

脑卒中患者血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的关系研究

游蕾蕾, 高理正, 曹晓伟

[郑州煤炭工业(集团)有限责任公司总医院 检验科, 河南 郑州 452371]

摘要: **目的** 探讨脑卒中患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑特异性蛋白(S100 β)、血管内皮生长因子(VEGF)、促血管生成素-2(Ang-2)水平与认知功能的关系。**方法** 回顾性选取86例郑州煤炭工业(集团)有限责任公司总医院收治的脑卒中患者的临床资料, 选例时间设置在2021年1月至2023年1月, 将脑卒中患者纳入观察组, 并根据简易智力状态检查量表(MMSE)评分将患者分为轻度、中度、重度组分别21例、40例、25例; 另选取同期入院进行检查的健康人群86例作为健康对照组。比较观察组、对照组血清Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2水平; 比较不同认知水平患者血清Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2水平; 分析血清指标与认知功能之间相关性。**结果** 观察组血清Hcy、NSE、S100 β 水平均高于对照组, 血清VEGF、Ang-2水平均低与对照组($P<0.05$)。轻度组~重度组, 血清Hcy、NSE、S100 β 水平呈逐渐升高的趋势, 血清VEGF、Ang-2水平呈逐渐降低的趋势($P<0.05$)。脑卒中患者认知功能与血清Hcy、NSE、S100 β 水平呈负相关($r=-0.645$, $r=-0.662$, $r=-0.487$, $P<0.05$), 与血清VEGF、Ang-2水平呈正相关($r=0.589$, $r=0.557$, $P<0.05$)。**结论** 脑卒中患者认知功能与血清Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2水平密切相关, 临床上可通过检测疾病相关血清因子对脑卒中患者的认知功能程度进行评估。

关键词: 脑卒中; 认知功能; 同型半胱氨酸; 神经元特异性烯醇化酶; 脑特异性蛋白; 血管内皮生长因子; 促血管生成素-2

中图分类号: R743.3

脑卒中又称为中风, 属于临床中较为常见的脑血管疾病, 以高发病率、高致残率、高复发率、高病死率为主要特征, 是在脑血流循环障碍影响下, 脑卒中处于缺血、缺氧状态, 并随着脑卒中血液、氧气供应不足的时间延长, 最终导致局限性脑组织缺血性坏死或软化, 继而导致脑功能不全。随着社会老龄化进程加快, 脑卒中发病率表现出逐年攀升趋势, 有报道指出, 超过60%的脑卒中患者存在认知功能障碍^[1]。认知功能障碍是指不同类型、程度的认知功能减退, 严重影响患者日常生活、社会活动及肢体功能, 给患者家庭和社会造成沉重的经济、医疗负担, 因此, 及时监测脑卒中患者认知功能, 对于提高治疗效果、改善预后具有重要作用。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物, 是公认的能够影响心脑血管类疾病病情进展的因子, 可通过破坏血管内皮依赖性舒缩调节功能, 影响认知功能^[2]。神经组织和神经内分泌组织是神经元特异

性烯醇化酶(NSE)的主要活跃部位, 在反映脑损伤时有较好的灵敏性和特异性; 脑特异性蛋白(S100 β)属于神经胶质细胞的特异性蛋白, 其水平变化可评估神经细胞损伤及死亡的程度, 在脑卒中、脑损伤患者的预后评估中具有广泛应用^[3]。血管内皮生长因子(VEGF)、促血管生成素-2(Ang-2)是促血管新生指标, 前者浓度升高有利于脑卒中患者恢复, 而后者水平可用于反映内皮细胞增殖、血管稳态。然而, 血清Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2水平与脑卒中患者认知功能的相关性未见全面的报道。本研究旨在探讨脑卒中患者的血清Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2水平与认知功能的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取86例郑州煤炭工业(集团)有限责任公司总医院收治的脑卒中患者的临床资料,

选例时间设置在 2021 年 1 月至 2023 年 1 月，将脑卒中患者纳入观察组，并根据简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分将患者分为轻度组 21 例，中度组 40 例，重度组 25 例；另选取同期入院进行检查的健康人群 86 例作为健康对照组。观察组患者中男 53 例，女 33 例；年龄 57~80 岁，平均 (67.24 ± 3.12) 岁；文化程度大专及以上学历 9 例、高中 23 例、初中 41 例、小学及以下 13 例。对照组中男 56 例，女 30 例；年龄 55~79 岁，平均 (65.20 ± 3.15) 岁；文化程度大专及以上学历 6 例，高中 24 例，初中 41 例，小学及以下 15 例。两组基本资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性。诊断标准：脑卒中患者均参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4] 进行诊断，并经过影像学检查确诊；简易精神状态评价量表 (MMSE) 评分^[5] 总分 30 分，其中文盲、小学、初中及以上分别对应 ≤ 17 分、 ≤ 20 分、 ≤ 26 分，认知障碍程度判定为重度认知障碍 (<10 分)，中度认知障碍 (10~20 分)，轻度认知障碍 (21~26 分)，正常 (27~30 分)。纳入标准：符合前述诊断标准者；首次发病且于 3 d 以内入院者；病例资料详尽且完整者；年龄为 55~80 岁者。排除标准：属于血管性痴呆者；合并有其他疾病可造成认知功能障碍者；有恶性肿瘤者；发病前有颅脑或精神创伤者。

1.2 观察指标及方法

①观察组、对照组血清 Hcy、NSE、S100 β 、

VEGF、Ang-2 水平比较：对于两组研究对象，采血 (3 mL 空腹静脉血) 离心制备血清 (参数设置为 3 500 r/min, 15 min)，酶联免疫吸附法检测血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平并比较；②不同认知水平患者血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平比较：采血、制备血清、检测均同①；③血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的相关性分析：当 $|r| \geq 0.8$ 时为高度相关，当 $0.5 \leq |r| < 0.8$ 时为中度相关，当 $0.3 \leq |r| < 0.5$ 时为低度相关，当 $|r| < 0.3$ 时为关系极弱，认为不相关。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 为统计学软件工具。计量资料均经 K-S 法检验证实符合正态分布且方差齐性，以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用重复测量方差分析，两两比较采用 SNK- q 检验；计数资料以百分率 (%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验；使用 Pearson 相关性分析法，分析血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平比较

观察组血清 Hcy、NSE、S100 β 水平均高于对照组，血清 VEGF、Ang-2 水平均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平比较 ($n=86, \bar{x} \pm s$)

组别	Hcy/ $(\mu\text{mol/L})$	NSE/ $(\mu\text{g/mL})$	S100 β / $(\mu\text{g/mL})$	VEGF/ $(\mu\text{g/mL})$	Ang-2/ $(\mu\text{g/mL})$
对照组	5.25 \pm 0.54	13.06 \pm 1.12	0.29 \pm 0.02	28.28 \pm 3.05	7.29 \pm 1.56
观察组	9.65 \pm 0.69	15.16 \pm 1.39	0.54 \pm 0.13	21.64 \pm 3.22	4.64 \pm 0.67
t	45.570	10.910	17.627	13.884	14.475
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同认知水平患者血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平比较

轻度组~重度组，血清 Hcy、NSE、S100 β 水平呈逐渐升高的趋势，血清 VEGF、Ang-2 水平呈逐渐降低的趋势，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的相关性分析

脑卒中患者认知功能与血清 Hcy、NSE、S100 β 水平呈负相关 ($P < 0.05$)，与血清 VEGF、Ang-2 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 不同认知水平患者血清 Hcy、NSE、S100β、VEGF、Ang-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy/(μmol/L)	NSE/(μg/mL)	S100β/(μg/mL)	VEGF/(μg/mL)	Ang-2/(μg/mL)
轻度组	21	17.12±1.45	20.19±2.38	0.86±0.15	15.46±2.51	3.23±0.59
中度组	40	23.23±1.58 ¹⁾	23.15±3.41 ¹⁾	1.25±0.22 ¹⁾	11.25±2.57 ¹⁾	2.46±0.47 ¹⁾
重度组	25	25.95±1.69 ¹⁾²⁾	34.39±4.38 ¹⁾²⁾	1.56±0.24 ¹⁾²⁾	9.26±1.56 ¹⁾²⁾	1.56±0.36 ¹⁾²⁾
F		184.922	112.539	62.140	42.611	71.585
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 1) 与轻度组比较, P<0.05; 2) 与中度组比较, P<0.05。

表 3 血清 Hcy、NSE、S100β、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的相关性分析

指标	r	P
Hcy	-0.645	<0.001
NSE	-0.662	<0.001
S100β	-0.487	<0.001
VEGF	0.589	<0.001
Ang-2	0.557	<0.001

3 讨论

脑卒中属于一种脑血管急危重症疾病,是世界范围内的常见死因。既往研究表明,相较于正常人,认知功能障碍患者进展为痴呆的风险高出 10 倍^[6]。而脑卒中后认知功能障碍是常见并发症,其主要与血管闭塞、血流量减少造成的脑细胞缺乏氧气、营养供应有关,与基因调控、多种信号转导密切相关,临床表现以思维迟钝、记忆力下降、逻辑能力低等,随着病情进展,可发展为血管性痴呆,导致脑部小血管出现不可逆病变、增加血管管壁厚度,损伤血-脑脊液屏障功能,危及患者生命健康^[7]。因此,早期诊断和积极预防认知功能障碍,对于控制患者病情和促进患者预后的改善尤为关键。

脑卒中后发生认知功能障碍的机制较复杂,但血清中一些因子水平变化可为早期预测及评估提供参考^[8]。Hcy 是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素,具有血管内皮毒性、神经毒性,其水平升高能够促进平滑肌细胞证实,诱发神经元的显著氧化损伤,导致认知功能障碍^[9]。NSE 是一种糖酵解酶,是中枢神经系统特异性标志物,在生理情况下,其在脑脊液、血清中几乎不表达,但在病理条件下,其浓度显著升高,并透过血脑屏障,进入血液循环系统,可直接反映大脑神经系统损伤^[10]。S100β 能够调节神经细胞增殖、分化及能量代谢,而神经细胞的损伤、凋亡能够对 S100β 的释放起到促进作用,其水平升高能够激活

相关神经信号传导、调节神经系统活性,进而预测、诊断脑损伤^[11]。VEGF 在神经行为中的诸多领域均具有重要重要,其能够促进内皮细胞增殖、维持血管内皮功能完整性、诱导与重建新生血管,帮助修复血管内皮损伤。Ang-2 对内皮细胞具有趋化、聚集作用,可进一步拮抗内皮细胞凋亡。VEGF 与 Ang-2 协同作用能够加速血管生成,维持血管的可塑性,改善局部微循环,促进脑损伤组织修复^[12]。本研究结果显示,观察组血清 Hcy、NSE、S100β 水平均高于对照组,血清 VEGF、Ang-2 水平均低于对照组 (P<0.05);轻度组~重度组,血清 Hcy、NSE、S100β 水平呈逐渐升高的趋势,血清 VEGF、Ang-2 水平呈逐渐降低的趋势 (P<0.05)。提示相较于健康人群,脑卒中认知功能障碍患者血清 Hcy、NSE、S100β 较高,血清 VEGF、Ang-2 水平较低,且随着认知功能障碍程度加重,血清 Hcy、NSE、S100β 水平呈升高趋势,血清 VEGF、Ang-2 水平呈降低趋势。

Hcy 水平升高后,可导致机体局部脑组织释放大量的超氧化物,损伤血管内皮细胞,破坏内皮组织弹性,导致血管弹性破裂,进而加重脑组织损伤程度^[13]。认知功能障碍后,患者神经细胞损伤,血脑屏障通透性增加,NSE 在人体中的含量也逐渐升高,并介导炎性因子、激活趋化因子,进而加剧机体炎症反应,促进神经元凋亡,加重疾病程度^[14]。体液中 S100β 的含量较低,但中枢神经系统及神经细胞膜被损伤后,S100β 可从细胞外溢进入血脑屏障,诱导细胞凋亡,增加脑损伤程度,导致更加严重的认知功能障碍^[15]。VEGF 与 Ang-2 结合后,可加强血管稳定性,促进血管重塑,加速脑卒中患者神经细胞凋亡,改善认知功能缺损症状。本研究结果显示,脑卒中患者认知功能与血清 Hcy、NSE、S100β 水平呈负相关,与血清 VEGF、Ang-2 水平呈正相关 (P<0.05),提示脑卒中患者认知功能障碍程度随着血清 Hcy、

NSE、S100 β 水平表达升高而加重，随着血清 VEGF、Ang-2 水平升高而缓解。

综上所述，脑卒中患者认知功能与血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平密切相关，临床上可通过检测疾病相关血清因子对脑卒中患者的认知功能程度进行评估。但本研究仍存在诸多不足，如病例数有限、是回顾性单中心研究等，均可能对数据统计、分析产生影响，进而导致研究结果出现偏倚，因此，为验证本次结果的可靠性，临床中可增加样本量开展前瞻性的多中心研究，进一步明确脑卒中患者血清 Hcy、NSE、S100 β 、VEGF、Ang-2 水平与认知功能的关系。

参 考 文 献

- [1] 关连颖, 李书瑞, 康凯宁, 等. 血清 Ghrelin、Obestatin、Hcy 水平与老年缺血性脑卒中后并发认知功能障碍的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(8): 941-945.
- [2] 黄维, 霍秋玉, 阳世宇. 缺血性脑卒中患者血清 S100 β 及 NSE 水平与神经缺损程度、认知障碍的相关性分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(18): 1967-1970.
- [3] 郭万申, 李志方. miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4、神经元特异性烯醇化酶、S100 β 蛋白水平与急性脑卒中患者认知障碍严重程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(3): 25-30.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [5] 高明月, 杨珉, 况伟宏, 等. 简易精神状态量表得分的影响因素和正常值的筛查效率评价[J]. 北京大学学报(医学版), 2015, 47(3): 443-449.
- [6] 杨静, 张颖, 梁雪琴, 等. 胃饥饿素、血管生成素-2 水平与脑小血管病患者认知功能障碍的关系[J]. 中国医刊, 2022, 57(11): 1196-1199.
- [7] 刘欣, 吉智, 李毓新, 等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 869-873, 879.
- [8] 彭祥, 陈春梅, 王任华. 血清 Hcy、S100 β 、BDNF、NSE 水平与皮质下脑梗死后血管性认知功能障碍的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2): 97-101.
- [9] 潘庭荣, 黄梅, 潘丹丹, 等. 脑卒中患者 Hcy、GFAP、BDNF 和 hs-CRP 水平与血管性认知障碍相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(4): 648-652.
- [10] 尹博文, 尹立勇, 吴磊, 等. 腔隙性脑梗死患者血清 NSE 及 CRP 与血管性轻度认知功能障碍的相关性[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(7): 847-850.
- [11] 张弛, 李浩, 张淑霞, 等. 急性部分前循环供血区脑梗死患者血清 S100 β 蛋白、8-OHdG、Lp-PLA2 水平与 rt-PA 静脉溶栓再通及卒中后认知功能障碍的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(1): 19-25.
- [12] 张依, 朱娅丽, 严之红, 等. 老年缺血性脑卒中患者 VEGF 及 IMD 水平及与卒中后认知功能的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(11): 1873-1876, 1885.
- [13] 李建设, 付云, 何文龙. 脑梗死患者血清 Hcy、MMP-9 和 ApoE 水平与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(24): 2725-2730.
- [14] 叶艺兰, 李雪莲. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗脑梗死合并认知功能障碍对患者神经功能及血清 NSE、sCD40L 水平的影响[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(32): 33-36.
- [15] 刘晓玲, 卫锐, 赵丰丽. 帕金森病患者血清 Lp-PLA2、S100 β 、sCD40L 水平变化及与疾病分期、认知障碍的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(23): 2487-2491.

(张咏 编辑)