

晚期糖基化终末产物、氧化应激在急性脑梗死患者中的临床意义

袁子薇¹, 张哲¹, 袁伟杰², 武萌萌¹, 刘学飞¹, 邱贝¹, 孙翔¹, 霍晓晓¹

(1.河北省中医院脑病科, 河北 石家庄 050000;

2.石家庄市第三医院创伤三科, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 分析晚期糖基化终末产物(AGEs)、氧化应激指标在急性脑梗死患者中的临床意义。方法 选取2018年1月-2019年12月河北省中医院脑病科收治的急性脑梗死患者56例作为急性脑梗死组,另选取同期本院健康体检者30例作为对照组,比较两组AGEs及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和总抗氧化能力(T-AOC)]及急性脑梗死组中不同NIHSS评分患者AGEs及氧化应激指标,并采用Pearson相关性分析急性脑梗死患者AGEs与NIHSS评分、MDA、SOD、T-AOC的关系。结果 急性脑梗死组AGEs、MDA水平高于对照组,SOD、T-AOC水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NIHSS ≥ 4 分者AGEs、MDA水平高于NIHSS <4 分者,SOD、T-AOC水平低于NIHSS <4 分者,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析显示,急性脑梗死患者AGEs与NIHSS评分、MDA呈正相关($r=0.326, 0.328, P<0.05$),与SOD、T-AOC呈负相关($r=-0.297, -0.267, P<0.05$)。结论 急性脑梗死严重程度与AGEs、氧化应激密切相关,AGEs可能是急性脑梗死患者危险因素。

关键词:急性脑梗死;晚期糖基化终末产物;丙二醛;超氧化物歧化酶;总抗氧化能力

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.022

文章编号:1006-1959(2022)06-0090-03

Clinical Significance of Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Patients with Acute Cerebral Infarction

YUAN Zi-wei¹, ZHANG Zhe¹, YUAN Wei-jie², WU Meng-meng¹, LIU Xue-fei¹, QIU Bei¹, SUN Xiang¹, HUO Xiao-xiao¹

(1.Department of Encephalopathy, Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;

2.The third Department of Trauma, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 56 patients with acute cerebral infarction admitted to the Department of Encephalopathy of Hebei Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2019 were selected as acute cerebral infarction group, and 30 healthy subjects in our hospital during the same period were selected as control group. AGEs and oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and total antioxidant capacity (T-AOC)] and AGEs and oxidative stress indexes of patients with different NIHSS scores in the two groups were compared, and Pearson correlation was used to analyze the relationship between AGEs and NIHSS scores, MDA, SOD and T-AOC in patients with acute cerebral infarction. **Results** The levels of AGEs and MDA in the acute cerebral infarction group were higher than those in the control group, and the levels of SOD and T-AOC were lower than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of AGEs and MDA in patients with NIHSS ≥ 4 scores were higher than those in patients with NIHSS <4 scores, and the levels of SOD and T-AOC were lower than those in patients with NIHSS <4 scores, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that AGEs in patients with acute cerebral infarction were positively correlated with NIHSS score and MDA ($r=0.326, 0.328, P<0.05$), and negatively correlated with SOD and T-AOC ($r=-0.297, -0.267, P<0.05$). **Conclusion** The severity of acute cerebral infarction is closely related to AGEs and oxidative stress. AGEs may be a risk factor for acute cerebral infarction.

Key words: Acute cerebral infarction; Advanced glycation end products; Malondialdehyde; Superoxide dismutase; Total antioxidant capacity

急性脑梗死(acute cerebral infarction)为神经内科最常见疾病,为多种原因导致的神经功能缺损,进而出现相应的临床表现。急性脑梗死最常见病因为动脉粥样硬化,动脉粥样硬化与氧化应激及炎症反应密切相关^[1]。氧化应激是机体氧化和抗氧化失衡,体内氧化成分如氧自由基、活性氮自由基等成分产生过多,而抗氧化物质对氧化物质的清除能力减弱,氧化物质蓄积损伤血管内皮,从而导致动脉

粥样硬化^[2]。氧化应激会加速晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的蓄积,被认为可能是导致动脉粥样硬化发生发展的危险因素之一^[3]。而AGEs是高血糖条件下,葡萄糖与蛋白质等大分子物质的氨基发生非酶糖基化反应,形成具有高度反应性的中期和晚期糖基化产物^[4-7]。本研究主要分析AGEs及各氧化应激指标与NIHSS评分的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月-2019年12月河北省中医院脑病科收治的急性脑梗死患者56例作为急性脑梗死组。纳入标准:均经头颅MRI影像学确诊,符合急性脑梗死的诊断标准;发病时间 ≤ 7 d。排

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(编号:2018013)

作者简介:袁子薇(1984.9-),女,河北石家庄人,硕士,主治医师,主要从事脑血管病及神经免疫疾病的研究

通讯作者:张哲(1989.1-),男,河北邯郸人,硕士,主治医师,主要从事脑血管病及心身疾病的研究

除标准:合并蛛网膜下腔出血、脑出血、安置心脏起搏器等原因不能行 MRI 检查者。另选取同期本院健康体检者 30 例作为对照组。急性脑梗死组男 38 例,女 18 例;年龄 35~80 岁,平均年龄(60.32±6.78)岁;NIHSS≥4 分 25 例,NIHSS 评分<4 分 31 例;对照组男 20 例,女 10 例;年龄 30~75 岁,平均年龄(58.00±8.07)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有研究对象及其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 清晨空腹抽取研究对象静脉血 6 ml,于普通离心机 3500 r/min 离心 10 min,将血清分装于 4 个 EP 管中,于-80℃冰箱中保存待检。应用双抗体夹心法测定 AGEs 水平,分光光度计法检测氧化应激指标[丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)和总抗氧化能力(total antioxidant capacity,T-AOC)]。

1.3 统计学方法 运用 SPSS 19.0 统计软件进行数据

分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析急性脑梗死患者 AGEs 与 NIHSS 评分、MDA、SOD、T-AOC 的关系。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 AGEs 及氧化应激指标比较 急性脑梗死组 AGEs、MDA 水平高于对照组,SOD、T-AOC 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 急性脑梗死组不同 NIHSS 评分患者 AGEs 及氧化应激指标比较 NIHSS≥4 分者 AGEs、MDA 水平高于 NIHSS<4 分者,SOD、T-AOC 水平低于 NIHSS<4 分者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 急性脑梗死患者 AGEs 与 NIHSS 评分、MDA、SOD、T-AOC 的相关性分析 Pearson 相关分析显示,急性脑梗死患者 AGEs 与 NIHSS 评分、MDA 呈正相关($r=0.326,0.328, P<0.05$),与 SOD、T-AOC 呈负相关($r=-0.297,-0.267, P<0.05$),见图 1。

表 1 两组 AGEs 及氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	AGEs(pg/ml)	MDA(nmol/ml)	SOD(U/ml)	T-AOC(U/ml)
急性脑梗死组	56	415.88±92.18	13.48±5.13	0.51±0.17	0.38±0.19
对照组	30	275.09±38.50	6.73±4.35	0.68±0.36	0.77±0.58
<i>t</i>		7.980	6.120	-2.920	-4.620
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 急性脑梗死组不同 NIHSS 评分患者 AGEs 及氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

NIHSS 评分	<i>n</i>	AGEs(pg/ml)	MDA(nmol/ml)	SOD(U/ml)	T-AOC(U/ml)
NIHSS≥4 分	25	447.10±102.35	15.58±3.72	0.44±0.18	0.31±0.20
NIHSS<4 分	31	390.71±75.70	11.79±5.52	0.56±0.15	0.44±0.16
<i>t</i>		2.370	2.930	-2.670	-2.810
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

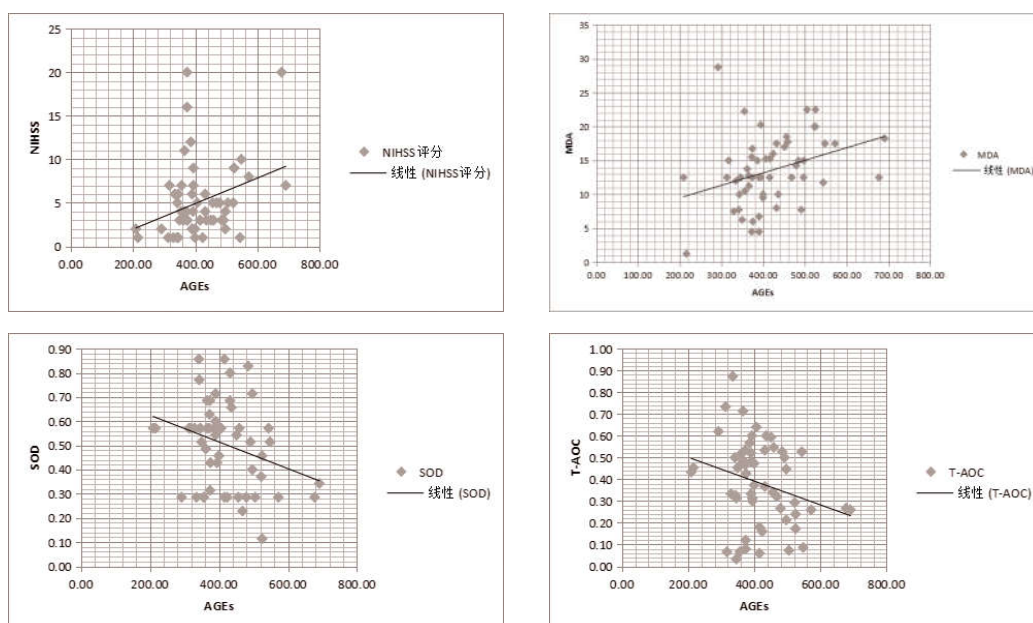


图 1 急性脑梗死患者 AGEs 与 NIHSS 评分、MDA、SOD、T-AOC 的相关性分析

3 讨论

氧化应激可诱发脑梗死患者发生局部甚至全身的炎症反应,加重脑梗死区域的损伤程度^[8-10],其与炎症相互促进,形成恶性循环,造成内皮损伤、细胞凋亡和新生血管增多,进一步降低斑块稳定性,最终引发缺血性事件。大脑本身并不储能,因此大脑对缺血缺氧更加敏感。脑组织中高水平的铁和不饱和脂肪酸加剧了自由基的产生,同时较低的内源性抗氧化酶水平易使大脑出现氧化抗氧化失衡^[11-13]。氧化应激及炎症反应可刺激产生 AGEs^[14],其可直接作用或与受体结合后激活氧化应激反应,导致动脉粥样斑块的形成,从而加速血管的动脉粥样硬化^[15]。

本研究结果发现,急性脑梗死组 AGEs、MDA 水平高于对照组,SOD、T-AOC 水平低于对照组 ($P<0.05$),提示急性期脑梗死患者存在较强的氧化程度,而抗氧化能力较弱。Pearson 相关性分析显示,急性脑梗死患者 AGEs 与 NIHSS 评分、MDA 呈正相关 ($P<0.05$),与 SOD、T-AOC 呈负相关 ($P<0.05$),提示 AGEs 的水平与急性脑梗死密切相关,且与氧化应激指标存在一定的相关性,说明 AGEs 的蓄积可促进急性脑梗死患者的炎症反应而使其处于氧化应激状态。氧化应激、炎症反应导致 AGEs 在急性脑梗死患者的蓄积,AGEs 的蓄积加剧了氧化应激和炎症反应,如此形成恶性循环,最终导致了缺血事件的发生。此外,本研究结果还发现,NIHSS ≥ 4 分者 AGEs、MDA 水平高于 NIHSS <4 分者,SOD、T-AOC 水平低于 NIHSS <4 分者 ($P<0.05$),提示脑梗死程度越严重,AGEs 水平越高,氧化应激越剧烈。在发生脑梗死后,尤其在急性期,活性氧的清除能力降低,抗氧化能力进一步减弱,导致氧化和抗氧化的进一步失衡,从而加剧氧化应激损伤^[16]。此外,在脑梗死急性期,缺血半暗带细胞可能发生继发性死亡,氧化程度的增强加剧了氧化应激过程^[17]。另外,细胞因子的释放也会使得血脑屏障遭到破坏,继而加重缺血区的炎症反应,进一步增强缺血区的氧化应激损伤,导致细胞结构的损伤和炎症反应的出现,并通过多种途径导致急性脑梗死后的细胞死亡^[18]。

综上所述,急性脑梗死严重程度与 AGEs、氧化应激密切相关,AGEs 可能是急性脑梗死患者危险因素。

参考文献:

- [1]王维铁,张旭,许日昊,等.冠心病患者冠状动脉病变程度与颈动脉粥样硬化及脑梗死的关系[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(2):171-174.
- [2]Maciejczyk M,ebrowska E,Chabowski A.Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new?[J].Int J Mol Sci,2019,20(4):874.
- [3]Prasad K,Tiwari S.Therapeutic Interventions for Advanced Glycation-End Products and its Receptor-Mediated Cardio-

vascular Disease[J].Curr Pharm Des,2017,23(6):937-943.

- [4]Byun K,Yoo YC,Son M,et al.Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages:A common contributor to inflammation and degenerative diseases[J].Pharmacol Ther,2017,13(177):44-55.
- [5]Ohnuki Y,Nagano R,Takizawa S,et al.Advanced glycation end products in patients with cerebral infarction [J].Intern Med,2009,48(8):587-591.
- [6]Adamopoulos C,Piperi C,Gargalionis AN,et al.Advanced glycation end products upregulate NADPH oxidase and endothelin-1 in human aortic endothelial cells via parallel activation of ERK1/2-NF- κ B and JNK-AP-1 signaling pathways[J].Cell Mol Life Sci,2016,73(8):1685-1698.
- [7]李瑾,白瑞,泰卫伟,等.晚期糖基化终产物对心肌细胞葡萄糖转运蛋白1表达的影响及机制研究[J].中国药物与临床,2018,18(4):512-514.
- [8]Yamagishi SI,Matsui T,Ishibashi Y,et al.Phytochemicals Against Advanced Glycation End Products (AGEs) and the Receptor System[J].Curr Pharm Des,2017,23(8):1135-1141.
- [9]Xu J,Chen LJ,Yu J,et al.Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy [J].Cell Physiol Biochem,2018,48(2):705-717.
- [10]Petrea RE,Beiser AS,Seshadri S,et al.Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study[J].Stroke,2009(40):1032-1037.
- [11]Koska J,Saremi A,Howell S,et al.Advanced Glycation End Products,Oxidation Products,and Incident Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes [J].Diabetes Care,2018,41(3):570-576.
- [12]Fischer CC.Do Advanced Glycation End Products and Its Receptor Play a Role in Pathophysiology of Hypertension[J].Int J Angiol,2017,26(1):2-11.
- [13]Tang D,Chen X,Kang R,et al.Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J].Cell Res,2021,31(2):107-125.
- [14]Shah D,Aggarwal A,Bhatnagar A,et al.Association between T lymphocyte sub-sets apoptosis and peripheral blood mononuclear cells oxidative stress in systemic lupus erythematosus[J].Free Radic Res,2011,45(5):559-567.
- [15]Jiang WX,Wang RS,Liu D,et al.Protective Effects of Kaempferitrin on Advanced Glycation End Products Induce Mesangial Cell Apoptosis and Oxidative Stress [J].Int J Mol Sci,2018,19(11):3334.
- [16]Grochowski C,Litak J,Kamieniak P,et al.Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species [J].Free Radic Res,2018,52(1):1-13.
- [17]Bhat SA,Sood A,Shukla R,et al.AT2R Activation prevents microglia pro-inflammatory activation in a NOX-dependent manner: inhibition of PKC activation and p47phox phosphorylation by PP2A[J].Mol Neurobiol,2019,56(4):3005-3023.
- [18]Nissanka N,Moraes CT.Mitochondrial DNA damage and reactive oxygen species in neurodegenerative disease [J].FEBS Lett,2018,592(5):728-742.

收稿日期:2021-11-17;修回日期:2021-12-14

编辑/杜帆