

# 脑小血管病患者血清 CTRP1 和同型半胱氨酸水平对血管性轻度认知障碍预测价值的研究

张春丽<sup>a</sup>, 张颖<sup>b</sup>, 李璐<sup>c</sup>, 冉芳<sup>a</sup>, 杨静<sup>b</sup>, 吕天薇<sup>d</sup>

(沧州市人民医院 a. 神经内科; b. 康复医学科; c. 检验科; d. 科教科, 河北沧州 061000)

**摘要:**目的 探讨血补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1), 血同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)预测脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)患者血管性轻度认知障碍(vascular mild cognitive impairment, VaMCI)的临床价值。方法 选取2015年12月~2019年12月沧州市人民医院收治的98例CSVD患者,采用蒙特利尔评估表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对其进行认知能力检查,分为VaMCI组( $n=56$ )和认知正常组( $n=42$ )。分别采取Logistic回归分析以及Pearson相关性分析CTRP1、血同型半胱氨酸与VaMCI之间的相关性。结果 VaMCI组Hcy, CTRP1以及UA水平均高于认知正常组(Hcy: $22.02 \pm 3.74 \mu\text{mol/L}$  vs  $18.43 \pm 3.52 \mu\text{mol/L}$ , CTRP1: $162.54 \pm 14.85\text{ng/ml}$  vs  $135.26 \pm 13.41\text{ng/ml}$ , UA: $360.27 \pm 23.28 \mu\text{mol/L}$  vs  $320.55 \pm 20.23 \mu\text{mol/L}$ ),差异均有统计学意义( $t=4.822, 9.377, 8.833$ , 均 $P<0.001$ )。Logistic回归分析结果显示Hcy, CTRP1, UA均是CSVD患者发生VaMCI的危险因素(Hcy:OR=2.782, 95%CI:1.515~5.107,  $P=0.001$ ; CTRP1:OR=3.401, 95%CI:1.729~6.687,  $P=0.000$ ; UA:OR=2.335, 95%CI:1.325~4.114,  $P=0.003$ );且VaMCI组患者Hcy, CTRP1均与MoCA总分呈负相关( $r=-0.415, -0.467$ , 均 $P<0.05$ );另VaMCI组患者Hcy, CTRP1水平与记忆、语言以及视空间与执行能力等亚项均呈负相关( $r=-0.402, -0.436, -0.365, -0.379, -0.512, -0.536$ , 均 $P<0.05$ )。结论 CSVD患者伴VaMCI的血清CTRP1, Hcy表达水平明显升高,且两者均属于CSVD患者发生VaMCI的独立危险因素,均与患者的MoCA总分、记忆、语言以及视空间与执行能力呈显著负相关性,早期检测CSVD血清CTRP1和Hcy水平对于预防认知功能障碍发生具有一定价值。

**关键词:**脑血管病变;轻度认知障碍;同型半胱氨酸;补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 1

中图分类号: R743.9; R749.16; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)01-182-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.037

## Study on the Predictive Value of Serum CTRP1 and Homocysteine Levels in Patients with Cerebral Small Vessel Diseases in Vascular Mild Cognitive Impairment

ZHANG Chun-li<sup>a</sup>, ZHANG Yin<sup>b</sup>, LI Lu<sup>c</sup>, RAN Fang<sup>a</sup>, YANG Jing<sup>b</sup>, LÜ Tian-wei<sup>d</sup>

(a. Department of Neurology; b. Department of Rehabilitation Medicine; c. Department of Clinical Laboratory; d. Department of Science and Education, Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical value of vascular mild cognition in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) by blood complement C1q / tumor necrosis factor related protein 1 (CTRP1) and blood homocysteine (Hcy) in predicting vascular mild cognitive impairment (VaMCI) in patients with cerebral small blood vessels. **Methods** From December 2015 to December 2019, 98 CSVD patients admitted to Cangzhou People's Hospital were selected as the research subjects, and their cognitive abilities were examined using the Montreal cognitive assessment (MoCA). There were 56 cases in VaMCI group, 42 cases in normal cognitive group and 60 cases in healthy control group. Logistic regression analysis and Pearson correlation analysis were used to analyze the correlation between CTRP1, blood homocysteine and VaMCI. **Results** The levels of Hcy, CTRP1 and UA in the VaMCI group were higher than those in the cognition normal group (Hcy: $22.02 \pm 3.74 \mu\text{mol/L}$  vs  $18.43 \pm 3.52 \mu\text{mol/L}$ , CTRP1: $162.54 \pm 14.85\text{ng/ml}$  vs  $135.26 \pm 13.41\text{ng/ml}$ , UA: $360.27 \pm 23.28 \mu\text{mol/L}$  vs  $320.55 \pm 20.23 \mu\text{mol/L}$ ), the differences were statistically significant ( $t=4.822, 9.377, 8.833, P<0.001$ ). Logistic regression analysis results showed that Hcy, CTRP1 and UA were all risk factors for VaMCI in CSVD patients (Hcy:OR=2.782, 95%CI:1.515~5.107,  $P=0.001$ ; CTRP1:OR=3.401, 95%CI:1.729~6.687,  $P=0.000$ ; UA:OR=2.335, 95%CI:1.325~4.114,  $P=0.003$ ); and that in VaMCI group, Hcy and CTRP1 were negatively correlated with MoCA total score ( $r=-0.415, -0.467, P<0.05$ ). In the VaMCI group,

基金项目: 2020年度河北省医学科学研究课题计划, 编号: 20200280。

作者简介: 张春丽(1982-), 女, 本科, 主治医师, 从事脑血管病、神经系统变性病、神经危重症研究, E-mail: 109272752@qq.com。

Hcy and CTRP1 levels were negatively correlated with sub-items such as memory, language, visual space, and executive ability ( $r = -0.402, -0.436; -0.365, -0.379; -0.512, -0.536$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** CSVD patients with VaMCI serum CTRP1 and Hcy expression levels were significantly increased, and both are independent risk factors for VaMCI in CSVD patients, both of which are significantly related to the patient's MoCA total score, memory, language, visual space and executive ability. Early detection of CSVD serum CTRP1 and Hcy levels are of great significance for preventing cognitive dysfunction.

**Keywords:** cerebrovascular disease; mild cognitive impairment; homocysteine; complement C1q / tumor necrosis factor related protein 1

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 作为临床常见的老年性疾病, 是诱发患者出现血管性认知障碍 (vascular mild cognitive impairment, VaMCI) 的重要因素<sup>[1]</sup>。VaMCI 属于血管性痴呆与正常认知之间的过渡时期, 是预防和治疗老年痴呆的关键阶段。然而 VaMCI 初期大部分患者尚未出现明显临床症状, 故寻找预测该疾病的血清标志具有重要临床意义<sup>[2]</sup>。补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1 (complement C1q / tumor necrosis factor related protein 1, CTRP1) 是新近发现的一种由脂肪细胞分泌的新型炎症调控因子, 可以发挥抗炎、抗氧化以及抗血栓等功能, 其表达水平可以有效预测急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损程度<sup>[3-4]</sup>。但 CTRP1 是否可以有效预测 CSVD 患者的神经缺损和认知障碍严重程度尚未见详细报道。血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一类含硫氨基酸, 目前已有研究证实 Hcy 高表达可以有效降低人体内皮依赖性血管舒张反应, 导致内皮损伤和血管内皮功能障碍引发认知功能损伤, 提示 Hcy 与认知之间存在密切联系<sup>[5]</sup>。本文将通过对比研究分析 CTRP1 和 Hcy 在 CSVD 伴 VaMCI 患者中的表达情况, 并通过相关性分析 CTRP1, Hcy 与患者认知功能障碍程度之间的相关性, 以期对 CSVD 患者的 VaMCI 风险早期识别和潜诊断提供依据。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 12 月~2019 年 12 月沧州市人民医院收治的 98 例 CSVD 患者为研究对象, 采用蒙特利尔评估表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 对其进行认知能力检查, 分为 VaMCI 组 56 例和认知正常组 42 例。收集并记录所有研究对象的一般临床资料, 主要包括年龄、性别、既往疾病史 (高血压、高血脂症、糖尿病、冠心病等), 吸烟史 (平均吸入 1 支烟/天且持续吸烟时间  $\geq 1$  年) 和饮酒史 (平均饮酒 50g/天且持续饮酒时间  $\geq 1$  年), 两组年龄、性别、受教育时长、吸烟、饮酒及疾病史等差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**纳入标准:** ①患者均符合 CSVD 诊治共识<sup>[6]</sup>: 表现为认知功能下降、进行性行走困难或大小便失禁等症状, 头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查结果显示存在皮质下梗死、血

管周围间隙、白质高信号、微出血, 且皮层下病变直径  $< 20\text{mm}$ ; ②无卒中史; ③ VaMCI 组诊断标准<sup>[7]</sup>: 记忆力或认知功能减退但尚且不影响日常生活, 未达到痴呆标准; MoCA 评分为文盲组  $\leq 13$  分、小学组  $\leq 19$  分、初中及以上组  $\leq 24$  分; ⑤自愿签署知情同意书并配合研究者。

**排除标准:** ①由于其他病理性改变如肿瘤、感染炎症造成的白质病变; ②符合痴呆诊断者; ③患有帕金森病导致认知障碍者; ④正在服用促智药物者; ⑤伴有严重心、肝、肾功能不全、造血系统疾病以及免疫性疾病者; ⑥无法正常沟通配合研究者; ⑦近一个月进行过手术或患有严重感染者。

**1.2 仪器与试剂** ELISA 试剂盒购自美国 Abcam 公司; Multiskan Sky 酶标仪购自美国 Thermo Scientific; AU680 型全自动生化仪购自美国贝克曼库尔特公司。

**1.3 方法** 观察组患者于入组第二日清晨空腹进行血液采集, 对照组于体检日空腹采集血样, 所有采集后血液样本于  $3\ 000\text{r/min}$  离心 20min 处理 (离心半径为  $10\text{cm}$ ), 分离血清后统一采用 ELISA 方法检测血清中 CTRP1 表达水平。实验室检查包括总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血糖水平、肌酐 (Cr) 和 Hcy 等, 上述指标均采用全自动生化仪检测。另外采用 MoCA 量表对所有患者进行神经心理学检测: MoCA 评估包括 7 个认知领域: 空间与执行功能、命名能力、语言能力、抽象能力、定向力、延迟回忆以及注意力, 总分为 30 分, 分值越低则认知功能越差。

**1.4 统计学分析** 采取 SPSS19.0 软件对所有数据进行统计学分析, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 数据均符合正态分布, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料采用百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验; 多组间采用方差分析, 组间两两比较采用 SNK- $q$  检验; 采用 Pearson 相关性分析 MoCA 总分、记忆、语言以及视空间与执行能力之间的相关性,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料比较** 见表 1。两组血糖、TG 等因子水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ );

VaMCI 组 Hcy, CTRP1 以及 UA 水平相比认知正常组均明显升高, 差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ )。

2.2 影响血管性轻度认知障碍的 Logistic 多因素回归分析 见表 2。分别以是否发生 VaMCI (是=1, 否=0) 为因变量, 以 Hcy, CTRP1, UA 为自变量, 均以自变量实际值进行 Logistic 回归分析, 研究显示 Hcy, CTRP1, UA 均是 CSVD 患者发生 VaMCI 的危险因素 ( $P=0.001, 0.000, 0.003$ )。

2.3 CTRP1, Hcy 水平与认知障碍之间的相关性分析 见表 3。VaMCI 组患者 Hcy, CTRP1 均与 MoCA 总分呈负相关 ( $r = -0.415, -0.467$ , 均  $P < 0.05$ ); 另 VaMCI 组 Hcy, CTRP1 水平与患者记忆、语言以及视空间与执行能力呈负相关 ( $P < 0.05$ )。

表 1 各组一般临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	认知正常组 ( $n=42$ )	VaMCI 组 ( $n=56$ )	$t/\chi^2$	$P$
Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	$18.43 \pm 3.52$	$22.02 \pm 3.74$	4.822	<0.001
CTRP1 (ng/ml)	$135.26 \pm 13.41$	$162.54 \pm 14.85$	9.377	<0.001
UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	$320.55 \pm 20.23$	$360.27 \pm 23.28$	8.833	<0.001
Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	$76.25 \pm 5.89$	$75.74 \pm 5.41$	0.445	0.658
血糖 (mmol/L)	$5.32 \pm 0.96$	$5.65 \pm 0.99$	1.654	0.101
TG (mmol/L)	$1.41 \pm 0.84$	$1.39 \pm 0.86$	0.115	0.909
HDL-C (mmol/L)	$1.24 \pm 0.39$	$1.25 \pm 0.26$	0.576	0.567
LDL-C (mmol/L)	$3.08 \pm 0.52$	$3.19 \pm 0.58$	0.971	0.334

表 2 影响血管性轻度认知障碍的 Logistic 多因素回归分析结果

类别	$\beta$	标准差	卡方值	$P$	OR	95% CI
Hcy	1.023	0.310	10.890	0.001	2.782	1.515~5.107
CTRP1	1.224	0.345	12.587	0.000	3.401	1.729~6.687
UA	0.848	0.289	8.610	0.003	2.335	1.325~4.114

表 3 CTRP1, Hcy 水平与认知障碍之间的相关性分析

项目	Hcy		CTRP1	
	$r$	$P$	$r$	$P$
MoCA 总分	-0.415	0.016	-0.467	0.005
视空间与执行能力	-0.512	0.000	-0.536	0.000
命名	-0.251	0.062	-0.265	0.054
记忆	-0.402	0.023	-0.436	0.009
注意力	-0.019	0.852	-0.027	0.826
语言	-0.365	0.036	-0.379	0.028
抽象能力	-0.154	0.275	-0.168	0.254
定向力	-0.098	0.658	-0.076	0.745

### 3 讨论

CTRP1 是一种主要由脂肪组织分泌的细胞因子, 具有抗炎、抗血栓和抗氧化功能<sup>[8-9]</sup>。有研究报道 CTRP1 可以通过作用于 P38 分裂原激活蛋白激酶 (MARK) 信号通路, 诱导巨噬细胞和黏附分子在动脉粥样硬化斑块中大量表达, 从而促进炎症反应的发生, 提示 CTRP1 的促炎症作用可能在动脉粥样硬化发生发展过程中发挥关键作用<sup>[10]</sup>。本文研究发现认知正常组和 VaMCI 组 CTRP1 水平明显升高 ( $P < 0.001$ ), 且多因素校正后 CTRP1 是 CSVD 患者发生 VaMCI 的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 以上结果提示脑小血管病患者认知功能障碍进展可能与 CTRP1 异常表达有关。CTRP 家族细胞因子可以通过自分泌以及旁分泌途径发挥促进血管平滑肌增殖作用, 还可以通过激活 ERK1/2 信号通路发挥促血管壁钙化功能<sup>[11]</sup>。正常状态的血管内皮细胞对于有效调节人体血脑屏障功能和脑部血流供应具有重要作用, 当 CTRP1 过度表达时, 其促炎作用可促进血管内皮中多种炎性细胞因子的表达, 最终引发内皮细胞的炎症反应, 并导致内皮细胞功能发生损害。而血管内皮功能损害是导致脑小血管出现病变的重要诱导因素<sup>[12]</sup>, 因此血清高 CTRP1 水平引发的促炎症反应会进一步加剧该病变过程恶化。同时, 亚组分析显示, VaMCI 组患者 CTRP1 与 MoCA 总分呈负相关; 另 VaMCI 组 CTRP1 水平与患者认知功能密切相关的项目如: 记忆、语言以及视空间与执行能力均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。说明 CTRP1 是脑小血管病患者伴轻度认知功能障碍的重要血清标志物之一, 加强脑小血管病患者的早期 CTRP1 表达水平监测以及降低其表达水平具有积极意义。

Hcy 是人体无法从食物中正常获取的一类含硫氨基酸, 其主要由蛋氨酸经肝肾代谢后产生, 转硫基途径和蛋氨酸循环是 Hcy 在体内代谢的两种主要途径, 代谢过程中发生相关辅助因子或代谢酶的缺乏均会造成血液中 Hcy 水平异常升高。本文研究结果显示认知正常组和 VaMCI 组 Hcy 以及 UA 水平均明显升高 ( $P < 0.001$ ), 且 Hcy 均是 CSVD 患者发生 VaMCI 的危险因素 ( $P < 0.05$ )。Hcy 高表达会对人体认知能力产生损伤, 主要与高水平 Hcy 会产生神经毒性有关<sup>[13]</sup>。Hcy 高表达对于人体血管舒张反应 (内皮依赖性) 和一氧化氮合成酶免疫活性具有明显降低作用, 最终引发内皮损伤并产生血管内皮功能障碍<sup>[14]</sup>。另外长期较高的 Hcy 水平会促进血管内皮细胞呈斑片状剥落, 而血小板极易在内皮细胞剥落受损处大量聚集产生血栓, 影响血管扩张能力和血流供应情况。同时, 研究报道高 Hcy 会进一步促进血管平滑肌细胞的快速生长导致血管内膜增厚,



而内膜增厚也将影响血管的舒张和扩张能力,从而  
影响血管内皮功能,加速 CSVD 疾病的发生和认知  
功能损伤<sup>[15]</sup>,故而本次研究发现 VaMCI 组患者 Hcy  
与 MoCA 总分呈负相关( $r=-0.415$ ,  $P<0.05$ ); Hcy  
水平与患者记忆、语言以及视空间与执行能力呈负  
相关(均  $P<0.05$ )。综合分析认为,高 Hcy 水平  
对于在加速脑内小动脉粥样硬化过程中发挥积极  
作用,可加剧脑缺血萎缩和死亡,最终影响大脑功  
能,表现出认知功能损伤。亦有研究脑小血管病  
患者血清超敏 C-反应蛋白(Hypersensitive C-reactive  
protein, hs-CRP), Hcy 水平均与 MoCA 总分以及  
抽象力、注意力与计算力、视空间与执行功能等  
亚项呈负相关(均  $P<0.05$ ),认为 Hcy 表达水平  
与脑小血管病患者的认知功能存在明显相关性<sup>[16]</sup>,  
结合本次研究结果进一步说明降低脑小血管病患  
者的 Hcy 表达水平可以有效预防认知功能障碍甚  
至痴呆症的出现,对于改善患者预后和生活质量  
非常关键。

综上所述,血清高 CTRP1 以及 Hcy 是影响脑  
小血管病患者出现认知功能障碍的独立危险因素,  
两者高表达可能会造成患者出现注意力、记忆、  
语言以及视空间与执行能力等方面的认知功能损  
害。但由于本文纳入病例数有限且属于单中心研  
究,结果难免存在一定局限性和偏倚,后期应在  
大样本多中心临床研究中加以验证。

#### 参考文献:

- [1] LIU Yang, DONG Yanhong, LIU Peiyuan, et al. Hypertension-induced cerebral small vessel disease leading to cognitive impairment[J]. Chinese Medical Journal, 2018, 131(5): 615-619.
- [2] KRUPENIN P, GABITOVA M, BORDOVSKY S, et al. Impact of atrial fibrillation on the rate of mild cognitive impairment in the elderly[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 394(15): 75-77.
- [3] FENG Siqu, SU Ya, LUO Li, et al. Serum levels of C1q/tumor necrosis factor-related protein-1 in children with Kawasaki disease[J]. Pediatric Research, 2018, 83(5): 999-1003.
- [4] 李素萍, 谢彦, 许飞, 等. CTRP1 在急性缺血性脑卒中患者中的表达及其对晚期神经功能缺损严重程度的预测[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(10): 1672-1675.  
LI Suping, XIE Yan, XU Fei, et al. The expression of C1q/TNF-related protein-1 in patients with acute ischemic stroke and its predictive value for the severity of neurological deficits [J]. the Journal of Practical Medicine, 2018, 34(10): 1672-1675.
- [5] ZHAI Yuankun, BEHERA J, TYAGI S C, et al. Hydrogen sulfide attenuates homocysteine - induced osteoblast dysfunction by inhibiting mitochondrial toxicity[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(10): 18602-18614.
- [6] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病诊治专家共识 [J]. 中国临床医生, 2014, 42(1): 84-87, 90.  
Expert Consensus Group on the Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2014, 42(1): 84-87, 90.
- [7] 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 (五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.  
Writing Group of the Chinese Dementia and Committee Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment Guidelines, Chinese Medical Doctor Association Neurologist Branch Committee of Cognitive Disorders Impairment Disease Professional. 2018 China dementia and cognitive impairment guidelines (V): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment[J]. National Medical Journal of China, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [8] 赵伟, 朱小群, 刘寒, 等. 左心功能变化对脑小血管病及其认知障碍的影响 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(13): 971-976.  
ZHAO Wei, ZHU Xiaoqun, LIU Han, et al. Effects of left heart function changes on cerebral small vessel diseases and its cognitive impairment[J]. National Medical Journal of China, 2019, 99(13): 971-976.
- [9] 李衍芳, 高鸣, 张志超, 等. 血尿酸与脑小血管病患者血管性轻度认知障碍的相关性研究 [J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(3): 237-241.  
LI Yanfang, GAO Ming, ZHANG Zhichao, et al. Correlation between serum uric acid and vascular mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease[J]. Chinese Journal of Stroke, 2018, 13(3): 237-241.
- [10] LU Lin, ZHANG Ruiyan, WANG Xiaoqun, et al. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis[J]. European Heart Journal, 2016, 37(22): 1762-1771.
- [11] WANG Huizhong, WANG Ru, DU Dayong, et al. Serum levels of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP-1) are closely associated with coronary artery disease[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2016, 16(1): 92.
- [12] 范玲玲, 李亚军, 马姗, 等. 脑小血管病患者病程进展与血管内皮功能障碍因子表达水平的相关性研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(5): 532-535.

(下转第 194 页)