

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.021

脑小血管病患者血清 S100B、SD-LDL 水平与 LOTCA 评分的相关性及对认知功能障碍的预测价值*

杨利革¹, 马冠峰^{1△}, 刘艺丽²

1. 邢台医学院第二附属医院神经内科, 河北邢台 054000; 2. 河北省衡水市第二人民医院神经内科, 河北衡水 053000

摘要:目的 探讨脑小血管病(CSVD)患者血清中枢神经特异性蛋白(S100B)、小而密-低密度脂蛋白(SD-LDL)水平与洛文斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA)评分的相关性及对认知功能障碍(CI)的预测价值。方法 选取2023年9月至2025年1月邢台医学院第二附属医院收治的148例CSVD患者作为研究对象,将发生CI的CSVD患者作为观察组,未发生CI的CSVD患者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清S100B、SD-LDL水平;采用Spearman相关分析发生CI的CSVD患者血清S100B、SD-LDL水平与LOTCA评分的相关性。采用多因素Logistic回归分析CSVD患者发生CI的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清S100B、SD-LDL单独及二者联合对CSVD患者发生CI的预测价值。结果 观察组脑白质高信号严重程度(中、重度)及血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、S100B、SD-LDL水平均明显高于对照组,LOTCA各维度评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman相关分析结果显示,发生CI的CSVD患者血清S100B、SD-LDL水平与LOTCA各维度评分均呈负相关($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,脑白质高信号严重程度(中、重度)及血清hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2、S100B、SD-LDL水平升高均为CSVD患者发生CI的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清S100B、SD-LDL单独及二者联合预测CSVD患者发生CI的曲线下面积(AUC)分别为0.841、0.803、0.925,二者联合预测CSVD患者发生CI的AUC大于血清S100B、SD-LDL单独预测的AUC($Z = 3.352, 3.527, P < 0.05$)。结论 CSVD患者血清S100B、SD-LDL水平均升高,与LOTCA评分均呈负相关,二者联合检测对CSVD患者发生CI具有较高的预测价值。

关键词:脑小血管病; 中枢神经特异性蛋白; 小而密-低密度脂蛋白; 洛文斯顿作业疗法认知评定量表评分; 认知功能障碍

中图分类号:R743.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)07-0996-07

Correlations between serum S100B and SD-LDL levels and LOTCA scores and their predictive value for cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease*

YANG Lige¹, MA Guanfeng^{1△}, LIU Yili²

1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, Hebei 054000, China; 2. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei 053000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum levels of central nervous system specific protein (S100B) and Small Dense Low-Density Lipoprotein (SD-LDL) and Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA) scores in patients with Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) and their predictive value for cognitive impairment (CI). **Methods** A total of 148 CSVD patients admitted to the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical University from September 2023 to January 2025 were selected as the research objects. The CSVD patients with CI were selected as the observation group, and the CSVD patients without CI were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of S100B and SD-LDL in all subjects. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum S100B, SD-LDL levels and LOTCA scores in CSVD patients with CI. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CI in CSVD patients. The receiver operating

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20251423)。

作者简介:杨利革,男,副主任医师,主要从事神经病学方向的研究。△ 通信作者,E-mail:nnan87@163.com。

引用格式:杨利革,马冠峰,刘艺丽.脑小血管病患者血清S100B、SD-LDL水平与LOTCA评分的相关性及对认知功能障碍的预测价值

characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum S100B, SD-LDL alone and their combination for CI in CSVD patients. **Results** The severity of white matter hyperintensities (moderate and severe) and the levels of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine (Hcy), lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), S100B and SD-LDL in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the LOTCA scores in each dimension were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum S100B and SD-LDL in CSVD patients with CI were negatively correlated with the scores of each dimension of LOTCA ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the severity of white matter hyperintensities (moderate and severe) and the increased levels of serum hs-CRP, Hcy, Lp-PLA2, S100B and SD-LDL were all risk factors for CI in CSVD patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum S100B, SD-LDL and their combination for predicting CI in CSVD patients were 0.841, 0.803 and 0.925, respectively. The AUC of the combination of S100B and SD-LDL in predicting CI in CSVD patients was greater than that of serum S100B or SD-LDL alone ($Z = 3.352, 3.527, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum S100B and SD-LDL in CSVD patients are increased, and negatively correlated with LOTCA scores. The combined detection of S100B and SD-LDL has a high predictive value for CI in CSVD patients.

Key words: cerebral small vessel disease; central nervous system specific protein; small dense low-density lipoprotein; Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment score; cognitive dysfunction

脑小血管病(CSVD)是由脑内小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉病变引发的一组临床综合征,其影像学特征主要包括腔隙性脑梗死(LI)、脑白质病变(WML)、血管周围间隙增大、脑微出血和萎缩等^[1]。在临床上,CSVD不仅可导致缺血性或出血性卒中,而且还可引起步态障碍、平衡功能失调等一系列症状,并且最终发展为认知功能障碍(CI),这一特定表型被称为脑小血管病性认知功能障碍(CSVC I)^[2]。因此,探讨CSVD患者发生CI的潜在生物学标志物对于早期识别和干预具有重要意义。洛文斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA)最初用于评估卒中患者的CI,现已广泛应用于包括脑血管病在内的多种脑部疾病所致的认知障碍评定^[3]。中枢神经特异性蛋白(S100B)在中枢神经系统中含量丰富,参与调控能量代谢、细胞通讯与生长等多种功能^[4]。张雪芳等^[5]认为,S100B水平与急性脑梗死患者的认知功能损伤密切相关,在评估患者认知功能方面具有一定的预测价值。小而密(SD)-低密度脂蛋白(LDL)具有颗粒小、密度高、电荷低、半衰期长、易氧化修饰、易黏附血管壁等特点。与LDL比较,SD-LDL更易被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,从而不易被识别和清除,导致血脂升高^[6]。有研究表明,SD-LDL与缺血性脑卒中、冠心病等动脉粥样硬化性心脑血管疾病密切相关,且其水平越高,神经功能缺损程度越严重^[7]。因此,推断SD-LDL可能参与CSVC I的发生。本研究通过分析CSVD患者血清S100B、SD-LDL水平变化,探讨二者与LOTCA评分的相关性及其发生CI的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2023年9月至2025年1月邢台医学院第二附属医院收治的148例CSVD患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国脑小血管病诊治专家共识2021》^[8]中CSVD的相关诊断标准;(2)首次发病;(3)无心房颤动、早搏等心律失常;(4)依从性好。排除标准:(1)存在晚期恶性肿瘤或心脏、肝脏、肾脏功能衰竭;(2)患有颅内肿瘤、闭合性脑损伤、非腔隙性脑梗死等脑部疾病;(3)存在帕金森综合征、急性出血性脑卒中、多发性硬化等非CSVD相关的中枢神经系统疾病;(4)长期服用贝特类、甲钴胺等神经类药物;(5)合并精神分裂、抑郁症等精神疾病。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经邢台医学院第二附属医院医学伦理委员会审核批准(KY2023027)。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估标准 采用LOTCA评分评估CSVD患者的认知功能。LOTCA评定标准如下^[9]:(1)视运动组织:<14分为重度损伤,14~21分为中度损伤,>21分为正常或轻度损伤。(2)知觉:<12分为重度损伤,12~18分为中度损伤,>18分为正常或轻度损伤。(3)思维运作:<12分为重度损伤,12~18分为中度损伤,>18分为正常或轻度损伤。(4)定向力:<4分为重度损伤,4~6分为中度损伤,>6分为正常或轻度损伤。(5)注意力:1分为重度损伤,2分为中度损伤,3分为轻度损伤,4分为正常。评定分数越低,表明患者认知功能损害越严重,任意1项呈现中度或重度损伤则判定为发生CI。将发生CI的

CSVD 患者作为观察组,未发生 CI 的 CSVD 患者作为对照组。

1.2.2 基线资料收集 收集 CSVD 患者入院时的基线资料,包括性别、年龄、受教育年限、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病)、病变部位及脑白质高信号严重程度。

1.2.3 血清 S100B、SD-LDL 水平检测 采用乙二胺四乙酸(EDTA)真空管(河南省安邦卫材有限公司,豫械注准 20212221985)采集所有患者入院次日清晨(至少空腹 12 h)肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min(离心半径 6 cm)离心 5~10 min,取血清,1~2 h 内采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 S100B、SD-LDL 水平,S100B、SD-LDL ELISA 试剂盒均购自上海联祖生物有限公司,货号分别为:LZ-E98923、LZ-E030483。

1.2.4 其他实验室指标检测 采集所有患者入院次日清晨空腹静脉血 5 mL,检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(Hcy)、糖化血红蛋白(HbA1c)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较用采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。采用 Spearman 相关分析发生 CI 的 CSVD 患者血清 S100B、SD-LDL 水平与 LOTCA 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CSVD 患者发生 CI 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较 对照组 90 例,观察组 58 例。观察组脑白质高信号严重程度及血清 hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组性别、年龄、受教育年限、吸烟史、饮酒史、基础疾病、病变部位及 FBG、HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组血清 S100B、SD-LDL 水平比较 观察组血清 S100B、SD-LDL 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组基线资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	受教育年限 (年)	吸烟史	
		男	女			有	无
对照组	90	52(57.78)	38(42.22)	65.04±7.19	11.25±2.78	36(40.00)	54(60.00)
观察组	58	39(67.24)	19(32.76)	66.95±7.38	12.06±2.96	30(51.72)	28(48.28)
$\chi^2/t/Z$		1.334		-1.561	-1.687	1.962	
P		0.248		0.121	0.094	0.161	

组别	n	饮酒史		基础疾病			病变部位		
		有	无	高血压	糖尿病	冠心病	WML	LI	脑微出血
对照组	90	32(35.56)	58(64.44)	12(13.33)	16(17.78)	10(11.11)	45(50.00)	32(35.56)	18(20.00)
观察组	58	25(43.10)	33(56.90)	13(22.41)	15(25.86)	12(20.69)	30(51.72)	25(43.10)	19(32.76)
$\chi^2/t/Z$		0.849		2.072	1.392	2.557	0.042	0.849	3.062
P		0.357		0.150	0.238	0.110	0.838	0.357	0.080

组别	n	脑白质高信号严重程度				hs-CRP	FBG	Hcy	HbA1c	Lp-PLA2
		无	轻度	中度	重度	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(%)	(pg/mL)
对照组	90	15(16.67)	32(35.56)	36(40.00)	7(7.78)	1.52±0.37	5.62±0.85	10.58±2.55	5.06±1.03	39.21±8.64
观察组	58	4(6.90)	10(17.24)	30(51.72)	14(24.14)	1.73±0.49	5.83±0.79	14.15±3.26	5.40±1.27	56.01±10.27
$\chi^2/t/Z$		14.531				-2.963	-1.508	-7.444	-1.787	10.716
P		0.002				0.004	0.134	<0.001	0.076	<0.001

2.3 2 组 LOTCA 各维度评分比较 观察组视运动组织、知觉、思维运作、定向力及注意力评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 发生 CI 的 CSVD 患者血清 S100B、SD-LDL 水

平与 LOTCA 评分的相关性 Spearman 相关分析结果显示,发生 CI 的 CSVD 患者血清 S100B、SD-LDL 水平与视运动组织、知觉、思维运作、定向力及注意力评分均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 2 组血清 S100B、SD-LDL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	S100B($\mu\text{g/L}$)	SD-LDL(mg/L)
对照组	90	0.58 \pm 0.14	145.60 \pm 23.73
观察组	58	0.82 \pm 0.20	176.79 \pm 26.67
t		-8.143	-7.434
P		<0.001	<0.001

表 3 2 组 LOTCA 各维度评分比较[M(P₂₅, P₇₅), 分]

组别	n	视运动组织	知觉	思维运作	定向力	注意力
对照组	90	25(23,28)	20(19,21)	26(25,27)	7(6,8)	3(3,4)
观察组	58	14(13,16)	14(11,16)	14(11,15)	3(2,5)	1(1,2)
Z		10.284	10.245	10.318	10.445	10.863
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 发生 CI 的 CSVD 患者血清 S100B、SD-LDL 水平与 LOTCA 评分的相关性

LOTCA 评分	S100B		SD-LDL	
	r	P	r	P
视运动组织	-0.546	<0.001	-0.519	<0.001
知觉	-0.494	<0.001	-0.479	<0.001
思维运作	-0.539	<0.001	-0.429	<0.001
定向力	-0.509	<0.001	-0.431	<0.001
注意力	-0.469	<0.001	-0.459	<0.001

2.5 CSVD 患者发生 CI 的影响因素 以 CSVD 患者是否发生 CI(是=1, 否=0)作为因变量, 以脑白质高信号严重程度(中度+重度=1, 无+轻度=0)、血清 hs-CRP(原值录入)、Hcy(原值录入)、Lp-PLA2(原值录入)、S100B(原值录入)、SD-LDL(原值录入)作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,

脑白质高信号严重程度(中度+重度)及血清 hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2、S100B、SD-LDL 水平升高均是 CSVD 患者发生 CI 的危险因素($P < 0.05$)。校正脑白质高信号严重程度、hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2 后, S100B、SD-LDL 水平升高仍然是 CSVD 患者发生 CI 的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值 以 CSVD 患者是否发生 CI(是=1, 否=0)作为状态变量, 以血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合作为检验变量, 绘制 ROC 曲线。构建血清 S100B、SD-LDL 联合预测的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = -14.757 + 0.516X_{\text{S100B}} + 0.048X_{\text{SD-LDL}}$ 。结果显示, 血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合预测 CSVD 患者发生 CI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.803、0.925, 二者联合预测 CSVD 患者发生 CI 的 AUC 大于血清 S100B、SD-LDL 单独预测的 AUC($Z=3.352, 3.527, P < 0.05$)。见图 1、表 6。

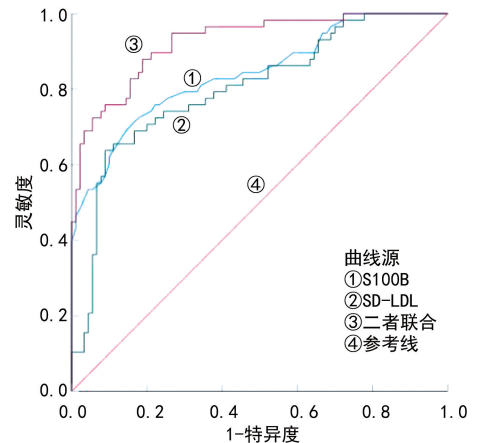


图 1 血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合预测 CSVD 患者发生 CI 的 ROC 曲线

表 5 CSVD 患者发生 CI 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
校正前					
脑白质高信号严重程度	0.426	0.184	5.358	0.021	1.531(1.067~2.196)
hs-CRP	0.523	0.241	4.709	0.030	1.687(1.052~2.706)
Hcy	0.310	0.128	5.881	0.015	1.363(1.061~1.753)
Lp-PLA2	0.423	0.181	5.453	0.020	1.527(1.070~2.176)
S100B	0.784	0.303	6.701	0.010	2.190(1.210~3.968)
SD-LDL	0.579	0.215	7.249	0.007	1.784(1.171~2.719)
常数项	-7.226	2.714	7.086	0.008	-
校正后					
S100B	0.516	0.198	6.787	0.009	1.675(1.136~2.469)
SD-LDL	0.048	0.022	4.728	0.030	1.049(1.005~1.095)
常数项	-14.757	1.369	18.224	<0.001	-

注: - 表示无数据。

表 6 血清 S100B、SD-LDL 单独及二者联合对 CSVD 患者发生 CI 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
S100B	0.71 $\mu\text{g/L}$	0.841(0.772~0.896)	<0.05	72.41	82.22	0.546
SD-LDL	175.48 mg/L	0.803(0.729~0.863)	<0.05	63.79	91.11	0.549
二者联合	—	0.925(0.871~0.962)	<0.05	87.93	81.11	0.690

注:—表示无数据。

3 讨 论

CSVD 由遗传和血管风险因素的复杂组合引起,其患病率随着年龄增长而升高,可导致患者认知能力下降和功能丧失,其造成的 LI、WML 是引起 CSVD 患者发生 CI 的主要原因^[10-11]。CSVD 患者发生 CI 的临床表现为局灶性神经功能障碍、皮层下功能障碍等,早期会引起患者认知功能减退,并且可能伴有语言障碍、视力障碍等表现。CSVD 发病率高、起病隐匿且进展缓慢,易造成误诊、漏诊^[12]。因此,急需寻找无创、实用且可靠的生物标志物来评估 CSVD 患者是否发生 CI,从而提高诊断率,以便于进行有效治疗,改善患者病情。

本研究通过对患者的临床检测指标分析发现,观察组脑白质高信号严重程度(中、重度)及血清 hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2 水平均高于对照组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,脑白质高信号严重程度(中、重度)及血清 hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2 水平升高均是 CSVD 患者发生 CI 的危险因素。中、重度脑白质高信号通过血管内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激、血脑屏障破坏、神经元和胶质细胞损伤、微循环障碍等多种机制导致认知功能下降^[13-14]。hs-CRP 作为反映全身急性炎症的检测指标,参与脂质积累、血管细胞激活和血栓形成等过程;Hcy 是一种神经毒素,会改变神经细胞中的基因序列,导致患者认知能力下降;Lp-PLA2 的生物活性产物可靶向作用于血管内皮细胞、炎症细胞等,从而诱导机体发生氧化应激和免疫反应^[15]。以上结果均表明血清 hs-CRP、Hcy、Lp-PLA2 在 CSVD 患者的 CI 发生中具有一定作用,其水平升高可加重氧化应激和炎症反应,导致患者认知功能受损。

S100B 由于其位置及分布的特异性,已成为血脑屏障完整性和星形胶质细胞相关脑损伤的潜在生物标志物,在阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、精神分裂症和癫痫中发挥重要作用^[16]。正常情况下,机体内 S100B 通常保持较低水平,可激活神经元和神经胶质细胞,减少小胶质细胞增生,促进神经生长并修复损伤,对神经系统产生保护作用^[17-18]。在压力条件下,S100B 通过晚期糖基化终端产物结合受体介导产生毒性效应,刺激炎症标志物和一氧化氮释放,导致神经元损伤^[19]。本研究结果显示,观察组血清 S100B 水平高于对照组,且与 LOTCA 评分呈负相关。表明血清 S100B 与 CSVD 患者 CI 的发生有关。

可能是 CSVD 患者脑组织中氧含量下降,影响了血管内皮细胞生长,血管缩窄导致阻塞,继而损伤神经元细胞膜与血脑屏障,此时 S100B 从细胞外溢进入血液循环,S100B 水平异常升高可通过诱导星形胶质细胞中依赖于晚期糖基化终端产物的自分泌环路,从而形成促炎症表型,表达 Toll 样受体-2、诱导型一氧化氮合酶和白细胞介素-1 β ,并刺激白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 分泌,促进血管平滑肌细胞增殖,从而导致血管管腔狭窄,神经功能受损,促使患者认知能力下降^[4,20-21]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 S100B 水平升高是 CSVD 患者发生 CI 的危险因素,进一步表明血清 S100B 水平越高,CSVD 患者发生 CI 的概率越大。S100B 会引起细胞色素 C 释放,诱导细胞凋亡,对神经元产生毒性作用,促使神经受损程度和范围增大,进而导致 CSVD 患者发生 CI^[22-23]。

SD-LDL 作为一种脂质颗粒,由于体积小而易进入动脉壁,能在动脉内膜聚集大量胆固醇,是心血管疾病的风险因素,其还会引起氧化应激和炎症反应,从而损伤血管内膜,进而引起血流动力学异常,影响皮质传导与血管神经单元的生理功能,进而降低患者的认知功能、语言功能和执行功能^[24-26]。BELTRÁN ROMERO 等^[27]研究表明,LDL 亚类的生成与甘油三酯(TG)密切相关。SD-LDL 由脂肪酶分解富含 TG 的脂蛋白转化而来,其脱硫酰化修饰作用可在一定程度上增加与动脉血管壁的亲合力。牛丽佳^[28]研究表明,急性脑梗死患者血浆 SD-LDL 胆固醇水平升高,与神经功能缺损和转归密切相关,其水平越高表明预后越差。本研究结果显示,观察组血清 SD-LDL 水平高于对照组,且与 LOTCA 评分呈负相关。表明血清 SD-LDL 参与 CSVD 患者 CI 的发生,SD-LDL 在血管内皮下聚集较长时间,致使潜在的有毒脂质积累,危害神经元,进而损伤认知功能^[15]。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 SD-LDL 水平升高是 CSVD 患者发生 CI 的危险因素。表明血清 SD-LDL 可能参与 CSVD 患者 CI 发生的工作机制,有望成为潜在的生物标志物,用于预测 CSVD 患者 CI 的发生。

既往研究已分别证实 S100B 与血脑屏障破坏、神经炎症的关联,以及 SD-LDL 与小血管脂质沉积、内皮损伤的独立作用^[14,21],但二者的协同效应尚未被系统阐述。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清

S100B、SD-LDL 单独及二者联合预测 CSVD 患者发生 CI 的 AUC 分别为 0.841、0.803、0.925,二者联合检测可明显提高预测价值。S100B 主要反映神经损伤的终末效应,如血脑屏障破坏、神经元凋亡;而 SD-LDL 更多体现血管病变的始动因素,如脂质沉积、氧化应激。S100B、SD-LDL 分别从不同环节捕捉 CSVD 患者发生 CI 的病理信号,形成互补,联合检测能更全面地覆盖疾病进展的全过程^[29-30]。

综上所述,发生 CI 的 CSVD 患者血清 S100B、SD-LDL 水平均升高,与 LOTCA 评分均呈负相关,二者联合检测对 CSVD 患者发生 CI 具有较高的预测价值。本研究样本量不足,且为单中心研究,后续研究将扩大样本量,设计多中心试验,进一步分析血清 S100B、SD-LDL 在 CSVD 患者发生 CI 中的具体工作机制及其与预后的关系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 杨利革:研究设计、检索文献、分析数据、文章构思及撰写、研究实施;马冠峰:数据收集、统计学分析、文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献;刘艺丽:论文修改、质量控制及审校、支持性贡献。

参考文献

[1] YANG Q, WEI X, DENG B, et al. Cerebral small vessel disease alters neurovascular unit regulation of microcirculation integrity involved in vascular cognitive impairment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 170(1):105750.

[2] BACKHOUSE E V, BOARDMAN J P, WARDLAW J M. Cerebral small vessel disease: early-life antecedents and long-term implications for the brain, aging, stroke, and dementia[J]. *Hypertension*, 2024, 81(1):54-74.

[3] LUO Z, LI W, JIANG J, et al. Effect of acupuncture on cognitive function in patients with post-stroke cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2024, 14(10):e70075.

[4] ZHANG H, WANG J, QU Y, et al. Brain injury biomarkers and applications in neurological diseases [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2025, 138(1):5-14.

[5] 张雪芳, 秦慧兵, 程曼, 等. 血清 aPOA1、S100β 水平与急性脑梗死患者认知功能及预后的相关性分析[J]. *临床医学*, 2024, 44(4):5-8.

[6] LI Y, MA K, SHEN G, et al. Impact of small and dense low-density lipoprotein (sd-LDL) on contrast-induced acute kidney injury in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention

[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(12):2611-2617.

[7] 满春露. 血清 SD-LDL、HS-CRP、LP-PLA2 及 SOD 水平与脑小血管病导致认知障碍的相关性研究[D]. 新乡:新乡医学院, 2022.

[8] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7):716-726.

[9] 张瑜, 张一, 姚秋近, 等. 洛文斯顿作业治疗用认知评定量表在脑外伤早期患者认知功能评定中的效能[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(1):84-87.

[10] ZANON ZOTIN M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2):246-257.

[11] 陈雪妍, 黄梦妮, 秦秀德, 等. 脑小血管病认知功能障碍的中医药防治研究进展[J]. *世界中医药*, 2024, 19(5):747-752.

[12] 郭晓敏, 魏爱芹, 刘宗伟, 等. 脑小血管病认知障碍患者脑电功率谱变化与中性粒细胞/淋巴细胞比值相关性及其临床价值研究[J]. *陕西医学杂志*, 2024, 53(3):361-367.

[13] DUPRÉ N, DRIEU A, JOUTEL A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10):e172841.

[14] PARK K I, JUNG K H, LEE E J, et al. Classification of white matter lesions and characteristics of small vessel disease markers[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(2):1143-1151.

[15] 杨青松, 满春露, 李柯柯, 等. 血清 SD-LDL、hs-CRP Hcy 和 Lp-PLA2 水平与脑小血管病患者认知功能障碍的相关性[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(12):1507-1511.

[16] YAO Y, LIU F, GU Z, et al. Emerging diagnostic markers and therapeutic targets in post-stroke hemorrhagic transformation and brain edema[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16(1):1286351.

[17] BELOZOR O S, YAKOVLEVA D A, POTAPENKO I V, et al. Extracellular S100β disrupts bergman glia morphology and synaptic transmission in cerebellar purkinje cells[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(4):E80.

[18] ONATSU J, VANNINEN R, JÄKÄLÄP, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):2577-2586.

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.022

宏基因组二代测序在结核性脑膜炎诊断中的应用进展*

杨琨^{1,2}, 魏潇芮^{1,2}, 王滕香^{1,2} 综述, 刘家云^{1,2△} 审校

1. 陕西中医药大学医学技术学院, 陕西咸阳 712046; 2. 空军军医大学西京医院检验科, 陕西西安 710032

摘要: 结核性脑膜炎(TBM)是一种由结核分枝杆菌引起的中枢神经系统感染,具有高致死率和致残率,早期诊断对改善预后至关重要。传统的诊断方法存在灵敏度低、耗时长等缺点,而宏基因组二代测序(mNGS)作为一种新型分子诊断技术,为TBM的早期诊断提供了新的可能。该文总结了mNGS在TBM诊断中的应用进展,重点从mNGS的检测优势和局限性2个方面叙述。与传统检测方法比较,mNGS在不同类型TBM患者中均有较高的灵敏度;mNGS与TBM传统检测方法联合使用,可进一步提升TBM患者的检出率;mNGS具有广谱无偏倚检测的优势;同时mNGS检出率受治疗影响较小。然而,mNGS在应用中仍面临假阴性、预测耐药性能力有限、数据分析依赖专业人员、缺乏标准化流程与质控体系、成本高、周期长等局限性。尽管mNGS在TBM诊断中展现出巨大潜力,但其尚未成为一线诊断工具,主要受限于技术局限性和应用成本等因素。未来需推动mNGS的标准化流程建设,完善耐药性预测能力,加强专业人员培训,降低检测成本,以促进mNGS技术在TBM诊断中的广泛应用,使其真正成为临床常规诊断手段。

关键词: 结核性脑膜炎; 宏基因组二代测序; 实验室诊断; 结核分枝杆菌; 中枢神经系统感染

中图法分类号:R529.3;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)07-1002-07

Progress of metagenomic nextgeneration sequencing in the diagnosis of tuberculous meningitis*

YANG Kun^{1,2}, WEI Xiaorui^{1,2}, WANG Tengxiang^{1,2}, LIU Jiayun^{1,2△}

1. College of Medical Technology, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712046, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China

Abstract: Tuberculous meningitis (TBM) is a central nervous system infection caused by Mycobacterium tuberculosis, with high mortality and disability rates. Early diagnosis is essential to improve prognosis. Traditional diagnostic methods have the disadvantages of low sensitivity and long time consumption. As a new molecular diagnostic technology, metagenomic nextgeneration sequencing (mNGS) provides new possibilities for the early diagnosis of TBM. This article summarizes the application progress of mNGS in the diagnosis of TBM, focusing on the advantages and limitations of mNGS. Compared with traditional detection methods, mNGS has high sensitivity in patients with different types of TBM. The combination of mNGS and traditional TBM detection methods can further improve the detection rate of TBM patients. mNGS has the advantage of broad-spectrum and unbiased detection. The detection rate of mNGS was less affected by treatment. However, mNGS still faces the limitations of false negatives, limited ability to predict drug resistance, dependence on professionals for data analysis, lack of standardized process and quality control system, high cost, and long cycle time. Although mNGS has shown great potential in the diagnosis of TBM, it has not yet become a first-line diagnostic tool, mainly due to technical limitations and application cost. In the future, it is necessary to promote the construction of standardized process of mNGS, improve the ability of drug resistance prediction, strengthen professional training, and reduce the detection cost to promote the wide application of mNGS technology in TBM diagnosis, so that it can become a routine clinical diagnostic method.

Key words: tuberculous meningitis; metagenomic next generation sequencing; laboratory diagnosis; mycobacterium tuberculosis; infection of the central nervous system

* 基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2603705)。

△ 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn。

引用格式:杨琨,魏潇芮,王滕香,等.宏基因组二代测序在结核性脑膜炎诊断中的应用进展[J].检验医学与临床,2026,23(7):1002-1008.