·临床检验研究论著·

进展性脑梗死患者血清氧化应激指标的动态观察

尹义军，汪宏良，左　芳
（湖北省黄石市中心医院医学检验科，湖北黄石 435000）

摘　要：目的　观察进展性缺血性卒中（PIS）患者血清氧化应激指标超氧化物歧化酶（T-SOD）、8-羟基脱氧鸟苷酸（8-OHdG）以及丙二醛（MDA）的水平。**方法**　急性缺血性脑卒中起病后第 1、3、5 和 7 天动态监测 30 例进展性缺血性卒中组（PIS 组）与 30 例完全性缺血性卒中组（非 PIS 组）血清 T-SOD、8-OHdG 和 MDA 水平。**结果**　PIS 组血清 8-OHdG 和 MDA 水平起病前 5 天有升高趋势，第 7 天开始回落，而非 PIS 组血清 8-OHdG 和 MDA 水平起病后呈持续下降，且起病后血清 8-OHdG 和 MDA 水平 PIS 组均高于非 PIS 组（$P<0.01$）；PIS 组和非 PIS 组血清 T-SOD 水平第 1 天到第 3 天有降低趋势，第 5 天开始升高，且起病后血清 T-SOD 水平 PIS 组均低于非 PIS 组（$P<0.01$）。**结论**　氧自由基损伤和内源性抗氧化作用降低共同参与了 PIS 的病理生理过程，而氧化性损伤通过相应机制造成血管内皮损伤和功能障碍，可能是造成缺血性卒中患者神经功能缺损症状逐步进展的原因之一。

关键词：脑梗死；　超氧化物歧化酶；　8-羟基脱氧鸟苷酸；　丙二醛
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.012　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2013)06-0664-02

Dynamic observation of serum oxidative stress indicators in patients with progressive ischemic stroke

Yin Yijun, Wang Hongliang, Zuo Fang
(*Department of Clinical Laboratory, Huangshi Central Hospital, Huangshi, Hubei* 435000, *China*)

Abstract: Objective　To observe the changes of oxidative stress by total superoxide distamuse (T-SOD), 8-hydroxy-guanine (8-OHdG) and malondialdehyde (MDA) in acute period of progressive ischemic stroke (PIS). **Methods**　30 patients with progressive ischemic stroke which attained the diagnostic principle were chosed (PIS group) and 30 patients with total ischemic stroke (non-PIS group) taken vein blood to measure serum 8-OHdG level by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), T-SOD and MDA levels by ultraviolet spectrophotometry methed. **Results**　The serum 8-OHdG and MDA level of PIS group increased to the top on the fifth day, the non-PIS group decreased after ischemic stroke onset; the serum 8-OHdG and MDA level of PIS group is higher than that of non-PIS group on the first, third, fifth and seventh day ($P<0.01$). The serum T-SOD level of PIS group and non-PIS group decreased to the top on the third day; The serum T-SOD level of PIS group is lower than that of non-PIS group on the first, third, fifth and seventh day ($P<0.01$). **Conclusion**　These results suggested that oxidative stress of T-SOD, 8-OHdG and MDA may play a role in the progressive ischemic stroke. Oxidative damage maybe play a important risk factors in the neuronal impairment of the progressive ischemic stroke.

Key words: brain infarction;　superoxide dismutase;　8-hydroxy-guanine;　malondialdehyde

进展性脑梗死（PCI）临床上也称之为进展性缺血性卒中（PIS），是指急性脑梗死起病后神经功能缺损症状在数天至 1 周内逐渐或呈阶梯状加重[1]。PIS 虽经过抗血小板聚集等积极治疗，但是疗效不理想，常遗留严重的后遗症，并且容易造成患者及家属的误解，因此对 PIS 的相关发病机制和病理生理过程的研究一直受到了临床神经内科医师的高度重视。脑梗死损伤机制十分复杂，除了兴奋氨基酸的毒性作用、酸中毒损伤、钙离子超载、免疫炎症反应外，氧化应激反应也参与其中[2-3]。本临床观察拟通过测定 PIS 患者的血清超氧化物歧化酶（T-SOD）、8-羟基脱氧鸟苷酸（8-OHdG）以及丙二醛（MDA）等氧化应激指标的水平，探讨 PIS 患者血管功能的障碍和神经功能缺损症状加重的可能机制。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2012 年 1～6 月本院神经科住院的 60 例急性缺血性脑卒中患者作为观察对象，全部观察对象均在起病后 24 h 内入院，均符合全国第四届脑血管病会议制定的脑卒中诊断标准第三版，并经影像学检查（头颅 CT 或头颅 MRI）证实[4]。PIS 的判断标准：起病后 6 h 至 1 周内，经积极的临床治疗干预后神经系统症状体征仍进行性加重，具体判定应符合下列标准之一：（1）瘫痪肢体肌力较入院时下降 2 级或 2 级以上；（2）美国国立卫生研究院卒中量表评分升高大于或等于 2 分[5]。完全性缺血性卒中的诊断标准：所选急性缺血性脑卒中患者除去达到 PIS 判断标准者，余下均归为完全性缺血性卒中。其中进展性缺血性卒中组（PIS 组）30 例，男性 18 例，女性 12 例；年龄 42～89 岁，平均（58.0±11.5）岁。完全性缺血性卒中组（非 PIS 组）30 例，男性 20 例，女性 10 例；年龄 40～88 岁，平均（56.2±10.6）岁。所有观察对象起病前均无肿瘤、明显感染、自身免疫性疾病、急性心肌梗死、甲状腺功能异常、血液病、严重肝肾功能障碍等疾病。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　于患者入院后第 1、3、5 和 7 天清晨空腹抽取进展缺血性卒中组（PIS 组）和完全性缺血性卒中组（非 PIS 组）入选者均用无抗凝的采血管采集肘静脉全血 5 mL，室温静置 1 h 凝固，然后 4 ℃，2 000 r/min 离心 10 min，取出上层血清，分装于聚丙烯 EP 管中，－30 ℃冰箱保存待测。

1.2.2　检测方法　检测前室温下复温，所有标本均冻融 1 次。

作者简介：尹义军，男，主管技师，主要从事临床生化检验研究。

酶联免疫吸附（ELISA）双抗体夹心法检测血清 8-OHdG 水平，试剂盒购自美国 Cayman Chemical 公司，酶标仪由上海热电仪器有限公司生产（型号为 MK3）；T-SOD、MDA 测定采用比色法，试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。标本均为同批测定，操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3　统计学处理　检测数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS13.0 统计软件进行数据处理，组间比较采用 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

PIS 组和非 PIS 组间不同时间点血清 T-SOD、8-OHdG 和 MDA 水平比较见表 1～3。PIS 组血清 T-SOD 水平均低于非 PIS 组（$P<0.01$）。PIS 组血清 8-OHdG 水平均高于非 PIS 组（$P<0.01$）。PIS 组血清 MDA 水平均高于非 PIS 组（$P<0.01$）。

表 1　60 例急性缺血性脑卒中患者不同时间血清 T-SOD 水平（$\bar{x}\pm s$，U/mL）

组别	n	1 天	3 天	5 天	7 天
PIS 组	30	77.2±18.4*	74.3±18.3*	80.5±20.4*	85.5±21.5*
非 PIS 组	30	85.5±16.9	83.2±15.2	89.9±20.6	92.3±22.1

*：$P<0.01$，与非 PIS 组比较。

表 2　60 例急性缺血性脑卒中患者不同时间血清 8-OHdG 水平（$\bar{x}\pm s$，pg/mL）

组别	n	1 天	3 天	5 天	7 天
PIS 组	30	527.3±63.9*	574.3±68.3*	580.5±70.4*	575.5±21.5*
非 PIS 组	30	485.5±56.9	483.2±55.2	469.9±60.6	392.3±52.1

*：$P<0.01$，与非 PIS 组比较。

表 3　60 例急性缺血性脑卒中患者不同时间血清 MDA 水平（$\bar{x}\pm s$，nmol/mL）

组别	n	1 天	3 天	5 天	7 天
PIS 组	30	10.5±1.3*	12.58±1.9*	14.5±2.4*	12.5±2.5*
非 PIS 组	30	8.5±0.9	7.2±1.2	6.9±0.6	6.3±0.6

*：$P<0.01$，与非 PIS 组比较。

3　讨　论

氧化应激是指机体内氧自由基生成增加和清除能力降低，导致活性氧类自由基（ROS）在体内或细胞内蓄积而引起的氧化损伤过程[6]。由于氧自由基具有高度化学反应性，半衰期短暂，因此直接检测这些活性氧或自由基的水平非常困难。体内产生的过多的活性氧会氧化损伤各种大分子物质如蛋白质、脂质和 DNA，形成相应的氧化产物，这些氧化产物能够在一定程度上反映氧化应激水平，因此检测这些物质可作为评估机体氧化应激或者活性氧水平的生物标志[7]。DNA 损伤是氧化损伤的重要表现之一，因鸟嘌呤具有较高的分子轨道能级，因此当 DNA 受到氧自由基攻击时，鸟嘌呤最易被氧化修饰，形成产物 8-OHdG[8]，目前已成为 DNA 氧化损伤中常采用的生物标志物。MDA 是氧自由基与细胞膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应的终产物之一，其含量可以间接反映体内氧自由基的含量和氧化损伤的程度。体内自由基的清除主要是靠内源性自由基清除系统，它包括 SOD 等一些抗氧化剂。当体内氧化系统和抗氧化系统失衡，氧自由基过多即形成氧化应激，氧自由基通过与细胞不同成分发生过氧化反应，破坏细胞结构和功能[9]。以上三个指标是反映体内氧化应激水平最常采用的测定指标[10]，其测定方法成熟，因此本研究采用了这三个氧化应激指标。

本研究发现进展性缺血性卒中患者血清 8-OHdG 和 MDA 水平起病前 5 天有升高趋势，第 7 天开始回落，且起病后血清 8-OHdG 和 MDA 水平进展性缺血性卒中组均高于完全性缺血性卒中组；而具有抗氧化作用的血清 T-SOD 水平第 1 天到第 3 天有降低趋势，第 5 天开始升高，且起病后血清 T-SOD 水平进展性缺血性卒中组均低于完全性缺血性卒中组，与临床观察到进展性缺血性卒中的神经功能缺损症状多在起病前 5 日内加重相一致，证实了氧自由基损伤和内源性抗氧化作用降低共同参与了进展性缺血性卒中的病理生理过程，而氧化性损伤通过相应机制造成血管内皮损伤和功能障碍，可能是造成缺血性卒中患者神经功能缺损症状逐步进展的原因之一。

本研究结果说明氧化应激反应参与了 PIS 的病理生理过程。PIS 疾病进展与氧化应激反应之间的因果关系还需进一步研究加以阐明。

参考文献

[1] Philipps J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban: experience in 35 patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5): 435-438.

[2] Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke[J]. J Neuroimmunol, 2007, 184(1-2): 53-68.

[3] 王利平，孙贤义. 水飞蓟宾胶囊对急性脑梗死患者氧化应激水平和炎症指标的影响[J]. 微循环学杂志，2012，22(1)：59-61.

[4] 中华医学会神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志，1996，29(6)：379-380.

[5] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. Cerebrovasc Dis, 2004, 17(2-3): 242-252.

[6] Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. Pathophysiology, 2006, 13(3): 129-142.

[7] Liu J, Wang A, Li L, et al. Oxidative stress mediates hippocampal neuron death in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus[J]. Seizure, 2010, 19(3): 165-172.

[8] Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2′-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27(2): 120-139.

[9] Lushchak VI. Free radical oxidation of proteins and its relationship with functional state of organisms[J]. Biochemistry (Mosc), 2007, 72(8): 809-827.

[10] Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, et al. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study[J]. Stroke, 2009, 40(1): 77-85.

（收稿日期：2012-12-09）