

· 论 著 ·

CRP、IL-6 在 AD 患者血清中的表达情况及其价值分析

刘 群, 张 琦[△]

(上海市民政第三精神卫生中心检验科, 上海 200435)

摘要:目的 探讨阿尔兹罕默症(AD)患者血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)表达情况,并分析其临床意义。方法 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 6 月在该院接受治疗的 85 例 AD 患者(AD 组)的临床资料,同时选取 85 例体检健康成年人的资料作为对照组。观察两组血清 CRP、IL-6 水平、简易精神状态评定量表(MMSE)和日常生活能力评定量表(BI)得分的差异,分析 AD 患者 CRP、IL-6 水平与 MMSE 和 BI 得分的相关性。结果 AD 组患者 CRP 和 IL-6 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);AD 组患者定向力、瞬时记忆及注意力和计算力等认知功能得分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);AD 组患者进食、洗澡和穿衣等日常生活能力得分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);AD 患者血清 CRP、IL-6 水平与 MMSE 和 BI 得分呈负相关($P < 0.05$)。结论 AD 患者血清的 CRP、IL-6 水平较高,且与患者的精神症状和日常生活能力密切相关。

关键词:阿尔兹罕默症; C 反应蛋白; 白细胞介素; 认知

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.17.033

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)17-2426-03

Expression of CRP and IL-6 in serum of patients with AD and its value analysis

LIU Qun, ZHANG Qi[△]

(Department of Clinical Laboratory, Shanghai the Third Civil Mental Health Center, Shanghai 200435, China)

Abstract:Objective To investigate the expression of Alzheimer's disease(AD) patients with serum CRP, IL-6, and analyze its clinical significance. **Methods** The clinical data of 85 patients with AD (AD group) treated in our hospital from March 2015 to June 2016 were retrospectively analyzed, and the data of 85 healthy adults were selected as control group. The differences of serum CRP, IL-6 levels, the mini mental state rating scale(MMSE) and the daily living ability rating scale(BI) score of the two groups were observed, and the correlation between CRP, IL-6 and MMSE and BI scores in patients with AD was analyzed. **Results** The levels of CRP and IL-6 in the AD group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The scores of directional function, instantaneous memory, attention and computational power were significantly lower in the AD group than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); The daily living ability scores of patients in AD group were lower than those in the control group, such as eating, bathing and dressing, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Serum CRP and IL-6 levels in patients with AD were negative correlation with MMSE and BI scores ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CRP and IL-6 in serum of patients with AD are high, and are closely related to the patients' mental symptoms and daily living ability.

Key words: Alzheimer's disease; C-reactive protein; interleukin; cognitive

阿尔兹罕默症(AD)是临床上较为常见的中枢神经系统退行性病变,相关研究显示 AD 的发病率可达 0.006% 以上,且近年来呈现出上升趋势^[1]。临床上 AD 可导致患者病死或致残等的发生,临床预后不佳^[2]。近年来发现炎症反应在 AD 疾病的发生发展过程中发挥了重要的作用,细胞炎症因子的富集或者激活,可以通过诱导神经元的损伤或者凋亡,进而加剧病情的进展,促进神经元功能的退行性病变。C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)等细胞炎症因子,可以通过加剧下游单核细胞或者巨噬细胞等对于脑组织的浸润,进而促进 AD 的病情进展^[3-5]。本研究回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 6 月在本院接受治疗的 85 例 AD 患者的临床资料,探讨了 CRP、IL-6 在 AD 患者血清中的异常表达及其与患者神经功能评分的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 3 月至 2016 年 6 月在本院接受治疗的 85 例 AD 患者(AD 组)的临床资料。纳入标准:(1)AD 患者符合相应诊断标准;(2)近期末使用抗抑郁药等药

物;(3)无其他系统严重疾病。排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)脑肿瘤、多发性硬化等其他中枢系统疾病导致痴呆者;(3)有严重听力障碍者。根据纳入排除标准,共纳入病例数 85 例,其中男 42 例,女 43 例,年龄 58~82 岁,平均(67.25±3.65)岁;选取同期来本院的 85 例体检健康成年人作为对照组,男 45 例,女 40 例,年龄 55~80 岁,平均(67.22±2.78)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 清晨采集空腹静脉血,按照 3 000 r/min 的离心速度进行离心分离血清,-20℃ 保存待测,采集标本后 1 周内检测 CRP 和 IL-6,采用瑞士罗氏全自动生化分析仪 E170 模块进行检测,检测试剂盒购自上海泰康生物科技有限公司。具体检测方法参照试剂盒说明书,试剂盒内配有质控血清或质控标准品,所有操作严格按照操作说明完成。

1.3 评价指标 观察两组血清 CRP、IL-6 水平、简易精神状态评定量表(MMSE)和日常生活能力评定量表(BI)得分的差异,分析 AD 患者 CRP、IL-6 水平与 MMSE 和 BI 得分的相关

性。所用工具:(1) MMSE 包括定向力、瞬时记忆和注意力等 6 个子项,总分 30 分,得分越高表明认知功能越好。(2)BI 对患者的日常生活能力进行评价,该量表包括 10 个维度,总分 100 分,得分越高,表示独立生活能力越好,依赖性越小。0~20 分:极严重生活能力功能障碍;20~45 分:严重生活能力功能障碍;50~70 分:中度生活能力功能障碍;75~95 分:轻度生活能力功能障碍;100 分为能够生活自理。

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析。计数和计量资料分别采用率和 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组血清 CRP、IL-6 水平、MMSE 和 BI 得分的比较采用 *t* 检验进行分析,采用 Pearson 相关分析法分析 AD 患者 CRP、IL-6 水平与 MMSE 和 BI 得分的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 CRP、IL-6 水平比较 AD 组患者的 CRP 和 IL-6 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)

组别	<i>n</i>	CRP	IL-6
对照组	85	8.37 ± 1.13	7.89 ± 1.08
AD 组	85	18.25 ± 2.02	15.82 ± 2.16
<i>t</i>		-39.354	-30.274
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 两组 MMSE 的认知功能比较 AD 组患者的定向力、瞬时记忆及注意力和计算力等认知功能得分明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 BI 评分比较 AD 组患者进食、洗澡和穿衣等日常生活能力得分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 MMSE 的认知功能比较 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	<i>n</i>	定向力	瞬时记忆	注意力和计算力	短时记忆	语言能力	视空间觉
AD 组	85	3.35 ± 1.05	2.68 ± 0.76	1.15 ± 0.53	0.54 ± 0.12	4.02 ± 1.04	0.49 ± 0.05
对照组	85	4.98 ± 0.97	4.86 ± 0.82	4.92 ± 1.03	4.58 ± 0.89	4.83 ± 1.02	4.78 ± 0.77
<i>t</i>		-10.513	-17.977	-30.006	-41.475	-5.127	-51.258
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	<i>n</i>	进食	洗澡	修饰	穿衣	大便控制	小便控制
AD 组	85	6.30 ± 1.26	1.04 ± 0.18	2.04 ± 0.65	6.35 ± 2.52	7.22 ± 1.68	6.31 ± 2.15
对照组	85	9.78 ± 2.02	9.45 ± 2.11	9.48 ± 1.98	9.55 ± 2.15	9.76 ± 2.18	9.82 ± 2.34
<i>t</i>		-13.476	-36.614	-32.915	-8.906	-8.509	-10.183
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

续表 3 两组 BI 评分比较 ($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	<i>n</i>	如厕	床椅转移	平地行走	上下楼梯	总分
AD 组	85	6.34 ± 1.89	8.11 ± 3.47	6.28 ± 2.68	0.33 ± 0.06	51.52 ± 8.14
对照组	85	9.73 ± 2.08	9.74 ± 2.61	9.85 ± 2.53	9.81 ± 2.36	97.25 ± 8.97
<i>t</i>		-11.121	-3.461	-8.93	-37.02	-34.807
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 AD 患者 CRP、IL-6 水平与 MMSE 和 BI 得分的相关性 AD 患者血清 CRP、IL-6 水平与 MMSE 得分呈负相关($r = -0.425, -0.412, P = 0.012, 0.008$),AD 患者血清 CRP、IL-6 水平与 BI 得分呈负相关($r = -0.396, -0.389, P = 0.025, 0.019$)。

3 讨 论

AD 是以神经系统进行性退行性病变为主要病理改变的中枢系统疾病,临床上以失语、失忆、失用及视觉空间技能障碍等全面的认知障碍为主要表现,部分患者可合并不同程度的人格障碍。AD 的发病病因尚不清楚,染色体异位、基因突变、甲状腺疾病、免疫系统疾病、功能性精神障碍及头部外伤史等均为 AD 发生的危险因素,患者有典型的认知功能及记忆力减退

等表现^[6-7]。一项汇集了 184 例样本量的临床回顾性分析研究显示,影像学指标诊断 AD 的临床总体有效率不高,其诊断灵敏度及特异度均不足 45%^[8-9],诊断学一致性较差。而通过对 AD 患者病情发生过程中相关生物学机制的研究,可以为 AD 的早期诊断提供潜在的临床参考指标。

在 AD 的发生、发展过程中,细胞氧化应激损伤、过氧化损伤导致的细胞缺氧等病理过程,均可以促进 AD 病情的加剧。近年来基础研究显示,细胞氧化应激及细胞炎症因子的浸润,在促进 AD 神经元细胞退行性病变的过程中发挥了重要的作用^[9-10]。CRP 和 IL-6 等指标的上升,可以促进神经元的淀粉样病变,并促进神经纤维的缠绕,进而促进 AD 的发生;同时 CRP 和 IL-6 等激活导致的下游炎症信号通路的激活,可以导

致局部中枢神经元细胞的氧摄取障碍,加剧神经元细胞膜的损伤和完整性的破坏^[11-12]。已有的研究探讨了 AD 患者血清中 CRP、IL-6 等指标的变化,但相关研究的样本量较少,临床资料的收集偏移较为严重,可信性不高。

本研究发现,AD 组患者的 CRP 和 IL-6 水平明显高于健康人群,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示相关细胞炎症因子的激活导致的炎症反应,可能参与到了 AD 的发生发展过程中。CRP 和 IL-6 的上升,可以通过影响到神经元轴突末梢的神经递质的摄取、促进氧自由基对于轴突的损伤,进而导致神经元的电传递功能的障碍,促进脑功能的衰退。有研究者通过回顾性分析研究了 82 例样本量的动物模型资料,发现 AD 血清中的 CRP 和 IL-6 可较对照组上升 3~4 倍,且患者的脑功能评分越差,病情预后不佳的患者,其 CRP 和 IL-6 的上升更为明显,这与本研究的结论较为一致^[13-14]。AD 患者的定向力、瞬时记忆及注意力和计算力等认知功能受到了明显的影响,相关功能评分均显著下降,而与此同时患者的生活状态评分有所下降,生活自理能力不足,这与笔者临床上观察到的相关症状较为一致,AD 患者的长期 β 淀粉样蛋白沉淀及因此导致的脑萎缩等,均影响到了患者功能评分。尹秀华等^[14] 研究中并未发现 AD 患者计算力的下降,这与本研究的结论存在一定的差别,考虑到样本量的不足、临床资料的收集偏移及 AD 患者病情严重程度间的差异等,均可能导致了最终结论的差异。相关关系分析可以发现,AD 患者血清中相关炎症因子的表达与患者的脑功能评分具有密切的关系,笔者考虑存在以下机制:(1)CRP 和 IL-6 可以通过促进乙酰胆碱酯酶的激活,抑制神经递质的重新摄取,促进患者神经递质传递的障碍;(2)CRP 和 IL-6 对于脑组织神经元轴突鞘膜的损伤,可以导致脑组织相关功能区域神经组织的损害。

综上所述,AD 患者血清的 CRP、IL-6 水平较高,且与患者的精神症状和日常生活能力密切相关。但本研究对于 CRP、IL-6 的表达与 AD 患者的远期治疗预后的关系研究不足,存在一定的局限性。

参考文献

- [1] Santos A, Pareja H, Sanchis F, et al. Physical activity and Alzheimer disease: A protective association[J]. Mayo Clin Proceedings, 2016, 91(8): 999-1020.
- [2] Desikan RS, Schork AJ, Wang Y, et al. Polygenic overlap between C-reactive protein, plasma lipids, and Alzheimer disease[J]. Circulation, 2015, 131(23): 2061-2069.
- [3] 刘艺丽, 胡为民. 阿尔兹海默病的治疗进展[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(1): 56-60.
- [4] 郭洪君. 阿尔兹海默病患者血浆 C 反应蛋白和转化生长因子 $\beta 1$ 检测分析[J]. 内蒙古中医药, 2014, 22(4): 81-82.
- [5] 陈紫微, 唐霖, 刘福和, 等. 表观遗传修饰在阿尔兹海默病中的研究进展[J]. 生命科学, 2016, 32(7): 757-765.
- [6] 孙永存, 谢莉红. AD 患者脑电图 $\delta + \theta / \alpha + \beta$ 比值与炎症因子的相关性分析[J]. 西南国防医药, 2016, 24(10): 1199-1201.
- [7] 卢兴平. 阿尔兹海默病轴突病变的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 32(14): 6551-6553.
- [8] Mayes J, Tinker-Mill C, Kolosov O, et al. Amyloid fibrils in Alzheimer disease are not inert when bound to copper ions but can degrade hydrogen peroxide and generate reactive oxygen species[J]. J Biol Chem, 2014, 289(17): 12052-12062.
- [9] O' Bryant SE, Waring SC, Hobson V, et al. Decreased C-reactive protein levels in Alzheimer disease[J]. J Geriatr Psychol, 2010, 23(1): 49-53.
- [10] von Könel R, Mills PJ, Mausbach BT, et al. Effect of Alzheimer caregiving on circulating levels of C-reactive protein and other biomarkers relevant to cardiovascular disease risk: A longitudinal study[J]. Gerontology, 2012, 58(4): 354-365.
- [11] 杨楠楠, 魏阳, 徐倩, 等. 阿尔兹海默病表观遗传学研究的进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2016, 33(2): 252-255.
- [12] 熊杰, 白生华, 徐万清, 等. 阿尔兹海默病患者血清 C 反应蛋白、载脂蛋白 E 和同型半胱氨酸检测的临床意义分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 25(8): 1987-1989.
- [13] 张真真, 苏帆, 纪木火, 等. 术后认知功能障碍生物标记物的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(6): 616-620.
- [14] 尹秀华, 姜珍, 刘天云, 等. 复合型 AD 大鼠模型脑组织、血清及牙周组织中部分炎症因子的表达[J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33(6): 439-443.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-22)

(上接第 2425 页)

- [5] 张丽静, 刘博, 赵增仁, 等. 上调 miR-187 表达对人结肠癌细胞株增殖活性的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(11): 162-163.
- [6] 张滩, 张伟, 王辉, 等. miRNA-141、miRNA-145 在非小细胞肺癌中的表达及与临床病理的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 7(3): 368-372.
- [7] Christos T, Johannes B, Hamideh R, et al. Serum miR-155 as a potential biomarker of male fertility[J]. Human Rep, 2015, 30(4): 853-860.
- [8] Benjamin C, Onyeagucha M, Mercado-Pimentel J, et al. S100P/RAGE signaling regulates microRNA-155 expression via AP-1 activation in colon cancer[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(13): 2081-2090.

- [9] 冯莉, 范志松, 常靓, 等. miRNA-141 在老年直肠癌患者中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(18): 4498-4500.
- [10] 姜训刚, 赵科, 何向辉. miRNA-21、miRNA-135b、miRNA-141 在结肠癌中的表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 31(10): 175-176.
- [11] 冯君兰, 汪昱. 血液 miRNA 检测在结直肠癌诊断、预后及化疗疗效评估中的应用进展[J]. 山东医药, 2015, 8(11): 98-100.
- [12] 马一楠, 金迎迎, 王亚利, 等. miR-141 表达抑制增强结肠癌细胞对 5-Fu 药物敏感性的研究[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(6): 510-517.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-11)