

• 论 著 •

LOX-1 和 OX-LDL 水平与中重度创伤性颅脑损伤患者病情及神经功能预后的相关性*

曹清清, 葛建彬[△]

江苏省南通市第二人民医院药剂科, 江苏南通 226001

摘要:目的 探讨氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)和氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)与中重度创伤性颅脑损伤(TBI)患者病情及神经功能预后的相关性。方法 纳入该院 2018 年 9 月至 2020 年 4 月收治的 90 例中重度 TBI 患者为研究对象,收集患者性别、年龄、受伤至入院时间、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中)、颅脑损伤部位、入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)、创伤严重程度评分(ISS)等一般临床资料,采用抗体酶联免疫法检测患者血清 OX-LDL 和 LOX-1 水平。出院后 3 个月时采用功能性独立评定量表(FIM)评分对患者神经功能进行评价,以中位 FIM 评分为界值将患者分为功能良好组和功能不良组,比较 2 组患者临床资料。采用 Pearson 线性相关分析 OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 及 FIM 评分的相关性,采用多因素线性回归分析影响 TBI 患者神经功能预后的相关因素。结果 出院后 3 个月时 FIM 评分为 31~87 分, FIM 评分的中位数为 49 分,据此将患者分为功能良好组(45 例)和功能不良组(45 例)。功能良好组 GCS 高于功能不良组,年龄、ISS、OX-LDL、LOX-1 水平低于功能不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 线性相关分析显示, OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 呈正相关($r = 0.469, 0.524, P < 0.05$),与 FIM 评分呈负相关($r = -0.729, -0.755, P < 0.05$)。多因素线性回归分析显示, GCS 低及血清 OX-LDL、LOX-1 水平高是 TBI 患者神经功能预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 TBI 患者病情越严重,其血清 LOX-1、OX-LDL 水平越高,且 2 种指标的水平变化与神经功能预后高度相关,值得临床注意。

关键词:氧化低密度脂蛋白; 氧化型低密度脂蛋白受体-1; 创伤性颅脑损伤; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.01.009

中图法分类号:R651.1+5

文章编号:1673-4130(2022)01-0042-04

文献标志码:A

Correlation of the levels of LOX-1 and OX-LDL with the condition and neurological prognosis of patients with moderate to severe traumatic brain injury*

CAO Qingqing, GE Jianbin[△]

Department of Pharmacy, Nantong Second People's Hospital,
Nantong, Jiangsu 226001, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between oxidized low-density lipoprotein (OX-LDL) and oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) with the condition and neurological prognosis of patients with moderate to severe traumatic brain injury (TBI). **Methods** Ninety patients with moderate to severe TBI admitted to the hospital from September 2018 to April 2020 were included as the research objects. The general clinical data such as gender, age, time from injury to admission, basic diseases (hypertension, diabetes, coronary heart disease, stroke), brain injury site, Glasgow coma scale (GCS) at admission and injury severity score (ISS) were collected. The serum levels of OX-LDL and LOX-1 were detected by antibody enzyme-linked immunosorbent assay. The neurological function of the patients was evaluated according to the functional independence measure (FIM) scale at 3 months after discharge. Taking the median FIM score as the boundary value, the patients were divided into good function group and poor function group, and the clinical data of the two groups were compared. Pearson linear correlation was used to analyze the correlation between OX-LDL, LOX-1 levels and ISS and FIM scores. Multivariate linear regression was used to analyze the related factors affecting the prognosis of neurological function in patients with TBI. **Results** At 3 months after discharge, the FIM score ranged from 31 to 87 points, and the median FIM score was 49. According to the scores,

* 基金项目:江苏省青年医学重点人才培养项目(QNRC2016397)。

作者简介:曹清清,女,药剂师,主要从事神经药理学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jim4458@163.com。

本文引用格式:曹清清,葛建彬. LOX-1 和 OX-LDL 水平与中重度创伤性颅脑损伤患者病情及神经功能预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(1): 42-45.

the patients were divided into good function group (45 cases) and poor function group (45 cases). The GCS of the good function group was higher than that of the poor function group, and the age, ISS, OX-LDL and LOX-1 levels were lower than those of the poor function group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that OX-LDL and LOX-1 levels were positively correlated with ISS score ($r = 0.469, 0.524, P < 0.05$), and negatively correlated with FIM score ($r = -0.729, -0.755, P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that low GCS and high serum OX-LDL and LOX-1 levels were independent risk factors for poor neurological outcome in TBI patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The more serious the condition of TBI patients is, the higher their serum LOX-1 and OX-LDL levels will be, and the changes in the levels of the two indicators are highly correlated with the prognosis of neurological function, which is worthy of clinical attention.

Key words: oxidized low density lipoprotein; oxidized low density lipoprotein receptor-1; traumatic brain injury; correlation

创伤性颅脑损伤(TBI)是临床上的急危重症,病死率、致残率高。调查显示,美国每年约有 30 万人因 TBI 住院治疗,约 43% 的患者出院后遗留不同程度的神经躯体功能障碍,极大影响患者的生活质量和生命安全^[1]。目前 TBI 严重程度与最终功能障碍结果之间存在较大差异,无法做到准确性预测。近年的研究结果表明,患者因血管内皮损伤所致的脑血管痉挛而加重神经功能障碍在 TBI 病情进展及功能预后方面起着重要作用^[2-3]。导致血管内皮损伤的因素众多,其中氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)对血管内皮的损伤是目前业内研究的热点。研究表明,OX-LDL 通过其特异性受体氧化型低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)诱导血管内皮细胞表达一些相关因子,介导血管内皮损伤^[4]。有研究显示,OX-LDL 和 LOX-1 可作为蛛网膜下腔出血后的迟发性出血的生物学标志物,二者在脑血管痉挛中也发挥着重要作用^[5]。本研究旨在探讨 OX-LDL 和 LOX-1 与 TBI 患者病情严重程度及神经功能预后的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入本院 2018 年 9 月至 2020 年 4 月收治的 90 例中重度 TBI 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《重型颅脑损伤救治指南第四版》^[6]中的诊断标准;(2)格拉斯哥昏迷评分(GCS)为 4~12 分;(3)均经颅脑 MRI 或 CT 检查证实,并行开颅去骨瓣减压术;(4)年龄 18~65 岁;(5)临床资料完整。排除标准:(1)GCS $\leq$ 3 分或 GCS $\geq$ 13 分者;(2)临床资料不完整者;(3)住院期间死亡无法获得本研究需要的结果者。收集中重度 TBI 患者的性别、年龄、受伤至入院时间、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中)、颅脑损伤部位、入院时 GCS、创伤严重度评分(ISS)等一般临床资料。患者入院后完善血常规、肝肾功能、头部 MRI 或 CT 等相关检查,并予以纠正电解质紊乱、甘露醇降低颅内压、急诊开颅去骨瓣减压术等处理措施。本研究获得患者及家属知情同意并上报本院医学伦理委员会获批。

1.2 方法

1.2.1 OX-LDL 和 LOX-1 检测 于入院第 3 天清晨空腹抽取患者静脉血 5 mL,离心后取上层血清,采用抗体酶联免疫法检测 LOX-1 和 OX-LDL 水平。试剂盒购自上海科瑞生物科技有限公司,严格按照说明书进行操作。

1.2.2 神经功能评估 采用功能性独立评定量表(FIM)^[7]对患者出院后 3 个月时的神经功能进行评价,该量表共 18 项(13 个运动任务和 5 个认知任务),每项评分 1~7 分,总评分 18~126 分,得分越高说明神经功能越好。评判标准:126 分为完全独立,80~125 分为基本上独立(或极轻度依赖或有条件的独立),72~79 分为轻度依赖,54~71 分为中度依赖,36~53 分为重度依赖,19~35 分为极重度依赖,18 分为完全依赖。并根据 FIM 评分的中位数将患者分为功能良好组和功能不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 线性相关进行相关性分析,多因素分析采用线性回归方程。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中重度 TBI 患者 FIM 评分情况及分组后一般资料比较 90 例患者均完成随访,出院后 3 个月时 FIM 评分为 31~87 分,中位数为 49 分,据此将患者分为功能良好组(45 例)和功能不良组(45 例)。2 组患者一般临床资料比较,功能良好组 GCS 高于功能不良组,年龄、ISS 低于功能不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 不同神经功能预后患者 OX-LDL、LOX-1 水平比较 功能良好组 OX-LDL、LOX-1 水平低于功能不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 及 FIM 评分的相关性 Pearson 线性相关性分析显示,OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 呈正相关($r = 0.469, 0.524, P < 0.05$),与 FIM 评分呈负相关($r = -0.729, -0.755,$

$P < 0.05$), 见图 1。

表 1 不同神经功能预后患者一般临床资料比较

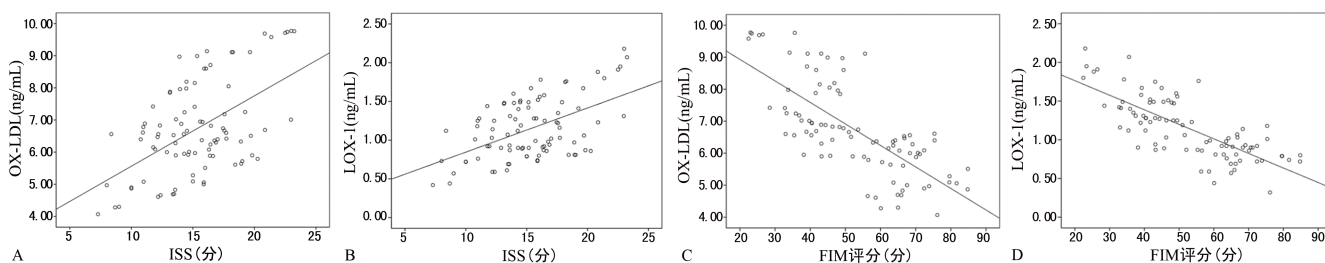
组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受伤至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	致伤原因(n)				GCS ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			直接暴力	交通事故	坠落伤	其他	
功能良好组	45	31	14	45.61 $\pm$ 10.22	4.11 $\pm$ 1.29	10	22	7	6	8.91 $\pm$ 2.34
功能不良组	45	30	15	55.89 $\pm$ 10.34	4.25 $\pm$ 1.33	11	23	6	5	7.29 $\pm$ 2.70
χ^2/t		0.051		4.743	0.507			1.022		3.312
P		0.822		<0.001	0.614			0.309		0.001

组别	n	合并基础疾病(n)				脑损伤部位(n)				ISS ($\bar{x} \pm s$, 分)
		高血压	糖尿病	冠心病	脑卒中	硬膜外出血	脑实质出血	硬膜下血肿	单纯脑裂伤	
功能良好组	45	11	9	7	3	9	22	11	3	16.22 $\pm$ 3.91
功能不良组	45	10	10	8	2	10	21	12	2	18.33 $\pm$ 2.46
χ^2/t		0.062	0.067	0.080	0.000			1.254		3.064
P		0.803	0.796	0.777	1.000			0.271		0.003

表 2 不同神经功能预后患者 OX-LDL、LOX-1 水平比较
($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	OX-LDL	LOX-1
功能良好组	45	5.91 $\pm$ 0.84	0.87 $\pm$ 0.19
功能不良组	45	7.72 $\pm$ 1.13	1.48 $\pm$ 0.35
t		6.241	10.275
P		<0.001	<0.001

2.4 TBI 患者神经功能预后不良的多因素线性回归分析 以 FIM 评分为因变量, 将有统计学意义的指标作为自变量, 进行多因素线性回归分析, 结果显示, GCS 低与血清 OX-LDL、LOX-1 水平高是 TBI 患者神经功能预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。



注: A、B、C、D 分别表示 OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS、OX-LDL、LOX-1 水平与 FIM 评分的相关性。

图 1 OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 及 FIM 评分的相关性

表 3 影响 TBI 患者神经功能预后不良的多因素
线性回归分析

相关指标	非标准化系数		标准 系数	t	P	β 的 95%CI	
	β	标准误				下限	上限
OX-LDL	-3.752	0.833	-0.372	-4.502	<0.001	-5.409	-2.094
GCS	1.557	0.505	0.234	3.085	0.003	0.554	2.561
ISS	-0.384	0.275	-0.097	-1.397	0.166	-0.931	0.163
LOX-1	-10.426	2.972	-0.294	-3.508	0.001	-16.337	-4.515
年龄	-0.126	0.087	-0.106	-1.458	0.148	-0.298	0.046

3 讨 论

TBI 后会引发脑血管痉挛, 而脑血管痉挛则会延长脑缺血时间, 最终导致神经功能出现严重的障碍。多项研究证据表明, 微血管、纤溶以及凝血系统参与了脑血管痉挛后脑缺血的病理生理过程^[8-9]。OX-LDL 通过与 LOX-1 结合, 增加细胞内活性氧的数量

及种类, 导致一氧化氮的利用率降低, 并下调内皮型一氧化氮合酶起到抑制血管舒张作用, 进而引起脑血管痉挛。已有研究证实, OX-LDL 和 LOX-1 通过介导各种反应参与了动脉粥样硬化的发病机制^[10]。动物实验表明, 蛛网膜下腔出血的兔模型的脑基底动脉壁中 OX-LDL 和 LOX-1 水平升高^[11]。但关于 OX-LDL 和 LOX-1 水平与 TBI 患者神经功能预后的关系国内鲜有报道。脑血管痉挛所致的脑缺血时间延长对于患者创伤急性期严重程度及神经功能预后均会产生严重的影响, 早期识别脑血管痉挛对于指导临床干预是有益的。

本研究结果显示, 功能良好组的患者 GCS 高于功能不良组 ($P < 0.05$), 年龄、ISS 评分、OX-LDL、LOX-1 水平低于功能不良组 ($P < 0.05$); 进一步对存在统计学意义的指标进行线性回归分析显示, GCS 低

与血清 OX-LDL、LOX-1 水平高是 TBI 患者神经功能预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。GCS 在临床上常用于评估患者颅脑损伤严重程度, GCS 越低, 表示患者颅脑损伤越严重, 患者长期存活的可能性更低; 另外, 许多研究表明, ISS 越高以及年龄越大也是 TBI 患者神经功能预后不良的危险因素^[12-13], 但本研究并未得出此结论, 考虑可能与样本量较小有关。关于 OX-LDL 和 LOX-1 对 TBI 患者神经功能预后的关系方面, LOX-1 可以与 OX-LDL 特异性结合在内皮细胞中, 并在血管功能障碍中发挥关键作用, 包括凋亡和抑制血管舒张。OX-LDL 能够引起细胞损伤, 导致内皮功能障碍, 引起血管内皮舒张功能减弱, 收缩增强, 特别是在颅脑创伤的患者中会加剧脑血管痉挛并延长痉挛时间^[14]。其可能作用机制: (1) OX-LDL 可增加细胞内活性氧的产生, 激活细胞凋亡系统引起细胞凋亡; (2) 其还可以通过上调 LOX-1 在血管内皮的表达来增强其自身的细胞损伤的作用^[15]; (3) 血管内皮经过 OX-LDL 刺激后可以释放出多种黏附因子、趋化因子, 致使白细胞滚动、黏附, 触发炎症反应而损伤血管内皮^[16]。

进一步分析血清 OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 及 FIM 评分的相关性得出, OX-LDL、LOX-1 水平与 ISS 呈正相关, 与 FIM 评分呈负相关, 说明了二者在早期就能够反映 TBI 患者病情严重程度, 并可用于评估神经功能损伤情况; 目前关于 TBI 脑出血后所致的血清 LOX-1 水平升高原因难以确定, 笔者分析认为可能是由于 LOX-1 作为一种“清道夫”受体, 主要存在于血管内皮上, 颅脑损伤后所引发的机体一系列氧化应激反应导致体内活性氧增加, 而由活性氧所进一步导致的 OX-LDL 通过与 LOX-1 结合而发挥作用^[17], 在发挥作用的过程中还会进一步介导一系列反应导致 LOX-1 表达增加, 由此达到使自身发挥更大作用的目的。有研究表明, 蛛网膜下腔出血患者中 OX-LDL 和 LOX-1 水平与患者后期迟发性出血有关^[18]。

综上所述, TBI 患者病情越严重, 其血清 LOX-1、OX-LDL 水平越高, 且 2 种指标的水平变化与患者神经功能预后高度相关。但限于本研究样本量较小, 后期还需要增大样本量, 进行多中心研究来进一步论证。

参考文献

- [1] 贺亚龙, 刘文博. 颅脑创伤后加重继发性脑损伤的危险因素防治专家共识[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(3): 241-249.
- [2] 甘宁, 潘勤, 刘思思, 等. 两种钙拮抗剂用药方案对 SAH 病人脑血管痉挛发生率、生活质量及实验室指标的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 3022-3025.
- [3] 许晖, 董江涛, 王惠, 等. TCD 在重型颅脑损伤患者救治中的临床应用研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018,

- 17(1): 76-77.
- [4] 朱为勇, 唐元升, 盖延红, 等. 和厚朴酚对 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(9): 1079-1083.
- [5] LIN Q, BA H J, DAI J X, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a biomarker of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Brain Behav, 2020, 10(2): e01517.
- [6] 同济大学附属上海市第十人民医院神经外科第四版重型颅脑损伤救治指南翻译组. 重型颅脑损伤救治指南第四版[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(5): F01.
- [7] 杨秀芹. 不同发病性质卒中病人早期功能损伤特点、康复效果和预后生存质量的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(8): 1123-1126.
- [8] 王计伟, 张建宁. 颅脑损伤后脑血管痉挛的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(1): 95-98.
- [9] 郑亚东, 肖红, 王岭梅, 等. 超早期脑血管痉挛与动脉瘤性 SAH 后迟发性脑梗死的关系研究[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(11): 1098-1101.
- [10] 余承洁, 李敬达, 修志龙, 等. ox-LDL 经由 LOX-1 受体对 PPAR γ -LXR α -ABCA1 通路激活的作用研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(10): 978-984.
- [11] MATSUDA N, OHKUMA H, NARAOKA M, et al. Role of oxidized LDL and lectin-like oxidized LDL receptor-1 in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2014, 121(3): 621-630.
- [12] 李泉文, 洪兴国, 陈山林. 创伤性颅脑损伤患者预后相关影响因素分析[J]. 国际外科学杂志, 2018, 45(10): 684-687.
- [13] 韩福新, 胡世颀, 闫志强, 等. 颅脑损伤继发创伤性脑梗死的临床特点及其相关危险因素[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(6): 516-518.
- [14] ROBICHAUX III W G, MEI F C, YANG W L, et al. Epacl (exchange protein directly activated by cAMP 1) up-regulates LOX-1 (oxidized low-density lipoprotein receptor 1) to promote foam cell formation and atherosclerosis development[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(12): e322-e335.
- [15] 陈海云, 何超明. 血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中患者动脉粥样硬化及神经功能缺损的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(6): 504-507.
- [16] AKHMEDOV A, SAWAMURA T, CHEN C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2021, 42(18): 1797-1807.
- [17] 李倩, 李帆, 章超凡, 等. ox-LDL 促进树突状细胞 LOX-1 表达及炎症因子分泌[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(3): 217-223.
- [18] LIN Q, BA H J, DAI J X, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 concentrations and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2020, 500(18): 54-58.