966—),女,本科,副主任医师,主要研究方向:重性精神障碍、器质性精神障碍, E-mail:baofucaix@163.com。

通讯作者:鲁晓波(1976—),男,副主任医师,研究方向:焦虑症,抑郁症,器质性精神障碍, E-mail:254586326@qq.com。

最新的流行病学统计结果显示脑卒中已成为我国公民第一大致死和致残疾病,卒中后焦虑症是卒中后常见的远期并发症之一,其具体发生机制目前尚不明确^[1,2]。既往多数研究认为高氧化应激水平可能是焦虑症的发生机制之一^[3,4]。脑卒中后局部呈高氧化应激状态已得到广泛认同,患者血清超氧化物歧化酶(superoxide diamutase, SOD)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)等氧化应激指标水平在急性期显著变化^[5~7]。但是,关于脑卒中后高氧化应激水平是否与卒中后焦虑症相关,目前鲜有研究报道。本研究拟通过观察急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者急性期血清 SOD, NO 和 MDA 动态变化特点,探讨氧化应激与卒中后焦虑症的关系,为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年1月~2018年6月在宝鸡市康复医院精神科住院治疗的 AIS 患者作为卒中组。入组标准:①年龄>18岁;②AIS 诊断符合2014年中华医学会神经病学分会指定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[8],并经头颅 CT 和(或)MR 证实;③卒中系首次发病;④发病到入院时间<48 h;⑤意识清楚,无明显智能、言语障碍;⑥病灶明确,定位在前循环系统。排除标准:①头颅影像学检查可见其他病灶;②既往有精神疾病,或阳性家族史;③既往或近期服用催眠或抗焦虑抑郁药物;④合并严重肝肾疾病、恶性肿瘤、内分泌系统疾病、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、感染性疾病等;⑤妊娠期女性。本研究卒中组共纳入 AIS 患者 116 例,包括男性 79 例,女性 37 例,平均年龄 55.30 ± 7.41 岁。选择同期在我院体检的 80 例健康体检者作为对照组,其中包括男性 50 例,女性 30 例,平均年龄 54.51 ± 7.87 岁。卒中组和对照组比较,性别及年龄差异均无统计学意义,具有可比性。

1.2 仪器和试剂 主要仪器有 722s 型分光光度计(上海思龙科学仪器有限公司),SOD, NO 和 MDA 检测试剂盒均购自南京建成生物有限公司,严格按照试剂盒使用说明书进行操作。

1.3 方法

1.3.1 血清 SOD, NO 和 MDA 检测 卒中组分别于入院时及卒中发病第 3, 7, 14 天时采集清晨空腹外周静脉血,对照组仅采集检查当日清晨空腹外周静脉血,所有血标本 $3\,000\text{ r/min}$ 离心 5min 留取上清液置于 -20°C 冰箱保存备用。采用黄嘌呤氧化酶法检测 SOD 活性,采用化学发光法检测 NO 水平,采用硫代巴比妥酸比色法检测 MDA 含

量。

1.3.2 焦虑评估:所有脑梗死患者于发病第 14 天采用汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)进行评分,并参照 ICD-10“F06.4 器质性焦虑障碍”诊断标准以判定患者是否合并焦虑症。本研究将 HAMA 总分 >14 分,且符合 ICD-10“F06.4 器质性焦虑障碍”诊断标准的 AIS 患者诊断为卒中后焦虑症,并以此将卒中组患者分为焦虑组和非焦虑组两个亚组。上诉评估过程由 2 名经过严格培训的医师联合进行检查,并独立进行评分。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件分析处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均值比较采用 t 检验,绘制 ROC 曲线评价各指标对 AIS 患者发生卒中后焦虑症的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 SOD, NO, MDA 水平比较 见表 1。卒中组与对照组比较,两组在入院时及卒中发病第 3 天和第 7 天时血清 SOD 水平差异均具有统计学意义($t = 3.943 \sim 19.644$, 均 $P < 0.01$),在卒中发病第 14 天时差异无统计学意义($t = 1.410$, $P > 0.05$)。两组在入院时和卒中发病第 3 天时血清 NO 和 MDA 差异均具有统计学意义($t = 8.882 \sim 18.749$, 均 $P < 0.01$),在卒中发病第 7 天和第 14 天时差异均无统计学意义($t = 0.103 \sim 1.754$ 均 $P > 0.05$)。

焦虑组和非焦虑组比较,两组在入院时和卒中发病第 3 天时血清 SOD 水平差异均具有统计学意义($t = 5.150, 5.799$, 均 $P < 0.01$),在卒中发病第 7 天和第 14 天时差异均无统计学意义($t = 1.565, 1.245$, 均 $P > 0.05$)。两组在入院时血清 NO 和 MDA 差异均无统计学意义($t = 0.534, 1.623$, 均 $P > 0.05$),在卒中发病第 3 天时差异均具有统计学意义($t = 2.398, 2.749$, 均 $P < 0.05$),在卒中发病第 7 天和第 14 天时差异均无统计学意义($t = 0.758 \sim 1.766$, 均 $P > 0.05$)。

2.2 ROC 曲线分析 见图 1。以卒中发病第 3 天时血清 SOD, NO 和 MDA 为观察指标,绘制 3 项指标预测 AIS 患者发生卒中后焦虑症的 ROC 曲线,结果显示血清 SOD, NO 和 MDA 的 AUC 分别是 $0.806(0.725, 0.886)$, $0.547(0.432, 0.663)$ 和 $0.606(0.498, 0.714)$ 。按照约登指数最大原则,血清 SOD 预测 AIS 患者发生卒中后焦虑症的 cut-off 值为 60.84 U/ml ,对应敏感度和特异度分别为 71.4% 和 79.7% 。NO 和 MDA 无显著性预测价值(均 $P > 0.05$)。

表 1

各组血清 SOD, NO, MDA 水平比较

| 项 目 | 焦虑组 | 非焦虑组 | 卒中组 | 对照组 | 卒中组 vs 对照组 | | 焦虑组 vs 非焦虑组 | | |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|-------------|-------|-------|
| | (n=42) | (n=74) | (n=116) | (n=80) | t | P 值 | t | P 值 | |
| SOD(U/ml) 入院时 | 62.51±11.77 | 73.18±10.09 | 69.32±10.72 | 102.28±12.65 | 19.644 | 0.000 | 5.150 | 0.000 | |
| | 第 3 天 | 59.14±10.06 | 70.31±9.92 | 66.27±9.98 | 102.28±12.65 | 22.231 | 0.000 | 5.799 | 0.000 |
| | 第 7 天 | 91.72±13.44 | 96.03±14.70 | 94.47±14.26 | 102.28±12.65 | 3.943 | 0.001 | 1.565 | 0.136 |
| | 第 14 天 | 96.81±15.35 | 100.65±16.31 | 99.26±16.02 | 102.28±12.65 | 1.410 | 0.177 | 1.245 | 0.230 |
| NO(μmol/L) 入院时 | 88.10±19.02 | 86.18±18.31 | 86.88±18.59 | 63.27±17.84 | 8.882 | 0.000 | 0.534 | 0.600 | |
| | 第 3 天 | 96.21±20.07 | 87.04±19.64 | 90.36±19.82 | 63.27±17.84 | 9.791 | 0.000 | 2.398 | 0.028 |
| | 第 7 天 | 66.55±18.46 | 67.06±17.89 | 66.88±18.11 | 63.27±17.84 | 1.381 | 0.185 | 0.147 | 0.885 |
| | 第 14 天 | 65.14±18.06 | 62.62±16.85 | 63.53±17.31 | 63.27±17.84 | 0.103 | 0.919 | 0.758 | 0.459 |
| MDA(μmol/L) 入院时 | 8.65±1.67 | 8.14±1.61 | 8.33±1.63 | 4.55±1.42 | 16.799 | 0.000 | 1.623 | 0.123 | |
| | 第 3 天 | 9.77±1.80 | 8.79±1.88 | 9.15±1.85 | 4.55±1.42 | 18.749 | 0.000 | 2.749 | 0.014 |
| | 第 7 天 | 5.14±1.23 | 4.73±1.19 | 4.88±1.20 | 4.55±1.42 | 1.754 | 0.097 | 1.766 | 0.095 |
| | 第 14 天 | 5.01±1.39 | 4.69±1.48 | 4.81±1.46 | 4.55±1.42 | 1.234 | 0.234 | 1.145 | 0.268 |

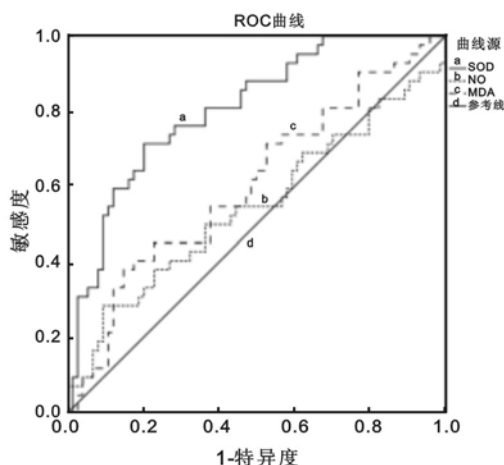


图 1 血清 SOD, NO, MDA 预测 AIS 患者发生卒中后焦虑症的 ROC 曲线

3 讨论 有研究报道卒中后焦虑症发生率约为 10%~60% 之间,然而长期以来卒中患者遗留精神情感障碍一直被忽略^[1,2,9]。目前,卒中后焦虑症的具体发病机制尚不明确,多数研究者认为可能是遗传因素、社会学因素和生物学因素共同作用的结果^[10]。近年来,不断有研究结果显示氧化应激可能在焦虑症发病过程中发挥关键作用。Hovatta 等^[11]研究发现在焦虑模型小鼠中,不同焦虑程度小鼠脑内氧化应激相关酶,如谷胱甘肽还原酶-1 和乙二醛酶-1 表达水平存在显著差异;进一步研究还发现当上述两种酶基因表达过度时模型小鼠焦虑样行为明显增加,当其基因表达受到抑制后焦虑样行为显著减少。Salim 等^[12]研究还发现外周血粒细胞内氧化应激水平与模型大鼠焦虑程度相关,提示外周血氧化应激水平在一定程度上可反映中枢神经系统氧化应激水平用于焦虑症研究。AIS 患者脑内缺血缺氧,氧自由基生成明显增多,相应自由基清除酶减少,局部氧化应激水平显著增加。因此,本研究认为有理由推测缺血性脑卒中后焦虑症与卒中后急性期局部氧化应激水平异常相

关。

SOD 是机体最重要抗氧化酶之一,可通过歧化氧自由基达到终止自由基链式反应及清除自由基的目的,多数研究结果显示在 AIS 急性期血清 SOD 水平降低,是急性期脑组织损伤的重要机制^[13]。本研究动态观察 AIS 急性期血清 SOD 水平变化情况,结果显示在卒中发病 7 天内血清 SOD 显著降低,之后逐渐恢复至正常水平,与既往研究结果相符^[14]。进一步比较焦虑组和非焦虑组患者血清 SOD 水平,结果显示在卒中发病前 3 天焦虑组血清 SOD 水平显著低于非焦虑组,同时 ROC 曲线分析结果显示 AIS 患者发病第 3 天血清 SOD 水平预测发生卒中后焦虑症的 AUC 为 0.806,对应敏感度和特异度分别为 71.4% 和 79.7%,提示氧化应激防御能力减低可能是卒中后焦虑症的发病机制。

NO 和 MDA 均是目前常用的氧化应激指标,近年来被广泛用于机体氧化应激水平的评估,两者可通过多条途径发挥氧化损伤作用。本研究发现 AIS 患者急性期血清 NO 和 MDA 均存在升高过程,7 天后可大致降至正常,与既往多数研究结果相符^[5]。本研究还发现焦虑组在卒中发病第 3 天血清 NO 和 MDA 水平均显著高于非焦虑组,进一步验证了氧化应激过度可能是卒中后焦虑症的发病机制。然而 ROC 曲线分析结果显示 AIS 患者卒中发病第 3 天血清 NO 和 MDA 水平预测发生焦虑症的 AUC 分别为 0.547 和 0.606,两者对于卒中后焦虑症预测价值偏低,提示仍需参照其他指标以判断 AIS 患者发生焦虑症风险。

综上所述,本研究发现 AIS 患者急性期血清 SOD, NO, MDA 水平与焦虑症发生密切相关,血清 SOD 有可能成为 AIS 患者并发焦虑症早期诊断的新指标。当然,本研究也存在诸多不足之处:

首先,本研究为单中心小样本研究,所得到的结果可能与真实世界存在偏差;其次,限于条件本研究所采用的外周血氧化应激指标,虽可一定程度反映中枢神经系统情况,但考虑外周血易受其他因素影响,本研究结果仍需更多研究加以验证。

参考文献:

- [1] Kneebone II, Fife-Schaw C, Lincoln NB, et al. A study of the validity and the reliability of the Geriatric Anxiety Inventory in screening for anxiety after stroke in older inpatients[J]. Clin Rehabil, 2016, 30(12): 1220-1228.
- [2] Chun HY, Whiteley WN, Dennis MS, et al. Anxiety after stroke: the importance of subtyping[J]. Stroke, 2018, 49(3): 556-564.
- [3] Sajja VS, Hubbard WB, VandeVord PJ. Subacute oxidative stress and glial reactivity in the amygdala are associated with increased anxiety following blast neurotrauma[J]. Shock, 2015, 44(Suppl 1): 71-78.
- [4] Black CN, Bot M, Scheffer PG, et al. Oxidative stress in major depressive and anxiety disorders, and the association with antidepressant use; results from a large adult cohort[J]. Psychol Med, 2017, 47(5): 936-948.
- [5] 张同庆, 杨文东. 急性脑梗死并发幽门螺旋杆菌感染者血脂水平及氧化应激反应的观察[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 66-69.
Zhang TQ, Yang WD. Observation of serum lipid level and oxidative stress response in patients with acute cerebral infarction complicated with helicobacter pylori infection[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 66-69.
- [6] Bazmandegan G, Boroushaki MT, Shamsizadeh A, et al. Brown propolis attenuates cerebral ischemia-induced oxidative damage via affecting antioxidant enzyme system in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 503-510.
- [7] Orhan G, Elkama A, Mungan Sö, et al. The impact of detoxifying and repair gene polymorphisms on oxidative stress in ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2016, 37(6): 955-961.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China (2014)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2015, 48(4): 246-257.
- [9] Eccles A, Morris R, Kneebone I. Psychometric properties of the behavioural outcomes of anxiety questionnaire in stroke patients with aphasia[J]. Clin Rehabil, 2017, 31(3): 369-378.
- [10] Ojagbemi A, Owolabi M, Akinyemi R, et al. Prevalence and predictors of anxiety in an African sample of recent stroke survivors[J]. Acta Neurol Scand, 2017, 136(6): 617-623.
- [11] Hovatta I, Tennant RS, Helton R, et al. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice[J]. Nature, 2005, 438(7068): 662-666.
- [12] Salim S, Asghar M, Taneja M, et al. Potential contribution of oxidative stress and inflammation to anxiety and hypertension[J]. Brain Res, 2013, 1404(11): 63-71.
- [13] Tsai NW, Chang YT, Huang CR, et al. Association between oxidative stress and outcome in different subtypes of acute ischemic stroke[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 256879.
- [14] Shirley R, Ord ENJ, Work LM. Oxidative stress and the use of antioxidants in stroke[J]. Antioxidants (Base), 2014, 3(3): 472-501.

收稿日期: 2018-10-05

修回日期: 2018-10-23