

高血压脑小血管病认知功能障碍患者 VCI 程度与血清炎症因子的关系

刘恒, 孙凡, 徐倩倩, 高燕军, 马征, 窦志杰

(承德医学院附属医院神经内科, 河北省承德市 067000)

[关键词] 高血压; 脑小血管病; 血管性认知功能障碍; 炎症因子; 细胞间黏附分子 1; 同型半胱氨酸

[摘要] **目的** 探讨高血压脑小血管病(CSVD)认知功能障碍患者血管性认知功能障碍(VCI)程度与血清炎症因子的关系。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 10 月在承德医学院附属医院接受治疗的 141 例高血压 CSVD 患者临床资料,根据 VCI 程度不同将患者分为无 VCI(WVCI)组($n=45$)、非痴呆血管性认知障碍(VCIND)组($n=56$)和血管性痴呆(VD)组($n=40$)。比较 3 组患者血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素 6(IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平及治疗前后 VCIND 组和 VD 组患者上述指标水平。进一步以 CSVD 是否合并 VCI 为因变量,以单因素分析具有统计学差异的指标为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。**结果** VCIND 组和 VD 组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平均明显高于 WVCI 组($P<0.05$),VD 组患者血清上述指标水平均明显高于 VCIND 组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后 VCIND 组和 VD 组患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。VCIND 组和 VD 组患者血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平均明显高于 WVCI 组($P<0.01$),VD 组患者血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平均明显高于 VCIND 组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后 VCIND 组和 VD 组患者血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平均明显降低($P<0.01$)。血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1 及血浆 Hcy 水平与蒙特利尔认知评估评分呈负相关($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1 及血浆 Hcy 均为 VCI 的独立危险因素。**结论** 血清 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等炎症因子均参与了高血压 CSVD 患者认知功能障碍的发生,且其水平越高,VCI 程度越严重。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Relationship between VCI degree and serum inflammatory factors in patients with cognitive dysfunction of hypertensive cerebral small vessel disease

LIU Heng, SUN Fan, XU Qianqian, GAO Yanjun, MA Zheng, DOU Zhijie

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] hypertension; cerebral small vessel disease; vascular cognitive impairment; inflammatory factor; intercellular adhesion molecule-1; homocysteine

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between vascular cognitive impairment (VCI) degree and serum inflammatory factors in patients with cognitive dysfunction of hypertensive cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** The clinical data of 141 patients with hypertension CSVD who were treated in Affiliated Hospital of Chengde Medical College from January 2016 to October 2018 were retrospectively analyzed. Patients were divided into non-VCI (WVCI) group ($n=45$), vascular cognitive impairment no dementia (VCIND) group ($n=56$) and vascular dementia (VD) group ($n=40$) according to the degree of VCI. The levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and plasma homocysteine (Hcy) were compared among the three groups, and the above indexes before and after treatment were compared in VCIND group and VD group. Furthermore, taking whether CSVD merges VCI as dependent variable, indicators with statistical differences in univariate analysis as independent variables, multivariate Logistic regression analysis was performed. **Re-**

[收稿日期] 2019-02-13

[修回日期] 2019-08-13

[基金项目] 承德市科技支撑计划项目(201801A039)

[作者简介] 刘恒,硕士研究生,主治医师,研究方向为脑血管病及神经影像,E-mail 为 287485785@qq.com。

results The levels of serum hs-CRP, IL-6, IL-1 β and TNF- α in the VCIND group and the VD group were significantly higher than those in the WVCI group ($P < 0.05$), and the levels of above serum indexes in the VD group were significantly higher than those in the VCIND group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum hs-CRP, IL-6, IL-1 β and TNF- α in VCIND group and VD group decreased significantly after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of serum ICAM-1 and plasma Hcy in the VCIND group and the VD group were significantly higher than those in the WVCI group ($P < 0.01$), while the levels of serum ICAM-1 and plasma Hcy in the VD group were significantly higher than those in the VCIND group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum ICAM-1 and plasma Hcy in VCIND group and VD group significantly decreased after treatment ($P < 0.01$). The levels of serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 and plasma Hcy were negatively correlated with Montreal Cognitive Assessment Score ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that serum IL-6, IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 and plasma Hcy were independent risk factors for VCI.

Conclusion Inflammatory factors such as IL-6, IL-1 β and TNF- α are involved in the occurrence of cognitive dysfunction in patients with hypertension CSVD, and the higher the levels, the more serious the degree of VCI.

随着人口老龄化的加剧,高血压患者越来越多,脑组织是高血压早期最易受损靶器官之一。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指颅内微动脉或小动脉病变引起的脑缺血或出血性损害,越来越受到学者的重视。高血压可引起小动脉硬化,减少中膜平滑肌细胞数量,纤维玻璃样物质沉积,导致血管腔狭窄、管壁增厚,最终引发 CSVD^[1]。“小血管病引起大问题”在 2008 年的国际卒中会议中被提出,CSVD 患者易出现血管性认知功能障碍(vascular cognitive impairment, VCI),其严重性不亚于大动脉粥样硬化性血栓栓塞^[2-3]。研究^[4]显示,血清炎症因子与认知功能障碍密切相关,但关于其与 VCI 程度的研究并不多。因此,本研究旨在探讨高血压 CSVD 认知功能障碍患者 VCI 程度与血清炎症因子的关系。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料及分组

回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 10 月在本院接受治疗的 141 例高血压 CSVD 患者临床资料,高血压符合《内科学》(第 8 版)^[5]中高血压诊断标准,CSVD 符合《中国脑小血管病诊治共识》^[6]中相关诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 40 ~ 80 岁;配合完成蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表测定;发病前无精神病史;签署知情同意书。排除标准:其他可引起认知功能障碍的疾病如颅脑闭合性损伤、脑出血、颅内肿瘤、多发性硬化、脑梗死、大动脉粥样硬化性卒中等;经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)检查示血管狭窄程度 $\geq 50\%$;伴有神经系统肿瘤、自身免疫疾病、颅脑外伤、恶性肿瘤及神经系统感染性疾病;精神病或帕金森病;6 个月内有心肌梗死或心房

纤颤病史;血液系统疾病等。

根据 VCI 程度不同将患者分为无 VCI 组(WVCI 组, $n = 45$)、非痴呆血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND)组(VCIND 组, $n = 56$)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)组(VD 组, $n = 40$)。WVCI 组男 21 例,女 24 例;年龄 42 ~ 77 岁,平均(64.5 \pm 5.1)岁;体质指数(body mass index, BMI)19.4 ~ 22.6 kg/m²,平均(21.4 \pm 1.2) kg/m²;空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)4.5 ~ 6.1 mmol/L,平均(5.4 \pm 1.0) mmol/L;收缩压(systolic blood pressure, SBP)148 ~ 198 mmHg,平均(165.4 \pm 10.5) mmHg;舒张压(diastolic blood pressure, DBP)104 ~ 143 mmHg,平均(127.6 \pm 8.7) mmHg。VCIND 组男 30 例,女 26 例;年龄 46 ~ 76 岁,平均(65.1 \pm 4.4)岁;BMI 19.1 ~ 22.9 kg/m²,平均(21.7 \pm 1.6) kg/m²;FBG 4.2 ~ 6.0 mmol/L,平均(5.2 \pm 0.9) mmol/L;SBP 142 ~ 204 mmHg,平均(167.5 \pm 14.5) mmHg;DBP 108 ~ 153 mmHg,平均(130.2 \pm 9.9) mmHg。VD 组男 19 例,女 21 例;年龄 44 ~ 79 岁,平均(65.5 \pm 4.9)岁;BMI 19.3 ~ 23.2 kg/m²,平均(21.5 \pm 1.5) kg/m²;FBG 4.0 ~ 6.1 mmol/L,平均(5.3 \pm 0.8) mmol/L;SBP 145 ~ 213 mmHg,平均(168.8 \pm 15.1) mmHg;DBP 102 ~ 141 mmHg,平均(128.7 \pm 8.4) mmHg。3 组一般资料比较无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 认知功能评估

采用 MoCA 量表评估 3 组患者认知功能,该量表主要包括计算力、注意力、执行功能、记忆、语言、视结构、空间定向力和时间定向力 8 项,总分 30 分。分值 < 26 分,提示患者伴有认知功能障碍;分值 < 15 分,即可诊断为痴呆。本研究分组依据也是根据 MoCA 评分进行的:WVCI 组:MoCA 评分 ≥ 26 分;VCIND 组:15 分 \leq MoCA 评分 < 26 分;VD 组:MoCA

评分<15分。

1.3 血样采集、检测方法及治疗

抽取患者晨起空腹静脉血5 mL为待检样品,将其置于未经抗凝处理的Ep管中,待其自行凝固后,采用高速离心机以2 000 r/min的转速离心10 min,分离上层血清,备用。采用免疫比浊法检测血清高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子水平,采用ELISA检测血清细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)水平。另抽取患者空腹静脉血3 mL为待检样品,将其置于盛有EDTA-Na₂的抗凝管中,采用高速离心机以2 000 r/min的转速离心10 min,分离血浆,备用,采用荧光偏振免疫分析法检测血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平。

依据《中国脑小血管病诊治共识》对VCIND组和VD组患者进行规范化治疗,如控制血压、抗血小板及他汀类调脂药物治疗等;降压治疗的降压目标为SBP \leq 130 mmHg,若血压控制不理想,可适当选用可减少血压变异性的药物,如长效钙拮抗剂、肾

素血管紧张素系统阻断剂等;还应给予阿司匹林联合氯吡格雷双重抗血小板治疗,治疗时间10~14天。治疗后再次抽取患者空腹静脉血,同法检测血清上述指标水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0做统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,2组间比较采用*t*检验。采用偏相关分析法,在校正了患者年龄、性别、文化程度、基础疾病后,分析141例高血压CSVD患者血清炎症因子、ICAM-1及血浆Hcy水平与MoCA评分的相关性。以CSVD是否合并VCI为因变量,以单因素分析具有统计学差异的指标为自变量,采用多因素Logistic回归分析影响VCI的危险因素。均以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 3组患者血清炎症因子水平比较

VCIND组和VD组患者血清hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均明显高于WVCI组($P<0.05$),VD组患者血清上述指标水平均明显高于VCIND组($P<0.05$;表1)。

表1. 3组患者血清炎症因子水平比较

Table 1. Comparison of the levels of serum inflammatory factors in patients of the three groups

分组	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)
WVCI组($n=45$)	3.14 \pm 1.10	18.28 \pm 4.39	16.65 \pm 5.30	24.96 \pm 6.64
VCIND组($n=56$)	5.67 \pm 1.74 ^a	20.26 \pm 5.51 ^a	18.94 \pm 5.48 ^a	28.05 \pm 6.20 ^a
VD组($n=40$)	6.98 \pm 1.38 ^{ab}	22.64 \pm 5.17 ^{ab}	22.07 \pm 6.33 ^{ab}	30.53 \pm 5.49 ^{ab}
<i>F</i>	77.419	7.805	9.681	8.766
<i>P</i>	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

a为 $P<0.05$,与WVCI组比较;b为 $P<0.05$,与VCIND组比较。

2.2 VCIND组和VD组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

与治疗前比较,治疗后VCIND组和VD组患者血清hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$;表2)。

2.3 3组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平比较

VCIND组和VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平均明显高于WVCI组($P<0.01$),VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平均明显高于VCIND组($P<0.05$;表3)。

2.4 VCIND组和VD组患者治疗前后血清ICAM-1及血浆Hcy水平比较

与治疗前比较,治疗后VCIND组和VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平均明显降低($P<0.01$;表4)。

2.5 血清炎症因子、ICAM-1及血浆Hcy与MoCA评分的相关性

血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1及血浆Hcy水平与MoCA评分呈负相关($P<0.05$;表5),而血清hs-CRP水平与MoCA评分无相关性($P>0.05$)。

表 2. VCIND 组和 VD 组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

Table 2. Comparison of the levels of serum inflammatory factors before and after treatment in patients of VCIND group and VD group

分组	时间	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)
VCIND 组 (n=56)	治疗前	5.67 \pm 1.74	20.26 \pm 5.51	18.94 \pm 5.48	28.05 \pm 6.20
	治疗后	3.54 \pm 1.32	18.45 \pm 3.73	16.95 \pm 4.03	25.86 \pm 5.37
	<i>t</i>	7.298	2.036	2.189	1.998
	<i>P</i>	<0.001	0.044	0.031	0.048
VD 组 (n=40)	治疗前	6.98 \pm 1.38	22.64 \pm 5.17	22.07 \pm 6.33	30.53 \pm 5.49
	治疗后	4.07 \pm 1.51	19.18 \pm 4.30	17.78 \pm 5.30	26.94 \pm 6.06
	<i>t</i>	8.997	3.254	3.286	2.777
	<i>P</i>	<0.001	0.002	0.002	0.007

表 3. 3 组患者血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平比较

Table 3. Comparison of the levels of serum ICAM-1 and plasma Hcy in patients of the three groups

分组	ICAM-1 (μ g/L)	Hcy (μ mol/L)
WVCI 组 (n=45)	254.67 \pm 11.54	8.70 \pm 2.14
VCIND 组 (n=56)	275.40 \pm 14.59 ^a	14.37 \pm 2.85 ^a
VD 组 (n=40)	334.59 \pm 13.24 ^{ab}	16.02 \pm 3.21 ^{ab}
<i>F</i>	409.627	85.543
<i>P</i>	<0.001	0.001

a 为 $P < 0.01$, 与 WVCI 组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 VCIND 组比较。

表 4. VCIND 组和 VD 组患者治疗前后血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平比较

Table 4. Comparison of the levels of serum ICAM-1 and plasma Hcy before and after treatment in patients of VCIND group and VD group

分组	时间	ICAM-1 (μ g/L)	Hcy (μ mol/L)
VCIND 组 (n=56)	治疗前	275.40 \pm 14.59	14.37 \pm 2.85
	治疗后	264.39 \pm 10.55	11.05 \pm 2.43
	<i>t</i>	4.576	6.634
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
VD 组 (n=40)	治疗前	334.59 \pm 13.24	16.02 \pm 3.21
	治疗后	281.06 \pm 12.07	12.73 \pm 2.44
	<i>t</i>	18.897	5.161
	<i>P</i>	<0.001	<0.001

2.6 多因素 Logistic 回归分析结果

多因素 Logistic 回归分析结果显示, IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1 及血浆 Hcy 均为 VCI 的独立危险因素(表 6)。

表 5. 炎症因子及 ICAM-1、Hcy 与 MoCA 评分的相关性

Table 5. Correlation between inflammatory factors, ICAM-1, Hcy and MoCA score

指标	治疗前 (n=141)		治疗后 (n=141)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	-0.281	0.058	-0.315	0.064
IL-6	-0.164	0.033	-0.382	0.027
IL-1 β	-0.177	0.017	-0.131	0.030
TNF- α	-0.138	0.043	-0.420	0.048
ICAM-1	-0.223	0.031	-0.228	0.027
Hcy	-0.325	0.046	-0.542	0.035

表 6. 多因素 Logistic 回归分析结果

Table 6. Results of multivariate Logistic regression analysis

指标	回归系数	Wald	标准误	OR 值	<i>P</i> 值
IL-6	0.362	4.218	0.133	1.356	0.021
IL-1 β	0.093	5.487	0.089	1.942	<0.001
TNF- α	0.375	7.943	0.142	1.413	<0.001
ICAM-1	0.064	8.873	0.101	1.096	0.024
Hcy	0.799	9.542	0.073	2.271	0.013

3 讨论

近些年, 中国高血压发病率居高不下, 有研究^[7]表明, 65 岁以上高血压患者认知障碍和痴呆发生率约为 8%, 80 岁以上患者约为 15%~20%。若血压控制不理想, 随着病程的进展, 可并发 CSVD, 严重者甚至可以危及患者生命。研究^[8]认为 CSVD 是高血压引起认知障碍的重要因素, 也是血管性痴呆最常见病因。CSVD 认知功能障碍早期是 VCIND, 病情较轻且进展缓慢, 患者主要表现为计算

力、控制力、注意力及视空间构象等功能受损,后期可发展为VD,严重降低患者生活质量。早期发现、及时干预可延缓VCIND进展,避免或减少发展至VD的可能。

血清炎症因子参与认知功能障碍的发生、发展,研究^[9]显示脑内炎症反应可促进患者外周血细胞释放hs-CRP、TNF- α 、白细胞介素等多种炎症因子,而这些炎症因子可改变血-脑屏障通透性,促使白细胞及促炎因子进入脑内。对于CSVD患者而言, β -淀粉样肽(β -amyloid, A β)可刺激小胶质细胞的吞噬作用,诱导并促进hs-CRP、TNF- α 、白细胞介素等炎症因子的释放,而炎症因子又可刺激A β 产生,如此,A β 与炎症因子在脑内形成恶性循环,二者相互促进,引起神经元变性死亡,导致患者认知功能障碍的发生。有学者^[10]指出hs-CRP是认知功能障碍的独立危险因素,与执行能力及注意力障碍有密切关系,血清hs-CRP水平越高,进展为VD的风险也越高。目前研究^[11]认为hs-CRP主要通过以下几方面影响患者认知功能:(1)hs-CRP可促进血管平滑肌细胞增殖,减少一氧化氮生成,致血管内皮功能失调,诱发CSVD,导致认知功能损害;(2)hs-CRP引起机体炎症反应,损伤患者脑神经,进一步加重认知功能障碍的发展,但其具体机制仍需进一步研究。研究^[12]显示,血清中IL-6可透过血脑屏障进入脑脊液,外周血中高水平的IL-6可导致脑脊液中IL-6含量随之增加,产生中枢效应,脑内胶质细胞及神经元细胞膜上均分布有特异性的IL-6受体,与脑脊液中IL-6结合,产生炎症反应,或许是其影响患者认知功能障碍的病理生理机制之一。脑内星型胶质细胞及神经元等均可检测到IL-1 β 的存在,提示它对神经元和认知功能均有影响。IL-1 β 具有较强的促进脑内星型胶质细胞及神经元增殖效应,还可影响星型胶质细胞及神经元功能,使其通过自分泌或旁分泌方式刺激其他炎症因子及递质的产生;此外,IL-1 β 还可透过血脑屏障,外周血IL-1 β 也可被动转运至中枢神经系统,影响中枢神经多种递质的合成和代谢^[13]。研究^[14]显示,在老年痴呆患者中,TNF- α 主要由A β 细胞激活,其是参与急慢性全身炎症反应的促炎因子,并指出TNF- α 水平升高可能是发生老年痴呆的一项早期预测指标。研究^[15]认为TNF- α 水平升高与CSVD的病理有关,CSVD患者血清TNF- α 水平明显高于正常老年人,但也有学者得出相反的结果^[16]。推测是因为在A β 细胞刺激下,引起CSVD患者体内TNF- α 水平升高,促使产生IL-10、IL-6、IL-1 β 、IL-8、转化生长

因子 β 1等炎症因子,而不同水平的IL-10、IL-6、IL-1 β 等炎症因子相互作用机制不同,同时出现时相关因子中和程度不同,因而出现不同的研究结果。

我们的研究显示,VCIND组和VD组患者血清hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均明显高于WVCI组,VD组患者血清上述指标水平均明显高于VCIND组,经过规范化治疗后,VCIND组和VD组患者血清hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平均明显降低,且经偏相关分析法分析显示血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平与MoCA评分呈负相关。随后以CSVD是否合并VCI为因变量,以单因素分析具有统计学差异的指标为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果表明,血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均为VCI的独立危险因素。研究结果提示血清hs-CRP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 等炎症因子均参与了高血压CSVD患者认知功能障碍的发生、发展,且患者VCI程度与血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平也存在一定的正相关性,但其具体作用机制仍有待更进一步的研究以证实。

ICAM-1由活化的血管内皮细胞产生,是介导白细胞与内皮细胞黏附的一种主要的细胞因子,可促进白细胞的黏附及迁移,ICAM-1水平可以反应血管内皮细胞活化的情况。研究^[17-18]显示,脑白质病变及痴呆患者血清ICAM-1水平异常升高,且ICAM-1水平越高,脑白质病变及痴呆程度越严重,提示ICAM-1与脑白质病变及痴呆的发生、发展有一定关系,据此推测,内皮细胞激活释放ICAM-1,参与了CSVD的病理过程。Hcy是人体内甲硫氨酸代谢的重要中间产物,S-腺苷甲硫氨酸是Hcy的甲基化产物,可参与神经递质及蛋白质磷脂DNA的代谢过程。研究^[19]指出,老年痴呆患者血浆Hcy水平明显高于正常人群,并指出Hcy是血管性疾病的独立危险因素,与心脑血管疾病、痴呆及CSVD等疾病的发生均有关系。作用机制主要有以下几种说法^[20]:(1)随着Hcy水平的异常升高,肝细胞合成的同型半胱氨酸硫内酯增加,同型半胱氨酸硫内酯可抑制内皮细胞呼吸,引起氧自由基大量释放,进而损伤内皮细胞;(2)Hcy与A β 均具有一定的神经血管毒性,二者相互作用,可进一步加重内皮细胞的损伤,进而损伤大脑功能,引起认知功能障碍。本研究中,VCIND组和VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平均明显高于WVCI组,VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平明显高于VCIND组,经过规范化治疗后,VCIND组和VD组患者血清ICAM-1及血浆Hcy水平均明显降低,且经偏相关分析法分析,显示

血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平与 MoCA 评分呈负相关。随后以 CSVD 是否合并 VCI 为因变量,以血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平是 VCI 的独立危险因素。该结果提示血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 均参与了高血压 CSVD 患者认知功能障碍的发生、发展,且患者 VCI 程度与血清 ICAM-1 及血浆 Hcy 水平也存在一定的正相关性,但其具体作用机制仍有待更进一步的研究以证实。

综上,血清多种炎症因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及 ICAM-1、Hcy 均参与了高血压 CSVD 患者认知功能障碍的发生、发展,且其水平越高,VCI 程度越严重。临床可将血清炎症因子及 ICAM-1、Hcy 作为高血压 CSVD 患者 VCI 筛查指标以辅助诊断。

[参考文献]

- [1] Østergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(2): 302-325.
- [2] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *J Neurol*, 2015, 262(11): 2411-2419.
- [3] Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, et al. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 926-938.
- [4] Kazmierski J, Banys A, Latek J, et al. Mild cognitive impairment with associated inflammatory and cortisol alterations as independent risk factor for postoperative delirium[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 38(1-2): 65-78.
- [5] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 134-135.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844.
- [7] 司翠平, 闫中瑞, 王海明. 高血压与认知功能障碍相关性研究进展[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(2): 132-135.
- [8] Liu Y, Dong YH, Lyu PY, et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(5): 615-619.
- [9] An XL, Li CL. Analysis of risk factors for vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 673-677.
- [10] Wu SQ, Liao QC, Xu XX, et al. Effect of CPAP therapy on C-reactive protein and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(4): 1185-1192.
- [11] Naudé PJ, den Boer JA, Comijs HC, et al. Sex-specific associations between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and cognitive domains in late-life depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 48(3): 169-177.
- [12] Salgado J, Cruz B, Campos S, et al. Elevated IL-6 levels are associated with social cognitive impairment in stable patients with schizophrenia[J]. *Eur Psychiat*, 2015, 30(1): 383-383.
- [13] Ding HG, Deng YY, Yang R, et al. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome; implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats[J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 4-16.
- [14] Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, et al. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(4): 1479-1485.
- [15] Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study[J]. *Neurol*, 2015, 84(8): 825-832.
- [16] Wiseman SJ, Doubal FN, Chappell FM, et al. Plasma biomarkers of inflammation, endothelial function and hemostasis in cerebral small vessel disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40(3-4): 157-164.
- [17] Duan Y, Sun F, Yueqin LI, et al. Changes of IL-8 and ICAM-1 in early stage of cerebral white matter damage and their correlations with prognosis in premature infants[J]. *J Clin Pediatr*, 2014, 32(9): 821-824.
- [18] Huang CW, Tsai MH, Chen NC, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6): 1230-1240.
- [19] Doody RS, Jansen D, Ballantyne CM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, homocysteine, and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 1(4): 464-471.
- [20] Wang T, Sun ZW, Shao LQ, et al. Diagnostic values of serum levels of homocysteine and uric acid for predicting vascular mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(10): 2217-2225.

(此文编辑 曾学清)