

• 论 著 •

老年 2 型糖尿病并发脑梗死患者血清 cLDL、sLOX-1 水平与颈动脉狭窄及短期预后的关系*

杨滨泽,王爱明,李 飞,倪智妍

辽宁省铁岭市中心医院神经内科一病房,辽宁铁岭 112000

摘 要:**目的** 探讨老年 2 型糖尿病并发脑梗死(DMCI)患者血清氨基甲酰化低密度脂蛋白(cLDL)、可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(sLOX-1)水平变化以及与颈动脉狭窄和短期预后的关系。**方法** 选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月该院收治的老年 DMCI 患者 104 例作为 DMCI 组,单纯 2 型糖尿病患者 103 例作为 DM 组,另外选择 100 例健康对照者作为对照组。根据不同颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)、颈动脉狭窄程度以及预后情况对 DMCI 患者进行亚组分组。采用夹心酶联免疫吸附试验测定血清 cLDL、sLOX-1 的水平。**结果** DMCI 组患者血清 cLDL、sLOX-1 水平高于对照组和 DM 组($P<0.05$)。DMCI 组患者中血清 cLDL、sLOX-1 水平与低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关($r=0.472, 0.548, P<0.001$)。随着颈动脉狭窄程度和 CIMT 的增加,血清 cLDL、sLOX-1 水平逐渐上升($P<0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组血清 cLDL、sLOX-1 水平显著上升($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示,血清 cLDL、sLOX-1 预测 DMCI 患者颈动脉狭窄的曲线下面积(AUC)为 0.901(0.844~0.958)、0.861(0.787~0.936);预测短期预后的 AUC 为 0.640(0.534~0.746)、0.685(0.583~0.787)。**结论** 血清 cLDL、sLOX-1 水平升高与 DMCI 患者颈动脉狭窄和短期预后不良显著相关,检测血清 cLDL、sLOX-1 水平有望成为评价 DMCI 患者颈动脉狭窄程度和短期预后的生物标志物。

关键词: 2 型糖尿病并发脑梗死; 氨基甲酰化低密度脂蛋白; 可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 颈动脉狭窄; 短期预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.013

中图法分类号:R743.1

文章编号:1673-4130(2022)06-0695-06

文献标志码:A

Relationship between serum cLDL, sLOX-1 levels and carotid artery stenosis and short-term prognosis in elderly patients with type 2 diabetes complicated with cerebral infarction*

YANG Binze, WANG Aiming, LI Fei, NI Zhiyan

First Neurology Ward, Tieling Central Hospital, Tieling, Liaoning 112000, China

Abstract: Objective To study the relationship between serum carbamylated low-density lipoprotein (cLDL), soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) levels and carotid artery stenosis and short-term prognosis in elderly patients with type 2 diabetes complicated with cerebral infarction (DMCI). **Methods** From April 2018 to October 2020, 104 patients with DMCI were selected as the DMCI group, and 103 patients with the simple type 2 diabetes group were selected as the DM group. In addition, 100 healthy controls were selected as the control group. And according to different carotid intima-media thickness (CIMT), the degree of carotid artery stenosis and prognosis, DMCI patients were divided into sub-groups. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the serum levels of cLDL and sLOX-1. **Results** The serum cLDL, sLOX-1 levels in DMCI group were significantly higher than those in the control group and DM group ($P<0.05$). In the DMCI group, serum cLDL and sLOX-1 levels were positively correlated with low density lipoprotein cholesterol levels ($r=0.472, 0.548, P<0.001$). With the increase of carotid artery stenosis and CIMT, serum cLDL and sLOX-1 levels gradually increased ($P<0.05$). Compared with the good prognosis subgroup, the serum cLDL and sLOX-1 levels in the poor prognosis subgroup increased significantly ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve showed that the area under the curve (AUC) of

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20170540193)。

作者简介:杨滨泽,女,主治医师,主要从事神经内科疾病方面的研究。

本文引用格式:杨滨泽,王爱明,李飞,等.老年 2 型糖尿病并发脑梗死患者血清 cLDL、sLOX-1 水平与颈动脉狭窄及短期预后的关系[J].

serum cLDL and sLOX-1 predicting carotid artery stenosis in DMCI patients was 0.901 (0.844–0.958) and 0.861 (0.787–0.936). The AUC for predicting short-term prognosis was 0.640 (0.534–0.746) and 0.685 (0.583–0.787). **Conclusion** Elevated serum levels of cLDL and sLOX-1 were significantly associated with the carotid artery stenosis and poor short-term prognosis in patients with DMCI. Detection of serum levels of cLDL and sLOX-1 may be biological indicators for predicting the carotid artery stenosis and short-term prognosis in patients with DMCI.

Key words: type 2 diabetes complicated with cerebral infarction; carbamylated low-density lipoprotein; soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; carotid artery stenosis; short-term prognosis

糖尿病是发生脑梗死的独立危险因素,该病与严重的代谢功能障碍及动脉粥样硬化风险增加有关^[1]。因此,及时发现和控制大血管病变对预防和治疗糖尿病并发脑梗死(DMCI)具有重要意义。颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)的变化反映了动脉粥样硬化的严重程度^[2],对动脉粥样硬化的诊断具有重要意义。据报道,修饰低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)对内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化形成的早期关键事件,其中氨基酰化低密度脂蛋白(cLDL)不仅可引起人内皮祖细胞凋亡和加速衰老,还能刺激细胞黏附分子的表达和血管平滑肌细胞的增殖,这些不利的生物学效应多是由许多清道夫受体介导的,例如凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1(LOX-1)^[3]。可溶性 LOX-1(sLOX-1)最近被认为是 LOX-1 膜近端胞外区蛋白裂解的产物,在冠心病或脑梗死患者中普遍升高^[4]。然而关于上述因子与 DMCI 的关系尚不清楚,故本研究拟分析老年 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 水平变化以及与颈动脉狭窄和短期预后的关系,从而探索其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究是一项单中心前瞻性队列研究。共选取 2018 年 4 月至 2020 年 10 月本院收治的 DMCI 患者 104 例为 DMCI 组,其中男 65 例,女 39 例;年龄 60~89 岁,中位年龄 69 岁。选择单纯 2 型糖尿病患者 103 例为 DM 组,其中男 58 例,女 45 例;年龄 60~88 岁,中位年龄 69 岁。另外选择在同时期接受体检的 100 例健康者作为对照组,其中男 60 例,女 40 例;年龄 60~89 岁,中位年龄 71.5 岁。所有参与者均被告知并签署了知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准。纳入标准:DMCI 组和 DM 组的患者符合文献[5]中关于 2 型糖尿病的诊断标准;DMCI 组患者同时还符合文献[6]关于脑梗死的诊断标准,并经头颅多普勒超声、MRI 或 CT 确诊;年龄≥60 岁,有完整的临床资料。排除标准:合并严重肝肾功能不全、心源性脑梗死、心力衰竭、甲状腺功能不全、糖尿病肾病、自身免疫性疾病、严重感染或恶性肿瘤者;有认知障碍或精神疾病者;有 1 个月以上服用免疫抑制剂或抗炎药物者。纳入和排除标准适用于 DMCI 组和 DM 组,且 DM 组和 DMCI 组患者日常均口服降糖药物控制血糖,同时严格控制饮食。对照组

人群排除任何血糖、血生化指标异常者。

1.2 方法

1.2.1 血清 cLDL^[3,7]、sLOX-1 水平的检测 在禁食>8 h 后,采集受试者的空腹静脉全血标本 5 mL,4 ℃ 环境下,以 10 cm 为半径,1 450×g 离心 15 min 后取上清液保存在-80 ℃ 环境下。采用夹心酶联免疫吸附试验测定血清 cLDL、sLOX-1 水平。其中 sLOX-1 使用市售试剂盒(上海江莱生物)进行检测,变异系数<10%。而血清 cLDL 水平检测是利用兔抗人 cLDL 多克隆抗体(美国 Biodesign 公司)作为捕获抗体、山羊抗兔 ApoB-辣根过氧化物酶抗体(美国 Biodesign 公司)作为二级抗体建立夹心酶联免疫方法完成的。将 100 μL 兔抗人 cLDL 多克隆抗体(2.5 μg/mL)在碳酸氢盐缓冲液(pH=9.6)中 4 ℃ 包被过夜。次日采用 0.1% Tween20 清洗 5 次,然后用 5% BSA/PBS 非特异性结合缓冲液在室温下封闭 2 h。每孔加入 100 μL 梯度稀释的标准品(美国 Biomedical Technologies 公司)或 1:10 稀释后的血清样本,室温孵育 2 h。洗涤 5 次后,每孔加入 100 μL 稀释后的二级抗体(1:1 000 稀释),室温孵育 1 h。洗涤 5 次后,每孔加入 100 μL 3,3',5,5'-四甲基联苯胺底物(美国 Pierce 公司)反应 20 min,然后每孔加入 50 μL H₂SO₄ 终止反应液(2 mmol/L)。根据标准品梯度浓度和在 450 nm 处的吸光度 A 值绘制标准曲线,并计算血清样本中 cLDL 水平。

1.2.2 其他血生化指标检测 收集临床资料、空腹静脉血和尿液标本。采用 Beckman Coulter AU480 生化分析仪和酶法测定血浆空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)。采用聚乙二醇修饰酶和 α-环糊精直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。采用 Friedewald 方程计算 LDL-C。采用免疫浊度抑制法测定全血糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。采用 Jaffe 法测定血肌酐(SCr)。

1.2.3 颈动脉狭窄程度评估 DMCI 组患者采集血样后 24 h 内完成颈动脉彩色多普勒超声检查,采用飞利浦 E33 彩色多普勒超声诊断仪检测 CIMT。所有研究对象都由同一个医生检查。受检者躺下休息 15 min 后,将颈部完全暴露在外。在 7.5 MHz 频率下依次检测总颈动脉、颈内动脉和颈动脉分叉。颈动脉分

叉前后 1 cm 测量管腔内膜与中膜、外膜的垂直距离, 计算 CIMT 值。测量 3 次, 得到平均值。根据 CIMT 值将患者分为正常组($0.5\text{ mm}\leq\text{CIMT}<1.0\text{ mm}$)、增厚组($1.0\text{ mm}\leq\text{CIMT}<1.5\text{ mm}$)、斑块组($\text{CIMT}\geq 1.5\text{ mm}$)。另外根据颈动脉狭窄程度, 分为无狭窄组(颈动脉内径无变化)、轻/中度狭窄组(颈动脉内径缩小程度 $<70\%$)、重度狭窄/完全闭塞组(颈动脉内径缩小程度 $\geq 70\%$)。

1.2.4 短期预后评价 DMCI 组患者均完成 90 d 随访, 根据改良 Rankin 量表(mRS)评分, 将 DMCI 患者分为预后良好组(mRS <3 分, 即完全无症状, 或者有轻微症状但日常生活可自理)和预后不良组(mRS ≥ 3 分, 即中重度残疾, 日常生活部分需要/完全依赖别人的帮助)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件包对数据进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组

间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验; 非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或者 Kruskal-Wallis 检验。采用 Pearson 或 Spearman 法分析各指标相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 cLDL、sLOX-1 水平对 DMCI 患者颈动脉狭窄或短期预后不良的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组临床资料比较 与对照组比较, DM 组和 DMCI 组 FBG、hs-CRP、LDL-C 水平显著升高($P<0.05$); 此外, 与 DM 组比较, DMCI 组患者糖尿病平均病程、FBG、hs-CRP、LDL-C、HbA1c 水平亦显著升高, 而 HDL-C 水平则显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。其余指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组研究对象临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 [岁, $M(P_{75}, P_{25})$]	男性 [<i>n</i> (%)]	体质量指数 [$\text{kg}/\text{m}^2, M(P_{75}, P_{25})$]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	冠心病 [<i>n</i> (%)]	心律不齐 [<i>n</i> (%)]
对照组	100	71.50(65.00, 79.75)	60(60.0)	24.19(21.78, 25.77)	20(20.0)	21(21.0)	—	—
DM 组	103	69.00(65.00, 77.00)	58(56.31)	24.32(22.31, 26.15)	24(23.30)	23(22.33)	30(29.13)	43(41.75)
DMCI 组	104	69.00(64.25, 76.00)	65(62.50)	24.19(21.78, 25.77)	30(28.85)	20(19.23)	39(37.50)	56(53.85)
$Z/\chi^2/F$		2.669	0.833	0.251	2.235	1.982	1.633	3.036
<i>P</i>		0.263	0.659	0.882	0.327	0.371	0.201	0.082

组别	<i>n</i>	高血压 [<i>n</i> (%)]	高脂血症 [<i>n</i> (%)]	他汀类药物 使用史[<i>n</i> (%)]	糖尿病病程 [年, $M(P_{75}, P_{25})$]	FBG [$\text{mmol}/\text{L}, M(P_{75}, P_{25})$]	SCr [$\mu\text{mol}/\text{L}, M(P_{75}, P_{25})$]
对照组	100	—	—	—	—	5.22(4.45, 7.09)	120.84(89.39, 144.42)
DM 组	103	68(66.02)	21(20.39)	31(30.10)	8.0(4.0, 14.0)	6.26(5.18, 7.87) ^a	124.79(96.27, 145.83)
DMCI 组	104	78(75.00)	22(21.15)	21(20.19)	9.0(6.0, 14.0)	6.92(4.94, 9.13) ^{ab}	112.41(88.75, 148.56)
$Z/\chi^2/F$		2.008	0.018	1.559	—2.239	15.788	1.303
<i>P</i>		0.157	0.892	0.212	0.025	<0.001	0.116

组别	<i>n</i>	hs-CRP[$\mu\text{g}/\text{mL}, M(P_{75}, P_{25})$]	HDL-C[$\text{mmol}/\text{L}, M(P_{75}, P_{25})$]	LDL-C[$\text{mmol}/\text{L}, M(P_{75}, P_{25})$]	TC($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	TG[$\text{mmol}/\text{L}, M(P_{75}, P_{25})$]	HbA1c [% , $M(P_{75}, P_{25})$]
对照组	100	0.96(0.86, 1.16)	1.14(0.97, 1.33)	2.61(1.97, 3.36)	4.34 $\pm$ 1.18	1.49(1.27, 1.77)	9.83(8.82, 10.73)
DM 组	103	2.36(1.20, 3.32) ^a	1.09(0.88, 1.29)	3.17(1.92, 3.76) ^a	4.46 $\pm$ 1.15	1.49(1.20, 1.95)	9.79(8.25, 11.23)
DMCI 组	104	4.02(2.23, 6.06) ^{ab}	0.95(0.85, 1.14) ^b	3.43(2.69, 4.78) ^{ab}	4.39 $\pm$ 1.38	1.63(1.28, 2.20)	10.44(8.57, 13.87) ^b
$Z/\chi^2/F$		130.306	25.554	20.873	0.207	3.376	8.594
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.713	0.185	0.014

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 DM 组比较, ^b $P<0.05$; — 表示该项无数据。

2.2 3 组血清 cLDL、sLOX-1 水平比较 与对照组比较, DMCI 组血清 cLDL、sLOX-1 及 DM 组 sLOX-1 水平显著上升, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 DM 组比较, DMCI 组血清 cLDL、sLOX-1 水平显著上升, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 DMCI 组患者血清 cLDL、sLOX-1 水平与糖尿

病病程及其他生化指标的关系 Pearson 相关分析显示, 血清 cLDL 水平与血清 sLOX-1 水平呈正相关($r=0.605, P<0.001$), 血清 cLDL、sLOX-1 水平均与 LDL-C 水平呈正相关($r=0.472, 0.548, P<0.001$)。见表 3。

2.4 DMCI 组患者血清 cLDL、sLOX-1 水平与颈动

脉狭窄程度、CIMT 值的关系 根据颈动脉狭窄程度,将 DMCI 患者分为无狭窄组($n=42$)、轻中度狭窄组($n=50$)、重度狭窄/完全闭塞组($n=12$),3 组间血清 cLDL、sLOX-1 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 等级相关分析显示,血清 cLDL、sLOX-1 水平与颈动脉狭窄程度呈正相关($r=0.782、0.730, P<0.001$)。根据 CIMT 值将患者分为正常组($n=34$)、增厚组($n=23$)、斑块组($n=47$),3 组间血清 cLDL、sLOX-1 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$);相关分析显示,血清 cLDL、sLOX-1 水平与 CIMT 值呈正相关($r=0.850、0.669, P<$

0.001)。见表 4、表 5。

表 2 3 组血清 cLDL、sLOX-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]			
组别	<i>n</i>	cLDL(mg/mL)	sLOX-1(pg/mL)
对照组	100	165.69(99.99,243.97)	98.18(57.85,129.08)
DM 组	103	181.64(109.55,264.77)	170.22(118.96,247.10) ^a
DMCI 组	104	279.61(193.11,425.74) ^{ab}	219.48(149.77,327.22) ^{ab}
<i>Z</i>		48.332	108.246
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 与各指标的相关性

变量	统计量	糖尿病病程	FBG	hs-CRP	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HbA1c
cLDL	<i>r</i>	0.008	-0.003	-0.104	0.038	0.472	0.075	0.015	0.021
	<i>P</i>	0.935	0.974	0.294	0.699	<0.001	0.449	0.881	0.836
sLOX-1	<i>r</i>	-0.029	-0.082	0.039	-0.066	0.548	-0.027	-0.147	-0.071
	<i>P</i>	0.767	0.410	0.692	0.508	<0.001	0.784	0.137	0.474

表 4 不同颈动脉狭窄程度的 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	cLDL(mg/mL)	sLOX-1(pg/mL)
无狭窄组	42	182.96(155.10,236.63)	146.91(123.20,180.15)
轻中度狭窄组	50	355.63(277.58,445.76) [*]	264.53(216.47,334.20) [*]
重度狭窄/完全闭塞组	12	591.81(471.30,715.23) ^{*#}	526.79(450.58,626.52) ^{*#}
<i>Z</i>		63.036	55.296
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与无狭窄组比较,^{*} $P<0.05$;与轻中度狭窄组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 5 不同 CIMT 值的 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	cLDL(mg/mL)	sLOX-1(pg/mL)
正常组	34	175.63(156.84,224.90)	142.23(115.45,170.72)
增厚组	23	233.90(203.55,274.83) [▲]	225.33(214.75,310.91) [▲]
斑块组	47	440.87(358.76,566.27) ^{▲△}	320.94(231.36,450.43) ^{▲△}
<i>Z</i>		78.346	50.039
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与正常组比较,[▲] $P<0.05$;与增厚组比较,[△] $P<0.05$ 。

表 7 血清 cLDL、sLOX-1 水平对 DMCI 患者颈动脉狭窄和短期预后的诊断效能

项目	指标	截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
颈动脉狭窄	cLDL	315.75 mg/mL	0.901(0.844~0.958)	73.8	100.0	0.738	<0.001
	sLOX-1	199.94 pg/mL	0.861(0.787~0.936)	83.1	82.1	0.651	<0.001
短期预后	cLDL	279.61 mg/mL	0.640(0.534~0.746)	61.5	61.5	0.231	0.014
	sLOX-1	300.80 pg/mL	0.685(0.583~0.787)	46.2	84.6	0.308	0.001

3 讨 论

糖尿病是以内环境代谢紊乱作为病理特征的疾

2.5 DMCI 组患者血清 cLDL、sLOX-1 水平与近期预后的关系 根据 mRS 评分,将 DMCI 患者分为预后良好组($n=52$)与预后不良组($n=52$),结果显示,预后不良组 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.6 血清 cLDL、sLOX-1 水平对 DMCI 患者颈动脉狭窄、短期预后的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 cLDL、sLOX-1 预测 DMCI 患者颈动脉狭窄的曲线下面积(AUC)为 0.901(95%CI:0.844~0.958)、0.861(95%CI:0.787~0.936);预测短期预后的 AUC 为 0.640(95%CI:0.534~0.746)、0.685(95%CI:0.583~0.787)。见表 7。

表 6 不同近期预后的 DMCI 患者血清 cLDL、sLOX-1 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	cLDL(mg/mL)	sLOX-1(pg/mL)
预后良好组	52	245.93(170.44,374.49)	189.83(143.80,266.25)
预后不良组	52	335.38(215.92,508.46)	274.50(177.88,446.30)
<i>Z</i>		-2.457	-3.257
<i>P</i>		0.014	0.001

病,是脑梗死的独立危险因素,研究显示,约 1/5 的脑梗死患者都患有糖尿病^[8]。脑梗死的病理基础是动

脉粥样硬化斑块的形成,导致管腔狭窄,然后是微血栓形成,最后是斑块脱落造成脑组织缺氧和缺血^[9]。本研究结果显示,血清 cLDL、sLOX-1 水平与 DMCI 患者的颈动脉狭窄程度、斑块形成和短期预后密切相关。血清 cLDL、sLOX-1 水平随着颈动脉狭窄程度的增加以及 CIMT 值的增加而增加,同时在 DMCI 预后不良的患者中血清 cLDL、sLOX-1 水平显著上升。ROC 曲线分析显示,血清 cLDL、sLOX-1 水平对于颈动脉狭窄和短期预后具有一定的诊断价值。

氨基甲酰化是一种翻译后修饰,在尿毒症、动脉粥样硬化等疾病中发生。LDL 是氨基甲酰化的目标。cLDL 具有增加炎症和致动脉粥样硬化的可能性。氨基甲酰化主要有两种途径,一种是尿素在水溶液中分解为氢酸(氢酸盐),另一种是通过髓过氧化物酶(MPO)催化成硫氢酸盐。人类所有的蛋白质在理论上都有发生氨基甲酰化的可能性,但其可能受到氨基酸的数量和可及性以及蛋白质的寿命等参数的影响。在人类动脉粥样硬化斑块中富含氨基甲酰化蛋白^[10]。据报道,氨基甲酰化是慢性肾病患者发生心血管事件的关键因素之一,且在患有心血管疾病的慢性肾病患者中 cLDL 显著升高,在接受血液透析的糖尿病患者中,血清氨基甲酰化蛋白与不良心血管事件的发生密切相关^[11]。cLDL 在人类内皮祖细胞中引起氧化应激和线粒体损伤,并产生活性氧,活性氧的产生降低了内皮源性 NO 的利用度,此外氢酸盐以时间和浓度依赖的方式抑制内皮一氧化氮合酶的表达。NO 生物利用度的降低是内皮功能受损的标志。有研究表明,cLDL 诱导的自噬可能是动脉粥样硬化的潜在机制^[12]。另一项基础研究表明,cLDL 单独通过 L6 大鼠肌肉细胞中胰岛素受体底物-1 的 NO 介导的酪氨酸硝化减弱葡萄糖摄取,并表明 cLDL 可能参与 2 型糖尿病的发病机制^[13]。与天然 LDL 比较,cLDL 在循环系统中的清除率相对较低,巨噬细胞清道夫受体识别 cLDL,从而促进胆固醇沉积以及巨噬细胞、泡沫细胞的形成,此外,cLDL 促进单核细胞与内皮细胞的黏附和诱导内皮细胞的凋亡^[14]。cLDL 的增加会损害内皮功能,从而增加心血管风险。这也是在本研究中发现的发生脑梗死的患者血清 cLDL 水平显著升高的原因。

LOX-1 是主要存在于血管内皮细胞中的清道夫受体,其通过内皮摄取氧化低密度脂蛋白和电负性 LDL 诱导促动脉粥样硬化信号和斑块形成来促进内皮功能障碍,从而促进动脉粥样硬化斑块的形成、进展以及不稳定脱落等过程,最终发生心血管不良事件^[15]。研究发现,LOX-1 在破裂夹层内膜外的肥厚性介质中显著表达,在急性脑出血或者脑卒中患者中循环 sLOX-1 的水平显著增加^[16]。提示血清 sLOX-1 水平与心脑血管疾病的进展有关。SPEER 等^[17]证实 cLDL 通过 LOX-1 激活导致 p38-MAPK 和 NADPH-

氧化酶激活、eNOS 解偶联、内皮 ROS 生成增加、NO 生物利用度降低以及最终内皮依赖性血管舒张功能受损而诱导内皮功能障碍。HOLY 等^[18]在小鼠模型中证实 cLDL 通过激活 LOX-1 受体在血管细胞和血小板中诱导血栓前效应,并增强体内血栓形成。而血栓和动脉粥样硬化是血管疾病发生的重要原因。本研究结果也显示,在 DMCI 患者血清中 cLDL、sLOX-1 水平显著增加,同时随着颈动脉狭窄程度以及 CIMT 值的增加而增加($P < 0.05$)。提示血清 cLDL、sLOX-1 水平与 DMCI 患者颈动脉粥样硬化密切相关。此外,血清 cLDL、sLOX-1 水平还与 LDL-C 水平呈正相关($P < 0.05$)。已有研究显示,LDL-C 水平增加与动脉粥样硬化性脑梗死患者的预后密切相关^[19]。这可能是本研究中部分患者发生预后不良的原因。STANKOVA 等^[20]也证明 cLDL 和 sLOX-1 可作为诊断糖尿病并发症的标志物。这与本研究结果一致,血清 cLDL、sLOX-1 具有预测 DMCI 患者短期预后的价值。

综上所述,血清 cLDL、sLOX-1 水平升高与 DMCI 患者颈动脉狭窄和短期预后不良显著相关,检测血清 cLDL、sLOX-1 水平有望成为评价 DMCI 患者颈动脉狭窄程度和短期预后的生物标志物。

参考文献

- [1] 刘震,徐小红.老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清 miR-126、GF-1 表达水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J].热带医学杂志,2020,20(11):1505-1509.
- [2] YANG C W, GUO Y C, LI C I, et al. Subclinical Atherosclerosis Markers of Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Plaques, Carotid Stenosis, and Mortality in Community-Dwelling Adults [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(13):4745.
- [3] STANKOVA T, DELCHEVA G, MANEVA A, et al. Serum Levels of Carbamylated LDL and Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(8):493.
- [4] ZHAO Z W, XU Y W, LI S M, et al. Higher serum lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in patients with stable coronary artery disease is associated with major adverse cardiovascular events: a multicenter pilot study[J]. Biochem Med (Zagreb), 2019, 29(1):010705.
- [5] 吴航, 孙子林. 着眼糖尿病并发症, 降糖与减肥并重: 2017 年版 AACE/ACE2 型糖尿病综合管理方案共识声明解读[J]. 中国全科医学, 2017, 20(21):2555-2560.
- [6] 吴川杰, 宋海庆.《2018ASA/AHA 急性缺血性脑卒中患者早期管理指南》更新解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(14):1639-1644.
- [7] SHIU S W M, XIAO S M, WANG Y, et al. Carbamylation of LDL and its relationship with myeloperoxidase in

- Type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Science*, 2014, 126(2):175-181.
- [8] JIANG C, WANG T, MA Z, et al. Effectiveness of Fuyuan Xingnao Decoction for patients with diabetes mellitus combined cerebral infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e17273.
 - [9] DAI Z, JIAO Y, FAN Q, et al. Homocysteine, interleukin-1 β , and fasting blood glucose levels as prognostic markers for diabetes mellitus complicated with cerebral infarction and correlated with carotid intima-media thickness[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):1167-1174.
 - [10] LUCCHINO B, LEOPIZZI M, COLASANTI T, et al. FRI0376 effect of carbamylated low-density lipoproteins on bone cells homeostasis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(Suppl 1):784-785.
 - [11] BADAR A, ARIF Z, ALAM K. Role of Carbamylated Biomolecules in Human Diseases[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(4):267-275.
 - [12] BOSE C, SHAH S V, KARADUTA O K, et al. Carbamylated Low-Density Lipoprotein (cLDL)-Mediated Induction of Autophagy and Its Role in Endothelial Cell Injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0165576.
 - [13] CHOI H J, LEE K J, HWANG E A, et al. Carbamylated low-density lipoprotein attenuates glucose uptake via a nitric oxide-mediated pathway in rat L6 skeletal muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1342-1346.
 - [14] VERBRUGGE F H, TANG W H, HAZEN S L. Protein carbamylation and cardiovascular disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3):474-478.
 - [15] 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.
 - [16] 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.
 - [17] SPEER T, OWALA F O, HOLY E W, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces endothelial dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2014, 43(35):3021-3032.
 - [18] HOLY E W, AKHMEDOV A, SPEER T, et al. Carbamylated Low-Density Lipoproteins Induce a Prothrombotic State Via LOX-1: Impact on Arterial Thrombus Formation In Vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15):1664-1676.
 - [19] 刘秦, 方勇涛, 李少明. 非高密度脂蛋白胆固醇水平对动脉硬化性脑梗死患者预后的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(4):342-344.
 - [20] STANKOVA T R, DELCHEVA G T, MANEVA A I, et al. Serum Levels of Carbamylated LDL, Nitrotyrosine and Soluble Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2019, 61(3):419-425.
- (收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-11-11)
-
- (上接第 694 页)
- [7] TITULAER M J, MCCracken L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2):157-165.
 - [8] REGAN M C, ROMERO-HERNANDEZ A, FURUKAWA H. A structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2015, 33:68-75.
 - [9] ZHANG L, LU Y, XU L, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with accompanying ovarian teratoma in female patients from East China: Clinical features, treatment, and prognostic outcomes[J]. *Seizure*, 2020, 75:55-62.
 - [10] STANCIU G D, BILD V, ABABEI D C, et al. Relevance of Surface Neuronal Protein Autoantibodies as Biomarkers in Seizure-Associated Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4529.
 - [11] 任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 等. 不明病因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2):119-122.
 - [12] LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, DALMAU J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. *Neurology*, 2011, 77(2):179-189.
 - [13] VAN SONDEREN A, SCHREURS M W, WIRTZ P W, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10):970-974.
 - [14] VAN SONDEREN A, THIJS R D, COENDERS E C, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87(14):1449-1456.
 - [15] ARINO H, ARMANGUE T, PETIT-PEDROL M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome[J]. *Neurology*, 2016, 87(8):759-765.
 - [16] REIBER H, PETER J B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 184(2):101-122.
 - [17] 陈柯霖, 张雪, 李国歌, 等. 脑脊液寡克隆区带及鞘内 IgG 合成相关指标分析在多发性硬化症诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(23):2873-2875.
 - [18] 李瑞红. 格林-巴利综合征患者临床特征和脑脊液免疫指标的回顾性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- (收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-11-28)