

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.013

❖ 临床研究 ❖

短暂性脑缺血发作患者血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平与认知功能的关系

王超, 范晓雪, 李云丹, 聂文宝

(齐齐哈尔市第一医院·南方医科大学附属齐齐哈尔医院神经内科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

【摘要】目的: 探究短暂性脑缺血发作(TIA)患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平与认知功能的关系。**方法:** 选取126例TIA患者为观察组,对患者进行MMSE评分;并选取同期体检的126名健康者为对照组。对比各组Lp-PLA2、MCP-1水平,并评价其对TIA患者认知功能损伤的预测价值。**结果:** 认知功能障碍程度越严重,Lp-PLA2与MCP-1水平越高,MMSE评分越低($P < 0.05$);TIA组患者Lp-PLA2、MCP-1水平均与MMSE评分负相关($P < 0.05$);Lp-PLA2与MCP-1的最佳截断值分别为218.73、120.52 ng/mL,联合诊断的AUC为0.795,均高于单独诊断的0.677、0.651,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** TIA患者血清MCP-1、Lp-PLA2水平升高,MMSE评分降低,血清MCP-1、Lp-PLA2水平与认知功能损伤程度可能有关。

【关键词】 短暂性脑缺血发作;认知功能;Lp-PLA2;MCP-1

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Relationship between serum Lp-PLA2, MCP-1 and cognitive function in patients with transient ischemic attack

WANG Chao, FAN Xiao-xue, LI Yun-dan, NIE Wen-bao

(Departments of Neurology, the First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Hospital Affiliated to Southern Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Objective: To explore the relationship between serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and cognitive function in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods:** 126 patients with TIA were enrolled as the TIA group. The Mini-Mental State Examination (MMSE) was scored. A total of 126 healthy controls during the same period were enrolled as control group. The levels of serum Lp-PLA2 and MCP-1 in different groups were compared, and their predictive value for cognitive impairment in TIA patients was evaluated. **Results:** The more severe the cognitive impairment, the higher the levels of Lp-PLA2 and MCP-1, and the lower the MMSE score ($P < 0.05$). The levels of Lp-PLA2 and MCP-1 were negatively correlated with MMSE score in TIA group ($P < 0.05$). The best cut-off values of serum Lp-PLA2 and MCP-1 were 218.73ng/mL and 120.52ng/mL, respectively. AUC of combined detection was 0.795, which was greater than that of single index (0.677, 0.651), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum MCP-1 and Lp-PLA2 increase, while MMSE score decreases in TIA patients. The levels of serum MCP-1 and Lp-PLA2 are related to the severity of cognitive impairment.

【Key words】 Transient ischemic attack; Cognitive function; Lp-PLA2; MCP-1

短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)俗称“小卒中”,是一种可恢复性的局灶性脑缺血,发作具有突发性、短暂性和反复性的特点,通常30 min内即可恢复正常,部分超过2 h未恢复患者则易出现轻微神经功能缺损表现,多发于 ≥ 50 岁男性,其发病率随年龄增大而增高,发病突然无征兆,可反复发作^[1-2]。既往研究^[3]表明,TIA发病后,短期内卒中发生率较高,7 d内卒中发生率为4% ~

8%,3个月内发生率为4% ~ 14%,5年后高达24.29%。目前TIA病因和发病原理存在分歧和争议,多数认为由动脉粥样硬化和微栓塞相关。脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase 2, Lp-PLA2)主要由炎性细胞分泌,可促进炎性表达,损伤神经元和神经功能进而导致认知功能的损伤^[4]。单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)对淋巴细胞有趋化作用,可

基金项目:黑龙江省齐齐哈尔市科学技术局科研课题(2021第227号)

作者简介:王超(1987),女,硕士,主治医师。E-mail:Aishenghuo201811@163.com

通讯作者:聂文宝。E-mail:13945226682@163.com

加重脑血管神经炎性反应进而加剧阻塞,损伤神经元,进而导致认知功能的损伤,与认知功能下降率关系密切^[5]。血清 Lp-PLA2 和 MCP-1 水平可用于各种动脉粥样硬化相关栓塞性疾病的风险评估。目前关于 Lp-PLA2 和 MCP-1 对 TIA 患者认知功能的影响研究较少。本研究旨在探索 TIA 患者血清 Lp-PLA2、MCP-1 认知功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2022 年 3 月齐齐哈尔市第一医院收治的 126 例 TIA 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识》^[6] TIA 诊断,并经颅脑 CT 或 MRI 检查无出血;(2)发作时间 <1 h;(3)发作 7 d 内入院;(4)患者对本研究知情并已签署知情同意书。排除标准:(1)有既往 TIA、卒中或颅脑损伤史;(2)合并有颅内肿瘤者;(3)近两个月内有非甾体类药物服用史;(4)认知功能是 TIA 以外疾病造成者;(5)合并有颅内感染或其他严重心脑血管疾病者;(6)存在免疫功能障碍者。观察组中,患者男性 72 例,女性 54 例;年龄(53.77 ± 4.96)岁;体质指数(BMI)为(26.42 ± 1.57) kg/m²;其中文盲 18 例,小学学历 36 例,中学教育(含中专)42 例,大学教育(含专科)30 例;合并有高血压者 41 例,高血脂者 47 例,糖尿病者 38 例。根据中华医学会神经病学分会^[7]对认知功能损伤程度及 MMSE 评分划分标准,划分为轻度认知功能障碍组 18 例,中度认知功能障碍组 23 例,重度认知功能障碍组 12 例,所有患者临床资料完整。选取同期参加体检的 126 名健康者作为对照组,年龄(54.69 ± 5.42)岁;其中男性 69 例,女性 57 例;文盲 16 例,小学学历 37 例,中学教育(含中专)35 例,大学教育(含专科)38 例。两组对象一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

(1)血清 Lp-PLA2 及 MCP-1 水平:抽取两组对象外周血 3 mL,室温静置 30 min 后离心取上层血清,常温(15 ~ 25 °C)保存,8 h 内使用购于盖德化工网的 Lp-PLA2 ELISA 试剂盒(BH-E98608)及 MCP-1 ELISA 试剂盒(HB-PS2583G)检测血清 Lp-PLA2 及 MCP-1 水平并记录;(2)MMSE 评分:MMSE 评分由 Folstein 等^[8]改编而来,总分 30 分,根据文化程度划分,文盲 ≤ 17 分,小学教育 ≤ 20 分,中学教育(含中专) ≤ 22 分,大学教育(含专科) ≤ 23 分判断为认知功能障碍,其中 MMSE ≥ 21 分判断为轻度认知功能

障碍,10 ~ 20 分判断为中度认知功能障碍,≤ 9 分判断为重度认知功能障碍。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。计数资料用 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析;相关性分析采用 Pearson 相关系数进行描述。用 ROC 曲线分析血清 Lp-PLA2、MCP-1 对 TIA 患者并发认知障碍的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平及 MMSE 评分比较

观察组 Lp-PLA2、MCP-1 水平均高于对照组,MMSE 评分低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组对象 Lp-PLA2、MCP-1 及 MMSE 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp-PLA2 (ng/mL)	MCP-1 (ng/mL)	MMSE (分)
观察组($n = 126$)	218.46 ± 21.98	128.13 ± 15.22	19.86 ± 3.47
对照组($n = 126$)	163.77 ± 18.56	57.92 ± 8.62	28.73 ± 1.15
t 值	15.103	32.848	27.236
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同认知功能障碍患者血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平及 MMSE 评分比较

认知功能障碍组 Lp-PLA2、MCP-1 水平均高于非认知功能障碍组,且 MMSE 评分低于非认知功能障碍组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同认知功能障碍患者 Lp-PLA2、MCP-1 水平及 MMSE 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp-PLA2 (ng/mL)	MCP-1 (ng/mL)	MMSE (分)
认知功能障碍组($n = 53$)	258.25 ± 26.76	168.84 ± 23.57	15.31 ± 3.17
非认知功能障碍组($n = 73$)	189.57 ± 19.65	98.57 ± 12.16	23.16 ± 1.15
t 值	16.618	21.808	19.489
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同认知功能障碍程度患者 Lp-PLA2、MCP-1 及 MMSE 水平

各组 Lp-PLA2、MCP-1 水平比较,轻度认知功能障碍组 < 中度认知功能障碍组 < 重度认知功能障碍组,各组 MMSE 评分比较,轻度认知功能障碍组 > 中度认知功能障碍组 > 重度认知功能障碍组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 患者 Lp-PLA2、MCP-1 与 MMSE 评分的相关性

Pearson 相关分析显示,观察组患者 Lp-PLA2、MCP-1 水平与 MMSE 评分负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表3 不同认知功能障碍程度患者 Lp-PLA2、MCP-1 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Lp-PLA2 (ng/mL)	MCP-1 (ng/mL)	MMSE (分)
轻度认知功能障碍组 (n=18)	228.32 ± 19.57	132.51 ± 18.65	22.32 ± 1.16
中度认知功能障碍组 (n=23)	265.62 ± 20.73 *	180.02 ± 16.62 *	14.12 ± 2.62 *
重度认知功能障碍组 (n=12)	289.09 ± 22.17 * #	207.77 ± 20.52 * #	7.18 ± 1.36 * #
F 值	33.675	67.270	220.120
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与轻度认知功能障碍组比较, # $P < 0.05$, 与中度认知功能障碍组比较。

表4 患者 Lp-PLA2、MCP-1 水平与 MMSE 评分的相关性

指标 (ng/mL)	MMSE (分)	
	r 值	P 值
Lp-PLA2	-0.572	<0.05
MCP-1	-0.613	<0.05

2.5 血清 Lp-PLA2、MCP-1 对 TIA 患者并发认知障碍的诊断价值

绘制血清 Lp-PLA2、MCP-1 单独及两者联合诊断 TIA 患者并发认知障碍的 ROC 曲线。血清 Lp-PLA2 与 MCP-1 的最佳截断值分别为 218.73 ng/mL、120.52 ng/mL, 联合诊断的 AUC 为 0.795, 均高于单独诊断的 0.677、0.651, 差异有统计学意义 ($Z = 2.181, P = 0.029; Z = 2.110, P = 0.034;$)。见图 1 及表 5。

表5 两组 Lp-PLA2、MCP-1 及联合诊断对 TIA 患者并发认知障碍诊断价值对比

指标 (ng/mL)	截断值	95% CI	AUC 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
Lp-PLA2	218.73	0.588 ~ 0.758	0.677	66.04	72.60	<0.05
MCP-1	120.52	0.561 ~ 0.734	0.651	62.26	76.71	<0.05
联合诊断		0.714 ~ 0.862	0.795	86.79	63.01	<0.05

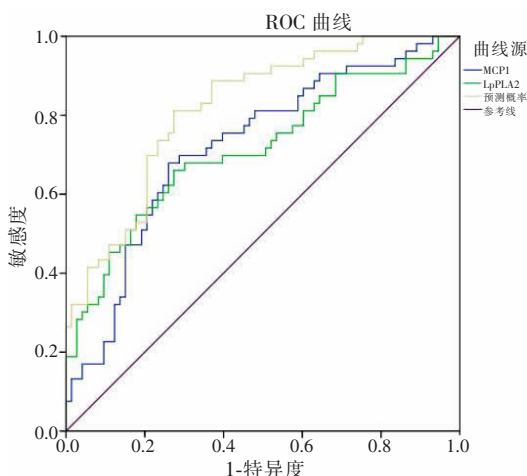


图1 血清 Lp-PLA2、MCP-1 及联合诊断对 TIA 患者并发认知障碍的 ROC 曲线

3 讨论

TIA 虽然发病时间短, 5 ~ 15 min 即可恢复, 24 h 内即可恢复正常, 但极易反复发作, 复发率高达 17.1%^[9]。研究^[10]发现, 症状较轻, 预后良好的 TIA 患者复发危险性也较高, 同时也会伴随认知功能障碍的出现。Lp-PLA2 蛋白主要由免疫细胞产生的促炎因子, 其水解产物可以促进炎症发生, 二者相互作用, 形成恶性循环, 促进动脉粥样硬化斑块的形成, 加速血管损伤。于艳红等^[11]发现机体内出现微炎症时, Lp-PLA2 水平上升, 且随认知功能下降 Lp-PLA2 水平逐渐上升; 孙宝莹等^[12]提出 Lp-PLA2 水平增高, 可促进血栓形成, 增加发生认知功能障碍风险, 同时也会加重认知功能损伤程度; 陈冲等^[13]发现 Lp-PLA2 在认知功能障碍患者体内升高。本研究中, TIA 组 Lp-PLA2 高于对照组, 认知功能障碍组 Lp-PLA2 水平高于非认知功能障碍组。在不同严重程度认知功能障碍患者中, 轻度认知功能障碍组患者 Lp-PLA2 水平低于中度认知功能障碍组和重度认知功能障碍组; 中度认知功能障碍组患者 Lp-PLA2 水平低于重度认知功能障碍组 ($P < 0.05$)。结果说明, 降低 Lp-PLA2 水平对于 TIA 导致的认知功能障碍具有积极防治作用。这是由于 Lp-PLA2 主要通过激活炎症反应, 促进神经炎症的发展, 进而导致栓塞进一步扩展损伤神经元从而导致出现认知功能障碍, 与刘杰等^[14]研究一致。

MCP-1 可以激活炎症的转化因子, 诱导炎症和免疫功能的表达, 是整个炎症的总开关, 进而促进组织细胞的凋亡^[15]。MCP-1 主要通过刺激巨噬细胞产生自由基和炎症因子, 加重脑组织缺血性损伤, 进而影响认知功能, 此外 MCP-1 还可以激活小胶质细胞, 加重脑血管损伤, 降低血流量, 破坏机体抗凝与促凝反应的平衡。Su 等^[16]提出 MCP-1 可促进黏附因子形成, 影响脑部血流量, 其表达程度与认知功能密切相关; Niu 等^[17]发现, 高水平 MCP-1 与认知功能衰退和损伤程度有关, 可作为认知功能下降率的生物标志物之一; Tian 等^[18]发现 MCP-1 在出现认知障碍的脑梗死患者体内高表达。本研究中, TIA 组 MCP-1 高于对照组, 认知功能障碍组 MCP-1 水平高于非认知功能障碍组。在不同严重程度认知功能障碍患者中, 轻度认知功能障碍组患者 MCP-1 水平低于中度认知功能障碍组和重度认知功能障碍组; 中度认知功能障碍组患者 MCP-1 水平低于重度认知功能障碍组 ($P < 0.05$)。结果说明, MCP-1 参与 TIA 患者产生认知功能损伤病理过程, 主要与 MCP-1 可促进神经炎症进程, 进一步阻塞脑血管, 损伤神

神经元有关。Shen 等^[19]提出 MCP-1 可通过神经炎症、氧化应激等途径加重认知功能损伤程度,与本研究结果一致。本研究中,TIA 组患者 Lp-PLA2、MCP-1 水平均与 MMSE 评分呈负相关($P < 0.05$),结果说明,Lp-PLA2、MCP-1 参与了 TIA 患者认知功能损伤的发生与发展过程,可通过早期检测高风险人群血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平,进行 TIA 早期预测,同时可通过降低血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平,缓解患者体内炎症反应,控制 TIA 患者认知功能损伤的恶化。本研究中 ROC 曲线分析结果显示,血清 Lp-PLA2 与 MCP-1 的最佳截断值分别为 218.73 ng/mL、120.52 ng/mL,联合诊断的 AUC 为 0.795,均高于单独诊断的 0.677、0.651,差异有统计学意义($P < 0.05$),结果说明血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平在鉴别 TIA 患者是否并发认知障碍中存在一定临床诊断意义。

综上,TIA 患者血清 Lp-PLA2、MCP-1 水平升高与 MMSE 评分密切相关,可作为预测 TIA 风险的新指标。

参考文献

[1] Ma JB, Liang JH, Yang LH. Effect of remote ischemic preconditioning training on levels of serum Lp-PLA2 and HIF-1 α and endpoint events in patients with TIA[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2021, 24(19): 1724 - 1732.

[2] Cheng L, Wang M. Effects of serum levels of Cys C and Lp-PLA2 on the therapeutic effects of clopidogrel bisulfate tablets combined with rosuvastatin on transient ischemic attack[J]. Hebei Medical Journal, 2022, 44(14): 2161 - 2164.

[3] Han YY, Li D, Li HT, et al. Effect of intensive rosuvastatin calcium combined with clopidogrel and aspirin on patients with high risk of transient ischemic attack[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2020, 37(8): 710 - 712.

[4] Zhu SZ, Wei XB, Yang XH, et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and superoxide dismutase are independent predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease patients: diagnosis and assessment[J]. Aging and Disease, 2019, 10(4): 834 - 846.

[5] Georgakis MK, Gill D, Rannikmäe K, et al. Genetically determined levels of circulating cytokines and risk of stroke: Role of monocyte chemoattractant protein-1[J]. Circulation, 2019, 139(2): 256 - 268.

[6] 短暂性脑缺血发作中国专家共识组. 短暂性脑缺血发作与轻型卒中抗血小板治疗中国专家共识(2014年)[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(27): 2092 - 2096.

[7] 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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246 - 257.

[8] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. Journal of Psychiatric Research, 1975, 12(3): 189 - 198.

[9] Yang S, Dong TX, Zhu NX, et al. A systematic review of predictive models for ischemic stroke recurrence risk[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(10): 104 - 109, 115.

[10] Sun X, Chen C, Fan CX, et al. Correlation between cognitive impairment and serum uric acid level in patients with transient ischemic attack or minor stroke[J]. Chinese Journal of Stroke, 2019, 14(1): 33 - 37.

[11] 于艳红, 王欣, 张军, 等. 阿尔茨海默病患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平与认知功能的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(18): 3472 - 3476.

[12] 孙宝莹, 王雅楠, 姚琳, 等. 存在糖调节受损的缺血性脑小血管病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血管性认知功能障碍的相关性[J]. 中国医药, 2022, 17(8): 1168 - 1171.

[13] 陈冲, 林秋, 邱桂森. 丁苯酞治疗脑梗死伴认知功能障碍的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(10): 1879 - 1882.

[14] 刘杰, 任晓艳, 张昊. 缺血性脑卒中急性期认知障碍危险因素及其与 Lp-PLA2、VILIP-1 的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(16): 2833 - 2837.

[15] 刘聪辉, 戈艳蕾, 朱晓颖, 等. 血清 MCP-1、SAA 对于 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知功能损伤的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2096 - 2098.

[16] Su J, Gao JY. Correlation analysis of serum BDNF, MCP-1 expression and cognitive dysfunction in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021, 29(12): 755 - 759.

[17] Niu XF, Liu B, Wang YN, et al. Correlation between MCP-1, PTX3 and cognitive disorder in cerebral small vessel disease[J]. Journal of Lanzhou University, 2021, 47(2): 45 - 48, 53.

[18] Tian J, Bai YJ, You AM. The expression and clinical value of serum Hcy, SAA and MCP-1 in vascular cognitive dysfunction after cerebral infarction[J]. Guangdong Medical Journal, 2021, 42(7): 810 - 813.

[19] Shen XG, Wei W. The correlation between cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) and serum MCP-1, HSP70, AOPP levels[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2020, 27(2): 209 - 211, 220.

(收稿日期: 2022 - 11 - 11

修回日期: 2022 - 12 - 04)