

缺血性脑卒中患者血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 水平对预后的预警价值研究

李 芳¹, 冉向阳¹, 李 玮¹, 史文俊¹, 安黎云¹, 康 林² (1. 联勤保障部队第九八〇医院检验科, 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院检验科, 石家庄 050000)

摘要: **目的** 探究缺血性脑卒中(CIS)患者血清谷胱甘肽还原酶(GR)、超氧化物歧化酶(SOD)、胱抑素 C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)和脂蛋白 a[Lp(a)] 水平对预后的预警价值, 为改善缺血性脑卒中患者预后提供参考。**方法** 选取 2022 年 6 月~2023 年 4 月联勤保障部队第九八〇医院收治的 126 例 CIS 患者为观察组, 另以 1:1 比例选取同期健康体检者 126 例为对照组, 分别于入院后、体检时检测比较两组血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 表达水平, 根据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)将 CIS 患者神经功能缺损程度划分为轻度(NIHSS: 2~4 分, $n=35$)、中度(NIHSS: 5~15 分, $n=47$)、中重度(NIHSS: 16~20 分, $n=26$)和重度(NIHSS: 21~42 分, $n=18$), 比较不同神经功能缺损程度患者血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 表达情况, 分析各指标与神经功能缺损程度的相关性。观察组入院后均给予静脉溶栓治疗, 于溶栓后 1 天再次检测, 治疗后随访 28 天, 根据患者病情转归情况(改良 Rankin 量表)分为预后良好组($n=94$)和预后不良组($n=32$), 比较不同预后患者各指标水平, 分析 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 表达对预后不良的预测价值及早期预警。**结果** 观察组血清 GR (48.54 ± 3.07 U/L), SOD (157.17 ± 25.47 U/ml) 表达水平低于对照组 (61.68 ± 3.15 U/L, 203.63 ± 18.31 U/ml); Cys-C (1.24 ± 0.28 mg/L), Hcy (15.21 ± 1.62 μ mol/L), Lp(a) (386.53 ± 52.16 mg/L) 表达水平高于对照组 (0.82 ± 0.23 mg/L, 9.58 ± 0.60 μ mol/L, 257.83 ± 45.34 mg/L), 差异具有统计学意义 ($t=13.011 \sim 36.582$, 均 $P < 0.05$)。随病情的加重, GR, SOD 表达水平逐渐降低, Cys-C, Hcy, Lp(a) 表达水平逐渐增加, 差异具有统计学意义 ($F=14.685 \sim 197.041$, 均 $P < 0.05$)。Spearman 分析, GR, SOD 与 CIS 患者神经功能缺损程度呈负相关 ($r=-0.814, -0.753$, 均 $P < 0.05$), Cys-C, Hcy, Lp(a) 与 CIS 患者神经功能缺损程度呈正相关 ($r=0.647, 0.782, 0.724$, 均 $P < 0.05$)。预后良好组患者入院时、溶栓后 1 天的 GR, SOD 表达均高于预后不良患者 ($t=9.109, 6.338; 2.934, 4.358$, 均 $P < 0.05$), Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 均低于预后不良患者 ($t=5.246, 5.118, 8.561; 4.636, 5.298, 7.461$, 均 $P < 0.05$)。入院时 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 联合预测的 AUC (95%CI) 为 0.898 (0.832 ~ 0.945), 溶栓后 1 天 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 联合预测的 AUC (95%CI) 为 0.931 (0.871 ~ 0.968)。溶栓后 1 天血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 表达所致的相对危险度(RR) (95%CI) 分别为 2.868 (1.594 ~ 5.161), 3.194 (1.807 ~ 5.645), 0.155 (0.082 ~ 0.291), 0.150 (0.071 ~ 0.319) 和 0.227 (0.119 ~ 0.435)。**结论** 血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 水平异常改变与 CIS 患者神经功能缺损程度及预后均密切相关, 早期联合检测 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 水平对评估 CIS 患者不良预后具有较高预测价值及预警作用。

关键词: 缺血性脑卒中; 谷胱甘肽还原酶; 超氧化物歧化酶; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 脂蛋白 a

中图分类号: R743.3; R446.112 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-092-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.017

Study on the Prognostic Warning Value of Serum GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) Levels in Patients with Cerebral Ischemic Stroke

LI Fang¹, RAN Xiangyang¹, LI Wei¹, SHI Wenjun¹, AN Liyun¹, KANG Lin² (1. Department of Clinical Laboratory, 980 Hospital of Joint Logistic Support Force, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: **Objective** To explore the prognostic value of serum glutathione reductase (GR), superoxide dismutase (SOD), cystatin C (Cys-C), homocysteine (Hcy) and lipoprotein a [Lp(a)] levels in patients with cerebral ischemic stroke (CIS), and to provide a reference for improving the prognosis of CIS patients. **Methods** 126 patients with CIS admitted to the 980th Hospital of Joint Logistics Support Force from June 2022 to April 2023 were selected as the observation group, another 126 healthy individuals were selected as the control group at a ratio of 1:1. The expression levels of GR, SOD, Cys-C,

基金项目: 2021 年度河北省医学科学研究课题计划: 20210268。

作者简介: 李芳 (1983-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 生化检验。

通讯作者: 安黎云 (1971-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 免疫学, E-mail: hyla7649@21cn.com。

Hcy and Lp(a) in the two groups were detected and compared after admission and during physical examination. The degree of neurological deficit in patients with CIS was classified into mild (NIHSS: 2 ~ 4 points, $n=35$), moderate (NIHSS: 5 ~ 15 points, $n=47$), moderate-severe (NIHSS: 16 ~ 20 points, $n=26$) and severe (NIHSS: 21 ~ 42 points, $n=18$) according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). The expression of serum GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) in patients with different degrees of neurological deficit was compared, and the correlation between each indicator and the degree of neurological deficit was analyzed. The observation group received intravenous thrombolytic therapy after admission and was re-examined one day after thrombolysis. After treatment, follow-up visits were conducted for 28 days. According to the patient's condition (modified Rankin scale), patients were divided into good prognosis ($n=94$) and poor prognosis groups ($n=32$). The levels of each indicator in patients with different prognoses were compared, and the predictive value of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) expression for poor prognosis and early warning were analyzed. **Results** The expression levels of serum GR ($48.54 \pm 3.07 \text{ U/L}$) and SOD ($157.17 \pm 25.47 \text{ U/ml}$) in the observation group were lower than those in the control group ($61.68 \pm 3.15 \text{ U/L}$, $203.63 \pm 18.31 \text{ U/ml}$), while the expression levels of Cys-C ($1.24 \pm 0.28 \text{ mg/L}$), Hcy ($15.21 \pm 1.62 \mu\text{mol/L}$) and Lp(a) ($386.53 \pm 52.16 \text{ mg/L}$) were higher than those in the control group ($0.82 \pm 0.23 \text{ mg/L}$, $9.58 \pm 0.60 \mu\text{mol/L}$, $257.83 \pm 45.34 \text{ mg/L}$), with statistically significant differences ($t=13.011 \sim 36.582$, all $P<0.05$). As the disease progressed, the expression levels of GR and SOD gradually decreased, while the expression levels of Cys-C, Hcy and Lp(a) gradually increased, with statistically significant differences ($F=14.685 \sim 197.041$, all $P<0.05$). Spearman analysis, GR and SOD were negatively correlated with the degree of neurological deficit in patients with CIS ($r=-0.814$, -0.753 , all $P<0.05$), while Cys-C, Hcy and Lp(a) were positively correlated with the degree of neurological deficit in patients with CIS ($r=0.647$, 0.782 , 0.724 , all $P<0.05$). The expression of GR and SOD in patients with good prognosis at admission and 1 day after thrombolysis was higher than that in patients with poor prognosis ($t=9.109$, 6.338 ; 2.934 , 4.358 , all $P<0.05$), while the expression of Cys-C, Hcy and Lp(a) was lower than that in patients with poor prognosis ($t=5.246$, 5.118 , 8.561 ; 4.636 , 5.298 , 7.461 , all $P<0.05$). The AUC (95%CI) of combined prediction of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) at admission was 0.898 ($0.832 \sim 0.945$), and the AUC (95%CI) of combined prediction of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) at 1 day after thrombolysis was 0.931 ($0.871 \sim 0.968$). The RR (95%CI) values caused by the expression of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) at 1 day after thrombolysis were 2.868 ($1.594 \sim 5.161$), 3.194 ($1.807 \sim 5.645$), 0.155 ($0.082 \sim 0.291$), 0.150 ($0.071 \sim 0.319$) and 0.227 ($0.119 \sim 0.435$). **Conclusion** Abnormal changes in the levels of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) are closely related to the degree of neurological deficit and prognosis in patients with CIS. Early combined detection of GR, SOD, Cys-C, Hcy and Lp(a) levels has high predictive value and early warning for evaluating the poor prognosis of patients with CIS.

Keywords: cerebral ischemic stroke; glutathione reductase; superoxide dismutase; cystatin C; homocysteine; lipoprotein a

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 发病率较高, 现阶段已证实 CIS 发生与炎症反应、动脉粥样硬化等生理活动有关, 近年研究发现抗氧化系统改变、氧化还原反应、代谢异常在 CIS 发生进展中发挥重要调控作用^[1]。谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 是促进氧化型谷胱甘肽转化至还原型谷胱甘肽 (glutathione, G-SH) 的关键催化酶^[2]。血清超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 作为抗氧化酶, 可反映氧自由基水平, 临床研究认为其水平与 CIS 患者自由基的产生有关^[3]。胱抑素 C (Cys-C) 可抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性, 与心脑血管疾病发生有关^[4]。同型半胱氨酸 (Hcy) 是动脉粥样硬化的重要因素, 临床研究显示 Hcy, 脂蛋白 a [Lp(a)] 与心血管疾病联系密切^[5]。本研究首次联合检测 CIS 患者血清 GR, SOD, Cys-C 和 Hcy 表达情况, 旨在评估 CIS 病情程度, 并为临床早期预警提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 6 月 ~ 2023 年 4 月解放军联勤保障部队第九八〇医院收治的 126 例 CIS 患者为观察组, 另以 1 : 1 比例选取同期健康体检者 126 例为对照组, 本研究征得我院伦理委员会 (批准文号: 202200771) 和患者家属签字同意。其中对照组男性 68 例, 女性 58 例, 年龄 $52 \sim 70$ (60.96 ± 4.12) 岁, 体质指数 $22 \sim 28$ (24.78 ± 1.34) kg/m^2 ; 吸烟史 32 例, 饮酒史 51 例。观察组男性 72 例, 女性 54 例, 年龄 $52 \sim 72$ (61.42 ± 4.37) 岁, 体质指数 $21 \sim 28$ (24.51 ± 1.32) kg/m^2 ; 吸烟史 28 例, 饮酒史 55 例。两组一般资料均衡可比 ($t/\chi^2=0.257, 0.860, 0.661, 0.350, 0.261$, 均 $P>0.05$)。观察组发病至就诊时间 $0.5 \sim 4\text{h}$ (2.84 ± 0.67) h ; 并发症: 糖尿病 56 例, 高血压 74 例。观察组纳入标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6] 诊断; ②首次发病; ③经脑 CT 或 MRI 确诊; ④近 1 个月无免

疫抑制剂用药史；⑤发病至就诊时间< 4.5h；⑥接受静脉溶栓；⑦生命体征稳定。排除标准：①出血性脑卒中；②存在感染性疾病；③脑血管畸形所致CIS；④伴有恶性肿瘤疾病；⑤蛛网膜下腔出血或有出血倾向；⑥存在其他器质性病变；⑦甲状腺功能异常；⑧伴有精神疾病。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪（美国贝克曼库尔特有限公司，型号：AU5831）；GR 速率法检测试剂盒（安徽大千生物工程有限公司）；Hcy 循环酶法检测试剂盒（北京九强生物技术股份有限公司）；SOD测定试剂盒（南京建成生物工程研究所）；Cys-C、Lp（a）免疫比浊法测定试剂盒（北京利德曼生化技术有限公司）。

1.3 方法

1.3.1 血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a)水平检测: 于对照组体检时、观察组入院时与溶栓后 1 天检测血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp（a）表达水平，分别采集 3ml 空腹静脉血，以 8cm 半径离心（3 500 r/min, 10 min）分离血清，使用全自动生化分析仪，GR 采用速率法检测，Hcy 采用循环酶法检测，SOD 采用底物法检测，Cys-C、Lp(a)采用免疫比浊法测定。

1.3.2 预后评估：随访 28 天采用改良 Rankin 量表进行预后评价，分级标准：0 级：症状完全消失；1 级：有轻微症状；2 级：有轻度残疾遗留，影响生活工作但无须日常照料；3 级：中度残疾，可独立行走但需照料日常生活；4 级：中重度残疾，无法独立行走；5 级：丧失自理能力，需卧床。根据患者病情转归情况，将评级 0 ~ 2 级计为预后良好，3 ~ 5 级计为预后不良。

1.3.3 神经功能缺损程度评估：神经功能缺损程度根据美国国立卫生院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）划分为轻度（NIHSS: 2 ~ 4 分, n=35）、中度（NIHSS: 5 ~ 15 分, n=47）、中重度（NIHSS: 16 ~ 20 分, n=26）和重度（NIHSS: 21 ~ 42 分, n=18）。

1.4 统计学分析 采用 SPSS23.0 对数据进行分析，计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗 - 威尔克正态性检验，均确认具备方差齐性且服从正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较以单因素

方差进行分析，组间两两对比采用 LSD-*t* 检验，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；计数资料以 *n* (%) 表示，差异行 χ^2 检验；以 Spearman 分析 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp（a）与神经功能缺损程度的相关性；采用受试者工作特征（ROC）曲线分析 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp（a）对预后不良的预测价值；采用相对危险度（relative risk, RR）分析溶栓后 1 天 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp（a）水平对预后不良的早期预警，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp（a）水平比较 见表 1。观察组血清 GR, SOD 表达水平低于对照组，Cys-C, Hcy 和 Lp（a）表达水平高于对照组，差异具有统计学意义（均 *P* < 0.05）。

表 1 两组 GR, SOD, CysC, Hcy, Lp(a)水平比较($\bar{x} \pm s$)

项 目	观察组 (n=126)	对照组 (n=126)	<i>t</i>	<i>P</i>
GR (U/L)	48.54 ± 3.07	61.68 ± 3.15	33.533	< 0.001
SOD (U/ml)	157.14 ± 25.47	203.63 ± 18.31	16.636	< 0.001
Cys-C (mg/L)	1.24 ± 0.28	0.82 ± 0.23	13.011	< 0.001
Hcy (μmol/L)	15.21 ± 1.62	9.58 ± 0.60	36.582	< 0.001
Lp(a) (mg/L)	386.53 ± 52.16	257.83 ± 45.34	20.903	< 0.001

2.2 不同神经功能缺损程度 CIS 患者血清 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp（a）水平比较 见表 2。随病情的加重，GR, SOD 表达水平逐渐降低，Cys-C, Hcy 和 Lp（a）表达逐渐增加，差异具有统计学意义（均 *P* < 0.05）。神经功能轻度缺损 CIS 患者 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp（a）与中度、中重度、重度缺损 CIS 患者比较差异具有统计学意义（*t*=6.430, 6.111, 4.333, 14.149, 5.158; 12.075, 6.553, 5.550, 16.567, 7.407; 21.421, 17.994, 6.324, 17.800, 9.148, 均 *P* < 0.05）；神经功能中度缺损 CIS 患者 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp（a）与中重度、重度缺损 CIS 患者比较差异具有统计学意义（*t*=7.482, 2.020, 2.044, 4.020, 3.166; 19.092, 19.335, 3.752, 6.006, 5.423, 均 *P* < 0.05）；神经功能中重度缺损 CIS 患者 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp（a）与重度缺损 CIS 患者比较，差异具有统计学意义（*t*=11.013, 17.274, 2.087, 2.336, 2.316, 均 *P* < 0.05）。

表 2 不同神经功能缺损程度 CIS 患者 GR, SOD, CyC, Hcy 和 Lp（a）水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度 (n=35)	中度 (n=47)	中重度 (n=26)	重度 (n=18)	<i>F</i>	<i>P</i>
GR (U/L)	52.19 ± 1.73	49.82 ± 1.59	46.86 ± 1.67	40.53 ± 2.14	197.041	< 0.001
SOD (U/ml)	187.64 ± 22.07	162.73 ± 14.82	155.68 ± 13.23	85.35 ± 13.35	126.488	< 0.001
Cys-C (mg/L)	0.92 ± 0.39	1.26 ± 0.32	1.41 ± 0.26	1.59 ± 0.31	14.685	< 0.001
Hcy (μmol/L)	11.16 ± 1.48	15.89 ± 1.51	17.33 ± 1.38	18.25 ± 1.13	143.749	< 0.001
Lp(a) (mg/L)	328.34 ± 47.25	383.47 ± 48.33	421.38 ± 50.19	457.33 ± 51.24	33.650	< 0.001

2.3 GR, SOD, CysC, Hcy, Lp（a）与神经功能缺损程度的相关性分析 Spearman 分析，CIS 患者神经功能缺损程度（赋值：轻度=1，中度=2，中

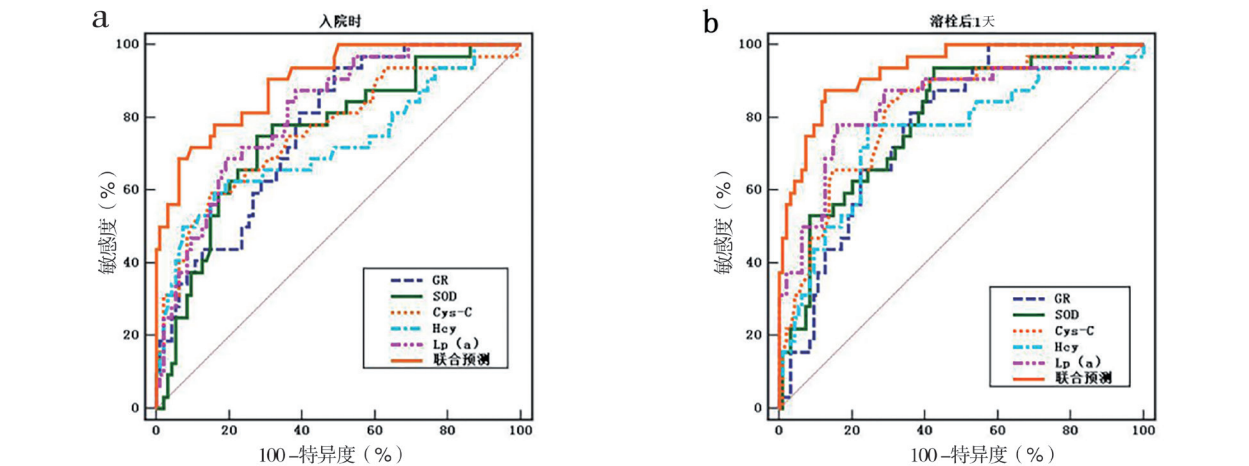
重度=3，重度=4）与 GR, SOD 呈负相关（*r*=-0.814, -0.753, 均 *P* < 0.05），与 Cys-C, Hcy, Lp(a)呈正相关(*r*=0.647, 0.782, 0.724, 均 *P* < 0.05)。

2.4 不同预后患者 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp (a) 水平比较 见表 3。预后良好组患者入院时、溶栓后 1 天的 GR, SOD 表达均高于预后不良组患者, Cys-C, Hcy, Lp (a) 均低于预后不良组患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 3 不同预后患者 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp (a) 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)					
项 目		预后良好 (n=94)	预后不良 (n=32)	t	P
GR (U/L)	入院时	49.96 \pm 3.04	44.37 \pm 2.87	9.109	< 0.001
	溶栓后 1 天	51.62 \pm 2.81	49.68 \pm 4.25	2.934	0.004
SOD (U/ml)	入院时	167.95 \pm 23.54	125.39 \pm 17.92	6.338	< 0.001
	溶栓后 1 天	177.92 \pm 18.27	161.76 \pm 17.65	4.358	< 0.001
Cys-C (mg/L)	入院时	1.18 \pm 0.21	1.42 \pm 0.26	5.246	< 0.001
	溶栓后 1 天	1.02 \pm 0.29	1.30 \pm 0.31	4.636	< 0.001
Hcy (μ mol/L)	入院时	14.84 \pm 1.33	16.30 \pm 1.57	5.118	< 0.001
	溶栓后 1 天	12.65 \pm 1.60	14.43 \pm 1.76	5.298	< 0.001
Lp (a) (mg/L)	入院时	365.39 \pm 46.25	448.62 \pm 51.07	8.561	< 0.001
	溶栓后 1 天	342.95 \pm 52.64	423.71 \pm 53.62	7.461	< 0.001

2.5 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp (a) 水平改变对预后不良的预测价值 见表 4, 图 1。以预后不良为阳性样本, 预后良好为阴性样本, 绘制 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp (a) 预测 CIS 患者预后不良的 ROC 曲线, 结果显示入院时各指标联合预测的 AUC (95%CI) 为 0.898(0.832 ~ 0.945), 溶栓后 1 天各指标联合预测的 AUC(95%CI) 为 0.931(0.871 ~ 0.968), 对 CIS 预后不良有较高预测价值。

表 4 GR, SOD, CysC, Hcy, Lp (a) 水平改变对预后不良的预测价值							
时间	项目	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P
入院时	GR	0.767	0.683 ~ 0.837	47.78U/L	93.75	51.06	< 0.001
	SOD	0.753	0.668 ~ 0.826	135.73U/ml	75.00	72.34	< 0.001
	Cys-C	0.764	0.680 ~ 0.835	1.24mg/L	59.38	85.11	< 0.001
	Hcy	0.723	0.637 ~ 0.799	16.26 μ mol/L	59.38	84.04	< 0.001
	Lp (a)	0.813	0.734 ~ 0.877	427.23mg/L	68.75	80.85	< 0.001
	联合预测	0.898	0.832 ~ 0.945	-	68.75	93.62	< 0.001
溶栓后 1 天	GR	0.776	0.693 ~ 0.846	52.73U/L	81.25	63.83	< 0.001
	SOD	0.793	0.712 ~ 0.860	180.33U/ml	93.75	57.45	< 0.001
	Cys-C	0.818	0.740 ~ 0.881	1.27mg/L	84.37	69.15	< 0.001
	Hcy	0.752	0.668 ~ 0.825	13.32 μ mol/L	78.12	75.53	< 0.001
	Lp (a)	0.843	0.767 ~ 0.901	437.49mg/L	78.12	84.04	< 0.001
	联合预测	0.931	0.871 ~ 0.968	-	87.50	87.23	< 0.001



a. 入院时 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp (a) 预测预后不良的 ROC; b. 溶栓后 1 天 GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp (a) 预测预后不良的 ROC。

图 1 抗氧化系统指标改变对预后不良的预测价值

2.6 血清 GR, SOD, CysC, Hcy 和 Lp (a) 水平改变对预后不良的早期预警 见表 5。以 ROC 分析的 cut-off 值作为分界点, 将溶栓后 1 天 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp (a) 分为高表达和低表达进行危险度分析显示, 溶栓后 1 天血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp (a) 表达所致的 RR 值分别为 2.868, 3.194, 0.155, 0.150, 0.227, 对预后不良有早期预警作用。

表 5 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp (a) 水平改变对预后不良的早期预警

项目		n	预后不良 (n=32)	预后良好 (n=94)	RR (95%CI)	P
GR	低表达	39	18	21	2.868 (1.594 ~ 5.161)	0.001
	高表达	87	14	73		
SOD	低表达	33	17	16	3.194 (1.807 ~ 5.645)	< 0.001
	高表达	93	15	78		
Cys-C	低表达	94	10	84	0.155 (0.082 ~ 0.291)	< 0.001
	高表达	32	22	10		
Hcy	低表达	82	7	75	0.150 (0.071 ~ 0.319)	< 0.001
	高表达	44	25	19		
Lp (a)	低表达	84	10	74	0.227 (0.119 ~ 0.435)	< 0.001
	高表达	42	22	20		

3 讨论

CIS 为急性脑血管疾病，相关数据统计，世界范围内 CIS 患者约达 1 824.7 万，是全球慢性残障的重要原因，其多由血管闭塞或血管内血栓引起脑组织缺血缺氧，导致功能障碍^[7]。现阶段，脑卒中病死率已在所有疾病跃居至第一位，其中 CIS 在总脑卒中患者占比 69.6% ~ 70.8%^[8]。静脉溶栓作为 CIS 首选治疗方式，虽能有效改善患者预后，但溶栓后仍存在部分预后不良，因此早期评估、预警对提高 CIS 生存率至关重要。

CIS 发病机制较为复杂，经临床证实，抗氧化系统功能异常、自由基氧化损伤是 CIS 的发病机制之一，细胞氧化与还原平衡在病情进展中起到关键作用^[9]。正常生理情况下，机体自由基生成与清除呈动态平衡状态，CIS 发生后机体自由基大量生成，超出机体清除能力，导致细胞膜脂质过氧化，破坏组织细胞化学结构，从而形成不可逆损伤，引起细胞膜损伤、神经元细胞凋亡等^[10]。本研究结果表明 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp (a) 指标异常表达于 CIS 患者，参与其病情发生、进展。其中 GR 参与调节、维持 G-SH 微循环，发挥清除过氧化物、自由基的作用，维持机体内环境稳定^[11]。G-SH 有抗氧化作用，可维护巯基蛋白酶活性，保护 SH- 蛋白质免遭氧化，并经 GR 作用转化为氧化型谷胱甘肽，此为维持细胞生理稳态的重要机制^[12-13]。有研究表明 GR 活性与动脉粥样硬化、血管氧化应激严重程度有关^[14]。本研究显示，不同神经功能缺损程度 CIS 患者 GR 表达随着病情的加重逐渐降低，可能与 GR 在谷胱甘肽氧化还原系统中的转化酶作用有关。GR 可及时清除代谢产生活性氧，其催化生成的 G-SH 能抑制氧化应激，并减轻细胞毒作用，防止高浓度活性氧所致的血管内皮损伤^[15]。

SOD 作为自由基清除因子的一种，天然存在于机体内，能防止氧化自由基损伤脑细胞，提升大脑皮层耐氧能力，避免脑组织缺血、再灌注时过量生成过氧化产物，防止、减轻脑水肿^[16]。满春露等^[17]

研究认为 SOD 是脑小血管病认知障碍的影响因素。LIN 等^[18]报道提出血清 SOD 水平可用于预测卒中相关感染。本研究显示，CIS 患者 SOD 表达水平随神经功能缺损程度加重而降低，与 CIS 患者神经功能缺损程度呈负相关。从氧化自由基损伤方面而言，血清 SOD 变化能一定程度反映 CIS 患者机体自由基清除能力，SOD 水平检测对 CIS 患者脑损伤程度评估有一定参考价值。

正常情况下 Hcy 在细胞中分解、代谢，故血液中含量较低。血清 Hcy 水平升高可作用于谷胱甘肽过氧化物酶，抑制其活性，通过促进氧自由基、过氧化物生成，损伤血管内皮细胞，并抑制内皮素对血管内皮的保护作用^[19]。此次研究发现，Hcy 与 CIS 患者神经功能缺损程度呈正相关，且预后良好患者入院时、溶栓后 1 天血清 Hcy 低于预后不良患者，表明 Hcy 参与 CIS 患者神经损伤过程，且与 CIS 预后有关。机制可能在于：Hcy 一方面通过自由基损伤血管内皮，另一方面激活凝血因子，增加血小板黏附性，导致凝血-纤溶失衡、脂质代谢失衡，促进凝血并影响血管舒缩功能，增加动脉粥样硬化风险^[20]。

Cys-C 属内源性神经保护因子，有蛋白酶抑制作用，表达于有核细胞，进入血液循环，经肾小球滤过、近球小管吸收后进行酶解，代谢稳定^[21]。CIS 发生后脑部血液循环异常、颅内压升高，使脑组织受损，引起应激反应，Cys-C 水平升高。李惠博等^[22]人研究表明不同严重程度 CIS 血清 Cys-C 水平存在差异，本研究相关性分析显示 Cys-C 与 CIS 患者神经功能缺损程度呈正相关，与其研究结论相似。

Lp(a) 与纤维蛋白原有高度同源性，可抑制纤维蛋白原的血管壁损伤修复作用，被认为是造成动脉粥样硬化的重要物质^[23]。本研究发现，Lp(a) 与 CIS 患者神经功能缺损程度呈正相关，Lp(a) 高表达可增加 CIS 患者预后不良风险。分析 Lp(a) 的作用机制，一方面 Lp(a) 可促进血管细胞黏附分子分泌，诱导白细胞跨内皮细胞迁移、运动，另一方面 Lp(a) 含有高量游离脂肪酸，可刺激内皮细胞分泌细胞因子，促进血

管平滑肌细胞增生,进而引发动脉粥样硬化^[24-25]。

另外本研究绘制 ROC 曲线显示,入院时、溶栓后 1 天血清 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 联合预测对 CIS 预后不良有较高预测价值,且 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 不同表达水平可预测预后不良危险度,对临床早期预警有现实指导作用。但本研究存在一定局限性:Lp(a) 为质量浓度,对样本 Lp(a) 可能存在一定高估情况;预后随访统计时间较短,未涉及相关指标对远期预后的影响,有待临床延长随访时间,进一步研究证实 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 水平检测对 CIS 近、远期预后的预警效能。

综上所述,GR, SOD, Cys-C, Hcy, Lp(a) 指标与 CIS 患者神经功能缺损程度及预后均密切相关,早期联合检测 GR, SOD, Cys-C, Hcy 和 Lp(a) 对评估 CIS 患者不良预后具有较高预测价值,对临床预防 CIS 不良预后具有预警作用。

参考文献:

- [1] CANDELARIO-JALIL E, DIJKHUIZEN R M, MAGNUS T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1473-1486.
- [2] SAVUSHKINA O K, TERESHKINA E B, PROKHOROVA T A, et al. Platelet glutathione reductase and glutathione-S-transferase in elderly patients with depression [J]. *Zhurnal Nevrologii I Psikiatrii Imeni S S Korsakova*, 2021, 121(9): 79-84.
- [3] YANG Xitong, YANG Sulian, XU Hongyang, et al. Superoxide dismutase gene polymorphism is associated with ischemic stroke risk in the China Dali region Han population[J]. *Neurologist*, 2021, 26(2): 27-31.
- [4] 侯越,赵妍,王友明,等.脑卒中患者血清胱抑素 C 水平与卒中后认知障碍相关性的 Meta 分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022,37(2):142-147.
HOU Yue, ZHAO Yan, WANG Youming, et al. Meta analysis of the correlation between cystatin C level in stroke patients and post stroke cognitive impairment[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 142-147.
- [5] 朱芳萱,卢锋,李卫,等.联合检测同型半胱氨酸与脂蛋白 a 对高血压患者动脉粥样硬化的预测意义 [J]. *国际心血管病杂志*, 2023,50(5):322-325.
ZHU Fangxuan, LU Feng, LI Wei, et al. Combined test for the predictive significance of homocysteine and lipoprotein (a) for atherosclerosis in hypertensive patients[J]. *International Journal of Cardiovascular Disease*, 2023, 50(5): 322-325.
- [6] 中华医学会神经病学分会.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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018,51(9):666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] FAN Juilin, BRASSARD P, RICKARDS C A, et al. Integrative cerebral blood flow regulation in ischemic stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2022, 42(3): 387-403.
- [8] MASTRANGELO M, GIORDO L, RICCIARDI G, et al. Acute ischemic stroke in childhood: a comprehensive review[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2022, 181(1): 45-58.
- [9] 郭继勃,钟墨,郭昊,等.急性缺血性脑卒中患者血浆 LIPCAR 和 MMP-9 水平与病情严重程度及溶栓治疗后认知功能的关系研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023,38(5):40-46.
GUO Jibo, ZHONG Zhao, GUO Hao, et al. Study on the relationship between peripheral blood LIPCAR, MMP-9 and severity of acute ischemic stroke and cognitive function after RT-PA intravenous thrombolysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(5): 40-46.
- [10] GUAN Ya, NIU Hong, LIU Zhongting, et al. Sustained oxygenation accelerates diabetic wound healing by promoting epithelialization and angiogenesis and decreasing inflammation[J]. *Science Advances*, 2021, 7(35): eabj0153.
- [11] LIMA A C, REIS R L, FERREIRA H, et al. Glutathione reductase-sensitive polymeric micelles for controlled drug delivery on arthritic diseases [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2021, 7(7): 3229-3241.
- [12] 李淑丽,陆善词,王军,等.血清谷胱甘肽还原酶活性水平评估乙型肝炎肝损伤患者的临床价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020,41(15):1844-1848.
LI Shuli, LU Shanci, WANG Jun, et al. The clinical value of serum glutathione reductase activity in the evaluation of hepatitis B patients with liver injury[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 41(15): 1844-1848.
- [13] BUSHUEVA O, BARYSHEVA E, MARKOV A, et al. DNA hypomethylation of the MPO gene in peripheral blood leukocytes is associated with cerebral stroke in the acute phase[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2021, 71(9): 1914-1932.
- [14] 沈利洪,邵丽佳,王利民.缺血性脑卒中患者血清谷胱甘肽还原酶活性及同型半胱氨酸水平的变化及临床意义 [J]. *浙江医学*, 2021,43(19):2096-2099.
SHEN Lihong, SHAO Lijia, WANG Limin. Glutathione reductase activity and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and their clinical significance[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2021, 43(19): 2096-2099.
- [15] CHEN Lei, MA Shanbo, SHI Min, et al. A new nitronyl nitroxide radical with salicylic acid framework attenuates blood-brain barrier disruption and oxidative stress in a rat model of middle cerebral artery occlusion[J]. *Neuroreport*, 2022, 33(3): 129-136.
- [16] SAXENA P, SELVARAJ K, KHARE S K, et al. Superoxide dismutase as multipotent therapeutic antioxidant enzyme: Role in human diseases[J]. *Biotechnology Letters*, 2022, 44(1): 1-22.
- [17] 满春露,杨青松.血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 和超氧化物歧化酶在脑小血管病患者轻度认知障碍中的临床价值 [J]. *检验医学*, 2022,37(10):939-943.
MAN Chunlu, YANG Qingsong. Clinical value of serum lipoprotein-related phospholipase A2 combined with superoxide dismutase in predicting mild cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients[J]. *Laboratory Medicine*, 2022, 37(10): 939-943.
- [18] LIN Shaopeng, TU Chuanmeizi, HUANG Wenyao, et al. (下转第 103 页)

- in ischemic stroke patients[J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2022, 7(2): 124-131.
- [9] AMANO Y, SANO H, FUJIMOTO A, et al. Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms[J]. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2020, 10(2): 76-83.
- [10] 李君朝, 申志国, 纪朋曼, 等. 急性脑梗死患者血清 FGL2 和 TSPO 表达水平及其与神经功能缺损程度和预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 138-142.
- LI Junchao, SHEN Zhiguo, JI Pengman, et al. Expression levels of serum FGL2 and TSPO in patients with acute cerebral infarction and their correlation with the degree of neurological impairment and prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 138-142.
- [11] HO Chaikang, ZHENG Danning, SUN Jiaming, et al. LRG-1 promotes fat graft survival through the RAB31-mediated inhibition of hypoxia-induced apoptosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(11): 3153-3168.
- [12] MORITSUBO M, FURUTA T, MIYOSHI J, et al. Increased expression of leucine-rich α -2 glycoprotein 1 as a predictive biomarker of favorable progression-free survival in meningioma[J]. *Neuropathology*, 2024, 44(2): 96-103.
- [13] PARK H N, SONG Minji, CHOI Y E, et al. LRG1 promotes ECM integrity by activating the TGF- β signaling pathway in fibroblasts[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 12445.
- [14] 张萌, 潘旭东, 马爱军. 富亮氨酸 α -2-糖蛋白-1 调节转化生长因子- β 信号通路在缺血性卒中中的作用[J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(1): 53-57.
- ZHANG Meng, PAN Xudong, MA Aijun. Effect of leucine-rich α -2-glycoprotein-1 on ischemic stroke by regulating transforming growth factor β signaling pathway[J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2021, 29(1): 53-57.
- [15] 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍, 等. 头颈部 CTA 联合动态动脉硬化指数在急性分水岭脑梗死中的诊断及预后价值分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- LÜ Zhikun, WEI Mengmeng, LI Guozhen, et al. Study on the diagnostic and prognostic value of head and neck CTA combined with ambulatory arterial stiffness index in acute cerebral watershed infarction[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- [16] 李海英, 魏烁瑾, 王怀立, 等. 亮氨酸的 α -2-糖蛋白-1、可溶性白细胞分化抗原 14 亚型及降钙素原在细菌性脑膜炎及病毒性脑炎诊治中的作用[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(6): 724-727.
- LI Haiying, WEI Shuojin, WANG Huaili, et al. The role of α -2-glycoprotein-1, soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype and procalcitonin in the diagnosis and treatment of bacterial meningitis and viral encephalitis[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2022, 50(6): 724-727.
- [17] IWANAGA T, NIO-KOBAYASHI J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV[J]. *Biomedical Research*, 2021, 42(6): 229-237.
- [18] 孙静, 石丽媛, 康美丽. 血清二肽基肽酶 4 水平与冠状动脉支架内再狭窄的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2023, 27(11): 2190-2193.
- SUN Jing, SHI Liyuan, KANG Meili. Correlation analysis between serum DPP4 level and coronary in-stent restenosis[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2023, 27(11): 2190-2193.
- [19] WANG Yixuan, HU Hao, LIU Xinyu, et al. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: pathophysiological links between AD and glucose metabolism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1138499.
- [20] LI Luxin, LIAN Xu, WANG Zhilong, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin ameliorates renal injury in type 1 diabetic mice via inhibiting the TGF- β /Smad signal pathway[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(4): 239-242.
- 收稿日期: 2024-04-17
修回日期: 2024-06-18
- (上接第 97 页)
- Acute-phase serum superoxide dismutase level as a predictive biomarker for stroke-associated infection[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2020, 130(2): 186-192.
- [19] ZHANG Tao, JIANG Yuan, ZHANG Shuhua, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(12): e19467.
- [20] LAURETTA M P, MELOTTI R M, SANGERMANO C, et al. Homocysteine plasmatic concentration in brain-injured neurocritical care patients: systematic review of clinical evidence[J]. *Journal Clinical Medicine*, 2022, 11(2): 394.
- [21] HUANG Lei, YAO Shengguo. Carotid artery color Doppler ultrasonography and plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and cystatin C in arteriosclerotic cerebral infarction[J]. *Journal of International Medical Research*, 2019, 47(9): 4389-4396.
- [22] 李惠博, 高玲, 林芹兰, 等. 血清胱抑素 C 水平对急性缺血性脑卒中患者预后的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(3): 463-465.
- LI Huibo, GAO Ling, LIN Qinlan, et al. Prognostic significance of serum cystatin C level in patients with acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2020, 24(3): 463-465.
- [23] 王月, 陈沛, 江澜, 等. 急性缺血性中风病痰热腑实证与同型半胱氨酸、脂蛋白 a、甘油三酯、白介素-6 的相关性研究[J]. *环球中医药*, 2022, 15(3): 522-525.
- WANG Yue, CHEN Pei, JIANG Lan, et al. Correlation study between acute ischemic stroke, sputum fever viscera, and homocysteine, lipoprotein A, triglyceride, and interleukin-6[J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2022, 15(3): 522-525.
- [24] DONG Wenjing, ZHONG Xiaoyan, YUAN Ke, et al. Lipoprotein(a) and functional outcome of acute ischemic stroke when discordant with low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2023, 99(1177): 1160-1166.
- [25] 宝波, 徐世亮, 张植兰. 三维超声灰阶中位数联合同型半胱氨酸及脂蛋白 a 评估缺血性脑卒中风险[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(4): 361-364.
- BAO Bo, XU Shiliang, ZHANG Zhilan. Assess the risk of ischemic stroke by three-dimensional ultrasonic grsy-scale median GSM combined with homocysteine and lipoprotein(a)[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2023, 39(4): 361-364.
- 收稿日期: 2024-05-24
修回日期: 2024-07-01