

• 诊治分析 •

阿尔茨海默病患者血清 GGT、CTHRC1 表达水平与重度认知功能障碍的相关性及预测模型构建

崔婷婷, 胡伟明

【关键词】 阿尔茨海默病; 重度认知功能障碍; GGT; CTHRC1; 随机森林模型

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.015

【中图分类号】 R742 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)-04-0386-04

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最普遍的老年神经变性疾病^[1]。AD 的确切发病机制至今尚未彻底明晰, 回顾过往研究, 学界普遍倾向于认为, β 淀粉样蛋白在大脑内异常积累及胆固醇代谢紊乱, 是导致 AD 发病的潜在影响因素^[2]。随着病情的进展, 患者会出现认知功能障碍, 研究表明, 重度认知功能受损的 AD 患者难以独立生活, 加重了家庭和社会的负担^[3]。随机森林算法凭借高准确率、强解释性等突出特点, 在复杂医学数据挖掘中优势显著, 能够深入探索影响 AD 患者重度认知功能障碍的潜在因素^[4]。 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyl transpeptidase, GGT) 被认为是心脑血管疾病的风险因素, 它能够反映体内氧化应激的水平^[5], 氧化应激因子水平的升高与认知障碍之间存在显著的关联^[6]。胶原三螺旋重复蛋白 1 (collagen triple helix repeat containing-1, CTHRC1) 是一种分泌性蛋白, 可能在 AD 的发展过程中扮演着重要角色^[7]。基于此, 本研究通过分析 AD 患者血清 GGT、胶原 CTHRC1 的表达水平, 探讨与重度认知功能障碍的相关性, 并基于随机森林算法构建重度认知功能障碍的预测模型, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2022 年 6 月至 2024 年

6 月衢州市第三医院收治的 198 例 AD 患者。纳入标准: (1) 符合国际疾病及有关健康问题的分类第十版 (ICD-10)^[8] 中 AD 的诊断标准, 并通过 CT 或 MRI 确诊; (2) 能够正常配合完成所有相关检查; (3) 简易精神状态检查量表 (mini mental state examination, MMSE) 得分 < 27 分。排除标准: (1) 存在心、肝、肾等功能障碍; (2) 合并恶性肿瘤、精神障碍等; (3) 颅脑外伤或脑卒中等导致的认知障碍。按照 MMSE 评分分为轻中度组 (154 例) 和重度组 (44 例)。本研究获得衢州市第三医院医学伦理委员会批准 (2020-22), 所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 通过医院电子病例系统收集患者的资料, 含年龄、吸烟史、性别、糖尿病、体质指数 (BMI)、病程、AD 家族史、饮酒史、高血压、受教育程度、C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP)、高血脂、血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、GGT、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及 CTHRC1 水平。

1.3 认知功能障碍严重程度评估 采用 MMSE 量表评估, 共 30 个题目, 6 个方面: 注意力与计算力、记忆力、回忆力、定向力、视空间及语言能力。答对 1 题得 1 分, 答错或不知得 0 分, 总分 0 ~ 30 分。分数越高, 认知功能越好, 27 ~ 30 分为正常, 21 ~ 26 分轻度障碍, 10 ~ 20 分中度障碍, 9 分及以下为重度障碍。

1.4 统计方法 采用 SPSS 21.0 处理数据, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用两样本均数 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。使用 R 语言软件构建

基金项目: 浙江省医院可持续发展扬子江研究项目 (2020ZHA-YZJ220)

作者单位: 310000 杭州, 浙江中医药大学第二临床医学院 (崔婷婷); 衢州市第三医院 (胡伟明)

通信作者: 胡伟明, Email: h1561@163.com

随机森林算法预测模型，并采用受试者工作特征（ROC）曲线评估模型的区分度和预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组年龄、IL-6、糖尿病、TNF- α 、高血压、GGT 及 CTHRC1 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，见表 1。

2.2 随机森林模型构建 使用 R 语言软件，以 7：3 比例将 198 例患者分为训练集 ($n=139$) 和验证集 ($n=59$)。使用对照法，固定随机树数目，调整特征选取数目，经多次交叉验证 (replicate)，结果曲线一致

则模型较优。观察发现，特征选取数目增加，模型误差率升高，数目为 5～6 时渐趋平稳，见图 1。因此设为 5，顺次调节随机树数目，经 500 次实验，见图 2。随机树数目从 50 起，平均泛化误差平稳，遂选定 50，构建出最佳模型。

2.3 随机森林预测模型结果分析 设定训练集样本量为 139，特征选择数为 5，随机树数量为 50，对影响因素重要性排列。结果表明，影响最大的前 5 个因素依次是 IL-6、CTHRC1、GGT、TNF- α 和年龄，见图 3。运用随机森林算法，基于训练集构建 AD 患者认知功能障碍程度预测模型，用于测试集预测。以预测变量为测试变量，患者认知障碍程度为状态变量，

表 1 两组临床资料比较

指标	重度组 ($n=44$)	轻中度组 ($n=154$)	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄(岁)	68.3±7.2	65.5±6.3	(2.54)	< 0.05
性别[例(%)]			0.18	> 0.05
男	21(47.73)	79(51.30)		
女	23(52.27)	75(48.70)		
BMI(kg/m ²)	22.58±2.63	22.14±2.36	(1.06)	> 0.05
病程(年)	5.79±1.26	5.41±1.18	(1.86)	> 0.05
受教育程度[例(%)]			0.48	> 0.05
专科及以上	11(25.00)	34(22.08)		
初中及高中	18(40.91)	72(46.75)		
小学及以下	15(34.09)	48(31.17)		
AD 家族史[例(%)]			0.17	> 0.05
有	8(18.18)	24(15.58)		
无	36(81.82)	130(84.42)		
吸烟史[例(%)]			0.15	> 0.05
有	18(40.91)	58(37.66)		
无	26(59.09)	96(62.34)		
饮酒史[例(%)]			0.01	> 0.05
有	21(47.73)	75(48.7)		
无	23(52.27)	79(51.3)		
糖尿病[例(%)]			4.09	< 0.05
有	20(45.45)	45(29.22)		
无	24(54.55)	109(70.78)		
高血压[例(%)]			4.05	< 0.05
有	18(40.91)	39(25.32)		
无	26(59.09)	115(74.68)		
高血脂[例(%)]			0.42	> 0.05
有	21(47.73)	65(42.21)		
无	23(52.27)	89(57.79)		
IL-6(pg/ml)	61.32±5.19	54.27±4.38	(9.03)	< 0.05
TNF- α (pg/ml)	11.25±2.77	8.69±1.85	(7.18)	< 0.05
CRP(mg/l)	3.28±0.63	3.12±0.55	(1.65)	> 0.05
GGT(U/L)	41.36±5.28	33.68±4.35	(9.83)	< 0.05
CTHRC1(μ g/L)	39.17±4.46	33.25±3.87	(8.64)	< 0.05

注：IL-6 为白介素 6，TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ，CRP 为 C 反应蛋白，GGT 为 γ -谷酰转肽酶，CTHRC1 为胶原三螺旋重复蛋白 1，BMI 为体质指数

绘制 ROC 曲线。结果显示,曲线下面积 (AUC) 为 0.976,敏感度为 0.957,特异度为 0.923,见图 4。

3 讨论

AD 是最常见的一种神经退行性疾病,也是导致痴呆的最主要原因,这种疾病的发病过程通常不易察觉,临床上主要表现出语言表达障碍、记忆能力衰退、认知水平降低、视空间技能缺陷、执行功能失调及人格特性与行为方式出现异常等状况,随着病情的发展,患者的认知功能障碍会逐渐加重,最终可能导致患者完全丧失基本的生活自理能力,严重影响其生活质量^[9]。由于目前还没有能够治愈 AD 的方法,现有的治疗手段主要是通过药物来延缓病情的发展。因此,尽早识别和临床干预对于改善患者的预后具有极其重要的意义。

本研究结果显示,AD 重度认知障碍患者的 GGT、CTHRC1 水平较高,且随机算法重要性排序 $IL-6 > CTHRC1 > GGT > TNF-\alpha > \text{年龄}$,提示 CTHRC1、GGT 对 AD 患者认知功能障碍程度影响较大;同时 IL-6、TNF- α 、年龄也是影响 AD 患者认知功能障碍程度的重要因素。分析原因在于,IL-6 与

中枢神经系统的免疫炎症反应有着密切的联系。IL-6 过度表达可能会对血脑屏障造成损伤,加剧脑部的损伤和脑水肿,并促进缺血性炎症反应的发生,导致神经细胞的凋亡,引起神经元的损伤,而神经元的损伤程度与患者认知功能的损害程度正相关^[10-11]。TNF- α 通过与 TNF 受体结合,能激活半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶的凋亡途径,导致神经元迅速凋亡;此外, TNF- α 还参与了 β -淀粉样蛋白的生成,与神经退行性疾病中认知功能的损害密切相关^[12]。同时,作为一种能够穿过血脑屏障的炎症因子, TNF- α 可以激活神经胶质细胞,进而促进 IL-6 的分泌,这会加剧神经元的损伤^[13]。杨应环等^[14]研究也表明,外周血液中 IL-6 和 TNF- α 水平的升高与认知功能障碍的严重程度存在关联。CTHRC1 是一种与炎症反应有关的分子,在多种生理和病理过程中发挥作用。研究显示,在类风湿关节炎患者的外周血液中,CTHRC1 的表达水平明显升高^[15]。本研究结果显示重度认知功能障碍患者的 CTHRC1 水平也较高。分析其原因可能是 CTHRC1 或许经由活化单核巨噬细胞等免疫细胞,推动这些细胞释放促炎细胞因子,像 IL-6 与 IL-1 β ,同时助力组织基质金属蛋白酶(MMPs)生成。

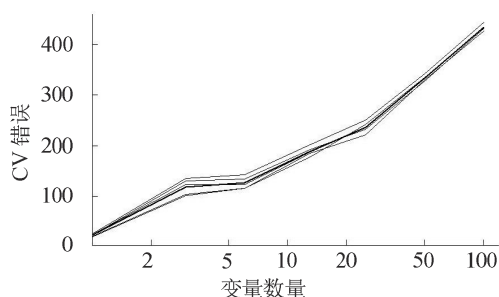


图1 随机森林的错误率曲线及交叉验证图

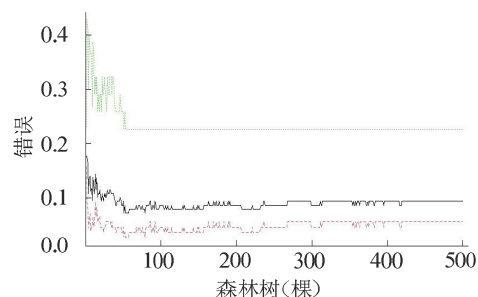
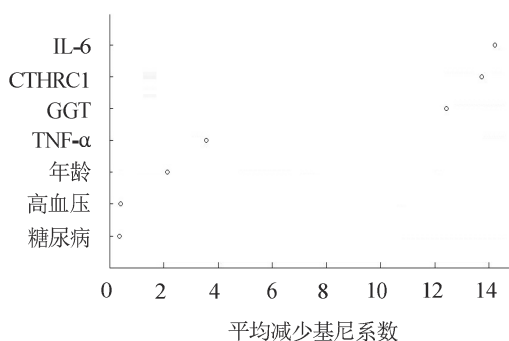


图2 森林树数量对误差的影响



注:IL-6为白介素6,CTHRC1为胶原三螺旋重复蛋白1,GGT为 γ -谷氨酰转肽酶,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α

图3 AD患者认知功能障碍程度的影响因素重要性排序

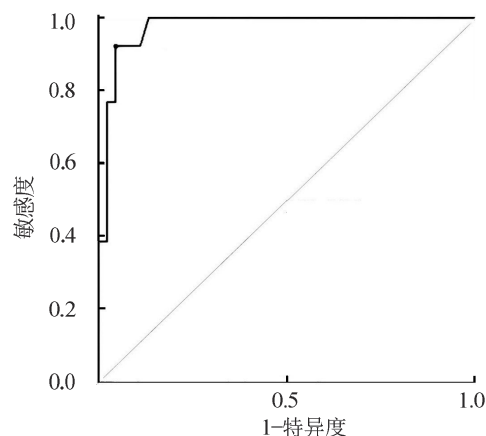


图4 随机森林的 ROC 曲线

该因子和酶类会引发组织炎症性创伤,进而促进 AD 患者的认知功能损伤^[6]。GGT 影响认知障碍程度的作用机制可能在于 GGT 能够降解细胞外的谷胱甘肽,这一过程可能会破坏机体的氧化还原平衡稳态,当氧化还原平衡被破坏时,会导致氧自由基含量增高,这些氧自由基能够损伤多种酶类的膜性结构、信号通路和蛋白质,这些损伤进而可能诱发脂质过氧化、血管内皮功能障碍及蛋白质变性等过程,这些病理变化会加剧大脑的缺血状态,导致神经元坏死和凋亡,从而影响认知功能^[17-18]。随着年龄的增长,老年人的生理功能逐渐减退,大脑也会逐渐萎缩,导致脑细胞数量和整体脑容量的减少。这种退行性变化会导致脑血流量降低,从而使大脑遭受缺血和缺氧性损伤。同时,随着年龄的增长,脑神经元和脑白质也会出现不同程度的萎缩,这些因素共同作用,进一步加重了认知功能障碍^[9]。

本研究建立随机森林预测模型,结果显示 AUC 为 0.976,敏感度为 0.957,特异度为 0.923,提示该模型在 AD 患者认知功能障碍分类方面表现较好,能预先甄别重度认知功能障碍高风险人群。

综上所述,AD 患者重度认知功能障碍受多种因素影响,包括 IL-6、CTHRC1、GGT、TNF- α 以及年龄等。利用随机森林算法构建的预测模型在评估 AD 患者重度认知功能障碍风险方面表现出了较好的预测能力。但本研究有一些局限性,样本较单一可能影响结果的代表性。为了进一步验证这一预测模型的有效性,未来可以开展多中心研究,以增强模型的普适性和可靠性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 彭超,王虎平,米彩云,等.黑逍遥散从血论治阿尔兹海默病探析[J].陕西中医,2021,42(4):496-498.
[2] 王坤,张宸豪,荣萌萌,等.阿尔茨海默病患者血清三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 7、基质金属蛋白酶 9、脂联素水平与认知功能相关性分析[J].陕西医学杂志,2024,53(10):1387-1390.
[3] 桂琴,刘峰,董春霞.血清 Hcy 水平与阿尔茨海默病患者认知功能障碍的相关性[J].中国医学创新,2023,20(5):162-166.

[4] 董江燕,章靓,张静,等.基于随机森林算法的肺癌影响因素分析及预测模型构建[J].中国医刊,2023,58(11):1188-1193.
[5] 曲建昌,林璐,张国云,等.老年人群高谷氨酰转氨酶预示高代谢综合征风险—基于社区自然人群队列研究[J].中国糖尿病杂志,2022,30(5):332-336.
[6] 刘宇蕾,杨志奇,尹榕.氧化应激在脑小血管病认知障碍中的作用机制[J].神经解剖学杂志,2024,40(3):391-394.
[7] WANG H, DEY K K, CHEN P C, et al. Integrated analysis of ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 43.
[8] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心,董景五.疾病和有关健康问题的国际统计分类:第十次修订本[J].人民卫生出版社,2008.
[9] 李晓晓,朱永林,朱丽超,等.阿尔茨海默病患者血清 IL-1 β 、CX3CR1 联合 Hcy 检测对认知功能的预测价值分析[J].精神医学杂志,2023,36(4):357-361.
[10] 权党军,张建霞,赵向利,等.miR-23a、IL-6 与老年慢性心力衰竭患者认知功能障碍的关系分析[J].分子诊断与治疗杂志,2024,16(9):1751-1754.
[11] 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.
[12] 吴子幸,胡欣,陶诗萌,等.老年慢性失眠患者认知功能与失眠严重程度和血清 25-羟维生素 D₃ 及肿瘤坏死因子 α 水平的相关性研究[J].中国全科医学,2024,27(3):328-334.
[13] 袁俊端,包玲,刘恋,等.抑郁症患者血清炎症因子、糖脂代谢指标、miR-155 及 BDNF 表达水平与其认知功能的相关性[J].广西医学,2024,46(2):248-254.
[14] 杨应环,陈思路,胡小勇,等.阿尔茨海默病患者认知功能与外周血炎症因子的相关性[J].海南医学,2024,35(10):1396-1399.
[15] 卢昊宁,张晓琴,车宏伟,等.MRI 联合血清 CTHRC1、sPD-1 在类风湿关节炎早期中的应用价值[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2023,21(11):159-161.
[16] MYNGBAY A, BEXEITOV Y, ADILBAYEVA A, et al. CTHRC1: A new candidate biomarker for improved rheumatoid arthritis diagnosis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1353.
[17] 曾宁,李才正,夏勇,等.胞磷胆碱钠片联合电脑认知功能系统训练对脑卒中认知功能障碍患者血清 NPAS4、 γ -GGT 及 ICAM-1 的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(22):2359-2363.
[18] 刘军莲,徐冲,李勇枝,等.氧化应激在认知障碍中的作用及其中医药干预[J].中国临床医生杂志,2024,52(10):1246-1248.
[19] 陈云晓,唐文婷,戴冬梅.中国 COPD 病人认知障碍患病率的 Meta 分析[J].全科护理,2024,22(3):406-410.

收稿日期:2024-10-25

(本文编辑:吴迪汉)