

脑小血管病患者血清Hcy、VEGF水平及意义

郝栋¹,李孟文^{2a},孔艳妮^{2a},张军^{2b}

关键词 脑小血管病;同型半胱氨酸;血管内皮生长因子;临床意义

中图分类号 R741;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181415

本文引用格式:郝栋,李孟文,孔艳妮,等.脑小血管病患者血清Hcy、VEGF水平及意义[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):423-424.

流行病学研究表明,脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的发病率约485/1万^[1]。CSVD不仅能导致认知功能障碍,还增加患者脑血管意外的风险^[2]。研究者发现细胞因子的改变在CSVD的病情进展过程中发挥重要作用。血清中细胞因子的变化,能通过影响血管内皮细胞的损伤,加剧神经纤维的脱髓鞘性病变,进而加剧CSVD的病情进展。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的表达上升,能通过影响蛋氨酸的代谢,从而影响半胱氨酸的合成和消耗,进而加剧氧化自由基的富集,加剧其对于神经纤维的浸润和损伤^[3,4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达上升,加剧脑血管内皮细胞的凋亡,促进脑血管血流动力学的紊乱,进而促进脑小血管的功能障碍和并发症的发生^[5]。为了揭示Hcy、VEGF的表达与CSVD患者病情的关系,本研究选取CSVD患者500例,探讨Hcy、VEGF的表达及其与CSVD的病情关系。

选取2017年1月至2018年11月在我院治疗的CSVD患者500例(CSVD组),其中腔隙性梗死(lacunar infarction, LI)184例,脑白质病变(white matter lesion, WML)190例,LI+WML 126例,纳入标准:诊断符合中华医学会制定的诊断标准^[6],并经MRI检查确诊;无严重肝肾功能损害;患者及家属知情同意。排除标准:有多发性硬化、进行性多灶性白质脑病、遗传性脑白质病变、病毒性脑炎、大面积脑梗死、甲状腺疾病、恶性肿瘤等其他严重疾病;近期服用过抗癫痫类药物、抗帕金森类药物、维生素类药物。男306例,女194例;年龄(60.12±12.03)岁。同时选取健康志愿者100例为对照组,男65例,女35例;年龄(59.70±11.41)岁。2组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

采集患者入院后24h内肘部静脉血4mL,1500 r/min离心15 min,收集上清液,在每个聚苯乙烯板中加入上述液体0.1 mL,4℃过夜孵育,PBS洗3次,每次3 min,在每个聚苯乙烯板孔中加入Hcy、VEGF抗体(1:800,购自南京伯斯金生物公司),37℃孵育30 min,PBS洗3次,每次3 min,每孔中加入TMB溶液底物0.1 mL,37℃20 min,加入2 mol/L硫酸0.05 mL终止反应,采用DG5033A

酶标仪(南京华东电子科技有限公司)进行OD值检测,所测定的OD值按照南京碧云天生物公司设计的对照品进行浓度的转换,按照OD:浓度=1:1.37进行转换。采用Aaslid标准的超声检测方法,探查ICA颅外段,记录最快的血流速度值,包括收缩期血流速度(systolic flow velocity, Vs)、舒张期血流速度(diastolic flow velocity, Vd)及平均血流速度(mean flow velocity, Vm),计算脑动脉脉动指数(Pulse index of cerebral artery, PI)=(Vs-Vd)/Vm。PI值正常值为0.65~1.10。采用SPSS 19.0软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较使用方差分析,两两比较采用LSD-t检验,2组间比较采用t检验;计数资料比较使用 χ^2 检验;相关性采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

CSVD组的血清Hcy、VEGF明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。LI+WML患者血清Hcy、VEGF和PI明显高于LI和WMI患者($P<0.05$);WMI患者血清Hcy、VEGF和PI明显高于LI患者($P<0.05$),见表2。将CSVD患者血清Hcy、VEGF与PI水平进行相关分析,结果显示:血清Hcy、VEGF与PI水平呈正相关($r=0.372, P=0.000; r=0.315, P=0.003$)。

表1 2组血清Hcy、VEGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hcy/(mol/L)	VEGF/(ng/L)
对照组	100	12.00±2.51	425.54±84.44
CSVD组	500	18.22±4.03	621.17±121.13
t值		14.863	15.414
P值		0.000	0.000

高血脂症、高血压或者家族性的遗传因素,均能促进CSVD的发生,在年龄>55岁的长期吸烟男性群体中,CSVD的发病率可进一步上升^[7]。临床上CSVD的发生,不仅能增高患者致残率,还增加病死风险,导致患者远期临床转归的恶化^[8,9]。影像学检查在CSVD的病情评估过程中发挥重要作用,其他的血清学指标如胱抑素或者超敏C反应蛋白,虽然能够在CSVD的病情评估过程中发挥一定的作用,但评估CSVD病情的一致性较差,可靠性较低。Hcy是参与蛋氨酸代谢的相关因子,其能通过影响下游半胱氨酸的蓄积,加剧半胱氨酸对脑血

作者单位

- 聊城市人民医院老年病科
山东 聊城 252000
- 聊城市东昌府人民医院 a. 神经内科
b. 康复医学科
山东 聊城 252000

收稿日期

2018-12-27

通讯作者

郝栋

haodongworld@163.com

表2 CSVD组不同亚型患者血清Hcy、VEGF和PI水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hcy/(mol/L)	VEGF/(ng/L)	PI
LI	184	14.84±4.21	544.01±110.06	1.17±0.25
WML	190	18.10±3.54 ^①	615.54±107.84 ^①	1.31±0.26 ^①
LI+WML	126	22.76±4.80 ^{①②}	720.18±114.19 ^{①②}	1.49±0.21 ^{①②}
F值		35.466	45.587	12.036
P值		0.000	0.000	0.000

注:与LI比较,^① $P<0.05$;与WML比较,^② $P<0.05$

管的浸润和损伤。研究表明,Hcy的表达上升能提高氧化自由基的富集程度,促进游离自由基对于脑组织的损害,最终导致脑功能异常^[10]。VEGF是血管内皮生长因子家族成员,能通过诱导血管内皮细胞的迁移障碍,导致内皮细胞凋亡和增殖平衡的紊乱,促进脑血管的功能障碍。相关研究还表明,VEGF的表达上升影响脑血管的痉挛程度,加剧脑血管平滑肌细胞的损伤和收缩,进而促进脑组织的缺血性改变,促进脑白质变性和功能异常^[11]。部分研究认为CSVD患者的Hcy表达浓度明显上升^[12],与CSVD患者的早期病情进展或者脑功能障碍的发生密切相关,Hcy的表达上升是CSVD患者病情预后不良的独立危险因素,但缺乏对于不同类型的CSVD患者中Hcy、VEGF的具体分析。

本研究发现,CSVD患者血清的Hcy、VEGF的表达浓度均较对照组明显上升。这主要是由于,Hcy的表达上升,能诱导氮自由基和氧自由基的激活,提高其对于髓鞘完整性的破坏,导致神经突触结构稳定性的下降;VEGF的表达上升,能影响到软脑膜动脉穿支动脉分子的痉挛程度,导致白质区域脑组织的缺血性损伤,最终促进CSVD的病情进展^[13,14]。李贯清等^[15]也发现,在CSVD患者血清中,Hcy的浓度可平均上升45%以上,在具有明显的认知或者偏感觉障碍的患者中,Hcy的表达浓度上升更为明显。在LI或WML等不同类型的患者中,LI+WML患者中Hcy、VEGF的表达浓度上升程度最高。有趣的是,WML患者的Hcy、VEGF的表达浓度明显高于LI组,提示Hcy、VEGF的高表达对WML的病情进展的影响更显著,这主要由于脑白质的血管解剖特异性,能够进一步提高Hcy、VEGF对于脑小血管的损伤程度,提高了小血管平滑肌细胞增殖程度,加剧了局部血小板的沉积,进而促进脑白质的损害。PI是评估脑血管血流灌注的相关指标,可以发现Hcy、VEGF的表达与PI密切相关,进一步提示Hcy、VEGF的表达与CSVD患者脑血管功能障碍的关系,这主要由于Hcy、VEGF的表达上升,能加剧脑动脉的灌注障碍,促进脑血管的舒张功能的异常,进而促进PI指数的上升。临床上可以通过检测Hcy、VEGF,进而评估CSVD患者的综合性病情。本研究的创新性在于探讨了不同CSVD患者中Hcy、VEGF和PI的表达情况。综上所述,在CSVD患者中Hcy、VEGF的表达浓度均明显上升,同时Hcy、VEGF的表达与

CSVD患者的分型或PI密切相关。本研究的局限性在于未能探讨Hcy、VEGF在诊断CSVD过程中的价值,同时缺乏对于其与CSVD患者远期病死率关系的研究。

参考文献

- [1] 张拥波,王莉莉.急性缺血性脑卒中血管内治疗进展[J].神经损伤与功能重建,2017,12:139-141.
- [2] Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. Basilar Artery Dolichoectasia: Prevalence and Correlates With Markers of Cerebral Small Vessel Disease in Community-Dwelling Older Adults [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26: 2909-2914.
- [3] 陈建媚,张旭,茅新蕾.脑小血管病患者轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸、hs-CRP水平的相关性研究[J].中华全科医学,2016,14:203-205.
- [4] 何昕,邓建中,黄晓宇.脑小血管病患者认知损害程度与高同型半胱氨酸及hs-CRP的相关性[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20:59-61.
- [5] 王有科,覃兴乐.脑源性神经营养因子和血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶-9与脑梗死关系研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2017,31:95-97.
- [6] 中国卒中学会脑血流与代谢分会.缺血性卒中侧支循环评估与干预中国指南(2017)[J].中华内科杂志,2017,56:460-471.
- [7] Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88: 669-674.
- [8] Ince PG, Minett T, Forster G, et al. Microinfarcts in an older population-representative brain donor cohort (MRC CFAS): Prevalence, relation to dementia and mobility, and implications for the evaluation of cerebral Small Vessel Disease [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2017, 43: 409-418.
- [9] Brutto OD, Mera R, Andrade MLL, et al. Disappointing reliability of pulsatility indices to identify candidates for magnetic resonance imaging screening in population-based studies assessing prevalence of cerebral small vessel disease [J]. J Neurosci Rural Pract, 2015, 6: 336-338.
- [10] 黄淑云,卢健聪,章成国,等.血浆同型半胱氨酸水平与非高血压脑小血管病患者脑白质病变关系的研究[J].中国老年保健医学,2018,16:26-28.
- [11] 张贵强.脑小血管病患者血浆血管内皮生长因子水平的变化及意义[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21:1547-1551.
- [12] 黄淑云,章成国,张薇平,等.血浆同型半胱氨酸水平与脑小血管病患者脑白质病变的研究[J].中国老年保健医学,2018,16:56-59.
- [13] 马晨,宋迎,王秀菊,等.脑小血管病的严重程度与Hcy、D-二聚体水平的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37:2690-2691.
- [14] 潘之光,邱梅红,陈献华,等.损伤脑内神经血管网络重构的细胞和分子机制的研究[J].中国药理学与毒理学杂志,2018,28:674-675.
- [15] 李贯清,马孝天,张斌,等.血浆同型半胱氨酸水平与脑小血管病搏动指数相关性研究[J].北华大学学报(自然科学版),2017,18:488-492.

(本文编辑:王晶)