

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.027

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200109.1629.002.html\(2020-01-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200109.1629.002.html(2020-01-09))

## 白细胞介素在血管性痴呆并糖耐量减低患者中的应用分析

李薇薇, 谢渭根

(浙江省绍兴市第七人民医院老年精神科 312000)

**[摘要]** **目的** 探讨白细胞介素(IL)-2、IL-6、IL-17及IL-18在血管性痴呆(VD)合并糖耐量减低(IGT)患者中的应用。**方法** 选取该院收治的VD患者80例,根据患者糖耐量水平分为VD+IGT组( $n=41$ )和VD+糖耐量正常(NGT)组( $n=39$ ),另选择同期来该院健康体检者50例作为对照组;观察比较3组对象餐后2h血糖(2hPG)和血清IL-2、IL-6、IL-17及IL-18水平,并对所有VD患者行简易精神状态量表(MMSE)和日常生活活动能力量表(ADL)评分。**结果** VD+IGT组患者2hPG为( $8.96\pm 1.02$ )mmol/L,明显高于VD+GTN组[( $6.65\pm 0.83$ )mmol/L]和对照组[( $6.59\pm 0.78$ )mmol/L],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );VD+IGT组患者血清IL-2、IL-6、IL-17及IL-18水平明显高于对照组和VD+NGT组( $P<0.05$ ),且VD+NGT组患者血清IL-2、IL-6、IL-17及IL-18水平明显高于对照组( $P<0.05$ );VD+NGT组患者MMSE和ADL评分明显优于VD+IGT组,两组患者MMSE、ADL评分比较差异有统计学意义[( $22.67\pm 2.58$ )分 vs. ( $19.97\pm 1.64$ )分、( $58.34\pm 12.29$ )分 vs. ( $47.54\pm 10.15$ )分,  $P<0.05$ ]。**结论** 血清IL-2、IL-6、IL-17及IL-18水平可能参与了VD的发生和发展,IGT的脑血管疾病患者易引发VD且痴呆症状较为严重。

**[关键词]** 痴呆,血管性;白细胞介素;糖耐量减低**[中图分类号]** R749**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1492-04

## Application analysis of interleukins in patients with vascular dementia complicating impaired glucose tolerance

LI Weiwei, XIE Weigen

(Department of Geriatric Psychiatry, Shaoxing Municipal Seventh People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the application analysis of interleukin (IL)-2, IL-6, IL-17 and IL-18 levels in the patients with vascular dementia (VD) complicating impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** Eighty VD patients admitted and treated in this hospital were selected and divided into the VD+IGT group ( $n=41$ ) and VD+ normal glucose tolerance (NGT) group ( $n=39$ ) according to their glucose tolerance levels. Contemporaneous 50 subjects undergoing the healthy physical examination in this hospital served as the control group; the results of 2 h postprandial blood glucose (2hPG) and serum IL-2, IL-6, IL-17, and IL-18 levels were observed and compared among the three groups. The mini-mental state examination (MMSE) and the activity of daily living (ADL) were scored in all VD patients. **Results** The 2hPG level in the VD+IGT group was ( $8.96\pm 1.02$ ) mmol/L, which was significantly higher than ( $6.65\pm 0.83$ ) mmol/L in the VD+GTN group and ( $6.59\pm 0.78$ ) mmol/L in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ); the serum levels of IL-2, IL-6, IL-17 and IL-18 in the VD + IGT group were significantly higher than those in the control group and the VD + NGT group ( $P<0.05$ ), moreover the serum levels of IL-2, IL-6, IL-17 and IL-18 in the VD + NGT group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ); the MMSE and ADL scores in the VD+NGT group were significantly better than those in the VD+IGT group, and the differences between these two groups were statistically significant [( $22.67\pm 2.58$ ) points vs. ( $19.97\pm 1.64$ ) points and ( $58.34\pm 12.29$ ) points vs. ( $47.54\pm 10.15$ ) points,  $P<0.05$ ]. **Conclusion** The levels of serum IL-2, IL-6, IL-17 and IL-18 may be involved in the occurrence and development of VD. The IGT patients with cerebrovascular disease are prone to cause VD, moreover the symptoms of dementia are more serious.

**[Key words]** dementia, vascular; interleukin; impaired glucose tolerance

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由缺血性卒中、出血性卒中等脑区低灌注的脑血管疾病所造成的认知功能和认知行为障碍综合征,我国 VD 每年发病率为 5~9/1 000 人<sup>[1]</sup>。目前 VD 在临床中主要分为多梗死性痴呆(multi-infarct dementia, MID)、关键部位梗死性痴呆(strategic infarct dementia, SID)、出血性痴呆及分水岭梗死性痴呆等。研究发现,经脑 MRI 检查显示 VD 患者病灶区出现明显脑萎缩<sup>[2-3]</sup>。临床治疗多使用阿司匹林进行改善脑循环,且控制收缩压在 135~150 mm Hg 可有效改善 VD 患者的认知功能状态<sup>[4-6]</sup>。2 型糖尿病是引发 VD 的主要因素,合理降糖可有效预防 VD 的发生。白细胞介素(interleukin, IL)在临床中属于有效的活性炎症因子,且 VD 患者发病后 IL 各炎症因子均较健康者发生变化<sup>[7-8]</sup>。作者选择本院收治的 80 例 VD 患者,分析其临床资料,观察 IL 在 VD 发病治疗前的水平变化,以期为临床提供有利参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月经本院确诊并接受治疗的 VD 患者 80 例,其中男 48 例,女 32 例;年龄 41~69 岁,平均(58.35±2.10)岁。纳入标准:经神经心理学检查显示有明显痴呆,且认知功能明显减退;脑血管疾病;因脑血管疾病引发的 VD。排出标准:VD 合并恶性肿瘤或其他并发症者;感染性、自身免疫性疾病等。该研究通过本院伦理委员会审批(批号:201804012),患者及家属均签署知情同意书,依据患者糖耐量水平将 80 例 VD 患者分为 VD 合并糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)组(VD+IGT 组, n=41)和 VD 糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)组(VD+NGT 组, n=39),另选择同期本院健康体检者 50 例作为对照组;3 组对象性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压、BMI、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

表 1 3 组对象一般资料比较

指标	对照组 (n=50)	VD+NGT 组 (n=39)	VD+IGT 组 (n=41)
性别(男/女, n)	26/24	21/18	22/19
吸烟[n(%)]	13(26.00)	14(35.89)	12(29.26)
饮酒[n(%)]	15(30.00)	16(41.02)	18(43.90)
高血压[n(%)]	22(44.00)	9(23.07)	11(26.82)
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	58.30±2.10	58.20±2.10	58.50±2.10
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	128.63±55.20	127.32±56.58	129.66±57.22
FPG( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	5.52±0.32	5.55±0.28	5.72±0.33
2 hPG( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)	6.58±0.76	6.68±0.88	8.90±1.03
BMI( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.80±2.05	24.96±1.85	25.06±1.93

### 1.2 方法

抽取 3 组对象清晨空腹肘静脉血和餐后 2 h 肘静脉血检测 FPG 和 2 hPG 水平;同时抽取空腹静脉血 4 mL 后进行离心,离心结束将血清置入试管中放入 -20 °C 冰箱保存,采用双抗体夹心 ELISA 分别检测血清 IL-2、IL-6、IL-17 及 IL-18 水平,操作步骤严格按照说明书进行。采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)和日常生活活动能力量表(activity of daily living scale, ADL)评分测定 VD 患者智能状态及日常生活能力。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组对象 IL-2、IL-6、IL-17 及 IL-18 水平比较

VD+IGT 组和 VD+NGT 组患者血清 IL-2、IL-6、IL-17 及 IL-18 水平均明显高于对照组(*P*<0.05),且 VD+IGT 组患者血清 IL-2、IL-6、IL-17 及 IL-18 水平明显均高于 VD+NGT 组(*P*<0.05),见表 2。

表 2 3 组对象 IL-2、IL-6 等水平比较( $\bar{x}\pm s$ , μg/L)

指标	对照组 (n=50)	VD+NGT 组 (n=39)	VD+IGT 组 (n=41)
IL-2	68.16±27.33	106.68±29.24 <sup>a</sup>	124.37±31.51 <sup>ab</sup>
IL-6	11.83±3.24	16.26±2.92 <sup>a</sup>	22.51±3.17 <sup>ab</sup>
IL-17	12.13±3.18	19.57±4.05 <sup>a</sup>	34.86±6.48 <sup>ab</sup>
IL-18	72.83±13.24	116.26±12.92 <sup>a</sup>	122.51±23.17 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与对照组比较;<sup>b</sup>:*P*<0.05,与 VD+NGT 组比较。

### 2.2 两组 VD 患者 MMSE 和 ADL 评分比较

VD+NGT 组 MMSE 和 ALD 评分明显优于 VD+IGT 组,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组 VD 患者 MMSE 和 ADL 评分比较( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	n	MMSE 评分	ADL 评分
VD+NGT 组	39	22.67±2.58	58.34±12.29
VD+IGT 组	41	19.97±1.64 <sup>a</sup>	47.54±10.15 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:*P*<0.05,与 VD+NGT 组比较。

## 3 讨论

IL-2 由 T 细胞分泌在免疫监视中处于重要位置,能够对肿瘤杀伤细胞进行有效的诱导和扩增<sup>[9-12]</sup>。IL-6 也是一种细胞因子,主要对机体的免疫功能进行调节并参与相关炎症反应,在手术创伤及外界感染后介导炎症反应的发生<sup>[13-16]</sup>,有研究指出,IL-6 在受到较大创伤及手术操作后一段时间内达到最大值,且其升高程度与刺激程度成正比<sup>[17-18]</sup>。IL-2 主要通过细

胞膜 IL-2 受体(IL-2R)介导,当 IL-2R 脱落形成可溶性受体(sIL-2R)时还可与 IL-2 相结合,因此 IL-2 水平升高可与免疫细胞 IL-2R 竞争结合 IL-2,对 T 细胞作用明显降低,可抑制 T 细胞增殖,从而影响细胞免疫功能<sup>[19-20]</sup>。

IL-6 能够诱发免疫球蛋白分泌,是诊断炎症的重要敏感指标,伴有炎症的患者 IL-6 水平较高,且 IL-6 是 C 反应蛋白的主要刺激因子,IL-6 水平的升高也提示了炎性反应的发生<sup>[21-22]</sup>。IL-6 具有多重免疫调节功能,在患者细菌感染后 2~3 h 达到峰值,IL-6 诱导机体生成血小板源生长因子,促进血管平滑肌增殖等,造成血管内皮细胞坏死,从而导致动脉粥样斑块发生<sup>[23]</sup>。IL-17 属于 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞,此指标可与机体细胞共存并结合发挥临床生物反应,导致 IL-17 水平明显升高。IL-17 可直接诱导基质细胞从而产生肿瘤坏死因子(TNF)、IL-6 及单核细胞趋化蛋白-2(MCP-2)等,导致炎性细胞浸润<sup>[24-25]</sup>。IL-18 具备调节免疫细胞的功能,属于多效促炎因子,IL-18 可通过基质金属蛋白酶(MMP)-9 等方式引发冠状动脉平滑肌细胞迁移,诱导内皮细胞凋亡等,从而导致粥样硬化的加速形成。IL-2、IL-6、IL-17 及 IL-18 在神经系统中对患者生理功能调节可直接产生影响,同时各指标还存在相互协同的作用<sup>[26]</sup>。

VD 是脑血管疾病引起的后天性获得性智能障碍综合征,脑血管疾病的危险因素参与了其发病机制,且导致脑血管发病的影响因素也是引发 VD 发生的主要原因。有研究显示,脑缺血损伤中 T 细胞与脑缺血后细胞因子均有参与,且免疫反应与炎性反应是导致脑缺血后继发性损伤的主要因素<sup>[27]</sup>。研究发现 VD 的病理和生理变化中均检测出 IL-2、IL-6、IL-17、IL-18 的参与,且上述指标经检测明显高于健康人群<sup>[28]</sup>。IGT 在临床中属于葡萄糖不耐受类型,表示机体葡萄糖调节出现损伤,是引发糖尿病的重要影响因素。本研究发现,VD+IGT 组和 VD+NGT 组 IL-2、IL-6、IL-17、IL-18 水平明显较对照组升高,且 VD+IGT 组上述指标明显高于 VD+NGT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 IL-2、IL-6、IL-17、IL-18 指标直接参与了 VD 的发生与发展。IL 对胰岛素具有明显诱导作用,因胰岛素受到刺激后增加了分泌量,同时对胰岛素受体敏感造成影响。存在于大脑皮质下颌海马中的胰岛素和胰岛素受体与患者脑认知功能存在正相关性,且胰岛素受体敏感性下降时会造成患者认知功能损伤加重。本研究显示,VD+IGT 组 ADL 和 MMSE 评分均明显高于 VD+NGT 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 VD 合并 IGT 患者机体内 IL 介导的炎性反应较重,且胰岛素受体敏感性下降明显,导致脑血管损伤加重。研究发现,IGT 可导致脂蛋白代谢紊乱引发动脉粥样硬化,是血管性疾病的主要危险因素,且 IGT 的主要危险为餐后患者

血糖明显升高时,葡萄糖经由葡萄糖转运进入内皮细胞,细胞内高血糖导致线粒体内产生过多过氧化物,超出细胞的抗氧化能力,从而造成了氧化应激反应的发生,激活与动脉粥样硬化相关的病理和生理机制,促进动脉粥样硬化的发生,这一过程中作为炎性因子 IL 发挥了重要作用。

综上所述,IL 可用于 VD 早期发病的判断依据,且目前临床治疗 VD 尚未有明确方案。发现并控制 VD 的发生,提前预防可有效提高患者临床预后,降低 VD 的发生率。

## 参考文献

- [1] 熊涛,聂德云,李强. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 在糖耐量减低并血管性痴呆患者发病中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(6): 1505-1506.
- [2] 邓伟华,邓彦,叶峰,等. 血管性痴呆患者外周白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-8(IL-8)及干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的表达特征及临床意义[J]. 吉林医学, 2018, 39(7): 63-65.
- [3] MARENHOLZ I, GROSCHE S, KALB B, et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1056-1058.
- [4] 沈平雁,贾晓媛,王朝晖,等. 他克莫司治疗原发性 IgA 肾病伴轻中度肾功能损伤的随机对照临床研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(12): 885-890.
- [5] 吴广宇,陈学波,蒋晓立,等. 他克莫司联合小剂量泼尼松龙治疗 IgA 肾病的临床研究[J]. 中国基层医药, 2015, 32(23): 3619-3622.
- [6] 郑设锋,宋瑞芳,赵章健,等. 他克莫司联合激素治疗对 IgA 肾病伴黏膜感染患者血清 VEGF 和 ET-1 水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 36(27): 5557.
- [7] COUDERC E, MOREL F, LEVILLAIN P, et al. Interleukin-17A-induced production of acute serum amyloid A by keratinocytes contributes to psoriasis pathogenesis[J]. PLoS One, 2018, 12(7): e0181486.
- [8] KIM J C, JUNG Y S, LEE H Y, et al. Serum amyloid A inhibits dendritic cell differentiation by suppressing GM-CSF receptor expression and signaling[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(8): e369.
- [9] OWCZARCZYK-SACZONEK A, PLACEK W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(3): 236-239.
- [10] FUJIWARA S, NAGAI H, ONIKI S, et al. Inter-

- leukin (IL)-17 versus IL-27; Opposite effects on tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated chemokine production in human keratinocytes[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 21(1):70-72.
- [11] SAUNTE D M, MROWIETZ U, PUIG L, et al. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(1):47-62.
- [12] 孙赫楠, 朱曼迪, 张威. 温通针法联合丹红注射液对血管性痴呆患者血清白细胞介素-18, 干扰素- $\gamma$  的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(5):128-131.
- [13] CHANG X, HOU X, PAN J, et al. Investigating the pathogenic role of PADI4 in oesophageal cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(6):769-781.
- [14] AJETI V, NADIARNYKH O, PONIK S M, et al. Structural changes in mixed Col I/Col V collagen gels probed by SHG microscopy: implications for probing stromal alterations in human breast cancer[J]. *Biomed Opt Express*, 2011, 2(8):2307-2316.
- [15] 王凌星, 黄红红, 易继铭. 普罗布考辅治对血管性痴呆患者血清炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. *白求恩医学杂志*, 2017, 15(4):480-481.
- [16] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Int J Molr Sci*, 2017, 18(10):2034-2037.
- [17] VIVIAN A, ROLF M, RALPH L, et al. The Chemokine Receptor CXCR6 Evokes Reverse Signaling via the Transmembrane Chemokine CXCL16[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):1468-1470.
- [18] 乔晓鸣, 任世存. 血管性痴呆模型大鼠接受沙棘总黄酮后血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  及白细胞介素  $1\beta$  的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(36):5819-5824.
- [19] KARAA A, RAHMAN S, LOMBÉS A, et al. Common data elements for clinical research in mitochondrial disease: a National Institute for Neurological Disorders and Stroke project[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(3):403-414.
- [20] JOO J Y, CHA G S, CHUNG J, et al. Peptide 19 of *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein is a potent inducer of low-density lipoprotein oxidation[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(2):e58-64.
- [21] SINGH K, CHANDER R, KAPOOR N K. Gugulsterone, a potent hypolipidaemic, prevents oxidation of low density lipoprotein[J]. *Phytother Resh*, 2015, 11(4):291-294.
- [22] TUPE R S, KEMSE N G, KHAIRE A A, et al. Attenuation of glycation-induced multiple protein modifications by Indian antidiabetic plant extracts[J]. *Pharmaceutical Biol*, 2016, 55(1):1-8.
- [23] PARK C H, XU F H, ROH S S, et al. Astaxanthin and corni fructus protect against diabetes-induced oxidative stress, inflammation, and advanced glycation end product in livers of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Med Food*, 2015, 18(3):337-344.
- [24] ALDAHMAH B A, EL-NAGAR D M, IBRAHIM K E. Attenuation of hepatotoxicity and oxidative stress in diabetes STZ-induced type 1 by biotin in Swiss albino mice[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2016, 23(2):311-317.
- [25] FIROZ A M, SAFHI M M, TARIQUE A, et al. Therapeutic potential of Vanillylacetone against CCl<sub>4</sub> induced hepatotoxicity by suppressing the serum marker, oxidative stress, inflammatory cytokines and apoptosis in Swiss albino mice[J]. *Exp Mol Pathol*, 2018, 105(1):81-88.
- [26] 李凝香, 雷新锋, 边亚礼, 等. 丁苯酞软胶囊联合舒血宁注射液治疗血管性痴呆的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(15):1762-1764.
- [27] 叶林峰, 陆国云, 侯俊霞, 等. 非痴呆性血管性认知功能障碍脑梗死患者进展为血管性痴呆的危险因素分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(1):45-47.
- [28] 曾庆范, 卢红. 急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与 IL-6 及 CRP 的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7):17-19.