

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.020

阿尔茨海默病患者外周血细胞因子水平与 海马体磁共振成像相关性研究*

潘名志¹,徐晓文¹,任秀乾²,杨 勇²,孙洪言³,张 渊³,徐美琴^{1△}

苏州大学附属广济医院:1. 临床检验科;2. 老年精神科;3. 影像科,江苏苏州 215137

摘 要:目的 研究外周血细胞因子水平和海马体磁共振成像与阿尔茨海默病(AD)的相关性。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 AD 组和对照组外周血细胞因子水平,应用高分辨率磁共振对其双侧海马体结构体积进行研究,并运用简易精神状态评价表(MMSE)评估认知功能。结果 AD 组白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、干扰素- γ (IFN- γ)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。海马体磁共振成像比较显示,AD 组左、右两侧海马体及总海马体体积均较明显小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。Pearson 相关分析显示,AD 组 MMSE 评分与 IL-1 β ($r=-0.446, P<0.05$)、IFN- γ ($r=-0.402, P<0.05$)呈负相关,与左、右两侧海马体及总海马体体积呈正相关($r=0.611, 0.561, 0.589$, 均 $P<0.05$)。IL-1 β 与左、右两侧海马体及总海马体体积呈负相关($r=-0.334, -0.301, -0.316$, 均 $P<0.05$)。结论 AD 患者存在海马体体积缩小,外周血部分细胞因子水平异常,这与 AD 患者的认知功能密切相关。

关键词:阿尔茨海默病; 细胞因子; 海马体; 认知功能障碍

中图法分类号:R445.2;R749.16

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)12-1702-03

Study on the correlation between peripheral blood cytokine concentration and hippocampal magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease*

PAN Mingzhi¹, XU Xiaowen¹, Ren Xiuqian², YANG Yong²,

SUN Hongyan³, ZHANG Yuan³, XU Meiqin^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Geriatric Psychiatry; 3. Department of Imaging, Affiliated Guangji Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215137, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of peripheral blood cytokine concentration and hippocampal magnetic resonance imaging in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease (AD). **Methods** The serum levels of cytokines in AD group and control group were detected by ELISA, the volume of bilateral hippocampal formation were studied by high resolution magnetic resonance imaging, and the cognitive function of subjects was evaluated by mini mental state examination (MMSE). **Results** The levels of the AD groups interleukin (IL)-1 β , IL-6, Interferon- γ (IFN- γ), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). Compared with the control group, the volume of left hippocampus, right hippocampus and total hippocampus in AD group were significantly smaller ($P<0.01$). Pearson correlation analysis showed that MMSE scores were negatively correlated with IL-1 β ($r=-0.446, P<0.05$) and IFN- γ ($r=-0.402, P<0.05$), while MMSE scores were positively correlated with left hippocampal volume, right hippocampal volume and total hippocampal volume ($r=0.611, 0.561, 0.589, P<0.05$). IL-1 β was negatively correlated with left hippocampal volume and right hippocampal volume and total hippocampal volume ($r=-0.334, -0.301, -0.316, P<0.05$). **Conclusion** In AD patients, the volume of hippocampus are reduced and the concentration of some cytokines in peripheral blood are abnormal, which are closely related to the cognitive function of AD patients.

Key words: Alzheimer's disease; cytokines; hippocampus; cognitive dysfunction

阿尔茨海默病(AD)是老年人常见的脑退行性疾病。以多重认知功能缺陷和社会功能减退为主要临床症状^[1]。近年来,细胞因子(CK)神经生物学研究的迅速发展已引起了神经科学界的广泛关注,有关细

* 基金项目:江苏省苏州市产业技术创新专项(SYSD201742)。
作者简介:潘名志,男,副主任技师,主要从事精神、心理疾病的生理生化研究。△ 通信作者, E-mail: vipcctv-1@163.com。

胞因子在 AD 病的发生和发展中作用的研究表明, AD 患者脑内局灶性炎症病灶周围出现许多炎性细胞因子,与老年斑块(SPS)和神经纤维缠结(NFT)的发展有着密切的相关性^[2-3]。海马体与学习和记忆存在重要关联,并可调节认知功能。作为 AD 患者早期最先受累的结构之一,海马体结构和功能异常改变会导致 AD 患者出现认知与精神功能方面的障碍^[4]。本研究主要应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 AD 患者外周血细胞因子水平,应用磁共振成像(MRI)分析 AD 患者海马体形态结构,探讨其相关性,为 AD 的诊疗提供支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会 AD 诊断标准,选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在本院接受治疗的 32 例 AD 患者作为 AD 组。另选取同期无神经系统疾病、能完成磁共振成像(MRI)检查的 24 例非 AD 患者作为对照组。本研究经本院伦理委员会批准。入选患者及其家属均同意参与本研究,并签署知情同意书。两组研究对象性别、年龄及受教育程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较				
组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	受教育年限 ($\bar{x}\pm s$,年)
AD 组	32	15/17	74.8±6.9	10.3±2.7
对照组	24	12/12	73.6±5.9	10.5±2.8

1.2 方法

1.2.1 细胞因子测定 根据试剂盒样本采集分离要

求,收集两组受试对象血清于两个 1 mL 冻存管中,−70 ℃冰箱中储存待检。运用 ELISA 测定白细胞介素(IL)-1β、IL-2、IL-6、IL-10、干扰素-γ(IFN-γ)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。试剂盒购自博士德生物公司,仪器为 TECAN200 酶免分析仪。

1.2.2 海马体磁共振分析 采用西门子 MAGNETOM Skyra 3.0 T 磁共振扫描仪对海马体体积及形态进行分析。

1.2.3 评价指标 采用简易精神状态评价量表(MMSE)对两组患者精神状态进行评价。判定标准:最高得分为 30 分,27~30 分为正常,<27 分为存在认知功能障碍。AD 严重程度分级方法:轻度 21~<27 分,中度 10~20 分,重度≤9 分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计学软件进行数据处理及分析,计数资料以构成比表示,采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;两变量之间相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MMSE 评分比较 AD 组 MMSE 评分[(17.3±6.1)分]显著低于对照组[(28.2±2.6)分],差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 两组细胞因子水平比较 AD 组 IL-1β、IL-6、IFN-γ、GM-CSF 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组 IL-2、IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组海马体体积比较 AD 组左、右两侧海马体及总海马体体积均明显小于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

表 2 两组细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)							
组别	<i>n</i>	IL-1β	IL-2	IL-6	IL-10	IFN-γ	GM-CSF
AD 组	32	21.7±5.6*	4.3±1.8	10.6±2.8*	4.1±1.3	23.5±8.2*	24.7±9.9*
对照组	24	11.5±3.6	4.6±2.0	3.1±0.4	4.2±1.2	16.6±6.5	14.7±8.3

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

表 3 两组海马体体积比较($\bar{x}\pm s$,mm ³)				
组别	<i>n</i>	左侧海马体体积	右侧海马体体积	总海马体体积
AD 组	32	1 946.8±199.6*	1 995.6±216.5*	3 822.4±231.2*
对照组	24	2 586.6±182.1	2 603.7±201.3	5 189.9±221.5

注:与对照组比较,* $P<0.01$ 。

2.4 Pearson 相关性分析结果 AD 组 MMSE 评分与 IL-1β($r=-0.446$, $P<0.05$)、IFN-γ($r=-0.402$, $P<0.05$)呈显著负相关;与 IL-2、IL-6、IL-10、GM-CSF 无显著相关性($r=0.056\sim 0.153$, $P>0.05$);与左、右两侧海马体及总海马体体积均呈正相关($r=0.611$ 、 0.561 、 0.589 ,均 $P<0.05$)。IL-1β与左、右两侧海马体及总海马体体积呈负相关

($r=-0.334$ 、 -0.301 、 -0.316 ,均 $P<0.05$)。IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ、GM-CSF 与左、右两侧海马体及总海马体体积无显著相关性($r=0.046\sim 0.138$, $P>0.05$)。

3 讨论

细胞因子在 AD 的神经炎症中扮演着重要的角色^[5]。有临床研究显示,AD 患者颅脑内存在促炎细胞因子过量释放。促炎细胞因子的产生会导致小胶质细胞活化,活化的小胶质细胞可产生并释放神经毒性物质和多种炎症因子,激活核转录因子-κB(NF-κB)信号通路并破坏邻近的神经元,最终导致神经细胞变性和坏死,SPS 的形成,加速 AD 患者病情的发展^[6-8]。AD 患者脑内的炎性反应会刺激炎性因子的

释放,而外周血中的炎症因子也可改变血-脑屏障的通透性,促进炎症因子进入脑内^[9]。本研究发现,AD 患者的 IL-1 β 、IL-6、IFN- γ 和 GM-CSF 水平明显高于对照组,这与 AD 脑内神经炎症的病理变化一致。虽然改变的细胞因子对脑功能和 AD 相关的实际影响尚不清楚,但许多研究表明,这些炎症因子可能对 AD 中的淀粉样变、神经变性、学习和记忆有着潜在影响^[10]。通过评估 AD 患者的 MMSE 评分与 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 GM-CSF 之间的关系,结果表明,MMSE 评分与 IL-1 β 、IFN- γ 水平呈显著负相关,与 IL-2、IL-6、IL-10、GM-CSF 水平无显著相关性。

海马体是神经系统中重要的组织器官,具有记忆和空间定位功能。AD 早期大多以进行性记忆减退为主要临床特征。对于 AD 患者海马体结构形态,MRI 研究表明,海马体是 AD 最先和最主要的病变部位,也是改变最为特异的结构之一。AD 患者颅脑影像学上表现为左、右两侧海马体、内嗅区的体积存在不同程度的萎缩,并且海马体萎缩早于临床症状出现^[11-12]。DEN 等^[13]利用 MRI 观察随访 518 例患者 10 年的海马体体积的变化,结合 4 次重复的神经心理学测试发现,海马体体积缩小(HVA)可预测 AD 的发生。本研究通过两组间比较发现,AD 组左、右两侧海马体及总海马体体积均明显小于对照组,与既往国内外研究较为一致。通过对 AD 组 MMSE 评分与左、右两侧海马体及总海马体体积进行相关性分析,结果显示二者呈正相关。这也说明 HVA 与临床认知功能的降低是同步的^[14]。HVA 或内侧颞叶萎缩(MTA)作为 AD 临床病理学模式的支持性特征,已被中国老年保健协会阿尔茨海默病分会研究小组纳入到《适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架》里。MRI 冠状位 T1 加权像显示,HVA(测定值 $\leq 1.96 \text{ cm}^3$)可有效区分正常对照、遗忘型轻度认知损害和 AD,动态观察海马体体积的变化对 AD 发生预警和病情评估都具有重要的意义^[15]。

综上所述,AD 患者 MRI 影像学提示存在 HVA,血液学结果提示外周血部分细胞因子水平异常。因此,在 AD 临床诊疗中应及时观察相关指标的动态变化。

参考文献

- [1] SPERLING R A, AISEN P S, BECKETT L A, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging: Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [2] STAMOULI E C, POLITIS A M. Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry*, 2016, 27(4): 264-275.
- [3] AZAD F J, TALAEI A, RAFATPANAH H A, et al. Association between cytokine production and disease severity in Alzheimer's disease[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2014, 13(6): 433-439.
- [4] ARLT S, BUCHERT R, SPIES L, et al. Association between fully automated MRI-based volumetry of different brain regions and neuropsychological test performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 263(4): 335-344.
- [5] RUBIO-PEREZ J M, MORILLAS-RUIZ J M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines[J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 1-15.
- [6] SU C, ZHAO K R, XIA H P. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychogeriatrics*, 2019, 19(4): 300-309.
- [7] LAI K S, LIU C S, RAU A, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(10): 876-882.
- [8] HENEKA M T, BANION, TERWEL D, et al. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(8): 919-947.
- [9] MALAVOLTA M, BASSO A, PIACENZA F A, et al. Peripheral mononuclear cell rejuvenation for senescence surveillance in alzheimer disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(9): 1720-1726.
- [10] EIKELENBOOM P, VAN EXEL E, HOOZEMANS J J, et al. Neuroinflammation: an early event in both the history and pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(1/2/3): 38-41.
- [11] BLANKEN A E, HURTZ S, ZAROW C, et al. Associations between hippocampal morphometry and neuropathologic markers of Alzheimer's disease using 7 T MRI[J]. *Neuroimag Clin*, 2017, 15(4): 56-61.
- [12] DHIKAV V, DURAI SWAMY S, ANAND K S. Correlation between hippocampal volumes and medial temporal lobe atrophy in patients with Alzheimer's disease[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(1): 29-35.
- [13] DEN H T, VANDER L F, KOUDESTAAL P J, et al. A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline[J]. *Brain*, 2010, 133(4): 1163-1172.
- [14] JACK J, BARKHOF F, BERNSTEIN M A, et al. Steps to standardization and validation of hippocampal volumetry as a biomarker in clinical trials and diagnostic criterion for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dementia*, 2011, 7(4): 474-485.
- [15] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2): 91-101.