

急性缺血性脑卒中患者血清脑源性神经营养因子、单核细胞与 HDL-C 比值与卒中后认知障碍的相关性

沈永玲¹, 方建伟¹, 程飞¹, 桑晓一², 孟君³, 马翠红¹, 戈洪国³
(承德市中心医院, 1. 神经内科; 2. 神经诊断科; 3. 急诊科, 河北 承德 067024)

【摘要】目的: 探讨急性缺血性脑卒中 (AIS) 患者血清脑源性神经营养因子 (BDNF)、单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值 (MHR) 水平与卒中后认知障碍 (PSCI) 的相关性。**方法:** 选取 96 例急性 AIS 患者为研究对象, 根据卒中后 3 个月蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分结果分为 PSCI 组 (< 26 分, $n = 39$) 与非 PSCI 组 (≥ 26 分, $n = 57$)。对两组患者入院时血清 BDNF、MHR 水平等临床资料进行比较, 并绘制 BDNF、MHR 水平预测 PSCI 的受试者工作特征 (ROC) 曲线。**结果:** PSCI 组患者相比非 PSCI 组年龄较大, 受教育年限较短, 合并高血压比例较高, 且血清 BDNF 更低, MHR 水平更高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析得出, 年龄 ($OR = 1.530$)、合并高血压 ($OR = 1.335$)、血清 BDNF 水平 ($OR = 0.755$)、MHR ($OR = 1.645$) 是 AIS 患者发生 PSCI 的危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, BDNF、MHR 水平预测 PSCI 的 AUC 分别为 0.833、0.745, 二者联合诊断的 AUC 值为 0.882, 大于单一指标诊断 ($P < 0.05$)。**结论:** AIS 患者血清 BDNF、MHR 与 PSCI 密切相关, 二项指标均可预测 PSCI 的发生, 二者联合检测可提高预测能力。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 卒中后认知障碍; 脑源性神经营养因子; 高密度脂蛋白胆固醇; 单核细胞
【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor and monocyte to HDL-C ratio levels and post-stroke cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke

SHEN Yong-ling¹, FANG Jian-wei¹, CHENG Fei¹, SANG Xiao-yi², MENG Jun³, MA Cui-hong¹, GE Hong-guo³
(1. Department of Neurology; 2. Department of Neurodiagnosis; 3. Department of Emergency, Chengde Central Hospital, Chengde 067024, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), monocyte to HDL-C ratio (MHR) and post-stroke cognitive impairment (PSCI) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 96 patients with acute AIS were collected and divided into PSCI group ($n = 39$, < 26 points) and non-PSCI group ($n = 57$, ≥ 26 points) according to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score at 3 months after stroke. The clinical data such as serum BDNF and MHR levels at admission were statistically compared between the two groups, and the receiver operating characteristic (ROC) curve of BDNF and MHR levels in predicting PSCI was drawn. **Results:** Compared with the non-PSCI group, the PSCI group was older, had shorter years of education, had a higher proportion of hypertension, and had lower serum BDNF and higher MHR levels, the differences were significant ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age ($OR = 1.530$), hypertension ($OR = 1.335$), serum BDNF level ($OR = 0.755$) and MHR ($OR = 1.645$) were risk factors for PSCI in AIS patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of BDNF and MHR levels in predicting PSCI were 0.833 and 0.745, respectively, and the AUC of the combined diagnosis of the two was 0.882, which was greater than that of a single index ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum BDNF and MHR are closely related to PSCI in AIS patients. Both indicators can predict the occurrence of PSCI, and the combined detection of the two can improve the predictive ability.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Post-stroke cognitive impairment; Brain-derived neurotrophic factor; High density lipoprotein cholesterol; Monocytes

卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是急性缺血性脑卒中 (acute ischemic

stroke, AIS)患者较为常见的一种后遗症,是指患者卒中后3~6个月出现的达到认知障碍诊断标准的一系列临床综合征^[1]。研究^[2-3]显示, AIS患者PSCI的发生率约为45%~69%,对患者康复及预后有着严重不良影响。早诊断、早预防有助于减少PSCI的发生,但临床上早期诊断PSCI的手段不足,探寻能够预测PSCI的可靠标志物有着重要意义。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对神经的生长有促进作用,利于AIS后神经元的修复^[4],但其与PSCI的关系尚不明确。研究^[5-6]表明,炎症反应参与了PSCI病理过程,单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-HDL cholesterol ratio, MHR)是一种新型的炎症指标,其中单核细胞可促进炎症反应,损伤脑组织。而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)可抑制炎症反应,其水平较高有助于认知功能的改善。有研究^[7]显示, MHR与AIS病情及预后相关,但鲜有针对PSCI的研究。为此,本研究拟探讨AIS患者血清BDNF、MHR水平与PSCI的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年4月至2024年3月承德市中心医院收治的96例AIS患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合指南^[8]中关于AIS诊断标准;(2)首次发病;(3)年龄≥18岁;(4)于发病7 d内就诊;(5)临床资料完整。排除标准:(1)伴随其他类型中枢神经系统疾病者;(2)合并帕金森病、痴呆等其他对认知功能有影响的疾病者;(3)有长期酗酒史者;(4)合并严重精神疾病者;(5)伴严重心肝肾功能不全者;(6)出血性脑卒中;(7)既往有脑外伤者;(8)合并严重血液系统疾病者。研究对象中,男性58例,女性38例;年龄(64.82±10.17)岁;有吸烟史38例(39.58%);有饮酒史25例(25.51%)。根据MoCA评分对患者进行分组,分为PSCI组(<26分, n=39)与非PSCI组(≥26分, n=57)。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关要求,并经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 基本资料 对患者基本资料进行收集,包括年龄、性别、受教育年限、吸烟史、饮酒史和基础疾病情况等。

1.2.2 血清学检测 入院第2天,对患者进行空腹静脉血的采集,抽取4 mL,经离心(离心半径13.5 cm, 转速为3 000 r/min)10 min,血清置于-20℃冰箱

保存。进行血清BDNF的测定,使用酶联免疫吸附法。此外,对患者空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(LDL-C)、单核细胞、高密度脂蛋白(HDL-C)和血肌酐(Scr)等常规生化指标进行收集,并根据单核细胞、HDL-C计算MHR。

1.2.3 认知功能评估及分组 于卒中后3个月对患者进行随访,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[9]作为评定工具,对患者认知功能进行评价,该量表内容包括执行能力、语言、注意力等7个认知领域,总分为30分。MoCA得分≥26分,则认为认知正常,否则为认知障碍。

1.3 统计学分析

使用SPSS 17.0对研究收集的数据进行分析。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本t检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验;使用Logistic回归模型对PSCI的危险因素进行确定;相关指标对PSCI的预测效能使用受试者工作特征(ROC)曲线来评价,使用Mann-Whitney秩和检验比较不同指标诊断的曲线下面积(AUC)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSCI组与非PSCI组临床资料比较

PSCI组相比非PSCI组年龄较大,受教育年限较短,合并高血压比例较高,且血清BDNF水平更低, MHR水平更高,差异均有统计学意义(P<0.05);两组性别、吸烟、饮酒史、糖尿病、高脂血症和血糖、血脂相关指标比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

2.2 PSCI危险因素的Logistic回归分析

以卒中后3个月是否发生PSCI作为因变量(是=1,否=0),将表1中存在统计学意义的变量作为自变量行Logistic回归分析。发现年龄(OR=1.530)、合并高血压(OR=1.335)、血清BDNF水平(OR=0.755)、MHR(OR=1.645)是AIS患者发生PSCI的危险因素(P<0.05)。见表2。

2.3 血清BDNF、MHR水平及其联合预测PSCI的ROC曲线分析

以卒中后3个月是否发生PSCI作为金标准,绘制入院时BDNF、MHR水平预测PSCI的ROC曲线。得出二者诊断的AUC分别为0.833、0.745,组间差异无统计学意义(Z=1.442, P=0.149),二者联合的AUC为0.882,大于单一指标诊断(Z=3.052、2.144, P=0.002、0.041)。见表3和图1。

表 1 PSCI 组与非 PSCI 组临床资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	PSCI 组(<i>n</i> = 39)	非 PSCI 组(<i>n</i> = 57)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.057	0.811
男	23(58.97)	35(61.40)		
女	16(41.03)	22(38.60)		
年龄(岁)	67.12 ± 7.14	63.25 ± 9.47	2.164	0.033
受教育年限(年)	6.87 ± 2.23	7.84 ± 2.35	2.027	0.045
吸烟史	15(38.46)	23(40.35)	0.035	0.853
饮酒史	9(23.08)	16(28.07)	0.300	0.584
基础疾病				
高血压	26(66.67)	25(43.86)	4.837	0.028
糖尿病	12(32.43)	16(28.07)	0.204	0.651
高脂血症	5(12.82)	7(12.28)	0.006	0.937
空腹血糖(mmol/L)	5.58 ± 1.29	5.39 ± 1.32	0.699	0.486
糖化血红蛋白(%)	6.04 ± 1.35	5.57 ± 1.41	1.632	0.106
单核细胞(×10 ⁹ /L)	0.62 ± 0.19	0.55 ± 0.17	1.889	0.062
总胆固醇(mmol/L)	4.84 ± 1.02	4.67 ± 1.09	0.770	0.443
甘油三酯(mmol/L)	1.89 ± 0.45	1.73 ± 0.53	0.152	0.126
LDL-C(mmol/L)	2.52 ± 0.74	2.63 ± 0.67	0.757	0.451
HDL-C(mmol/L)	0.91 ± 0.30	0.99 ± 0.32	1.234	0.220
MHR	0.67 ± 0.21	0.52 ± 0.16	3.969	<0.001
Scr(μmol/L)	72.45 ± 16.78	69.12 ± 13.56	1.072	0.286
BDNF(μg/L)	3.74 ± 0.92	5.12 ± 1.36	5.478	<0.001

表 2 PSCI 危险因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
年龄	0.425	0.157	7.328	0.007	1.530	1.124 ~ 2.081
高血压	0.289	0.114	6.427	0.012	1.335	1.068 ~ 1.669
BDNF	-0.281	0.094	8.936	0.003	0.755	0.628 ~ 0.908
MHR	0.498	0.229	4.729	0.030	1.645	1.050 ~ 2.578

表 3 血清 BDNF、MHR 水平及其联合对 PSCI 的预测效能

指标	截断值	<i>AUC</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	敏感度(%)	特异度(%)
MHR	>0.61	0.745	0.635 ~ 0.820	<0.001	51.3	84.2
BDNF	<3.94 μg/L	0.833	0.748 ~ 0.905	<0.001	89.7	64.9
二者联合	-	0.882	0.801 ~ 0.939	<0.001	84.6	77.2

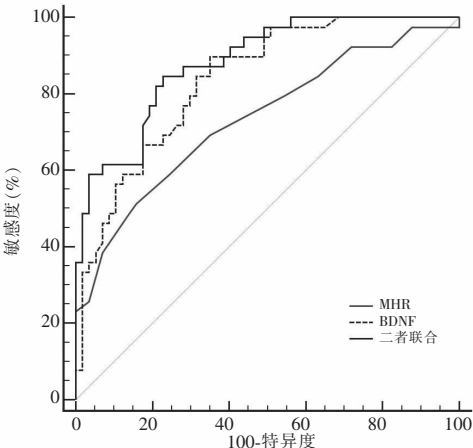


图 1 血清 BDNF、MHR 水平及其联合预测 PSCI 的 ROC 曲线

3 讨论

目前,临床对于 PSCI 的诊断多依赖神经心理学

量表测评及影像学检查等,但量表的评定需要患者配合,部分患者如失语无法完成,而影像学表现诊断特异性不高,且费用昂贵。血液学指标具有获取简便、经济等优点,探讨可靠的血液标志物用于 PSCI 的早期预测具有重要意义。本研究表明,血清 BDNF、MHR 水平可作为预测 AIS 患者发生 PSCI 的血液标志物。

BDNF 是神经营养因子家族的重要成员,在中枢神经系统中广泛分布,对神经元的存活以及生长有重要保护作用,能够促进神经元细胞分化,使损伤神经元得以修复,改善患者记忆、学习等认知功能^[10-11]。脑梗死后,神经元出现缺血、缺氧,遭受炎症反应和氧化应激损伤,BDNF 可通过抗氧化、抗凋亡等多种途径而对神经元产生保护作用,刺激海马神经元修复,BDNF 分泌有助于改善神经元微环境,促进神经功能的恢复^[12-13]。本研究发现,PSCI 组入院时血清 BDNF 水平低于非 PSCI 组,Logistic 回归分析得出较低 BDNF 水平是 AIS 患者 PSCI 的危险因素。这提示血清 BDNF 水平下降与 AIS 患者 PSCI 密切相关。BDNF 作为中枢神经系统中重要的神经营养因子,对于神经元生存有维持作用,能够延缓神经元的变性死亡,在脑缺血损伤过程中发挥保护作用。当 BDNF 水平下降,中枢神经元的生存无法得到维持,神经元生理功能异常,进而可能导致认知功能障碍的发生^[14-15]。因此,血清 BDNF 水平能够反映 AIS 患者卒中后认知功能改变,可作为 PSCI 早期筛查的血液标志物。

MHR 是新型的炎症指标,能够反映机体的炎症水平及抗炎能力,已被证实与 AIS 病情及预后相关^[16]。研究^[17]发现,单核细胞计数在 AIS 后 4 h 逐渐上升,并于 7 d 内到达峰值。在过氧低密度脂蛋白刺激下,单核细胞可分化为巨噬细胞,促进炎症介质释放,诱导炎症级联反应,而对脑组织产生损伤作用^[18]。研究^[19]显示,单核细胞对 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)有吞噬作用,相比于健康人,认知障碍患者单核细胞对 $A\beta$ 的吞噬能力下降明显,故通过提升单核细胞的吞噬能力来减少 $A\beta$ 沉积是改善认知障碍的重要途径。HDL-C 能够阻止巨噬细胞发生迁移,阻断 LDL-C 氧化,进而抵消单核细胞的促炎症作用,能够减轻炎症,延缓动脉粥样硬化进程^[20]。研究^[21]发现,HDL-C 水平下降可引起老年人脑组织结构改变,诱发认知障碍。MHR 作为融合单核细胞、HDL-C 为一体的炎症指标,相比单一指标能够更好地反映机体炎症状况。既往研究^[22]证实,炎症水平与 PSCI 发生密切相关,炎症反应可诱导神经元损伤,引起突触功能障碍,进而导致

认知障碍的发生。MHR 也已经在脑血管病相关认知功能评估中得到应用^[23],但缺乏对 PSCI 的研究。本研究发现,两组单核细胞、HDL-C 无统计学差异,但相比于非 PSCI 组,PSCI 组 MHR 增高,且 MHR 增高是 PSCI 的危险因素。这表明 MHR 与 AIS 患者认知功能障碍密切相关,单核细胞、HDL-C 可能一同参与了 PSCI 的病理过程。

本研究进一步使用 ROC 曲线评价血清 BDNF、MHR 对 PSCI 的预测效能。结果发现,BDNF、MHR 及其联合预测的 AUC 分别为 0.833、0.745、0.882。表明血清 BDNF、MHR 对 PSCI 的发生有较高预测价值,且二者联合检测能够更好地预测 PSCI。此外,本研究还发现,年龄增大、合并高血压是 PSCI 的危险因素,这与既往报道^[24-25]一致。其中年龄属于无法改变的因素,≥65 岁的患者 PSCI 风险增高。而高血压状态可影响机体脑血流灌注调节能力,使得脑血流下降,造成脑缺血、缺氧,从而诱发或加重认知损害。

综上,AIS 患者血清 BDNF 水平下降、MHR 增高与 PSCI 的发生具有相关性,两项指标均对 PSCI 有一定预测价值,联合检测能够提高预测效能。

参考文献

[1] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, *et al.* Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circulation Research*, 2022, 130(8): 1252-1271.

[2] 骆燕芳,叶芬,宋洁,等. 老年缺血性脑卒中后认知功能障碍的影响因素分析[J]. *国际老年医学杂志*, 2022, 43(1): 20-22, 72.

[3] Obaid M, Flach C, Marshall I, *et al.* Long-term outcomes in stroke patients with cognitive impairment: a population-based study[J]. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 2020, 5(2): 32.

[4] 罗云波,李宗琴,魏月,等. 急性脑梗死外周血 H-FABPMBPBDNF 表达与其早期神经功能恶化及运动功能恢复的相关性[J]. *安徽医学*, 2023, 44(7): 830-833.

[5] 林煌斌,王诺,吴涛. 急性脑梗死患者单核细胞/高密度脂蛋白比值与颅内动脉斑块稳定性的相关性分析[J]. *第二军医大学学报*, 2022, 43(5): 497-505.

[6] 袁静,陈冲,熊英,等. 社区老年人血脂与认知功能关联的横断面研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2024, 32(1): 55-58.

[7] 刘新萍,佘剑非. 急性脑梗死病人单核细胞/高密度脂蛋白比值的临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(6): 973-976.

[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] 郭爱华,陈浩博,胡键滢,等. 伯明翰认知功能评估量表与蒙特

利尔认知评估量表在急性缺血性卒中患者认知评估中的应用比较[J]. *广东医学*, 2019, 40(15): 2158-2162.

[10] 杜杰. 黄芪总苷和人参皂苷降低缺血性脑卒中患者脑脊液中谷氨酸、磷酸化 Tau[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2017, 36(5): 828-832.

[11] 龙忽林,郭耀光,王德英,等. 急性脑梗死患者血清 BDNF 及 IGF-1 水平与进展性运动功能缺损的关系[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(5): 633-636.

[12] Zhang G, Zhang T, Li N, *et al.* Tetramethylpyrazine nitron activates the BDNF/Akt/CREB pathway to promote post-ischaemic neuroregeneration and recovery of neurological functions in rats[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175(3): 517-531.

[13] 巩兰兰译. 脑源性神经营养因子与脑卒中预后[J]. *中国康复*, 2024, 39(2): 104-104.

[14] 刘凯,苏燕,屈洪光,等. 血管性认知障碍患者血清胱抑素 C 水平研究[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(2): 217-220.

[15] 郝佳丽,李雯燕,武俊英. 基于神经营养因子探讨经颅直流电刺激对缺血性脑卒中患者的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2024, 46(3): 237-241.

[16] 闫桂柳,郭旺,杨雪萍,等. 脑卒中后抑郁大鼠海马星形胶质细胞脑源性神经营养因子及其受体的表达变化[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(4): 425-428.

[17] 顾洁,周思齐,丁鼎,等. MHR、HbA1c 和 HCY 联合预测急性脑梗死的价值[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(11): 128-132.

[18] Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, *et al.* Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat)[J]. *The American Journal of Pathology*, 1994, 144(1): 188-199.

[19] 梁庆华,利荣乔,何本进. 阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍患者单核细胞的 Aβ42 吞噬功能研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(4): 474-477.

[20] Chen SH, He CY, Shen YY, *et al.* Polysaccharide krestin prevents Alzheimer's disease-type pathology and cognitive deficits by enhancing monocyte amyloid-β processing[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2022, 38(3): 290-302.

[21] Kossmann H, Rischpler C, Hanus F, *et al.* Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction[J]. *International Journal of Cardiology*, 2019, 287: 7-12.

[22] Wang M, Li Y, Cong L, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and brain aging amongst rural-dwelling older adults: a population-based magnetic resonance imaging study[J]. *European Journal of Neurology*, 2021, 28(9): 2882-2892.

[23] Grigolashvili MA, Mustafina RM. The role of the inflammatory process in the development of poststroke cognitive impairments[J]. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2022, 52(1): 39-44.

[24] 张舒寒. 总负担评分、血清 NLR、MHR 与脑小血管病患者认知功能障碍的相关性分析[D]. 承德:承德医学院, 2022.

[25] 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.

(收稿日期:2024-11-25 修回日期:2025-02-18)