

# 血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平与阿尔茨海默病患者病情严重程度的关系

王旭 吴艳丽 张洪欣

**【摘要】 目的** 探讨血清硫氧还蛋白、褪黑激素与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者病情严重程度的关系。**方法** 选取2018年1月-2019年12月于本院随诊的AD患者94例作为AD组,另选取同时期于本院体检的健康人80例作为对照组(CON组);比较2组不同AD病情程度下血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平及相关量表评分的差异,分析血清硫氧还蛋白和褪黑激素水平与AD病情程度及相关量表评分的相关性。**结果** AD组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平及简易精神状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)评分明显低于CON组( $P$ 均 $<0.05$ ),而日常生活能力量表(Activity of daily living, ADL)评分明显高于CON组( $P<0.05$ )。AD组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平、MMSE及MOCA评分均随着病情的加重逐级下降( $P$ 均 $<0.05$ ),而ADL评分随着病情的加重逐级上升( $P<0.05$ );Pearson相关性分析显示,AD组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平均与AD分级、ADL评分呈明显的负相关( $-0.730<r<-0.620$ ,  $P$ 均 $<0.05$ ),而与MMSE、MOCA评分呈明显的正相关( $0.720<r<0.890$ ,  $P$ 均 $<0.05$ )。**结论** AD患者血清中硫氧还蛋白、褪黑激素水平明显下降,且二者可以较好地反映患者的病情严重程度,此为AD的诊治提供新思路。

**【关键词】** 阿尔茨海默病 硫氧还蛋白 褪黑激素 病情严重程度 相关性

**【中图分类号】** R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0180-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.010

## The relationship between serum thioredoxin and melatonin levels and the severity of Alzheimer's disease

Wang Xu, Wu Yanli, Zhang Hongxin. Clinical Laboratory, Bozhou Hospital of traditional Chinese Medicine, Bozhou Anhui 236800

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum thioredoxin and melatonin levels and the severity of Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 94 AD patients who were followed up in our hospital from January 2018 to December 2019 were enrolled as the AD group, while 80 healthy patients who underwent physical examination at the same time were selected as the control group (CON group). The correlation between serum thioredoxin and melatonin and the severity of AD was analyzed. **Results** The serum thioredoxin and melatonin levels, Mini-Mental State Examination (MMSE) scores and Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scores of the AD group were significantly lower than those of the CON group (all  $P<0.05$ ), while the activity of daily living (ADL) scores in the AD group were significantly higher than those of the CON group (all  $P<0.05$ ). The serum thioredoxin, melatonin, MMSE score, and MOCA score of the AD group all decreased gradually with the aggravation of the disease (all  $P<0.05$ ), while the ADL score increased gradually with the aggravation of the disease (all  $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum thioredoxin and melatonin levels in the AD group were negatively correlated with AD grade and ADL score (all  $P<0.05$ ), while positively correlated with the MMSE score and MOCA score (all  $P<0.05$ ). **Conclusion**

The serum levels of thioredoxin and melatonin are decreased in AD patients, and reflect the severity of the disease. Our results provide new ideas for the diagnosis of AD.

**【Key words】** Alzheimer's disease Thioredoxin Melatonin Severity of illness Correlation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种慢性、退行性、精神障碍性疾病,其起病隐匿,多见

于老年人,主要表现为进行性记忆、认知、语言障碍及人格改变等,严重影响患者的社会生活质量<sup>[1]</sup>,因此 AD 的早期诊治及有效干预至关重要。有研究显示 AD 的发生与脑内清除氧自由基能力减弱有关。硫氧还蛋白是一种调控细胞氧化/还原及生存/增生的小分子蛋白,其可以通过活性中心催化机体内氧化应激反应,对脑部氧化应激损伤具有一定的保护作用<sup>[2]</sup>,褪黑激素是由脑部松果体分泌的一种吲哚类内源性激素,其也可以通过抗氧化应激及抗细胞凋亡等方式保护神经组织<sup>[3]</sup>。硫氧还蛋白和褪黑激素对脑组织均有一定的保护作用,二者表达水平的变化可引起脑组织抗氧化功能异常,这可能与 AD 的发生发展有密切的联系。然而,目前硫氧还蛋白和褪黑激素水平与 AD 关系的研究极为罕见,因此本研究通过分析二者与 AD 患者病情严重程度关系,以期对 AD 的诊治提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月 - 2019 年 12 月于本院随诊的 AD 患者 94 例作为研究对象(AD 组)。AD 患者入组标准:(1)AD 的诊断符合美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会制定的相关标准<sup>[4]</sup>;(2)小学文化水平及以上;(3)自愿进入本研究。排除标准:(1)既往有脑卒中史;(2)患有糖尿病、心脏病及类风湿性等基础疾病;(3)其他类型的精神障碍性疾病;(4)严重的心、肺、肝、肾等重要器官功能障碍。另选取同时期于本院体检的健康人 80 例作为对照组(CON 组),无 AD 临床症状及其他精神系统疾病,认知及记忆功能正常。

1.2 观察内容 (1)收集患者的一般临床资料包括年龄、性别、教育程度等;(2)于清晨采集入组对象空腹静脉血 5 mL,3000 r/min 离心 10 min(离心半径 15 cm),取上清置于 - 82 ℃ 冷藏器中备用。严格遵照试剂盒操作说明书,使用夹心酶联免疫吸附法测定血清中硫氧还蛋白和褪黑激素的水平,硫氧还蛋白水平检测试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技公司,褪黑激素水平检测试剂盒由北京热景生物技术公司提供;(3)应用临床痴呆评定量表(Clinical dementia rating,CDR)中的相关分级标准<sup>[5]</sup>对 AD 患者进行病情程度分级(1 分为轻度,2 分为中度,3 分为重度),其中轻度 AD 33 例,中度 AD 40 例,重度 AD 21 例;(4)使用简易精神状态检查量表(Minimental state examination,MMSE)、日常生活能力

量表(Activity of daily living,ADL)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MOCA)评估患者的认知、精神及社会生活功能障碍情况。MMSE<sup>[6]</sup>包括定向力、即刻和延迟回忆、注意力及计算能力、语言能力、视觉空间 5 个方面,总分 30 分,分数越低,异常情况越重。ADL<sup>[6]</sup>用于评估患者日常生活能力,共计 20 项,每项 1~4 分,分数越高,日常生活能力障碍越严重。MOCA<sup>[7]</sup>用于评估患者执行、记忆、语言及计算能力,总分 30 分,分数越低,功能障碍越严重。

1.3 统计学处理 使用 SPSS version 23.0(SS Inc,Chicago,IL)。计量资料符合正态分布使用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组均值的比较使用单因素方差分析(组间差异使用 LSD-*t*),2 组均值的比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料使用例数(*n*)或百分比(%)表示,组间差异使用  $\chi^2$  检验;使用 Pearson/Spearman 相关分析硫氧还蛋白和褪黑激素水平与 AD 病情及相关量表评分的相关性。所有 *P* 均为双侧检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料、硫氧还蛋白、褪黑激素水平及相关评分的比较 AD 组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平及 MMSE、MOCA 评分明显低于 CON 组(*P* 均 < 0.05),而 ADL 评分明显高于 CON 组(*P* < 0.05);2 组年龄、性别及受教育年限无明显差异(*P* 均 > 0.05)(表 1)。

表 1 2 组一般资料、硫氧还蛋白、褪黑激素水平及相关评分的比较

参数	AD 组( <i>n</i> = 94)	CON 组( <i>n</i> = 80)	$\chi^2/t$	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	62.37 ± 10.45	61.57 ± 9.23	0.531	0.596
性别( <i>n</i> )			0.263	0.608
男	53	42		
女	41	38		
受教育年限( $\bar{x} \pm s$ ,年)	9.21 ± 3.42	9.69 ± 4.55	0.793	0.429
MMSE 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	18.58 ± 4.36	29.46 ± 1.17	21.657	<0.001
ADL 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	32.49 ± 10.27	10.49 ± 3.49	18.276	<0.001
MOCA 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	15.67 ± 6.29	25.36 ± 2.14	13.142	<0.001
硫氧还蛋白( $\bar{x} \pm s$ ,ng/ml)	157.49 ± 18.92	251.33 ± 21.25	30.809	<0.001
褪黑激素( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)	36.57 ± 7.24	65.27 ± 14.39	16.981	<0.001

2.2 不同病情程度的 AD 患者血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平的比较 AD 组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平均随着病情的加重逐级下降(*P* 均 < 0.05)(表 2)。

表 2 不同病情程度的 AD 患者血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平的比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	例数	硫氧还蛋白	褪黑激素
轻度 AD 组	33	203.75 $\pm$ 24.37	49.35 $\pm$ 12.17
中度 AD 组	40	152.49 $\pm$ 17.54*	32.49 $\pm$ 8.27*
重度 AD 组	21	94.32 $\pm$ 18.59* $\Delta$	24.26 $\pm$ 6.84* $\Delta$

注:与轻度 AD 组比较,\* $P<0.05$ ;与中度 AD 组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 不同病情程度的 AD 患者相关量表评分的比较 AD 组 MMSE 及 MOCA 评分均随着病情的加重逐级下降( $P$  均 $<0.05$ ),而 ADL 评分随着病情的加重逐级上升( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 不同病情程度的 AD 患者相关量表评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	MMSE 评分	ADL 评分	MOCA 评分
轻度 AD 组	33	24.32 $\pm$ 2.57	24.57 $\pm$ 3.44	21.27 $\pm$ 2.12
中度 AD 组	40	18.52 $\pm$ 3.59*	31.45 $\pm$ 4.69*	14.81 $\pm$ 2.72*
重度 AD 组	21	9.67 $\pm$ 3.49* $\Delta$	46.92 $\pm$ 8.29* $\Delta$	8.93 $\pm$ 2.97* $\Delta$

注:与轻度 AD 组比较,\* $P<0.05$ ;与中度 AD 组比较, $\Delta P<0.05$

2.4 硫氧还蛋白、褪黑激素水平与 AD 病情严重程度及相关量表评分的相关性分析 相关性分析显示,AD 组血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平均与 AD 分级、ADL 评分呈明显的负相关( $-0.730<r<-0.620$ , $P$  均 $<0.05$ ),而与 MMSE 评分、MOCA 评分呈明显的正相关( $0.720<r<0.890$ , $P$  均 $<0.05$ )(表 4)。

表 4 硫氧还蛋白、褪黑激素水平与 AD 病情严重程度及相关量表评分的相关性分析

指标	硫氧还蛋白		褪黑激素	
	$r/r_s$	$P$	$r/r_s$	$P$
MMSE 评分	0.747	$<0.001$	0.729	$<0.001$
ADL 评分	-0.721	$<0.001$	-0.711	$<0.001$
MOCA 评分	0.881	$<0.001$	0.886	$<0.001$
AD 分级	-0.634	$<0.001$	-0.625	$<0.001$

3 讨论

AD 的病因复杂多样,具体的发病机制尚未完全清楚,现有的研究得出的结论是脑组织中抗氧化系统功能失调、氧自由基自主清除能力减弱,导致脑组织中 Tau 蛋白过度磷酸化及 $\beta$ 淀粉样蛋白过度沉积,进而引起神经元纤维缠结和胞外老年斑的形成,此过程是 AD 的主要病理基础<sup>[8]</sup>硫氧还蛋白主要分布于机体细胞核及胞质中,在氧自由基的清除及调控氧化还原反应平衡等过程中发挥重要作用,还参与

细胞增殖、分化及抑制凋亡过程。已有研究显示脑组织硫氧还蛋白缺乏会引起神经退行性变,其表达基因可能是神经保护药物的重要靶点<sup>[9]</sup>。褪黑激素由机体松果体分泌,又称松果体素,其具有延缓衰老、免疫调节、抗氧化剂的神经保护作用<sup>[10]</sup>,其也可能是 AD 治疗的潜在药物靶点之一。因此,分析硫氧还蛋白、褪黑激素与 AD 病情程度之间的关系可为 AD 的有效诊治提供帮助。

硫氧还蛋白对于神经保护作用的研究较多,张雨桐等<sup>[11]</sup>的研究显示 AD 患者外周血血清中硫氧还蛋白水平明显降低,且与 AD 患者 MMSE 评分呈正相关,提示硫氧还蛋白可以反映患者的病情程度,可能是 AD 的病理改变消耗了体内硫氧还蛋白,引起神经保护作用减弱。马一嘉等<sup>[12]</sup>的研究也显示,2 型糖尿病患者体内硫氧还蛋白水平与认知功能损害呈负相关,硫氧还蛋白水平降低可能是患者出现认知功能障碍的危险因素。这些结果都提示了硫氧还蛋白与 AD 的发生及其认知功能损害有密切联系。AD 发生的主要机制是体内氧化应激引起的氧自由基生成/清除失衡及活性氧簇过度堆积,大量的氧自由基及活性氧物质可引起神经毒性作用<sup>[13-14]</sup>,而硫氧还蛋白可以清除机体过量氧自由基及修复过氧化物,还可以抑制细胞凋亡<sup>[15]</sup>,其发挥神经保护作用的机体可能有以下几种<sup>[2,9,15-16]</sup>:(1)激活体内有氧化还原活性酶,降低氧自由基的产生;(2)直接作为活性氧簇物质的清除者发挥作用;(3)作为一种强力抗氧化剂对抗过氧化氢和肿瘤坏死因子- $\alpha$  介导的细胞毒性;(4)抑制凋亡信号调节激酶 1 的活性,抑制神经细胞的凋亡;(5)抑制 AD 患者可溶性 $\beta$  淀粉样蛋白向不溶性转化;(6)促进 AD 患者缠结的微管相关蛋白重新组装。本研究结果显示 AD 患者血清硫氧还蛋白水平明显降低,且与 AD 病情程度分级、ADL 评分呈明显的负相关,与 MMSE 评分、MOCA 评分呈明显的正相关,这提示血清硫氧还蛋白水平可以较好反映 AD 患者的认知、精神及社会生活功能障碍,与 AD 患者的病情严重程度具有较好的量化关系,究其原因可能为体内硫氧还蛋白水平的下降导致氧自由基及活性氧物质清除能力减弱、抗细胞凋亡机制受阻及抗神经毒性减弱等,进而引起 AD 的病情进展。

褪黑激素是机体以色氨酸为原料在松果体内合成的一种吲哚类物质,其对神经元也具有一定的保护作用。刘晓峰等<sup>[17]</sup>的研究显示褪黑激素可能通

过调控机体内质网应激途径,改善小鼠铅暴露引起的海马 tau 蛋白过度磷酸化,还可以改善小鼠的学习记忆功能。王维莘等<sup>[18]</sup>的研究发现褪黑激素可以改善淀粉样 $\beta$ 多肽 25-35 片段和 D-半乳糖引起的小鼠一氧化氮低下及学习记忆障碍,提示其可以通过一氧化氮介导改善小鼠的学习记忆障碍。潘丽等<sup>[19]</sup>的研究显示,褪黑激素可有效缓解大鼠脑组织缺血缺氧造成的过氧化产物丙二醛的沉积,还可以降低过氧化亚硝酸盐的水平,调节一氧化氮的释放,进而有效防御脑组织的氧化应激。还有研究发现褪黑激素可以通过降低细胞外谷氨酸水平、抑制氧自由基生成途径,进而防御小鼠海马组织的过度氧化应激<sup>[20]</sup>。这些结果都说明褪黑激素在机体抗氧化应激及保护神经元的过程中发挥重要作用。本研究结果也显示 AD 患者血清褪黑激素水平明显降低,且与 AD 病情程度分级、ADL 评分呈明显的负相关,与 MMSE 评分、MOCA 评分呈明显的正相关,这提示血清褪黑激素水平的下降与 AD 患者的认知、精神及社会生活功能障碍明显相关,且可以较好地反映 AD 患者的病情严重程度,其机制可能是褪黑激素水平的下降导致其对 AD 患者氧化应激防御能力降低,进而间接地促进了 AD 的病情进展。

综上所述,AD 患者血清中硫氧还蛋白、褪黑激素水平明显下降,且可以较好地反映患者的病情严重程度,这为 AD 的诊治提供了新的思路。

参 考 文 献

[1] 李小玲,杨泽. 阿尔兹海默病致病机制及相关遗传易感基因[J]. 中国老年保健医学,2019,17(3):90-92.  
[2] 刘楠,黄荣,李晓晶. 硫氧还蛋白生物学功能与人类疾病的关系[J]. 当代医学,2019,25(17):189-192.  
[3] Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(4): 472-474.

[4] Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组:阿尔茨海默病痴呆诊断标准的推荐[J]. 中华神经科杂志,2012,45(5):352-355.  
[5] 中国老年医学学会认知障碍分会. 临床痴呆评定量表简体中文版[J]. 中华老年医学杂志,2018,37(4):367-371.  
[6] 刘园园,肖世富. 阿尔茨海默病常用神经心理测验和量表的信度和效度研究[J]. 中国医药导报,2011,8(9):11-14.  
[7] 武慧. 阿尔茨海默病患者不同临床阶段颅脑磁共振和神经心理学对比研究[D]. 济南:山东大学,2017:1-47.  
[8] 刘江红,张纪红,翟怡,等. 阿尔茨海默病患者弥散峰度成像参数与认知功能、细胞因子分泌的相关性[J]. 中国医师杂志,2020,22(01):33-35,42.  
[9] 高建波. 硫氧还蛋白的生物学功能及与人类疾病的关系[J]. 中国医药指南,2013(18):90-92.  
[10] Mu S, Li Y, Liu B, et al. Dihydromyricetin ameliorates 3NP-induced behavioral deficits and striatal injury in rats[J]. J Mol Neurosci, 2016, 60(2): 267-275.  
[11] 张雨桐,王晟东,李静,等. 阿尔茨海默病患者血清硫氧还蛋白和褪黑激素水平与简易智力状态检查量表评分的相关性研究[J]. 浙江医学,2020,42(1):48-50, 75.  
[12] 马一嘉,房辉,李玉凯,等. 2 型糖尿病患者血清 Trx、Txnip 与认知功能的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(3):59-63.  
[13] Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(1/2): 671-680.  
[14] Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for alzheimer's disease[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1403(1): 142-149.  
[15] 赵丽娟,孙茂民. 硫氧还蛋白与阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中国医疗前沿:上半月,2010,5(1):18-21,23.  
[16] 刘晓文,付汛安. 硫氧还蛋白 TXN 对视神经轴突损伤的保护作用[J]. 眼科新进展,2014,34(7):636-639.  
[17] 刘晓峰,陈娟,欧启水. 褪黑素减轻内质网应激改善发育早期铅暴露小鼠海马组织的 tau 蛋白过度磷酸化[J]. 华中科技大学学报(医学版),2017,46(4):392-396.  
[18] 王维莘,朱耀峰,张金,等. 褪黑素对帕金森模型大鼠代谢机能和 DA 能神经元的保护作用[J]. 解剖学研究,2017,39(2): 81-84, 封 3-封 4.  
[19] 潘丽,刘玉梅,张自强,等. 褪黑激素对神经元保护作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(4):479-481.  
[20] Patino P, Parada E, Farré-Alins V, et al. Melatonin protects against Oxygen and glucose deprivation by decreasing extracellular glutamate and Nox-derived ROS in rat hippocampal slices[J]. Neurotoxicology, 2016, 57(23): 61-68.

(2020-07-16 收稿)

• 消 息 •

2021 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。