

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.006

论著·临床

# 脑卒中后并发血管性认知功能障碍与血清 PTEN、HDAC3 水平的关系及危险因素

姚洁, 朱倩, 褚丽芳, 王尚臣

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划项目(211201313)

作者单位: 050000 石家庄市人民医院神经内科一病区

通信作者: 姚洁, E-mail: yaojie1984a@163.com

**【摘要】** **目的** 分析第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因 (PTEN)、组蛋白去乙酰化酶 3 (HDAC3) 表达水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍 (VCI) 的关系。**方法** 选取 2019 年 6 月—2021 年 4 月石家庄市人民医院神经内一科诊治脑卒中患者 126 例为研究对象, 根据患者发病 3 个月是否发生 VCI 分为 VCI 组 52 例和非 VCI 组 74 例。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 PTEN mRNA, 酶联免疫吸附法检测血清 HDAC3 表达水平; 采用 Pearson 等级相关分析血清 PTEN mRNA、HDAC3 表达水平与美国国立卫生研究院脑卒中量表 (NIHSS) 评分、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析脑卒中后发生 VCI 的影响因素。**结果** VCI 组血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平高于非 VCI 组 ( $t/P = 17.156 / <0.001$ 、 $17.904 / <0.001$ ); 血清 PTEN mRNA、HDAC3 表达水平比较, VCI 组重度认知功能障碍 > 中度认知功能障碍 > 轻度认知功能障碍 ( $F/P = 8.928 / <0.001$ 、 $64.433 / <0.001$ ); VCI 组 NIHSS 评分高于非 VCI 组, MoCA 评分中视空间与执行力、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向评分及总分低于非 VCI 组, 差异均有统计学意义 ( $t/P = 26.197 / <0.001$ 、 $5.073 / <0.001$ 、 $13.310 / <0.001$ 、 $11.432 / <0.001$ 、 $19.058 / <0.001$ 、 $20.211 / <0.001$ 、 $6.138 / <0.001$ 、 $3.586 / <0.001$ 、 $16.511 / <0.001$ ); Pearson 相关性分析显示, VCI 组患者血清 PTEN mRNA 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关, 与 MoCA 评分呈显著负相关 ( $r = 0.713$ 、 $-0.640$ ,  $P$  均  $<0.001$ ), 血清 HDAC3 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关, 与 MoCA 评分呈显著负相关 ( $r = 0.706$ 、 $-0.638$ ,  $P$  均  $<0.001$ ); 多因素 Logistic 回归分析显示, 高血压、Hcy 高、hs-CRP 高、PTEN mRNA 高、HDAC3 高及 NIHSS 评分高均是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.012(1.087 \sim 3.723)$ 、 $2.587(1.533 \sim 4.366)$ 、 $1.902(1.063 \sim 3.404)$ 、 $1.774(1.169 \sim 2.693)$ 、 $2.384(1.391 \sim 4.087)$ 、 $2.895(1.164 \sim 7.202)$ ]。**结论** 血清 PTEN mRNA、HDAC3 高表达与脑卒中并发 VCI 关系密切, 二者均为脑卒中患者发生 VCI 的危险因素。

**【关键词】** 脑卒中; 血管性认知功能障碍; 第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因; 组蛋白去乙酰化酶 3; 相关性

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A

**The relationship between vascular cognitive dysfunction and serum PTEN, HDAC3 levels after stroke and its risk factors** Yao Jie, Zhu Qian, Chu Lifang, Wang Shangchen. Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Yao Jie, E-mail: yaojie1984a@163.com

Funding program: Shijiazhuang Science and Technology Research and Development Plan Project (211201313)

**【Abstract】 Objective** To analyze the relationship between the expression level of phosphatase tensin homolog gene (PTEN) and histone deacetylase 3 (HDAC3) deleted on chromosome 10 and vascular cognitive impairment (VCI) after stroke. **Methods** From June 2019 to April 2021, 126 stroke patients diagnosed and treated by the First Department of Neurology of Shijiazhuang People's Hospital were selected as the study subjects. According to whether the patients had VCI three months after onset, they were divided into VCI group of 52 cases and non VCI group of 74 cases. Serum PTEN mRNA was detected by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR), and HDAC3 expression was detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Pearson rank correlation analysis was used to analyze the correlation between the expression levels of PTEN mRNA and HDAC3 in serum and the scores of NIHSS and MoCA; Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of VCI after stroke. **Results** The serum PTEN mRNA and HDAC3 levels in VCI

group were higher than those in non VCI group ( $t/P=17.156/ <0.001$ ,  $17.904/ <0.001$ ). Compared the expression levels of PTEN mRNA and HDAC3 in serum, the VCI group had severe cognitive impairment > moderate cognitive impairment > mild cognitive impairment ( $F/P=8.928/ <0.001$ ,  $64.433/ <0.001$ ). The NIHSS score of VCI group was higher than that of non VCI group, and the MoCA score of visual space and executive power, naming, attention, language, abstraction, delayed recall, directional score and total score was lower than that of non VCI group, with statistical significance ( $t/P=26.197/ <0.001$ ,  $5.073/ <0.001$ ,  $13.310/ <0.001$ ,  $11.432/ <0.001$ ,  $19.058/ <0.001$ ,  $20.211/ <0.001$ ,  $6.138/ <0.001$ ,  $3.586/ <0.001$ ,  $16.511/ <0.001$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum PTEN mRNA level in VCI group was significantly positively correlated with NIHSS score, and significantly negatively correlated with MoCA score ( $r=0.713$ ,  $-0.640, P<0.001$ ). The serum HDAC3 level was significantly positively correlated with NIHSS score, and significantly negatively correlated with MoCA score ( $r=0.706$ ,  $-0.638, P<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that hypertension, high Hcy, high hs-CRP, high PTEN mRNA, high HDAC3 and high NIHSS score were independent risk factors for VCI after stroke [ $OR(95\% CI)=2.012(1.087-3.723)$ ,  $2.587(1.533-4.366)$ ,  $1.902(1.063-3.404)$ ,  $1.774(1.169-2.693)$ ,  $2.384(1.391-4.087)$ ,  $2.895(1.164-7.202)$ ].

**Conclusion** The high expression of PTEN mRNA and HDAC3 in serum is closely related to stroke complicated with VCI. Both of them are risk factors for stroke patients to develop VCI.

**【Key words】** Stroke; Vascular cognitive impairment; Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10; Histone deacetylase 3; Correlation

脑卒中俗称“中风”，是一种具有高发病率和病死率的脑血管疾病<sup>[1]</sup>。其可并发血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI)<sup>[2-3]</sup>。尽早确定脑卒中患者是否并发 VCI, 对于及时控制各种危险因素、获取最佳治疗时期及采取最佳治疗方案具有积极意义。组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 在几乎所有人体组织包括脑组织中都有表达, 据报道 HDAC3 在糖尿病和缺血性脑卒中表达上调<sup>[4-5]</sup>。第 10 号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN) 是一种可以负调控磷酸酶的肿瘤抑制因子, 近年来研究关注其在脑损伤中的作用<sup>[6]</sup>。关于 PTEN、HDAC3 对脑卒中后患者认知状态的作用仍有待进一步研究。现分析血清 PTEN、HDAC3 水平与认知功能的关系, 以期对脑卒中并发 VCI 早期诊断寻找生物标志物, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 6 月—2021 年 4 月石家庄市人民医院神经内一科诊治脑卒中患者 126 例为研究对象, 根据患者发病 3 个月是否发生 VCI 将其分为 VCI 组 52 例和非 VCI 组 74 例。VCI 组男 30 例, 女 22 例, 年龄 56 ~ 77 (67.13 ± 6.12) 岁; 非 VCI 组男 42 例, 女 32 例, 年龄 56 ~ 77 (67.74 ± 5.92) 岁。VCI 组患者高血压、心房颤动、冠心病、高脂血症比例及 Hcy、hs-CRP 均高于非 VCI 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (20190566), 患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄大于 50

表 1 VCI 组与非 VCI 组脑卒中患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of stroke patients in VCI group and non VCI group

项 目	非 VCI 组 (n = 74)	VCI 组 (n = 52)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [例 (%) ]	男 42 (56.76) 女 32 (43.24)	30 (57.69) 22 (42.31)	0.011	0.917
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	67.13 ± 6.12	67.74 ± 5.92	0.558	0.578
高血压 [例 (%) ]	22 (29.73)	30 (57.69)	9.852	0.002
心房颤动 [例 (%) ]	8 (10.81)	17 (32.69)	9.194	0.002
冠心病 [例 (%) ]	12 (16.22)	34 (65.38)	31.852	<0.001
高脂血症 [例 (%) ]	29 (39.19)	32 (61.54)	6.108	0.013
糖尿病 [例 (%) ]	31 (41.89)	23 (44.23)	0.068	0.794
吸烟史 [例 (%) ]	33 (44.59)	21 (40.38)	0.221	0.638
饮酒史 [例 (%) ]	17 (22.97)	12 (23.08)	0.001	0.989
教育年限 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	11.33 ± 0.59	11.47 ± 1.07	0.941	0.348
Hcy ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	12.87 ± 1.72	21.18 ± 3.46	17.788	<0.001
hs-CRP ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mg/L}$ )	2.34 ± 0.98	6.63 ± 1.05	23.487	<0.001
TC ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mmol/L}$ )	4.34 ± 0.88	4.25 ± 0.96	0.544	0.587
TG ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mmol/L}$ )	1.74 ± 0.58	1.68 ± 0.65	0.544	0.588
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mmol/L}$ )	2.54 ± 0.81	2.31 ± 0.73	1.634	0.105
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mmol/L}$ )	1.84 ± 0.60	1.79 ± 0.51	0.489	0.626

岁且具备一定的生活自理能力; ②符合中国各类主要脑血管病诊断要点 (2019)<sup>[7]</sup>, 并进行 CT 或 MR 临床证实; ③文化程度初中及以上。(2) 排除标准: ①存在抑郁、精神分裂等精神心理疾病者; ②入院前即有认知功能障碍或其他病变导致的认知异常者; ③严重心脑血管、肝、肾等重要器官严重病变者。

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平测定: 分组后于清晨取患者静脉血 6 ml, 室温静置 20 min, 离心留取血清于无菌管中, 置于 -80℃ 冰箱保存待测。取出血

清样本在室温下解冻,取 2 ml 应用 Varioskan LUX 多功能酶标仪采用酶联免疫吸附试验测定血清 HDAC3 水平,试剂盒由武汉华美生物公司提供,酶标仪购自 Thermo Fisher 公司,所有实验操作依据试剂盒说明书进行。另取 2 ml 血清应用 Trizol 试剂(上海文初生物科技有限公司)提取血清总 RNA,并测定总 RNA 浓度及纯度,应用逆转录试剂盒(PrimeScript™ RT Master Mix,上海浩然公司)逆转录合成 cDNA,采用 ABI 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(qRT-PCR)(美国 ABI 公司)检测血清 PTEN mRNA 相对表达水平。以 GAPDH 为内参,引物由上海生工生物工程有限公司合成,PTEN 上游引物 5'-GTGCAGATAATGACAAG-3',下游引物 5'-GATTTGACGGCTCCTCT-3'; GAPDH 上游引物 5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3',下游引物 5'-GTG-CAGATAATGACAAG-3'。各样品重复 3 次取平均值,2<sup>-ΔΔCT</sup>法(CT 为循环阈值)计算目的基因 PTEN mRNA 的相对表达量。

1.3.2 实验室指标检测:取血清 2 ml,用 AU5800 生化分析仪(贝克曼库尔特公司)以比浊法检测 Hey、CRP、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。

1.3.3 神经功能缺损评分:采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)对神经功能缺损程度进行评价。总分 42 分,其中 0~15 分认定为轻型神经功能缺损;16~30 分为中型神经功能缺损;31~42 分为重型神经功能缺损。

1.3.4 认知功能判定:采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对患者进行认知功能检查,包括视空间与执行力、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向等 7 个方面,总分 30 分,得分 > 26 分者为无认知功能障碍,得分 ≤ 26 分为有认知功能障碍,其中 21~26 分为轻度认知功能障碍,10~20 分为中度认知功能障碍,0~9 分为重度认知功能障碍。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ<sup>2</sup> 检验;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 *t* 检验,多组间比较进行单因素方差分析,组间多重比较采用 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 等级相关分析 VCI 组患者血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平与 NIHSS 评分、MoCA 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析脑卒中后发生 VCI 的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平比较 VCI 组血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平高于非 VCI 组(*P* <

0.01),见表 2。

表 2 非 VCI 组与 VCI 组脑卒中患者血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum PTEN mRNA and HDAC3 levels in stroke patients between non VCI group and VCI group

组别	例数	PTEN mRNA	HDAC3 (U/ml)
非 VCI 组	74	1.05 ± 0.21	75.65 ± 9.65
VCI 组	52	1.86 ± 0.32	126.39 ± 21.52
<i>t</i> 值		17.156	17.904
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 VCI 组不同 MoCA 评分患者血清 PTEN mRNA、HDAC3 比较 VCI 组患者血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平比较,重度认知功能障碍 > 中度认知功能障碍 > 轻度认知功能障碍(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 VCI 组不同 MoCA 评分患者血清 PTEN mRNA、HDAC3 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum PTEN mRNA and HDAC3 in patients with different MoCA scores in VCI group

组别	例数	PTEN mRNA	HDAC3
轻度认知功能障碍	12	1.63 ± 0.19	96.25 ± 11.21
中度认知功能障碍	24	1.85 ± 0.31	124.59 ± 13.54
重度认知功能障碍	16	2.05 ± 0.22	151.70 ± 12.84
<i>F</i> 值		8.928	64.433
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 组神经功能和认知功能评分比较 VCI 组 NIHSS 评分高于非 VCI 组,MoCA 评分中视空间与执行力、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向评分及总分均低于非 VCI 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 VCI 组与非 VCI 组 NIHSS 评分、MoCA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab. 4 Comparison of NIHSS scores and MoCA scores between VCI group and non VCI group

项目	非 VCI 组 (n=74)	VCI 组 (n=52)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
NIHSS 评分	7.18 ± 1.06	18.07 ± 3.35	26.197	<0.001
MoCA 评分				
视空间与执行力	5.15 ± 1.32	4.14 ± 0.67	5.073	<0.001
命名	2.85 ± 0.34	2.06 ± 0.31	13.310	<0.001
注意	5.66 ± 0.77	4.05 ± 0.79	11.432	<0.001
语言	2.53 ± 0.12	2.13 ± 0.11	19.058	<0.001
抽象	2.15 ± 0.28	1.21 ± 0.22	20.211	<0.001
延迟回忆	4.21 ± 0.73	3.39 ± 0.75	6.138	<0.001
定向	6.01 ± 1.23	5.26 ± 1.04	3.586	<0.001
总分	28.56 ± 0.79	22.24 ± 3.16	16.511	<0.001

2.4 血清 PTEN mRNA、HDAC3 水平与 NIHSS 评分、MoCA 评分的相关性 VCI 组患者血清 PTEN mRNA 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关,与 MoCA 评分呈显著负相关( $r = 0.713$ 、 $-0.640$ ,  $P$  均  $< 0.001$ );血清 HDAC3 水平与 NIHSS 评分呈显著正相关,与 MoCA 评分呈显著负相关( $r = 0.706$ 、 $-0.638$ ,  $P$  均  $< 0.001$ )。

2.5 脑卒中后发生 VCI 的多因素 Logistic 回归分析

以脑卒中患者是否发生 VCI 为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的高血压、心房颤动、冠心病、高脂血症、Hcy、hs-CRP、PTEN mRNA、HDAC3、NIHSS 评分为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,高血压、Hcy 高、hs-CRP 高、PTEN mRNA 高、HDAC3 高及 NIHSS 评分高均是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 5 脑卒中后发生 VCI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of VCI after stroke

因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高血压	0.699	0.314	4.957	0.026	2.012	1.087 ~ 3.723
心房颤动	0.503	0.259	3.775	0.052	1.654	0.996 ~ 2.748
冠心病	0.118	0.235	0.251	0.616	1.125	0.710 ~ 1.783
高脂血症	0.129	0.119	1.180	0.277	1.138	0.901 ~ 1.437
Hcy 高	0.950	0.267	12.673	$< 0.001$	2.587	1.533 ~ 4.366
hs-CRP 高	0.643	0.297	4.686	0.030	1.902	1.063 ~ 3.404
PTEN mRNA 高	0.573	0.213	7.243	0.007	1.774	1.169 ~ 2.693
HDAC3 高	0.869	0.311	9.981	0.002	2.384	1.391 ~ 4.087
NIHSS 评分高	1.063	0.465	5.226	0.022	2.895	1.164 ~ 7.202

3 讨论

脑卒中属于急性血管性病変,一般于脑部营养物质及氧气输送过程中发生血管破裂时出现,若神经细胞氧气供应持续不足患者病死率极高<sup>[2]</sup>。脑卒中患者发生认知功能障碍的几率约为非脑卒中患者的 9 倍,据流行病学统计,脑卒中患者约 65% 会并发 VCI,而其中 1/3 左右会发展为痴呆<sup>[8]</sup>。脑卒中并发 VCI 患者记忆力、执行力、语言计算及理解能力等均会发生异常,且部分患者会发生人格改变等精神异常现象<sup>[9]</sup>。MoCA 是国际广泛应用的 VCI 早期筛查量表<sup>[10]</sup>。研究表明,脑卒中后 3 个月 VCI 的发生率为 20% ~ 80%<sup>[11]</sup>。本研究主要依据 MoCA 评分筛查出 VCI 患者 52 例,VCI 发生率为 41.27%,与以往相关报道一致。

本研究结果显示,脑卒中患者高血压、心房颤动、冠心病、高脂血症、Hcy、hs-CRP、神经功能缺损程度与脑卒中后并发 VCI 关系密切。有研究显示,文化程度与 VCI 发生有关,这与本研究有出入,可能是因为本

研究所选患者文化程度较高,对量表的敏感性较高,知识储备较好,对医疗管理依从性更好,降低了神经损伤对认知功能的破坏<sup>[12]</sup>。本研究中高血压患者更易发生 VCI,可能是因为颅内血管结构与功能的改变加重了患者大脑的缺血缺氧;VCI 组冠心病及心房颤动患者比例高于非 VCI 组,考虑与脑血流量减少及脑栓塞易引起认知功能障碍有关<sup>[13]</sup>;高血脂亦与认知功能降低密切相关<sup>[14]</sup>,但本研究中心房颤动、冠心病、高血脂并不是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素,说明 VCI 的发生与多种因素有关。Hcy 氧化与患者记忆力损伤有关,易造成患者认知功能障碍<sup>[15]</sup>。炎症反应与 VCI 发病机制关系密切,hs-CRP 是多种疾病的重要指标,其升高与血管性疾病显著相关<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,Hcy、hs-CRP 升高均是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素。此外,NIHSS 评分高亦是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素,提示脑卒中患者神经损伤越严重越易发生 VCI,Mancuso 等<sup>[17]</sup>研究也证实了这一点。

PTEN 广泛表达于脑组织中,在与学习记忆功能密切相关的大脑神经元中被检测到<sup>[18]</sup>。PTEN 与多种神经系统疾病有关,例如,在帕金森病小鼠模型中,抑制 PTEN 基因能够减少神经元的丢失,对帕金森病有积极作用<sup>[19]</sup>;在阿尔茨海默病残存的神经元中 PTEN 蛋白水平发生异常变化<sup>[20]</sup>。在本研究中 VCI 组血清 PTEN mRNA 水平显著高于非 VCI 组,与以往研究结果一致,且 VCI 组患者认知功能障碍程度越高,血清 PTEN mRNA 水平越高,说明 PTEN 与 VCI 的发生进程紧密相关,分析其原因,可能是 PTEN 在脑卒中疾病中发挥重要作用,可以直接影响疾病的发生及发展进程,下调 PTEN 蛋白可以起到调节自噬抑制脑卒中进展的作用<sup>[21]</sup>,且 PTEN 可通过对 Akt/PKB 信号通路的负向调控参与继发性脑缺血灌注应激反应<sup>[22]</sup>。此外,血清 PTEN mRNA 水平与 NIHSS 评分呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关,进一步证明了血清 PTEN 与 VCI 的相关性。HDAC3 是能量代谢和葡萄糖代谢的关键调节因子,上调 HDAC3 可介导缺血性脑卒中的恶化<sup>[23-24]</sup>。本研究中,VCI 组血清 HDAC3 水平显著高于非 VCI 组,且 VCI 组患者认知功能障碍程度越重,血清 HDAC3 水平越高,说明 HDAC3 与 VCI 的发生发展紧密相关,究其原因,可能与抑制 HDAC3 可增强氧化代谢,减轻高血压,选择性抑制 HDAC3 是一种增加中枢神经系统对缺血性损伤抵抗力的有效策略有关<sup>[24-25]</sup>。且血清 HDAC3 水平与 NIHSS 评分呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关,进一步证明了血清 HDAC3 与 VCI 的相关性,推测与 HDAC3 的特异性抑制可以启动一系

列与神经保护相关的基因有关<sup>[24]</sup>。多因素 Logistic 回归分析显示,PTEN mRNA 和 HDAC3 升高均是脑卒中后发生 VCI 的独立危险因素。以上研究结果均表明,血清 PTEN、HDAC3 水平与脑卒中后认知功能损伤密切相关。

综上所述,血清 PTEN、HDAC3 与 VCI 关系密切,是脑卒中后发生 VCI 的危险因素。血清 PTEN、HDAC3 水平能够预测脑卒中患者神经功能损伤程度,且与患者 VCI 严重程度呈正相关。本研究结果对于脑卒中 VCI 临床早期发现有重要意义,同时对脑卒中患者预后评估及临床治疗具有积极作用。但关于血清 PTEN、HDAC3 影响 VCI 的具体机制仍需进一步研究。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

姚洁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱倩:进行统计学分析;褚丽芳:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;王尚臣:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] Caprio FZ, Sorond FA. Cerebrovascular disease: Primary and secondary stroke prevention[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 295-308. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001.
- [2] Pei X, Li Y, Zhu L, et al. Astrocyte-derived exosomes suppress autophagy and ameliorate neuronal damage in experimental ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382(2): 111474. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.019.
- [3] 刘欣, 吉智, 李毓新, 等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9): 869-873, 879. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.002.
- Liu X, Ji Z, Li YX, et al. The relationship between serum miR-132 and miR-135 expression and cognitive function in patients with cognitive dysfunction after ischemic stroke and its predictive value[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2020, 19(9): 869-873, 879. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.002.
- [4] 邓莉莉, 邝瑞军, 彭艳辉. HDAC 抑制剂 CG200745 促进 STZ 诱导糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞损伤后的再生修复[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(4): 332-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200618-06050.
- Deng LL, Kuang RJ, Peng YH. HDAC inhibitor CG200745 promotes regeneration and repair of pancreatic  $\beta$ -cells in STZ-induced diabetic rats[J]. *Inter J of End and Met*, 2021, 41(4): 332-338. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200618-06050.
- [5] 黄海雯, 林浩然, 李汶璐, 等. 组蛋白去乙酰化酶在缺血性脑卒中后血脑屏障损伤中作用的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(15): 1889-1893. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.15.016.
- Huang HW, Lin HR, Li WL, et al. Research progress on the role of histone deacetylase in blood-brain barrier damage after ischemic stroke[J]. *China Mod App Phar*, 2021, 38(15): 1889-1893. DOI:

10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.15.016.

- [6] Li B, Huang Z, Meng J, et al. MiR-202-5p attenuates neurological deficits and neuronal injury in MCAO model rats and OGD-induced injury in Neuro-2a cells by targeting eIF4E-mediated induction of autophagy and inhibition of Akt/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 51: 101497. DOI: 10.1016/j.mcp.2019.101497.
- [7] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- Chinese Medical Association Neurology Branch, Chinese Medical Association Neurology Branch Cerebrovascular Disease Group. Diagnosis of various major cerebrovascular diseases in China 2019[J]. *Chin J of Neur*, 2019, 52(9): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- [8] Zhang Y, Yang H, Li S, et al. Consumption of coffee and tea and risk of developing stroke, dementia, and poststroke dementia: A cohort study in the UK Biobank[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(11): e1003830. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003830.
- [9] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, et al. Post-stroke depression: A 2020 updated review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, 66: 70-80. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011.
- [10] Potocnik J, Ovcara Stante K, Rakusa M. The validity of the Montreal cognitive assessment (MoCA) for the screening of vascular cognitive impairment after ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(3): 681-685. DOI: 10.1007/s13760-020-01330-5.
- [11] Yan X, Chen H, Shang X. Human urinary kallidinogenase decreases the incidence of post-stroke cognitive impairment in acute ischemic stroke patients[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(3): 80. DOI: 10.31083/j.jin2103080.
- [12] 张福琴, 钟华, 朱莉莉, 等. 急性脑卒中患者发生认知功能障碍的危险因素分析及风险列线图模型的建立[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(10): 886-890. DOI: 10.19845/j.cnki.zfy.sjbjz.z.2020.0477.
- Zhang FQ, Zhong H, Zhu LL, et al. Analysis of risk factors for cognitive impairment in patients with acute stroke and establishment of a risk nomogram model[J]. *J Str and Neur Dis*, 2020, 37(10): 886-890. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2020.0477.
- [13] Stewart RAH, Held C, Krug-Gourley S, et al. Cardiovascular and lifestyle risk factors and cognitive function in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(7): e010641. DOI: 10.1161/JAHA.118.010641.
- [14] Shin BK, Kang S, Kim DS, et al. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(4): 334-343. DOI: 10.1177/1535370217751610.
- [15] 田婧, 白永杰, 尤爱民. 血清 Hey, SAA 和 MCP-1 在脑梗死后血管性认知功能障碍患者血清中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2021, 42(7): 810-813. DOI: 10.13820/j.cnki.gdxy.20193478.

(下转 1046 页)

- Rong YL, Gao HJ, Xu C. Clinical value of of serum antineutrophil cytoplasmic antibody quantitatively determined for ulcerative colitis [J]. *Chin J Dig*, 2020, 40 ( 10 ) : 697-700. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20190910-00408.
- [25] 庞杰, 张宗芳, 李艳霞, 等. 血清补体 C5a 水平和红细胞沉降率与系统性红斑狼疮疾病活动度及预后的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34 ( 11 ) : 1110-1113. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2020. 11. 009.
- Pang J, Zhang ZF, Li YX, et al. Correlations of serum complement C5a and erythrocyte sedimentation rate with disease activity and prognosis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Chin Pract Diagn*, 2020, 34 ( 11 ) : 1110-1113. DOI: 10. 13507/j. issn. 1674-3474. 2020. 11. 009.
- [26] 罗舒丹, 詹丽, 杨娟, 等. 益生菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎症指标的影响 [J]. *中国微生物学杂志*, 2020, 32 ( 2 ) : 200-203. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 202002017.
- Luo SD, Zhan L, Yang J, et al. Clinical efficacy of probiotics combined with mesalazine in the treatment of ulcerative colitis and its influence on serum inflammation indexes [J]. *Chin J Microecol*, 2020, 32 ( 2 ) : 200-203. DOI: 10. 13381/j. cnki. cjm. 202002017.
- [27] Natividad Jane M, Pinto-Sanchez Maria I, Galipeau Heather J, et al. Eco-biotherapy rich in firmicutes decreases susceptibility to colitis in a humanized gnotobiotic mouse model [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2015, 21 ( 8 ) : 1883-1893. DOI: 10. 1097/MIB. 0000000000000422.
- [28] Ishikawa D, Sasaki T, Takahashi M, et al. The microbial composition of bacteroidetes species in ulcerative colitis is effectively improved by combination therapy with fecal microbiota transplantation and antibiotics [J]. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2018, 24 ( 12 ) : 2590-2598. DOI: 10. 1093/ibd/izy266.
- [29] Leccese G, Bibi A, Mazza S, et al. Probiotic lactobacillus and bifidobacterium strains counteract adherent-invasive escherichia coli (AIEC) virulence and hamper IL-23/Th17 axis in ulcerative colitis, but not in Crohn's disease [J]. *Cells*, 2020, 9 ( 8 ) : 1824. DOI: 10. 3390/cells9081824.
- [30] El-Baz AM, Khodir AE, Adel El-Sokary MM, et al. The protective effect of Lactobacillus versus 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis model by modulation of gut microbiota and Nrf2/Ho-1 pathway [J]. *Life Sciences*, 2020, 256: 117927. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2020. 117927.
- [31] 王春晖, 杨洁, 赵宏芳, 等. 普拉梭菌干预对溃疡性结肠炎小鼠免疫应答、肠道菌群、肠黏膜屏障的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26 ( 2 ) : 87-91. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20200106. 001.
- Wang CH, Yang J, Zhao HF, et al. Effects of Faecalibacterium prausnitzii intervention on immune response, intestinal flora and intestinal mucosal barrier of mice with ulcerative colitis [J]. *Journal of Hainan Medical College*, 2020, 26 ( 2 ) : 87-91. DOI: 10. 13210/j. cnki. jhmu. 20200106. 001.
- [32] 张苏, 王志斌, 王跃, 等. 小檗碱在溃疡性结肠炎中作用及机制的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36 ( 3 ) : 136-138, 193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2016. 03. 002.
- Zhang S, Wang ZB, Wang Y, et al. Research progress on the role and mechanism of berberine in ulcerative colitis [J]. *International Journal of Gastroenterology*, 2016, 36 ( 3 ) : 136-138, 193. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2016. 03. 002.

(收稿日期: 2022-03-31)

(上接 1034 页)

- Tian J, Bai YJ, You AM. Expression and significance of serum Hcy, SAA and MCP-1 in patients with vascular cognitive impairment after cerebral infarction [J]. *Gd Med*, 2021, 42 ( 7 ) : 810-813. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdyx. 20193478.
- [16] Castro AR, Silva SO, Soares SC, et al. The use of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease detection [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21 ( 1 ) : 496-503. DOI: 10. 18433/jpps29872.
- [17] Mancuso M, Demeyere N, Abbruzzese L, et al. Using the Oxford Cognitive Screen to detect cognitive impairment in stroke patients: A comparison with the mini-mental state examination [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 101. DOI: 10. 3389/fneur. 2018. 00101.
- [18] Zhang J, Yang D, Huang H, et al. Coordination of necessary and permissive signals by PTEN inhibition for CNS axon regeneration [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 558. DOI: 10. 3389/fnins. 2018. 00558.
- [19] Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, et al. PINK1/PARKIN signaling in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. *Acta Neuro-pathol Commun*, 2020, 8 ( 1 ) : 189. DOI: 10. 1186/s40478-020-01062-w.
- [20] 舒扬, 向敏, 汪毅, 等. PTEN 在神经系统疾病中的作用 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2019, 48 ( 3 ) : 361-363, 368. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2019. 03. 021.
- Shu Y, Xiang M, Wang Y, et al. The role of PTEN in nervous system diseases [J]. *Acte Med Uni Sci et Tec HZ*, 2019, 48 ( 3 ) : 361-363, 368. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2019. 03. 021.
- [21] Pan Q, Liu Y, Wang G, et al. MTMR14 protects against cerebral stroke through suppressing PTEN-regulated autophagy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529 ( 4 ) : 1045-1052. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2020. 06. 096.
- [22] Zheng Y, Zhao P, Lian Y, et al. MiR-340-5p alleviates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal injury via PI3K/Akt activation by targeting PDCD4 [J]. *Neurochem Int*, 2020, 134: 104650. DOI: 10. 1016/j. neuint. 2019. 104650.
- [23] Emmett MJ, Lim HW, Jager J, et al. Histone deacetylase 3 prepares brown adipose tissue for acute thermogenic challenge [J]. *Nature*, 2017, 546 ( 7659 ) : 544-548. DOI: 10. 1038/nature22819.
- [24] Yang X, Wu Q, Zhang L, et al. Inhibition of histone deacetylase 3 (HDAC3) mediates ischemic preconditioning and protects cortical neurons against ischemia in rats [J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 131. DOI: 10. 3389/fnmol. 2016. 00131.
- [25] Zhao B, Yuan Q, Hou JB, et al. Inhibition of HDAC3 ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in diabetic mice in vivo and in vitro [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 8520856. DOI: 10. 1155/2019/8520856.

(收稿日期: 2022-06-30)