

# 阿尔茨海默病患者血浆脂联素与 $A\beta$ 水平的变化

徐志鹏 黎红华 武强 林琅 汪志忠

**【摘要】 目的** 探讨 AD 患者血浆脂联素、 $A\beta$  水平的变化及其与 MMSE 评分的关系。**方法** 对 20 例 AD 患者(AD 组)、20 例正常认知老年组的血浆脂联素、 $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  水平进行检测,比较 2 组血浆脂联素和  $A\beta$  水平的差异,并分析血浆脂联素、 $A\beta$  与 MMSE 评分的关系。**结果** AD 组 MMSE 评分、血浆脂联素(APN)、 $A\beta_{42}$  和  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  均低于对照组( $P < 0.05$ )。 $A\beta_{40}$  水平与  $A\beta_{42}$  水平呈显著正相关、与  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  呈显著负相关( $P < 0.01$ ), $A\beta_{42}$  水平与 APN 水平呈显著正相关( $P < 0.05$ ),MMSE 评分与  $A\beta_{42}$ 、APN、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  呈显著正相关( $P < 0.01$ )。**结论** AD 组血浆 APN、 $A\beta_{42}$  水平和  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  明显降低,其改变与认知功能评分存在一定的正相关性。

**【关键词】** 阿尔茨海默病 血浆 脂联素  $A\beta$

**【中图分类号】** R749.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)01-0006-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.01.002

**Changes of serum adiponectin and  $A\beta$  in patients with Alzheimer's disease** Xu Zhipeng, Li Honghua, Wu Qiang, et al. Department of Neurology, Wuhan General Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of serum adiponectin and  $A\beta$ , and the relationships between adiponectin,  $A\beta$  and MMSE in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** The levels of serum adiponectin,  $A\beta_{40}$  and  $A\beta_{42}$  in twenty AD patients and twenty healthy elderly people were measured and compared. The relationships between serum adiponectin,  $A\beta$  and MMSE were analyzed. **Results** AD patients had lower MMSE score, serum adiponectin,  $A\beta_{42}$  and  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  than healthy elderly controls ( $P < 0.05$ ). Serum  $A\beta_{40}$  level had significantly positive correlation with  $A\beta_{42}$ , and negative correlation with  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ( $P < 0.01$ ). There was positive correlation between serum  $A\beta_{42}$  and adiponectin ( $P < 0.05$ ). The levels of serum  $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  and adiponectin had significantly positive correlation with MMSE scores ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The levels of serum adiponectin,  $A\beta_{42}$  and  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  were significantly decreased in AD patients, which correlated positively with the scores of cognitive function.

**【Key words】** Alzheimer's disease Serum Adiponectin  $A\beta$

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的一种神经退行性疾病,以渐进性认知功能障碍和行为损害为主要临床特征,其主要病理学特征是  $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ )沉积构成的老年斑(Senile plaques, SP)和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFTs)<sup>[1, 2]</sup>。 $A\beta$  根据 C 末端结构分为  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$  两种形式,在脑组织、脑脊液和血液中均能检测出,其中  $A\beta_{42}$  是大脑中毒性较强、易于形成原纤维的一种沉积形式。已有研究发现<sup>[3]</sup>,AD 患者外周血和脑脊液中的抗  $A\beta$  抗体水平明显低于正常

人。脂联素(Adiponectin, APN)是一种由脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽。目前研究证实,APN 是痴呆的重要保护因素,血浆低 APN 水平与痴呆密切相关<sup>[4]</sup>。本研究对 AD 患者和正常认知老年人血浆 APN、 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$  水平进行检测,并探讨血浆 APN、 $A\beta$  水平与认知功能下降的相关性,以期 AD 综合防治提供科学的理论依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 参照美国国立神经病语言障碍卒中研究所和 AD 及相关疾病协会很可能 AD 的标准(NINCDS-ADRDA Alzheimer's criteria),纳入 AD 患者 20 例(AD 组),正常认知老年人 20 例(对照组)。2 组在年龄、性别、BMI 指数、高血压病、糖尿

病、高脂血症等因素无显著性差异( $P>0.05$ )。

1.2 MMSE 评估 简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)于 1975 年最早由 Folstein 等人<sup>[5]</sup>编制,是目前临床上重要的认知功能筛查工具之一。评估 5 个方面的内容:定向力(时间定向、地点定向)、注意和计算、概念形成和语言能力,共有 30 个项目,每个项目记为 1 分,量表总分为 30 分。

1.3 酶联免疫吸附实验 入组患者晨起空腹抽静脉血约 5 mL,离心机 3 000 转/min,离心 10 min,收集上层血浆,−80 ℃冰箱保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法检测血浆 APN、Aβ40、Aβ42 水平,血浆脂联素试剂盒购自北京艾德莱(Aidlab)生物科技有限公司,血浆 Aβ40、Aβ42 试剂盒购自伊莱瑞特生物科技有限公司。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件,数据以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组间的差异使用  $t$  检验,变量之间采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  判定差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血浆 APN、Aβ40 和 Aβ42 比较 如表 1 所示,AD 组 MMSE 评分、血浆 APN、Aβ42 水平和 Aβ42/Aβ40 均低于对照组( $P<0.05$ ),2 组血浆 Aβ40 水平无明显差异( $P>0.05$ )。

表 1 2 组 MMSE 评分 APN、Aβ40、Aβ42 水平和 Aβ42/Aβ40 的比较

指标	对照组( $n=20$ )	AD 组( $n=20$ )	$t$	$P$
MMSE 评分(分)	28.65±1.50	20.55±2.61	12.06	0.000
APN(μg/ml)	7.08±2.61	5.58±1.83	2.10	0.043
Aβ40(pg/ml)	157.99±40.93	153.51±62.69	0.27	0.790
Aβ42(pg/ml)	19.95±4.87	14.13±5.13	3.68	0.001
Aβ42/Aβ40	0.13±0.03	0.10±0.03	3.28	0.002

2.2 APN、Aβ40、Aβ42 水平、Aβ42/Aβ40 和 MMSE 评分的 Pearson 相关性分析 MMSE 评分与 Aβ42、APN、Aβ42/Aβ40 呈显著正相关( $P<0.01$ )(表 2),Aβ40 水平与 Aβ42 水平呈显著正相关、与 Aβ42/Aβ40 呈显著负相关( $P<0.01$ ),Aβ42 水平与 APN 水平呈正相关( $P<0.05$ )。

2.3 APN、Aβ40、Aβ42 水平、Aβ42/Aβ40 与 MMSE 评分的关系 如图 1 所示,MMSE 评分与

APN、Aβ42 水平、Aβ42/Aβ40 呈显著正相关( $P<0.01$ )。

表 2 脂联素、Aβ40、Aβ42 水平和 MMSE 评分的相关性分析

	Aβ40	Aβ42	Aβ42/Aβ40	APN
Aβ42	0.74 <sup>Δ</sup>			
Aβ42/Aβ40	−0.41 <sup>Δ</sup>	0.25		
APN	0.06	0.31*	0.28	
MMSE	0.22	0.66 <sup>Δ</sup>	0.49 <sup>Δ</sup>	0.46 <sup>Δ</sup>

注:Δ $P<0.01$ ,\* $P<0.05$

3 讨 论

脂联素(APN)是近年来新发现的一种生物活性物质,具有抗炎、抗动脉粥样硬化、抗痴呆等多种生理活性,与 AD 疾病的发生、发展存在一定的关联性。APN 可以抑制促炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)-α 和白细胞介素(IL)-6 的表达,促进抗炎细胞因子如 IL-1 和 IL-10 的生成,而这些炎性因子与 AD 的发病密切相关<sup>[6]</sup>。APN 对脑内神经元具有保护作用,可以通过 AMPK 途径降低体内的活性氧水平,明显减轻海仁酸引起的小鼠海马神经元兴奋性中毒作用<sup>[7]</sup>。在血浆中 APN 有较高的水平,可以通过血脑屏障渗透到脑脊液循环中,通过受体途径发挥作用。与正常人群比较,轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)和 AD 患者血清脂联素水平明显下降<sup>[8]</sup>,提示血清低脂联素水平与认知功能障碍的发病密切相关。本研究结果显示,AD 组的血清 APN 水平明显低于正常认知老年组( $P<0.05$ ),并且血浆 APN 水平与 MMSE 评分呈显著正相关( $P<0.01$ ),表明 APN 可能是 AD 的重要保护因子。

Aβ 为呈 β 型折叠的三维空间结构,具有较强自聚性特点,极容易形成难溶解的沉淀。Aβ40 和 Aβ42 是 Aβ 的两种主要存在形式,脑内 Aβ42 水平比 Aβ40 要低,但 Aβ42 更容易聚集和形成沉积,是 AD 脑组织内形成老年斑的最重要病理因素<sup>[9]</sup>。AD 早期诊断中脑脊液和血液生物标志物研究一直是学者们探索的方向,但血液标本较脑脊液获取更为方便。最近研究表明,血浆 Aβ40 和 Aβ42 是 AD 潜在的生物学标志物<sup>[10]</sup>。4.5 年的跟踪研究发现,痴呆早期血浆 Aβ42 出现高表达,转变为痴呆后血浆中 Aβ42 明显下降,并且血浆中 Aβ42/Aβ40 比值也下降<sup>[11]</sup>。本研究发现,AD 组血浆 Aβ42 水平和

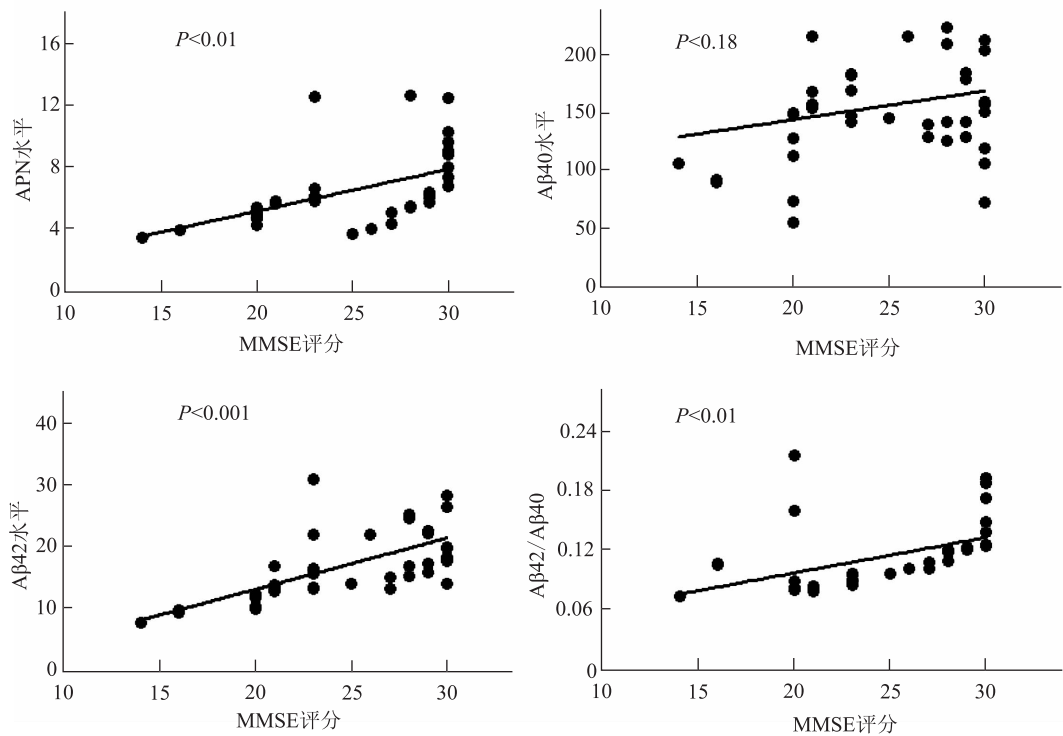


图 1 APN、Aβ40、Aβ42 水平、Aβ42/Aβ40 与 MMSE 线性关系

Aβ42/Aβ40 均低于正常认知老年组 ( $P < 0.05$ ), 并且 Aβ42 水平、Aβ42/Aβ40 与 MMSE 评分呈明显的正相关 ( $P < 0.01$ )。晚期血浆与脑脊液 Aβ 水平降低基本一致, 这可能与中枢与外周血中 Aβ 水平的动态平衡密切相关。

已有研究表明, APN 可以调节脂质代谢异常, 改善具有神经表型特点的溶酶体储存障碍, 从而减少脑内 Aβ 的产生和堆积<sup>[12]</sup>。本研究发现, 外周血浆 APN 与 Aβ42 水平存在一定正相关。分析其原因, AD 患者血浆和脑脊液 APN 水平下降, 出现脂代谢异常和溶酶体储存障碍, 导致脑内 Aβ 堆积增加, 外周血浆 Aβ 水平出现相应下降。但 APN 和 Aβ 相互作用的机制有待于更深入的研究。

参 考 文 献

[1] O. Brien R J, Wong P C. amyloid precursor protein processing and alzheimer[Z], 2011;34:185-204.  
[2] Alzheimer GM. s and parkinson's diseases; the prion concept in relation to assembled Aβ, tau, and α-synuclein[J]. Science, 2015, 349(6248):125-555.  
[3] cDu Y, Dodel R, Hampel H, et al. Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2001, 57(5):801-805.  
[4] Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking

adipocytes and vascular function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):2563-2568.  
[5] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. Journal of psychiatric research, 1975, 12(3):189-198.  
[6] Holmes C, Butchart J. Systemic inflammation and Alzheimer's disease[J]. Biochem Soc Trans, 2011, 39(4):898-901.  
[7] Qiu G, Wan RQ, Hu JP, et al. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity[J]. Age, 2011, 33(2):155-165.  
[8] Une K, Takei YA, Tomita N, et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease[J]. European Journal of Neurology, 2011, 18(7):1006-1009.  
[9] Galante D, Corsaro A, Florio T, et al. Differential toxicity, conformation and morphology of typical initial aggregation states of Aβ1-42 and Aβpy3-42 beta-amyloids[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(11):2085-2093.  
[10] Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71(2):85-92.  
[11] Schupf N, Tang MX, Fukuyama H, et al. Peripheral abeta sub-species as risk biomarkers of alzheimer's disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(37):14052-14057.  
[12] van Echten-Deckert G, Walter J. Sphingolipids: critical players in Alzheimer's disease[J]. Progress in lipid research, 2012, 51(4):378-393.