

血清吲哚胺 2,3-双加氧酶水平对卒中后 认知障碍的预测价值

叶建新, 黄艳雪, 周贺, 许海珍, 穆军山

福建医科大学福总临床医学院 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经内科, 福建 福州 350025

摘要: **目的** 探讨脑血流动力学和血清吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO) 与卒中后认知障碍 (PSCI) 的相关性, 探索 IDO 对 PSCI 的预测价值。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2021 年 6 月于联勤保障部队第九〇〇医院神经内科明确诊断的发病不超过 7 d 的 50 例急性缺血性脑卒中患者作为病例组, 根据是否患有 PSCI 分为 PSCI 组 ($n=30$) 和无 PSCI (PSNCI) 组 ($n=20$), 并选取同期 50 例健康体检者作为对照组 ($n=50$)。采用 ELISA 检测入组人群的血清 IDO 水平。行经颅彩色多普勒超声 (TCCD) 屏气试验, 并记录相关数据, 计算屏气指数 (BHI) 作为脑血流动力学的评价指标。ROC 曲线分析 IDO 水平对 PSCI 的诊断效能。**结果** 三组间血清 D-二聚体、N 末端 B 型利钠肽前体 (NT-proBNP) 水平差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对照组、PSNCI 组和 PSCI 组的血清 IDO 水平分别为 (0.23 ± 0.05) 、 (0.25 ± 0.02) 和 (0.31 ± 0.03) ng/mL, 三组间差异有统计学意义 ($F=41.092$, $P<0.01$); 与 PSNCI 组比较, PSCI 组 IDO 水平增高 ($P<0.05$), D-二聚体、NT-proBNP 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。三组间 BHI 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PSCI 组与 PSNCI 组病灶部位的差异无统计学意义 ($\chi^2=15.478$, $P=0.113$)。IDO 水平截断值为 0.277 ng/mL 时对 PSCI 的预测效能最高, ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.938, 灵敏度为 83.3%, 特异度为 95.0%。**结论** 血清 IDO 水平与 PSCI 有显著相关性, 然而血流动力学指标与 PSCI 发生的关系尚不明确。急性缺血性卒中后早期进行 IDO 水平的检测有助于 PSCI 的早期识别与诊治。

关键词: 脑血流动力学; 吲哚胺 2,3-双加氧酶; 缺血性脑卒中; 卒中后认知障碍; 屏气指数; D-二聚体; N 末端 B 型利钠肽前体

中图分类号: R743.3 R749.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2024)04-0554-06

Indoleamine 2,3-dioxygenase in the prediction of post-stroke cognitive impairment

YE Jianxin, HUANG Yanxue, ZHOU He, XU Haizhen, MU Junshan

Department of Neurology, Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, The 900th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Fuzhou, Fujian 350025, China

Corresponding author: MU Junshan, E-mail: mujs@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between cerebral hemodynamics, serum indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and post-stroke cognitive impairment (PSCI), and to explore the predictive value of IDO for PSCI. **Methods** A total of 50 patients with acute ischemic stroke who were diagnosed and the onset being not more than 7 days in the Department of Neurology of the 900th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force from July 2020 to June 2021 were selected as the case group. According to the presence or absence of PSCI, the patients were divided into PSCI group ($n=30$) and non-PSCI (PSNCI) group ($n=20$), and 50 healthy individuals during the same period were selected as the control group ($n=50$). ELISA was used to detect the serum IDO levels of the enrolled population. Transcranial color Doppler ultrasound (TCCD) breath-holding test was performed and relevant data was recorded, breath holding index (BHI) was calculated as an evaluation index of cerebral hemodynamics. ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of IDO level on PSCI. **Results** There were statistically significant differences in serum levels of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.014

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2022J011093); 第九〇〇医院临床应用研究专项 (2020L23)

通信作者: 穆军山, E-mail: mujs@163.com

出版日期: 2024-04-20

D-dimer and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) among the three groups ($P<0.05$). The serum IDO levels in the control group, PSNCI group, and PSCI group were (0.23 ± 0.05) , (0.25 ± 0.02) , and (0.31 ± 0.03) ng/mL, respectively, with statistically significant differences among the three groups ($F=41.092$, $P<0.01$). Compared with the PSNCI group, the PSCI group showed an increase in IDO levels ($P<0.05$), while there was no statistically significant difference in D-dimer and NT-proBNP levels ($P>0.05$). There was no significant difference in BHI among the three groups ($P>0.05$). No significant difference was found in lesion location between the PSCI group and the PSNCI group ($\chi^2=15.478$, $P=0.113$). The predictive efficacy was highest when the IDO level cutoff value was 0.277 ng/mL, with a area under the ROC curve (AUC) of 0.938, sensitivity of 83.3%, and specificity of 95.0%. **Conclusion** There is a significant correlation between serum IDO levels and PSCI, but the relationship between hemodynamic indicators and the occurrence of PSCI is still unclear. Early detection of IDO levels after acute ischemic stroke is helpful for the early identification and diagnosis of PSCI.

Keywords: Cerebral hemodynamics; Indoleamine 2,3-dioxygenase; Ischemic stroke; Post-stroke cognitive impairment; Breath holding index; D-dimer; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Fund program: Fujian Provincial Natural Science Foundation (2022J011093); The 900th Hospital Clinical Application Research Project (2020L23)

我国卒中的患病率为 1 114.8/10 万,年发病率为 246.8/10 万^[1],约 1/3 的卒中患者会经历卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI)。PSCI 是指在卒中这一临床事件后出现并持续到 6 个月时仍存在的以认知损害为特征的临床综合征,严重影响患者的生活质量及生存时间^[2]。PSCI 起病隐匿,病因复杂,早期的筛查、评估及综合管理是当前亟待解决的重要课题之一。目前还未发现对 PSCI 具有明确预测价值的生物标志物。有研究表明,炎症反应中,炎性因子可诱导吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-bioxygenase, IDO) 的表达增加从而加速色氨酸代谢,其代谢产物海人藻酸 (KA) 是谷氨酸受体拮抗剂,可调节认知、情绪和行为^[3],引起神经系统损害,提示 IDO 介导的色氨酸代谢途径在神经元损伤的发病机制中起关键作用^[4]。

目前认为 PSCI 发病机制与病灶区域缺血、局部血流下降,并使脑组织损伤,尤其是重要功能脑区的破坏有关^[5]。既往研究显示经颅彩色多普勒超声 (transcranial color Doppler ultrasound, TCCD) 能评估颅内大血管病变及脑血流动力学^[6],因此,卒中后脑血流动力学的评估可能有助于临床早期识别 PSCI 患者。目前各研究中评估脑血流动力学所选择的参数不统一,且 PSCI 患者的血清 IDO 水平与脑血流动力学的相关性研究报道尚欠缺,基于以上背景,本课题组结合神经心理学量表,研究血清 IDO 水平、脑血流动力学与 PSCI 的相关性,同时探讨脑血流动力学与血清 IDO 水平二者之间的联系,旨在为 PSCI 患者的早期识别及干预提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 7 月至 2021 年 6 月于联勤保障部队第九〇〇医院神经内科明确诊断的急性缺血性脑卒中,发病 7 d 内的患者 50 例作为病例组,男性 33 例,女性 17 例,年龄 18~83 岁,其中卒中后存在 PSCI 者 30 例为 PSCI 组,卒中后无 PSCI (post-stroke no cognitive impairment, PSNCI) 者 20 例为 PSNCI 组。选取同期入院的 50 例健康体检者作为对照组,其中男性 29 例,女性 21 例,年龄 18~83 岁。收集入组人群的相关临床资料,所有入组人群入院时均无显著认知障碍。同时完成 TCCD 检查的共 75 例,其中 PSCI 组 20 例 (男性 14 例,女性 6 例), PSNCI 组 14 例 (男性 8 例,女性 6 例),对照组 41 例 (男性 22 例,女性 19 例)。本研究经中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院伦理委员会批准 (No. 2020-032)。所有患者研究前对本研究内容知情并签署知情同意书。

1.1.1 认知障碍诊断标准 采用美国国立神经病与卒中研究所/瑞士神经科学研究国际会议 (NINDS-AIREN) 痴呆诊断标准。认知功能障碍:患者有不同程度的认知能力下降,或家属提供患者有认知能力下降,蒙特利尔认知评估 (MoCA) 量表评分 <23 分;临床痴呆评定量表 (CDR) 评分 ≥ 0.5 ;简易智能精神状态量表 (MMSE) 评分 <26 分。非认知功能障碍:MoCA 评分 ≥ 23 分;CDR 评分=0;MMSE 评分 >26 分。

1.1.2 PSCI 的诊断标准 (1) 明确的卒中诊断:临床或影像学证据支持卒中的诊断,包括短暂性缺血发作、出血性卒中和缺血性卒中。(2) 存在认知功能损

害:患者主诉或知情者报告或有经验临床医师判断卒中事件后出现认知损害,且神经心理学证据证实存在一个以上认知领域功能损害或较以往认知减退的证据。(3)卒中和认知损害的时序关系:在卒中事件后出现,并持续3~6个月^[2]。

1.1.3 纳入标准 (1)年龄为18~83岁;(2)CT或MRI证实为急性缺血性脑卒中;(3)发病不超过7d;(4)改良Rankin量表评分(mRS)≤4;(5)生命体征及神经系统症状至少已平稳24h;(6)意识清楚,无明显失语和视力、听力障碍。

1.1.4 排除标准 (1)卒中前已被诊断为痴呆或显著认知障碍;(2)原发性出血性卒中;(3)既往已有意识水平下降、重度失语、构音障碍;(4)显著的急性感染、癌症、慢性炎症性疾病等;(5)除卒中外的显著急性神经系统疾病和精神病性障碍;(6)重度抑郁症病史;(7)CT或MRI检查证实有其他颅脑疾病,如脱髓鞘疾病、颅内占位等;(8)严重的肝、肾功能损害;(9)mRS评分>4分;(10)伴其他影响认知功能的神经系统疾病(如帕金森病、进行性核上性麻痹、阿尔茨海默病等)。

1.2 方法

1.2.1 材料与试剂 酶标仪(450 nm)、高精度加样器及枪头、37℃恒温箱、蒸馏水或去离子水。人IDO试剂盒(购自上海江莱生物科技,货号JL2020)。试剂盒的组成成分如下:96T酶标板(12条×8孔),标准品,标准品稀释液,样品稀释液,酶标抗体试剂,底物溶液(TMB物质),终止液,浓缩洗涤液,封板膜4张。

1.2.2 血清学水平的检测 在进行临床评估后的早晨在空腹下采集研究对象的静脉血5 mL于EDTA抗凝管中,于4℃低温,离心,收集上层血浆,置于-80℃冰箱中保存,直至进行试验。按照ELISA试剂盒使用说明书通过双抗体夹心法快速测定人血清中的IDO水平。再对所有临床信息设置的情况下进行血常规及生化检测。记录患者白细胞计数(WBC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C-反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、白蛋白、三酰甘油、同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)等指标。

1.2.3 三维经颅多普勒仪进行TCCD屏气试验 操作在安静的室内进行,受检者仰卧位,平静呼吸,通过双侧颞窗检查双侧大脑中动脉(MCA),在记录MCA多普勒频谱后,探头位置固定不动,取样容积深度保持不变,嘱受检者正常吸气后屏住呼吸30s然后冻结屏气末的多普勒频谱,结果存储于仪器硬盘,记录

双侧MCA的血流参数,包括收缩期峰流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、平均血流速度(Vm)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI),计算屏气指数(BHI)。在进行准确的记录前,应详细告知受检者屏气方法,即在平静吸气末屏气30s,并让受检者锻炼几次,能正确配合,做到屏气后血压、心率变化很小,血压、心率变化控制在3%~5%。记录双侧MCA的血流参数,包括PSV、EDV、Vm、PI、RI,计算BHI。

1.2.4 量表评估 对三组患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、mRS、CDR、焦虑和抑郁量表、MMSE、日常生活活动力量表和MoCA的评估。

1.3 统计学方法 使用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,用Kruskal-Wallis H 秩和检验进行比较,三组间事后检验两两比较采用Nemenyi法。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。用Spearman相关分析评估变量间的相关关系,通过二元logistic回归分析IDO水平对卒中后认知转归的影响。通过ROC曲线判断生物标志物的诊断效能,取约登指数最大值确定最佳截断值和相应的灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组的一般临床资料比较 PSCI组与PSNCI组间在一般临床资料的差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,PSCI组和PSNCI组的文化程度更低,PSNCI组的高血压患病率更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 一般临床资料
Tab. 1 General clinical data

项目	对照组 (n=50)	PSNCI组 (n=20)	PSCI组 (n=30)	Z/F/ χ^2 值	P值
年龄(岁) ^a	63(56,76)	64(58,69)	67(57,78)	1.963	0.375
文化程度 ^b	3.32±0.71	2.85±0.67 ^c	2.63±0.56 ^c	10.940	<0.001
性别[例(%)]					
女	21(42.00)	6(30.00)	11(36.67)	0.905	0.636
男	29(58.00)	14(70.00)	19(63.33)		
吸烟[例(%)]	6(12.00)	6(30.00)	8(26.67)	4.083	0.130
高血压[例(%)]	24(48.00)	15(75.00) ^c	21(70.00)	6.125	0.047
糖尿病[例(%)]	13(26.00)	7(35.00)	7(23.33)	0.879	0.644

注:^a为数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;^b为数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;与对照组比,^c $P<0.05$ 。文化程度按受教育水平依次进行标准化处理,文盲为0,小学为1,初中为2,高中为3,大学及以上为4。

2.2 三组的血清学指标比较 PSCI组的血清IDO水平显著高于PSNCI组,差异有统计学意义($P<0.05$),PSCI组和PSNCI组间余血清学指标的差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,PSCI组的血

清IDO、CRP、D-二聚体、NT-proBNP水平显著增高, LDL-C显著降低; PSNCI组的CRP、D-二聚体、NT-proBNP水平显著增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 PSNCI组和PSCI组的病灶部位比较 PSNCI组病灶部位:基底节区9例,额颞顶枕叶2例,小脑2例,额叶1例,胼胝体部1例,脑干3例,额顶叶1例,颞叶1例。PNCI组病灶部位:基底节区8例,额颞顶枕叶8例,岛叶1例,脑干2例,额顶叶1例,额颞叶2例,额颞枕叶2例,颞叶3例,颞顶叶3例。PSCI组与PSNCI组的病灶部位比较差异无统计学意义($\chi^2 = 15.478, P = 0.113$)。

2.4 三组的量表评分比较 三组NIHSS、mRS、CDR、抑郁、MMSE、ADL和MoCA评分比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。与PSNCI组相比,PSCI组的MoCA评分较低,ADL、CDR评分较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.5 MCA血流参数 三组均存在未行TCCD者。三组行TCCD屏气试验者PI、RI、BHI差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.6 卒中后认知转归的logistic回归分析 将PSNCI组和PSCI组差异有统计学意义的血清指标作为自变量,将卒中后认知转归作为因变量进行二元logistic回归分析(结局1为PSCI,结局0为PSNCI)。因血流动力学指标差异无统计学意义,未纳入分析。IDO水平的回归系数(β) = 84.130, $SE = 25.678, Wald = 10.734, OR = 3.446E+36, 95\% CI (4.785E+14, 2.481E+58)$, 并呈0.01水平的显著性($Z = 3.276, P < 0.01$),表明IDO水平会对卒中后认知转归产生显著的正向影响。

2.7 血清IDO水平对PSCI的预测效能 IDO水平截断值为0.277 ng/mL时预测效能最高,对应的ROC曲线下面积(AUC)为0.938,预测的灵敏度为83.3%,特异度为95.0% ($P < 0.01$)。见图1。

表2 血清学指标 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 2 Serological indicators [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组(n=50)	PSNCI组(n=20)	PSCI组(n=30)	F/Z值	P值
IDO(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	0.23±0.05	0.25±0.02	0.31±0.03 ^{ab}	41.092	<0.001
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.20±0.97	2.76±0.66	2.66±0.81 ^a	4.272	0.017
WBC($\times 10^9/L$)	6.40(5.53, 8.52)	6.58(5.08, 8.38)	6.94(5.33, 8.14)	1.001	0.606
CRP(mg/L)	2.60(0.80, 7.20)	7.20(1.90, 23.40) ^a	7.20(1.90, 8.63) ^a	14.180	0.001
HbA1c(%)	6.00(5.50, 6.60)	6.00(5.48, 6.63)	5.65(5.43, 6.93)	1.199	0.549
白蛋白(g/L)	42.00(39.60, 43.70)	39.60(37.63, 43.88)	39.60(37.00, 43.20)	5.690	0.058
三酰甘油(mmol/L)	1.24(0.99, 1.80)	1.52(1.17, 2.01)	1.37(0.81, 1.72)	1.425	0.490
Hcy(μ mol/L)	11.20(9.49, 12.44)	11.73(9.53, 14.29)	12.10(10.00, 16.98)	1.852	0.396
D-二聚体(mg/L)	0.29(0.16, 0.43)	0.93(0.27, 1.86) ^a	0.46(0.19, 1.64) ^a	11.883	0.003
NT-proBNP(pg/mL)	36.70(16.60, 110.00)	80.70(29.28, 122.00) ^a	72.15(38.73, 443.26) ^a	14.394	0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与PSCNI组比较,^b $P < 0.05$ 。

表3 量表评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Tab. 3 Scale rating [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组(n=50)	PSNCI组(n=20)	PSCI组(n=30)	Z值	P值
NIHSS	0(0,0)	2.5(1.0,3.0) ^a	3.0(2.0,10.0) ^a	83.149	<0.001
mRS	0(0,0)	1.0(1.0,1.8) ^a	1.0(1.0,3.2) ^a	88.979	<0.001
CDR	0(0,0)	0(0,0)	0.5(0.5,1.0) ^{ab}	81.870	<0.001
焦虑	5.5(3.0,8.0)	6.0(5.0,11.5)	6.0(4.8,10.0)	2.117	0.347
抑郁	2.0(1.0,4.0)	4.0(2.0,5.8) ^a	4.5(2.0,9.2) ^a	12.110	0.002
MMSE	28.0(27.0,29.0)	26.5(26.0,28.0) ^a	18.0(16.0,20.0) ^a	68.780	<0.001
ADL	14.0(14.0,15.2)	24.0(24.0,25.0) ^a	28.0(27.0,30.0) ^{ab}	86.859	<0.001
MoCA	27.0(26.0,28.2)	27.0(26.0,28.0)	18.0(12.0,20.0) ^{ab}	64.219	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与PSCNI组比较,^b $P < 0.05$ 。

表4 MCA血流参数 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 4 MCA blood flow parameters ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI	RI	BHI
PSNCI组	14	1.21±0.39	0.65±0.12	0.81±0.61
PSCI组	20	1.25±0.54	0.66±0.13	0.84±0.53
对照组	41	1.12±0.52	0.62±0.14	0.86±0.26
F值		0.509	0.921	0.088
P值		0.603	0.403	0.916

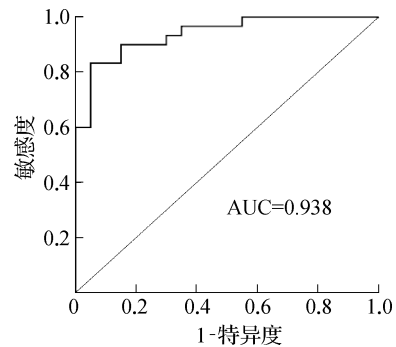


图1 血清IDO水平预测PSCI的ROC曲线

Fig.1 ROC curve for predicting PSCI with serum IDO levels

3 讨论

PSCI是在卒中这一临床事件后出现并持续到6个月时仍存在的以认知损害为特征的临床综合征,强调了卒中与认知障碍出现的内在因果关系及时间顺

序^[7]。随着脑血管病发病率的增加, PSCI 的发病率也在不断上升, 导致家庭与社会的疾病负担增加。PSCI 的发病机制复杂, 脑梗死患者神经元破坏严重, 神经细胞退化严重, 出现认知功能障碍的可能性更大^[8]。丁妍怡等^[9]研究发现脑缺血能使海马活动减少, 相应功能区功能下降。从而造成认知功能下降。缺血性脑卒中的患病率明显高于出血性脑卒中, 是导致认知障碍的重要危险因素^[10]。张倩等^[11]研究显示分析脑血管的危险因素对早期预测血管性认知功能障碍有一定帮助。但目前尚缺少明确的生物标志物。本研究通过分析血清 IDO 水平与 PSCI 的相关性, 进一步评估 IDO 预测 PSCI 的效能, 为临床上 PSCI 的早期诊断与干预提供依据。

急性缺血性卒中由 IDO 催化的色氨酸降解通路介导了卒中后急性脑损伤, 并与 PSCI 显著相关^[12], 提示 IDO 有望成为 PSCI 的生物标志物^[13]。但既往研究大部分是通过间接检测 IDO 的活性来证实其与 PSCI 相关, 且 IDO 水平预测 PSCI 参考范围的研究尚无一致定论。本研究探讨血清 IDO 水平与急性缺血性 PSCI 的相关性, 证实了 IDO 参与 PSCI 的发生发展过程, 较高的 IDO 水平与较差的认知功能相关。此外, 通过 ROC 曲线分析, 得出 IDO 预测 PSCI 的最佳截断值为 0.277 ng/mL。IDO 是肝脏以外唯一可催化色氨酸分子中吲哚环氧化裂解的一种限速酶, 以酶原形式表达于具有巨噬细胞或树突状细胞样形态的一些亚细胞群^[14]。它可诱导色氨酸通过转化为喹啉酸与犬尿喹啉酸。喹啉酸可在神经元中诱导 N-甲基-D-天门冬氨酸受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基异恶唑-4-丙酸受体激动剂的兴奋毒性, 继而导致中枢神经系统的损害^[15]。因此推测急性缺血性卒中后早期进行 IDO 水平的检测有助于 PSCI 的早期识别与诊治。

脑血流动力学是指在生理或病理刺激作用下, 脑血管通过小动脉和毛细血管的代偿性扩张或收缩维持脑血流量相对恒定的能力, 是一种用于预防继发性缺血损伤的内在保护机制^[16]。既往研究发现脑血流动力学与 PSCI 的损害明显相关^[17]。Sciortino 等^[18]通过监测急性、亚急性和慢性阶段清醒小鼠大脑对缺血性中风的血管和代谢反应, 观察到在整个慢性期, 损伤皮质仍存在长期的氧代谢障碍, 其中部分进展为梗死。脑血流动力学改变可以通过对神经血管单位产生不利影响而有利于认知损害的进展, 神经血管单位是血流和神经代谢之间的微妙连接^[19]。脑血流下降导致脑白质疏松, 大部分脑白质疏松患者存在认知

功能障碍, 其中一半以上患者症状明显^[20]。因此, 推测卒中后进行脑血流动力学评估有利于临床上 PSCI 患者的早期识别。大脑顺应性依赖于大脑血流储备与认知储备, 可反映大脑从损伤中自我恢复的能力^[21]。脑卒中患者血管调节功能异常, 病变部位血管代偿性扩张, 血管储备减少, 故通过 TCCD 检测 CO₂ 分压变化时受检动脉血流速度的变化, 可以评价脑血管的反应性^[22]。中国脑血管超声临床应用指南提出, TCCD 是目前评估颅内血管狭窄或闭塞后颅内血管建立侧支循环的有效工具之一^[23]。本研究通过探讨脑血流动力学与 PSCI 的相关性, 发现 PSNCI 和 PSCI 血流动力学各指标差异均无统计学意义, 可能与样本量较少有关。IDO 诱导主要发生在血管内皮细胞, 表明它们是体内 IDO 活性的主要来源。血管内皮细胞协助合成血管扩张剂以及血管收缩剂, 这些物质在局部调节血管张力和血压方面起着关键作用。IDO 是动脉粥样硬化中重要的调节因子, 可以减少动脉斑块的形成, 同时它在调节血管张力方面起关键作用, 从而可能导致脑血流动力学的改变^[24]。

目前国内外对 PSCI 脑血流动力学的变化描述不一, 评估脑血流动力学所选择的参数不完全统一, 且 PSCI 患者外周血 IDO 水平与脑血流动力学参数的相关性研究尚欠缺。IDO 水平影响脑血流动力学的机制复杂, 今后有待大样本、多中心的研究进一步明确。同时可动态评估 IDO 与脑血流动力学参数的变化, 提高二者对于 PSCI 的联合诊断价值, 为 PSCI 患者提供精准的预防和治疗方案。

综上所述, 血清 IDO 水平对于 PSCI 具有预测价值, 可为 PSCI 患者提供精准的预警。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China stroke statistics 2019: a report from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, national center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.
- [2] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(4): 376-389. Chinese Society of Vascular Cognitive Impairment. Experts consensus on post-stroke cognitive impairment management 2021 [J]. *Chin J Stroke*, 2021, 16(4): 376-389.
- [3] Baumgartner R, Berg M, Matic L, et al. Evidence that a deviation

- in the kynurenine pathway aggravates atherosclerotic disease in humans[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(1): 53-68.
- [4] Broekhuizen M, Jan Danser AH, Reiss IKM, et al. The function of the kynurenine pathway in the placenta: a novel pharmacotherapeutic target? [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(21): 11545.
- [5] 毛晶,洪永锋,冯小军,等.不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中患者认知和运动的影响[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(6): 1036-1040.
- Mao J, Hong YF, Feng XJ, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation of different frequencies on the cognition and movement of stroke patients [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(6): 1036-1040.
- [6] Viticchi G, Falsetti L, Buratti L, et al. Carotid occlusion: impact of cerebral hemodynamic impairment on cognitive performances[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(1): 197-206.
- [7] 邱晓雪,陈红霞,李世文,等.卒中后认知障碍的危险因素分析[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(3): 272-277.
- Qiu XX, Chen HX, Li SW, et al. Analysis of risk factors of post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Stroke*, 2021, 16(3): 272-277.
- [8] 张博,郭倩,贾晓鑫.高血压合并腔隙性脑梗死认知障碍特点及影响因素分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(12): 737-739, 744.
- Zhang B, Guo Q, Jia XX. Characteristics and influencing factors of cognitive impairment in hypertension complicated with lacunar cerebral infarction [J]. *Neural Inj Funct Reconstr*, 2020, 15(12): 737-739, 744.
- [9] 丁妍怡,张胜行,刘雨露,等.电针对血管性认知障碍大鼠脑功能局部一致性的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(1): 55-61.
- Ding YY, Zhang SH, Liu YL, et al. Effect of electroacupuncture on regional homogeneity of brain function in rats with vascular cognitive impairment [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2022, 28(1): 55-61.
- [10] GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1160-1203.
- [11] 张倩,卞敏洁,何琴,等.血管性认知障碍早期预测机器学习模型的构建[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(9): 1072-1077.
- Zhang Q, Bian MJ, He Q, et al. Machine learning models for early prediction of vascular cognitive impairment [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2021, 27(9): 1072-1077.
- [12] Kim KY, Shin KY, Chang KA. Potential biomarkers for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 602.
- [13] Esmael A, Elshierief M, Eltoukhy K. Prevalence of cognitive impairment in acute ischaemic stroke and use of *Alberta* Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for early prediction of post-stroke cognitive impairment [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(2): 179-185.
- [14] Zhang XX, Bi X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers [J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1244-1254.
- [15] Anderson EW, Fishbein J, Hong J, et al. Quinolinic acid, a kynurenine/tryptophan pathway metabolite, associates with impaired cognitive test performance in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus Sci Med*, 2021, 8(1): e000559.
- [16] Liu XJ, Che P, Xing MY, et al. Cerebral hemodynamics and carotid atherosclerosis in patients with subcortical ischemic vascular dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 741881.
- [17] Frantellizzi V, Pani A, Ricci M, et al. Neuroimaging in vascular cognitive impairment and dementia: a systematic review [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1279-1294.
- [18] Sciortino VM, Tran A, Sun ND, et al. Longitudinal cortex-wide monitoring of cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in awake mice using multi-parametric photoacoustic microscopy [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(12): 3187-3199.
- [19] Khan AA, Patel J, Desikan S, et al. Asymptomatic carotid artery stenosis is associated with cerebral hypoperfusion [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 73(5): 1611-1621.e2.
- [20] 王恒,孙秀媛.脑白质疏松所致认知障碍患者认知功能与血清相关因子的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4305-4308.
- Wang H, Sun XY. Correlation between cognitive function and serum related factors in patients with cognitive impairment caused by leukoaraiosis [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(19): 4305-4308.
- [21] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia [J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [22] Umarova RM, Schumacher LV, Schmidt CSM, et al. Interaction between cognitive reserve and age moderates effect of lesion load on stroke outcome [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 4478.
- [23] 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,中华医学会神经病学分会神经影像学协作组.中国脑血管超声临床应用指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(7): 507-518.
- Chinese Society of Neurology. Chinese guideline on clinical application of cerebral vascular ultrasound [J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(7): 507-518.
- [24] Too LK, Li KM, Suarna C, et al. Deletion of TDO2, IDO-1 and IDO-2 differentially affects mouse behavior and cognitive function [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 312: 102-117.

收稿日期:2023-07-03 修回日期:2023-10-04 编辑:叶小舟