

·临床研究·

老年腔隙性脑梗死患者 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与认知功能障碍的关系

张新峰,刘芳芳,陈珊珊,马小民,刘自双

作者单位

首都医科大学附属
北京康复医院老年
康复科

北京 100069

收稿日期

2019-01-17

通讯作者

刘自双

175917242@qq.com

摘要 目的:探究老年腔隙性脑梗死(LI)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)及 CXCL12 水平与认知功能障碍的关系。方法:采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 80 例老年 LI 患者(LI 组)及 80 例同期健康检查者(对照组)的血清 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平。利用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 2 组认知功能,分析 LI 患者血清 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与 MoCA 评分的相关性,利用受试者工作特征曲线(ROC)评价 Lp-PLA2 与 CXCL12 对老年 LI 患者认知功能障碍的诊断效能。结果:LI 组的血清 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平高于对照组($P=0.000$),MoCA 评分总分低于对照组($P=0.001$)。老年 LI 患者血清 Lp-PLA2 水平与 MoCA 评分呈负相关($r=-0.234, P=0.001$),CXCL12 水平与 MoCA 评分呈正相关($r=0.654, P=0.004$)。Lp-PLA2 与 CXCL12 诊断老年 LI 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.821 和 0.887。结论:老年 LI 患者血清 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平均升高,血清 Lp-PLA2 是老年 LI 患者认知功能障碍的危险因素,CXCL12 是保护因素。

关键词 腔隙性脑梗死;血清脂蛋白相关磷脂酶 A2;CXCL12;认知功能障碍

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.013

张新峰,刘芳芳,陈珊珊,等.老年腔隙性脑梗死患者 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与认知功能障碍的关系[J].神经损伤与功能重建,2020,15(3):168-169,179.

腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)是脑的深部穿动脉闭塞所致的微梗死,是一种特殊类型的缺血性脑血管疾病,在我国的发病率远高于西方国家^[1,2]。随着 LI 患者脑梗死病灶数量的不断增加,其认知功能必然会受到影响,严重甚至发展为血管性痴呆^[3]。老年人是 LI 和认知功能障碍的高危人群^[4]。炎症和氧化应激在动脉粥样硬化过程中起重要作用,脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是新发现的炎症标志物,其与动脉粥样硬化的发生发展相关,参与 LI 的发生过程,并对患者认知功能存在一定的调节作用^[5]。CXCL12 是趋化因子 CXC 亚家族中的一种,其参与机体内神经内分泌及神经变性等过程,既可诱导炎症因子到达脑部缺血损伤部位,造成进一步损伤,又能趋化神经前体细胞、骨髓干细胞及血管内皮细胞等聚集到损伤病灶,诱导神经及血管细胞再生,发挥对大脑的保护作用^[6]。由此推测, CXCL12 的水平亦可能与 LI 的发生过程及认知功能相关。目前虽然有大量文献指出 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与各类脑血管疾病的进展相关,但其与老年 LI 的发生发展及认知功能障碍间的关系尚不清楚。本研究探究老年 LI 患者 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平与认知功能障碍的关系,为早期干预血管性痴呆提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院神经内科 2015 年 8 月至 2018 年 8 月

收治的老年 LI 患者 80 例为 LI 组,纳入标准:均符合 1995 年第四次全国脑血管病学术会议制定的脑血管病诊断标准^[7],并经脑部 MRI 及 DWI 成像确诊为 LI;年龄 ≥ 60 岁;首次发病,病程 < 2 周。排除标准:既往存在心血管事件;合并心、肝、肾等疾病;合并其它神经系统疾病;既往有认知功能障碍;严重失语和严重视听损害;长期的药物滥用史或酒精依赖;合并慢性感染或风湿免疫疾病。男 45 例,女 35 例;年龄(68.95 ± 6.21)岁;文盲 6 例,小学 11 例,初中 23 例,高中 27 例,高中以上 13 例。另选同期在院接受健康检查的非 LI 健康老年人 80 例为对照组,男 48 例,女 32 例;年龄(67.36 ± 6.33)岁;文盲 7 例,小学 12 例,初中 21 例,高中 29 例,高中以上 11 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血液检测 采集受试者空腹静脉血 3 mL,以乙二胺四乙酸为抗凝剂,离心后取上清, -80°C 保存备用。采用 ELISA 免疫检测试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)测定血清 Lp-PLA2 及 CXCL12 水平,操作严格按检测说明书进行。

1.2.2 认知功能评估方法 由两名经过专业训练的医生采用中文版蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)对受试者的认知功能进行评估。该量表包括视空间及执行能力、命名、注意力、语言、延迟回忆、定向、抽象思维共 7 个方面的测试,共 30 分。评分完成后再按受教育程度校正得分,受教育程度在高中及以上的在测试结果上加 1 分,MoCA ≥ 26 分为正常,测试时间

控制在10 min左右。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件分析数据,对于连续型资料,首先进行正态性检验,如果各组均满足正态性且2组间方差齐,采用t检验进行组间比较;若以上条件不满足则考虑非参数Mann-Whitney U检验。对于分类资料,无序分类资料采用 χ^2 检验。数据相关性采用Pearson相关性分析,独立危险因素分析采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 2组血清Lp-PLA2及CXCL12水平比较

LI组的Lp-PLA2及CXCL12水平均显著高于对照组,有显著性差异($P=0.000$),见表1。

表1 2组Lp-PLA2及CXCL12水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Lp-PLA2/($\mu\text{g/L}$)	CXCL12/($\mu\text{g/mL}$)
对照组	80	7.27 \pm 3.02	0.96 \pm 0.65
LI组	80	12.35 \pm 3.15	3.57 \pm 1.10
t值		10.412	18.271
P值		0.000	0.000

2.2 2组MoCA评分比较

LI组中,MoCA评分 <26 分49例(61.25%)。LI组的MoCA评分总分显著低于对照组($P=0.001$);LI组的视空间及执行能力、注意力、语言、延迟回忆评分均低于对照组($P<0.05$),见表2。

表2 2组MoCA评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	视空间及执行能力	命名	注意力	语言
对照组	80	4.08 \pm 0.68	2.82 \pm 0.44	5.65 \pm 0.66	2.74 \pm 0.54
LI组	80	3.65 \pm 0.85	2.76 \pm 0.41	5.45 \pm 0.53	2.45 \pm 0.59
t值		3.533	0.892	2.113	3.243
P值		0.001	0.374	0.036	0.001

组别	延迟回忆	定向	抽象思维	总分
对照组	3.14 \pm 0.95	5.86 \pm 0.36	1.45 \pm 0.53	26.27 \pm 2.23
LI组	2.54 \pm 1.32	5.83 \pm 0.41	1.53 \pm 0.54	24.95 \pm 2.87
t值	3.300	0.492	0.946	3.248
P值	0.001	0.624	0.346	0.001

2.3 老年LI患者Lp-PLA2及CXCL12水平与MoCA评分相关性分析

老年LI患者Lp-PLA2与MoCA评分呈负相关($r=-0.234$, $P=0.001$);CXCL12水平与MoCA评分呈正相关($r=0.654$, $P=0.004$)。

2.4 老年LI患者Lp-PLA2及CXCL12水平对认知功能障碍的影响

多元回归分析结果显示,Lp-PLA2水平是影响老年LI患者认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$),CXCL12水平是影响老年LI患者认知功能障碍的独立保护因素($P<0.05$),见表3。

表3 影响MoCA评分的多因素回归分析

相关因素	回归系数	SE值	P值	OR值	95%CI
Lp-PLA2	-0.558	0.274	0.042	0.572	0.01~32.407
CXCL12	0.862	0.411	0.036	2.368	0.952~5.887

2.5 Lp-PLA2及CXCL12评估老年LI患者认知功能障碍的诊断价值

采用Lp-PLA2诊断时,ROC曲线下面积为0.821,敏感度为90.2%,特异度为51.9%;采用CXCL12诊断时,ROC曲线下面积为0.887,敏感度为85.2%,特异度为82.4%,见图1。

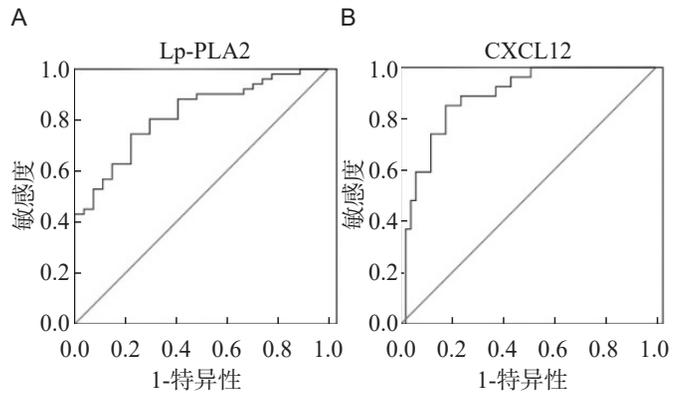


图1 Lp-PLA2(A)及CXCL12(B)诊断老年LI患者认知功能障碍的ROC曲线

3 讨论

LI在老年人中发病率高达20%,而且50%以上的首发脑梗死患者的MR可见腔隙性脑梗死病灶^[8]。LI后常伴发不同程度的认知功能障碍,严重的认知功能障碍将进一步发展为血管性痴呆^[9]。本研究发现LI患者的MoCA评分显著低于正常人,提示LI对认知功能造成明显损伤,与吴超等^[10]研究相符。LI后出现认知功能障碍主要是由于脑缺血性损伤、缺血缺氧产生的细胞毒性,此时机体大量释放氧自由基,造成周围细胞损伤,对以信号传导为主的细胞树突的损伤尤其严重^[11]。因此,大多数患者在出现LI后并发认知功能障碍,主要表现为信息处理及执行能力差(视空间及执行能力、注意力、语言等)。

Lp-PLA2属于磷脂酶超家族中成员之一,主要由成熟的巨噬细胞合成和分泌^[12]。Lp-PLA2水平与动脉粥样硬化及脑缺血性疾病的发生与发展密切相关,可作为预测脑梗死患者疾病程度及预后的重要生物学指标^[13]。本研究发现,LI组的Lp-PLA2水平明显高于对照组,且其水平与患者MoCA评分负相关,提示高水平Lp-PLA2将加重患者认知功能障碍,与朱力勤等^[14]研究一致。此外,本研究回归分析结果显示Lp-PLA2是LI患者发生认知功能障碍的危险因素之一,可能是发生LI时,机体缺血状态激活中性粒细胞聚集和血管内皮功能,导致白细胞浸润,从而引起脑缺血损伤。血管损伤将进一步诱导炎症反应,使Lp-PLA2水平明显升高,其反应产物经循环系统代谢后产生更多的炎症介质,这些由Lp-PLA2介导的炎症信号传导通路将引起缺血性脑损伤的进一步发展,损伤患者认知功能^[15]。此外,Lp-PLA2水平升高会加重LI患者动脉硬化程度,造成神经纤维

burden[J]. *Brain*, 2017, 140: 1107-1116.

[4] Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 1462-1473.

[5] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2006, 45: 171-173.

[6] Taniguchi D, Shimura, Hideki, Watanabe, Masao, et al. Widespread enlarged perivascular spaces associated with dementia and focal brain dysfunction: case report[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17: 210.

[7] Dubost F, Adams H, Bortsova G, et al. 3D Regression Neural Network for the Quantification of Enlarged Perivascular Spaces in Brain MRI[J]. *Med Image Anal*, 2018, 51: 315-320.

[8] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 1044-1050.

[9] Jiménezbalado J, Riballena I, Garde E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 651-656.

[10] Gutierrez J, Elkind MSV, Dong C, et al. Brain Perivascular Spaces as Biomarkers of Vascular Risk: Results from the Northern Manhattan Study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38: 862-867.

[11] Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, et al. Enlarged perivascular

spaces and cerebral small vessel disease[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 376-381.

[12] Tao XX, Li GF, Wu YL, et al. Relationship between intracranial internal carotid artery calcification and enlarged cerebral perivascular space [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59: 577-586.

[13] 范凤姣, 闫中瑞. 血管周围间隙扩大与血管性认知损害[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25: 1041-1045.

[14] 宗黎霞, 朱以诚, 袁晶, 等. 基底节区大量扩大血管周围间隙患者八例临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 103-107.

[15] Arba F, Quinn TJ, Hankey GJ, et al. Enlarged perivascular spaces and cognitive impairment after stroke and transient ischemic attack[J]. *Int J Stroke*, 2016, 13: 47-56.

[16] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8: 595-608.

[17] 陈佳, 叶子容, 袁满琼, 等. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍筛查中的应用与进展[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50: 386-389.

[18] Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Garde E, et al. Prevalence of hippocampal enlarged perivascular spaces in a sample of patients with hypertension and their relation with vascular risk factors and cognitive function[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 651-656.

[19] Riba-Llena I, Nafria C, Mundet X, et al. Assessment of enlarged perivascular spaces and their relation to target organ damage and mild cognitive impairment in patients with hypertension[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 1044-1050.

(本文编辑:王晶)

(上接第169页)

损伤,破坏其完整性,对认知功能造成进一步损伤。

CXCL12是趋化因子CXC亚家族成员之一,在神经系统中起重要作用。老年人发生LI后,局部脑组织处于缺血缺氧状态,血清CXCL12水平明显升高,随后与其受体特异性结合,其不仅能诱导炎症因子到达损伤病灶,而且可以趋化神经干细胞及内皮祖细胞等向损伤部位募集,促进神经功能恢复^[6]。本研究中,老年LI患者CXCL12水平与其MoCA评分呈正相关,回归分析也进一步证实CXCL12是老年LI患者认知功能障碍的独立保护因素。Yuan等^[17]研究也显示,CXCL12对表达其受体的内皮祖细胞具有很强的趋化作用,脑部出现缺血性损伤后,刺激骨髓内皮祖细胞迅速进入外周血,循环至损伤病灶,参与血管新生及恢复供血,从而促进脑功能恢复,与本研究一致。此外,出现LI后,CXCL12水平上调能有效增加 γ -氨基丁酸进入新的神经元,促进神经组织的修复,从而改善患者的认知功能^[18]。

参考文献

[1] Li Y, Liu N, Huang Y, et al. Risk Factors for Silent Lacunar Infarction in Patients with Transient Ischemic Attack [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 447-453.

[2] 袁晓东,熊建平,吴过. 急性腔隙性脑梗死患者cSVD负荷与颈总动脉环壁张力的相关性分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 108-110.

[3] Yang L, Qin W, Zhang X, et al. Infarct Size May Distinguish the Pathogenesis of Lacunar Infarction of the Middle Cerebral Artery Territory [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 211-218.

[4] 李婷婷,李宝善,裴文楠,等. 老年腔隙性脑梗死与血浆FGF23蛋白水平的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45: 3229-3230.

[5] Wang C, Fang X, Hua Y, et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase

A2 and Risk of Carotid Atherosclerosis and Cardiovascular Events in Community-Based Older Adults in China [J]. *Angiology*, 2017, 69: 49-58.

[6] Mühlstedt S, Ghadge SK, Duchene J, et al. Cardiomyocyte-derived CXCL12 is not involved in cardiogenesis but plays a crucial role in myocardial infarction [J]. *J Mol Med(Berl)*, 2016, 94: 1-10.

[7] 王晓霞,鲜彤章,贾晓凡. 2型糖尿病患者的心脑血管疾病影响因素的Nomogram分析[J]. *中国心血管杂志*, 2017, 22: 43-48.

[8] 秦琳,潘晓帆. 首次腔隙性脑梗死患者扩张的血管周围间隙与动态血压变异性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18: 948-952.

[9] Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 659-685.

[10] 吴超,李顺振. 老年腔隙性脑梗死认知功能障碍患者临床特点分析[J]. *医学综述*, 2018, 24: 621-624.

[11] Wu YF, Wu WB, Liu QP, et al. Presence of lacunar infarctions is associated with the spatial navigation impairment in patients with mild cognitive impairment: a DTI study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 78310-78319.

[12] 孟根托娅,陈凤英,牛君义,等. 围术期阿托伐他汀强化治疗对急性ST段抬高型心肌梗死患者Lp-PLA2与炎症因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17: 3880-3882.

[13] 靳志峰,郭施勉. Lp-PLA2与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15: 398-401.

[14] 朱力勤,王翔宇. 腔隙性脑梗死伴脑白质疏松患者的认知功能研究[J]. *河北医学*, 2017, 23: 398-401.

[15] 陈丹燕,黄晓龙,卢松,等. RBP4对糖尿病肾病无症状脑梗死神经认知功能的影响[J]. *重庆医学*, 2018, 47: 473-476.

[16] 王昊,卢明. CXCL12/CXCR4轴的表达和功能研究进展[J]. *激光生物学报*, 2018, 27: 97-102.

[17] Yuan F, Chang S, Luo L, et al. cxcl12 Gene Engineered Endothelial Progenitor Cells Further Improve the Functions of Oligodendrocyte Precursor Cells [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367: S0014482718302015.

[18] Shi L, Bi Q, Li W, et al. CXCL12 impairs the acquisition and extinction of auditory fear conditioning in rats via crosstalk with GABAergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2016, 148: 21-27.

(本文编辑:王晶)