

· 论著 ·

内源性甲醛及炎症介质在血管性痴呆中的研究

■ 武海燕¹, 马丽¹, 张力¹, 曹萌¹, 张守宇¹, 苏涛², 赫荣乔²

作者单位

¹100095 北京
北京老年医院精神
心理科

²中国科学院生物物理
研究所

通信作者

张守宇
lanczsz@163.com

【摘要】

目的 评价炎症介质白介素-2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及尿液内源性甲醛浓度 (formaldehyde, FA) 与血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的关系, 为临床VaD的早期诊断提供生化标志物诊断方法。

方法 选取北京老年医院精神心理门诊和病房VaD患者42例为试验组, 选取社区内认知功能正常者54例为对照组, 测定研究对象血浆中IL-2和TNF- α 的水平, 测定尿液内源性甲醛的含量, 以尿液中甲醛浓度除以肌酐 (creatinine, Cr) 浓度值 (FA/Cr) 作为内源性甲醛校正浓度, 比较两组上述指标的差异。

结果 与对照组相比, VaD患者尿液内源性甲醛浓度含量显著升高 (6.31 ± 0.53 vs 4.40 ± 0.31 , $P=0.007$)。

结论 VaD患者尿液中内源性甲醛浓度升高, 或可作为临床诊断VaD的生物标志物之一。

【关键词】 血管性痴呆; 内源性甲醛; 白介素-2; 肿瘤坏死因子

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.11.006

The Research of Endogenous Formaldehyde and Inflammatory Medium in the Pathogenesis of Vascular Dementia

WU Hai-Yan*, MA Li, ZHANG Li, CAO Meng, ZHANG Shou-Zi, SU Tao, HE Rong-Qiao.

*Department of Psychiatry, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China

Corresponding Author: ZHANG Shou-Zi, E-mail: lanczsz@163.com

【Abstract】

Objective To evaluate the correlation of inflammatory medium (interleukin-2, IL-2 and tumor necrosis factor- α , TNF- α) and vascular dementia (VaD), so as to provide the biochemical markers for clinical early diagnosis of VaD.

Methods A total of 42 patients in outpatient and wards with VaD were taken as experimental group, and 54 cases in the community without cognitive impairment were taken as control group. The level of IL-2 and TNF- α in serum and the formaldehyde concentration (FA) in urine were detected. The FA/Cr was used as rectified concentration to compare the differences in above mentioned indexes between two groups.

Results The concentration of urine formaldehyde is observably higher in VaD than in the control group (6.31 ± 0.53 vs 4.40 ± 0.31), which had statistical significance ($P=0.007$).

Conclusion The concentration of urine formaldehyde in VaD patients was significantly increased. The increased formaldehyde concentration in the urine is expected to be one of the biomarkers in the diagnosis of VaD.

【Key Words】 Vascular dementia; Endogenous formaldehyde; Interleukin-2; Tumor necrosis factor- α

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 目前VaD的诊断主要依据患者的危险因素、病史、查体及影像学等指标, 尚无特异性生化标志物协助临床诊断^[2]。中国科学院生物物理研究所既往研究发现内源性甲醛是诱发阿尔茨海

默病性痴呆发病的重要因素^[3-8]，但人体内源性甲醛的产生是否可导致VaD，目前尚无相关研究。国外有学者推测血清中的炎症因子与凝血因子水平升高易导致血栓形成，加速动脉粥样硬化病变进展，促进VaD的发病与进展^[9-10]。本研究通过测定VaD患者尿液中的甲醛浓度及血浆炎症因子水平，探索内源性甲醛及炎症因子与血管性痴呆的关系，为临床VaD的早期诊断提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用随机单盲横断面研究，随机抽取2014年6月-2016年6月期间在北京老年医院精神心理科门诊和病房住院VaD患者为试验组。对照组：随机抽取社区内无脑血管疾病病史且符合该研究纳入条件的非VaD者，尽可能选取与VaD组患者同等文化水平，年龄相似的无认知功能障碍和行为障碍等其他中枢神经系统疾病者。

入选标准：①年龄 ≥ 60 岁；②符合VaD诊断标准^[11]；③患者家属同意并签署知情同意书。排除标准：①阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、先天性愚型、头颅外伤、癫痫等其他疾病导致的认知功能障碍；②患有恶性肿瘤、严重肝肾功能异常、急性心肌梗死和严重心力衰竭患者。

研究对象入选后收集其受教育程度、吸烟史、饮酒史、体质指数 (body mass index, BMI) 等一般临床资料。

1.2 诊断标准 VaD符合美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会的VaD诊断标准^[11]，其中采用简易智能量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 进行痴呆筛选，MMSE在相应教育程度分值以下为痴呆 (文盲 ≤ 17 分，小学文化 ≤ 20 分，初中以上文化 ≤ 24 分)。对痴呆患者的严重程度界定为：18~24分为轻度痴呆；16~17分为中度程度； ≤ 15 分为重度痴呆^[11]。原发性高血压的

诊断标准：在未服用降压药物情况下，按照标准的血压测量方法，同日不同时间2次或不同日2次测量收缩压 >140 mmHg和 (或) 舒张压 >90 mmHg^[12]，排除肾动脉狭窄、肾功能不全或衰竭、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进、主动脉缩窄等继发性高血压疾病。

吸烟史是指既往连续或累积吸烟6个月或以上者。BMI=体重 (kg) / 身高² (m²)。冠状动脉粥样硬化性心脏病和高脂血症的诊断参考美国心脏病学会指南推荐的标准^[13]。

1.3 炎症因子与甲醛浓度测定 采集入选对象清晨空腹静脉血3 ml，注于肝素抗凝管中摇匀，1 h内离心后置于 -80°C 冰箱。

留取观察对象清晨中段尿液8 ml，随机编码后送至中科院生物物理所，测定尿液内源性甲醛 (formaldehyde, FA) 的含量，以尿液中甲醛浓度除以血肌酐 (creatinine, Cr) 浓度值 (FA/Cr) 作为内源性甲醛校正浓度。

采用酶联免疫吸附剂测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 方法统一测定血浆白介素-2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和尿液内源性甲醛浓度，试剂盒由晶美生物工程有限公司提供。血液标本也由中科院生物物理所进行生化检测。

1.4 统计学分析 数据采用SPSS 19.0统计学软件进行处理，计量资料服从正态分布，用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料用率表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究共纳入96例研究对象，其中VaD组42例，对照组54例。VaD组患者的平均年龄为 (77.05 ± 1.61) 岁，对照组为 (76.41 ± 1.07) 岁，VaD组男性22例 (52.38%)，对照组男性22例 (40.74%)，VaD组MMSE得分为 (14.85 ± 3.55) 分。两组患者年龄、性别比例、

吸烟史、冠状动脉粥样硬化性心脏病和高脂血症均无显著性差异。VaD组患者中合并高血压者比例显著高于对照组(表1)。

2.2 尿液甲醛浓度对照结果 VaD组患者尿液中的内源性甲醛校正浓度较对照组(6.31 ± 0.53 vs 4.40 ± 0.31)显著增高。VaD组患者血浆IL-2、TNF- α 水平均较对照组高,但差异无统计学意义(表2)。

3 讨论

有统计资料显示我国VaD的患病率为1.1%~3.0%,主要为60岁以上的老年人群,且呈逐年升高趋势^[12]。VaD已成为仅次于AD的导致老年人痴呆的重要原因,严重影响老年人的生存质量。国外已有研究显示,VaD的发病和高血压、高脂血症等血管性危险因素高度相关^[1]。本研究发现与正常对照组相比较,VaD组患者中合并高血压者较多(85.71% vs 55.56%),而VaD组患者中合并高脂血症并没有明显升高。国人

VaD患者的发病是否与高血压、高血脂存在相关性有待于进一步大规模临床病例研究结果来证实。

本研究结果显示,与正常对照组相比较,VaD组患者血液中炎性因子(TNF- α 和IL-2)水平并没有明显升高,而VaD组患者尿液中内源性甲醛校正浓度明显升高。由此可推测尿内源性甲醛浓度升高可能是诱导VaD发病的危险因素。VaD患者体内内源性甲醛浓度升高可能参与了VaD的发病与进行性加重等病变过程,其机制有待于进一步深入研究。已有研究表明,内源性甲醛代谢失衡在老年认知损伤的发生发展中扮演了重要的角色^[14]。随着衰老的进程,机体调节内源性甲醛的功能下降,尿甲醛随着衰老的进程而升高,并且与认知功能损害的程度有一定的关系,因此,由于不同原因而造成内源性甲醛水平的长期增高,对中枢神经系统产生的危害加大,造成神经细胞功能障碍、变性死亡,可能导致中枢神经系统的甲醛慢性损伤^[3]。国内已有学者研究证实,内源性甲醛与AD发病存在相关性,并阐明了内源性甲醛诱导AD发病及其病程进展的可能机制^[15]。

有学者观察VaD患者血液中炎性因子水平升高^[16],认为炎症反应参与了VaD发病的认知功能损害过程,本实验也检测了VaD患者血液中的炎性因子(TNF- α 、IL-2)的浓度,发现其水平较对照组稍有增高,但无统计学意义,可能与本实验样本量少有关。另外,受到观察对象样本例数较少的限制,本研究并没有进行多因素回归分析,具体证实高血压、尿甲醛浓度升高与VaD是否存在相关性有待于进一步研究。

总之,本研究结果提示血管性痴呆患者尿甲醛浓度较正常认知老年人明显升高,今后可进行深入研究,揭示内源性甲醛诱导VaD疾病发病及其进展的机制,以期待内源性甲醛有望作为诊断VaD的生物标志物,为临床VaD的诊断提供早期依据。

表1 观察对象一般临床资料

	对照组	VaD组	P
N	54	42	
年龄(岁)	76.41 \pm 1.07	77.05 \pm 1.61	0.423
男性比率[n(%)]	22(40.74%)	22(52.38%)	0.313
高血压[n(%)]	30(55.56%)	36(85.71%)	0.001
吸烟史[n(%)]	14(25.85%)	11(26.68%)	0.842
冠状动脉粥样硬化性心脏病[n(%)]	0(0%)	2(4.76%)	0.109
高脂血症[n(%)]	6(11.11%)	5(11.90%)	0.904
体质指数	23.49 \pm 3.41	24.70 \pm 4.28	0.79

注: VaD: 血管性痴呆

表2 两组炎症介质及内源性甲醛校正浓度比较

	对照组	VaD组	P
N	54	42	
TNF- α (μ g/L)	307.27 \pm 12.48	349.88 \pm 45.48	0.597
IL-2(μ g/L)	972.33 \pm 30.35	1161.06 \pm 139.90	0.06
FA/Cr水平	4.40 \pm 0.31	6.31 \pm 0.53	0.007

注: VaD: 血管性痴呆; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-2: 白介素-2; FA/Cr: 内源性甲醛校正浓度

参考文献

- 1 Gsecki D, Kwarciany M, Nyka W, et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline[J]. *Current hypertension reports*, 2013, 15: 547-558.
- 2 张洪, 章军建. 血管性痴呆的药物预防和治疗进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 5: 2149-2151.
- 3 李芳序, 卢静, 许亚杰, 等. 老年性痴呆发病过程中内源性甲醛慢性损伤机制[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2008, 35: 393-400.
- 4 Yu J, Su T, Zhou T, et al. Uric formaldehyde levels are negatively correlated with cognitive abilities in healthy older adults[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30: 172-184.
- 5 Tong Z, Zhang J, Luo W, et al. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32: 31-41.
- 6 Lu J, Miao J, Su T, et al. Formaldehyde induces hyperphosphorylation and polymerization of Tau protein both in vitro and in vivo[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830: 4102-4116.
- 7 Su T, Monte W, Hu X, et al. Formaldehyde as a trigger for protein aggregation and potential target for mitigation of age-related, progressive cognitive impairment[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 472-484.
- 8 Li Y, Song Z, Ding Y, et al. Effects of formaldehyde exposure on anxiety-like and depression-like behavior, cognition, central levels of glucocorticoid receptor and tyrosine hydroxylase in mice[J]. *Chemosphere*, 2016, 144: 2004-2012.
- 9 Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with vascular dementia[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22: 305-311.
- 10 Dziedzic T. Systemic inflammatory markers and risk of dementia[J]. *Am J Alzheimer Dis Other Memen*, 2006, 21: 258-262.
- 11 王炜, 王鲁宁. 血管性痴呆的常用认知功能评价量表[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 6: 47-52.
- 12 林岩, 李焰生, 徐群, 等. 卒中专科门诊随访对卒中患者高血压治疗率和达标率的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2008, 12: 889-896.
- 13 Drozda JP Jr, Ferguson TB Jr, Jneid H, et al. 2015 ACC/AHA focused update of secondary prevention lipid performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 558-587.
- 14 Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51: 410-414.
- 15 Su T, Song D, Li T, et al. Nucleic acid methylation/demethylation, endogenous formaldehyde and age-related cognitive impairment[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2015, 42: 211-219.
- 16 方芳, 蒋安杰, 晏勇, 等. 炎症因子及脂质代谢在阿尔茨海默病和血管性痴呆中的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30: 3632-3633.



【点睛】

通过对照研究显示, 血管性痴呆患者尿液中内源性甲醛校正浓度显著升高, 可能作为寻找血管性痴呆生物标志物的参考。

(收稿日期: 2016-06-18)