

HMGB1、MIF 和 TNF- α 在血管性痴呆患者血清中的表达及价值分析

拜承萍, 铁婷婷

(青海大学附属医院神经内科, 青海西宁 810000)

摘要:目的 探讨高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、巨噬细胞游走抑制因子(MIF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在血管性痴呆患者血清中的表达情况及其价值。方法 选取青海大学附属医院血管性痴呆患者 120 例作为疾病组,体检健康者 40 例作为对照组,同期选取其他脑内血管性疾病患者 40 例作为疾病对照组。检测 3 组血清内 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平。结果 与对照组和疾病对照组相比,疾病组轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 Hachinsk 缺血指数量表(HIS)评分显著增高,简易精神状态评价量表(MMSE)总评分显著降低;HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著增高($P < 0.05$);随着疾病程度加重,HIS 评分增高和 MMSE 评分降低更为明显, HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平增高也更为明显($P < 0.05$)。与治疗前血管性痴呆患者相比,治疗后,轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著下降($P < 0.05$)。血管性痴呆患者血清 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平与血管性痴呆疾病严重程度、临床治疗程度及 HIS 评分存在显著的正相关关系($P < 0.05$);与血管性痴呆认知 MMSE 总评分存在显著的负相关关系($P < 0.05$)。结论 与对照组和疾病对照组相比,疾病组血管性痴呆患者血清中 HMGB1、MIF 及 TNF- α 呈异常高表达;且 HMGB1、MIF 及 TNF- α 与血管性痴呆疾病严重程度及预后具有明显的相关性。

关键词:血管性痴呆; 高迁移率族蛋白 1; 巨噬细胞游走抑制因子; 肿瘤坏死因子- α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.020 中图法分类号:R446.1,R749

文章编号:1673-4130(2019)13-1615-04 文献标识码:A

Expression of HMGB1, MIF and TNF- α in serum of patients with vascular dementia and its value analysis

BAI Chengping, TIE Tingting

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and value of high mobility group protein 1 (HMGB1), macrophage migration-inhibitory factor (MIF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum of patients with vascular dementia. **Methods** A total of 120 patients with vascular dementia in Affiliated Hospital of Qinghai University were selected as disease group and 40 healthy persons as control group. At the same time, a total of 40 patients with other intracerebral vascular diseases were selected as disease control group. Serum levels of HMGB1, MIF and TNF- α were measured in three groups. **Results** Compared with the control group and the disease control group, the Hachinsk ischemia index scale (HIS) score of the patients with mild, moderate and severe vascular dementia in the disease group was significantly higher, the total score of the Mini-Mental State Assessment Scale (MMSE) was significantly lower, the contents of HMGB1, MIF and TNF- α were significantly higher ($P < 0.05$). With the aggravation of the disease, the increase of HIS score and the decrease of MMSE score were more obvious, and the increase of HMGB1, MIF and TNF- α content was more obvious too ($P < 0.05$). Compared with vascular dementia patients before treatment, the levels of HMGB1, MIF and TNF- α in mild, moderate and severe vascular dementia patients decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). The serum levels of HMGB1, MIF and TNF- α were positively correlated with the severity of vascular dementia, the degree of clinical treatment and HIS score ($P < 0.05$), and negatively correlated with the total score of MMSE ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the control group and the disease control group, the serum levels of HMGB1, MIF and TNF- α in vascular dementia patients are abnormally high, and HMGB1, MIF and

作者简介:拜承萍,女,副主任医师,主要从事脑血管病方面的研究。

本文引用格式:拜承萍,铁婷婷. HMGB1、MIF 和 TNF- α 在血管性痴呆患者血清中的表达及价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1615-1618.

TNF- α are significantly correlated with the severity and prognosis of vascular dementia.

Key words: vascular dementia; high mobility group protein 1; macrophage migration-inhibitory factor; tumor necrosis factor- α

血管性痴呆,又称血管性认知障碍,主要是指在缺血性卒中、出血性卒中等脑内血管病变基础上引发的脑组织供血不足及脑组织缺血缺氧性改变,造成记忆、认知和行为功能衰退或功能障碍等严重认知功能障碍综合征,临床上以痴呆为主要表现的脑功能退行性疾病^[1-2]。高龄、有痴呆家族史、吸烟及低血压者易患血管性痴呆,而缺血性或出血性脑卒中、脑缺血缺氧及脑梗死等是导致血管性痴呆的主要疾病,血管性痴呆已成为威胁中老年人身体健康和生活质量的主要疾病^[3-4]。目前,血管性痴呆的发病机理尚未明确,可能主要包括胆碱能通路受损、细胞内 Ca^{2+} 代谢失调、缺血缺氧损伤组织内炎症应激反应发生。以往研究表明,在血管性痴呆的发病过程中,细胞因子和黏附分子 C-反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素 1β (IL- 1β)等炎症介质均参与痴呆所致的认知功能缺损过程^[5-6]。高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、巨噬细胞游走抑制因子(MIF)和 TNF- α 是单核巨噬细胞释放的炎症介质,受到缺血、缺氧、外伤等刺激后能够被大量释放至细胞外,参与机体内启动固有和适应性免疫应答,在神经系统炎症、颅内感染、脑缺血损伤以及自身免疫等炎性反应疾病的发展过程中发挥重要的作用^[7-8]。本文通过检测血管性痴呆患者血清中 HMGB1、MIF 和 TNF- α 水平,以探讨其在血管性痴呆患者血清中的表达情况及临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月青海大学附属医院收治的血管性痴呆患者 120 例作为疾病组,体检健康者 40 例作为对照组,同期选取其他脑内血管性疾病患者 40 例作为疾病对照组。120 例血管性痴呆患者根据患者疾病严重程度分为轻度血管性痴呆组($n=40$)、中度血管性痴呆组($n=40$)、重度血管性痴呆组($n=40$),诊断依据美国心脏协会和美国卒中协会发表的关于血管性痴呆障碍和痴呆的科学声明共识、全国神经心理学与行为神经病学高级讲授班及学术研讨会声明^[9-10]。纳入标准:(1)符合血管性痴呆诊断:认知功能如定向、注意、言语、记忆力、执行功能及运动控制等明显下降,已严重干扰患者日常生活及痴呆评定表(CDR)的标准。(2)证实脑血管病患者发生 3 个月内出现认知障碍。(3)简易精神状态评价量表(MMSE)评分 <27 分。(4)Hachinski 缺血指数量表(HIS)评分 >7 分。(5)患者或家属签署知情同意书,经本院医学伦理委员会批准并执行。排

除标准:(1)经精神疾病诊断准则手册(DSM-IV)标准诊断为其他原因的痴呆、抑郁症或其他精神障碍者。(2)因严重颅脑外伤、癫痫病、帕金森病等所致认知障碍者。(3)患有其他严重疾病,肝、肾或心功能衰竭、恶性肿瘤、甲状腺功能异常以及严重贫血患者。患者性别、年龄及心血管病史等一般资料见表 1。

1.2 治疗方法 治疗方案参照原国家卫生和计划生育委员会疾病控制和中华医学会神经病学学会 2016 年联合颁布的《中国脑血管病防治指南》^[11];采用个体化治疗控制血压至正常范围内;根据患者疾病情况调节血糖至正常范围内;适当选用降脂药物调节血脂至正常范围内。给予患者口服阿司匹林 0.1 g/d,以抗血小板聚集;给予患者口服胞二磷胆碱末营养神经;给予患者康复治疗及认知训练;给予患者营养支持、对症治疗及积极防治并发症。

1.3 指标检测方法 于入院当天和康复训练完成后,采集所有研究对象清晨空腹静脉血 6 mL,低温 4 $^{\circ}\text{C}$ 2 000 r/min 离心 15 min,留取血清备用。采用酶联免疫吸附试验法检测 HMGB1、MIF 及 TNF- α 的水平,按照美国 R&D Systems 试剂盒的操作说明严格进行试验。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 t 检验进行计量资料组间差异比较。计数资料以 [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验比较计数资料的组间差异,相关分析采用 Pearson 相关进行,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象一般情况比较 通过分析比较 3 组研究对象的一般情况,3 组的年龄、性别、病程和受教育年限差异无统计学意义($P > 0.05$)。疾病对照组与对照组的 HIS 和 MMSE 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组和疾病对照组相比,疾病组轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 HIS 评分显著增高,MMSE 总评分显著降低,随着疾病程度加重,HIS 评分增高和 MMSE 评分降低更为显著($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 患者血液细胞因子水平表达 与对照组相比,疾病组轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著增高($P < 0.05$)。与疾病对照组相比,轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著增高,随着血管性

痴呆疾病程度的加重, HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平上升更为明显($P < 0.05$)。与血管性痴呆患者治疗前相比, 轻度、中度和重度血管性痴呆患者治疗后

HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著下降($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 3 组研究对象一般情况比较

组别	对照组 ($n=40$)	轻度血管性痴呆组 ($n=40$)	中度血管性痴呆组 ($n=40$)	重度血管性痴呆组 ($n=40$)	疾病对照组 ($n=40$)
性别(男/女, n/n)	21/19	23/17	20/20	18/22	19/21
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.29 \pm 11.34	67.10 \pm 10.73	67.85 \pm 10.35	68.19 \pm 11.84	67.52 \pm 12.66
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	—	1.32 \pm 0.64	1.30 \pm 0.59	1.41 \pm 0.72	1.53 \pm 0.84
受教育年限(分, $\bar{x} \pm s$)	8.21 \pm 2.12	8.14 \pm 1.96	8.25 \pm 1.75	8.30 \pm 1.87	8.22 \pm 1.69
MMSE 总评分(分, $\bar{x} \pm s$)	27.68 \pm 1.95	24.69 \pm 2.16 ^a	23.51 \pm 2.09 ^{ab}	18.47 \pm 2.26 ^{ab}	26.35 \pm 2.41 ^{ab}
HIS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	6.55 \pm 1.32	8.58 \pm 1.46 ^a	10.04 \pm 1.38 ^{ab}	13.74 \pm 1.41 ^{ab}	7.06 \pm 1.54 ^{ab}

注:与对照组相比, ^a $P < 0.05$;与疾病组轻度血管性痴呆患者相比, ^b $P < 0.05$;—表示此项无数据

表 2 患者血液细胞因子水平表达($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

项目	时间	n	HMGB1	MIF	TNF- α
对照组		40	6.60 \pm 2.23	22.32 \pm 2.29	11.67 \pm 1.52
疾病对照组		40	10.84 \pm 2.44 ^a	26.63 \pm 3.20 ^a	14.32 \pm 1.63 ^a
轻度血管性痴呆组	治疗前	40	13.59 \pm 2.59 ^a	32.21 \pm 3.18 ^a	19.58 \pm 1.65 ^a
	治疗后	40	10.63 \pm 1.32 ^{ab}	25.69 \pm 2.44 ^{ab}	14.73 \pm 1.49 ^{ab}
中度血管性痴呆组	治疗前	40	17.18 \pm 2.61 ^a	39.54 \pm 3.21 ^a	23.42 \pm 2.13 ^a
	治疗后	40	15.09 \pm 1.25 ^{ab}	30.17 \pm 2.84 ^{ab}	18.61 \pm 1.56 ^{ab}
重度血管性痴呆组	治疗前	40	23.51 \pm 2.49 ^a	45.66 \pm 3.25 ^a	30.87 \pm 3.18 ^a
	治疗后	40	19.57 \pm 1.39 ^{ab}	34.21 \pm 3.09 ^{ab}	20.60 \pm 1.67 ^{ab}

注:与对照组相比, ^a $P < 0.05$;与同组治疗前相比, ^b $P < 0.05$

表 3 患者血清细胞因子与血管性痴呆疾病严重程度相关性分析

疾病严重程度	HMGB1		MIF		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
轻度血管性痴呆	0.53	<0.05	0.43	<0.05	0.48	<0.05
中度血管性痴呆	0.60	<0.05	0.43	<0.05	0.37	<0.05
重度血管性痴呆	0.47	<0.05	0.34	<0.05	0.39	<0.05

表 4 患者血清细胞因子与血管性痴呆临床治疗程度分析

临床治疗程度	HMGB1		MIF		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
治疗前	0.35	<0.05	0.59	<0.05	0.44	<0.05
治疗后	0.40	<0.05	0.41	<0.05	0.41	<0.05

2.3 患者血清细胞因子与血管性痴呆相关性分析

通过 Person 相关分析结果发现, 血管性痴呆患者血清 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平与血管性痴呆疾病严重程度呈显著的正相关关系($P < 0.05$);与血管性

痴呆临床治疗程度呈显著的正相关关系($P < 0.05$);与血管性痴呆认知 MMSE 总评分呈显著的负相关关系($P < 0.05$);与血管性痴呆认知 HIS 评分呈显著的正性关系($P < 0.05$)。见表 3~5。

表 5 患者血清细胞因子与血管性痴呆认知评分相关性分析

认知评分	HMGB1		MIF		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
MMSE 总评分	-0.28	<0.05	-0.13	<0.05	-0.33	<0.05
HIS 评分	0.66	<0.05	0.57	<0.05	0.58	<0.05

3 讨论

在血管性痴呆发病过程中, 无论是缺血性、出血性脑卒中还是脑梗死, 都可激增脑组织内活性氧水平及炎性介质释放, 液体的外渗、白细胞聚集、黏附和迁移, 局部组织的变性、渗出和增生, 最终多种炎性因子致炎性反应而引起患者认知功能损伤^[12]。本研究结果表明, 与对照组和疾病对照组比较, 随着疾病程度加重, HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平上升更为明显;与

血管性痴呆患者治疗前相比,轻度、中度和重度血管性痴呆患者的 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平显著下降,说明 HMGB1、MIF 及 TNF- α 参与调节血管性痴呆患者体内的炎症应激反应。

研究证实,炎症因子 TNF- α 是脑缺血缺氧损伤时炎性级联反应的核心效应分子,在应激反应发生时起作用最早、表现最为显著,触发炎性级联反应,促进白细胞迁移及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 及 caspase-3 等体内活化加重脑组织损伤^[12-13]。HMGB1 是单核巨噬细胞内高度保守的核蛋白,在核内能够识别和结合 DNA,参与 DNA 的转录、复制、修复以及细胞运动等生理病理过程,在受到缺血缺氧等刺激后能够大量释放至细胞外,增强巨噬细胞的吞噬能力,促进中性粒细胞的趋化和吞噬作用,促进初始 T 细胞活化、增殖和分化,调控固有免疫应答杀伤细菌,起到免疫启动固有和适应性免疫应答,加剧机体的炎性反应^[14-15]。MIF 是由 T 细胞产生的能抑制巨噬细胞自由移动的促炎因子,MIF 也能直接或间接地刺激 T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞、血管内皮细胞等分泌 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等,高表达 MIF 能够增强基质金属蛋白酶及分泌组织蛋白酶降解细胞外基质的能力,能够促进血管生成相关基因 VEGF 表达,促进血管的生成,加重机体体内炎症免疫反应^[16-17]。

本研究结果还表明,血管性痴呆患者血清 HMGB1、MIF 及 TNF- α 水平与血管性痴呆疾病严重程度、临床治疗程度及 HIS 评分呈显著的正相关关系;与血管性痴呆认知 MMSE 总评分呈显著的负相关关系。

4 结 论

HMGB1、MIF 及 TNF- α 与血管性痴呆的疾病程度及预后存在显著的相关性,可作为预测血管性痴呆患者体内炎症反应的生物学指标。

参考文献

- [1] 焦冬生,赖福生,赵全,等,胡子奇.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.
- [2] 高丽红.血管性痴呆中医证候及治疗效果研究[J].检验医学与临床,2017,14(3):445-447.
- [3] 张雪红,徐小红,王晨东.血管性痴呆与外周血脑源性神经营养因子水平关联性的 Meta 分析[J].中华全科医学,2014,12(6):922-924.
- [4] 周成东,刘兴高,成平.阿尔茨海默病和血管性痴呆的定

量脑电图研究[J].检验医学与临床,2017,14(5):633-636.

- [5] 王振清.血管性痴呆血清同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2016,23(7):753-756.
- [6] 张晓红,杜双霞,闫欣,等.血清乙酰胆碱、一氧化氮水平与血管性痴呆患者认知功能的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(15):2131-2133.
- [7] 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.
- [8] 乔静,卢泽民,武蓓.养血清脑颗粒对血管性痴呆的治疗价值探讨[J].中华中医药学刊,2017,35(1):194-196.
- [9] INOUE T, OHWAKI K, TAMURA A, et al. Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance[J]. J Neurosurg, 2013, 118(5):1023-1029.
- [10] 贾建平.中国痴呆与认知障碍指南-血管性认知障碍[EB/OL]. [2015-05-13] (2018-05-10). <https://wenku.baidu.com/view/695c3dd5f01dc281e43af00f.html>.
- [11] 中华医学会神经病学分会.《2016 中国脑血管病诊治指南与共识》摘要[S].北京:人民卫生出版社,2016.
- [12] 张金培,杨屹.养生益智汤治疗血管性痴呆的效果及对血清 TNF- α 和 Caspase-3 水平的影响[J].新疆医科大学学报,2017,40(8):1009-1012.
- [13] 梅松柳,于春艳,赵艳晶.针刺对血管性痴呆大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 及学习记忆能力的影响分析[J/CD].临床医药文献电子杂志,2016,3(24):4742-4743.
- [14] HUANG J S, WU Y, HUANG Q, et al. Expression level and distribution of HMGB1 in Sombati's cell model and kainic acid-induced epilepsy model[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(15):2928-2933.
- [15] JIA Y, WANG L, ZHAO GY, et al. Carbon monoxide inhibits the nuclear-cytoplasmic translocation of HMGB1 in an in vitro oxidative stress injury model of mouse renal tubular epithelial cells[J]. J Huazhong Univ Sci Tech Med Sci, 2016, 36(6):791-795.
- [16] 郁俊昌,韩海英,刘肖嫦.轻度认知功能障碍、阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血浆巨噬细胞移动抑制因子水平的对照研究[J].临床精神医学杂志,2018,28(1):14-17.
- [17] 韩冰莎.MIF、MCP-1 与阿尔茨海默病和血管性痴呆的相关研究[D].广州:南方医科大学,2008.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-03-22)