

• 首都医科大学专题 •

## 认知障碍患者神经系统感染相关病毒抗体回顾性分析\*

于丹葳<sup>1</sup>, 尼玛曲珍<sup>2</sup>, 马瑞敏<sup>1</sup>, 刘杰<sup>1</sup>, 马森<sup>1</sup>, 张国军<sup>1△</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/国家药监局体外诊断质量控制重点实验室, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070

**摘要:**目的 回顾性分析认知障碍患者体内神经系统感染相关病毒抗体特点, 评估其与认知障碍的关系, 并探讨病毒感染与认知障碍发生发展的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2023 年 6 月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院的 170 例轻度认知障碍患者作为轻度认知障碍组, 208 例认知障碍患者作为认知障碍组, 143 例痴呆患者作为痴呆组, 另选取同期该院年龄性别相匹配的非感染性非炎症疾病的 146 例对照者作为对照组。检测患者血清和脑脊液中神经系统感染相关病毒抗体水平, 比较抗体检出率、抗体水平并计算感染负荷, 对所有患者进行认知功能评估, 分析感染负荷与认知功能障碍程度的关系。结果 3 组认知障碍患者血清中 I 型单纯疱疹病毒(HSV)-1 IgG 检出率和抗体水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 3 组认知障碍患者血清中 HSV(1+2)IgM 检出率高于对照组( $P < 0.05$ ), 但其在轻度认知障碍组、认知障碍组和痴呆组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组认知障碍患者血清感染负荷高于对照组( $P < 0.05$ ), 且感染负荷越高, 认知障碍程度越严重。结论 病毒感染是认知障碍疾病的重要影响因素, HSV 感染可能是认知功能障碍的促进因素。

**关键词:** 认知障碍; 单纯疱疹病毒; 感染负荷**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.002**中图法分类号:** R446.6**文章编号:** 1673-4130(2024)23-2823-07**文献标志码:** A**Retrospective analysis of virus antibodies related to nervous system infections in patients with cognitive impairment\***YU Danwei<sup>1</sup>, NIMA Quzhen<sup>2</sup>, MA Ruimin<sup>1</sup>, LIU Jie<sup>1</sup>, MA Miao<sup>1</sup>, ZHANG Guojun<sup>1△</sup>

1. Clinical Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 2. Clinical Diagnosis College, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**Abstract:** **Objective** To retrospectively analyze the characteristics of viral antibodies related to nervous system infections in patients with cognitive impairment, evaluate their relationship with cognitive impairment, and explore the relationship between viral infections and the occurrence and development of cognitive impairment. **Methods** A total of 170 mild cognitive impairment patients who visited Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from June 2019 to June 2023 were selected as the mild cognitive impairment group, 208 cognitive impairment patients were selected as the cognitive impairment group, 143 dementia patients were selected as the dementia group, and 146 age-matched and gender-matched non infectious and non inflammatory disease controls during the same period in the hospital were selected as the control group. The levels of virus antibodies related to nervous system infections in the serum and cerebrospinal fluid of patients were detected, the detection rate and levels of antibodies were compared, and the infection burden was calculated. The cognitive function of all patients was evaluated and the relationship between infection burden and the degree of cognitive dysfunction was analyzed. **Results** The detection rate and antibody level of herpes simplex virus (HSV) 1 IgG in the serum of three groups of patients with cognitive impairment were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The detection rate of HSV (1+2) IgM in the serum of three groups of patients with cognitive impairment was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference between the mild cognitive impairment group, cognitive impairment group, and dementia group ( $P > 0.05$ ). The serum infection load of three groups of patients with cognitive impairment

\* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC2403500)。

作者简介: 于丹葳, 女, 住院医师, 主要从事病毒感染与神经系统疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。

was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ), and the higher the infection load, the more severe the cognitive impairment. **Conclusion** Viral infection is an important influencing factor of cognitive impairment diseases, and HSV infection may be a promoting factor of cognitive dysfunction.

**Key words:** cognitive impairment; herpes simplex virus-1; infection burden

认知障碍,也称神经认知障碍,主要影响患者的认知能力,表现为学习、记忆、感知等能力缺陷或衰退<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化日益加重,认知障碍疾病的影响也越来越显著。据统计,中国 60 岁及以上人群现有认知障碍患者 3 877 万多例,患者的生活质量受到严重影响,家庭也需要承担巨大的时间、精力和经济压力<sup>[2]</sup>。认知障碍疾病的病因非常复杂,包括高龄、心血管疾病(高脂血症、高血压)、脑损伤等。早筛查、早干预、早诊断、早治疗是认知障碍疾病防治工作的核心。

近年来,随着神经病毒学、免疫学及认知科学的发展,人们对于神经系统感染相关病毒(简称神经病毒)抗体在认知障碍疾病发病过程中的作用也有了更为深入的认识。首先,神经病毒抗体在认知障碍患者中的存在已经被广泛证实<sup>[3]</sup>。这些抗体可能来自患者体内对神经病毒的免疫反应,包括病毒感染后的抗体产生及长期免疫记忆。这些抗体的存在提示神经病毒感染可能与认知障碍的发生和发展存在某种关联。其次,越来越多的研究表明,神经病毒感染可能与认知障碍的严重程度和进展速度有关<sup>[4-5]</sup>。有研究发现,在认知障碍患者中,某些特定类型的神经病毒抗体检出率较高,并且这些抗体的水平与认知障碍的严重程度呈正相关<sup>[6]</sup>。有研究表明,系统性感染与阿尔兹海默症(AD)患者的认知功能相关,I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)的重新激活可使 AD 的风险增加 1 倍<sup>[7]</sup>。这提示神经病毒抗体可能在认知障碍的发病过程中扮演着重要角色。此外,神经病毒抗体的作用机制也逐渐被揭示。有研究表明,神经病毒抗体可能通过影响神经元的正常功能、突触传递及神经网络的稳定性等途径,导致认知障碍的发生<sup>[8]</sup>。这些机制的研究不仅有助于深入理解认知障碍的发病机制,也为未来的治疗策略提供了潜在的靶点。

然而,目前对于神经病毒抗体与认知障碍关系的研究数量尚少,且存在一定的局限性。不同类型的神经病毒抗体在认知障碍患者中的分布和作用可能存在差异,亟须进一步的深入研究。本研究中,笔者回顾性分析了认知障碍患者血清和脑脊液中的 14 种神经病毒抗体,统计抗体检出情况及感染负荷,旨在探究认知障碍患者神经病毒抗体的分布特点,探讨神经病毒抗体与认知障碍程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2023 年 6 月在首都医科大学附属北京天坛医院就诊的 170 例轻度认知障碍患者作为轻度认知障碍组,208 例认知障碍

患者作为认知障碍组,143 例痴呆患者作为痴呆组。纳入标准:符合《中国痴呆与认知障碍诊治指南》的诊断标准<sup>[9]</sup>;获得所有受试者或其近亲属的知情同意。排除标准:近期有严重急性疾病发作(如脑梗死、心力衰竭、严重肝肾功能损伤等)。另选取同期该院年龄性别相匹配的非感染性非炎症疾病 146 例患者作为对照组。对照组纳入标准:性别、年龄等相关生物学指标与轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组相匹配。轻度认知障碍组中男 90 例,女 80 例;年龄 34~84 岁,平均(61.26±10.42)岁;高中及以上文化程度患者占比 37.6%。认知障碍组中男 109 例,女 99 例;年龄 35~83 岁,平均(63.64±8.92)岁;高中及以上文化程度患者占比 37.0%。痴呆组中男 71 例,女 72 例;年龄 39~83 岁,平均(62.59±9.51)岁;高中及以上文化程度患者占比 21.7%。对照组中男 89 例,女 57 例;年龄 36~89 岁,平均(60.29±10.19)岁。4 组年龄、性别比例比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组高中及以上文化程度患者占比依次降低( $P<0.05$ )。

1.2 认知功能评估 对所有患者进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)等神经心理学测试,评估患者认知障碍程度。

1.3 神经病毒抗体水平检测 采集患者肘正中静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清;常规腰椎穿刺留取脑脊液标本 1~2 mL,3 000 r/min 离心 10 min 分离上清液。采用罗氏 E170 全自动免疫分析仪电化学发光法检测血清和脑脊液标本中的神经病毒抗体,包括单纯疱疹病毒(HSV)抗体(HSV-1 IgG、HSV-2 IgG)、巨细胞病毒(CMV)抗体(CMV IgM、CMV IgG)、风疹病毒(RV)抗体(RV IgM、RV IgG)、弓形虫抗体(Tox IgM、Tox IgG),其试剂为罗氏公司配套试剂。采用艾德康酶联免疫吸附试验(ELISA)500 全自动酶免一体机检测血清和脑脊液标本中的病毒抗体,包括 HSV(1+2) IgM、柯萨奇病毒(CV)抗体(COXVA16 IgM)、EB 病毒(EBV)抗体(EBVCA IgM、EBVCA IgG、EBEA IgM、EBNA IgG)。HSV(1+2) IgM 试剂源自 DIESSE diagnostica Senese S. P. A 公司,COXVA16 IgM 试剂源自北京万泰生物药业股份有限公司,EBV 抗体试剂源自深圳亚辉龙生物科技股份有限公司。14 种抗体中有 5 种抗体使用定量检测的方法,分别是 HSV-1 IgG、HSV-2 IgG、RV IgG、Tox IgG 和 CMV IgG。抗体阳性的判定标准严格遵循各配套试剂所推荐的临界值进行界定。其中,Tox IgG 抗体的阳性判定标准为

≥3 IU/mL; RV IgG 抗体的阳性判定标准为 ≥10 IU/mL;而对于其他种类的抗体,其阳性临界值统一设定为 ≥1 IU/mL 或 COI 值 ≥1.0。任何低于上述各自临界值的检测结果,均被判定为阴性,确保结果的准确性与一致性。

**1.4 感染负荷** 感染负荷是指病毒感染的程度,目前尚无准确的定义及计算方法,有学者认为其是个体感染病原体的种类数量及感染程度<sup>[10]</sup>。笔者尝试为感染负荷定义一种计算方法,尽可能体现并区分病毒感染的程度。笔者将 IgG 类抗体分为两种,定性检测的抗体,阴性为 0 分,阳性为 1 分;定量检测的抗体,阴性(≤临界值)为 0 分,低水平(>临界值~≤10 倍临界值)为 1 分,中水平(>10 倍临界值~≤30 倍临界值)为 2 分,高水平(>30 倍临界值)为 3 分。IgM 类抗体均为定性检测的抗体,阴性为 0 分,阳性为 3 分。分别计算每例患者的感染负荷,并与患者 MMSE 及 MoCA 评分进行相关性分析。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS27.0 进行数据统计分析。计量资料均进行正态和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 3 组 MoCA 和 MMSE 评分比较** 轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组 MoCA 评分分别为 15(10, 19)、10(5, 14)、8(4, 11)分,轻度认知障碍组、认知障

碍组、痴呆组 MMSE 评分分别为 21(15, 25)、24(8, 20)、11(7, 16)分,认知障碍程度越严重,MoCA 和 MMSE 评分下降越显著(*P* < 0.05)

**2.2 神经病毒抗体检出情况分析** 血清标本中 CMV IgG 检出率最高,其次为 EBVCA IgG、EBNA IgG、HSV-1 IgG、和 RV-IgG。IgM 类抗体总体检出率较低,见表 1。与对照组相比,轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组血清中 HSV-1 IgG 检出率增高(*P* < 0.05)。脑脊液标本中,CMV IgG 检出率最高,但 4 组病毒抗体检出率比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

**2.3 定量检测的神经病毒抗体水平分析** 与对照组相比,轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组血清 HSV-1 IgG 水平增高(*P* = 0.011)。见表 3。

**2.4 认知障碍患者感染负荷情况统计** 血清标本中,轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组同时检测出 5、6 种神经病毒抗体的比例相较于对照组明显增加(*P* < 0.05)。痴呆组血清标本中,同时检测出 6 种神经病毒抗体的比例高于对照组(*P* < 0.05),而对照组中同时检出 4 种神经病毒抗体的比例相对增高(*P* < 0.05),见表 4。但在脑脊液标本中,轻度认知障碍组、认知障碍组、痴呆组神经病毒抗体检出率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

**2.5 感染负荷与认知障碍严重程度的关系** 轻度认知障碍组、认知障碍组和痴呆组平均感染负荷得分为 8.05、8.26、8.41 分,高于对照组的 7.71 分(*P* < 0.05)。随着感染负荷升高,认知障碍程度也呈加重趋势。见图 1。

表 1 4 组血清标本神经病毒抗体检出情况[*n*(%)]

抗体	轻度认知障碍组( <i>n</i> = 170)	认知障碍组( <i>n</i> = 208)	痴呆组( <i>n</i> = 143)	对照组( <i>n</i> = 146)	<i>P</i>
HSV-1 IgG	157(92)	192(92)	129(90)	126(86)	0.047
HSV-2 IgG	13(8)	18(9)	12(8)	13(9)	0.802
HSV(1+2) IgM	6(4)	14(7)	12(8)	3(2)	0.051
RV IgG	128(75)	166(80)	96(67)	108(74)	0.828
RV IgM	0(0)	0(0)	4(3)	1(1)	0.918
TOX IgG	15(9)	15(7)	12(8)	13(9)	0.744
TOX IgM	3(2)	1(0)	0(0)	1(1)	0.918
EBVCA IgG	163(96)	202(97)	135(94)	135(92)	0.080
EBVCA IgM	5(3)	9(4)	10(7)	4(3)	0.321
EBEA IgM	2(1)	3(1)	1(1)	0(0)	0.193
EBNA IgG	155(91)	198(95)	130(91)	133(91)	0.518
CMV IgG	168(99)	207(99)	142(99)	145(99)	0.918
CMV IgM	4(2)	2(1)	3(2)	2(1)	0.764
COXVA16 IgM	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	—

注:—表示无数据。

表 2 认知障碍患者脑脊液标本病毒抗体检出情况[*n*(%)]

抗体	轻度认知障碍组( <i>n</i> =170)	认知障碍组( <i>n</i> =208)	痴呆组( <i>n</i> =143)	对照组( <i>n</i> =146)	<i>P</i>
HSV-1 IgG	2(1)	1(1)	1(1)	2(1)	0.326
HSV-2 IgG	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	—
HSV(1+2) IgM	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	—
RV IgG	3(2)	2(1)	0(0)	5(3)	0.096
RV IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
TOX IgG	0(0)	1(0)	1(1)	0(0)	0.336
TOX IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
EBVCA IgG	3(2)	7(3)	3(2)	1(1)	0.177
EBVCA IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
EBEA IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
EBNA IgG	0(0)	2(1)	1(1)	1(1)	0.880
CMV IgG	109(64)	140(67)	84(59)	97(66)	0.574
CMV IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—
COXVA16-IgM	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	—

注：—表示无数据。

表 3 4 组 5 种定量检测的神经病毒抗体水平分析[*M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]

标本类型	抗体	轻度认知障碍组( <i>n</i> =170)	认知障碍组( <i>n</i> =208)	痴呆组( <i>n</i> =143)	对照组( <i>n</i> =146)	<i>P</i>
血清	HSV-1 IgG	11.260(4.585,25.718)	11.230(4.443,26.323)	12.190(4.410,25.500)	8.190(2.770,20.170)	0.011
	HSV-2 IgG	0.068(0.063,0.074)	0.072(0.066,0.077)	0.070(0.065,0.077)	0.070(0.060,0.080)	0.173
	RUB IgG	30.745(10.218,59.508)	33.015(10.803,81.895)	20.800(7.860,69.080)	30.080(9.063,76.648)	0.732
	TOX IgG	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.560
	CMV IgG	407.650(189.525,500.000)	439.050(215.200,500.000)	370.900(186.000,500.000)	335.450(165.400,500.000)	0.171
脑脊液	HSV-1 IgG	0.043(0.031,0.073)	0.044(0.031,0.092)	0.041(0.030,0.081)	0.050(0.030,0.100)	0.166
	HSV-2 IgG	0.069(0.065,0.076)	0.074(0.069,0.079)	0.072(0.066,0.078)	0.070(0.060,0.080)	0.055
	RUB IgG	0.354(0.221,0.459)	0.361(0.232,0.536)	0.288(0.170,0.452)	0.331(0.170,0.533)	0.105
	TOX IgG	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.130(0.130,0.130)	0.602
	CMV IgG	1.400(0.716,2.505)	1.665(0.765,3.395)	1.240(0.607,2.350)	1.895(0.755,5.238)	0.130

表 4 4 组血清神经病毒抗体同时检出数比较[*n*(%)]

抗体阳性种类的数量	轻度认知障碍组( <i>n</i> =170)	认知障碍组( <i>n</i> =208)	痴呆组( <i>n</i> =143)	对照组( <i>n</i> =146)
0~2 种	1(1)	0(0)	0(0)	0(1)
3 种	12(7)	5(2)	12(8)	7(3)
4 种	37(22)	49(24)	39(27)	57(49)
5 种	91(54)	117(56)	63(44)	65(37)
6 种	24(14)	29(14)	24(17)	13(10)
7~8 种	5(3)	8(4)	5(3)	4(2)

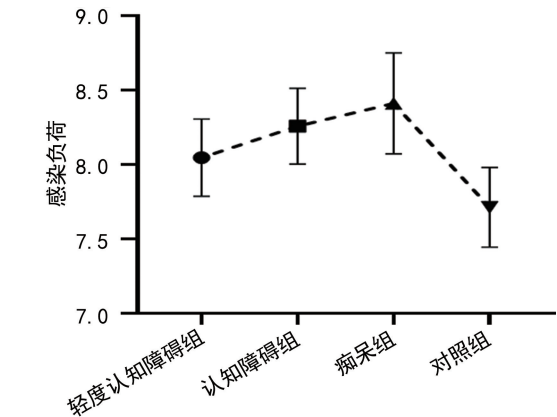


图 1 4 组感染负荷比较

3 讨论

本研究旨在深入探讨轻度认知障碍、认知障碍及痴呆患者认知障碍与神经病毒抗体之间的关系,通过对比 3 组与对照组的神经病毒抗体检出情况及感染负荷,以为认知障碍的发病机制提供新的视角。本研究不仅揭示了 HSV-1 感染与认知障碍之间的潜在联系,还强调了神经病毒感染在认知障碍中的重要性。

神经病毒感染一直是医学领域研究的重要课题,这类病原体能够侵入中枢神经系统引起一系列神经性疾病的发生。HSV 在全世界范围内广泛流行,据世界卫生组织统计,成人 HSV-1 感染率可达 70%~

90%, HSV-2 抗体检出率为 7%~20%, 且抗体检出率随年龄的增加呈升高的趋势<sup>[11]</sup>。本研究中所有认知障碍患者平均年龄大于 60 岁, HSV-1 抗体检出率可达 86% 以上, HSV-2 抗体检出率为 8%, 与以往研究结果相符<sup>[11]</sup>。本研究发现, 认知障碍患者血清中 HSV-1 IgG 检出率高于对照组, 然而在 3 组不同程度认知障碍患者之间, HSV-1 IgG 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 这说明 HSV-1 病毒感染对疾病发生有一定影响, 而对疾病的进展影响不大。这一结果表明, HSV-1 感染在认知障碍患者中更为普遍, 提示 HSV-1 可能与认知障碍的发病存在某种关联, 可能反映了病毒在患者体内的长期存在或反复感染。进一步分析显示, 认知障碍患者血清中 HSV-1 IgG 抗体水平也明显高于对照组。进一步支持了 HSV-1 感染与认知障碍之间的关联。虽然 HSV-1 IgM 的总体检出率较低, 但其在认知障碍患者中的检出率仍高于对照者, 提示部分患者可能经历了近期的病毒感染或病毒再激活。这一结果与以往研究结果一致<sup>[7,12]</sup>, 进一步支持了 HSV-1 感染与认知障碍之间可能存在关联的观点。如 VESTIN 等<sup>[7]</sup> 在一项前瞻性研究中指出, 老年人群中的 HSV 感染可使痴呆风险加倍, 强调了 HSV 感染在认知功能下降中的重要性。此外, 孙奕等<sup>[12]</sup> 的研究也发现, AD 患者中 HSV-1 的检出率显著高于健康对照者, 进一步验证了 HSV-1 与认知障碍之间的潜在联系。本研究还发现, 3 组认知障碍患者血清中同时检出多种神经病毒抗体 (5、6 种) 的比例显著高于对照组, 对照组同时检出 4 种神经病毒抗体的比例则相对较高。这一发现提示多病毒感染在认知障碍中的普遍性, 提示多种病原体可能共同参与认知障碍的发病过程。多病毒感染可能通过增加炎症反应、破坏血脑屏障、干扰神经递质传递等多种机制影响认知功能。PIEKUT 等<sup>[4]</sup> 指出, 多种感染性病原体与 AD 的发生和发展有关, 强调了多种感染因素在认知障碍中的潜在作用。此外, BRUNO 等<sup>[5]</sup> 也重新评估了神经系统疾病的感染假说, 认为多种病毒可能通过不同的机制协同作用, 促进认知障碍的发展。

HSV-1 感染导致认知障碍的可能机制是一个复杂且多因素的过程, 涉及病毒与宿主细胞之间的相互作用、免疫反应、神经系统的长期影响。其可能机制如下。(1) 病毒持续感染与再激活。认知障碍患者血清中 HSV-1 IgG 水平更高, 可能与病毒持续性感染及再激活的过程有关。HSV-1 是一种嗜神经病毒, 在感染宿主后可以在三叉神经节内建立长期潜伏感染状态<sup>[13-14]</sup>。当宿主的免疫状态发生变化 (如免疫抑制、应激或患其他严重疾病) 时, 病毒受到特定触发因素刺激, 并从潜伏状态重新激活, 导致其复制增加, 认知障碍患者血清中显著升高的 HSV-1 IgG 水平, 不仅可以作为既往感染的标志物, 更可能预示了病毒在

宿主体内的持续活跃状态。(2) 免疫系统应答。一旦病毒激活开始复制, 免疫系统会迅速启动防御机制, IgG 抗体是体液免疫应答的重要组成部分<sup>[13,15]</sup>, HSV-1 IgG 的存在, 一方面标志着免疫系统对病毒的有效识别与应对, 另一方面也间接映射出病毒在体内的复制活跃度。(3) 炎症反应。WANG 等<sup>[16]</sup> 的研究表明, HSV-1 可通过调节小胶质细胞的吞噬作用和激活 NLRP3 炎症小体通路, 促进神经炎症和神经元损伤, 从而加速 AD 的进展。此外, WANG 等<sup>[17]</sup> 的研究进一步指出, MAMDC2 在小胶质细胞中的高度表达可能通过增强抗病毒免疫反应而间接调控 AD 的病理过程。过度的炎症反应或免疫逃逸机制的激活, 均可能加剧神经元损伤, 促进认知障碍的发展。(4) 多种病毒协同作用。近年来的研究表明, HSV-1 与其他病原体的协同感染可能加剧神经系统的损伤。水痘-带状疱疹病毒被认为能够唤醒大脑中潜伏的 HSV-1 促进 Tau 蛋白和  $\beta$  淀粉样蛋白的异常沉积, 预示着 AD 早期阶段的启动<sup>[18]</sup>。

CMV 也属疱疹病毒, 可以感染神经系统。有研究表明, 血清 CMV IgG 阳性是 AD 的危险因素, 并且与认知下降速度呈正相关, 病毒的反复性感染会使应激的神经元向周围的星形胶质细胞、小胶质细胞和常驻吞噬细胞等发出信号, 促进炎症因子的过度激活, 介导神经炎症的发生发展<sup>[19]</sup>。然而在本研究中并没有发现 CMV 感染对认知障碍的显著影响, 虽然 CMV IgG 水平较高, 但认知障碍患者与对照者之间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。可能的原因有两方面: 一方面是由于 CMV 在人群中的基础感染率较高, 尤其是 60 岁以上人群; 另一方面可能是由于本研究所采用的电化学发光试剂盒检测抗体水平线性范围有一定局限性 (检测范围为 0~500 IU/mL), 无法更进一步区分病毒感染程度。未来还需要扩大样本量继续深入研究。

抗体检出率和抗体水平在评价感染时都有一定的局限性, 在实际应用中还需要综合考虑其他临床指标和检测结果来综合判断感染严重程度。因此, 通常使用感染负荷这个概念来代表个体或群体内某种或多种病原体的感染程度和数量, 可以包括病原体的数量、种类、活跃程度及宿主对病原体的免疫反应等多个方面<sup>[19]</sup>。然而有关感染负荷的计算目前尚无统一明确的方法。早期基于血清学定性结果按抗体阳性种类的数量进行简单相加计算感染负荷, 无法体现不同病原体感染的差异性, 且病毒感染的程度也无法涵盖。因此, 为了更好地体现病毒感染对患者的影响, 笔者尝试定义了一种计算方式。根据抗体检测结果进行赋值, 将其转化为一个总分进一步统计分析。本研究结果显示, 认知障碍患者的感染负荷显著高于对照者, 而且感染负荷越高的患者认知障碍程度越

严重。

检测患者血清和脑脊液中神经病毒抗体表达情况可以为临床诊断和早期治疗提供帮助<sup>[20]</sup>。中枢神经系统具备一套复杂的免疫应答机制,在生理状态下,脑脊液中的免疫球蛋白(尤其是 IgG)维持在较低水平,主要通过血液弥散进入,然而,当中枢神经系统启动体液免疫应答或血脑屏障的完整性受损时,脑脊液中的 IgG 水平会显著上升<sup>[21]</sup>。本研究分析了脑脊液中神经病毒抗体的检出情况,结果显示,脑脊液中神经病毒抗体检出率普遍较低,其中 CMV IgG 的检出率最高,这一发现与既往研究报道相吻合<sup>[22-23]</sup>。然而尽管 CMV IgG 在脑脊液中展现出较高的检出率,但经统计分析,认知障碍患者与对照者之间在 CMV IgG 的检出率及抗体水平方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),与血清中 CMV IgG 抗体检测结果相类似,分析原因可能是由于认知障碍患者与对照者在样本选择上年龄普遍较高,而 CMV 在人群中的广泛易感性导致了其抗体水平的普遍提升,从而导致差异不显著。认知障碍作为一种神经退行性疾病,其发病机制复杂多样,涉及遗传、环境、生活方式及多种疾病因素影响。本研究重点关注了神经病毒感染,然而受限于数据资料收集的复杂性和多样性,未能对认知障碍患者进行更详细地分析,如是否存在细菌感染、抗病毒药物和免疫抑制剂的使用、基础健康状况等,这在一定程度上限制了研究的深度和广度。在未来笔者会注意加强多中心多学科的合作,收集更全面的病例信息,并进行更细致地分类和分析,以提高研究的精确度和可靠性。

综上所述,本研究发现 HSV-1 感染可能与认知障碍的发病有关,且多种神经病毒感染可能是认知障碍疾病的一个重要影响因素。然而,关于感染负荷与认知障碍程度之间的关系仍需进一步探讨。未来的研究可以考虑采用更准确的感染负荷计算方法,扩大样本量及深入研究病毒与神经系统之间的相互作用机制,以更好地理解认知障碍的发病机制和寻找更有效的治疗方法。

参考文献

[1] NI X, WU F, SONG J, et al. Chinese expert consensus on assessment of cognitive impairment in the elderly[J]. *Ageing Med (Milton)*, 2022, 5(3):154-166.

[2] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.

[3] SOLDAN S S, LIEBERMAN P M. Epstein-barr virus infection in the development of neurological disorders[J]. *Drug Discov Today Dis Models*, 2020, 32(Pt A):35-52.

[4] PIEKUT T, HURLA M, BANASZEK N, et al. Infectious agents and Alzheimer's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(2):73.

[5] BRUNO F, ABONDIO P, BRUNO R, et al. Alzheimer's disease as a viral disease: revisiting the infectious hypothesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91:102068.

[6] 徐美琴, 杨勇, 徐晓文, 张晓梅, 黄维维. 精神分裂症患者巨细胞病毒抗体与认知功能损害的相关性分析[J]. *黑龙江医学*, 2020, 44(3):319-320.

[7] VESTIN E, BOSTROM G, OLSSON J, et al. Herpes simplex viral infection doubles the risk of dementia in a contemporary cohort of older adults: a prospective study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 97(4):1841-1850.

[8] 王梓萌. 血清同型半胱氨酸, 胱抑素 C 与单纯疱疹病毒性脑炎患者认知功能损害的关系[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(3):454-456.

[9] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.

[10] 梁燕, 章军建. 感染负荷对认知功能的损害作用及机制[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(10):4.

[11] ZHU S, VIEJO-BORBOLLA A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus[J]. *Virulence*, 2021, 12(1):2670-2702.

[12] 孙奕, 周辰, 潘晓东, 等. 1 型单纯疱疹病毒抗体与阿尔茨海默病的关联研究[J]. *徐州医学院学报*, 2017, 37(6):372-376.

[13] ZHU S, VIEJO-BORBOLLA A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus[J]. *Virulence*, 2021, 12(1):2670-2702.

[14] PEGG C E, ZAICHICK S V, BOMBA-WARCZAK E, et al. Herpesviruses assimilate kinesin to produce motorized viral particles[J]. *Nature*, 2021, 599(7886):662-666.

[15] MARCOCCI M E, NAPOLETANI G, PROTTO V, et al. Herpes simplex virus-1 in the brain: the dark side of a sneaky infection[J]. *Trends Microbiol*, 2020, 28(10):808-820.

[16] WANG Z, LIU J, HAN J, et al. Herpes simplex virus 1 accelerates the progression of Alzheimer's disease by modulating microglial phagocytosis and activating NL-RP3 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):176.

[17] WANG Y, LUO W, WANG X, et al. MAMDC2, a gene highly expressed in microglia in experimental models of Alzheimers disease, positively regulates the innate antiviral response during neurotropic virus infection[J]. *J Infect*, 2022, 84(2):187-204.

[18] CAIRNS D M, ITZHAKI R F, KAPLAN D L. Potential involvement of varicella zoster virus in Alzheimer's disease via reactivation of quiescent herpes simplex virus type 1[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(3):1189-1200.

[19] 海吉涛, 罗焕敏. 病原微生物与阿尔茨海默病相关性研究进展[J]. *神经药理学报*, 2020, 10(4):7. (下转第 2833 页)

• 首都医科大学专题 •

# CYP2C19 基因多态性联合生化指标预测脑梗死患者氯吡格雷抵抗的价值分析\*

陈柯霖<sup>1</sup>, 刘嘉融<sup>2</sup>, 刘紫薇<sup>1</sup>, 王玉飞<sup>1</sup>, 李斯文<sup>1</sup>, 周 金<sup>1</sup>, 刘淑静<sup>1</sup>, 张国军<sup>1△</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100070

**摘要:**目的 探究 CYP2C19 基因多态性和生化指标联合预测脑梗死患者氯吡格雷抵抗(CR)的价值。**方法** 选取首都医科大学附属北京天坛医院 2021 年 1 月至 2023 年 12 月收治的 387 例脑梗死患者作为研究对象, 根据患者入院后血小板聚集试验-二磷酸腺苷(PAgT-ADP)的检测结果将脑梗死患者分为氯吡格雷有效组(PAgT-ADP $\leq$ 43%)和 CR 组(PAgT-ADP $>$ 43%)。观察脑梗死患者 CYP2C19 基因分型的分布情况, 并回顾性分析两组患者的年龄、性别和生化指标[包括尿素、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、乳酸脱氢酶(LDH)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、同型半胱氨酸(Hcy)]。对统计指标进行单因素分析, 通过多因素 Logistic 回归分析构建联合预测模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 CYP2C19 基因代谢类型单独及联合生化指标对预测脑梗死患者 CR 的效能。**结果** CR 组和氯吡格雷有效组性别、Cr、TBIL、DBIL、IBIL、Hcy 及 CYP2C19 基因代谢类型比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, Cr、ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、CHO、LDL、CYP2C19 基因代谢类型为脑梗死患者 CR 的独立预测因子( $P<0.05$ ); ROC 曲线分析结果显示, 联合预测模型预测脑梗死患者 CR 的曲线下面积为 0.720, 灵敏度和特异度分别为 71.1% 和 65.5%, 而 CYP2C19 基因代谢类型单独预测脑梗死患者 CR 的曲线下面积为 0.641, 灵敏度和特异度分别为 67.3% 和 56.9%, 联合预测模型的曲线下面积与 CYP2C19 基因代谢类型的曲线下面积比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** CYP2C19 基因多态性联合生化指标有助于预测脑梗死患者 CR 的发生, 尤其对于 CR 而 CYP2C19 基因代谢型表现为正常代谢的患者有较好的预测价值。

**关键词:** CYP2C19 基因多态性; 氯吡格雷抵抗; 脑梗死; 生化指标

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.003

**中图法分类号:** R446.1

**文章编号:** 1673-4130(2024)23-2829-05

**文献标志码:** A

## Value of CYP2C19 gene polymorphism combined with biochemical indicators in predicting clopidogrel resistance in patients with cerebral infarction\*

CHEN Kelin<sup>1</sup>, LIU Jiarong<sup>2</sup>, LIU Ziwei<sup>1</sup>, WANG Yufei<sup>1</sup>, LI Siwen<sup>1</sup>,  
ZHOU Jin<sup>1</sup>, LIU Shujing<sup>1</sup>, ZHANG Guojun<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 2. Clinical Diagnosis College, Capital Medical University, Beijing 100070, China

**Abstract: Objective** To study the value of CYP2C19 gene polymorphism combined with biochemical indicators in predicting clopidogrel resistance (CR) in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 387 patients with cerebral infarction admitted to Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from January 2021 to December 2023 were selected as the research subjects. According to the test results of platelet aggregation test-adenosine diphosphate(PAgT-ADP) after admission, the patients with cerebral infarction were divided into clopidogrel effective group (PAgT-ADP $\leq$ 43%) and CR group (PAgT-ADP $>$ 43%). The distribution of CYP2C19 genotype in patients with cerebral infarction were observed. The age, gender and biochemical indicators, including urea, creatinine (Cr), uric acid (UA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate amin-

\* 基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(2022-2-013)。

作者简介:陈柯霖,女,副主任医师,主要从事分子生物学方向的研究。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。