

帕金森病患者血清炎症因子水平及其临床意义*

王叶冉, 刘雨辉, 梁春荣, 姚秀卿, 王延江[△]

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨帕金森病(PD)患者血清中主要炎症因子 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和干扰素 γ (IFN- γ)水平的变化及其与病程、疾病严重程度的相关性。方法 采集 56 例 PD 患者及 120 例健康者(对照组)的血液样本,采用 ELISA 检测血清中的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 的水平。结果 PD 患者血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平显著高于对照组($P < 0.01$),血清 IFN- γ 水平差异无统计学意义($P = 0.86$)。PD 患者血清炎症因子水平与病程、Hoen & Yahr 分期、Schwab & England 日常活动分级评分均无相关性($P > 0.05$)。结论 炎症参与了 PD 的病理过程,血清炎症因子与病程和疾病严重程度均无相关性。

关键词:帕金森病;白细胞介素 1 β ;白细胞介素 6;肿瘤坏死因子 α ;干扰素 II 型

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.15.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)15-1848-03

Serum levels of inflammatory cytokines in Parkinson's disease and their clinical significance*

Wang Yeran, Liu Yuhui, Liang Chunrong, Yao Xiuqing, Wang Yanjiang[△]

(Department of Neurology and Centre for Clinical Neuroscience, Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To compare the serum levels of interleukin(IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha(TNF- α) and interferon gamma(IFN- γ) in patients with Parkinson's disease(PD) and healthy controls. To analyze the correlations of serum inflammatory factors with disease duration and severity. Methods Peripheral blood samples were collected from 56 PD patients and 120 healthy controls. Serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α and IFN- γ were measured using highly sensitive enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) kits. Results Serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α were significantly higher in PD patients than in healthy controls (all $P < 0.01$), serum levels of IFN- γ were not significantly different between PD patients and healthy controls ($P = 0.86$). Serum levels of these inflammatory cytokines were not significantly correlated with the disease, duration, Hoen & Yahr, Schwab & England scores ($P > 0.05$). Conclusion Our results indicate that serum inflammatory factors are altered in PD patients. However, serum inflammatory factors were not correlated with disease duration and severity.

Key words: Parkinson disease; interleukin-1 β ; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha; interferon type II

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,发病率高,中国目前有 PD 患者 170 万人,是影响老年人群健康的重要疾病。PD 以中脑黑质致密部多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性坏死及路易小体形成为主要病理改变^[1]。近年来发现,PD 患者脑脊液和黑质纹状体系统中炎症因子水平升高^[2]。这些因子包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1、IL-2、IL-4 和 IL-6 等^[3]。研究表明,抗感染治疗可对 DA 神经元变性起到缓解作用,但对于炎症在 PD 发生、发展中的作用,以及炎症因子与病情的相关性,需进一步探讨。为此,本研究通过检测比较 PD 患者和健康人群血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及干扰素 γ (IFN- γ)的水平差异,探讨血清炎症因子与 PD 病情的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1~3 月于本院神经内科住院的 PD 患者 56 例(PD 组),其中,男 21 例,女 35 例,年龄(69.43 \pm 7.36)岁,病程(3 \pm 3)年,Hoen & Yahr 分期为(2.00 \pm 1.50),Schwab & England 日常活动分级评分 80.00% \pm 22.50%。收集同期于本院健康查体的年龄和性别匹配的健康者 120 例(对

照组),其中,男 59 例,女 61 例,平均年龄(69.49 \pm 9.33)岁。PD 的诊断严格按照英国 PD 协会脑库临床诊断标准,健康人群的判断按 1982 年中华老年医学会建议的健康人标准。排除标准:自身免疫性疾病者;近期有感染史者严重心、肺、肝、肾疾病及肿瘤患者;长期服用激素及非甾体类抗炎药者。两组之间年龄、性别、教育年限、高血脂、高血压、糖尿病患病率差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床评估与血液采集 收集所有研究对象年龄、性别、文化程度,是否患有高血压病、糖尿病、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)血症、冠心病、自身免疫性疾病,是否长期服用激素及非甾体类抗炎药等信息。对 PD 患者进行 Hoen & Yahr(修正)分期量表评分及 Schwab & England 日常活动分级评分。所有 PD 患者行颅脑 CT 或 MRI 影像学检查。采集调查对象空腹静脉血 5 mL,4 $^{\circ}$ C 800 \times g 离心 10 min 取血清,按照每只 200 μ L 分装于 600 μ L 的 EP 管中,置于-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱保存备用。

1.2.2 血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 测定 采用 ELISA

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270423,81200988,81271411);重庆市杰出青年科学基金资助项目(CSTC 2010BA5004)。作者简介:王叶冉(1988-),在读硕士,主要从事老年痴呆发病机制的研究。 [△] 通讯作者, Tel:15023653506; E-mail:yanjiang_wang@tmmu.edu.cn。

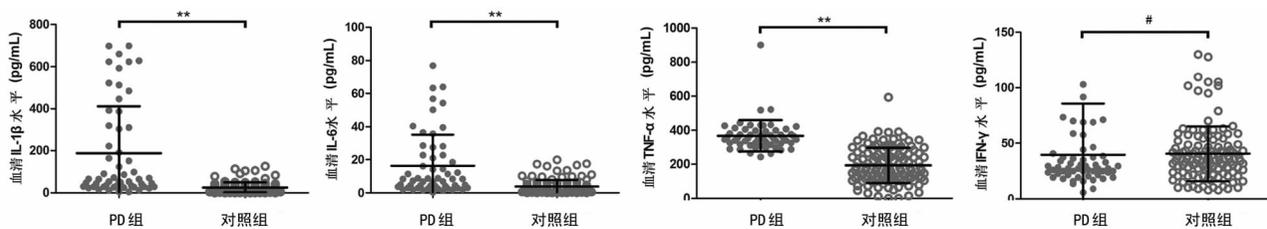
测定 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ ，检测试剂盒购于北京四正柏科技有限公司，按照试剂盒说明书进行操作。采用酶标仪 (BioTek, USA)，在 450 nm 读取吸光度，依据标准曲线将吸光度转换成 pg/mL。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，偏态分布数据采用中位数 \pm 四分位数间距表示，对于正态分布且方差齐性的资料，组间差异采用两样本均数比较 t 检验，对于不满足正态分布且方差齐性的资料，组间差异采用非参数检验的 Wilcoxon 秩和检验。性别、共患病比较分析采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 非参

数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PD 组和对照组的血清炎症因子比较 PD 组与对照组 IL-1 β [288.15 \pm 64.95] pg/mL vs. (20.96 \pm 20.40) pg/mL]、IL-6 [(19.45 \pm 8.40) pg/mL vs. (2.32 \pm 3.40) pg/mL]、TNF- α [(353.17 \pm 80.55) pg/mL vs. (179.30 \pm 148.00) pg/mL] 比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。PD 组与对照组血清 IFN- γ [(27.17 \pm 16.39) pg/mL vs. (36.22 \pm 24.03) pg/mL] 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见图 1。



*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, #: $P > 0.05$, 与对照组比较。

图 1 PD 患者与对照组血清 4 种炎症因子比较

2.2 PD 组血清炎症因子和病程的相关性 PD 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平与病程长短 Spearman 相关系数分别为 -0.067、-0.015、0.097、-0.059，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 PD 组血清炎症因子和 PD 严重程度的相关性 PD 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平与 Hoen & Yahr 分期的 Spearman 相关系数分别为 0.21、0.14、0.16、0.08，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。PD 组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平与 Schwab & England 日常活动分级评分的 Spearman 相关系数分别为 -0.08、-0.07、-0.05、-0.01，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨 论

本研究发现，炎症因子水平在 PD 患者体内升高，但与病程长短及疾病严重程度无显著相关性。许继平等^[4]发现，PD 患者血清炎症因子与病程具有相关性，与笔者的结论相悖，分析这种差异的原因可能是此两项研究样本量均较小。自从 1988 年发现 PD 脑内黑质致密部激活的小胶质细胞及 T 淋巴细胞增加以来，大量研究提示神经系统炎症可能在 PD 病理过程中发挥重要性。在一种已知的小胶质细胞激活剂 (LPS) 诱导的多巴胺能神经元凋亡的 PD 模型中小鼠脑内，IL-1 β 和 TNF- α 明显增加^[5]；在一种多巴胺能神经毒素 (MPTP) PD 模型中，缺乏 TNF- α 受体的小鼠可以抵抗 MPTP 的神经毒性作用^[6]；灵长类动物 PD 模型中存在大量的激活的小胶质细胞；PD 患者脑内及脑脊液中炎症因子增加^[7-8]；并且有研究发现在 PD 患者的黑质存在表达炎症因子的胶质细胞。这些研究结果提示，炎症反应参与了 PD 的发生。

炎症因子可以通过不同的机制引起多巴胺能神经元的凋亡。炎症因子可以激活小胶质细胞，并扩大小胶质细胞诱导的多巴胺能神经细胞的损伤；炎症因子也可直接与多巴胺能神经元上的受体结合 (如 TNF- α 受体) 结合，促进细胞凋亡^[9]。Block 等^[10]提出在 PD 病理过程中存在这样一个恶性循环：炎症反应引起多巴胺能神经元的凋亡，多巴胺能神经元的受损从

而导致更进一步的炎症反应。这与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者体内的炎症反应相似，系统性炎症能够促进 AD 的病理进程，同时衰老坏死的神经元也诱导了中枢神经系统内的局部炎症反应。因此，炎症可能是中枢神经系统疾病中的共同病理机制。笔者推测，由于炎症反应的恶性循环，可能 PD 患者体内的炎症因子水平会随着疾病进展越来越高。而本研究分析发现，炎症因子水平与 PD 患者的病程长短却无明显相关性，提示 PD 患者脑内的炎症反应程度不随病情进展而加重。

本研究发现，PD 组血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平显著高于对照组，而 IFN- γ 在患者和对照组之间差异无统计学意义。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 均为促炎型细胞因子，可以引起并促进炎症反应，引起神经元凋亡。PD 患者黑质中表达 IL-1 β 、TNF- α 及 IFN- γ 的胶质细胞数量显著增加；最近的研究表明，IL-1 β 、TNF- α 持续高水平的表达是他们在中脑黑质中发挥病理作用的关键^[11]。当前缺乏对 PD 患者血液 IFN- γ 变化的研究，在本研究中 PD 组和健康对照组血液 IFN- γ 差异无统计学意义，需要更大样本量的临床病例来验证，并需进一步探讨 PD 患者脑内与血清中 IFN- γ 水平是否一致。

有报道指出，脑内增高的炎症因子可以通过血脑屏障 (BBB) 进入血循环，从而引起血清炎症因子的升高^[12]。因此，患者血清炎症因子的水平可以间接反映脑内炎症反应的程度，这就为临床诊断及治疗提供了依据。另一方面，研究表明系统感染和炎症参与了中枢神经退行性疾病的发生、发展，比如肺炎后 AD 患者的认知功能减退的情况加重^[13]，系统感染可增加 PD 的发病风险^[14]，机制在于系统炎症反应的信号因子可诱发中枢神经系统的炎症反应^[15]。另外，老年人体内存在普遍的慢性炎症反应，即炎症衰老。在本研究人群中，PD 组血清中炎症水平增高，也提示了 PD 组炎症衰老程度较健康对照组严重。炎症衰老在 AD 的发生中具有重要的作用。PD 是类似于 AD 的常见中枢神经退行性疾病，是否慢性炎症同样促进了 PD 的发生、发展，值得进一步的研究。

参考文献:

- [1] Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Ransom Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2055-2066.
- [2] Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease; its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 510-518.
- [3] 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, 23(8): 952-958.
- [4] 许继平. 帕金森病患者血清细胞炎性因子水平的变化与其相关因素研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(2): 266-270.
- [5] Gayle DA, Ling Z, Tong C, et al. Lipopolysaccharide(LPS)-induced dopamine cell loss in culture; roles of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and nitric oxide [J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2002, 133(1): 27-35.
- [6] Sriram K, Matheson JM, Benkovic SA, et al. Mice deficient in TNF receptors are protected against dopaminergic neurotoxicity; implications for Parkinson's disease [J]. *FASEB*, 2002, 16(11): 1474-1476.
- [7] Nagatsu T, Mogi ML. Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2000, 60(2): 277-290.
- [8] Brodacki B, Staszewski J, Toczywska B, et al. Serum interleukin(IL-2, IL-10, IL-6, IL-4), TNF α , and INF γ concentrations are elevated in patients with atypical and idiopathic parkinsonism [J]. *Neuroscience Letters*, 2008, 441(2): 158-162.
- [9] Hirsch EC, Hunot S. Nitric oxide, glial cells and neuronal degeneration in parkinsonism [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, 21(5): 163-165.
- [10] Block ML, Hong JS. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt5): 1127-1132.
- [11] Leal MC, Casabona JC, Puntel M, et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha; reliable targets for protective therapies in Parkinson's disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7(1): 53-58.
- [12] Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system; effects on cognitive processes [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2002, 10(6): 319-327.
- [13] Cunningham C, Wilcockson DC, Champion S, et al. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(40): 9275-9284.
- [14] Ling ZD, Chang Q, Lipton JW, et al. Combined toxicity of prenatal bacterial endotoxin exposure and postnatal 6-hydroxydopamine in the adult rat midbrain [J]. *Neuroscience*, 2004, 124(3): 619-628.
- [15] Cunningham C, Champion S, Lunn K, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(4): 304-312.
- (收稿日期: 2013-10-15 修回日期: 2013-12-24)
- (上接第 1847 页)
- 救医学, 2012, 24(2): 128-128.
- [4] 高劲谋, 高云瀚, 赵山弘, 等. 创伤性膈肌破裂的诊断与治疗 [J]. *中华创伤杂志*, 2008, 24(5): 369-371.
- [5] Beattie R, Booth K, Gilliland H, et al. Penetrating chest trauma; radiological appearances [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(5): 899-899.
- [6] 刘朝普, 张连阳, 王如文, 等. 肺挫伤的救治经验 [J]. *创伤外科杂志*, 2009, 11(2): 137-139.
- [7] 张连阳. 创伤救治损害控制中应避免的错误 [J]. *创伤外科杂志*, 2011, 13(2): 100-102.
- [8] 高劲谋. 创伤急救的几个重要问题 [J]. *创伤外科杂志*, 2013, 15(1): 1-4.
- [9] Van Waes OJ, Van Riet PA, Van Lieshout EM, et al. Immediate thoracotomy for penetrating injuries; ten years' experience at a Dutch level I trauma center [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2012, 38(5): 543-551.
- [10] Tan BK, Pothiwala S, Ong ME. Emergency thoracotomy; a review of its role in severe chest trauma [J]. *Minerva Chirurgica*, 2013, 68(3): 241-250.
- [11] 赵兴吉, 都定元. 严重胸部创伤早期救治的几个重要问题 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(6): 565-566.
- [12] 王如文, 谭群友. 胸部创伤的电视胸腔镜手术 [J]. *创伤外科杂志*, 2007, 9(3): 193-195.
- [13] Goodman M, Lewis J, Guitron J, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery for acute thoracic trauma [J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2013, 6(2): 106-109.
- [14] Rodolfo Valentin B, Bernardo Alfonso B, Sergio G. Thoracoscopy and massive hemothorax in hemodynamically stable patients [J]. *J Trauma Treat*, 2013, 2(161): 2167-1222.
- [15] Pons F, Gonzalez F, Arigon JP. Video-assisted thoracic surgery in penetrating chest trauma [M]. *Penetrating Trauma*; Springer Berlin Heidelberg, 2012: 135-141.
- (收稿日期: 2013-12-08 修回日期: 2014-03-06)