

分类号：
学 号：2015211042

密 级：公开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究

学 位 申 请 人	李军明
指 导 教 师	王 宏
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	康复医学与理疗学
研 究 领 域	脑血管疾病康复
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018年6月

分类号：
学 号：2015211042

密 级：公 开
单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究

学 位 申 请 人	李军明
指 导 教 师	王 宏
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	康复医学与理疗学
研 究 领 域	脑血管疾病康复
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018 年 6 月

**The correlation of serum CD146 and cognitive impairment
after ischemic stroke**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Li JunMing

(Rehabilitation Medicine & Physical Therapy)

Dissertation Supervisor: Prof. Wang Hong

June, 2018

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：李军明

时间：2018年5月28日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：李军明

时间：2018年5月28日

导师签名：



时间：2018年5月28日

摘要

目的 探讨血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性。

方法 收集 2016 年 11 月至 2017 年 08 月在石河子大学医学院第一附属医院神经内科、康复理疗心理科以及体检科就诊的患者，行认知功能测评并根据测评结果筛选入组对象。入组对象均无认知功能障碍，由 118 例缺血性脑卒中患者作为病例组，51 例体检者作为对照组。搜集入组对象的病历资料，病例组观察随访三个月，使用蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment, MoCA）测评，根据测评结果分为有认知障碍组 64 例、无认知障碍组 54 例。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清 CD146、血清 A β 1-42 水平，比较各组血清 CD146 水平差异，比较各组血清 A β 1-42 水平差异；采用 Spearman 分析血清 CD146 水平与 MoCA 值的相关性，采用 Pearson 分析血清 CD146 水平与血清 A β 1-42 水平的相关性；采用 Logistic 回归统计方法分析并寻找卒中后认知障碍的危险因素，分析血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的关联性。

结果 （1）病例组于卒中后三个月行 MoCA 测评，卒中后认知障碍发病率为 54.24%。（2）缺血性脑卒中组血清 CD146 水平（8.17 \pm 2.56）pg/mL 高于对照组（7.76 \pm 1.12）pg/mL， $t=-9.42$ ， $P<0.01$ ；无认知障碍组血清 CD146 水平（10.45 \pm 1.72）pg/mL 高于有认知障碍组（6.24 \pm 1.21）pg/mL， $t=13.09$ ， $P<0.01$ ；缺血性脑卒中组血清 A β 1-42 水平（111.17 \pm 36.11）pg/mL 低于对照组（158.02 \pm 35.99）pg/mL， $t=74.46$ ， $P<0.01$ ；无认知障碍组血清 A β 1-42 水平（127.94 \pm 34.88）pg/mL 高于有认知障碍组（94.40 \pm 37.33）pg/mL， $t=64.52$ ， $P<0.01$ 。（3）Spearman 相关性分析血清 CD146 水平与 MoCA 值呈正相关（ $r=0.96$ ， $P<0.01$ ）；Pearson 相关性分析血清 CD146 水平与血清 A β 1-42 水平呈正相关（ $r=0.95$ ， $P<0.01$ ）。（4）多因素 Logistic 回归分析血清 CD146（OR=0.04， $P<0.01$ ）与缺血性卒中后认知障碍存在回归关系；血清 A β 1-42（OR=0.78， $P=0.08$ ）与缺血性卒中后认知障碍不存在回归关系。

结论 （1）低水平血清 CD146 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素；研究提示对高血压病、糖尿病等可控因素干预的重要性。（2）血清 CD146 水平与 MoCA 值、血清 A β 1-42 水平呈正相关，表明血清 CD146 水平越低，认知功能损害越严重。（3）血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的病情变化相关，可反应缺血性卒中后认知障碍患者的认知功能水平，通过研究表明血清 CD146 可作为缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标记物。

关键词 缺血性脑卒中；卒中后认知障碍；CD146；A β 1-42

Abstract

Objective Explore the correlation of serum CD146 and cognitive impairment after ischemic stroke.

Methods 118 cases of ischemic stroke hospitalized in neurology, Rehabilitation Department and of our hospital from November 2016 to August 2017 were selected as the case group and in our hospital physical examination center 51 cases as a control group, collected the clinical data of each group. None of the study subjects had cognitive impairment. The case group was followed up for 3 months. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, divided into 64 cases of cognitive impairment group, 54 cases without cognitive impairment group. The concentration of serum CD146 and serum A β 1-42 were determined by ELISA and compared the differences of serum CD146 concentration of each group; compared the differences of serum A β 1-42 concentration of each group. The correlation between serum CD146 and MoCA was analyzed using Spearman; The correlation between serum CD146 and serum A β 1-42 was analyzed using Pearson. The correlation between serum CD146 level and cognitive impairment was analyzed using logistic regression analysis and to analysis the correlation of serum CD146 and cognitive impairment after ischemic stroke.

Results (1) The case group was evaluated by MoCA 3 months after stroke, the incidence of cognitive impairment was 54.24%. (2) Compared with control group, serum CD146 level increased in patients with ischemic stroke [(8.17 \pm 2.56)pg/mL vs (7.76 \pm 1.12)pg/mL], $t = -9.42$, $P < 0.01$; Compared with impaired cognition group, serum CD146 level increased in normal cognition group [(10.45 \pm 1.72) pg/mL vs (6.24 \pm 1.21) pg/mL], $t=13.09$, $P < 0.01$; Compared with control group, serum A β 1-42 level Reduced in patients with ischemic stroke [(111.17 \pm 36.11)pg/mL vs (158.02 \pm 35.99)pg/mL], $t = 74.46$, $P < 0.01$; Compared with impaired cognition group, serum A β 1-42 level increased in normal cognition group [(127.94 \pm 34.88) pg/mL vs (94.40 \pm 37.33) pg/mL], $t = 64.52$, $P < 0.01$. (3) Spearman correlation analysis showed a positive correlation between serum CD146 levels MoCA score ($r = 0.96$, $P < 0.01$); Pearson correlation analysis showed a positive correlation between serum CD146 levels serum A β 1-42 levels ($r = 0.95$, $P < 0.01$). (4) Multivariate logistic regression analysis CD146 (OR = 0.04, $P < 0.01$) There was a regression relationship with cognitive impairment after stroke; Multivariate logistic regression analysis A β 1-42 (OR = 0.78, $P = 0.08$) There was a regression no relationship with cognitive impairment after stroke.

Conclusion (1) Low serum CD146 concentration was an independent risk factor for post-ischemic stroke cognitive impairment; Research suggests the importance of interventions in controllable factors such as hypertension and diabetes.(2) Serum CD146 levels were positively correlated with MoCA values and serum A β 1-42 levels; The lower the concentration of serum CD146, the more severe cognitive impairment.(3) Serum CD146 is associated with cognitive impairment after ischemic stroke and can reflect the cognitive function of patients with PSCI; After discussion, serum CD146 can be used as a biomarker of cognitive impairment after ischemic stroke.

Keywords Ischemic stroke; Post-stroke cognitive impairment; CD146; A β 1-42

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	III
英文缩略语表.....	IV
第一章 前言.....	1
CD146 与 β 淀粉样蛋白.....	1
CD146 与认知功能障碍.....	2
研究思路.....	2
第二章 材料与方法.....	3
1 一般资料.....	3
2 入组标准.....	3
3 技术路线.....	4
4 实验研究.....	4
5 统计方法.....	7
第三章 结果与分析.....	8
1 缺血性脑卒中组与对照组.....	8
2 卒中后有认知障碍组与无认知障碍组.....	9
3 血清 CD146 水平与 MoCA 值、血清 A β 1-42 水平的相关性分析.....	10
4 血清 CD146 与卒中后认知障碍的 Logistic 回归分析.....	12
第四章 讨论.....	13
第五章 结论.....	18
参考文献.....	19
文献综述.....	23
致谢.....	34
作者简介.....	35
导师评阅表.....	36

英文缩略语表 (Abbreviations)

英文缩写	英文全名	中文译名
MoCA	Montreal Cognitive Assessment	蒙特利尔认知评估量表
PSCI	Post-stroke cognitive impairment	卒中后认知障碍
PSD	Post stroke dementia	卒中后痴呆
OT	Occupational therapy	作业治疗
CAM	Cell adhesion molecule	细胞粘附分子
Lg-SF	Lg-superfamily	免疫球蛋白超家族
A β	Amyloid beta	β 淀粉样蛋白
AD	Alzheimer' s disease	阿尔茨海默病
VaD	Vascular dementia	血管性痴呆
NIHSS	National Institute of Health stroke scale	美国国立卫生研究院卒中量表
MMSE	Mini-mental state examination	简易精神状态检查表
PSCI-ND	Post-stroke cognitive impairment no dementia	卒中后认知障碍非痴呆
ADL	Activities of daily living	日常生活能力
VCI	Vascular cognitive impairment	血管性认知障碍
BDNF	Brain derived neurotrophic factor	脑源性神经营养因子
NGF	Nerve growth factor	神经生长因子
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation	重复经颅磁刺激
tDCS	Transcranial direct current stimulation	经颅直流电刺激
PT	Physiotherapy	物理治疗

前言

(Introduction)

各种缺血性脑血管疾病所致的脑卒中可导致患者认知障碍的发生与发展,并最终导致痴呆的发生。缺血性脑卒中使患者发生痴呆的危险因素增加 4-12 倍^[1]。虽然在欧美等国家脑卒中的发病率有所下降,但在我国仍呈上升趋势,脑卒中导致的并发症及后遗症对患者造成的损害有增无减。同时,卒中后认知障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)更进一步加重了脑卒中本身所致的躯体、社会及心理等各方面的损害^[2]。

CD146 与 β -淀粉样蛋白

(1) CD146 简介: 细胞粘附分子(Cell adhesion molecule, CAM)可分成五大类,免疫球蛋白超家族(Lg-superfamily, Lg-SF)就是其中一类,在这不同的五大类中尤其以 Lg-SF 在神经发育和神经组织细胞间相互作用中发挥着举足轻重的作用。它们参与并进行其结构维护和神经网络的调节,在成人神经系统中还有促进再生和神经修复等作用^[3-5]。基础实验显示,敲出相关细胞粘附分子的啮齿动物会导致中枢神经系统结构和个体本身行为模式的异常,如体重减轻、运动活动减少、视空间学习受损、双相情感障碍、社交和聚集障碍等^[6-7]。CD146 属于 Lg-SF 的一员,是具有跨膜结构的黏附分子^[8]。由于既往对 CD146 在基础和临床方面的研究较少,以前一些研究报道中称它为: MCAM、抗原 A32 以及 S-Endo-1 等。

(2) CD146 与 β -淀粉样蛋白: WNT-5A 是一种非依赖性 β -连环蛋白 WNT 的原型分支,在胚胎发育期、出生后维持组织稳态以及生物体整个生命周期的病理性疾病过程中起着关键作用,在物种间高度保守^[9]。WNT-5A 拮抗作用可以改善血管的粥样硬化^[10],而 WNT/PCP 途径由 RhoA 信号传导或通过小 Rho-GTP 酶激活 C-JunN 端激酶(JNKs)介导,WNT/Ca²⁺通路还可以通过激活 TGF- β 激活的激酶 1(TAK1)-Nemo 样激酶(NLK)级联^[11]。CD146 也能激活 RhoA 信号,并且已被证明参与细胞迁移^[12]。另一方面有研究显示,CD146 可直接与 WNT-5A 结合以激活 DVL,进而导致 JNK 的活化,从而促进细胞突起和细胞迁移的形成^[13]。WNT-5A 介导的 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)诱导的神经炎症被认为是导致神经毒性和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)相关的神经变性^[14]。A β 是 AD 致病因子中病理生理层面的主要候选物之一,根据广泛使用的 AD 的淀粉样蛋白假说,A β 的神经毒性引发一系列分子和细胞级联,最终导致进行性神经元功能障碍和退化^[15]。多条证据表明 WNT 信号在 AD 中发挥关键作用^[16], β -连环蛋白是 WNT/Ca²⁺信号通路中的关键下游效应蛋白,与衰老素相互作用并受其调节^[17],糖原合成酶激酶-3 以及丝氨酸/丝氨酸激酶在 WNT/Ca²⁺信号通路中起了中枢作用,在调节 A β 神经毒性产生和聚集以及 tau 蛋白磷酸化中起了关键作用^[18]。研究显示 A β 通过直接结合卷曲蛋白受体来抑制 WNT 信号传导^[19],WNT/Ca²⁺信号通路的上调对神经元培养和动物模型中 AD 相关表型的发育具有拯救作用^[20]。与上述信号通路相反的是,WNT-5A 激

活的 WNT/PCP 信号传导可以拮抗 A β 突触毒性^[21]。

CD146 与认知障碍

(1) CD146 与认知障碍：CD146 利用潜在蛋白激酶识别位点的胞浆尾区来参与细胞内外信号的传递^[22]。CD146 被鉴定为轴突生长因子结合蛋白，并且已被证实参与体外神经突触延伸^[23]。国内已有研究显示：突触改变是血管性痴呆 (Vascular dementia, VaD) 的发病学说之一，各种脑血管疾病所致的脑组织缺血缺氧性损害可以诱发突触及突触间隙的改变，故而这一改变被认为是引起认知障碍发生的原因之一^[24]。说明了 CD146 与认知障碍的发生存在着一定的相关性。海马区域与脊椎动物的视空间学习和记忆能力息息相关^[25]，一项检查 CD146 缺失是否会引起海马结构异常的研究，其结果显示 CD146 的缺失不会引起海马的严重畸形和结构改变，但会诱发并引起小鼠模具的视空间定向力障碍、学习能力减退以及记忆能力损害等^[26]。说明了 CD146 在认知领域的重要性。

(2) 新进展：国外一项最新研究^[27]提出，记忆力缺失是大脑对脑组织记忆管控区激活障碍的过程，研究团队认为记忆作为一种载体一直存在于脑组织的某个角落里，在实验研究中他们利用光源激活神经元细胞 (记忆管控区) 从而找回丢失了的记忆。结果显示，这种利用光源刺激唤醒记忆的方式可以对几个月的认知障碍小鼠模具和 2-3 年的认知障碍患者有一定疗效。这项研究给 PSCI 的治疗带来了新的思路，如把光源刺激改为其它刺激的方式等^[28]。张宝荣等^[29]对人体新蛋白 IL-33 的研究显示，此种蛋白或许可能逆转卒中后痴呆 (Post-stroke dementia, PSD)，在研究中新蛋白 IL-33 起到了 A β 蛋白斑清道夫的作用。

研究思路

缺血性脑卒中患者进行早期、科学合理的诊疗以及尽早进行 PSCI 的筛查显得尤为重要，研究^[30]显示，以大型综合医疗机构、基层社区以及病患家庭所构成的脑卒中康复模式能更好的减少 PSCI 的发生。PSCI 被认为是可以进行有效防治的认知障碍性疾病，如果进行有效的干预和治疗，是可以延缓其向痴呆发展的进程，甚至有所逆转^[31]。目前对于 PSCI 的诊疗和预后评估主要根据患者的临床表现、影像学资料以及神经精神量表检测等。静脉血液中生物标记物的检测筛查与上述检测方式相比较具有较多的优势，如价格低廉、操作简便等特点。因此，寻找缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标记物有着重要的临床价值。目前，国内外对 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的研究仅仅限于基础研究。我们团队的前期研究^[32]显示：有认知障碍组血清 A β 1-42 水平较无认知障碍组及对照组显著降低；低水平的血清 A β 1-42 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素之一。本研究旨在分析入组者血清 CD146 水平与血清 A β 1-42 水平的相关性，进而探讨血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性。

材料与方法

(Materials & Methods)

1 一般资料

收集 2016 年 11 月至 2017 年 08 月在石河子大学医学院第一附属医院神经内科、康复理疗心理科以及体检科就诊的患者，行认知功能测评（MMSE \geq 27 分）并根据测评结果筛选入组对象，入组对象均无认知功能障碍（其中缺血性脑卒中患者 139 例作为病例组，51 例作为对照组），搜集入组对象的病历资料（个人资料、影像学资料、实验室检查指标等）。病例组观察随访三个月（其中再发脑卒中者 3 例、死亡者 2 例、住址变迁或联系方式改变者 16 例，实际随访 118 例），行 MoCA 测评，根据测评结果分为有认知障碍组 64 例、无认知障碍组 54 例。

2 入组标准

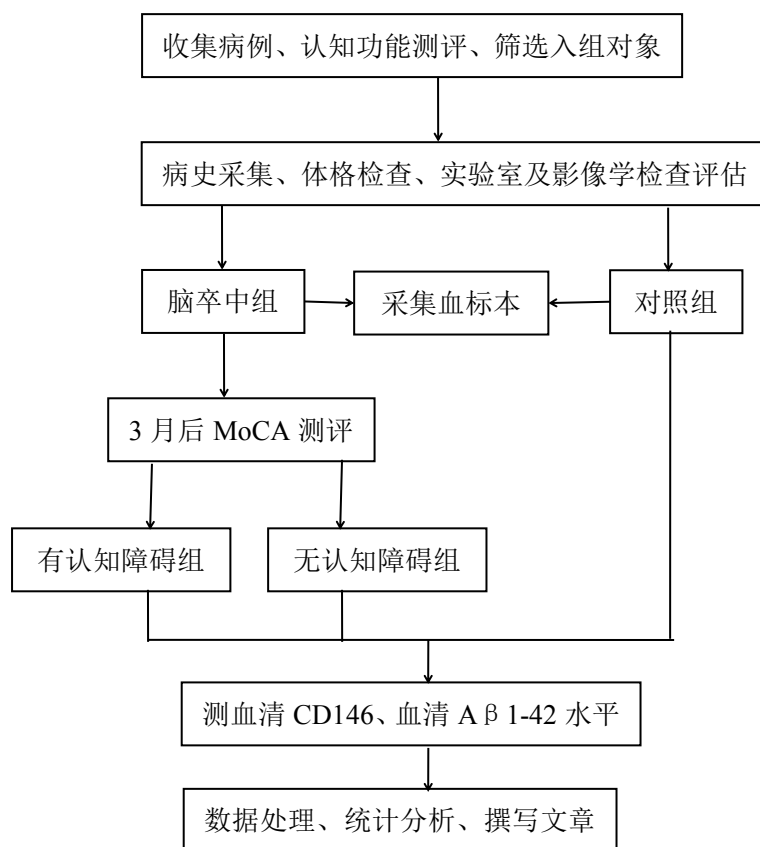
2.1 纳入标准

- (1) 入组者年龄要求 40 周岁以上；
- (2) 理解并签署相关知情同意书；
- (3) 缺血性脑卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[33]诊断标准。

2.2 排除标准

- (1) 不能言语表达、丧失视力以及丧失听力能力等严重影响量表测评者排除；
- (2) 感染性疾病以及自身免疫性疾病患者排除；
- (3) 器质性精神障碍伴认知功能损害者排除；
- (4) 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分 \geq 5 分者排除；
- (5) 正参与其他临床研究者排除。

3 技术路线



4 实验研究

4.1 标本采集方法

所有入组者禁食禁饮 10 小时后取静脉血约 5mL, 全血样品于室温放置 2 小时或 4℃ 过夜后于 1000×g 离心 20 分钟, 取上清, 置于 -80℃ 超低温冰箱保存待检。收集血液的试管应为一次性的无内毒素试管。

4.2 实验工具

4.2.1 测量量表

- (1) 简易精神状态检查表 (Mini-mental state examination, MMSE)
- (2) 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS)
- (3) 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

4.2.2 试剂盒

(1) CD146 试剂盒 (人血清 MCAM ELISA 试剂盒) 由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产。灵敏度: 0.38ng/mL 检测范围: 0.63-40ng/mL 特异性: 与其类似物无明显交叉反应。重复性: 板内, 板间变异系数均 < 10.0%。该试剂盒由可拆卸酶标板 (8 孔×12 条)、冻干标准品 (2 支)、100×浓缩生物素化抗体 (120μL)、100×浓缩 HRP 酶结合物 (120μL)、标准品 & 标品稀释液 (20mL)、生物素化抗体稀释液 (14mL)、酶结合物稀释液 (14mL)、25×浓缩洗涤液 (30mL)、底物溶液 (10mL)、反应终止

液 (10mL)、封板覆膜 (5 张) 组成。

(2) 人血清 A β 1-42 ELISA 试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产。灵敏度: 9.38ng/mL 检测范围: 15.63-1000ng/mL 特异性: 与其类似物无明显交叉反应。重复性: 板内, 板间变异系数均 < 10.0%。该试剂盒由可拆卸酶标板 (8 孔×12 条)、冻干标准品 (2 支)、100×浓缩生物素化抗体 (120 μ L)、100×浓缩 HRP 酶结合物 (120 μ L)、标准品 & 标品稀释液 (20mL)、生物素化抗体稀释液 (14mL)、酶结合物稀释液 (14mL)、25×浓缩洗涤液 (30mL)、底物溶液 (10mL)、反应终止液 (10mL)、封板覆膜 (5 张) 组成。

4.2.3 仪器

所需仪器	仪器生产厂商
多功能酶标分析仪	芬兰雷勃 Thermo 公司
离心机	上海安亭仪器厂
漩涡混匀器	北京优晟联合科技有限公司
-80℃超低温冰箱	日本三洋公司
37℃恒温箱	江苏海门市麒麟医用仪器厂
4℃冰箱	河南新飞电器有限公司
聚丙烯样品管	北京谱朋科技有限公司
TIP 头	北京谱朋科技有限公司
一次性吸头	海门市海克拉斯实验器材有限公司
高精度移液器	德国 Eppendorf 公司
蒸汽灭菌器	山东新华医疗
干燥箱	上海精宏

4.2.4 其他耗材

双蒸水或去离子水、吸水纸、玻璃盛液容器等。

4.3 实验原理

(1) 本试剂盒采用双抗体夹心 ELISA 法。用抗人 CD146 抗体包被于酶标板上, 实验时样品或标准品中的人 CD146 会与包被抗体结合, 游离成分被洗去。依次加入生物素化的抗人 CD146 抗体和辣根过氧化物酶标记亲和素。抗人 CD146 抗体与结合在包被抗体上的人 CD146 结合、生物素与亲和素特异性结合而形成免疫复合物, 游离的成分被洗去。加入显色底物 (TMB), TMB 在辣根过氧化物酶的催化下呈现蓝色, 加终止液后变成黄色。用酶标仪在 450nm 波长处测 OD 值, CD146 水平与 OD450 值之间呈正比, 通过绘制标准曲线计算出样品中 CD146 的水平。

(2) 血清 A β 1-42 检测实验原理同上。

4.4 实验步骤

4.4.1 准备阶段

(1) 提前 20 分钟从冰箱中取出试剂盒，平衡至室温。提前一刻钟打开酶标仪预热；

(2) 洗涤液：将浓缩洗涤液用双蒸水稀释（1：25）；

(3) 标准品工作液将标准品于 10000×g 离心 1 分钟，加入标准品 & 样品稀释液 1.0mL 至冻干标准品中，旋紧管盖，静置 10 分钟，上下颠倒数次，待其充分溶解后，轻轻混匀，配成标准品工作液。然后根据需要进行倍比稀释。建议配制成以下浓度：CD146 配制成 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0 ng/mL (Aβ1-42 配制成 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63, 0 ng/mL)。倍比稀释方法：取 7 支 EP 管，每管中加入 500μL 标准品 & 样品稀释液，从 40ng/mL 标准品工作液中吸取 500μL 到其中一支 EP 管中混匀配成 20ng/mL 的标准品工作液，按此步骤往后依次吸取混匀；

(4) 生物素化抗体工作液：实验前计算实验所需用量(以 100μL/孔计算)，实际配制时应多配制 100-200μL。使用前 15 分钟，以生物素化抗体稀释液将 100×浓缩生物素化抗体稀释成 1×工作浓度。当日使用；

(5) 酶结合物工作液：实验前计算当次实验所需用量(以 100μL/孔计算)，实际配制时应多配制 100-200μL。使用前 15 分钟，以酶结合物稀释液将 100×浓缩 HRP 酶结合物稀释成 1×工作浓度。当日使用。

4.4.2 检测阶段

(1) 将标准品工作液依次加入到前两列孔中，每个浓度的工作液并列加两孔，每孔 100μL。待测样品加入到其他孔，每孔 100μL（若样本浓度高于检测范围，需用标准品 & 样品稀释液稀释后取样）。给酶标板覆膜，37℃ 孵育 90 分钟；

(2) 弃去液体，甩干，不用洗涤。每个孔中加入生物素化抗体工作液 100μL 混匀，酶标板加上覆膜，37℃ 温育 60 分钟；

(3) 甩尽孔内液体，每孔加洗涤液 350μL, 浸泡 1-2 分钟，吸去或甩掉酶标板内的液体，在厚的吸水纸上拍干。重复此洗板步骤 3 次；

(4) 每孔加酶结合物工作液 100μL，加上覆膜，37℃ 温育 30 分钟；

(5) 弃去孔内液体，甩干，洗板 5 次，方法同步骤 3；

(6) 每孔加 90μL 底物溶液（TMB），酶标板加上覆膜 37℃ 避光孵育 15 分钟左右；

(7) 每孔加终止液 50μL，终止反应；

(8) 立即用酶标仪在 450nm 波长测量各孔的光密度(OD 值)。

4.4.3 计算阶段

(1) 计算每组复孔的平均 OD 值。每个标准品的平均 OD 值减去空白孔的 OD 值作为矫正值。以标准品的 OD 值为横坐标,浓度为纵坐标,在双对数坐标纸上绘出四参数逻辑函数的标准曲线(作图时去掉空白组的值)；

(2) 若样品 OD 值低于于标准曲线下限，应适当稀释后重测。

5 统计方法

采用 SPSS20.0 进行统计分析, 其中两组计量和计数资料差异比较用 t 检验和 χ^2 检验; Spearman 法与 Pearson 法进行两指标相关性分析; Logistic 回归统计分析并寻找 PSCI 的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果与分析

(Results & Analysis)

1 缺血性脑卒中组与对照组

1.1 缺血性脑卒中组与对照组基本资料比较

表 1 缺血性脑卒中组与对照组基本资料

项目	缺血性脑卒中组	对照组	t/ χ^2	P
年龄 (岁)	65.19±11.85	57.78±10.31	-4.09	<0.01
性别 (男/女)	66/52	31/20	6.30	0.17
受教育年限 (>12 年/≤12 年)	30/88	26/25	9.56	<0.01
高血压 (有/无)	80/38	28/23	2.57	0.11
糖尿病 (有/无)	45/73	3/48	18.22	<0.01
冠心病 (有/无)	40/78	11/40	2.57	0.11
吸烟 (有/无)	42/76	34/17	13.90	<0.01
饮酒 (有/无)	54/64	12/39	7.40	<0.01

1.2 缺血性脑卒中组与对照组 MoCA 结果比较

缺血性脑卒中组 MoCA 结果 (21.91±5.17) 分, 对照组 MoCA 结果 (27.20±0.83) 分, 前者低于后者, 有统计学意义 ($t=10.79$, $P<0.01$)。

1.3 缺血性脑卒中组与对照组血清 CD146 水平比较、血清 A β 1-42 水平比较

(1) 缺血性脑卒中组血清 CD146 水平 (8.17±2.56) pg/mL, 对照组血清 CD146 水平 (7.76±1.12) pg/mL, 前者高于后者, 有统计学意义 ($t=-9.42$, $P<0.01$)。

(2) 缺血性脑卒中组血清 A β 1-42 水平 (111.17±36.11) pg/mL, 对照组血清 A β 1-42 水平 (158.02±35.99) pg/mL, 前者低于后者, 有统计学意义 ($t=74.46$, $P<0.01$)。

2 卒中后有认知障碍组与无认知障碍组

表 2 卒中后有认知障碍组与无认知障碍组资料

项目	有认知障碍组	无认知障碍组	t/ χ^2	P
	(n=64)	(n=54)		
年龄 (岁)	69.33±10.04	60.28±12.04	-4.45	<0.01
性别 (男/女)	31/33	35/19	6.37	0.75
受教育年限 (>12 年/≤12 年)	10/54	20/34	7.08	<0.01
高血压 (有/无)	39/25	41/13	3.01	0.08
糖尿病 (有/无)	22/42	23/31	0.84	0.36
冠心病 (有/无)	17/47	23/31	3.36	0.07
吸烟 (有/无)	17/47	25/29	4.98	0.03
饮酒 (有/无)	28/36	26/28	0.22	0.63
甘油三酯 (mmol/L)	1.38±0.41	1.38±0.79	0.02	0.98
总胆固醇 (mmol/L)	4.16±0.94	4.00±0.98	-0.86	0.39
低密度脂蛋白 (mmol/L)	2.57±0.78	2.44±0.83	-0.83	0.41
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.10±0.28	1.03±0.28	-1.33	0.19
同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	21.17±7.72	20.70±7.18	-0.35	0.73
尿素 (mmol/L)	5.42±1.62	5.18±1.62	-0.78	0.44
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	70.80±14.50	67.92±18.35	-0.95	0.34
血尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	272.75±77.35	270.41±78.29	-0.16	0.87
MoCA (分)	18.11±4.14	26.43±0.57	15.89	<0.01
CD146(pg/mL)	6.24±1.21	10.45±1.72	13.09	<0.01
A β 1-42(pg/mL)	94.40±37.33	127.94±34.88	64.52	<0.01

3 血清 CD146 水平与 MoCA 值、血清 A β 1-42 水平的相关性分析

表 3 血清 CD146 水平与 MoCA 值相关性

项目	CD146	MoCA
Spearman CD146	1.00	0.96
显著性		0.00
N	64	64
MoCA	0.96	1.00
显著性	0.00	
N	64	64

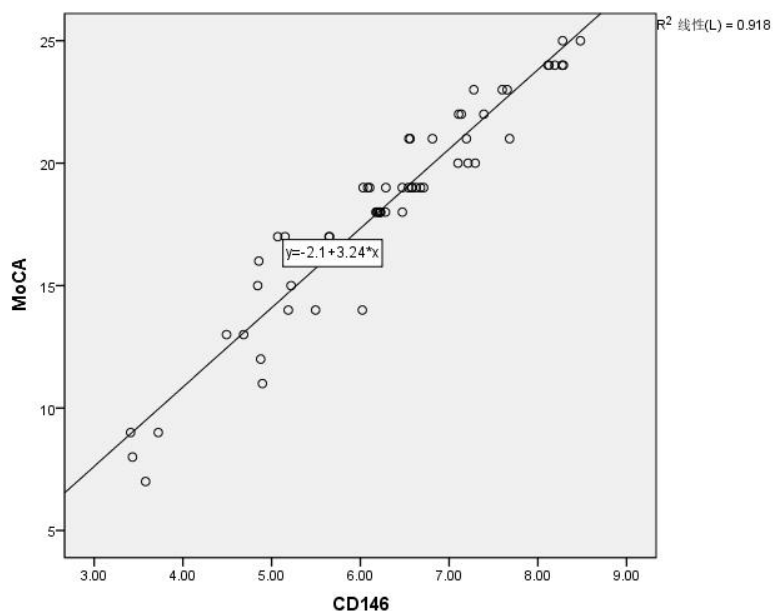


图 1 血清 CD146 水平与 MoCA 值相关性散点图

(1) 经 Spearman 相关性分析 (MoCA 值不符合正态分布) 显示: 血清 CD146 水平与 MoCA 值呈正相关 ($r=0.96$, $P<0.01$), 见表 3、图 1。

表 4 血清 CD146 水平与 Aβ1-42 水平相关性

项目	CD146	Aβ1-42
Pearson CD146	1	0.95
显著性		0.00
N	64	64
Aβ1-42	0.95	1
显著性	0.00	
N	64	64

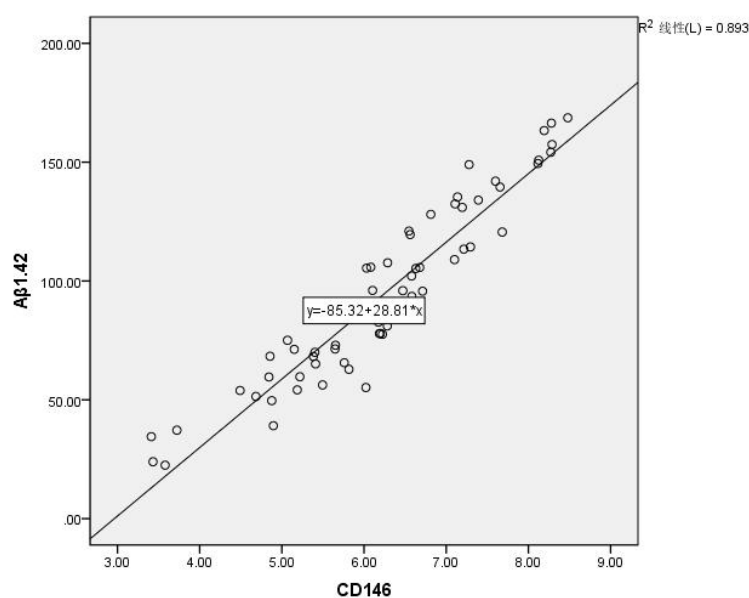


图 2 血清 CD146 水平与血清 Aβ1-42 相关性散点图

(2) 经 Pearson 相关性分析显示：血清 CD146 水平与血清 Aβ1-42 水平呈正相关 ($r = 0.95$, $P < 0.01$)，见表 4、图 2。

4 血清 CD146 水平与卒中后认知障碍的 Logistic 回归分析

表 5 Logistic 回归分析

项目	β	SE	<i>P</i>	OR	OR95%CI
受教育年限	-3.95	1.69	0.02	0.02	0.001~0.534
CD146	-3.23	0.91	<0.01	0.04	0.007~0.232

讨论

(Discussion)

缺血性脑卒中与卒中后认知障碍

本研究纳入缺血性脑卒中患者 118 例，其诊断标准符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[33]，健康对照组 51 例，对 118 例患者观察并随访三个月，使用 MoCA 测评，其中有认知障碍 64 例、无认知障碍 54 例，脑卒中后三个月 PSCI 的发病率为 54.24%。在部分欧洲国家，采用简易精神状态检查表测评显示，脑卒中后三个月发生认知功能损害的比例为 24%-39%；然而选用综合神经心理测评显示，在同类人群中脑卒中后认知功能损害的发病率高达 96%^[34]。另一项国内研究^[35]采用 MoCA、MMSE 等量表对患者进行测评显示，脑卒中后 PSCI 的总体发病率为 80.97%。可见，PSCI 的发病率存在较大差异，导致这一差异的发生可能与患者所处的地理位置、种族、诊断标准、评估标准等因素相关。由此表明了缺血性脑卒中后发生 PSCI 的风险之高，对患者的影响之重，故而对缺血性脑卒中的防治和管理显得尤为重要。

目前，缺血性脑卒中常见的临床分型有：大动脉粥样硬化型（约占 18.0%）、心脏源性栓塞（约占 10.0%）、小动脉阻塞型（约占 31.0%）以及其他原因（约占 0.3%）^[36]。其中尤以小动脉阻塞型为主，根据患者入院相关辅助检查提示与上述分型较为吻合。本研究中缺血性脑卒中组年龄在（65.19±11.85）岁，对照组年龄在（57.78±10.31）岁，前者明显大于后者，有统计学意义（ $t=-4.09$ ， $P<0.01$ ），说明随着年龄的增长发生缺血性脑卒中的概率有所增加，加之患者本身脑萎缩等神经功能的退化，以及脑部的缺血性损伤，其发生 PSCI 的风险倍增。年龄是缺血性脑卒中的影响因素且是不可控因素，由此可见，对缺血性脑卒中的可控因素（血压升高、血糖升高以及血脂异常等基础疾病）干预的重要性。本研究中缺血性脑卒中组男性 66 人，女性 52 人；对照组男性 31 人，女性 20 人，（ $t=6.30$ ， $P=0.17$ ），无统计学意义，说明男性与女性发生缺血性脑卒中无差异；缺血性脑卒中组受教育年限>12 年 30 人，≤12 年 88 人，对照组受教育年限>12 年 26 人，≤12 年 25 人，（ $t=9.56$ ， $P<0.01$ ），有统计学意义，说明受教育年限越高其发生缺血性脑卒中的概率越低，其原因可能是受教育程度越高的人，对疾病的性质了解越深刻，对自身健康水平的关注度越高，依从性也越好，对上述可控因素的重视程度也更高，故而发生缺血性脑卒中的风险较低；缺血性脑卒中组高血压患者 88 人，对照组高血压 28 人，（ $t=2.57$ ， $P=0.11$ ），无统计学意义，可能是由于本研究样本量小以及样本单一等因素所致，高血压病是可控因素之一，临床上对缺血性脑卒中后血压管理^[37-38]：患者入院后常规完善血压监测，血压波动较大且需要溶栓者可给予合理的降压处理，血压应控制在不超过 180/100mmHg。对于脑卒中伴恶性高血压患者，其血压超过 200/110mmHg 和（或）伴有其他器质性心脑血管疾病者应给予静脉泵入降压药物，平稳降压。对于缺血性脑卒中病情平稳的患者，其血压持续升高（超过 140/90mmHg）并且尚无禁忌症，可继续其发病前的降压方案平稳降压治疗。

本研究中缺血性脑卒中组糖尿病患者 45 人，对照组糖尿病 3 人，（ $t=18.22$ ， $P<0.01$ ），有统计学意义，说明糖尿病是缺血性脑卒中的影响因素，血糖波动较大所致的代谢紊乱可能引起血管病理生理改变，促进动脉硬化从而诱发缺血性脑卒中的发生。缺血性脑卒中患者发病后约有 41.0% 存在血糖升高^[39]，血糖的升高或血糖的波动较大对疾病的预后极为不利。本研究中缺血性脑卒中组吸烟者 42 人，对照组吸烟者 34 人，（ $t=13.90$ ， $P<0.01$ ）；缺血性脑卒中组饮酒者 54 人，对照组饮酒者 12 人，（ $t=7.40$ ， $P<0.01$ ），均有统计学意义，说明吸烟、饮酒是缺血性脑卒中的影响因素；缺血性脑卒中组血清 CD146 水平（ 8.17 ± 2.56 ）pg/mL，对照组血清 CD146 水平（ 7.76 ± 1.12 ）pg/mL，前者高于后者，有统计学意义（ $t=-9.42$ ， $P<0.01$ ），说明在缺血性脑卒中急性期血清 CD146 水平显著升高，其原因可能是 CD146 本身就是炎性因子，也可能是脑卒中急性期病理生理变化所致，具体情况有待进一步研讨；缺血性脑卒中组血清 A β 1-42 水平（ 111.17 ± 36.11 ）pg/mL，对照组血清 A β 1-42 水平（ 158.02 ± 35.99 ）pg/mL，前者低于后者，有统计学意义（ $t=74.46$ ， $P<0.01$ ），说明低水平血清 A β 1-42 是缺血性脑卒中的影响因素。

除针对上述可控因素的干预治疗外还应该关注缺血性脑卒中患者的一般情况：呼吸管理，患者入院后常规行相关查体，必要时进行影像学检查以便了解评估肺功能情况，测血氧饱和度并使其维持在 94.0% 以上^[40]。体温管理，患者入院后常规完善体温检测，对于体温波动较大者应积极查找感染灶，处理诱发因素。体温超过 38.5℃ 者应完善血培养、大生化等相关检测，适宜补液，合理给予口服药物降温对症处理。对于发现感染病灶的超高热患者可给予抗生素对症处理。营养管理，缺血性脑卒中发生后由于患者出现恶心、呕吐等消化道症状或者伴发吞咽障碍等并发症可引起机体组织脱水，进而导致电解质紊乱引发内环境失衡，出现营养不良，最终影响缺血性脑卒中后各种机体功能的恢复^[41]。对于较长一段时间不能经口腔进食的患者，应隔期复查肝肾功+电解质等相关检查，可考虑行胃造口或深静脉置管行胃肠外营养。

综上所述，年龄、受教育年限、糖尿病、吸烟、饮酒是缺血性脑卒中的影响因素；血清 CD146 在缺血性脑卒中的急性期显著升高；低水平血清 A β 1-42 是缺血性脑卒中的影响因素；对可控因素给予合理有效的干预，是防止 PSCI 发生的关键。

卒中后认知障碍的相关因素

PSCI 常见于运动功能缺失、感觉功能异常、言语及视听觉功能缺损和大脑皮质区功能损害等为特征的临床表现。临床分型有卒中后认知障碍非痴呆（Post-stroke cognitive impairment no dementia, PSCI-ND）型和 PSD^[42]型。由于本研究时间节点为三个月，故而对 118 例缺血性脑卒中患者根据 MoCA 结果分为有认知障碍组和无认知障碍组。对于年龄这一不可控因素，本研究中有认知障碍组年龄在（ 69.33 ± 10.04 ）岁，无认知障碍组年龄在（ 60.28 ± 12.04 ）岁，前者大于后者，有统计学意义（ $t=-4.45$ ， $P<0.01$ ），说明年龄是 PSCI 的影响因素，缺血性卒中患者的年龄越高其发生 PSCI 的几率越大；有认知障碍组中受教育年限 >12 年 10 人，≤12 年 54 人，无认知障碍组受教育年限 >12 年 20

人, ≤ 12 年 34 人, ($t=7.08$, $P<0.01$), 有统计学意义, 说明受教育年限越低, 发生 PSCI 的几率越高, 其原因可能为神经突触的变化和海马区结构与性质的变化相关。Logistic 回归统计分析: 受教育年限 ($OR=0.02$, $P<0.05$) 与 PSCI 存在回归关系, 显示受教育年限是 PSCI 的独立危险因素之一; 有认知障碍组 MoCA 结果 (18.11 ± 4.14) 分, 无认知障碍组 MoCA 结果 (26.43 ± 0.57) 分, 前者低于后者, 有统计学意义 ($t=15.89$, $P<0.01$), 具体到分项上, 有认知障碍组在视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向方面的评分结果上均低于无认知障碍组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 说明了 PSCI 的损害范围广泛, 患者的认知功能各领域均有所下降。

有研究报道, PSCI 的高危致病因素有: “三高” (高血压、血糖升高以及高脂血症)、器质性心血管疾病 (冠心病、心梗、心衰等)、吸烟、酗酒、熬夜以及饮食不当等^[43-44]。本研究中, 冠心病 ($t=3.36$, $P=0.07$) 可能是 PSCI 的影响因素; 吸烟 ($t=4.98$, $P=0.03$) 是 PSCI 的影响因素; 有认知障碍组高血压 39 人, 无认知障碍组高血压 41 人, 无统计学意义 ($t=3.01$, $P=0.08$)。一项根据人群为基础的研究^[45]Rotterdam 总共纳入了约 6400 例年龄在 55 岁以上的受试者, 研究结果显示正规实施降压治疗且使血压管控平稳的受试者相对于未接受正规治疗且血压波动较大的受试者, 发生认知障碍的风险性下降了约 1/3。一项源自欧洲的研究^[46]总共纳入了约 3100 例年龄在 60 岁以上的高血压受试者, 观察并随访两年后结果显示尼群地平片治疗组认知障碍的发生率下降了约 54.0%。另一项针对老年性高血压病患者认知测评的研究^[47-48] (HYpertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment, HYVET-COG) 总共纳入了约 3300 例老年性高血压病患者和一个包含了四项随机对照试验的 Meta 分析总共纳入了约 15900 例高血压病患者, 上述结果都显示了合理的降压治疗且使血压管控平稳可预防认知障碍, 其最主要的原因就是预防了缺血性脑卒中的发生。本研究中, 有认知障碍组糖尿病患者 22 人, 无认知障碍组糖尿病 23 人, ($t=0.84$, $P=0.36$), 无统计学意义, 血糖控制欠佳 (波动较大) 可能会加重 PSCI 患者的病情, 延长患者的住院时间, 影响患者的预后^[42]。一项针对 1 型糖尿病患者的研究^[49], 其年龄在 13 岁至 18 岁之间, 观察并随访十二年, 结果显示有效的控制血糖可减少或避免对认知功能的损害。另一项针对 2 型糖尿病患者的研究^[50], 其结果显示合理平稳的管控血糖能有效的降低缺血性脑卒中的发生率和死亡率, 防止高血糖对认知功能的进一步损害。与此同时, 合理、严格的调控血脂, 嘱患者低盐低脂、清淡饮食, 适宜减轻体重对 PSCI 有积极作用。

综上所述, 年龄、受教育年限、吸烟是 PSCI 的影响因素, 其中受教育年限是 PSCI 的独立危险因素之一; PSCI 发生后患者的认知功能各领域均有所下降; 冠心病可能是 PSCI 的影响因素; 再一次强调了对可控因素 (高血压、糖尿病) 给予合理有效干预的重要性。

血清 CD146 与卒中后认知障碍

临床上针对 PSCI 的治疗原则是早筛查、早发现, 早诊断、早干预, 重视预防, 防治结合^[51]。相关干预治疗措施包括了原有基础疾病管控、PSCI 相关药物使用以及认知

功能康复训练等。PSCI 的临床筛查^[42]流程：当脑卒中事件发生后，应从患者的现病史、既往史、相关辅助检查以及认知功能量表筛查等方面给予认知功能的综合评估。在医师进行综合评估的过程中如筛查出认知功能障碍者，应即刻嘱患者进行日常生活能力（Activities of daily living, ADL）的检测，有严重的 ADL 受限则考虑为可能 PSD；有认知功能障碍者需进一步完善 ADL，有 ADL 受限者考虑为可能 PSD，ADL 未下降者则考虑为可能 PSCIND。目前临床上用于 PSCI 的评估量表^[52]有单项量表和综合量表两大类。其中第一类（单项），针对 PSCI 患者常出现记忆、执行能力，言语表达、视空间能力，注意、推理逻辑能力障碍等临床表现，其筛查量表各有所不同，如：12 词中文版费城词语学习、画表作业测试、Wisconsin 卡片分类测验、韦氏智力测验(标记性、相似性、排列分测验)等。第二类（综合），此种量表可给予 PSCI 患者诸多领域的综合性系统性评估，是现如今临床医务人员使用较多的一类量表。如：MoCA、MMSE 及 ADL 等。

以上所述内容都阐述了对 PSCI 早期诊断、评估和治疗干预的重要性。以上筛查流程较为繁琐、复杂，对患者的依从性要求较高，外界干扰因素较多，其结果的准确性欠佳；仅仅使用上述量表的筛查作为 PSCI 的诊断依据，其证据较为单薄，且量表测试中概率事件较多，其可信度不言而喻。因此，寻找缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标记物有着重要的临床价值。

本研究中，无认知障碍组血清 CD146 水平为 (10.45 ± 1.72) pg/mL 高于有认知障碍组 (6.24 ± 1.21) pg/mL， $(t=13.09, P<0.01)$ ，有统计学意义，说明血清 CD146 与缺血性脑卒中后认知障碍存在着密切的关系。Logistic 回归统计分析：血清 A β 1-42 水平(OR = 0.78, $P=0.08$)与缺血性卒中后认知障碍不存在回归关系；血清 CD146 水平 (OR = 0.040, $P<0.01$)与缺血性卒中后认知障碍存在回归关系，表明低水平的血清 CD146 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素。Spearman 相关性分析显示血清 CD146 水平与 MoCA 值呈正相关 ($r=0.96, P<0.01$)，表明了血清 CD146 水平越低，认知功能损害越严重。与此同时，CD146 参与细胞突起和细胞迁移过程需要 WNT-5A-CD146 轴的调节控制^[53]，要维持此轴调节的平衡需要 WNT-5A 信号通路的启动，而 A β 神经毒性的实施，需要 WNT-5A 的参与从而上调 WNT-5A 信号诱发引起 AD 脑中的神经变性或细胞死亡的炎症反应^[14]。因此，CD146 参与细胞迁移的过程可以抑制 A β 诱导神经毒性实施的过程，进而表明 CD146 对神经功能的维护和认知功能的改善起到了积极作用。本研究中，有认知障碍组血清 A β 1-42 水平 (94.40 ± 37.33) pg/mL 较无认知障碍组 (127.94 ± 34.88) pg/mL 及对照组 (158.02 ± 35.99) pg/mL 显著降低 ($t=74.461, P<0.01$)，验证了低水平血清 A β 1-42 是缺血性卒中后认知障碍的影响因素。行 Pearson 相关性分析显示血清 CD146 水平与血清 A β 1-42 水平呈正相关 ($r=0.95, P<0.01$)，佐证了低水平血清 CD146 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素。

综上所述，血清 CD146 与 PSCI 的病情变化息息相关，可反应 PSCI 患者的认知功能水平，通过研究表明了血清 CD146 可作为缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标

记物。

研究不足

本研究不足之处是横断研究，没有进行多个时间节点、疾病发展过程方面的纵向对比；其次，本研究所选样本量小、样本单一，血清 CD146 对于卒中后认知障碍的评价结果尚需要扩大样本量进一步探讨，以便获得更为准确的结果。本研究实验应用技术方法为酶联免疫吸附法（ELISA），存在一定的误差可能，所选标本为静脉血清，对于脑脊液等中枢位置 CD146 水平未进行比较研究，尚需要提高实验技术方法综合论证上述结果。

结论

(Conclusion)

1 低水平血清 CD146 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素；研究提示对高血压、糖尿病等可控因素干预的重要性。

2 血清 CD146 水平与 MoCA 值、血清 A β 1-42 水平呈正相关，表明血清 CD146 水平越低，认知功能损害越严重。

3 血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的病情变化相关，可反应缺血性卒中后认知障碍患者的认知功能水平，通过研究表明血清 CD146 可作为缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标记物。

参考文献

(References)

- [1] Nath R P, Charu G, Dinesh C. Cognitive Impairment After Stroke[J]. Cureus, 2015, 7(9):345.
- [2] 解恒革. 认知损害应成为卒中后综合管理的重点[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(2):9-9.
- [3] Manuel M, Pratt T, Liu M, et al. Overexpression of Pax6 results in microphthalmia, retinal dysplasia and defective retinal ganglion cell axon guidance[J]. BMC Developmental Biology, 2008, 8(1):59.
- [4] Giger R J, Nd H E, Tuszynski M H. Guidance molecules in axon regeneration.[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2010, 2(7):a001867.
- [5] He X, Michael K, Ding C, et al. Promotion of Spinal Cord Regeneration by Neural Stem Cell-Secreted Trimerized Cell Adhesion Molecule L1[J]. Plos One, 2012, 7(9):e46223.
- [6] Dahme M, Bartsch U, Martini R, et al. Disruption of the mouse L1 gene leads to malformations of the nervous system.[J]. Nature Genetics, 1997, 17(3):346-349.
- [7] Demyanenko G P, Tsai A Y, Maness P F. Abnormalities in neuronal process extension, hippocampal development, and the ventricular system of L1 knockout mice.[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience, 1999, 19(12):4907.
- [8] Bardin N , George F , Mutin M , et al. S-Endo 1, a pan -endothelial monoclonal antibody recognizing a novel human endothelial antigen .Tissue Antigens, 1996, 48(5):531 -539.
- [9] Nishita M, Enomoto M, Yamagata K, et al. Cell/tissue-tropic functions of Wnt5a signaling in normal and cancer cells[J]. Trends in Cell Biology, 2010, 20(6):346.
- [10] Woldt E, Terrand J, Mliha M, et al. (2012) The nuclear hormone receptor PPARgamma counteracts vascular calcification by inhibiting Wnt5a signalling in vascular smooth muscle cells. Nat Commun 3:1077.
- [11] McNeill H, Woodgett J R. When pathways collide: collaboration and connivance among signalling proteins in development.[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2010, 11(6):404.
- [12] Luo Y, Zheng C, Zhang J, et al. (2012) Recognition of CD146 as an ERM-binding protein offers novel mechanisms for melanoma cell migration. Oncogene 31:306–321.
- [13] Ye Z, Zhang C, Tu T, et al. (2013) Wnt5a uses CD146 as a receptor to regulate cell motility and convergent extension. Nat Commun 4:2803.
- [14] Li B, Zhong L, Yang X, et al. WNT5A Signaling Contributes to A β -Induced Neuroinflammation and Neurotoxicity[J]. Plos One, 2011, 6(8):e22920.
- [15] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.[J]. Science, 2002, 297(5580):353-356.

- [16] Inestrosa N C, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11(2):77-86.
- [17] Hartmann D, Tournoy J, Saftig P, et al. Implication of APP secretases in notch signaling[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2001, 17(2):171-181.
- [18] Toledo E M, Inestrosa N C. Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP^{swe}/PSEN1^{ΔE9} mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3):272-285.
- [19] Magdesian M H, Carvalho M M, Mendes F A, et al. Amyloid-beta binds to the extracellular cysteine-rich domain of Frizzled and inhibits Wnt/beta-catenin signaling.[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(14):9359-68.
- [20] Toledo E M, Inestrosa N C. Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP^{swe}/PSEN1^{ΔE9} mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3):272-285.
- [21] Cerpa W, Farías G G, Godoy J A, et al. Wnt-5a occludes Aβ oligomer-induced depression of glutamatergic transmission in hippocampal neurons[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2010, 5(1):1-13.
- [22] Schrage A, Loddenkemper C, Erben U, et al. Murine CD146 is widely expressed on endothelial cells and is recognized by the monoclonal antibody ME-9F1. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(4):441-451.
- [23] Eiichi T, Keiko K, Yasuhiro T, et al. Gicerin/CD146 is involved in neurite extension of NGF-treated PC12 cells.[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2005, 204(2):632-637.
- [24] 李巍, 姜立刚, 徐忠信, 等. 实验性血管性痴呆小鼠中枢神经系统细胞凋亡与迟发性神经元坏死[J]. *中国组织工程研究*, 2005, 9(28):133-135.
- [25] Burgess N, Maguire E, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory[J]. *Neuron*, 2002, 35(4):625-641.
- [26] Tu T, Gao Q, Luo Y, et al. CD146 Deletion in the Nervous System Impairs Appetite, Locomotor Activity and Spatial Learning in Mice. Skoulakis EM, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e74124.
- [27] Ryan T J, Roy D S, Pignatelli M, et al. Engram Cells Retain Memory Under Retrograde Amnesia[J]. *Science*, 2015, 348(6238):1007.
- [28] Roy D S, Arons A, Mitchell T I, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2016, 531(7595):508-512.
- [29] Fu AK, Hung KW, Yuen MY, et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19):E2705.

- [30] 郑国俊, 梁晓艳, 兰丽梅. "三位一体"脑卒中社区康复模式及其效果的研究[J]. 吉林医学, 2013, 34(23):4652-4653.
- [31] 肖文焕, 李金, 张晓斌,等. 胶质源性神经营养因子和精神分裂症相关性的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015(2):113-116.
- [32] 李萌,王宏,王茂松. 血清 A β 1-42 浓度与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究[J]. 中国现代医药杂志,2016,18(01):9-12.
- [33] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4):246-257.
- [34] Sun J H, Tan L, Yu J T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management.[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(8):80.
- [35] Qu Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study.[J]. Plos One, 2015, 10(4):e0122864.
- [36] Smith E E, Saposnik G, Biessels G J, et al. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48(2):e44.
- [37] He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial.[J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2014, 311(5):479.
- [38] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient isehemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke. 2014, 45(7): 2160-2236.
- [39] Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial[J]. Stroke, 2008, 39(10):2749-2755.
- [40] Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese classification of cerebrovascular diseases (2015). Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2017, 50:168-171 [.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.中国脑血管疾病分类 2015.中华神经科杂志, 2017, 50:168-171.] .
- [41] Roberge C, Tran M, Massoud C, et al. Quality of life and home enteral tube feeding: a French prospective study in patients with head and neck or oesophageal cancer[J]. British Journal of Cancer, 2000, 82(2):263-269.
- [42] 董强, 郭起浩, 罗本燕,等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6).
- [43] 程颜梅, 刘伟, 孔会铎. 脑卒中后认知功能障碍的危险因素[J]. 医学信息, 2014(12).
- [44] Alqazzaz N K, Ali S H, Ahmad S A, et al. Cognitive impairment and memory

- dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment.[J].
Neuropsychiatric Disease & Treatment, 2014, 10(default):1677.
- [45] In'T V B A, Ruitenber g A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study.[J]. Neurobiology of Aging, 2001, 22(3):407-412.
- [46] Slovick D, Staessen J A, Bert P, et al. (on behalf of the Syst-Eur Investigators). Nitrendipine in older patients with isolated systolic hypertension: second progress report on the SYST-EUR trial[J]. Journal of Human Hypertension, 1993, 7:411-412.
- [47] Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7: 683-689.
- [48]Mcguinness B, Todd S, Passmore A P, et al. Systematic review: blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia[J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2008, 79(1):4.
- [49] Musen G, Jacobson A M, Ryan C M, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10):1933.
- [50] de Galan B E, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial[J]. Diabetologia, 2009, 52(11):2328.
- [51] Román G C. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis.[J]. Cerebrovascular Diseases, 2005, 20(Suppl.2):91-100.
- [52] 郭起浩, 洪震. 神经心理评估.第 2 版[M]. 上海科学技术出版社, 2016.
- [53] Kumawat K, Gosens R. WNT-5A: signaling and functions in health and disease.[J]. Cellular & Molecular Life Sciences, 2016, 73(3):567.

文献综述

(Literature Review)

认知障碍进展

摘要 血管性认知障碍 (Vascular cognitive impairment, VCI) 导致患者容易发生大、小动脉重塑, 从而解释血管性脑损伤的发生。当考虑血管或代谢危险因素对认知和血管负荷与神经退行性病变如 AD 相关病理学之间的相互作用时, 这种情况更为复杂^[1,2]。Frailty 综合征也可能是导致这种复杂性的原因之一^[3]。在血管情况下认知下降的表现方面存在很大的变异性, 并且当没有明显或急性症状时经常观察到诊断的延迟。发生诸如卒中等急性事件为遵循认知功能和从预防或治疗角度早期检测 VCI 提供了独特的机会。本文针对各种脑血管疾病所致认知障碍的机理进行简要梳理, 对认知障碍的治疗策略及进展做了综述。

关键词 认知障碍; 研究方向; 管理策略

尽管存在最初的急性事件, 但 VCI 和 PSCI 仍然是神经退行性疾病的病态动力学状态, 因为血管和退行性病变的发展是导致认知能力下降的原因^[4]。前驱阶段可能由血管或代谢期代表危险因素诱发隐形脑损伤或 Frailty 综合征, 最近被认为是 VaD 的前驱^[5]。就治疗而言, 研究主要集中在血管病变的急性期而非其进展期, 然而主要问题仍然与重叠的血管和退行性因素的组合相关, 尽管表现出独特的病理生理机制^[6]。疾病改善策略被定义为旨在改变疾病自然病程的治疗方法, 主要适用于慢性疾病。在神经疾病领域, 涉及这些病症的机制是多重的, 并且治疗选择不限于单一的神经保护, 而是集成在多模式方法中, 包括抗炎、抗氧化或血管机制等^[7,8]。PSCI 和 VCI 在首发症状逐渐出现之前或在诸如卒中之类的急性事件之后具有临床前征兆。PSCI 和 VCI 也类似于神经炎性疾病, 表现出以其间歇性形式的特异性将急性发作的发生与逐渐演变为功能缺陷, 特别是与运动和认知表现相关联的神经炎性疾病。因此, 自然临床病史表明疾病缓解作用的概念适用于 PSCI 和 VCI。此外, 特别是在老年患者中, VCI 或 PSCI 很少是单一发病的, 常与 AD 型病变相伴随, 这些病变有助于疾病进展并证明其改善策略^[6]。

抗淀粉样蛋白治疗 (γ -分泌酶抑制剂, 单克隆抗体) 已被认为是最佳的疾病治疗用药, 尽管淀粉样蛋白与认知障碍的发生尚未得到很好的确立^[9]。在一些失败的临床试验之后, 淀粉样蛋白的作用正在被重新考量, 尽管其作为治疗靶标的可行性已经成为共识; 甚至 γ -分泌酶抑制剂导致更快的认知和功能下降, 这可能是由于该酶参与其他生物化学途径, 如缺口信号传导^[10]。抗 $A\beta$ 免疫疗法仍在轻度至中度 AD 中进行试验。但是, 正电子发射断层摄影技术研究^[11]表明, 淀粉样蛋白沉积大多发生在 AD 痴呆症阶段之前, 并且一旦出现明显的痴呆症就会达到高峰。因此, 有部分学者认为 $A\beta$ 是正确的治疗靶点, 但忽略了该疾病痴呆阶段的治疗关键期。此外, 在一项涉及两百例主要诊断为 AD 的患者的尸检试验中^[12]发现了类似比率的稀疏或缺乏淀粉样斑块的患者。PSCI 和 VCI

的多因素发病机制需要考虑药物组合或多模式药物来改变疾病的进程，以及寻找针对不同细胞或分子途径的选择性配体。

认知领域研究方向的着眼点与关注点

大约 1/10 的患者在第一次卒中发生前有痴呆症，第一次卒中后会有 1/10 的患者出现新的痴呆症，并且在短期卒中复发后有超过 1/3 的患者出现痴呆症^[13]。通过与 PSCI 或 VCI 发生有关的几种基因多态性已经鉴定了遗传易感性，特别是载脂蛋白 E 的多态性^[14]。

关于脑卒中后痴呆机制和预测因素的动物实验研究可能为脑卒中提供关键因素预防和改善疾病的措施。已经开发了许多动物模型来确定一些作用机制，包括了长期随访大脑中动脉闭塞等。最近的评论强调了不同的作用 VCI 的动物模型得出结论，没有任何模型能够完全复制 VCI 谱系的临床研究和病理基础研究。此外，模型模拟损伤而非认知衰退，在随访时间方面存在主要限制。应该在几种模型中对新方法进行药理学研究测试，以在转换成临床推荐之前带来更有说服力的结果。基于国际联盟（Strokog）正在共享脑卒中患者队列研究中生物标志物（遗传、生物、神经影像）的数据，并进行长期随访以评估认知演变^[15]。例如，影响脑卒中后痴呆的因素研究和脑卒中后痴呆的决定因素，研究着眼于生物标志物（神经影像学、生物或遗传标志物、内皮功能衍生因子）以及血管和神经退行性机制之间的相互作用，强调二级预防治疗的影响^[16]。

卒中和认知障碍之间的关系仍然复杂，如：在认知功能方面，脑血管损伤（梗塞或出血）可以通过其在损伤区域中的位置自身出现症状；先前隐性的血管病变（脑白质疏松症、Binswanger 白质脑病、微量出血、无症状梗塞、无症状出血、脑萎缩）可能通过累积效应或失相连接导致认知障碍的加重；通过缺氧机制加速预先存在的退行性病变的进展；内皮功能障碍和血脑屏障破坏；和诱导神经炎症^[17]。更好地了解功能失调的神经血管单元所涉及的细胞和分子过程可能导致对 PSCI 和 VCI 的过程。正如神经炎症的延续和持续存在，可能与已有的 AD 病理发生相互作用并加速神经退行性病变所提示的，抗炎策略正受到越来越多的关注^[18]。神经血管解耦联还负责脑供氧和血管反应性的紊乱，以响应神经元代谢提供足够的血流^[19]。神经激素通路，大脑可塑性或神经营养因子离子的变化通道和线粒体功能障碍均已在 PSCI 中观察到^[20]。由于血管或代谢因素调节与 AD 相关的淀粉样蛋白或 tau 蛋白级联，卒中也能够与神经退行性通路的特定病理生理学相互作用^[21]。相反，与 VCI 共存的淀粉样蛋白病变与更严重的认知功能障碍相关^[22]。认知功能恶化还与神经传递途径的损伤有关，特别是胆碱能或谷氨酸传递。需要更多的基础研究和临床研究来更好地表征导致 PSCI 和 VCI 中神经元损伤的所有分子机制以及旨在开发具有多效化合物或多模式组合的疾病缓解疗法的药理学靶向，靶向：如内皮功能和血液-大脑屏障；神经元死亡；大脑可塑性和代偿性机制；或与退行性疾病有关的蛋白错误折叠等。

药物治疗方向

正如针对卒中后神经保护药物治疗的悠久历史和 AD 新化合物开发失败所证明的那样,寻找新药仍然具有挑战性,从而解释正在进行的研究,以寻找目前正在使用的药物的附加特性或开发现有药物的新适应症,并与 PSCI 或 VCI 的相关目标进行拟合^[23]。如果评估药物用于与 PSCI 或 VCI 密切相关的疾病或风险因素,那么药物重新使用策略会更加成功。在这方面,通过与疾病缓解作用相关的其他机制,药物对治疗认知或行为症状的关注也可能是有意义的。除了药理学选择,膳食补充剂也可以考虑在这方面,如果他们针对一个或多个相关途径,例如, ω -3^[24]。

目前可用的缓解症状药物是令人满意的,因为在对照临床试验中的基于证据的数据证明了乙酰胆碱酯酶抑制剂和美金刚改善了患者某些日常生活的认知,行为和活动^[25]。与安慰剂相比,美金刚具有较低副作用的证据,但耐受性良好,改善了相应功能,并减少了治疗患者的护理依赖^[26]。乙酰胆碱酯酶抑制剂或美金刚应参加多模式研究,特别是因为他们已经被实验证明了对某些细胞和细胞的特定药理作用分子途径涉及 PSCI 或 VCI^[27]。这同样适用于抗抑郁药和 ω -3 脂肪酸,两者都可以影响情绪和大脑可塑性,或者神经营养因子^[28]。

肥胖、代谢综合征、缺乏运动、高血压、高胆固醇血症和其他血管危险因素与认知衰退和痴呆有关。糖尿病伴发卒中的患者和痴呆之间的关系也是众所周知的^[29]。与一般人群相比,T2DM 患者的痴呆风险增加 1.5-2.5 倍,到现如今,10-15 例痴呆患者中有一例可归因于 T2DM^[30]。在细胞水平,T2DM 与线粒体功能障碍,内质网应激,炎症增加和能量代谢改变有关。抗糖尿病药物作用于血糖升高及血糖波动较大,血脂异常(高胆固醇血症、高甘油三酯血症、低密度脂蛋白升高等)和胰岛素抵抗,并对组织炎症有抗炎作用。许多抗糖尿病药物,如二甲双胍,噻唑烷二酮类和靶向胰高血糖素样肽-1 受体的化合物能够影响脑代谢,神经炎症和细胞再生。调节和管控血脂的药物在临床中仍然存在着争议,即使他汀类和贝特类药物已经表现出抗感染,抗氧化和内皮特性以及通过干细胞内源性动员或 AD 相关的淀粉样蛋白级联调节脑可塑性的能力^[31]。药物流行病学数据还表明,抗高血压药物的使用与预防或延迟痴呆发生相关,尽管以证据为基础的示范仍然限于几个老的临床试验。几种药物的组合可以产生更高的效果,其中卒中或血管病变的病因学反应的变异性。已被证明在脑内发挥多效性^[32]。用于血管或代谢危险因素治疗的药物分析可能有助于选择主要用于卒中后二级预防的更有趣的分子。

越来越多的证据表明,脑神经营养支持中的改变,特别是脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)表达和信号传导可能导致神经变性。事实上,“修改疗法”的一个有前景的策略可能与使用特定的神经营养因子以及它们通过抗抑郁药或 ω -3 脂肪酸药物的调节作用有关^[33,34]。如,脑活素是具有神经营养活性的肽制剂,在不同的体外和体内模型中被证明^[35]。VaD 的大型多中心双盲安慰剂对照研究的结果证明该药显著改善了 VaD 患者的临床结局。Cochrane 评价指出脑活素可能对轻度至中重度 VaD 老年患者的认知功能和全身功能均有积极作用^[36]。Actovegin 是一种含有超过两百种生物活性成分的小牛血液脱蛋白超滤

液，具有一系列多效性神经保护和代谢作用^[37]；在短暂性全脑缺血大鼠模型中的研究发现它改善了空间学习和记忆^[38]。研究表明，爱维治（2000mg，静脉注射，每天 1200mg，持续给药 6 个月），改善了 PSCI 患者与安慰剂相比的认知结局^[39-40]。银杏叶提取物有促进海马神经发育和可塑性，并通过降低血液粘度来增强脑血流量^[41, 42]。这种与安全性相关的多因素药效学曲线以及痴呆临床研究中的一些症状益处^[43]可能为进一步临床试验中需要研究的可能的疾病缓解潜力提供有希望的信号。

非药物治疗

重复经颅磁刺激（Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）和经颅直流电刺激（Transcranial direct current stimulation, tDCS）是非侵入性和无痛性的脑刺激技术，不仅能够探索皮质电路和相关的神经化学途径以减轻疾病，而且能够诱导具有潜在治疗效果的皮质可塑性康复目的^[44]。一些研究虽然在方法上是多种多样的，并且大部分都是设计中的操作细则已经表明刺激的具体范例可能改善认知表现，因此可能成为常规的替代精神病性痴呆症的药物治疗^[45]。在 AD 中，这些效应可能通过支持残余能力的代偿机制介导^[46]，并且通过根据假定的神经生理学标志物选择患者可以使效果最大化。虽然知之甚少，但类似的可塑性现象在 VaD 中被引用^[47]。左侧背外侧前额叶皮质的高频 rTMS 改善了皮质下缺血性血管疾病患者的执行能力方面的表现，其作用被假设为由于中脑中的多巴胺能神经元和脑干中的去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经元的间接活化^[48]。最近，这些技术对认知能力的恢复作用已在小鼠 VaD 模型中观察到，可能是通过神经营养因子释放和诱导海马 NMDA 介导的突触可塑性^[49]。总之，初步结果显示 rTMS 和 tDCS 可以诱导对特定认知领域和神经精神表现的有益作用，尽管数据有限且其临床意义需要进一步验证。

应该考虑从传统中华医学药物中发现替代的非药物治疗策略。一项系统评价测试了中草药作为辅助治疗的兴趣，尽管一些数据表明这种方法可以改善认知功能障碍并提高 VCI 患者的即时反应和生活质量，但方法学质量的局限性对提高临床研究的设计提出了警示^[50]。最近的一项荟萃分析也表明了针灸的潜在效应^[51]。

考虑到 VaD 可能与卒中病史有关，并伴有残余运动功能，感知觉和认知缺陷，患者还应该有机会接受多学科的神经营养治疗。此外，物理治疗（Physiotherapy, PT）和 OT 应基于最新的证据，并考虑认知问题对行走能力，跌倒和日常功能的影响^[52]。身体活动可能对老年人的认知功能和 ADL 具有显著的改善作用^[53]。不同类型的个体和群体躯体运动干预，例如步行，步态和平衡训练，耐力训练和有氧训练，一直有希望延缓认知衰退的进展，并改善身心健康^[54]。然而，锻炼日程应该根据患者的喜好并根据其能力进行调整。来自 neurorobotics 和 exergaming 视频游戏技术的新兴证据也提供了令人鼓舞的结果，尤其是因为它们增强了患者对康复干预的兴趣。Accelerometers 正在成为一种重要的身体评估方法，因为它们可以在现实生活中使用。

最近来自帕金森病和健康老龄化人群研究的证据表明，参与非运动身体活动（包括

参与任何有意义的职业)也可能对功能表现有独立影响^[55]。VaD 通常会导致 ADL 表现受损,这是 OT 干预过程的一个重点,因此 VaD 患者日常训练通常被称为 OT。在 OT 过程中,日常生活活动、患者生活角色、个人爱好以及社交、娱乐和休闲活动被激起^[56]。VaD 患者有效表现的潜在推理可以基于人-环境-职业模型,依赖于人,环境和职业之间的适合程度。职业挑战发生在一个人的能力,所选职业的要求,环境支持和障碍之间不一致时^[57]。基于对实际职业表现的观察,评估结果已被证明是衡量患者恢复独立生活能力的一个更好的指标,而不仅仅是评估单独的损伤水平(比如评估执行功能,失用和其他功能)^[58]。此外,已经表明 OT 加强了痴呆症患者的日常功能并减轻了痴呆症的负担,尽管患者的学习能力有限^[59]。此外,据报道痴呆症患者与其护理人员之间的关系程度是痴呆患者是否会留在社区或需要进入机构进行护理的重要预测因素^[60]。为了增厚幸福感,患者的选择将得到促进和鼓励,并引入新的爱好,与个人的生活环境相关。休闲活动的例子可能包括园艺疗法,定期社交娱乐活动,太极,音乐疗法和艺术疗法。但是,其有效性需进一步证实。总之,PSCI 和 VCI 患者可能受益于药物和非药物治疗(包括 rTMS, tDCS, 认知训练,运动和非运动性体力活动训练)之间的密切配合,以根据功能需求和预防或治疗的变化引入适当的支持。有效的多模式干预过程可以改善,维持甚至延缓 PSCI 或 VCI 患者整体功能下降的表现。日常职业评估应进一步发展,以提供有关日常生活活动缺陷的详细信息,从而改善治疗干预措施。

展望

在不久的将来,主要的挑战将是在 PSCI 或 VCI 中单独或与药物或非药理学方法联合开发新药或重新使用药物的方法。这个挑战的关键步骤将发生在 Go / No Go 决定继续进入第三阶段之前的临床前或临床早期阶段。在此阶段,应使用矩阵方法,包括多种动物模型,健康志愿者和分层患者人口,通过不同的临床,神经生理学或成像生物标志物具有多种评估来源。关于临床试验失败类型的具体概述可以在世界生物精神病学协会联合会关于痴呆治疗的指南中找到,重点在于可预防的失败^[61]。在这方面,一组研究人员最近发表了一项指导方针,以支持研究人员开展研究设计;他们已经确定了几个需要解决的问题,即澄清研究问题,选择适当的研究参与,实践效果,可靠性和不等时间尺度,确定时间尺度,认知严重程度的非线性发展症状,时间变化的暴露和混淆,以及错误的发现和过度拟合^[62]。

测试策略的选择应由具有相关组合的病理生理学目标驱动,以发挥多效和多模态效应。对于荟萃分析和评论,Rosenthal 和 De Matteo ^[63]概述了优点和缺点。此外,应该记住,同行评审制度并不总能保证科学的卓越性^[64]。此外,为了证明研究的细节,评论和元分析并不总是有用的。

对于 PSCI 或 VCI 的药物和非药物治疗都需要有效的研究设计,方法是定义基本的方法学问题,例如应该用于测量最终变化的工具,要调查的参与者的数量,要使用的统计检验,并确定纳入和排除标准。此外,还应该解决实验设计问题;标准设计是一项随

机, 双盲, 安慰剂对照研究, 旨在证明至少有一种症状得到改善, 但这并不总是被认为是最好的解决方案, 特别是因为疾病的自然病史或伦理方面的原因^[65]。对这个问题的回答可能来自统计学, 计算治疗所需的数量^[66]或结果的真实可靠性。VaD 研究比其他大多数痴呆的研究具有更高的方法学缺陷潜力, 因为 VaD 的病因和病程都是异质性的, 这种异质性意味着需要开发临床, 生物, 功能和病变生物标志物来鉴定相关和同源的患者群, 以期在临床试验中获得更准确的预测诊断和分层。这种异质性也解释了需要使用多种动物模型, 因为只有一种模型不能模拟整个临床谱系。

磁共振成像(结构和功能, 弥散加强成像), 脑电图和神经生理学标志物的生物标志物的整合可能是改善早期药物开发评估的最佳方法。总体而言, 这些生物标志物对神经退化和血管变化过程都很敏感, 从而允许在血管损伤的情况下更精确地评估脑功能, 其中认知评估在很大程度上是非特定性的。在这方面, 脑电图制图和多模态分析以及脑节律的来源可能是探索缺氧和血管病变引起动物模型和患者变化的可行方法。

参考文献

- [1] Korczyn AD. The complex nosological concept of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:3-6.
- [2] Akinyemi RO, Mukaetova-Ladinska EB, Attems J, Ihara M, Kalaria RN. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10:642-53.
- [3] Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Maggi S, Imbimbo BP, Galluzzo L, Baldereschi M, Gandin C, Di Carlo A, Inzitari D, Crepaldi G, Pilotto A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and the risk of vascular dementia: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Alzheimers Dement.* 2013;9:113-22.
- [4] Shim H. Vascular cognitive impairment and post-stroke cognitive deficits. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:418.
- [5] Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, Tortelli R, Schilardi A, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Reversible cognitive frailty, dementia, and all-cause mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:89.e1-8.
- [6] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet.* 2015;386:1698-706.
- [7] Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol.* 2015;272:97-108.
- [8] Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment: a critical update. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:17.

- [9] Korczyn AD. Why have we failed to cure Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis.* 2012;29:275–82.
- [10] Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS, for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R, for the Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:341–50.
- [11] Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, Windhorst AD, Barkhof F, Lammertsma AA, Scheltens P, van der Flier WM, van Berckel BN. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18 F]FDDNP and [18 F]FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:990–1000.
- [12] Monsell SE, Kukull WA, Roher AE, Maarouf CL, Serrano G, Beach TG, Caselli RJ, Montine TJ, Reiman EM. Characterizing apolipoprotein E ϵ 4 carriers and noncarriers with the clinical diagnosis of mild to moderate Alzheimer dementia and minimal β -amyloid peptide plaques. *JAMA Neurol.* 2015;72:1124–31.
- [13] Pendlebury ST, Rothwell PM. Risk of recurrent stroke, other vascular events and dementia after transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 3:1–11.
- [14] Sun JH, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, Xu W, Zhu XC, Jiang T, Yu JT. Genetics of vascular dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;46:611–29.
- [15] Strokog consortium. STROKOG (stroke and cognition consortium): An international consortium to examine the epidemiology, diagnosis, and treatment of neurocognitive disorders in relation to cerebrovascular disease. *Alzheimers Dement.* 2016;7:11–23.
- [16] Wollenweber FA, Zietemann V, Rominger A, Opherck C, Bayer-Karpinska A, Gschwendtner A, Coloma Andrews L, Bürger K, Duering M, Dichgans M. The Determinants of Dementia After Stroke (DEDEMAS) Study: protocol and pilot data. *Int J Stroke.* 2014;9:387–92.
- [17] Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80:844–66.
- [18] Le Thuc O, Blondeau N, Nahon JL, Rovère C. The complex contribution of chemokines to neuroinflammation: switching from beneficial to detrimental effects. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1351:127–40.
- [19] Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 1862;2016:887–900.
- [20] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with

- pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol.* 2009;8:1006–18.
- [21] Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120:287–96.
- [22] Dao E, Hsiung GY, Sossi V, Jacova C, Tam R, Dinelle K, Best JR, Liu-Ambrose T. Exploring the effects of coexisting amyloid in subcortical vascular cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2015;15:197.
- [23] Teuschl Y, Matz K, Brainin M. Prevention of post-stroke cognitive decline: a review focusing on lifestyle interventions. *Eur J Neurol.* 2013;20:35–49.
- [24] Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:199–211.
- [25] Ritter A, Pillai JA. Treatment of vascular cognitive impairment. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17:367.
- [26] López-Valdés HE, Clarkson AN, Ao Y, Charles AC, Carmichael ST, Sofroniew MV, Brennan KC. Memantine enhances recovery from stroke. *Stroke.* 2014; 45:2093–100.
- [27] Zhou X, Li Y, Shi X, Ma C. An overview on therapeutics attenuating amyloid β level in Alzheimer's disease: targeting neurotransmission, inflammation, oxidative stress and enhanced cholesterol levels. *Am J Transl Res.* 2016;8:246–69.
- [28] Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, Rumsey JM, Hicks R, Cameron J, Chen D, Chen WG, Cohen LG, de Charms C, Duffy CJ, Eden GF, Fetz EE, Filart R, Freund M, Grant SJ, Haber S, Kalivas PW, Kolb B, Kramer AF, Lynch M, Mayberg HS, McQuillen PS, Nitkin R, Pascual-Leone A, Reuter-Lorenz P, Schiff N, Sharma A, Shekim L, Stryker M, Sullivan EV, Vinogradov S. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain.* 2011;134:1591–609.
- [29] Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics.* 2011;8:361–73.
- [30] Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:256–62.
- [31] Thiel A, Cechetto DF, Heiss WD, Hachinski V, Whitehead SN. Amyloid burden, neuroinflammation, and links to cognitive decline after ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45:2825–9.
- [32] Ouk T, Potey C, Gautier S, Bastide M, Deplanque D, Staels B, Duriez P, Leys D, Bordet R. PPARs: a potential target for a disease-modifying strategy in stroke. *Curr Drug Targets.* 2013;14:752–67.
- [33] Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and

- pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis.* 2010;37:243–51.
- [34] Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1264:49–63.
- [35] Allegri RF, Guekht A. Cerebrolysin improves symptoms and delays progression in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Drugs Today (Barc).* 2012;48(Suppl A):25–41.
- [36] Chen N, Yang M, Guo J, Zhou M, Zhu C, He L. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1, CD008900.
- [37] Skoog I, Korczyn AD, Guekht A. Neuroprotection in vascular dementia: a future path. *J Neurol Sci.* 2012;322:232–6.
- [38] Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2014;18:1623–30.
- [39] Federico A, Guekht A, Brainin M. Current perspectives in post-stroke cognitive impairment. *European Neurological Rev.* 2013;8:136–40.
- [40] Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, Zakharov V, Eeg M, Vigonius U. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of actovegin in patients with post-stroke cognitive impairment: ARTEMIDA study design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3:459–67.
- [41] Müller WE, Heiser J, Leuner K. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761® on neuroplasticity. *Int Psychogeriatr.* 2012;24 Suppl 1:S21–4.
- [42] Lang F, Hoerr R, Noeldner M, Koch E. Ginkgo biloba extract EGb 761®: From an ancient Asian plant to a modern European herbal medicinal product. In: Wagner H, Ulrich-Merzenich G, editors. *Evidence and Rational Based Research on Chinese Drugs.* Wien: Springer; 2013. p. 431–70.
- [43] Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10:14–26.
- [44] Pennisi G, Bella R, Lanza G. Motor cortex plasticity in subcortical ischemic vascular dementia: what can TMS say? *Clin Neurophysiol.* 2015;126:851–2.
- [45] Lanza G, Bramanti P, Cantone M, Pennisi M, Pennisi G, Bella R. Vascular cognitive impairment through the looking glass of transcranial magnetic stimulation. *Behav Neurol.* 2017;2017:1421326.
- [46] Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014;6:74.
- [47] Guerra A, Petrichella S, Vollero L, Ponzo D, Pasqualetti P, Määttä S, Mervaala E,

- Könönen M, Bressi F, Iannello G, Rossini PM, Ferreri F. Neurophysiological features of motor cortex excitability and plasticity in subcortical ischemic vascular dementia: a TMS mapping study. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:906–13.
- [48] Rektorova I, Megova S, Bares M, Rektor I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157–61.
- [49] Wang F, Chang GM, Yu Q, Geng X. The neuroprotection of repetitive transcranial magnetic stimulation pre-treatment in vascular dementia rats. *J Mol Neurosci.* 2015;56:198–204.
- [50] Feng M, Lu J, May BH, Liu S, Guo X, Zhang AL, Xue CC, Lu C. Chinese herbal medicine for patients with vascular cognitive impairment no dementia: protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6, e010295.
- [51] Min D, Xu-Feng W. An updated meta-analysis of the efficacy and safety of acupuncture treatment for vascular cognitive impairment without dementia. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13:230–8.
- [52] Pinter MM, Brainin M. Rehabilitation after stroke in older people. *Maturitas.* 2012;71:104–8.
- [53] Meneilly GS, Tessier DM. Diabetes, dementia and hypoglycemia. *Can J Diabetes.* 2016;40:73–6.
- [54] Voss M, Nagatasamu LS, Liu-Ambrose T, Kramer A. Exercise, brain and cognition across the life span. *J Appl Physiol.* 2011;111:1505–13.
- [55] Snider J, Muller MLTM, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJH, Frey KA, Albin RL, Bohnen NI. Non-exercise physical activity attenuates motor symptoms in Parkinson disease independent from nigrostriatal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21:1227–31.
- [56] Jansa J, Aragon A. Living with Parkinson's and the emerging role of occupational therapy. *Parkinson Dis.* 2015:196303.
- [57] Law M, Cooper B, Strong S, Stewart D, Rigby P, Letts L. The personenvironment-occupation model: a transactive approach to occupational performance. *Can J Occup Ther.* 1996;63:9–23.
- [58] Bouwens SFM, van Heugten C, Aalten P, Wolfs CAG, Baarends EM, van Menxel DAJ, Verhey FRJ. Relationship between measures of dementia severity and observation of daily life functioning as measured with the Assessment of Motor and Process Skills (AMPS). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:81–7.
- [59] Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, OldeRikkert MG. Community occupational therapy in patients with dementia and their caregivers: a

- randomized controlled trial. *BMJ*. 2008;336:134–8.
- [60] Spruytte N, van Audenhove C, Lammertyn F. Predictors of institutionalization of cognitively-impaired elderly cared for by their relatives. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1119–28.
- [61] Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12:2–32.
- [62] Weuve J, Proust-Lima C, Power MC, Gross AL, Hofer SM, Thiébaud R, Chêne G, Glymour MM, Dufouil C, MELODEM Initiative. Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1098–109.
- [63] Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:59–82.
- [64] Schroter S, Black N, Evans S, Godlee F, Osorio L, Smith R. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med*. 2008;101:507–14.
- [65] Smith GC, Pell JP. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003;327:1459–61.
- [66] Nelson KS, Brearley AM, Haines SJ. Evidence-based assessment of well-established interventions: the parachute and the epidural hematoma. *Neurosurgery*. 2014;75:552–9.

致 谢

(Acknowledgments)

时光荏苒，三年的研究生时光即将结束，回想这三年，有收获地喜悦，也有失败的沮丧。一路走来，能够得到许许多多老师、同学、朋友以及亲人的鼓励和帮助，我感到很荣幸，在此向他们表示最真挚的感谢！

感谢我的硕士研究生导师王宏教授三年来对我思想、学习及生活上的关心和指导，感谢老师对我的鼓励和谆谆教诲。这篇论文的完成离不开导师的精心指导，导师也倾注了大量的时间和心血。导师工作严谨，要求严格，对待临床工作和科研精益求精，导师同时也十分平易近人，在学习生活方面也是给予很多的帮助，让我感受到了家的温暖。在这三年硕士生活中，导师的教育不仅使我对科研的基本方法和思路有一定的了解，并且在学习方法上有了更高的提升，同时，也使我明白了许多做人道理。谨此，向我的导师表示最崇高的敬意和由衷的感谢！

感谢张桂青老师、杨建霞老师、张志强老师、祁鸣老师、胡敏老师、梁霞老师、王红霞护士长等康复理疗心理科的老师。感谢你们在规陪及实验过程中的无私指导，在实践技术和技能上给予的大力支持和帮助！

感谢师姐郭文娟、同门顾杨、刘军以及室友高飞飞、郭峰、杨明川、潘宏冉在实验过程中的帮助和指导！

感谢医学院2015级的研究生同学在实验过程中给我的指导和帮助！

特别感谢石河子大学医学院组胚学教研室提供的实验平台及技术支持！

感谢大学研究生处的张辉老师、陈洁婷老师、伊丽莎老师等为研究生培养所做的大量工作！

特别感谢我亲爱的家人，一直以来对我的鼓励和支持，在我身后无私的奉献着。正是因为您们的陪伴，在我身旁，我才有面对挫折与困难的勇气和力量。希望我的家人身体健康，快乐生活！

向参加本论文评审和答辩的全体专家致以深深的谢意！

最后，感谢母校石河子大学医学院对我的教育，衷心希望您桃李满天下！

作者简介

(Author Biography)

李军明，男，生于 1989 年 10 月，籍贯四川德阳。2015 年毕业于重庆医科大学临床医学专业，获医学学士学位。2015 年考入新疆石河子大学医学院，就读于康复医学与理疗学专业，攻读专业型硕士学位，主要从事脑血管疾病康复的研究与临床工作。2015 年 10 月起在石河子大学医学院第一附属医院进行住院医师规范化培训。

在学期间主要参与的研究项目


- (1) 参加了北京市科委重点项目《中国国家卒中项目》登记工作；
- (2) 参与了血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究、血清可溶性 CD40 配体、 β 淀粉样蛋白 1-42 水平对卒中后认知功能障碍的诊断效能研究工作。

在学期间发表的文章

- (1) 血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究 李军明;王宏;顾杨;刘军.-《吉林医学》-已录用。
- (2) 血清可溶性 CD40 配体、 β 淀粉样蛋白 1-42 水平对卒中后认知功能障碍的诊断效能 顾杨;王宏;李军明;刘军; - 《山东医药》- 2017-11-17.

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	李军明	学制	三年
专业	康复医学与理疗学	研究方向	脑血管疾病康复
学术评语:			
<p>该生撰写的血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的相关性研究论文以前期研究“低水平的血清 Aβ1-42 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素”为理论基础,通过分析血清 CD146 水平与血清 Aβ1-42 水平相关性来进一步推理血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的关系。将基础研究与临床研究相结合,研究思路新颖,具有一定的前沿性。论文首先是搜集入组对象及相关资料,根据 2014 年急性缺血性卒中诊断指南为诊断标准,并且要求年龄大于 40 岁为入组标准,并制定了合理的排除标准,以确保实验研究的可靠性。</p> <p>该实验采取对照研究方式,对入组对象随访 3 个月后,进行蒙特利尔认知评估量表量表测评,分为有认知障碍组及无认知障碍组。通过 ELISA 技术检测实验组、对照组血清 CD146、血清 Aβ1-42 的水平,并对检测数据采用 Spearman 分析及线性回归统计方法。得出结论:低水平血清 CD146 是缺血性卒中后认知障碍的独立危险因素;研究提示对高血压、糖尿病等可控因素干预的重要性;血清 CD146 水平与 MoCA 值、血清 Aβ1-42 水平呈正相关,表明血清 CD146 水平越低,认知功能损害越严重;血清 CD146 与缺血性卒中后认知障碍的病情变化相关,可反应缺血性卒中后认知障碍患者的认知功能水平,通过研究表明血清 CD146 可作为缺血性卒中后认知障碍的相关预测生物标记物。</p> <p>该课题以基础研究为基础,结合临床研究,将基础研究与临床研究相结合,进而达到了基础最终应用于临床的目的。课题采取对照研究方式,入组标准严谨,设计合理,相关数据真实可靠,逻辑清晰,结果可靠,结论可信,具有一定创新性。该论文写作规范,格式符合规范要求,并参考了丰富的文献资料,时效性较强,没有抄袭现象。论文达到了硕士学位论文水平,建议授予硕士学位,同意组织论文答辩。</p>			
指导教师签字:  2018 年 5 月 