

. 论 著 .

血清 NFL 水平与脑小血管病病人认知功能障碍的关系

潘圆圆 刘学友 郭社卫

【摘要】目的 探讨血清神经丝蛋白轻链(NFL)水平与脑小血管病(CSVD)病人认知功能障碍的关系。**方法** 2019年6月至2021年6月前瞻性收集CSVD共186例,用简易精神状态检查量表评估认识功能,ELISA检测血清NFL水平。**结果** 186例中,存在认知功能障碍104例,认知功能正常82例。认知功能障碍发生率为55.91%。多因素lgistic回归分析显示,血清NFL水平($OR=3.128;95\%CI\ 1.361\sim6.021,P=0.012$)是CSVD病人认知功能障碍的独立危险因素。ROC曲线分析显示,血清NFL评估CSVD病人认知功能障碍的曲线下面积为0.84($95\%CI\ 0.712\sim0.921$)。**结论** CSVD病人认知功能障碍发生率较高,血清NFL水平与CSVD病人认知功能障碍密切相关。

【关键词】 脑小血管病;血清;神经丝蛋白轻链;认知功能障碍

【文章编号】 1009-153X(2022)06-0452-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; Q 786

Relationship between serum neurofilament light chain level and cognitive dysfunction of patients with cerebral small vessel disease

PAN Yuan-yuan, LIU Xue-you, GUO she-wei. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the serum level of NFL and the cognitive dysfunction of patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A Total of 186 patients with CSVD was recruited prospectively from June 2019 to June 2021. The cognitive function was assessed by MMSE. The serum level of NFL was detected using ELISA. **Results** Of 186 patients with CSVD, 104 patients suffered from cognitive dysfunction. The rate of cognitive dysfunction was 55.91%. Multivariate logistic analysis showed that the serum level of NFL was an independent risk factor for cognitive dysfunction of patients with CSVD ($OR=3.128;95\%CI\ 1.361\sim6.021;P<0.001$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum NFL for the diagnosis of cognitive dysfunction of CSVD patients was 0.84 (95% CI: 0.712 to 0.921). **Conclusions** Cognitive dysfunction is common in CSVD patients. Serum NFL levels are closely related to the cognitive dysfunction of CSVD patients.

【Key words】 Cerebral small vessel disease; Serum; Neurofilament light chain; Cognitive dysfunction

脑小血管病(cerebral small-vessel disease, CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征,其发病率与年龄呈正相关,约5%的50岁以上老年人存在CSVD,而90岁以上老年人全都有CSVD^[1,2]。认知功能障碍是CSVD的主要临床表现之一,CSVD引起的认知功能障碍已成为血管性痴呆的主要原因之一^[3]。目前,CSVD的发病机制尚不清楚。研究发现,CSVD病人血清神经丝蛋白轻链(neurofilament light chain, NFL)水平明显升高^[4]。NFL是神经丝蛋白主要成分,是一种轴突损伤的标记物。神经退行性疾病病人血清NFL水平明显升高^[5-7]。本文探讨血清NFL与

CSVD病人认知功能障碍的关系,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2019年6月至2021年6月前瞻性收集CSVD共186例,其中男110例,女76例;平均年龄(63.02 ± 7.79)岁;有吸烟史49例、饮酒史40例、冠心病史25例,合并高血压病128、糖尿病36例。CSVD的诊断符合《中国脑小血管病诊治共识》^[8]。排除文盲以及合并精神疾病、阿尔茨海默病或帕金森病、感染性疾病、急性脑梗死、肿瘤、严重的心肝肾功能障碍的病人。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 认知功能的评估 用简易精神状态检查量表(mini mental status examination, MMSE)评估认识功能,包括定向力、注意力、回忆和语言^[9]。MMSE评分正常界值划分标准:文盲>17分,小学>20分,初中及以上>24分。

1.3 血清NFL水平的检测 采集空腹肘静脉血3 ml,

2 500 转/min 离心 15 min, 留取血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清 NFL 水平, 试剂盒购于上海将来实业股份有限公司。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 软件处理; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 采用多因素 logistic 回归模型分析认知功能障碍的影响因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 NFL 水平评估 CSVD 认知功能障碍的价值, 计算曲线下面积 (area under curve, AUC); 用 Pearson 相关系数分析相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CSVD 病人认知功能障碍的发生率 186 例中, 存在认知功能障碍 104 例, 认知功能正常 82 例。认知功能障碍发生率为 55.91%。

2.2 认知功能障碍的影响因素 单因素分析显示, 尿酸水平和血清 NFL 水平与认知功能障碍有关 ($P < 0.05$, 表 1)。多因素 lgistic 回归分析显示, 尿酸水平 (OR=1.654; 95% CI 1.123~3.009; $P=0.006$) 和血清 NFL 水平 (OR=3.128; 95% CI 1.361~6.021, $P=0.012$) 是认知功能障碍的独立危险因素。

2.3 血清 NFL 评估 CSVD 病人认知功能障碍的价值 ROC 曲线分析显示, 血清 NFL 评估 CSVD 病人认知功能障碍的 AUC 为 0.84 (95% CI 0.712~0.921), 尿酸的 AUC 为 0.621 (95% CI 0.511~0.743)。见图 1、表 2。

3 讨论

CSVD 临床症状较为隐匿, 缺乏特异性, 可表现为情感精神改变和认知功能障碍等, 严重者可进展为血管性痴呆^[10]。CSVD 可引起执行功能下降、注意力下降和精神运动速度下降等^[11]。CSVD 导致认知损伤的机制尚不明确, 可能的机制是: 炎症反应和氧化应激损伤可使血管内皮细胞受损, 进而引起血管通透性增高, 引起脑白质病变和大脑神经元死亡, 从而导致认知功能受损^[12, 13]。

神经丝蛋白对维持轴突稳定和神经信号转导至关重要。在中枢神经系统中, 神经丝蛋白有五个亚单位: 神经丝蛋白重链、神经丝蛋白中链、NFL、 α 内酰胺和外周蛋白。NFL 作为神经元轴突损伤的血液标志物, 近年来备受关注。有研究发现, 近期发生皮质下血管闭塞及颈动脉夹层的病人血清 NFL 水平明显升高^[14]。与健康人相比, CSVD 病人血液和尿液 NSL 水平升高^[15, 16]。本文结果显示 CSVD 病人认知功

能障碍发生率较高; 多因素 logistic 回归分析显示, 尿酸和血清 NFL 是 CSVD 认知功能障碍的独立影响因素。尿酸可能通过氧化损伤和诱导炎症反应而导致血管内皮功能障碍及脑白质病变, 从而损害认知功能^[17]。有研究显示, 血尿酸水平升高是 CSVD 病人认知损伤的影响因素^[18]。本文 ROC 曲线分析显示, NFL 评估认知功能障碍的 AUC 明显高于尿酸, 说明

表 1 本文 186 例 CSVD 病人认知功能障碍影响因素的单因素分析

| 危险因素 | 认知功能正常 | 认知功能障碍 |
|--------------------------|---------------|--------------|
| 年龄(岁) | 62.13±8.79 | 64.17±5.62 |
| 性别(例,男/女) | 51/31 | 59/45 |
| 体重指数(kg/m ²) | 23.98±3.12 | 24.11±3.77 |
| 受教育年限(年) | 10.12±3.45 | 9.21±3.27 |
| 吸烟史(例) | 21 | 28 |
| 饮酒史(例) | 17 | 23 |
| 高血压病(例) | 57 | 71 |
| 糖尿病(例) | 15 | 21 |
| 冠心病史(例) | 11 | 14 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 6.23±2.14 | 6.56±3.09 |
| 三酰甘油(mmol/L) | 1.80±0.21 | 1.85±0.78 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 5.28±1.84 | 5.67±1.90 |
| 低密度脂蛋白(mmol/L) | 3.34±1.02 | 3.18±2.11 |
| 高密度脂蛋白(mmol/L) | 1.29±0.21 | 1.34±0.35 |
| 尿酸(μmol/L) | 312.08±64.27* | 340.12±89.76 |
| NFL(pg/ml) | 23.56±8.34* | 56.21±10.23 |

注: 与认知功能正常组相应值比, * $P < 0.05$; CSVD. 脑小血管病; NFL. 神经丝蛋白轻链

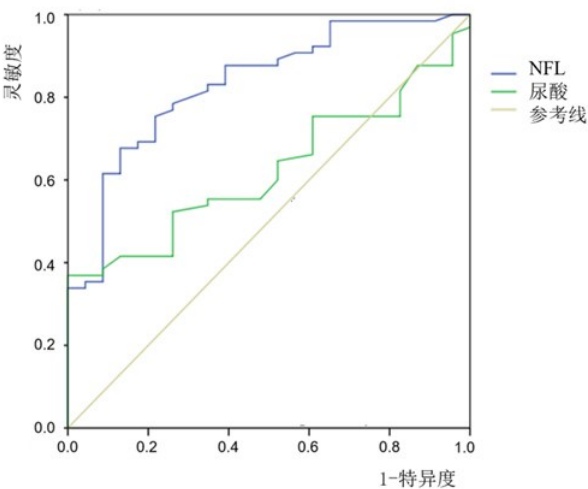


图 1 ROC 曲线分析尿酸和血清 NFL 诊断 CSVD 病人认知障碍的效果
NFL. 神经丝蛋白轻链; CSVD. 脑小血管病

表 2 ROC 曲线分析尿酸和血清 NFL 诊断 CSVD 病人认知功能障碍的效能

| 评估指标 | 临界值 | 曲线下面积 | 95%置信区间 | 灵敏度 | 特异度 |
|--------|---------------|-------|-------------|--------|--------|
| 尿酸 | 331.78 μmol/L | 0.840 | 0.712~0.921 | 71.35% | 87.65% |
| 血清 NFL | 51.07 pg/ml | 0.621 | 0.511~0.743 | 79.33% | 36.91% |

注:NFL. 神经丝蛋白轻链;CSVD. 脑小血管病

NFL 评估 CSVD 认知功能障碍的效果优于尿酸。

本文存在以下局限性:单中心研究,样本量相对较小;未对病人进行随访,NFL 与 CSVD 认知功能障碍预后的关系未进行分析;本文所用的 MMSE 量表是临床常用的筛查量表,并不是一种非常敏感的检测认知功能的工具,认知的维度较多,包括记忆力、注意力、执行功能和精神运动速度等方面,未来需要更精准的神经心理学评估工具对 CSVD 病人的认知功能进行评估。

总之,CSVD 病人认知功能障碍发生率较高,血清 NFL 水平与 CSVD 病人认知功能障碍密切相关。

【参考文献】

[1] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会,《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.

[2] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, *et al.* CNS small vessel disease: a clinical review [J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.

[3] Saridin FN, Hilal S, Villaraza SG, *et al.* Brain amyloid β , cerebral small vessel disease, and cognition: a memory clinic study [J]. *Neurology*, 2020, 95(21): e2845-e2853.

[4] Peters N, van Leijsen E, Tuladhar AM, *et al.* Serum neurofilament light chain is associated with incident lacunes in progressive cerebral small vessel disease [J]. *J Stroke*, 2020, 22(3): 369-376.

[5] Moscoso A, Grothe MJ, Ashton NJ, *et al.* Longitudinal associations of blood phosphorylated tau181 and neurofilament light chain with neurodegeneration in alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(4): 396-406.

[6] Andersson E, Janelidze S, Lampinen B, *et al.* Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 95: 143-153.

[7] He L, de Souto Barreto P, Aggarwal G, *et al.* Plasma A β and neurofilament light chain are associated with cognitive and

physical function decline in non-dementia older adults [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 128.

[8] 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. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.

[9] Assadi G. The mental state examination [J]. *Br J Nurs*, 2020, 29(22): 1328-1332.

[10] Teng Z, Dong Y, Zhang D, *et al.* Cerebral small vessel disease and post-stroke cognitive impairment [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(9): 824-830.

[11] Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(8): 715-728.

[12] Wallin A, Román GC, Esiri M, *et al.* Update on vascular cognitive impairment associated with subcortical small-vessel disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62: 1417-1441.

[13] Chen X, Wang J, Shan Y, *et al.* Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362.

[14] Gattringer T, Pinter D, Enzinger C, *et al.* Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2017, 89(20): 2108-2114.

[15] 陈绍辉, 刘少列, 陈耿春, 等. 尿液神经丝蛋白水平与脑小血管病的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27: 614-617.

[16] Qu Y, Tan CC, Shen XN, *et al.* Association of plasma neurofilament light with small vessel disease burden in non-demented elderly: a longitudinal study [J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 896-904.

[17] Liu Q, Liao X, Pan Y, *et al.* Association between serum uric acid levels and cognitive function in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA): a 3-month follow-up study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 991-999.

[18] 李 睿, 胡珂宇, 赵景茹, 等. 脑小血管病患者血尿酸与认知功能的研究[J]. 河北医药, 2019, 41(5): 679-682.

(2022-03-17 收稿, 2022-05-12 修回)