

血管性痴呆患者血清 AIM2 和载脂蛋白 J 水平表达与临床病情程度评估及预后的关系研究

樊福强, 周华祥, 郭学廷 (滨州市第二人民医院神经内科, 山东滨州 256800)

摘要: 目的 探究血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 患者血清黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2)、载脂蛋白 J (apolipoprotein J, Apo J) 水平与病情程度及预后的关系。方法 选取滨州市第二人民医院 2020 年 10 月 ~ 2022 年 9 月接诊的血管性痴呆患者 128 例作为研究组, 依据简易精神状态检查表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分评估病情严重程度, 将研究组分为轻度组 ($n=43$)、中度组 ($n=54$) 和重度组 ($n=31$); 治疗 90 天后根据日常生活能力 (activities of daily living, ADL) 量表评分评估患者预后, 分为 I 级组 ($n=66$)、II 级组 ($n=40$) 和 III 级组 ($n=22$); 另选取同期正常健康体检者 96 例作为对照组。应用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR)、酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测血清 AIM2 和 Apo J 表达水平, 并进行各组间比较; 采用 Spearman 法分析血清 AIM2、Apo J 表达水平与 MMSE 评分的相关性以及与预后的关系; 采用 Logistic 回归分析血管性痴呆患者预后影响因素。结果 与对照组比较, 研究组血清 AIM2 mRNA (3.11 ± 0.57 vs 1.06 ± 0.23) 表达水平显著升高, 血清 Apo J 表达水平显著降低 (68.83 ± 12.24 ng/L vs 81.07 ± 13.15 ng/L), 差异具有统计学意义 ($t=32.054$, 7.174 , 均 $P < 0.001$); 重度组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于轻度组和中度组 ($q=12.807$, 15.780), 血清 Apo J 表达水平、MMSE 评分均明显低于轻度组和中度组 ($q=26.021$, 4.301 ; 12.191 , 20.802), 且中度组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于轻度组 ($q=14.688$), 血清 ApoJ 表达水平、MMSE 评分均低于轻度组 ($q=20.338$, 37.537), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 血管性痴呆患者 III 级组血清 AIM2 mRNA (5.27 ± 0.60) 表达水平显著高于 II 级组 (3.36 ± 0.58)、I 级组 (2.23 ± 0.55), 而血清 ApoJ (51.22 ± 12.21 ng/L) 表达水平显著低于 II 级组 (64.15 ± 12.23 ng/L)、I 级组 (77.53 ± 12.25 ng/L); II 级组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于 I 级组, 而血清 ApoJ 表达水平显著低于 I 级组, 差异具有统计学意义 ($q=5.630-30.740$, 均 $P < 0.001$); 血管性痴呆患者血清 AIM2 水平与 MMSE 评分呈负相关性, 与预后 (ADL 分级) 呈正相关性 ($r=-0.535$, 0.432 , 均 $P < 0.001$); 血管性痴呆患者血清 ApoJ 水平与 MMSE 评分呈正相关性, 与预后 (ADL 分级) 呈负相关性 ($r=0.467$, -0.496 , 均 $P < 0.001$); 血清 AIM2 mRNA [OR(95%CI): $2.746(1.481 \sim 5.091)$], Apo J [OR(95%CI): $0.496(0.311 \sim 0.791)$], MMSE 评分 [OR(95%CI): $0.568(0.347 \sim 0.931)$] 为血管性痴呆患者预后的影响因素 (均 $P < 0.05$)。结论 血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA 表达水平升高, 血清 Apo J 表达水平降低, 与患者病情程度及预后密切相关, 可有效评估患者预后。

关键词: 黑色素瘤缺乏因子 2; 载脂蛋白 J; 血管性痴呆; 病情程度

中图分类号: R749.13; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-109-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.018

Relationship between the Levels of Serum AIM2 and Apolipoprotein J and Clinical Severity in Patients with Vascular Dementia and Their Prognosis

FAN Fuqiang, ZHOU Huaxiang, GUO Xueting (Department of Neurology, the Second People's Hospital of Binzhou, Shandong Binzhou 256800, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the serum levels of absent in melanoma 2 (AIM2) and apolipoprotein J (Apo J) and the severity and prognosis of vascular dementia (VD). **Methods** From October 2020 to September 2022, 128 patients with vascular dementia were collected as the study group in the Second People's Hospital of Binzhou. Based on the mini-mental state examination (MMSE) score, the severity of the condition was evaluated and the study group was separated into mild group ($n=43$), moderate group ($n=54$) and severe group ($n=31$). After 90 days of treatment, the prognosis of patients was evaluated based on the ability of daily living (ADL) scale score and grouped into grade I group ($n=66$), grade II group ($n=40$) and grade III group ($n=22$). Another 96 healthy individuals who underwent physical examination were selected as the control group. The

作者简介: 樊福强 (1982-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 缺血性脑血管疾病的规范化诊治及介入治疗, E-mail: tlw50y@163.com。

通讯作者: 周华祥 (1977-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 缺血性脑血管疾病的规范化诊治及介入治疗, E-mail: fanfuqiang2008@163.com。

expression levels of serum AIM2 and Apo J were detected by qRT-PCR and ELISA methods, and the differences between the groups were compared. Spearman method was applied to analyze the correlation between serum AIM2 and ApoJ expression levels and MMSE scores, and the relationship between serum AIM2 and Apo J expression levels and prognosis in patients with vascular dementia. Logistic regression was applied to analyze the prognostic factors of vascular dementia patients. **Results** The expression level of serum AIM2 mRNA (3.11 ± 0.57 vs 1.06 ± 0.23) in the study group was higher than those in the control group, while the expression level of serum ApoJ (68.83 ± 12.24 ng/L vs 81.07 ± 13.15 ng/L) was lower than that in the control group, with significant differences ($t=32.054$, 7.174 , all $P<0.001$). The expression level of serum AIM2 mRNA in the severe group was higher than that in the mild and moderate groups ($q=12.807$, 15.780), the expression level of serum Apo J and MMSE score in the severe group were lower than those in the mild and moderate groups ($q=26.201$, 4.301 ; 12.193 , 20.802), the expression level of serum AIM2 mRNA in the moderate group was higher than that in the mild group ($q=14.688$), and the expression level of serum Apo J and MMSE score in the moderate group were lower than those in the mild group ($q=20.338$, 37.537), with significant differences (all $P<0.001$). The expression level of serum AIM2 mRNA (5.27 ± 0.60) in the grade III group of vascular dementia was higher than that in the grade II (3.36 ± 0.58) and grade I groups (2.23 ± 0.55), while the expression level of serum Apo J (51.22 ± 12.21 ng/L) was lower than that in the grade II (64.15 ± 12.23 ng/L) and grade I groups (77.53 ± 12.25 ng/L). The expression level of serum AIM2 mRNA in the grade II group was higher than that in the grade I group, while the expression level of serum Apo J in the grade II group was lower than that in the grade I group, with significant differences ($q=5.630\sim30.740$, all $P<0.001$). The level of serum AIM2 in patients with vascular dementia was negatively correlated with MMSE score but positively correlated with prognosis (ADL grade) ($r=-0.535$, 0.432 , all $P<0.001$), while the level of serum Apo J in patients with vascular dementia was positively correlated with MMSE score but negatively correlated with prognosis (ADL grade) ($r=0.467$, -0.496 , all $P<0.001$). Serum AIM2 mRNA [OR(95%CI): $2.746(1.481 \sim 5.091)$], Apo J [OR(95%CI): $0.496(0.311 \sim 0.791)$], and MMSE score [OR(95%CI): $0.568(0.347 \sim 0.931)$] were influencing factors for the prognosis of vascular dementia patients (all $P<0.05$). **Conclusion** The increase of serum AIM2 mRNA expression level and the decrease of serum Apo J expression level in patients with vascular dementia were closely related to the clinical severity and prognosis of patients, which may effectively evaluate the prognosis of patients.

Keywords: absent in melanoma 2; apolipoprotein J; vascular dementia; clinical severity

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是一种神经认知障碍, 也是阿尔茨海默病后痴呆较为常见原因之一, 其发病率较高, 给国家和家庭增加经济负担^[1]。血管性痴呆是由全脑或局部脑区长期慢性低灌注引起的, 从而发展为痴呆。现阶段该疾病是可防治的痴呆类型, 对血管性痴呆早期诊断和及早获得有效治疗, 避免病情严重恶化, 有助于患者预后改善^[2]。因此, 探寻血清学指标监测患者病情程度, 并评估患者预后, 对提高患者生活质量有重要意义。黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 是一种胞质先天免疫受体, 可识别在细胞扰动和致病性攻击期间释放的双链 DNA, 也可激活启动炎症小体的组装, 具有广泛的促炎作用^[3]。大量研究表明^[4-5], AIM2 在心肌梗死、冠状动脉粥样硬化、心力衰竭等心血管疾病中均有表达, 且在其中发挥决定性作用。载脂蛋白 J (apolipoprotein J, Apo J) 是一种 10 残基肽, 亦称为聚集蛋白, 已被发现参与各种生物学过程, 包括肿瘤发生进展、细胞死亡、神经退行性及心血管疾病等, 还具有抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[6-7]。目前血清 AIM2, Apo J 表达水平在血管性痴呆患者中研究较少, 因此, 本研究通过测定血清 AIM2, Apo J 表达水平,

进一步剖析血清 AIM2, Apo J 与血管性痴呆患者病情程度以及预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取滨州市第二人民医院 2020 年 10 月 ~ 2022 年 9 月接诊的血管性痴呆患者 128 例作为研究组, 其中男性 78 例, 女性 50 例, 年龄 67.16 ± 7.05 岁; 体质量指数 (body mass index, BMI) 23.51 ± 2.39 kg/m²; 病程 37.12 ± 9.24 天; 动脉压 111.26 ± 12.02 mmHg; 文化程度: 高中及以下 42 例, 中专及大专 39 例, 本科以上 47 例; 高血压 47 例, 糖尿病 59 例。另选取同期正常健康体检者 96 例作为对照组, 其中男性 55 例, 女性 41 例, 年龄 66.83 ± 7.08 岁; BMI 23.32 ± 2.45 kg/m²; 病程 36.55 ± 9.28 天; 动脉压 112.35 ± 12.14 mmHg; 文化程度: 高中及以下 32 例, 中专及大专 25 例, 本科以上 39 例; 高血压 33 例, 糖尿病 42 例。两组性别、年龄、BMI、病程、文化程度、动脉压、高血压、糖尿病比例比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2/t=0.302$, 0.346 , 0.583 , 0.456 , 0.669 , 0.599 , 0.131 , 0.122 , 均 $P>0.05$)。依据简易精神状态检查表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分评估病情严重程度, 将研究组分为轻度组 ($n=43$)、中

度组 ($n=54$) 和重度组 ($n=31$)；治疗 90 天后根据日常生活能力 (activities of daily living, ADL) 量表评分评估患者预后, 分为 I 级组 ($n=66$)、II 级组 ($n=40$) 和 III 级组 ($n=22$)。纳入标准: ①所有患者均符合《血管性痴呆诊断标准草案》中的血管性痴呆诊断标准^[8]; ②经心理学、影像学检查确诊; ③患者临床资料完善; ④临床症状表现为反应迟钝、智力减弱、记忆减退及其他认知功能受损。排除标准: ①因颅脑损伤、呼吸衰竭等其他病因导致的痴呆; ②伴有血液相关方面疾病; ③伴有全身免疫性疾病者; ④伴有严重抑郁且有自杀倾向者; ⑤近期服用过抗精神药物者。本研究已获取医院伦理委员会审核, 所有研究对象及其家属均知情。

1.2 仪器与试剂 7500 PCR 仪器 (赛默飞世尔科技公司, 型号 7500), SYBR Green Master Mix (上

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	上游引物	下游引物
AIM2	5'-CAGGAGGAGAAGGAGAAAGTTG-3'	5'-GTGCAGCACGTTGCTTTG-3'
GAPDH	5'-CATCACTGCCACCCAGAAGACTG-3'	5'-ATGCCACTGAGCTTCCCGTTCAG-3'

1.3.2 血清 Apo J 表达水平检测: 采用 ELISA 法检测血清 Apo J 表达水平, 具体操作步骤参照试剂盒说明书。

1.3.3 痴呆程度评估: 血管性痴呆患者入院当天采用 MMSE 评估患者的痴呆程度^[9], MMSE 量表主要内容包括瞬时记忆力、定向力、注意力等 5 个方面, 总分 24 分, 评分越低表示认知功能障碍越差, 病情越严重。根据 MMSE 评分^[9]将纳入研究组的 128 例血管性痴呆患者分为轻度组 (20 分 \leq MMSE 评分 < 24 分, $n=43$)、中度组 (10 分 \leq MMSE 评分 < 19 分, $n=54$) 和重度组 (MMSE 评分 < 10 分, $n=31$)。

1.3.4 临床资料收集: 收集患者的年龄、性别、BMI、病程、文化程度、动脉压、高血压、糖尿病病史。

1.3.5 预后评估: 对血管性痴呆患者进行定期随访, 治疗 90 天后采用 ADL 量表评估患者预后情况, 总分 0 ~ 100 分, 分数越高代表患者预后越好, I 级组 (61 分 \leq I 级 < 99 分, $n=66$)、II 级组 (41 分 \leq II 级 < 60 分, $n=40$) 和 III 级组 (III 级 < 41 分, $n=22$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较运用 t 检验, 多组间比较应用单因素方差分析 (进一步两两比较采用 SNK- q 检验); 计数资料以例或 (百分率) [n (%)] 表示, 组间比较运用 χ^2 检验; 采用 Spearman 相关性分析血清 AIM2, Apo J 表达水平与 MMSE 评分的相关性以

海善然生物科技有限公司, 货号 11201ES), ROX Reference Dye II (杭州昊鑫生物科技股份有限公司, 货号 IBIO-C584), Apo J ELISA 试剂盒 (北京宝日生物技术有限公司, 货号 KA0042)。

1.3 方法

1.3.1 血清 AIM2 表达水平的测定: 采集所有研究对象空腹外周静脉血 4 ml, 以 3 500 r/min 离心 8 min 后, 提取血清置于 -80°C 冰箱保存。AIM2 及内参 GAPDH 上、下游引物序列见表 1。RT-qPCR 总反应体系为 20 μl , 包含 SYBR Premix Ex Taq II ($2 \times$) 10 μl , ROX Reference Dye II ($50 \times$) 0.4 μl , cDNA (50 ng/ μl) 2 μl , 上、下游引物 (10 $\mu\text{mol/L}$) 各加 0.8 μl , 再加入 ddH₂O 到 20 μl 。总共进行 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (C_t 为循环阈值) 法对血清 AIM2 mRNA 的表达水平行定量分析。

及血管性痴呆患者血清 AIM2, Apo J 表达水平与预后的关系; Logistic 回归分析血管性痴呆患者预后的影响因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 AIM2 mRNA, ApoJ 表达水平比较 研究组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于对照组 (3.11 ± 0.57 vs 1.06 ± 0.23), 血清 ApoJ 表达水平均显著低于对照组 ($68.83 \pm 12.24\text{ng/L}$ vs $81.07 \pm 13.15\text{ng/L}$), 差异有统计学意义 ($t=32.054$, 7.174 , 均 $P < 0.001$)。

2.2 不同严重程度血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA, Apo J 表达水平、MMSE 评分及临床资料比较 见表 2。重度组血清 AIM2 mRNA 表达水平均显著高于轻度组、中度组 ($q=12.807$, 15.780), 血清 Apo J 表达水平、MMSE 评分均明显低于轻度组、中度组 ($q=26.201$, 4.301 ; 12.191 , 20.802), 且中度组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于轻度组 ($q=14.688$)。血清 Apo J 表达水平、MMSE 评分均低于轻度组 ($q=20.338$, 37.537), 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$); 三组在出血部位、梗死、高血压、糖尿病、高血脂、冠心病方面的比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 不同预后的血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA, Apo J 表达水平比较 见表 3。血管性痴呆患者 III 级组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于 II 级组、I 级组 ($q=17.913$, 7.717), 血清 Apo

J 表达水平显著低于Ⅱ级组、Ⅰ级组 ($q=5.630, 12.351$)；Ⅱ级组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于Ⅰ级组 ($q=14.038$)，血清 Apo J 表达水平显著低于Ⅰ级组($q=30.740$)，差异具有统计学意义(均 $P < 0.001$)。

表 2 三组血清 AIM2 mRNA, ApoJ 表达水平、MMSE 评分及临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	轻度组 ($n=43$)	中度组 ($n=54$)	重度组 ($n=31$)	χ^2/F 值	P 值
AIM2 mRNA	2.06 ± 0.54	3.12 ± 0.57	4.56 ± 0.62	174.385	< 0.001
ApoJ (ng/L)	85.19 ± 12.24	63.62 ± 12.23	55.23 ± 12.27	62.407	< 0.001
MMSE 评分	20.42 ± 2.09	14.23 ± 2.16	7.25 ± 2.03	353.847	< 0.001
出血部位梗死	6 (13.95)	17 (31.48)	14 (45.16)	8.838	0.012
	额叶	18 (41.86)	20 (37.04)		
	顶叶	12 (27.91)	13 (24.07)	7.940	0.019
	丘脑	13 (30.23)	21 (38.89)	4 (12.90)	
高血压	10 (23.26)	15 (27.78)	22 (70.97)	20.861	< 0.001
糖尿病	14 (32.56)	25 (46.30)	20 (64.52)	7.406	0.025
高血脂	9 (20.93)	20 (37.04)	17 (54.84)	9.045	0.011
冠心病	8 (18.60)	11 (20.37)	21 (67.74)	25.390	< 0.001

表 3 不同预后的血管性痴呆患者血清 AIM2, ApoJ 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	Ⅰ级组 ($n=66$)	Ⅱ级组 ($n=40$)	Ⅲ级组 ($n=22$)	F 值	P 值
AIM2 mRNA	2.23 ± 0.55	3.36 ± 0.58	5.27 ± 0.60	242.072	< 0.001
ApoJ (ng/L)	77.53 ± 12.25	64.15 ± 12.23	51.22 ± 12.21	42.386	< 0.001

2.4 血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA, Apo J 水平与 MMSE 评分、预后的关系 经 Spearman 等级相关分析显示，血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA 水平与 MMSE 评分呈负相关性，而与预后 (ADL 分级) 呈正相关性 ($r=-0.535, 0.432$, 均 $P < 0.001$)；血管性痴呆患者血清 Apo J 水平与 MMSE 评分呈正相关性，与预后 (ADL 分级) 呈负相关性 ($r=0.467, -0.496$, 均 $P < 0.001$)。

表 4 Logistic 回归分析血管性痴呆患者预后影响因素

因素	单因素分析				多因素分析			
	SE	OR	95% CI	P	SE	OR	95% CI	P
高血压	0.328	2.519	1.324 ~ 4.791	0.005	0.538	2.513	0.875 ~ 7.214	0.087
冠心病	0.416	3.127	1.384 ~ 7.067	0.006	0.634	2.406	0.691 ~ 8.336	0.166
MMSE 评分	0.243	0.481	0.299 ~ 0.774	0.003	0.252	0.568	0.347 ~ 0.931	0.025
AIM2 mRNA	0.323	2.579	1.369 ~ 4.857	0.003	0.315	2.746	1.481 ~ 5.091	0.001
Apo J	0.251	0.425	0.259 ~ 0.695	< 0.001	0.238	0.496	0.311 ~ 0.791	0.003

3 讨论

血管性痴呆 (VD) 是一种异质性脑部疾病，亦是严重的神经退行性疾病，其中认知功能障碍可归因于脑血管病变，至少占痴呆病例的 20%，仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆原因，病因可能由于急性事件和缓慢进展的脑血管损伤而发生^[10]。血管性痴呆因脑损伤而导致的痴呆，患者往往伴随不同

2.5 Logistic 回归分析血管性痴呆患者预后影响因素 见表 4。以血管性痴呆患者预后为因变量 (Ⅰ, Ⅱ级=0, Ⅲ级=1)，以血清 AIM2, Apo J, MMSE 评分 (均为连续变量)、高血压 (是=1、否=0)、冠心病 (是=1, 否=0)、抑郁 (是=1, 否=0) 为自变量，行 Logistic 回归分析，结果显示，血清 AIM2 mRNA, Apo J, MMSE 评分为血管性痴呆患者预后的影响因素 (均 $P < 0.05$)。

程度的认知功能异常，对患者的生活质量造成极大威胁，分析其原因可能是中枢神经系统作用机制较复杂，造成血管某个节点梗死或异常继而引发级联反应，从而诱导神经功能异常^[11]。血管性痴呆与其他痴呆类型不同，其可防治。因此，为尽早评估患者病情严重程度和预后情况，需寻找生物学指标辅助评估患者预后情况，减轻神经细胞损害，从而改

善患者预后。

AIM2 是一种胞质双链 DNA 结合蛋白,可形成半胱天冬酶-1 激活炎症小体复合物,在介导血脑屏障完整性方面及心血管疾病中起至关重要的作用^[12-13]。已有研究表明,人类黑色素瘤中 AIM2 的树突状细胞表达与预后不良有关^[14]。神经元细胞死亡导致许多慢性神经退行性疾病,创伤性脑损伤患者脑脊液激活神经元中的 AIM2 炎症小体,提示 AIM2 在神经元疾病中有潜在致病作用^[15]。有研究发现^[16],在 AIM2 敲除小鼠中,我们观察到慢性脑灌注不足后小脑中炎症小体介导的促炎细胞因子,细胞凋亡和焦亡的产生减少,表明 AIM2 炎症小体激活在血管性痴呆小鼠模型中慢性灌注不足后促进小脑的凋亡和焦亡,由此可推测 AIM2 炎症小体与人血管性痴呆有一定联系,可能在人血管性痴呆疾病中 AIM2 有着至关重要的作用,这与本研究结果类似。本研究中,血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于对照组,重度组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于轻度组、中度组,MMSE 评分明显低于轻度组和中度组,且中度组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于轻度组、MMSE 评分低于轻度组,提示血清 AIM2 mRNA 与病情严重程度有着紧密联系,并参与血管性痴呆疾病的发生、发展。血管性痴呆患者Ⅲ级组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于Ⅱ级组、Ⅰ级组,Ⅱ级组血清 AIM2 mRNA 表达水平显著高于Ⅰ级组,且血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA 与 MMSE 评分呈负相关性,与预后(ADL 分级)呈正相关性,表明血清 AIM2 mRNA 水平变化与 MMSE 评分、预后密切相关。此外,血清 AIM2 mRNA,MMSE 评分为血管性痴呆患者预后的影响因素,提示血清 AIM2 mRNA 表达水平可能有利于评估血管性痴呆患者预后情况。

Apo J 是在大脑中合成的,在心血管疾病和神经退行性疾病中具有关键性作用^[17]。近几年,Apo J 已被证明与许多炎症和免疫反应密切相关,在急性淋巴细胞白血病、帕金森、阿尔茨海默等多种疾病中均有表达,提示 Apo J 表达水平可能在血管性痴呆患者中扮演重要角色^[18]。楚长彪等^[19]研究发现,在阿尔茨海默病患者中血浆 Apo J 水平显著低于对照组,且血浆 Apo J 水平与 MMSE 评分呈显著正相关,表明阿尔茨海默病患者的血浆 Apo J 水平明显降低,并与病情的严重程度有关,由此可推测 Apo J 水平可能在血管性痴呆疾病中发挥重要作用。本研究发现,研究组血清 Apo J 表达水平显著低于对照组,重度组血清 Apo J 表达水平明显低于轻度组、中度组,且中度组血清 Apo J 表达水平低于轻度组,表明血清 Apo J 水平越低,患者病情越

严重,其水平异常变化影响着疾病的发展方向。血管性痴呆患者预后Ⅲ级组血清 Apo J 表达水平显著低于Ⅱ级组、Ⅰ级组,Ⅱ级组血清 Apo J 表达水平显著低于Ⅰ级组,且患者血清 Apo J 水平与 MMSE 评分呈正相关性,与预后(ADL 分级)呈负相关性,提示血清 Apo J 表达水平与病情严重程度及预后有关。血清 Apo J 是血管性痴呆患者预后的影响因素,对患者预后有一定的评估价值,能够为血管性痴呆患者的治疗提供新方向,有助于改善血管性痴呆患者预后,提高生活质量。

综上所述,血管性痴呆患者血清 AIM2 mRNA 表达水平升高,血清 Apo J 表达水平降低,与患者病情程度及预后密切相关,是血管性痴呆患者预后影响因素,可有效评估患者预后。然而,血清 AIM2, Apo J 对血管性痴呆患者中的具体发病机制,后续将会增加样本量和研究指标进一步探究。

参考文献:

- [1] BIR S C, KHAN M W, JAVALKAR V, et al. Emerging concepts in vascular dementia: a review[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2021, 30(8): 105864.
- [2] TIAN Zhengming, JI Xunming, LIU Jia. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: current evidence, advances, and prospects[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(11): 6224.
- [3] SHARMA B R, KARKI R, KANNEGANTI T D. Role of AIM2 inflammasome in inflammatory diseases, cancer and infection[J]. *European Journal of Immunology*, 2019, 49(11): 1998-2011.
- [4] DU Luping, WANG Xuyang, CHEN Siyuan, et al. The AIM2 inflammasome: A novel biomarker and target in cardiovascular disease[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 186: 106533.
- [5] FIDLER T P, XUE Chenyi, YALCINKAYA M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592(7853): 296-301.
- [6] CHENG Hongxia, WANG Sikai, HUANG Aidan, et al. HSF1 is involved in immunotherapeutic response through regulating APOJ/STAT3-mediated PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2023, 24(1): 1-9.
- [7] RIVAS-URBINA A, RULL A, ALDANA-RAMOS J, et al. Subcutaneous administration of apolipoprotein J-Derived mimetic peptide d-[113-122]Apo J improves LDL and HDL function and prevents atherosclerosis in LDLR-KO mice[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 829.
- [8] 中华医学会神经病学分会. 血管性痴呆诊断标准草案[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4): 246. Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Draft of diagnostic criteria for vascular dementia[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2002, 35(4): 246.

- [9] 吉宏明, 胡昌辰, 张刚利, 等. 简易精神状态检查表在胶质瘤患者认知功能评价中的初步应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(5): 311-312, 315.
JI Hongming, HU Changchen, ZHANG Gangli, et al. Preliminary application of MMSE cognitive assessment in the patients with glioma[J]. Cancer Research and Clinic, 2012, 24(5): 311-312, 315.
- [10] HOBERT M A, HOFMANN W, BARTSH T, et al. Vaskulär bedingte Demenzen erkennen und behandeln [Diagnosis and treatment of vascular dementia][J]. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, 2020, 53(7):687-698.
- [11] JIANG Pan, CHEN Lei, SUN Jing, et al. Chotosan ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia via activating the Nrf2-mediated antioxidant pathway[J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2019, 139(2): 105-111.
- [12] WANG Liqiu, LIU Tao, YANG Shuai, et al. Author correction: Perfluoroalkyl substance pollutants activate the innate immune system through the AIM2 inflammasome[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 5667.
- [13] 刘懿, 贺晓婵, 王亚荣, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 AIM2 和 LTB4 水平表达及与预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 22-26, 172.
LIU Yi, HE Xiaochan, WANG Yarong, et al. Study on the expression levels of serum AIM2 and LTB4 in patients with acute ischemic stroke and their correlation with prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(4): 22-26, 172.
- [14] FUKUDA K, OKAMURA K, RIDING R L, et al. AIM2 regulates anti-tumor immunity and is a viable therapeutic target for melanoma[J]. Journal of Experimental Medicine, 2021, 218(9): e20200962.
- [15] ZHOU Zheng, LI Cong, BAO Tianyi, et al. Exosome-shuttled miR-672-5p from anti-inflammatory microglia repair traumatic spinal cord injury by inhibiting AIM2/ASC/caspase-1 signaling pathway mediated neuronal pyroptosis[J]. Journal of Neurotrauma, 2022, 39(15/16): 1057-1074.
- [16] POH L, RAZAK S M B A, LIM H M, et al. AIM2 inflammasome mediates apoptotic and pyroptotic death in the cerebellum following chronic hypoperfusion[J]. Experimental Neurology, 2021, 346: 113856.
- [17] KO Y A, BILLHEIMER J T, LYSENKO N N, et al. ApoJ/clusterin concentrations are determinants of cerebrospinal fluid cholesterol efflux capacity and reduced levels are associated with Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2022, 14(1): 194.
- [18] MIRON J, PICARD C, LABONTÉ A, et al. MSR1 and NEP are correlated with Alzheimer's disease amyloid pathology and apolipoprotein alterations[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2022, 86(1): 283-296.
- [19] 楚长彪, 蔡慧敏, 贾龙飞. 血浆载脂蛋白 J 对阿尔茨海默病的诊断价值[J]. 中国医刊, 2023, 58(7): 719-722.
CHU Changbiao, CAI Huimin, JIA Longfei. The diagnostic value of plasma apolipoprotein J for Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Medicine, 2023, 58(7): 719-722.

收稿日期: 2023-09-04

修回日期: 2023-12-16

(上接第 41 页)

- [15] CATAI A M, PASTRE C M, GODOY M F D, et al. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures[J]. Brazilian Journal of Physical Therapy, 2020, 24(2): 91-102.
- [16] LIU Ying, SONG Jiawei, LIN Jianyu, et al. Roles of microRNA-122 in cardiovascular fibrosis and related diseases[J]. Cardiovascular Toxicology, 2020, 20(5): 463-473.
- [17] 潘琼, 徐梅华. 慢性心衰患者血清外泌体 miR-122 和 miR-208a 水平与血清 NT-proBNP、心功能分级和心室重构的相关性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2024, 45(1):104-108.
PAN Qiong, XU Meihua. Correlation of serum exosomal miR-122 and miR-208a levels with serum NT-proBNP, cardiac function classification, and ventricular remodeling in patients with chronic heart failure[J]. Medical Journal of Wuhan University (Medical Science Edition), 2024, 45(1):104-108.
- [18] 刘治智, 李巍. 血清外泌体 miR-122 与非酒精性脂肪性肝病合并冠心病的关系研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2023, 33(1): 31-34.
LIU Zhizhi, LI Wei. Serum level of exosomal miR-122 in nonalcoholic fatty liver disease complicated with coronary heart disease[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2023, 33(1): 31-34.
- [19] 仲晨, 朱勤. miR-558 靶向 TNFAIP1 调控肝癌的生长[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(8): 1172-1176.
ZHONG Chen, ZHU Qin. MiR-558 regulates the growth of liver cancer by targeting TNFAIP1 [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences), 2019, 39(8): 1172-1176.
- [20] LOCK M C, TELLAM R L, DARBY J R T, et al. Identification of novel miRNAs involved in cardiac repair following infarction in fetal and adolescent sheep hearts[J]. Frontiers in Physiology, 2020, 11: 614.
- [21] GUO Xiaoyan, WU Xiaoguang, HAN Yan, et al. LncRNA MALAT1 protects cardiomyocytes from isoproterenol-induced apoptosis through sponging miR-558 to enhance ULK1-mediated protective autophagy [J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(7): 10842-10854.

收稿日期: 2023-08-02

修回日期: 2023-12-15