

• 短篇论著 •

# 一氧化碳中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平及其诊断价值\*

杜玲霞,武艳品,秦义亮,张红占,徐艳敬,庞艳雷,王亚琳  
衡水市第四人民医院急诊医学科,河北衡水 053000

**摘要:**目的 探究一氧化碳(CO)中毒并发急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、内皮型一氧化氮合酶(NOS3)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)水平及其诊断价值。方法 选取该院 2020 年 10 月至 2022 年 10 月收治的 86 例 CO 中毒并发急性脑梗死患者作为观察组,根据病灶直径,分为大梗死组(14 例)、小梗死组(40 例)、腔隙梗死组(32 例)。并将同期在该院进行健康体检的体检健康者 86 例作为对照组。血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行测定;比较两组患者的基本资料、血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平,并比较不同病灶直径患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平;Spearman 相关性分析患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平与病情程度之间的关系;受试者工作特征(ROC)曲线评估 NSE、NOS3、sCD40L 诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的价值。结果 两组患者在性别、冠心病比例上比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组患者在年龄、吸烟史、高血压、糖尿病、高血脂及饮酒史比例水平上比较均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与对照组相比,观察组 NSE、sCD40L 水平均显著升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),NOS3 水平显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );CO 中毒并发急性脑梗死患者中,大梗死组血清 NSE、sCD40L 水平均显著高于小梗死组和腔隙梗死组,且小梗死组又显著高于腔隙梗死组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );大梗死组血清 NOS3 水平均显著低于小梗死组和腔隙梗死组,且小梗死组又显著低于腔隙梗死组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman 相关性分析结果显示,CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、sCD40L 水平与病情程度均呈显著正相关( $r=0.497, r=0.461, P<0.05$ ),与 NOS3 水平呈负相关( $r=-0.569, P<0.05$ );ROC 曲线结果显示,NSE、NOS3、sCD40L 单独诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的曲线下面积(AUC)分别为 0.897、0.783、0.849,灵敏度分别为 73.3%、88.4%、75.6%,特异度分别为 67.5%、48.9%、68.6%,三者联合诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 AUC 为 0.953,灵敏度为 95.3%,特异度为 79.0%。结论 CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、sCD40L 水平显著升高,NOS3 水平显著降低,血清 NSE、sCD40L 水平与病情程度呈正相关,NOS3 与病情程度呈负相关,血清 NSE、NOS3、sCD40L 联合诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的诊断价值较高,为临床诊治提供理论依据。

**关键词:**一氧化碳中毒并发急性脑梗死; 神经元特异性烯醇化酶; 内皮型一氧化氮合酶; 可溶性 CD40 配体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.025

文章编号:1673-4130(2023)21-2682-04

中图法分类号:R595.1;R743.3

文献标志码:A

一氧化碳(CO)中毒主要指在生产或生活中由于某种原因在密闭空间中吸入过多的 CO,CO 易与血液中的血红蛋白结合生成碳氧血红蛋白,导致血红蛋白携氧能力变差,从而引起组织窒息,是急诊中常见的危重症之一<sup>[1]</sup>。CO 中毒可并发急性脑梗死,严重影响患者生活质量,甚至可能危及生命安全<sup>[2]</sup>。因此,早期诊断和及时治疗对提高患者生存率、改善患者预后具有重大意义。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是一种神经元特征酶,当患者出现缺氧缺血性伤害时,受损脑组织神经元将释放出 NSE,因此 NSE 是一种可靠的神经元标志物<sup>[3]</sup>。内皮型一氧化氮合酶(NOS3)主要在冠状血管中分布,参与脯氨酸和精氨酸的代谢,催化 NO 的产生,并在心脑血管疾病中起

着重要作用<sup>[4]</sup>。可溶性 CD40 配体(sCD40L)属于肿瘤坏死因子超家族成员,在免疫细胞、血小板、血管壁中表达,并在血栓前和炎症前状态发挥作用。有研究发现 sCD40L 参与心血管疾病的发生发展<sup>[5-6]</sup>。鉴于此,本研究通过探讨血清 NSE、NOS3、sCD40L 的表达水平及对 CO 中毒并发急性脑梗死的诊断价值,旨在为 CO 中毒并发急性脑梗死患者病情评估及诊治提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月本院收治的 86 例 CO 中毒并发急性脑梗死患者为研究对象(观察组),其中男 46 例,女 40 例,年龄 42~85 岁,平均(56.39±13.27)岁。纳入标准:(1)明确的

\* 基金项目:衡水市科学技术局科技计划(2022014015Z)。

CO 气体接触史；(2)符合《一氧化碳中毒临床治疗指南》<sup>[7]</sup>；(3)合并急性脑梗死，符合《实用神经病学》诊断标准<sup>[8]</sup>；(4)血液中碳氧血红蛋白浓度 $\geq 10\%$ 。排除标准：(1)认知功能障碍或其他精神疾病；(2)脑血管病史；(3)合并恶性肿瘤；(4)肝、肾、心等脏器功能不全。根据病灶直径将患者分为 3 个不同病情程度，其中腔隙性梗死 32 例(病灶直径 $<1.5\text{ cm}$ )，小梗死 40 例(病灶直径 $1.6\sim 3.0\text{ cm}$ )，大梗死 14 例(病灶直径 $>3.0\text{ cm}$ )。同时选取同期在本院进行健康体检的体检健康者 86 例为对照组，其中男 39 例，女 47 例，年龄 $38\sim 82$ 岁，平均 $(52.47\pm 12.16)$ 岁。本研究经本院伦理委员会批准及患者或其家属同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集所有受试者的一般临床资料，包括年龄、性别、冠心病比例、吸烟史比例、高血压比例、糖尿病比例、高血脂比例、饮酒史比例等。

1.2.2 血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平检测 采集所有受试者晨起空腹静脉血 3 mL，室温放置 2 h 待血液凝固后，3 000 r/min 离心 10 min，分离取上清，并将上层血清置于 EP 管内，储存于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待检测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 NSE、NOS3、sCD40L 水平，试剂盒分别购自厦门慧嘉生物工程有限公司、武汉伊莱瑞特生物科技有限公司、上海依科赛生物制品有限公司，严格按照试剂盒说明书进行所有操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用  $t$  检验，多组间比较使用单因素方差分析，进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验；CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平与病情程度之间的相关性使用 Spearman 相关性分析法；受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平对 CO 中毒并发急性脑梗死的诊断效能，NSE、NOS3、sCD40L 联合诊断与其独立诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 ROC 曲线下面积(AUC)的比较行  $Z$  检验。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者基本资料比较 两组受试者在性别、冠心病比例上比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )，在年龄、吸烟史比例、高血压比例、糖尿病比例、高血脂比例及饮酒史比例上比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 1。

表 1 两组受试者基本资料比较[ $n$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ ]				
项目	观察组 ( $n=86$ )	对照组 ( $n=86$ )	$\chi^2/t$	$P$
性别			1.140	0.286
男	46	39		
女	40	47		

续表 1 两组受试者基本资料比较[ $n$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ ]				
项目	观察组 ( $n=86$ )	对照组 ( $n=86$ )	$\chi^2/t$	$P$
年龄(岁)	56.39 $\pm$ 13.27	52.47 $\pm$ 12.16	2.020	0.045
冠心病	32(37.21)	30(34.88)	0.101	0.751
吸烟史	55(63.95)	33(38.37)	11.262	$<0.001$
高血压史	63(73.26)	29(33.72)	27.015	$<0.001$
糖尿病	65(75.58)	23(26.74)	41.045	$<0.001$
高血脂	61(70.93)	21(24.42)	37.290	$<0.001$
饮酒史	59(68.60)	28(32.56)	22.352	$<0.001$

2.2 两组血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平比较 与对照组相比，观察组 NSE、sCD40L 水平均显著升高，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，NOS3 水平显著降低，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 2。

表 2 两组血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	$n$	NSE( $\mu\text{g/L}$ )	NOS3(U/mL)	sCD40L( $\mu\text{g/L}$ )
观察组	86	18.15 $\pm$ 5.41	6.57 $\pm$ 1.25	2.56 $\pm$ 0.71
对照组	86	10.24 $\pm$ 3.13	8.68 $\pm$ 2.23	1.68 $\pm$ 0.32
$t$		11.736	7.654	10.479
$P$		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

2.3 不同病情程度患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平比较 CO 中毒并发急性脑梗死患者中，大梗死组血清 NSE、sCD40L 水平均显著高于小梗死组和腔隙梗死组，且小梗死组又显著高于腔隙梗死组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )；大梗死组血清 NOS3 水平均显著低于小梗死组和腔隙梗死组，且小梗死组又显著低于腔隙梗死组，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表 3。

表 3 不同病情程度患者血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	$n$	NSE ( $\mu\text{g/L}$ )	NOS3 (U/mL)	sCD40L ( $\mu\text{g/L}$ )
腔隙梗死组	32	15.53 $\pm$ 4.62	8.01 $\pm$ 2.12	1.98 $\pm$ 0.38
小梗死组	40	18.86 $\pm$ 5.01 <sup>a</sup>	6.13 $\pm$ 1.78 <sup>a</sup>	2.23 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>
大梗死组	14	22.14 $\pm$ 5.33 <sup>ab</sup>	4.53 $\pm$ 1.01 <sup>ab</sup>	2.97 $\pm$ 0.73 <sup>ab</sup>
$F$		8.492	19.891	22.186
$P$		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

注：与腔隙梗死相比，<sup>a</sup> $P<0.05$ ；与小梗死组相比，<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.4 血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平与病情程度之间的关系 Spearman 相关性分析结果显示，CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、sCD40L 水平与病灶直径均呈显著正相关( $r=0.497, r=0.461, P<0.05$ )，与 NOS3 水平呈负相关( $r=-0.569, P<0.05$ )，见图 1~3。

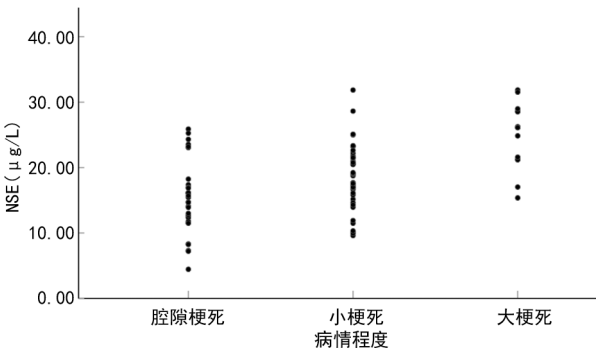


图 1 血清 NSE 水平与病情程度的关系

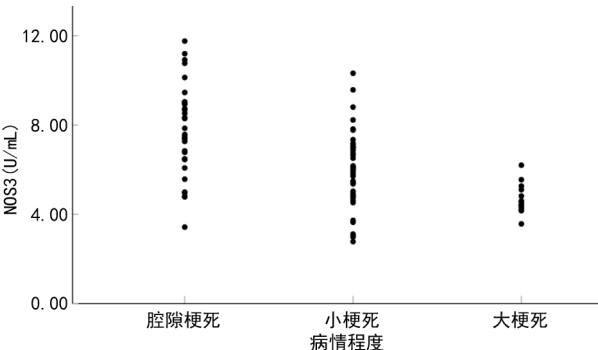


图 2 血清 NOS3 水平与病情程度的关系

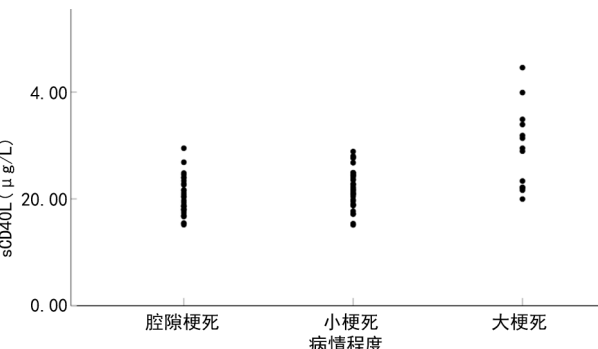


图 3 血清 sCD40L 水平与病情程度的关系

**2.5 血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平对 CO 中毒并发急性脑梗死诊断价值分析** ROC 曲线显示, NSE 单独诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 AUC 为 0.897 (95%CI: 0.849~0.944), 其灵敏度、特异度分别为 73.3%、67.5%, 最佳截断值为 14.47 μg/L; NOS3 单独诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 AUC 为 0.783 (95%CI: 0.713~0.853), 其灵敏度、特异度分别为 88.4%、48.9%, 最佳截断值为 7.96 U/mL; sCD40L 单独诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 AUC 为 0.849 (95%CI: 0.787~0.911), 其灵敏度、特异度分别为 75.6%、68.6%, 最佳截断值为 2.11 μg/L。三者联合诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 AUC 为 0.953 (95%CI: 0.924~0.982), 其灵敏度、特异度分别为 95.3%、79.0%; 三者联合诊断的 AUC 显著大于 NSE 单独诊断的 AUC ( $Z=1.979, P=0.048$ ), NOS3 单独诊断的 AUC ( $Z=4.359, P<0.001$ ), sCD40L 单独诊断的 AUC ( $Z=2.943, P=0.003$ ), 见图 4。

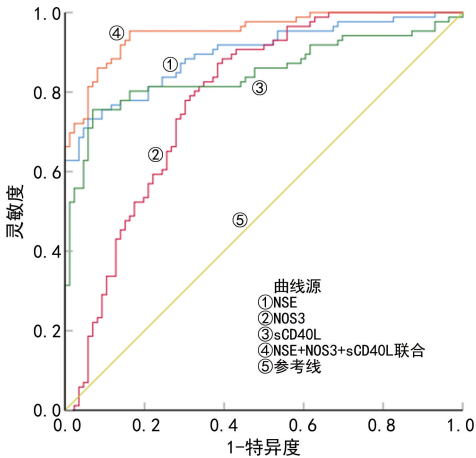


图 4 NSE、NOS3、sCD40L 诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 ROC 曲线

3 结论

CO 中毒是指在生产或生活过程中, 由于各种原因在封闭环境下吸入过量的 CO, 从而导致患者组织、器官缺氧进而引发一系列症状。轻者有头晕、头痛、四肢乏力、心悸、呕吐等, 重症者表现为意识障碍、心肌损伤、肺水肿、呼吸衰竭、脑灌注压降低, 继发脑血栓形成, 是急诊科常见的危重症之一<sup>[9-10]</sup>。多数老年人由于高血压、动脉粥样硬化、高血脂、糖尿病等基础病存在, 在 CO 中毒后易并发急性脑梗死, 其致残率和致死率也逐渐被重视。因此, 及时对患者进行诊治和护理, 对提高患者生存质量, 改善患者病情和预后具有重要意义<sup>[11]</sup>。

NSE 是糖酵解过程中的糖催化酶, 主要存在于神经内分泌细胞和神经元中。生理条件下, NSE 在细胞间液和血液循环过程中含量很低, 当机体出现缺血缺氧、致病菌感染、外部暴力等病理因素作用下, 导致神经元细胞受损, 细胞内大量 NSE 释放到血液循环中, 有研究报道 NSE 可作为评估急性脑梗死病情的标志物<sup>[12-13]</sup>。在本研究中, 与对照者相比, CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE 水平显著升高, 且随着病情进展, 血清 NSE 水平也逐渐增加。这是因为 CO 中毒并发急性脑梗死时, 神经细胞被破坏, NSE 瞬间从细胞转移到细胞间隙, 通过血脑屏障进入体循环。另外 CO 中毒并发急性脑梗死患者在缺血缺氧时, 出现代谢功能障碍, 刺激 NSE 基因表达, 增加 NSE 合成<sup>[14]</sup>。

NOS3 主要表达于血管内皮细胞, 与 L-精氨酸结合产生 NO, NO 可抑制白细胞黏附、舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖等, 在心脑血管系统中起到保护作用。当受到病理刺激时, NOS3 脱偶联, NO 产生减少, 使血管内皮功能受损<sup>[15-16]</sup>。如王运菊等<sup>[17]</sup>研究表明, NOS3 基因多态性与脑梗死相关。本研究中, CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NOS3 水平显著低于对照者, 可能是由于机体处于氧化应激状态下, 导致 NOS3 蛋白解离, 从而使 NOS3 水平下降。田伟等<sup>[16]</sup>在对动脉硬化脑梗死患者血清 NOS3 水平研究过程



中发现了相似趋势。

sCD40L 是一种跨膜糖蛋白,是免疫调节及炎症反应的重要介质。sCD40L 可对下游炎症因子进行诱导,加强巨噬细胞募集,进一步促进脑组织损伤<sup>[18]</sup>。潘阿莉等<sup>[19]</sup>研究发现,sCD40L 参与急性脑梗死的发生,并与病情进展密切相关。在本研究中,与对照者相比,CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 sCD40L 水平显著升高,可能是由于患者脑神经元损伤,sCD40L 水平增加,且神经元损伤程度与 sCD40L 水平有关,这与 LIU 等<sup>[20]</sup>研究结果一致。

进一步相关性分析发现,NSE、sCD40L 与病情程度呈正相关,NOS3 与病情程度呈负相关,提示 NSE、NOS3、sCD40L 水平可反映患者病情严重程度;ROC 曲线分析证实,NSE、NOS3、sCD40L 在预测 CO 中毒并发急性脑梗死的发生存在一定价值,三者联合检测可提高诊断效能,且联合检测效果优于单一指标,表明 NSE、NOS3、sCD40L 三者联合诊断 CO 中毒并发急性脑梗死具有较高价值。

综上所述,CO 中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE、sCD40L 水平升高,NOS3 水平降低,可作为诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的血清标志物,评估患者病情程度,同时可能为 CO 中毒并发急性脑梗死诊断和治疗提供新思路。但本研究样本量较少,且未能对血清 NSE、NOS3、sCD40L 水平进行动态监测,研究结果可能存在偏差。后续仍需扩大样本量,进一步研究三者与 CO 中毒并发急性脑梗死的作用机制,为临床诊治提供可靠依据。

## 参考文献

- [1] 张珊珊,马聪聪,张荣. 急诊一氧化碳中毒患者发生迟发性脑病损伤的影响因素[J]. 河南医学研究, 2022, 31(21):3923-3926.
- [2] 张玉,武艳芳,傅永旺. 急性一氧化碳中毒并发出血性脑梗死及迟发性脑病一例[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2):208-209.
- [3] 张超强,赖春苗,魏林平. NSE、D-二聚体及 HCY 检测对急性脑梗死患者预后的评估价值[J]. 临床医学工程, 2022, 29(7):935-936.
- [4] CUI Y, YANG L, LIU X, et al. Decrease of MYPT1 is critical for impairment of NO-mediated vasodilation in mesenteric artery of the older spontaneously hypertensive rats[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, 77(3):424-432.
- [5] 翟夏音. 急性脑梗死患者血清 VEGF、VILIP-1、sCD40L、A $\beta$ 1-42 蛋白变化与认知功能损害的关联性[J]. 淮海医药, 2020, 38(5):453-456.
- [6] TONY A A, TONY E A E, MOHAMMED W S, et al. Evaluation of plasma levels of neopterin and soluble CD40 ligand in patients with acute ischemic stroke in upper E-

gypt; can they surrogate the severity and functional outcome? [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019; 575-586.

- [7] 葛环,杨晶,张奕,等. 一氧化碳中毒临床治疗指南(二)[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2012, 19(5):127-129.
- [8] 吕传真,周良辅. 实用神经病学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2014:356-358.
- [9] 平虎,蒲燕,汤进,等. 心肌型脂肪酸结合蛋白、红细胞分布宽度、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-9、胱抑素 C、肿瘤坏死因子- $\alpha$  联合检测对急性一氧化碳中毒患者预后的预测价值[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(11):1432-1436.
- [10] 刘敏,徐艳芳,吴晓莎. 急诊急性一氧化碳中毒患者迟发性脑病发生情况分析[J]. 河南医学研究, 2022, 31(10):1853-1856.
- [11] 孟学军,耿爱香. 急性一氧化碳中毒并发脑梗死患者的护理分析[J]. 医学信息, 2018, 31(4):169-171.
- [12] LEE D, CHO Y, KO Y, et al. Neuron-specific enolase level as a predictor of neurological outcome in near-hanging patients: A retrospective multicenter study [J]. PLoS One, 2021, 16(2):e0246898.
- [13] ONATSU J, VANNINEN R, JÄKÄLÄ P, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events[J]. In Vivo, 2020, 34(5):2577-2586.
- [14] 刘满卓,王慧,赵素霞,等. 尤瑞克林联合阿托伐他汀治疗对急性脑梗死患者临床疗效、氧化低密度脂蛋白及超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 临床荟萃, 2020, 35(11):1001-1004.
- [15] IKEDA A, NAGAYAMA S, SUMAZAKI M, et al. Colorectal cancer-derived CAT1-positive extracellular vesicles alter nitric oxide metabolism in endothelial cells and promote angiogenesis CAT1 + EVs promote angiogenesis in CRC[J]. Mol Cancer Res, 2021, 19(5):834-846.
- [16] 田伟,张小存,贺迎坤. 动脉硬化性脑梗死患者血清 NOS3、GDNF 水平及其临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(10):909-912.
- [17] 王运菊,刘博,余昌娥. NOS3 多态性与我国新生儿缺氧缺血性脑病的关系研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(1):71-74.
- [18] JIANG R H, XU X Q, WU C J, et al. The CD40/CD40L system regulates rat cerebral microvasculature after focal ischemia/reperfusion via the mTOR/S6K signaling pathway[J]. Neurol Res, 2018, 40(9):717-723.
- [19] 潘阿莉,方无杰,洪亮,等. 血清 sCD40L、PTX3 及 GFAP 在急性脑梗死患者中的变化及对病情、预后的评估作用[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5):111-114.
- [20] LIU B, AI P, ZHENG D, et al. Cerebrospinal fluid pentraxin 3 and CD40 ligand in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2018, 315:40-44.