

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.010
文章编号: 1005-8982 (2021) 09-0051-05

脑血管疾病专题·论著

急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平与病情及预后的关系*

庞旭阳, 郝晓静, 郭宏盛, 郭敏, 朱海生, 石小翠, 王敏, 贾庆祥
(邯郸市中心医院 神经内科, 河北 邯郸 056001)

摘要: **目的** 探讨急性缺血性脑卒中患者血清过氧化还原蛋白1(PRDX1)、Sestrin2水平与病情及预后的关系。**方法** 选取2016年7月—2018年2月于邯郸市中心医院收治的急性缺血性脑卒中患者98例作为急性缺血性脑卒中组, 依据卒中量表(NIHSS)评分分为轻度组、中度组和重度组, 依据改良RANKIN量表(mRS)评分分为预后良好组和预后不佳组, 另选取同期于该院体检的健康群众90例作为对照组, 比较各组血清PRDX1、Sestrin2水平, 并分析血清PRDX1、Sestrin2水平与NIHSS评分、mRS评分的相关性, 采用多因素Logistic回归模型分析急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素。**结果** 急性缺血性脑卒中组血清PRDX1、Sestrin2水平较对照组高($P < 0.05$); 轻度组血清PRDX1、Sestrin2水平低于中度组, 中度组低于重度组($P < 0.05$); 预后良好组血清PRDX1、Sestrin2水平低于预后不佳组($P < 0.05$)。Pearson相关分析显示, 急性缺血性脑卒中组血清PRDX1、Sestrin2水平与NIHSS评分呈正相关($r = 0.647$ 和 0.842 , 均 $P < 0.05$), 与mRS评分呈正相关($r = 0.717$ 和 0.805 , 均 $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 血清PRDX1 [$\hat{OR} = 3.765$ (95% CI: 1.369, 7.206), $P < 0.05$]、Sestrin2 [$\hat{OR} = 2.748$ (95% CI: 0.853, 6.071), $P < 0.05$]、合并高血压 [$\hat{OR} = 2.063$ (95% CI: 0.824, 4.976), $P < 0.05$] 是急性缺血性脑卒中预后的危险因素。**结论** 急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平异常升高, 且与病情和预后密切相关, 检测血清PRDX1、Sestrin2及是否合并高血压有助于急性缺血性脑卒中的病情判断及预后评估。

关键词: 卒中; 脑缺血; 急性病; 预后

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Correlation of serum Sestrin 2 and PRDX1 with prognosis of patients with acute ischemic stroke*

Xu-yang Pang, Xiao-jing Hao, Hong-sheng Guo, Min Guo, Hai-sheng Zhu,
Xiao-cui Shi, Min Wang, Qing-xiang Jia
(Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

Abstract: Objective To explore the relationship of serum recombinant peroxiredoxin 1 (PRDX1) and Sestrin2 with the condition and prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 98 patients with AIS who were admitted to our hospital from July 2016 to February 2018 were selected as AIS group. They were divided into mild group, moderate group, and severe group according to the score of stroke scale (NIHSS). According to the modified RANKIN scale (mRS), they were divided into good prognosis group and poor prognosis group. Another 90 healthy people in our hospital during the same period were selected as control group. The levels serum of PRDX1 and Sestrin2 in each group were compared, and the correlation between the serum of PRDX1, Sestrin2 and NIHSS score, mRS score were analyzed. Multivariate logistic regression models were used to

收稿日期: 2020-09-22

* 基金项目: 河北省2018年度医学科学研究重点课题计划 (No: 20181680)

[通信作者] 朱海生, E-mail: zhuhs0085@163.com

analyze the influencing factors of prognosis of patients with AIS. **Results** The levels of serum PRDX1 and Sestrin2 in AIS group were higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum PRDX1 and Sestrin2 in mild group were lower than those in moderate group, and those in moderate group were lower than those in severe group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum PRDX1 and Sestrin2 in good prognosis group were lower than those in poor prognosis group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that the levels of serum PRDX1 and Sestrin2 were positively correlated with NIHSS and mRS scores in AIS group [$r = 0.647, 0.842, 0.717$ and 0.805 , (all $P < 0.05$)]. Multivariate logistic regression analysis showed that levels of serum PRDX1 [$\hat{OR} = 3.765$, (95% CI: 1.369, 7.206)], Sestrin2 [$\hat{OR} = 2.748$, (95% CI: 0.853, 6.071)], and concomitant hypertension [$\hat{OR} = 2.063$, (95% CI: 0.824, 4.976)] were risk factors for the prognosis of AIS (all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum PRDX1 and Sestrin2 in patients with AIS are abnormally elevated, which are closely related to the condition and prognosis of AIS. The determination of serum PRDX1 and Sestrin2 is helpful to the judgment of the condition and prognosis of AIS.

Keywords: stroke; ischemic stroke; acute disease; prognosis

急性缺血性脑卒中是一种由血管、血液及血流动力学异常导致的大脑动脉狭窄或堵塞,进而引发脑血供突然中断后的脑组织坏死,具有较高的致残率和复发率,严重威胁人类的生命健康及生活质量,早期诊断及准确评估病情有助于采取科学的干预措施,对患者的康复至关重要^[1-3]。过氧化物还原蛋白1(recombinant peroxiredoxin 1, PRDX1)是一种过氧化氢酶活性的抗氧化蛋白,有研究显示急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1水平异常升高^[4]。但相关报道较少,且缺乏与预后关系的研究。Sestrin2是一种由应激诱导产生的高度保守的蛋白,已被公认为是代谢的重要调节者^[5]。国外有研究表明Sestrin2与急性缺血性脑卒中有明显的相关性,但国内这方面的研究较为缺乏^[6]。本研究通过分析急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平的变化,并分析急性缺血性脑卒中患者预后的影响因素,以期对急性缺血性脑卒中的病情评价及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年7月—2018年2月于邯郸市中心医院收治的急性缺血性脑卒中患者98例作为急性缺血性脑卒中组。急性缺血性脑卒中组男性62例,女性36例;年龄46~79岁,平均(63.48±9.45)岁;平均BMI(25.87±1.90)kg/m²;合并高血压33例;合并糖尿病28例;吸烟史44例;饮酒史45例。纳入标准:①符合中华医学会神经病学分会发布的2014版急性

缺血性脑卒中的诊断标准^[7],并经头部CT亦或是MRI诊断确诊为急性缺血性脑卒中;②发病时长<1d;③完成本研究中的所有调查项目;④患者或家属签署知情同意书。排除标准:①存在暂时性脑缺血发作、全身感染性疾病、合并冠状动脉粥样硬化性心脏病及免疫异常者;②医源性急性缺血性脑卒中者;③癫痫患者。另外选取本院的健康体检者90例作为对照组。对照组无卒中病史,蒙特利尔认知评估量表评分正常,性别与年龄与急性缺血性脑卒中组匹配。对照组男性52例,女性38例;年龄46~78岁,平均(62.73±8.91)岁;平均BMI(25.94±1.53)kg/m²。急性缺血性脑卒中组依照卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)评分分成轻度组(29例,NIHSS评分0~15分)、中度组(46例,NIHSS评分16~30分)、重度组(23例,NIHSS评分31~42分);依照改良Rankin量表(modified rankin scale, mRS)评分分成预后良好组(53例,mRS评分0~2分)和预后不佳组(45例,mRS评分3~6分)。两组性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清PRDX1、Sestrin2测定 清晨抽取研究对象空腹静脉血5ml(急性缺血性脑卒中组于治疗前在神经内科采集血标本,对照组体检时在体检中心采集),以3 000 r/min离心10 min,留取血清,置于-20℃冰箱冷冻保存待用。运用ELISA法测定血清PRDX1、Sestrin2水平,试剂盒购于上海康朗生物科技有限公司,依照对应试剂盒的说明书进行操作。

1.2.2 治疗方法 急性缺血性脑卒中组患者住院之后由同一组医师进行常规治疗,血糖、血压、血脂高的急性缺血性脑卒中患者给予阿司匹林肠溶片(国药准字H31022424,上海上药信谊药厂有限公司,规格:50 mg)100 mg。

1.2.3 NIHSS评分 NIHSS量表包含意识、语言、运动、感觉、共济运动、眼球运动、视野等方面,总分为0~42分,分数越高,神经缺损程度越严重^[8]。

1.2.4 mRS评分 mRS评分表共7个层次:①完全无症状计0分;②尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作和生活计1分;③轻度残疾,不能完成病前所有活动,但不需帮助能照料自己的日常事务计2分;④中度残疾,需部分帮助,但能独立行走计3分;⑤中重度残疾,不能独立行走,日常生活需别人帮助计4分;⑥重度残疾,卧床,大小便失禁,日常生活完全依赖他人计5分;⑦死亡计6分^[9]。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验或方差分析,进一步的两两比较用LSD- t 检验,相关性分析用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清PRDX1、Sestrin2水平比较

急性缺血性脑卒中组与对照组血清PRDX1、Sestrin2水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),急性缺血性脑卒中组高于对照组(见表1)。轻度组、中度组、重度组血清PRDX1、Sestrin2水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),重度组较中度组高,中度组较轻度组高(见表2)。预后良好组与预后不佳组血清PRDX1、Sestrin2水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),预后良好组较预后不佳组低(见表3)。

2.2 各指标的相关性分析

Pearson相关分析结果显示,急性缺血性脑卒中组血清PRDX1、Sestrin2水平与NIHSS评分、mRS评分均呈正相关($P < 0.05$)。见表4。

2.3 急性缺血性脑卒中预后影响因素的单因素分析

预后良好组与预后不佳组合并高血压、合并

表1 急性缺血性脑卒中组与对照组血清PRDX1、Sestrin2水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PRDX1	Sestrin2
急性缺血性脑卒中组	98	9.25 ± 1.84	15.03 ± 2.28
对照组	90	3.68 ± 1.39	11.53 ± 1.94
t值		23.261	11.296
P值		0.000	0.000

表2 轻度组、中度组、重度组血清PRDX1、Sestrin2水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PRDX1	Sestrin2
轻度组	29	6.63 ± 1.42	13.34 ± 1.79
中度组	46	8.31 ± 1.34 ^①	15.16 ± 2.11 ^①
重度组	23	14.42 ± 3.35 ^{①②}	16.90 ± 2.34 ^{①②}
F值		26.300	28.600
P值		0.000	0.000

注:①与轻度组比较, $P < 0.05$;②与中度组比较, $P < 0.05$ 。

表3 预后良好组与预后不佳组血清PRDX1、Sestrin2水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	PRDX1	Sestrin2
预后良好组	53	7.43 ± 1.72	12.70 ± 1.86
预后不佳组	45	11.39 ± 1.98	17.77 ± 2.77
t值		8.737	11.943
P值		0.000	0.000

表4 各指标的相关性分析

指标	NIHSS评分		mRS评分	
	r值	P值	r值	P值
PRDX1	0.647	0.005	0.717	0.003
Sestrin2	0.842	0.000	0.805	0.001

糖尿病、吸烟史及饮酒史比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),合并高血压、合并糖尿病、吸烟史及饮酒史与急性缺血性脑卒中预后有关。见表5。

2.4 急性缺血性脑卒中预后影响因素的多因素Logistic回归分析

以单因素分析有统计学差异的指标和血清PRDX1、Sestrin2水平作为自变量,以预后结果作为因变量,行多因素Logistic回归分析,结果显示,血清PRDX1、Sestrin2、合并高血压是急性缺血性脑卒中预后的危险因素($P < 0.05$)。见表6。

表 5 急性缺血性脑卒中预后影响因素的单因素分析

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	合并高血压/ 例	合并糖尿病/ 例	吸烟史/ 例	饮酒史/ 例	受教育年限/ (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
预后良好组	53	30/23	62.76 ± 9.84	11	8	18	16	12.28 ± 4.85	25.63 ± 2.03
预后不佳组	45	32/13	64.33 ± 9.47	22	20	26	29	11.47 ± 4.72	26.15 ± 2.18
χ^2/t 值		0.652	0.867	9.372	10.752	4.675	6.946	0.462	0.548
<i>P</i> 值		0.783	0.284	0.008	0.005	0.031	0.023	0.844	0.235

表 6 急性缺血性脑卒中预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	\hat{OR}	<i>P</i> 值	95% CI	
						下限	上限
PRDX1	1.953	0.482	9.572	3.765	0.000	1.369	7.206
Sestrin2	1.672	0.737	7.381	2.748	0.000	0.853	6.071
合并高血压	0.679	0.543	2.135	2.063	0.033	0.824	4.976
合并糖尿病	0.843	0.659	1.673	1.132	0.582	0.121	1.569
吸烟史	0.124	0.072	1.134	1.063	0.618	0.852	1.321
饮酒史	0.323	0.754	1.056	1.028	0.713	0.053	0.371

3 讨论

我国每年急性缺血性脑卒中的发病人数约 200 万,具有发病急、致残率、致死率高的特点,严重威胁着患者的生命安全,同时也给其家庭带来巨大的经济负担^[10-11]。早期准确评估急性缺血性脑卒中的病情及预后可有效改善治疗结局,对确保患者的健康及生命安全有重要意义。目前,临床上对急性缺血性脑卒中的病情评估及预后判断多依赖于患者的主要临床症状、体征及 CT、MRI 等影像学检查。然而,多数急性缺血性脑卒中患者早期临床症状及体征不是非常明显,且缺乏特异性影像学特征,故而早期病情及预后评估较为棘手。PRDX1 是一种过氧化氢酶活性的抗氧化蛋白, Sestrin2 是一种由应激诱导产生的高度保守的蛋白,两者在急性缺血性脑卒中发病过程中扮演着重要角色,但目前国内关于其与急性缺血性脑卒中病情及预后的关系的研究较为少见,临床证据较缺乏。

PRDX1 属于过氧化酶家族,为一类具有重要催化半胱氨酸的抗氧化剂蛋白,具有去除过氧化氢、脂质过氧化物及过氧亚硝酸盐的效用,是机体的防御保障,其水平保持正常是维持氧化应激状态之下的氧化还原平衡的重要条件^[12]。当急性缺血性脑卒中发生后,患者的脑组织血液供给发生阻碍,进而引发脑组织缺血缺氧,导致体内生成过多的氧自由基及氧化

脂质,加剧氧化应激,促使血液中 PRDX1 含量升高^[13-14]。本研究分析显示,急性缺血性脑卒中组血清 PRDX1 水平高于对照组,并且急性缺血性脑卒中组患者血清 PRDX1 水平随着病情加重而上升,预后不佳组患者血清 PRDX1 水平高于预后良好组患者,血清 PRDX1 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关。可能因为患者出现急性缺血性脑卒中之后,释放凋亡细胞里的 PRDX1,丧失细胞氧化还原平衡的保护效用,激发巨噬细胞产生炎症因子,加重脑部伤害。PRDX1 亦为参与氧化应激导致的活性氧簇中和作用的一种抗氧化酶,当缺血脑卒中出现之时氧化应激导致的活性氧簇显著升高,导致神经细胞的损害及凋亡,并且 PRDX1 被诱导激活能够减少氧化应激导致的活性氧簇含量,减少对患者脑组织的伤害^[15-16]。

Sestrin2 为应激诱导蛋白 Sestrin 家族成员之一,机体应激状态影响细胞 Sestrin2 表达水平, Sestrin2 水平与机体各种代谢有密切的关系^[17-19]。本研究发现,急性缺血性脑卒中组血清 Sestrin2 水平高于对照组,并且急性缺血性脑卒中组患者血清 Sestrin2 水平随着病情加重而上升,预后不佳组患者 Sestrin2 水平高于预后良好组患者,血清 Sestrin2 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关。这可能是由于当出现缺血性脑卒中时,脑组织由于缺血受损,神经元、星形细胞等一系列细胞遭受破坏,细胞里的 Sestrin2 游离

出来,Sestrin2经由受损的血脑屏障进到血液循环,最后导致血清Sestrin2水平上升^[20]。梗死的体积愈大、神经缺损程度愈高之时,脑组织缺血损伤愈严重,释放至血液里的Sestrin2愈多,神经细胞的受损随之加重。有研究表明Sestrin2沉默子可能通过抑制AMP活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 途径抑制线粒体生物活性,最终加重脑损伤^[21]。张金枝等^[22]的研究却发现血清Sestrin2水平在预后良好与预后不良患者中并无差异,且与mRS评分并无明显相关性。与本研究结果略有差异,这可能是因为本研究出现死亡病例且将其纳入预后不佳组所致。另外,本研究多因素Logistic回归分析显示,血清PRDX1、Sestrin2水平是急性缺血性脑卒中预后的独立危险因素,血清PRDX1、Sestrin2水平越高,预后越差,提示通过早期干预PRDX1、Sestrin2水平可缓解急性缺血性脑卒中病情,改善临床预后。

综上所述,急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平上升,并且与NIHSS评分、mRS评分有关,检测PRDX1、Sestrin2及是否合并高血压有利于急性缺血性脑卒中患者的病情评估及预后判断。

参 考 文 献 :

- [1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(3): 193-197.
- [2] ANDERSON C S, ROBINSON T, LINDLEY R I, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 374(24): 2313-2323.
- [3] 车锋丽, 杜会山, 魏建朝, 等. 心房颤动对不同时间窗内急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓疗效的对比研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4120-4123.
- [4] 程启慧. 急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、GAL3、Npt水平变化及其意义[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 66-68.
- [5] 张璐, 韩薇. Sestrins的表达调控及其在代谢疾病、衰老研究中的进展[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1677-1681.
- [6] SHIREMAN T I, WANG K, SAVER J L, et al. Cost-Effectiveness of solitaire stent retriever thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 379-387.
- [7] 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2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] ALASHEEV A M, ANDREEV A Y, GONYSHEVA Y V, et al. Comparison of bedside and remote assessments on the nihss scale in patients in the acute period of stroke[J]. *Physiol Behav*, 2017, 47(7): 828-832.
- [9] 王云霄, 袁俊亮, 胡文立. 常用卒中量表的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(12): 1072-1077.
- [10] 黄刚, 袁敏, 项正兵, 等. 以多发性急性脑梗死为表现的Trousseau综合征临床及影像学特点分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(9): 797-800.
- [11] 王德征, 薛晓丹, 张辉, 等. 天津市1999至2015年脑梗死死亡率变化趋势分析[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 152-158.
- [12] BONNEY PHILLIP A, WALCOTT BRIAN P, PARAMPREET S, et al. The continued role and value of imaging for acute ischemic stroke[J]. *Neurosurgery*, 2019, 10(4): 66-72.
- [13] KICIELINSKI KIMBERLY P, OGILVY CHRISTOPHER S. Role of the neurosurgeon in acute ischemic stroke treatment from triage to intensive care unit[J]. *Neurosurgery*, 2019, 135(6): 230-241.
- [14] 陈冬丽, 汪显琪, 李江, 等. 依达拉奉联合Rt-PA静脉溶栓对急性脑梗死病人氧化应激及自由基的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(14): 1775-1778.
- [15] van der ZIJDEN T, MONDELAERS A, YPERZEELE L, et al. Current concepts in imaging and endovascular treatment of acute ischemic stroke: implications for the clinician[J]. *Insights into Imaging*, 2018, 73(8): 132-147.
- [16] 何元发, 曹群, 高红安, 等. 阿替普酶不同溶栓时间对急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1 LPA的影响及疗效探究[J]. 河北医学, 2019, 25(1): 127-131.
- [17] VAKHARIA K, MUNICH STEPHAN A, LEVY ELAD I. Commentary: the continued role and value of imaging for acute ischemic stroke[J]. *Neurosurgery*, 2019, 237(9): 149-159.
- [18] ARTHUR LDAY, BRANCH CHARLES L, GIANNOTTA STEVEN L. Commentary: modern training and credentialing in neuroendovascular acute ischemic stroke therapy[J]. *Neurosurgery*, 2017, 49(6): 14-27.
- [19] 郭明, 夏中元. Sestrin2抗氧化应激作用在缺血再灌注中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(17): 28-31.
- [20] 王丽雪, 祝筱梅, 卢中秋, 等. 应激诱导蛋白Sestrin2研究进展[J]. 生理科学进展, 2018, 49(2): 139-143.
- [21] LI L, XIAO L, HOU Y, et al. Sestrin2 silencing exacerbates cerebral ischemia/reperfusion injury by decreasing mitochondrial biogenesis through the ampk/pgc-1 α pathway in rats[J]. *Sci Rep*. 2016, 6: DOI: 10.1038/srep30272.
- [22] 张金枝, 王丽娟, 张潇, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清Sestrin2水平与病情严重程度及预后的相关性分析[J]. 河北医学, 2019, 25(2): 259-262.

(李科 编辑)

本文引用格式: 庞旭阳, 郝晓静, 郭宏盛, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清PRDX1、Sestrin2水平与病情及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(9): 51-55.

Cite this article as: PANG X Y, HAO X J, GUO H S, et al. Correlation of Serum sestrin 2 and PRDX1 with prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(9): 51-55.