



肌萎缩侧索硬化病人CCL2和IL-6的表达水平与认知功能的相关性研究

杨国娟, 崔韬

引用本文:

杨国娟,崔韬. 肌萎缩侧索硬化病人CCL2和IL-6的表达水平与认知功能的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(3): 309-312.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.008>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[齐拉西酮联合低频重复经颅磁刺激对老年重症精神分裂症病人BDNF、IL-6、Hcy水平与认知功能障碍的影响](#)

Effect of ziprasidone combined with low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the levels of BDNF, IL-6 and Hcy and cognitive dysfunction in elderly patients with severe schizophrenia

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1521-1524 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.019>

[右美托咪定对老年肝癌病人术后炎症及认知功能的影响](#)

Effect of dexmedetomidine on the postoperative cognitive function and inflammatory cytokines in elderly patients with cirrhosis

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1396-1399 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.018>

[血清胱抑素C、尿酸水平与帕金森病伴认知功能障碍的相关性分析](#)

Correlation analysis of the serum levels of cystatin C and uric acid with cognitive impairment in Parkinson's disease

蚌埠医学院学报. 2020, 45(2): 185-188 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.02.013>

[IL-6、TNF- \$\alpha\$ 与APACHE II评分判断ICU老年重症感染病人预后的价值](#)

Prognostic value of the levels of IL-6 and TNF- α , and APACHE II score in elderly patients with severe infection in ICU

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1048-1050 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.015>

[老年腔隙性脑梗死病人尿液AD7c-NTP及血清C反应蛋白与血管性轻度认知功能障碍的相关性](#)

Correlation between the levels of urinary AD7c-NTP and serum C-reactive protein and vascular mild cognitive dysfunction in elderly patients with lacunar cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2021, 46(7): 866-869 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.07.007>

肌萎缩侧索硬化病人 CCL2 和 IL-6 的表达水平 与认知功能的相关性研究

杨国娟¹, 崔 韬²

[摘要] **目的:** 检测肌萎缩侧索硬化病人的外周血趋化因子配体 2 (chemokine ligand-2, CCL2) 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 的表达水平及与认知功能评分的相关性。 **方法:** 选择肌萎缩侧索硬化病人 32 例 (观察组) 和肌肉病病人 (对照组) 20 例, ELISA 法检测血浆 CCL2 和 IL-6 的水平, 利用简易智能量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 和韦氏记忆量表 (Wechsler Intelligence Scale, WMS) 评估病人的认知功能情况。 **结果:** 2 组病人的年龄、性别和教育程度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。 ELISA 检测结果显示, 观察组 CCL2 和 IL-6 水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$)。 观察组 MMSE 评分明显低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组 WMS 中记忆商、长时记忆、短时记忆和瞬时记忆得分均低于对照组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。 观察组 CCL2 与 MMSE 评分和 WMS 评分均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。 **结论:** 肌萎缩侧索硬化病人血浆 CCL2 和 IL-6 较肌肉病病人增加, 存在认知功能下降; 外周血 CCL2 水平与认知功能障碍有关。

[关键词] 肌萎缩侧索硬化; 认知功能障碍; 趋化因子配体 2; 白细胞介素 6

[中图分类号] R 746.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.03.008

Study on the correlation of the levels of CCL2 and IL-6 with cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis patients

YANG Guo-juan¹, CUI Tao²

(1. Department of Neurology, Yanda Hospital of Hebei, Langfang Hebei 065200;

2. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the levels of chemokine ligand-2 (CCL2) and interleukin 6 (IL-6) in peripheral blood in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, and analyze the correlation of the levels of CCL2 and IL-6 with cognitive function. **Methods:** Thirty-two ALS patients and 20 myopathy patients were divided into the observation group and control group, respectively. The plasma levels of CCL2 and IL-6 in two groups were detected using ELISA, and the cognitive function in two groups were evaluated using Mini-mental State Examination (MMSE) and Wechsler Intelligence Scale (WMS). **Results:** The differences of the age, gender and education level between two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). The results of ELISA showed that the levels of CCL2 and IL-6 in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$). The MMSE score in observation group was lower than that in control group ($P < 0.01$). The scores of the memory quotient, long-term memory, short-term and transient memory in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The level of CCL2 was negatively correlated with the MMSE score and WMS score ($P < 0.05$). **Conclusions:** Compared with the myopathy patients, the plasma levels of CCL2 and IL-6 are upregulated, and the cognitive function decrease in ALS patients. The level of CCL2 in peripheral blood is negatively correlated to the cognitive function of patients.

[Key words] amyotrophic lateral sclerosis; cognitive dysfunction; chemokine ligand-2; interleukin 6

肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一类累及上、下运动神经元的神经退行性疾病, 病理特征是脊髓、脑干和运动皮层运动神经元的丢失^[1]。迄今为止 ALS 发生机制尚不清楚, 越来越

多的证据表明神经系统炎症在 ALS 发病中起重要作用^[2]。文献^[3]显示, ALS 中的神经系统炎症特征在于淋巴细胞和巨噬细胞的浸润, 小胶质细胞和反应性星形胶质细胞的活化以及补体的参与。趋化因子可由小胶质细胞、神经元、活化的星形胶质细胞和单核巨噬细胞等产生, 在免疫细胞的募集和激活上起着重要的调控作用^[4]。趋化因子配体 2 (chemokine ligand-2, CCL2), 能够趋化多种免疫细胞到达组织损伤或感染的部位参与炎症反应。CCL2 引起 Tau 蛋白的聚集, 引起神经系统炎症加重

[收稿日期] 2020-10-23 [修回日期] 2021-09-03

[基金项目] 北京市优秀人才资助项目 (2013D003034000045)

[作者单位] 1. 河北燕达医院 神经内科, 河北 廊坊 065200; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经病学中心, 北京 100050

[作者简介] 杨国娟 (1984-), 女, 主治医师。

[通信作者] 崔 韬, 副主任医师. E-mail: 1327525704@qq.com

阿尔茨海默病人的认知功能障碍^[5]。本研究收集 32 例 ALS 病人和 20 例肌肉病病人的血浆, ELISA 法分析 CCL2 和白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6) 水平, 利用简易智能量表 (mini-mental state examination, MMSE) 和韦氏记忆量表 (Wechsler intelligence scale, WMS) 评估病人的认知功能情况, 明确 CCL2 和 IL-6 水平变化对 ALS 病人认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月至 2019 年 10 月首都医科大学附属北京天坛医院收治的 ALS 病人 (观察组) 32 例和同期入院肌肉病病人 (对照组) 20 例。观察组入选标准: 符合 1998 年 ALS 诊断标准的 ALS 病人, 年龄 18 ~ 80 岁。临床表现为: Classic-ALS, 在上肢或下肢出现特征性症状或体征, 锥体束征明确, 但并不突出。UMND-ALS, 临床以肢体僵硬、痉挛为主要表现, 锥体束征明显, 肌肉萎缩及束颤相对较轻, 肌电图 CMAP 波幅无明显下降。FAS/FLS, 临床症状局限于上肢 (FAS) 或下肢 (FLS) 持续 12 个月以上, 以肌肉无力伴萎缩等下运动神经元受累体征为主要表现。排除标准: (1) 合并其他神经退行性疾病 (阿尔兹海默症、帕金森病、多系统萎缩等); (2) 合并肌肉病; (3) 合并其他周围神经病 (格林巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多神经根神经病、遗传性周围神经病、糖尿病性周围神经病、继发于自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮的周围神经病); (4) 合并肿瘤及自身免疫性疾病; (5) 近 1 个月感染或其他应激事件; (6) 严重心脏、肝肾疾病; (7) 气管切开或无创机械通气。对照组: 选择就诊于我院无神经系统症状及体征者 20 例, 年龄 18 ~ 80 岁, 临床确诊为肌肉病、周围神经病 (如慢性格林巴利综合征)、其他神经系统疾病 (如痉挛性截瘫)。本研究已通过医院伦理委员会审核批准并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ELISA 法检测血浆 CCL2 和 IL-6 水平

CCL2 和 IL-6 的 ELISA 检测试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。血浆 5×10^3 r/min 离心 10 min 后, 取上清液按 10 微升/孔加入 ELISA 板, 按照试剂盒操作说明进行检测, 450 nm 波长处检测各孔的 OD 值。按照标准曲线计算血浆 CCL2 和 IL-6 的浓度。

1.2.2 认知功能评价

由神经内科专科医师对入

组的 ALS 和肌肉病病人进行病史采集以及有关量表的评估。MMSE 量表包括: 时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言和视空间等 7 方面内容, 总分为 30 分。WMS 检查采用龚耀先修订的量表, 包括 7 个分测验, 个人经历、时间和空间的定向、数字顺序关系、逻辑记忆、顺背和倒背数字、视觉再生、视觉再认, 图片会议、触摸测验及联想学习等内容, 主要记录受试者长时、短时、瞬时记忆测验量表评分。以上量表均在病情稳定且配合情况下一次完成, 测验时间为 60 ~ 90 min。

1.3 统计学方法

采用 t (或 t') 检验、 χ^2 检验、非参数 Mann-Whitney 秩和检验和 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 2 组病人一般资料比较

2 组年龄、性别和教育程度差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。

表 1 2 组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	男	女	年龄/岁	教育程度/年
对照组	32	10	10	58.8 ± 0.66	8.63 ± 0.29
观察组	20	15	17	59.2 ± 0.64	9.1 ± 0.61
<i>t</i>	—	0.05*		2.15	3.23
<i>P</i>	—	>0.05		>0.05	>0.05

*示 χ^2 值

2.2 2 组血清 CCL2 和 IL-6 水平比较

观察组 CCL2 和 IL-6 水平分别为 (29.55 ± 2.65) pg/mL 和 (9.59 ± 0.87) pg/mL, 对照组分别为 (14.5 ± 0.49) pg/mL 和 (3.86 ± 0.43) pg/mL, 观察组 CCL2 和 IL-6 水平均明显高于对照组 ($t = 4.44, P < 0.01; t = 4.98, P < 0.01$)。

2.3 2 组认知功能评分比较

观察组病人 MMSE 评分和 WMS 评分均高于对照组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), 观察组记忆优于对照组 ($Z_c = -2.64, P < 0.01$) (见表 2)。

2.4 血清 CCL2 和 IL-6 水平与认知功能的相关性分析

观察组血清 CCL2 和 IL-6 与认知功能相关性分析显示, CCL2 水平与 MMSE 评分和 WMS 评分呈负相关关系 ($P < 0.05$), 而 IL-6 水平与 MMSE 评分和 WMS 评分无明显相关关系 ($P > 0.05$)。对照组 CCL2 和 IL-6 与认知功能评分均无明显相关关系 ($P > 0.05$) (见表 3)。

3 讨论

ALS 是一种与运动系统有关的神经退行性疾

病,发病高峰期为 58 ~ 63 岁,临床上多表现为疲劳和运动能力下降,呼吸衰竭是病人的主要死亡原因^[6-7]。在过去的二十年中,已经认识到 15% ~ 20% 的 ALS 病人具有进行性认知异常,最终发展为额颞叶痴呆^[8]。由于神经胶质源性炎症在 ALS 中

的作用尚不明确,本研究试图研究小胶质细胞激活为代表的神经炎症与认知障碍的关系,为调节小胶质细胞激活并减缓 ALS 和其他神经退行性疾病进展为新治疗靶点提供理论基础。

表 2 2 组病人 MMSE 和 WMS 评分比较($\bar{x} \pm s$;分)

分组	MMSE 评分	WMS 评分				记忆		
		记忆商	长时记忆	短时记忆	瞬时记忆	障碍	边界	正常
对照组	26.67 ± 0.37	86.09 ± 2.54	25.7 ± 0.33	52.4 ± 1.84	8.81 ± 0.21	0	1	19
观察组	29.4 ± 0.17	95.35 ± 1.96	27.9 ± 0.65	58.2 ± 1.76	9.35 ± 1.02	5	7	20
<i>t</i>	36.09	13.90	14.05	11.24	2.34	2.64		
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01		

* 示 Z_c 值

表 3 血浆 CCL2 和 IL-6 与认知功能评分的相关性分析

项目	MMSE 评分		WMS 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
观察组 CCL2	-0.330	<0.05	-0.377	<0.05
观察组 IL-6	-0.137	>0.05	-0.126	>0.05
对照组 CCL2	-0.147	>0.05	0.155	>0.05
对照组 IL-6	0.123	>0.05	0.105	>0.05

胶质细胞是中枢神经系统实质中唯一的固有免疫细胞,也是细胞因子和趋化因子的主要来源,在发育和内环境稳态中起着重要作用^[9]。小胶质细胞的活化,亦称为小胶质细胞增生,伴随着多种促炎细胞因子(TNF、IL-1 β 等)和趋化因子的合成和分泌、超氧阴离子产生以及受损组织的吞噬清除^[10]。ALS 中小胶质细胞起着双重作用:(1)神经保护作用,在早期阶段通过吞噬清除死亡神经元和聚集蛋白减轻损伤,同时分泌抗炎和神经营养因子;(2)神经毒性作用,后期激活星形胶质细胞,星形胶质细胞激活导致一个正反馈回路,在该回路中两种细胞类型的稳态功能均失效,诱发以 TNF、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子和氧化损伤为主的过度炎症,并引起序贯性神经损伤^[11-12]。

本研究发现 ALS 病人外周血中 CCL2 和 IL-6 水平较肌肉病病人明显升高,提示在 ALS 病人中枢神经系统有小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,分泌过量 CCL2 和 IL-6,进而导致神经系统炎症。这一结果也符合我们对 ALS 病人颅内存在胶质细胞激活的认知^[13]。国外也有学者认为 IL-6 只在疾病早期显著升高,促进炎症发生进而加速 ALS 病程的进展^[14]。本研究可能受到样本量的限制,未发现观察组 IL-6 的水平与年龄有关。

本研究利用 MMSE 评分和 WMS 评分评估了 32 例 ALS 病人的认知情况,发现 ALS 病人的 MMSE 评分较对照组明显减低,15.7% 的病人存在记忆障碍,并且 21.9% 的病人处于边界状态。这提示随着年龄的增加和疾病进展,会有更多的病人发生记忆障碍。考虑到本研究中 MMSE 中记忆和回忆项目的正确回答率明显低于对照组,表明 ALS 优先损害了语言记忆。有学者通过 MMSE 评分确定 ALS 病人存在延迟记忆问题^[15]。本研究利用 WMS 量表也发现 ALS 病人记忆商评分明显低于对照组。相关性分析显示,CCL2 与 MMSE 评分和 WMS 评分均呈负相关关系,提示神经炎症是造成认知功能障碍的原因之一。

ALS 病人尚无效治疗手段,目前主要治疗目的是最大程度地降低发病率并提高生活质量^[16]。认知功能障碍的发生率及对预后的影响日益受到神经内科医师的认可。本研究明确在 ALS 病人存在认知功能障碍和小胶质细胞激活,鉴于当前尚无证据指导对 ALS 认知或其他神经功能缺损的治疗,建立以神经炎症为基础的策略来管理此类症状应成为未来的研究目标。

[参 考 文 献]

- [1] BATRA G, JAIN M, SINGH RS, *et al.* Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Indian J Pharmacol*, 2019, 51 (6): 418.
- [2] LIDDELOW SA, GUTTENPLAN KA, CLARKE LE, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. *Nature*, 2017, 541 (7638): 481.
- [3] LIU J, WANG F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1005.
- [4] CHEN W, SHENG J, GUO J, *et al.* Cytokine cascades induced by mechanical trauma injury alter voltage-gated sodium channel

- activity in intact cortical neurons[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):73.
- [5] JOLY-AMADO A, HUNTER J, QUADRI Z, *et al.* CCL2 overexpression in the brain promotes glial activation and accelerates tau pathology in a mouse model of tauopathy[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:997.
- [6] LONGINETTI E, FANG F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis; an update of recent literature[J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(5):771.
- [7] KIERNAN MC, VUCIC S, CHEAH BC, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769):942.
- [8] BROWN RH, AL-CHALABI A. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):162.
- [9] MATCOVITCH-NATAN O, WINTER DR, GILADI A, *et al.* Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis[J]. *Science*, 2016, 353(6301):aad8670.
- [10] LIDDELOW SA, GUTTENPLAN KA, CLARKE LE, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. *Nature*, 2017, 541(7638):481.
- [11] ZHAO W, BEERS DR, APPEL SH. Immune-mediated mechanisms in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(4):888.
- [12] BAN J, SÁMANO C, MLADINIC M, *et al.* Glia in amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury: common therapeutic targets[J]. *Croat Med J*, 2019, 60(2):109.
- [13] LALL D, BALOH RH. Microglia and C9 or I72 in neuroinflammation and ALS and frontotemporal dementia[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9):3250.
- [14] RUSCONI M, GERARDI F, SANTUS W, *et al.* Inflammatory role of dendritic cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis revealed by an analysis of patients' peripheral blood[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7853.
- [15] LIU S, HUANG Y, TAI H, *et al.* Excessive daytime sleepiness in Chinese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis and its association with cognitive and behavioural impairments[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(10):1038.
- [16] HOBSON EV, MCDERMOTT CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(9):526.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 308 页)

- [8] 光雪峰,戴海龙. 2015 年 ACC/AHA/SCAI 直接经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型心肌梗死指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(4):281.
- [9] STACUL F, BERTOLOTTI M, THOMSEN HS, *et al.* Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies; literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(2):683.
- [10] 肖珉,曹森,张为,等. 造影剂剂量对行 PCI 术急性心肌梗死患者肾功能的影响研究[J]. *河北医学*, 2017, 23(11):1842.
- [11] PISTOLESI V, REGOLISTI G, MORABITO S, *et al.* Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(6):797.
- [12] VLACHOPANOS G, SCHIZAS D, HASEMAKI N, *et al.* Pathophysiology of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(44):4642.
- [13] 徐新娜,任岚,王继红,等. 高龄患者同型半胱氨酸水平与 PCI 术后造影剂肾病的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(12):1186.
- [14] 桑文涛,杨可慧,李笑,等. 造影剂肾病早期预防的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(9):1174.
- [15] 马梦青,曹长春,万辛. 造影剂肾病预防的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(27):49.
- [16] 王琼涛,吉六舟,张进锋,等. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后发生造影剂肾病的危险因素[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(11):1078.
- [17] CHOI SY, LIM SW, SALIMI S, *et al.* Tonicity-responsive enhancer-binding protein mediates hyperglycemia-induced inflammation and vascular and renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(2):492.
- [18] 钟嘉荣,毛克江,谭嘉莉. KDIGO 标准对重症病人造影剂相关肾损害风险的预测研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(6):738.
- [19] SAKAI K, IKARI Y, NANASATO M, *et al.* Impact of intravascular ultrasound-guided minimum-contrast coronary intervention on 1-year clinical outcomes in patients with stage 4 or 5 advanced chronic kidney disease[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2019, 34(3):234.
- [20] NEGISHI Y, TANAKA A, ISHII H, *et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with advanced renal dysfunction (estimated glomerular filtration rate < 30 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²) [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(3):361.
- [21] 马益敏,肖玲,傅荣春,等. 优化护理在 TACE 术水化治疗预防对比剂肾病中的效果观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(20):165.

(本文编辑 赵素容)