

• 论 著 •

老年血管性痴呆患者血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 与认知功能的相关性

黄 妍,王 洁,张 军,王宝军[△]

内蒙古自治区包头市中心医院神经内科,内蒙古包头 014040

摘 要:**目的** 探究老年血管性痴呆患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、S100β 钙结合蛋白(S100β)及尿液神经丝蛋白(AD7C-NTP)与认知功能的相关性。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2020 年 6 月该院收治的 103 例血管性痴呆患者纳入病例组,同期该院体检健康者 103 例纳入对照组,检测并比较两组血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平,比较不同认知功能障碍程度的血管性痴呆患者血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平,采用 Spearman 相关分析血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平与血管性痴呆患者认知功能障碍程度的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平对血管性痴呆患者重度认知功能障碍的预测价值。**结果** 病例组血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平在轻度、中度、重度认知功能障碍患者中依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平与血管性痴呆患者认知功能障碍程度均呈正相关($r=0.429, 0.442, 0.483, P<0.001$);血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平联合检测预测血管性痴呆患者重度认知功能障碍的 ROC 曲线下面积为 0.911(95%CI:0.868~0.954),灵敏度为 79.6%,特异度为 95.1%,约登指数为 0.748,最佳截断值依次为 41.34 μg/L、0.58 μg/L、3.26 ng/mL。**结论** 血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平在老年血管性痴呆患者中升高,与患者认知功能障碍程度呈正相关,三者联合检测有助于评估患者病情,制订合理的干预方案。

关键词:脂蛋白相关磷脂酶 A₂; S100β 钙结合蛋白; 尿液神经丝蛋白; 血管性痴呆; 认知功能障碍; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.021 中图法分类号:R446.5
文章编号:1673-4130(2021)10-1246-04 文献标志码:A

Correlation of serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP with cognitive function in elderly patients with vascular dementia HUANG Yan, WANG Jie, ZHANG Jun, WANG Baojun[△]

Department of Neurology, Baotou Central Hospital, Baotou, Inner Mongolia 014040, China

Abstract: Objective To investigate the correlations between serum lipoprotein-related phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), S100β calcium-binding protein (S100β), alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7C-NTP) and cognitive function in elderly patients with vascular dementia. **Methods** A total of 103 patients with vascular dementia (case group) and 103 healthy individuals (control group) in Baotou Central Hospital from June 2017 to June 2020 were selected as subjects in this study. Serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels were detected and compared between the two groups. Serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels of vascular dementia patients with different severity of cognitive dysfunction were compared. Spearman test was used to analyze the correlations between serum Lp-PLA₂, S100β, urine AD7C-NTP levels and cognitive dysfunction in patients with vascular dementia. The predictive value of serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels for severe cognitive dysfunction in patients with vascular dementia was determined by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels in case group were higher than those in control group ($P<0.05$). Serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels increased sequentially in patients with mild, moderate, severe cognitive impairment, with statistical significance ($P<0.05$). Serum Lp-PLA₂, S100β and urine AD7C-NTP levels positively correlated with the de-

作者简介:黄妍,女,副主任医师,主要从事脑血管病及神经康复研究。 [△] 通信作者, E-mail:huangjlu@163.com。
本文引用格式:黄妍,王洁,张军,等.老年血管性痴呆患者血清 Lp-PLA₂、S100β 及尿液 AD7C-NTP 与认知功能的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(10): 1246-1249.

gree of cognitive dysfunction in patients with vascular dementia ($r=0.429, 0.442, 0.483, P<0.001$). The area under the ROC curve, sensitivity, specificity and Youden index of combined detection of serum Lp-PLA2, S100 β and urine AD7C-NTP levels in the prediction of severe cognitive dysfunction in patients with vascular dementia were 0.911 (95%CI: 0.868–0.954), 79.6%, 95.1% and 0.748 respectively, and the optimal cut-off value of the three indicators were 41.34 $\mu\text{g/L}$, 0.58 $\mu\text{g/L}$, 3.26 ng/mL respectively. **Conclusion** Serum Lp-PLA2, S100 β and urine AD7C-NTP levels elevate in patients with vascular dementia, and significantly relate to the degree of cognitive dysfunction, so the detection of the three indicators could be used in disease assessment.

Key words: serum lipoprotein-related phospholipase A2; S100 β calcium-binding protein; alzheimer-associated neuronal thread protein; vascular dementia; cognitive dysfunction; correlation

血管性痴呆是由脑血管疾病(CVD)引起的智力及认知功能障碍综合征,病程呈波动性或者阶梯样加重,准确评估患者病情具有重要的临床指导意义^[1]。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种丝氨酸酯酶,主要由淋巴细胞和巨噬细胞分泌,可促进蛋白酶释放,促使斑块纤维帽的胶原基质降解^[2]。S100 β 钙结合蛋白(S100 β)是一种由星形胶质细胞分泌的广泛存在于中枢神经系统中的神经特异性蛋白,能够调节正常神经元结构、细胞内信息传导、能量代谢、神经递质分泌等^[3]。神经丝蛋白(AD7C-NTP)表达于神经元胞体中,能够调控神经细胞分化、DNA 合成,并与神经元骨架蛋白转运或功能受损、神经元和突触丢失等有关^[4]。既往研究显示, Lp-PLA2、S100 β 、AD7C-NTP 水平与血管性痴呆有关^[5-7],但关于这 3 项指标在血管性痴呆患者中的认知功能评估研究较少。本研究分析了老年血管性痴呆患者血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平与认知功能的相关性,希望为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 6 月至 2020 年 6 月本院收治的 103 例血管性痴呆患者为病例组,同期本院 103 例体检健康者为对照组。病例组中男 62 例,女 41 例;年龄 60~82 岁,平均(68.12 $\pm$ 6.33)岁;平均体质质量指数为(22.71 $\pm$ 2.30)kg/m²;有吸烟史 57 例,有饮酒史 41 例,有血管性痴呆家族史 26 例,合并高血压 62 例,合并高血脂 43 例,合并高血糖 36 例;根据简易精神状态量表(MMSE)评分判定认知功能障碍程度^[8],其中轻度(MMSE 评分为 21~26 分)36 例,中度(MMSE 评分为 10~<21 分)39 例,重度(MMSE 评分为 0~<10 分)28 例。对照组中男 57 例,女 46 例;年龄 60~80 岁,平均(69.70 $\pm$ 5.96)岁;平均体质质量指数为(22.82 $\pm$ 2.65)kg/m²;有吸烟史 60 例,有饮酒史 38 例,有血管性痴呆家族史 24 例。两组研究对象年龄、性别、体质质量指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院医学伦理委员会批准后进行,所有研究对象均自愿签订知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)血管性痴呆参

照《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三):痴呆的认知和功能评估》中相关标准确诊^[9];(2)无颅脑手术史;(3)病历资料完整;(4)无血液系统疾病;(5)无自身免疫性疾病;(6)病程持续时间>6 个月,年龄 60~82 岁。排除标准:(1)神经系统疾病导致的痴呆;(2)合并内分泌代谢性疾病;(3)心、肝、肾、肺等重要脏器功能异常;(4)合并恶性肿瘤;(5)有严重复合伤。

1.3 方法 所有研究对象于清晨采集空腹肘静脉血 5 mL 和中段尿液 20 mL,采用 XL-100K 超速离心机(上海民仪电子有限公司),3 000 r/min 离心 15 min,分离上清液,于-80 $^{\circ}\text{C}$ 条件下保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平,检测过程中所用到的 Bio-Tek ELX800 酶标仪由上海坤科仪器设备有限公司提供,试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Spearman 相关;预测价值分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平比较 病例组血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2 ($\mu\text{g/L}$)	S100 β ($\mu\text{g/L}$)	AD7C-NTP (ng/mL)
对照组	103	21.45 $\pm$ 2.70	0.25 $\pm$ 0.08	1.10 $\pm$ 0.52
病例组	103	64.49 $\pm$ 5.98	0.72 $\pm$ 0.16	4.88 $\pm$ 1.70
<i>t</i>		-66.574	-26.665	-21.579
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同认知功能障碍程度患者血清 Lp-PLA2、

S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平比较 中度认知功能障碍患者血清 Lp-PLA2、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平高于轻度认知功能障碍患者,差异均有统计学意义($P<0.05$);重度认知功能障碍患者血清 Lp-PLA2、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平高于中度认知功能障碍患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 相关分析 血清 Lp-PLA2、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平与血管性痴呆患者认知功能障碍程度均呈正相关($r=0.429、0.442、0.483,P<0.001$)。

2.4 3 项指标对血管性痴呆患者重度认知功能障碍

的预测价值 Lp-PLA2 与 S100β 检测的 ROC 曲线下面积(AUC)比较,差异无统计学意义($Z=0.332,P=0.725$);Lp-PLA2 与 AD7C-NTP 检测的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.198,P=0.891$);S100β 与 AD7C-NTP 检测的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.357,P=0.706$)。3 项指标联合检测分别与 Lp-PLA2、S100β、AD7C-NTP 单项检测的 AUC 比较,差异均有统计学意义($Z=3.251,P=0.011;Z=3.425,P=0.006;Z=3.145,P=0.018$)。见表 3、图 1。

表 2 不同认知功能障碍程度患者血清 Lp-PLA2、S100β 及尿液 AD7C-NTP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

认知功能障碍程度	n	Lp-PLA2(μg/L)	S100β(μg/L)	AD7C-NTP(ng/mL)
轻度	36	52.20±4.15	0.60±0.13	3.11±1.56
中度	39	65.52±5.83 [*]	0.71±0.17 [*]	4.90±1.72 [*]
重度	28	76.45±7.00 ^{*#}	0.85±0.19 ^{*#}	6.67±1.85 ^{*#}
F		146.700	18.470	34.640
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,^{*} $P<0.05$;与中度比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 3 项指标对血管性痴呆患者重度认知功能障碍的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳临界值	AUC	95%CI	标准误
Lp-PLA2	72.8	73.8	0.466	41.34 μg/L	0.747	0.678~0.816	0.035
S100β	71.8	73.8	0.456	0.58 μg/L	0.736	0.665~0.807	0.036
AD7C-NTP	77.7	76.7	0.544	3.26 ng/mL	0.750	0.680~0.820	0.036
3 项指标联合	79.6	95.1	0.748	—	0.911	0.868~0.954	0.022

注:—表示无数据。

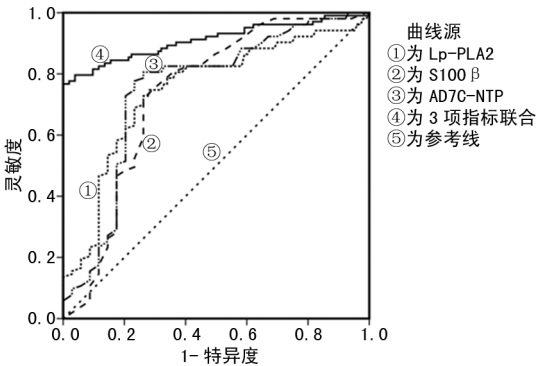


图 1 3 项指标预测血管性痴呆患者重度认知功能障碍的 ROC 曲线

3 讨论

血管性痴呆约占痴呆的 15%, 在我国的发生率为 1.1%~3.0%, 好发于老年人群, 随着人们生活水平的提高及寿命的延长, 其发病率呈升高趋势^[10]。该病伴认知功能障碍, 重症者可致死, 目前无彻底治愈方法, 因此, 准确评估其病情, 并采取行之有效的干预措施, 有助于改善患者预后。

Lp-PLA2 是磷脂酶 A2 超家族的重要成员之一, 相对分子质量为 45.4×10^3 , 其活性成分包括组氨酸、

丝氨酸、天冬氨酸等, 能使氧化磷脂水解, 促进肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6) 等炎症因子释放。有研究结果显示, 动脉硬化性脑梗死患者血浆中的 Lp-PLA2 水平呈升高趋势, 而且其水平随脑梗死体积增大而升高, 该研究通过 Cox 比例风险模型分析得出, Lp-PLA2 水平可增加阿尔茨海默病患者认知功能障碍风险^[11]。本研究结果显示, 病例组血清 Lp-PLA2 水平明显高于对照组, 这与侯辰等^[12]的研究结果一致, 提示 Lp-PLA2 在老年血管性痴呆患者中升高。此外, 本研究还发现血清 Lp-PLA2 水平随着患者认知功能障碍程度的增加而升高, 且血清 Lp-PLA2 水平与患者认知功能障碍程度呈正相关。

S100β 是一种 EF 臂型钙结合蛋白, 相对分子质量较小, 广泛分布于不同组织中, 在脑组织中尤其丰富。正常情况下 S100β 发挥多种重要的生理功能, 如维持钙稳态, 调控脑生长发育, 调控神经递质分泌等, 但 S100β 水平过高则具有神经毒性作用, 可刺激白细胞介素 1β(IL-1β)、C 反应蛋白(CRP) 等炎症因子的表达, 进而参与神经退化。临床资料显示, S100β 水平检测对判定神经病灶大小有帮助, 是反映中枢神经受损的生化标志物之一^[13]。有研究指出, 血清 S100β 表达

水平与颅脑损伤后认知功能障碍呈正相关^[14]。本研究结果显示, S100 β 在老年血管性痴呆患者中呈高表达, 其水平与患者认知功能障碍程度呈正相关, 进一步提示血清 S100 β 水平检测有助于评估血管性痴呆患者病情, 指导临床管理。

AD7C-NTP 是一种能够调控神经细胞分化的神经丝蛋白, 由 375 个氨基酸组成, 富含 Ser(11.7%) 残基和 Pro(8.8%) 残基, 与神经变性病关系密切。有研究结果显示, AD7C-NTP 在阿尔茨海默病患者尿液中表达水平比健康者高, 尿液 AD7C-NTP 诊断阿尔茨海默病的灵敏度高达 94%, 特异度为 83%^[15]。另有研究结果显示, 尿液 AD7C-NTP 在血管性痴呆患者中呈高表达, 其表达水平与头颅核磁共振成像(MRI)中海马萎缩程度呈正相关, 与核磁共振波谱(NMR)中 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值水平呈负相关^[16]。本研究结果显示, AD7C-NTP 在老年血管性痴呆患者中呈高表达, 其表达水平与患者认知功能障碍程度呈正相关, 这与既往报道结论一致^[16]。

本研究进一步进行 ROC 曲线分析发现, 血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平联合预测血管性痴呆患者重度认知功能障碍的 AUC 为 0.911, 灵敏度为 79.6%, 特异度为 95.1%, 最佳截断值依次为 41.34 $\mu\text{g/L}$ 、0.58 $\mu\text{g/L}$ 、3.26 ng/mL , 即血管性痴呆患者入院时血清 Lp-PLA2 > 41.34 $\mu\text{g/L}$ 、血清 S100 β > 0.58 $\mu\text{g/L}$ 、尿液 AD7C-NTP > 3.26 ng/mL , 可提示其认知功能障碍较严重。这其中可能的解释是: (1) 当脑组织发生缺血或缺氧病变后, 导致机体出现微炎症状态, Lp-PLA2 可水解氧化型低密度脂蛋白(LDL), 促使溶血磷脂酰胆碱(Lyso-PC)、氧化型游离脂肪酸(Ox-FFA)等促炎介质产生, 刺激单核-巨噬细胞转变成泡沫细胞, 泡沫细胞凋亡后大量聚集, 形成动脉粥样硬化斑块, 导致脑血管事件发生, 从而增加血管性痴呆及认知功能障碍风险。(2) S100 β 与中枢神经再生和修复有关, 脑组织受损后 S100 β 可进入脑脊液和血液中。血管性痴呆患者因存在神经元损伤, 使神经胶质细胞分泌过多的 S100 β , 导致血清 S100 β 水平升高。(3) 血管性痴呆患者 AD7C-NTP 水平增加可能与其介导的神经退行性变化中的细胞凋亡级联反应有关。

综上所述, 血清 Lp-PLA2、S100 β 及尿液 AD7C-NTP 水平在老年血管性痴呆患者中升高, 与患者认知功能障碍程度呈正相关, 三者联合检测有助于评估患者病情, 制订合理的干预方案。

参考文献

[1] 拜承萍, 铁婷婷. HMGB1、MIF 和 TNF- α 在血管性痴呆患者血清中的表达及价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1615-1618.

[2] 詹霞, 蒋东晓, 孙新虎, 等. 丁苯酞联合银杏叶提取物注射液治疗大面积脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 54-58.

[3] 石林玉, 张莉, 金恒芳, 等. 患儿法洛四联症矫治术中乌司他丁对脑损伤 S100 β 蛋白和神经元特异度烯醇化酶的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(10): 50-53.

[4] 赵楠, 吴银侠, 贾婷, 等. 阳性与阴性症状精神分裂症患者尿 AD7c-NTP 水平差异及相关因素研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 17(10): 901-905.

[5] 马娜, 刘远洪, 梁金花, 等. 血管性痴呆患者血清 IGF-1、Lp-PLA2、NLRP3 的变化及与细胞因子的相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 12(4): 585-587.

[6] 曹冰清, 王涛, 康涛, 等. 银杏叶提取物联合尼莫地平对轻中度血管性痴呆患者血清同型半胱氨酸、S100B 及认知功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2018, 1(6): 662-664.

[7] LI A D, CHEN X, CHEN J. The relationship among urine AD7c-NTP, brain MRI and MRS in patients with different type of cognitive disorder[J]. J Intern Psych, 2017, 3(6): 256-258.

[8] 蔡姝萍, 刘美香, 刘辉, 等. 血清异常 VEGF、ANG-2、NSE 和 S100B 与脑卒中认知功能障碍的相关性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(1): 187-189.

[9] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(三): 痴呆的认知和功能评估[J]. 中华医学杂志, 2018, 11(15): 1125-1129.

[10] BORISLAV R, RATIMIR P, ANJA G, et al. EEG analysis and spect imaging in alzheimer's disease, vascular dementia and mild cognitive impairment[J]. Psychiatr Danub, 2019, 31(1): 111-115.

[11] LU X, XU X, ZHANG Y, et al. Elevated inflammatory Lp-PLA2 and IL-6 link e-waste Pb toxicity to cardiovascular risk factors in preschool children[J]. Environ Pollut, 2018, 234(2): 601-609.

[12] 侯辰, 刘西玲, 刘玥, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平对不同类型痴呆的风险评估[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(4): 16-19.

[13] COSSAIS F, LEUSCHNER S, BARRENSCHEE M, et al. Persistent increased enteric glial expression of S100 β is associated with low-grade inflammation in patients with diverticular disease[J]. J Clin Gastroenterol, 2019, 53(6): 449-456.

[14] COX S R, MIKE A, RITCHIE S J, et al. Longitudinal serum S100 β and brain ageing in the Lothian Birth Cohort 1936[J]. Neurobiol Aging, 2018, 69(6): 274-282.

[15] 易国萍, 朱小英. 中国人群尿中 AD7c-NTP 含量与阿尔茨海默病关系的 Meta 分析[J]. 江西医药, 2018, 53(9): 971-973.

[16] 李爱东, 陈曦, 陈建良, 等. 不同类型认知障碍患者的尿液 AD7c-NTP 与头部 MRI、MRS 的相关性研究[J]. 国际精神病学杂志, 2017, 3(4): 643-645.