

• 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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。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^[5-6]。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》^[7]; (3)合并急性脑梗死,符合《实用神经病学》诊断标准^[8]; (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 cm),小梗死 40 例(病灶直径 1.6~3.0 cm),大梗死 14 例(病灶直径 >3.0 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 38~82 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 ℃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 ($n=86$)	χ^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 ($n=86$)	χ^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
<i>t</i>		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 ^a	6.13 \pm 1.78 ^a	2.23 \pm 0.41 ^a
大梗死组	14	22.14 \pm 5.33 ^{ab}	4.53 \pm 1.01 ^{ab}	2.97 \pm 0.73 ^{ab}
<i>F</i>		8.492	19.891	22.186
P		<0.001	<0.001	<0.001

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

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。

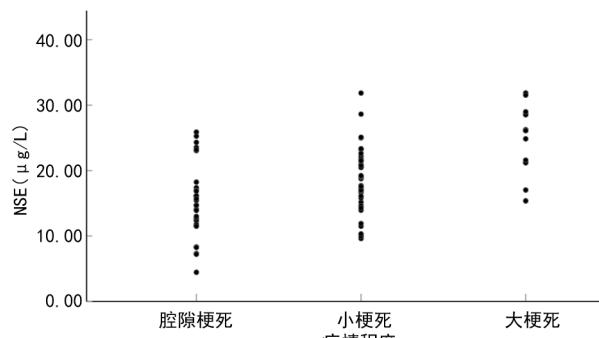


图 1 血清 NSE 水平与病情程度的关系

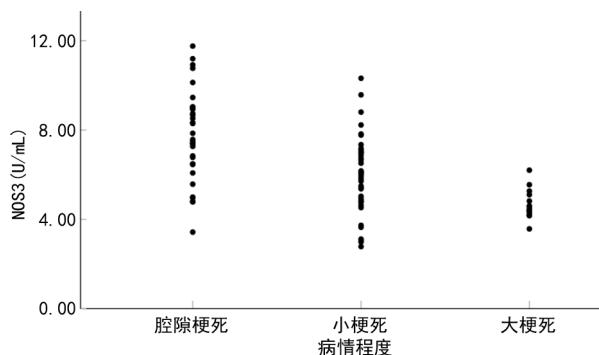


图 2 血清 NOS3 水平与病情程度的关系

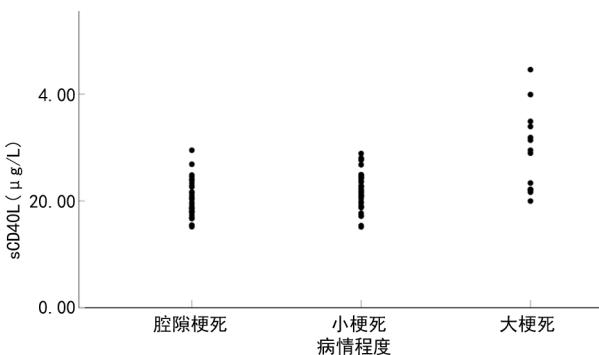


图 3 血清 sCD40L 水平与病情程度的关系

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。

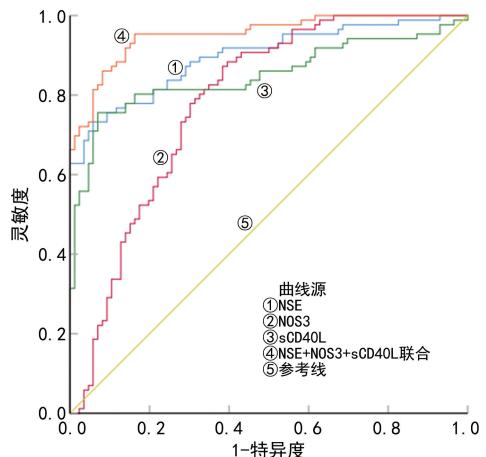


图 4 NSE、NOS3、sCD40L 诊断 CO 中毒并发急性脑梗死的 ROC 曲线

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^[9-10]。多数老年人由于高血压、动脉粥样硬化、高血脂、糖尿病等基础病的存在,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有重要意义^[11]。

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^[12-13]。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^[14]。

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^[15-16]。如王运菊等^[17]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^[16]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^[18]。潘阿莉等^[19]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^[20]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、Aβ1-42 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 Egypt: 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-α 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 [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.