

文章编号:1003-2754(2024)02-0140-08

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2024.0027

伴脑微出血的急性部分前循环梗死患者相关生物标记物水平与早期神经功能恶化及卒中后认知障碍的关系

陈林云¹, 刘峰², 田烜¹, 张田³, 张健¹, 冉芳¹

摘要: 目的 观察伴脑微出血(CMBs)的急性部分前循环梗死(PACI)患者血清S100 β 、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、血管内可溶性CD40配体(sCD40L)水平变化,分析各指标水平与非溶栓治疗早期神经功能恶化(END)及卒中后认知障碍(PSCI)的关系。方法 选取2020年1月—2022年6月我院收治的236例伴脑微出血的急性PACI患者为研究对象,记录END及治疗后6个月内PSCI发生情况,分析血清S100 β 、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平与END及PSCI发生的关系,采用Logistic逐步回归分别分析END及PSCI发生的危险因素,并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析早期预测效能。结果 颈动脉狭窄程度,CMBs严重程度,入院时NIHSS评分及血清Hcy、S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平是END发生的独立危险因素($P<0.05$)。END,治疗7 d后NIHSS评分及血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平是PSCI发生的独立危险因素($P<0.05$)。NIHSS评分、颈动脉狭窄程度、CMBs严重程度等常见高危因素结合血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L预测伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗早期END及治疗后6个月内PSCI发生的AUC分别为0.887和0.912,明显高于单一危险因素预测。结论 伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗早期END及PSCI发生与脑组织损伤、血管内皮损伤、氧化应激及血管炎性反应程度密切相关,动态监测血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平并结合NIHSS评分、CMBs严重程度等常见高危因素对早期预测END及PSCI发生、指导临床诊疗、从而改善患者预后具有重要临床意义。

关键词: S100 β 蛋白; 氧化型低密度脂蛋白; 部分前循环梗死; 卒中后认知障碍

中图分类号:R743

文献标识码:A

Association of biomarker levels with early neurological deterioration and post-stroke cognitive impairment in patients with acute partial anterior circulation infarction with cerebral microbleeds CHEN Linyun, LIU Feng, TIAN Xuan, et al. (Second Department of Neurology, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes in the serum levels of S100 β , soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL), and soluble cluster of differentiation 40 ligand (sCD40L) in patients with acute partial anterior circulation infarction (PACI) with cerebral microbleeds (CMBs), as well as the association of each index with early neurological deterioration (END) and post-stroke cognitive impairment (PSCI) after non-thrombolytic therapy. **Methods** A total of 236 patients with acute PACI and CMBs who were admitted to our hospital from January 2020 to June 2022 were enrolled as subjects. The onset of END and PSCI within 6 months after treatment was recorded, and the association of the serum levels of S100 β , sICAM-1, ox-LDL, and sCD40L with the onset of END and PSCI was analyzed. A logistic stepwise regression analysis was used to investigate the risk factors for END and PSCI, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the early prediction efficiency of each index. **Results** The degree of carotid stenosis, the severity of CMBs, NIHSS score on admission, and the serum levels of Hcy, S100 β protein, sICAM-1, ox-LDL, and sCD40L on admission were independent risk factors for END ($P<0.05$). END, NIHSS score after 7 days of treatment, and the serum levels of S100 β protein, sICAM-1, ox-LDL, and sCD40L after 7 days of treatment were independent risk factors for PSCI ($P<0.05$). Common risk factors such as NIHSS score, degree of carotid stenosis, and severity of CMBs combined with serum S100 β protein, sICAM-1, ox-LDL, and sCD40L had an area under the ROC curve of 0.887 in predicting END in the early stage of non-thrombolytic therapy and 0.912 in predicting END within 6 months after treatment, with a significantly greater AUC than each risk factor alone. **Conclusion** In PACI patients with CMBs, the onset of END and PSCI in the early stage of non-thrombolytic therapy are closely associated with brain tissue injury, vascular endothelial injury, oxidative stress, and vascular inflammatory response. Dynamic monitoring of the serum levels of S100 β protein, sICAM-1, ox-LDL, sCD40L combined with common risk factors such as NIHSS score and the severity of CMBs has important clinical significance in predicting the onset of END and PSCI in the early stage, guiding clinical diagnosis and treatment, and improving the prognosis of patients.

Key words: S100 β protein; Oxidized low-density lipoprotein; Partial anterior circulation infarction; Post-stroke cognitive impairment

收稿日期:2023-06-08;修订日期:2023-10-20

基金项目:2021沧州市科技计划自筹经费项目(2131060)

作者单位:(1. 沧州市人民医院神经内科二区,河北沧州061000;

2. 沧州市人民医院医专院区肛肠外科,河北沧州061000;3. 沧州市人民医院医学影像科,河北沧州061000)

通信作者:冉芳,E-mail:215436782@qq.com

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, acute cerebral infarction, AIS)是指脑部血液供应突然中断后所导致的脑组织缺氧缺血性坏死,部分前循环梗死(partial anterior circulation infarction, PACI)是临床常见类型之一,且其神经功能损伤程度较腔隙性梗死更严重,常导致肢体及认知功能的严重损害,增加卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)风险^[1],严重威胁患者生命健康及生活质量。卒中后早期神经功能恶化(early neurologic deterioration, END)是指卒中发生后72 h内神经功能缺损程度的进一步加重,与卒中后神经功能预后密切相关^[2]。脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)主要是以微小出血为特征的脑实质亚临床损害,在AIS患者中发病隐匿,已有研究发现CMBs与神经功能缺损程度密切相关,能在一定程度上增加认知障碍风险^[3]。因此,对伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗中END及PSCI发生进行早期预测,并采取有针对性防控措施,可能对改善患者神经功能预后及生活质量具有重要临床价值^[4]。而已有研究发现,CMBs、AIS及PSCI发生发展可能与脑组织损伤、血管内皮损伤、氧化应激等多方面因素均存在一定的关联^[5-7]。因此,本研究通过分析伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗中血清S100β蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L及其他常见高危因素与END及PSCI发生的关系,旨在为非溶栓治疗中END及PSCI的早期预测及临床治疗方案的调整提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月—2022年6月我院收治的236例伴CMBs的急性PACI患者为研究对象,患者或家属均签订知情同意书自愿参与本次研究,符合赫尔辛基宣言伦理原则,并通过我院伦理委员会审核批准(批件号:K2021089)。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)经详细病史采集、查体及CT、MRI、磁敏感加权成像(SWI)等影像学检查,符合牛津郡社区脑卒中项目(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)分型中急性PACI标准^[8]及CMBs解剖评估量表(Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS)中CMBs诊断标准^[9];(3)发病至入院时间<24 h;(4)既往均无认知、运动功能及日常生活能力异常,发病后能配合完成常规检查及评估。排除标准:(1)入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分>20分;(2)行溶栓或血管内治疗;(3)合并脑出血、脑血管畸形、感染、心肌梗死、重要脏器功能衰竭、神经精神疾病、恶性肿瘤及免疫系统疾病等;(4)并发癫痫;(5)临床相关资料缺失,无法配合完成相关检查、失访、治疗中及6个月随访期间死亡病例。其中男141例,女95例;年龄26~75岁,平均(60.40±11.78)岁;发病至入院时间为4~24 h,平均(9.15±3.06)h;脑微出血部位:脑叶型(皮质及皮质下区)102例,深部型(基底节、丘脑及幕下区)82例,混合型(脑叶及深部)52例;CMBs严重程度:轻度(1~2个微出血灶)88例;中度(3~9个微出血灶)96例;重度(≥10个微出血灶)52例。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集整理患者性别、年龄、文化程度等人口统计学资料,高血压、冠心病、心房纤颤、糖尿病、高血脂等血管危险因素,入院时脑

白质病变FAZEKAS评分、CMBs部位及严重程度、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等常规实验室检测指标,入院时及治疗7 d后血清同型半胱氨酸(Hcy)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、S100β、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平,入院3 d内每日NIHSS评分情况。

1.2.2 治疗方法 所有患者均采用非溶栓治疗,包括常规给予阿托伐他汀等降脂、稳定斑块,氯吡格雷、阿司匹林等抗血小板聚集,前列地尔、血塞通等扩张血管、改善微循环,维生素B1、B6、甲钴胺等营养神经,20%甘露醇防治脑水肿、脑疝形成及降糖、降压等对症治疗。

1.2.3 实验室检测方法 所有患者于入院时及治疗7 d后取静脉血8 ml,常规离心、取上清液,全自动生化分析仪常规检测FPG及血脂相关指标,免疫比浊法检测血清DD、hsCRP, Thermo Multiskan FC酶标仪ELISA法检测血清Hcy、S100β、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L,均严格按照仪器及相关试剂盒说明书完成操作。

1.3 观察指标及评判标准 观察并记录END及治疗后6个月内PSCI发生情况。

1.3.1 颈动脉狭窄程度评价标准 依据NASCET分级法,颈动脉狭窄程度(%)=(1-狭窄段动脉直径/狭窄远端正常动脉直径)×100%,狭窄程度<50%为轻度;狭窄程度为50%~69%为中度;狭窄程度为70%~99%为重度;狭窄程度为100%为完全闭塞^[10]。

1.3.2 END诊断标准 以患者入院3 d内NIHSS评分较入院时基线水平升高≥2分为END的诊断标准^[2]。

1.3.3 PSCI诊断标准 参考《卒中后认知障碍管理专家共识》^[11],以蒙特利尔认知评估量表(MoCA)总分<26分(若教育年限≤12年,则MoCA总分加1分),存在基于基线的认知功能减退,且至少有1个认知区域受损作为PSCI的诊断标准。

1.4 统计学分析 采用SPSS 18.0软件包对数据进行处理分析,计数资料例(%)表示,两组率的比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用Mann-Whitney U检验;计量资料符合正态分布时以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较采用两独立样本t检验,不符合正态分布时以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。采用Logistic逐步回归分析伴CMBs的PACI患者END及PSCI发生的影响因素,并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线对早期预测效能进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 伴CMBs的PACI患者END发生情况及单因素分析 伴CMBs的PACI患者发生END者82例(34.45%),发生时间为入院后2(1,3)d。发生END者与无END者在既往卒中或TIA病史所占比例、脑白质病变FAZEKAS评分、急性病灶最大径、颈动脉狭窄程度、CMBs严重程度,入院时NIHSS评分及血清Hcy、hsCRP、S100β蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平方面差异均有统计学意义($P<0.05$) (见表1)。

表1 影响伴CMBs的PACI患者END发生的单因素分析

因素	无END(n=154)	END(n=82)	统计值	P值
性别[n(%)]			$\chi^2=0.079$	0.779
男	91(59.09)	50(60.98)		
女	63(40.91)	32(39.02)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.60±10.63	61.90±11.06	$t=1.561$	0.120
高血压[n(%)]	72(46.75)	46(56.10)	$\chi^2=1.869$	0.172
糖尿病[n(%)]	44(28.57)	31(37.80)	$\chi^2=2.104$	0.147
冠心病[n(%)]	21(13.64)	16(19.51)	$\chi^2=1.397$	0.237
高脂血症[n(%)]	72(46.75)	43(52.44)	$\chi^2=0.850$	0.356
心房纤颤[n(%)]	22(14.29)	14(17.07)	$\chi^2=0.322$	0.571
既往卒中或TIA病史[n(%)]	51(33.11)	40(48.78)	$\chi^2=5.541$	0.019
FAZEKAS评分[M(P_{25}, P_{75}),分]	2(1,3)	3(2,3)	$Z=4.032$	<0.001
急性病灶最大径[n(%)]			$\chi^2=4.784$	0.029
1. 6~3 cm	85(55.19)	33(40.24)		
3. 1~5 cm	69(44.81)	49(59.76)		
急性病灶数量[n(%)]			$\chi^2=1.980$	0.159
单病灶	71(46.10)	30(36.59)		
多病灶	83(53.90)	52(63.41)		
颈动脉狭窄程度[n(%)]			$Z=4.909$	<0.001
轻度	92(59.74)	22(26.83)		
中度	46(29.87)	40(48.78)		
重度	16(10.39)	17(20.73)		
完全闭塞	0(0)	3(3.66)		
CMBs部位[n(%)]			$\chi^2=4.953$	0.084
脑叶型	60(38.96)	42(51.22)		
深部型	61(39.61)	21(25.61)		
混合型	33(21.43)	19(23.17)		
CMBs严重程度[n(%)]			$Z=3.744$	<0.001
轻度	70(45.45)	18(21.95)		
中度	58(37.66)	38(46.34)		
重度	26(16.88)	26(31.71)		
入院时NIHSS评分[M(P_{25}, P_{75}),分]	8(6,12)	12.5(9,15)	$Z=5.468$	<0.001
入院时FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	6.36±1.32	6.67±1.59	$t=1.598$	0.112
入院时TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.26±1.45	5.61±1.83	$t=1.608$	0.110
入院时TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.63±0.42	1.72±0.40	$t=1.593$	0.112
入院时LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.12±0.79	2.28±0.87	$t=1.430$	0.154
入院时HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.16±0.34	1.22±0.38	$t=1.239$	0.217
入院时Hcy($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	19.43±4.48	21.15±4.14	$t=2.880$	0.004
入院时FIB($\bar{x}\pm s$,g/L)	4.41±1.04	4.63±1.27	$t=1.431$	0.154
入院时DD($\bar{x}\pm s$,mg/L)	1.81±0.72	1.95±0.87	$t=1.271$	0.205
入院时hsCRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	14.14±5.72	16.02±6.45	$t=2.301$	0.022
入院时S100 β ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	0.31±0.14	0.43±0.17	$t=5.330$	<0.001
入院时sICAM-1($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.39±0.14	0.45±0.18	$t=2.970$	0.003
入院时ox-LDL($\bar{x}\pm s$,mg/L)	0.67±0.29	0.88±0.37	$t=4.913$	<0.001
入院时sCD40L($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	0.43±0.19	0.51±0.19	$t=3.069$	0.002

2.2 伴CMBs的PACI患者END发生的危险因素 以END发生情况为因变量(0=无,1=有),以上述单因素分析中 $P<0.1$ 的因素为自变量建立END发生危险因素的Logistic逐步回归预测模型,结果显

示,颈动脉狭窄程度、CMBs严重程度,入院时NIHSS评分及血清Hcy、S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平是END发生的独立危险因素($P<0.05$)(见表2)。

表2 伴CMBs的PACI患者END发生的危险因素的Logistic逐步回归分析

变量	β 值	SE	Wald χ^2	P值	OR(95%CI)
颈动脉狭窄程度	0.954	0.261	13.373	<0.001	2.597(1.557~4.330)
CMBs严重程度	0.571	0.242	5.543	0.019	1.770(1.100~2.847)
入院时NIHSS评分	0.204	0.047	18.608	<0.001	1.226(1.118~1.345)
入院时Hcy	0.130	0.045	8.251	0.004	1.138(1.042~1.244)
入院时S100 β 蛋白转换 [*]	0.606	0.130	21.852	<0.001	1.832(1.421~2.362)
入院时sICAM-1转换 [*]	0.292	0.120	5.983	0.014	1.340(1.060~1.694)
入院时ox-LDL转换 [*]	0.156	0.055	8.029	0.005	1.169(1.049~1.302)
入院时sCD40L转换 [*]	0.219	0.100	4.854	0.028	1.245(1.024~1.513)
常量	-13.202	1.776	55.258	<0.001	<0.001

注: *为原始变量 $\times 10$ 。

2.3 伴CMBs的PACI患者各危险因素预测END的ROC曲线 分别绘制2.2中各危险因素及联合预测因子预测END的ROC曲线,结果显示,单一危险因素对END的预测效能不够理想(AUC<0.75),而联合预测因子预测END的AUC达0.887,较单一危险因素明显提升($P<0.05$),具有良好的预测价值(见表3、图1)。

2.4 伴CMBs的PACI患者PSCI发生情况及单

因素分析 伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗后6个月内发生PSCI者105例(44.49%),无PSCI者131例(55.51%)。发生PSCI者与无PSCI者在FAZEKAS评分,急性病灶最大径,颈动脉狭窄程度,CMBs严重程度,既往卒中或TIA病史、END所占比例,入院时及治疗7 d后NIHSS评分、血清Hcy、hsCRP、S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平,治疗7 d后FIB水平方面差异均有统计学意义($P<0.05$)(见表4)。

表3 伴CMBs的PACI患者各危险因素及联合预测因子预测END的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95%CI)
颈动脉狭窄程度	中度	0.329	0.732	0.597	0.644	0.678(0.606~0.749)
CMBs严重程度	中度	0.236	0.780	0.455	0.568	0.638(0.565~0.711)
入院时NIHSS评分(分)	10	0.342	0.732	0.610	0.653	0.716(0.644~0.787)
入院时Hcy($\mu\text{mol/L}$)	20.03	0.205	0.634	0.571	0.593	0.612(0.538~0.685)
入院时S100 β 蛋白($\mu\text{g/L}$)	0.39	0.320	0.573	0.747	0.686	0.687(0.614~0.761)
入院时sICAM-1(mg/L)	0.47	0.148	0.427	0.721	0.619	0.594(0.515~0.673)
入院时ox-LDL(mg/L)	0.84	0.290	0.537	0.753	0.678	0.676(0.602~0.750)
入院时sCD40L($\mu\text{g/L}$)	0.49	0.222	0.573	0.649	0.623	0.616(0.542~0.691)
联合预测因子PRE_1	0.34	0.597	0.805	0.792	0.797	0.887(0.843~0.931)

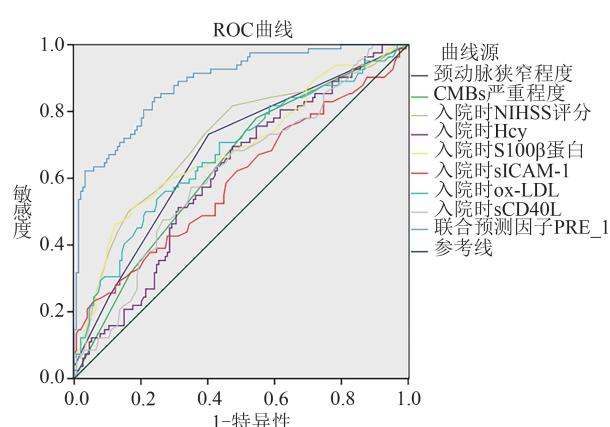


图1 伴CMBs的PACI患者各危险因素及联合预测因子预测END的ROC曲线

2.5 伴CMBs的PACI患者PSCI发生的危险因素 以PSCI发生情况为因变量(0=无,1=有),以上述单因素分析中 $P<0.1$ 的因素为自变量建立PSCI发生危险因素的Logistic逐步回归预测模型,结果显示,END,治疗7 d后NIHSS评分及血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平是PSCI发生的独立危险因素($P<0.05$)(见表5)。

2.6 伴CMBs的PACI患者各危险因素预测PSCI的ROC曲线 分别绘制2.5中各危险因素及联合预测因子预测PSCI的ROC曲线,结果显示,单一危险因素对PSCI的预测效能不够理想(AUC<0.75),而联合预测因子预测PSCI的AUC达0.912,较单一危险因素明显提升($P<0.05$),具有良好的预测价值(见表6、图2)。

表4 伴CMBs的PACI患者PSCI发生的单因素分析

因素	无PSCI(n=131)	PSCI(n=105)	统计值	P值
性别[n(%)]			$\chi^2=0.761$	0.383
男	75(57.25)	66(62.86)		
女	56(42.75)	39(37.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	59.34±10.22	61.72±11.85	$t=1.656$	0.099
高血压[n(%)]	60(45.80)	58(55.24)	$\chi^2=2.076$	0.150
糖尿病[n(%)]	37(28.24)	38(36.19)	$\chi^2=1.697$	0.193
冠心病[n(%)]	17(12.98)	20(19.05)	$\chi^2=1.625$	0.202
高脂血症[n(%)]	58(44.27)	57(54.29)	$\chi^2=2.338$	0.126
心房纤颤[n(%)]	17(12.98)	19(18.10)	$\chi^2=1.181$	0.277
既往卒中或TIA病史[n(%)]	43(32.82)	48(45.71)	$\chi^2=4.088$	0.043
FAZEKAS评分[M(P_{25}, P_{75}),分]	2(1,2)	3(2,3)	$Z=4.186$	<0.001
急性病灶最大径[n(%)]			$\chi^2=3.860$	0.049
1. 6~3 cm	73(55.73)	45(42.86)		
3. 1~5 cm	58(44.27)	60(57.14)		
急性病灶数量[n(%)]			$\chi^2=2.470$	0.116
单病灶	62(47.33)	39(37.14)		
多病灶	69(52.67)	66(62.86)		
颈动脉狭窄程度[n(%)]			$Z=5.027$	<0.001
轻度	81(61.83)	33(31.43)		
中度	40(30.53)	46(43.81)		
重度	10(7.63)	23(21.90)		
完全闭塞	0(0)	3(2.86)		
CMBs部位[n(%)]			$\chi^2=4.562$	0.102
脑叶型	50(38.17)	52(49.52)		
深部型	53(40.46)	29(27.62)		
混合型	28(21.37)	24(22.86)		
CMBs严重程度[n(%)]			$Z=5.697$	<0.001
轻度	67(51.15)	21(20.00)		
中度	50(38.17)	46(43.81)		
重度	14(10.69)	38(36.19)		
END[n(%)]	32(24.43)	50(47.62)	$\chi^2=13.826$	<0.001
入院时FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	6.32±1.47	6.65±1.63	$t=1.633$	0.104
入院时TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.24±1.48	5.56±1.79	$t=1.503$	0.134
入院时TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.61±0.55	1.72±0.47	$t=1.628$	0.105
入院时LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.11±0.74	2.25±0.71	$t=1.471$	0.143
入院时HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.17±0.39	1.21±0.45	$t=0.730$	0.466
入院时NIHSS评分[M(P_{25}, P_{75}),分]	9(6,12)	11(7,15)	$t=2.485$	0.013
治疗7 d后NIHSS评分[M(P_{25}, P_{75}),分]	4(3,5)*	6(5,8)*	$Z=6.852$	<0.001
入院时Hcy($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	18.90±4.56	20.87±4.25	$t=3.399$	0.001
治疗7 d后Hcy($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	17.04±4.17*	20.43±4.92	$t=5.722$	<0.001
入院时FIB($\bar{x}\pm s$, g/L)	4.45±1.01	4.53±1.34	$t=0.523$	0.602
治疗7 d后FIB($\bar{x}\pm s$, g/L)	3.87±1.27*	4.28±1.67	$t=2.104$	0.036
入院时DD($\bar{x}\pm s$, mg/L)	1.83±0.74	1.90±0.89	$t=0.660$	0.510
治疗7 d后DD($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.41±0.12*	0.44±0.15*	$t=1.707$	0.089
入院时hsCRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	13.65±5.81	16.23±6.36	$t=3.250$	0.001
治疗7 d后hsCRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	11.08±2.70*	13.43±5.12*	$t=4.541$	<0.001
入院时S100 β ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.30±0.15	0.42±0.18	$t=5.586$	<0.001
治疗7 d后S100 β ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.29±0.12	0.46±0.19	$t=8.136$	<0.001
入院时sICAM-1($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.39±0.16	0.44±0.21	$t=2.076$	0.039
治疗7 d后sICAM-1($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.37±0.13	0.47±0.19	$t=4.976$	<0.001
入院时ox-LDL($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.68±0.31	0.82±0.39	$t=3.073$	0.002
治疗7 d后ox-LDL($\bar{x}\pm s$, mg/L)	0.71±0.25	0.92±0.34*	$t=5.606$	<0.001
入院时sCD40L($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.43±0.21	0.50±0.23	$t=2.439$	0.016
治疗7 d后sCD40L($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.42±0.20	0.56±0.22*	$t=5.078$	<0.001

注:与入院时比较* $P<0.05$ 。

表 5 伴 CMBs 的 PACI 患者 PSCI 发生危险因素的 Logistic 逐步回归分析

变量	β 值	SE	Wald χ^2	P 值	OR(95%CI)
END	1.030	0.287	12.839	<0.001	2.801(1.594~4.919)
治疗 7 d 后 NIHSS 评分	0.489	0.107	20.925	<0.001	1.631(1.323~2.012)
治疗 7 d 后 S100 β 蛋白转换 [*]	0.625	0.143	19.014	<0.001	1.868(1.411~2.473)
治疗 7 d 后 sICAM-1 转换 [*]	0.318	0.136	5.436	0.020	1.374(1.052~1.795)
治疗 7 d 后 ox-LDL 转换 [*]	0.317	0.075	18.067	<0.001	1.374(1.187~1.590)
治疗 7 d 后 sCD40L 转换 [*]	0.468	0.105	19.999	<0.001	1.596(1.300~1.960)
常量	-13.688	1.688	60.359	<0.001	<0.001

注: * 为原始变量 $\times 10$ 。

表 6 伴 CMBs 的 PACI 患者各危险因素预测 PSCI 的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95%CI)
END	有	0.232	0.476	0.756	0.631	0.606(0.533~0.679)
治疗 7 d 后 NIHSS 评分(分)	5	0.393	0.790	0.603	0.686	0.727(0.665~0.790)
治疗 7 d 后 S100 β 蛋白($\mu\text{g/L}$)	0.38	0.432	0.638	0.794	0.725	0.732(0.671~0.793)
治疗 7 d 后 sICAM-1(mg/L)	0.48	0.289	0.495	0.794	0.661	0.637(0.565~0.709)
治疗 7 d 后 ox-LDL(mg/L)	0.82	0.350	0.648	0.702	0.678	0.664(0.594~0.734)
治疗 7 d 后 sCD40L($\mu\text{g/L}$)	0.46	0.321	0.657	0.664	0.661	0.658(0.591~0.726)
联合预测因子 PRE_1	0.44	0.685	0.838	0.847	0.843	0.912(0.875~0.950)

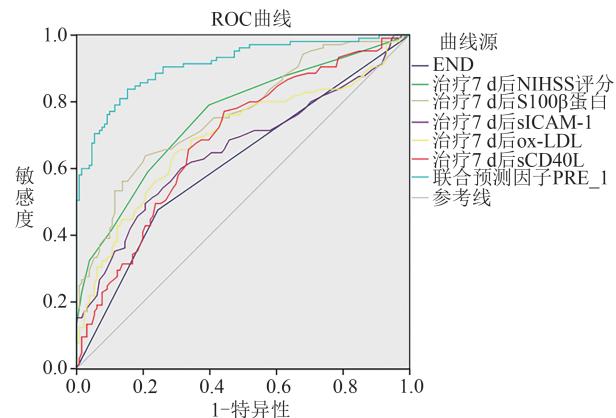


图 2 伴 CMBs 的 PACI 患者各危险因素及联合预测因子预测 PSCI 的 ROC 曲线

3 讨 论

END 是导致 AIS 患者致残率、致死率升高的主要原因之一,也可能影响患者的转归。CMBs 属于一种广泛小血管病变的影像学表现,是由小血管病变外渗的少量血液经机体代谢吸收所形成的沉积的含铁血黄素,可能会导致局部炎症反应、缺血区域低灌注加重、血脑屏障渗透性增强等诸多危害。已有研究表明,CMBs 常提示脑组织处于慢性低灌注状态,会增加 AIS 患者 END 风险^[12]。本研究结果显示,伴 CMBs 的 PACI 患者 END 发生率达 34.45%,与王凯

等^[13]的研究结果基本一致。因此,寻求有效手段对伴 CMBs 的 AIS 患者 END 进行早期预测,对指导 END 早期防治具有重要临床意义。PSCI 是一种 AIS 后神经功能预后不良症状,随着社会老龄化的不断加剧,其发病率也逐渐增加。有研究发现,AIS 患者 PSCI 发生率可达 20%~80%^[14]。同时,CMBs 也会对患者认知功能造成不良影响,增加 PSCI 风险,可能与 CMBs 会损伤周围脑组织皮质、皮质下结构通路,且还可能会干扰相近的神经元之间的电生理活动,压迫局部小动脉,促使白质出现微组织灌注不足,导致认知功能损伤^[15]有关。而 PACI 是 AIS 中较常见且较严重的类型,早期对 PACI 患者 PSCI 风险进行预测,并采取有针对性的防治措施,有助于改善 PACI 患者神经功能预后和生活质量。临幊上主要根据 AIS 患者随访期间 MoCA 评分以及基于基线评估的认知功能减退和认知区域受损情况对 PSCI 进行诊断,但流程较复杂,且评估时间点通常选择治疗后 3 个月,评估最佳时机仍有待商榷,可能会增加误诊、漏诊风险,不利于 PSCI 的早期诊疗。已有研究发现,CMBs、AIS 及 PSCI 均可能与神经胶质细胞及部分神经元细胞缺血、缺氧所导致的脑组织损伤、血管内皮损伤、氧化应激、神经及血管炎症反应等一系

列病理生理变化有关^[5-7,12,15-18]。因此,对伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗中相关指标进行动态监测可能有助于END及PSCI的早期预测。

S100 β 是一种由神经胶质细胞分泌的中枢神经系统特异性钙离子结合蛋白,是脑组织损伤的特异性指标。正常人血液及脑脊液中S100 β 蛋白含量极低,但当出现缺血性脑损伤时,会诱导神经胶质细胞增加S100 β 的分泌,以修复损伤的神经元,而同时脑损伤又导致脑细胞及血脑屏障的完整性遭到破坏,使得S100 β 蛋白由脑细胞液渗入脑脊液,然后又会经受损的血脑屏障释放入血液,从而导致血液中S100 β 蛋白含量激增,而由于S100 β 半衰期较短,往往在脑损伤后3~4 d即达到高峰,并由此产生较强的神经毒性^[19],与脑卒中神经功能缺损程度密切相关,可作为脑损伤诊断及病情评估的新标志物^[20]。而邢彩君^[21]、张誓伟^[22]等的研究认为,脑卒中患者血清S100 β 蛋白水平与认知功能障碍发生发展密切相关。

ICAM-1属于一种单联糖蛋白,脑缺血早期ICAM-1即升高,且随病情进展达高峰并逐渐降低。而sICAM-1是ICAM-1的可溶性形态,是由血管内皮细胞受刺激使ICAM-1从细胞表面脱落而产生的一种炎性因子,并经受损的血脑屏障释放入血液,血清sICAM-1水平升高可反应缺血脑组织血管内皮细胞损伤程度。周兴盛等^[23]的研究认为,sICAM-1与缺血性脑血管病患者认知功能密切相关,且随认知功能障碍程度加重而升高。Gregory等^[24]认为,血管内皮细胞功能障碍会上调sICAM-1,并促发炎症反应,可能导致血管认知障碍的发生。本研究也得到了类似的结论。但也有研究则认为sICAM-1与缺血性脑血管病患者认知功能无明显相关性^[25]。

氧化应激与缺血性脑血管病的发生发展密切相关,且在促进粥样斑块形成、缺血再灌注损伤、血管内皮损伤等方面均发挥重要作用。而ox-LDL是众多氧化应激标志物中最能体现氧化应激状况的指标。杨秀平等^[26]研究认为,ox-LDL表达与缺血性脑血管病神经功能缺损的发生发展密切相关。而李卉^[27]的研究发现,急性脑梗死患者发生认知障碍可能与血清高表达的ox-LDL有关,早期检测ox-LDL可能有助于对认知障碍的预判。

sCD40L是重要的血管炎症反应标志物,sCD40L高表达不仅可通过激活小胶质细胞促进大量炎症因子生成并释放,而且能促进炎症反应对神经元细胞

的损伤,形成炎症反应及神经损伤的恶性循环,导致认知功能损害^[28]。杨帆等^[29]研究发现,脑梗死患者血清sCD40L水平与MoCA评分呈显著负相关,认为其可作为预测PSCI的标志物。而单娜等^[30]的研究也发现血清sCD40L高表达与AIS后认知障碍密切相关。

本研究发现,发生END者血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平明显高于无END者,发生PSCI者上述指标亦明显高于无PSCI者,提示END、PSCI发生可能与脑组织损伤、血管内皮损伤、氧化应激及炎症反应程度相关,与以往研究结论一致。而本研究中患者治疗7 d后血清各指标水平并未见明显降低甚至升高,分析原因可能与患者脑损伤较重,造成神经胶质细胞、血管内皮细胞持续损伤或迟发性功能障碍,而进一步破坏血脑屏障,导致血清各指标峰值升高及时间延长有关,而各指标的进一步升高也可能预示PSCI的发生。Logistic逐步回归分析发现,除颈动脉狭窄程度、CMBs严重程度,NIHSS评分及血清Hcy等常见高危因素外,治疗7 d后血清高水平的S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L均是伴CMBs的PACI患者END及PSCI的独立危险因素,而END也是PSCI的独立危险因素,提示应重视END患者的防治,尽可能降低PSCI的发生率。而进一步绘制ROC曲线发现,单一危险因素对END及PSCI的预测价值均不够理想(AUC<0.75),而各因素联合预测因子预测END和PSCI的AUC分别达到0.887和0.912,表明基于颈动脉狭窄程度、CMBs严重程度,NIHSS评分及血清Hcy等常见高危因素结合治疗7 d后血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L更有助于早期对伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗中END及PSCI进行预测,从而更好地指导早期临床诊疗,改善预后。

综上,伴CMBs的PACI患者非溶栓治疗中END及PSCI发生与脑组织损伤、血管内皮损伤、氧化应激及炎症反应程度密切相关,动态监测血清S100 β 蛋白、sICAM-1、ox-LDL、sCD40L水平结合NIHSS评分、CMBs严重程度等常见高危因素对早期预测非溶栓治疗中END及PSCI发生,指导临床诊疗,从而改善患者预后具有重要临床意义。但由于本研究为单中心研究,且样本量相对较小,检测时间点的选择较少,仍有待进一步进行多中心、大样本及多时间点的深入研究加以完善。

伦理学声明: 本研究通过沧州市人民医院伦理

委员会审核批准(批号:K2021089),患者或家属均签订知情同意书自愿参与本次研究。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈林云、冉芳负责论文设计、撰写论文;陈林云、刘峰负责实验操作、研究过程的实施;陈林云、田烜、张田、张健负责数据收集、统计学分析、绘制图表、文献收集;陈林云负责论文修改、拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿等。

【参考文献】

- [1] Tu J, Wang LX, Wen HF, et al. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment[J]. Medicine(Baltimore), 2018, 97(23): e10919.
- [2] Ji X, Tian L, Yao S, et al. A systematic review of body fluids biomarkers associated with early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 918473.
- [3] Nakamori M, Hosomi N, Tachiyama K, et al. Lobar microbleeds are associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarction[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 16410.
- [4] Talavera B, Gómez-Vicente B, Martínez-Galdámez M, et al. Delayed neurological improvement after full endovascular reperfusion in acute anterior circulation ischemic stroke[J]. Stroke, 2021, 52(7): 2210-2217.
- [5] Chen L, Liu F, Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients[J]. Neurol Res, 2023, 45(6): 564-571.
- [6] Zhang DD, Cao Y, Mu JY, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(4): 302-309.
- [7] Wang A, Liu J, Meng X, et al. Association between oxidized low-density lipoprotein and cognitive impairment in patients with ischemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 185-191.
- [8] 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.
- [9] Lu D, Liu J, MacKinnon AD, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an analysis from the UK biobank[J]. Neurology, 2021, 97(15): e1493-e1502.
- [10] 康钦, 王豪, 宋嫣, 等. 彩色多普勒超声检测颈动脉内中膜厚度、斑块及颈动脉狭窄对缺血性脑卒中的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(14): 43-45.
- [11] 董强, 郭起浩, 罗本燕, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531.
- [12] 方旋, 张敏, 恽文伟. 小动脉闭塞型脑卒中患者脑微出血与早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2023, 46(6): 488-494.
- [13] 王凯, 荣良群, 魏秀娥, 等. 脑微出血与急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化的相关性[J]. 国际脑血管病杂志, 2018, 26(6): 428-433.
- [14] 孙胜楠, 徐耀, 马灿灿, 等. 急性缺血性脑卒中后认知障碍患者精神行为症状的特征性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 348-351.
- [15] 郑惠文, 张作慧, 陈雪婷, 等. 脑微出血、认知功能障碍危险因素及脑微出血与认知功能的关系研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2021, 29(5): 35-42.
- [16] Xu S, Lu J, Shao A, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2020, 11: 294.
- [17] Chen H, He Y, Chen S, et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: applications for natural product efficacy with omics and systemic biology[J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104877.
- [18] 聂晨晨, 袁洁, 凡勇福, 等. microRNA 调控缺血性脑卒中小胶质细胞激活作用的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(2): 181-183.
- [19] Wang Y, Hou Y, Li H, et al. A SERS-based lateral flow assay for the stroke biomarker S100B[J]. Mikrochim Acta, 2019, 186(8): 548.
- [20] 陈慧杰, 孙东东. 血清 S-100 β 神经元特异性烯醇化酶水平与脑卒中患者神经功能损害程度的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(5): 420-424.
- [21] 邢彩君, 安雅臣. 血清 S100 β 、MBP 与缺血性脑卒中患者认知障碍相关性研究[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2022, 24(3): 169-175.
- [22] 张哲伟, 赵杰菲, 贺显君, 等. 急性脑梗死患者血清 S100 β 及 NSE 水平与血管性痴呆的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(4): 315-318.
- [23] 周兴盛, 高山, 王京娥, 等. 伴认知功能障碍脑梗死患者血清可溶性细胞间黏附分子 1 水平与认知功能损害的关系[J]. 广西医学, 2019, 41(17): 2171-2173, 2190.
- [24] Gregory MA, Manuel-Apolinar L, Sánchez-García S, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) as a biomarker of vascular cognitive impairment in older adults [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2019, 47(4-6): 243-253.
- [25] 张琳, 王超, 王红, 等. 皮质下缺血性血管病患者血清炎性因子水平及其与认知功能损害的关系[J]. 广西医学, 2019, 41(16): 2013-2016, 2021.
- [26] 杨秀平, 赵尧辉, 冯玉婧, 等. 急性缺血性脑血管病患者 ox-LDL、PAPP-A 表达及与神经功能缺损程度的相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(9): 529-533.
- [27] 李卉. 急性脑梗死患者血清氧化低密度脂蛋白表达与认知障碍的相关性分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(23): 2488-2490.
- [28] de Freitas Cardoso MG, de Barros JLVM, de Queiroz RAB, et al. Potential Biomarkers of impulsivity in mild traumatic brain injury: a pilot study[J]. Behav Brain Res, 2023, 449: 114457.
- [29] 杨帆, 丁桂兵, 刘梅, 等. 血清 sCD40L、YKL-40、A β 1-42 水平与急性脑梗死患者认知障碍的相关性[J]. 江苏医药, 2022, 48(12): 1217-1220.
- [30] 单娜, 赵丽, 林晓东. 首发急性缺血性脑卒中患者认知障碍发生的危险因素及对 Lp-PLA2、sCD40L 的相关性研究[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(6): 754-758.

引证本文:陈林云,刘峰,田烜,等.伴脑微出血的急性部分前循环梗死患者相关生物标记物水平与早期神经功能恶化及卒中后认知障碍的关系[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(2):140-147.