·诊治分析·

血清miR-21、miR-155在阿尔茨海默病患者中的表达及意义

谢李斌，张信远，韩金霞

【关键词】 miR-155；miR-21；阿尔茨海默病；认知功能
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.09.013
【中图分类号】 R741 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)09-0929-04

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是中枢神经系统常见的与年龄相关的神经退行性疾病，是痴呆的主要原因，主要表现为认知障碍、学习障碍，独立生活的能力降低及其他严重影响社交和职业生活的行为[1]。AD的发病机制包括神经元发育不良、血管生成标志物水平改变和炎症介质产生等因素。MicroRNA（miRNA）是参与转录后基因表达调节的小型内源性非编码RNA，在各种神经系统疾病的生理和病理过程中发挥着重要作用。既往研究表明miRNA失调与AD进展密切相关[2]。miR-155作为神经炎症的重要促炎介质，能通过调节免疫和炎症参与β-淀粉样蛋白肽和tau蛋白的进展[3]。miR-21可调节脊髓损伤、多发性硬化症、缺血性中风等各种神经炎症[4]。目前，miR-21、miR-155在AD患者中的临床研究较少。因此，本研究旨在探讨血清miR-21、miR-155在AD患者中的表达水平变化，并进一步分析其与AD患者认知功能之间的关系，为疾病的诊断和治疗提供新的生物学标志物和潜在的治疗靶点，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2024年1－9月绍兴市第七人民医院收治的AD患者105例为AD组，另选取同期体检健康人员52名为对照组。AD组纳入标准：患者年龄≥60岁；首次确诊AD，并符合《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南（2020年版）》中诊断标准[5]；无精神疾病史和精神病家族史；能配合完成相关调查及血清采样，临床资料完整；未服用影响认知功能或激素类药物。排除标准：合并其他脑部疾病；由AD以外的其他脑部疾病引起的认知功能损害；伴有恶性肿瘤等其他威胁生命的疾病；伴有甲状腺疾病和肝脏、肾脏疾病史；无法配合工作或中途失访者。本研究获得绍兴市第七人民医院伦理委员会批准（批件号：2023-034-01），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

1.2.1 逆转录-定量聚合酶链反应（RT-qPCR） 收集所有研究对象入组时空腹静脉血5 ml，3 000 r/min离心10 min后收集上清液，并于−80℃冰箱中保存。通过TRIzol试剂（北京兰博利德商贸有限公司，批号：R1000，规格：100 ml）提取血清中的RNA，用Prime Script逆转录试剂盒（美国Thermo Fisher公司，批号：4366597）进行反转录成cDNA，以cDNA为模板，加入fast SYBR Green PCR试剂盒（美国Thermo Fisher公司，批号：4385617）在ABI Prism 7300 RT-qPCR系统（美国Bio-Rad公司）进行定量实验。所有引物均由上海Gene Pharma公司合成。U6用作miR-21、miR-155的对照。引物序列：miR-21（F：5’-TGCACTGACCATGTACCGACA-3’，R：5’-CCACGTGAGCTGGCGTGAGATT-3’）；miR-155（F：5’-CGCGTTAACGTATATGCATAGTA -3’，R：5’-TGCGAGGTAGCCGTTGCTC-3’）；U6（F：5’-GTGACTGTCCGGTTCACG-3’，R：5’-AATCC-GACCATTGAGTTAGT-3’）。使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算结果。

1.2.2 简易精神状态检查量表（MMSE） MMSE量

作者单位：312000 浙江省绍兴，绍兴市第七人民医院
通信作者：韩金霞，Email：hanjinxia616@163.com

表主要用于评估 AD 患者的认知功能。该主要包括定向力、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，MMSE 评分越高，认知功能越好[6]。

1.2.3 资料收集 收集患者年龄、性别、体质量指数（BMI）、高血压、糖尿病、高血脂、心血管疾病及受教育年限等临床基线资料，并在入组时（首次确诊 AD 时）、入组后 1 个月、入组后 2 个月、入组后 4 个月、入组后 6 个月向 AD 组患者发放 MMSE 量表，进行认知功能的评估，在问卷填写过程中及时为 AD 患者解答疑问，回收后进行查漏和资料完善，剔除无效问卷。

1.3 统计方法 采用 SPSS 21.0 对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 检验；采用受试者工作特征（ROC）曲线分析评估 miR-21、miR-155 对 AD 的诊断价值。运用 Mplus8.3 软件构建潜变量增长混合模型（LGMM）识别 AD 患者认知功能发展轨迹，模型拟合指标包括赤池信息准则（AIC）、贝叶斯信息准则（BIC）、样本校正的 BIC（SABIC）、entropy，其中 AIC、BIC 和 SABIC 的值越低表示模型拟合越好，entropy 的取值范围为 0 ～ 1，entropy≥0.80 表示分类准确率超过 90%。构建 Logistic 回归模型分析 AD 患者认知功能发展轨迹的影响因素。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 AD 组年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、高血脂、心血管疾病及受教育年限与对照组差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组 miR-21、miR-155 水平及基线 MMSE 评分的比较 与对照组相比，AD 组 miR-21 水平、基线 MMSE 评分明显降低，miR-155 表达明显升高（均 $P < 0.05$）。Pearson 分析结果显示，AD 患者 miR-21 与基线 MMSE 评分呈正相关（r=0.70，$P < 0.05$），miR-155 与基线 MMSE 评分呈负相关（r=–0.68，$P < 0.05$），见表 2。

2.3 miR-21、miR-155 对 AD 的诊断价值 ROC 曲线分析显示，miR-21 的曲线下面积（AUC）为 0.901，最佳截断值为≤0.79；miR-155 的 AUC 为 0.934，最佳截断值为＞ 1.69，见图 1。

2.4 认知功能发展轨迹潜在类别分析 AD 患者入组时（基线），入组后 1、2、4 及 6 个月的 MMSE 评分分别为（22.26±1.09）分、（20.92±1.66）分、（19.29±2.53）分、（18.39±2.78）及（17.80±2.80）分。以入组后不同时段 MMSE 评分作为观测指标，将 105 例 AD 患者纳入模型分析，使用 LCGM，设定为时间参数自由估计，依次提取 1 ～ 3 个类别。当类别数量由 1 增至 2 时，AIC、BIC、SABIC 拟合指标逐渐降低，entropy 值均＞ 0.8；当类别数量由 2 增至 3 时，AIC、BIC、SABIC 拟合指标升高，entropy 值降低，见表 3。

2.5 认知功能轨迹类别的命名 以认知功能为纵坐

表 1 两组一般临床资料的比较

组别		AD 组（n=105）	对照组（n=52）	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄（岁）		73.0±5.9	72.0±5.8	（0.96）	＞ 0.05
性别[例（%）]	男	54（51.43）	30（57.69）	0.55	＞ 0.05
	女	51（48.57）	22（42.31）		
体质量指数（kg/m²）		23.45±2.16	23.60±2.24	（0.42）	＞ 0.05
高血压[例（%）]	有	63（60.00）	25（48.08）	2.01	＞ 0.05
	无	42（40.00）	27（51.92）		
糖尿病[例（%）]	有	25（23.81）	16（30.77）	0.87	＞ 0.05
	无	80（76.19）	36（69.23）		
高血脂[例（%）]	有	31（29.52）	20（38.46）	1.27	＞ 0.05
	无	74（70.48）	32（61.54）		
心血管疾病[例（%）]	有	66（62.86）	28（53.85）	1.18	＞ 0.05
	无	39（37.14）	24（46.15）		
受教育年限（年）		8.46±3.26	8.85±3.13	（0.71）	＞ 0.05

表 2 两组 miR-21、miR-155 水平及 MMSE 评分的比较

指标	AD 组（n=105）	对照组（n=52）	t 值	P 值
miR-21	0.56±0.15	0.91±0.20	11.02	＜ 0.05
miR-155	1.95±0.28	1.34±0.31	12.25	＜ 0.05
基线 MMSE 评分（分）	22.26±1.09	28.21±0.72	40.69	＜ 0.05

表 3 AD 患者认知功能的模型拟合结果

类别	参数数量	loglik	AIC	BIC	SABIC	entropy	类别概率
1	7	−1 009.270	2 032.540	2 051.118	2 029.003	1	1
2	14	−787.540	1 603.080	1 640.236	1 596.007	0.942	0.410/0.590
3	21	−913.265	1 913.429	1 943.530	1 905.125	0.937	0.214/0.435/0.351

标，时间点为横坐标绘制亚组轨迹图。AD 患者在初次评估时的 MMSE 评分相对较高，且随着时间发展呈迅速下降趋势，该类别有 62 例（59.05%），设为骤降组；AD 患者在初次评估时的 MMSE 评分相对较高，且随着时间发展呈缓慢下降趋势，该类别有 43 例（40.95%），设为缓降组，见图 2。

2.6　AD 患者认知功能发展轨迹的单因素分析　单因素分析发现，两组年龄、受教育程度、miR-21 及 miR-155 差异均有统计学意义（均 $P<0.05$），见表 4。

2.7　AD 患者认知功能发展轨迹的多因素分析　将 AD 患者不同认知功能发展轨迹亚组作为因变量，以缓降组为参照组，单因素分析差异有统计学意义的变量为自变量，建立 Logistic 回归模型，结果显示年龄、受教育年限、miR-21 及 miR-155 是 AD 患者认知功能发展轨迹的影响因素（均 $P<0.05$），见表 5。

3　讨论

AD 是最常见的神经退行性疾病之一，目前被列为老年人的第三大死因，仅次于心脏病和癌症[7]。AD 的诊断和分级是基于对患有记忆丧失和认知能力下降的人的一些记忆和身体评估，但由于缺乏早期测量标准，目前仍存在一定挑战。因此，在 AD 的早期阶段探索生物标志物是必要的。

目前，炎性 miRNA 在 AD 中的作用及其调节神经胶质反应的能力成为研究热点，探索其对 AD 的诊断价值及预防 AD 进展具有重要意义。miR-155 在各种生理和病理过程中起着至关重要的作用，是 AD 相关神经炎症事件中研究最充分的免疫相关 miRNA 之一[8]。Guedes 等[9]研究表明，在 AD 小鼠以及 Aβ激活的小胶质细胞和星形胶质细胞中，miR-155 的表达上调，从而有助于炎症介质的产生。本研究结果显示，AD 组患者中 miR-155 表达量明显高于对照组，且与基线 MMSE 评分呈负相关。Yin 等[10]研究发现，小胶质细胞 miR-155 缺失通过干扰素-γ信号传导诱导早期神经退行性小胶质细胞反应并增强吞噬功能，导致 Aβ斑块的压缩增强，减少营养不良神经突，增加突触保护，并改善认知。miR-21 在各种中枢神经系统疾病的发生和发展中起着重要作用，可调节神经系统中的细胞凋亡和炎症过程。研究表明，miR-21 在 AD 细胞模型和 AD 患者脑组织

表 4　AD 患者认知功能发展轨迹类型的单因素分析

组别		缓降组（n=43）	骤降组（n=62）	$\chi^2(t)$ 值	P 值
年龄（岁）		70.0±4.7	75.2±5.7	（4.98）	＜0.05
性别[例（%）]	男	20（46.51）	34（54.84）	0.71	＞0.05
	女	23（53.49）	28（45.16）		
体质量指数（kg/m²）		23.71±2.01	23.27±2.25	（1.02）	＞0.05
高血压[例（%）]	有	24（55.81）	39（62.90）	0.53	＞0.05
	无	19（44.19）	23（37.10）		
糖尿病[例（%）]	有	8（18.60）	17（27.42）	1.09	＞0.05
	无	35（81.40）	45（72.58）		
高血脂[例（%）]	有	11（25.58）	20（32.26）	0.54	＞0.05
	无	32（74.42）	42（67.74）		
心血管疾病[例（%）]	有	25（58.14）	41（66.13）	0.69	＞0.05
	无	18（41.86）	21（33.87）		
受教育年限（年）		9.51±3.29	7.73±3.05	（2.86）	＜0.05
miR-21		0.64±0.15	0.51±0.13	（4.72）	＜0.05
miR-155		1.83±0.25	2.03±0.28	（3.71）	＜0.05

表 5　AD 患者认知功能轨迹类别的 Logistic 回归分析

自变量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄	0.146	0.047	9.60	1.157	1.055～1.270	＜0.05
受教育年限	−0.159	0.079	4.05	0.853	0.730～0.996	＜0.05
miR-21	−1.609	0.573	7.89	0.200	0.106～0.540	＜0.05
miR-155	2.448	0.959	6.52	11.570	1.767～75.761	＜0.05

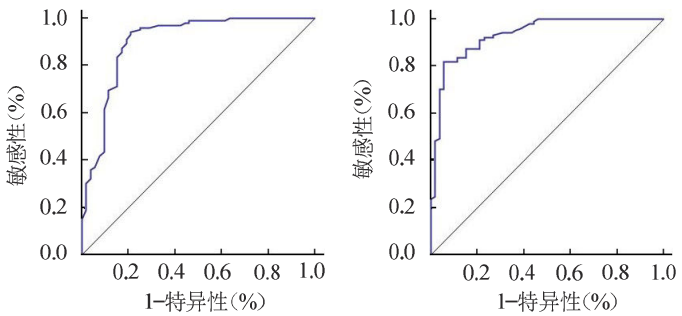


图 1　miR-21、miR-155 预测 AD 的 ROC 曲线

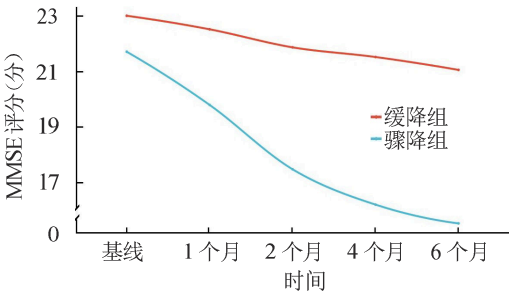


图 2　AD 患者认知功能的发展轨迹趋势图

中呈低表达，其过表达可抑制AD细胞模型的凋亡，可能与抑制PDCD4表达并导致PI3K/AKT/GSK-3β信号通路激活有关[11]。本研究结果显示，AD组患者中miR-21表达量明显低于对照组，且与基线MMSE评分呈正相关。Boccardi等[12]通过探究一组老年人中miRNA与AD的关系，发现AD患者miR-21表达与健康对照组相比降低，与本研究结果一致。本研究进一步通过ROC曲线分析，结果发现，miR-21和miR-155对AD的诊断价值较高，可能是早期诊断AD发生的潜在生物学指标。

为了探讨miR-21、miR-155与AD患者认知功能发展轨迹之间的关系，本研究通过构建LCGM模型，识别出AD患者在认知功能发展过程中呈现出2种不同的轨迹，可以分为骤降组（59.05%）和缓降组（40.95%），表明其认知功能发展存在异质性。通过进一步研究发现，miR-21、miR-155是AD患者认知功能发展轨迹的影响因素；与缓降组相比，骤降组AD患者miR-21表达水平较低，miR-155表达水平较高。这可能是由于miR-21积极参与认知信号调节过程，并强烈影响认知功能进化，其下调可加剧各种认知任务中的认知障碍；而miR-155表达增加可通过破坏血脑屏障完整性来促进认知障碍的发展[13-14]。

综上所述，miR-21在AD患者中呈低表达，miR-155在AD患者中呈高表达，两者有助于早期诊断AD发生风险；miR-21和miR-155也是AD患者认知功能发展轨迹的影响因素。尽管本研究存在样本量较小、未排除其他潜在因素的局限性，但仍为AD患者的早期诊断及认知功能的管理干预提供了重要的参考依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] ZHENG Q Y, WANG X. Alzheimer's disease: Insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83-120.

[2] DUAN X, ZHENG Q, LIANG L H, et al. Serum exosomal miRNA-125b and miRNA-451a are potential diagnostic biomarker for Alzheimer's diseases[J]. Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2024, 14: 21-31.

[3] LIU J J, LONG Y F, XU P, et al. Pathogenesis of miR-155 on nonmodifiable and modifiable risk factors in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 122.

[4] GAUDET A D, FONKEN L K, WATKINS L R, et al. microRNAs: Roles in regulating neuroinflammation[J]. Neuroscientist, 2018, 24(3): 221-245.

[5] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(3):269-283.

[6] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.

[7] CHEN M L, HONG C G, YUE T, et al. Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy[J]. Theranostics, 2021, 11(5): 2395-2409.

[8] ALOI M S, PRATER K E, SANCHEZ R E A, et al. Microglia specific deletion of miR-155 in Alzheimer's disease mouse models reduces amyloid-β pathology but causes hyperexcitability and seizures[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 60.

[9] GUEDES J R, CUSTODIA C M, SILVA R J, et al. Early miR-155 upregulation contributes to neuroinflammation in Alzheimer's disease triple transgenic mouse model[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(23): 6286-6301.

[10] YIN Z R, HERRON S, SILVEIRA S, et al. Identification of a protective microglial state mediated by miR-155 and interferon-γ signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(7): 1196-1207.

[11] ING H J. Potential regulatory role of miR-21 on Alzheimer's disease by targeting GSK-3β signaling[J]. Galen Med J, 2023, 12: e3027.

[12] BOCCARDI V, POLI G, CECCHETTI R, et al. miRNAs and Alzheimer's disease: Exploring the role of inflammation and vitamin E in an old-age population[J]. Nutrients, 2023, 15(3): 634.

[13] BAHLAKEH G, GORJI A, SOLTANI H, et al. microRNA alterations in neuropathologic cognitive disorders with an emphasis on dementia: Lessons from animal models[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2): 806-823.

[14] CHEN Y C, HUANG L T, YU H R, et al. microRNA-155 modulates methotrexate-induced spatial memory impairment by disruption of the blood-brain barrier integrity[J]. Brain Res Bull, 2025, 222: 111240.

收稿日期：2025-04-14

（本文编辑：吴迪汉）