

脑梗死后认知障碍与血清视锥蛋白样蛋白-1水平及神经功能缺损关系的研究

郭文娟¹, 王宏¹, 王茂松², 嵇继宇¹

1. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆石河子市 832000

2. 山东女子学院, 山东省济南市 250000

摘要:目的 探讨脑梗死后认知障碍与血清视锥蛋白样蛋白-1 (VILIP-1) 水平及神经功能缺损的相关性。方法 收集120例急性脑梗死患者, 根据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 测评结果分为认知障碍组和认知正常组, 比较两组患者入院时和发病1年时血清 VILIP-1 水平、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、Barthel 指数 (BI) 评分, 分析 MoCA 分值与血清 VILIP-1 水平、NIHSS 评分和 BI 评分的相关性。结果 两组患者发病1年时 NIHSS 评分均低于入院时 ($P < 0.01$); BI 评分均高于入院时 ($P < 0.01$)。认知障碍组入院时及发病1年时血清 VILIP-1 水平高于认知正常组 ($P < 0.01$); NIHSS 评分高于认知正常组 ($P < 0.01$); BI 评分低于认知正常组 ($P < 0.01$)。入院时及发病1年时所有患者 MoCA 分值与血清 VILIP-1 水平呈负相关 ($r = -0.736, P = 0.000$; $r = -0.450, P = 0.000$); 与 NIHSS 评分呈负相关 ($r = -0.575, P = 0.000$; $r = -0.377, P = 0.001$); 与 BI 评分呈正相关 ($r = 0.431, P = 0.000$; $r = 0.483, P = 0.000$)。结论 脑梗死后认知障碍与血清 VILIP-1 水平及神经功能的康复有重要相关性。

关键词: 脑梗死; 认知障碍; 视锥蛋白样蛋白-1; 神经功能缺损

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.012

Relationship of cognitive impairment after cerebral infarction with serum level of visinin-like protein-1 and neural functional deficiency

GUO Wen-Juan, WANG Hong, Wang Mao-Song, Ji Ji-Yu. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Medical College Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang, China

Corresponding author: WANG Hong, Email: wang832000@sina.com

Abstract: Objective To investigate the relationship of cognitive impairment after cerebral infarction with serum level of visinin-like protein-1 (VILIP-1) and neural functional deficiency. **Methods** One hundred and twenty patients with acute cerebral infarction were enrolled and divided into impaired cognition group and normal cognition group according to their Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performance. Serum level of VILIP-1, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and Barthel index (BI) score on admission and at 1 year after stroke were compared between the two groups. The relationship of MoCA score with serum level of VILIP-1, NIHSS score, and BI score was analyzed. **Results** Patients in the two groups had significantly lower NIHSS scores and significantly higher BI scores at 1 year after stroke than on admission (both $P < 0.01$). The impaired cognition group had a significantly higher serum level of VILIP-1, a significantly higher NIHSS score, and a significantly lower BI score than the normal cognition group on admission and 1 year after stroke (all $P < 0.01$). The MoCA score was negatively correlated with the serum VILIP-1 level and the NIHSS score, and positively correlated with the BI score on admission ($r = -0.736, P = 0.000$; $r = -0.575, P = 0.000$; $r = 0.431, P = 0.000$) and at 1 year after stroke ($r = -0.450, P = 0.000$; $r = -0.377, P = 0.001$; $r = 0.483, P = 0.000$). **Conclusions** Cognitive impairment after cerebral infarction has important impacts on the serum level of VILIP-1 and neural function recovery.

Key words: cerebral infarction; cognitive impairment; visinin-like protein-1; neural functional deficiency

收稿日期: 2016-06-28; 修回日期: 2016-10-05

作者简介: 郭文娟 (1989-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事脑血管疾病的康复研究。

通讯作者: 王宏 (1960-), 男, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 主要从事神经内科临床及脑血管疾病康复的研究。Email: wang832000@sina.com。

脑卒中的发病率、致残率和死亡率较高,70%左右存活的患者会出现瘫痪、失语等后遗症^[1]。研究表明,认知障碍是卒中的常见后遗症,卒中后认知障碍不仅会增加家庭负担^[2],而且还是卒中再发的危险因素,对患者的神经功能存在一定影响。这严重影响了患者的预后,阻碍其重返家庭、社会。

视锥蛋白样蛋白-1 (visinin like protein-1, VILIP-1)被认为是脑部损伤及 AD 等神经退行性疾病的潜在标志物^[3],表达 VILIP-1 的细胞更容易受到神经毒性损伤,从而使 VILIP-1 被释放进入血液,其可以作为生物标志物进行检测。本研究通过调查脑梗死患者认知功能损害及神经功能缺损情况,并检测其血清 VILIP-1 水平,探讨脑梗死后认知障碍与血清 VILIP-1 水平及神经功能缺损的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续收集 2014 年 11 月至 2015 年 5 月在石河子大学医学院第一附属医院神经内科住院治疗的初发脑梗死患者 120 例。

纳入标准:①均为急性起病(发病 14 d 以内);②脑梗死诊断符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准;③有 CT/MRI 证实的新发脑梗死;④患者和/或其家属知情同意。

排除标准:①抑郁障碍患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分>7 分;②意识障碍、严重失语、失明和耳聋等影响量表评定;③发病前即罹患认知损害和其他神经精神疾病;④伴有其他致命性躯体疾病(如恶性肿瘤,严重心肺功能不全等),预期寿命少于 1 年。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有患者的一般临床资料,包括年龄、性别、文化程度、既往史等。

1.2.2 认知功能、神经功能缺损程度及日常生活活动能力的评定 采用北京版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[4],在患者入院时进行认知功能评定,MoCA<26 分为认知障碍组,≥26 分为认知正常组,若受试者受教育年限≤12 年,在测试结果上加上 1 分,校正受教育程度的偏倚。

采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、Barthel 指数评分量表(Barthel Index, BI),在患者入院时和发病 1 年时分别进行神经功能缺损程度和日常生活活

动能力评定。记录并比较入院时和发病 1 年时的 NIHSS 及 BI 评分。

1.2.3 血清 VILIP-1 测定 对所有患者于住院第二日晨起及发病 1 年时抽取其空腹静脉血 5 ml,加入 EDTA 抗凝管中,以 3000 r/min 离心 10 min 后分离血清,置于-80℃冰箱保存待测。血清 VILIP-1 浓度采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供,具体操作按照说明书要求进行。

1.2.4 随访 发病 1 年时进行随访,120 例脑梗死患者实际随访 70 例,失访 50 例(41.7%),失访原因有:①再次中风 7 例(5.8%);②死亡 5 例(4.2%);③发生卒中后抑郁 30 例(25%);④住址变迁或联系方式改变 8 例(6.7%)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料用百分比表示,行 χ^2 检验;相关性检验采用 Pearson 直线相关分析。采取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组在文化程度的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);余资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般临床资料的比较

观察项目	认知障碍组 (46 例)	认知正常组 (74 例)	t/χ^2	P
性别				
男[n(%)]	31(67.4)	36(48.6)	4.041	0.059
女[n(%)]	15(32.6)	38(51.4)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.91 ± 11.74	67.12 ± 11.23	0.563	0.574
文化程度				
小学及以下[n(%)]	33(71.7)	37(50.0)	5.516	0.019
初中及以上[n(%)]	13(28.3)	37(50.0)		
高血压[n(%)]	36(78.3)	47(63.5)	2.893	0.106
糖尿病[n(%)]	14(30.4)	31(41.9)	1.589	0.208
冠心病[n(%)]	4(8.7)	6(8.1)	0.013	0.910
吸烟[n(%)]	19(41.3)	27(36.5)	0.279	0.598
饮酒[n(%)]	17(37.0)	22(29.7)	0.675	0.411

2.2 两组 VILIP-1 水平、NIHSS 和 BI 评分的比较

由表 2 可见,认知障碍组患者入院时及发病 1 年时血清 VILIP-1 水平高于认知正常组患者($P < 0.01$); NIHSS 评分高于认知正常组患者

($P < 0.01$);BI 评分低于认知正常组患者($P < 0.01$)。 ($P < 0.01$ 入院时);BI 评分高于入院时($P < 0.01$)。两组患者发病 1 年时 NIHSS 评分低于入院时

表 2 两组 VILIP-1 水平、NIHSS 和 BI 评分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		VILIP-1 (pg/ml)		NIHSS (分)		BI (分)	
	入院时	发病 1 年时	入院时	发病 1 年时	入院时	发病 1 年时	入院时	发病 1 年时
认知正常组	74	46	398.44 ± 68.40	371.98 ± 85.03	6.72 ± 2.75	2.15 ± 2.04 [#]	67.03 ± 18.06	94.67 ± 10.40 [#]
认知障碍组	46	24	552.96 ± 52.32 [*]	475.68 ± 99.92 ^{**}	9.67 ± 3.33 [*]	4.00 ± 2.40 ^{**}	56.30 ± 16.17 [*]	78.13 ± 15.73 ^{**}

注: *表示与认知正常组比较, $P < 0.01$;#表示与入院时比较, $P < 0.01$ 。

2.3 相关性分析

入院时及发病 1 年时所有患者 MoCA 分值与血清 VILIP-1 水平呈负相关($r = -0.736$, $P = 0.000$; $r = -0.450$, $P = 0.000$);与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.575$, $P = 0.000$; $r = -0.377$, $P = 0.001$);与 BI 评分呈正相关($r = 0.431$, $P = 0.000$; $r = 0.483$, $P = 0.000$)。

3 讨论

卒中后认知功能障碍是血管性认知功能障碍的重要组成部分,它既可能是血管性因素引起,也可能是退行性疾病引起,或者是两者共同作用的结果。研究表明卒中可触发或加重阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病程^[5]。因此,血管性及退行性改变相互作用并存于卒中后认知障碍患者中,导致蓄积性脑损害及认知功能下降^[6]。本研究采用 MoCA 评定急性脑梗死入院时及发病 1 年时认知功能障碍的发生率分别为 38.3%、32.9%,脑梗死急性期认知功能障碍的发生率比报道低,发病 1 年时认知功能障碍的发生率与报道相符^[7,8]。研究显示,缺血性卒中后认知障碍组血清 VILIP-1 浓度明显升高,高血清 VILIP-1 浓度是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素^[9]。脑梗死后认知功能损害对患者的神经功能有一定的影响。

VILIP-1 是一个小分子量的胞质蛋白,属于神经元钙传感蛋白视锥蛋白/恢复蛋白家族,主要在脑部神经细胞中表达,参与神经元的钙依赖型信号传导,调节信号瀑布^[10,11]。VILIP-1 作用的基本机制主要通过与钙离子结合、调控钙平衡,并通过钙离子的第二信使作用,引发下游网络中信号分子改变,最终发挥生物学效应^[12]。在神经退行性疾病的研究中,VILIP-1 可影响 tau 蛋白的磷酸化以及 β -淀粉样蛋白($A\beta$)的沉积从而影响疾病进程^[13]。认知障碍是一个持续的损害过程,在分子机制上,磷酸化 tau 蛋白及 $A\beta$ 的沉淀可导致细胞毒性的产

生,由于 VILIP-1 参与了 $A\beta$ 及磷酸化 tau 蛋白的病理过程,因此表达 VILIP-1 的神经元细胞更容易受到损伤,导致神经元细胞生理功能的缺失。本研究结果显示,认知障碍组血清 VILIP-1 水平高于认知正常组,与李斌等^[9]研究相符。且所有患者在入院时及发病 1 年时 MoCA 分值与血清 VILIP-1 水平呈负相关,提示血清 VILIP-1 水平升高会影响脑梗死患者的认知功能。

认知障碍组患者在入院时及发病 1 年时神经功能状态及日常生活活动能力较认知正常组差,且所有患者在入院时及发病 1 年时 MoCA 分值与 NIHSS 评分呈负相关,与 BI 评分呈正相关,表明认知障碍患者存在明显的神经功能损害,其机制可能为:脑梗死导致神经细胞变性和坏死,脑组织损伤严重者易发生认知功能障碍,而认知损害者因记忆力、注意力等方面障碍,在康复中执行能力下降,接受和理解外界信息的能力减退,且对社会适应能力下降,影响康复的主动性和依从性,阻碍神经功能恢复。ADL 是个体为了维持生存和适应环境所需而每天反复进行的、最基本、最具有共性的活动。本研究显示,脑梗死后认知障碍组患者的生活自理能力下降,与 Stephens 等^[14]报道一致。发病 1 年时两组患者的生活自理能力和神经功能状态有所改善,可能原因为:脑的可塑性、中枢神经再生、脑侧枝循环的代偿、患者的积极治疗和康复训练及认知功能的改善等。

综上所述,脑梗死后认知障碍与血清 VILIP-1 水平及神经功能缺损存在相关性,临床上对存在认知障碍的脑梗死患者需要引起重视,积极加强干预,促进患者神经功能的康复。但本研究的病例数较少,为单中心研究,病情较重或不能配合的患者均未被纳入,存在一定的纳入偏倚,且随访期失访率较高。因此,仍需进行大样本、多中心、前瞻性研究来进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 吴迎春,王哲,王俊梅. 血清超敏 C 反应蛋白对脑梗死预后的评价. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(1): 29-33.
- [2] Muraki I, Yamagishi K, Yoshinobu I, et al. Caregiver Burden for Impaired Elderly Japanese with Prevalent Stroke and Dementia under Long-Term Care Insurance System. Cerebrovasc Dis, 2008, 25: 234-240.
- [3] Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, et al. Identification of novel brain biomarkers. Clin Chem, 2006, 52: 1713-1721.
- [4] 温洪波,张振馨,牛富生,等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究. 中华内科杂志, 2008, 47(1): 36.
- [5] Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. Cerebrovasc Dis, 2007, 24(Suppl 1): 189-194.
- [6] Klimkowicz-Mrowiec A, Dziedzic T, Sowik A, et al. Predictors of poststroke dementia: results of a hospital-based study in Poland. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(5): 328-334.
- [7] Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. Stroke, 2000, 31(7): 1494-1501.
- [8] Patel M, Coshall C, Rudd AG, et al. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. Clin Rehabilitation, 2003, 17(2): 158-166.
- [9] 李斌,安中平,朱延霞,等. 血清视锥蛋白样蛋白-1 及其他因素与缺血性卒中后认知障碍的相关性. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(6): 687-690.
- [10] Park HA, Kubicki N, Gnyawali S, et al. Natural vitamin E alphatocotrienol protects against ischemic stroke by induction of multidrug resistance-associated protein 1. Stroke, 2011, 42(8): 2308-2314.
- [11] Yamagata K, Tagami M, Yamori Y. Neuronal vulnerability of stroke-prone spontaneously hypertensive rats to ischemia and its prevention with antioxidants such as vitamin E. Neuroscience, 2010, 170(1): 1-7.
- [12] Burgoyne RD, O' Callaghan DW, Hasdemir B, et al. Neuronal Ca^{2+} -sensor proteins: multitasking regulators of neuronal function. Trends Neurosci, 2004, 27(4): 203-209.
- [13] Schnurra I, Bernstein HG, Riederer P, et al. The Neuronal Calcium Sensor Protein VILIP-1 Is Associated with Amyloid Plaques and Extracellular Tangles in Alzheimer's Disease and Promotes Cell Death and Tau Phosphorylation in Vitro: A Link between Calcium Sensors and Alzheimer's Disease? Neurobiol Dis, 2001, 8(5): 900-909.
- [14] Stephens S, Kermy RA, Rowan E, et al. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia. Am Geriatr Soc, 2005, 53: 103-107.

《国际神经病学神经外科学杂志》征稿、征订启事

《国际神经病学神经外科学杂志》创刊于 1974 年,由教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。是目前国内唯一一本同时涵盖神经病学和神经外科学两个相联学科的专业学术期刊。本刊被收录为“北京大学图书馆中文核心期刊”和“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。

《国际神经病学神经外科学杂志》现主要栏目有论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道、专家论坛和综述等。杂志立足于国内神经病学、神经外科学领域的前沿研究,及时报道国内外神经科学领域最新的学术动态和信息。促进国内外学术的双向交流,为中国神经科学走向世界搭建新的平台。

我们热忱欢迎国内外神经科学工作者踊跃来稿,通过本刊介绍自己的研究成果和临床经验。对于论著、临床经验交流、疑难病例讨论、病例报道等类型的文章将优先发表。

《国际神经病学神经外科学杂志》刊号为 CN 43-1456/R,ISSN 1673-2642,邮发代号 42-11,全国公开发行。读者对象主要为国内外从事神经病学、神经外科专业及相关专业的医务人员。杂志为双月刊,每期定价 13 元,全年定价 78 元。欢迎各级医师到当地邮局订购。杂志社也可办理邮购。

为更好地筹集办刊资金,保证刊物的健康发展,本刊将竭诚为药品厂商、医疗器械厂商和广告公司提供优质服务,并长期向各级医疗单位征集协办单位,具体事宜请与本刊编辑部联系。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号(中南大学湘雅医院内)《国际神经病学神经外科学杂志》编辑部,邮编:410008,电话/传真:0731-84327401,E-mail 地址:jinn@vip.163.com,网址:http://www.jinn.org.cn/。