

# 缺血性卒中二级预防后复发的危险因素及药物干预对4-HNE浓度的影响

刘卫<sup>1\*</sup>, 张许<sup>2</sup>, 吴传亮<sup>1</sup>, 贾建秀<sup>3</sup>, 于颖<sup>3</sup>, 耿晓晓<sup>3</sup>, 郭瑞臣<sup>4#</sup>(1.解放军联勤保障部队第九六〇医院泰安医疗区, 山东泰安 271000; 2.山东第一医科大学第二附属医院临床药学科, 山东泰安 271000; 3.泰安市中心医院药剂科, 山东泰安 271000; 4.山东大学齐鲁医院临床药理研究所, 济南 250012)

中图分类号 R743.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)08-0991-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.08.16

**摘要** 目的:探讨缺血性卒中二级预防后复发的危险因素,并观察谷胱甘肽对4-HNE浓度的影响。方法:以2017年10月—2019年10月于山东第一医科大学第二附属医院等3家医院因脑血栓或脑栓塞住院治疗的97例缺血性卒中1年内复发患者为观察组,以同期97例未复发患者为对照组并进行配对。观察组患者按分层随机抽样法又分为常规治疗组(49例)和药物干预组(48例)。常规治疗组患者于住院期间进行脑血流再通、改善循环、控制血压、维持血糖、治疗高脂血症和心律失常等常规治疗,药物干预组患者在常规治疗组治疗的基础上加用注射用谷胱甘肽1.8g,每天1次,静脉注射;疗程均为14天。均于入院时及治疗14天后测定血浆中4-HNE浓度,均于入院时检测ALDH2基因分型和TOAST分型。采用多元线性回归分析探讨4-HNE升高的相关因素;采用条件Logistic分析探讨缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素。结果:观察组患者入院时血浆中4-HNE浓度、大动脉粥样硬化患者比例均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。两组患者的ALDH2各基因型分布均符合Hardy-Weinberg遗传平衡定律( $P > 0.05$ )。观察组携带ALDH2\*2等位基因的患者比例(50.50%)显著高于对照组(36.08%)( $P < 0.05$ )。携带ALDH2\*2等位基因[ $B = 2.33, 95\% CI(1.35, 5.50), P = 0.03$ ]和大动脉粥样硬化[ $B = 1.90, 95\% CI(1.29, 3.74), P = 0.04$ ]与4-HNE浓度升高显著相关;大动脉粥样硬化[ $OR = 2.93, 95\% CI(1.84, 4.67), P < 0.01$ ]、卒中家族史[ $OR = 1.50, 95\% CI(1.18, 1.90), P = 0.04$ ]、血浆中4-HNE浓度升高[ $OR = 1.34, 95\% CI(1.11, 1.62), P = 0.04$ ]是缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素。干预后,药物干预组和常规治疗组患者血浆中4-HNE浓度均显著低于同组干预前( $P < 0.05$ );而两组组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:卒中家族史、大动脉粥样硬化、血浆中4-HNE浓度升高是缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素;尽管药物干预能降低患者血浆中4-HNE浓度,但加用谷胱甘肽的效果并不比常规治疗显著。

**关键词** 缺血性卒中;二级预防;复发;谷胱甘肽;4-羟基壬烯醛;ALDH2\*2等位基因;危险因素

## Effects of Risk Factors for the Recurrence of Ischemic Stroke after Secondary Prevention and the Effect of Drug Intervention on the Concentration of 4-HNE

LIU Wei<sup>1</sup>, ZHANG Xu<sup>2</sup>, WU Chuanliang<sup>1</sup>, JIA Jianxiu<sup>3</sup>, YU Ying<sup>3</sup>, GENG Xiaoxiao<sup>3</sup>, GUO Ruichen<sup>4</sup>(1. Tai'an Medical Area, No. 960 Hospital of PLA Joint Logistic Units, Shandong Tai'an 271000, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Tai'an 271000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Tai'an Central Hospital, Shandong Tai'an 271000, China; 4. Clinical Pharmacological Institute, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the risk factors for the recurrence of ischemic stroke after secondary prevention, and to observe the effect of glutathione on 4-HNE. METHODS: Totally 97 patients with ischemic stroke relapse within one year were treated from Oct. 2017 to Oct. 2019 in 3 hospitals as the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University due to cerebral thrombosis or cerebral embolism as observation group, and 97 non-recurrence patients in the same period were paired as control group. The patients in the observation group were randomly divided into conventional treatment group (49 cases) and drug intervention group (48 cases). The patients in conventional treatment group received routine treatment such as cerebral blood flow recanalization, improving circulation, controlling blood pressure, maintaining blood glucose, treating hyperlipidemia and arrhythmia during hospitalization. Drug intervention group was additionally given Glutathione for injection 1.8 g intragastrically, once a day, on the basis of conventional treatment group. 4-HNE concentrations in plasma were determined at admission and 14 days after treatment, the genetic type of ALDH2 and type of TAST were determined at admission. Multiple liner regression was

\*主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:0538-8839841。  
E-mail:telewe@163.com

#通信作者:主任药师,教授,硕士。研究方向:临床药理学。  
E-mail:grc7636@126.com

used to analyze the factors associated with 4-HNE increasing; conditional Logistic analysis was used to identify independent risk factors resulting to ischemic stroke recurrence after secondary prevention. RESULTS: The plasma concentration of

4-HNE at admission and the percentage of artery atherosclerosis patients in observation group were significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). The distribution of each *ALDH2* genotype in 2 groups complied with Hardy-Weinberg genetic equilibrium ( $P > 0.05$ ). The proportion of patients carrying *ALDH2\*2* allele in observation group (50.50%) was significantly higher than control group (36.08%) ( $P < 0.05$ ). *ALDH2\*2* allele [ $B = 2.33$ , 95% CI (1.35, 5.50),  $P = 0.03$ ] and artery atherosclerosis [ $B = 1.90$ , 95% CI (1.29, 3.74),  $P = 0.04$ ] were significantly associated with the elevation of plasma concentration of 4-HNE; artery atherosclerosis [ $OR = 2.93$ , 95% CI (1.84, 4.67),  $P < 0.01$ ], stroke family history [ $OR = 1.50$ , 95% CI (1.18, 1.90),  $P = 0.04$ ], elevated plasma concentration of 4-HNE [ $OR = 1.34$ , 95% CI (1.11, 1.62),  $P = 0.04$ ] were regarded as independent risk factors associating with ischemic stroke recurrence after secondary prevention. After intervention, plasma concentration of 4-HNE in drug intervention group and conventional treatment group was significantly lower than before intervention ( $P < 0.05$ ); there was no statistical significance between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Stroke family history, artery atherosclerosis and the elevation plasma concentration of 4-HNE are independent risk factors associating with ischemic stroke recurrence after secondary prevention. Although drug intervention can reduce the elevated plasma concentration of 4-HNE, the effect of additional use of glutathione is not more significant than that of conventional treatment.

**KEYWORDS** Ischemic stroke; Secondary prevention; Recurrence; Glutathione; 4-hydroxynonenal; *ALDH2\*2* allele; Risk factor

卒中已成为我国居民的第一大病死原因,其中缺血性卒中占全部卒中的85%,且缺血性卒中患者中有8%~25%会在治疗后1年内复发<sup>[1-3]</sup>。缺血性卒中常导致患者残疾和死亡,严重影响其生活质量<sup>[4]</sup>。虽然卒中后实施二级预防可有效控制复发率,但仍有部分患者经标准的二级预防后卒中复发,且原因尚未明确<sup>[3,5]</sup>。有研究表明,氧化应激产物4-羟基壬烯醛(4-HNE)的升高及其主要代谢酶乙醛脱氢酶(ALDH)编码基因*ALDH2* rs671G>A位点多态性(即携带*ALDH2\*2*突变等位基因)是卒中和卒中后癫痫的易感因素,并认为4-HNE可能是缺血性卒中的潜在的生物标志物之一<sup>[6-7]</sup>。谷胱甘肽是抗氧化剂,在谷胱甘肽硫转移酶的作用下可与4-HNE结合发挥解毒作用<sup>[8]</sup>,但与缺血性卒中二级预防后复发的相关性尚未见报道。为此,本研究考察了缺血性卒中二级预防后复发患者血浆中4-HNE浓度的变化,探讨*ALDH2\*2*基因及可导致4-HNE升高的因素,并分析引起缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素,同时观察谷胱甘肽干预对缺血性卒中二级预防后复发患者4-HNE浓度的影响,旨在为防治缺血性卒中复发提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:均符合《中国脑血管病防治指南》中的相关诊断标准<sup>[9]</sup>,经CT扫描见低密度病死灶,脑血管造影证实为脑血栓形成或脑栓塞。出院后遵医嘱积极实施二级预防,但出院后第2~12个月再次因缺血性卒中住

院的复发患者。二级预防包括:生活方式干预,即戒烟戒酒、低盐饮食、足量饮水、按时起居、适当参加体育活动或参加康复训练;主要因素干预,即施行抗高血压、抗糖尿病、抗高脂血症和抗血小板药物干预,维持正常血压、血糖和血脂,对有房颤史的患者予积极心律不齐治疗。但出院后第2~12个月再次因缺血性卒中住院的复发患者。

排除标准:腔隙性脑梗死、出血性脑卒中、肿瘤相关性脑病。

### 1.2 资料来源

选择2017年10月—2019年10月山东第一医科大学第二附属医院、泰安市中心医院、解放军联勤保障部队第九六〇医院泰安医疗区因脑血栓或脑栓塞住院治疗的97例缺血性卒中1年内复发患者,作为观察组;选择同期出院1年后至门诊当日未复发的复诊或康复治疗患者97例,作为对照组。两组患者均采用美国国立卫生研究院卒中评分(NIHSS)量表进行配对(NIHSS评分相同者组间配对)。两组患者的年龄、性别等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性;但观察组患者中具有脑卒中家族史的比例显著高于对照组( $P < 0.05$ ),详见表1(表中,病史参考文献[10]定义为10年以上的患病史,每例患者可能存在不止1种,故合计值>97)。本研究方案经解放军联勤保障部队第九六〇医院医学伦理委员会审核通过[批件号(2017)科研伦理审第04号],所有研究对象或其家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

| 组别  | n  | 年龄( $\bar{x} \pm s$ ),岁 | 男性/女性,例 | 病史,例(%)   |           |           | 吸烟,例(%)   | 酗酒,例(%)   | 头痛,例(%) | 脑卒中家族史,例(%) |
|-----|----|-------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------|-------------|
|     |    |                         |         | 高血压       | 糖尿病       | 高脂血症      |           |           |         |             |
| 对照组 | 97 | 59.33 ± 6.14            | 81/16   | 84(86.60) | 36(37.11) | 37(38.14) | 44(45.36) | 43(44.33) | 4(4.12) | 34(35.05)   |
| 观察组 | 97 | 65.13 ± 3.70            | 87/10   | 89(91.75) | 47(48.45) | 49(50.52) | 39(40.21) | 40(41.24) | 6(6.18) | 50(51.55)*  |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

## 1.2 4-HNE 检测

所有患者均于入院当天采用抗凝管采集静脉血 1 mL,以 5 000 r/min 离心 1 min,分离血浆。采用酶联免疫吸附测定法以 MB-580 型多功能酶标分析仪(深圳市汇松科技发展有限公司)检测药物干预前患者血浆中 4-HNE 浓度,人 4-HNE 检测试剂盒购自上海邦奕生物科技有限公司(批号 LOT201708);所有观察组患者于药物干预 14 天后同法操作,检测药物干预后血浆中 4-HNE 浓度。所有操作均严格按试剂盒说明书进行。

## 1.3 DNA 提取、扩增和测序

所有患者均于入院当天采集静脉血 1 mL,采用血液 DNA 小量提取试剂盒(山东诺丁生物科技有限公司,批号 D3018-03,内含 Buffer AL 6 mL、Buffer GW1 12 mL、Buffer GW2 6 mL、Protease K 12 mg、Protease dissolve buffer 1 mL、Buffer AE 3 mL,自带基因组 DNA 吸附小柱)并按试剂盒说明书操作提取 DNA。

将提取得到的 DNA 加入事先设计并委托北京华大基因研究中心合成的 *ALDH2* rs671 的上、下游引物(上游引物:5'-TCATGCCATGGCAACTCCAGC-3';下游引物:5'-TGATCCCCAGCAGGTCCTGAA-3'),采用 PTC-100 型聚合酶链式反应(PCR)仪(美国 MJ-Research 公司)进行扩增。反应体系总体积为 60  $\mu$ L,含 2 $\times$ Bench Top™ Tap Master Mix 30  $\mu$ L,上、下游引物各加 2.4  $\mu$ L,模板 DNA 3  $\mu$ L,并用灭菌蒸馏水补足 60  $\mu$ L。反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94  $^{\circ}$ C 变性 30 s,55  $^{\circ}$ C 退火 30 s,72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s,30 个循环;72  $^{\circ}$ C 再延伸 5 min。扩增产物于 4  $^{\circ}$ C 保存,并送至北京华大基因研究中心进行测序。

## 1.4 TOAST 分型

所有患者均于入院当天根据临床特点、影像学、实验室检查及哈佛卒中中心和美国国家精神疾病中心的综合分型标准(即 TOAST)将缺血性卒中分为 5 个类型,包括大动脉粥样硬化、小血管闭塞、心源性脑栓塞、其他原因卒中、不明原因卒中<sup>[9]</sup>。

## 1.5 药物干预对 4-HNE 浓度的影响

将观察组患者按分层随机抽样法分为常规治疗组(49 例)和药物干预组(48 例)。其中,常规治疗组男性 43 例、女性 6 例,年龄(66.21  $\pm$  4.20)岁;药物干预组男性 44 例、女性 4 例,年龄(64.70  $\pm$  5.19)岁。两组患者的性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。常规治疗组患者给予包括脑血流再通、改善循环、控制血压、维持血糖、治疗高脂血症和心律失常等常规治疗;药物干预组在常规治疗的基础上给予注射用谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,国药准字 H19991067,规格 0.6 g)1.8 g,每天 1 次,静脉注射。两组患者的疗程均为 14 天。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。计数资

料以例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析。以 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验研究对象的人群代表性。以差异有统计学意义的指标为自变量、缺血性卒中入院时 4-HNE 浓度和缺血性卒中复发为因变量,采用多元线性回归分析探讨引起 4-HNE 浓度升高的因素;采用条件 Logistic 分析探讨缺血性卒中复发的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者入院时血浆中 4-HNE 浓度和 TOAST 分型比较

观察组入院时患者血浆中 4-HNE 浓度、大动脉粥样硬化患者比例均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),详见表 2。

表 2 两组患者入院时血浆中 4-HNE 浓度和 TOAST 分型比较

Tab 2 Comparison of plasma 4-HNE concentration at admission and TOAST genotype between 2 groups

| 组别  | n  | 4-HNE( $\bar{x} \pm s$ ),<br>ng/mL | TOAST 分型         |                |                 |                 |                 |
|-----|----|------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|     |    |                                    | 大动脉粥样硬化,<br>例(%) | 小血管闭塞,<br>例(%) | 心源性脑栓塞,<br>例(%) | 其他原因卒中,<br>例(%) | 不明原因卒<br>中,例(%) |
| 对照组 | 97 | 12.07 $\pm$ 2.61                   | 18(18.56)        | 30(30.93)      | 8(8.25)         | 0(0.00)         | 41(42.27)       |
| 观察组 | 97 | 16.85 $\pm$ 3.18*                  | 31(31.96)*       | 22(22.68)      | 3(3.09)         | 1(1.03)         | 40(41.24)       |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.2 两组患者 *ALDH2* 基因多态性比较

两组患者共测得 *ALDH2* 基因型 3 种,其测序图谱见图 1。

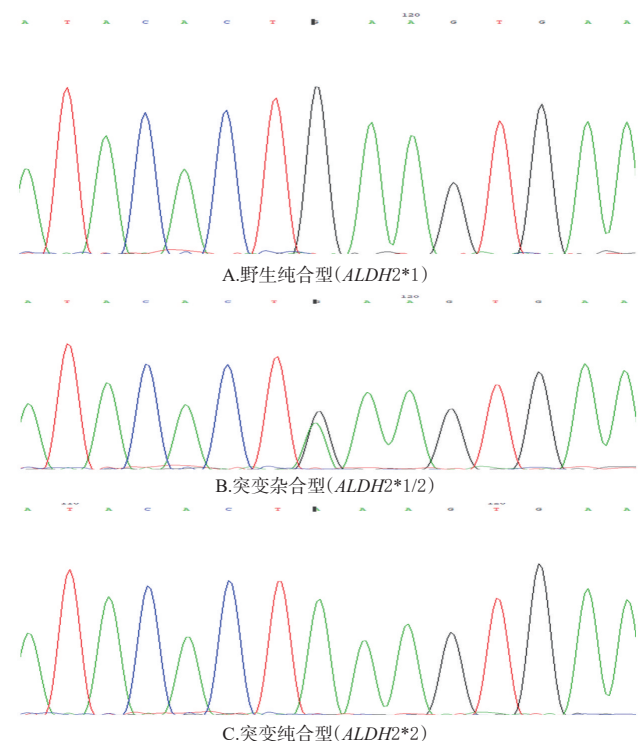


图 1 *ALDH2* 基因测序图谱

Fig 1 *ALDH2* genetic sequencing maps

两组患者 *ALDH2* 各基因分布频率的实际值和理论值比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,表明研究对象具有人群代表性。观察组携带 *ALDH2\*2* 等位基因的患者比例 (50.50%) 显著高于对照组 (36.08%) ( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者 *ALDH2* 基因多态性比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of *ALDH2* genetic polymorphism between 2 groups [case (%) ]

| 组别  | n  | 数值  | <i>ALDH2*1</i> | <i>ALDH2*1/2</i> | <i>ALDH2*2</i> |
|-----|----|-----|----------------|------------------|----------------|
| 对照组 | 97 | 实际值 | 62(63.92)      | 32(32.99)        | 3(3.09)        |
|     |    | 理论值 | 62.72(64.86)   | 30.56(31.50)     | 3.72(3.84)     |
| 观察组 | 97 | 实际值 | 48(49.48)      | 42(43.30)*       | 7(7.20)*       |
|     |    | 理论值 | 49.08(50.60)   | 39.84(41.07)     | 8.08(8.33)     |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.3 4-HNE 浓度升高的相关因素分析

以血浆中 4-HNE 浓度为因变量,携带 *ALDH2\*2* 等位基因、大动脉粥样硬化、卒中家族史为自变量,采用多元线性回归分析评价其相关性。结果,携带 *ALDH2\*2* 等位基因 [ $B=2.33, 95\%CI(1.35, 5.50), P=0.03$ ] 和大动脉粥样硬化 [ $B=1.90, 95\%CI(1.29, 3.74), P=0.04$ ] 与 4-HNE 浓度升高显著相关,详见表4。

表4 4-HNE 浓度升高的相关因素分析结果

Tab 4 Analysis results of factors associating the elevation of 4-HNE concentration

| 因素                  | 系数(B) | 标准误(SE) | 标化系数( $\beta$ ) | t    | P    | 95%CI         |
|---------------------|-------|---------|-----------------|------|------|---------------|
| 常数                  | 12.03 | 2.18    |                 | 3.02 | 0.04 |               |
| 大动脉粥样硬化             | 1.90  | 0.27    | 0.78            | 4.80 | 0.04 | (1.29, 3.74)  |
| 卒中家族史               | 1.06  | 0.36    | 0.59            | 3.29 | 0.11 | (-0.12, 1.30) |
| <i>ALDH2*2</i> 等位基因 | 2.33  | 0.36    | 1.00            | 5.14 | 0.03 | (1.35, 5.50)  |

### 2.4 缺血性卒中二级预防后复发的相关因素分析

以缺血性卒中二级预防后复发为因变量、导致 4-HNE 浓度升高的相关因素为自变量,采用条件 Logistic 分析探讨引起缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素。结果,大动脉粥样硬化 [ $OR=2.93, 95\%CI(1.84, 4.67), P<0.01$ ]、卒中家族史 [ $OR=1.50, 95\%CI(1.18, 1.90), P=0.04$ ]、血浆中 4-HNE 浓度升高 [ $OR=1.34, 95\%CI(1.11, 1.62), P=0.04$ ] 是缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素,详见表5。

表5 缺血性卒中二级预防后复发的相关因素分析结果

Tab 5 Analysis results of related factors for ischemic stroke recurrence following secondary prevention

| 因素                  | $\beta$ | SE   | Wald | 优势比(OR) | P     | 95%CI        |
|---------------------|---------|------|------|---------|-------|--------------|
| 大动脉粥样硬化             | 1.08    | 0.24 | 5.40 | 2.93    | <0.01 | (1.84, 4.67) |
| 卒中家族史               | 0.41    | 0.12 | 4.43 | 1.50    | 0.04  | (1.18, 1.90) |
| 4-HNE 浓度升高          | 0.29    | 0.11 | 4.12 | 1.34    | 0.04  | (1.11, 1.62) |
| <i>ALDH2*2</i> 等位基因 | 0.18    | 0.10 | 3.92 | 1.20    | 0.06  | (0.98, 1.46) |

### 2.5 观察组患者药物干预前后血浆中 4-HNE 浓度比较

干预前,药物干预组和常规治疗组患者血浆中 4-HNE 浓度比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );干预后,药物干预组和常规治疗组患者血浆中 4-HNE 浓度均显著低于同组干预前 ( $P<0.05$ ),但干预后两组组间比较,差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ),详见表6。

表6 观察组患者药物干预前后血浆中 4-HNE 浓度比较( $\bar{x} \pm s, ng/mL$ )

Tab 6 Comparison of plasma concentration of 4-HNE in observation group before and after drug intervention ( $\bar{x} \pm s, ng/mL$ )

| 组别    | n  | 干预前              | 干预后                           |
|-------|----|------------------|-------------------------------|
| 常规治疗组 | 49 | 15.71 $\pm$ 3.51 | 11.39 $\pm$ 2.71 <sup>#</sup> |
| 药物干预组 | 48 | 16.53 $\pm$ 4.06 | 10.10 $\pm$ 2.58 <sup>#</sup> |

注:与同组干预前比较,\* $P<0.05$

Note: vs. the same group before intervention, \* $P<0.05$

## 3 讨论

缺血性卒中的病因包括主要危险因素(如高血压、糖尿病、高脂血症等)和生活方式因素(如吸烟、酗酒、缺乏体育锻炼等),这些因素可通过二级预防干预得到纠正,而避免缺血性卒中复发<sup>[9]</sup>。但在二级预防中,若未进行干预或者干预不够(通常是一些不可干预因素,如卒中家族史),将使得患者的卒中复发率升高<sup>[11]</sup>。有研究发现,有卒中家族史、创伤后偏头痛、抗磷脂抗体综合征、不正规的抗高血压或抗血小板治疗是导致缺血性卒中复发的主要因素<sup>[9]</sup>。有学者对我国华北地区卒中人群的研究表明,大动脉粥样硬化和小血管闭塞是缺血性卒中复发的常见原因<sup>[12]</sup>。

虽然复发因素多种多样,但均有遗传倾向。*ALDH2\*2* 是缺血性卒中及高血压、糖尿病、大动脉粥样硬化的易感基因之一<sup>[13-17]</sup>。*ALDH2* 基因位于人染色体 12q24.12,在亚洲人群中最常见的突变位点是 rs671 G>A,即 *ALDH2\*2* 等位基因<sup>[17]</sup>。在东南亚人群中,有超过 30% 的人群携带这一等位基因<sup>[18]</sup>。这一基因表达的 ALDH 酶活性较低,只有正常酶活性的 10% 左右<sup>[6]</sup>,通常表现为饮酒后脸红(由于 ALDH 酶活性不足,不能充分代谢酒精氧化产物乙醛,而导致乙醛毒性反应<sup>[19]</sup>)。ALDH 也是内源性过氧化物 4-HNE 的最主要代谢酶,携带 *ALDH2\*2* 等位基因常可导致 4-HNE 堆积<sup>[6]</sup>。有研究发现,4-HNE 升高可导致缺血性卒中后的神经元死亡,因而 4-HNE 被认为是缺血性卒中预后不良的一个潜在标志物<sup>[7,20]</sup>。

本研究结果显示,卒中家族史、大动脉粥样硬化以及血浆中 4-HNE 浓度升高是缺血性卒中复发的独立危险因素,而携带 *ALDH2\*2* 等位基因未证明是缺血性卒中复发的独立危险因素,该结果和 *ALDH2\*2* 为初发缺血性卒中相关因素<sup>[13-14]</sup>不同,提示 *ALDH2\*2* 可能是缺血性卒中复发的微效基因。鉴于 4-HNE 浓度升高是 ALDH

酶活性不足的结果之一<sup>[13]</sup>,加之本研究结果表明,携带 *ALDH2*\*2 等位基因与 4-HNE 浓度升高显著相关,提示携带 *ALDH2*\*2 等位基因对缺血性卒中复发并非毫无意义。有研究认为,大动脉粥样硬化是长期高血脂症导致动脉粥样硬化的结果之一,二级预防在短期内难以逆转<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,大动脉粥样硬化是缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素,且与 4-HNE 浓度升高相关。

谷胱甘肽在临床上主要用于治疗中毒性肝炎,具有抗氧化作用;同时,其是谷胱甘肽硫转移酶的底物,在体内可促进酶的巯基与内源性 4-HNE 结合生成无毒产物排出体外,从而降低 4-HNE 浓度<sup>[8]</sup>。因此,在 *ALDH* 酶活性不足的情况下,谷胱甘肽硫转移酶的作用可能变得更重要,故本研究考察了谷胱甘肽对血浆中 4-HNE 浓度的影响。结果显示,经该药干预后,药物干预组和常规治疗组患者血浆中 4-HNE 浓度均显著低于同组干预前,而两组组间比较,差异均无统计学意义。这提示治疗后患者体内 4-HNE 浓度可显著下降,且这种作用可能与谷胱甘肽无关,其原因可能是常规治疗药物如依达拉奉、他汀类降脂药等均具有抗氧化作用。

综上所述,卒中家族史、大动脉粥样硬化、4-HNE 浓度升高是缺血性卒中二级预防后复发的独立危险因素;尽管药物干预能降低患者血浆中 4-HNE 浓度,但加用谷胱甘肽的效果并不比常规治疗显著。

## 参考文献

[1] BEVERS M B, KIMBERLY W T. Critical care management of acute ischemic stroke[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2017, 19(6): 41-56.

[2] KIM M S, JOO M C, SOHN M K, et al. Impact of functional status on noncardioembolic ischemic stroke recurrence within 1 year: the korean stroke cohort for functioning and rehabilitation study[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(1): 54-61.

[3] OZA R, RUNDELL K, GARCELLANO M. Recurrent ischemic stroke: strategies for prevention[J]. *Am Fam Physician*, 2017, 96(7): 436-440.

[4] CABRAL N L, MULLER M, FRANCO S C, et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Jo-ville stroke registry[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15(5): 70.

[5] LEE M, SAVER J L, WU Y L, et al. Utilization of statins beyond the initial period after stroke and 1-year risk of recurrent stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e005658.

[6] YANG H, SONG Z, YANG G P, et al. The *ALDH2* rs671 polymorphism affects post-stroke epilepsy susceptibility and plasma 4-HNE levels[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109634.

[7] LEE W C, WONG H Y, CHAI Y Y, et al. Lipid peroxidation dysregulation in ischemic stroke: plasma 4-HNE as a potential biomarker? [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,

2012, 425(4): 842-847.

[8] FAFIAN-LABORA J A, RODRIGUEZ-NAVARRO J A, O' Loughlen A. Small extracellular vesicles have GST activity and ameliorate senescence-related tissue damage[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 71-86.

[9] 李东岳, 李群伟, 牛敬忠, 等. 早期降压治疗对不同 TOAST 分型的急性缺血性脑卒中患者 1 年结局的影响[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(9): 666-669.

[10] LING X, YAN S M, SHEN B, et al. A modified essen stroke risk score for predicting recurrent ischemic stroke at one year[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(3): 204-210.

[11] BOONE M, CHILLON J M, GARCIA P Y, et al. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2012, 8(2): 87-93.

[12] LI F, YANG L, YANG R, et al. Ischemic stroke in young adults of northern China: characteristics and risk factors for recurrence[J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(3/4): 115-122.

[13] JIANG Y, HE J, LIU H, et al. Association between *ALDH2* rs671 polymorphism and risk of ischemic stroke: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20206.

[14] CHENG X, XU J, GU M, et al. Genetic variants in *ALDH2* predict risk of ischemic stroke in a Chinese population[J]. *Gene*, 2018, 678(12): 49-54.

[15] WU Y, NI J, CAI X, et al. Positive association between *ALDH2* rs671 polymorphism and essential hypertension: a case-control study and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177023.

[16] LI G Y, LI Z B, LI F, et al. Meta-analysis on the association of *ALDH2* polymorphisms and type 2 diabetic mellitus, diabetic retinopathy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(2): 165.

[17] GIBB A A, ELROD J W. Not just correlative: a new pathway defines how an *ALDH2* SNP contributes to atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 63-65.

[18] ZHANG R, WANG J, XUE M, et al. *ALDH2*: the genetic polymorphism and enzymatic activity regulation; their epidemiologic and clinical implications[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(15): 1810-1816.

[19] WEI Q, YE Y, CHEN F, et al. Polymorphism study of nine SNPs associated with subjective response to alcohol in Chinese Han, Hui, Tibetan, Mongolian and Uygur populations[J]. *Forensic Sci Res*, 2018, 3(2): 124-129.

[20] LI W, YANG S. Targeting oxidative stress for the treatment of ischemic stroke: upstream and downstream therapeutic strategies[J]. *Brain Circ*, 2016, 2(4): 153-163.

[21] 陈永明, 王慧玲. 大动脉粥样硬化性脑梗死的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(27): 59-60, 74.

(收稿日期: 2020-12-13 修回日期: 2021-03-09)

(编辑: 陈宏)