

血清死亡关联蛋白激酶 1 和谷胱甘肽过氧化物酶 1 水平与急性缺血性脑卒中患者病情及预后有关

代杰 张素响 赵沙沙 张晓凤

沧州市中心医院神经内六科,河北沧州 061001

摘要 目的:探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清死亡关联蛋白激酶 1(DAPK1)和谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPX1)水平与病情、预后的关系。方法:选取收治的 118 例 AIS 患者为观察组,另选取 118 例同期健康体检者为对照组。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将观察组分为轻度组(30 例)、中度组(48 例)和重度组(40 例),再根据改良 Rankin(mRS)评分量表将观察组分为预后良好组(90 例)和预后不良组(28 例)。采用 Logistic 回归分析 AIS 患者预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 DAPK1、GPX1 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值。结果:观察组血清 DAPK1 水平高于对照组,GPX1 水平低于对照组($P < 0.05$)。轻度、中度、重度组的血清 DAPK1 水平依次递增,血清 GPX1 水平依次递减,且各组之间差异显著(P 均 < 0.05)。与预后良好组比较,预后不良组血清 DAPK1 水平升高,血清 GPX1 水平降低(P 均 < 0.05)。血清 DAPK1 为 AIS 预后的危险因素,GPX1 为其保护因素(P 均 < 0.05)。血清 DAPK1、GPX1 单项及二者联合预测 AIS 预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.853、0.874、0.960,二者联合的预测价值优于其单独预测($Z_{\text{二者联合-DAPK1}} = 2.535, P = 0.011; Z_{\text{二者联合-GPX1}} = 2.005, P = 0.045$)。结论:血清 DAPK1、GPX1 水平对 AIS 预后呈现出良好的评估价值。

关键词 急性缺血性脑卒中;死亡关联蛋白激酶 1;谷胱甘肽过氧化物酶 1;预后

中图分类号 R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250311

The levels of serum death associated protein kinase 1 and glutathione peroxidase 1 are related to the condition and prognosis of patients with acute ischemic stroke DAI Jie, ZHANG Su-xiang, ZHAO Sha-sha, ZHANG Xiao-feng.

Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Hebei Cangzhou 061001, China

Corresponding author: DAI Jie, E-mail: xa6ti5p@163.com

Abstract Objective: To explore the relationship between the expression of serum death associated protein kinase 1 (DAPK1) and glutathione peroxidase 1 (GPX1) in patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis. Methods: In total, 118 patients with acute ischemic stroke were included as the study subjects (observation group), and 118 healthy individuals in the same period were selected as the control group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to evaluate the severity of the condition, which was divided into mild group (30 cases), moderate group (48 cases), and severe group (40 cases). The modified Rankin Scale (mRS) was used to assess the prognosis, which was divided into good prognosis group (90 cases) and poor prognosis group (28 cases). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of DAPK1 and GPX1 was used to evaluate the poor prognosis of patients with acute ischemic stroke, and logistic regression analysis to evaluate the influencing factors of poor prognosis in patients with acute ischemic stroke. Results: The serum DAPK1 level in observation group was obviously higher than that in control group, and the serum GPX1 level was obviously lower in observation group than that in control group ($P < 0.05$). The serum DAPK1 level in mild, moderate, and severe groups increased in sequence, and the serum GPX1 level decreased in sequence ($P < 0.05$). The serum DAPK1 level in poor prognosis group was obviously higher than that in good prognosis group, and the serum GPX1 level was obviously lower in poor prognosis group than that in good prognosis group ($P < 0.05$). Area under the curve (AUC) of serum DAPK1, GPX1, and their combination for predicting poor prognosis in acute ischemic stroke was 0.853, 0.874, and 0.960, respectively. The combined predictive value of the two was better than that of serum DAPK1, GPX1 alone ($Z_{\text{combination-DAPK1}} = 2.535, P = 0.011; Z_{\text{combination-GPX1}} = 2.005, P = 0.045$). Serum DAPK1 was a risk factor for prognosis of acute ischemic stroke, and GPX1 was a protective factor ($P < 0.05$). Conclusion: The expression levels of serum DAPK1 and GPX1 show good evaluation value for the prognosis of acute ischemic stroke.

Key words Acute ischemic stroke; Death associated protein kinase 1; Glutathione peroxidase 1; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)在中老年人群中发病率较高,主要因脑血管的堵塞或脑血管狭窄引起,轻症患者多言语不清、口角歪斜、偏侧肢体麻木无力,重症可出现完全性失语、肢体活动困难等症状^[1~6]。短暂性脑缺血导致的神经元死亡是脑卒中患者残疾和死亡的主要原因^[7,8]。死亡关联蛋白激酶 1(recombinant death associated protein kinase, DAPK1)是一种与细胞凋亡相关的蛋白激酶,是凋亡的正性调节因子之一,其广泛参与 γ -干扰素、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 等诱导的细胞凋亡,介导自噬小泡形成引起细胞自噬。DAPK 与神经元细胞死亡密切相关,其活性在缺血反应中显著增强^[9~11]。谷胱甘肽过氧化物酶 1(recombinant glutathione peroxidase 1, GPX1)是人体重要的抗氧化酶之一,可有效抑制过氧化物,避免细胞氧化损伤,且 GPX1 下调参与海马锥体神经元死亡^[12,13]。本研究探讨 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平与预后的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 12 月-2022 年 12 月在沧州市中心医院接受治疗的 118 例 AIS 患者为观察组,另选取 118 例同期健康体检者为对照组,进行前瞻性分析。2 组一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05 ,见附表 1,扫描文前二维码查看全文及附件)。纳入标准:①均行影像学检查,临床确诊为 AIS^[14];②发病至入院时间不超过 12 h,首次发病;③未接受溶栓治疗。排除标准:①合并颅脑疾病者;②恶性肿瘤者;③合并自身急慢性感染病者;④半年内通过激素或免疫抑制剂治疗者;⑤合并血液疾病及甲状腺功能亢进症等;⑥合并风湿性疾病者;⑦合并肝肾功能损伤者。本研究经医院伦理委员会批准(批号:20200917),受试者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:

(1)血清 DAPK1 和 GPX1 检测:采集对照组(体检当日)和观察组(入院时)外周肘静脉血 10 mL,以 3 000 转/min,离心 10 min 后获得血清。血清 DAPK1、GPX1 水平均采用酶联免疫吸附法试剂盒(ml059992、ml057611,上海酶联生物科技有限公司)检测。

(2)病情严重程度评估:通过美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)^[15]评分评估患者病情严重程度。将

118 例 AIS 患者分为轻度组(<4 分,30 例)、中度组(4~15 分 48 例)和重度组(>15 分,40 例)。

(3)随访:对患者进行 6 个月的随访,其预后采用改良 Rankin 评分量表(modified rankin scale, mRS)^[16]评分评估,根据结果将观察对象分为预后不良组(28 例, mRS >2 分)和预后良好组(90 例, mRS ≤ 2 分)。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件,计量资料均符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验及方差分析;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析 AIS 患者预后不良的影响因素。血清 DAPK1、GPX1 水平对 AIS 患者不良预后的预测价值通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线进行评估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 观察组与对照组血清 DAPK1 和 GPX1 水平:观察组血清 GPX1 水平低于对照组(62.20 ± 21.03 vs 123.85 ± 18.69) U/L, DAPK1 水平高于对照组[(1.69 ± 0.65 vs 0.42 ± 0.11) ng/mL, $t = 23.803$ 、 20.927 , P 均 <0.05]。

2. 不同病情程度 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平:轻度、中度及重度组血清 DAPK1 水平依次递增;血清 GPX1 水平依次递减(P 均 <0.05),见表 1。

表 1 不同病情程度 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DAPK1 (ng/mL)	GPX1 (U/L)
轻度组	30	1.12 ± 0.29	80.72 ± 18.28
中度组	48	$1.65 \pm 0.46^*$	$68.43 \pm 12.08^*$
重度组	40	$2.16 \pm 0.68^{**}$	$40.82 \pm 11.05^{**}$
F 值		35.273	82.122
P 值		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,** $P<0.05$

3. 不同预后 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平:与预后良好组比较,预后不良组血清 DAPK1 水平较高,GPX1 水平较低(P 均 <0.05),见表 2。

表 2 不同预后 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	DAPK1 (ng/mL)	GPX1 (U/L)
预后良好组	90	1.50 ± 0.45	70.59 ± 23.53
预后不良组	28	2.30 ± 0.70	35.25 ± 8.25
t 值		7.123	7.777
P 值		<0.001	<0.001

4. 影响 AIS 患者预后的因素:以患者的预后情

况为因变量(预后良好 = 0, 预后不良 = 1), 以性别(男 = 1, 女 = 0)、年龄(实测值)、饮酒史(是 = 1, 否 = 0)、吸烟史(是 = 1, 否 = 0)、糖尿病(是 = 1, 否 = 0)、高血压(是 = 1, 否 = 0)、高脂血症(是 = 1, 否 =

0)、血清 DAPK1(实测值)和 GPX1(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析(逐步分析法), 结果显示, 血清 DAPK1、GPX1 水平是 AIS 患者预后的影响因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 影响 AIS 患者预后的因素

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR	95% CI
DAPK1	0.355	0.133	7.119	0.008	1.426	1.099 ~ 1.851
GPX1	-0.268	0.128	4.380	0.036	0.765	0.595 ~ 0.983
性别	0.389	0.411	0.894	0.344	1.475	0.659 ~ 3.301
年龄	0.719	0.503	2.045	0.153	2.053	0.766 ~ 5.502
饮酒史	0.886	0.595	2.217	0.137	2.425	0.756 ~ 7.784
吸烟史	1.125	0.714	2.484	0.115	3.081	0.760 ~ 12.487
糖尿病	0.224	0.313	0.512	0.474	1.251	0.677 ~ 2.310
高血压	0.484	0.502	0.928	0.335	1.622	0.606 ~ 4.339
高脂血症	1.043	0.683	2.331	0.127	2.837	0.744 ~ 10.820

5. 血清 DAPK1 和 GPX1 水平对 AIS 患者预后不良的评估价值: 血清 DAPK1、GPX1 水平预测 AIS 患者预后不良的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.853、0.874, 二者联合预测 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.960, 优于二者单独预测($Z_{\text{二者联合-DAPK1}} = 2.535, P = 0.011; Z_{\text{二者联合-GPX1}} = 2.005, P = 0.045$), 见图 1、表 4。

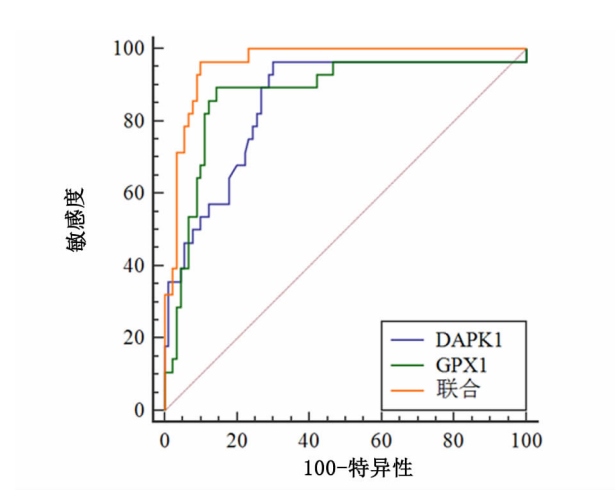


图 1 血清 DAPK1 和 GPX1 水平对 AIS 患者预后不良的预测价值

讨论

DAPK1 可参与多种疾病的发生和发展^[17]。研究表明, 缺氧缺血性脑损伤患者的血清 DAPK1 水平显著升高^[18], 急性脑卒中患者经治疗后 DAPK1 水平和 NIHSS 评分可明显降低^[19], 与本研究结论一致。本研究中, 观察组血清 DAPK1 水平上升, 且轻度、中度及重度患者血清 DAPK1 水平随着病情严重程度升高而依次升高, 提示脑卒中患者血清 DAPK1

水平显著升高, 且水平越高病情越严重。GPX1 是人体中重要的抗氧化酶, 主要生理功能是清除人体细胞胞质、胞膜和胞外的过氧化氢、脂质过氧化物, 保护细胞免于氧化损伤, 其水平越高预示着机体越健康^[20]。研究发现, 检测 GPX1 水平有助于评价药物治疗脑卒中的临床疗效^[21]。包炳蔚等^[22]发现, 急性冠状动脉综合征患者血浆 GPX4 水平显著降低, 且高危、中危组血浆 GPX4 水平低于低危组。本研究中, 相较于对照组, 观察组血清 GPX1 水平降低, 轻度、中度及重度患者血清 GPX1 水平随着病情加重而依次递减, 提示脑卒中患者血清 GPX1 水平越低, 病情越严重。

DAPK1 是细胞凋亡的正性调节因子, GPX1 是细胞抗氧化损伤的重要因子, 二者相互协调, 维持多种生理活动的正常进行。Wen 等^[23]研究发现, DAPK1 在 ROC 预后模型中表现出优异的预测准确性和判别能力, 可用做尤文肉瘤的潜在预后生物学标志物。李娟等^[24]发现, GPXs 家族基因表达可预测肾细胞癌的发生和发展。本研究显示, 预后不良患者血清 DAPK1 水平较高, 血清 GPX1 水平较低, 且血清 DAPK1、GPX1 水平是影响患者出院 6 个月后预后的影响因素。血清 DAPK1、GPX1 水平联合预测 AIS 预后的效能优于二者单独预测。DAPK1 和 GPX1 二者联合可作为 AIS 患者预后的潜在生物学标志。

AIS 患者血清 DAPK1 水平显著高于健康体检者, 且随着病情加重而升高, 是患者预后危险因素; AIS 患者血清 GPX1 水平显著低于健康体检者, 且随着病情加重而降低, 是患者预后保护因素。

表 4 血清 DAPK1 和 GPX1 预测 AIS 患者预后不良的价值

变量	AUC	截断值	95% CI	敏感度(%)	特异性(%)	Youden 指数
DAPK1	0.853	1.74ng/mL	0.776 ~ 0.911	96.43	70.00	0.664
GPX1	0.874	50.56U/mL	0.801 ~ 0.928	89.29	85.56	0.748
二者联合	0.960	—	0.908 ~ 0.988	96.03	90.00	0.864

DAPK1 和 GPX1 均可作为评价 AIS 患者预后的潜在生物学标志。

由于本研究具有地域、样本量等局限性,结果可能存在一定偏倚,故需开展后续研究,以进一步探索 AIS 患者血清 DAPK1 和 GPX1 水平与病情及预后的关系。

参 考 文 献

1 Rabinstein AA. Update on treatment of acute ischemic stroke[J]. Continuum (Minneap Minn),2020,26(2):268-286.

2 Herpich F,Rincon F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med,2020,48(11):1654-1663.

3 Mendelson SJ,Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. JAMA,2021,325(11):1088-1098.

4 Jolugbo P,Ariens RAS. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. Stroke,2021,52(3):1131-1142.

5 Qiu YM,Zhang CL,Chen AQ,et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke:targets for immune therapy[J]. Front Immunol,2021,12(1):678744-678772.

6 徐鹏,邵碧波. 主动脉夹层引起的急性脑梗死 1 例诊治体会[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(6):527-528.

7 曹爱萍,周小燕. 血清微小 RNA-124 和微小 RNA-199a 水平有助于评估急性缺血性脑卒中病情和预后[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):71-74.

8 González-Nieto D,Fernández-Serra R,Pérez-Rigueiro J,et al. Biomaterials to neuroprotect the stroke brain:a large opportunity for narrow time windows[J]. Cells,2020,9(5):1074.

9 Wang S,Chen K,Yu J,et al. Presynaptic caytaxin prevents apoptosis via deactivating DAPK1 in the acute phase of cerebral ischemic stroke[J]. Exp Neurol,2020,329(1):113303.

10 Movahhed P,Saberian M,Safi A,et al. The impact of DAPK1 and mTORC1 signaling association on autophagy in cancer[J]. Mol Biol Rep,2022,49(6):4959-4964.

11 Noori T,Shirooie S,Sureda A,et al. Regulation of DAPK1 by natural products:an important target in treatment of stroke[J]. Neurochem Res,2022,47(8):2142-2157.

12 Zhang J,Peng Y,He Y,et al. GPX1-associated prognostic signature predicts poor survival in patients with acute myeloid leukemia and

involves in immunosuppression[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2022,1868(1):166268-166282.

13 Kim JE,Kim TH,Kang TC. EGCG attenuates CA1 neuronal death by regulating GPx1,NF-κB S536 phosphorylation and mitochondrial dynamics in the rat hippocampus following status epilepticus[J]. Antioxidants (Basel),2023,12(4):966.

14 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.

15 陈文婷,李帅,陈水洁,等. 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平与急性缺血性脑卒中患者病情变化及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(8):998-1001.

16 贾建普,张乐国,王丽轩,等. 血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中患者病情程度及预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(5):596-600.

17 侯红军,张洪胜,刘杰,等. 双层探测器光谱 CT 血管成像评估急性缺血性脑卒中灌注的价值[J]. 中华放射学杂志,2021,55(12):1277-1281.

18 冯晓,陈凌,赵红缨,等. 死亡蛋白激酶 1 在新生大鼠缺氧缺血性脑损伤中表达的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2020,41(22):2776-2778.

19 周慧杰,刘丽,董志军. 尿激酶与重组组织型纤溶酶原激活剂联合用于静脉溶栓治疗急性脑梗塞对患者死亡蛋白激酶 1、血管内皮功能影响[J]. 四川医学,2019,40(10):1050-1054.

20 Larabi A,Barnich N,Nguyen HTT. New insights into the interplay between autophagy,gut microbiota and inflammatory responses in IBD[J]. Autophagy,2020,16(1):38-51.

21 刘婷,鲁晓玲. 丹参多酚酸联合脑苷肌肽治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对血清 ox-LDL、IL-1β、GPx 水平的影响[J]. 药店周刊,2021,1(12):121-123.

22 包炳蔚,丁丝雨,季春斐,等. GPX4 水平与急性冠状动脉综合征病人临床特征、危险分层及其预后相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报,2022,47(7):841-846.

23 Wen J,Wan L,Dong X. The prognostic value of autophagy related genes with potential protective function in Ewing sarcoma[J]. BMC Bioinformatics,2022,23(1):306-324.

24 李娟,霍生杰,张荣强,等. 谷胱甘肽过氧化物酶家族与肾细胞癌患者生存预后的关系[J]. 中南大学学报(医学版),2022,47(5):562-572.

(2023-08-28 收稿 2025-03-05 修回)