

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.10.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200318.1253.008.html\(2020-03-20\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200318.1253.008.html(2020-03-20))

阿尔茨海默病患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与认知功能的相关性分析*

吴金隆¹,林张良²,杨 堃¹,李优锋¹,柳侠平¹

(1.浙江省温州市中医院 325000;2.浙江中医药大学第二临床医学院,杭州 310051)

[摘要] **目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)患者血清 8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)、锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)水平与认知功能的关系。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2018 年 10 月温州市中医院收治的 86 例认知功能障碍患者,其中 48 例为血管性痴呆,38 例为 AD,另选取同期认知功能正常者 39 例作为对照组。收集所有研究对象一般资料及疾病信息,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和临床痴呆评定量表(CDR)评估受试者认知功能。通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测所有研究对象血清 8-OHdG、MnSOD 水平,并比较血清 8-OHdG、Mn-SOD 水平在 3 组间差异,通过偏相关分析法分析血管性痴呆组及 AD 组患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与 MoCA 评分、CDR 评分的相关性。**结果** 与对照组相比,AD 组受教育年限、高血压发生比例显著升高($P < 0.05$);与对照组、血管性痴呆组相比,AD 组患者血清 8-OHdG 水平显著升高($P < 0.05$),MnSOD 水平显著降低($P < 0.05$);与血管性痴呆组相比,AD 组患者 MoCA 评分显著降低($P < 0.05$),CDR 评分显著升高($P < 0.05$);AD 患者血清 8-OHdG 水平与患者 MoCA 评分呈正相关($r = 0.573, P < 0.05$),与 CDR 评分呈负相关($r = -0.603, P < 0.05$),血清 MnSOD 水平与患者 MoCA 评分呈负相关($r = -0.639, P < 0.05$),与 CDR 评分呈正相关($r = 0.657, P < 0.05$)。**结论** AD 患者血清 8-OHdG 水平降低、MnSOD 水平的升高与患者认知功能障碍相关。

[关键词] 阿尔茨海默病;8-羟基脱氧鸟苷酸;锰超氧化物歧化酶;认知功能**[中图分类号]** R749.16 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)10-1639-04

Analysis on correlations between serum 8-OHdG, MnSOD and cognitive function in patients with Alzheimer's disease*

WU Jinlong¹, LIN Zhangliang², YANG Kun¹, LI Youfeng¹, LIU Xiaping¹

(1. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou, Zhejiang 325000, China;

2. the Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310051, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationships between the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), manganese superoxide dismutase (MnSOD) and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 86 patients with cognitive impairment in Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2017 to October 2018 were selected, including 48 patients with vascular dementia and 38 patients with AD. And 39 patients with normal cognitive function in the same period were selected as the control group. The general data and disease information of all subjects were collected, and the cognitive function of subjects was assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and clinical dementia rating (CDR). The levels of serum 8-OHdG and MnSOD were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the levels of serum 8-OHdG and MnSOD were compared among the three groups. The correlations among 8-OHdG, MnSOD and MoCA, CDR were analyzed by partial correlation analysis. **Results** Compared with the control group, the education years and the incidence of hypertension in the AD group were higher ($P < 0.05$). Compared with the control group and the vascular dementia group, the level of serum 8-OHdG in the AD group was significantly higher ($P < 0.05$), and the level of MnSOD was significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the vascular dementia group, the MoCA score of the AD group was significantly lower ($P < 0.05$), and the CDR score was significantly higher ($P < 0.05$). The level of serum 8-OHdG was positively

correlated with MoCA score ($r=0.573, P<0.05$), negatively correlated with CDR score ($r=-0.603, P<0.05$). The level of serum MnSOD was negatively correlated with MoCA score ($r=-0.639, P<0.05$) and positively correlated with CDR score ($r=0.657, P<0.05$). **Conclusion** The decrease of serum 8-OHdG and the increase of MnSOD level are related to the cognitive dysfunction of AD patients.

[Key words] alzheimer's disease; 8-hydroxydeoxyguanosine; manganese superoxide dismutase; cognitive function

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)作为一种常见的中枢神经系统退行性病变,是老年人最常见的慢性疾病之一,约占老年期痴呆的 50%~80%。AD 以进行性认知功能障碍及行为损害为主要特征。研究显示,认知能力降低与氧化应激水平过高有关^[1]。8-羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)是 DNA 氧化损伤的重要生物标志物^[2]。锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)是体内重要的自由基清除剂,对保护机体免受氧化损伤发挥着重要作用^[3]。研究显示,老年糖尿病患者 8-OHdG 水平与认知功能障碍具有相关性^[4],老年骨科手术后认知障碍患者超氧化物歧化酶(SOD)水平异常^[5],但在 AD 中 8-OHdG、MnSOD 与患者认知能力的关系研究较少,因此本研究重点探讨 AD 患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与患者认知能力的关系,为 AD 患者认知能力血清标志物的研究提供新的理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2018 年 10 月温州市中医院收治的 86 例老年认知功能障碍患者,其中 38 例 AD 患者作为 AD 组,48 例血管性痴呆作为血管性痴呆组。AD 组男 21 例,女 17 例,年龄 55~79 岁,平均(64.78±3.82)岁。纳入标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版 AD 的诊断标准^[6];(2)认知功能及日常生活能力下降超过 6 个月;(3)常规检查显示血常规、心、肺功能正常。排除标准:(1)合并心血管疾病者;(2)合并糖尿病及糖尿病家族史患者;(3)精神分裂症、抑郁症等引起的认知困难者;(4)合并慢性酒精中毒、头部外伤、中枢神经系统感染者。血管性痴呆组男 29 例,女 19 例,年龄 54~80 岁,平均(64.71±4.05)岁。纳入标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准中血管性痴呆的诊断标准^[6];(2)常规检查血常规、心、肺功能正常;(3)无精神分裂、抑郁症、头部外伤等;无乙醇依赖史。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并心脑血管疾病者;(3)研究期间服用药物治疗者。另选取同期体检健康者 39 例作为对照组,其中男 19 岁,女 20 岁,年龄 55~82 岁,平均(65.72±3.91)岁,无精神病史及精神病家族史。

1.2 方法

1.2.1 血清标本采集

所有研究对象于清晨 8:00 前采取空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 条件下离心 10 min,取上清液,−80 °C 冰箱保存待测。

1.2.2 血清 8-OHdG、MnSOD 水平检测

通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测所有研究对象血清 8-OHdG 水平,试剂盒为人 8-OHdG ELISA 试剂盒(ml057433),由上海酶联生物科技有限公司提供。通过黄嘌呤氧化酶法测定所有研究对象血清 MnSOD 水平,试剂盒人 MnSOD、SOD2 ELISA 试剂盒(RX10185),由泉州市睿信生物科技有限公司提供。

1.2.3 蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及临床痴呆评定量表(CDR)评分标准

血管性痴呆组及 AD 组患者通过 MoCA 评估患者认知能力^[7]。内容包括注意与集中、执行功能、语言、记忆、视空间技能、抽象思维、计算与定向力等。本量表共 30 分,若受教育年限小于或等于 12 年加 1 分,≥26 分为正常,<26 分为认知障碍。

CDR 内容包括记忆力、定向力、工作和社交能力、判断与解决问题的能力、家庭生活和业余爱好、独立生活自理能力^[8]。每个方向包含 5 个等级,0 分代表正常、0.5 分代表可疑、1.0 分代表轻度、2.0 分代表中度、3.0 分代表重度。

1.3 统计学处理

采用统计学软件 SPSS22.0 进行数据统计分析,Shapiro-Wilk 法检验数据是否符合正态分布,Levene 法检验方差是否齐性,本研究中计量资料均符合正态分布且齐性,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行方差分析,组间有差异进一步采用 SNK- q 检验;计数资料用 n 表示,采用 χ^2 检验;通过偏相关分析法分析血管性痴呆组及 AD 组患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与 MoCA 评分相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

3 组性别、年龄、体质量指数、高血压发生率差异无统计学差异($P>0.05$);与对照组相比,血管性痴呆组受教育年限、高血压发生率差异无统计学意义($P>0.05$),AD 组受教育年限、高血压发生率升高($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清 8-OHdG、MnSOD、MoCA 评分、CDR 评分水平比较

与对照组相比,血管性痴呆组 8-OHdG、MnSOD 水平差异无统计学意义($P>0.05$);AD 组患者血清 8-OHdG 水平显著升高($P<0.05$),MnSOD 水平显著降低($P<0.05$);与血管性痴呆组相比,AD 组患者血清 8-OHdG 水平、CDR 评分显著升高($P<0.05$),MnSOD 水平、MoCA 评分显著降低($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组一般资料比较分析

| 组别 | n | 性别(男/女) | 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 受教育年限($\bar{x}\pm s$,年) | 高血压[n(%)] |
|-------------|----|---------|------------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| 对照组 | 39 | 19/20 | 65.72±3.91 | 19.31±3.21 | 10.24±1.71 | 16(41.03) |
| 血管性痴呆组 | 48 | 29/19 | 64.71±4.05 | 20.05±3.34 | 10.17±1.69 | 18(37.50) |
| AD 组 | 38 | 21/17 | 64.78±3.82 | 20.72±3.45 | 8.95±1.49 ^{ab} | 25(65.79) ^{ab} |
| F/ χ^2 | | 1.191 | 0.833 | 1.724 | 7.734 | 7.678 |
| P | | 0.551 | 0.437 | 0.183 | 0.001 | 0.022 |

^a: $P<0.05$,与对照组相比;^b: $P<0.05$,与血管性痴呆组相比。

表 2 各组血清 8-OHdG、MnSOD、MoCA 评分、CDR 评分水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 8-OHdG(ng/mL) | MnSOD(ng/mL) | MoCA 评分 | CDR 评分 |
|-------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| 对照组 | 39 | 1.57±0.26 | 12.54±2.09 | — | — |
| 血管性痴呆组 | 48 | 1.59±0.26 | 10.48±1.74 | 21.53±3.58 | 1.23±0.20 |
| AD 组 | 38 | 3.62±0.60 ^{ab} | 7.64±1.27 ^{ab} | 12.54±2.09 ^b | 2.56±0.42 ^b |
| F/ χ^2 | | 351.817 | 77.237 | 29.832 | 19.362 |
| P | | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

^a: $P<0.05$,与对照组相比;^b: $P<0.05$,与血管性痴呆组相比;—:无数据。

表 3 血管性痴呆组血清 8-OHdG、MnSOD 水平与 MoCA 评分、CDR 评分相关性分析

| 血清因子 | MoCA 评分 | | | | CDR 评分 | | | |
|--------|---------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|
| | 校正前 | | 校正后 | | 校正前 | | 校正后 | |
| | r | P | r | P | r | P | r | P |
| 8-OHdG | 0.116 | 0.135 | 0.097 | 0.106 | 0.201 | 0.087 | 0.115 | 0.103 |
| MnSOD | 0.142 | 0.462 | 0.159 | 0.093 | 0.135 | 0.092 | 0.176 | 0.115 |

表 4 AD 组血清 8-OHdG、MnSOD 水平与 MoCA 评分相关性分析

| 血清因子 | MoCA 评分 | | | | CDR 评分 | | | |
|--------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | 校正前 | | 校正后 | | 校正前 | | 校正后 | |
| | r | P | r | P | r | P | r | P |
| 8-OHdG | 0.507 | 0.000 | 0.573 | 0.000 | -0.572 | 0.000 | -0.603 | 0.000 |
| MnSOD | -0.615 | 0.000 | -0.639 | 0.000 | 0.631 | 0.000 | 0.657 | 0.000 |

2.3 AD 患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与 MoCA 评分、CDR 评分相关性分析

采用偏相关分析法,校正了文化程度、高血压后,血管性痴呆患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与患者 MoCA 评分、CDR 评分无相关性($r=0.097,0.115,0.159,0.176,P>0.05$);AD 患者血清 8-OHdG 水平与患者 MoCA 评分呈正相关($r=0.573,P<0.05$),与 CDR 评分呈负相关($r=-0.603,P<0.05$);血清 MnSOD 水平与患者 MoCA 评分呈负相关($r=-0.639,P<0.05$),与 CDR 评分呈正相关($r=0.657,P<0.05$),见表 3、4。

3 讨论

AD 是老年痴呆中的常见类型,病变部位主要集中在大脑额颞叶及海马区,病理表现为神经元纤维缠绕、神经元萎缩变性。临床症状为渐进性痴呆、认知能力下降、记忆力减退。AD 患者均存在神经炎性斑及淀粉样血管,其主要成分为 β 淀粉样蛋白, β 淀粉样蛋白可诱导蛋白质等过氧化,激活氧化应激,造成神经损伤^[9-10]。姚遥等^[11] 研究显示,AD 小鼠体内自由基过多但抗氧化能力降低,过量活性氧及活性氮产生

毒性作用侵袭脑组织,提示氧化应激在 AD 发病中发挥重要作用。

自由基对神经系统造成损害主要涉及 DNA 损伤,8-OHdG 是活性氧自由基等攻击 DNA 分子中鸟嘌呤产生的氧化性加合物,是反映 DNA 氧化损伤的生物标志物^[12]。李国锋等^[13] 研究显示藏区 AD 患者血清 8-OHdG 水平显著高于健康人。本研究中,AD 患者血清 8-OHdG 水平显著高于血管性痴呆及对照组,而血管性痴呆患者与对照组之间水平差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 8-OHdG 水平可能与 AD 的发生有关,AD 发病机制与血管性痴呆机制可能不同。本研究还发现,血清 8-OHdG 水平随 AD 患者认知障碍加重而降低,偏相关分析显示 AD 患者血清 8-OHdG 水平与患者 MoCA 评分呈负相关,与 CDR 评分呈正相关,与张小鹏等^[14] 在卒中后 8-OHdG 水平与认知能力关系研究相符。MoCA 评分是评估临床病患认知障碍的工具,从不同认知领域对患者认知能力进行评估,CDR 评分是评估患者日常行为能力受损的重要标准。以上结果提示 AD 患者血清 8-OHdG 水平与可能与患者认知能力、行为能力相

关,有望成为评判 AD 患者认知能力的血清标志物。而本研究结果显示,血管性痴呆患者血清 8-OHdG 水平与 MoCA 评分无关,可能原因为氧化应激不是影响血管性痴呆患者认知能力的因素。焦冬生等^[15]研究中,血管性痴呆患者认知能力与血脂异常有关。

MnSOD 是生物体系中抗氧化酶的重要组成成员,能催化超氧阴离子自由基生成氧和过氧化氢,具有抗氧化作用,可避免自由基对细胞造成的损伤,在人体内广泛存在。BAUD 等^[16]研究显示,MnSOD 模拟物对少突胶质细胞的氧化损伤具有保护作用。SEN 等^[17]研究显示,MnSOD 对帕金森小鼠多巴胺神经元具有保护作用,可促进神经元再生。甄艳凤等^[18]研究显示,MnSOD 基因位点 rs4880 位点多态性与 2 型糖尿病的认知功能有关。本研究中,AD 患者血清 MnSOD 水平较对照组及血管性痴呆患者显著降低,提示血清 MnSOD 水平可能与 AD 的发生有关。偏相关分析显示,AD 患者血清 MnSOD 水平与 MoCA 评分呈正相关,与 CDR 评分呈负相关,提示血清 MnSOD 水平与可能与 AD 患者认知能力相关,可能原因为 AD 患者氧化平衡受损,抗氧化能力下降,进而引起神经损伤,认知能力下降。

综上所述,AD 患者存在血清 8-OHdG 高水平、MnSOD 低水平,二者表达与 AD 患者认知功能相关。但本研究也存在一定不足,炎症因子水平、胰岛素抵抗也是影响 AD 发生的重要因素,本文未对三者的相互作用进行探讨。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 平芬,高爱武,韩书芝,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及相关高血压患者血清 8-OHdG 和 MnSOD 水平的变化[J]. 中国老年学杂志,2010,30(18):2569-2571.
- [3] 孙镜洁,肖敏,周志祥. 锰超氧化物歧化酶(MnSOD)表达与活性调控及其与肿瘤的关系[J]. 生理科学进展,2019,50(2):117-121.
- [4] 陆邦超,丁从珠,赵玉良. 老年糖尿病患者血清 8-羟基脱氧鸟苷酸水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2019,27(1):28-31.
- [5] 刘丽,贾文平. 老年患者氧化应激指标变化与术后认知障碍发生关系分析[J]. 山西医药杂志,2016,45(6):683-685.
- [6] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [7] 黄菲芸,王艳红,李娟娟,等. 蒙特利尔认知评估量表在中国中老年人群筛查轻度认知功能障碍中的截断值的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2017,17(4):450-457.
- [8] 孙芸,靳士立,谢贞,等. 改良临床痴呆评定量表中文版信效度的初步研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(2):178-180.
- [9] 杨坚炜,唐毅,邢怡,等. 24S-羟胆固醇与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(2):214-215.
- [10] 张贺平. β -淀粉样斑块通过促进神经炎症性斑块 tau 蛋白聚集来增强阿尔茨海默病脑部 tau 蛋白引发的病变[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(8):88.
- [11] 姚遥,孙娜,郑萍,等. 苦参碱对阿尔茨海默病小鼠学习记忆功能和脑内氧化应激的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(9):985-988.
- [12] PARK J M, HAN Y M, JEONG M, et al. Synthetic 8-hydroxydeoxyguanosine inhibited metastasis of pancreatic cancer through concerted inhibitions of ERM and Rho-GTPase[J]. Free Radic Biol Med,2017,110(1):151-161.
- [13] 李国锋,钟欣,杜灿,等. 不同高海拔地区藏族轻度认知功能障碍和阿尔茨海默患者血清氧化相关酶与血红蛋白相关研究[J]. 神经药理学报,2018,50(2):41.
- [14] 张小鹏. 缺血性脑卒中患者血清 HMGB1、sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性[J]. 海南医学院学报,2017,23(21):3021-3024.
- [15] 焦冬生,赖福生,赵全,等. 氧化低密度脂蛋白及血脂水平与血管性痴呆的相关性研究[J]. 现代医学,2017,45(2):278-281.
- [16] BAUD O, HAYNES R F, WANG H, et al. Developmental up-regulation of MnSOD in rat oligodendrocytes confers protection against oxidative injury[J]. Eur J Neurosci,2004,20(1):29-40.
- [17] SEN A, NELSON T J, ALKON D L, et al. Loss in PKC epsilon causes downregulation of MnSOD and BDNF Expression in neurons of Alzheimer's disease hippocampus[J]. J Alzheimers Dis,2018,63(3):1173-1189.
- [18] 甄艳凤,刘兴宇,房辉,等. 锰超氧化物歧化酶基因 rs4880 位点多态性与 2 型糖尿病发生及认知功能的相关性研究[J]. 中国全科医学,2015,18(32):3939-3943.