

急性脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A 与认知功能障碍的相关性研究

李楷 吕云利 刘吉耀 刘德芳

【摘要】 目的 探讨血清淀粉样蛋白 A (SSA) 水平与急性脑梗死后认知功能障碍的关系。**方法** 对 480 例脑梗死患者进行蒙特利尔认知功能评估,依据评估结果分为无认知障碍组及认知障碍组。对潜在的认知功能危险因素进行统计分析,将有统计学意义的因素与 MoCA 评分进行多元线性回归分析。并对血 SSA 水平与脑梗死后认知功能障碍的相关性进行分析。**结果** 性别、酗酒、糖尿病、糖尿病肾病、关键部位梗死、受教育程度和血 SSA 浓度在认知功能障碍组和非认知功能障碍组间具有统计学差异 ($P < 0.05$)。MoCA 评分与血 SSA 水平呈负相关 ($r = -0.63, P < 0.05$),而与性别、糖尿病、糖尿病肾病、关键部位梗死、受教育程度呈正相关。ROC 曲线分析结果显示,血清 SSA 阈值为 0.9 mg/L 时,曲线下面积为 0.894。检测的敏感性和特异性分别为 78.2% 和 66.7%。**结论** 血 SSA 在认知功能障碍的预测中具有一定的临床应用价值。

【关键词】 急性脑梗死 血清淀粉样蛋白 A 认知功能障碍

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)05-0314-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.05.002

Correlation study between serum amyloid protein and acute cerebral infarction Li Kai, Lv Yunli, Liu Jiyao, et al. Department of Neurology, Aiming Branch Lanzhou General Hospital of Lanzhou Military Command, Lanzhou 730070

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between serum amyloid A and cognitive impairment after acute cerebral infarction. **Methods** Based on the montreal cognitive assessment, 480 patients were divided into two groups: patients with impairment cognitive and patients with no-impairment cognitive. Clinical biochemical parameters and potential risk factors were analysed by statistic analysis. The indicators of statistically significant and score of MoCA were conducted to assessment for multiple linear regression analysis. The correlation of serum amyloid A and cognitive impairment were evaluated. **Results** A significant difference in risk factors, including gender, alcoholism, diabetes, diabetic nephropathy, brain infarction, higher education, and

作者单位:730070 兰州军区总院安宁分院神经内科

- [4] Liang CM, Weng SJ, Tsai TH, et al. Neurotrophic and neuro-protective potential of human limbus-derived mesenchymal stromal cells[J]. Cytotherapy, 2014, 16(10): 1371-1383.
- [5] Hussaini SM, Choi CI, Cho CH, et al. Wnt signaling in neuropsychiatric disorders: ties with adult hippocampal neurogenesis and behavior[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 47: 369-383.
- [6] Sharma RR, Pollock K, Hubel A, et al. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices[J]. Transfusion, 2014, 54(5): 1418-1437.
- [7] Sutton MT, Bonfield TL. Stem cells: innovations in clinical applications[J]. Stem Cells Int, 2014, 2014: 516278.
- [8] Shang YC, Wang SH, Xiong F, et al. Wnt3a signaling promotes proliferation, myogenic differentiation, and migration of rat bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(11): 1761-1774.
- [9] Bhaskar B, Mekala NK, Baadhe RR, et al. Role of signaling pathways in mesenchymal stem cell differentiation[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2014, 9(6): 508-512.
- [10] Zhu D, Kang Q, Huang PY, et al. Neurogenesis-related genes expression profiling of mouse fibroblastic stem cells induced by Wnt signaling[J]. Neurol Res, 2009, 31(2): 200-203.
- [11] Andersson T, Duckworth JK, Fritz NA, et al. Noggin and Wnt3a enable BMP4-dependent differentiation of telencephalic stem cells into GluR-agonist responsive neurons[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 2011, 47(1): 10-18.
- [12] He P, Shen Y. Interruption of beta-catenin signaling reduces neurogenesis in Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2009, 29(20): 6545-6557.
- [13] Wexler EM, Geschwind DH, Palmer TD. Lithium regulates adult hippocampal progenitor development through canonical Wnt pathway activation[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(3): 285-292.
- [14] 王晋丽, 王春芳, 王晓霞, 等. Wnt3a 在大鼠骨髓源性胆碱能神经元中的表达[J]. 山西医科大学学报, 2008, 39(1): 7-10, 95.

(2016-03-05 收稿)

concentration of serum amyloid A, was observed between impairment cognitive group and no-impairment cognitive group($P<0.05$). Concentration of serum amyloid A showed inverse correlation with score of MoCA($r = -0.63, P<0.05$). Score of MoCA showed positive correlation with gender, diabetes, diabetic nephropathy, brain infarction, and higher education. Concentration of serum amyloid A for prediction patients with cognitive impairment showed that the area under the ROC curve was 0.894(cut-off value was 0.9 mg/L). The sensitivity and specificity of serum amyloid A for prediction patients with cognitive impairment was 78.2% and 66.7%, respectively. **Conclusion** Serum amyloid A would be a clinically useful marker for prediction cognitive impairment.

【Key words】 Acute cerebral infarction Serum amyloid A Cognitive impairment

急性脑梗死又称缺血性脑卒中,发病率和致残率较高^[1]。其中急性脑梗塞约占急性脑血管疾病的 70%以上,认知功能障碍是脑梗塞最常见的并发症之一^[2-3],严重影响着患者的生活质量,分析探索影响急性脑梗塞后认知功能障碍的危险因素和进行认知功能障碍的早期诊断,具有重要的临床意义。从而进行及早的预防和治疗,故早期发现脑梗死后认知功能障碍并早期有效的针对性治疗尤为重要^[4]。本文对可能引起急性脑梗死的治病因素,包括性别、年龄、高血压病、糖尿病、高脂血症等危险因素,进行了分析,旨在阐明可能诱发急性脑梗死的治病因素,为预防脑梗死的发生提供参考依据。近年来有研究表明,炎症因子、凝血和纤溶因子可能在脑梗死的发生中发挥着某些促进作用,如 C-反应蛋白、血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2、同型半胱氨酸、D-二聚体等^[3, 5-6]。也有学者对一些因子与急性脑梗死后认知功能障碍的关系进行了研究^[3, 7],而血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)作为一种炎症反应蛋白,是否与脑梗死后认知功能障碍有关,目前还没有相关文献报道。故本研究对 480 例脑梗死患者的 SSA 进行了测定,探讨 SSA 浓度与急性脑梗死患者认知功能障碍之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2012 年 3 月~2015 年 7 月脑梗死患者 480 例,其中男 232 例,女 248 例,年龄 37~68 岁,平均年龄为 49.5 岁。

1.1.1 患者纳入标准

发病时间均在 1 周之内,年龄 35~80 岁,脑梗死的诊断符合世界卫生组织缺血性脑卒中诊断标准。

1.1.2 排除标准

(1)患者排除精神失常、神志不清者;(2)排除在

脑梗死之前存在认知功能障碍这,排除由其它感染性疾病、代谢性疾病、其它神经性疾病、自身免疫性疾病等引起的认知功能障碍者;(3)入院 2 周时采用汉密尔顿抑郁量表(24 项表)对患者进行抑郁功能评价,评分大于 6 分者存在抑郁状态,予以排除;(4)具有语言交流、视听障碍患者。

1.2 观察指标

脑梗死患者的治疗方法参照美国缺血性脑卒中的二级预防指南进行。患者入院时,详细记录患者姓名、性别、年龄、吸烟史、酗酒、高血压病、糖尿病、脂代谢紊乱、受教育程度等相关信息。起病 2 周时清晨空腹采集肘正中静脉血和清晨中段尿,测定尿微量白蛋白、血糖、血高密度脂蛋白、血低密度脂蛋白、血三酰甘油和血清中 SSA。

高血压病诊断符合《中国高血压病防治指南 2010 修订版》制定的标准。糖尿病肾病诊断参照 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断及分类标准。

脂代谢紊乱的判定标准为血高密度脂蛋白 <40 mg/dL、血低密度脂蛋白 ≥ 140 mg/dL 或血三酰甘油 >150 mg/dL。吸烟史的判定为近六个月是否吸烟,且每日吸烟大于 10 支者。酗酒判定标准为每周酒精的摄入量为 120 g 以上,超过 6 个月为酗酒。具有大学本科以上学历为接受高等教育者。利用 ELISA 方法测定血清中 SSA 浓度,SSA 定量 ELISA 试剂盒购自公司上海基免实业有限公司,操作方法按照说明书进行。

患者均进行头部颅脑 CT(或 MR)排除脑出血,确诊为急性期脑梗死。确诊梗死部位,海马、角回、扣带回、丘脑、穹窿等部位的梗死与认知功能障碍有密切的关系。

1.3 认知功能的评估

由具有医学心理评估资格的医师利用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对入选患者进行认知功能的评价;评估 <26 分

为存在认知障碍,>26分为无认知障碍,将患者分为认知障碍组和无认知障碍组。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布,组间采用独立样本 *t* 检验进行分析,以 *P*<0.05为有统计学意义;计数资料组间比较采用卡方检验,以 *P*<0.05为有统计学意义。通过多元线性回归分析评价血 SSA 对急性脑梗死后认知功能的影响。

2 结果

2.1 认知功能障碍组与无认知功能障碍组危险因素分析

对 480 例脑梗死患者进行性别、年龄、吸烟、酗酒、高血压病、糖尿病、糖尿病肾病、脂代谢紊乱、受教育程度、血 SSA 浓度、MoCA 等危险因素进行分析表明,认知功能障碍组与无认知功能障碍组性别、酗酒、糖尿病、糖尿病肾病、关键部位梗死、受教育程度和血 SSA 浓度的差异具有统计学意义,可能是认知功能障碍的危险因素(表 1)。

2.2 认知功能障碍影响因素的回归分析

对认知功能障碍具有统计学意义的危险因素(性别、糖尿病、糖尿病肾病、关键部位梗死、受教育程度、SSA)作为多元线性回归方程的自变量,以 MoCA 评分为因变量,进行回归分析。回归方程为 $y = 27.32 - 2.67x_1 - 2.38x_2 - 3.93x_3 - 0.81x_4 - 1.21x_5 - 0.63x_6$,得出血 SSA 是对脑梗死认知功能评分 MoCA 独立的影响因素,为负相关(表 2)。

表 1 2 组认知功能障碍危险因素分析				
项目	认知功能障碍组(n=204)	无认知功能障碍组(n=276)	t	P
男[例(%)]	131(64.2)	101(36.6)	35.84	0
吸烟[例(%)]	132(64.7)	161(58.3)	2	0.05
酗酒[例(%)]	13(6.4)	32(7.9)	3.76	0.01
高血压病[例(%)]	67(32.8)	76(27.5)	1	0.05
糖尿病[例(%)]	101(49.5)	72(26.1)	17.1	0
糖尿病肾病[例(%)]	57(27.9)	33(11.9)	19.67	0
脂代谢紊乱[例(%)]	71(34.8)	98(35.5)	0.05	0.08
关键部位梗死[例(%)]	112(54.9)	131(47.5)	5.75	0.02
受高等教育[例(%)]	91(44.6)	107(38.8)	4.41	0.03
血 SSA(mg/L)	1.77±0.62	0.52±0.14		<0.05
MoCA(分)	27.53±2.23	17.21±4.26		<0.05

表 2 急性脑梗死患者 MoCA 评分影响因素的多元回归分析

项目	回归系数	t	P
常数项	27.32	6.137	
性别	-2.67	-3.03	0
糖尿病	-2.38	-2.19	0.046
糖尿病肾病	-3.93	-2.71	0.03
关键部位梗死	-0.81	-3.14	0.01
受教育程度	-1.21	-2.18	0.14
血 SSA	-0.63	-3.17	0.02

2.3 高 SSA 与认知功能障碍的相关性分析

认知功能障碍组血 SSA 水平显著高于非认知功能障碍组(*t* = 7.58, *P* = 0.01)(表 1)。高 SSA 患者认知功能障碍发生率显著高于低 SSA 患者(*P* = 0.01)。相关性分析显示,观察组血 SSA 水平与 MoCA 评分呈负相关(*r* = -0.427, *P* = 0.046)。

表 3 血 SSA 水平与认知功能障碍的相关性分析

组别	认知功能障碍	无认知功能障碍	χ²	P
高 SSA 患者组	129	146	5.12	0.01
低 SSA 患者组	75	130		

2.4 血 SSA 水平用于认知功能障碍的预测

通过对 400 例患者血清样品 SSA 定量检测,ROC 曲线分析表明,血清 SSA 阈值为 0.9 mg/L 时,曲线下面积为 0.894,95%CI 值为 0.828~0.96。检测的敏感性和特异性分别为 78.2 % 和 66.7 % (图 1)。

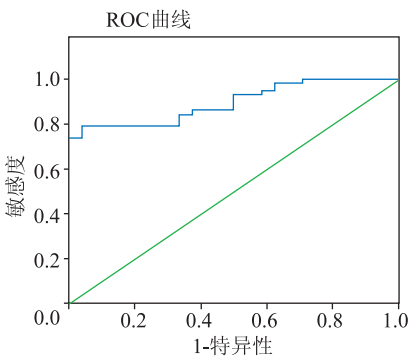


图 1 ROC 曲线分析血 SSA 预测认知功能障碍的特异性和敏感性

3 讨论

急性脑梗死已经成为威胁人类健康的主要慢性疾病之一,脑梗死患者并发认知功能障碍大约为 50%~70%^[2]。本研究入选的 480 例脑梗死患者中有 204 例患者并发认知功能障碍,约占 42.5%。认

知功能障碍的发生,对患者的生活自理能力和生活质量造成了严重的影响,因此,能否对造成脑梗死认知功能障碍的危险因素进行预测和及时准确的诊治,是影响人类生活质量和患者预后良好与否的关键因素。

目前认为,缺血再灌注损伤、应激反应、炎性介质的释放、血液黏稠度的增高是诱发急性脑梗死重要的因素。然而,对性别、年龄、吸烟、酗酒、糖尿病、糖尿病肾病、脂代谢紊乱和认知相关脑功能区梗死对认知障碍的潜在影响也不容忽视^[8-10]。本研究对 480 例脑梗死患者进行上述危险因素的分析显示,性别、糖尿病、糖尿病肾病、关键部位梗死、受教育程度和 SSA 可能是影响脑梗死并发认知功能障碍的危险因素。多因素回归分析表明,血 SSA 是对脑梗死认知功能评分 MoCA 独立的影响因素,为负相关。认知功能障碍组 SSA 水平显著高于非认知功能障碍组($P<0.05$),高 SSA 水平组比低 SSA 组发生认知功能障碍的相对危险度高 1.27 倍。

血 SSA 是由一基因簇编码的多形性蛋白质,主要由肝脏细胞合成,调节高密度脂蛋白代谢,与缺血性脑血管病密切相关,已经成为预测脑血管疾病严重程度和预后的重要生物标志物^[11-12]。正常生理情况下 SSA 在血液中水平较低,半衰期只有 50 min。当机体在受到炎症刺激时血液中 SSA 水平可增高 1000 倍,可以维持 28 d^[13]。

目前,国内外关于脑梗死患者 SSA 水平的研究报道较多。Seo 等对 SSA 水平用于脑卒中病情严重程度、预后判定和神经功能损伤预测进行了研究^[14-15],认为高 SSA 患者组的死亡率高于低 SSA 患者组。也有关于 SSA 用于脑梗死分型的研究。SSA 也可以用于药物治疗疗效的评价^[16-17]。然而,目前还没有关于 SSA 与认知功能障碍关系的研究报道,本研究为了探索 SSA 与脑梗死患者认知功能障碍的关系,对 480 例脑梗死患者 SSA 水平进行了研究,结果显示认知功能障碍组 SSA 水平显著高于非认知功能障碍组。血清 SSA 阈值为 0.9 mg/L 时,检测认知功能障碍的敏感性和特异性分别为 78.2% 和 66.7%。

综上所述,SSA 可能是具有潜在应用价值的脑梗死认知功能障碍预测的生物靶分子,SSA 在脑梗死认知功能障碍早期诊断中可能具有一定的临床意义,同时为临床治疗提供了潜在的分子靶点,更好的

指导临床治疗。

参 考 文 献

- [1] Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2001, 358(9287): 1033-1041.
- [2] Barba R, Mart nez-Espinos a S, Rodr guez-Garc a E, et al. Post-stroke dementia : clinical features and risk factors[J]. Stroke, 2000, 31(7): 1494-1501.
- [3] 何奕涛, 郭毅. 急性脑梗死后认知功能障碍与血同型半胱氨酸的相关性[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1678-1680, 1681.
- [4] Brainin M, Teuschl Y, Kalra L. Acute treatment and long-term management of stroke in developing countries[J]. The Lancet Neurology, 2007, 6(6): 553-561.
- [5] 许光. 急性脑梗死患者血清脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平的变化及意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(21): 20-21.
- [6] 王德才. 同型半胱氨酸和 D-二聚体在急性脑梗塞患者中的检测和临床应用[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(15): 16.
- [7] 何奕涛, 马可夫, 唐冰杉, 等. 急性脑梗死后认知障碍与血尿酸相关性的多因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(3): 135-140.
- [8] Staekenborg SS, Van Der Flier WM, Van Straaten EC, et al. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia[J]. Stroke, 2008, 39(2): 317-322.
- [9] Epidemiology FR. Education, and the ecology of alzheimer's disease[J]. Neurology, 1993, 43(2): 246-249.
- [10] Worthmann H, Tryc AB, Deb M, et al. linking infection and inflammation in acute ischemic stroke[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1207: 116-122.
- [11] 吴修信, 李立新, 廖品君, 等. 急性脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A 的临床和预后价值[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(2): 255-258.
- [12] 曾素琴, 熊宁, 吕仁发. 颈动脉粥样硬化与急性脑梗死关系的探讨[J]. 东南国防医药, 2011, 13(3): 500-502.
- [13] Elkind MS, Coates K, Tai WL, et al. Levels of acute phase proteins remain stable after ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2006, 6(1): 37.
- [14] Brea D, Sobrino T, Blanco M, et al. Usefulness of haptoglobin and serum amyloid A proteins as biomarkers for atherothrombotic ischemic stroke diagnosis confirmation[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 561-567.
- [15] Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke [J]. Atherosclerosis, 2006, 189(1): 193-197.
- [16] Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Hennekens CH: inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men[J]. N Engl J Med, 1997, 336(14): 973-979.
- [17] 周波, 付菱, 李钰. 不同剂量阿托伐他汀对不稳定心绞痛患者血脂及血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白的影响[J]. 海南医学, 2012, 23(4): 7-10.

(2016-02-29 收稿 2016-04-16 修回)