

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.006

脑小血管病患者血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平与 认知功能障碍的关系*

丁 帅¹, 王梅蕾², 吴真伟¹, 唐春芳¹, 余 贤^{1△}

江苏省无锡市锡山人民医院:1. 急诊科;2. 神经内科, 江苏无锡 214105

摘 要:目的 探讨脑小血管病(CSVD)患者血清富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1(LRG1)、组蛋白去乙酰化酶 3(HDAC3)、闭锁小带蛋白 1(ZO-1)水平与认知障碍(CI)的关系。**方法** 选取 2023 年 11 月至 2024 年 11 月该院收治的 90 例 CSVD 患者作为 CSVD 组,依据蒙特利尔认知评估量表评分结果将其分为功能障碍组($n=41$)和功能正常组($n=49$)。另选择同期在该院体检的 90 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 CSVD 患者发生 CI 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 对 CSVD 患者发生 CI 的诊断价值。**结果** 与对照组相比,CSVD 组血清 LRG1、HDAC3 水平显著升高($P<0.05$),血清 ZO-1 水平显著降低($P<0.05$);与功能正常组比较,功能障碍组血清甘油三酯、LRG1、HDAC3 水平显著升高($P<0.05$),血清 ZO-1 水平显著降低($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 LRG1、HDAC3 水平升高是影响 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素($P<0.05$),血清 ZO-1 水平升高是影响 CSVD 患者发生 CI 的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 单独诊断 CSVD 患者发生 CI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.818、0.808、0.827,三者联合诊断的 AUC 为 0.943,大于各指标单独诊断的 AUC($Z_{LRG1-三者联合}=2.779$ 、 $Z_{HDAC3-三者联合}=3.068$ 、 $Z_{ZO-1-三者联合}=2.480$,均 $P<0.05$)。**结论** CSVD 患者血清 LRG1、HDAC3 水平上调,血清 ZO-1 水平下调,三者均是 CSVD 患者发生 CI 的影响因素,且三者联合检测对 CI 有较高的诊断价值。

关键词:脑小血管病; 认知功能障碍; 富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1; 组蛋白去乙酰化酶 3; 闭锁小带蛋白 1; 诊断价值

中图法分类号:R743;R741.02;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)02-0177-07

Relationship between serum LRG1, HDAC3 and ZO-1 levels and cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease*

DING Shuai¹, WANG Meilei², WU Zhenwei¹, TANG Chunfang¹, YU Xian^{1△}

1. Department of Emergency; 2. Department of Neurology, Xishan People's Hospital of
Wuxi City, Wuxi, Jiangsu 214105, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum leucine rich α -2 glycoprotein-1 (LRG1), histone deacetylase 3 (HDAC3), zonula occluden-1 (ZO-1) levels and cognitive impairment (CI) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** A total of 90 patients with CSVD admitted to the hospital from November 2023 to November 2024 were enrolled in the CSVD group. According to the scores of the Montreal Cognitive Assessment, they were divided into functional impairment group ($n=41$) and normal function group ($n=49$). Additionally, 90 healthy individuals who underwent physical examinations at the hospital during the same period were selected as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method was used to detect serum LRG1, HDAC3 and ZO-1 levels. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify factors influencing the occurrence of CI in patients with CSVD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were performed to discuss the diagnostic value of serum LRG1, HDAC3 and ZO-1 for CI in patients with CSVD. **Results** Compared with the control group, the serum LRG1 and HDAC3 levels in the CSVD group were higher ($P<0.05$), while the serum ZO-1 level in the CSVD group was lower

* 基金项目:江苏省无锡市卫生健康委员会科研项目(Q202136)。

作者简介:丁帅,男,副主任医师,主要从事脑血管病相关方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xiangzhangshu301@sina.com。

引用格式:丁帅,王梅蕾,吴真伟,等.脑小血管病患者血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平与认知功能障碍的关系[J].检验医学与临床,2026,23(2):177-182.

($P < 0.05$). Compared with the normal function group, the levels of serum TG, LRG1 and HDAC3 in the functional impairment group were higher ($P < 0.05$), and serum ZO-1 level in the functional impairment group was lower ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum levels of LRG1 and HDAC3 were independent risk factors for CI in CSVD patients ($P < 0.05$), while elevated serum level of ZO-1 was an independent protective factor for CI in CSVD patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) for serum LRG1, HDAC3 and ZO-1 individually diagnosing CI in CSVD patients were 0.818, 0.808 and 0.827, respectively, while the AUC for their combined diagnosis was 0.943, which was superior to the AUCs of the individual indicators ($Z_{\text{LRG-joint}} = 2.779$, $Z_{\text{HDAC3-joint}} = 3.068$, $Z_{\text{ZO-1-joint}} = 2.480$, all $P < 0.05$). **Conclusion** In CSVD patients, serum levels of LRG1 and HDAC3 are elevated, while serum level of ZO-1 is decreased. The above three factors are all influencing factor for the occurrence of CI in CSVD patients, and their combined detection has high diagnostic value for CI.

Key words: cerebral small vessel disease; cognitive impairment; leucine rich alpha-2 glycoprotein-1; histone deacetylase 3; zonula occluden-1; diagnostic value

脑小血管病(CSVD)是由颅内血管内在病变引起的具有重叠表型的不同疾病集合的总称,主要特征是影响大脑小血管结构和功能异常,伴有多种神经影像学 and 神经系统表现^[1]。CSVD 是影响大脑健康的最普遍的疾病之一,临床表现为缺血性和出血性卒中、步态和平衡功能障碍、行为和神经精神症状,是认知障碍(CI)的主要原因^[2]。血管性 CI 是一种具有多种症状的异质性脑部疾病,主要由血管危险因素和脑血管疾病引起,范围从主观认知能力下降到轻度 CI 再到痴呆,是导致认知能力下降的重要因素,可加剧阿尔茨海默病(AD)^[3]。CI 的临床诊断在很大程度上依赖于认知特征和神经影像学检查结果,但 CI 起病通常较轻微,早期临床诊断十分困难^[4]。因此,探寻与 CI 相关的生物标志物,对 CSVD 患者 CI 的早期诊断和完善治疗有重要意义。富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1 (LRG1)是一种可能在脑缺血再灌注损伤后诱导的信号分子,参与各种细胞成分的疾病进展,在多种细胞类型中上调,且与认知功能降低相关^[5-6]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)3 是 I 类 HDAC 的成员,具有不同的分子和生理功能,与心血管疾病、神经退行性疾病、炎症性疾病等相关,其基因突变或缺失会导致 CI 和自闭症谱系障碍^[7]。闭锁小带蛋白 1(ZO-1)是血脑屏障(BBB)不可或缺的关键紧密连接蛋白,对血管生成至关重要,是神经保护和维持神经功能的重要因素^[8]。基于以上研究,推测 LRG1、HDAC3、ZO-1 可能分别通过促进神经炎症反应、血脑屏障破坏、加剧血管内皮连接损伤参与 CI 的病理进程。故本研究拟通过分析三者与 CI 的关系,以期对早期诊断、及时防治 CI 的发生及进展提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 11 月至 2024 年 11 月本院收治的 90 例 CSVD 患者作为 CSVD 组,其中男 53 例、女 37 例,年龄 55~84 岁、平均(67.21 $\pm$ 7.52)岁。纳入标准:(1)符合《中国脑小血管病诊治专家共

识 2021》^[9]中 CSVD 相关诊断标准;(2)经颅脑 MRI、CT 检查确诊;(3)首次发病;(4)临床资料完整。排除标准:(1)合并颅内感染、颅内出血、肿瘤等;(2)其他原因导致的 CI;(3)患有 AD、帕金森病;(4)长期服用安眠药物;(5)合并其他重要脏器严重功能不全;(6)有听觉、视觉障碍。依据蒙特利尔认知评估量表(Mo-CA)^[10]评分结果,将 CSVD 患者分为功能障碍组($n=41$)和功能正常组($n=49$)。另选择同期在本院体检的 90 例健康体检者作为对照组,其中男 48 例、女 42 例,年龄 53~82 岁、平均(65.37 $\pm$ 7.13)岁。对照组、CSVD 组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.564$, $P=0.453$; $t=1.684$, $P=0.094$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(审批号:xs2023ky025)。所有研究对象及其家属均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集 CSVD 患者受教育年限、体质量指数(BMI)、病变类型、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),以及是否合并高血压、糖尿病、吸烟史、饮酒史等基线资料。CSVD 的病变类型分类依据国际 STRIVE 标准^[11]评估颅脑 MRI 确定,并参考临床分类^[12],将主要表现为腔隙性脑梗死和/或中重度脑白质高信号者定义为主要缺血性表型,将存在脑微出血者定义为主要出血性表型。

1.2.2 血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平检测 采集 CSVD 组入组 24 h 内、对照组体检当日空腹静脉血 5 mL,分为 2 份,1 份置于 EDTA-K₂ 抗凝管中,采用全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;另 1 份置于含有分离胶的促凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min 后,取上层血清,冻存(-80℃)待测。采用 Selectra ProS 全自动分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LRG1、HDAC3、

ZO-1 水平。试剂盒从冷藏环境中取出,室温平衡 20 min 后使用,按照说明书准备试剂、标准品,加样,37 ℃ 反应 30 min;洗板 5 次,加入酶标试剂,37 ℃ 反应 30 min;洗板 5 次,加入显色液 A、B,37 ℃ 显色 10 min;加入终止液,15 min 内读取吸光度值,并计算血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平。人 LRG1 ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司(货号为 E-EL-H6067),人 HDAC3、ZO-1 ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司(货号分别为 JL15509-96T、JL19531-96T)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较使用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 CSVD 患者发生 CI 的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 对 CSVD 患者发生 CI 的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CSVD 组和对照组血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平比较 与对照组相比,CSVD 组血清 LRG1、HDAC3 水平显著升高($P < 0.05$),血清 ZO-1 水平显

著降低($P < 0.05$)。见表 1。
2.2 功能障碍组和功能正常组基线资料及血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平比较 与功能正常组比较,功能障碍组血清 TG、LRG1、HDAC3 水平显著升高($P < 0.05$),血清 ZO-1 水平显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 CSVD 组和对照组血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	LRG1	HDAC3	ZO-1
对照组	90	19.31±2.85	9.45±2.06	8.11±1.74
CSVD 组	90	26.68±3.64	14.24±2.59	5.43±1.06
<i>t</i>		−15.124	−13.731	12.479
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 CSVD 患者发生 CI 的因素 将 CSVD 患者是否发生 CI 作为因变量(是=1,否=0),血清 TG、LRG1、HDAC3、ZO-1(均为连续变量),以原值输入作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 LRG1、HDAC3 水平升高是 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素($P < 0.05$),血清 ZO-1 水平升高是 CSVD 患者发生 CI 的独立保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 功能障碍组和功能正常组基线资料及血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	功能正常组(<i>n</i> =49)	功能障碍组(<i>n</i> =41)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.135	0.713
男	28(57.14)	25(60.98)		
女	21(42.86)	16(39.02)		
年龄(岁)	65.82±7.16	68.87±7.98	−1.910	0.059
受教育年限(年)	12.47±3.25	11.28±3.12	1.762	0.082
BMI(kg/m ²)	23.14±2.67	23.69±2.54	−0.995	0.322
SBP(mmHg)	131.15±13.57	133.34±14.15	−0.748	0.457
DBP(mmHg)	81.14±9.23	83.27±9.45	−1.079	0.284
TG(mmol/L)	2.18±0.49	2.42±0.61	−2.070	0.041
TC(mmol/L)	4.06±0.98	4.24±1.02	−0.852	0.397
LDL-C(mmol/L)	2.13±0.31	2.07±0.35	0.862	0.391
HDL-C(mmol/L)	1.91±0.27	2.02±0.36	−1.654	0.102
HbA1c(%)	5.71±0.82	5.93±0.94	−1.186	0.239
病变类型			0.851	0.356
主要缺血性表型	31(63.27)	22(53.66)		
主要出血性表型	18(36.73)	19(46.34)		
合并糖尿病			0.925	0.336
是	9(18.37)	11(26.83)		
否	40(81.63)	30(73.17)		
合并高血压			1.884	0.170

续表 2 功能障碍组和功能正常组基线资料及血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	功能正常组($n=49$)	功能障碍组($n=41$)	χ^2/t	P
是	25(51.02)	15(36.59)		
否	24(48.98)	26(63.41)		
吸烟史			0.005	0.942
有	14(28.57)	12(29.27)		
无	35(71.43)	29(70.73)		
饮酒史			0.514	0.473
有	10(20.41)	11(26.83)		
无	39(79.59)	30(73.17)		
LRG1(ng/mL)	24.06 $\pm$ 3.58	29.82 $\pm$ 4.15	-7.069	<0.001
HDAC3(ng/mL)	12.34 $\pm$ 2.18	16.52 $\pm$ 3.04	-7.577	<0.001
ZO-1(ng/mL)	6.25 $\pm$ 1.27	4.46 $\pm$ 1.15	6.950	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 CSVD 患者发生 CI 的因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95% CI	P
TG	0.855	0.473	3.266	2.351	0.930~5.941	0.071
LRG1	0.738	0.308	5.736	2.092	1.143~3.824	0.017
HDAC3	0.938	0.403	5.414	2.555	1.159~5.627	0.020
ZO-1	-0.234	0.089	6.940	0.791	0.664~0.942	0.008
常数项	-2.500	0.842	8.815	0.082	—	0.003

注：—表示无数据。

2.4 血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 单独及三者联合对 CSVD 患者发生 CI 的诊断价值 以多因素 Logistic 回归分析结果构建血清 LRG1、HDAC3 和 ZO-1 的联合预测概率,回归模型方程为: $\text{Logit}(P) = -2.500 + 0.738 \times X_{\text{LRG1}} + 0.938 \times X_{\text{HDAC3}} - 0.234 \times X_{\text{ZO-1}}$ 。以 CSVD 患者是否发生 CI 为状态变量(是=1,否=0),以血清 TG、LRG1、HDAC3、ZO-1 单独及三者联合预测

概率为检验变量绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 单独诊断 CSVD 患者发生 CI 的 AUC 分别为 0.818、0.808、0.827,三者联合诊断的 AUC 为 0.943,明显大于各指标单独诊断的 AUC($Z_{\text{LRG1-三者联合}} = 2.779$ 、 $Z_{\text{HDAC3-三者联合}} = 3.068$ 、 $Z_{\text{ZO-1-三者联合}} = 2.480$,均 $P<0.05$)。见表 4。

表 4 血清 LRG1、HDAC3、ZO-1 单独及三者联合对 CSVD 患者发生 CI 的诊断价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	AUC 的 95% CI	P
LRG1	24.99 ng/mL	82.93	77.55	0.605	0.818	0.729~0.908	<0.001
HDAC3	13.32 ng/mL	73.17	79.59	0.528	0.808	0.717~0.898	<0.001
ZO-1	5.67 ng/mL	82.93	81.63	0.646	0.827	0.734~0.920	<0.001
三者联合	—	92.68	79.59	0.723	0.943	0.901~0.984	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

CSVD 是由脑小血管病变引发的脑白质及皮层下灰质损害,主要包括小动脉硬化(也称高血压动脉病或深部穿支动脉病)和脑淀粉样血管病 2 种最常见的散发型^[2,13]。CSVD 常隐匿性发作,早期症状较轻,但病程漫长且进行性,其各种异常结构和功能变化(例如管腔狭窄/闭塞、血管破裂、内皮功能障碍、神经炎症、淋巴-脑膜淋巴系统损伤),会导致不同严重程度的组织损伤和继发性神经退化,最终导致中风和/或

CI^[14]。CI 是一种主要由神经退行性与血管性病理过程相互作用所介导的临床综合征,其核心特征为执行功能与信息处理速度受损,具有进展为痴呆的风险,给医疗保健系统带来沉重负担^[15]。CI 的最佳治疗方法是通过在早期发现和减轻血管危险因素来预防,因此,寻找合适的指标早期诊断 CI 对疾病的预防和完善预后至关重要。

LRG1 是富含亮氨酸重复序列的蛋白家族的保守成员,也是一种分泌型糖蛋白,于 1977 年首次从人血

清中分离出来,可通过 Smad 依赖或 Smad 不依赖的方式促进转化生长因子(TGF)- β 信号通路参与多种病理过程^[16]。LRG1 已被确认为血管功能障碍的关键调控因子,其通过介导多种病理过程参与癌症、心血管疾病及神经系统疾病的发生、发展,并与 CI 和神经退行性病变密切相关^[17-18]。LOW 等^[6]研究发现,高水平 LRG1 与较低的认知功能评分相关。本研究结果显示,CI 患者的血清 LRG1 水平高于认知正常的 CSVD 患者。这与上述结论相符,提示血清 LRG1 异常表达可能与 CSVD 的疾病进展有关。其作用机制可能是,作为急性期反应蛋白的 LRG1 水平升高,会干扰 TGF- β 信号通路,导致血管形成异常并破坏血管稳定性。这一病理过程不仅加剧血管性脑损伤,也可能损害认知相关的神经网络功能,从而参与 CI 的发生^[19]。多项研究证实,在急性缺血性卒中^[20]与蛛网膜下腔出血^[17]患者中,高水平的 LRG1 均与不良的认知或神经功能结局相关。本研究进一步将这一关联扩展到 CSVD 领域,结果显示,血清 LRG1 是 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素,且其单纯诊断 CSVD 患者发生 CI 的 AUC 达 0.818。在机制层面,CONG 等^[21]的研究为此提供了重要线索:LRG1 可通过激活 TGF- β 信号通路损害突触功能。这表明血清 LRG1 在 CSVD 患者 CI 的发生、发展中可能扮演了兼具“生物标志物”与“效应分子”的双重角色。

人类 HDAC3 基因位于 5q31 染色体的同步位置,预测的 HDAC3 序列包含 428 个氨基酸的开放阅读框,相对分子量为 49×10^3 ,在结构和功能上与其他 I 类 HDAC 相似^[22]。HDAC3 作为组蛋白去乙酰化酶家族的核心成员,通过调控多种信号通路广泛参与神经发育过程,并在神经退行性疾病的病理机制中扮演重要角色^[23]。本研究结果发现,CSVD 患者血清 HDAC3 水平显著升高。这与 WANG 等^[24]在缺血性脑卒中患者中观察到 HDAC3 水平上调的结论相符,提示血清 HDAC3 可能是脑血管病共有的病理分子。分析原因可能是,在 CSVD 的慢性缺血与低灌注背景下,HDAC3 可能作为能量代谢与氧化应激失衡的关键节点被激活,其异常表达通过改变组蛋白乙酰化状态,广泛影响神经保护、炎症反应及突触功能相关基因的转录,从而参与 CSVD 的神经退行性进程与认知损害^[25]。YANG 等^[26]研究发现,模型小鼠表现出 HDAC3 高表达,选择性阻断老年小鼠背侧海马中的 HDAC3 可逆转手术诱导的时空记忆障碍。本研究结果发现,CI 患者血清 HDAC3 水平呈高表达,且血清 HDAC3 水平升高是影响 CSVD 患者发生 CI 的独立危险因素。推测抑制血清 HDAC3 水平可改善长期记忆、保护 BBB 并防止神经元丢失。HU 等^[27]研究表明,褪黑素可通过调控 HDAC3-脑和肌肉芳烃受体核转运器样 1/昼夜节律运动输出周期 kaput 通路改善慢性快速眼动睡眠剥夺诱导的 CI,提示该通路可能

成为治疗 CI 的新靶点。本研究探讨血清 HDAC3 对 CSVD 患者发生 CI 的诊断价值发现,血清 HDAC3 单独诊断 CI 的 AUC 为 0.808。提示当血清 HDAC3 水平 $>13.32 \text{ ng/mL}$ 时,CSVD 患者发生 CI 的风险增加,靶向 HDAC3 可能代表一种避免 CI 的潜在疗法。

ZO-1 是紧密连接的关键骨架蛋白,属于膜相关鸟苷酸激酶家族,其主要功能是连接跨膜蛋白与细胞骨架,维持紧密连接的完整性^[28]。ZO-1 与细胞内侧的细胞骨架蛋白连接,可以促进内皮细胞之间紧密连接的形成,有助于调节 BBB 的选择性、通透性,并维持构成 BBB 的内皮细胞层的完整性^[8]。LIANG 等^[29]研究发现,运动可以降低 AD 的发生风险,还可以直接防止认知能力下降,改善细胞增殖,并上调血清 ZO-1 水平。GAN 等^[30]研究发现,异丙酚通过上调 miR-130a-5p 的直接靶基因 ZO-1 的表达,减轻脂多糖诱导的 BBB 损伤。王景等^[31]探讨发现,CI 患者血清 ZO-1 水平显著低于认知功能正常患者,血清 ZO-1 高表达是急性脑梗死患者发生 CI 的保护因素。本研究结果发现,认知功能正常 CSVD 患者的血清 ZO-1 水平高于 CI 患者,且血清 ZO-1 水平升高是 CSVD 患者发生 CI 的独立保护因素。这与上述 ZO-1 在维持 BBB 完整性中的核心作用相符。其保护机制可能在于:ZO-1 表达上调有助于稳定紧密连接,缓解 CSVD 慢性缺血缺氧环境诱导的 BBB 损伤,从而维护神经元微环境稳定,预防认知功能下降^[8]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 ZO-1 单纯诊断 CI 的 AUC 为 0.827,可作为诊断 CI 的辅助指标。基于以上研究结果推测,LRG1 激活 TGF- β 信号通路促进血管功能障碍,HDAC3 介导神经元表观遗传调控异常,ZO-1 缺失引发 BBB 紧密连接破坏,三者可能共同导致神经血管单元功能紊乱,最终引发认知功能进行性下降。本研究 ROC 曲线分析结果发现,血清 LRG1、HDAC3 和 ZO-1 联合检测对 CSVD 患者发生 CI 具有较高的诊断价值(AUC=0.943,灵敏度为 92.68%),三者联合诊断的 AUC 大于各指标单独诊断的 AUC。提示三者参与调节 CSVD 患者 CI 的发生过程,且三者联合检测能提高诊断 CI 的效能,为临床早期诊断提供了高效的新型生物标志物组合。

综上所述,CSVD 患者血清 LRG1、HDAC3 水平上调,ZO-1 水平下调,三者是影响发生 CI 的重要因素,且三者联合检测对 CSVD 患者发生 CI 有较高的诊断价值。本研究为 CSVD 相关 CI 的早期识别与及时治疗提供潜在的生物标志物参考。然而,本研究是单中心观察性研究,入组样本量相对较少,可能影响结论的推广性,且本研究尚未阐明 LRG1/HDAC3/ZO-1 在 CSVD 相关 CI 中的具体作用机制,后续将通过多中心扩大样本,深入解析标志物的病理机制,为开发靶向干预策略提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 丁帅:研究设计、论文初稿撰写、数据收集;王梅蕾:试验操作与数据检测、统计分析、图表绘制;吴真伟:病例筛选、资料收集与患者评估;唐春芳:数据与结果分析、文献调研;余贤:研究总体设计与指导、论文审阅与修改、资源支持。

参考文献

[1] DUPRÉ N, DRIEU A, JOUTEL A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10): e172841.

[2] BACKHOUSE E V, BOARDMAN J P, WARDLAW J M. Cerebral small vessel disease: early-life antecedents and long-term implications for the brain, aging, stroke, and dementia [J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 54-74.

[3] CHENG Z Y, NIE W Y, LENG J H, et al. Amygdala and cognitive impairment in cerebral small vessel disease: structural, functional, and metabolic changes [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1398009.

[4] ZANON M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 246-257.

[5] SPITZEL M, WAGNER E, BREYER M, et al. Dysregulation of immune response mediators and pain-related ion channels is associated with pain-like behavior in the GLA KO mouse model of fabry disease [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1730.

[6] LOW S, MOH A, PANDIAN B, et al. Association between plasma LRG1 and lower cognitive function in asians with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(9): e1732-e1740.

[7] D’MELLO S R. Histone deacetylase-3: friend and foe of the brain [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(13): 1130-1141.

[8] LI Y, ZHOU F, YOU J y, et al. Annexin a1 mitigates blood-brain barrier disruption in a sepsis-associated encephalopathy model by enhancing the expression of occludin and zonula occludens-1 (ZO-1) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(12): e70173.

[9] 胡文立, 黄勇华, 李譞婷, 等. 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.

[10] KANG J M, CHO Y S, PARK S, et al. Montre-

al cognitive assessment reflects cognitive reserve [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 261.

[11] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.

[12] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.

[13] MARKUS H S, DE LEEUW F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.

[14] MOK V C T, CAI Y, MARKUS H S. Vascular cognitive impairment and dementia: mechanisms, treatment, and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8): 838-856.

[15] TIAN Z, JI X, LIU J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: current evidence, advances, and prospects [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6224-6229.

[16] ZHANG M, WANG Y, WANG J, et al. Serum LRG1 as a novel biomarker for cardioembolic stroke [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 519: 83-91.

[17] SAVARRAJ J P J, MCBRIDE D W, PARK E, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 is a systemic biomarker of early brain injury and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 38(3): 771-780.

[18] CAMILLI C, HOEH A E, DE ROSSI G, et al. LRG1: an emerging player in disease pathogenesis [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 6.

[19] DRITSOULA A, CAMILLI C, MOSS S E, et al. The disruptive role of LRG1 on the vasculature and perivascular microenvironment [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11(3): 13861-13881.

[20] XIAO C, WEI H E, YI L, et al. Relation between LRG1 and CD4⁺ T cells, cognitive impairment and neurological function in patients with acute ischemic stroke [J]. *Biomark Med*, 2024, 18(1): 5-14.

[21] CONG P, HUANG X, ZHANG Q, et al. DN-MT3a deficiency contributes to anesthesia/surgery-induced synaptic dysfunction and cognitive impairment in aged mice [J]. *Aging Cell*, 2024, 25: e14458.

(下转第 190 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.007

急性缺血性脑卒中患者血清 FGF20、ICAM3 水平及与神经功能缺损程度的关系*

刘 静¹, 康 丽², 于 艳¹, 白丽丽¹, 郝 华¹, 李 红^{1△}

1. 解放军总医院第二医学中心健康医学科, 北京 100039; 2. 解放军总医院第一医学中心神经内科, 北京 100039

摘 要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清成纤维细胞生长因子(FGF)20、细胞间黏附分子(ICAM)3 水平及与神经功能缺损程度的关系。**方法** 前瞻性选取 2022 年 1 月至 2024 年 8 月解放军总医院第二医学中心收治的 AIS 患者 156 例作为 AIS 组, 并通过美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将其分为轻度组、中度组和重度组; 另选取同期在解放军总医院第二医学中心体检的健康志愿者 78 例作为对照组。收集 AIS 患者基线资料; 采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 FGF20、ICAM3 水平。采用 Spearman 相关分析 AIS 患者血清 FGF20、ICAM3 水平与神经功能缺损程度的相关性。采用有序多分类 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能缺损程度的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 FGF20、ICAM3 对 AIS 患者中、重度神经功能缺损和重度神经功能缺损的诊断价值。**结果** 与对照组相比, AIS 组血清 FGF20 水平降低, 血清 ICAM3 水平升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NIHSS 评分结果显示, 156 例 AIS 患者中, 重度组 47 例、中度组 55 例、轻度组 54 例。中度组、重度组年龄、脑梗死体积大于轻度组, 血清 ICAM3 水平高于轻度组, 血清 FGF20 水平低于轻度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 重度组年龄、脑梗死体积大于中度组, 血清 ICAM3 水平高于中度组, 血清 FGF20 水平低于中度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, AIS 患者神经功能缺损程度与血清 FGF20 水平呈负相关($r_s = -0.759, P < 0.001$), 与血清 ICAM3 水平呈正相关($r_s = 0.747, P < 0.001$)。有序多分类 Logistic 回归分析结果显示, 血清 ICAM3 水平升高是 AIS 患者神经功能缺损程度加重的独立危险因素($P < 0.05$), 血清 FGF20 水平升高是 AIS 患者神经功能缺损程度加重的独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 FGF20、ICAM3 联合预测 AIS 患者中、重度神经功能缺损的 AUC 为 0.877, 大于血清 FGF20、ICAM3 单独预测的 0.811、0.803 ($Z = 2.675, P = 0.008; Z = 2.572, P = 0.010$); 血清 FGF20、ICAM3 联合预测 AIS 患者重度神经功能缺损的 AUC 为 0.923, 大于血清 FGF20、ICAM3 单独预测的 0.830、0.824 ($Z = 3.209, P = 0.001; Z = 3.457, P = 0.001$)。**结论** 血清 FGF20 水平降低、血清 ICAM3 水平升高均与 AIS 患者神经功能缺损加重密切相关, 且二者联合检测对 AIS 患者神经功能缺损加重具有良好的预测价值。

关键词:急性缺血性脑卒中; 成纤维细胞生长因子 20; 细胞间黏附分子 3; 神经功能缺损程度; 预测价值

中图法分类号: R743.3; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)02-0183-08

Serum FGF20 and ICAM3 levels and their relationship with neurological deficit severity in patients with acute ischemic stroke*

LIU Jing¹, KANG Li², YU Yan¹, BAI Lili¹, HAO Hua¹, LI Hong^{1△}

1. Department of Health Medicine, the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 2. Department of Neurology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum fibroblast growth factor (FGF) 20, intercellular adhesion molecule (ICAM) 3 levels and neurological deficits in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 156 AIS patients admitted to the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2022 to August 2024 were prospectively selected as AIS group, which were divided into mild group, moderate group and severe group by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score.

* 基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2020-3-6010)。

作者简介: 刘静, 女, 主治医师, 主要从事头痛、脑血管病、健康管理等方向的研究。△ 通信作者, E-mail: scarletthong301@163.com。

引用格式: 刘静, 康丽, 于艳, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 FGF20、ICAM3 水平及与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(2): 183-190.