

内皮糖萼脱落物在急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者的表达价值*

朱倩倩¹ 吕晶¹ 李敬¹

[摘要] **目的:**探讨内皮糖萼(endothelial glycocalyx,EG)脱落物在急性一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning,DEACMP)患者的表达价值。**方法:**选取 2020 年 8 月—2022 年 11 月河北医科大学哈励逊国际和平医院收治的急性重度一氧化碳中毒(acute severe carbon monoxide poisoning, ASCOP)患者 132 例,根据 60 d 后有无发生 DEACMP 分为预后良好组 97 例和预后不良组 35 例。分别在入院后 3 d、14 d,检测内皮素-1(edothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)和多配体聚糖-1(Syndecan-1)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸类肝素(heparan sulfate, HS)。急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评价患者病情。**结果:**两组患者性别、年龄、体质量、中毒至就诊时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),昏迷时间和入院后 3 d APACHE II 评分比较,预后不良组高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。入院后 3 d、14 d,预后不良组 TM、ET-1、Syndecan-1、HA、HS 高于预后良好组,NO 低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组,入院后 14 d, TM、ET-1、Syndecan-1、HA、HS 低于入院后 3 d, NO 高于入院后 3 d,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组,入院后 14 d, TM、ET-1、Syndecan-1、HA、HS 高于入院后 3 d, NO 低于入院后 3 d,差异有统计学意义($P<0.01$)。相关性分析:ASCOP 患者 EG 脱落物 Syndecan-1、HA、HS 与 APACHE II 评分之间呈正相关($r=0.850, P=0.001; r=0.704, P=0.007; r=0.645, P=0.017$)。采用受试者工作特征曲线结果显示,EG 脱落物对 ASCOP 患者发生 DEACMP 有一定预测价值,曲线下面积为 0.832。**结论:**血管 EG 脱落物增加,对预测发生 DEACMP 的有一定的表达价值。

[关键词] 急性一氧化碳中毒迟发性脑病;内皮糖萼;急性重度一氧化碳中毒

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.12.05

[中图分类号] R595.1 [文献标志码] A

Expression value of endothelial glycocalyx shedding in patients with acute carbon monoxide poisoning with delayed encephalopathy

ZHU Qianqian LV Jing LI Jing

(Department of Critical Care Medicine, Harrison International Peace Hospital, Hebei Medical University, Hengshui, Hebei, 053000, China)

Corresponding author: LI Jing, E-mail: hlx15028790872@sina.com

Abstract Objective: To explore the expression value of endothelial glycocalyx(EG) shedding in patients with acute carbon monoxide poisoning with delayed encephalopathy(DEACMP). **Methods:** One hundred and thirty-two patients with acute severe carbon monoxide poisoning(ASCOP) admitted to our hospital from August 2020 to November 2022 were divided into poor prognosis group (35 cases) and good prognosis group (97 cases) according to the presence of DEACMP or not 60d after onset. Endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO), thrombomodulin (TM) and multiligand glycan-1 (Syndecan-1), hyaluronic acid (HA), heparan sulfate (HS) were detected at 3 and 14 days after admission, respectively. Acute physiological function and chronic health status scoring system II (APACHE II) was used to evaluate the patient's condition. **Results:** The gender, age, body quality, and time from poisoning to visit between the two groups had no statistical differences ($P>0.05$). Coma duration and 3d APACHE II score after admission in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group and the differences were statistically significant ($P<0.05$). At 3d and 14d after admission in the poor prognosis group, TM, ET-1, Syndecan-1, HA, and HS were higher than those in the good prognosis group, and NO was lower than that in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P<0.05$). In good prognosis group, at 14d after admission, TM, ET-1, Syndecan-1, HA, HS were lower than those at 3d after admission,

*基金项目:2021 年度衡水市科学技术研究与发展计划项目(No:2021014077z)

¹河北医科大学哈励逊国际和平医院 EICU(河北衡水,053000)

通信作者:李敬, E-mail:hlx15028790872@sina.com

NO was higher than that at 3d after admission, with statistically significant differences ($P < 0.05$). In poor prognosis group, at 14d after admission, TM, ET-1, Syndecan-1, HA, and HS were higher than those at 3d after admission, NO was lower than that at 3d after admission ($P < 0.01$). In correlation analysis, Syndecan-1, HA, HS and APACHE II score had positive correlation in ASCOP patients ($r = 0.850, P = 0.001; r = 0.704, P = 0.007; r = 0.645, P = 0.017$). The results of the receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the endothelial glycocalyx shedding had some predictive value for DEACMP in patients with ASCOP, and the area under the curve was 0.832. **Conclusion:** Increased endothelial glycocalyx shedding had some expression value in predicting DEACMP.

Key words delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; endothelial glycocalyx; acute severe carbon monoxide poisoning

急性一氧化碳中毒迟发性脑病 (delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP) 是一氧化碳对中枢神经系统产生侵害的急性缺氧性疾病, 是脑损伤的特异性表现, 发生机制认可的是缺血缺氧学说、免疫炎症反应学说等^[1]。血管内皮功能障碍在一氧化碳中毒所致脑损伤的作用逐渐明显^[2-3]。一氧化碳中毒直接损伤血管内皮细胞, 内皮糖萼 (endothelial glycocalyx, EG) 是内皮细胞表面重要的功能层, 通过诱导一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的释放、调节血管通透性、减轻炎症反应来维护内皮细胞的功能完整^[4]。多配体聚糖-1 (Syndecan-1)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、硫酸类肝素 (heparan sulfate, HS) 是 EG 的脱落物。Syndecan-1 是 EG 的核心蛋白, 而 HA、HS 是侧链成分, 均存在于血管内皮表面^[5]。本研究通过观察 EG 脱落物在 DEACMP 患者体内的水平, 探讨其对 DEACMP 患者的保护作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 8 月—2022 年 11 月河北医科大学哈励逊国际和平医院收治的急性重度一氧化碳中毒 (acute severe carbon monoxide poisoning, ASCOP) 患者 132 例。其中, 男 70 例, 女 62 例; 年龄 56~75 岁, 平均 (67.76 ± 6.18) 岁。根据患者 60 d 后有无发生 DEACMP 分为预后良好组 (97 例) 和预后不良组 (35 例)。本研究已获得我院医学伦理委员会审核批准 (No: 2020-3-008)。患者及其家属对于本研究内容知情并同意, 均签署知情同意书。

入选标准: 有吸入较高浓度一氧化碳接触史和急性发生的中枢神经损害的症状和体征; 排除标准: 近期急性感染、慢性阻塞性肺病、糖尿病、脑血管疾病、严重肝肾功能不全者及其他中毒性疾病。

1.2 观察指标

入院后均予以吸氧、高压氧、降颅压、营养脑细胞及对症处理。分别在入院后 3 d、14 d, 抽取外周静脉血 3 mL, 采用 ELISA 法检测内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、NO 和 Syndecan-1、HA、HS 及血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)。采用急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评价患者病情。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 符合正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率或频率表示, 比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析, 分析 EG 脱落物与 APACHE II 的相关性。采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 对 ASCOP 患者发生 DEACMP 进行预后的预测, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后良好组和预后不良组临床资料比较

两组患者性别、年龄、体质量、中毒至就诊时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 预后不良组昏迷时间和入院后 3 d APACHE II 评分均高于预后良好组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 预后良好组和预后不良组临床资料的比较

项目			$\bar{X} \pm S$	
	预后良好组 (97 例)	预后不良组 (35 例)	检验值	P
女性/例 (%)	49 (50.51)	13 (37.14)	1.847	0.123
年龄/岁	66.67 ± 6.32	70.25 ± 6.85	0.976	0.350
体重/kg	70.44 ± 5.15	67.25 ± 6.27	1.267	0.231
中毒至就诊时间/h	13.76 ± 4.48	15.21 ± 5.83	1.330	0.211
昏迷时间/h	17.42 ± 3.56	26.36 ± 4.52	5.696	0.001
APACHE II 评分 (入院后 3 d)/分	16.89 ± 4.33	23.51 ± 6.27	6.268	0.001

2.2 预后良好组和预后不良组内皮功能的比较。

入院后 3 d、14 d, 预后不良组 TM、ET-1 高于预后良好组, NO 低于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。预后良好组入院后 14 d TM、

ET-1 低于入院后 3 d, NO 高于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预后不良组入院后 14 d TM、ET-1 高于入院后 3 d, NO 低于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 预后良好组和预后不良组内皮功能的比较

项目	预后良好组(97 例)	预后不良组(35 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
TM/($\mu\text{g/L}$)				$\bar{X} \pm S$
入院后 3 d	14.82 \pm 3.50	17.15 \pm 4.75	6.713	0.001
入院后 14 d	9.52 \pm 2.47 ¹⁾	22.34 \pm 5.29 ¹⁾	15.428	0.001
ET-1/(ng/L)				
入院后 3 d	36.24 \pm 6.30	41.28 \pm 8.57	5.410	0.001
入院后 14 d	30.73 \pm 7.84 ¹⁾	55.39 \pm 9.13 ¹⁾	18.681	0.001
NO/($\mu\text{mol/L}$)				
入院后 3 d	53.77 \pm 6.12	45.43 \pm 8.38 ¹⁾	5.970	0.001
入院后 14 d	61.65 \pm 7.34 ¹⁾	40.05 \pm 9.62 ¹⁾	16.273	0.001

与入院后 3 d 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 预后良好组和预后不良组 EG 脱落物的比较

入院后 3 d、14 d, 预后不良组 Syndecan-1、HA、HS 高于预后良好组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。预后良好组入院后 14 d Syn-

can-1、HA、HS 低于入院后 3 d, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预后不良组入院后 14 d Syndecan-1、HA、HS、ET-1 高于入院后 3 d, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组 EG 脱落物的比较

项目	预后良好组(97 例)	预后不良组(35 例)	<i>t</i>	<i>P</i>
Syndecan-1/($\mu\text{g/L}$)				$\bar{X} \pm S$
入院后 3 d	21.53 \pm 4.54	28.28 \pm 6.16	5.175	0.001
入院后 14 d	16.69 \pm 5.78 ¹⁾	47.58 \pm 11.45 ¹⁾	29.624	0.001
HA/($\mu\text{g/L}$)				
入院后 3 d	19.32 \pm 3.02	24.54 \pm 4.36 ¹⁾	0.015	0.001
入院后 14 d	13.58 \pm 12.16 ¹⁾	40.23 \pm 11.84 ¹⁾	23.017	0.001
HS/($\mu\text{g/L}$)				
入院后 3 d	25.37 \pm 6.42	31.13 \pm 8.06 ¹⁾	4.548	0.001
入院后 14 d	20.50 \pm 7.39 ¹⁾	44.72 \pm 9.21 ¹⁾	24.809	0.001

与入院后 3 d 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 EG 脱落物与 APACHE II 的相关性分析

ASCOP 患者 EG 脱落物 Syndecan-1、HA、HS 与 APACHE II 评分之间呈正相关 ($r = 0.850, P = 0.001; r = 0.704, P = 0.007; r = 0.645, P = 0.017$)。即 ASCOP 患者 APACHE II 评分越高, 患者 EG 脱落越显著。

2.5 ROC 曲线分析

采用 ROC 结果显示, EG 脱落物 Syndecan-1、HA、HS 联合检测对 ASCOP 患者发生 DEACMP 的预测: 灵敏度 85.1%, 特异度 73.2% (曲线下面积: 0.832; 95% CI: 0.750 ~ 0.914, $P < 0.001$)。EG 脱落物对 ASCOP 患者发生 DEACMP 有一定

预测价值, 见图 1。

3 讨论

急性重度一氧化碳中毒经过 2~60 d 假愈期, 容易引发 DEACMP, 是影响 ASCMP 预后及致死、致死的主要因素^[6-7]。如何早期识别是改善患者预后的关键, 截至目前尚没有可靠的指标。目前多以缺血-低氧为主等多项假说, 即一氧化碳入血后与血红蛋白结合, 生成无携氧能力的碳氧血红蛋白, 造成机体组织缺氧缺血受损, 发生过度的炎症反应, 释放过度的炎性介质, 导致血管内皮细胞表面屏障破坏^[8-9]。故此, 血管内皮功能障碍在 DEACMP 的地位逐渐明显。

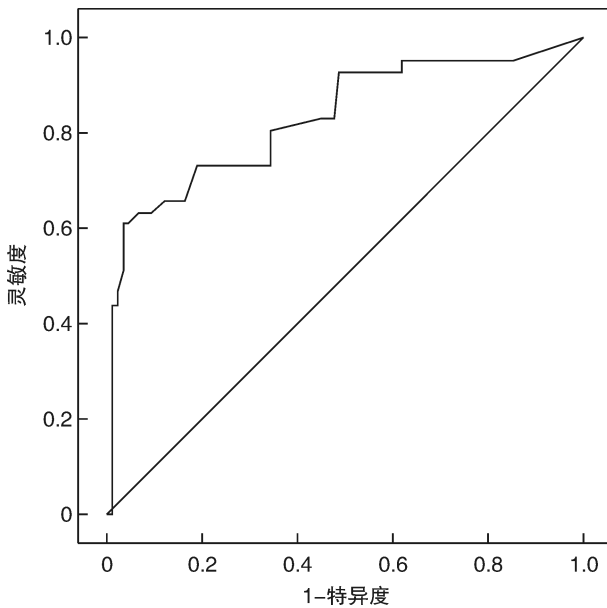


图 1 EG 脱落物对 ASCOP 患者发生 DEACMP 的 ROC

作为血管内皮功能评价指标的 ET-1 和 NO, 是 ASCMP 发生昏迷、休克以及死亡的重要因素^[10]。NO 是内皮细胞产生的主要血管舒张物质, 参与血管内皮细胞合成, 抑制血小板聚集, 对抗自由基, 保护血管内皮细胞; NO 作为血管舒张因子, 对 EG 具有一定的保护作用^[11-12]; ET-1 通过内皮素受体引起明显而持久的血管收缩效应, 导致多器官功能障碍或衰竭, 能反映血管内皮损伤程度, 当血管内皮功能受到损伤时, NO 生成减少, ET 分泌增加^[13-14]。ET-1/NO 是维持血管内皮功能平衡的重要物质。TM 属于血管内皮损伤因子, 是血管破坏及损伤的标志; 当血管内皮细胞受损后, TM 从细胞膜中脱落释放入血, 表达水平与血管内皮损伤成正比^[15]。本研究结果, 入院后 3 d、14 d, 预后不良组 TM、ET-1 高于预后良好组, NO 低于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。预后良好组, 入院后 14 d, TM、ET-1 低于入院后 3 d, NO 高于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预后不良组, 入院后 14 d, TM、ET-1 高于入院后 3 d, NO 低于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

血管 EG 是覆盖于血管内皮表面由糖蛋白、蛋白聚糖和糖胺聚糖组成的被膜屏障性结构, 具有维持内皮细胞稳定、调节血管通透性、减缓炎症损伤的作用^[16-17]。Syndecan-1、HA、HS 均是 EG 脱落物, 在急性炎症反应调控中扮演重要角色, 参与了白细胞和血管内皮细胞的相互作用、白细胞的迁移浸润、趋化因子活性调节以及血管通透性的改变和细胞水肿的形成^[18-19]。炎症反应和缺血缺氧破坏 EG 使其脱落增加, Syndecan-1、HS、HA 水平升高,

血管内皮屏障受损加重, 内皮功能障碍作为血管损伤的始动因素^[20-21]。Syndecan-1、HS、HA 水平升高是血管内皮细胞对炎症介质的应激反应, 炎症早期即出现 EG 损伤, 脱落物升高^[22-23], 同时, Syndecan-1、HS、HA 升高反过来激活 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子, 增强炎症反应, 进一步加剧内皮细胞损伤^[24-25]。本研究显示入院后 3 d、14 d, 预后不良组 Syndecan-1、HA、HS 高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。预后良好组, 入院后 14 d, Syndecan-1、HA、HS 低于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 预后不良组, 入院后 14 d, Syndecan-1、HA、HS、ET-1 高于入院后 3 d, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。ASCMP 缺血、缺氧时间长, 各种炎症因子的过度释放加重内皮细胞受损进而功能障碍, 造成脑组织的损伤, 最终介导了 DEACMP 的病理改变。相关分析显示, ASCOP 患者 Syndecan-1、HS、HA 与 APACHE II 评分之间呈正相关, APACHE II 评分被推荐用于危重症患者病情严重程度判定及预后推断, 患者病情越重, 预后越差, 其评分越高^[26]。ROC 结果显示, EG 脱落物联合检测对 ASCMP 患者发生 DEACMP 有一定的临床预测价值。其灵敏度为 85.1%, 特异度为 73.2%, 曲线下面积为 0.832。

检测 EG 降解产物水平变化来评估 DEACMP, 通过减轻血管 EG 的脱落, 保护及稳定血管内皮屏障功能为靶点, 为 DEACMP 治疗提供了新的思路, 是目前相关研究的重要方向。本研究仅为单中心研究, 期待多中心、大样本研究进一步证实其临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李晨, 梁梦琳, 张兴国. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(7): 543-546.
- [2] Zhang JJ, Bi WK, Cheng YM, et al. Early predictors of brain injury in patients with acute carbon monoxide poisoning and the neuroprotection of mild hypothermia[J]. Am J Emerg Med, 2022, 61: 18-28.
- [3] Mu C, Chen J, Guo T, et al. Potential markers for predicting delayed encephalopathy in patients with acute carbon monoxide poisoning[J]. J Clin Neurosci, 2022, 95: 129-133.
- [4] Ando T, Uzawa K, Yoshikawa T, et al. The effect of tetrastarch on the endothelial glycocalyx layer in early hemorrhagic shock using fluorescence intravital microscopy: a mouse model[J]. J Anesth, 2023, 37(1): 104-118.
- [5] Hofmann N, Zipperle J, Brettner F, et al. Effect of Coagulation Factor Concentrates on Markers of Endothelial Cell Damage in Experimental Hemorrhagic Shock[J]. Shock, 2019, 52(5): 497-505.

- [6] 李晨,王敏,梁梦琳,等. 表观扩散系数联合 C-反应蛋白对一氧化碳中毒迟发性脑病的相关性分析[J]. 中华急诊医学杂志,2023,32(3):327-331.
- [7] 冯顺易,李勇. 中重度急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析[J]. 临床急诊杂志,2021,22(12):824-827.
- [8] Nanaagas KA, Penfound SJ, Kao LW. Carbon Monoxide Toxicity[J]. Emerg Med Clin North Am,2022,40(2):283-312.
- [9] Weaver LK. Carbon monoxide poisoning[J]. Undersea Hyperb Med,2020,47(1):151-169.
- [10] Nguyen AB, Iqbal O, Block RC, et al. Prevention and treatment of atherothrombosis: Potential impact of nanotechnology [J]. Vascul Pharmacol, 2022, 148(11):107127.
- [11] Cocceani F, Kelsey L. Endothelin-1 release from the lamb ductus arteriosus; are carbon monoxide and nitric oxide regulatory agents? [J]. Life Sci, 2000, 66(26):2613-2623.
- [12] Bhattacharjee D, Mondal S, Saha A, et al. Effect of vasodilator and immunosuppressive therapy on the endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis[J]. Clin Experim Med,2023,23(3):905-915.
- [13] 唐名扬,冯健,欧登科,等. 蓝光对小鼠血压及血管内皮功能影响的研究[J]. 中国循环杂志,2021,36(7):712-717.
- [14] Abdul Y, Karakaya E, Chandran R, et al. Endothelin A receptors contribute to senescence of brain microvascular endothelial cells[J]. Canadian J Physiol Pharmacol,2022,100(12):1087-1096.
- [15] Huang X, Hu H, Sun T, et al. Plasma Endothelial Glycocalyx Components as a Potential Biomarker for Predicting the Development of Disseminated Intravascular Coagulation in Patients With Sepsis[J]. J Intensive Care Med,2021,36(11):1286-1295.
- [16] Foote CA, Soares RN, Ramirez-Perez FI, et al. Endothelial Glycocalyx[J]. Compr Physiol, 2022, 12(4):3781-3811.
- [17] Baby S, Reljic T, Villalba N, et al. Endothelial glycocalyx-associated molecules as potential serological markers for sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2023, 18(2):e0281941.
- [18] Hobbs KJ, Johnson PJ, Wiedmeyer CE, et al. Plasma syndecan-1 concentration as a biomarker for endothelial glycocalyx degradation in septic adult horses[J]. Equine Vet J,2023,55(3):456-462.
- [19] Zheng X, Machin DR. Patching up a degraded endothelial glycocalyx in sepsis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2023,325(4):H673-H674.
- [20] Lipowsky HH, Gao L, Lescanic A. Shedding of the endothelial glycocalyx in arterioles, capillaries, and venules and its effect on capillary hemodynamics during inflammation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2011,301(6):H2235-H2245.
- [21] Anand T, Reyes AA, Sjoquist MC, et al. Resuscitating the Endothelial Glycocalyx in Trauma and Hemorrhagic Shock[J]. Ann Surg Open,2023,4(3):e298.
- [22] Delgadillo LF, Lomakina EB, Kuebel J, et al. Changes in endothelial glycocalyx layer protective ability after inflammatory stimulus[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(2):C216-C224.
- [23] Patterson EK, Cepinskas G, Fraser DD. Endothelial Glycocalyx Degradation in Critical Illness and Injury [J]. Front Med(Lausanne),2022,9:898592.
- [24] 林源希,李真玉. 糖萼在脓毒症血管内皮损伤中的变化及其修复策略研究进展[J]. 解放军医学杂志,2022,47(10):1049-1056.
- [25] 马海波,杨迎春,刘晶晶,等. 右美托咪定对脑缺血再灌注损伤小鼠糖萼的影响[J]. 中国医药导报,2020,17(13):8-12,26.
- [26] Lee JS, Kim TY, Bae KS, et al. Usefulness of a modified poisoning severity score for predicting prognosis in acute carbon monoxide poisoning[J]. Am J Emerg Med,2022,51:156-162.

(收稿日期:2023-07-04)