

皮质下缺血性脑血管病患者血清 sICAM-1、IGF-1 水平与认知损害的关系

褚忠海, 王文静, 韩丽珠

摘要 目的 探讨皮质下缺血性脑血管病(SIVD)患者血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平与认知损害的关系。方法 将54例SIVD患者分为皮质下血管性痴呆(SVaD)组($n=22$)和皮质下血管性轻度认知障碍(SVMCI)组($n=32$)。29例认知评价正常者为对照组,使用MoCA量表进行认知功能评价,测量和比较血清sICAM-1、IGF-1水平,并将认知功能评分与相关危险因素进行多元线性回归分析。结果 SVaD组和SVMCI组血清sICAM-1水平较对照组明显升高($P<0.05$),血清IGF-1水平显著降低($P<0.05$);血清sICAM-1水平与MoCA评分无明显相关性($r=-0.186$, $P=0.092$);血清IGF-1水平与MoCA评分之间呈正相关性($r=0.332$, $P=0.002$);多元线性回归分析显示,在控制了年龄、性别、高血压病、糖尿病、教育年限等相关危险因素后,血清IGF-1水平与认知功能评分存在明显相关性($\beta=0.234$, $P=0.024$)。结论 SIVD患者血清sICAM-1水平显著升高,与认知功能损害无明显相关性;SIVD患者血清IGF-1水平明显降低,与认知功能损害呈正相关性。

关键词 皮质下缺血性脑血管病; 认知障碍; 可溶性细胞间黏附分子-1; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号 R 364.12; R 749.16; R 341.32; R 348

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)02-0268-04

皮质下缺血性脑血管病(subcortical ischemic vascular disease, SIVD)是由于脑小血管病变导致腔隙性脑梗死和(或)广泛的脑白质疏松,同时伴有认知功能的改变^[1]。炎症反应参与了慢性脑缺血所致的脑组织损伤和痴呆的过程。可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)在炎症反应介导的脑组织损害中具有重要作用。已有研究^[2]表明胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平下降与年龄相关

性认知功能下降有关。目前关于sICAM-1和IGF-1与SIVD患者认知功能损害关系的研究报道较少。该研究的目的是探讨血清sICAM-1、IGF-1水平与SIVD患者认知功能损害之间的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 SIVD组 收集2014年10月~2015年2月安徽医科大学附属省立医院神经内科门诊和住院患者,诊断为SIVD的患者54例。SIVD的诊断符合影像学诊断标准^[3]和血管性认知功能损害专家共识提出的诊断标准^[4]。根据认知功能受损程度将SIVD患者分皮质下血管性痴呆(subcortical vascular dementia, SVaD)组($n=22$)和皮质下血管性轻度认知障碍(subcortical vascular mild cognitive impairment, SVMCI)组($n=32$)。

SVaD的诊断参照Erkinjuntti et al^[3]提出的诊断标准加以修改。①认知损害综合征:执行功能障碍、记忆受损(可能是轻度受损)、高级认知功能减退,影响到复杂工作和社会活动能力;②头颅MRI检查提示存在广泛脑白质病变和多发性腔隙性脑梗死(皮质下病灶 ≥ 5 个);③现在或者既往存在提示皮层下脑血管病变的神经系统症状和体征,包括轻偏瘫、病理征阳性、步态障碍、构音障碍、感觉障碍、吞咽困难和其他锥体外系的症状等;④临床痴呆量表(clinical dementia rating scale, CDR)评分为1~2分。

SVMCI是SVaD的前驱阶段,其诊断标准是在Petersen et al^[5]提出的轻度认知障碍诊断标准基础上加以修改而提出的,主要包括以下几个方面:①患者或者其护理者发现存在主观认知功能损害;②日常生活活动能力正常;③神经心理学测试提示存在客观认知功能损害;④尚未达到美国精神障碍诊断与分类统计手册第四版(DSM-IV)中血管性痴呆的诊断标准,CDR评分为0.5分;⑤神经影像学检查提示存在皮质下脑小血管病变的证据,如脑白质病变和(或)腔隙性脑梗死;⑥存在皮质下血管病变

2015-11-25 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研课题(编号:13zc032)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院神经内科,合肥 230001

作者简介:褚忠海,男,硕士研究生;

王文静,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: wangwj1961@aliyun.com

所致的局灶性症状和体征。

1.1.2 排除标准 ① 皮质梗死、脑栓塞、脑出血等造成血管性认知功能障碍; ② 各种颅内肿瘤, 自身免疫性疾病, 中枢神经系统感染; ③ 各种原因导致的耳聋、失明、失语等神经心理学检查不能配合者; ④ 排除抑郁症、躁狂症、精神分裂症等精神疾病; ⑤ 排除维生素缺乏等代谢性脑病, 排除中毒、缺血缺氧性脑病等导致的脑白质变性。

1.1.3 对照组 选择同期以头晕等症状在神经内科门诊就诊者和健康体检者共 29 例作为对照组, 认知功能评价正常, 头颅磁共振检查无明显脑血管病变证据。

1.2 方法

1.2.1 临床常规检查和基本病史资料收集 所有入选者进行详细的病史资料的采集, 包括年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、教育年限等, 并完善空腹血糖、血脂等常规生化指标的检测及头颅磁共振检查。

1.2.2 神经心理学评价 由经过神经心理学测试培训的神经科医师, 使用 MoCA 量表、CDR 量表对所有入选者进行神经心理学评价。如果受试者教育年限 < 12 年, 最后 MoCA 总得分加 1 分, 以矫正教育程度对结果的影响。

1.2.3 血液标本的采集和检测 入选者均在清晨空腹采集静脉血 2 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 存于 -80 °C 冰箱中待测。采用双抗体夹心法测量血清 sICAM-1、IGF-1 水平。试剂盒由上海源叶生物科技有限公司提供, 操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 3 组间计量资料比较,

满足正态分布和方差齐性时, 采用单因素方差分析; 组间比较采用 LSD 法, 方差不齐时采用秩和检验。3 组间计数资料比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Spearman 相关分析, 相关危险因素进行多元线性回归分析。

2 结果

2.1 一般临床资料和神经心理学评分的比较 3 组患者年龄、性别、糖尿病、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、吸烟、饮酒等基本资料进行比较, 差异均无统计学意义。高血压病史、教育年限、MoCA 评分、CDR 评分 3 组间存在明显差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 SVMCI 组、SVaD 组与对照组血清 sICAM-1、IGF-1 水平的比较 SVMCI 组、SVaD 组血清 sICAM-1 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P_1 = 0.039, P_2 = 0.003$), SVMCI、SVaD 两组之间无明显差异; SVMCI、SVaD 组血清 IGF-1 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P_1 = 0.036, P_2 = 0.011$), SVMCI、SVaD 两组之间差异无统计学意义。见表 2。

2.3 血清 sICAM-1、IGF-1 水平与认知功能评分的相关性分析 血清 IGF-1 水平与 MoCA 评分呈正相关性 ($r = 0.332, P = 0.002$); 血清 sICAM-1 水平与 MoCA 评分之间无明显相关性 ($r = -0.186, P = 0.092$)。

2.4 SIVD 患者认知功能改变相关危险因素多元回归分析 将年龄、性别、高血压、糖尿病、三酰甘油、胆固醇、HDL-C、LDL-C、教育年限、吸烟、饮酒、

表 1 一般临床资料的比较

项目	SVaD 组 (n=22)	SVMCI 组 (n=32)	对照组 (n=29)	检验统计值	P 值
男性 [n(%)]	12 (54.55)	18 (56.25)	18 (62.07)	$\chi^2 = 0.344$	0.842
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	67.73 ± 11.86	65.47 ± 11.21	67.00 ± 9.82	$F = 0.308$	0.736
高血压病 [n(%)]	17 (77.27)	23 (71.88)	9 (31.03)	$\chi^2 = 14.609$	0.001
糖尿病 [n(%)]	3 (13.64)	7 (21.88)	4 (13.79)	$\chi^2 = 0.932$	0.628
总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.47 ± 1.13	4.20 ± 0.94	3.87 ± 1.09	$F = 2.095$	0.130
三酰甘油 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.67 ± 0.77	1.52 ± 1.24	1.49 ± 0.67	$F = 0.225$	0.799
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.14 ± 0.31	1.17 ± 0.32	1.23 ± 0.29	$F = 0.598$	0.553
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.82 ± 0.85	2.61 ± 0.75	2.41 ± 0.85	$F = 1.586$	0.211
教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	8.45 ± 5.18	9.62 ± 2.83	11.72 ± 3.68	$Z = 7.343$	0.025
吸烟 [n(%)]	7 (31.82)	10 (31.25)	10 (34.48)	$\chi^2 = 0.079$	0.961
饮酒 [n(%)]	7 (31.82)	13 (40.63)	8 (27.59)	$\chi^2 = 1.206$	0.547
CDR 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	1.23 ± 0.43	0.50	0.00	$Z = 81.097$	0.000
MoCA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	14.00 ± 2.04	22.13 ± 2.08	27.14 ± 1.27	$Z = 72.702$	0.000

表2 血清 sICAM-1、IGF-1 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	SVMCI 组	SVaD 组
sICAM-1 (ng/L)	333.42 ± 93.68	392.39 ± 114.98*	429.00 ± 121.25*
IGF-1 (μg/L)	270.89 ± 75.71	229.70 ± 76.53*	215.68 ± 72.81*

与对照组比较: * $P < 0.05$

IGF-1、sICAM-1 等相关危险因素与 MoCA 评分进行多元线性回归分析显示:在校正各项因素后,高血压病、教育年限和 IGF-1 与 MoCA 评分存在明显相关性($P < 0.05$)。方程中因变量为 MoCA 评分,自变量为年龄、性别、高血压、糖尿病、三酰甘油、胆固醇、HDL-C、LDL-C、教育年限、吸烟、饮酒、IGF-1、sICAM-1,其中高血压病、糖尿病、吸烟、饮酒,有赋值为“1”,没有赋值为“0”,男性赋值为“1”,女性赋值为“0”。见表3。

表3 皮质下缺血性血管性认知障碍患者危险因素的多元线性回归分析

项目	非标准回归系数		标准化系数 β	t 值	P 值
	B	SE			
常数	15.748	2.446	-	6.439	0.000
高血压	-2.523	1.117	-0.231	-2.259	0.027
教育年限	0.357	0.135	0.266	2.646	0.010
IGF-1	0.016	0.007	0.234	2.294	0.024

3 讨论

血管性认知障碍是指从轻微的临床不易察觉的认知功能改变到血管性痴呆的连续性过程。相比于其他亚型血管性认知障碍,SIVD 导致认知功能改变,病因具有同质性,早期发现和干预对于预防痴呆的发生更有意义。Jokinen et al^[6]发现 SIVD 患者认知功能损害主要表现为精神运动速度、执行控制功能和总体认知能力下降,在校正了年龄、性别、教育年限和内侧颞叶萎缩等影响因素后,SIVD 患者进展为痴呆的风险是普通人群的3倍。

sICAM-1 是由血管内皮细胞分泌的一种炎症因子,介导血小板、白细胞与血管内皮黏附,参与了慢性脑缺血所致血脑屏障的破坏和脑组织损伤^[7]。Umemura et al^[8]对2型糖尿病 SIVD 患者进行6年纵向研究发现,外周血中 sICAM-1 含量升高,与脑室周围白质病变和无症状性脑梗死的进展密切相关,对于患者精神运动功能损害可能具有预测价值。Kawamura et al^[9]发现,外周血中 sICAM-1 水平与无症状性脑梗死的进展密切相关,高水平的 sICAM-1 增加未来再发卒中和血管性痴呆的发病风险,其含量的改变有可能成为监测病情变化和评价治疗效果

的指标。

本研究显示,SIVD 患者血清 sICAM-1 水平较对照组显著升高,但血清 sICAM-1 水平与 MoCA 评分之间无明显相关性。以上结果表明,尽管炎症反应参与了缺血缺氧性脑组织损害过程,但与认知功能损害之间并无直接相关性。早期对血清 sICAM-1 水平升高的 SIVD 患者进行干预,有可能对于延缓 SIVD 病情进展具有一定的作用。

IGF-1 是一种非选择性神经生长因子,主要由肝脏产生,神经细胞亦可分泌,其受体在脑组织中广泛存在,对神经血管有保护作用。研究^[10]显示,IGF-1 能够增加脑内 β 淀粉样蛋白的清除,抑制神经细胞凋亡、改善认知功能、降低阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)的发病风险。De et al^[11]认为缺血性脑卒中患者血清中高水平 IGF-1 与卒中后神经功能恢复和更好的结局有关。国内王涛等^[12]对124名急性脑梗死患者研究显示,外周血中低水平 IGF-1 与脑梗死后认知功能障碍发生密切相关,IGF-1 有可能成为脑梗死后认知障碍的干预靶点。

本研究显示,与对照组相比,SVaD 组和 SVMCI 组血清 IGF-1 水平明显降低。血清 IGF-1 水平与认知功能损害程度之间存在显著相关性,在校正相关危险因素后,这种相关性依然存在。由于 IGF-1 受体在脑血管内皮细胞和脉络丛上皮细胞表面大量表达,因此血清中 IGF-1 可以通过血脑屏障进入中枢神经系统发挥保护作用^[13]。IGF-1 的神经血管保护作用主要表现为以下3个方面:一方面 IGF-1 有抗炎、稳定血管内皮细胞、减少活性氧的产生、促进血管生成、保护微循环的作用^[14],另一方面 IGF-1 与其受体结合后启动细胞内信号转导途径,抑制缺血缺氧导致的神经细胞凋亡^[15];此外,IGF-1 通过其受体在神经干细胞分化、轴突生长、髓鞘形成等神经系统发育和损伤修复中起重要作用。

综上所述,血清 sICAM-1 水平升高与 SIVD 患者认知功能损害之间无明显相关性;SIVD 患者血清 IGF-1 水平明显下降与认知功能损害呈正相关性。血清 IGF-1 水平改变可能对于 SIVD 患者认知功能损害有辅助诊断和治疗价值,有待多中心、前瞻性、大样本临床试验的验证。

参考文献

[1] 王龙,刘寒,周霞,等. 皮质下缺血性血管病患者神经精神症状临床特征[J]. 安徽医科大学学报,2014,49(4):

- 519 - 22.
- [2] Landi F, Capoluongo E, Russo A, et al. Free insulin-like growth factor-I and cognitive function in older persons living in community [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2007, 17(1): 58 - 66.
- [3] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 59: 23 - 30.
- [4] 血管性认知功能损害专家共识组. 血管性认知功能损害的专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(12): 1052 - 5.
- [5] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303 - 8.
- [6] Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease-the LADIS Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(4): 384 - 91.
- [7] 廖莉, 孙中武. 炎症及其因子在皮质下缺血性脑血管病发病机制中的作用 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(12): 1934 - 6.
- [8] Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(11): 1186 - 94.
- [9] Kawamura T, Umemura T, Kanai A, et al. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2006, 55(4): 461 - 6.
- [10] Westwood A J, Beiser A, Decarli C, et al. Insulin-like growth factor-I and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy [J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1613 - 9.
- [11] De Smedt A, Brouns R, Uyttenboogaart M, et al. Insulin-like growth factor I serum levels influence ischemic stroke outcome [J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2180 - 5.
- [12] 王涛, 李斌, 安中平, 等. 脑梗死患者血清 VILIP-1、IGF-1 水平与卒中后认知障碍的关系 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(2): 121 - 4.
- [13] Torres-Aleman I. Toward a comprehensive neurobiology of IGF-I [J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5): 384 - 96.
- [14] Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(6): 599 - 610.
- [15] 宫秀群, 马敏敏, 徐格林. IGF-1 在血管性痴呆中的作用 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(6): 569 - 71.

Relationship between serum levels of sICAM-1, IGF-1 and cognitive dysfunction in patients with subcortical ischemic vascular disease

Chu Zhonghai, Wang Wenjing, Han Lizhu

(Dept of Neurology, Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To explore the relationship between serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cognitive impairment in patients with subcortical ischemic vascular disease (SIVD). **Methods** 54 cases of SIVD were divided into two groups: subcortical vascular dementia (SVaD) ($n=22$) and subcortical vascular mild cognitive impairment (SVMCI) ($n=32$). 29 subjects with normal cognitive function were recruited as controls. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to evaluate the cognition all the subjects. The levels of serum sICAM-1, IGF-1 among the three groups were measured and compared. Multiple linear regression analysis was used to analyze the relationship of cognitive function scores and risk factors. **Results** Level of serum sICAM-1 was significantly higher in patients of SIVD ($P < 0.05$), compared with the control group. While serum level of IGF-1 was significantly lower ($P < 0.05$). There was no significant correlation between level of serum sICAM-1 and MoCA scores ($r = -0.186, P = 0.092$), but the IGF-1 level was positively correlated with MoCA scores ($r = 0.332, P = 0.002$). Multiple linear regression analysis showed that IGF-1 level remained significantly correlated with MoCA scores after controlling for age, sex, hypertension, diabetes, education and others ($\beta = 0.234, P = 0.024$). **Conclusion** There is no significant association between the increased sICAM-1 level and cognitive dysfunction in SIVD. Decreased IGF-1 level is positively correlated with the severity of cognitive impairment in SIVD.

Key words subcortical ischemic vascular disease; cognitive impairment; soluble intercellular adhesion molecule-1; insulin-like growth factor-1