

•神经介入 Neurointervention•

糖尿病患者颈动脉支架植入后认知功能与 S-100 B 蛋白水平探讨

李 鑫, 王黎洲, 李 兴, 宋 杰, 蒋天鹏, 周 石

【摘要】 目的 探讨严重颈动脉狭窄伴糖尿病和不伴糖尿病患者经颈动脉支架成形术(CAS)治疗后认知功能改善是否存在差异,认知功能改善与血清 S-100 B 蛋白水平的关系。**方法** 随机将 128 例重度颈内动脉狭窄患者纳入本研究,分为伴糖尿病组($n=52$)和不伴糖尿病组($n=76$),两组患者术前临床一般情况及认知功能情况无显著差异。对患者 CAS 术前及术后 3 个月血清 S-100 B 蛋白水平及简易智能精神状态检查量表(MMSE)、Montreal 认知评估量表(MoCA)、Alzheimer 评定量表认知分表(ADAS-Cog)、画钟测验(CDT)等评分数据进行分析比较。**结果** 不伴糖尿病组 CAS 术后血清 S-100 B 蛋白水平(0.10 ± 0.04) ng/ml 较术前(0.11 ± 0.04) ng/ml 明显降低($P=0.000$),术后 3 个月认知功能相关 MMSE(24.8 ± 2.2 对 25.2 ± 2.1)、MoCA(25.6 ± 2.0 对 26.1 ± 1.9)、ADAS-Cog(6.5 ± 1.3 对 6.1 ± 1.3)、CDT(3.3 ± 0.7 对 3.5 ± 0.7) 评分均较术前有明显改善($P<0.01$);伴糖尿病组 CAS 术后血清 S-100 B 蛋白水平及 MMSE、MoCA、ADAS-Cog、CDT 评分较术前无明显变化($P=0.159$)。血清 S-100 B 蛋白下降水平与 MMSE($r=0.38$, $P<0.01$)、MoCA($r=0.39$, $P<0.01$)评分增加和 ADAS-Cog($r=0.19$, $P<0.05$)评分递减呈正相关。**结论** CAS 术后颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者认知功能恢复存在个体差异,认知功能改善程度与血清 S-100 B 蛋白水平降低相关。颈动脉狭窄伴糖尿病患者认知功能障碍无明显改善,且 S-100 B 蛋白水平无明显变化。伴和不伴糖尿病患者认知功能障碍的机制可能不同,单纯改善缺血情况不能改善伴糖尿病患者认知功能障碍。

【关键词】 S-100 B 蛋白; 颈动脉狭窄; 颈动脉支架植入术; 认知功能; 糖尿病

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-08-0653-05

Investigation of cognitive function and serum S-100 B protein level in diabetic patients after receiving carotid artery stent implantation LI Xin, WANG Li-zhou, LI Xing, SONG Jie, JIANG Tian-peng, ZHOU Shi. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou Province 550004, China

Corresponding author: ZHOU Shi, E-mail: 156722229@qq.com

【Abstract】 Objective To clarify whether there is any difference in the improvement of cognition function between diabetic patients and non-diabetic patients after receiving percutaneous carotid artery stenting (CAS) for severe carotid artery stenosis, and to investigate the relationship between the improvement of cognition function and serum S-100 B protein level. **Methods** A total of 128 consecutive patients with severe internal carotid artery stenosis were randomly collected for this study. The patients were divided into diabetic group ($n=52$) and non-diabetic group ($n=76$). No significant differences in preoperative clinical conditions and cognition function existed between the two groups. The serum S-100 B protein levels, and the scores of mini mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment scale (MoCA), Alzheimer assessment scale cognitive table (ADAS-Cog) as well as clock drawing test (CDT) were determined before and 3 months after CAS, and the results were compared between the two groups. **Results** In non-diabetic group, the postoperative serum S-100 B protein level was (0.10 ± 0.04) ng/ml, which was significantly lower than the

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.08.001

基金项目: 国家自然科学基金(81460276)

作者单位: 550004 贵州贵阳 贵阳医学院附属医院放射科

通信作者: 周 石 E-mail: 156722229@qq.com

preoperative level of (0.11 ± 0.04) ng/ml ($P=0.000$). Three months after CAS, significant improvements in MMSE (24.8 ± 2.2 vs 25.2 ± 2.1 , $P=0.003$), MoCA (25.6 ± 2.0 vs 26.1 ± 1.9 , $P=0.000$), ADAS-Cog (6.5 ± 1.3 vs 6.1 ± 1.3 , $P=0.000$) and CDT (3.3 ± 0.7 vs 3.5 ± 0.7 , $P=0.034$) were achieved. In diabetic group, after CAS the serum S-100 B protein level, MMSE, MoCA, ADAS-Cog and CDT scores showed no significant changes when compared with the preoperative data ($P=0.159$). The reduction degree of S-100 B protein bore a parallel relationship with the increasing of MMSE ($r=0.38$, $P<0.01$) and MoCA ($r=0.39$, $P<0.01$) scores, as well as with the decreasing of ADAS-Cog ($r=0.19$, $P<0.05$) scores. **Conclusion** The recovery of cognitive function in patients with carotid stenosis complicated by cognitive impairment after CAS has individual differences; the improvement degree of cognitive function is correlated with the reduction of serum S-100 B protein level. In diabetic patients with carotid stenosis, the cognitive impairment is not significantly improved after CAS, and the serum S-100 B protein level shows no obvious changes. The mechanisms of cognitive impairment may be different in diabetic and non-diabetic patients, as simply improving ischemia can not improve cognitive dysfunction in diabetic patients. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 653-657)

【Key words】 S-100 B protein; carotid stenosis; carotid artery stenting; cognitive function; diabetes

重度颈动脉狭窄目前被认为是引起脑卒中的一个高危因素,其所导致的脑组织低灌注可能与认知功能障碍密切相关,甚至是一个重要的诱发机制,也许是导致颈动脉狭窄患者认知功能降低的主要原因之一^[1-2]。颈动脉支架成形术(CAS)能改善颈动脉狭窄患者脑组织血流灌注,可能是预防认知功能障碍的合理手段^[3-5]。先前一些大规模随访研究表明 CAS 术后患者神经功能、认知能力及心理因素等方面的改善逐渐减弱,甚至无效^[6-7]。Chen 等^[8]近期研究提示,CAS 术治疗能显著改善狭窄程度 $>80\%$ 的无症状颈动脉狭窄患者的认知功能。以上研究差别很难甄别。一些研究显示脑微血管病变,包括糖尿病微血管并发症,是导致认知功能障碍的原因之一^[9-10]。基于此观点,我们推测 CAS 术后非糖尿病患者认知功能能够得到一定程度改善,但并不适用于糖尿病患者。

血清 S-100 B 蛋白是一种存在于细胞质内或星形胶质细胞膜上的神经蛋白^[11]。神经细胞受到损伤后会释放 S-100 B 蛋白进入脑脊液内并随后进入体循环,被视为与缺血性脑损伤密切相关的生化标记物^[12-14]。血清 S-100 B 蛋白水平可能是显示缺血性脑损伤在 CAS 术后是否得到改善的有用指标^[15]。为此,我们设计了前瞻性研究,旨在探讨重度颈动脉狭窄伴和不伴糖尿病患者 CAS 术后认知功能改善是否存在差别。

1 材料与方法

1.1 入组患者情况

本研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案获得贵阳医学院附属医院伦理委员会批准。收集 2010 年 9 月

至 2013 年 4 月期间在贵阳医学院附属医院、贵州省肿瘤医院、贵阳医学院附属白云医院接受 CAS 治疗的 128 例重度颈动脉狭窄(狭窄率 $>80\%$)患者的临床资料,入组患者术前 2 周均未发生任何程度脑梗死或接受过与脑梗死相关治疗^[16]。CAS 术前接受过颈动脉内膜剥脱术患者被排除在本研究外。所有入组患者 CAS 术治疗前均签署知情同意书。

1.2 CAS 手术方法

术前了解患者心肺功能、肝功能、凝血功能,排除手术禁忌证。尽可能完善颈部血管彩色超声及头颈部血管增强 CT 等影像学检查,了解颈动脉狭窄程度及其颅内分支情况。

手术由 2 名介入科和 2 名神经外科医师施行,使用 Smart 颈动脉支架(美国 Cordis 公司)和 Wallstent 颈动脉支架(美国 Boston Scientific 公司);认知功能评估及血清 S-100 B 蛋白测定等由 2 名神经内科医师进行。CAS 手术成功标准:术后靶血管残余狭窄率 $<20\%$ 且远端血流改善达到心肌梗死溶栓(TIMI)分级 3 级标准^[16]。

术后所有患者常规监测生命体征及神经系统体征 3 d,为预防高灌注脑出血,收缩压均控制于 100~140 mmHg;予以低分子肝素抗凝治疗^[17];口服氯吡格雷(75 mg/d)、阿司匹林(100 mg/d)3 个月以上,每 3~6 个月复查一次血小板及凝血功能。术后临床随访由 2 名介入科和 2 名神经内科医师组成的独立小组进行,包括术后药物治疗、认知功能评估,血清 S-100 B 蛋白检测和颈部血管超声了解支架通畅率等。

1.3 认知功能评估和 S-100 B 蛋白测定

术前 1~3 d 及术后 3 个月,分别由同一神经内

科医师对同一患者作认知功能评估。认知功能检测包括简易智能精神状态检查量表(MMSE)、Montreal 认知评估量表(MoCA)、Alzheimer 评定量表认知分表(ADAS-Cog)、画钟测验(CDT)和修订版长谷川痴呆量表(HDS-R)评价。同时,采集患者血液标本,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国 BioVendor 公司)测定血清 S-100 B 蛋白水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件对所有数据进行比较和分析。正态分布的连续变量用均数 \pm 标准差表示,对没有正态分布变量通过对数变换后用同样方法表示。连续数据以均数 \pm 标准偏差表示,离散数据用计数或百分比表示。比较各组间分类数据用卡方检验,各组间连续未配对数据比较用独立样本 t 检验,成对连续数据比较用配对样本 t 检验,排名数据组比较用 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验,血清 S-100 B 蛋白水平与认知功能变化相关性用 Spearman 相关系数评估。所有显著性检验均为双侧, $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

重度颈动脉狭窄伴糖尿病($n=52$,伴糖尿病组)和不伴糖尿病($n=76$,不伴糖尿病组)患者间性别、年龄、吸烟等基础参数和体质指数(BMI)、伴血脂异常、伴高血压等临床特征,均无明显差异(表 1)。

表 1 重度颈动脉狭窄伴和不伴糖尿病组患者基本特征参数

项目	伴糖尿病组	不伴糖尿病组	P 值
病例数/ n	52	76	—
年龄/岁	66 \pm 5	65 \pm 6	0.26
男性/ n (%)	46(88.5)	67(88.2)	0.68
吸烟/ n (%)	16(30.8)	26(34.2)	0.41
体重指数/(kg/m^2)	24.6 \pm 2.6	24.4 \pm 2.5	0.32
高血压/ n (%)	31(59.6)	38(50.0)	0.28
血脂异常/ n (%)	27(51.9)	31(40.8)	0.21

CAS 术治疗前两组患者基础认知功能无明显差异。术后 3 个月,不伴糖尿病组 MMSE、MoCA、ADAS-Cog、CDT 评分均较术前显著改善($P<0.01$),HDS-R 评分较术前无变化($P=0.185$);而伴糖尿病组 MMSE、MoCA、ADAS-Cog、CDT、HDS-R 评分均较术前无明显改善($P>0.05$)。术后 3 个月,不伴糖尿病组 MMSE、MoCA、ADAS-Cog 与伴糖尿病组相比,得到显著改善($P<0.05$);CDT、HDS-R 评分与伴糖尿病组相比,无明显差别($P>0.05$)(表 2)。

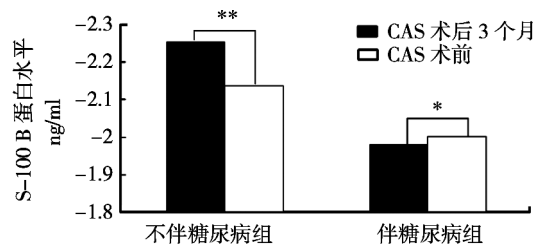
CAS 术前血清 S-100 B 蛋白水平在两组间无明

表 2 CAS 术前术后伴和不伴糖尿病组认知功能评价结果

评分量表		伴糖尿病组	不伴糖尿病组	P 值
MMSE	术前	24.3 \pm 2.1	24.8 \pm 2.2	0.229
	术后 3 个月	24.0 \pm 1.7	25.2 \pm 2.1	0.000
	P 值*	0.077	0.003	
MoCA	术前	25.3 \pm 2.3	25.6 \pm 2.0	0.599
	术后 3 个月	25.3 \pm 2.0	26.1 \pm 1.9	0.029
	P 值*	0.577	0.000	
ADAS-Cog	术前	6.6 \pm 1.5	6.5 \pm 1.3	0.846
	术后 3 个月	6.8 \pm 1.5	6.1 \pm 1.3	0.020
	P 值*	0.229	0.000	
CDT	术前	3.2 \pm 0.7	3.3 \pm 0.7	0.322
	术后 3 个月	3.3 \pm 0.8	3.5 \pm 0.7	0.077
	P 值*	0.617	0.004	
HDS-R	术前	27.2 \pm 1.6	27.5 \pm 1.4	0.363
	术后 3 个月	27.1 \pm 1.7	27.7 \pm 1.4	0.148
	P 值*	0.896	0.185	

注: * 指术前与术后 3 个月比较

显差别。不伴糖尿病组 CAS 术后血清 S-100 B 蛋白水平(0.10 ± 0.04) ng/ml 较术前(0.11 ± 0.04) ng/ml 显著下降($P=0.000$);伴糖尿病组 CAS 术后血清 S-100 B 蛋白水平(0.12 ± 0.03) ng/ml 较术前(0.12 ± 0.04) ng/ml 无明显变化($P=0.159$)(图 1)。血清 S-100 B 蛋白水平下降与 MMSE($r=0.38$, $P<0.01$)、MoCA($r=0.39$, $P<0.01$)、ADAS-Cog($r=0.19$, $P<0.05$)评分改善相关(图 2)。



注: * $P>0.05$, ** $P<0.01$

图 1 CAS 术前和术后 3 个月伴和不伴糖尿病组血清 S-100 B 蛋白水平变化

3 讨论

目前有不少研究认为,严重颈动脉狭窄患者接受 CAS 术治疗后认知功能会发生改变^[18-19],然而不同研究所得出的结论却有很大差异,仍存在争议^[6,19-22]。Gaudet 等^[6]报道 CAS 术后 1 d 内患者出现认知功能下降,考虑可能与支架植入直接相关。Grunwald 等^[21]研究表明,严重颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者接受 CAS 术后认知功能均较术前有显著改善。这些研究结果表明,颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者接受 CAS 术治疗所产生的认知功能改善,可能仅限于某些特定患者。Chen 等^[8]研究表明,对狭窄程度 $>80\%$ 的无症状颈动脉狭窄患者行 CAS

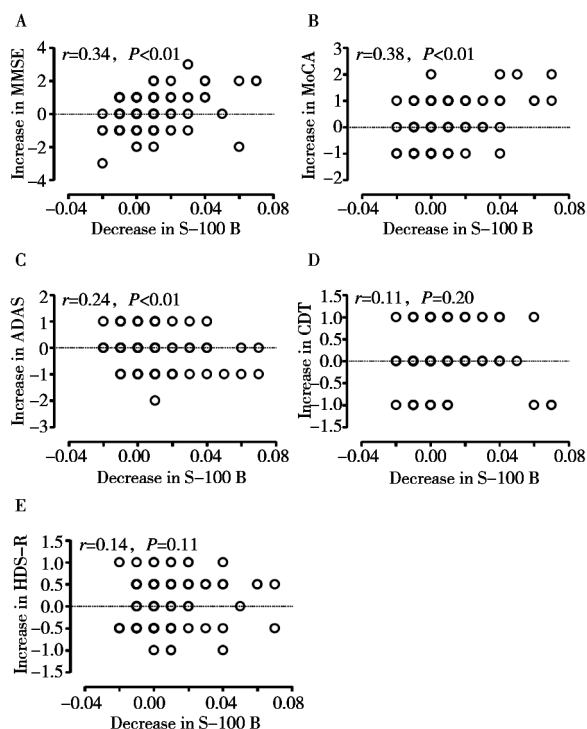


图 2 血清 S-100 B 蛋白水平与 MMSE(A)、MoCA(B)、ADAS-Cog(C)、CDT(D)、HDS-R(E)相关性变化

术治疗,可显著改善认知功能。本研究也表明,CAS 术成功实施可显著改善严重颈动脉狭窄伴糖尿病患者的认知功能。

认知功能障碍的预防和治疗,应合理聚焦于导致颈动脉狭窄患者认知功能障碍的可能机制^[23]。颈动脉狭窄发展到认知能力衰退的机制,可能归因于脑灌注不足和微梗死病灶产生。伴和不伴糖尿病的颈动脉狭窄患者接受 CAS 治疗后认知功能改善,可能是颈动脉狭窄和 S-100 B 蛋白水平在术后得到有效改善的缘故。伴和不伴糖尿病的颈动脉狭窄患者之间认知功能改善存在差异的原因,可能在于 CAS 术后未改善伴糖尿病患者的认知功能。笔者认为,采用 CAS 术治疗同时伴发微血管功能障碍和糖尿病的颈动脉狭窄患者可能是有益的,但尚需进一步研究证明这一假设。

本研究结果提示,CAS 术治疗能显著改善严重颈动脉狭窄不伴糖尿病患者的认知功能,但对伴糖尿病患者的疗效却不明显;CAS 术后能诱导严重颈动脉狭窄不伴糖尿病患者血清 S-100 B 蛋白浓度发生显著下降,但在伴糖尿病患者中该趋势未观察到;CAS 术后认知功能改善可能与血清 S-100 B 蛋白水平下降相关。

本研究也有一定局限性,如把接受过动脉内膜切除术的动脉狭窄患者排除在研究对象外,而该类

患者可能不失为较好的对照组。研究结果在伴和不伴糖尿病两组患者间虽存在统计学差异,但总体样本量较小,对认知功能及血清 S-100 B 蛋白水平的评估仍不够广泛。另外,CAS 术后可能会影响研究结果的因素,如术后残余狭窄率、术前是否有过短暂性脑缺血发作或卒中、有症状与无症状狭窄等未纳入研究分析。

综上所述,CAS 术对重度颈动脉狭窄伴和不伴糖尿病患者认知功能的作用机制,可能在于改善了脑组织血流灌注。CAS 术后颈动脉狭窄伴认知功能障碍患者认知功能恢复存在个体差异,认知功能改善程度与血清 S-100 B 蛋白水平降低相关。颈动脉狭窄伴糖尿病患者认知功能障碍无明显改善,且 S-100 B 蛋白水平无明显变化。伴和不伴糖尿病患者认知功能障碍的机制可能不同,单纯改善缺血情况不能改善伴糖尿病患者认知功能障碍。

[参考文献]

- [1] Sztrika LK, Nemeth D, Sefesik T, et al. Carotid stenosis and the cognitive function[J]. J Neurol Sci, 2009, 283: 36-40.
- [2] Rocque BG, Jackson D, Varghese T, et al. Impaired cognitive function in patients with atherosclerotic carotid stenosis and correlation with ultrasound strain measurements[J]. J Neurol Sci, 2012, 322: 20-24.
- [3] Takaiwa A, Hayashi N, Kuwayama N, et al. Changes in cognitive function during the 1-year period following endarterectomy and stenting of patients with high-grade carotid artery stenosis[J]. Acta Neurochir(Wien), 2009, 151: 1593-1600.
- [4] Turk AS, Chaudry I, Haughton VM, et al. Effect of carotid artery stenting on cognitive function in patients with carotid artery stenosis: preliminary results[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29: 265-268.
- [5] 彭应龙, 宋 莉, 佟小强, 等. 颈动脉支架成形术血流动力学改变的影响因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 535-539.
- [6] Gaudet JG, Meyers PM, McKinsey JF, et al. Incidence of moderate to severe cognitive dysfunction in patients treated with carotid artery stenting[J]. Neurosurgery, 2009, 65: 325-329 discussion 329-330.
- [7] Aleksic M, Huff W, Hoppmann B, et al. Cognitive function remains unchanged after endarterectomy of unilateral internal carotid artery stenosis under local anaesthesia[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 31: 616-621.
- [8] Chen YH, Lin MS, Lee JK, et al. Carotid stenting improves cognitive function in asymptomatic cerebral ischemia[J]. Int J Cardiol, 2012, 157: 104-107.
- [9] Schmieder RE, Schmidt BM, Raff U, et al. Cerebral microangiopathy in treatment-resistant hypertension[J]. J Clin

- Hypertens(Greenwich), 2011, 13: 582-587.
- [10] Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, et al. Retinal and cerebral microvascular signs and diabetes: the age, gene/environment susceptibility-Reykjavik study[J]. Diabetes, 2008, 57: 1645-1650.
- [11] Connolly ES, Winfree CJ, Rampersad A, et al. Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy[J]. Neurosurgery, 2001, 49: 1076-1082.
- [12] Mussack T, Hauser C, Klauss V, et al. Serum S-100 B protein levels during and after successful carotid artery stenting or carotid endarterectomy[J]. J Endovasc Ther, 2006, 13: 39-46.
- [13] Scarcello E, Morrone F, Piro P, et al. Protein S-100 B as biochemical marker of brain ischemic damage after treatment of carotid stenosis[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25: 975-978.
- [14] Sahlein DH, Heyer EJ, Rampersad A, et al. Failure of intraoperative jugular bulb S-100 B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy [J]. Neurosurgery, 2003, 53: 1243-1249.
- [15] Mussack T, Klauss V, Ruppert V, et al. Rapid measurement of S-100 B serum protein levels by Elecsys S100 immunoassay in patients undergoing carotid artery stenting or endarterectomy[J]. Clin Biochem, 2006, 39: 349-356.
- [16] Kao HL, Lin MS, Wang CS, et al. Feasibility of endovascular recanalization for symptomatic cervical internal carotid artery occlusion[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49: 765-771.
- [17] 牟 凌, 顾斌贤, 王 武, 等. 颈动脉支架成形术后肝素与低分子肝素抗凝效果和安全性比较[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22: 972-975.
- [18] Lal BK, Younes M, Cruz G, et al. Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis[J]. J Vasc Surg, 2011, 54: 691-698.
- [19] Altinbas A, van Zandvoort MJ, van den Berg E, et al. Cognition after carotid endarterectomy or stenting: a randomized comparison [J]. Neurology, 2011, 77: 1084-1090.
- [20] Goldberg JB, Goodney PP, Kumbhani SR, et al. Brain injury after carotid revascularization: outcomes, mechanisms, and opportunities for improvement[J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25: 270-286.
- [21] Grunwald IQ, Papanagiotou P, Reith W, et al. Influence of carotid artery stenting on cognitive function[J]. Neuroradiology, 2010, 52: 61-66.
- [22] Ishihara H, Oka F, Shirao S, et al. Cognitive outcome differences on the side of carotid artery stenting[J]. J Vasc Surg, 2013, 57: 125-130.
- [23] Murata K, Fujiki M, Ooba H, et al. Cognitive alteration after carotid revascularization is correlated with cortical GABA(B)-ergic modulations[J]. Neurosci Lett, 2011, 500: 151-156.

(收稿日期:2015-02-21)

(本文编辑:边 皓)