

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.14.021

血清 NGF、BDNF、GFAP 水平与老年血管性痴呆严重程度的相关性分析 *

亚拉盖¹ 图雅² 吉仁巴雅³ 杨帆⁴ 赵璇⁵

(1 内蒙古自治区人民医院老年医学中心 内蒙古 呼和浩特 010020; 2 鄂尔多斯市蒙医医院妇产科 内蒙古 鄂尔多斯 017010;

3 鄂尔多斯市蒙医医院放射科 内蒙古 鄂尔多斯 017010; 4 内蒙古一机医院呼吸科 内蒙古 包头 014030;

5 内蒙古一机医院干部保健科 内蒙古 包头 014030)

摘要 目的:探讨血清神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)、脑源性神经营养因子(Brain Derived Neural Nutrition Factor, BDNF)、胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)水平与老年血管性痴呆严重程度的相关性。方法:选择我院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 81 例老年血管性痴呆患者,根据简易精神状态检查表(MMES)评分将其分为三组,以 MMSE 评分 21~26 分者为轻度组(26 例),10~20 分者为中度组(28 例),0~9 分者为重度组(27 例),同时选择来院体检的 50 例健康者作为对照组,检测并比较各组的血清 NGF、BDNF、GFAP 水平,分析血清 NGF、BDNF、GFAP 水平与老年血管性痴呆患者 MMSE 分值的相关性。结果:老年血管性痴呆患者的血清 NGF、GFAP 水平明显高于对照组($P<0.05$),血清 BDNF 水平明显低于对照组($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组的血清 NGF、GFAP、BDNF 水平对比差异均有统计学意义($P<0.05$):NGF 水平:轻度组<中度组<重度组, BDNF 水平:轻度组<中度组<重度组;GFAP 水平:轻度组>中度组>重度组。血清 NGF、BDNF 水平与 MMSE 分值评分呈显著正相关($r_1=0.652, r_2=0.671, P<0.05$),血清 GFAP 水平与 MMSE 分值呈显著负相关($r_3=-0.681, P<0.05$)。结论:血清 NGF、BDNF、GFAP 水平均与老年血管性痴呆的严重程度密切相关,可能用于评估老年血管性痴呆病情的严重程度。

关键词:老年血管性痴呆;神经生长因子;脑源性神经营养因子;胶质纤维酸性蛋白;相关性

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)14-2703-04

Correlative Analysis of Serum NGF, BDNF and GFAP Levels with the Severity of Senile Vascular Dementia*

YA La-gai¹, TU Ya², JI Ren-ba-ya³, YANG Fan⁴, ZHAO Xuan⁵

(1 Geriatrics center, Inner Mongolian People's Hospital, Huhhot, Inner Mongolia, 010020, China;

2 Department of Gynaecology and Obstetrics, Ordos Mongolian Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017010, China;

3 Department of Radiological, Ordos Mongolian Hospital, Ordos, Inner Mongolia, 017010, China;

4 Department of Respiratory, Hospital of FIRMACO, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China;

5 Cadre Health Section, Hospital of FIRMACO, Baotou, Inner Mongolia, 014030, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of serum NGF(Nerve Growth Factor), BDNF(Brain Derived Neural Nutrition Factor) and GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) levels with the severity of senile vascular dementia. **Methods:** 81 elderly patients with vascular dementia in our hospital from January 2016 to December 2018 were selected according to the MMSE score, all patients were divided into three groups according to the MMSE score: mild group (MMSE score: 21~26, 26 cases), moderate group (MMSE score: 10~20, 28 cases), and severe group (MMSE score: 0~9, 27 cases). 50 healthy patients were selected for the physical examination at the same time. The NGF, BDNF and GFAP levels in each group were detected and compared, and the correlation between serum NGF, BDNF and GFAP levels and MMSE scores in the elderly patients with vascular dementia was analyzed. **Results:** The serum NGF and GFAP levels of senile vascular dementia patients were significantly higher than those in the control group, and the serum BDNF levels were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The NGF, GFAP and BDNF levels of the mild, moderate and severe groups were significantly different($P<0.05$). NGF level: mild group < moderate group < severe group, BDNF level: mild group < moderate group < severe group; GFAP level: mild group > moderate group > severe group ($P<0.05$). The serum NGF and BDNF levels were positively correlated with MMSE scores ($r_1=0.652, r_2=0.671, P<0.05$), serum GFAP level was significantly negative correlated with MMSE score ($r_3=-0.681, P<0.05$). **Conclusion:** The NGF, BDNF and GFAP levels in serum were closely related to the severity of senile vascular dementia, and which could be used to determine the severity of senile vascular dementia.

Key words: Senile vascular dementia; Model NGF; BDNF; GFAP; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)14-2703-04

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2016BS0315)

作者简介:亚拉盖(1984-),女,博士,主治医师,研究方向:帕金森及痴呆方向,电话:13804713367, E-mail:yalagai101@163.com

(收稿日期:2019-01-30 接受日期:2019-02-22)

前言

随着我国社会人口老龄化的不断加剧,老年相关疾病的发生率多呈上升趋势^[1]。血管性痴呆是由于长期慢性脑缺血或脑卒中等脑血管病导致的脑损害^[2],是一种慢性进行性疾病^[3],临床表现为记忆减退、学习功能减退、认知损伤等^[4],是仅次于阿尔兹海默病的脑血管常见疾病^[5]。目前,临床上对血管性痴呆诊断缺乏直接的诊断指标^[6],尤其是对于老年痴呆的病情严重程度^[7]的诊断指标更少^[8]。按照病情严重程度,老年血管性痴呆一般分为重型、中型及轻型^[9]。

神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是一种神经营养因子,具有促进生长及神经元营养的双重生物学功能^[10],对中枢、周围神经元的发育、分化、生长、再生等表达均有重要作用^[11]。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)是一种具有神经元保护作用的蛋白,可反映急性脑出血的程度^[12]。脑源性神经营养因子(brain derived neural nutrition factor,BDNF)是一种神经元营养因子,多分布于脑和脊髓,可促进多巴胺能神经元、胆碱能神经元、运动神经元、C-氨基酸能神经元的存活、生长、发育中,可对神经元变形、自然死亡进行延缓,对神经细胞损伤后具有修复作用,且会参与大脑长时间记忆的形成,对维持学习记忆能力,调节神经突触可塑性方面有重要意义,可反映患者的脑损伤情况^[13]。

简易精神状态量表(minimum mental state examination,MMSE)可准确、全面、迅速的反映大脑的智力状态及认知功能,可对大脑的认知障碍进行筛查、评估,包括定向、记忆、语

言、计算、视空间、注意、运动等方面进行测试,是老年痴呆脑血管病的首要筛查量表,其分值范围为0~30分,评分越低,患者的认知功能越严重。老年痴呆患者疾病的严重程度与其认知功能密切相关,疾病越严重,患者的认知功能越差^[14]。本研究主要分析了血清NGF、BDNF、GFAP水平与老年痴呆脑血管病患者MMSE评分的相关性,旨在为老年血管性痴呆的诊断和治疗提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2016年1月至2018年12月收治的81例老年血管性痴呆患者,所有患者均经美国精神病学学会中的精神障碍诊断、统计手册(DSM-IV)、简易智能量表对血管性痴呆的诊断标准,且经磁共振成像及CT成像确诊。其中,男48例,女33例,年龄范围为61~81岁,平均年龄为67.8±4.3岁,患者的MMSE评分为8~21分。排除肺、心、肝、肾等功能障碍者,血管性痴呆或特殊原因导致的认知功能障碍者、伴有严重躯体疾病者、并发老年抑郁者、有严重自杀情绪或倾向者、有药物依赖或酒精依赖者。根据MMSE评分将所有患者分为三组,MMSE评分为21~26分者为轻度组(26例),10~20分者为中度组(28例),0~9分者为重度组(27例),同时选择来院体检的50例健康者,受试者的平均MMSE分值为27~30分。四组患者的性别、年龄等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有受试者知情同意,且经医院伦理委员会批准同意。

表1 四组患者一般资料的对比
Table 1 Compared of the general data among four groups

Groups	n	Gender		Average age(year)	MMSE(score)
		Male	Female		
Mild group	26	15	11	67.5± 4.2	23.6± 2.9
Moderate group	28	18	10	67.9± 4.5	17.9± 2.7
Serve group	27	15	12	68.1± 4.9	7.6± 1.9
Control group	50	24	26	68.3± 5.2	28.5± 1.9
F/x ²	-	0.040		0.143	506.203
P	-	0.829		0.934	<0.001

1.2 治疗方法

所有患者在入院第2天清晨,空腹抽取静脉血5 mL,置入促凝管中,将血清以1000 r/min的速度进行离心分离,取血清置于EP管中,在-80℃下放置备用。采用酶联免疫吸附法检测血清NGF、BDNF、GFAP水平,测定方法严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购自R&D生物公司(美国)及武汉博士德生物工程有限公司。每份血清行双份检验,之后取其平均值,对照组受试者选择童谣的方法进行检测。

1.3 观察指标

(1) 对比对照组受试者与老年血管性痴呆患者的血清NGF、BDNF、GFAP水平;(2) 对比轻度组、中度组、重度组三组老年血管性痴呆患者的血清NGF、BDNF、GFAP水平;(3) 分析

血清NGF、BDNF、GFAP水平与老年血管性痴呆患者MMSE分值的相关性。

1.4 统计学分析

采用SPSS21.0软件对数据进行统计学分析,计数资料用频数或百分比表示,组间比较采用卡方检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差,两组间比较用t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组受试者与老年血管性痴呆患者的血清NGF、BDNF、GFAP水平对比

老年血管性痴呆患者的血清NGF、GFAP水平明显高于对照组($P<0.05$),而血清BDNF水平明显低于对照组($P<0.05$)。

表 2 对照组受试者与老年血管性痴呆患者的血清 NGF、BDNF、GFAP 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the serum NGF, BDNF and GFAP levels between subjects in the control group and patients with senile vascular dementia($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	NGF(pg/mL)	BDNF(ng/mL)	GFAP(ng/mL)
Control group	52	387.9± 59.8	5.0± 1.3	10.3± 2.5
Senile vascular dementia	81	183.9± 31.8	4.1± 1.2	12.8± 2.9
t	-	22.258	3.962	5.228
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 轻度组、中度组、重度组老年血管性痴呆患者的血清 NGF、BDNF、GFAP 水平比较

轻度组、中度组、重度组老年血管性痴呆患者的血清

NGF、BDNF、GFAP 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中,NGF 水平:轻度组>中度组>重度组;BDNF 水平:轻度组>中度组>重度组;GFAP 水平:轻度组<中度组<重度组。

表 3 轻度组、中度组、重度组患者的血清 NGF、BDNF、GFAP 水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the serum NGF, BDNF and GFAP levels between patients in the mild, moderate and severe groups

Groups	n	NGF(pg/mL)	BDNF(ng/mL)	GFAP(ng/mL)
Mild group	26	241.4± 49.8	15.8± 4.1	3.4± 1.0
Moderate group	28	183.4± 35.5	12.9± 3.5	3.8± 0.9
Severe group	27	152.8± 33.6	11.4± 2.8	4.3± 1.0
F	-	33.285	10.784	-5.759
P	-	<0.001	<0.001	0.005

2.3 血清 NGF、BDNF、GFAP 水平与老年血管性痴呆患者 MMSE 分值的相关性

血清 NGF、BDNF 水平与 MMSE 分值评分呈显著正相关($r_1=0.652, r_2=0.671, P<0.05$), 血清 GFAP 水平与 MMSE 分值呈显著负相关($r_3=-0.681, P<0.05$)。

3 讨论

血管性痴呆占我国老年痴呆患者的 50%~70%, 其病理生理机制非常复杂, 目前尚未能完全阐明, 其病理改变为在大脑皮质及海马等处出现神经原纤维、老年斑块、大量神经元溃变死亡^[15], 是一种原发性的中枢神经系统退行性疾病^[16]。近年来, 我国 60 岁以上老年血管性痴呆的患病率约为 0.9%~7.9%^[19], 其临床表现为认知功能及执行功能障碍, 且呈阶梯样的发展, 会严重影响患者的日常生活^[20]。血管性痴呆可能是高血脂、高血压、糖尿病等各种因素导致的脑血管供血不足或动脉硬化^[17]导致脑皮质萎缩, 及其相应的传导束破坏引起皮下痴呆, 目前缺乏有效的预防、治疗方法, 诊断主要依赖于临床表现及影像学, 尚缺乏特异性的诊断指标和方法^[18]。因此, 对其及早诊断, 确定疾病严重程度并给予准确的治疗非常重要。

NGF 是一种可促使脑神经再生、保护神经元、营养脑细胞, 减轻缺血缺氧时谷氨酸毒性的一种物质^[21], 其广泛存在与中枢神经系统中, 也存在于脑皮质、海马等胆碱能神经元支配区域, 在脑缺血缺氧时可减少氧自由基, 保护神经元等对脑组织的毒性, 对脑组织具有保护作用, 因此病情较轻者, 其含量明显较高^[22]。GFAP 包括可溶性蛋白及中间微丝蛋白两种形式, 是一种星形胶质细胞的标志蛋白。GFAP 免疫反应表现阳性时, 表明星形胶质细胞功能活跃, GFAP 在胶质细胞受到刺激时, 其表达会发生变化, 引起 GFAP 可特异性对星形胶质细胞 As

活化进行标记。星形胶质对中枢神经细胞的生长、修复有重要作用^[23], 而脑损伤区域的星形胶质细胞可分泌较多的神经营养因子, 因此老年血管性痴呆病情较重者, GFAP 越高^[24]。BDNF 是一种具有维持损伤后修复、再生、神经元分化、存活、生长的关键因子, 其多在中枢神经系统中分布, 是最有效的保护神经元存活、生长的生活活性物质^[25]。有研究表明^[26]BDNF 可显著将半暗带的凋亡前体蛋白 Bax 表达进行下调, 将该区域的抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达进行上调, 从而抑制半暗带脑细胞凋亡, 对伴暗带脑细胞的存活进行促进; 同时组织 caspase-3 活性, 抑制细胞凋亡^[27,28]; BDNF 在血管性痴呆小鼠中的早期表达增多, 后期表达降低, 因此老年血管性痴呆病情较轻者, BDNF 水平较高^[29,30]。

本研究结果显示老年血管性痴呆者的血清 NGF、GFAP 水平明显高于对照组, 血清 BDNF 水平明显低于对照组, 提示 NGF、GFAP、BDNF 可能用于老年血管性痴呆者的诊断。随着病情严重度的增加, 老年血管性痴呆者的血清 NGF 和 BDNF 水平逐渐升高, 而血清 GFAP 水平逐渐降低, 提示其水平与老年血管性痴呆的严重程度相关。进一步分析结果显示血清 NGF、BDNF 水平与 MMSE 分值评分呈正相关, 血清 GFAP 水平与 MMSE 分值呈负相关, 也提示血清 NGF、GFAP、BDNF 水平可用于老年血管性痴呆病情严重程度的评估。

综上所述, 血清 NGF、BDNF、GFAP 水平与老年血管性痴呆的严重程度密切相关, 可用于评估老年血管性痴呆的严重程度。本研究病例资料较少, 有待进一步扩大样本量, 进行下一步的深入研究; 且研究中可能有其他的混杂因素, 如不同检测系统间、不同时间段标本是否会对结果产生影响也有待于进一步探讨; 同时, 血清中的 NGF、GFAP、BDNF 水平是否可表示脑组织中的 NGF、GFAP、BDNF 水平尚无明确定论, 有待进一步验证, 其对老年血管性痴呆的作用机制也有待进一步分析探讨。

参 考 文 献(References)

- [1] Kheirouri S, Naghizadeh S, Alizadeh M. Zinc supplementation does not influence serum levels of VEGF, BDNF, and NGF in diabetic retinopathy patients: a randomized controlled clinical trial [J]. *Nutritional Neuroscience*, 2018, 8(9): 1-7
- [2] Keefe K M, Sheikh I S, Smith G M. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(3): 548
- [3] Florencia M I, Beatriz M B M, Pentz R, et al. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2017, 108 (5): 307-323
- [4] Oliveira N K, Ferreira R N, Sdn L, et al. Cardiac autonomic denervation and expression of neurotrophins (NGF and BDNF) and their receptors during experimental Chagas disease[J]. *Growth Factors*, 2017, 35(4-5): 1-10
- [5] Guo W J, Liu Y, Dong W, et al. Correlation of serum Hcy metabolism with nerve cytokine and apoptosis molecule levels in patients with epilepsy [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, 23 (13): 147-150
- [6] Jiang M Q, Zhao Y Y, Cao W, et al. Long-term survival and regeneration of neuronal and vasculature cells inside the core region after ischemic stroke in adult mice[J]. *Brain Pathology*, 2017, 27(4): 480-498
- [7] Fabiani G, Martins Filho R, Koppe G L, et al. Cognitive and psychiatric changes as first clinical presentation in Sneddon syndrome[J]. *Dementia & Neuropsychologia*, 2018, 12(2): 216-219
- [8] Nead K T, Gaskin G, Chester C, et al. Association between androgen deprivation therapy and risk of dementia [J]. *Jama Oncology*, 2017, 3 (1): 49
- [9] Kay D W. Genetics, Alzheimer's disease and senile dementia[J].*British Journal of Psychiatry*, 2018, 154(3): 311-320
- [10] De M Y, Jiménezgarcía R, Hernándezbarrera V, et al. Hospital admissions in people with alzheimer's disease or senile dementia according to type 2 diabetes status: an observational 10-year study[J]. *American Journal of Alzheimers Disease & Other Dementias*, 2017, 18(116): 153
- [11] Itzhaki R F, Lathe R. Herpes viruses and senile dementia: first population evidence for a causal link [J]. *Journal of Alzheimers Disease* Jad, 2018, 64(2): 363-366
- [12] Sun Y P, Cai Y, Ji-Hui L, et al. Practice and experience of clinical pharmacists in the multidisciplinary team of senile dementia department[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2018, 27(2): 245-248
- [13] Lin L I, Zang C X, Zheng Y P, et al. Protective effect of GJ-4, an extract from the Chinese herbal medicine Gardenia, on subacute senile dementia in mice [J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2017, 26(11): 1289-1295
- [14] Andrews E S. Institutionalising senile dementia in 19th century Britain[J]. *Sociology of Health & Illness*, 2017, 39(2): 244
- [15] Yang Dao-liang, Xia L I, Ning S U, et al. Family medical intervention model of senile dementia with behavioral and psychological symptoms [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University*, 2017, 37 (3): 398-402
- [16] Appleton J P, Scutt P, Sprigg N, et al. Hypercholesterolaemia and vascular dementia[J]. *Clinical Science*, 2017, 131(14): 1561
- [17] Smith E E. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia[J]. *Clinical Science*, 2017, 131(11): 1059-1068
- [18] Du S Q, Wang X R, Xiao L Y, et al. Molecular mechanisms of vascular dementia: what can Be learned from animal models of chronic cerebral hypoperfusion? [J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54 (5): 3670-3682
- [19] Moretti R, Caruso P, Dal M B, et al. Vitamin D, Homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and alzheimer dementia[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 5(9): 1-12
- [20] Ye Y, Li H, Yang J W, et al. Acupuncture attenuated vascular dementia-induced hippocampal long-term potentiation impairments via activation of D1/D5 receptors[J]. *Stroke*, 2017, 48(4): 1044
- [21] You Y N, Cho M R, Park J H, et al. Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of scalp acupuncture treatment for vascular dementia[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 205
- [22] Gallaway P J, Miyake H, Buchowski M S, et al. Physical activity: A viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults [J]. *Brain Sciences*, 2017, 7(2): 22
- [23] Anor C J, O'Connor S, Saund A, et al. Neuropsychiatric symptoms in alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia [J]. *Neurodegenerative Diseases*, 2017, 17(4): 127-134
- [24] Jaul E, Meiron O. Systemic and disease-specific risk factors in vascular dementia: diagnosis and prevention [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9(9): 333
- [25] Chi C L, Zhang S A, Liu Z, et al. Research on the role of GLP-2 in the central nervous system EPK signal transduction pathway of mice with vascular dementia [J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2017, 21(1): 131
- [26] Guo Z, Liu X, Cao Y, et al. Common 1H-MRS characteristics in patients with alzheimer's disease and vascular dementia diagnosed with kidney essence deficiency syndrome: A preliminary study [J]. *Altern Ther Health Med*, 2017, 23(3): 12-18
- [27] Lou J, Teng Z, Zhang L, et al. β -Caryophyllene/Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin inclusion complex improves cognitive deficits in rats with vascular dementia through the cannabinoid receptor type 2 -mediated pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(9): 2
- [28] Ikram M A, Bersano A, Manso-Calderón R, et al. Genetics of vascular dementia - review from the ICVD working group [J]. *Bmc Medicine*, 2017, 15(1): 48
- [29] Arnaoutoglou N A, Arnaoutoglou M, Nemtsas P, et al. Color perception differentiates Alzheimer's Disease (AD) from Vascular Dementia (VaD) patients[J]. *International Psychogeriatrics*, 2017, 29(8): 1
- [30] Jin X, Li T, Zhang L, et al. Environmental enrichment improves spatial learning and memory in vascular dementia rats with activation of Wnt/ β -Catenin signal pathway [J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, 2017, 23: 207-215