

# 脑卒中患者血清细胞因子水平与血管性认知障碍相关性分析

严兴丽<sup>1</sup>, 冶生寿<sup>1</sup>, 祁秀丽<sup>2</sup>

**摘要** 目的:探讨脑卒中患者体内血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和血清神经生长因子(NGF)水平与血管性认知障碍(VCI)的相关性。方法:选取脑卒中VCI患者100例为观察组,50例健康体检者为对照组。检测2组血清BDNF、NSE和NGF含量。结果:与对照组相比,观察组MMSE评分以及总分均明显下降,BDNF和NGF含量均显著下降,NSE含量明显升高( $P<0.01$ )。治疗后,观察组MMSE、ADL、BSSD和NCSE评分显著增高,BDNF和NGF含量均明显上升,NSE含量明显下降( $P<0.01$ )。BDNF、NGF、NSE是脑卒中后VCI的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论:脑卒中VCI患者血清BDNF、NSE和NGF含量异常表达,且与VCI明显相关。

**关键词** 脑卒中;血管性认知障碍;脑源性神经营养因子;神经元特异性烯醇化酶;神经生长因子

**中图分类号** R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.012

严兴丽, 冶生寿, 祁秀丽. 脑卒中患者血清细胞因子水平与血管性认知障碍相关性分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9): 469-471.

近年来,脑卒中的发病率呈逐年上升,卒中后血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)严重威胁患者的认知和行为<sup>[1-2]</sup>。高达65%的脑卒中患者发生VCI<sup>[3,4]</sup>。临床早发现、早诊断和早治疗对VCI患者的预后十分重要。本文检测脑卒中VCI患者血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)含量表达变化,以探讨相关细胞因子与脑卒中VCI的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年6月至2017年6月本院收治的脑卒中VCI患者100例为观察组,纳入标准:均符合美国心脏协会和美国卒中协会发表的关于VCI的科学声明共识、全国神经心理学与行为神经病学高级讲习班及学术研讨会声明<sup>[5,6]</sup>;经头颅MRI或CT证实有脑卒中或卒中病史;卒中发生3月内出现认知障碍;简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分 $<27$ 分;Hachinski缺血指数量表(Hachinski ischemic scale, HIS)评分 $>7$ 分。排除标准:其他原因引起的认知障碍。观察组男57例,女43例;年龄(70.12 $\pm$ 4.39)岁;BMI(23.59 $\pm$ 2.19)kg/m<sup>2</sup>;MMSE(19.16 $\pm$ 2.11)分;HIS(11.97 $\pm$ 1.46)分;受教育程度(8.31 $\pm$ 1.95)年;卒中平均病程(1.26 $\pm$ 0.43)年;卒中病灶位于左右半球、额颞和顶枕部位。另选择同期50例健康体检者为对照组,男28例,女22例;年龄(69.23 $\pm$ 4.51)岁;BMI(23.62 $\pm$ 2.15)kg/m<sup>2</sup>;MMSE(27.93 $\pm$ 1.63)分;HIS(6.39 $\pm$ 1.17)分;受教育程度(8.25 $\pm$ 2.03)年。2组年龄、性别、

BMI、受教育程度差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组的HIS评分较对照组增高,MMSE评分降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组受试者或家属签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

### 1.2 方法

观察组的治疗方案参照《中国脑血管病防治指南》<sup>[7]</sup>,给予患者口服阿司匹林0.1 g/d及胞二磷胆碱;给予营养支持、对症治疗及积极防治并发症。康复治疗:包括认知训练、坐位和站位平衡、步行、上下台阶等日常生活动作训练。每天训练 $\geq 1$ 次/30 min,持续训练4周。认知训练包括:定向力训练,注意力训练,计算能力训练,记忆能力训练。

治疗前后应用MMSE、日常生活活动能力(activity of daily living, ADL)、简易痴呆筛查量表(brief screening scale for dementia, BSSD)和神经行为认知状态检查量表(The neurobehavioral cognitive status examination, NCSE)评价受试者认知状态。所有患者分别于入院当天和康复训练后,对照组于入院当天清晨采集空腹静脉血,低温离心2 000 rpm/min 15 min,常规分离血清备用;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测BDNF、NSE和GFAP的浓度,按照试剂盒的说明操作。每份血清均检验3次,最后取平均值,试剂盒购于美国R&D Systems有限公司。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件处理数据,计量资料满足方差齐性和正态分布,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,单因素方差分析、 $t$ 检验和SNK检验;计数资料以例(%)表示, $\chi^2$ 检验,相关性分析采用直线相关分析,多因素Logistic逐步回归分析,以 $P>0.10$ 为排除标准发现脑卒中VCI的独立影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 作者单位

1. 青海省心脑血管病专科医院神经内科

西宁 810000

2. 辽阳市中心医院神经内科

辽宁 白塔 111000

### 收稿日期

2018-05-03

### 通讯作者

严兴丽

chengxxxin@qq.

com

2 结果

与对照组相比,治疗前后观察组的时间定向、地点定向、记忆力、注意力、语言、执行能力、视空间及MMSE总分、ADL评分、BSSD评分和NCSE评分均降低,均有显著性差异( $P < 0.01$ )。治疗后,观察组的时间定向、地点定向、记忆力、注意力、语言、执行能力、视空间及MMSE总分比治疗前均增高,ADL评分、BSSD评分和NCSE评分比治疗前增高,均有显著性差异( $P < 0.01$ ),见表1。与对照组相比,观察组的BDNF和NGF含量均明显下降,NSE含量明显升高,均有显著性差异( $P < 0.01$ )。治疗后,观察组的BDNF和NGF含量比治疗前均明显上升,NSE含量比治疗前明显下降,均有显著性差异( $P < 0.01$ ),见表2。*Logistic*回归分析结果提示BDNF、NGF和NSE是脑卒中后VCI的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表3。

3 讨论

BDNF作为神经营养因子的家族中一员,分布在中枢神经系统、周围神经系统、内分泌系统、骨和软组织等广泛区域内,但主要表达于中枢神经系统,其中海马和皮质的含量最高。BDNF可维持和促进5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和多巴胺(dopamin, DA)能神经元细胞的生长增殖和分化,增加突触可塑性,修复受损神经元,改善患者学习、记忆和认知<sup>[8,9]</sup>。有研究表明,脑卒中患者血清BDNF含量水平与神经功能受损程度呈负相关。NSE是中枢神经系统的特异性标记物,体液中NSE含量较低,当中枢神经系统受损时,NSE从细胞外进入血脑屏障进入血液或脑脊液,发病3~5 d患者体内NSE达到峰值<sup>[10,11]</sup>。因此,外周血或脑脊液中检测NSE浓度变化可反映患者大脑神经系统的受损程度。但血液或脑脊液中NSE是否可直接反映脑卒中VCI患者的脑功能状态仍需进一步研究。NGF是一种可调节周围和中枢神经元生长发育的神经生长因子,主要维持神经元的生存和存活、营养和促突起生长,它对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用,还可促进再生神经功能恢复<sup>[12-14]</sup>。本研究表明,脑卒中VCI患者认知行为明显受到影响,治疗后,患者能力有所提升。

参考文献

[1] 周丽萍, 乔羲, 刘毓刚, 等. 血清同型半胱氨酸及其代谢相关基因MTHFR多态性与缺血性脑卒中发生及预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24: 241-246.  
 [2] 张小健, 刘晶晶, 王迎昌, 等. 黄连阿胶汤辨证加减对阴虚火旺型老年卒中后失眠患者总体睡眠状态及失眠药物剂量的影响[J]. 空军医学杂志, 2017, 33: 110-112, 117.  
 [3] 丁兆日, 张江, 吕明良, 等. 进展性缺血性脑卒中患者血清肝细胞生长因子水平及其相关影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 1408-1410.  
 [4] 周琪, 张玉敏, 顾全, 等. 脂蛋白a、N-末端脑钠肽前体和白细胞计数联合检测在脑卒中诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24: 267-270.  
 [5] Inoue T, Ohwaki K, Tamura A, et al. Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance[J]. J Neurosurg, 2013, 118: 1023-1029.

表1 2组治疗前后各量表评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MMSE		
		时间定向	地点定向	记忆力
对照组	50	5.37±1.19	5.25±1.23	4.86±0.24
观察组	100			
治疗前		2.21±0.36 <sup>①</sup>	2.63±0.24 <sup>①</sup>	1.96±0.31 <sup>①</sup>
治疗后		3.42±0.62 <sup>①②</sup>	3.59±0.26 <sup>①②</sup>	2.54±0.42 <sup>①②</sup>
F值		197.60	155.00	1070.00
P值		0.00	0.00	0.00

组别	MMSE		
	注意力	语言	执行力
对照组	4.17±0.34	5.52±1.03	3.41±1.11
观察组			
治疗前	1.75±0.23 <sup>①</sup>	2.45±0.53 <sup>①</sup>	2.25±0.42 <sup>①</sup>
治疗后	3.16±0.19 <sup>①②</sup>	3.21±0.46 <sup>①②</sup>	3.10±0.37 <sup>①②</sup>
F值	1083.00	246.90	35.01
P值	0.00	0.00	0.00

组别	MMSE	
	视空间	总分
对照组	4.25±0.84	27.93±1.63
观察组		
治疗前	2.10±0.57 <sup>①</sup>	19.16±2.11 <sup>①</sup>
治疗后	3.11±0.54 <sup>①②</sup>	23.28±2.23 <sup>①②</sup>
F值	131.30	239.00
P值	0.00	0.00

组别	ADL评分	BSSD评分	NCSE评分
	对照组	87.65±3.42	29.86±1.06
观察组			
治疗前	30.14±1.35 <sup>①</sup>	16.73±1.20 <sup>①</sup>	35.65±1.64 <sup>①</sup>
治疗后	50.72±2.19 <sup>①②</sup>	24.35±1.15 <sup>①②</sup>	46.28±1.37 <sup>①②</sup>
F值	6954.00	1678.00	8876.00
P值	0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,<sup>①</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>②</sup> $P < 0.01$

表2 2组血清细胞因子含量表达( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BDNF/( $\mu\text{g/mL}$ )	NSE/( $\mu\text{g/L}$ )	NGF/( $\mu\text{g/mL}$ )
对照组	50	5.28±1.26	6.36±1.62	22.83±2.64
观察组	100			
治疗前		2.67±0.59 <sup>①</sup>	25.33±2.41 <sup>①</sup>	10.52±2.07 <sup>①</sup>
治疗后		3.79±0.58 <sup>①②</sup>	15.81±2.39 <sup>①②</sup>	16.37±2.41 <sup>①②</sup>
F值		113.20	954.10	333.30
P值		0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,<sup>①</sup> $P < 0.01$ ;与治疗前比较,<sup>②</sup> $P < 0.01$

表3 脑卒中患者血清细胞因子与VCI的Logistic回归分析

细胞因子	OR	95%CI	P值
BDNF	1.45	0.18~2.13	<0.05
NSE	2.94	2.02~4.40	<0.05
NGF	1.27	0.86~3.11	<0.05

- [6] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍指南-血管性认知障碍[C]. 第九届全国神经心理学与行为神经病学高级讲习班及学术研讨会, 2011.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 《2016中国脑血管病诊治指南与共识》摘要[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [8] 弓自玉, 廖之明, 冯慧. 降钙素原监测在指导脑卒中合并肺部感染者抗生素使用中的作用[J]. 现代医学, 2016, 44: 194-197.
- [9] 杜杰, 黄芪总苷和人参皂苷降低缺血性脑卒中患者脑脊液中谷氨酸、磷酸化Tau[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36: 828-832.
- [10] 邱毅, 吴波, 白昌睿, 等. 脑卒中患者血清 Hcy、NSE、PAF 水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2016, 15: 347-350.
- [11] 孙卫亚. 脑脊液中 SS、AVP、 $\beta$ -EP、NSE 与血管性痴呆的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2: 33-35.
- [12] 毛国超, 张越林, 任鹏宇, 等. 小鼠缺血性脑卒中后 microRNA-128 的表达及其对 p38 $\alpha$  MAPK 调控作用的研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36: 182-187.
- [13] 章显宝, 汪瑛, 王震, 等. 项丛刺针法对缺血性脑卒中后遗症大鼠 BDNF、NGF 以及神经行为学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33: 181-184.
- [14] 任乃勇, 苏岑, 赵康仁, 等. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分结合左心房重构指标对非瓣膜性房颤脑卒中的预测价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27: 509-512, 521.

(本文编辑:王晶)

(上接第465页)

### 参考文献

- [1] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of re-canalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124: 199-203.
- [2] Huang YH, Xia Z X, Wei W, et al. The impact of leucoaraiosis on neurological function recovery in elderly patients with acute cerebral infarction: Clinical study involving 279 Chinese patients.[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42: 1223-1227.
- [3] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cerebral Infarction[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56: 553-561.
- [4] Wang CY, Chen ZW, Zhang T, et al. Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients [J]. *Eur J Inter Med*, 2014, 25: 538-544.
- [5] Tian T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354: 379-387.
- [6] Zhao M, Wu G, Li Y, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers.[J]. *Neurology*, 2017, 88: 1830-1838.
- [7] 涂宇, 巩萱, 卓文燕, 等. 不同病因下急性脑梗死合并缺血性脑白质病变与血同型半胱氨酸水平的相关性探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 225-227.
- [8] 刘玉梅, 邓本强. 同型半胱氨酸、相关基因多态性与急性脑梗死关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14: 47-50.
- [9] 王国保, 沈群弟, 吕丹萍. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性之间的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46: 154-158.
- [10] 顾玉宝, 刘敬霞, 王枫, 等. 中医药治疗脑梗死的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 14: 303-306.
- [11] Shu XJ, Li ZF, Chang YW, et al. Effects of folic acid combined with vitamin B12 on DVT in patients with homocysteine cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 2538-2544.
- [12] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
- [13] 徐琳, 张永青, 产芳晓, 等. 高同型半胱氨酸血症的研究进展[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19: 540-542.
- [14] 罗雯媛, 关幸求, 毕佳佳, 等. 深圳青年高同型半胱氨酸血症 MTHFR C677T 基因无创纳米筛查及基因多态性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16: 2063-2066.
- [15] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南 (2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38: 136-144.
- [16] 宋广强, 王五洲. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死患者神经功能缺损的关系分析[J]. 临床研究, 2018, 6: 102-104.
- [17] 赵宝华, 张硕锐, 李长明, 等. 叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平及脑卒中发病率的影响[J]. 中国药业, 2018, 27: 39-41.
- [18] 王国保, 沈群弟, 吕丹萍, 等. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性之间的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46: 154-158.
- [19] 王支发. 叶酸联合维生素 B12 治疗中青年男性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症的临床研究[D]. 安徽医科大学, 2017.
- [20] Ansari R, Mahta A, Mallack E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10: 281-288.
- [21] 李蕊, 杨柳, 苏明权, 等. MTHFR 基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与心脑血管疾病的相关性分析[J]. 检验医学, 2016, 31: 922-924.
- [22] 李慧, 惠玉芬, 白利芬, 等. 脑梗死患者同型半胱氨酸水平与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23: 895-898.
- [23] 陈磊, 常荣. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8: 113-115.
- [24] 李刚, 赵东刚, 陈少军, 等. 血清同型半胱氨酸与血浆纤维蛋白原在脑梗死诊断中的价值[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 463-464.

(本文编辑:王晶)