

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.02.013

❖ 临床研究 ❖

# 各年龄段人群血清神经元特异性烯醇化酶与外周动脉硬化 的相关性分析

张小琴<sup>1</sup>, 辜建伟<sup>1</sup>, 杨云凤<sup>1</sup>, 李芸<sup>2</sup>, 刘菊华<sup>1</sup>

(川北医学院附属医院, 1. 老年科; 2 健康管理中心, 四川 南充 637000)

**【摘要】目的:** 研究各年龄段人群血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 与外周动脉硬化的相关性。**方法:** 以体检人群为研究对象, 收集一般临床资料, 采用免疫化学发光法测定血清 NSE 浓度, 通过肱-踝脉搏波传导速度 (baPWV) 评估外周动脉硬化; 根据年龄将研究人群分为 3 组: 青年组 ( $\leq 44$  岁)、中年组 (45 ~ 59 岁) 和老年组 ( $\geq 60$  岁), 评估不同年龄组血清 NSE 水平与 baPWV 及外周动脉硬化的相关性。**结果:** 共纳入 7 338 名研究对象, 青年组 2 847 例, 中年组 3 614 例, 老年组 877 例; 各年龄组中, 血清 NSE 浓度、收缩压、超敏 C 反应蛋白均为 baPWV 的独立影响因素 ( $P < 0.05$ ), 年龄越大, 血清 NSE 浓度与 baPWV 相关性越高; 各年龄组中, 血清 NSE 浓度、心率、吸烟史、高血压、糖尿病、空腹血糖、收缩压、舒张压、甘油三酯、肌酐、白细胞均为外周动脉硬化 (baPWV  $\geq 1 400$  cm/s) 的危险因素 ( $P < 0.05$ ); 青年组及中年组中, 高密度脂蛋白是外周动脉硬化的保护因素 ( $P < 0.05$ )。按 NSE 浓度四分位数进一步将各组研究人群分为 4 组, 校正分析影响外周动脉硬化的因素。结果提示, 与 Q1 组相比, 除青年组外, 中年组及老年组发生外周动脉硬化的 OR 值均随 NSE 浓度梯度递增而逐步递增 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 各年龄组人群中, baPWV 数值随血清 NSE 浓度增加而增加, NSE 是外周动脉硬化的独立危险因素, 随着 NSE 浓度梯度递增, 中年及老年人群发生外周动脉硬化的风险也逐步递增。

**【关键词】** 外周动脉硬化; 神经元特异性烯醇化酶; 肱-踝脉搏波传导速度

**【中图分类号】** R543.5 **【文献标志码】** A

## Correlation analysis between serum levels of neuron specific enolase and peripheral arterial stiffness in different age groups

ZHANG Xiao-qin<sup>1</sup>, GU Jian-wei<sup>1</sup>, YANG Yun-feng<sup>1</sup>, LI Yun<sup>2</sup>, LIU Ju-hua<sup>1</sup>

(1. Department of Geriatrics; 2. Department of Healthy Management Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the correlation analysis between serum levels of neuron specific enolase (NSE) and periphery arterial stiffness in different age groups. **Methods:** The physical examination population were selected as the research subjects and the general clinical data were collected. Serum levels of NSE was measured by immunochemiluminometric assays, brachial ankle pulse wave velocity (baPWV) was performed to measure periphery arterial stiffness. Subjects were divided into three groups according to age (youth group with age  $\leq 44$  years, middle age group with age between 45 ~ 59 years and elderly group with age  $\geq 60$  years). The correlation between serum levels of NSE with baPWV and peripheral arterial stiffness in different age groups were evaluated. **Results:** A total of 7338 subjects were enrolled in the study, with 2,847 subjects in youth group, 3,614 subjects in middle group, and 877 subjects elderly group. Serum NSE concentration, systolic blood pressure, and hypersensitive C-reactive protein were all independent influencing factors of baPWV ( $P < 0.05$ ), the older the age, the higher the correlation between serum NSE concentration and baPWV. Serum NSE concentration, heart rate, smoking history, hypertension, diabetes, fasting blood glucose, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglyceride, creatinine, and white blood cells were risk factors for peripheral arterial stiffness (baPWV  $\geq 1400$  cm/s) in all age groups ( $P < 0.05$ ). High-density lipoprotein was a protective factor for peripheral arterial stiffness in youth and middle-aged groups ( $P < 0.05$ ). The study populations were further divided into four groups according to the quartile of serum NSE, after adjusted other factors of affecting peripheral arterial stiffness, the results suggested that compared with the Q1 group, the value of OR for the occurrence of peripheral arterial stiffness in the middle-aged group and the elderly group, except for the young group, increased gradually with the serum

**基金项目:** 四川省医学会静脉血栓栓塞症防治 (恒瑞) 专项 (2019HR42); 自贡市哲学社会科学重点研究基地运动与健康创新研究中心项目 (YDJKZ22-03); 南充市哲学社会科学规划项目 (NC21B198)

**作者简介:** 张小琴 (1997-), 女, 硕士研究生。E-mail: xqz2041780182@163.com

**通讯作者:** 刘菊华, 博士。E-mail: juhualiu1984@163.com

levels of NSE ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The value of baPWV increased with serum levels of NSE in all age groups, NSE was an independent risk factor for peripheral arterial stiffness, the risk of peripheral arterial stiffness in middle-aged and elderly populations increases progressively as the NSE concentration gradient increases.

**[Key words]** Periphery arterial stiffness; Neuron specific enolase; Brachial ankle pulse wave velocity

外周动脉硬化是心血管事件的独立危险因素,可作为心力衰竭、心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件的独立预测因子<sup>[1-5]</sup>。外周动脉硬化的发病机制较复杂,可能与基质微环境与血管稳态失衡密切相关,细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)破坏或血管炎症反应都会导致血管稳态失衡,促进细胞外基质重塑、基质蛋白含量及血管壁结构改变,使血管硬度增加,最终导致动脉硬化的发生与发展<sup>[6]</sup>。神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)是一种多功能蛋白质,其血清水平与肺癌特别是小细胞肺癌的发生密切相关,而被广泛用于健康筛查<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>显示, NSE 还具有降解细胞外基质,促进炎症的发生等作用。因此,猜测血清 NSE 水平可能与外周动脉硬化相关。但目前关于 NSE 与动脉硬化的相关研究较少,更缺乏大样本临床研究。本研究旨在分析各年龄段人群血清 NSE 水平与肱-踝脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)的相关性,了解血清 NSE 水平对外周动脉硬化的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月 1 日至 2021 年 10 月 30 日于川北医学院体检中心进行常规体检的人群为研究对象。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)对研究目的了解且自愿配合。排除标准:(1)有严重血管病变及下肢血管支架植入术后;(2)急性缺血性、出血性卒中患者;(3)有颅脑损伤患者;(4)患有严重心、肝、肾功能不全患者;(5)未控制的恶性肿瘤患者;(6)明确诊断为肺癌、颅内肿瘤的患者;(7)收集指标缺项者。

### 1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 通过调查问卷及一般体格检查收集研究对象的一般资料,包括年龄、性别、身高、体质量、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)、高血压、糖尿病病史及吸烟史。

1.2.2 实验室指标 收集研究人群体检当日的空腹血糖(FPG)、同型半胱氨酸(Hcy)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-c)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、白细胞(WBC)、超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数,通过

计算中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值得出中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)。利用免疫化学发光法测定血清 NSE 浓度,测量仪器为医院检验科所用 Cobas E602 分析仪(罗氏,瑞士)。

1.2.3 baPWV 测定 采用日本欧姆龙科林公司生产的 BP-203RPE III 型全自动动脉硬化检测仪检测 baPWV 检查室室温保持 22 ~ 25 °C,测量前嘱受试者不吸烟,休息时间 > 5 min,检查前录入受试者性别、年龄、身高、体质量,嘱其穿薄衣,检测开始后受试者保持安静,去枕平卧,双手手心向上置于身体两侧,将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹 2 ~ 3 cm,下肢袖带气囊标志位于下肢内侧,袖带下缘距内踝 1 ~ 2 cm,心音采集装置放于受检者心前区,左右腕部夹好心电采集装置,读取结果。本研究取左右两侧 baPWV 的平均值进行分析,参考指南<sup>[9]</sup>, baPWV < 1 400 cm/s 为外周动脉硬度正常; baPWV ≥ 1 400 cm/s 为外周动脉硬化。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料进行正态性检验,满足正态分布的用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用单因素方差分析;非正态分布计量资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较用秩和检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,多组间比较用行 × 列表  $\chi^2$  检验;采用单变量线性回归模型分析血清 NSE 浓度与 baPWV 的相关性;采用二元 Logistic 回归模型分析血清 NSE 浓度对外周动脉硬化的影响。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同年龄段研究人群的临床资料分析

本研究共纳入 7 338 名研究对象,年龄(47.53 ± 11.64)岁;其中男性 4 810 例(65.5%),女性 2 528 例(34.5%)。研究对象根据年龄分组,青年组(年龄 ≤ 44 岁,  $n = 2 847$ ),中年组(年龄 45 ~ 59 岁,  $n = 3 614$ ),老年组(年龄 ≥ 60 岁,  $n = 877$ )。不同年龄组间性别、BMI、SBP、DBP、HR、高血压、糖尿病病史、吸烟史、FPG、Hcy、TG、TC、LDL-c、Cr、UA、WBC、Hs-CRP、NLR、NSE、baPWV 比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 不同年龄组 baPWV 与各项指标的相关性分析 青年组中,baPWV 与上表中各项指标均有相关

性 ( $P < 0.05$ ); 中年组中, 除 TC、LDL-c 两个指标外, baPWV 与其余指标均相关 ( $P < 0.05$ ); 老年组中, 除 BMI、TC、LDL-c、HDL-c、UA 外, baPWV 与其余指标均相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 baPWV 与各项指标的逐步线性回归分析

将各年龄组单因素线性回归分析中与 baPWV 水平相关的变量纳入逐步线性回归分析。结果显示, 青年组中, baPWV 与血清 NSE 水平、性别、糖尿病、SBP、TG、WBC、Hs-CRP、NLR 相关 ( $P < 0.05$ ); 中年组中, baPWV 与血清 NSE 水平、高血压、SBP、HR、TG、Cr、Hs-CRP 相关 ( $P < 0.05$ ); 老年组中, baPWV 与血清 NSE 水平、HR、高血压、SBP、Hs-CRP 相关 ( $P < 0.05$ ); 其中年龄越大, baPWV 与血清 NSE 的相关性越高。见表 3。

### 2.4 二元 Logistic 回归分析血清 NSE 浓度与外周动脉硬化相关性

baPWV 为评估外周动脉硬度的可靠指标, 当 baPWV  $\geq 1400$  cm/s 时可考虑被检查者存在外周动脉硬化。为进一步分析血清 NSE 浓度对外周动脉硬化的影响, 本研究以是否为外周动脉硬化为因变量, 赋值: 1 = 外周动脉硬化 (baPWV  $\geq 1400$  cm/s), 0 = 外周动脉硬化正常 (baPWV  $< 1400$  cm/s), 将患者临床资料及实验室指标作为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 筛选影响外周动脉硬化的危险因素。青年组, 外周动脉硬化的危险因素包括血清 NSE 浓度、性别、BMI、HR、吸烟、高血压、糖尿病、FPG、SBP、DBP、TC、TG、LDL-c、Hcy、Cr、UA、WBC、

Hs-CRP ( $P < 0.05$ ), HDL-c 是外周动脉硬化的保护因素 ( $P < 0.05$ ); 中年组, 外周动脉硬化的危险因素包括血清 NSE 浓度、性别、BMI、HR、吸烟、高血压、糖尿病、FPG、SBP、DBP、TG、Hcy、Cr、UA、WBC、Hs-CRP、NLR ( $P < 0.05$ ), HDL-c 仍是外周动脉硬化的保护因素 ( $P < 0.05$ ); 老年组, 外周动脉硬化的危险因素包括血清 NSE 浓度、HR、吸烟、高血压、糖尿病、FPG、SBP、DBP、TG、Cr、WBC ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 不同年龄组研究对象临床资料与实验室资料特征  
[ $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$ ]

| 资料                       | 青年组 (n=2847)         | 中年组 (n=3614)         | 老年组 (n=877)         | Z/F/ $\chi^2$ 值 | P 值    |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-----------------|--------|
| 性别                       |                      |                      |                     | 17.423          | <0.001 |
| 男                        | 1931(67.83)          | 2284(63.20)          | 595(67.84)          |                 |        |
| 女                        | 916(32.17)           | 1330(36.80)          | 282(32.16)          |                 |        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.58 $\pm$ 3.49     | 25.00 $\pm$ 2.97     | 24.75 $\pm$ 2.97    | 13.968          | <0.001 |
| SBP (mmHg)               | 119.72 $\pm$ 14.20   | 126.94 $\pm$ 17.36   | 140.30 $\pm$ 19.23  | 537.240         | <0.001 |
| DBP (mmHg)               | 74.34 $\pm$ 11.14    | 79.53 $\pm$ 12.13    | 81.03 $\pm$ 11.31   | 196.022         | <0.001 |
| HR (次/分)                 | 70.71 $\pm$ 12.93    | 69.42 $\pm$ 13.14    | 71.05 $\pm$ 15.12   | 9.932           | <0.001 |
| 高血压                      | 256(8.99)            | 790(21.86)           | 368(41.96)          | 499.182         | <0.001 |
| 吸烟                       | 107(3.75)            | 454(12.56)           | 206(23.49)          | 312.733         | <0.001 |
| 糖尿病                      | 117(4.11)            | 324(8.97)            | 133(15.17)          | 141.596         | <0.001 |
| FPG (mmol/L)             | 4.93 $\pm$ 1.12      | 5.35 $\pm$ 1.54      | 5.86 $\pm$ 1.86     | 151.572         | <0.001 |
| Hcy (mmol/L)             | 10.34 $\pm$ 2.43     | 10.53 $\pm$ 2.37     | 12.25 $\pm$ 3.52    | 102.978         | <0.001 |
| TC (mmol/L)              | 4.65 $\pm$ 0.58      | 4.82 $\pm$ 0.58      | 4.79 $\pm$ 0.61     | 47.806          | <0.001 |
| TG (mmol/L)              | 1.10 $\pm$ 0.35      | 1.15 $\pm$ 0.33      | 1.15 $\pm$ 0.34     | 12.332          | <0.001 |
| HDL-c (mmol/L)           | 1.20 $\pm$ 0.19      | 1.22 $\pm$ 0.19      | 1.24 $\pm$ 0.18     | 12.534          | <0.001 |
| LDL-c (mmol/L)           | 2.67 $\pm$ 0.40      | 2.73 $\pm$ 0.39      | 2.72 $\pm$ 0.40     | 13.105          | <0.001 |
| Cr ( $\mu$ mol/L)        | 72.04 $\pm$ 14.20    | 71.13 $\pm$ 14.04    | 74.64 $\pm$ 15.00   | 18.973          | <0.001 |
| UA ( $\mu$ mol/L)        | 324.24 $\pm$ 65.05   | 317.85 $\pm$ 62.82   | 322.99 $\pm$ 57.00  | 6.350           | 0.002  |
| WBC ( $\times 10^9/L$ )  | 6.12 $\pm$ 1.28      | 5.86 $\pm$ 1.28      | 5.99 $\pm$ 1.32     | 28.783          | <0.001 |
| Hs-CRP (mg/L)            | 0.51(0.21, 1.10)     | 0.51(0.21, 1.15)     | 0.67(0.28, 1.79)    | 27.918          | <0.001 |
| NLR                      | 1.91 $\pm$ 0.70      | 2.02 $\pm$ 0.77      | 2.17 $\pm$ 0.92     | 40.306          | <0.001 |
| NSE ( $\mu$ g/L)         | 12.36 $\pm$ 2.57     | 14.10 $\pm$ 2.70     | 16.45 $\pm$ 2.18    | 912.208         | <0.001 |
| baPWV (cm/s)             | 1263.10 $\pm$ 187.17 | 1423.48 $\pm$ 244.18 | 1814.73 $\pm$ 12.32 | 1625.841        | <0.001 |

表 2 不同年龄组 baPWV 与各项指标的相关性分析

| 指标                       | 青年组 (n=2847)                 |        | 中年组 (n=3614)                 |        | 老年组 (n=877)                |        |
|--------------------------|------------------------------|--------|------------------------------|--------|----------------------------|--------|
|                          | $\beta$ 值 (95% CI)           | P 值    | $\beta$ 值 (95% CI)           | P 值    | $\beta$ 值 (95% CI)         | P 值    |
| NSE ( $\mu$ g/L)         | 48.616(46.626 ~ 50.606)      | <0.001 | 64.683(62.628 ~ 66.639)      | <0.001 | 136.329(127.612 ~ 145.046) | <0.001 |
| 性别                       | 156.336(142.777 ~ 169.896)   | <0.001 | 105.16(89.014 ~ 121.324)     | <0.001 | 58.834(0.425 ~ 117.243)    | 0.048  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 14.780(12.883 ~ 16.677)      | <0.001 | 13.669(11.028 ~ 16.311)      | <0.001 | 4.234(-4.984 ~ 13.453)     | 0.368  |
| SBP (mmHg)               | 7.839(7.447 ~ 8.232)         | <0.001 | 8.763(8.403 ~ 9.124)         | <0.001 | 13.082(11.959 ~ 14.204)    | <0.001 |
| DBP (mmHg)               | 9.965(9.464 ~ 10.466)        | <0.001 | 11.670(11.134 ~ 12.206)      | <0.001 | 15.871(13.698 ~ 18.044)    | <0.001 |
| HR (次/分)                 | 3.085(2.565 ~ 3.605)         | <0.001 | 5.760(5.184 ~ 6.336)         | <0.001 | 10.692(9.027 ~ 12.357)     | <0.001 |
| 吸烟                       | 306.319(271.944 ~ 340.694)   | <0.001 | 308.181(286.353 ~ 330.009)   | <0.001 | 340.420(280.008 ~ 400.832) | <0.001 |
| 高血压                      | 301.304(279.958 ~ 322.650)   | <0.001 | 337.334(321.514 ~ 353.154)   | <0.001 | 447.469(400.691 ~ 494.248) | <0.001 |
| 糖尿病                      | 153.709(119.567 ~ 187.851)   | <0.001 | 171.051(143.907 ~ 198.194)   | <0.001 | 155.062(80.896 ~ 229.228)  | <0.001 |
| FPG (mmol/L)             | 36.540(30.439 ~ 42.641)      | <0.001 | 38.845(33.764 ~ 43.926)      | <0.001 | 40.065(25.606 ~ 54.523)    | <0.001 |
| TC (mmol/L)              | 54.598(42.010 ~ 67.187)      | <0.001 | -1.215(-17.669 ~ 15.239)     | 0.885  | 13.846(-40.772 ~ 68.463)   | 0.619  |
| TG (mmol/L)              | 115.327(95.228 ~ 135.427)    | <0.001 | 106.288(78.277 ~ 134.300)    | <0.001 | 113.961(24.180 ~ 203.742)  | 0.013  |
| LDL-c (mmol/L)           | 65.292(45.474 ~ 85.111)      | <0.001 | -5.412(-29.825 ~ 19.001)     | 0.664  | 49.806(-36.543 ~ 136.154)  | 0.258  |
| HDL-c (mmol/L)           | -165.396(-208.047 ~ 122.745) | <0.001 | -149.611(-197.582 ~ 101.639) | <0.001 | 16.029(-154.499 ~ 186.557) | 0.854  |
| Hcy (mmol/L)             | 15.197(10.642 ~ 19.751)      | <0.001 | 10.003(5.721 ~ 14.286)       | <0.001 | 18.852(9.693 ~ 28.010)     | <0.001 |
| Cr ( $\mu$ mol/L)        | 3.484(3.003 ~ 3.966)         | <0.001 | 2.374(1.792 ~ 2.955)         | <0.001 | 1.930(0.149 ~ 3.711)       | 0.034  |
| UA ( $\mu$ mol/L)        | 0.792(0.676 ~ 0.907)         | <0.001 | 0.589(0.452 ~ 0.726)         | <0.001 | 0.340(0.171 ~ 0.850)       | 0.192  |
| WBC ( $\times 10^9/L$ )  | 20.867(15.689 ~ 26.045)      | <0.001 | 37.865(31.629 ~ 44.102)      | <0.001 | 49.392(28.832 ~ 69.952)    | <0.001 |
| Hs-CRP (mg/L)            | 25.232(17.802 ~ 32.662)      | <0.001 | 26.687(19.052 ~ 34.322)      | <0.001 | 26.687(9.022 ~ 48.711)     | 0.004  |
| NLR                      | 12.208(2.745 ~ 21.671)       | 0.011  | 22.036(11.616 ~ 32.457)      | <0.001 | 49.818(20.616 ~ 79.019)    | 0.001  |

表 3 不同年龄组 ba-PWV 与各项指标的逐步线性回归分析

| 指标                        | 青年组 (n = 2 847)           |        | 中年组 (n = 3 614)             |        | 老年组 (n = 877)             |        |
|---------------------------|---------------------------|--------|-----------------------------|--------|---------------------------|--------|
|                           | β 值 (95% CI)              | P 值    | β 值 (95% CI)                | P 值    | β 值 (95% CI)              | P 值    |
| NSE (μg/L)                | 21.887 (17.661 ~ 26.113)  | <0.001 | 29.225 (25.885 ~ 32.565)    | <0.001 | 76.805 (65.806 ~ 87.805)  | <0.001 |
| 性别                        | 52.861 (28.877 ~ 76.845)  | <0.001 | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| FPG (mmol/L)              | NS                        | NS     | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| SBP (mmHg)                | 4.122 (3.287 ~ 4.958)     | <0.001 | 3.861 (3.223 ~ 4.498)       | <0.001 | 5.425 (3.889 ~ 6.961)     | <0.001 |
| DBP (mmHg)                | NS                        | NS     | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| HR (次/分)                  | NS                        | NS     | 1.790 (1.054 ~ 2.526)       | <0.001 | 2.955 (1.657 ~ 4.252)     | <0.001 |
| 吸烟                        | NS                        | NS     | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| 高血压                       | NS                        | NS     | 150.811 (121.220 ~ 180.401) | <0.001 | 91.128 (30.415 ~ 151.840) | 0.003  |
| 糖尿病                       | 88.318 (20.586 ~ 156.049) | 0.011  | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| TG (mmol/L)               | 52.854 (20.836 ~ 84.872)  | 0.001  | 32.243 (6.455 ~ 58.031)     | 0.014  | NS                        | NS     |
| Hcy (mmol/L)              | NS                        | NS     | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| Cr (umol/L)               | NS                        | NS     | 0.991 (0.384 ~ 1.599)       | 0.001  | NS                        | NS     |
| WBC (×10 <sup>9</sup> /L) | NS                        | NS     | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| Hs-CRP (mg/L)             | -12.984 (-23.630 ~ 2.337) | 0.017  | 8.204 (1.221 ~ 15.187)      | 0.021  | 22.595 (10.084 ~ 35.106)  | <0.001 |
| NLR                       | 14.587 (0.715 ~ 28.459)   | 0.039  | NS                          | NS     | NS                        | NS     |
| P 值                       | <0.001                    |        | <0.001                      |        | <0.001                    |        |
| 调整后 R <sup>2</sup>        | 0.511                     |        | 0.633                       |        | 0.729                     |        |

NS: 差异无统计学意义。

表 4 二元 Logistic 回归分析影响外周动脉硬化的危险因素

| 指标                        | 青年组 (n = 2 847) |        |                          | 中年组 (n = 3 614) |        |                          | 老年组 (n = 877) |        |                           |
|---------------------------|-----------------|--------|--------------------------|-----------------|--------|--------------------------|---------------|--------|---------------------------|
|                           | β 值             | P 值    | OR 值 (95% CI)            | β 值             | P 值    | OR 值 (95% CI)            | β 值           | P 值    | OR 值 (95% CI)             |
| NSE (μg/L)                | 0.694           | <0.001 | 2.001 (1.893 ~ 2.115)    | 0.738           | <0.001 | 2.092 (1.999 ~ 2.190)    | 1.003         | <0.001 | 2.726 (2.333 ~ 3.184)     |
| 性别                        | 1.771           | <0.001 | 5.878 (4.354 ~ 7.937)    | -0.828          | <0.001 | 2.288 (1.989 ~ 2.632)    | 0.306         | 0.136  | 1.358 (0.908 ~ 2.029)     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 0.155           | <0.001 | 1.168 (1.136 ~ 1.200)    | 0.129           | <0.001 | 1.138 (1.112 ~ 1.164)    | 0.050         | 0.138  | 1.051 (0.984 ~ 1.124)     |
| FPG (mmol/L)              | 0.374           | <0.001 | 1.453 (1.352 ~ 1.562)    | 0.293           | <0.001 | 1.340 (1.274 ~ 1.410)    | 0.227         | 0.002  | 1.255 (1.084 ~ 1.454)     |
| SBP (mmHg)                | 0.098           | <0.001 | 1.103 (1.093 ~ 1.113)    | 0.080           | <0.001 | 1.083 (1.076 ~ 1.089)    | 0.083         | <0.001 | 1.087 (1.070 ~ 1.104)     |
| DBP (mmHg)                | 0.131           | <0.001 | 1.140 (1.126 ~ 1.154)    | 0.108           | <0.001 | 1.114 (1.105 ~ 1.123)    | 0.083         | <0.001 | 1.087 (1.064 ~ 1.109)     |
| HR (次/分)                  | 0.036           | <0.001 | 1.037 (1.029 ~ 1.045)    | 0.042           | <0.001 | 1.043 (1.036 ~ 1.050)    | 0.035         | <0.001 | 1.035 (1.020 ~ 1.051)     |
| TC (mmol/L)               | 0.560           | <0.001 | 1.751 (1.432 ~ 2.141)    | -0.013          | 0.852  | 0.987 (0.863 ~ 1.130)    | 0.195         | 0.313  | 1.215 (0.832 ~ 1.775)     |
| TG (mmol/L)               | 1.056           | <0.001 | 2.873 (1.933 ~ 4.272)    | 0.862           | <0.001 | 2.369 (1.830 ~ 3.066)    | 0.814         | 0.015  | 2.257 (1.171 ~ 4.348)     |
| LDL-c (mmol/L)            | 0.678           | <0.001 | 1.970 (1.468 ~ 2.643)    | 0.110           | 0.293  | 1.117 (0.909 ~ 1.372)    | -0.020        | 0.980  | 0.980 (0.520 ~ 1.848)     |
| HDL-c (mmol/L)            | -1.681          | <0.001 | 0.186 (0.103 ~ 0.337)    | -1.174          | <0.001 | 0.309 (0.206 ~ 0.463)    | -0.737        | 0.256  | 0.479 (0.134 ~ 1.709)     |
| Hcy (mmol/L)              | 0.127           | <0.001 | 1.135 (1.064 ~ 1.212)    | 0.071           | <0.001 | 1.074 (1.034 ~ 1.114)    | 0.070         | 0.061  | 1.072 (0.997 ~ 1.153)     |
| Cr (umol/L)               | 0.028           | <0.001 | 1.028 (1.021 ~ 1.036)    | 0.017           | <0.001 | 1.017 (1.012 ~ 1.022)    | 0.014         | 0.039  | 1.015 (1.001 ~ 1.029)     |
| UA (umol/L)               | 0.008           | <0.001 | 1.008 (1.006 ~ 1.011)    | 0.005           | <0.001 | 1.005 (1.003 ~ 1.006)    | 0.002         | 0.239  | 1.002 (0.999 ~ 1.006)     |
| WBC (×10 <sup>9</sup> /L) | 0.201           | <0.001 | 1.223 (1.136 ~ 1.317)    | 0.246           | <0.001 | 1.278 (1.211 ~ 1.350)    | 0.224         | 0.006  | 1.2519 (1.067 ~ 1.467)    |
| Hs-CRP (mg/L)             | 0.287           | <0.001 | 1.333 (1.222 ~ 1.453)    | 0.216           | <0.001 | 1.241 (1.159 ~ 1.330)    | 0.032         | 0.659  | 1.032 (0.897 ~ 1.189)     |
| NLR                       | 0.128           | 0.054  | 1.137 (0.998 ~ 1.296)    | 0.127           | 0.004  | 1.135 (1.041 ~ 1.238)    | 0.253         | 0.037  | 1.287 (1.016 ~ 1.632)     |
| 吸烟                        | 3.273           | <0.001 | 26.378 (15.558 ~ 44.722) | 2.510           | <0.001 | 12.310 (9.051 ~ 16.741)  | 3.060         | <0.001 | 21.319 (5.221 ~ 87.058)   |
| 高血压                       | 3.059           | <0.001 | 21.309 (15.599 ~ 29.107) | 2.750           | <0.001 | 15.643 (12.317 ~ 19.868) | 3.570         | <0.001 | 35.512 (11.188 ~ 112.722) |
| 糖尿病                       | 1.621           | <0.001 | 5.058 (3.473 ~ 7.366)    | 1.264           | <0.001 | 3.541 (2.742 ~ 4.571)    | 0.801         | 0.020  | 2.229 (1.132 ~ 4.388)     |

### 2.5 各年龄组血清 NES 四分位水平与外周动脉硬化的比值

为进一步分析随着血清 NSE 浓度梯度的增加,不同年龄段研究人群发生外周动脉硬化的风险是否会逐步增加,本研究进一步将研究人群按血清 NSE 浓度四分位数进行分组。在青年组,血清 NSE 四分

位数分组为 Q1 组: < 10.33 μg/L, Q2 组: 10.33 ~ 11.84 μg/L, Q3 组: 11.85 ~ 14.06 μg/L, Q4 组: > 14.06 μg/L, 调整相关影响因素后,随着血清 NSE 浓度递增,其发生外周动脉硬化的风险无显著增加 (P > 0.05)。在中年组,血清 NSE 四分位数分组为 Q1 组: < 11.94 μg/L, Q2 组: 11.94 ~ 14.20 μg/L,

Q3 组: 14.21 ~ 16.55  $\mu\text{g/L}$ , Q4 组: > 16.55  $\mu\text{g/L}$ , 调整相关影响因素后, 与 Q1 组相比, Q2、Q3、Q4 各组发生外周动脉硬化的 OR 值逐步递增, 其 OR 值 (95% CI) 分别为: 5.129 (1.461 ~ 18.002)、28.636 (8.570 ~ 95.684)、30.410 (8.814 ~ 104.913) ( $P < 0.05$ )。在老年组, 血清 NSE 四分位数分组为 Q1 组: < 15.31  $\mu\text{g/L}$ , Q2 组: 15.31 ~ 17.42  $\mu\text{g/L}$ , Q3

组: 17.43 ~ 17.99  $\mu\text{g/L}$ , Q4 组: > 17.99  $\mu\text{g/L}$ , 调整相关影响因素后, 与 Q1 组相比, Q2、Q3、Q4 各组发生外周动脉硬化的 OR 值逐步递增, 其 OR (95% CI) 分别为: 14.564 (1.648 ~ 128.718)、85.098 (9.993 ~ 724.657)、544.224 (59.425 ~ 4984.111) ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 各年龄组血清 NSE 水平与外周动脉硬化的比值比

|    | 青年组 (n=2847)            |     |               |     | 中年组 (n=3614)            |     |                          |         | 老年组 (n=877)             |     |                            |         |
|----|-------------------------|-----|---------------|-----|-------------------------|-----|--------------------------|---------|-------------------------|-----|----------------------------|---------|
|    | NSE ( $\mu\text{g/L}$ ) | n   | OR 值 (95% CI) | P 值 | NSE ( $\mu\text{g/L}$ ) | n   | OR 值 (95% CI)            | P 值     | NSE ( $\mu\text{g/L}$ ) | n   | OR 值 (95% CI)              | P 值     |
| Q1 | < 10.33                 | 717 | 1             | -   | < 11.94                 | 901 | 1                        | -       | < 15.31                 | 219 | 1                          | -       |
| Q2 | 10.33 ~ 11.84           | 715 | NS            | NS  | 11.94 ~ 14.20           | 903 | 5.129 (1.461 ~ 18.002)   | 0.011   | 15.31 ~ 17.42           | 219 | 14.564 (1.648 ~ 128.718)   | 0.016   |
| Q3 | 11.85 ~ 14.06           | 706 | NS            | NS  | 14.21 ~ 16.55           | 898 | 28.636 (8.570 ~ 95.684)  | < 0.001 | 17.43 ~ 17.99           | 156 | 85.098 (9.993 ~ 724.657)   | < 0.001 |
| Q4 | > 14.06                 | 709 | NS            | NS  | > 16.55                 | 912 | 30.410 (8.814 ~ 104.913) | < 0.001 | > 17.99                 | 283 | 544.224 (59.425 ~ 4984.11) | < 0.001 |

Q1、Q2、Q3、Q4 分别为不同年龄组 NSE 的四分位数分组; NS: 无统计学意义; -: 作为比较参考值, 未纳入统计; 青年组校正危险因素: 性别、体重指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、心率、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、同型半胱氨酸、肌酐、尿酸、白细胞、超敏 C 反应蛋白、吸烟、高血压、糖尿病; 中年组校正危险因素: 性别、体重指数、空腹血糖、收缩压、舒张压、心率、甘油三酯、高密度脂蛋白、同型半胱氨酸、肌酐、尿酸、白细胞、超敏 C 反应蛋白、NLR、吸烟、高血压、糖尿病; 老年组校正危险因素: 空腹血糖、收缩压、舒张压、心率、甘油三酯、肌酐、白细胞、NLR、吸烟、高血压、糖尿病。

### 3 讨论

外周动脉硬化是指除心脏大血管及脑血管外的血管硬化, 是外周动脉疾病的主要病因, 也是外周动脉疾病的重要类型。动脉硬化的成因复杂, 目前认为动脉硬化是衰老的结果, 与年龄密切相关<sup>[10]</sup>, 在其发生发展的过程中受到多种因素的影响。Shah 等<sup>[11]</sup>对 1159 名糖尿病患者的随访研究发现, 甘油三酯和糖尿病病程是动脉硬化的危险因素, 合并代谢综合征的患者动脉硬化的进展速度更快。

此外, 炎症介质在动脉硬化发生及进展中的作用也是近年的研究热点, 炎症介质与动脉硬化的发生发展相关, 而适当的抗炎治疗会降低动脉的僵硬程度<sup>[12]</sup>。Liu 等<sup>[13]</sup>研究发现, 白细胞总数升高会导致血管损伤, 介导动脉硬化的发生及发展, Wang 等<sup>[14]</sup>的研究也发现, 对于 2 型糖尿病患者而言, NLR 是动脉硬化的独立影响因素。本研究选取了白血细胞计数, Hs-CRP 及 NLR 三个在体检人群中较易获得的炎症指标, 在单因素线性回归分析中, 以上三个指标在各年龄段研究人群中均与 baPWV 相关 ( $P < 0.05$ ), 纳入多因素线性回归模型后, Hs-CRP 仍与 baPWV 相关 ( $P < 0.05$ )。

本研究进一步发现血清 NSE 浓度为 baPWV 的独立影响因素, 与外周动脉硬化密切相关。NSE 因其特异性存在于神经细胞及神经内分泌细胞中而得名。越来越多的研究<sup>[15]</sup>发现, 在血小板、红细胞、前

列腺、乳腺组织和子宫、精原细胞、肌上皮细胞, 心脏和肾脏的致密细胞等非神经系统细胞中也有 NSE 的存在, 因此在大量神经系统以外的疾病中仍可观察到 NSE 的升高<sup>[16-17]</sup>。本研究发现, 各年龄段人群中, 随着血清 NSE 浓度的增加, baPWV 也随之增加, 在中年及老年人群中, 随着 NSE 浓度递增, 其发生外周动脉的风险也逐步增加。其机制可能与 NSE 可降解 ECM、促进炎症反应、导致基质微环境及血管稳态失衡相关。首先, NSE 可促进细胞表面的纤维酶原活化, 从而达到降解 ECM 的作用<sup>[18-19]</sup>; 其次 NSE 可以通过激活 PI3K 和 MAPK 通路促进炎症细胞因子和趋化因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、INF- $\gamma$ 、TGF- $\beta$  和 MCP-1 的产生, 从而促进炎症反应; 最后 NSE 还可以改变氧化还原反应平衡, 加重细胞变性及损伤<sup>[20]</sup>。目前已有相关研究<sup>[21-22]</sup>表明, 利用 ENOblock (烯醇化酶抑制剂) 抑制 NSE 可降低血清中 NSE 水平, 减少纤溶酶的活化, 降低血清中的炎症细胞因子和趋化因子水平, 从而达到减少 ECM 降解及抑制炎症反应的作用, 但 ENOblock 是否可在血清 NSE 水平增高人群中延缓外周动脉硬化的发生发展还需要进一步研究。

综上, 本研究证实, 在各年龄段人群中, 血清 NSE 浓度越高, baPWV 数值越大, 血清 NSE 水平是外周动脉硬化的独立危险因素, 随着 NSE 浓度梯度递增, 中年及老年人群发生外周动脉硬化的风险也逐步递增, 降低血清 NSE 水平是否可延缓外周动脉

硬化仍需要进一步研究。

## 参考文献

- [1] 赵红勉,陈丽,秦童. 40岁及以上人群踝脉搏波传导速度与心脑血管事件的关系[J]. 中国老年学杂志,2018,38(21):5129-5131.
- [2] Kirigaya J, Iwahashi N, Abe T, *et al.* Influence of the cardio-ankle vascular index on chronic-phase left ventricular dysfunction after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Journal of Hypertension*,2022,40(8):1478-1486.
- [3] Laugesen E, Olesen KKW, Peters CD, *et al.* Estimated pulse wave velocity is associated with all-cause mortality during 8.5 years follow-up in patients undergoing elective coronary angiography[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2022, 11(10):e025173.
- [4] Miyoshi T, Ito H, Shirai K, *et al.* Predictive value of the cardio-ankle vascular index for cardiovascular events in patients at cardiovascular risk[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2021,10(16):e020103.
- [5] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 55(13):1318-1327.
- [6] 高艳香,郑金刚,孔炜. 基质微环境和血管稳态[J]. 中国科学:生命科学,2022,52(5):671-681.
- [7] Molina R, Marrades RM, Augé JM, *et al.* Assessment of a combined panel of six serum tumor markers for lung cancer[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,2016,193(4):427-437.
- [8] Xu CM, Luo YL, Li S, *et al.* Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases[J]. *Bioscience Reports*, 2019, 39(11):BSR20192732.
- [9] 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology:ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension:Erratum[J]. *Journal of Hypertension*,2019,37(2):456.
- [10] Avolio AP, Chen SG, Wang RP, *et al.* Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community[J]. *Circulation*,1983,68(1):50-58.
- [11] Shah AS, Isom S, D'Agostino R, *et al.* Longitudinal changes in arterial stiffness and heart rate variability in youth-onset type 1 versus type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study[J]. *Diabetes Care*,2022,45(7):1647-1656.
- [12] Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, *et al.* Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Circulation*,2012,126(21):2473-2480.
- [13] Liu Y, Lai X, Guo W, *et al.* Total white blood cell count mediated the association between increased arterial stiffness and risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*,2020,40(4):1009-1015.
- [14] Wang RT, Zhang JR, Li Y, *et al.* Neutrophil - Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*,2015,29(2):245-249.
- [15] Haimoto H, Takahashi Y, Koshikawa T, *et al.* Immunohistochemical localization of gamma-enolase in normal human tissues other than nervous and neuroendocrine tissues[J]. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*,1985,52(3):257-263.
- [16] Owusu L, Xu C, Chen H, *et al.* Gamma-enolase predicts lung damage in severe acute pancreatitis-induced acute lung injury[J]. *Journal of Molecular Histology*,2018,49(4):347-356.
- [17] Racil H, Saad S, Rouhou SC, *et al.* The value of tumor markers in pulmonary tuberculosis[J]. *La Tunisie Medicale*,2009,87(5):330-333.
- [18] Díaz-Ramos A, Roig-Borrellas A, García-Melero A, *et al.*  $\alpha$ -Enolase, a multifunctional protein: its role on pathophysiological situations[J]. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*, 2012, 2012:156795.
- [19] Irigoyen JP, Muñoz-Cánoves P, Montero L, *et al.* The plasminogen activator system: biology and regulation[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*,1999,56(1-2):104-132.
- [20] Haque A, Ray SK, Cox A, *et al.* Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury[J]. *Metabolic Brain Disease*,2016,31(3):487-495.
- [21] Haque A, Polcyn R, Matzelle D, *et al.* New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection[J]. *Brain Sciences*,2018,8(2):33-45.
- [22] Haque A, Capone M, Matzelle D, *et al.* Targeting enolase in reducing secondary damage in acute spinal cord injury in rats[J]. *Neurochemical Research*,2017,42(10):2777-2787.

(收稿日期:2023-11-24

修回日期:2023-12-26)