

# 阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 表达水平及其与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性研究

王鹏飞<sup>a</sup>, 陈长英<sup>a</sup>, 靳玉娟<sup>b</sup>, 孙安龙<sup>c</sup>

(河北燕达医院 a. 神经内科; b. 急诊内科; c. 老年医学科, 河北廊坊 065401)

**摘要:** **目的** 分析阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease) 患者血清微小核糖核酸 (microRNA, miR) -211 和 miR-202 表达水平及其与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性研究。**方法** 选取 2019 年 3 月 ~ 2022 年 3 月河北燕达医院收治的阿尔茨海默症患者 90 例作为研究组, 根据临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分将患者分为轻度组 ( $n=24$ )、中度组 ( $n=48$ ) 和重度组 ( $n=18$ )。另选取同期健康体检者 90 例作为对照组, 比较血清 miR-211 和 miR-202 表达水平。Pearson 法和 Spearman 法分析血清 miR-211, miR-202 以及二者与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性, 采用 Logistic 回归分析阿尔茨海默症的影响因素。**结果** 与对照组比较, 研究组血清 miR-211 ( $0.59 \pm 0.16$  vs  $1.01 \pm 0.31$ )、miR-202 ( $0.35 \pm 0.10$  vs  $1.00 \pm 0.32$ ) 表达水平降低, 差异具有统计学意义 ( $t=11.422, 18.393$ , 均  $P < 0.05$ )。轻度、中度和重度组血清 miR-211 ( $0.73 \pm 0.21, 0.62 \pm 0.17, 0.32 \pm 0.08$ ) 表达水平、miR-202 ( $0.51 \pm 0.15, 0.33 \pm 0.10, 0.19 \pm 0.04$ ) 表达水平、简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分 ( $22.54 \pm 1.41$  分,  $19.35 \pm 1.01$  分,  $16.23 \pm 1.00$  分) 和蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 评分 ( $25.35 \pm 2.60$  分,  $18.59 \pm 1.32$  分,  $16.59 \pm 1.24$  分) 逐渐降低, 差异具有统计学意义 ( $F=32.006, 46.917, 163.048, 163.703$ , 均  $P < 0.05$ )。与轻度组比较, 重度组、中度组血清 miR-211, miR-202, MMSE 和 MoCA 评分降低, 差异具有统计学意义 ( $t=3.685 \sim 25.375$ , 均  $P < 0.05$ )。轻度、中度和重度组 Hamilton 焦虑量表 (hamilton anxiety scale, HAMA) 评分 ( $12.34 \pm 1.27$  分,  $20.59 \pm 2.09$  分,  $31.29 \pm 2.19$  分) 和 Hamilton 抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD) 评分 ( $14.35 \pm 2.13$  分,  $23.89 \pm 2.20$  分,  $35.35 \pm 1.21$  分) 逐渐升高, 差异具有统计学意义 ( $F=496.059, 553.939$ , 均  $P < 0.05$ )。根据 Pearson 相关性分析得知, miR-211 与 miR-202 呈正相关 ( $r=0.615, P < 0.05$ )。根据 Spearman 相关性分析得知, miR-211 和 miR-202 与 MMSE 和 MoCA 呈显著正相关 ( $r=0.539 \sim 0.585$ , 均  $P < 0.05$ ); 与 HAMA 和 HAMD 呈显著负相关 ( $r=-0.651 \sim -0.539$ , 均  $P < 0.05$ )。根据 Logistic 回归分析得知 miR-211 [OR (95%CI): 5.321 (1.648 ~ 17.180)] 和 miR-202 [OR (95%CI): 3.158 (1.989 ~ 5.012)] 低表达是影响阿尔茨海默症的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。**结论** 阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 表达水平降低, 且 miR-211 和 miR-202 与认知功能、焦虑抑郁情绪密切相关。

**关键词:** 阿尔茨海默症; 微小核糖核酸 -211; 微小核糖核酸 -202; 认知功能; 焦虑抑郁情绪

**中图分类号:** R749.16; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-129-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.024

## Serum miR-211 and miR-202 Expression Levels in Alzheimer's Disease Patients and Their Correlation with Cognitive Function, Anxiety and Depression

WANG Pengfei<sup>a</sup>, CHEN Changying<sup>a</sup>, JIN Yujuan<sup>b</sup>, SUN Anlong<sup>c</sup> (a. Department of Neurology; b. Department of Emergency Internal Medicine; c. Department of Geriatrics, Hebei Yanda Hospital, Hebei Langfang 065401, China)

**Abstract: Objective** To analyze the expression levels of serum microRNA (miR)-211 and miR-202 in patients with Alzheimer's disease and their correlation with cognitive function, anxiety and depression. **Methods** A total of 90 patients with Alzheimer's disease admitted to Hebei Yanda Hospital from March 2019 to March 2022 were selected as the research group. According to the Clinical Dementia Rating (CDR) score, the patients were grouped into mild group ( $n=24$ ), moderate group ( $n=48$ ) and severe group ( $n=18$ ). Another 90 healthy individuals who underwent physical examination were collected as the control group. The expression levels of miR-211 and miR-202 in serum were compared. Pearson method and Spearman method were used to analyze serum miR-211 and miR-202 and their correlation with cognitive function, anxiety and depression. Logistic

**基金项目:** 2022 年廊坊市科学技术研究与发展计划自筹经费项目 (2022013005): 社区老年人群焦虑抑郁量表联合认知评估量表与痴呆的相关性及影响因素研究。

**作者简介:** 王鹏飞 (1978-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病, E-mail: 13803162374@163.com。

regression analysis was used to analyze the influencing factors of Alzheimer's disease. **Results** The expression levels of serum miR-211 ( $0.59 \pm 0.16$ ,  $1.01 \pm 0.31$ ) and miR-202 ( $0.35 \pm 0.10$ ,  $1.00 \pm 0.32$ ) were significantly reduced in the research group and control group, with significant differences ( $t=11.422$ ,  $18.393$ , all  $P<0.05$ ). Serum miR-211 ( $0.73 \pm 0.21$ ,  $0.62 \pm 0.17$ ,  $0.32 \pm 0.08$ ) expression levels, miR-202 ( $0.51 \pm 0.15$ ,  $0.33 \pm 0.10$ ,  $0.19 \pm 0.04$ ) expression levels, mini-mental state examination (MMSE) score ( $22.54 \pm 1.41$  score,  $19.35 \pm 1.01$  score,  $16.23 \pm 1.00$  score) and Montreal cognitive assessment (MoCA) score ( $25.35 \pm 2.60$  score,  $18.59 \pm 1.32$  score,  $16.59 \pm 1.24$  score) in the mild, moderate and severe groups gradually decreased, and the differences were statistically significant ( $F=32.006$ ,  $46.917$ ,  $163.048$ ,  $163.703$ , all  $P<0.05$ ). Compared with mild group, the serum miR-211, miR-202, MMSE and MoCA scores of severe group and moderate group were reduced, and the differences were statistically significant ( $t=3.685\sim 25.375$ , all  $P<0.05$ ). The mild, moderate and severe groups had a gradual increase in Hamilton anxiety scale (HAMA) score ( $12.34 \pm 1.27$  score,  $20.59 \pm 2.09$  score and  $31.29 \pm 2.19$  score) and Hamilton depression scale (HAMD) score ( $14.35 \pm 2.13$  score,  $23.89 \pm 2.20$  score and  $35.35 \pm 1.21$  score), and the differences were statistically significant ( $F=496.059$ ,  $553.939$ , all  $P<0.05$ ). According to Pearson correlation analysis, miR-211 was positively correlated with miR-202 ( $r=0.651$ ,  $P<0.05$ ). According to Spearman correlation analysis, miR-211 and miR-202 were positively correlated with MMSE and MoCA ( $r=0.539 \sim 0.585$ , all  $P<0.05$ ) and negatively correlated with HAMA and HAMD ( $r=-0.651 \sim -0.539$ , all  $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the low expression of miR-211[OR (95%CI):  $5.321 (1.648 \sim 17.180)$ ] and miR-202[OR (95%CI):  $3.158 (1.989 \sim 5.012)$ ] were risk factors for Alzheimer's disease ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The serum expression levels of miR-211 and miR-202 in patients with Alzheimer's disease were reduced, indicating miR-211 and miR-202 were closely related to cognitive function, anxiety and depression.

**Keywords:** Alzheimer's disease; miRNA-211; miRNA-202; cognitive function; anxiety and depression

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease) 作为中枢神经退行性疾病, 主要病理特征为神经原纤维缠结、神经元丢失等, 是老年人出现认知功能障碍的主要原因之一<sup>[1]</sup>。随着我国老龄化不断加剧, 阿尔茨海默症的发病率也在不断增加<sup>[2]</sup>。如果不及时进行抗抑郁和焦虑治疗, 会对患者生活质量产生严重影响<sup>[3]</sup>。早期发现并干预认知功能障碍可延缓病情发展, 有效降低抑郁焦虑情绪, 改善患者生活质量。因此, 有必要寻找灵敏的生物分子标志物来治疗阿尔茨海默症。微小核糖核酸 (microRNA, miR) 是小分子非编码 RNA, 参与神经细胞分化、凋亡以及增殖等过程, 还可参与调节机体可塑性, 与学习和记忆等有关, 可作为阿尔茨海默症认知功能的危险因子<sup>[4]</sup>。miR-211 在多种细胞的生存和凋亡中发挥重要作用, 既往研究发现, miR-211 抑制会增加大鼠脑梗死体积、神经系统评分和神经元凋亡<sup>[5]</sup>。miR-202 也与神经系统疾病的发生有关。研究表明, miR-202 参与阿尔茨海默症的生物学发展<sup>[6]</sup>, 然而未有文献报道血清 miR-211 和 miR-202 与阿尔茨海默症患者认知功能以及焦虑抑郁情绪关系。因此, 本研究主要探讨阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 表达水平及与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性研究, 为临床治疗阿尔茨海默症提供依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月~2022 年 3 月河北燕达医院收治的阿尔茨海默症患者 90 例作为研究组。根据临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 评分将患者分为轻度组 ( $n=24$ )、

中度组 ( $n=48$ ) 和重度组 ( $n=18$ )。研究组年龄  $66 \sim 90 (72.25 \pm 5.32)$  岁, 男性 51 例, 女性 39 例, 体质指数 (BMI)  $22.34 \pm 6.21 \text{ kg/m}^2$ , 受教育程度  $12.24 \pm 4.21$  年, 高血压史 23 例, 高血脂史 28 例, 吸烟史 43 例。另选取同期健康体检者 90 例作为对照组, 年龄  $65 \sim 89 (72.55 \pm 5.24)$  岁, 男性 50 例, 女性 40 例, BMI  $22.56 \pm 6.86 \text{ kg/m}^2$ , 受教育程度  $11.49 \pm 3.98$  年, 高血压史 32 例, 高血脂史 33 例, 吸烟史 39 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.381$ ,  $0.023$ ,  $0.226$ ,  $1.228$ ,  $2.121$ ,  $0.620$ ,  $0.358$ , 均  $P>0.05$ ), 具有可比性。本院伦理委员会批准本研究。

纳入标准: ①所选患者符合阿尔茨海默症的诊断标准<sup>[7]</sup>; ②经过临床诊断和影像学确诊; ③简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分在  $10 \sim 26$  分; ④临床资料完整; ⑤患者或家属签署承诺书。排除标准: ①并发心脏、肝脏以及肾脏等功能障碍者; ②原发性认知功能障碍患者; ③并发恶性肿瘤; ④患有精神疾病不能配合治疗者。

1.2 仪器与试剂 Trizol 总 RNA 提取试剂 (北京凯诗源公司), NanoDrop ND-12000 分光光度计 (美国 Thermo 公司), M-MLV 反转录试剂盒 (北京凯诗源公司), qRT-PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

## 1.3 方法

1.3.1 样本采集: 采集对照组体检时、研究组入组当天 (空腹) 外周静脉血各 5 ml,  $3\ 000 \text{ r/min}$  离心 10 min, 离心半径 10 cm, 吸取上清液转移至  $-80^\circ\text{C}$

冰箱,保存待检。

1.3.2 miR-211和miR-202表达水平的检测:采用实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)法检测血清miR-211和miR-202表达水平。反应体系共20  $\mu$ l: cDNA (50 ng/ $\mu$ l) 2  $\mu$ l, SYBR Green Master

表 1

qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物	反向引物
miR-211	5'-AGGACGGCTCCTCTAACCAT-3'	5'-AGCGGCTCCACAAGTAAGAC-3'
miR-202	5'-AACCAGCGCATGGACAGTTA-3'	5'-GACTTGACCACCGAACCCAT-3'
U6	5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3'	5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'

1.3.3 认知功能评估:采用MMSE和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分来进行评估<sup>[8]</sup>,MMSE主要包括定向力、注意力、计算力、记忆、回忆能力和语言能力6个维度,总共30个条目,总分为30分,27分以上为正常。MoCA主要包括执行功能、语言、记忆、注意与集中和抽象思维等8个领域11个项目,总分为30分,26分以上为正常。

1.3.4 焦虑抑郁情绪评估:采用Hamilton焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和Hamilton抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估<sup>[9]</sup>,其中HAMA量表主要包括14个项目,总分为56分,得分越高说明焦虑越严重。HAMD量表有14个项目,总分为56分,得分越高说明抑郁越严重。

1.4 统计学分析 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单

Mix (2 $\times$ ) 10  $\mu$ l, PCR 上下游引物 (10  $\mu$ mol/L) 各 0.5  $\mu$ l, 加 ddH<sub>2</sub>O 至 20  $\mu$ l。条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min, 1 个循环,然后在 95 $^{\circ}$ C 变性 15s, 65 $^{\circ}$ C 退火延伸 45s, 共 40 个循环。为减小实验误差,各样品重复 3 次,使用 2<sup>- $\Delta\Delta C_t$</sup>  方法计算 miR-211 和 miR-202 相对表达量。引物见表 1。

因素方差分析。计数资料用例( $n$ )表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用 Pearson 法分析血清 miR-211 和 miR-202 相关性,采用 Spearman 法分析血清 miR-211 和 miR-202 与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性;采用 Logistic 回归分析阿尔茨海默症的影响因素。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究组与对照组血清 miR-211 和 miR-202 水平比较 与对照组相比,研究组血清 miR-211 (0.59 $\pm$ 0.16 vs 1.01 $\pm$ 0.31)和 miR-202 (0.35 $\pm$ 0.10 vs 1.00 $\pm$ 0.32)表达水平明显降低,差异具有统计学意义( $t=11.422, 18.393$ , 均  $P<0.05$ )。

2.2 不同严重程度阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 水平比较 见表 2。轻度组、中度组和重度组血清 miR-211 和 miR-202 表达水平逐渐降低,差异均具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。

表 2 不同严重程度阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	轻度组 ( $n=24$ )	中度组 ( $n=48$ )	重度组 ( $n=18$ )	$F$ 值	$P$ 值
miR-211	0.73 $\pm$ 0.21	0.62 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	0.32 $\pm$ 0.08 <sup>ab</sup>	32.006	< 0.001
miR-202	0.51 $\pm$ 0.15	0.33 $\pm$ 0.10 <sup>a</sup>	0.19 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup>	46.917	< 0.001

注: <sup>a</sup>与轻度组相比,  $t=3.685, 11.011; 9.423, 13.439$ , 均  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与中度组相比,  $t=9.089, 6.633$ , 均  $P<0.05$ 。

2.3 不同严重程度阿尔茨海默症患者认知功能的比较 见表 3。轻度组、中度组和重度组 MMSE,

MoCA 评分逐渐降低,差异具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。

表 3 不同严重程度阿尔茨海默症患者认知功能的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	轻度组 ( $n=24$ )	中度组 ( $n=48$ )	重度组 ( $n=18$ )	$F$ 值	$P$ 值
MMSE (分)	22.54 $\pm$ 1.41	19.35 $\pm$ 1.01 <sup>a</sup>	16.23 $\pm$ 1.00 <sup>ab</sup>	163.048	< 0.001
MoCA (分)	25.35 $\pm$ 2.60	18.59 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup>	16.59 $\pm$ 1.24 <sup>ab</sup>	163.703	< 0.001

注: <sup>a</sup>与轻度组相比,  $t=16.000, 25.375; 21.973, 22.830$ , 均  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与中度组相比,  $t=14.155, 5.880$ , 均  $P<0.05$ 。

2.4 不同严重程度阿尔茨海默症患者焦虑抑郁情绪的比较低 见表 4。轻度组、中度组和重度组

HAMA, HAMD 评分逐渐升高,差异具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。

表 4 不同严重程度阿尔茨海默症患者焦虑抑郁情绪的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	轻度组 ( $n=24$ )	中度组 ( $n=48$ )	重度组 ( $n=18$ )	$F$ 值	$P$ 值
HAMA (分)	12.34 $\pm$ 1.27	20.59 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>	31.29 $\pm$ 2.19 <sup>ab</sup>	496.059	< 0.001
HAMD (分)	14.35 $\pm$ 2.13	23.89 $\pm$ 2.20 <sup>a</sup>	35.35 $\pm$ 1.21 <sup>ab</sup>	553.939	< 0.001

注: <sup>a</sup>与轻度组相比,  $t=24.186, 44.543; 26.651, 47.038$ , 均  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与中度组相比,  $t=28.374, 28.959$ , 均  $P<0.05$ 。



2.5 血清 miR-211 和 miR-202 水平相关性以及二者与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性 见表 5。根据 Pearson 相关性分析得知, miR-211 与 miR-202 呈正相关 ( $r=0.615$ ,  $P < 0.05$ )。根据 Spearman 相关性分析得知, miR-211 和 miR-202 与 MMSE, MoCA 呈显著正相关 (均  $P < 0.05$ ), 与 HAMA, HAMD 呈显著负相关 (均  $P < 0.05$ )。

表 5 血清 miR-211 和 miR-202 相关性以及二者与认知功能、焦虑抑郁情绪的相关性

项目	miR-211		miR-202	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MMSE	0.539	< 0.001	0.554	< 0.001
MoCA	0.585	< 0.001	0.562	< 0.001
HAMA	-0.638	< 0.001	-0.651	< 0.001
HAMD	-0.539	< 0.001	-0.564	< 0.001

2.6 Logistic 回归分析阿尔茨海默症患者的影响因素 见表 6。以是否发生阿尔茨海默症作为因变量 (是=1, 否=0), 以 miR-211 和 miR-202 为自变量, miR-211 和 miR-202 均为实测值, 进行 Logistic 回归分析, 分析得知 miR-211 和 miR-202 低表达是影响阿尔茨海默症的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

表 6 影响阿尔茨海默症 Logistic 回归分析结果

因素	$\beta$	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
miR-211	1.672	0.598	7.814	0.005	5.321	1.648 ~ 17.180
miR-202	1.150	0.236	23.756	0.001	3.158	1.989 ~ 5.012

### 3 讨论

阿尔茨海默症是一种与衰老相关的神经退行性疾病, 病理特征复杂, 主要包括神经变性以及突触丢失等, 随着老龄化其发病率也在上升, 严重影响老年人的生存质量<sup>[10]</sup>。阿尔茨海默症的临床表现为渐进性痴呆、认知功能障碍、失语等, 存在明显的精神行为症状, 还会出现抑郁焦虑等情绪<sup>[11]</sup>。认知功能障碍也是早期阶段治疗的关键, 然而由于缺乏特异性表现, 在早期诊断时容易被忽视<sup>[8]</sup>, 因此, 寻找生物标记物对于治疗阿尔茨海默症具有重要的应用价值。

miRNA 作为内源性非编码 RNA, 可与靶 miRNA 的 3'-非翻译区结合来调节转录后蛋白质表达, 在多种疾病中参与调节神经元分化、脑组织发育和高级神经功能, miRNA 具有特异性和实效性<sup>[12]</sup>。miRNA 也是基因表达调控因子, 广泛表达于神经系统, 通过调节基因转录和翻译来调控突触可塑性等过程, 参与认知功能障碍等相关疾病的进展<sup>[13]</sup>。miR-211 与神经系统疾病有关, 其过表达会减少神经元凋亡, 还在神经元形成中发挥作用, 可

作为阿尔茨海默症神经元损伤和认知障碍的治疗靶点<sup>[14-15]</sup>。miR-211 的异常表达会抑制皮质神经元的分化和存活, 这也是发生突触衰竭和认知功能障碍的因素之一<sup>[16]</sup>, LI 等<sup>[17]</sup>人研究发现敲低 miR-211-5p 会导致大鼠神经元凋亡增加, 神经元再生减少, 还会诱导发生抑郁样行为。孙亚云等<sup>[18]</sup>人研究发现 miR-211-5p 可通过下调胶质细胞源性神经营养因子表达, 抑制骨髓间充质干细胞向肠神经节细胞分化。李男等<sup>[19]</sup>人研究发现 miR-211 过表达能显著提高大鼠皮质神经元细胞增殖能力, 抑制细胞凋亡, 减轻缺氧缺糖诱导的细胞损伤。miR-202 作为抑癌基因在多种肿瘤细胞中异常表达, 近年来发现在脑缺血以及神经元应激性凋亡中也异常表达, 并参与神经系统损伤等过程<sup>[20]</sup>。miR-202 下调会通过靶向淀粉样蛋白前体蛋白来促进阿尔茨海默症病情的发展, 可作为阿尔茨海默症的潜在生物标志物<sup>[21]</sup>。徐沛沛等<sup>[6]</sup>人研究发现 miR-202-5p 过表达会通过调控前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 来抵抗阿尔茨海默症的神经损伤。XIN 等<sup>[22]</sup>人研究发现 miR-202-3p 靶向脑源性神经营养因子参与抑郁样行为, 可能是治疗抑郁症的有效靶标。本研究发现, 研究组血清 miR-211 和 miR-202 表达水平显著降低, miR-211 和 miR-202 表达水平对病情严重程度依次降低, 根据 Pearson 相关性分析得知, miR-211 与 miR-202 呈正相关, 说明 miR-211 和 miR-202 可共同参与阿尔茨海默症的发生发展, miR-211 和 miR-202 低表达会促进神经系统损伤。

进一步分析发现, MMSE, MoCA 评分随病情严重程度降低, HAMA, HAMD 评分依次升高, 说明患者认知功能和焦虑抑郁情绪随着病情严重程度也在不断变化。根据 Spearman 相关性分析得知, miR-211 和 miR-202 与 MMSE, MoCA 呈显著正相关, 与 HAMA, HAMD 呈显著负相关, 说明血清 miR-211 和 miR-202 与患者认知功能以及焦虑抑郁情绪密切相关。根据 Logistic 回归分析得知 miR-211 和 miR-202 低表达是影响阿尔茨海默症的危险因素, 说明 miR-211 和 miR-202 与疾病发生有关。

综上所述, 阿尔茨海默症患者血清 miR-211 和 miR-202 表达水平降低, miR-211 和 miR-202 与认知功能、焦虑抑郁情绪密切相关。本研究尚存在一些局限性, 如未探索血清 miR-211 和 miR-202 对阿尔茨海默症的具体调控机制, 样本量较少, 后续会扩大样本量和纳入研究范围对其进一步验证。

### 参考文献:

- [1] 孟凯涛, 张建国, 刘崇, 等. 不同严重程度阿尔茨海默病患者血清 miR-128, miR-223 表达水平变化与炎症反应及认知功能的相关性分析 [J]. 卒中与神经疾

- 病, 2021, 28(6): 667-671.
- MENG Kaitao, ZHANG Jianguo, LIU Chong, et al. The correlation between the expression of serum miR-128 and miR-223 and inflammatory response and cognition in patients with different severity of Alzheimer's disease[J]. Stroke and Neurological Diseases, 2021, 28(6): 667-671.
- [2] CHHETRI J K, CHAN P, VELLAS B, et al. Report from the first clinical trials on Alzheimer's disease (CTAD) Asia-china 2018: bringing together Global Leaders[J]. Journal of Prevention of Alzheimer's Disease, 2019, 6(2): 144-147.
- [3] 郭云红, 王郁涛, 从恩朝, 等. 低流量鼻导管吸氧联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病患者抑郁、焦虑情绪的疗效观察 [J]. 上海医药, 2023, 44(1): 36-39.
- GUO Yunhong, WANG Yutao, CONG Enchao, et al. Study of the effect of low flow nasal catheter oxygen inhalation combined with donepezil on depression and anxiety in patients with Alzheimer's disease[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2023, 44(1): 36-39.
- [4] 朱振霞, 于浩, 谢文丽. 阿尔茨海默症发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2021, 30(5): 146-149.
- ZHU Zhenxia, YU Hao, XIE Wenli. Research progress in the pathogenesis and drug therapy of Alzheimer's disease[J]. Journal of Logistics University of PAP(Medical Sciences), 2021, 30(5): 146-149.
- [5] LIU Wenyi, MIAO Yuanqing, ZHANG Lin, et al. MiR-211 protects cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting cell apoptosis[J]. Bioengineered, 2020, 11(1): 189-200.
- [6] 徐沛沛, 赵树华, 王江波, 等. 过表达 miR-202-5p 通过抑制 PCSK9 减轻阿尔茨海默病神经损伤 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(10): 49-58.
- XU Peipei, ZHAO Shuhua, WANG Jiangbo, et al. Overexpression of miR-202-5p attenuates nerve damage in Alzheimer's disease by inhibiting PCSK9[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2022, 32(10): 49-58.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版 (精神障碍分类) [J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3): 184-188.
- Chinese Society of Psychiatry, Chinese Medical Association. Classification and diagnostic criteria of mental disorders in China-Third edition (classification of mental disorders)[J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2001, 34(3): 184-188.
- [8] 孙祝平, 陈红英, 陈思路. 老年阿尔茨海默病患者血清 Lp-PLA2, NLRP3 水平表达及其与认知功能损害的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 49-52.
- SUN Zhuping, CHEN Hongying, CHEN Silu. Expression of serum Lp-PLA2 and NLRP3 in elderly patients with Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 49-52.
- [9] 薛斌, 秦杰, 俞芳, 等. 医养结合康复模式对阿尔茨海默病患者日常生活活动能力及焦虑抑郁情绪的影响 [J]. 上海医药, 2022, 43(4): 59-62.
- XUE Bin, QIN Jie, YU Fang, et al. Effects of rehabilitation mode of combining medical treatment and elderly care on daily living ability, anxiety and depression in patients with Alzheimer's disease[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2022, 43(4): 59-62.
- [10] 付劭静, 杨月明, 周延华, 等. 阿尔茨海默症患者血清缓激肽, s100 $\beta$  蛋白和 A $\beta$  1-42 表达水平及与患者神经功能、认知功能的关系 [J]. 河北医药, 2022, 44(15): 2245-2249.
- FU Shaojing, YANG Yueming, ZHOU Yanhua, et al. Correlation between the expression levels of serum bradykinin, s100 $\beta$  protein, A $\beta$  1-42 and the neurological function, cognitive function of patients with Alzheimer's disease[J]. Hebei Medical Journal, 2022, 44(15): 2245-2249.
- [11] 尹长林, 余永强, 田仰华, 等. 阿尔茨海默病患者精神行为症状与海马及其亚区灰质体积关系的研究 [J]. 安徽医药, 2019, 40(10): 1087-1090.
- YIN Changlin, YU Yongqiang, TIAN Yanghua, et al. A study of neuropsychiatric syndrome in Alzheimer's disease and its relationship with gray matter volume of hippocampus and hippocampus sub-region[J]. Anhui Medical Journal, 2019, 40(10): 1087-1090.
- [12] 张莹林, 姚俊岩. 神经炎症在阿尔茨海默病中作用的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(1): 90-94.
- ZHANG Yinglin, YAO Junyan. Research advances of the role of neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2022, 43(1): 90-94.
- [13] 薛玉峰, 叶丽君, 傅攀, 等. miR-135a 和 miR-146a 在阿尔茨海默病患者中的表达及诊断效能评价 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 16-19.
- XUE Yufeng, YE Lijun, FU Pan, et al. Expression and diagnostic efficacy of miR-135a and miR-146a in patients with Alzheimer's disease[J]. China Medical Herald, 2020, 17(23): 16-19.
- [14] LI Enyao, ZHAO Pengju, JIAN Jie, et al. LncRNA MIAT overexpression reduced neuron apoptosis in a neonatal rat model of hypoxic-ischemic injury through miR-211/GDNF[J]. Cell Cycle, 2019, 18(2): 156-166.
- [15] LI Liping, MIAO Miao, CHEN Jiarui, et al. Role of ten eleven translocation - 2 (Tet2) in modulating neuronal morphology and cognition in a mouse model of Alzheimer's Disease[J]. Journal of Neurochemistry, 2021, 157(4): 993-1012.
- [16] LIU Xinhong, NING Fangbo, ZHAO Dapeng, et al. Role of miR-211 in a PC12 cell model of Alzheimer's disease via regulation of neurogenin 2[J]. Experimental Physiology, 2021, 106(4): 1061-1071.
- [17] LI Ye, FAN Cuiqin, GAO Rui, et al. Hippocampal miR-211-5p regulates neurogenesis and depression-like behaviors in the rat[J]. Neuropharmacology, 2021, 194: 108618.
- [18] 孙亚云, 苏建华, 张俊华, 等. miR-211-5p 在局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型中表达分析 [J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(5): 5-8.
- SUN Yayun, SU Jianhua, ZHANG Junhua, et al.

- Expression analysis of miR-211-5p in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2022, 34(5): 5-8.
- [19] 李男, 高关羽, 聂桐. 木犀草苷通过调控 miR-211 表达对缺氧缺糖诱导的大鼠皮质神经细胞损伤的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(5): 839-844.
- LI Nan, GAO Guanyu, NIE Tong. Effects of luteolin on oxygen-glucose deprivation induced cortical nerve cell damage in rats by regulating miR-211 expression[J]. Chinese Pharmacist, 2021, 24(5): 839-844.
- [20] LI Bing, HUANG Zhi, MENG Ju, et al. MiR-202-5p attenuates neurological deficits and neuronal injury in MCAO model rats and OGD-induced injury in Neuro-2a cells by targeting eIF4E-mediated induction of autophagy and inhibition of Akt/GSK-3 $\beta$  pathway[J]. Molecular and Cellular Probes, 2020, 51: 101497.
- [21] DONG Lihua, SUN Lei, ZHANG Wenjing, et al. Reduced serum miR-202 may promote the progression of Alzheimer's disease patients via targeting amyloid precursor protein[J]. Kaohsiung Journal of Medical Sciences, 2021, 37(8): 730-738.
- [22] XIN Cuiyu, XIA Jiejing, LIU Yulan, et al. MicroRNA-202-3p targets brain-derived neurotrophic factor and is involved in depression-like behaviors[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2020, 16: 1073-1083.
- 收稿日期: 2023-05-23  
修回日期: 2023-11-10
- 
- (上接第6页)
- [16] GAO Yanping, ZHANG Nannan, ZENG Zihang, et al. LncRNA PCAT1 activates SOX2 and suppresses radioimmune responses via regulating cGAS/STING signalling in non-small cell lung cancer[J]. Clinical and Translational Medicine, 2022, 12(4): e792.
- [17] HUANG Yusheng, XIA Lei, TAN Xiangwu, et al. Molecular mechanism of LncRNA SNHG12 in immune escape of non-small cell lung cancer through the HuR/PD-L1/USP8 axis[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2022, 27(1): 43.
- [18] ZHUANG Jinman, CHEN Zhongwu, CHEN Zishan, et al. Construction of an immune-related LncRNA signature pair for predicting oncologic outcomes and the sensitivity of immunosuppressor in treatment of lung adenocarcinoma[J]. Respiratory Research, 2022, 23(1): 123.
- [19] WANG Xinyi, JING Hui, LI Hecheng. A novel cuproptosis-related LncRNA signature to predict prognosis and immune landscape of lung adenocarcinoma[J]. Translational Lung Cancer Research, 2023, 12(2): 230-246.
- [20] KOŁAT D, KAŁUZIŃSKA-KOŁAT Ź, KOŚLA K, et al. LINC01137/miR-186-5p/WWOX: a novel axis identified from WWOX-related RNA interactome in bladder cancer[J]. Frontiers in Genetics, 2023, 14: 1214968.
- [21] ZHU Le, SUN Haoting, WANG Shun, et al. Isolation and characterization of exosomes for cancer research[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2020, 13(1): 152.
- [22] HE Jiao, REN Weihong, WANG Wei, et al. Exosomal targeting and its potential clinical application[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2022, 12(10): 2385-2402.
- [23] NI Jianjiao, ZHANG Xiaofei, LI Juan, et al. Tumour-derived exosomal LncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(7): 662.
- [24] LÜ Xin, LIAN Yingjie, LIU Zhanye, et al. Exosomal long non-coding RNA LINC00662 promotes non-small cell lung cancer progression by miR-320d/E2F1 axis[J]. Aging, 2021, 13(4): 6010-6024.
- [25] GAO Jian, AO Yongqiang, ZHANG Lingxian, et al. Exosomal circZNF451 restrains anti-PD1 treatment in lung adenocarcinoma via polarizing macrophages by complexing with TRIM56 and FXR1[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 295.
- [26] GUNASSEKARAN G R, POONGKAVITHAI VADEVOO S M, BAEK M C, et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages[J]. Biomaterials, 2021, 278: 121137.
- [27] DOLINA J S, VAN BRAECKEL-BUDIMIR N, THOMAS G D, et al. CD8<sup>+</sup> T Cell exhaustion in cancer [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 715234.
- [28] VAN D L A M, THOMMEN D S, SCHUMACHER T N. CD8<sup>+</sup> T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis[J]. Nature Reviews Cancer, 2020, 20(4): 218-232.
- [29] KIM C G, KIM G, KIM K H, et al. Distinct exhaustion features of T lymphocytes shape the tumor-immune microenvironment with therapeutic implication in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2021, 9(12): e002780.
- [30] VADLA G P, DAGHAT B, PATTERSON N, et al. Combining plasma extracellular vesicle Let-7b-5p, miR-184 and circulating miR-22-3p levels for NSCLC diagnosis and drug resistance prediction[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 6693.
- [31] HE Wenlong, ZHANG Yeying, XIA Shulan. LncRNA NNT-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression through regulating miR-22-3p/YAP1 axis[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(3): 549-560.
- [32] SHENG Jin, WANG Huadi, LIU Xiao, et al. Deep sequencing of T-Cell receptors for monitoring peripheral CD8<sup>+</sup> T cells in Chinese advanced non-small-cell lung cancer patients treated with the anti-PD-L1 antibody[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2021, 8: 679130.
- 收稿日期: 2023-06-07  
修回日期: 2023-11-13