

· 调查与分析 ·

肌萎缩侧索硬化患者的代谢指标、转化生长因子- β 水平及其临床意义[▲]

杜旭辉 张锦 李林

河南省平顶山市第一人民医院神经内科,平顶山市 467000

【摘要】 目的 探讨肌萎缩侧索硬化(ALS)患者的代谢指标、转化生长因子- β (TGF- β)的水平及其临床意义。方法 选取2016年8月至2020年8月收治的ALS患者52例作为ALS组,根据改良肌萎缩侧索硬化功能评分量表(ALSFRS-R)评分将其分为严重组(ALSFRS-R评分 \leq 24分,12例)和轻度组(ALSFRS-R评分 $>$ 24分,40例),另选取同期体检的健康者(52名)作为健康组。比较ALS组患者与健康组研究对象的代谢指标、TGF- β 水平,并比较严重组与轻度组ALS患者的代谢指标及TGF- β 水平;对ALS组患者的脂代谢指标、TGF- β 水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐的关系进行Pearson相关分析。结果 ALS患者与健康组研究对象的总胆固醇水平差异无统计学意义($P>0.05$);ALS组患者的血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于健康组研究对象,HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于健康组研究对象,差异有统计学意义($P<0.05$)。严重组与轻度组ALS患者的总胆固醇水平差异无统计学意义($P>0.05$);严重组ALS患者的血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于轻度组ALS患者,HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于轻度组ALS患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。ALS患者的血清LDL-C水平与肌酸激酶水平呈正相关,与尿酸、血肌酐水平均呈负相关(均 $P<0.05$);ALS患者的血清HDL-C水平与肌酸激酶水平呈负相关,与尿酸、血肌酐水平均呈正相关(均 $P<0.05$);ALS患者的血清TGF- β 水平与肌酸激酶水平呈正相关,与尿酸、血肌酐水平均呈负相关(均 $P<0.05$)。结论 ALS患者血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平明显升高,HDL-C、尿酸、血肌酐水平明显降低,且与患者病情的严重程度有关。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化;代谢指标;胆固醇;转化生长因子- β

【中图分类号】 R 744.8 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-7768(2022)03-0319-03

DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2022.03.19

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种慢性、进行性神经系统变性疾病,也被称为“渐冻症”,主要表现为进行性加重的骨骼肌无力、肌萎缩,常累及上、下神经元及其支配的躯干、四肢和头面部肌肉^[1]。ALS病程短、病情进展快,目前尚无法根治,其发病与机体胆固醇代谢异常有关,ALS患者常出现高胆固醇血症,而胆固醇代谢异常可引起机体中枢神经系统疾病^[2-3]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)参与人体细胞的生长、分化和免疫功能,其表达水平与神经系统疾病有关^[4]。肌酸激酶水平能反映出肌肉病变的严重程度;尿酸可通过清除自由基,抑制过氧化损伤,发挥保护神经元作用;血肌酐是磷酸肌酸在机体内代谢的产

物,可作为反映肌肉萎缩的有效指标^[5]。本研究探讨ALS患者的代谢指标、TGF- β 水平及其临床意义,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年8月至2020年8月我院收治的ALS患者52例为ALS组。纳入标准:符合《中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南》^[6]中的ALS诊断标准,年龄 \geq 18岁。排除标准:合并严重心、肝、肾功能障碍患者;合并糖尿病、高血压等患者;近3个月有大型外科手术史患者;哺乳期或孕期患者;合并严重精神疾病患者。ALS组患者男30例、女22例;年龄44~67岁,平均(52.76 \pm 9.31)岁。根据改良肌萎缩侧索硬化功能评分量表(revised amyotrophic

▲基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(2018020174)

lateral sclerosis functional rating scale (ALSFRS-R)^[7] 评分将 ALS 患者分为严重组(ALSFRS-R 评分 ≤ 24 分, 12 例)和轻度组(ALSFRS-R 评分 > 24 分, 40 例)。选取同期在我院进行体检的健康人 52 名作为健康组, 其中男性 31 名、女性 21 名; 年龄 44 ~ 68 岁, 平均(53.12 \pm 9.16)岁。ALS 组与健康组研究对象的性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 入院或体检当天, 采空腹静脉血, 离心分离血清。采用全自动生化分析仪检测血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇和尿酸水平; 采用酶联免疫吸附法检测血清 TGF- β 水平; 采用速率法检测血清肌酸激酶水平; 采用苦味酸法检测血肌酐水平。试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 t 检验。对 ALS 患者血清 LDL-C、HDL-C、总胆固醇及 TGF- β 水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐水平的关系进行 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALS 组患者与健康组研究对象代谢指标、TGF- β 水平的比较 ALS 组患者与健康组研究对象的总胆固醇水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); ALS 组患者的血清 LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于健康组研究对象, HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于健康组研究对象, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ALS 组患者与健康组研究对象血清相关指标水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	TGF- β (ng/mL)	尿酸 (μ mol/L)	肌酸激酶 (U/L)	血肌酐 (μ mol/L)
ALS 组	52	2.59 \pm 0.64	1.15 \pm 0.29	4.34 \pm 0.88	37.24 \pm 9.58	224.36 \pm 61.68	235.83 \pm 172.71	54.28 \pm 13.64
健康组	52	2.33 \pm 0.61	1.31 \pm 0.36	4.28 \pm 0.76	29.51 \pm 12.48	288.45 \pm 63.42	104.72 \pm 32.37	62.68 \pm 14.73
<i>t/t'</i>		2.121	2.496	0.382	3.543	5.224	5.381	3.017
<i>P</i>		0.036	0.014	0.711	0.001	0.000	< 0.05	0.003

2.2 严重组与轻度组 ALS 患者代谢指标及 TGF- β 水平的比较 严重组与轻度组 ALS 患者的总胆固醇水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 严重组 ALS 患者

的血清 LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于轻度组 ALS 患者, HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于轻度组 ALS 患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 严重组与轻度组 ALS 患者代谢指标、TGF- β 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	TGF- β (ng/mL)	肌酸激酶 (U/L)	尿酸 (μ mol/L)	血肌酐 (μ mol/L)
严重组	12	3.29 \pm 0.28	0.91 \pm 0.17	4.41 \pm 0.81	42.44 \pm 4.38	305.86 \pm 98.54	194.56 \pm 32.78	42.98 \pm 3.28
轻度组	40	2.38 \pm 0.43	1.22 \pm 0.22	4.29 \pm 0.83	35.68 \pm 6.65	214.82 \pm 135.50	233.30 \pm 51.04	57.67 \pm 8.25
<i>t/t'</i>		6.880	4.484	0.442	3.301	2.156	2.471	9.114
<i>P</i>		0.000	0.000	0.661	0.002	0.036	0.017	< 0.05

2.3 ALS 患者的脂代谢指标、TGF- β 水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐水平的相关分析 ALS 患者的血清 LDL-C 水平与肌酸激酶水平均呈正相关, 与尿酸、血肌酐水平均呈负相关(均 $P < 0.05$); ALS 患者的血清 HDL-C 水平与肌酸激酶水平呈负相关, 与尿酸、血肌

酐水平均呈正相关(均 $P < 0.05$); ALS 患者的血清总胆固醇水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐水平无相关性; ALS 患者的血清 TGF- β 水平与肌酸激酶水平呈正相关, 与尿酸、血肌酐水平均呈负相关(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表3 ALS患者脂代谢指标、TGF- β 水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐水平的相关分析

项目	指标	r	P
LDL-C	肌酸激酶	0.458	0.000
	尿酸	-0.443	0.000
	血肌酐	-0.386	0.000
HDL-C	肌酸激酶	-0.448	0.000
	尿酸	0.512	0.000
	血肌酐	0.334	0.000
总胆固醇	肌酸激酶	0.006	0.578
	尿酸	-0.005	0.613
	血肌酐	-0.004	0.726
TGF- β	肌酸激酶	0.685	0.000
	尿酸	-0.621	0.000
	血肌酐	-0.436	0.000

3 讨论

目前认为,少部分ALS患者的发病与遗传因素有关,而不良生活方式、低体质量指数、代谢性疾病、免疫功能异常、神经炎症反应等都可能是导致ALS发生的危险因素;ALS患者大多有躯体麻木、呼吸困难、心律失常、吞咽困难等症候^[8]。

本研究结果显示,ALS组患者的血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于健康组,HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于健康组,与秦星等^[9]的研究结果相似;严重组血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平高于轻度组,HDL-C、尿酸、血肌酐水平低于轻度组;ALS患者的血清LDL-C、HDL-C、TGF- β 水平与肌酸激酶、尿酸、血肌酐水平具有一定的相关性。这提示,与健康者比较,ALS组患者的血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平明显升高,HDL-C、尿酸、血肌酐水平明显降低,且这些代谢指标水平的高低与患者病情的严重程度有关。

目前认为,ALS患者肌肉细胞膜通透性发生改变,肌酸激酶从细胞内漏出,加之神经源性损害使肌肉代谢状况发生改变,会导致肌酸激酶水平升高;尿酸水平可反映机体的氧化应激反应情况;血肌酐由磷酸肌酸代谢生成,与人体肌肉总量密切相关,可作为反映肌肉萎缩严重程度的有效指标,因此肌酸激酶、尿酸、血肌酐在临床上常被用于判断患者疾病严重程度^[2]。周晓萌等^[10]报告,ALS患者常发生脂代谢异常,胆固醇代谢指标可作为诊断ALS患者和判断患者预后的生物标志物。研究表明,TGF- β 在神经元与胶质细胞中表达,TGF- β -Smad通路激活可能与机体

神经元损伤有关。ALS患者的机体氧化应激反应参与了其肌肉萎缩的整个过程,可导致生物活性分子脂质、蛋白质、糖类等发生氧化修饰,使它们丧失原有的结构和功能,而胆固醇代谢紊乱、高脂血症等可进一步促进机体氧化应激反应的发展。

综上所述,肌萎缩侧索硬化患者血清LDL-C、TGF- β 、肌酸激酶水平明显升高,HDL-C、尿酸、血肌酐水平明显降低,且与患者病情的严重程度有关。

参 考 文 献

- [1] 管素梅,董明雪,王萌萌,等.肌萎缩侧索硬化案[J].天津中医药大学学报,2020,39(2):197-198.
- [2] 朱江,赵斌,黄永锋,等.早晚期肌萎缩侧索硬化血肌酐与疾病严重程度的研究[J].脑与神经疾病杂志,2019,27(6):362-366.
- [3] 刘潇,秦星,靳娇婷,等.肌萎缩侧索硬化症患者抑郁与代谢水平的相关性[J].西安交通大学学报(医学版),2020,41(6):816-820.
- [4] Noh MY, Lim SM, Oh KW, et al. Mesenchymal stem cells modulate the functional properties of microglia via TGF- β secretion [J]. Stem Cells Transl Med, 2016, 5(11): 1538-1549.
- [5] 邵宏飞.肌萎缩侧索硬化患者的生化标志物研究[D].北京:北京协和医学院,2018.
- [6] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组.中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J].中华神经科杂志,2012,45(7):531-533.
- [7] 秦星,靳娇婷,胡芳芳,等.肌萎缩侧索硬化症CMAP波幅与ALSFRS-r评分的相关性分析[J].西安交通大学学报(医学版),2018,39(5):634-638.
- [8] 程扬帆,陈永平,商慧芳.肌萎缩侧索硬化生物标志物的研究进展[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(4):383-387.
- [9] 秦星,胡芳芳,陈乔依,等.肌萎缩侧索硬化症患者初诊时代谢相关血清学指标特点及影响因素[J].西安交通大学学报(医学版),2020,41(6):826-830.
- [10] 周晓萌,曹翠芳,刘亚玲,等.肌萎缩侧索硬化与胆固醇代谢的相关性研究进展[J].中国全科医学,2019,22(18):2257-2261.

(收稿日期:2022-03-02 修回日期:2022-05-11)

(本文责任编辑 方秀才)