

# 血清 PRDX6 与 AD 的关联及与海马萎缩的相关性研究

李雨函 黄阳荣卓 周海玲 唐娟<sup>(通讯作者)</sup>

石河子大学第一附属医院 新疆 石河子 832000

**【摘要】**目的：探讨血清过氧化物酶 6 (Peroxiredoxin VI, PRDX6) 与阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的关联以及与海马萎缩的相关性，为血清 PRDX6 成为 AD 无创辅助诊断标志物提供理论依据。方法：选取本院 2024 年 10 月至 2025 年 9 月确诊的 50 例 AD 患者为病例组，年龄、性别匹配的 50 例正常人为对照组，对患者完善认知评估量表和海马核磁检查。使用酶联免疫吸附法检测各组血清 PRDX6 的水平，并分析 PRDX6 水平与 AD 量表评分、海马萎缩分级的相关性，采用二元 Logistic 回归探讨 PRDX6 是否为 AD 的危险因素，绘制 ROC 曲线评估血清 PRDX6 在 AD 中的诊断价值。结果：AD 组血清 PRDX6 的水平明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )；血清 PRDX6 的水平在各海马萎缩组之间有显著差异 ( $P < 0.05$ )，并且随着海马萎缩程度的加重呈现上升趋势；AD 组中 PRDX6 的水平与简易精神状态检查量表 ( $r = -0.904$ ) 和蒙特利尔认知评估量表 ( $r = -0.765$ ) 呈负相关关系，与海马萎缩分级呈正相关 ( $r = 0.446$ ,  $P < 0.05$ )；二元 Logistic 回归发现，血清 PRDX6 是 AD 的危险因素，OR 值为 10.752，95% 置信区间为 (1.385, 83.464)；血清 PRDX6 的 ROC 曲线下面积为 0.67，灵敏度为 50%，特异度为 83.30%。结论：AD 患者血清 PRDX6 水平显著升高，并且与认知功能呈负相关，与海马萎缩分级呈正相关；血清 PRDX6 诊断 AD 的特异性较好，对筛查 AD 患者有一定的价值。

**【关键词】**阿尔茨海默病；PRDX6；神经心理学测验；海马；认知

DOI:10.12417/2705-098X.26.13.041

## 1 前言

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是一种伴随着较为持续氧化应激的中枢神经系统退行性病<sup>[1]</sup>，目前，AD 的确诊“金标准”是进行腰椎穿刺或者进行脑部 A $\beta$  的正电子发射型计算机断层显像 (Positron Emission Computed Tomography, PET)<sup>[2]</sup>。然而这两种方式都有一定的弊端：腰椎穿刺<sup>[3]</sup>取脑脊液是有创操作，PET 检查<sup>[4]</sup>价格昂贵、设备较为稀缺。因此，发现无创、经济、易获取的外周血生物标志物，在 AD 临床诊断中是十分必要的。

血清过氧化物酶 6 (Peroxiredoxin VI, PRDX6) 是过氧化物酶家族中唯一具有磷脂酶 A2 (Phospholipase A2, PLA2) 以及谷胱甘肽过氧化物酶这两种功能的蛋白质，是体内调控氧化应激的重要物质。有研究测量 AD 患者脑内 PRDX6 含量的变化情况，发现 AD 患者的 PRDX6 含量显著增加<sup>[5]</sup>。然而，另外有研究在 AD 大鼠模型中发现<sup>[6]</sup>，疾病状态显著降低了海马体中 PRDX6 的基因表达，这与之前的结论不同。另外，有关 PRDX6 的研究大多集中在脑组织或动物模型中<sup>[7]</sup>，在外周的研究中相对较少，所以也许补充 PRDX6 的外周相关证据能更有利于探索 PRDX6 的致病机制和 AD 外周血生物标志物的开发。

AD 的病理学机制之一是 A $\beta$  的聚集，而 A $\beta$  斑块主要存在于大脑皮质、海马区等<sup>[8]</sup>。一项针对 A $\beta$  诱导的 AD 大鼠的研究证实，AD 会显著降低海马体中 PRDX6 的基因表达<sup>[6]</sup>。有趣的

是，研究了正常大鼠大脑中 PRDX6 的发育表达情况，PRDX6 的表达随着生长而持续增加，尤其在大脑皮层和海马体中表现明显<sup>[9]</sup>。所以我们推测 AD 患者海马的影像学变化可能与 PRDX6 的水平有很大的相关性。目前有关海马萎缩程度的划分，临床上应用最广泛的评分方法是内侧颞叶萎缩 (Medial Temporal Lobe Atrophy, MTA) 0-4 分法<sup>[10]</sup>，但目前多数研究将 MTA 评分简化成正常和异常两类<sup>[11]</sup>，对 MTA 评分进行分层研究，探讨不同层次 MTA 评分与外周血标志物相关性的研究涉及较少，可能无法清楚阐明外周病理性变化与大脑内组织损伤的关系。本研究将对海马萎缩程度进行分级划分，分别检测 PRDX6 水平变化。

## 2 材料与方法

### 2.1 研究对象与纳排标准

选择本院 2024 年 10 月至 2025 年 9 月期间确诊的 AD 患者为病例组，年龄、性别相匹配的体检中心的正常人作为对照组，每组各 50 人。

AD 组纳入标准：符合 2011 年美国国家衰老研究所—阿尔茨海默病协会提出的适合临床的“很可能 AD”的诊断标准<sup>[12]</sup>。以下标准符合任意一点即排除<sup>[13]</sup>：(1) 脑血管病；(2) 精神障碍；(3) 其它类型的痴呆；(4) 其它因素所致认知功能障碍；(5) 急性肺损伤、肝损伤、肾损伤、感染、心肌梗死等明显影响 PRDX6 表达水平；(6) 患者或其家属不配合或者无

作者简介：李雨函，女 (1999-)，汉族，河南省平顶山市人，硕士，石河子大学在读，主要研究方向：神经系统疾病。

基金项目：兵团区域内社区中老年人认知功能下降专病队列建设 (2025DLYJ03)

法配合本研究等。

对照组纳入标准：（1）与病例组年龄（相差基本不超过2岁）、性别、民族、生活环境等基本一致的健康体检者；（2）头颅MRI及神经系统检查阴性者。以下标准符合任意一点即排除：（1）急性肺损伤、肝损伤、肾损伤、感染、心肌梗死等明显影响PRDX6表达水平<sup>[13]</sup>；（2）有影响认知的疾病或状态等；（3）组内成员或其家属不配合或者无法配合本研究等。

轻度、中度和重度海马萎缩患者评分：给予患者海马区MRI扫描，并由二名具有丰富经验的医师对患者进行MTA评分，取平均值。本研究中AD组的海马MTA评分有1、2和3级，为便于描述，MTA评分1级为轻度海马萎缩，2级为中度海马萎缩，3级为重度海马萎缩。

### 2.2 资料收集

收集患者的人口学资料，由专业的神经科医生对患者进行简易精神状态检查量表（Mini-mental State Examination, MMSE）和蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment, MoCA）评估，保证问卷一致性以及对受试者正确指导。血清PRDX6采集后使用酶联免疫吸附法（Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）检测试剂盒（贝茵莱生物，货号HM12020）检测血清中PRDX6含量。

### 2.3 统计学分析

本研究使用SPSS 26.0和GraphPad Prism 8进行数据分析和绘图。对于计量资料，进行正态分布和方差齐性检验，若服从则以均数加减标准差表示，组间比较采用t检验或方差分析；若不服从则以中位数和四分位数间距表示，组间比较采用非参数秩和检验；对于计数资料，采用频数和构成比来表示，组间比较采用卡方检验；PRDX6的表达水平与其它指标的相关性采用Pearson或Spearman相关分析；采用二元Logistic回归探讨PRDX6与AD的关系；绘制ROC曲线来评价血清PRDX6的水平作为诊断标志物的价值。本研究中P<0.05为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 AD组和对照组的人口学资料分析

AD组与对照组在性别、年龄、职业、身高、体重、BMI、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病等方面无统计学差异（P>0.05），两组有较好可比性。

### 3.2 PRDX6在AD组及对照组外周血中的表达

比较两组外周血PRDX6的表达量，AD组PRDX6的均值±标准差为0.85±0.39，正常对照组为0.66±0.20，t=2.625，95%置信区间为（0.046，0.338），两组间差异有统计学意义（P<0.05），提示AD组PRDX6水平较正常对照组高（图3-1）。

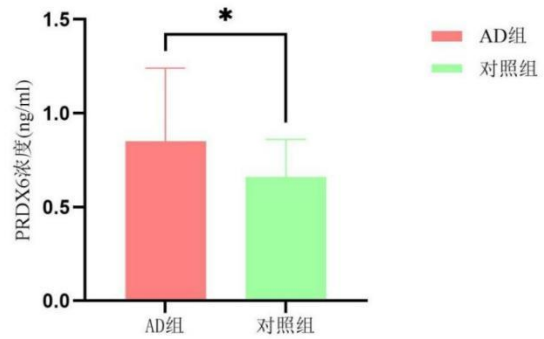


图3-1 PRDX6在AD组及对照组中的表达水平

注：\*P<0.05，差异有统计学意义

### 3.3 轻、中、重度海马萎缩组的PRDX6浓度分析

依据MTA分级将AD患者分为轻度海马萎缩组（1分，14例）、中度海马萎缩组（2分，31例）、重度海马萎缩组（3分，5例），在PRDX6浓度上，轻度海马萎缩组、中度海马萎缩组、重度海马萎缩组之间有显著差异（P<0.05），如表3-1所示。

表3-1 轻度、中度、重度海马萎缩组的PRDX6水平差异

PRDX6 浓度(ng/ml, M±SD)	项目
0.57±0.19	轻度海马萎缩组(n=14)
0.84±0.33	中度海马萎缩组(n=31)
1.78±0.01	重度海马萎缩组(n=5)
11.47	F 值
<0.001***	P 值

注：\*\*\*P<0.001，差异有统计学意义

### 3.4 PRDX6与AD量表、海马核磁MTA分级的相关性

PRDX6水平与MMSE、MoCA总分呈负相关关系（r=-0.904；r=-0.765），差异有统计学意义（P<0.001）。由此构建的PRDX6与MMSE的方程为y=-0.06851x+1.979，与MoCA的方程为y=-0.05649x+1.461，如图3-2所示。此外，PRDX6水平还与海马核磁MTA分级之间有明显正相关性（r=0.446，P<0.001）。

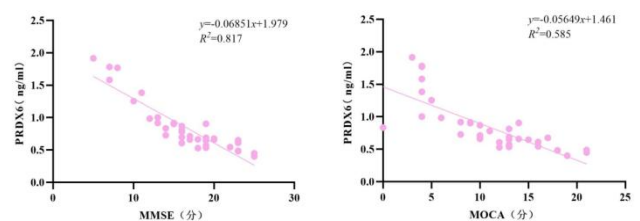


图3-2 PRDX6水平与MMSE、MOCA的相关性

注：PRDX6（ng/ml），MMSE（分），MOCA（分）

### 3.5 二元 Logistic 回归分析

将 PRDX6 加入二元 Logistic 回归中发现, PRDX6 是 AD 的危险因子, OR 值为 10.752, 95% 置信区间为 (1.385, 83.464), 并且有显著统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 3-3。因此建立的 Logistic 回归模型为  $\text{logit}(p) = 2.375x - 1.742$ 。

表 3-2 AD 的单因素二元 Logistic 回归分析

变量	PRDX6 浓度(ng/ml)	常量
B 值	2.375	-1.742
标准误差	1.046	0.776
瓦尔德	5.160	5.035
t 值	1	1
P 值	0.023*	0.025*
OR 值	10.752	0.175

注: \* $P < 0.05$ , 差异有统计学意义

### 3.6 ROC 曲线

为了进一步探讨血清 PRDX6 对于 AD 诊断的价值, 在此基础上分析不同 PRDX6 浓度所对应的 ROC 曲线, 其 AUC 为 0.67, 截断值为 0.71, 灵敏度为 50%, 特异度为 83.30%, 见图 3-3。

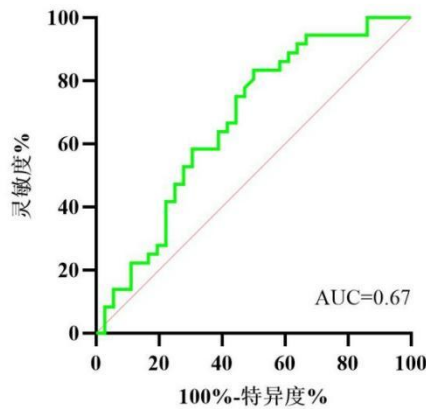


图 3-3 血清 PRDX6 对 AD 的诊断效能

## 4 讨论

本研究发现, AD 患者血清中 PRDX6 含量显著高于健康对照组, 在 AD 病人脑内有持久、严重的氧化应激损害, 有研究发现星形胶质细胞及小胶质细胞为了应对大量产生的活性氧从而增加 PRDX6 表达<sup>[14]</sup>, 因此 PRDX6 是机体抗氧化应激的重要调节因子。在大脑中上调的 PRDX6 可与受损的血管接触, 从而进入血液循环, 导致外周血中 PRDX6 的含量升高; 另外, 外周组织中的氧化应激也会诱导 PRDX6 表达增加<sup>[15]</sup>。中枢与外周机制可能协同作用, 共同促进 AD 患者血清 PRDX6

水平的上升。

一些研究者观察到: PRDX6 在 AD 患者的脑组织, 尤其是星形胶质细胞中的表达显著上调<sup>[16]</sup>, 例如, 在 AD 患者的额叶皮层、海马体和杏仁核等脑区, PRDX6 蛋白水平明显升高<sup>[17]</sup>。但是, 之前一些关于 PRDX6 在 AD 中的表达水平的研究结果截然相反, 一篇最近的文章指出<sup>[5]</sup>, 与典型的散发性 AD 相比, 快速进展型 AD 的淀粉样斑块中 PRDX6 的水平显著降低, 且 PRDX6 在 AD 患者的小脑等区域则可能无显著变化。这表明 PRDX6 在 AD 不同类型和不同脑区中的变化不一致, 我们猜测 AD 快速进展型, 可能由于氧化应激损伤时间较短, 各种病理改变还未完善, 从而还未造成 PRDX6 升高。另一项 2022 年的研究也提到, AD 脑组织中 PRDX6 水平的变化不一致, 可能依赖于具体的部位<sup>[18]</sup>, 这可能是因为 AD 的易感区域, 如海马、内嗅皮层、杏仁核以及大脑皮层, 尤其是额叶、颞叶、顶叶的联合皮层, 氧化应激最为严重, 是 AD 的核心受累区域, 因此 PRDX6 的水平变化较其它脑区更为明显。本研究发现, AD 患者血清中 PRDX6 的含量显著升高, 这与既往大多数在脑内观察到的研究结果一致。

海马是记忆环路、语言环路、视空间执行环路的重要枢纽, 在海马萎缩过程中, 海马到整个大脑的认知相关皮层之间的白质纤维逐渐减少直至消失, 从而引起多种认知障碍<sup>[19]</sup>。海马萎缩作为 AD 的核心影像学标志, 本研究发现血清 PRDX6 的水平随着海马萎缩程度的增加而显著上升, 这说明海马进行性损害和脑内氧化应激之间存在密切联系<sup>[5]</sup>; 由于海马神经元非常容易受到氧化应激的影响, 在海马萎缩过程中, 越来越多的神经元被破坏, 同时伴随着氧化应激水平不断上升, 为了抑制这种有害影响, 机体就会提高 PRDX6 的含量, 从而导致不同组别之间出现差异性变化, 这也为无创地在外周检测海马萎缩的程度提供了可能。

本研究通过相关性分析发现 PRDX6 水平与整体认知功能呈负相关, 进一步采用回归分析和 ROC 曲线评估血清 PRDX6 对 AD 的诊断效能及临床价值。二元 Logistic 回归分析表明, 血清 PRDX6 是 AD 的一个独立危险因素, 当血清 PRDX6 每增加一个单位时, 其发生 AD 的风险增加 10.752 倍。这对于 AD 的临床工作有一定的指导意义: 血清 PRDX6 可能作为社区老年人群 AD 发病风险预警标志物, 在 PRDX6 水平明显升高的人群中, 加强其认知筛查及跟踪管理有望提高 AD 的诊断率。ROC 曲线分析得出, 血清 PRDX6 对于 AD 的诊断能力一般, 不能单独用于诊断 AD, 但是由于其特异性尚可, 假阳性率相对较低, 可以作为筛查 AD 患者的辅助工具, 有助于在人群中识别 AD 高危个体, 避免误诊。

综上所述, 本研究结果表明 PRDX6 与 AD 患者的认知功能、海马萎缩之间存在密切关系, 进一步补充和完善了 PRDX6 可以作为 AD 生物标志物的证据。但同时也存在一定局限性:

由于纳入样本较少,尤其是分层后轻度和重度海马萎缩组样本容量更为有限,统计效能受到一定影响。所以,接下来可以开展大样本、多中心研究,继续验证其对AD的诊断效能。

### 参考文献:

- [1] Nie Y,Chu C,Qin Q,et al.Lipid metabolism and oxidative stress in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J].Brain Pathology,2024,34(1):e13202.
- [2] Hansson O.Biomarkers for neurodegenerative diseases[J].Nature medicine,2021,27(6):954-963.
- [3] Guzman-Martinez L,Maccioni R B,Fariás G A,et al.Biomarkers for Alzheimer's disease[J].Current Alzheimer Research,2019,16(6):518-528.
- [4] Paczynski M M,Day G S.Alzheimer disease biomarkers in clinical practice:a blood-based diagnostic revolution[J].Journal of Primary Care&Community Health,2022,13:21501319221141178.
- [5] Xue M,Huang X,Zhu T,et al.Unveiling the significance of peroxiredoxin 6 in central nervous system disorders[J].Antioxidants,2024,13(4):449.
- [6] Wu X,Zhang X L,Wang Y,et al.Peroxiredoxin 6 protects against oxidative stress and apoptosis in a rat model of lithium chloride-pilocarpine-induced epilepsy[J].Journal of biological regulators and homeostatic agents,2022,36(4):1017-1026.
- [7] Ge M,Zhang X,Xu C,et al.Peroxiredoxins in central nervous system:implications for chronic pain and anaesthetic-induced neurotoxicity management[J].Redox Biology,2025,87:103898.
- [8] Huang F,Liu Y,Wang Y,et al.Co-aggregation of  $\alpha$ -synuclein with amyloid- $\beta$  stabilizes  $\beta$ -sheet-rich oligomers and enhances the formation of  $\beta$ -barrels[J].Physical Chemistry Chemical Physics,2023,25(46):31604-31614.
- [9] Li Y,Yu H,Chen C,et al.Proteomic profile of mouse brain aging contributions to mitochondrial dysfunction,DNA oxidative damage,loss of neurotrophic factor,and synaptic and ribosomal proteins[J].Oxidative medicine and cellular longevity,2020,2020(1):5408452.
- [10] Akl E,Dyrba M,Görß D,et al.MRI for diagnosing dementia-update 2025[C]//RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.Georg Thieme Verlag KG,2025.
- [11] 曹曦.TOM70 表达异常参与阿尔茨海默病发病及相关机制的研究[D].济南:山东大学,2023.
- [12] 田金洲,时晶,张学凯,等.2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J].中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(04):91-100.
- [13] Saha R,Assouline B,Mason G,et al.Impact of differences in acute respiratory distress syndrome randomised controlled trial inclusion and exclusion criteria:systematic review and meta-analysis[J].British Journal of Anaesthesia,2021,127(1):85-101.
- [14] Palmqvist S,Janelidze S,Quiroz Y T,et al.Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J].Jama,2020,324(8):772-781.
- [15] Astillero - Lopez V,Gonzalez - Rodriguez M,Villar - Conde S,et al.Neurodegeneration and astrogliosis in the entorhinal cortex in Alzheimer's disease:stereological layer - specific assessment and proteomic analysis[J].Alzheimer's&Dementia,2022,18(12):2468-2480.
- [16] Jia W,Dong C,Li B.Anti-oxidant and pro-oxidant effects of peroxiredoxin 6:a potential target in respiratory diseases[J].Cells,2023,12(1):181.
- [17] Szeliga M.Peroxiredoxins in neurodegenerative diseases[J].Antioxidants,2020,9(12):1203.
- [18] Power J H T,Asad S,Chataway T K,et al.Peroxiredoxin 6 in human brain:molecular forms,cellular distribution and association with Alzheimer's disease pathology[J].Acta neuropathologica,2008,115(6):611-622.
- [19] Young J S,Lee A T,Chang E F.A review of cortical and subcortical stimulation mapping for language[J].Neurosurgery,2021,89(3):331-342.