

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.014

阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义

亢 涛

首都医科大学附属复兴医院检验科,北京 100038

摘要:目的 探讨阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VD)患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义。方法 选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月该院收治的 AD 患者 50 例作为 AD 组,VD 患者 50 例作为 VD 组。另选取同期来该院体检的 50 例健康人群作为健康对照组,对血清中各类炎症因子进行比较,分别对 3 组研究对象各项指标进行分析。结果 AD 组与 VD 组三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),VD 组尤其明显;AD 组与 VD 组 TG、LDL-C、TC 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);3 组血清 HDL-C 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。AD 组血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素-6(IL-6)水平均明显高于 VD 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);VD 组 IL-6 及 TNF- α 水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但 CRP 明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AD 组及 VD 组血清同型半胱氨酸水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);VD 组血清叶酸水平明显低于 AD 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),AD 组与健康对照组叶酸水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 检测 AD 和 VD 患者血清中炎症因子和各种生化指标,可为临床诊断提供有效的科学依据。

关键词:阿尔茨海默病; 血管性痴呆; 炎症因子; 生化指标

中图分类号:R446.1;R592

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)20-2966-03

Clinical significance of serum inflammatory cytokines and biochemical indexes in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia

KANG Tao

Department of Clinical Laboratory, Fuxing Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum inflammatory factors and biochemical indicators in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. **Methods** A total of 50 patients with Alzheimer's disease (AD group) and 50 patients with vascular dementia (VD group) admitted to our hospital from July 2014 to July 2016 were selected. In addition, 50 healthy people who came to our hospital for physical examination at the same time were selected as the control group, and various inflammatory factors in serum were compared, and various indicators in the three groups were analyzed. **Results** Triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) of AD group and the VD group were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$), especially in the VD group. There were no significant differences of TG, LDL-C and TC between the AD group and the VD group ($P > 0.05$), and no significant differences were found between the three groups in serum HDL-C levels ($P > 0.05$). Tumor necrosis factor (TNF)- α , C-reactive protein (CRP) and IL-6 of AD group were significantly higher than that of the VD group and the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of IL-6 and TNF- α between the VD group and the control group ($P > 0.05$), but CRP level of the VD group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Serum homocysteine (Hcy) of AD group and VD group were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). While folate level of VD group was significantly lower than that of AD group and control group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between AD group and control group in folate level ($P > 0.05$). **Conclusion** The test of analyzing the inflammatory factors and various biochemical indicators in serum could provide an effective scientific basis for clinical practice.

Key words: Alzheimer's disease; vascular dementia; inflammatory factors; biochemical indicators

阿尔茨海默病(AD)一般发生在 65 岁以上的老年人,是一种极其常见的疾病,属于神经系统退行性疾病^[1]。伴随人们年龄增加,AD 发病率会越来越高,这种疾病表现极为明显,最为突出的是记忆力明显减退,对刚刚发生的事件会马上健忘,还有几种比较常见的表现主要为:语言表达不清、智力减退、行动不便、痴呆,患者会表现出不同程度的衰退现象^[2]。血管性痴呆(VD)主要是由于患者突发脑血管疾病引起的脑组织缺血所致,VD 与 AD 的临床表现极其相似,多数患者也会表现为语言表达不清、智力减退、行动不便、痴呆等症状^[3]。但 VD 有一方面是与 AD 不同的,VD 患者经过诊治后,其生活能力、行为能力会有很大程度的变化,可改善患者生活质量^[4]。现阶段,区分 AD 和 VD 有一定困难,因此,如何寻找到有效的鉴别治疗办法对病情的诊断有极其重要的意义^[5]。本研究采用检测分析血清中炎症因子和各种生化指标,为临床准确区分 VD 与 AD 提供了有效的科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 7 月至 2016 年 7 月本院收治的 AD 患者 50 例作为 AD 组,VD 患者 50 例作为 VD 组。AD 组患者男 31 例,女 19 例,年龄 57~80 岁,平均(67.7±2.4)岁;VD 组患者男 30 例,女 20 例,年龄 56~77 岁,平均(66.8±2.4)岁;另选取同期来本院进行体检的健康人群 50 例作为健康对照组,其中男 32 例,女 18 例,年龄 57~78 岁,平均(68.2±2.6)岁。以上 3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 方法 选择早晨时间段,采集所有研究对象空腹静脉血,采血均使用真空负压管。对各种生化指标进行检测,均在采血当天 3 h 内完成检测^[6]。采用 EP 管分离适量血清进行保存,温度设置为-21℃,可防止标本重复冻融,依托南京市兰卫医学检验所作为科研合作单位,同时检验测量炎症因子。采用生化分析仪以酶法对血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平进行测定;采用双抗体夹心 ELISA 对白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平进行测定,试剂盒由法国 R&D Systems 公司提供^[7]。采用透射免疫比浊法对血清 C 反应蛋白(CRP)进行测定,由 Roche 公司提供此次检测的试剂。本次试验采用电化学发光法对叶酸水平和血清 VitB₁₂ 水平进行测定,采用荧光偏振免疫法对血清同型半胱氨酸(Hcy)水平进行测定,由杏恩生物科技有限公司提供荧光测读仪及试剂^[8]。

1.3 观察指标 (1)比较 AD 组、VD 组和健康对照组 TG、HDL-C、TC、LDL-C 水平。(2)比较 AD 组、VD 组和健康对照组 IL-6、TNF- α 、CRP 水平。(3)比

较 AD 组、VD 组和健康对照组 VitB₁₂、叶酸、同型半胱氨酸(Hcy)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较,采用 SNK- q 检验,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血脂水平比较 见表 1。AD 组与 VD 组 TC、LDL-C、TG 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),VD 组尤其明显;AD 组与 VD 组 TC、LDL-C、TG 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);3 组血清 HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 3 组研究对象血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	LDL-C	HDL-C	TG
AD 组	50	6.46±1.08*	4.31±1.06*	1.64±0.38	2.25±0.96*
VD 组	50	6.51±1.22*	4.38±0.90*	1.55±0.32	2.31±1.03*
健康对照组	50	5.67±0.93	3.62±0.61	1.62±0.41	1.47±0.72

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$

2.2 3 组研究对象血清炎症因子水平比较 见表 2。AD 组血清 TNF- α 、CRP 和 IL-6 水平均明显高于 VD 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);VD 组 IL-6 及 TNF- α 水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),但 CRP 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 3 组研究对象血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)
AD 组	50	17.90±8.33	6.15±2.96	48.2±15.8
VD 组	50	13.10±7.15*	1.13±0.67* [#]	27.2±11.1*
健康对照组	50	11.80±6.03*	0.79±0.65*	26.5±10.8*

注:与 AD 组比较,* $P<0.05$;与健康对照组比较,[#] $P<0.05$

2.3 3 组研究对象 VitB₁₂、叶酸、Hcy 水平比较 见表 3。AD 组与 VD 组血清 Hcy 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);VD 组血清叶酸水平明显低于 AD 组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而 AD 组和健康对照组间叶酸水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 组 VitB₁₂ 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 3 组研究对象 VitB₁₂、叶酸、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(umol/L)	VitB ₁₂ (ng/L)	叶酸(μ g/L)
AD 组	50	17.45±5.16*	522.8±194.8	14.04±5.63 [#]
VD 组	50	19.08±6.48*	539.7±207.5	10.07±4.34
健康对照组	50	11.58±2.99	548.5±221.1	14.22±3.05 [#]

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与 VD 组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

AD 患者病情十分复杂,现阶段,临床上比较常见

的病因主要有各种炎症的相关作用、患者遗传性病因、神经系统障碍、年龄因素、各类细胞架构的变化等。VD 患者的病因相对于 AD 而言比较明显,当患者发生脑血管病变后,脑组织会发生不同程度的损害,脑供血出现明显阻碍,因而会产生脑功能萎缩、脑功能减退等现象^[9],最后的结果就是患者的认知出现了不同程度的损害。现阶段,60 岁以上老年人出现脑血管疾病的概率逐渐增加,VD 的发病率也随之增加,由此看来,VD 已成为继 AD 后又一大痴呆性疾病^[10]。检测 AD 患者和 VD 患者外周血各项指标,在很大程度上为得知患者病情的严重度提供了有利的、科学的、合理的依据。

Hcy 是一种氨基酸,其中含有硫基,是蛋氨酸代谢过程中产生的中间产物^[11]。高同型半胱氨酸血症是诱发 AD 产生精神问题的主要原因之一。相关研究显示,Hcy 是脑血管疾病及各种血管疾病可能发生的极其危险的因素。本研究结果显示,AD 组、VD 组 Hcy 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。应用饮食的办法诱发高 Hcy 的 AD 转基因小鼠,结果表明,高同型半胱氨酸血症导致脑血管疾病,严重影响了 $A\beta$ 系统,除此之外还可以预测出高 Hcy 是引发 AD 发生的最主要因素。如果血浆 Hcy 水平增加会加重 AD 患者的病情,患者的认知功能可能会出现很大程度的阻碍,而且在这种情况下随着患者自身情况的加重,血浆 Hcy 水平也会随之升高。脑血管损害很大可能与氧化应激引发的生物化学损害有一定的关系,与 Hcy 水平升高并没有直接关系。Hcy 水平是可以鉴别 AD 患者和健康人的,同时也可鉴别 AD 患者和 VD 患者,然而本研究结果表明,AD 患者和 VD 患者 Hcy 水平无明显差异,这种情况可能与人群分布在不同地区有很大关系。所以,在 AD 和 VD 患者 Hcy 水平升高的各方面不同的问题还应该多加研究、分析和讨论。

引发脑血管病变还有一个很大的因素就是高血脂。血清 TC 特别是 LDL-C 水平升高会增加 VD 的发病率,LDL-C 水平升高会引发动脉硬化疾病发生,从而使脑部血液黏稠度增加^[12]。AD 的主要病理表现两大方面,为神经原纤维缠结和老年斑的出现,通过 α 分泌酶催化淀粉样裂解会生成可溶性蛋白,然而在 β 分泌酶催化的情况下会生成 $A\beta$,经过推断,对 α 分泌酶活性高胆固醇有抑制效果,会使 $A\beta$ 通过 β 分泌酶催化产物加大。本研究结果结果显示,AD 组、VD 组血清 TC 及 LDL-C、TG 水平均高于健康对照组,表明上述观点是正确的。

IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等可加快 AD 患者中枢神经各类炎症因子的反应,最主要的反应指标为 CRP,

CRP 可起到一定调节作用,更快加速吞噬。本研究结果显示,AD 患者血清 TNF- α 、CRP 和 IL-6 水平均明显升高,提示 AD 患者发生炎症反应时中枢神经已受到损害,但是 VD 患者与炎症反应没有关系。

综上所述,本研究针对 AD 和 VD 患者,采用试验分析血清中炎症因子和各项生化指标的变化,为临床提供了有效的科学依据,很大程度上可用于辅助诊断 AD 和 VD,对于鉴别 AD 和 VD 也有较高的价值。

参考文献

- [1] 丁彬彬, 邬建民, 介勇, 等. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血清炎症因子和生化指标的检测及临床意义[J]. 检验医学, 2016, 31(5): 363-367.
- [2] 王海红, 王涛, 钱时兴, 等. 中重度阿尔茨海默病与血管性痴呆患者脑脊液 tau 蛋白的预研究[J]. 上海精神医学, 2016, 28(5): 271-279.
- [3] PERANI D, CERAMI C, CAMINITI S P, et al. Erratum to: cross-validation of biomarkers for the early differential diagnosis and prognosis of dementia in a clinical setting [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(1): 202-203.
- [4] 屈文英. 脑啡肽酶基因多态性与阿尔茨海默病及血管性痴呆的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(2): 20-23.
- [5] 刘辰庚, 郝婷, 杨婷婷, 等. 血浆外泌体 microRNA-29c 在阿尔茨海默病早期诊断价值的初步研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(5): 5-8.
- [6] 袁慧, 孙慧敏. 老年期痴呆患者照顾者心理弹性的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(4): 483-487.
- [7] 吴含, 朱奕, 王彤. 轻度认知障碍危险因素及干预的研究现状[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(5): 594-598.
- [8] 周佩莉, 袁怀武, 计仁杰, 等. 缺血性卒中急性期患者认知障碍症状学的分型[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(6): 281-286.
- [9] 刘淑玲, 张莹, 刘帅, 等. 照料者因素与痴呆患者随访依从性的相关性研究[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(13): 1155-1159.
- [10] 张然, 魏明清, 吴冬月, 等. 遗忘型轻度认知损害患者证候要素与认知功能的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(9): 913-916.
- [11] 罗庆新, 罗星星, 陈家强, 等. 脑脊液磷酸化 tau 蛋白在阿尔茨海默病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(13): 1772-1773.
- [12] MOHAMMADZADEH HONARVAR N, SAEDISOMOLIA A, ABDOLAHI M, et al. Molecular anti-inflammatory mechanisms of retinoids and carotenoids in alzheimer's disease: a review of current evidence [J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(3): 289-304.