

血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、视锥蛋白样蛋白 1、甲壳质酶蛋白 40 水平与 CO 中毒患者并发急性脑梗死相关

秦义亮 武艳品 张红占 杜玲霞 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:探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2)、视锥蛋白样蛋白 1 (VILIP-1)、甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40) 水平与 CO 中毒 (CMP) 患者并发急性脑梗死 (ACI) 的相关性。方法:选取 100 例 CMP 患者,将 CMP 合并 ACI 的 46 例患者归为病例组,未合并 ACI 的 54 例患者归为对照组。比较 2 组一般资料,检测 2 组血清中 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 的水平;采用多因素 Logistic 回归分析 CMP 患者发生 ACI 的影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平对 CMP 患者发生 ACI 的预测价值。结果:病例组血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平显著高于对照组 (P 均 < 0.05)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平是 CMP 患者发生 ACI 的影响因素 (P 均 < 0.05)。血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 三者联合预测 CMP 患者发生 ACI 的 AUC 为 0.984,灵敏度为 83.48%,特异性为 98.15%,优于血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 各自单独预测 ($Z_{\text{二者联合-LP-PLA2}} = 2.535$, $Z_{\text{二者联合-VILIP-1}} = 3.462$, $Z_{\text{二者联合-YKL-40}} = 3.886$, $P = 0.011, 0.001, 0.000$)。结论: CMP 合并 ACI 患者血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平显著上调,三者联合可较好地预测 CMP 患者 ACI 的发生。

关键词 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 视锥蛋白样蛋白 1; 甲壳质酶蛋白 40; 一氧化碳中毒; 急性脑梗死

中图分类号 R595.1; R743

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250110

Correlation between serum LP-PLA2, VILIP-1, YKL-40 levels and acute cerebral infarction in patients with carbon monoxide poisoning QIN Yi-liang, WU Yan-pin, ZHANG Hong-zhan, DU Ling-xia, XU Yan-jing, PANG Yan-lei, WANG Ya-lin.

Department of Emergency Medicine, The No. 4 People Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui, 053000, China

Corresponding author: WU Yan-pin, E-mail: ehcwua3c@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between the levels of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2), Opto-like protein 1 (VILIP-1), chitinase protein 40 (YKL-40) and acute cerebral infarction (ACI) in patients with carbon monoxide poisoning (CMP). Methods: A total of 100 CMP patients who were treated in our hospital from January 2021 to November 2022 were collected. According to the clinical characteristics of CMP with ACI, the ACI patients with CMP served as the case group ($n = 46$), and the ACI patients without CMP were taken as the control group ($n = 54$). The general data of the two groups were compared. The serum levels of LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 in the two groups were detected. The multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of the occurrence of ACI in CMP patients. The predictive value of serum LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 levels on the occurrence of ACI in CMP patients was analyzed by the ROC curve. Results: The levels of serum LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 in the case group were obviously higher than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum LP-PLA2, VILIP-1, YKL-40 levels were the influencing factors for the occurrence of ACI in CMP patients ($P < 0.05$). The AUC of the combination of serum LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 in predicting the occurrence of ACI in CMP patients was 0.984, the sensitivity was 83.48%, and the specificity was 98.15%, which was better than that of serum LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 separately ($Z_{\text{combination-LP-PLA2}} = 2.535$, $Z_{\text{combination-VILIP-1}} = 3.462$, $Z_{\text{combination-YKL-40}} = 3.886$, $P = 0.011, 0.001, 0.000$). Conclusions: The serum levels of LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 in ACI patients with CMP are obviously increased, and the combination of LP-PLA2, VILIP-1 and YKL-40 can better predict the occurrence of ACI in CMP patients.

Key words Lipoprotein-associated phospholipase A2; Opto-like protein 1; Chitinase protein 40; Carbon monoxide poisoning; Acute cerebral infarction

CO 中毒(CO poisoning, CMP)是由于 CO 和血红蛋白之间的结合形成碳氧血红蛋白,导致血液携氧能力降低、细胞呼吸链受损、免疫调节被破坏,引起患者出现头痛、头晕、恶心、呕吐等临床症状,重者可能会出现急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)、心绞痛、意识丧失,甚至死亡^[1~4]。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2)最初被命名为血浆血小板活化因子乙酰水解酶,因为它对血小板活化因子具有水解作用,主要由巨噬细胞分泌,并以低密度脂蛋白和高密度脂蛋白的复合物形式在血液中循环,介导心血管事件、肾损伤、氧化应激多种生理和病理的炎症反应^[5,6]。视锥蛋白样蛋白 1(opto-like protein 1, VILIP-1)是一种神经元钙传感器蛋白,在中枢神经系统的神经元包膜、树突和轴突中表达,是中风、阿尔茨海默病、创伤性脑损伤等疾病患者出现神经元损伤的重要标志物^[7]。甲壳质酶蛋白 40(chitinase protein 40, YKL-40)是一种几丁质结合凝集素,由巨噬细胞、软骨细胞、中性粒细胞、滑膜成纤维细胞产生,在炎症、组织重塑和血管生成中发挥作用^[8]。本研究检测 CMP 患者血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 的表达水平,分析其与 ACI 的关系,报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2021 年 1 月-2022 年 11 月在衡水市第四人民医院接受治疗的 100 例 CMP 患者,均完成头 CT 和 MRI 检查,根据第 4 次全国脑血管病学术会议修订的 ACI 诊断标准^[9]诊断 ACI。合并 ACI 患者为病例组(46 例),未合并 ACI 患者为对照组(54 例)。纳入标准:①符合 CMP 相关诊断标准^[10];②年龄>18 岁。排除标准:①既往患有脑血管疾病;②既往有认知功能障碍、精神行为异常、癫痫、脑炎病史及颅内占位性疾病;③伴有严重的心、肺及肝肾功能不全。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》。本研究经医学伦理委员会审批

(批号:202100512),患者或家属均知情且签署同意书。

2. 样本收集:患者均于入院 2 h 内,静脉采血约 3~5 mL 于干燥试管,以半径 12 cm 3 500 转/min 离心 10 min,分离血清后,分装于无菌 EP 管中,于-20℃ 保存待检。

3. 格拉斯哥昏迷评分:患者入院后立即进行格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS),从睁眼反应、语言反应和肢体运动三个方面进行评估,分数越高代表意识状态越好。

4. 血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平的检测:使用 SpectraMax iD5-多功能酶标仪,采用 LP-PLA2 酶联免疫试剂盒(货号:EH3302,菲恩生物科技有限公司)、VILIP-1 酶联免疫试剂盒(货号:14571-HNAE,江莱生物科技有限公司)、YKL-40 酶联免疫试剂盒(货号:ml038187,上海酶联生物科技有限公司),于 450 nm 处测定血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平。

5. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件。经正态性检验,计量数据均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述,采用独立样本 *t* 检验进行 2 组间比较;计数资料以例数(百分数)表示,进行 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 CMP 患者发生 ACI 的影响因素;绘制 ROC 曲线,分析血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平对 CMP 患者发生 ACI 的预测价值;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:2 组患者年龄、性别、体重指数、高血糖史、糖尿病史、肺部 CT 异常、GCS 评分比较,差异无统计学意义(*P* 均>0.05),见表 1。

2. 血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平:病例组血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平显著高于对照组(*P* 均<0.05),见表 2。

3. 多因素 Logistic 回归分析 CMP 患者发生 ACI

表 1 2 组一般资料比较

项目	例数	对照组(n=54)	病例组(n=46)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	100	50.32 ± 13.75	52.85 ± 19.22	0.765	0.446
男[例(%)]	56	30(53.57)	26(46.43)	0.009	0.923
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	100	21.98 ± 2.69	22.15 ± 2.74	0.312	0.755
高血压史[例(%)]	51	28(54.90)	23(45.10)	0.034	0.854
糖尿病史[例(%)]	37	19(51.35)	18(48.65)	0.166	0.684
肺部 CT 异常[例(%)]	49	24(48.98)	25(51.02)	0.975	0.323
GCS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	100	8.96 ± 2.25	8.47 ± 2.16	1.105	0.272

表 2 2 组血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LP-PLA2 (mg/L)	VILIP-1 (pg/mL)	YKL-40 (ng/mL)
对照组	54	239.91 ± 22.01	533.10 ± 55.25	38.43 ± 5.76
病例组	46	284.66 ± 29.57	613.27 ± 60.63	49.88 ± 7.32
t 值		8.659	6.915	8.749
P 值		0.000	0.000	0.000

的影响因素:以 CMP 患者是否发生 ACI 为因变量(赋值:是 = 1,否 = 0),以血清 LP-PLA2(实测值)、VILIP-1(实测值)、YKL-40(实测值)为自变量进行

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CMP 患者发生 ACI 的影响因素

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
LP-PLA2	1.075	0.303	12.595	0.000	2.931	1.618-5.308
VILIP-1	0.622	0.185	11.311	0.000	1.863	1.296-2.677
YKL-40	1.139	0.372	9.382	0.002	3.125	1.507-6.479

表 4 血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 对 CMP 患者发生 ACI 的预测价值

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度(%)	特异性(%)	Youden 指数
LP-PLA2	0.932	253.37 mg/L	0.864 ~ 0.973	80.43	88.89	0.693
VILIP-1	0.876	547.109 pg/mL	0.795 ~ 0.933	86.96	75.93	0.629
YKL-40	0.848	32.58 ng/mL	0.763 ~ 0.912	69.57	90.74	0.603
三者联合	0.984	—	0.936 ~ 0.999	83.48	98.15	0.916

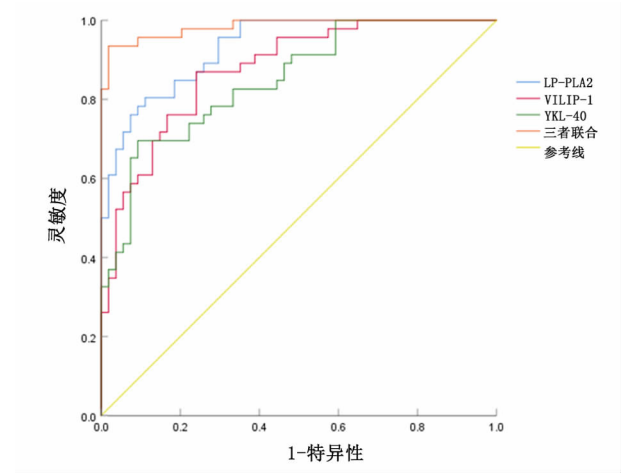


图 1 血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 预测 CMP 患者发生 ACI 的 ROC 曲线

讨论

CMP 在我国北方冬季多发,导致多组织缺氧,致使心脏和大脑功能受到损害^[11]。CMP 患者并发 ACI 有较高的致残率和病死率^[12]。LP-PLA2 可水解甘油磷脂,产生生物活性脂质,具有促炎和促氧化作用,与脑血管疾病的发生有关^[13]。Lv 等^[14]发现,LP-PLA2 是在高血压患者心脏组织中检测到的唯一上调的 PLA2 基因,其通过

多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 是 CMP 患者发生 ACI 的影响因素(P 均 <0.05),见表 3。
4. 血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 水平对 CMP 患者发生 ACI 的预测价值:三者联合预测 CMP 患者发生 ACI 优于血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 各自单独预测($Z_{\text{二者联合-LP-PLA2}} = 2.535$ 、 $Z_{\text{二者联合-VILIP-1}} = 3.462$ 、 $Z_{\text{二者联合-YKL-40}} = 3.886$, $P = 0.011$ 、 0.001 、 0.000),见表 4、图 1。

介导巨噬细胞迁移和激活而引起血管炎症相关疾病。Yan 等^[15]发现 ACI 患者预后不良组血清 Lp-PLA2 水平较高。本研究结果显示,病例组血清 LP-PLA2 水平显著高于对照组,提示血清 LP-PLA2 对判断 CMP 患者发生 ACI 具有一定的意义。
VILIP-1 在正常神经元中发挥着多种作用,包括神经元离子通道的调节、膜交换、神经元生长等,在病理条件引起的钙稳态被破坏以及神经元损伤方面具有重要意义^[16]。Halbgebauer 等^[17]发现阿尔茨海默病患者的脑脊液和血液中 VILIP-1 表达水平显著升高,且脑脊液中高于血液,具有对神经退行性疾病的鉴别诊断潜力。Ji 等^[18]发现 VILIP-1 在 ACI 患者血清中显著高表达,血清 VILIP-1 水平可用于评估脑梗死的发生,与脑损伤进展密切相关。本研究病例组血清 VILIP-1 水平显著高于对照组,提示血清 VILIP-1 水平升高可能会引起神经元内钙稳态被破坏,与 CMP 患者发生 ACI 密切相关。
YKL-40 是一种由 Chi3L1 基因编码的分泌型糖蛋白,具有细胞生长和增殖调节、免疫细胞激活和分化、血管生成等广泛的生理功能,同时与多种疾病有关^[19]。Hao 等^[20]发现 YKL-40 在膀胱癌组织中上调表达,并且与肿瘤病理分期和肿瘤侵袭、转移有关,通过上调上皮间质转化(EMT)相关基因表达,

促进膀胱癌细胞迁移和侵袭。Mavroudis 等^[21]发现 YKL-40 的表达与神经炎症有关,且在阿尔茨海默病患者血清中显著升高,可能用作诊断阿尔茨海默病发生轻度认知障碍和病情进展的生物标志物。本研究中病例组血清 YKL-40 水平显著高于对照组,提示血清 YKL-40 可能与 ACI 发生有关。相关研究表明 LP-PLA2、VILIP-1 是神经元、神经轴索损伤、神经炎症、突触功能障碍等神经功能障碍的生物标志物^[22]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 是 CMP 患者发生 ACI 的影响因素,LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 三者联合对 CMP 患者发生 ACI 的预测效能优于血清 LP-PLA2、VILIP-1、YKL-40 各自单独预测。

参 考 文 献

1 Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115 (51-52): 863-870.

2 Namgung M, Oh J, Ahn C, et al. Association between Glasgow Coma Scale in early Carbon Monoxide poisoning and development of delayed neurological sequelae: a meta-analysis [J]. J Pers Med, 2022, 12 (4): 1-10.

3 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.

4 乔刚,沈文超,王欣,等.液体衰减反转恢复序列高信号血管征可预测急性脑梗死患者短期神经功能预后[J].内科急危重症杂志,2024,30(2):138-141,150.

5 Dua P, Mishra A, Reeta K H. Lp-PLA2 as a biomarker and its possible associations with SARS-CoV-2 infection [J]. Biomark Med, 2022, 16 (10): 821-832.

6 Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues [J]. Med Res Rev, 2020, 40 (1): 79-134.

7 Tan Z, Jiang J, Tian F, et al. Serum Visinin-Like Protein 1 is a better biomarker than neuron-specific enolase for seizure-induced neuronal injury: a prospective and observational study [J]. Front Neurol, 2020, 11 (1): 1-7.

8 Tizaoui K, Yang JW, Lee KH, et al. The role of YKL-40 in the pathogenesis of autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18 (9): 3731-3746.

9 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].

中华神经杂志,1996,29(6):379.

10 Jüttner B, Busch HJ, Callies A, et al. S2k guideline diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning [J]. Ger Med Sci, 2021, 19 (1): 1-35.

11 朱红灿,岳培建.CO中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28 (3): 173-179.

12 Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, et al. Acute brain lesions on magnetic resonance imaging and delayed neurological sequelae in Carbon Monoxide poisoning [J]. JAMA Neurol, 2018, 75 (4): 436-443.

13 刘建新,薛海龙.血清内皮细胞特异性分子 1、视黄醇结合蛋白 4 及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平变化对脑梗死患者疗效有影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30 (1): 55-58.

14 Lv S L, Zeng Z F, Gan W Q, et al. Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42 (12): 2016-2032.

15 Yan P, Cao J, Zhou Y, et al. Serum levels of sLOX-1 and Lp-PLA2 can predict the prognosis of acute cerebral infarction with a high specificity [J]. Physiol Rep, 2022, 10 (1): 1-9.

16 Liu D, Dong X, Yang R, et al. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke: a prospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (9): 1-4.

17 Halbgebauer S, Steinacker P, Riedel D, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases [J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14 (1): 1-10.

18 Ji J, Yu K, Zhang X, et al. Efficacy of fuyuan xingshen decoction combined with butylphthalide sodium chloride injection in the treatment of acute cerebral infarction and its effect on hemodynamics [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2 (1): 1-8.

19 Cui B, Chen Y, Luo F, et al. Clinical value of YKL-40 in patients with polymyositis/dermatomyositis: a cross-sectional study and a systematic review [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36 (9): 1-8.

20 Hao H, Chen H, Xie L, et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition [J]. Ann Med, 2021, 53 (1): 1170-1178.

21 Mavroudis I, Chowdhury R, Petridis F, et al. YKL-40 as a potential biomarker for the differential diagnosis of alzheimer's disease [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 58 (1): 1-11.

22 Day GS, Yarbrough MY, Krtvelyessy P, et al. Prospective quantification of CSF biomarkers in antibody-mediated encephalitis [J]. Neurology, 2021, 96 (20): 2546-2557.

(2023-03-29 收稿 2024-12-16 修回)