

血浆炎症因子及抗糜蛋白酶水平与迟发型 阿尔茨海默病的相关性分析

狄子晖

(航天中心医院, 北京 100049)

摘要:目的 观察和探讨血浆中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和抗糜蛋白酶(ACT)水平与迟发型阿尔茨海默病(AD)的相关性与临床意义。**方法** 选择收治的迟发型 AD 病人组 50 例,另选取 50 例健康老年人作为对照组。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(DAS-ELISA)方法检测血浆 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ACT 水平。比较两组血浆中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ACT 水平,分析上述指标与迟发型 AD 的相关性。**结果** 与对照组血浆中 IL-1 β 和 IL-6 水平(30.25 ± 5.86) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 、(74.61 ± 45.93) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 比较,迟发型 AD 组血浆中 IL-1 β 和 IL-6 水平明显增高至(41.28 ± 5.96) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 、(176.53 ± 49.27) ng $\cdot$ L $^{-1}$,均差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组 TNF- α 和 ACT 水平(35.94 ± 7.83) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 、(220.74 ± 36.53) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 比较,迟发型 AD 组血浆中 TNF- α 和 ACT 水平明显增加至(61.28 ± 5.16) ng $\cdot$ L $^{-1}$ 、(243.85 ± 40.74) ng $\cdot$ L $^{-1}$,均差异有统计学意义($P < 0.01$)。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ACT 含量随痴呆的加重呈增高的趋势,不同严重程度 AD 组间 IL-1 β 、TNF- α 和 ACT 含量差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AD 病人血浆 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 ACT 水平检测可作为临床辅助诊断迟发型 AD 的生物学指标,可能影响迟发型 AD 的发病进展。

关键词: 白细胞介素-1 β ; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 抗糜蛋白酶; 迟发型阿尔茨海默病

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.022

Correlation of plasma level of inflammatory factor and antichymotrypsin with late onset Alzheimer's disease

DI Zihui

(Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

Abstract: Objective To observe and discuss the correlation and clinical significance of plasma interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumour necrosis factor- α (TNF- α) and antichymotrypsin (ACT) with late onset Alzheimer's disease (AD). **Methods** Fifty cases of late onset AD patients treated from December 2014 to March 2016 in Hospital of China Aerospace Center were selected as late onset AD group, and another 50 healthy elderly patients as control group. The plasma IL-1 β , IL-6, TNF- α and ACT were detected by using Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (DAS-ELISA) method and compared for the analysis of the correlation of the above indexes and late onset Alzheimer's disease. **Results** Compared with plasma IL-1 β and IL-6 levels of control group [(30.25 ± 5.86) 、(74.61 ± 45.93) ng $\cdot$ L $^{-1}$], plasma IL-1 β and IL-6 levels of late onset AD group were significantly higher [(41.28 ± 5.96) 、(176.53 ± 49.27) ng $\cdot$ L $^{-1}$]. The comparative differences were statistically significant ($P < 0.01$). Compared with plasma TNF- α and ACT levels of the control group [(35.94 ± 7.83) 、(220.74 ± 36.53) ng $\cdot$ L $^{-1}$], plasma TNF- α and ACT levels of late onset AD group were obviously increased [(61.28 ± 5.16) 、(243.85 ± 40.74) ng $\cdot$ L $^{-1}$]. The differences were statistically significant ($P < 0.01$). The plasma IL-1 β , IL-6, TNF- α and ACT tended to increase with the increase of dementia degrees. There were significant differences in IL-1 β , TNF- α and ACT among AD groups with different severity ($P < 0.05$). **Conclusions** The plasma IL-1 β , IL-6, TNF- α and ACT can be adopted as biological indicators in clinical auxiliary diagnosis for patients with AD, the detection of which can affect the pathogenesis progress for late onset AD patients.

Key words: IL-1 β ; IL-6; TNF- α ; ACT; Late onset alzheimer's disease

阿尔茨海默病(AD)常以 60 岁或 65 岁为分界点,分为早发型 AD(发病年龄早于 60 岁或 65 岁)及迟发型 AD(发病年龄晚于 60 岁或 65 岁);虽然遗传倾向较容易见于早发型 AD 家庭,但也出现迟发型 AD 病人,以早发型及迟发型 AD 来区分,有助于理清遗传扮演的角色^[1]。迟发型 AD

发病年龄,常因其发作之病程极缓慢,而使家人无法估计;发病之后,病人的智能持续不断地退化,此过程一旦开始,便无法逆转,也几乎不会停顿;记忆力退化是 AD 的重要症状,其中又以近期记忆力最早受影响,病人会因此而无法学习新事物,当远期记忆也受波及时,病人可能会忘记个人的重

要数据,当然,其它的认知功能也可能受影响,包括:抽象思考能力、判断力、语言能力等^[2]。选取2014年12月—2016年3月航天中心医院收治的迟发型AD病人50例,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(DAS-ELISA)方法检测血浆白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和抗糜蛋白酶(ACT)水平,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年12月—2016年3月航天中心医院收治的采用简易智能状态量表(MMSE)进行痴呆筛选的迟发型AD病人50例,其中,男28例,女22例,年龄60~73岁,平均(66.2 $\pm$ 4.3)岁,均符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所(NINCDS)和Alzheimer病及相关疾病协会(AD-DA)的临床诊断标准。将AD病人分为轻度18例、中度12例和重度20例。选取同期的50例健康老年人者作为对照组,其中,男29例,女21例,年龄59~74岁,平均(65.8 $\pm$ 4.9)岁。两组间年龄、性别构成比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。均排除其它神经系统及其它系统和物质原因所致的痴呆。本研究经医院医学伦理委员会批准,病人均签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 标本采集 对迟发型AD病人取静脉血5 mL,置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,在低温4 $^{\circ}$ C环境下以1 000 r $\cdot$ min⁻¹离心3 min,取上清于-70 $^{\circ}$ C冰箱内保存。

1.2.2 实验方法 采用DAS-ELISA方法,操作严格按试剂盒说明书要求进行,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和ACT水平试剂盒由晶美生物工程有限公司提供。

1.3 观察指标 对比和统计分析迟发型AD病人组和对照组血浆IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、ACT水平情况。

1.4 统计学方法 所得数据采用软件SPSS 20.0进行整理与统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,均通过正态性检验。两组间的计量资料采用 t 检验,多组间的计量资料采用单因素方差分析,进一步组间比较采用 q 检验。计数资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 两组血浆中IL-1 β 和IL-6水平比较 迟发型AD病人血浆中IL-1 β 、IL-6与对照组比较,均差异有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 两组血浆中IL-1 β 和IL-6水平比较/(ng $\cdot$ L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1 β	IL-6
对照组	50	30.25 $\pm$ 5.86	74.61 $\pm$ 45.93
迟发型AD组	50	41.28 $\pm$ 5.96	176.53 $\pm$ 49.27
t 值		9.331	10.699
P 值		<0.001	<0.001

2.2 两组血浆中TNF- α 和ACT水平比较 迟发型AD病人血浆中TNF- α 、ACT与对照组比较,均差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表2 两组血浆中TNF- α 和ACT水平比较/(ng $\cdot$ L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF- α	ACT
对照组	50	35.94 $\pm$ 7.83	220.74 $\pm$ 36.53
迟发型AD组	50	61.28 $\pm$ 5.16	243.85 $\pm$ 40.74
t 值		19.108	2.986
P 值		<0.001	0.009

2.3 不同程度的迟发型AD病人的IL-1 β 和IL-6水平比较 IL-1 β 和IL-6含量随痴呆的加重呈增高的趋势,其中不同严重程度AD组间IL-1 β 含量差异有统计学意义($P<0.05$),其中以重度IL-1 β 水平明显高于轻度病人为主,但不同严重程度AD组间IL-6含量差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 不同程度的迟发型AD病人的IL-1 β 和IL-6水平比较/(ng $\cdot$ L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-1 β	IL-6
轻度组	18	38.02 $\pm$ 5.32	162.84 $\pm$ 43.96
中度组	12	40.65 $\pm$ 5.27	172.95 $\pm$ 32.03
重度组	20	42.90 $\pm$ 6.93 ^a	182.36 $\pm$ 37.23
F 值		3.021	1.465
P 值		0.031	>0.05

注:^a与轻度组比较, $q=2.414$, $P=0.021$ 。

2.4 不同程度的迟发型AD病人的TNF- α 和ACT水平比较 TNF- α 和ACT含量随痴呆的加重呈增高的趋势,且不同严重程度AD组间TNF- α 和ACT含量差异具有统计学意义($P<0.05$),其中以重度TNF- α 和ACT水平明显高于轻度,重度TNF- α 水平明显高于中度,中度TNF- α 水平明显高于轻度($P<0.05$),见表4。

3 讨论

3.1 AD的临床特征 AD是一种可引起脑功能逐渐衰退的神经系统疾病^[3]。AD是一后天的智能退化疾病,病人在记忆、语言、计算、抽象思考、判断、情绪、人格等方面可能会出现障碍,导致个人功能下降;不论是何种病因导致的痴呆症,有相当高的比

表4 不同程度的迟发型AD病人的TNF-α和ACT水平比较/(ng·L⁻¹, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF-α	ACT
轻度组	18	42.17±4.26	231.14±38.51
中度组	12	53.15±5.01	236.11±39.01
重度组	20	83.36±6.32	259.93±42.26
F值		10.326	4.126
P值		<0.001	0.025

例会产生精神病症及行为障碍,甚至出现暴力行为或自杀企图,造成社会的沉重负担。就临床观点而言,如果未来能找到AD的适当分类方式或是亚型,进而发展出正确的治疗或预防措施^[4]。

迟发型AD的大脑典型外观,是广泛性的萎缩,在活体切片及死后病理解剖的个案发现,老年斑(SP)与神经原纤维缠结(NT)的增加与AD病人的认知功能退步呈现正相关^[5]。神经元及突触减少,SP及NT累积等特征,出现于额叶、颞叶及顶叶;也因为神经元数目显著减少,AD病人的脑部体积比同年龄的人萎缩^[6]。

3.2 IL-1β、IL-6、TNF-α、ACT与AD的关系 本研究结果显示,与健康老年人群血浆中IL-1β和IL-6水平比较,迟发型AD病人血浆中IL-1β和IL-6水平明显增高,TNF-α和ACT水平明显增加。IL-1β、IL-6、TNF-α和ACT含量随痴呆的加重呈增高的趋势,不同严重程度AD组间IL-1β、TNF-α和ACT含量差异具有显著性。分析AD病人IL-1β、IL-6、TNF-α、ACT异常增加的原因如下:(1)血-脑脊液屏障在中枢神经系统(CNS)内激活的小胶质细胞产生IL-1,包括IL-1α和IL-1β。AD的IL-1增多可导致包括细胞因子产生增加、急性期蛋白合成、神经胶质增生等反应^[7]。IL-1除了可促进神经胶质增生,尚可促进β-淀粉样前体蛋白(β-APP)和α-抗胰凝乳蛋白酶(α-ACT)的表达增加。因此,AD病人IL-1β、ACT水平明显增加,且与病情严重程度具有紧密的关系^[8-11]。(2)AD血清中的IL-1不增高,而脑脊液(CSF)中IL-1水平正常或升高,IL-1β水平与AD的CSF中MHC-I类β₂微球蛋白增多相关联^[12-14]。IL-1可促进星形胶质细胞大量分泌IL-6^[15]。因此,AD病人IL-6水平异常增高,且随着病情的加重而呈增高的趋势。(3)IL-1尚可与其他几种AD相关因子如APP、载脂蛋白E(ApoE)、α-ACT和A2-巨球蛋白相互作用,IL-1过度表达与Aβ斑块进展有关^[16]。有研究表明,用人单核细胞来源的巨噬细胞作为胶质细胞的模型,Aβ1-42寡聚体刺激这些巨噬细胞产生超氧阴离子和TNF-α^[17]。因

此,AD病人TNF-α水平显著增加,且随着病情恶化而呈增加的倾向。为进一步查明与TNF-α分泌有关的细胞内通路,有研究发现在经Aβ1-42处理后的细胞可检测到核因子-JB(NF-JB)^[18]。尽管NF-JB在Aβ刺激的巨噬细胞中未检测出有活性,但在星形细胞中有活性。本研究表明,检测AD病人血浆中IL-1β、IL-6、TNF-α和ACT水平的检测可以成为临床辅助诊断迟发型AD的生物学指标,能够影响到迟发型AD的发病。

综上所述,AD病人血浆IL-1β、IL-6、TNF-α和ACT水平检测可作为临床辅助诊断迟发型AD的生物学指标,可能影响迟发型AD的发病进展。

参考文献

[1] 钟城垚,周定群,刘建英.阿尔茨海默病患者外周血白细胞介素23和白细胞介素17测定及意义[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(12):1102-1105.

[2] 李健,米永杰,石钊,等.粒细胞集落刺激因子对阿尔茨海默病大鼠脑内炎症的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7027-7030.

[3] 孔晓明,王莹,吴晓平,等.认知训练对阿尔茨海默病患者情绪的影响[J].安徽医药,2014,18(11):2117-2119.

[4] 姜美驰,梁静,张玉杰,等.针刺“四关”穴对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马区β淀粉样蛋白42、白介素-1β和白介素-2的影响[J].针刺研究,2016,41(2):113-118.

[5] 柏华,杨波,余德军,等.核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3在阿尔茨海默病和血管性痴呆患者中的表达及相关因素研究[J].中国康复理论与实践,2016,22(3):306-309.

[6] 习雪峰,冯守东.EGCG对阿尔茨海默病模型大鼠神经保护作用及PPARγ mRNA表达研究[J].天然产物研究与开发,2016,28(4):596-600.

[7] 白银,王淑贞,郭洪志,等.盐酸多奈哌齐治疗轻、中度阿尔茨海默病患者临床疗效及血清炎性介质水平变化的动态观察[J].中国老年学杂志,2016,36(8):1871-1873.

[8] 熊文伶,孙爱平,李燕春,等.中国人群白细胞介素-1α基因多态性与阿尔茨海默病易感性的关系[J].中国老年学杂志,2014,34(23):6553-6556.

[9] HUA Y, GUO X, HUANG Q, et al. Association between interleukin-6-174G/C polymorphism and the risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2013, 123(9):626-635.

[10] TAVARES NA, SANTOS MM, MOURA R, et al. Interleukin 18 (IL18) gene promoter polymorphisms are associated with type 1 diabetes mellitus in Brazilian patients [J]. Cytokine, 2013, 62(2):286-289.

[11] 刘宇,赵江浩,尹明康,等.α分泌酶在阿尔茨海默病中的研究进展[J].吉林医学,2016,37(4):944-948.

[12] QI HP, QU ZY, DUAN SR, et al. IL-6-174 G/C and-572 C/G polymorphisms and risk of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2012, 7(6):e37858.