

血清内皮细胞特异性分子-1 及人帕金森病蛋白 2 对急性脑梗死患者并发血管性痴呆有预测价值



刘晖 常万生 刘玉真 林峰

聊城市第二人民医院神经内科三病区, 山东聊城 252000

摘要 目的:探讨血清内皮细胞特异性分子-1 (ESM-1) 及人帕金森病蛋白 2 (PARK2) 水平与急性脑梗死 (ACI) 患者并发血管性痴呆 (VD) 的相关性。方法:选取 384 例 ACI 患者,根据是否并发 VD 将其分为无 VD 组 (236 例) 和 VD 组 (148 例),根据《临床痴呆评定量表》将 VD 组分为轻度痴呆 (50 例)、中度痴呆 (59 例)、重度痴呆 (39 例)。比较各组血清 ESM-1 及 PARK2 水平,采用 Pearson/Spearman 法分析 VD 痴呆程度与 ESM-1、PARK2 水平的相关性,并探讨 ACI 患者发生 VD 的影响因素;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 评价血清 ESM-1、PARK2 水平对 ACI 并发 VD 的预测价值。结果:VD 组血清 ESM-1、PARK2 水平低于无 VD 组 (P 均 < 0.05)。Logistic 回归分析显示,年龄、文化程度、病变范围、ESM-1 及 PARK2 是并发 VD 的影响因素 (P 均 < 0.05)。VD 组轻度、中度、重度痴呆患者的血清 ESM-1、PARK2 水平依次降低 (P 均 < 0.05)。VD 组患者血清中 ESM-1 与 PARK2 呈正相关 ($r = 0.552, P < 0.05$),血清 ESM-1、PARK2 水平与 VD 痴呆程度呈负相关 ($r = -0.456, -0.518, P$ 均 < 0.05)。血清 ESM-1、PARK2 预测 ACI 并发 VD 的截断值分别为 $1.07 \mu\text{g/L}$ 、 4.04 ng/mL ,血清 ESM-1 联合 PARK2 预测并发 VD 的 AUC 优于二者单独检测。结论:血清 ESM-1、PARK2 水平变化与 ACI 并发 VD 密切相关,二者联合检测对 ACI 并发 VD 有较好预测价值。

关键词 急性脑梗死; 血管性痴呆; 内皮细胞特异性分子-1; 人帕金森病蛋白 2

中图分类号 R743.33;R749.13 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250308

Serum endothelial cell specific molecule-1 and human Parkinson's disease protein 2 have certain predictive value for vascular dementia in patients with acute cerebral infarction LIU Hui, CHANG Wan-sheng, LIU Yu-zhen, LIN Feng. Third Ward of Neurology, Liaocheng Second People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China
Corresponding author: LIU Hui, E-mail: taxwuc@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) and human Parkinson's disease protein 2 (PARK2) levels and concurrent vascular dementia (VD) in patients with acute cerebral infarction (ACI). Method: Totally, 384 patients with ACI were selected and divided into a non VD group based on whether they had concurrent VD (236 cases) and VD group (148 cases), according to the Clinical Dementia Rating Scale. The VD group was divided into mild dementia (50 cases), moderate dementia (59 cases), and severe dementia (39 cases). The levels of serum ESM-1 and PARK2 were compared in each group, the correlation between the degree of VD and the levels of ESM-1 and PARK2 was analyzed using Pearson/Pearman method, and the influencing factors of VD in ACI patients were evaluated. The predictive value of serum ESM-1 and PARK2 levels for VD in ACI was evaluated using the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). Results: The levels of serum ESM-1 and PARK2 in the VD group were lower than those in the non VD group (both $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, educational level, lesion range, ESM-1, and PARK2 were all influencing factors for the development of VD ($P < 0.05$). The serum levels of ESM-1 and PARK2 in patients with mild, moderate, and severe dementia in the VD group decreased sequentially (all $P < 0.05$). The levels of ESM-1 and PARK2 in the serum of VD patients were positively correlated ($r = 0.552, P < 0.05$), while the levels of ESM-1 and PARK2 in the serum were negatively correlated with the degree of VD ($r = -0.456, -0.518, \text{both } P < 0.05$). The cutoff values for predicting concurrent VD in ACI using serum ESM-1 and PARK2 were $1.07 \mu\text{g/L}$ and 4.04 ng/mL , respectively. The AUC of predicting concurrent VD using serum ESM-1 combined with PARK2 was better than that of detecting either alone. Conclusion: The changes in serum ESM-1 and PARK2 levels are closely related to the occurrence of VD in ACI, and the combination of the two has good predictive value for VD in ACI.

Key words Acute cerebral infarction; Vascular dementia; Endothelial cell specific molecule-1; Human Parkinson's disease protein 2

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 以进行性认知功能障碍为特征, 患者表现为高级认知功能严重受损, 部分伴有精神行为异常^[1,2]。急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是由供血不足引起局部脑组织缺血缺氧导致的一系列神经功能障碍症状^[3,4]。ACI 患者易并发 VD, 影响患者生活质量^[5]。筛选 ACI 并发 VD 的血清学标志物以及时识别 ACI 并发 VD 的高危人群, 可延缓病情进展。内皮细胞特异性分子-1 (endothelial specific molecule-1, ESM-1) 是一种硫酸皮肤素蛋白多糖, 能促进炎症反应、促进动脉粥样硬化过程、细胞粘附、内皮功能紊乱等广泛的生物学活性, 在 ACI 患者血清中异常表达, 并与 ACI 预后有关^[6]。ESM-1 水平还与阿尔茨海默病、帕金森病理生理过程有关^[7]。研究显示, 人帕金森病蛋白 2 (human Parkinson's disease-associated protein 2, PARK2) 可通过促进线粒体自噬, 保护神经系统, 在脑缺血疾病中起关键作用^[8,9]。本研究分析 ACI 患者血清 ESM-1、PARK2 水平与 VD 的相关性, 并探讨其对 ACI 治疗后并发 VD 的预测价值。

资料与方法

1. 一般资料: 收集 2021 年 1 月-2022 年 10 月聊城市第二人民医院收治的 ACI 患者 384 例, 均符合 ACI 诊断标准^[10], 经头颅 CT 及磁共振检查。纳入标准: ①既往无精神疾病史; ②无沟通交流障碍; ③小学及以上文化程度; ④发病至就诊时间 < 14 d。排除标准: ①近期使用精神药品者; ②颅内肿瘤; ③伴有帕金森、阿尔茨海默病等混合型痴呆者; ④发病前有认知损害、精神疾病病史; ⑤出血性脑卒中。本研究经医院伦理委员会批准 (批号: 2020-11028), 患者或家属均知情并签署同意书。

2. 分组: 入院后行常规控制血压及血糖, 予抗血小板聚集、他汀等治疗, 发病后 3 个月复查, 依据《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (一)》^[11] 中是否并发 VD 的标准分为 VD 组 (148 例) 和无 VD 组 (236 例)。

3. 方法:

(1) 认知功能损伤程度评估: ACI 患者在 3 个月入院复查, 使用《临床痴呆评定量表》^[12] 评估其严重程度, 共包括询问知情者和受试者 2 个方面, 分值为 0~3 分。148 例 ACI 并发 VD 患者中, 轻度痴呆 1 分 (50 例)、中度痴呆 2 分 (59 例)、重度痴呆 3 分 (39 例)。

(2) 资料收集及实验室指标检测: 记录患者一般资料如饮酒史、文化程度、体重指数 (body mass index, BMI)、性别、吸烟史、基础疾病、脑梗死病变部位 (脑干、脑叶、白质、丘脑、基底节)、病变大小 (腔隙性: 直径 ≤ 1.5 cm; 大面积: 梗死直径 > 3 cm 且累及 ≥ 2 个解剖部位大血管主干供血区; 中等面积: 1.5 cm < 梗死直径 ≤ 3 cm 且累及 1 个解剖部位大血管主干供血区); 采集空腹外周血, 全自动生化分析仪 (西门子 ADVIA2400) 检测低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein a1, ApoA1)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp(a)]、高密度脂蛋白-胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯 (triglyceride, TG); 采用全自动血细胞分析仪 (日本希森美康 XS-800i) 测定白细胞计数 (WBC) 及血小板计数 (PLT)。

(3) 血清 ESM-1、PARK2 水平检测: 采集 ACI 患者入院次日空腹静脉血样 5 mL, 以 3 500 转/min, 离心 10 min, 半径 8 cm, 后取血清检测 ESM-1、PARK2 水平, ESM-1 检测试剂盒 (货号: ml038029) 购自上海酶联生物科技有限公司, PARK2 试剂盒 (货号: E80060Hu) 由北京华夏远洋科技有限公司提供, 检测仪器为多功能酶标仪 (SpectraMax iD5)。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 25.0 统计学软件, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 3 组间比较采用 One Way ANOVA 检验, 进一步组内比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以百分数 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者并发 VD 的危险因素, 回归过程为逐步后退法, α 剔除为 0.10, α 入选为 0.05; Pearson/Spearman 法分析 VD 的痴呆程度与 ESM-1、PARK2 水平的相关性; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价血清 ESM-1、PARK2 对 ACI 并发 VD 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. VD 组与无 VD 组临床资料: VD 组年龄、TC、大面积脑梗死、初中及以下文化程度占比高于无 VD 组 (P 均 < 0.05), 见表 1。其余指标比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05, 见附表 1, 扫描文前二维码查看全文及附件)。

2. VD 组与无 VD 组血清 ESM-1、PARK2 水平:

VD 组血清 ESM-1、PARK2 水平明显低于无 VD 组 ($P<0.05$),见表 2。

3. ACI 患者并发 VD 的多因素 Logistic 回归分析:以并发 VD 为因变量(是 =1,否 =0),将年龄、文化程度(初中及以下 =1,高中及以上 =0)、TC、病变范围(腔隙性 =0,中等面积 =1,大面积 =2)、ESM-1、PARK2 为自变量。经回归分析显示,年龄、ESM-1、PARK2、文化程度、病变范围是并发 VD 的影响因素(P 均 <0.05),见表 3。

4. VD 组不同痴呆程度者血清 ESM-1、PARK2 水平:VD 组轻度、中度、重度痴呆患者血清 ESM-1、PARK2 水平随痴呆程度升高而依次降低(P 均 $<$

0.05),见表 4。

5. VD 痴呆程度与 ESM-1、PARK2 水平的相关性分析:VD 组患者血清中 ESM-1 水平与 PARK2 水平呈正相关($r=0.552,P=0.000$),ESM-1、PARK2 与 VD 痴呆程度呈负相关($r=-0.456,-0.518,P$ 均 <0.05)。

6. 血清 ESM-1、PARK2 水平对 ACI 患者并发 VD 的预测价值:血清 ESM-1、PARK2 水平对 VD 预测的截断值分别为 1.07 $\mu\text{g/L}$ 、4.04 ng/mL ,血清 ESM-1 联合 PARK2 预测 ACI 并发 VD 的 AUC 优于二者单独检测($Z=3.324,4.404;P=0.001,0.000$),见表 5。

表 1 VD 组与无 VD 组临床资料比较

项目	VD 组($n=148$)	无 VD 组($n=236$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	69.93 $\pm$ 6.45	66.42 $\pm$ 5.87	5.488	0.000
文化程度[例(%)]				
高中及以上	62(41.89)	141(59.75)	11.636	0.001
初中及以下	86(58.11)	95(40.25)		
病变范围[例(%)]				
腔隙性	25(16.89)	103(43.64)	32.410	0.000
中等面积	58(39.19)	77(32.63)		
大面积	65(43.92)	56(23.73)		
TC(mmol/L , $\bar{x}\pm s$)	5.79 $\pm$ 0.81	5.26 $\pm$ 0.75	6.534	0.000

表 2 VD 组与无 VD 组血清 ESM-1、PARK2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	VD 组($n=148$)	无 VD 组($n=236$)	t 值	P 值
ESM-1($\mu\text{g/L}$)	0.96 $\pm$ 0.18	1.31 $\pm$ 0.26	14.357	0.000
PARK2(ng/mL)	3.78 $\pm$ 0.64	4.46 $\pm$ 0.71	9.483	0.000

表 3 ACI 患者并发 VD 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.349	0.167	4.391	0.036	1.419	1.022 ~ 1.968
文化程度	0.549	0.236	5.428	0.019	1.733	1.091 ~ 2.752
TC	0.170	0.154	1.227	0.268	1.186	0.876 ~ 1.603
病变范围	0.648	0.240	7.293	0.006	1.912	1.195 ~ 3.060
ESM-1	-0.221	0.069	10.342	0.001	0.801	0.699 ~ 0.916
PARK2	-0.269	0.075	12.882	0.000	0.764	0.659 ~ 0.884

表 4 VD 组不同痴呆程度患者血清 ESM-1、PARK2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	轻度痴呆($n=50$)	中度痴呆($n=59$)	重度痴呆($n=39$)	F 值	P 值
ESM-1($\mu\text{g/L}$)	1.16 $\pm$ 0.19	0.93 $\pm$ 0.17 [*]	0.75 $\pm$ 0.18 ^{*#}	58.495	0.000
PARK2(ng/mL)	4.24 $\pm$ 0.66	3.76 $\pm$ 0.64 [*]	3.22 $\pm$ 0.61 ^{*#}	27.945	0.000

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

表 5 血清 ESM-1、PARK2 水平对 ACI 患者并发 VD 的预测价值

指标	AUC	95% CI	截断值	敏感度(%)	特异性(%)	约登指数
ESM-1	0.839	0.782 ~ 0.897	1.07 $\mu\text{g/L}$	69.01	85.95	0.549
PARK2	0.782	0.714 ~ 0.850	4.04 ng/mL	66.20	86.95	0.521
联合检测	0.927	0.889 ~ 0.965	—	91.55	84.30	0.758

讨 论

ACI 后发生 VD 病理机制复杂,病情进展快、难以治愈,预后较差。此外,临床中对 ACI 后并发 VD 的诊断并不十分准确,目前尚缺乏 VD 预测标志物^[13]。

ESM-1 又称为 Endocan,表达于内皮细胞,是一种内皮细胞激活的标记物。ESM-1 可参与动脉粥样硬化过程,抑制 ESM-1 表达,使内皮细胞活性降低,延缓动脉粥样硬化^[14]。ESM-1 还受白介素(IL)-1、肿瘤坏死因子(TNF)-α 等因子调节,参与炎症反应,与冠心病、脑梗死、糖尿病等发生发展有关^[15]。血清 ESM-1 在阿尔茨海默病中表达下调,低水平 ESM-1 可能使抗炎、血管保护能力降低,患者预后较差。本研究显示,VD 组血清 ESM-1 水平低于无 VD 组,表明 ESM-1 可能参与 VD 发生发展,可能是预测 ACI 后并发 VD 的潜在血清学指标^[16]。李敏等^[7]有关帕金森的研究显示,血清 ESM-1 水平下降,与帕金森病的分期及蒙特利尔认知评估总分呈正相关,高水平 ESM-1 是帕金森患者认知功能障碍的保护因素。本研究进一步分析 ESM-1 与痴呆程度的关系,发现 VD 组轻度、中度、重度痴呆患者血清 ESM-1 水平依次降低,且与临床痴呆评定量表呈负相关,提示 ESM-1 可能与 VD 严重程度有关。

PARK2 基因编码 52kDa 蛋白 Parkin 已被证明与帕金森病密切相关,而 Parkin 具有广泛的神经保护功能,包括维持线粒体代谢和泛素-蛋白酶体系统^[17]。发生 ACI 后,PARK2 可能通过调节线粒体自噬,减少神经细胞凋亡,保护海马体,影响 ACI 后 VD 的发生发展^[18,19]。低水平 PARK2 是 ACI 并发 VD 的危险因素。PARK2 可能与 VD 病情严重程度进展有关,PARK2 水平越低,患者脑缺血后神经元损伤越严重,加重病情进展。

血清 ESM-1、PARK2 水平变化与 ACI 并发 VD 关系密切,二者联合检测对 ACI 并发 VD 有较好预测价值。

参 考 文 献

1 Akhter F,Persaud A,Zaokari Y,et al. Vascular dementia and underlying sex differences[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:720715.
2 Jia L,Du Y,Chu L,et al. Prevalence risk factors and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020,5(12):e661-e671.
3 梁栋,田学芝,张晶梅,等. 血清 1-磷酸鞘氨醇水平对老年急性脑

梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成有一定预测价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(3):239-242.
4 周林甫,史婷,贾秀丽,等. 急性脑梗死患者血清微小 RNA-124 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 水平与预后相关[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):59-63.
5 Lecordier S,Manrique-Castano D,El Moghrabi Y,et al. Neurovascular alterations in vascular dementia: emphasis on risk Factors[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:727590.
6 于振江,王丽香,贾文歆. 半乳糖凝集素 3 和内皮细胞特异性分子 1 与老年脑梗死患者术后出血转化的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2022,24(6):626-629.
7 李敏,黎玉环,罗洁,等. 帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 表达与认知功能的关系[J]. 疑难病杂志,2022,21(11):1124-1128.
8 Okarmus J,Bogetoft H,Schmidt SI,et al. Lysosomal perturbations in human dopaminergic neurons derived from induced pluripotent stem cells with PARK2 mutation[J]. Sci Rep,2020,10(1):10278.
9 Wang H,Chen S,Zhang Y,et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by Pink1/Parkin-mediated mitophagy clearance in cerebral ischemia-reperfusion[J]. Nitric Oxide,2019,91:23-34.
10 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018,51(9):666-682.
11 中国痴呆与认知障碍指南写作组,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(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志,2018,98(13):965-970.
12 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(4):367-371.
13 Nordestgaard LT, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R. Shared risk factors between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci,2022,23(17):9777.
14 Wei P,Zong B,Liu X,et al. The relationship between the level of serum ESM-1 and Lp-PLA2 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Transl Sci,2021,14(1):179-183.
15 Zheng X,Higdon L,Gaudet A,et al. Endothelial cell-specific molecule-1 inhibits albuminuria in diabetic mice[J]. Kidney360,2022,3(12):2059-2076.
16 Han F,Liao W,Duan X,et al. The association between serum endocan level and short-term prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. Angiology,2022,73(4):344-349.
17 Ueno SI,Hatano T,Okuzumi A,et al. Nonmercaptalbumin as an oxidative stress marker in parkinson's and PARK2 disease[J]. Ann Clin Transl Neurol,2020,7(3):307-317.
18 Wen H,Li L,Zhan L,et al. Hypoxic postconditioning promotes mitophagy against transient global cerebral ischemia via PINK1/Parkin-induced mitochondrial ubiquitination in adult rats [J]. Cell Death Dis,2021,12(7):630.
19 孙阔,霍瑞卿,韩宇帆,等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬相关蛋白 PINK1 和 Parkin 的影响[J]. 中华中医药杂志,2023,38(3):1014-1019.

附表 1 VD 组与无 VD 组临床资料

项目	VD 组(<i>n</i> =148)	无 VD 组(<i>n</i> =236)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	91(61.49)	140(59.32)	0.178	0.673
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.93±6.45	66.42±5.87	5.488	0.000
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.51±2.06	23.19±2.35	1.361	0.174
文化程度[例(%)]				
高中及以上	62(41.89)	141(59.75)	11.636	0.001
初中及以下	86(58.11)	95(40.25)		
吸烟史[例(%)]	38(25.68)	44(18.64)	2.678	0.102
饮酒史[例(%)]	29(19.59)	39(16.53)	0.588	0.443
糖尿病[例(%)]	30(20.27)	51(21.61)	0.098	0.754
高血压[例(%)]	32(21.62)	42(17.80)	0.855	0.355
高血脂症[例(%)]	14(9.46)	30(12.71)	0.948	0.330
VD 家族史[例(%)]	19(12.84)	33(13.98)	0.102	0.750
病变位置[例(%)]				
脑叶	40(27.03)	47(19.92)	8.709	0.069
基底节	35(23.65)	74(31.36)		
白质	33(22.30)	70(29.66)		
脑干	18(12.16)	23(9.75)		
丘脑	22(14.86)	22(9.32)		
病变范围[例(%)]				
腔隙性	25(16.89)	103(43.64)	32.410	0.000
中等面积	58(39.19)	77(32.63)		
大面积	65(43.92)	56(23.73)		
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.79±0.81	5.26±0.75	6.534	0.000
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.91±0.38	1.86±0.36	1.296	0.196
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.72±0.75	2.85±0.64	1.811	0.071
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.22±0.41	1.14±0.43	1.806	0.072
Lp(a)(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	130.76±20.64	126.69±19.88	1.924	0.055
ApoA1(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.98±0.16	1.01±0.17	1.721	0.086
WBC(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	10.30±2.12	10.10±2.05	0.918	0.359
PLT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	231.29±25.48	226.73±21.92	1.862	0.063