

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.021

阿尔茨海默病患者炎症因子、氧化应激与胰岛素抵抗的相关性分析

伏彩霞¹, 尚天明^{1△}, 马宝山²

(1. 陕西省宝鸡市康复医院精神二科 721001; 2. 陕西省宝鸡市人民医院神经内科 721000)

摘要:目的 探讨阿尔茨海默病(AD)患者炎症因子、氧化应激与胰岛素抵抗的相关性。方法 选取 2015 年 9 月至 2018 年 5 月到宝鸡市康复医院就诊的 126 例 AD 患者作为 AD 组,根据痴呆临床评定量表对 AD 患者的痴呆程度进行评估,分为轻度组(59 例)、中度组(44 例)和重度组(23 例)。另选取同期到宝鸡市康复医院健康体检者 100 例作为对照组。对各组炎症因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β]、氧化应激[超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)]、胰岛素抵抗[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]检测结果进行比较,并进行 Pearson 相关性分析。结果 AD 组患者血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于对照组, SOD 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AD 患者重度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于中度组和轻度组, SOD 水平明显低于中度组和轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于轻度组, SOD 水平明显低于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 与 AD 病情严重程度呈正相关($P < 0.05$), SOD 与 AD 病情严重程度呈负相关($P < 0.05$); IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA 与 AD 患者 FINS、HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$), SOD 与 FINS、HOMA-IR 呈负相关($P < 0.05$)。结论 AD 患者炎症因子、氧化应激及胰岛素抵抗均与其发病有密切关系,并且炎症因子、氧化应激会加重胰岛素抵抗,可能促进病情进展。

关键词:阿尔茨海默病; 炎症因子; 氧化应激; 胰岛素抵抗

中图分类号: R446.1; R745.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)07-0939-04

Correlation analysis on inflammatory factors, oxidative stress and insulin resistance in patients with Alzheimer's disease

FU Caixia¹, SHANG Tianming^{1△}, MA Baoshan²

(1. Department of Psychiatry No. 2, Baoji Rehabilitation Hospital, Baoji, Shaanxi 721001, China;

2. Department of Neurology, Baoji People's Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between inflammatory factors, oxidative stress and insulin resistance in patients with Alzheimer disease (AD). **Methods** A total of 126 patients with AD came to Baoji Rehabilitation Hospital from September 2015 to May 2018 were selected as AD group. According to the dementia clinical rating scale, the patients with AD were divided into mild group (59 cases), moderate group (44 cases) and severe group (23 cases). A total of 100 healthy persons from the same period were selected as the control group. Inflammatory factors, including interleukin (IL-6 and IL-1 β), and tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), oxidative stress, including superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and insulin resistance including fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared and Pearson correlation was analyzed. **Results** The levels of serum IL-6, TNF- α , IL-1 β , MDA, FINS, HOMA-IR in AD group were significantly higher than those in control group, and SOD level was significantly lower than that in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6, TNF- α , IL-1 β , MDA, FINS, HOMA-IR in severe group were significantly higher than those in moderate group and mild group, and SOD level was significantly lower than that in moderate group and mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum levels of IL-6, TNF- α , IL-1 β , MDA, FINS, HOMA-IR in moderate group were significantly higher than those in mild group, and SOD was significantly lower than that in mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that IL-6, TNF- α , IL-1 β , MDA, FINS, HOMA-IR were positively correlated with the severity of AD ($P < 0.05$), and SOD was negatively correlated with the severity of AD ($P < 0.05$). IL-6, TNF- α , IL-1 β , MDA were positively correlated with FINS, HOMA-IR in AD patients ($P < 0.05$), and SOD was negatively

correlated with FINS, HOMA-IR ($P<0.05$). **Conclusion** Inflammatory factors, oxidative stress and insulin resistance are closely related to the pathogenesis of AD patients, and inflammatory factors, oxidative stress will aggravate insulin resistance, and may promote the progression of the disease.

Key words: Alzheimer disease; inflammatory factors; oxidative stress; insulin resistance

阿尔茨海默病(AD)是一种常见的中枢神经系统退行性病变,其主要临床特点是患者认知功能障碍和行为损害,对全球范围内老年人身心健康具有严重威胁,该病发病率呈不断上升趋势^[1]。AD 的发病机制尚不明确,但普遍认为是多因素、多机制共同作用所致^[2]。AD 患者普遍存在胰岛素抵抗(IR),而胰岛素对大脑的能量代谢、神经递质的释放、淀粉样蛋白的分泌等均有一定作用,因此,IR 与 AD 发病有密切关系^[3]。AD 患者均存在一定程度的炎症反应和氧化应激状态,特别是认知功能障碍严重者,其炎症因子和氧化应激指标水平更高^[4]。为探讨 AD 患者炎症因子、氧化应激与 IR 的相关性,本研究对 2015 年 9 月

至 2018 年 5 月到宝鸡市康复医院就诊的 126 例 AD 患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2018 年 5 月到宝鸡市康复医院就诊的 126 例 AD 患者作为 AD 组,所有患者均经影像学及生化检查确诊。根据痴呆临床评定量表(CDR)分为轻度组(59 例)、中度组(44 例)和重度组(23 例)。另选取同期到宝鸡市康复医院健康体检者 100 例作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。AD 组和对照组一般资料比较见表 1。

表 1 AD 组和对照组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	MMSE 评分($\bar{x}\pm s$,分)	ADL 评分($\bar{x}\pm s$,分)	受教育年限($\bar{x}\pm s$,年)
对照组	100	54/46	66.24 $\pm$ 3.19	27.35 $\pm$ 2.48	16.48 $\pm$ 2.59	10.36 $\pm$ 2.07
AD 组						
轻度组	59	32/27	65.98 $\pm$ 2.97	20.42 $\pm$ 2.34*	26.47 $\pm$ 3.48*	11.28 $\pm$ 2.26
中度组	44	24/20	67.05 $\pm$ 3.81	14.39 $\pm$ 2.18* [#]	34.91 $\pm$ 4.12* [#]	10.12 $\pm$ 2.35
重度组	23	13/10	65.21 $\pm$ 3.47	8.25 $\pm$ 1.93* ^{#△}	58.36 $\pm$ 5.27* ^{#△}	11.25 $\pm$ 2.41

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与轻度组比较,[#] $P<0.05$;与中度组比较,[△] $P<0.05$;MMSE 为简易智能量表;ADL 为日常生活能力量表

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 入组患者均符合美国国立神经病语言障碍卒中研究所及相关疾病协会制定的 AD 诊断标准;认知功能和日常生活能力下降超过 6 个月。

1.2.2 排除标准 糖尿病、糖耐量受损;严重心、肝、肾等脏器功能障碍;伴有抑郁症等其他精神疾病;抑郁性假性痴呆、血管性痴呆或混合型痴呆;恶性肿瘤;自身免疫性疾病;继发性高血压。

1.3 研究方法 (1)所有受试者均于清晨抽取空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,获得血清,保存于-80 ℃冰箱待检。炎症因子:白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 均采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒均购自深圳市科润达生物工程有限公司,设备为 Thermo Fisher Multiskan FC 酶标仪;氧化应激指标:超氧化物歧化酶(SOD)采用黄嘌呤氧化酶法测定,丙二醛(MDA)采用硫代巴比妥酸法测定,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;IR 指标:空腹血糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,空腹胰岛素(FINS)采用罗氏 602 全自动电化学发光分析仪及其配套试剂盒检测,稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG $\times$ FINS/22.5。(2)CDR^[5]:内容包括记忆、定向力、判断与解决问题的能力、工作和社

会交往能力、家庭生活和个人业余爱好、独立生活自理能力。每个方面分为 5 个等级,根据总评分标准最后得到一个总分,结果用 0.0、0.5、1.0、2.0、3.0 分表示,分别为正常、可疑、轻度、中度、重度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组间均数比较采用方差分析(*F* 检验)和 SNK-*q* 检验;采用 Pearson 进行相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AD 组和对照组血清指标比较 见表 2。AD 组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于对照组,SOD 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 不同严重程度 AD 患者血清指标比较 见表 3。重度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于中度组和轻度组,SOD 水平明显低于中度组和轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于轻度组,SOD 水平明显低于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 AD 组 and 对照组血清指标比较(±s)

组别	n	IL-6(pg/L)	TNF-α(pg/L)	IL-1β(pg/L)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
AD 组	126	102.29±11.84	113.57±16.44	134.28±21.57	15.59±3.46	80.35±5.27	21.47±1.73	21.47±1.73
对照组	100	76.54±8.05	85.19±12.46	101.78±24.49	51.23±10.28	22.74±2.16	10.85±1.45	10.85±1.45
t		18.598	14.301	10.594	36.421	103.132	49.184	49.184
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 不同严重程度 AD 患者血清指标比较(±s)

组别	n	IL-6(pg/L)	TNF-α(pg/L)	IL-1β(pg/L)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
轻度组	59	93.31±13.27	90.26±18.14	112.26±19.64	14.08±1.36	71.25±8.65	18.84±1.57	4.67±0.85
中度组	44	110.37±16.59*	116.64±18.73*	131.08±20.64*	11.24±1.27*	83.17±9.84*	28.69±2.01*	6.15±1.03*
重度组	23	134.28±18.75*#	145.39±20.61*#	161.75±22.47*#	8.56±1.13*#	102.34±10.28*#	37.76±2.28*#	9.01±1.27*#

注:与轻度组比较,*P<0.05;与中度组比较,#P<0.05

2.3 炎症因子、氧化应激、IR 指标与 AD 患者病情严重程度相关性分析 见表 4。经 Pearson 相关性分析显示,IL-6、TNF-α、IL-1β、MDA、FINS、HOMA-IR 与 AD 患者病情严重程度呈正相关(P<0.05),SOD 与 AD 患者病情严重程度呈负相关(P<0.05)。

表 4 炎症因子、氧化应激、IR 指标与 AD 患者病情严重程度相关性分析

影响因素	r	P
IL-6	0.657	0.000
TNF-α	0.691	0.000
IL-1β	0.708	0.000
SOD	-0.593	0.000
MDA	0.615	0.000
FINS	0.711	0.000
HOMA-IR	0.685	0.000

2.4 炎症因子、氧化应激指标与 AD 患者 IR 指标相关性分析 见表 5。经 Pearson 相关性分析显示,IL-6、TNF-α、IL-1β、MDA 与 AD 患者 FINS、HOMA-IR 呈正相关(P<0.05),SOD 与 FINS、HOMA-IR 呈负相关(P<0.05)。

表 5 炎症因子、氧化应激指标与 AD 患者胰岛素抵抗相关性分析

影响因素	FINS		HOMA-IR	
	r	P	r	P
IL-6	0.624	0.000	0.601	0.000
TNF-α	0.613	0.000	0.597	0.000
IL-1β	0.655	0.000	0.625	0.000
SOD	-0.574	0.000	-0.558	0.000
MDA	0.586	0.000	0.571	0.000

3 讨 论

AD 是老年痴呆最常见的类型,病变部位主要在双侧大脑额颞叶及海马,病理表现为神经元纤维缠

结、神经纤维炎性反应、神经元萎缩变性、老年斑形成。临床症状主要为渐进性痴呆、记忆力减退,还伴有精神障碍、行为异常^[6-7]。

AD 主要病变之一是神经炎性斑和淀粉样血管病,其主要成分均为 β 淀粉样蛋白(Aβ)。脑组织也是胰岛素的靶器官,在大脑的海马、内嗅皮层、大脑皮层等部位均发现胰岛素受体^[8]。AD 患者普遍存在 IR 现象,IR 可促进 TAU 蛋白的过度磷酸化,加速脑组织中 Aβ 的沉积^[9]。在正常情况下,胰岛素降解酶(IDE)和中性内肽酶参与 Aβ 的降解,当发生 IR 时,过量的胰岛素会竞争性结合 IDE,使其活性下降,减缓脑内 Aβ 的清除,导致 AD 发生^[10]。因此,IR 在 AD 发病过程中起重要作用,通过影响中枢能量代谢、促进神经细胞凋亡、Aβ 在大脑中沉积等加速脑认知功能障碍。

氧化应激是指体内的自由基过多而抗氧化能力下降,导致机体氧化还原平衡失调,产生过量的活性氧和活性氮,进一步形成羟基自由基,对脑组织直接产生毒性作用^[11]。另外,细胞外 Aβ 可诱导蛋白质、核酸及脂质的过氧化,激活氧化应激,产生大量自由基,产生神经毒作用,同时氧化应激又会促进可溶性 Aβ 转换为不溶性 Aβ,导致老年斑的沉积。因此,氧化应激在 AD 发病过程中也起重要作用^[12]。SOD 是机体内重要的抗氧化酶,可反映机体对氧自由基清除能力的大小。MDA 是过氧化反应的终产物,可间接反映机体细胞受自由基攻击的程度^[13]。SOD 和 MDA 可有效反映机体氧化应激程度。

有研究表明,在 AD 患者脑部病变区域发现有胶质细胞增生,Aβ 可刺激其释放有神经毒性的炎性蛋白,引起脑部炎性反应,促进突触功能障碍及神经元死亡^[14]。因此,神经炎性反应参与了 AD 的发病。IL-6 作为炎症因子,可以激活小胶质细胞,进而激活星形胶质细胞,使其失去负反馈调节,释放对神经有毒性作用的一氧化氮,并促进 Aβ 形成,加重对神经元

的损害^[15]。TNF- α 是由小胶质细胞分泌产生的炎症细胞因子,其对皮质神经元和神经细胞具有毒性作用,还参与 A β 及微管相关蛋白的形成过程^[16]。IL-1 β 主要由小胶质细胞和星形胶质细胞分泌,其过度表达可激活丝裂原活化蛋白激酶-p38 信号通路和糖原合成激酶 3,进而诱导 TAU 蛋白异常磷酸化和合成神经原纤维缠结。

本研究结果显示,AD 组患者血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于对照组,SOD 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明 AD 患者确实存在炎症反应、氧化与抗氧化能力失衡及糖代谢紊乱引起的 IR 现象,三者均在 AD 的发病机制中起重要作用。本研究还表明,AD 患者重度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于中度组和轻度组,SOD 水平明显低于中度组和轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中度组血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 水平均明显高于轻度组,SOD 水平明显低于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 相关性分析显示,IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA、FINS、HOMA-IR 与 AD 患者病情严重程度呈正相关,SOD 与 AD 患者病情严重程度呈负相关。提示 AD 患者病情越严重,炎症反应、氧化应激及 IR 程度随之加重。AD 患者也普遍存在糖代谢紊乱,而胰岛素、IR 参与中枢神经系统的代谢、调节,其表达过高可促进病情进展。AD 患者早期也存在神经炎症反应,是细胞内 A β 沉积的最早反映,脑组织的炎症因子大多数由活化的小胶质细胞分泌。A β 的沉积可以刺激小胶质细胞释放更多的炎症因子,还可激活氧化应激反应,不断加重病情。

本研究 Pearson 相关性分析显示,IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、MDA 与 AD 患者 FINS、HOMA-IR 呈正相关,SOD 与 FINS、HOMA-IR 呈负相关。提示 AD 患者的炎症反应、氧化应激均与 IR 有密切关系。其原因可能是 AD 患者在疾病早期存在一定程度的糖代谢紊乱,进而引起 IR,大量分泌的胰岛素导致 IDE 活性下降,抑制其对脑组织中 A β 的降解和清除,使 A β 不断在脑组织沉积;而 A β 的沉积又放大了炎症反应,激活了氧化应激,对脑组织产生炎症反应和过氧化损害;同时炎症反应和氧化应激又会促进 A β 的沉积,彼此互相作用,不断形成恶性循环,共同促进 AD 的发生和发展。

综上所述,AD 患者炎症因子、氧化应激及 IR 均

与其发病有密切关系,并且炎症因子、氧化应激会加重 IR,可能促进病情进展。

参考文献

- [1] 余抒,府伟灵.阿尔茨海默病及诊断学研究进展[J].临床检验杂志,2016,34(1):49-51.
- [2] 张琳琳,宋宛珊,王凯,等.阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J].世界中医药,2017,12(5):1200-1203.
- [3] 陈桂青,王石林,陈树丹,等.阿尔茨海默病与胰岛素及胰岛素抵抗指数的关系研究[J].广西医学,2015,37(12):1779-1781.
- [4] 赵松涛.阿尔茨海默病患者 25-羟维生素 D 水平与炎症因子及氧化应激的相关性分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(5):632-634.
- [5] 血管性认知功能损害专家共识组.血管性认知功能损害的专家共识[J].中华内科杂志,2007,46(12):1052-1055.
- [6] 刘丹,张玉琦.阿尔茨海默病的发病机制及治疗的研究进展[J].国际老年医学杂志,2016,37(2):84-88.
- [7] 许桦,肖世富.阿尔茨海默病诊断和药物治疗新进展[J].中国神经精神疾病杂志,2017,43(6):379-382.
- [8] 郭轶,曾平.阿尔茨海默病患者垂体改变[J].检验医学与临床,2017,14(10):1516-1518.
- [9] 李栋,黄晏,周文霞,等.大脑胰岛素信号通路与葡萄糖代谢在阿尔茨海默病中的作用与关系[J].国际药学研究杂志,2016,43(1):26-32.
- [10] 王士博,王越,于晓雯,等.炎症因子在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J].中华老年多器官疾病杂志,2016,15(9):713-716.
- [11] 周阳,严丽荣,袁少飞,等.氧化应激与阿尔茨海默病[J].生命科学研究,2015,19(3):265-275.
- [12] 李婉婷,韩杰.氧化应激与阿尔茨海默病的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2015,32(1):82-84.
- [13] 史殿志.阿尔茨海默病患者血清氧化应激相关指标及 A β 水平测定的临床意义[J].中国医药导报,2017,14(7):117-120.
- [14] 刘军莉,左小芹,许慧宁,等.阿尔茨海默病患者血清炎症因子水平与认知功能的相关性分析[J].国际精神病学杂志,2018,45(3):422-425.
- [15] 丁彬彬,邓飞飞,徐坚,等.阿尔茨海默病患者血清炎症因子与凝血指标的变化[J].疑难病杂志,2017,16(1):32-35.
- [16] 黄东明,胡才友,覃少东,等.阿尔茨海默病患者 Ghrelin 和炎症因子水平及其相关性[J].广西医学,2018,40(11):1172-1174.

(收稿日期:2018-11-26 修回日期:2019-01-08)