

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.16.013

复发缓解型多发性硬化患者血清 VILIP-1、Nogo-A 与认知障碍的关系*

郭新伟¹, 赵传清^{1△}, 赵丽娜², 张晓佳³, 时伟¹, 文军⁴

1. 河北省保定市第二中心医院神经内科, 河北保定 072750; 2. 河北省唐山市乐亭县医院神经内科, 河北唐山 063699; 3. 河北省保定市第二中心医院内科, 河北保定 072750;
4. 河北省保定市涿州市中医医院内科, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者血清视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、神经轴突生长抑制因子 A(Nogo-A)与认知障碍的关系。方法 选取 2022 年 11 月至 2024 年 11 月河北省保定市第二中心医院收治的 RRMS 患者 97 例作为研究对象。根据简易精神状态检查量表(MMSE)评分将患者分认知障碍组(MMSE 评分 ≤ 26 分)和无认知障碍组(MMSE 评分 > 26 分)。对认知障碍组进一步细分为轻度、中度、重度认知障碍。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 RRMS 患者发生认知障碍的影响因素;采用 Pearson 相关分析 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与 MMSE 评分的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合对 RRMS 患者发生认知障碍的诊断价值。结果 认知障碍组 46 例,无认知障碍组 51 例。认知障碍组患者病灶负荷大于无认知障碍组($P < 0.05$),MMSE 评分低于无认知障碍组($P < 0.05$);2 组病灶部位分布比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。认知障碍组血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于无认知障碍组($P < 0.05$)。重度认知障碍患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于中度和轻度认知障碍患者($P < 0.05$),中度认知障碍患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于轻度认知障碍患者($P < 0.05$)。RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与 MMSE 评分均呈负相关($r = -0.549, -0.582$, 均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 VILIP-1、Nogo-A 水平升高均是 RRMS 患者发生认知障碍的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合诊断 RRMS 患者发生认知障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.830、0.845、0.929,二者联合诊断的 AUC 大于血清 VILIP-1、Nogo-A 单独诊断的 AUC($Z = 3.404, 2.549$, 均 $P < 0.05$)。结论 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与认知障碍的发生有关,二者联合可辅助诊断 RRMS 患者认知障碍的发生。

关键词:复发缓解型多发性硬化; 视锥蛋白样蛋白-1; 神经轴突生长抑制因子 A; 认知障碍; 诊断价值
中图法分类号:R744.5; R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)16-2245-07

Associations of serum VILIP-1 and Nogo-A with cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis*

Guo Xinwei¹, Zhao Chuanqing^{1△}, Zhao Lina², Zhang Xiaojia³, Shi Wei¹, Wen Jun⁴

1. Department of Neurology, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China; 2. Department of Neurology, Leting County Hospital, Tangshan, Hebei 063699, China; 3. Department of Internal Medicine, Baoding Second Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China; 4. Department of Internal Medicine, Zhuozhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlations of visinin-like protein-1 (VILIP-1) and neuroaxonal growth inhibitory factor A (Nogo-A) with cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Methods** A total of 97 RRMS patients admitted to Baoding Second Central Hospital from November 2022 to November 2024 were selected as the research subjects. According to the Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, the patients were classified into a cognitive impairment group (MMSE score ≤ 26) and a non-cognitive impairment group (MMSE score > 26). The cognitive impairment group was further

* 基金项目:河北省保定市计划项目(224ZF202)。

作者简介:郭新伟,男,主治医师,主要从事神经内科、神经介入方面的研究。△ **通信作者,** E-mail:644610344@qq.com。

中文引用格式:郭新伟,赵传清,赵丽娜,等.复发缓解型多发性硬化患者血清 VILIP-1、Nogo-A 与认知障碍的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(16): 2245-2250.

英文引用格式:Guo X W, Zhao C Q, Zhao L N, et al. Associations of serum VILIP-1 and Nogo-A with cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2245-2250.

subdivided into mild, moderate and severe cognitive impairment subgroups. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detected serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in all patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for the occurrence of cognitive impairment in RRMS patients. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum levels of VILIP-1, Nogo-A and MMSE scores in RRMS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the diagnostic value of serum VILIP-1, Nogo-A alone and in combination for the occurrence of cognitive impairment in RRMS patients. **Results** There were 46 patients in the cognitive impairment group and 51 patients in the non-cognitive impairment group. The lesion burden in the cognitive impairment group was larger than that in the non-cognitive impairment group ($P < 0.05$), and the MMSE score was lower than that in the non-cognitive impairment group ($P < 0.05$). There was a statistically significant difference in the distribution of lesion sites between the two groups ($P < 0.05$). Serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in the cognitive impairment group were significantly higher than those in the non-cognitive impairment group ($P < 0.05$). The serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in the patients with severe cognitive impairment were higher than those in the patients with moderate and mild cognitive impairment ($P < 0.05$), and the serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in the patients with moderate cognitive impairment were higher than those in the patients with mild cognitive impairment ($P < 0.05$). The serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in RRMS patients were negatively correlated with the MMSE score ($r = -0.549, -0.582$; both $P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum levels of VILIP-1 and Nogo-A were independent risk factors for cognitive impairment in RRMS patients ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curves (AUCs) of serum VILIP-1, Nogo-A alone and in combination for diagnosing the occurrence of cognitive impairment in RRMS patients were 0.830, 0.845 and 0.929 respectively. The AUC for two-indicator combination was higher than that of serum VILIP-1 and Nogo-A alone ($Z = 3.404, 2.549$; both $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of VILIP-1 and Nogo-A in RRMS patients are associated with cognitive impairment, and the combination of the two indicators may assist in the diagnosis of cognitive impairment in RRMS patients.

Key words: relapsing-remitting multiple sclerosis; visinin-like protein-1; neurite outgrowth inhibitor-A; cognitive impairment; diagnostic value

复发缓解型多发性硬化(RRMS)是免疫介导的中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘疾病,是青壮年人群神经功能残疾的常见原因之一^[1-2]。认知障碍是RRMS常见且严重的并发症,早期症状易被忽视,现有认知评估量表[如简易精神状态检查量表(MMSE)]虽操作便捷,但在轻度认知损害的敏感性上仍有不足^[3-4]。因此,深入探讨RRMS患者认知障碍的发病机制,并寻找有效的生物标志物对疾病管理至关重要。近年来研究证实,RRMS患者的认知衰退不仅源于急性炎症,更与神经元丢失、轴突损伤及突触可塑性受损等神经退行性改变密切相关。视锥蛋白样蛋白1(VILIP-1)是高度表达的神经元钙离子感受器蛋白,在神经系统信号传导、神经元存活与凋亡等过程中发挥重要作用^[5],其血清水平已在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中被证实与神经损伤程度及认知障碍显著相关,提示其可能成为反映CNS神经元损伤的潜在标志物^[6]。Xie等^[7]发现血清VILIP-1水平升高可能与老年患者全身麻醉术后认知障碍有关。神经轴突生长抑制因子A(Nogo-A)主要存在于CNS少突胶质细胞和神经元中,可与神经元表面受体结合,抑制轴突再生和突触可塑性,在髓鞘形成和神经修复障碍中发挥关键作用^[8-9]。尽管VILIP-1

和Nogo-A分别在神经损伤和修复障碍中具有重要作用,但二者在RRMS中的联合作用及其与认知障碍的关联性尚未明确。本研究旨在探讨血清VILIP-1和Nogo-A水平与RRMS患者认知障碍的关系,以期为早期识别RRMS患者的认知损害风险提供新的生物学依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年11月至2024年11月河北省保定市第二中心医院收治的RRMS患者97例作为研究对象。纳入标准:(1)符合多发性硬化的诊断标准^[10];(2)初诊分型为复发缓解型,并正处于急性发作期,且近期MRI资料完整可评估;(3)临床资料完整;(4)具有小学以上文化程度,具备基本读写能力;(5)患者临床扩展致残量表(EDSS)评分 ≥ 3.5 分,由经验丰富的临床医师评定。排除标准:(1)合并恶性肿瘤或严重免疫功能缺陷疾病;(2)合并严重心、肝、肾功能不全及其他影响生命体征平稳的疾病;(3)合并各类病原体急性感染;(4)合并活动性梅毒;(5)存在甲状腺功能异常;(6)存在维生素缺乏或大量饮酒;(7)妊娠期或哺乳期女性。本研究经河北省保定市第二中心医院医学伦理委员会批准([2022]第63号),所有患者或其法定代理人均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 收集 RRMS 患者性别、年龄、受教育程度、体质量指数(BMI)、病程、发作次数、吸烟史、饮酒史、基础疾病(合并冠心病、糖尿病)及 EDSS 评分。RRMS 患者入组后,采用德国西门子超导型 Trio Tim 3.0T 磁共振成像扫描仪采集影像学数据,重点获取病灶负荷、病灶部位等核心指标。基于 T2WI/FLAIR 高信号特征,经 FSL 软件自动标记病灶,对所有标记病灶的体积参数进行汇总计算,获得总病灶体积值(病灶负荷)。

1.2.2 血清 VILIP-1、Nogo-A 水平检测 所有 RRMS 患者入院后次日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min 后,分离血清并保存在-80℃冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 VILIP-1、Nogo-A 水平,所有操作步骤均严格按照各自 ELISA 试剂盒说明书进行。VILIP-1 ELISA 试剂盒(货号:JL16968-48T)购自上海江莱生物科技有限公司,Nogo-A ELISA 试剂盒(货号:ml063297)购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 认知功能评估 在患者入院后、开始治疗前采用 MMSE^[11]对 RRMS 患者进行认知功能评估,MMSE 评分为 0~30 分,分值越低提示认知障碍越严重。根据 MMSE 评分将患者分为认知障碍组(MMSE 评分≤26 分)和无认知障碍组(MMSE 评分>26 分)。对认知障碍组进一步细分严重程度:(1)轻度认知障碍,MMSE 评分 21~26 分;(2)中度认知障碍,MMSE 评分 10~20 分;(3)重度认知障碍,MMSE 评分<10 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;非正态分布的离散型变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 RRMS 患者发生认知障碍的影响因素;采用 Pearson 相关分析 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与 MMSE 评分的相关性;构建联合诊断模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合对 RRMS 患者发生认知障碍的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 认知障碍组及无认知障碍组基线资料及 MMSE 评分比较 97 例 RRMS 患者中发生认知障碍 46 例(认知障碍组),无认知障碍 51 例(无认知障碍组),认知障碍发生率为 47.4%。认知障碍组及无认知障碍组性别、受教育程度、年龄、BMI、病程、发作次数、有吸烟史比例、有饮酒史比例、合并冠心病比例、合并糖尿病比例、EDSS 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而认知障碍组病灶负荷大于无认知障碍组($P<0.05$),MMSE 评分低于无认知障碍组($P<0.05$),2 组病灶部位分布比较,差异亦有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 认知障碍组及无认知障碍组基线资料及 MMSE 评分比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		受教育程度		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	
		男	女	初中及以下	高中及以上			
认知障碍组	46	26(56.52)	20(43.48)	19(41.30)	27(58.70)	31.85±4.62	22.64±2.10	
无认知障碍组	51	28(54.90)	23(45.10)	26(50.98)	25(49.02)	32.07±4.86	22.39±2.18	
$\chi^2/t/Z$		0.026		0.910		-0.228	0.574	
<i>P</i>		0.873		0.340		0.820	0.567	

组别	<i>n</i>	病程(年)	发作次数(次)	有吸烟史	有饮酒史	合并冠心病	合并糖尿病	病灶负荷(cm ³)
认知障碍组	46	4.15±1.39	1(2.4)	6(13.04)	5(10.87)	3(6.52)	4(8.70)	0.33±0.11
无认知障碍组	51	4.01±1.26	1(2.4)	8(15.69)	6(11.76)	4(7.84)	6(11.76)	0.28±0.09
$\chi^2/t/Z$		0.520	0.125	0.137	0.019	0.020	0.026	2.592
<i>P</i>		0.604	0.852	0.712	0.890	0.887	0.871	0.011

组别	<i>n</i>	病灶部位				EDSS 评分(分)	MMSE 评分(分)
		前额叶白质	大脑半球	脑干	小脑		
认知障碍组	46	10(21.74)	9(19.56)	15(32.61)	12(26.09)	4.12±0.36	18.46±4.41
无认知障碍组	51	5(9.80)	24(47.06)	10(19.61)	12(23.53)	3.98±0.38	28.65±1.28
$\chi^2/t/Z$				9.252		1.858	-15.788
<i>P</i>				0.026		0.066	<0.001

2.2 认知障碍组及无认知障碍组血清 VILIP-1、Nogo-A 水平比较 认知障碍组血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于无认知障碍组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 认知障碍组及无认知障碍组血清 VILIP-1、Nogo-A 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/mL}$)	Nogo-A(ng/mL)
认知障碍组	46	1.13 $\pm$ 0.16	213.84 $\pm$ 42.19
无认知障碍组	51	0.91 $\pm$ 0.12	168.22 $\pm$ 31.07
<i>t</i>		7.707	6.103
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同程度认知障碍 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平比较 97 例 RRMS 患者中,轻度认知障碍 16 例、中度认知障碍 18 例、重度认知障碍 12 例。重度认知障碍患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于中度、轻度认知障碍患者($P<0.05$),中度认知障碍患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平均高于轻度认知障碍患者($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同程度认知障碍 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
项目	<i>n</i>	VILIP-1($\mu\text{g/mL}$)	Nogo-A(ng/mL)
轻度认知障碍	16	1.02 $\pm$ 0.08	186.72 $\pm$ 28.22
中度认知障碍	18	1.14 $\pm$ 0.10 ^a	217.48 $\pm$ 30.51 ^a
重度认知障碍	12	1.28 $\pm$ 0.16 ^{ab}	244.55 $\pm$ 45.06 ^{ab}
<i>F</i>		18.231	10.008
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度认知障碍比较,^a $P<0.05$;与中度认知障碍比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 RRMS 患者发生认知

障碍的影响因素 以 RRMS 患者是否发生认知障碍(是=1,否=0)为因变量,病灶部位(以大脑半球为参照,分别赋值:前额叶白质=1,大脑半球=0;脑干=1,大脑半球=0;小脑=1,大脑半球=0)、病灶负荷(原值输入)、VILIP-1(原值输入)、Nogo-A(原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:血清 VILIP-1、Nogo-A 水平升高均是 RRMS 患者发生认知障碍的危险因素($P<0.05$)。为评估血清 VILIP-1、Nogo-A 单独成模的诊断效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 VILIP-1、Nogo-A 的简化模型,结果显示,血清 VILIP-1、Nogo-A 仍与 RRMS 患者发生认知障碍相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与 MMSE 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与 MMSE 评分均呈负相关($r=-0.549$ 、 -0.582 ,均 $P<0.05$)。

2.6 血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合对 RRMS 患者发生认知障碍的诊断价值 以 RRMS 患者是否发生认知障碍(否=0,是=1)为状态变量,以血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面 Logistic 回归分析结果构建 VILIP-1、Nogo-A 联合诊断的回归方程: $\text{Logit}(P)=-1.374+0.195X_{\text{VILIP-1}}+0.210X_{\text{Nogo-A}}$ 。结果显示,血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合诊断 RRMS 患者发生认知障碍的 AUC 分别为 0.830(95%CI:0.740~0.900)、0.845(95%CI:0.758~0.918)、0.929(95%CI:0.860~0.965),二者联合诊断的 AUC 大于血清 VILIP-1、Nogo-A 单独诊断的 AUC($Z=3.404$ 、2.549,均 $P<0.05$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 RRMS 患者发生认知障碍的影响因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
模型 1						
病灶部位(大脑半球为参照)						
前额叶白质	0.361	0.612	0.348	0.555	1.435	0.432~4.762
脑干	0.641	0.684	0.879	0.348	1.899	0.497~7.257
小脑	0.337	0.722	0.218	0.640	1.401	0.340~5.768
病灶负荷	0.602	0.328	3.364	0.067	1.825	0.960~3.471
VILIP-1	0.333	0.139	5.736	0.017	1.395	1.062~1.832
Nogo-A	0.340	0.125	7.400	0.007	1.405	1.100~1.795
常数项	-0.652	0.120	29.522	<0.001	—	—
模型 2						
VILIP-1	0.195	0.061	10.192	0.001	1.215	1.078~1.369
Nogo-A	0.210	0.068	9.561	0.002	1.234	1.080~1.410
常数项	-1.374	0.102	181.553	<0.001	—	—

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 VILIP-1、Nogo-A 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

表 5 血清 VILIP-1、Nogo-A 单独及联合对 RRMS 患者发生认知障碍的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
VILIP-1	0.830	0.740~0.900	1.03 μg/mL	71.74	82.35	0.541	<0.001
Nogo-A	0.845	0.758~0.918	188.65 ng/mL	76.09	86.27	0.624	<0.001
二者联合	0.929	0.860~0.965	—	93.48	86.27	0.798	<0.001

注：二者联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值；—表示无数据。

3 讨 论

炎症、脱髓鞘、神经胶质增生和神经元丢失都是多发性硬化的主要病理改变，多发性硬化是一种影响 CNS 的慢性自身免疫性疾病^[12]。CNS 中的有髓轴突是多发性硬化攻击的目标，这会对髓鞘和轴突造成不同程度的损害^[13]。多发性硬化是全球常见的神经系统疾病，通常女性发病率高于男性^[14]。然而，目前不同研究报道的 RRMS 患者认知障碍发生率差异较大，与研究设计、评估方法及人群特征密切相关，RRMS 后认知障碍的发病机制尚未完全明确，且缺乏特异性的早期诊断标志物和有效的治疗靶点^[15-16]。本研究共纳入 RRMS 患者 97 例，发生认知障碍者占 47.4%，RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与认知功能相关，二者联合可有效区分是否合并认知障碍，有助于早期筛查高危患者。

VILIP-1 参与神经元中钙介导的信号转导，可导致与轴突损伤相关的突触可塑性丧失^[17-18]。据报道，神经元中钙稳态的破坏会诱导 VILIP-1 表现出神经毒性作用并对轴突和神经元造成损伤^[19]。本研究结果显示，在 RRMS 患者中，认知障碍组血清 VILIP-1 水平高于无认知障碍组，且重度认知障碍患者 VILIP-1 水平显著高于中度、轻度认知障碍患者，同时 RRMS 患者血清 VILIP-1 水平与 MMSE 评分呈负相关，但未达到强相关，这与认知障碍的多因素发病机制特点相符。该结果亦提示，血清 VILIP-1 水平变化与神经损伤程度及认知功能改变有关。推测高水平 VILIP-1 可能通过干扰神经元钙稳态，引发线粒体功能障碍、活性氧簇生成增加，最终导致神经元凋亡及突触功能受损，进而影响认知功能^[20-21]。本研究结果与既往研究^[22]关于 VILIP-1 在其他神经退行性疾病（如阿尔茨海默病）中参与神经损伤及认知损害机制的认识一致，进一步支持其在神经病理状态下对认知功能的负面作用。

Nogo-A 属于网状蛋白家族，在白质的少突胶质细胞中高度表达，在正常 CNS 中对轴突生长和再生发挥抑制作用^[23-24]。研究表明，Nogo-A 信号传导可调节成人 CNS 突触可塑性，通过谷氨酸受体和抑制性 γ 氨基酸丁酸受体在各自突触后区室的相互调节，突触 Nogo-A 的减少或丢失会加强兴奋性突触传递，同时减少抑制性突触传递^[25-26]。本研究结果显示，在 RRMS 患者中，认知障碍组血清 Nogo-A 水平显著升高，且重度认知障碍患者 Nogo-A 水平显著高于中度、轻度认知障碍患者，同时 RRMS 患者 Nogo-A 水

平与 MMSE 评分呈中等程度负相关，提示二者存在稳定的线性关联，表明血清 Nogo-A 水平越高，RRMS 患者认知功能缺损越严重，该趋势与其生物学机制高度契合^[27]。推测在 RRMS 病程中，免疫细胞浸润引发髓鞘损伤，导致少突胶质细胞功能障碍，进而诱导 Nogo-A 代偿性高表达。过量的 Nogo-A 不仅通过抑制轴突再生阻碍神经修复，还可通过干扰树突分支及突触可塑性，破坏神经网络重构，最终导致认知功能受损^[28]。Hirt 等^[29]研究表明，在脊髓损伤模型中，阻断 Nogo-A 信号通路可促进轴突再生及神经功能恢复，从侧面支持 Nogo-A 在 RRMS 认知损害中扮演负面角色的观点。另外，在 RRMS 患者中，免疫系统攻击髓鞘，可能破坏 Nogo-A 的正常表达与功能调控，引发一系列病理级联反应，影响神经传导和认知功能^[30-31]。提示血清中 Nogo-A 水平也可能作为反映 RRMS 患者神经损伤与修复状态的潜在标志物。

本研究进一步分析发现，血清 VILIP-1、Nogo-A 水平升高均是 RRMS 患者发生认知障碍的影响因素，反映了血清 VILIP-1、Nogo-A 在认知障碍发生过程中的重要性。基于此，本研究 ROC 曲线分析结果显示，血清 VILIP-1、Nogo-A 单独用于诊断 RRMS 患者发生认知障碍的 AUC 分别为 0.830、0.845，但二者联合诊断的 AUC 提升至 0.929，灵敏度达到 93.48%，二者联合诊断的 AUC 大于 VILIP-1、Nogo-A 单独诊断的 AUC，表明 VILIP-1 与 Nogo-A 联合诊断 RRMS 患者发生认知障碍具有更高的效能。VILIP-1 与 Nogo-A 可能共同受到炎症微环境的调控：RRMS 患者 CNS 的自身免疫性炎症是核心病理驱动因素，炎症因子可同时上调 VILIP-1、Nogo-A 水平，使二者形成协同致病通路。这种协同作用可能解释了为何 VILIP-1、Nogo-A 与 MMSE 评分仅呈中等程度相关，因为认知障碍是多分子、多通路共同作用的结果，VILIP-1 与 Nogo-A 作为不同病理环节的分子，共同参与了认知功能缺损的病理过程。

综上所述，RRMS 患者血清 VILIP-1、Nogo-A 水平与认知障碍的发生密切相关，二者联合可辅助诊断 RRMS 患者发生认知障碍。但本研究仍存在一定的局限性：纳入的病例样本量偏小，且研究周期有限，所得结论的外推性受限；本研究仅检测血清标志物水平，未深入探讨其在 CNS 局部的表达及作用机制。后续可结合动物实验及神经影像学技术，多维度揭示血清 VILIP-1、Nogo-A 参与 RRMS 患者发生认知障碍的分子机制。同时可启动多中心合作，纳入不同区

域的 RRMS 患者开展外部验证,以进一步提升研究结论的普适性。尽管存在上述研究局限,但本研究为 RRMS 认知障碍发病机制研究提供新方向,若能进一步证实 VILIP-1、Nogo-A 作为认知障碍早期诊断标志物及治疗靶点的价值,有望为 RRMS 患者认知干预提供新策略,改善患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 郭新伟:设计研究方案,论文撰写;赵传清:分析试验数据,论文审核;赵丽娜:实施研究过程;张晓佳:进行资料搜集整理;时伟:进行论文修改;文军:进行统计学分析。

参考文献

- [1] Ward M, Goldman M D. Epidemiology and pathophysiology of multiple sclerosis[J]. Continuum (Minneapolis, Minn), 2022, 28(4): 988-1005.
- [2] Montague T, Drummond J, Ng K, et al. Advancements in multiple sclerosis[J]. Intern Med J, 2025, 55(6): 895-904.
- [3] García-Domínguez J M, Maurino J, Meca-Lallana J E, et al. Attitudes of neurologists toward serum neurofilament light-chain testing in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis with cognitive impairment[J]. J Pers Med, 2025, 15(2): 69.
- [4] Wu W, Francis H, Lucien A, et al. The prevalence of cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Neuropsychol Rev, 2025, 35(2): 233-253.
- [5] Tezen D, Kochan K E, Akkan S A, et al. Correlation between serum YKL-40 and VILIP-1 levels and brain volume in dementia patients[J]. Geriatr Gerontol Int, 2025, 25(3): 374-379.
- [6] Mavroudis I A, Petridis F, Chatzikonstantinou S, et al. A Meta-analysis on the levels of VILIP-1 in the CSF of Alzheimer's disease compared to normal controls and other neurodegenerative conditions[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(2): 265-272.
- [7] Xie Y, Yao Z. Relationships of serum VILIP-1, NSE, and ADP levels with postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing general anesthesia: a retrospective, observational study[J]. J Int Med Res, 2023, 51(5): 3000605231172447.
- [8] Kalafatakis I, Papagianni F, Theodorakis K, et al. Nogo-A and LINGO-1: two important targets for remyelination and regeneration[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4479.
- [9] Metzdorf K, Fricke S, Balia M T, et al. Nogo-A modulates the synaptic excitation of hippocampal neurons in a Ca^{2+} -dependent manner[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2021, 10(9): 2299.
- [10] 中国免疫学会神经免疫分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 多发性硬化诊断和治疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(6): 387-394.
- [11] Arevalo R I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, et al. Minimal state examination(MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 7(7): CD010783.
- [12] Zanghi A, D'Amico E, Patti F. Immunosuppression in relapsing remitting multiple sclerosis: moving towards personalized treatment[J]. Expert Rev Neurother, 2020, 20(8): 771-782.
- [13] Haki M, Al-Biati H A, Al-Tameemi Z S, et al. Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(8): e37297.
- [14] Haase S, Linker R A. Inflammation in multiple sclerosis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14: 17562864211007687.
- [15] Sousa C, França M, Jacques T, et al. Longitudinal study of cognitive phenotypes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2025, 40(5): 909-922.
- [16] Foolad F, Samadi-Bahrami Z, Khodagholi F, et al. Sirtuins and metabolism biomarkers in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: a correlation study with clinical outcomes and cognitive impairments[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(6): 3442-3460.
- [17] Demirci S C, Barun S, Özasan A, et al. Investigating the relationship of serum CD163, YKL40 and VILIP-1 levels with autism severity and language-cognitive development in preschool children with autism[J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2024, 22(3): 473-483.
- [18] Halbgewauer S, Steinacker P, Riedel D, et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 175.
- [19] Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko B. Neurogranin and VILIP-1 as molecular indicators of neurodegeneration in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8335.
- [20] Agnello L, Gambino C M, Ciaccio A M, et al. From amyloid to synaptic dysfunction: biomarker-driven insights into Alzheimer's disease[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(8): 580.
- [21] Ayaz Nayci N, Civan Kahve A, Kaya H, et al. Are S100B and VILIP-1 involved in a common mechanism of neuroinflammation in major depressive disorder? [J]. Psychiatric Quarterly, 2025, 96(1): 19-37.
- [22] Wang L, Zhang M, Wang Q, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. APOE $\epsilon 4$ allele is associated with elevated levels of CSF VILIP-1 in preclinical Alzheimer's disease[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 923-931.
- [23] Zhang N, Cui Y, Li Y, et al. A novel role of Nogo proteins: regulating macrophages in inflammatory disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2439-2448.
- [24] Schwaiger C, Haider T, Endmayr V, et al. Dynamic induction of the myelin-associated growth inhibitor Nogo-A in perilesional plasticity regions after human spinal cord injury[J]. Brain Pathol, 2023, 33(1): e13098. (下转第 2257 页)

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 16. 014

G-17、PG I、PG II 与消化性溃疡患者溃疡分期及上消化道出血的关系*

朱文娟¹, 张小军¹, 李永宏¹, 南 婷¹, 赵 蕊^{2△}, 刘成文³

1. 西安宝石花长庆职工医院消化血液科, 陕西西安 710201; 2. 西京医院消化内科, 陕西西安 710000;

3. 西安医学院附属宝鸡医院消化内科, 陕西西安 710061

摘 要:目的 探讨胃泌素 17(G-17)、胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 与消化性溃疡(PU)患者溃疡分期及上消化道出血的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2025 年 1 月西安宝石花长庆职工医院收治的 PU 患者 270 例作为 PU 组, 另外选取同期在西安宝石花长庆职工医院体检的健康体检者 60 例作为对照组。比较 PU 组与对照组血清 G-17、PG I、PG II 水平, 分析不同溃疡分期 PU 患者血清 G-17、PG I、PG II 水平, 并进行线性趋势检验。根据是否发生上消化道出血将 PU 患者分为非出血组和出血组, 比较出血组与非出血组患者基线资料及血清 G-17、PG I、PG II 水平, 采用多因素 Logistic 回归分析 PU 患者发生上消化道出血的影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 G-17、PG I、PG II 对 PU 患者发生上消化道出血的预测价值。结果 PU 组患者血清 G-17、PG I、PG II 水平均高于对照组($P < 0.05$)。活动期患者血清 PG I、PG II 水平均低于愈合期和瘢痕期($P < 0.05$), 愈合期患者血清 PG I、PG II 水平均低于瘢痕期($P < 0.05$); 活动期患者血清 G-17 水平高于愈合期、瘢痕期($P < 0.05$), 愈合期患者血清 G-17 水平高于瘢痕期($P < 0.05$)。线性趋势检验结果显示, 随着溃疡分期从活动期向瘢痕期发展, PU 患者血清 G-17 水平呈下降趋势($P < 0.05$), 血清 PG I 与 PG II 水平呈升高趋势($P < 0.05$)。出血组 62 例, 非出血组 208 例。出血组有 Hp 感染比例、溃疡直径 ≥ 20 mm 比例、使用非甾体类抗炎药(NSAIDs)比例及血清 G-17、PG I、PG II 水平均高于非出血组($P < 0.05$)。有 Hp 感染、溃疡直径 ≥ 20 mm、使用 NSAIDs 及血清 G-17、PG I、PG II 水平升高均为 PU 患者发生上消化道出血的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, G-17、PG I、PG II 单独及三者联合预测 PU 患者发生上消化道出血的曲线下面积(AUC)分别为 0.737(95%CI: 0.680~0.788)、0.811(95%CI: 0.759~0.856)、0.784(95%CI: 0.730~0.832)、0.876(95%CI: 0.830~0.913), 三者联合预测的 AUC 大于 G-17($Z=5.552, P < 0.001$)、PG I ($Z=3.405, P=0.016$)和 PG II ($Z=4.618, P=0.003$)单独预测的 AUC。结论 PU 患者血清 G-17、PG I、PG II 水平升高, 且随着溃疡分期从活动期向瘢痕期发展, 患者血清 G-17 水平呈下降趋势, 血清 PG I 与 PG II 水平呈升高趋势; 血清 G-17、PG I、PG II 水平升高是 PU 患者发生上消化道出血的危险因素, 且三者联合对 PU 患者发生上消化道出血具有较高的预测价值。

关键词:胃泌素 17; 胃蛋白酶原; 消化性溃疡; 胃黏膜; 上消化道出血; 预测

中图法分类号: R446.1; R573.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)16-2251-07

Association of G-17, PG I and PG II with ulcer stage and upper gastrointestinal bleeding in patients with peptic ulcer*

Zhu Wenjuan¹, Zhang Xiaojun¹, Li Yonghong¹, Nan Ting¹, Zhao Xin^{2△}, Liu Chengwen³

1. Department of Hematology and Gastroenterology, Xi'an Baoshihua Changqing Workers'

Hospital, Xi'an, Shaanxi 710201, China; 2. Department of Gastroenterology, Xijing

Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China; 3. Department of Gastroenterology, Baoji

Hospital, Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Abstract: Objective To investigate the association of gastrin-17 (G-17), pepsinogen I (PG I), and pepsinogen II (PG II) with ulcer stage and upper gastrointestinal bleeding in patients with peptic ulcer (PU).

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2023SF32)。

作者简介: 朱文娟, 女, 副主任医师, 主要从事肝硬化及自身免疫性肝病常规治疗方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 764369435@qq.com。

中文引用格式: 朱文娟, 张小军, 李永宏, 等. G-17、PG I、PG II 与消化性溃疡患者溃疡分期及上消化道出血的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(16): 2251-2257.

英文引用格式: Zhu W J, Zhang X J, Li Y H, et al. Association of G-17, PG I and PG II with ulcer stage and upper gastrointestinal bleeding in patients with peptic ulcer[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2251-2257.