

血清瘦素、BDNF 水平与血管性认知功能障碍相关性研究

毕尚青 骆振宇 翟亮 曾纪斌 黄汝成

【摘要】 目的 探讨血管性认知功能障碍(VCI)患者血清瘦素、脑源性神经营养因子(BDNF)与认知功能的相关性。**方法** 将缺血性脑血管患者按有无 VCI 分为 VCI 组(56 例)及对照组(32 例),对 2 组进行简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估,并应用 ELISA 检测患者血清瘦素和 BDNF 水平,比较 2 组的检测结果。MMSE、MoCA 评分结果与瘦素、BDNF 的相关性采用 Pearson 相关分析,血管性痴呆(VaD)的多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析。**结果** VCI 组血清瘦素和 BDNF 水平均低于对照组(P 均 < 0.05);VCI 患者血清瘦素和 BDNF 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关(r 值为 0.371、0.402, P 均 < 0.01)。年龄越大、血清瘦素与 BDNF 水平越低者发生 VaD 的可能性越大(P 均 < 0.05)。**结论** 瘦素、BDNF 与 VCI 密切相关,可能是 VCI 的血清学标志物。

【关键词】 血管性认知功能障碍;缺血性卒中;瘦素;脑源性神经营养因子;
非痴呆性血管性认知功能障碍;血管性痴呆

Correlation between serum levels of leptin and BDNF and cognitive function in patients with vascular cognitive impairment Bi Shangqing, Luo Zhenyu, Zhai Liang, Zeng Jibin, Huang Rucheng. Department of Neurology, Bao'an District Hospital of Traditional Chinese Medicine in Shenzhen, Shenzhen 518101, China
Corresponding author, Bi shangqing, E-mail: Bi. shangqing3866@163. com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum levels of leptin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and cognitive function in patients with vascular cognitive impairment (VCI). **Methods** According to the presence of VCI, all patients with ischemic cerebrovascular disease were divided into the VCI ($n = 56$) and control groups ($n = 32$). Mini-mental state examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were performed in two groups. The serum levels of leptin and BDNF were quantitatively measured by ELISA and statistically compared between two groups. The correlation between the MMSE, MoCA scores and serum levels of leptin and BDNF was analyzed using Pearson correlation analysis. Multi-variate correlation of vascular dementia (VaD) was performed by using Logistic regression analysis. **Results** In the VCI group, the serum levels of leptin and BDNF were significantly lower compared with those in the control group (both $P < 0.05$). The serum levels of leptin and BDNF were positively correlated with the MMSE and MoCA scores in the VCI patients ($r = 0.371$ and 0.402 , both $P < 0.01$). The ones who were elder and with lower serum levels of leptin and BDNF might have greater risk of VaD (all $P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of leptin and BDNF are intimately correlated with the incidence of VCI, which are probably the serum markers of VCI.

【Key words】 Vascular cognitive impairment; Ischemic stroke; Leptin;
Brain-derived neurotrophic factor; Vascular cognitive impairment with no dementia;
Vascular dementia

近年来,缺血性脑血管病的发病率呈上升趋势,缺血性脑血管病不仅可造成肢体瘫痪、失语等

神经功能缺失,还可导致不同程度的血管性认知功能障碍^[1]。血管性认知功能障碍(VCI)指由脑血管

病的危险因素、显性脑血管病、非显性脑血管病引发的轻度认知损害或痴呆^[2]。VCI 分为非痴呆性 VCI (VCIND)、血管性痴呆 (VaD) 和混合型痴呆^[3]。VCIND 是指由脑血管病及高危因素引发的早期或轻度认知功能障碍, 介于正常认知功能状态和痴呆之间, 早期诊断并发现 VCIND 具有重要的意义^[4]。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是神经系统生长因子家族中占重要地位的神经营养因子之一, 可保护脑组织免受缺血损害^[5-6]。瘦素是一种由肥胖基因编码的分泌型蛋白质, 可通过影响动脉粥样硬化的病理生理来影响 VCI 的发展^[7]。目前临床上对于 VCIND 的诊断主要依赖量表认知功能评估、神经影像学检查, 神经心理学测试的评分易受到患者及评估者主观因素影响, 不一定能客观反映患者的认知水平, 易造成误诊^[8]。在本研究中, 笔者主要对比了 VCIND 及对照组血清中的瘦素与 BDNF, 研究其与认知功能的相关性, 并进一步研究瘦素、BDNF 与 VCIND 发展为 VaD 的相关性, 以期对 VCIND 的筛查提供客观的检测指标。

对象与方法

一、研究对象

收集 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在深圳市宝安区中医院脑病科 (神经内科) 及老年病科住院明确诊断为缺血性脑血管病的患者。纳入标准: ①取得患者及家属的知情同意, 并能够较好地配合检查者完成相关的神经心理学测试量表; ②短暂性脑缺血发作 (TIA) 和 (或) 影像学检查 (CT 或 MRI) 证明存在缺血性脑血管病表现。排除标准: ①影像学显示有出血性病灶, 既往曾经出现脑出血、蛛网膜下隙出血; ②其他因素引起的认知功能障碍, 如颅内感染、脱髓鞘疾病、脑积水等; ③高龄、低文化或其他因素妨碍评估正常进行; ④严重器质性疾病 (恶性肿瘤、严重脏器功能不全、严重自身免疫性疾病); ⑤伴有酒精或药物滥用史、严重的颅脑外伤史、严重抑郁症、严重精神性疾病、化学物品 (如一氧化碳、农药) 中毒史; ⑥阿尔兹海默病患者。分组: 简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分 ≤ 24 分, 或者蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分 ≤ 26 分纳入 VCI 组, MMSE 评分 > 24 分且 MoCA > 26 分则纳入对照组。VaD 的诊断需符合《精神疾病诊断与统计手册 IV》(DSM-IV) 中关于 VaD 的诊断标准, Hachinski 缺血指数 > 7 。本研究经深圳市宝

安区中医院医学伦理委员会批准。

二、方法

1. 一般资料收集

符合纳入标准及排除标准的患者进入试验, 收集其人口学资料 (性别、年龄、受教育年限、BMI 等)。

2. 危险因素记录

本研究将吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 记录为 VCI 危险因素进行研究^[2-4]。

3. 神经心理学评估

对入选患者进行 MMSE、MoCA 评估。其中对于受教育年限 ≤ 12 年的患者, 需在 MoCA 评分的基础上加 1 分, 2 个量表的总分均为 30 分, 分值越低, 认知障碍越严重。

4. ELISA 检测

所有患者晚上 20 点后禁食。次日清晨, 嘱患者空腹, 随后留取 5 ml 静脉血, 将其放入含乙二胺四乙酸试管中备用, 采用美国 R&D System 公司生产的 ELISA 试剂盒检测静脉血样本中血清瘦素、BDNF, 依说明书进行操作。

三、统计学处理

采用 SPSS 20.0 处理分析数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料用百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。MMSE、MoCA 评分与瘦素、BDNF 的相关性采用 Pearson 相关检验, 多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、VCI 组与对照组一般资料比较

共 88 例患者符合本研究的纳入及排除标准并完成 MMSE、MoCA 评估, 其中 VCI 组 56 例, 对照组 32 例, 2 组性别、年龄、受教育程度、BMI、脑血管病相关危险因素比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

二、VCI 组与对照组 MMSE、MoCA 评分结果比较

VCI 组 MMSE、MoCA 评分均低于对照组 (P 均 < 0.001), 见表 2。

三、VCI 组与对照组瘦素、BDNF 水平比较

VCI 组血清瘦素、BDNF 均低于对照组 (P 均 < 0.05), 见表 3。

表 1 VCI 组与对照组一般资料比较				
项 目	VCI 组（56 例）	对照组（32 例）	t/χ^2 值	P 值
性别（男/女，例）	30/26	17/15	0.002	0.968
年龄（岁）	67.18±5.79	68.13±5.77	0.741	0.461
受教育年限（年）	7.07±3.46	7.59±3.07	0.706	0.482
BMI（kg/m ² ）	22.65±4.38	23.09±3.33	0.492	0.624
吸烟史〔例（%）〕	19（33.9）	8（25.0）	0.763	0.382
饮酒史〔例（%）〕	16（28.6）	7（21.9）	0.473	0.492
高血压病〔例（%）〕	38（67.9）	18（56.3）	0.015	0.901
糖尿病〔例（%）〕	32（57.1）	16（50.0）	0.419	0.517
高脂血症〔例（%）〕	36（64.3）	19（59.4）	0.210	0.647
冠心病〔例（%）〕	9（16.1）	5（15.6）	0.003	0.956

表 2 VCI 组与对照组 MMSE、MoCA 评分结果比较（ $\bar{x}\pm s$ ） 分				
项 目	VCI 组（56 例）	对照组（32 例）	t 值	P 值
MMSE 评分	20.20±2.67	26.28±1.39	11.97	<0.001
MoCA 评分	20.91±2.71	27.78±1.34	13.41	<0.001

表 3 VCI 组与对照组血清瘦素、BDNF 水平比较（ $\bar{x}\pm s$ ）				
项 目	VCI 组（56 例）	对照组（32 例）	t 值	P 值
瘦素（ng/ml）	8.06±2.92	10.27±3.30	3.257	0.002
BDNF（ng/ml）	23.86±6.28	27.43±8.68	2.226	0.029

四、VCI 组瘦素和 BDNF 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关分析

VCI 组瘦素、BDNF 水平均与 MMSE、MoCA

呈正相关（ P 均<0.05），见表 4。

表 4 VCI 组瘦素和 BDNF 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关分析结果				
项 目	MMSE 评分		MoCA 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
瘦素	0.371	0.005	0.402	0.002
BDNF	0.462	<0.001	0.491	<0.001

五、VaD 和非 VaD 患者临床资料对比

根据 VaD 诊断标准，将 VCI 组再分为 VaD 组与 VCIND 组，2 组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压病、高脂血症、冠心病等脑血管病相关危险因素比较差异无统计学意义（ P 均>0.05），2 组年龄、受教育程度、糖尿病比例比较差异有统计学意义（ P 均<0.05）。VaD 组瘦素、BDNF、MMSE、MoCA 均低于 VCIND 组（ P 均<0.05）。

表 5 VaD 和非 VaD 患者临床基础资料比较				
项 目	VaD 组（25 例）	VCIND 组（31 例）	t/χ^2 值	P 值
性别（男/女，例）	14/11	17/14	0.008	0.931
年龄（岁）	70.00±6.32	65.48±4.79	3.027	0.004
受教育年限（年）	5.67±3.75	7.91±3.02	-2.461	0.017
BMI（kg/m ² ）	23.24±2.93	22.48±5.06	0.779	0.439
吸烟史〔例（%）〕	8（40.0）	9（29.0）	0.743	0.389
饮酒史〔例（%）〕	10（64.0）	6（22.6）	2.890	0.089
高血压病〔例（%）〕	18（72.0）	20（64.5）	0.659	0.417
糖尿病〔例（%）〕	18（25.0）	14（46.8）	2.018	0.044
高脂血症〔例（%）〕	19（76.0）	17（54.8）	2.699	0.100
冠心病〔例（%）〕	4（16.0）	5（15.6）	0.001	0.990

续表

项 目	VaD 组（25 例）	VCIND 组（31 例）	t/χ^2 值	P 值
瘦素（ng/ml）	6.64 ± 1.95	8.92 ± 3.08	-3.034	0.004
BDNF（ng/ml）	19.99 ± 6.51	26.18 ± 4.91	-4.033	<0.001
MMSE（分）	17.05 ± 1.55	22.06 ± 0.80	-15.823	<0.001
MoCA（分）	18.29 ± 1.93	22.49 ± 1.70	-8.500	<0.001

六、VaD 和非 VaD 患者认知功能障碍及其影响因素之间的相关分析

采用逐步向前法将上述分析中具有统计学意义的因素：年龄、受教育程度、糖尿病、瘦素、BDNF 纳入 Logistic 回归模型，经非条件多因素 Logis-

tic 回归分析显示，年龄与 VaD 的发生有关，年龄越大，发生 VaD 的可能性越大，血清瘦素、BDNF 水平越低，发生 VaD 的可能性越大（ P 均 < 0.05），见表 6。

表 6 VaD 和非 VaD 患者认知功能障碍及其影响因素之间的相关分析

项 目	B 值	SE	Wald 值	Exp（ B ）	95% CI	P 值
年龄（岁）	0.170	0.074	5.293	1.186	1.026 ~ 1.371	0.021
瘦素（ng/ml）	-0.354	0.153	5.367	0.702	0.520 ~ 0.947	0.021
BDNF（ng/ml）	-0.170	0.070	5.913	0.844	0.735 ~ 0.968	0.015
常量	-5.467	4.992	1.199	0.004		0.273

讨 论

VCI 是缺血性卒中后患者常见的并发症之一，目前国内外仍缺乏有效治疗措施。部分 VCI 患者可发展为 VaD，VaD 是目前仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆类型，不仅严重降低患者的生活质量，还给家庭、社会带来了极大的负担^[9-10]。VCIND 介于正常生理衰退和痴呆之间，作为 VaD 的早期阶段，是痴呆干预治疗的有效“窗口”^[11]。因此，对 VCI 的早期诊断、早期干预具有重要意义。

对 VCI 的诊断主要依赖于量表评估，目前临床上广泛采用 MMSE、MoCA 等神经心理测试量表对 VCI 患者进行诊断^[12]。其中，MMSE 是目前临床运用最为普遍的筛查工具，其优点包括简单、省时、易操作，对认知功能障碍的早期发现具有良好的敏感性和特异性，然而，MMSE 对于执行功能障碍的评估存在欠缺^[13]。

MoCA 不仅包括了 MMSE 的基本内容，还增加了连线实验、数字广度测验、画钟测验。MMSE 与 MoCA 联合应用可提高 VCI 的诊断水平，早期发现 VCI 患者。然而，VCI 是一组异质性疾病，临床表现不尽相同。对于某些存在语言障碍、听力下降或严重肢体残疾的患者，神经心理测量不仅需花费更多的时间，且易造成误诊。不仅如此，神经心理量表易受操作者的主观因素影响，有时可能并不能客

观地评价患者认知水平，容易造成漏诊^[14]。因此，探索相关生物学指标为 VCI 的早期筛查及病情评估提供一个客观诊断指标，是当前临床急需解决的问题。

国内外最新研究表明，瘦素是一种由 Obese 基因编码的脂源性激素，可与其他生长因子如 BDNF、胰岛素样生长因子协同作用参与机体新陈代谢^[15]。瘦素可能对 VCI 患者发挥一定作用。本研

究结果显示，VCI 患者瘦素与 MMSE、MoCA 评分呈正相关。目前对于 VCI 患者的血清瘦素水平说法不一。有研究者认为 VCI 患者瘦素水平增高，也有认为瘦素水平降低者。其发生机制可能是由于瘦素发挥作用呈浓度依赖性。瘦素调节瘦脂素和学习记忆过程呈剂量依赖性，其量效关系曲线呈倒 U 字型。因此在适当的浓度范围，瘦素可增强学习记忆能力，而超出或低于这个浓度范围，则对学习记忆过程无影响^[16]。

BDNF 是神经营养因子家庭的重要成员之一，具有重要的生理学作用^[17]。目前研究表明，BDNF 可能与脑缺血后神经元修复有关，并且对于脑卒中后的康复学习和记忆也有帮助。当神经元遇到缺血、氧化应激损伤等情况，BDNF 可与其受体酪氨酸激酶受体 B 相结合，经由不同的方式，如抗氧化、抗凋亡、自噬等途径，保护神经元。以上均表明 BDNF 对缺血脑组织具有保护作用。本研究显

示, VCI 患者 BDNF 水平显著降低, 与 MMSE、MoCA 评分密切相关, BDNF 的浓度越低, VCI 患者的认知功能障碍程度越重。

有研究者进行了针对健康老年人的调查, 发现认知功能越好的人群, 其血清 BDNF 的水平往往更高^[18]。本课题的结果与上述结果一致, 说明 VCI 患者血清中的 BDNF 水平与其认知功能存在密切关系, 或可成为 VCI 血清学标志物。其机制可能是卒中后患者存在脑内合成障碍^[19]。已有动物研究证明, BDNF 可通过血脑屏障, 且外周血 BDNF 水平与脑内 BDNF 水平呈正相关。另外, 卒中后抑郁患者早期血清 BDNF 含量与卒中后抑郁具有相关性, 可为卒中后抑郁的早期检测作参考。同时也有研究证明, 阿尔兹海默病患者、VCIND 患者及 VaD 患者血浆 BDNF 水平与病程及严重程度无关, 由此可见, 单一使用 BDNF 作为 VCI 诊断指标有其局限性^[6]。

据统计, 世界范围内 VaD 的发病率约每 5.3 年翻一番。缺血性脑卒中可使 VaD 的风险大大增加, 约 20%~25% 卒中患者可出现晚发痴呆^[20]。卒中后痴呆的危险因素有许多。在本研究中, 我们通过对 VCI 患者中 VaD 患者与 VCIND 患者的临床资料, 发现 2 组患者性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压病、高脂血症、冠心病等脑血管病相关危险因素无差异, 而 2 组的年龄、受教育程度、糖尿病 3 项影响因素具有差异性。与此同时, 我们的统计结果显示, VaD 组瘦素、BDNF 均明显低于 VCIND 组。为校正危险因素的互相影响, 我们进一步通过 Logistic 回归进行危险因素分析, 年龄大、低瘦素、低 BDNF 是 VCI 发展为 VaD 的危险因素。

综上所述, VCI 患者血清瘦素、BDNF 水平明显低于对照组水平, 血清瘦素、BDNF 水平与 VCI 认知功能呈正相关。此外, 血清瘦素、BDNF 与 VCI 出现 VaD 密切相关。由此可见, 瘦素和 BDNF 可能可作为 VCI 及其发展为 VaD 的血清学标志物。

参 考 文 献

- [1] 付慧霄, 张雁. 颈动脉狭窄对老年血管性认知障碍患者认知功能的影响. 中国老年学杂志, 2016, 36 (14): 3431-3433.
- [2] 覃莲. 卒中后认知功能损害的演变及治疗进展. 安徽医药, 2017, 21 (5): 803-806.
- [3] Harrison SL, Tang EY, Keage HA, Taylor JP, Allan L, Robinson L, Jagger C, Rockwood K, Stephan BC. A systematic review of the definitions of vascular cognitive impairment, no dementia in cohort studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2016, 42

- (1-2): 69-79.
- [4] 任剑羽, 牛秀茹, 孙佳, 杨志强. 非痴呆型血管性认知功能障碍的研究进展. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (2): 207-210.
- [5] Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNF-alpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 256 (7): 402-406.
- [6] 郁俊昌, 唐牟尼, 韩海英, 王华成. 阿尔茨海默病、血管性痴呆及轻度认知障碍患者血浆脑源性神经营养因子浓度变化. 实用医学杂志, 2013, 29 (9): 1429-1431.
- [7] Schultz LE, Solin SL, Wiersen WA, Lohan JM, Syrkin-Nikolau J, Lincow DE, Severin AJ, Sakaguchi DS, McGrail M. Vascular endothelial growth factor A and leptin expression associated with ectopic proliferation and retinal dysplasia in zebrafish optic pathway tumors. *Zebrafish*, 2017, 14 (4): 343-356.
- [8] 王前友, 王文安, 沈亚雯, 潘溢丹, 赵燕燕, 谢娟, 施德. 非痴呆型血管性认知功能障碍患者脑血流与 MMSE 及 MoCA 评分的相关性研究. 中国临床神经科学, 2014, 22 (4): 369-376.
- [9] Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev*, 2017, 34: 15-29.
- [10] Divya KP, Menon RN, Varma RP, Sylaja PN, Thomas B, Kesavadas C, Sunitha J, Lekha VS, Deepak S. Post-stroke cognitive impairment-a cross-sectional comparison study between mild cognitive impairment of vascular and non-vascular etiology. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 356-362.
- [11] Chui HC, Ramirez Gomez L. Vascular contributions to cognitive impairment in late life. *Neurol Clin*, 2017, 35 (2): 295-323.
- [12] Chen HM, Lin HF, Huang MF, Chang CW, Yeh YC, Lo YC, Yen CF, Chen CS. Validation of taiwan performance-based instrumental activities of daily living (TPIADL), a performance-based measurement of instrumental activities of daily living for patients with vascular cognitive impairment. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0166546.
- [13] Doubal FN, Ali M, Batty GD, Charidimou A, Eriksdotter M, Hofmann-Apitius M, Kim YH, Levine DA, Mead G, Mucke HAM, Ritchie CW, Roberts CJ, Russ TC, Stewart R, Whiteley W, Quinn TJ. Big data and data repurposing-using existing data to answer new questions in vascular dementia research. *BMC Neurol*, 2017, 17 (1): 72.
- [14] Davis JC, Hsiung GY, Bryan S, Jacova C, Jacova P, Munkacsy M, Cheung W, Lee P, Liu-Ambrose T. Agreement between patient and proxy assessments of quality of life among older adults with vascular cognitive impairment using the EQ-5D-3L and ICE-CAP-O. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153878.
- [15] Malashenkova IK, Hailov NA, Krynskiy SA, Ogurtsov DP, Kazanova GV, Velichkovskiy BB, Selezneva ND, Fedorova YB, Ponomareva EV, Kolyhalov IV, Gavrilova SI, Didkovsky NA. Levels of proinflammatory cytokines and vascular endothelial

growth factor in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2016, 116 (3): 39-43.

[16] Brookes RL, Hollocks MJ, Tan RY, Morris RG, Markus HS. Brief screening of vascular cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominantarteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy without dementia. Stroke, 2016, 47 (10): 2482-2487.

[17] 姜晓蕊, 卢宏, 冯建玉, 滕军放, 宋志宇, 王建平. 17- β 雌二醇对血管性痴呆大鼠 BDNF 表达的影响. 实用神经疾病杂志, 2005, 8 (2): 39-41.

[18] 刘璇, 张自艳, 陈莹, 付斌芳. 血管性认知功能障碍患者血清脑源性神经营养因子水平与认知功能的相关性分析. 解放军医药杂志, 2015, 27 (6): 46-48, 52.

[19] 张露, 李俊敏, 梁锐, 张博爱. 血管性痴呆大鼠海马区 pro-BDNF、截短型 BDNF、mBDNF 的变化及与认知的关系. 中国现代医学杂志, 2016, 26 (21): 8-12.

[20] 张楠. 血管性痴呆的治疗进展. 中国全科医学, 2013, 16 (42): 4239-4241.

(收稿日期: 2017-08-28)

(本文编辑: 洪悦民)

