

本文引用:陈萌珂,张黎军,王园春,等.血清可溶性细胞间黏附分子-1水平与急性脑梗死患者血管性认知障碍的相关性[J].新乡医学院学报,2020,37(7):666-669. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.07.016.

【临床研究】

## 血清可溶性细胞间黏附分子-1水平与急性脑梗死患者血管性认知障碍的相关性

陈萌珂<sup>1</sup>, 张黎军<sup>1</sup>, 王园春<sup>1</sup>, 任耀鑫<sup>1</sup>, 袁彬<sup>1,2</sup>

(1. 新乡医学院第一附属医院神经内科, 河南 卫辉 453100; 2. 河南省神经修复重点实验室, 河南 卫辉 453100)

**摘要:** 目的 探讨血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)水平与急性脑梗死患者血管性认知障碍(VCI)的相关性。方法 选择2018年1月至2019年6月新乡医学院第一附属医院收治的204例首次发病急性脑梗死患者为研究对象,于脑梗死发病后3个月采用中文版简易智能精神状态量表(MMSE)进行测评,根据测评结果分为VCI组( $n=105$ )和无VCI组( $n=99$ )。患者均于入院次日清晨抽取空腹肘静脉血5 mL,采用酶联免疫吸附试验法检测血清sICAM-1水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清sICAM-1水平预测VCI的敏感度、特异度和准确度,计算Youden指数,确定最佳截断值;采用Spearman相关分析血清sICAM-1水平与VCI患者MMSE评分的相关性。结果 VCI组患者血清sICAM-1水平显著高于无VCI组( $P<0.01$ )。VCI组患者中,发生轻度认知障碍54例,中度认知障碍34例,重度认知障碍17例;轻度、中度、重度认知障碍患者血清sICAM-1水平比较差异有统计学意义( $F=48.441, P<0.01$ ),中度、重度认知障碍患者血清sICAM-1水平显著高于轻度认知障碍患者( $P<0.01$ ),重度认知障碍患者血清sICAM-1水平显著高于中度认知障碍患者( $P<0.01$ )。sICAM-1诊断VCI的曲线下面积为0.895(95%可信区间为0.849~0.942,  $P<0.01$ ),血清sICAM-1水平为 $307.59 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时获得最大Youden指数为0.688,血清sICAM-1水平预测脑梗死患者VCI的敏感度为98.1%,特异度为70.7%。血清sICAM-1水平与VCI患者MMSE评分呈显著负相关( $r=-0.646, P<0.01$ )。结论 急性脑梗死VCI患者血清sICAM-1水平升高,血清sICAM-1水平与VCI患者MMSE评分呈显著负相关,血清sICAM-1水平可在一定程度上预测急性脑梗死患者发生VCI的可能。

**关键词:** 急性脑梗死;可溶性细胞间黏附分子-1;血管性认知障碍

**中图分类号:** R743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)07-0666-04

## Correlation between serum soluble intercellular adhesion molecule-1 level and vascular cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction

CHEN Mengke<sup>1</sup>, ZHANG Lijun<sup>1</sup>, WANG Yuanchun<sup>1</sup>, REN Yaixin<sup>1</sup>, YUAN Bin<sup>1,2</sup>

(1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China; 2. The Key Neurorepair Laboratory of Henan Province, Weihui 453100, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between the level of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cognitive impairment (VCI) in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Two hundred and four patients with the first onset acute cerebral infarction in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from January 2018 to June 2019 were selected as the subjects. The patients were evaluated by Chinese version of minimum mental state examination (MMSE) at three months after onset of cerebral infarction. According to the evaluation results, the patients were divided into VCI group ( $n=105$ ) and non-VCI group ( $n=99$ ). Five milliliters of fasting elbow venous blood was taken from patients in the next morning after admission. The level of serum sICAM-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The sensitivity, specificity and accuracy of the serum sICAM-1 level in predicting VCI were evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC), and the Youden index was calculated to determine the best cut-off value. The correlation between the serum sICAM-1 level and MMSE score in patients with VCI was analyzed by spearman correlation. **Results** The level of serum sICAM-1 in the VCI group was significantly higher than that in the non-VCI group ( $P<0.01$ ). In the VCI group, there were

DOI: 10.7683/xyxyxb.2020.07.016

收稿日期: 2019-12-30

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(编号: 2018020368); 研究生科研创新支持计划资助项目(编号: YJSCX201852Y)。

作者简介: 陈萌珂(1992-), 女, 河南新密人, 硕士研究生在读, 住院医师, 研究方向: 脑血管病基础与临床。

通信作者: 袁彬(1972-), 女, 回族, 河南安阳人, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 脑血管病基础与临床; E-mail: yuanbin72@aliyun.com。

54 cases of mild cognitive impairment, 34 cases of moderate cognitive impairment and 17 cases of severe cognitive impairment. There was statistically significant difference in the level of serum sICAM-1 among the patients with mild, moderate and severe cognitive impairment ( $F=48.441, P<0.01$ ). The level of serum sICAM-1 in the patients with moderate cognitive impairment and severe cognitive impairment was significantly higher than that in the patients with mild cognitive impairment, and the level of serum sICAM-1 in the patients with severe cognitive impairment was significantly higher than that in the patients with moderate cognitive impairment ( $P<0.01$ ). The area under the curve of sICAM-1 in diagnosing VCI was 0.895 (95% confidence interval: 0.84–0.942,  $P<0.01$ ), the maximum Youden index was 0.688 when the level of serum sICAM-1 was  $307.59 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , and the sensitivity and specificity of the serum sICAM-1 level in predicting VCI of patients with cerebral infarction were 98.1% and 70.7%. The level of sICAM-1 was negatively correlated with MMSE score in the patients with VCI ( $r=-0.646, P<0.01$ ). **Conclusions** The level of serum sICAM-1 increased in acute cerebral infarction patients with VCI. The level of serum sICAM-1 is negatively correlated with MMSE score in patients with VCI. The level of serum sICAM-1 can predict the possibility of VCI in patients with acute cerebral infarction to certain extent.

**Key words:** acute cerebral infarction; soluble intercellular adhesion molecule-1; vascular cognitive impairment

血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)是由脑血管疾病引起的在脑组织损害基础上产生的以记忆、认知功能缺损为主要表现的临床综合征<sup>[1]</sup>。VCI包括非痴呆型血管性认知障碍(non-dementia vascular cognitive impairment, VCIND)、血管性痴呆、混合性痴呆,而VCIND作为血管性痴呆最早临床发病阶段,是唯一可逆的认知障碍。流行病学调查显示,VCIND在>65岁人群发病率约为2.5%,而脑卒中3个月后发病率约为25.0%,1 a后发病率约为20.0%<sup>[2]</sup>。VCI临床主要表现为注意力、执行功能、记忆和语言等认知功能受损<sup>[3]</sup>。VCI具有可逆性,可通过控制血管性危险因素而得到预防,其发病机制为各种脑血管疾病引起脑组织缺血缺氧,诱导兴奋性氨基酸、氧自由基、炎症因子等的释放,导致脑组织软化、坏死、细胞凋亡,继而引起脑组织损伤,轴突运输受损,细胞间信息传递障碍,最终导致VCI发生<sup>[4]</sup>。炎症反应在动脉粥样硬化性疾病的发生、发展过程中起关键作用。炎症细胞因子可以释放炎症介质、氧自由基等细胞毒性物质,引起血小板聚集、微血管阻塞,导致神经细胞水肿、血脑屏障功能障碍,继而发生缺血性血管疾病,而可溶性细胞间黏附分子-1(solubility intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)在这一过程中发挥了重要作用<sup>[5]</sup>。sICAM-1是细胞黏附分子之一,其水平升高提示细胞黏附功能增强,引发白细胞在血管内皮上的迁移与黏附,促进斑块形成,引起血管狭窄甚至闭塞,血管内皮细胞受到炎症因子刺激而损伤,最终导致局部脑组织发生缺血坏死改变<sup>[6]</sup>。有研究认为,高水平的sICAM-1对认知能力有负面影响,但其与VCI的关系尚不明确<sup>[7]</sup>。本研究对有VCI的急性脑梗死患者与无VCI的急性脑梗死患者的

血清sICAM-1水平进行比较,旨在探讨血清sICAM-1水平与脑梗死患者VCI的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2018年1月至2019年6月新乡医学院第一附属医院收治的204例急性脑梗死患者为研究对象。病例纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中脑梗死诊断标准<sup>[8]</sup>,并经头颅CT或磁共振成像检查确诊;(2)发病时间48 h以内;(3)存在记忆力损伤(轻度);(4)能维持正常的日常活动能力;(5)认知障碍程度低于《精神障碍的诊断与统计手册》(由美国精神病学会修订)中的认知障碍诊断标准<sup>[9]</sup>;(6)患者均知情同意,且经新乡医学院第一附属医院伦理委员会审批通过。排除标准:(1)近3个月内有急性感染性疾病史;(2)恶性肿瘤、血液系统疾病患者;(3)严重心、肾、肝功能障碍者;(4)伴有意识障碍或严重失语,无法配合完成认知功能评估及治疗者;(5)近3个月内服用影响凝血功能药物、抗炎药物者。本研究共纳入急性脑梗死患者204例,于脑梗死发病后3个月时采用中文版简易智能精神状态量表(minimum mental state examination, MMSE)进行测评,根据评估结果分为VCI组和无VCI组。VCI组105例,男74例,女31例;年龄27~80( $62.78 \pm 11.21$ )岁。无VCI组99例,男61例,女38例;年龄32~79( $60.31 \pm 10.39$ )岁。2组患者的性别、年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 认知障碍评定** 由2位经过培训的神经内科临床医师在急性脑梗死后3个月时采用MMSE评分评估患者认知障碍程度,数据收集后经双人核对录入。MMSE评分内容包括定向力(10分)、记忆力

(3分)、注意力与计算力(5分)、回忆能力(3分)、语言能力(9分),各项分数相加计算总分,总分为30分。MMSE总分27~30分为认知正常;<27分为存在认知障碍,其中0~9分为重度认知障碍,10~19分为中度认知障碍,20~26分为轻度认知障碍<sup>[10]</sup>。

**1.3 血清 sICAM-1 水平测定** 所有患者于入院次日清晨抽取空腹肘静脉血 5 mL, 1 500 r·min<sup>-1</sup>离心 20 min, 取上层血清分装于 2 个 EP 管中, 编号并置于 -80 ℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验法测定血清 sICAM-1 水平, 试剂盒由武汉优尔生科技有限公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 符合正态分布的计量资料采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 评价血清 sICAM-1 水平预测脑梗死患者 VCI 的敏感度、特异度和准确度, 计算 Youden 指数, 确定最佳截断值。急性脑梗死患者血清 sICAM-1 水平与 MMSE 评分的相关性采用 Spearman 相关分析;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 VCI 组与无 VCI 组患者血清 sICAM-1 水平比较** VCI 组和无 VCI 组患者血清 sICAM-1 水平分别为 ( $352.69 \pm 26.59$ )、( $282.80 \pm 46.25$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。VCI 组患者血清 sICAM-1 水平显著高于无 VCI 组, 差异有统计学意义 ( $t = -13.129, P < 0.01$ )。

**2.2 VCI 组不同程度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平比较** VCI 组患者中, 发生轻度认知障碍者 54 例, 中度认知障碍 34 例, 重度认知障碍 17 例。轻度、中度、重度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平分别为 ( $338.85 \pm 21.16$ )、( $355.42 \pm 20.12$ )、( $391.21 \pm 6.24$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。轻度、中度、重度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平比较差异有统计学意义 ( $F = 48.441, P < 0.01$ ); 中度、重度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平显著高于轻度认知障碍组患者, 差异均有统计学意义 ( $t = 16.565, 52.357, P < 0.01$ ); 重度认知障碍组患者血清 sICAM-1 水平显著高于中度认知障碍患者, 差异有统计学意义 ( $t = 35.792, P < 0.01$ )。

**2.3 血清 sICAM-1 水平预测脑梗死患者 VCI 的准确度、敏感度和特异度** 结果见图 1。sICAM-1 ROC

诊断 VCI 的曲线下面积为 0.895 (95% 可信区间为 0.849 ~ 0.942,  $P < 0.01$ ), 血清 sICAM-1 水平为 307.59  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  时获得最大 Youden 指数为 0.688, 血清 sICAM-1 水平预测脑梗死患者 VCI 的敏感度为 98.1%, 特异度为 70.7%。

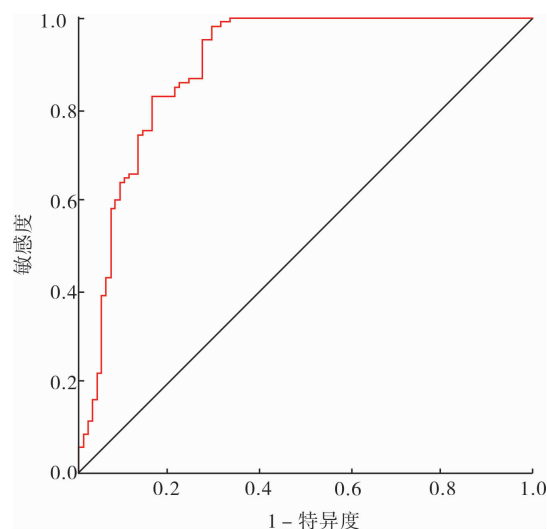


图1 血清 sICAM-1 水平预测脑梗死患者 VCI 的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve of serum sICAM-1 level in predicting VCI in patients with cerebral infarction

**2.4 血清 sICAM-1 水平与 VCI 患者 MMSE 评分的相关性** 血清 sICAM-1 水平与 VCI 患者 MMSE 评分呈显著负相关 ( $r = -0.646, P < 0.01$ )。

## 3 讨论

急性脑梗死又称为缺血性脑卒中, 该病具有较高的致死率和致残率。既往研究发现, VCI 是急性脑梗死患者最常见的并发症之一, 脑功能受损后可出现记忆、语言、注意力和执行功能等多个认知领域损害, 严重降低患者的生活质量, 若不能及时进行有效干预, 最终可能发展为血管性痴呆<sup>[11]</sup>。急性脑梗死后外周炎症因子通过刺激血脑屏障上的星形胶质细胞和小胶质细胞等脑内固有免疫细胞反应, 促进大量中枢炎症因子释放, 继而中枢炎症因子通过抑制神经细胞增殖与分化、影响轴突形成、破坏突触之间紧密连接等导致急性脑梗死患者发生 VCI<sup>[12]</sup>。目前, 黏附分子在脑梗死损伤中的作用逐渐受到重视。有研究报道, sICAM-1 源于活性内皮细胞, 它可以与其受体特异性结合进而增强炎症细胞、肿瘤细胞与内皮细胞的黏附性, 促使内皮细胞活化, 增强内皮细胞的通透性<sup>[13]</sup>。sICAM-1 为一种细胞间黏附分子, 广泛存在于神经细胞、血管内皮细胞、粒细胞表面, 介导细胞之间以及细胞和细胞外基质之间相

互黏附,损伤血管内皮,加速动脉粥样硬化发生、发展<sup>[14]</sup>。正常情况下,外周血清中 sICAM-1 水平较低,然而发生炎症反应时,多种细胞因子作用于上皮细胞,诱导 sICAM-1 表达升高,sICAM-1 进入中枢神经系统引起其他炎症因子的释放<sup>[15]</sup>。研究表明,sICAM-1可能通过直接或间接作用造成神经细胞损伤,进而引起神经细胞功能障碍<sup>[16]</sup>:(1)缺血缺氧诱发炎症反应,脑组织可释放大量炎症因子,导致神经细胞坏死、凋亡;(2)脑组织血流灌注减少,引起细胞色素氧化酶失活,导致大量的氧未被还原为水,最终转化为活性氧自由基,使线粒体功能受损,细胞能量供应不足,加重脑细胞功能损伤;(3)诱发中枢神经系统免疫反应,损伤胶质细胞并抑制突触塑形。本研究结果显示,VCI 组患者血清 sICAM-1 水平显著高于无 VCI 组;中度、重度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平显著高于轻度认知障碍患者,重度认知障碍患者血清 sICAM-1 水平显著高于中度认知障碍患者;提示血清 sICAM-1 水平越高,急性脑梗死患者发生 VCI 的概率就越高。丁鹏等<sup>[17]</sup>研究证实,大脑海马部神经元会因为血清 sICAM-1 的高表达而导致神经元数量减少,脑血管密度降低,继而引起大脑海马功能减退,造成患者空间学习和记忆功能障碍。另外,本研究还发现,血清 sICAM-1 水平预测脑梗死患者 VCI 的敏感度为 98.1%,特异度为 70.7%,且血清 sICAM-1 水平与 VCI 患者 MMSE 评分呈明显负相关,这与既往研究结果一致<sup>[7]</sup>。

综上所述,急性脑梗死 VCI 患者血清 sICAM-1 水平升高;血清 sICAM-1 水平与 VCI 患者 MMSE 评分呈明显负相关;血清 sICAM-1 水平可在一定程度上预测急性脑梗死患者发生 VCI 的可能性,检测急性脑梗死患者血清 sICAM-1 水平对 VCI 患者的早期识别及预防具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 孙允芹,王耀峰,郭寒冰,等.肝细胞生长因子重组腺病毒对高血压高脂大鼠学习记忆能力及海马凋亡蛋白表达的影响[J].新乡医学院学报,2018,35(1):26-29.
- [2] 于博,崔娜,许洁,等.头电针对非痴呆型血管性认知障碍的疗效及其对事件相关电位的影响[J].世界中医药,2020,15(4):632-636.
- [3] 张红豆,刘晓加,艾佩莹,等.卒中后失语患者认知功能障碍的康复特点及影响因素[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(6):519-523.
- [4] DU S Q, WANG X R, ZHU W, et al. Acupuncture inhibits TXNIP associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(1):39-46.
- [5] 苑杰,姜伟时,刘颖,等.血管性抑郁的生物学机制研究进展[J].新乡医学院学报,2019,36(12):1197-1200.
- [6] 张录清,陈频,李宁,等.丁苯酞注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清炎症因子的影响[J].河北医科大学学报,2016,37(10):1162.
- [7] DENG L, WAN H T, ZHOU H F, et al. Protective effect of hydroxysafflor yellow a alone or in combination with acetylglutamine on cerebral ischemia reperfusion injury in rat: a PET study using 18F-fluorodeoxyglucose [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 8(25):119-132.
- [8] 彭斌,刘鸣,崔丽英.与时俱进的新指南:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中华神经科杂志,2018,51(9):657-659.
- [9] 郝欧,焦富英,马进,等.头皮针联合康复训练对脑卒中后轻度认知障碍患者脑血流动力学及血管内皮功能的影响[J].世界中医药,2019,14(2):477-480.
- [10] CIUCA C, FORTUNA D, FERRARI S, et al. Cognitive and quality of lifetrajectory after either surgical or transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2016, 17(12 suppl 1):15-21.
- [11] 王陇德,刘建民,杨弋,等.《中国脑卒中防治报告 2017》概要[J].中国脑血管病杂志,2018,15(11):611-617.
- [12] KLINE R, WONG E, HAILE M, et al. Peri-operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores [J]. *Int J Anesthesiol Res*, 2016, 4(8):313-21.
- [13] 金梅,李晓凤.糖尿病视网膜病变患者血清中细胞因子及视网膜中央动脉血流动力学的变化[J].眼科新进展,2019,39(5):453-455.
- [14] 白润爱,康娟,古联.疏血通对急性脑梗塞患者脑血流动力学、血清 sICAM-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J].昆明医科大学学报,2016,37(9):58-61.
- [15] 周洁,吉玲,王新华,等.细胞间黏附分子-1在支气管哮喘儿童支气管黏膜中的表达及其对支气管上皮细胞凋亡的影响[J].新乡医学院学报,2019,26(2):126-135.
- [16] 关天翔,秦秀德,林松俊,等.脑髓康对血管性痴呆模型大鼠认知功能的影响[J].医药导报,2018,37(7):809-812.
- [17] 丁鹏,李春娟. $\beta$ 受体阻滞剂联合他汀类药物治疗慢性心衰临床观察[J].陕西医学杂志,2017,46(2):264-272.

(本文编辑:李胜利)