

• 临床研究 •

阿尔茨海默病患者脑电图定量参数
与血清 miR-146a-5p 的相关性分析

陈佳琦, 向红英, 凌迎春

【摘要】目的 探讨阿尔茨海默病(AD)患者脑电图定量参数与血清 miR-146a-5p 的关系。**方法** 选取 2022 年 3 月至 2024 年 2 月绍兴市第七人民医院收治的 AD 患者 87 例(AD 组),另选健康志愿者 87 例(健康组),检测受试者脑电图参数,测定血清 miR-146a-5p 表达水平,分析脑电图定量参数与血清 miR-146a-5p 的关系。**结果** AD 组全脑、额叶、颞叶、顶叶、枕叶的 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值均高于健康组(均 $P < 0.05$),血清 miR-146a-5p 表达水平低于健康组($P < 0.05$)。不同病情严重程度 AD 患者全脑、额叶、颞叶、顶叶、枕叶的 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值及血清 miR-146a-5p 表达水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。AD 组脑电图异常波形严重程度与血清 miR-146a-5p 表达水平存在负相关($r=-0.719, P < 0.05$)。**结论** AD 患者脑电图 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值与血清 miR-146a-5p 表达水平密切相关,二者与 AD 病情严重程度有关,可作为 AD 辅助诊断指标。

【关键词】 阿尔茨海默病;脑电图;miR-146a-5p;病情;诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.010

【中图分类号】 R749.1⁶ **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)05-0483-03

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为常见慢性进行性神经退行性疾病,是老年期痴呆最常见的类型^[1]。AD 患者脑电图呈现出特征性的变化,如 θ 波增加、 α 波减少及平均频率降低,且脑电图异常波形严重程度与认知功能、日常生活能力及精神行为症状关系密切^[2]。研究^[3]发现,微小核糖核酸(miRNA)参与脑神经可塑性调节,并与认知功能改变密切相关。miR-146a-5p 是重要的神经系统疾病免疫调节因子,参与神经炎症过程,与癫痫、肌萎缩侧索硬化症等多种神经性疾病有关^[4-5]。本研究探讨 AD 患者脑电图定量参数与血清 miR-146a-5p 的关系,旨在为 AD 患者的临床诊断提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2024 年 2 月绍兴市第七人民医院收治的 AD 患者 87 例,纳入 AD 组。纳入标准:(1)符合《中国痴呆与认知障碍诊治指南 2018 版》中 AD 诊断标准^[6],年龄 60~80 岁;(2)有能力完成方案规定的全部检查;(3)临床资料完。排除标准:(1)合并心脏病、恶性肿瘤等严重躯

体疾病者;(2)合并谵妄、精神分裂等严重精神症状或精神疾病者;(3)严重抑郁及有严重自杀风险者;(4)中枢神经系统感染、脑外伤、药物中毒、颅内占位性病变等其他所致痴呆者。其中男 49 例,女 38 例;年龄 60~80 岁,平均 (68.5 ± 7.3) 岁;病程 2~4 年,平均 (3.42 ± 1.08) 年;体质指数(BMI) (22.72 ± 1.82) kg/m²;参照临床痴呆评定量表(CDR)评分^[7],轻度 AD(CDR 评分 ≤ 1 分)47 例,中度 AD(CDR 评分 2 分)25 例,重度 AD(CDR 评分 3 分)15 例。另选同期在本院体检的年龄、性别及 BMI 相比匹配的健康志愿者 87 例(健康组),男 50 例,女 37 例;年龄 60~80 岁,平均 (67.6 ± 7.4) 岁;BMI (22.51 ± 1.72) kg/m²。本研究获得绍兴市第七人民医院伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 脑电图检测 采用数字化多功能脑电图仪(日本光电公司,型号:EEG-1200C)进行脑电图检查。嘱研究对象保持安静、闭目,参照 10-20 系统标准放置头皮电极和耳电极,行 16 单极导联采样法记录脑区的电信号,额叶电极(FP1、FP2、F3、F4)监测与情绪调节、认知功能和运动控制有关的活动,颞叶电极(T7、T8、T3、T4、T5、T6)检测与听觉、记忆和语言相关的脑电活动,顶叶电极(P3、P4)检测与感觉知

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1309)

作者单位: 312000 浙江省绍兴,绍兴市第七人民医院

通信作者: 陈佳琦, Email: 15967182814@163.com

觉和空间定位相关的脑电信号,枕叶电极(O1、O2)监测视觉处理区域的活动,记录10~20 min,时间常数0.3 s,走纸速度30 mm/s,高频波70 Hz,记录 α 波(0.8~4.0 Hz)、 β 波(4.0~7.8 Hz)、 θ 波(7.8~12.8 Hz)、 δ 波(12.8~20.0 Hz),计算 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值。

1.2.2 血清 miR-146a-5p 检测 收集研究对象的空腹静脉血6 ml,使用抗凝管收集,1 500 r/min 离心30 min,取血清层,-80℃保存待测。使用 Trizol 试剂(赛默飞世尔科技公司,编号:15596018)提取血清样本中的总 RNA,使用加尾法,采用 miRNA 逆转录试剂盒(ABI 公司,型号: TaqMan® MicroRNA)将 miRNA 逆转录成 cDNA,引物设计合成由南京金斯瑞公司完成:5'-TGCGCTGAGAACTGAATTCCAT-3',以 U6 为内参:5'-GGGCAGGAAGAGGGCCTAT-3',应用 PCR 系统荧光定量仪器(ABI 公司)进行 PCR 反应,PCR 总反应体系 15 μ l,包括 10 mmol/L 2 $\times$ QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix 7.5 μ l,10 $\times$ 通用型引物 1.5 μ l,10 $\times$ 特异性引物 1.5 μ l,无 RNA 酶水 3.5 μ l,cDNA 1 μ l;PCR 反循环参数:94℃ 15 s,55℃ 30 s,70℃ 30 s,共 45 个循环,以 2^{- $\Delta\Delta$ CT} 法表示 miR-146a-5p 表达水平。

1.3 观察指标 记录脑电图异常波形严重程度及血清 miR-146a-5p 表达水平。脑电图异常波形严重程度判定标准^[8]:(1)轻度异常, α 波频率减慢,节律不稳定或不规则, β 波活动增多,波幅增高, θ 波活动加;(2)中度异常, α 波节律完全消失或明显减慢,被 θ 波取代,或较多散在 δ 波活动,或左右明显不对称;(3)重度异常,背景以 δ 波/ θ 波节律为主,频率、波幅均不规则,或出现广泛性周期性波、 α 波,持续低电压或电

静息状态等。

1.4 统计方法 采用 SPSS 28.00 统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组脑电图参数及血清 miR-146a-5p 水平比较 AD 组全脑、额叶、颞叶、顶叶、枕叶的 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值均高于健康组(均 *P* < 0.05),血清 miR-146a-5p 表达水平低于健康组(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 不同病情严重程度 AD 患者脑电图参数、血清 miR-146a-5p 水平 随病情加重,各部位 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值升高,但血清 miR-146a-5p 表达水平下降,差异有统计学意义(均 *P* < 0.05),见表 2。

2.3 AD 组脑电图异常波形严重程度与血清 miR-146a-5p 水平的关系 根据脑电图异常波形严重程度判定标准,轻度异常 42 例,中度异常 29 例,重度异常 16 例。随脑电图异常波形严重程度加重,血清 miR-146a-5p 水平下降(*P* < 0.05),见表 3。AD 组脑电图异常波形严重程度与血清 miR-146a-5p 表达水平呈负相关(*r* = -0.719, *P* < 0.05)。

3 讨论

AD 发病机制复杂,患者主要表现为认知功能障碍、行为和情绪改变及部分精神病性症状^[9]。脑电图定量分析可评估 AD 患者认知功能损害程度和疾病进展情况。AD 患者脑电图主要表现为非特异性弥

表 1 两组定量脑电图参数及血清 miR-146a-5p 水平比较

组别	例数	$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值					血清 miR-146a-5p(μ g/ml)
		全脑	额叶	颞叶	顶叶	枕叶	
健康组	87	0.86 $\pm$ 0.10	1.15 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.07	1.04 $\pm$ 0.11	0.80 $\pm$ 0.05	1.89 $\pm$ 0.58
AD 组	87	2.27 $\pm$ 0.37	2.63 $\pm$ 0.42	2.04 $\pm$ 0.30	2.32 $\pm$ 0.25	2.13 $\pm$ 0.29	0.68 $\pm$ 0.23
<i>t</i> 值		34.31	31.40	38.15	43.71	42.16	18.09
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:AD 为阿尔茨海默病

表 2 不同病情严重程度阿尔茨海默病(AD)患者脑电图参数、血清 miR-146a-5p 水平比较

病情程度	例数	$(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 比值					血清 miR-146a-5p(μ g/ml)
		全脑	额叶	颞叶	顶叶	枕叶	
轻度 AD	47	1.52 $\pm$ 0.26	1.82 $\pm$ 0.31	1.73 $\pm$ 0.55	1.62 $\pm$ 0.33	1.66 $\pm$ 0.47	1.03 $\pm$ 0.42
中度 AD	25	2.15 $\pm$ 0.35	2.57 $\pm$ 0.40	2.10 $\pm$ 0.29	2.41 $\pm$ 0.30	2.07 $\pm$ 0.41	0.70 $\pm$ 0.25
重度 AD	15	2.54 $\pm$ 0.40	2.81 $\pm$ 0.71	2.50 $\pm$ 0.71	2.82 $\pm$ 0.59	2.51 $\pm$ 0.57	0.42 $\pm$ 0.09
<i>F</i> 值		73.20	19.25	11.75	10.28	22.18	20.83
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 不同脑电图异常波形严重程度患者

血清 miR-146a-5p 水平比较		μg/ml
脑电图异常波形严重程度	例数	血清 miR-146a-5p
轻度异常	42	1.10±0.50
中度异常	29	0.71±0.36
重度异常	16	0.38±0.10
F 值		20.10
P 值		< 0.05

慢性慢波 (δ 波和 θ 波) 活动增加, 尤其在疾病的中晚期表现更为明显; 也表现为 α 波节律减慢, 波幅降低, 甚至在疾病严重时消失^[10]。但因个体差异较大, δ 、 θ 、 α 、 β 波单独诊断特异性较低。 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值是大脑不同频带活动的比例, 与 AD 患者大脑皮层功能的退化和神经元网络的损伤密切相关, 并能有效消除个体因素对脑电波功率的影响。研究发现^[11], 随着 AD 进展, 慢波活动的增加和快波活动的减少可导致 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值升高。本研究结果显示, AD 组全脑、额叶、颞叶、顶叶、枕叶的 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值均高于健康组, 且随病情加重, 大脑各部位 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值升高。这提示 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值是评估 AD 患者病情的重要参数, 比值越高患者病情越严重。

miR-146a-5p 是一种重要的神经免疫调节因子, 可通过靶向信号转导与转录激活因子 5b, 增强调节性 T 细胞的分化和功能; 也可阻断 T 细胞受体信号通路, 抑制 T 细胞的激活和增殖^[12-13]; 还能通过负向调节 Toll 样受体信号通路中的适配蛋白 MyD88 和 NF- κ B, 减少肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等炎症因子产生, 参与 AD 的发病和进展^[14]。有研究发现, miR-146a-5p 可通过调节与神经生长、突触形成和神经保护相关的基因表达, 促进受损神经组织的修复, 减缓神经性疾病进展^[15-16]。本研究显示, AD 组血清 miR-146a-5p 表达水平低于健康组, 且随 AD 病情加重, 血清 miR-146a-5p 表达水平下降。这表明 miR-146a-5p 参与了 AD 的疾病发展。本研究还发现, AD 组脑电图异常波形严重程度与血清 miR-146a-5p 表达水平存在负相关, 这说明 AD 患者血清 miR-146a-5p 表达水平与脑电图定量参数具有良好的相关性。

综上所述, 脑电图 ($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$) 比值、血清 miR-146a-5p 表达水平可作为 AD 辅助诊断指标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈佳琦: 数据整理、论文撰写、统计学分析、论文修改; 向红英、凌迎春: 研究指导、数据整理; 凌迎春: 实验操作、研究指导

参 考 文 献

- [1] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuroparmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [2] BABILONI C, BLINOWSKA K, BONANNI L, et al. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons[J]. Neurobiol Aging, 2020, 85: 58-73.
- [3] 傅晓凤, 张浩, 黎敏, 等. miRNA 与阿尔茨海默病发病机制相关性的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(2): 85-88.
- [4] 肖慧媚, 廖建湘, 蒋莉. 微小核糖核酸 miR-146a-5p、miR-23a-3p 在儿童耐药性癫痫血清中的表达[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39(8): 500-503.
- [5] JUŻWIK C A, DRAKE S S, ZHANG Y, et al. microRNA dysregulation in neurodegenerative diseases: A systematic review[J]. Prog Neurobiol, 2019, 182: 101664.
- [6] 中国痴呆与认知障碍工作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.
- [7] ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 107.
- [8] 贾建平. 神经病学学习指导及习题集[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 217-222.
- [9] 张立, 刘洁, 李蓉, 等. 老年阿尔茨海默病患者脑电图和 ERP 内源性 P300 诱发电位变化特点及意义[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(20): 5053-5057.
- [10] 王杰, 穆斌, 胡金雅, 等. 血清 Tau 蛋白、 β 淀粉样蛋白、视锥蛋白样蛋白-1 及脑电图对轻度认知功能障碍患者脑皮层神经活动的评估价值[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(12): 1869-1872.
- [11] 穆斌, 胡金雅, 王杰, 等. 老年阿尔茨海默病患者血清 Tau 蛋白、 β 淀粉样蛋白水平与脑电图参数的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(23): 4360-4363.
- [12] HUA T, YANG M, SONG H H, et al. Huc-MSCs-derived exosomes attenuate inflammatory pain by regulating microglia pyroptosis and autophagy via the miR-146a-5p/TRAF6 axis[J]. J Nanobiotechnology, 2022, 20(1): 324.
- [13] DING J L, ZHANG Y, CAI X P, et al. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion[J]. Theranostics, 2021, 11(12): 5813-5830.
- [14] FAN C Q, LI Y, LAN T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression[J]. Mol Ther, 2022, 30(3): 1300-1314.
- [15] WANG Z H, HAN L J, SHANGTING H Z, et al. Effect of hesperidin on CORT-induced apoptosis and oxidative stress of mouse hippocampal nerve cells by up-regulating miR-146a-5p[J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(3(Special)): 1383-1388.
- [16] 马玉柱, 邹文静. miR-146a-5p、miR-23a-3p 与阿尔茨海默病及认知功能障碍的相关性[J]. 现代实用医学, 2022, 34(7): 884-886.

收稿日期: 2024-12-23

(本文编辑: 孙海儿)