

[8] 母义明,纪立农,杨文英,等.中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识[J].中国糖尿病杂志,2016,24(5):385-392.

[9] 龚文玉,刘璠娜,胡波,等.糖尿病肾病及非糖尿病肾病患者心血管损伤的患病率及其相关因素[J].中华肾脏病杂志,2017,33(7):510-516.

[10] 高鹏,王梅,李红艳,等.糖化血红蛋白在糖尿病并发症中的价值[J].标记免疫分析与临床,2015,22(4):361-362.

[11] 常红叶,齐力,夏薇,等.糖化血红蛋白和血小板活化标志物检测在糖尿病并发症及心脑血管疾病诊断中的应用[J].中国实验诊断学,2017,21(10):1775-1777.

[12] WANG Q,XIA W,ZHAO Z G,et al.Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes:a systematic review and meta-analysis[J].Primary care diabetes,2015,9(5):362-369.

[13] 孙颖,李君,罗微,等.25-羟维生素 D₃ 对 2 型糖尿病患者影响的研究进展[J].医学综述,2018,24(10):2033-2037.

[14] 陈攀,黎秋晗,吴蔚桦,等.血清 25(OH)D₃ 水平与 2 型糖尿病患者周围神经病变的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(1):65-66.

[15] 吴欣,黄健,刘畅,等.1,25-二羟维生素 D₃ 对糖尿病肾病大鼠足细胞 Angptl4、Desmin 表达的影响[J].山东医药,2018,58(30):40-43.

[16] 郝少峰,胡利梅,李刚,等.补充维生素 D 预防和治疗服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者并发症效果观察[J].中国综合临床,2016,32(2):116-119.

(收稿日期:2019-12-15 修回日期:2020-02-20)

• 短篇论著 •

血清 SDF-1、CXCR4 水平与颞叶癫痫患者认知功能的相关性分析*

艾田妹¹,赵华英¹,刘步云¹,王会青²

(1.衡水市第二人民医院/衡水市肿瘤医院神经内科,河北衡水 053000;
2.衡水市人民医院/哈励逊国际和平医院神经内科,河北衡水 053000)

摘要:目的 探讨颞叶癫痫(TLE)患者血清中基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及趋化因子受体 4(CXCR4)水平与 TLE 患者认知功能的相关性。方法 选取 120 例体检健康者(健康对照组)、126 例 TLE 无认知障碍患者(TLE 无认知障碍组)及 132 例 TLE 伴认知障碍患者(TLE 伴认知障碍组),用酶联免疫吸附测定检测各组血清 SDF-1 和 CXCR4 水平;同时测定各组人 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)水平,并采用简易智力状态检查量表(MMSE)进行认知功能分级,分析 SDF-1、CXCR4 水平与认知功能的相关性。结果 TLE 无认知障碍组和 TLE 伴认知障碍组患者血清 SDF-1 和 CXCR4 水平高于健康对照组,TLE 伴认知障碍组的血清 SDF-1 和 CXCR4 水平高于 TLE 无认知障碍组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);血清 SDF-1 和 CXCR4 水平与 A β 1-42 水平呈正相关,与 MMSE 评分呈负相关(均 $P<0.05$)。结论 SDF-1 和 CXCR4 血清水平能够反映 TLE 患者认知功能损害的程度,有望成为诊断 TLE 认知障碍程度的预警指标。

关键词: 颞叶癫痫; 认知功能; 基质细胞衍生因子-1; 趋化因子受体 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.028

中图法分类号:R742.1

文章编号:1673-4130(2020)10-1260-03

文献标识码:B

颞叶癫痫(TLE)是癫痫中比较常见的类型,其反复发作与海马等边缘系统的病变密切相关,有研究显示反复的癫痫发作使神经元脱失和胶质细胞增生,发生海马硬化,导致患者认知障碍^[1-2]。在癫痫患者及癫痫动物模型的脑组织中,均发现癫痫发作脑区存在活化的星形胶质细胞、小胶质细胞及多种炎症因子,提示炎症反应参与了癫痫的发生发展^[3-4]。炎症反应是导致认知障碍的独立危险因素^[5],基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是一类影响机体炎症反应的特殊趋化蛋白,趋化因子受体 4(CXCR4)是 SDF-1 的特异性受体,二者结合后,可以激活多种信号通路,参与机体的多种

免疫和炎症反应^[6-7]。人 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)可削弱神经元的突触结构和功能,是引起认知障碍的重要物质。目前,国内关于血清 SDF-1 和 CXCR4 水平与 TLE 患者 A β 1-42 沉积和认知功能相关性的研究较少,本研究旨在通过检测 TLE 患者血清中 SDF-1 和 CXCR4 水平,分析它们与 TLE 认知障碍的关系,探讨二者水平在 TLE 认知障碍中的预警作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集衡水市第二人民医院神经内科 2017 年 3 月至 2018 年 10 月收治且临床确诊的 TLE 患者,分为 TLE 无认知障碍组 126 例,其中男性 70

* 基金项目:衡水市科技计划项目(2017014013C-22)。

本文引用格式:艾田妹,赵华英,刘步云,等.血清 SDF-1、CXCR4 水平与颞叶癫痫患者认知功能的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1260-1262.

例,女性 56 例,年龄 28~65 岁,平均(42.1±6.5)岁;TLE 伴认知障碍组 132 例,其中男性 80 例,女性 52 例,年龄 30~68 岁,平均(43.5±5.8)岁;同期的体检健康者 120 例,作为健康对照组,其中男性 76 例,女性 44 例,年龄 30~65 岁,平均(41.9±6.2)岁,上述受试者均采用简易智力状态检查量表(MMSE)进行认知功能评估,其中,健康对照组 120 例均无认知障碍。TLE 患者纳入标准:(1)根据 1989 年国际抗癫痫联盟修正的《癫痫和癫痫综合征国际分类》,符合 TLE 临床诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)72 h 无癫痫发作;(4)排除自身免疫性疾病、感染等明确与炎症因子相关的疾病;(5)患者知情并同意该研究方案。健康对照组纳入标准:(1)年龄≥18 岁的体检健康者;(2)无任何精神障碍;(3)无任何器官功能障碍;(4)本人知情并同意该研究方案。排除标准:(1)不符合上述诊断标准和纳入标准;(2)合并有其他原发性疾病;(3)伴有严重的神经功能缺损,如失语、失认等;(4)患有阿尔茨海默病等其他类型痴呆。本研究经医院伦理委员会批准施行。

1.2 方法

1.2.1 认知能力评估 采用 MMSE 评分标准将 TLE 伴认知障碍组分为 3 组。轻度组:MMSE 评分为 21~26 分;中度组:MMSE 评分为 11~<21 分;重度组:MMSE 评分<11 分。MMSE 评分主要包含 7 个方面,总分为 30 分,评分越高则认知功能状态越好。

1.2.2 SDF-1、CXCR4 和 Aβ1-42 水平检测 3 组受试者取空腹 12 h 后静脉血 5 mL,取血清,采用酶联免疫吸附测定检测血清 SDF-1、CXCR4 和 Aβ1-42 水平,所有检测操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 进行分析,3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;相关性分析使用 Spearman 秩相关。所有的统计检验均采用双侧检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 TLE 患者的临床特征比较 TLE 伴认知

障碍组和 TLE 无认知障碍组患者的受教育年限、服用药物种类、癫痫家族史比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 2 组患者的临床特征比较(*n*)

组别	<i>n</i>	受教育年限 >10 年	药物治疗		癫痫家族史	
			单药	联合用药	有	无
TLE 无认知障碍组	126	77	46	80	16	110
TLE 伴认知障碍组	132	81	47	85	19	113
χ ²		0.74		1.52		0.46
<i>P</i>		0.65		0.38		0.61

2.2 3 组受试者血清 SDF-1、CXCR4 和 Aβ1-42 水平比较 TLE 无认知障碍组和 TLE 伴认知障碍组血清 SDF-1 和 CXCR4 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);TLE 伴认知障碍组 SDF-1 和 CXCR4 水平明显高于 TLE 无认知障碍组,差异有统计学意义(*P*<0.05);TLE 组无认知障碍组血清 Aβ1-42 水平与健康对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05);TLE 伴认知障碍组 Aβ1-42 水平明显高于健康对照组和 TLE 无认知障碍组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 3 组受试者血清 SDF-1、CXCR4 和 Aβ1-42 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	SDF-1	CXCR4	Aβ1-42
健康对照组	120	0.81±0.16	1.06±0.23	1.34±0.31
TLE 无认知障碍组	126	1.56±0.28 ^a	1.59±0.25 ^a	1.67±0.38
TLE 伴认知障碍组	132	2.11±0.35 ^{ab}	2.35±0.41 ^{ab}	2.28±0.42 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a*P*<0.05;与 TLE 无认知障碍组比较,^b*P*<0.05。

2.3 TLE 患者不同认知程度血清 SDF-1、CXCR4、Aβ1-42 水平比较 随着 TLE 患者认知障碍逐渐加重,MMSE 评分下降,血清 SDF-1、CXCR4、Aβ1-42 水平升高,见表 3。

2.4 相关性分析 Spearman 相关性分析显示,TLE 患者血清 SDF-1 和 CXCR4 水平与 Aβ1-42 呈正相关,与 MMSE 评分呈负相关,见表 4。

表 3 TLE 患者不同认知程度血清 SDF-1、CXCR4 和 Aβ1-42 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SDF-1(ng/mL)	CXCR4(ng/mL)	Aβ1-42(ng/mL)	MMSE 评分(分)
轻度组	50	1.87±0.26	1.93±0.31	2.01±0.27	24.11±3.59
中度组	48	2.06±0.34	2.43±0.29	2.29±0.33	15.60±2.72
重度组	34	2.41±0.41	2.70±0.32	2.51±0.37	8.06±1.81

表 4 SDF-1、CXCR4 水平与 Aβ1-42 和 MMSE 评分的相关性分析

指标	SDF-1		CXCR4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Aβ1-42	0.432	0.036	0.231	0.043
MMSE 评分	-0.216	0.029	-0.325	0.039

3 讨 论

TLE 是较为常见的癫痫类型,部分患者经正规内科治疗效果不佳而发展成为难治性癫痫。反复癫痫发作可导致认知行为异常,严重影响 TLE 患者的生活质量,认知障碍是 TLE 比较常见的并发症,Aβ1-42 的沉积,是认知障碍的重要危险因素^[8],也是 TLE 患

者生活质量下降的 1 个重要预测因素。本研究表明,血清 SDF-1 和 CXCR4 水平在 TLE 伴认知障碍中有重要作用。

SDF-1 产生于骨髓基质细胞,是一种炎症趋化因子,也被命名为 CXCL12, SDF-1 可与其特异性受体 CXCR4 结合,参与神经细胞迁移、轴突生长、炎症反应等病理过程^[9]。动物实验显示向脑内注射 SDF-1 siRNA,可显著降低大鼠海马齿状回的新生神经元数目,导致大鼠认知障碍^[10]。颅脑损伤时,病变部位的 SDF-1 表达亦明显增加, SDF-1 与 CXCR4 结合,趋化诱导使神经干细胞向病变部位迁移增加^[11-12],如果对 SDF-1 或者 CXCR4 受体进行阻断干扰,会导致 SDF-1/CXCR4 轴丧失功能,影响细胞的迁移^[13]。在发生脑缺血和缺氧损伤时, SDF-1 表达上调,对血液系统中的巨噬、单核细胞产生趋化效应^[14],使其向损伤区聚集。上述研究结果提示, SDF-1 和 CXCR4 轴在神经元损伤、认知功能维护中起着重要的作用。

本研究结果显示, TLE 患者 SDF-1 和 CXCR4 水平显著高于健康人群,在 TLE 患者中,伴认知障碍组的血清 SDF-1 和 CXCR4 水平显著高于无认知障碍组。相关性分析发现血清 SDF-1、CXCR4 水平与 A β 1-42 呈正相关,与 MMSE 评分呈负相关,以上结果说明 SDF-1 和 CXCR4 水平与 TLE 认知障碍密切相关。其机制可能为 SDF-1 与 CXCR4 结合,炎症细胞因子可通过多种途径进入或作用于神经系统,激活小胶质细胞,并释放炎症因子,然后引起炎症反应,对神经元产生毒性作用,影响突触结构和功能,损伤认知功能^[15-16],笔者将在今后的研究中进一步探索其机制。

TLE 患者血清 SDF-1 和 CXCR4 水平与 A β 1-42 水平呈正相关,与 MMSE 评分呈负相关,二者能够反映 TLE 患者认知功能损害的程度,有望成为评价 TLE 认知障碍程度的预警指标。

参考文献

- [1] QIAN X, WANG Z R, ZHENG J J, et al. Baicalein improves cognitive deficits and hippocampus impairments in temporal lobe epilepsy rats[J]. *Brain Res*, 2019, 1714: 111-118.
- [2] HWANG G, DABBS K, CONANT L, et al. Cognitive slowing and its underlying neurobiology in temporal lobe epilepsy[J]. *Cortex*, 2019, 117(1): 41-52.
- [3] GALES J M, PRAYSON R A. Chronic inflammation in refractory hippocampal sclerosis-related temporal lobe epilepsy[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2017, 30(1): 12-16.
- [4] BEDNER P, DUPPER A, HÜTTMANN K, et al. Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy[J]. *Brain*, 2015, 138(5): 1208-1222.
- [5] ANDERSON G. Linking the biological underpinnings of depression; role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80 (Pt C): 255-266.
- [6] KONRAD F M, MEICHSSNER N, BURY A, et al. Inhibition of SDF-1 receptors CXCR4 and CXCR7 attenuates acute pulmonary inflammation via the adenosine A2B-receptor on blood cells[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2832.
- [7] SHI H, LU R, WANG S, et al. Effects of SDF-1/CXCR4 on acute lung injury induced by cardiopulmonary bypass[J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 937-945.
- [8] MOULIN S, LEYS D, SCHRAEN-MASCHKE S, et al. A β 1-40 and A β 1-42 plasmatic levels in stroke: influence of pre-existing cognitive status and stroke characteristics[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(6): 686-694.
- [9] BERGER O, LI G, HAN S M, et al. Expression of SDF-1 and CXCR4 during reorganization of the postnatal dentate gyrus[J]. *Dev Neurosci*, 2007, 29(1/2): 48-58.
- [10] CHENG X, WANG H, ZHANG X, et al. The role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in neuronal regeneration after cerebral ischemia[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11(1): 590.
- [11] DENG Q J, XU X F, REN J. Effects of sdf-1/cxcr4 on the repair of traumatic brain injury in rats by mediating bone marrow derived mesenchymal stem cells[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 467-477.
- [12] MA J, LIU N, YI B, et al. Transplanted hUCB-MSCs migrated to the damaged area by SDF-1/CXCR4 signaling to promote functional recovery after traumatic brain injury in rats[J]. *Neurol Res*, 2015, 37(1): 50-56.
- [13] ZHOU Z, LIU T, SUN X, et al. CXCR4 antagonist AMD3100 reverses the neurogenesis promoted by enriched environment and suppresses long-term seizure activity in adult rats of temporal lobe epilepsy[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 322(Pt A): 83-91.
- [14] ZHANG Y, ZHANG H, LIN S, et al. SDF-1/CXCR7 chemokine signaling is induced in the peri-infarct regions in patients with ischemic stroke[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 287-295.
- [15] SCHÖNEMEIER B, KOŁODZIEJ A, SCHULZ S, et al. Regional and cellular localization of the CXCL12/SDF-1 chemokine receptor CXCR7 in the developing and adult rat brain[J]. *J Comp Neurol*, 2008, 510(2): 207-220.
- [16] CALLEWAERE C, BANISADR G, DESARMÉNIEN M G, et al. The chemokine SDF-1/CXCL12 modulates the firing pattern of vasopressin neurons and counteracts induced vasopressin release through CXCR4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21): 8221-8226.