

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.007

神经系统疾病专题

血清 FAM19A5、IL-34 在血管性认知障碍患者中的表达及临床意义

张永慧, 孙咏捷, 郝喜娃, 梁芙茹, 李月春



基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2019MS06007)

作者单位: 014040 内蒙古包头, 包头市中心医院/内蒙古医科大学包头临床医学院神经内科

通信作者: 李月春, E-mail: cijing84@163.com

【摘要】目的 探讨血清序列相似家族 19 成员 5 (FAM19A5)、白介素-34 (IL-34) 在血管性认知障碍 (VCI) 患者中的表达及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月包头市中心医院神经内科收治的非痴呆血管性认知损害 (VCIND) 患者 125 例 (VCIND 组) 和同期体检健康者 58 例 (健康对照组), VCIND 组患者随访 1 年根据是否进展为血管性痴呆 (VaD) 分为 VaD 亚组 45 例和非 VaD 亚组 80 例, 采用酶联免疫吸附法检测血清 FAM19A5、IL-34 水平。通过多因素 Logistic 回归分析 VCIND 进展至 VaD 的影响因素, ROC 曲线分析血清 FAM19A5、IL-34 水平对 VCIND 进展至 VaD 的预测效能。**结果** 与健康对照组比较, VCIND 组血清 FAM19A5 水平升高, IL-34 水平降低 ($t = 19.808$ 、 15.706 , P 均 < 0.001)。随访 1 年, 125 例 VCIND 患者 VaD 发生率为 36.00% (45/125)。与非 VaD 亚组比较, VaD 亚组血清 FAM19A5 水平升高, IL-34 水平降低 ($t = 7.100$ 、 5.952 , P 均 < 0.001)。Logistic 回归分析结果表明, 年龄增加 ($OR = 1.137$, 95% CI 1.014 ~ 1.275)、FAM19A5 升高 ($OR = 1.079$, 95% CI 1.040 ~ 1.119) 为 VCIND 进展至 VaD 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 蒙特利尔认知评估量表评分增加 ($OR = 0.603$, 95% CI 0.437 ~ 0.832)、IL-34 升高 ($OR = 0.737$, 95% CI 0.624 ~ 0.870) 为独立保护因素 ($P < 0.05$)。血清 FAM19A5、IL-34 水平联合预测 VCIND 进展至 VaD 的曲线下面积为 0.880, 大于血清 FAM19A5、IL-34 水平单独预测的 0.813、0.781 ($Z = 2.529$ 、 2.855 , P 均 < 0.05)。**结论** 血清 FAM19A5 水平升高和 IL-34 水平降低与 VCIND 进展至 VaD 密切相关, 血清 FAM19A5、IL-34 水平联合检测对 VCIND 进展至 VaD 有较高的预测效能。

【关键词】 血管性认知障碍; 序列相似家族 19 成员 5; 白介素-34; 预测价值**【中图分类号】** R743 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of serum FAM19A5 and IL-34 in patients with vascular cognitive impairment

Zhang Yonghui, Sun Yongjie, Hao Xiwa, Liang Furu, Li Yuechun. Department of Neurology, Baotou Central Hospital/Baotou Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia, Baotou 014040, China

Funding program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2019M06007)

Corresponding author: Li Yuechun, E-mail: cijing84@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of serum family with sequence similarity 19 member 5 (FAM19A5) and interleukin 34 (IL-34) in patients with vascular cognitive impairment (VCI). **Methods** One hundred and twenty-five non-demented vascular cognitive impairment in non-dementia (VCIND) patients admitted to the Department of Neurology of Baotou Central Hospital (VCIND group) and 58 physically examined healthy people in the same time period (control group) were selected from January 2020 to December 2022, and the patients in the VCIND group were classified into the VaD subgroup (45 cases) and the non-VaD subgroup (80 cases) according to whether they progressed to vascular dementia (VaD) in the one year follow up. Serum FAM19A5 and IL-34 levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay. The factors of VCIND progression to VaD were analyzed by multifactorial logistic regression, and the predictive energy efficiency of serum FAM19A5 and IL-34 levels on the progression of VCIND to VaD was analyzed by ROC curve. **Results** Compared with the control group, serum FAM19A5 levels were increased and IL-34 levels were decreased in the VCIND group ($t = 19.808$, 15.706 , all $P < 0.001$). At 1 year follow up, the incidence of VaD in 125 VCIND patients was 36.00% (45/125). Serum FAM19A5 levels were increased and IL-34 levels were decreased in the VaD subgroup compared with the non-VaD subgroup ($t = 7.100$, 5.952 , all $P < 0.001$). Increased age ($OR = 1.137$, 95% CI : 1.014 to 1.275) and

elevated FAM19A5 (OR = 1.079, 95% CI: 1.040 to 1.119) were independent risk factors for progression of VCIND to VaD, and increased Montreal Cognitive Assessment Scale score (OR = 0.603, 95% CI: 0.437 to 0.832) and elevated IL-34 (OR = 0.737, 95% CI: 0.624 to 0.870) were independent protective factors ($P < 0.05$). The area under the curve for the combined prediction of VCIND progression to VaD by serum FAM19A5 and IL-34 levels was 0.880, which was greater than the 0.813 and 0.781 predicted by serum FAM19A5 and IL-34 levels individually ($t = 2.529$ and 2.855 , all $P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum FAM19A5 levels and decreased IL-34 levels were strongly associated with the progression of VCIND to VaD, and the combination of serum FAM19A5 and IL-34 levels had high predictive efficacy for the progression of VCIND to VaD.

【Key words】 Vascular cognitive impairment; Family with sequence similarity 19 member 5; Interleukin 34; Predictive value

血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是指因脑血管病变及其危险因素导致的临床卒中或亚临床血管性脑损伤,而引起涉及 ≥ 1 个认知域受损的临床综合征,我国因脑血管病的负担持续加重,近年来 VCI 发生率也持续增加^[1-2]。非痴呆血管性认知损害 (vascular cognitive impairment with no dementia, VCIND) 是 VCI 的早期阶段,若不积极控制病情发展则会进展为血管性痴呆 (vascular dementia, VaD), 严重损害患者认知功能和生存质量^[3]。因此及时预测 VCIND 患者进展 VaD 十分重要。研究表明,神经炎症反应参与 VCI 发生发展^[4]。序列相似家族 19 成员 5 (family with sequence similarity 19 member 5, FAM19A5/TAF19A5) 是一种新型神经因子,能通过影响免疫细胞活性促进神经炎症反应发生发展^[5]。研究报道,血清 FAM19A5 水平升高与 VaD 患者认知功能降低有关^[6]。白介素 (interleukin, IL)-34 是一种新型细胞因子,能影响炎症介质释放,抑制神经炎症反应和维持神经元功能^[7]。研究报道,血清 IL-34 水平降低与 VaD 患者认知功能降低有关^[8]。但关于血清 FAM19A5、IL-34 在 VCI 患者中的表达及临床意义尚缺乏报道,本研究旨在探讨 VCI 患者血清 FAM19A5、IL-34 水平变化及对 VCIND 进展至 VaD 的预测价值,以期临床预防 VaD 提供更多依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月包头市中心医院神经内科收治的 VCIND 患者 125 例 (VCIND 组),符合《2019 年中国血管性认知障碍诊治指南》^[9] 诊断标准;符合国际血管性行为与认知障碍协会 VCI 诊断标准^[10],同时存在 ≥ 1 个认知域功能障碍,但不影响日常生活的独立性 (工具性日常生活能力轻度受损或正常)。男 67 例,女 58 例,年龄 $51 \sim 79$ (63.41 ± 4.88) 岁;受教育年限 $3 \sim 15$ 年,中位数 7.00 (5.00, 9.00) 年;体质量指数 $19.84 \sim 28.76$ (24.44 ± 1.74) kg/m^2 。另选择同期体检健康者 58 例 (健康对

照组),男 31 例,女 27 例,年龄 $42 \sim 78$ (63.12 ± 4.23) 岁;受教育年限 $4 \sim 15$ 年,中位数 7.00 (5.00, 10.00) 年;体质量指数 $18.62 \sim 27.52$ (24.24 ± 1.63) kg/m^2 。2 组性别、年龄、体质量指数、受教育年限比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (M2019053),受试者或其家属知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②有完整的临床病历资料;③初次确诊为 VCI,且入院前未接受任何 VCI 相关治疗。(2) 排除标准:①存在重要器官功能严重损害;②合并其他神经系统疾病 (如脑炎、多发性硬化、抑郁症等);③颅内肿瘤或脑外伤;④妊娠期及哺乳期妇女;⑤正在使用抗胆碱能药物等影响认知功能的药物;⑥合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;⑦不接受随访或失访者;⑧视觉、言语、交流等障碍;⑨药物或酒精依赖者;⑩文盲患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集并统计 VCIND 患者一般资料,包括性别、年龄、受教育年限、体质量指数、血压、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、卒中史、血脂四项、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分 (总分值 $0 \sim 30$ 分,得分越低认知功能越差)^[11] 等资料。

1.3.2 血清 FAM19A5、IL-34 水平检测:VCIND 患者入院次日和健康对照组体检时采集空腹静脉血 3 ml,经 $3\ 000\ \text{r}/\text{min}$ 离心 25 min (半径 15 cm),取上层血清储存于 -80°C 冰箱中。采用酶联免疫吸附法试剂盒 (武汉博欧特生物科技有限公司生产,批号:orb564979、orb314919) 检测血清 FAM19A5、IL-34 水平,严格按试剂盒说明书进行操作。

1.4 随访和分组 通过电话或门诊复查对 VCIND 患者随访 1 年,根据是否进展为 VaD 分为 VaD 亚组和非 VaD 亚组。VCIND 进展至 VaD 的诊断参考《2019 年中国血管性认知障碍诊治指南》^[9]:存在 ≥ 1 个认知域显著认知障碍,且严重程度影响日常生活的独立性。

1.5 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件进行统计分析、GraphPad Prism 8.0 软件进行制图。计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;符合偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 U 检验;多因素 Logistic 回归分析 VCIND 进展至 VaD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FAM19A5、IL-34 水平对 VCIND 进展至 VaD 的预测能效,DeLong 检验比较血清 FAM19A5、IL-34 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VCIND 组与健康对照组血清 FAM19A5、IL-34 水平比较 与健康对照组比较,VCIND 组血清 FAM19A5 水平升高,IL-34 水平降低($P < 0.01$),见表 1。

表 1 VCIND 组与健康对照组血清 FAM19A5、IL-34 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum FAM19A5 and IL-34 levels between VCIND group and healthy control group

| 组别 | 例数 | FAM19A5 | IL-34 |
|---------|-----|----------------|--------------|
| 健康对照组 | 58 | 104.51 ± 10.17 | 41.70 ± 6.29 |
| VCIND 组 | 125 | 175.79 ± 26.48 | 29.01 ± 4.42 |
| t 值 | | 19.808 | 15.706 |
| P 值 | | <0.001 | <0.001 |

2.2 VaD 亚组与非 VaD 亚组一般资料和血清 FAM19A5、IL-34 水平比较 随访 1 年,125 例 VCIND

患者中有 45 例进展为 VaD, VaD 发生率为 36.00% (45/125)。与非 VaD 亚组比较, VaD 亚组年龄更大, MoCA 评分和 IL-34 水平更低, FAM19A5 水平更高($P < 0.01$), 2 亚组性别、受教育年限、体质量指数、血压等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 VCIND 进展至 VaD 的多因素 Logistic 回归分析

以是否进展 VaD(是/否 = 1/0)为因变量,以单因素分析中有差异项目[年龄、MoCA 评分、FAM19A5、IL-34(均原值录入)]为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示:年龄增加、FAM19A5 升高为 VCIND 进展至 VaD 的独立危险因素, MoCA 评分增加、IL-34 升高为独立保护因素($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 VCIND 进展至 VaD 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of VCIND progression to VaD

| 变量 | β 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|------------|-----------|-------|--------|--------|-------|---------------|
| 年龄增加 | 0.129 | 0.059 | 4.825 | 0.028 | 1.137 | 1.014 ~ 1.275 |
| MoCA 评分增加 | -0.506 | 0.164 | 9.522 | 0.002 | 0.603 | 0.437 ~ 0.832 |
| FAM19A5 升高 | 0.076 | 0.019 | 16.672 | <0.001 | 1.079 | 1.040 ~ 1.119 |
| IL-34 升高 | -0.305 | 0.085 | 12.943 | <0.001 | 0.737 | 0.624 ~ 0.870 |

2.4 血清 FAM19A5、IL-34 水平对 VCIND 进展至 VaD 的预测能效 通过 Logistic 回归拟合血清 FAM19A5、IL-34 水平联合预测概率 [$\ln(P/1 - P) = -4.054 + 0.064 \times \text{FAM19A5} - 0.288 \times \text{IL-34}$]。绘制血清

表 2 VaD 亚组与非 VaD 亚组一般资料和血清 FAM19A5、IL-34 水平比较

Tab. 2 Comparison of general information and serum FAM19A5 and IL-34 levels between VaD subgroup and Non VaD subgroup

| 项目 | 非 VaD 亚组 ($n = 80$) | VaD 亚组 ($n = 45$) | $\chi^2/t/Z$ 值 | P 值 | |
|--|-----------------------|---------------------|----------------|--------|-------|
| 性别[例(%)] | 男 | 42(52.50) | 25(55.56) | 0.108 | 0.742 |
| | 女 | 38(47.50) | 20(44.44) | | |
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 62.36 ± 4.57 | 65.27 ± 4.91 | 3.322 | 0.001 | |
| 受教育年限 [$M(Q_1, Q_3)$, 年] | 7.00(6.00, 9.00) | 6.00(5.00, 8.50) | 1.390 | 0.164 | |
| 体质量指数 ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$) | 24.33 ± 1.88 | 24.62 ± 1.45 | 0.898 | 0.371 | |
| 收缩压 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$) | 145.64 ± 9.73 | 147.40 ± 10.74 | 0.936 | 0.351 | |
| 舒张压 ($\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$) | 91.81 ± 6.85 | 92.96 ± 7.06 | 0.886 | 0.378 | |
| 吸烟[例(%)] | 25(31.25) | 18(40.00) | 0.977 | 0.323 | |
| 饮酒[例(%)] | 13(16.25) | 11(24.44) | 1.247 | 0.264 | |
| 糖尿病[例(%)] | 15(18.75) | 10(22.22) | 0.217 | 0.641 | |
| 高血压[例(%)] | 25(31.25) | 17(37.78) | 0.550 | 0.458 | |
| 卒中史[例(%)] | 51(63.75) | 31(68.89) | 0.337 | 0.562 | |
| 总胆固醇 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$) | 4.41 ± 0.71 | 4.53 ± 0.68 | 0.967 | 0.336 | |
| 三酰甘油 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$) | 1.61 ± 0.20 | 1.67 ± 0.18 | 1.534 | 0.128 | |
| 高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$) | 1.27 ± 0.15 | 1.24 ± 0.15 | 0.886 | 0.388 | |
| 低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$) | 2.72 ± 0.21 | 2.78 ± 0.23 | 1.609 | 0.110 | |
| MoCA 评分 [$M(Q_1, Q_3)$, 分] | 23.00(21.00, 25.00) | 22.00(19.00, 23.50) | 3.141 | 0.002 | |
| FAM19A5 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$) | 166.01 ± 26.01 | 193.18 ± 16.68 | 7.100 | <0.001 | |
| IL-34 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$) | 30.57 ± 4.10 | 26.24 ± 3.54 | 5.952 | <0.001 | |

FAM19A5、IL-34 水平预测 VCIND 进展至 VaD 的 ROC 曲线,并计算和比较 AUC。结果显示:血清 FAM19A5、IL-34 水平联合预测的 AUC 为 0.880, 大于血清 FAM19A5、IL-34 水平单独预测的 0.813、0.781 ($Z = 2.529、2.855, P = 0.011、0.004$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 FAM19A5、IL-34 水平对 VCIND 进展至 VaD 的预测能效

Tab. 4 Predictive energy efficiency of serum FAM19A5 and IL-34 levels for VCIND progression to VaD

| 指标 | Cut-off | AUC | 95% CI | 敏感度 | 特异度 | Youden 指数 |
|---------|-------------|-------|---------------|-------|-------|-----------|
| FAM19A5 | 174.66 ng/L | 0.813 | 0.733 ~ 0.877 | 0.844 | 0.613 | 0.457 |
| IL-34 | 29.10 ng/L | 0.781 | 0.699 ~ 0.850 | 0.800 | 0.675 | 0.475 |
| 二者联合 | 0.38 | 0.880 | 0.810 ~ 0.931 | 0.867 | 0.788 | 0.654 |

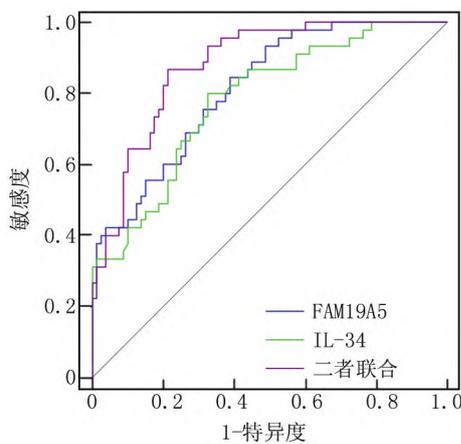


图 1 血清 FAM19A5、IL-34 水平预测 VCIND 进展至 VaD 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting VCIND progression to VaD based on serum FAM19A5 and IL-34 levels

3 讨论

VCI 涵盖了从 VCIND 到 VaD 的整个病理过程, VaD 是继阿尔茨海默病第 2 大常见痴呆原因,以严重认知损害、生活能力下降和精神行为症状为主要临床表现,并会增加躯体功能受损、基础疾病和死亡风险,迄今为止临床中尚无针对 VaD 病理的干预药物,这给患者及其家人带来心理、经济上的沉重负担,并严重影响患者的生活质量和社会功能^[12]。作为 VaD 病理进展的前期表现,VCIND 由于认知损害轻加之神经具有可塑性,该阶段及时干预有助于预防 VaD 发生,但 VCIND 起病隐匿且进展至 VaD 前缺乏典型症状,常导致未及时干预而进展为 VaD^[13-14]。虽然一些研究表明,某些血清指标有助于预测 VCIND 进展至 VaD,但

这些指标的特异度和敏感度仍存在争议,尚未成为临床上普遍接受的预测指标,因此需进一步研究和验证。

VCI 患者各阶段均存在不同程度的神经炎症反应,脑血管病变及其危险因素可通过破坏神经系统稳态、改变血脑屏障通透性、激活细胞反应信号等诱导神经胶质细胞(包括星形和小胶质细胞)活化,胶质细胞活化后可产生多种促炎细胞因子和炎症介质,诱导神经细胞凋亡和破坏神经信号传导等促进 VCI 发生发展^[4]。FAM19A5 是新近发现在脑内广泛表达的一种与 C-C 基序趋化因子配体 3 结构相似的特异性趋化因子,主要定位于下丘脑和海马区域,参与调节脑内免疫和神经细胞功能^[15]。FAM19A5 在肿瘤坏死因子- α 诱导的小鼠下丘脑和神经小胶质细胞中大量表达,下调 FAM19A5 可降低肿瘤坏死因子- α 诱导的神经系统炎症因子表达^[16]。FAM19A5 在抑郁症患者血清中升高,并与星形胶质细胞炎症反应相关^[17]。这些研究提示 FAM19A5 是神经炎症反应的重要参与者。帕金森病是痴呆的常见病因,近年来有学者指出,血浆 FAM19A5 升高与帕金森病的发生独立相关^[18]。Li 等^[6]也报道,血清 FAM19A5 水平随着 VaD 患者认知障碍加重而升高,是 VaD 认知功能的独立风险预测因子。因此推测血清 FAM19A5 可能与 VCIND 进展至 VaD 有关。本研究结果显示,VCIND 患者血清 FAM19A5 水平升高,是 VCIND 进展至 VaD 的独立危险因素,说明血清 FAM19A5 水平升高会增加 VCIND 进展至 VaD 的风险。其原因可能是, FAM19A5 在神经胶质细胞中表达,神经胶质细胞是神经炎症反应的核心,神经胶质细胞活化后引起 FAM19A5 大量表达,因此 FAM19A5 升高反映了神经胶质细胞活化,同时 FAM19A5 表达后又能促进活化的神经胶质细胞释放更多的促炎细胞因子表达,加剧 VCIND 患者神经细胞损害,进而增加 VCIND 进展至 VaD 的风险^[5,19]。

IL 是一大类可在细胞和组织中引发多种反应的免疫调节蛋白,其家族成员参与抗炎和促炎作用,在神经系统疾病中发挥重要作用^[20]。IL-34 是新近发现生物活性类似集落刺激因子-1 (colony stimulating factor-1, CSF-1) 但功能不完全相同的促炎细胞因子,能结合 CSF-1 受体激活磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、c-Jun 氨基末端激酶、核因子- κ B 等炎症信号通路促进炎症反应,与类风湿关节炎、溃疡性结肠炎等多种炎症性疾病有关^[21]。但近年研究发现 IL-34 可以作用于多种细胞,如神经元、胶质细胞和内皮细胞,以维持中枢神经系统的内稳态,如 IL-34 能通过自噬作用保护衰老诱导的小胶质细胞死亡和抑制神经炎症反应^[22]; IL-34 能恢

复被促炎细胞因子下调的紧密连接蛋白的表达水平来保护血脑屏障的完整性^[23];IL-34 在脑损伤和神经退行性病变中为神经元提供了强大的神经保护和生存信号^[24]。Wang 等^[8]指出,血清 IL-34 水平随着 VaD 患者认知障碍加重而降低,是 VaD 认知功能的独立危险预测因子。因此推测血清 IL-34 可能与 VCIND 进展至 VaD 有关。本研究结果显示,VCIND 患者血清 IL-34 水平降低,IL-34 升高是 VCIND 进展至 VaD 的独立保护因素,说明血清 IL-34 水平升高能降低 VCIND 进展至 VaD 的风险。分析原因:首先,IL-34 能通过结合 CSF-1 受体调节神经元生长、分化和存活,有助于维持神经系统的正常结构和功能,进而降低 VCIND 进展至 VaD 的风险^[23];其次,IL-34 是维持中枢神经系统稳态的重要因子,IL-34 能通过维持神经胶质细胞的稳态,抑制其活化及炎性介质释放,减少神经系统的炎症反应损伤而降低 VCIND 进展至 VaD 的风险^[22]。

本研究发现,年龄和 MoCA 评分能独立影响 VCIND 进展至 VaD,考虑原因:高龄患者神经功能和可塑性更差,因此更易发展为 VaD;MoCA 评分越高说明患者认知功能更好,因此未来 VaD 风险更低。ROC 曲线显示,血清 FAM19A5、IL-34 水平预测 VCIND 进展至 VaD 的 AUC 为 0.813、0.781,两者联合预测的 AUC 为 0.880,大于血清 FAM19A5、IL-34 水平单独预测。这说明血清 FAM19A5、IL-34 水平有助于预测 VCIND 进展至 VaD,二者联合能更准确地进行预测。

综上所述,VCIND 患者血清 FAM19A5 水平升高,IL-34 水平降低,是 VCIND 进展至 VaD 的独立影响因素,血清 FAM19A5、IL-34 水平联合预测 VCIND 进展至 VaD 的能效较高。但本研究为单中心研究,样本量较小,结果还需更大样本量证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张永慧:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;孙咏捷:提出研究思路,论文审核;郝喜娃:实施研究过程,数据收集、分析整理;梁芙茹:进行统计学分析;李月春:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] 罗本燕,刘萍,刘晓燕.血管性认知障碍[J].中华神经科杂志,2021,54(3):267-271. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20201020-00794.
- [2] 国家卫生健康委办公厅.血管性认知障碍的诊疗规范(2020年版)[J].全科医学临床与教育,2021,19(3):197-199. DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.003.002.
- [3] 王春旭,马静毅,顾超.非痴呆型血管性认知障碍中西医治疗进展[J].山东中医药大学学报,2023,47(3):370-375. DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2023.03.021.

- [4] 史钰,刘晓蕾.神经炎症在血管性认知障碍发病机制中的作用研究进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(5):362-367. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2023.05.010.
- [5] Sarver DC,Lei X,Wong GW.FAM19A(TAFA):An emerging family of neurokinins with diverse functions in the central and peripheral nervous system[J].ACS Chem Neurosci,2021,12(6):945-958. DOI:10.1021/acscchemneuro.0c00757.
- [6] Li J,Li S,Song Y,et al.Association of serum FAM19A5 with cognitive impairment in vascular dementia[J].Dis Markers,2020,8(1):8895900. DOI:10.1155/2020/8895900.
- [7] 王申,黄曼.IL-34在中枢神经系统疾病中的作用[J].生命科学,2021,33(8):921-930. DOI:10.13376/j.cbbs/2021100.
- [8] Wang Y,Lu W,Ning W,et al.Decreased levels of serum IL-34 associated with cognitive impairment in vascular dementia[J].Biomed Res Int,2021,5(21):6793860. DOI:10.1155/2021/6793860.
- [9] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组.2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J].中华医学杂志,2019,99(35):2737-2744. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.35.005.
- [10] Sachdev P,Kalaria R,O'Brien J,et al.Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders:A VASCOG statement[J].Alzheimer Dis Assoc Disord,2014,28(3):206-218. DOI:10.1097/WAD.0000000000000034.
- [11] Nasreddine ZS,Phillips NA,Bédirian V,et al.The montreal cognitive assessment,MoCA:A brief screening tool for mild cognitive impairment[J].J Am Geriatr Soc,2005,53(4):695-699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [12] 《中成药治疗血管性痴呆临床应用指南》标准化项目组.中成药治疗血管性痴呆临床应用指南(2020年)[J].中国中西医结合杂志,2021,41(3):273-279. DOI:10.7661/j.cjim.20210114.158.
- [13] 朱倩,姚洁,王尚臣,等.血清8-iso-PGF2 α ,Irisin、FNDC5在血管性认知功能障碍患者中的表达及临床意义[J].河北医科大学学报,2023,44(7):781-785. DOI:10.3969/j.issn.1007-3205.2023.07.007.
- [14] 刘艳丽,李婷婷,王艳,等.血清神经元特异性烯醇化酶对非痴呆性血管性认知障碍患者进展至血管性痴呆的预测价值[J].中国医药导报,2017,14(4):106-109,122.
- [15] Hao Z,Yang S,Yin R,et al.Increased level of FAM19A5 is associated with cerebral small vessel disease and leads to a better outcome[J].PeerJ,2022,5(10):e13101. DOI:10.7717/peerj.13101.
- [16] Kang D,Kim HR,Kim KK,et al.Brain-specific chemokine FAM19A5 induces hypothalamic inflammation[J].Biochem Biophys Res Commun,2020,523(4):829-834. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.12.119.
- [17] Han KM,Tae WS,Kim A,et al.Serum FAM19A5 levels:A novel biomarker for neuroinflammation and neurodegeneration in major depressive disorder[J].Brain Behav Immun,2020,7(87):852-859. DOI:10.1016/j.bbi.2020.03.021.
- [18] 李雪宁.基于血浆FAM19A5与影像组学预测帕金森及帕金森伴抑郁的研究[D].青岛:青岛大学,2022.

(下转 1069 页)

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈琳、陈敏:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;邢槐杰:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;曾超胜:课题设计,论文审核

参考文献

[1] Wu H, Yu H, Joseph J, et al. Neuroimaging and CSF findings in patients with autoimmune encephalitis: A report of eight cases in a single academic center [J]. *Neurol Int*, 2022, 14 (1): 176-185. DOI: 10.3390/neurolint14010014.

[2] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92 (7): 757-768. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.

[3] 李钰昕, 孙璐, 刘迪, 等. 血必净注射液联合血液净化治疗全身炎症反应综合征的 Meta 分析 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (3): 221-226. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.03.007.

[4] 陈琳, 闫丽敏, 邢槐杰, 等. 血必净对抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎小鼠海马神经元的保护作用及机制 [J]. *解剖学报*, 2024, 55 (3): 268-275. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2024.03.003.

[5] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.

[6] 方雅秀, 郑东, 谭燕, 等. 免疫球蛋白联合甲泼尼龙疗法对自身免疫性脑炎患者 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、IL-6 和 CXCL3 水平影响 [J]. *广州医药*, 2021, 52 (2): 84-88. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2021.02.020.

[7] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: Clinical spectrum and management [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21 (5): 412-423. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002567.

[8] Ellul MA, Wood G, Tooren HVD, et al. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20 (4): 389-392. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0241.

[9] Qiao S, Wu HK, Liu LL, et al. Characteristics and prognosis of autoimmune encephalitis in the east of China: A multi-center study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12 (1): 642078. DOI: 10.3389/fneur.2021.642078.

[10] 周世芮. 免疫球蛋白静滴联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗自身免疫性脑炎的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29 (1): 132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.01.067.

[11] Ciano-Petersen NL, Muniz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Immunomodulation in the acute phase of autoimmune encephalitis [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2022, 178 (1-2): 34-47. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.12.001.

[12] 姚涛, 群森, 程昭昭, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征及一线免疫治疗的短期预后分析 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35 (7): 730-734. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.07.010.

[13] 秦近近, 苗旺, 滕军放. 免疫吸附在自身免疫性脑炎的应用进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (7): 764-769. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211105-00781.

[14] 高翔, 刘梅梅, 姚琪琪, 等. 大承气汤联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41 (2): 238-242. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.02.053.

[15] 林传钦, 翟秀丽, 张良福, 等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤疗效及对炎性因子、循环、呼吸功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (7): 55-58. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.07.014.

[16] 刘磊, 谢竹霄, 王佳伟. 自身免疫性脑炎的分类及诊治 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49 (6): 634-639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.06.002.

[17] 张凯, 王彩贞, 刘康, 等. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征及其复发相关因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (21): 2629-2634. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0047.

[18] 李红岩, 侯振江, 刘建凤, 等. Th17/Treg 细胞及其细胞因子在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (5): 889-895, 900. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.05.010.

[19] 曹小彩, 余增渊, 王盈红, 等. sB7-H3 调控 Th1 细胞介导免疫应答对肺炎支原体肺炎患儿病情进展的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (21): 3321-3325. DOI: 10.11816/en.ni.2022-220657.

[20] Zhang X, Shi S, Shen J, et al. Functional immunoregulation by heme oxygenase 1 in juvenile autoimmune diseases [J]. *Curr Gene Ther*, 2019, 19 (2): 110-116. DOI: 10.2174/1566523219666190710092935.

[21] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 (2022 年版) [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.

(收稿日期: 2024-04-01)

(上接 1064 页)

[19] 李雪宁, 马爱军. 序列相似家族 19 成员 5 在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48 (4): 402-405. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.017.

[20] Chhetri G. Emerging roles of IL-34 in neurodegenerative and neurological infectious disease [J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133 (6): 660-671. DOI: 10.1080/00207454.2021.1963962.

[21] 王月, 庄丽维. IL-34 与临床疾病关系的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29 (10): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.008.

[22] Berglund R, Cheng Y, Picket E, et al. The aging mouse CNS is protected by an autophagy-dependent microglia population promoted by IL-

34 [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 383. DOI: 10.1038/s41467-023-44556-6.

[23] Jin S, Sonobe Y, Kawanokuchi J, et al. Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115981. DOI: 10.1371/journal.pone.0115981.

[24] Luo J, Elwood F, Britschgi M, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) signaling in injured neurons facilitates protection and survival [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (1): 157-172. DOI: 10.1084/jem.20120412.

(收稿日期: 2024-04-10)