

引用本文:温雅,王珊,刘琦,等.帕金森病病人血清白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子 α 水平变化及其临床意义[J].安徽医药,2022,26(1):54-57.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.012.

◇临床医学◇



帕金森病病人血清白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子 α 水平变化及其临床意义

温雅,王珊,刘琦,王梁,姜虹,王惠娟

作者单位:河北医科大学第二医院神经内科,河北 石家庄 050000

通信作者:王惠娟,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为神经系统变性病,Email:usn4d8jh@163.com

摘要: 目的 分析帕金森病病人血清白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平变化及其临床意义。方法 2015年6月至2019年6月河北医科大学第二医院诊治帕金森病94例作为观察组、健康体检者50例作为对照组,采用ELISA法检测两组受试者血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 含量,分析其在帕金森病病人中的临床意义。结果 观察组病人血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平明显高于对照组[(18.53 $\pm$ 2.14)pg/mL比(3.26 $\pm$ 0.52)pg/mL, (183.26 $\pm$ 15.40)pg/mL比(21.57 $\pm$ 3.55)pg/mL, (376.19 $\pm$ 32.07)pg/mL比(207.11 $\pm$ 17.21)pg/mL, P <0.05];存在认知功能障碍的帕金森病病人IL-6、IL-1 β 及TNF- α 及MoCA评分明显高于认知功能正常者[(21.37 $\pm$ 2.73)pg/mL比(17.14 $\pm$ 2.06)pg/mL, (196.41 $\pm$ 17.85)pg/mL比(175.23 $\pm$ 14.11)pg/mL, (408.52 $\pm$ 35.49)pg/mL比(361.24 $\pm$ 30.55)pg/mL, (28.47 $\pm$ 2.87)分比(21.32 $\pm$ 1.45)分, P <0.05];但不同Hoehn Yahr分级情况帕金森病病人IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平的比较,差异无统计学意义(P >0.05);帕金森病病人IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平分别与MoCA评分呈正相关(P <0.05),而与Hoehn Yahr分级无明显相关性(P >0.05)。结论 血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平在帕金森病病人中呈高水平,与病人认知功能密切相关,但不能反映病人疾病严重程度。

关键词: 帕金森病; 白细胞介素-6; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子 α ; 认知功能

Changes and clinical significance of serum interleukin-6, interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in patients with Parkinson's disease

WEN Ya, WANG Shan, LIU Qi, WANG Liang, JIANG Hong, WANG Huijuan

Author Affiliation: Department of Neurology, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: **Objective** To analyze the changes and clinical significance of serum interleukin (IL)-6, IL-1 β and tumor necrosis factor α (TNF- α) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 94 patients with PD treated in Second Hospital of Hebei Medical University from June 2015 to June 2019 were enrolled as observation group, while other 50 healthy controls were enrolled as control group. The levels of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α in both groups were detected by ELISA. Their clinical significance in PD patients was analyzed. **Results** The levels of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α in the observation group were significantly higher than those in the control group [(18.53 $\pm$ 2.14) pg/mL vs. (3.26 $\pm$ 0.52) pg/mL, (183.26 $\pm$ 15.40) pg/mL vs. (21.57 $\pm$ 3.55) pg/mL, (376.19 $\pm$ 32.07) pg/mL vs. (207.11 $\pm$ 17.21) pg/mL, P <0.05]. The levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α , and MoCA score in PD patients with cognitive dysfunction were significantly higher than those with normal cognitive function [(21.37 $\pm$ 2.73) pg/mL vs. (17.14 $\pm$ 2.06) pg/mL, (196.41 $\pm$ 17.85) pg/mL vs. (175.23 $\pm$ 14.11) pg/mL, (408.52 $\pm$ 35.49) pg/mL vs. (361.24 $\pm$ 30.55) pg/mL, (28.47 $\pm$ 2.87) points vs. (21.32 $\pm$ 1.45) points, P <0.05]. There was no significant difference in levels of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α among PD patients with different Hoehn Yahr grading (P >0.05). The levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α in PD patients were positively correlated with MoCA score (P <0.05), while not significantly correlated with Hoehn Yahr grading (P >0.05). **Conclusion** The levels of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α are high in PD patients, which are closely related to cognitive function. However, they cannot reflect disease severity.

Key words: Parkinson disease; Interleukin-6; Interleukin-1 β ; Tumor necrosis factor- α ; Cognitive function

帕金森病是神经系统退行性疾病,常见于中老年人,发病率高,严重影响病人生命健康和生活质量,对病人家庭及社会带来极大的负担^[1]。目前,临床主要通过疾病表现、神经系统查体、病史等综合

诊断帕金森病,可能存在主观偏倚^[2]。因此,寻找客观、灵敏、简便的生物标志物预测、诊断、评估帕金森的严重程度有十分重大的临床意义。帕金森发病机制尚未完全明了,但普遍认为与多巴胺能神

经元变性坏死、路易小体形成等密切相关,涉及线粒体功能障碍、氧化应激、遗传、环境等多种因素的相互作用^[3-4]。近年来研究发现,帕金森病病人脑脊液和黑质纹状体系统中白细胞介素(IL)-1、IL-2、IL-4及IL-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平异常升高^[5]。另外,Yang等^[6]研究指出,抗感染治疗可有效改善多巴胺神经元变性。但炎症与帕金森病的相关探究尚处于起步阶段,需更多的临床病例进行验证。本研究将分析血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 在帕金森病中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年6月至2019年6月于河北医科大学第二医院诊治的帕金森病病人94例作为观察组,另选取健康体检者50例作为对照组。两组年龄、性别比例、受教育程度、生活习惯及病史资料的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比,见表1。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[7]评价帕金森病病人认知功能,其中36例存在认知功能障碍,58例认知功能正常。参照Hoehn Yahr分级标准^[8]评价帕金森病病人病情严重程度,其中轻度23例,中度53例,重度18例。

表1 帕金森病病人94例与健康体检者50例一般资料比较

项目	对照组 (n=50)	观察组 (n=94)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	75.26 $\pm$ 10.18	74.53 $\pm$ 9.28	(0.43)	0.665
男性/例(%)	31(62.00)	61(64.894)	0.12	0.731
受教育程度/例(%)			1.13	0.568
大学及以上	8(16.00)	10(10.64)		
高中	16(32.00)	28(29.79)		
初中及以下	26(52.00)	56(59.57)		
吸烟/例(%)	21(42.00)	50(53.19)	1.64	0.201
饮酒/例(%)	17(34.00)	46(48.94)	2.96	0.085
高血压/例(%)	9(18.00)	21(22.34)	0.37	0.541
心肌梗死病史/例(%)	3(6.00)	6(6.38)	0.01	0.928
糖尿病/例(%)	1(2.00)	5(5.32)	0.90	0.343
脑血管疾病/例(%)	1(2.00)	2(2.13)	0.00	0.959

1.2 纳入标准与排除标准 帕金森病病人纳入标准:符合帕金森病诊断标准^[9];年龄 <80 岁;病人首次就诊时的病例资料完整。排除标准:伴有多系统萎缩、皮质基底节变性等帕金森叠加综合征;既往头部外伤史;合并严重感染;近期重大手术;长期服用激素及非甾体类抗炎药物;合并认知功能减退的疾病;严重心、肝、肾等功能障碍;伴有痛风、恶性肿瘤、自身免疫疾病、代谢疾病者;帕金森家族史;精神障碍、神志不清者;无法完成量表评定者。

对照组受试者纳入标准:实验室检测正常,无

认知障碍。排除标准同帕金森组。

1.3 方法 于清晨空腹采集受试者外周静脉血5 mL,参照ELISA试剂盒(上海酶研生物科技公司)说明书,检测血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 的含量。

认知功能评价:采用MoCA评分,从空间与执行功能、记忆、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向等8个方面进行评价,总分值30分,分值 ≥ 26 分表明认知功能正常, <26 分为认知功能障碍。

病情判断:采用Hoehn Yahr分级判断帕金森病人病情,无症状为0级;单边/侧身体受影响,但不影响平衡为1级;单侧身体受影响并影响平衡为1.5级;双边/侧身体受影响,但不影响平衡为2级;双边身体受影响,拉动试验下可自行恢复平衡为2.5级;平衡受影响,但病人可独立生活为3级;严重残疾,可自行走动和站立为4级;无他人帮助下,只能卧床或坐轮椅为5级。其中0~1.5级为轻度,2~3级为中度,4~5级为重度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行分析处理,服从正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两均数比较采用独立样本 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关系数进行描述,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平的比较 观察组病人血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 帕金森病病人94例与健康体检者50例血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平的比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-1 β	TNF- α
对照组	50	3.26 $\pm$ 0.52	21.57 $\pm$ 3.55	207.11 $\pm$ 17.21
观察组	94	18.53 $\pm$ 2.14	183.26 $\pm$ 15.40	376.19 $\pm$ 32.07
t 值		49.61	73.10	34.68
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:IL-6为白细胞介素-6,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α 。

2.2 不同认知功能情况帕金森病病人血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平的比较 存在认知功能障碍的帕金森病病人血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 及MoCA评分明显高于认知功能正常者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 不同Hoehn Yahr分级情况帕金森病病人血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平的比较 不同Hoehn Yahr分级情况帕金森病病人血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平的比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表3 帕金森病人94例不同认知功能的血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6/ (pg/mL)	IL-1 β / (pg/mL)	TNF- α / (pg/mL)	MoCA 评 分/分
认知功能正常	58	17.14 $\pm$ 2.06	175.23 $\pm$ 14.11	361.24 $\pm$ 30.55	21.32 $\pm$ 1.45
		21.37 $\pm$ 2.73	196.41 $\pm$ 17.85	408.52 $\pm$ 35.49	28.47 $\pm$ 2.87
认知功能障碍	36				
t 值		8.53	6.38	6.85	16.00
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:IL-6为白细胞介素-6,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α 。

表4 帕金森病人94例不同Hoehn Yahr分级的血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-1 β	TNF- α
轻度	23	18.32 $\pm$ 2.11	180.23 $\pm$ 15.34	365.25 $\pm$ 30.46
中度	53	19.15 $\pm$ 2.26	178.41 $\pm$ 14.49	387.46 $\pm$ 35.24
重度	18	18.17 $\pm$ 1.97	186.68 $\pm$ 15.78	371.18 $\pm$ 31.51
F 值		1.99	2.06	1.76
P 值		0.143	0.133	0.177

注:IL-6为白细胞介素-6,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α 。

2.4 相关性分析 Pearson 相关分析显示,帕金森病人血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平分别与MoCA评分呈正相关($r=0.45$ 、 0.33 、 0.42 , $P=0.011$ 、 0.009 、 0.035)。而IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平与Hoehn Yahr分级无明显的相关性($r=0.22$ 、 0.19 、 0.08 , $P=0.142$ 、 0.097 、 0.721)。

3 讨论

帕金森病的主要病变部位在黑质,以黑质多巴胺能神经元变性/缺失和路易小体形成为病理特征^[10]。目前,帕金森病的病因及发病机制尚不完全明了,但大量研究证实神经系统炎症在帕金森病的发生发展中有重要作用^[11-12]。炎性因子可以通过多种信号途径诱导多巴胺能神经元的凋亡,具体有:(1)激活小胶质细胞,损伤多巴胺能神经细胞;(2)直接与多巴胺能神经元上的受体结合,诱导细胞凋亡^[13]。IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等是典型的炎性细胞因子,在神经系统多种生理活动具有调节作用,且参与中枢神经系统疾病的病理生理过程。IL-6和TNF- α 作为主要致炎因子,可引起多巴胺能神经元的变性坏死^[14]。脑内白细胞介素(IL-1)以IL-1 β 为主,主要作用于神经系统发挥调节效应^[15]。本研究结果显示,帕金森病人血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平高于健康者,说明炎性因子IL-6、IL-1 β 及TNF- α 参与帕金森病的发病过程,与文献报道相符^[16]。

临床数据显示,帕金森病人常伴有不同程度

的认知功能障碍,主要表现为语言、记忆能力、视空间功能等方面的退化,可能的机制有:(1)帕金森病人多巴胺丧失在额叶及额叶皮质-纹状体-黑质环路的具体表征,影响病人执行功能和整体空间的加工能力;(2)病理状态下,氧化应激引起神经元代谢功能发生障碍^[17-18]。本研究发现,存在认知功能障碍的病人IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平明显高于认知功能正常者,而且IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平分别与MoCA评分呈正相关,与蔡江萍等^[19]研究结果相似,可能是上述炎性因子的升高,会加剧多巴胺能神经元的凋亡,从而发生认知障碍。提示联合检测血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平可能有助于发现帕金森病人是否发生认知功能障碍,但具体评价标准还需要进一步扩大样本量深入分析。另外,本研究发现,IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平在反映帕金森病人疾病严重程度是缺乏特异性,可能是不同病变部位的炎症反应程度有差异引起的。

据报道,脑内增高的炎性因子可通过血脑屏障进入外周循环,引起血清炎性因子的升高^[20]。因此,病人血清炎症因子的水平可以间接反映脑内炎症反应的程度。本研究表明,血清IL-6、IL-1 β 及TNF- α 水平在帕金森病人中呈高水平,与病人认知功能密切相关,但不能反映病人疾病严重程度。提示临床工作中,可监测并控制病人体内炎性因子水平,可能识别或改善存在认知功能障碍的病人。但本研究仍存在不足之处,仅采取了一次血液检测数据,这有可能会影响数据的统计学结果,后续将收集病人多次检测数据深入分析。

参考文献

- [1] CHANG D, NALLS MA, HALLGRÍMSDÓTTIR IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new parkinson's disease risk loci [J]. Nat Genet, 2017, 49 (10): 1511-1516.
- [2] 赵然, 卢宏. 磁共振功能成像技术在帕金森病诊断及鉴别诊断中应用进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43 (1):80-83.
- [3] SARRAFCHI A, BAHMANI M, SHIRZAD H, et al. Oxidative stress and parkinson's disease: new hopes in treatment with herbal antioxidants[J]. Curr Pharmaceut Des, 2016, 22(2):238-246.
- [4] SURMEIER DJ, HALLIDAY GM, CALCIUMSIMUNI T. Mitochondrial dysfunction and slowing the progression of parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 298(Pt B):202-209.
- [5] MORE SV, KUMAR H, KIM IS, et al. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 952375. DOI: 10.1155/2013/952375.
- [6] YANG L, GUO C, ZHU J, et al. Increased levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cellular responses in parkinson's

- disease patients: search for a disease indicator [J]. Med Sci Monit, 2017, 23:2972-2978.
- [7] WONG A, LAW LSN, LIU W, et al. Montreal cognitive assessment: one cutoff never fits all[J]. Stroke, 2015, 46(12):3547-3550.
- [8] HOEHN MM, YAHR MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967 [J]. Neurology, 2001, 57 (10 Suppl 3) : S11-26.
- [9] DANIEL SE, LEES AJ. Parkinson's disease society brain bank, London: overview and research [J]. J Neural Transm Suppl, 1993,39:165-172.
- [10] HIRAI M, SAKURADA T, MURAMATSU SI. Face-to-trait inferences in patients with Parkinson's disease[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2019,41(2):170-178.
- [11] ALAM Q, ALAM MZ, MUSHTAQ G, et al. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: central role of cytokines[J]. Curr Pharm Des, 2016,22(5):541-548.
- [12] CHEN L, XUE L, ZHENG J, et al. PPAR δ agonist alleviates NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation in the MPTP mouse model of parkinson's disease[J]. Behav Brain Res, 2019, 356:483-489.
- [13] DE ARAÚJO DP, NOGUEIRA PCN, SANTOS ADC, et al. Aspidosperma pyrifolium mart: neuroprotective, antioxidant and anti-inflammatory effects in a parkinson's disease model in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(6):787-796.
- [14] ZHONG J, FAN S, YAN Z, et al. Effects of nogo-a silencing on TNF- α and IL-6 secretion and TH downregulation in lipopolysaccharide-stimulated PC12 cells[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 817914.DOI: 10.1155/2015/817914.
- [15] WU L, WALASS S, LEUNG W, et al. Neuregulin1- β decreases IL-1 β -induced neutrophil adhesion to human brain microvascular endothelial cells[J]. Transl Stroke Res, 2015, 6(2):116-124.
- [16] 王叶冉, 刘雨辉, 梁春荣, 等. 帕金森病患者血清炎症因子水平及其临床意义[J]. 重庆医学, 2014,43(15):1848-1850.
- [17] KALIA LV. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018,46 Suppl 1:S19-S23.
- [18] 陈慧敏, 张美美, 王伊龙. 增龄相关脑白质高信号与帕金森病脑萎缩及认知障碍的相关性[J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (43):3397-3401.
- [19] 蔡江萍, 李国前, 洪全龙, 等. 帕金森病患者 UA、IL-2、IL-6 及 TNF- α 水平的表达及与认知功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(18):5051-5052.
- [20] DE VIRGILIO A, GRECO A, FABBRINI G, et al. Corrigendum to "Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation" [Autoimmun Rev 15 (10) (2016) 1005-1011] [J]. Autoimmun Rev, 2016,15(12):1210.

(收稿日期:2019-11-28,修回日期:2020-12-21)

引用本文:陈晶晶,李京恩,盛茂,等.儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤临床表现及腹部CT特征分析[J].安徽医药,2022,26(1):57-60.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.01.013.

◇临床医学◇



儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤临床表现及腹部CT特征分析

陈晶晶^a,李京恩^a,盛茂^a,王琪^a,贾慧惠^a,刘玉奇^a,周云^b,张闽^c

作者单位:苏州大学附属儿童医院,^a放射科,^b泌尿外科,^c病理科,江苏 苏州 215025

通信作者:李京恩,男,主任医师,研究方向为腹部影像诊断,Email:lijingen10000@sina.com

摘要: 目的 探讨儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤的临床表现与腹部CT特征,提高对儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤的认识。**方法** 回顾性分析2012年3月至2018年9月苏州大学附属儿童医院11例经病理证实,并且具有完整腹部CT影像资料的儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤病例的临床资料,分析其临床特点、腹部CT影像表现以及与Wilms瘤的鉴别要点。**结果** 本研究11例病例中,肾恶性横纹肌样瘤3例,腹部CT示病灶均为实性肿块,可见融冰征、肾周积液、包膜下积液,1例合并中枢神经系统肿瘤,1例出现两肺转移;肾透明细胞肉瘤2例,腹部CT示病灶均为实性肿块,均可见大片坏死,CT增强扫描均可见瘤体内多发扭曲的细小血管,可见“虎斑样”改变,所有病例均未见瘤栓,未见骨骼转移。肾细胞癌6例,3例出现血尿,腹部CT示病灶为实性肿块,4例可见钙化。**结论** 儿童肾脏非Wilms瘤原发性恶性肿瘤的临床表现与腹部CT有一定的特征,有助于诊断。**关键词:** 肾肿瘤; 体层摄影术,X线计算机; Wilms瘤; 病理状态,体征和症状; 儿童

Clinical manifestations and CT features of the abdomen of primary malignant non-Wilms' renal tumors in children

CHEN Jingjing^a, LI Jing'en^a, SHENG Mao^a, WANG Qi^a, JIA Huihui^a, LIU Yuqi^a, ZHOU Yun^b, ZHANG Min^c

Author Affiliation:^aDepartment of Radiology, ^bDepartment of Urology, ^cDepartment of Pathology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215025, China