

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.01.014
文章编号: 1005-8982 (2022) 01-0075-06

临床研究·论著

白细胞介素-18、趋化因子配体2在血管性认知损害患者中的表达意义及诊断效能分析*

王志红¹, 李雪莲², 王剑梅³

(1. 韶关学院医学院临床医学系, 广东 韶关 512026; 2. 粤北人民医院 神经内科, 广东 韶关 512000; 3. 韶关学院医学院附属医院 内科, 广东 韶关 512026)

摘要: 目的 探讨白细胞介素-18(IL-18)、趋化因子配体2(CCL2)在血管性认知损害(VCI)患者中的表达意义及对VCI的诊断效能。**方法** 选取粤北人民医院和韶关学院医学院附属医院2019年1月—2020年4月收治的脑小血管病患者140例, 根据其是否发生VCI分成VCI组($n=76$)和非VCI组($n=64$)。采用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价两组患者的认知功能。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测患者血清IL-18、CCL2水平。Pearson法分析MoCA总分与血清IL-18、CCL2的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清IL-18、CCL2对VCI的诊断效能。**结果** VCI组视空间与执行能力、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆及总分低于非VCI组($P<0.05$)。VCI组血清IL-18、CCL2水平高于非VCI组($P<0.05$)。MoCA总分与血清IL-18水平($r=-0.828, P=0.000$)、CCL2水平($r=-0.738, P=0.000$)均呈负相关。血清IL-18水平诊断VCI的曲线下面积(AUC)为0.772(95%CI: 0.692, 0.852), 敏感性为72.40%(95%CI: 0.715, 0.858), 特异性为73.40%(95%CI: 0.698, 0.897); 血清CCL2水平诊断VCI的AUC为0.722(95%CI: 0.636, 0.808), 敏感性为70.30%(95%CI: 0.619, 0.840), 特异性为74.20%(95%CI: 0.644, 0.868)。**结论** 脑小血管病后VCI发生率较高, 且VCI患者的血清IL-18、CCL2水平升高, 两者对VCI有一定诊断价值, 可作为筛查该病的重要指标。

关键词: 血管性认知损害; 趋化因子配体2; 白细胞介素-18; 认知功能; 相关性

中图分类号: R743

文献标识码: A

Analysis of significance and diagnostic efficacy of IL-18 and C-C motif ligand 2 expressions in patients with vascular cognitive impairment*

Zhi-hong Wang¹, Xue-lian Li², Jian-mei Wang³

(1. Department of Clinical Medicine, Shaoguan College of Medicine, Shaoguan, Guangdong, 512026, China;
2. Department of Neurology, North Guangdong People's Hospital, Shaoguan, Guangdong 512000, China;
3. Department of Medicine, Affiliated Hospital of Shaoguan University Medical College, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of interleukin-18 (IL-18) and C-C motif ligand 2 (CCL2) in patients with vascular cognitive dysfunction (VCI), and to analyze the diagnostic efficacy of the two for this disease. **Methods** From January 2019 to April 2020, 140 patients with cerebral small vessel disease admitted to our hospital were divided into VCI group ($n=76$) and non-VCI group ($n=64$) according to whether VCI occurred. After admission, the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to evaluate the cognitive function of the two groups of patients. In the fasting state, 4ml of fasting cubital venous blood was collected, centrifuged, and

收稿日期: 2020-05-15

* 基金项目: 韶关市科技计划项目(No:Y15085)

serum was taken to measure serum IL-18 and CCL2 levels by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson linear correlation was used to analyze the correlation between MoCA total score and serum IL-18 and CCL2. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn to clarify the diagnostic efficacy of serum IL-18 and CCL2 for VCI, and the area under the curve (AUC) and the optimal limit value were determined. **Results** The visual space function, memory function, attention, executive function, language function, calculation score, and total score of the VCI group were lower than those of the non-VCI group ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the total score of MoCA was negatively correlated with serum IL-18 level ($r = -0.828, P = 0.000$) and CCL2 level ($r = -0.738, P = 0.000$). The AUC of serum IL-18 and CCL2 levels in the diagnosis of VCI was 0.772 (95% CI: 0.692, 0.852), sensitivity was 72.40% (95% CI: 0.715, 0.858), and specificity was 73.40% (95% CI: 0.698, 0.897); the AUC of VCI by serum CCL2 level was 0.722 (95% CI: 0.636, 0.808), sensitivity was 70.30% (95% CI: 0.619, 0.840), and specificity was 74.20% (95% CI: 0.644, 0.868). **Conclusion** The incidence of VCI is higher after cerebral small vessel disease, and the serum IL-18 and CCL2 of VCI patients are significantly increased. Both of them have certain value for the diagnosis of VCI and can be used as an important indicator for screening the disease.

Keywords: vascular cognitive impairment; chemokine CCL2; interleukin-18; cognitive function; relevance

脑小血管病的主要特征为颅内小血管发生异常病变,老年人患病率高,随着病情进展,患者可出现多种慢性损害,如认知损害、尿失禁、眩晕等^[1]。血管性认知损害(vascular cognitive impairment, VCI)是脑小血管病的一种常见并发症,老年人VCI发病率为10%~20%,致残率、病死率均较高^[2]。脑小血管病后VCI的发病机制比较复杂,有研究^[3]认为,白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)在VCI发病过程中发挥重要作用,其表达升高时可加速脑损伤进展。此外,有研究^[4]提示,趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)与颅内神经元变性有关。有研究^[5]指出,CCL2在重度颅脑损伤患者的神经炎症中发挥重要作用,可以作为生物标志物用于判断脑损伤的严重程度分级和预后。当CCL2受到抑制后,小鼠的认知能力提升^[6]。鉴于此,本研究观察VCI患者血清IL-18、CCL2水平,并探讨两者对VCI的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取粤北人民医院和韶关学院医学院附属医院2019年1月—2020年4月收治的脑小血管病患者140例。其中,男性79例,女性61例;年龄41~78岁,平均(62.64±11.79)岁;有饮酒史33例,有吸烟史24例,高血压34例,糖尿病24例,血脂异常38例;文化程度:小学及以下68例,初中42例,高中17例,大专及以上13例。纳入标准:①既往有脑小血管病病史;②听力、交流能力无明显障

碍;③能配合相关调查及各项检查工作;④病历资料齐全;⑤患者及其家属均知情同意。排除标准:①因精神病、脑炎、甲状腺疾病等其他因素引起的认知损害;②近期使用过对血液指标有影响的药物,如糖皮质激素等;③重度视力、构音障碍;④肝、肾等脏器严重受损;⑤伴有恶性肿瘤、血液系统病等严重疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组与诊断 根据其是否发生VCI分成VCI组($n=76$)和非VCI组($n=64$)。VCI诊断标准^[7]:①存在认知损害,但未达到痴呆标准;②认知损害因血管性病因所致,发病突然,呈现为阶梯样进展,伴有斑片状皮质功能损害;③有局灶神经系统体征、动脉粥样硬化证据。

1.2.2 试剂与仪器 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自武汉华美生物公司,亲和链霉素-HRP购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。恒温水浴箱、酶标仪购自美国贝克曼库尔特公司,离心机、洗板机购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.2.3 ELISA法检测血清IL-18、CCL2水平 采集所有患者空腹时肘静脉血4 mL,2 000 r/min离心15 min,离心半径为14 cm,取上清液待测。操作方法:①使用试剂之前,充分摇匀,按照待测样品、标准品数量,确定板条数。②取50 μ L经稀释后的标准品,置于反应孔中,取50 μ L待测样品,置于反应孔中,倒入50 μ L生物素标志抗体,封盖,振荡混匀,在37℃下反应60 min。③甩去反应孔内液体,取洗涤液将各孔加满,振荡30 s,甩去洗涤液,经吸水纸将其拍干,重复3次。④取80 μ L

辣根过氧化物酶(HRP),加入各孔,在37℃下反应30 min,振荡混匀。⑤再次洗板,操作与上述方法相同。⑥取底物A、底物B各50 μL,加入各孔,充分混匀,在37℃下反应10 min,避光。⑦取出酶标板,加入50 μL终止液,检测反应结果。于450 nm波长处测定光密度(OD)值。

1.3 认知功能评价

经蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[8]评价两组患者的认知功能。MoCA量表包括视空间与执行能力、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向8个项目,共计题目12道,单项30个,总分0~30分。每项回答正确者得1分,回答错误或答不知道者得0分。其中,总分≥26分,视为认知正常,否则视为认知损害。若受教育年限≤12年,则分界值

为25分。分值越高,认知功能越好。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计数资料以构成比(%)表示,比较采用χ²检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;相关分析用Pearson法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线。P<0.05为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别构成、年龄、饮酒史、吸烟史、高血压、糖尿病、血脂异常、文化程度比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	饮酒史例		吸烟史例		高血压例		糖尿病例		血脂异常例		文化程度例			
				有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	小学及以下	初中	高中	大专及以上
VCI组	76	41/35	60.93 ± 10.24	18	58	15	61	19	57	14	62	21	55	35	23	10	8
非VCI组	64	38/26	61.26 ± 9.07	15	49	9	55	15	49	10	54	17	47	33	19	7	5
χ ² /t值		0.416	0.200	0.001		0.788		0.046		0.191		0.020		0.638			
P值		0.519	0.842	0.973		0.375		0.830		0.662		0.887		0.888			

2.2 两组MoCA量表评分比较

两组MoCA量表的视空间与执行能力、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆及总分比较,差异

有统计学意义(P<0.05),VCI组低于非VCI组;两组定向比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表2。

表2 两组MoCA量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	视空间与执行能力	命名	记忆	注意	语言	抽象	延迟回忆	定向	总分
VCI组	76	2.04 ± 0.36	1.60 ± 0.29	3.23 ± 1.46	1.56 ± 0.25	3.73 ± 0.42	1.98 ± 0.43	2.15 ± 0.43	3.37 ± 0.21	19.66 ± 3.34
非VCI组	64	3.47 ± 0.41	2.31 ± 0.41	5.79 ± 0.18	2.34 ± 0.47	4.51 ± 0.37	2.74 ± 0.51	2.56 ± 0.38	3.40 ± 0.26	27.12 ± 1.06
t值		21.971	11.960	13.931	12.522	11.553	9.567	5.924	0.755	17.147
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.451	0.000

2.3 两组血清IL-18、CCL2水平比较

两组血清IL-18、CCL2水平比较,差异有统计学意义(P<0.05),VCI组高于非VCI组。见表3。

2.4 MoCA总分与血清IL-18、CCL2水平的相关性

Pearson相关分析显示,MoCA总分与血清IL-18水平(r=-0.828,P=0.000)、CCL2水平(r=-0.738,P=0.000)均呈负相关。见图1、2。

2.5 血清IL-18、CCL2对VCI的诊断价值

血清IL-18诊断VCI的最佳临界值为

表3 两组血清IL-18、CCL2水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-18/(pg/mL)	CCL2/(μmol/L)
VCI组	76	45.93 ± 8.64	162.39 ± 13.65
非VCI组	64	8.34 ± 1.02	135.93 ± 14.86
t值		34.584	10.972
P值		0.000	0.000

18.970 pg/mL, AUC为0.772(95% CI:0.692,0.852),敏感性为72.40%(95% CI:0.715,0.858),特异性为

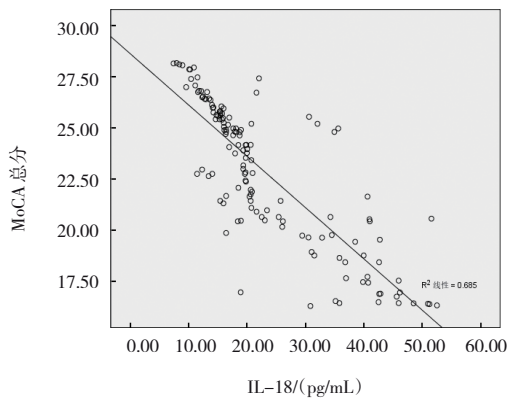


图1 MoCA总分与血清IL-18线性相关

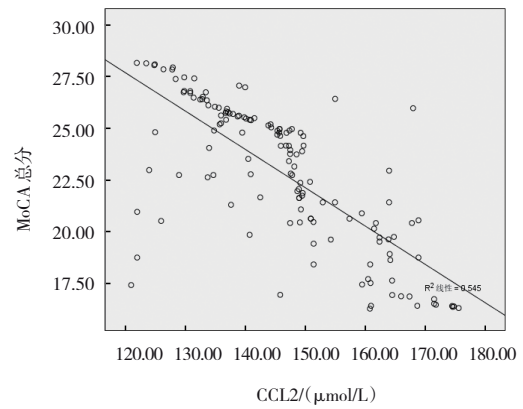


图2 MoCA总分与血清CCL2线性相关

73.40% (95% CI: 0.698, 0.897)。血清 CCL2 诊断 VCI 的最佳临界值为 146.850 $\mu\text{mol/L}$, AUC 为 0.722 (95% CI: 0.636, 0.808), 敏感性为 70.30% (95% CI: 0.619,

0.840), 特异性为 74.20% (95% CI: 0.644, 0.868)。见表 4。ROC 曲线见图 3、4。

表4 血清IL-18、CCL2对VCI的诊断价值

指标	最佳临界值	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
IL-18	18.970 pg/mL	0.772	0.692	0.852	72.40	0.715	0.858	73.40	0.698	0.897
CCL2	146.850 $\mu\text{mol/L}$	0.722	0.636	0.808	70.30	0.619	0.840	74.20	0.644	0.868

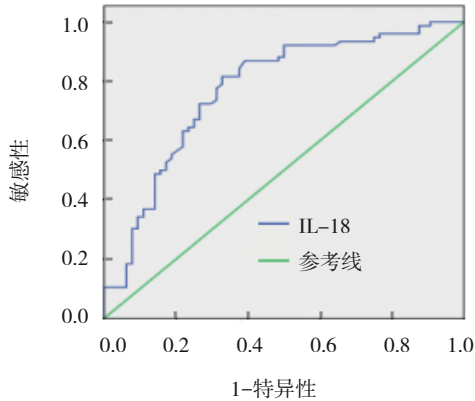


图3 血清IL-18诊断VCI的ROC曲线

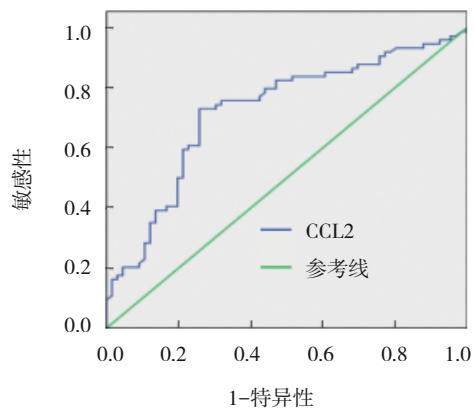


图4 血清CCL2诊断VCI的ROC曲线

3 讨论

脑小血管病的发病原因比较复杂,可能与炎症机制、氧化应激等有关,在炎症进展过程中,内皮细胞能对环氧合酶-2、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等因子释放进行诱导,该因子通过血管壁并到达脑实质后,能促进脑小血管病发生^[9]。氧化应激可能通过对一氧化氮信号通路进行干扰,使其生物利用度降低,引起DNA、蛋白损伤,损害脑血管功能,导致脑小血管病发生^[10]。VCI在脑小血管病发病后较常见,可导致其出现不同程度认知损害,包括视空间与执行功能减退、记忆能力下降、语言障碍、定向障碍等,此外,部分患者还表现为社交能力下降、行为异常、性格转变,导致其生活质量大大降低^[11]。脑小血管病患者VCI的发生与多种因素有关,如高血压、脑卒中、高龄等因素均可引起脑白质损害,提升血脑屏障渗透性,导致血脑屏障功能受损,而血脑屏障损害参与VCI进展过程^[12]。认知损害是VCI诊断的核心内容,随着病情进一步进展,其认知功能减退越明显,神经损伤范围越大,损害程度越重^[13]。研究表明,在VCI患者中,不同患者的认知损害模式存在差异,如皮下损害主要与情感异

常、执行功能存在关联,眶额、前额背外侧损害与额叶认知损害有关^[14]。VCI的诊断是临床的一大难点,既往行神经心理学检测诊断,虽然可取得一定效果,但其准确性受年龄、受教育程度、语言等因素限制。因此,临床需寻求更理想的诊断方式。

目前,临床评估认知损害的量表较多,包括日常生活能力评价量表、韦氏成人智力量表、MoCA量表等。有学者指出,认知损害的评估需选择简单、容易理解的量表,与此同时,该量表还需具备较理想的特异性和敏感性^[15]。MoCA量表涵盖了较多认知领域,被证实敏感性高,能对VCI患者的认知情况进行有效评估,且易执行^[16]。本研究通过分析患者的MoCA评分,提示VCI患者的MoCA评分较非VCI患者明显下降,且以视空间与执行功能损害最明显。然而,有学者发现,这类患者抽象、注意、记忆能力下降也比较明显,这可能与患者受损部位存在差异有关^[17]。壳核、苍白球受损可导致记忆能力降低,而基底节区受损者可导致语言能力、执行功能、记忆能力均降低^[18]。由此可见,受损部位与MoCA评分可能存在关联。

IL-18在体内广泛分布,其对脑损伤程度有一定预测作用,研究^[19]指出,格拉斯哥昏迷评分越高,血清IL-18表达越高,这表明血清IL-18可能与脑损伤严重度呈正相关。另有研究^[20]发现,IL-18参与了脑组织损伤进展过程,其可诱发炎症反应,导致血管受损后修复作用削弱。本研究结果显示,与非VCI患者相比,VCI患者的血清IL-18水平升高,这可能与VCI发生有关。IL-18对机体免疫功能有调节作用,它不仅能对T细胞分泌的干扰素- γ 予以诱导,而且可诱导白细胞介素-2、白细胞介素-10等因子释放^[21]。IL-18作为炎症因子,还能同细胞膜上受体相结合,对T细胞增殖有抑制作用,可使T细胞亚群细胞毒性增强,导致免疫功能受损^[22]。而炎症反应与免疫功能损害可能促进小胶质细胞活化,致单胺类神经元损害,引起海马区、脑白质等结构异常,增加VCI发生风险。此外,本研究结果显示,IL-18与MoCA总分呈负相关,这意味着患者认知功能越好,血清IL-18水平越低,而认知功能越差,其水平越高。IL-18也称为干扰素- γ 诱导因子,有利于趋化因子生成,而这类因子也有利于IL-18的释放,通过该恶性循环的反复作用,导致血管损伤更重,从

而加重认知损害。这表明IL-18能促进血管损伤,随着血管损伤越重,患者认知损害发生风险越高,为本结论提供了证据。IL-18升高可能通过损害机体免疫,促进炎症进展的方式,诱发神经元细胞损害,导致海马区、脑白质等结构受损,加重认知损害。

CCL2被认为对颅内单核巨噬细胞迁移有促进作用^[23]。研究发现,血清CCL2表达越高,神经退行性病变进展越快^[24]。通过抑制CCL2表达,减少小胶质细胞激活,可能对认知功能有改善作用。本研究提示,与非VCI患者相比,VCI患者的血清CCL2升高,表明CCL2升高可能与VCI发生有关。CCL2对小胶质细胞、巨噬细胞有招募作用,能促使其增殖,从而诱导细胞因子生成,提升血脑屏障渗透性,导致脑组织炎症反应增强,促进神经元性质改变、死亡。有研究观察脑缺血患者,发现CCL2在小胶质细胞中的表达量升高,且促进了神经元变性^[25]。这表明CCL2水平升高可导致脑组织神经病变,极有可能增加认知损害风险。本研究结果显示,CCL2与MoCA总分呈负相关,表明认知损害越重,血清CCL2水平越高。CCL2可通过招募小胶质细胞、巨噬细胞,对多种炎症因子释放进行介导,如白细胞介素-1、白细胞介素-6等,这些炎症因子的表达均可导致颅内炎症加重,促进神经元细胞变性、凋亡。CCL2引起的颅内炎症还能破坏血脑屏障功能,导致其渗透性增加,使更多炎症因子达到颅内,进一步损害神经元功能^[26]。这可能是CCL2水平越高,认知损害越重的机制。

通过分析血清IL-18、CCL2对VCI的诊断效果,提示两者均对VCI具有诊断价值,AUC均超过0.70,且明确了最佳临界值,这进一步证实两者与VCI发生密切相关。脑小血管病患者的神经元组织对氧化应激非常敏感,而机体内氧自由基含量过高后,可诱发氧化应激反应,导致血清IL-18、CCL2的表达升高,加重炎症损害。氧化应激及促炎因子表达能引起细胞钙化超载,使线粒体肿胀,促进海马神经元细胞凋亡,且氧化应激、炎症反应越重,则线粒体损害越重,细胞凋亡越明显,这是其引起VCI的重要机制^[27]。血清IL-18、CCL2水平升高后,因炎症反应加重,还可诱发电生理功能障碍,促进神经元死亡,过度炎症反应会导致脑神经细胞功能持续处

于受损状态,促进认知损害进展^[28]。因此,临床可通过检测脑小血管病患者的血清 IL-18、CCL2 水平,预测 VCI 发生风险。在未来脑小血管病并 VCI 的治疗中,临床医师可考虑将 IL-18、CCL2 作为治疗靶点。

综上所述,VCI 在脑小血管病后比较常见,这类患者血清 IL-18、CCL2 水平升高,且水平越高,认知损害越明显,临床可将两者作为诊断 VCI 的重要指标,这对病情评估具有指导意义。

参 考 文 献 :

- [1] DUPERRON M G , TZOURIO C , SARGURUPREMRAJ M, et al. Burden of dilated perivascular spaces, an emerging marker of cerebral small vessel disease, is highly heritable[J]. *Stroke*, 2018, 49(2): 282-287.
- [2] GIROUARD H, MUNTER L M. The many faces of vascular cognitive impairment[J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5): 509-512.
- [3] 于美玉,焦卓敏,张雪梅,等. 脑微出血合并认知功能障碍的相关性因素及与血清 IL-18 的分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(8): 708-713.
- [4] 崔紫阳,王红阳,王昊辰,等. 不同程度肺气肿表型慢阻肺患者血清同型半胱氨酸、趋化因子配体 2 水平与认知功能障碍的关系[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2018, 17(1): 15-19.
- [5] 刘苏,孙李颖,吴勤峰,等. 趋化因子 CCL2 在重度颅脑损伤患者中的表达[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3406-3408.
- [6] 廖苑君,陈健民,龙江宜,等. 丹参酮 IIA 对 CC 类趋化因子配体 2 所致大鼠认知功能障碍的改善作用及其机制研究[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(11): 1713-1718.
- [7] 贾建平. *中国痴呆与认知障碍诊治指南*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 50-51.
- [8] 郑占杰,王金东,陈红,等. 蒙特利尔认知评估量表在认知功能障碍研究中的应用[J]. *齐鲁医学杂志*, 2015, 30(6): 752-754.
- [9] 王媛,孟然,宋海庆,等. 脑小血管病的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(3): 326-330.
- [10] 袁俊亮,王双坤,顾华,等. 脑小血管病的发病机制研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(1): 102-104.
- [11] DUNCOMBE J, KITAMURA A, HASE Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci*, 2017, 131(19): 2451-2468.
- [12] 张学艳,樊峰萍,苑聪聪,等. 脑小血管病影像学表现与血管性认知功能障碍相关性研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(13): 33-38.
- [13] Kalaria R N . Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5): 659-685.
- [14] LIU-AMBROSE T, BEST J R, DAVIS J C, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2016, 87(20): 2082-2090.
- [15] 陈阳,于德华,杨蓉,等. 国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(12): 1392-1396.
- [16] 李丹丹,周建荣,谢世麒,等. 蒙特利尔认知评估量表测量不同教育水平轻度认知障碍的适用性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(9): 1275-1278.
- [17] 孔祥增,王彦永,王晓,等. 不同类型脑小血管病患者认知功能损害特征及危险因素分析[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(5): 543-548.
- [18] 牛映霞,黄小波,陈文强,等. 血管性认知障碍的中西医研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(15): 2293-2296.
- [19] 张建辉,蔡新汝,李鹏,等. 血清 IL-18、MMP-9 水平与高血压脑出血脑损伤关系的研究[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(9): 1021-1025.
- [20] 李姗,邓小容,谭杰,等. 阿托伐他汀强化降脂治疗急性脑梗死的疗效及对 TNF- α , IL-10, IL-18, MMP-9 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(11): 2141-2144.
- [21] 侯晓夏,涂曼丽,俞刚,等. 急性脑梗死及血管性认知功能障碍患者血清 IL-6 与 IL-18 的表达[J]. *江苏医药*, 2016, 42(3): 290-291.
- [22] 王景峰,赵中,薛宏艺,等. 神经心理学量表及血浆 IL-18 表达在血管性认知功能障碍患者中的应用研究[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(11): 58-61.
- [23] 姜懿纳,陈乃宏. CCL2/MCP-1 在其相关疾病的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(12): 1634-1638.
- [24] van STEENWINCKEL J, REAUX-LE GOAZIGO A, POMMIER B, et al. CCL2 released from neuronal synaptic vesicles in the spinal cord is a major mediator of local inflammation and pain after peripheral nerve injury[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(15): 5865-5875.
- [25] 贺树成,李运曼,方伟蓉,等. CCR2/CCL2 对脑缺血再灌注损伤影响的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(3): 196-201.
- [26] 陈健民,谭丽秋,蒋俊俊,等. 趋化因子 CCL2 对大鼠学习记忆的影响及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(7): 962-967.
- [27] 周素妙,吴逢春,丁文华,等. 氧化应激参与精神分裂症认知功能障碍机制的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 388-391.
- [28] 狄景龙,孙伟. 血管性认知障碍的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(3): 225-228.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 王志红,李雪莲,王剑梅. 白细胞介素-18、趋化因子配体 2 在血管性认知损害患者中的表达意义及诊断效能分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1): 75-80.

Cite this article as: WANG Z H, LI X L, WANG J M. Analysis of significance and diagnostic efficacy of IL-18 and C-C motif ligand 2 expressions in patients with vascular cognitive impairment[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(1): 75-80.