

· 学术交流 ·

血浆 β -淀粉样蛋白 40、42 及磷酸化 tau 蛋白对老年广泛性脑萎缩的诊断价值及与认知功能的相关性

魏小莉 曹江波

448000 湖北荆门市第二人民医院神经内科(魏小莉), 老年病科(曹江波)

通信作者: 曹江波, Email: 1084059222@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.006

【摘要】目的 探讨血浆 β -淀粉样蛋白 40($A\beta_{40}$)、 $A\beta_{42}$ 及磷酸化 tau 蛋白(p-tau)对老年广泛性脑萎缩(GBA)的诊断价值及与认知功能的相关性。**方法** 回顾性选取 2018 年 5 月至 2019 年 1 月湖北省荆门市第二人民医院神经内科收治的 125 例老年 GBA 患者, 根据是否合并认知功能障碍(CFI)分为 GBA-CFI 组 57 例与 GBA-NCFI 组 68 例, 另选取 130 名体检健康者为对照组, 测定所有研究对象血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 及 p-tau 水平, 根据简易智力状态检查量表(MMSE)将 GBA-CFI 组分为重度 CFI 组(≤ 9 分, $n=14$)、中度 CFI 组(10~20 分, $n=19$)、轻度 CFI 组(≥ 21 分, $n=24$), 分析血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 及 p-tau 水平与老年 GBA 患者 CFI 的关系及对老年 GBA 合并 CFI 的诊断价值。采用 Pearson 相关分析 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 与 p-tau 水平的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析老年 GBA 患者 CFI 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 及 p-tau 水平对老年 GBA 合并 CFI 的诊断价值。**结果** GBA-CFI 组血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 水平明显高于 GBA-NCFI 组、对照组 [分别为 $(910.33 \pm 275.76) \mu\text{g/L}$ 比 (798.28 ± 272.73) 、 $(667.10 \pm 240.63) \mu\text{g/L}$, $(89.81 \pm 18.32) \mu\text{g/L}$ 比 (69.39 ± 14.39) 、 $(47.84 \pm 14.88) \mu\text{g/L}$, $(80.21 \pm 18.89)\text{ng/L}$ 比 (58.84 ± 16.20) 、 $(21.52 \pm 10.53)\text{ng/L}$; 均 $P < 0.05$], GBA-NCFI 组血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 水平明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。GBA-CFI 组 CFI 患者血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 水平随着 CFI 加重而提升 [重度、中度、轻度分别为: (1134.21 ± 162.20) 、 (950.97 ± 247.72) 、 $(747.56 \pm 250.47) \mu\text{g/L}$; (107.71 ± 8.92) 、 (95.79 ± 12.28) 、 $(74.62 \pm 13.73) \mu\text{g/L}$; (104.71 ± 8.21) 、 (84.52 ± 5.07) 、 $(62.51 \pm 10.14)\text{ng/L}$; 均 $P < 0.05$]。Pearson 相关性分析显示, GBA-CFI 组血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 与 p-tau 水平呈正相关($r=0.715$ 、 0.655 , 均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高水平 $A\beta_{40}$ ($OR=1.653$, $95\%CI: 1.186 \sim 2.302$)、 $A\beta_{42}$ ($OR=1.064$, $95\%CI: 1.027 \sim 1.103$)、p-tau($OR=1.080$, $95\%CI: 1.040 \sim 1.121$)为老年 GBA 患者 CFI 发生的危险因素(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血浆 $A\beta_{40}+A\beta_{42}+p\text{-tau}$ 水平诊断老年 GBA 的曲线下面积(AUC)明显大于 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 单独诊断(均 $P < 0.05$), 敏感度、特异度、准确度也较 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 单独诊断增加。**结论** 老年 GBA 患者血浆 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、p-tau 水平明显提升, 与 CFI 发生密切相关, 联合检测能提升老年 GBA 诊断价值。

【关键词】 老年; 广泛性脑萎缩; 认知功能; β -淀粉样蛋白 40; β -淀粉样蛋白 42; 磷酸化 tau 蛋白

Diagnostic value of plasma $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ and phosphorylated tau protein in the diagnosis of senile generalized brain atrophy and its correlation with cognitive function Wei Xiaoli, Cao Jiangbo

Department of Neurology, Jingmen No.2 People's Hospital, Jingmen 448000, China (Wei XL); Department of Geriatrics, Jingmen No. 2 People's Hospital, Jingmen 448000, China (Cao JB)

Corresponding author: Cao Jiangbo, Email: 1084059222@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic value of plasma amyloid β -protein 40 ($A\beta_{40}$), $A\beta_{42}$ and phosphorylated tau protein (p-tau) in the diagnosis of senile generalized brain atrophy (GBA) and their correlation with cognitive function. **Methods** A total of 125 elderly GBA patients admitted to the Department of Neurology of Hubei Jingmen No. 2 People's Hospital, from May 2018 to January 2019, were

retrospectively selected. The subjects were divided into GBA-CFI group with 57 cases and GBA-NCFI group with 68 cases according to whether combined with cognitive dysfunction (CFI). Another 130 healthy subjects were selected as the control group. The plasma A β_{40} , A β_{42} and p-tau levels of all subjects were measured. According to the Mini Mental State Examination (MMSE) scale, the GBA-CFI group was classified as the severe CFI group (≤ 9 points, $n=14$), moderate CFI group (10~20 points, $n=19$) and mild CFI group (≥ 21 points, $n=24$). The relationship between plasma A β_{40} , A β_{42} , p-tau levels and CFI in elderly patients with GBA and the diagnostic value of CFI in elderly patients with GBA was analyzed. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between A β_{40} , A β_{42} and p-tau levels. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CFI in elderly patients with GBA. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of A β_{40} , A β_{42} and p-tau levels in elderly GBA with CFI.

Results The levels of plasma A β_{40} , A β_{42} , and p-tau in the GBA-CFI group were significantly higher than those in the GBA-NCFI group and control group, and the levels of plasma A β_{40} , A β_{42} , and p-tau in the GBA-NCFI group were significantly higher than those in the control group. The levels of A β_{40} , A β_{42} , and p-tau of the GBA-CFI group, GBA-NCFI group and the control group was (910.33 ± 275.76) $\mu\text{g/L}$ vs (798.28 ± 272.73) vs (667.10 ± 240.63) $\mu\text{g/L}$, (89.81 ± 18.32) $\mu\text{g/L}$ vs (69.39 ± 14.39) vs (47.84 ± 14.88) $\mu\text{g/L}$, (80.21 ± 18.89) ng/L vs (58.84 ± 16.20) vs (21.52 ± 10.53) ng/L, respectively (all $P < 0.05$). The levels of plasma A β_{40} , A β_{42} , and p-tau of patients in the GBA-CFI group increased with the aggravation of CFI. The levels of plasma A β_{40} , A β_{42} , and p-tau of the severe, moderate and mild CFI group were (1134.21 ± 162.20), (950.97 ± 247.72), (747.56 ± 250.47) $\mu\text{g/L}$; (107.71 ± 8.92), (95.79 ± 12.28), (74.62 ± 13.73) $\mu\text{g/L}$; (104.71 ± 8.21), (84.52 ± 5.07), (62.51 ± 10.14) (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that plasma A β_{40} , A β_{42} were positively correlated with p-tau levels in the GBA-CFI group ($r=0.715$, 0.655 , all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that A β_{40} ($OR=1.653$, $95\%CI: 1.186-2.302$), A β_{42} ($OR=1.064$, $95\%CI: 1.027-1.103$), p-tau ($OR=1.080$, $95\%CI: 1.040-1.121$) are risk factors for CFI in elderly GBA patients (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of plasma A β_{40} +A β_{42} +p-tau level in the diagnosis of elderly GBA was significantly larger than that of A β_{40} , A β_{42} , and p-tau respectively (all $P < 0.05$), and the sensitivity, specificity and accuracy were also higher than those of A β_{40} , A β_{42} , and p-tau respectively.

Conclusions The levels of plasma A β_{40} , A β_{42} and p-tau in elderly GBA patients are significantly increased, which are closely related to the occurrence of CFI. Combined detection can improve the diagnostic value of elderly GBA.

【Key words】 Aged; Generalized brain atrophy; Cognitive function; Amyloid β -protein 40; Amyloid β -protein 42; Phosphorylated tau protein

脑萎缩指各种原因导致的脑组织结构发生器质性病变而致的萎缩现象,广泛性脑萎缩(generalized brain atrophy, GBA)为其常见类型,是脑多发性硬化、缺血性血管病、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等疾病的病理特征^[1]。GBA常见于老年人群,近年来随着人口老龄化加剧,其患病率越来越高,且大多患者伴有认知功能损害(cognitive function impairment, CFI),严重影响其生活质量。研究显示,氧化应激和炎症反应及微管功能异常在CFI发生过程中发挥重要作用^[2]。 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)是一种多肽,具有极强的神经毒性,能诱导氧化应激、炎症反应、自由基损伤等反应,引起中枢整合功能异常^[3]。A β 广泛存在于血液、脑间质液、脑脊液中, Niemantsverdriet等^[4]研究发现,AD发生后,脑脊液中A β_{40} 、A β_{42} 表达明显提升,与疾病发生有密切关系。tau蛋白是一种微管相关性蛋白,能维持微管正常生理功能,病理状态下可过度磷酸化为磷酸化tau(phosphorylated tau, p-tau)蛋白,促进神经细胞内神经原纤维缠结(neuronal fiber tangles, NFT)^[5]。Ma等^[6]研究发现,AD患者脑脊

液中tau和p-tau蛋白表达明显提升,与其痴呆程度相关。本研究就探讨老年GBA患者血浆A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平与CFI发生的关系,旨在为临床诊断提供理论依据,现报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象: 回顾性选取2018年5月至2019年1月湖北荆门市第二人民医院神经内科收治的125例老年GBA患者,根据是否合并CFI分为两组,GBA-CFI组57例,其中男33例,女24例;年龄60~83岁,平均(66.72 ± 7.96)岁;体质指数(body mass index, BMI)18~28 kg/m²,平均(24.24 ± 3.17)kg/m²; GBA-NCFI组68例,其中男43例,女25例;年龄60~85岁,平均(66.12 ± 8.14)岁;BMI 18~28 kg/m²,平均(23.96 ± 3.24)kg/m²。

GBA患者纳入标准:(1)经头部MRI确诊, MRI测量Y-Monro孔水平头颅最大内横径和X-Monro孔水平侧脑室宽度, Vassilouthis法Y/X ≤ 6.5 ^[7];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)患者及家属均知情研究;(4)临床资料完整者;(5)无精神病史;(6)无交流障碍。排除标准:(1)其他脑部疾病;(2)局限性脑萎缩;(3)神经系

统感染；(4) 肢体障碍；(5) 嗜酒、滥用抗精神病药物。

另选取2016年7月至2019年1月130名体检健康者为对照组，其中男75例，女55例；年龄60~83岁，平均(66.89±5.88)岁；BMI 18~28 kg/m²，平均(23.42±2.98)kg/m²。

3组研究对象性别、年龄、BMI对比，差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究方案经本院伦理委员会批准(伦理审批号：HBJMDERMYY202009112322)。

2. 一般资料收集：收集GBA患者一般资料，包括性别、年龄、BMI、文化程度、吸烟(≥ 1 支/d，连续吸烟 ≥ 6 个月)^[8]、饮酒(≥ 40 g/d、 ≥ 1 次/周、持续 ≥ 6 个月)^[9]、冠心病史(冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞，造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病)^[10]、糖尿病史(具备多食、多尿、多饮、不明原因体重下降的典型糖尿病症状，随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L；空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L)^[11]、高血压病史[收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 90 mmHg]^[12]、舒张压水平(鱼跃YE620B血压计测量)，以及迈瑞BS-280全自动生化分析仪测定的超敏C反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

3. 血浆A β_{40} 、A β_{42} 及p-tau水平测定：抽取所有研究对象3 ml清晨空腹静脉血，乙二胺四乙酸二钾抗凝，3 000 r/min离心8 min，离心半径10 cm，分离血浆，酶联免疫吸附法测定血浆A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平，试剂盒由上海康朗生物科技有限公司提供，所有操作严格按照说明书进行。

4. 认知功能评价：采用周小炫^[13]修订的中文版简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评价，包括语言能力(9分)、回忆能力(3分)、计算力和注意力(5分)、记忆力(3分)、定向力(10分)5个项目，分值0~30分，27~30分表示正常， < 27 分表示CFI。CFI划分：文盲 ≤ 17 分，小学 ≤ 20 分，中学 ≤ 22 分，大学 ≤ 23 分。根据CFI严重程度，将GBA-CFI组分为3组， ≤ 9 分：重度CFI组($n=14$)；10~20分：中度CFI组($n=19$)； ≥ 21 分：轻度CFI组($n=24$)。

5. 统计学方法：应用SPSS 26.0统计学软件，计数资料以例数和百分比(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用单因素ANOVA分析，组间两两比较采用 q 检验；相关性分析采用Pearson相关；多因素

Logistic回归分析老年GBA患者CFI的影响因素；应用受试者工作特征(receiver operating curve, ROC)曲线分析血浆A β_{40} 、A β_{42} 及p-tau水平对老年GBA的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3组研究对象一般资料对比：GBA-CFI组血清hs-CRP、TC、A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平明显高于GBA-NCFI组和对照组，HDL-C水平明显低于GBA-NCFI组和对照组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)；GBA-NCFI组血清hs-CRP、TC、A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平明显高于对照组，HDL-C水平明显低于对照组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。

2. GBA-CFI组不同CFI程度患者血浆A β_{40} 、A β_{42} 及p-tau水平对比：GBA-CFI组不同CFI程度患者血浆A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平随着CFI加重而提升，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

3. GBA-CFI组血浆A β_{40} 、A β_{42} 与p-tau水平的相关性：Pearson相关性分析显示，GBA-CFI组血浆A β_{40} 、A β_{42} 与p-tau水平呈正相关($r=0.715$ 、 0.655 ，均 $P < 0.05$)。见图1。

4. 老年GBA患者CFI发生影响因素的多因素Logistic回归分析：以hs-CRP、TC、HDL-C、A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau为自变量，是否发生CFI为因变量(是=1，否=0)，多因素Logistic回归分析结果显示，高水平A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau为老年GBA患者CFI发生的危险因素(均 $P < 0.01$)。见表3。

5. 血浆A β_{40} 、A β_{42} 及p-tau水平对老年GBA的诊断价值：ROC曲线显示，血浆A β_{40} +A β_{42} +p-tau水平诊断老年GBA的AUC明显大于A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau单独诊断(Z 值分别为3.979、4.232、3.311，均 $P < 0.01$)，同时敏感度、特异度、准确度也较各指标单独诊断增加。见表4、图2。

讨论 GBA多发于老年人群，是多种脑部疾病的基础，也是一种慢性进行性疾病，随着年龄增长，脑组织结构会逐渐退化，引起脑萎缩。GBA发病进展缓慢、隐匿，虽然无明显临床表现，但会逐渐降低患者认知功能，最终引起CFI，给患者生活质量造成了严重影响，也给其家庭乃至社会造成了巨大负担。尽管现在无完全明确CFI的机制，但多项研究结果显示，炎症反应、氧化应激、微管病变为重要危险因素：(1) 炎症反应。当外周伤害性刺激引起炎症反应时，炎症因子能通过炎症信号转导通路、受损血-脑屏障(blood brain barrier, BBB)、BBB特异性受体等多种途径进入脑组织，激活神经胶质细胞，引

表 1 GBA-CFI 组与 GBA-NCFI 组及对照组一般资料比较

项目	GBA-CFI 组(n=57)	GBA-NCFI 组(n=68)	对照组(n=130)	χ^2/F 值	P 值
性别 [例(%)]					
男	33(57.9)	43(63.2)	75(57.7)	0.621	0.733
女	24(42.1)	25(36.8)	55(42.3)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	66.72 \pm 7.96	66.12 \pm 8.14	66.89 \pm 5.88	0.272	0.762
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.24 \pm 3.17	23.96 \pm 3.24	23.42 \pm 2.98	1.532	0.218
文化程度 [例(%)]				2.830	0.830
大学	4(7.02)	6(8.82)	12(9.23)		
中学	21(36.84)	21(30.88)	49(37.69)		
小学	13(22.81)	11(16.18)	23(17.69)		
文盲	19(33.33)	30(44.12)	46(35.38)		
吸烟 [例(%)]	14(24.56)	16(23.53)	38(29.23)	0.908	0.635
饮酒 [例(%)]	14(24.56)	19(27.94)	32(24.62)	0.293	0.864
冠心病史 [例(%)]	7(12.28)	7(10.29)	5(3.85)	5.294	0.071
糖尿病史 [例(%)]	13(22.81)	11(16.18)	14(10.77)	4.647	0.098
高血压史 [例(%)]	37(64.91)	34(50.00)	60(46.15)	5.562	0.059
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	72.54 \pm 10.84	71.21 \pm 11.26	70.60 \pm 10.91	0.625	0.540
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	135.25 \pm 22.46	135.38 \pm 20.54	131.75 \pm 19.56	0.972	0.381
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.13 \pm 1.08 ^{ab}	2.54 \pm 0.68 ^a	1.89 \pm 0.61	56.423	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.38 \pm 1.60 ^{ab}	3.78 \pm 1.33 ^a	3.41 \pm 0.88	13.083	<0.001
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.17 \pm 0.31	2.07 \pm 0.28	2.09 \pm 0.34	1.744	0.178
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.18 \pm 0.33 ^{ab}	1.32 \pm 0.35 ^a	1.03 \pm 0.26	21.157	0.000
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.30 \pm 1.07	3.28 \pm 0.91	3.15 \pm 0.82	0.763	0.468
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	5.44 \pm 1.57	5.26 \pm 1.68	5.02 \pm 1.65	1.411	0.245
A β_{40} (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	910.33 \pm 275.76 ^{ab}	798.28 \pm 272.73 ^a	667.10 \pm 240.63	18.876	<0.001
A β_{42} (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	89.81 \pm 18.32 ^{ab}	69.39 \pm 14.39 ^a	47.84 \pm 14.88	151.503	<0.001
p-tau(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	80.21 \pm 18.89 ^{ab}	58.84 \pm 16.20 ^a	21.52 \pm 10.53	377.288	<0.001

注: GBA 广泛性脑萎缩, CFI 认知功能损害, BMI 体质量指数, hs-CRP 超敏 C 反应蛋白, TC 总胆固醇, TG 甘油三酯, HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇, HbA1c 糖化血红蛋白, A β_{40} β -淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化 tau; GBA-CFI 组 广泛性脑萎缩伴认知功能损害组, GBA-NCFI 组 广泛性脑萎缩不伴认知功能损害组; 与对照组比较, ^aP < 0.05; 与 GBA-NCFI 组比较, ^bP < 0.05; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 GBA-CFI 组血浆 A β_{40} 、A β_{42} 及 p-tau 水平亚组比较($\bar{x} \pm s$)

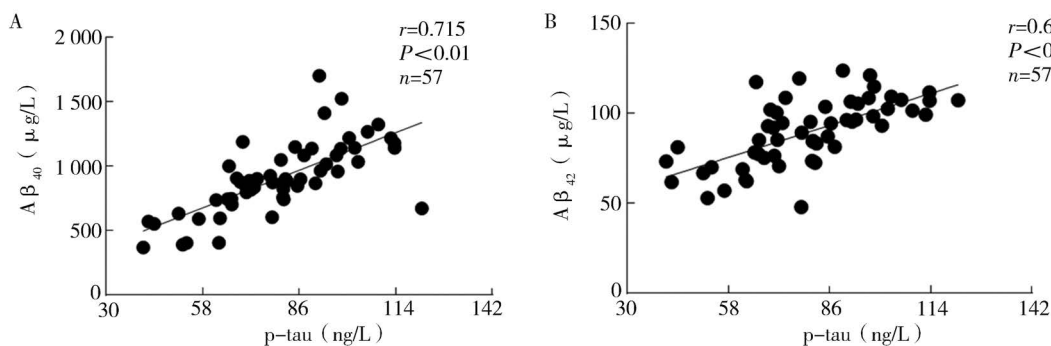
组别	例数	A β_{40} (μ g/L)	A β_{42} (μ g/L)	p-tau(ng/L)
重度 CFI 组	14	1 134.21 \pm 162.20 ^{ab}	107.71 \pm 8.92 ^{ab}	104.71 \pm 8.21 ^{ab}
中度 CFI 组	19	950.97 \pm 247.72 ^a	95.79 \pm 12.28 ^a	84.52 \pm 5.07 ^a
轻度 CFI 组	24	747.56 \pm 250.47	74.62 \pm 13.73	62.51 \pm 10.14
F 值		12.788	35.736	118.643
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: GBA 广泛性脑萎缩, CFI 认知功能损害, A β_{40} β -淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化 tau; 与轻度 CFI 组比较, ^aP < 0.05; 与中度 CFI 组比较, ^bP < 0.05

起免疫反应, 进而于脑内产生补体、环氧合酶-2、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6 等大量炎症因子, 引起并扩大中枢炎症反应, 导致 CFI^[9]。(2) 氧化应激。氧化应激因体内氧化与抗氧化作用失衡引起, 偏向氧化反应, 引起过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等酶类缺乏, 导致神经系统易受自由

基攻击; 同时还会过氧化蛋白质巯基, 抑制细胞摄取兴奋性氨基酸, 导致谷氨酸表达提升, 产生兴奋性神经毒性, 最终引起神经元死亡^[10]。(3) 微管功能异常。微管是细胞骨架重要组成部分, 不同条件下会使其解聚和聚合, 其组装和动力学在脑功能发育及脑功能发挥中具备重要作用^[11]。

A β 是 β -分泌酶和 γ -分泌酶蛋白水解作用于淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP) 而产生的多肽, 分子量 4 000 Da, 含 39~43 个氨基酸, 由多种细胞分泌, 广泛存在于血液、脑间质液、脑脊液中, 其中大部分会结合伴侣蛋白分子, 其余则以游离状态存在^[12]。A β_{40} 和 A β_{42} 是 A β 最常见的两个亚型, 周小炫等^[13] 研究发现, AD 患者脑脊液中 A β 表达明显提升, 随着病情进展, 大量 A β 于血管壁和脑实质中沉积, 外周血中可检测到 A β_{40} 和 A β_{42} 水平增加。为进一步证实 A β 与认知功能的关系, Shahidi 等^[14] 给大鼠大脑皮质注射 A β 后



注: Aβ β-淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化tau, GBA 广泛性脑萎缩, CFI 认知功能损害; A Aβ₄₀与p-tau水平的相关性, B Aβ₄₂与p-tau水平的相关性
图1 GBA-CFI组血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂与p-tau水平的相关性

表3 老年GBA患者CFI发生影响因素的多因素Logistic回归分析

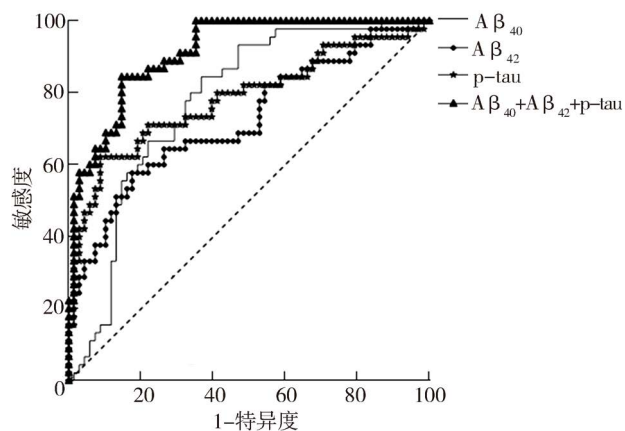
因素	β 值	标准误	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
hs-CRP	0.566	0.310	3.333	0.068	1.762	0.959 ~ 2.236
TC	0.001	0.001	1.341	0.247	1.001	0.999 ~ 1.003
HDL-C	-0.875	0.691	1.605	0.205	0.417	0.108 ~ 1.014
Aβ ₄₀	0.502	0.169	8.816	0.003	1.653	1.186 ~ 2.302
Aβ ₄₂	0.062	0.018	11.631	0.001	1.064	1.027 ~ 1.103
p-tau	0.077	0.019	15.883	<0.001	1.080	1.040 ~ 1.121

注: GBA 广泛性脑萎缩, CFI 认知功能损害; hs-CRP 超敏C反应蛋白, TC 总胆固醇, TG 甘油三酯, HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇, Aβ β-淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化tau

表4 血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂及p-tau水平对老年GBA的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	约登指数	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
Aβ ₄₀	0.775(0.686 ~ 0.848)	0.377	747.41 μg/L	63.24	74.44	67.70
Aβ ₄₂	0.724(0.631 ~ 0.804)	0.401	54.24 μg/L	72.35	67.78	70.53
p-tau	0.783(0.696 ~ 0.855)	0.434	36.76 ng/L	81.18	62.22	73.63
Aβ ₄₀ +Aβ ₄₂ +p-tau	0.913(0.845 ~ 0.958)	0.697	-	85.29	84.44	84.95

注: Aβ β-淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化tau, GBA 广泛性脑萎缩, AUC 曲线下面积



注: Aβ β-淀粉样蛋白, p-tau 磷酸化tau, GBA 广泛性脑萎缩, ROC 受试者工作特征

图2 血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂及p-tau水平诊断老年GBA的ROC曲线

发现,注射部位组织明显坏死,周围神经角质增生、神经细胞缺失,与注射剂量呈正相关。本研究结果

显示,GBA-NCFI组血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂水平明显高于对照组,分析原因可能是脑萎缩会加快细胞死亡,影响APP代谢调节,合成并释放大量Aβ,随着Aβ的大量产生,小胶质细胞已无法清除,而过量Aβ又可通过炎症反应和氧化应激损害BBB进入外周血液循环,增加血浆中Aβ₄₀、Aβ₄₂表达^[15]。GBA-CFI组血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂水平明显高于GBA-NCFI组,不同CFI患者血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂水平随着CFI加重而提升,为老年GBA患者CFI发生危险因素,说明随着血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂水平提升,CFI越严重。分析原因可能为合并CFI者脑组织和神经细胞损害更严重,可释放大量APP,合成并释放Aβ,经BBB进入血液,故老年GBA患者出现CFI后血浆Aβ₄₀、Aβ₄₂水平会进一步提升。而随着脑中Aβ表达提升,可激活星形胶质细胞和小胶质细胞,促进其增殖,释放一系列反应产物损伤周围神经,介导中枢神经系

统炎症反应和氧化应激反应,促进神经元变性,并影响A β 代谢途径,形成恶性循环^[16]。同时过表达A β 还会引起A β 沉积,导致血管壁淀粉样变,破坏神经细胞的结构和功能,诱导其过早凋亡^[17]。

微管是细胞骨架重要组成部分,由微管蛋白和微管结合蛋白组成,具有维持细胞形态,参与形成中心体和基粒、纺锤丝和染色体运动、纤毛和鞭毛运动、细胞内运输等功能。tau蛋白为微管系统中含量最高的微管蛋白,也是一种含磷酸基蛋白,生理状态下其单个分子内含有2~3个磷酸基,维持微管的正常生理作用。病理状态下,tau蛋白磷基位点结合磷酸可引起过度异常磷酸化,形成p-tau蛋白,单个分子内含有5~9个磷酸基,丧失正常生物功能,导致微管结合区相结合,引起微管螺旋丝异常缠绕,最终形成NFT,是AD患者特征性病理改变^[18]。早期研究报道,富含p-tau蛋白的神经细胞不易出现凋亡,但有研究却表明,AD患者脑脊液中p-tau蛋白表达明显提升,并随着认知损害的加重而提升^[19]。为进一步明确p-tau蛋白对神经细胞的作用,Croft等^[20]通过持续激活大鼠大脑糖原合酶激酶-3促进tau蛋白持续磷酸化发现,并未出现明显的神经细胞凋亡,进一步分析认为,p-tau蛋白可能引起神经细胞逃逸性凋亡,是神经细胞退行性病变的前提。本研究结果显示,GBA-NCFI组血浆p-tau水平明显高于对照组,分析是GBA患者中枢神经系统明显受损,可释放大量tau蛋白,因蛋白磷酸酯酶与蛋白激酶平衡紊乱,导致其过度异常磷酸化形成p-tau蛋白,并经受损BBB进入血液循环,故老年GBA患者血浆p-tau水平明显提升。GBA-CFI组血浆p-tau水平明显高于GBA-NCFI组,不同CFI患者血浆p-tau水平随着CFI加重而提升,为老年GBA患者CFI发生危险因素,说明随着血浆p-tau水平提升,CFI越严重,分析是合并CFI者,中枢神经系统损害更严重,故血浆p-tau水平更高,而随着tau蛋白的过度异常磷酸化,可抑制其促进微管集合能力,影响神经元功能发挥,最终导致退行性病变^[21]。同时tau蛋白的过度异常磷酸化还会引起神经细胞tau聚集,导致轴突转运障碍,影响神经元形态和功能发挥^[22]。GBA-CFI组血浆A β_{40} 、A β_{42} 与p-tau水平呈正相关($P < 0.05$),说明血浆p-tau水平可随着血浆A β 水平提升而提升,可能是大量A β 会诱导脑神经细胞产生氧化应激和炎症反应,促进细胞凋亡,影响胆碱能神经系统,诱导tau蛋白过度异常磷酸化,共同促进CFI发生及发展^[23]。结果显示,血浆

A β_{40} +A β_{42} +p-tau水平诊断老年GBA的AUC显著大于各指标单独诊断,且敏感度、特异度、准确度增加,说明联合检测能提升老年GBA诊断价值,有助于临床早期诊断。

综上所述,老年GBA患者血浆A β_{40} 、A β_{42} 、p-tau水平明显提升,与CFI发生密切相关,联合检测能提升老年GBA诊断价值。但本研究为单中心研究,可能存在偏倚,还需多中心、大样本进一步证实。
利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、文献调研与整理、构建模型、论文撰写及修订、获取资助为魏小莉;数据搜集、整理与分析、绘制图表为曹江波

参 考 文 献

- [1] 蒋燕萍,曾玉萍,吴波.脑血管病临床研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(2):89-94. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.003.
Jiang YP, Zeng YP, Wu B. Advances in clinical research on cerebrovascular Diseases[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2018, 18(2): 89-94.
- [2] 甄祯,郭燕军.脑淀粉样血管病及其相关认知功能障碍研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(8):547-551. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.003.
Zhen Z, Guo YJ. Research progress of cerebral amyloid vascular disease and its related cognitive dysfunction[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19(8): 547-551.
- [3] Zhang S, Hu X, Guan W, et al. Isoflurane anesthesia promotes cognitive impairment by inducing expression of β -amyloid protein-related factors in the hippocampus of aged rats[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175654. DOI: 10.1371/journal.pone.0175654.eCollection 2017.
- [4] Niemantsverdriet E, Ottoy J, Somers C, et al. The Cerebrospinal fluid A β_{1-42} /A β_{1-40} ratio improves concordance with amyloid-PET for diagnosing Alzheimer's disease in a clinical setting[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(2): 561-576. DOI: 10.3233/JAD-170327.
- [5] He W, Wang C, Chen Y, et al. Berberine attenuates cognitive impairment and ameliorates tau hyperphosphorylation by limiting the self-perpetuating pathogenic cycle between NF- κ B signaling, oxidative stress and neuroinflammation[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(6): 1341-1348. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.06.006.
- [6] Ma RH, Zhang Y, Hong XY, et al. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2017, 37(3): 307-312. DOI: 10.1007/s11596-017-1732-x.
- [7] Vassilouthis J, Richardson AE. Ventricular dilatation and communicating hydrocephalus following spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 1979, 51(3): 341-351. DOI: 10.3171/jns.1979.51.3.0341.
- [8] 何权瀛,高莹慧.关于吸烟问题若干名词定义[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(1):56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.01.008.

- [9] 戚文威, 黄建凤, 李建新, 等. 中国人群饮酒与代谢综合征发病关系的前瞻性研究 [J]. 中华健康管理学杂志, 2012, 6(2): 75-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2012.02.002.
- [10] Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature [J]. Circulation, 1979, 59(3): 607-609. DOI: 10.1161/01.cir.59.3.607.
- [11] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7 < 539: ; AID-DIA668>3.0.CO; 2-S.
- [12] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization [J]. Clin Exp Hypertens, 1999, 21(5/6): 1009-1060. DOI: 10.3109/10641969909061028.
- [13] 周小炫. 中文版简易智能精神状态检查量表在脑卒中患者中的信效度初步研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2015. DOI: 10.7666/d.Y2807907.
Zhou XX. A preliminary study on the reliability and validity of Chinese Version of Simple intelligent Mental State Examination Scale in stroke patients [D]. Fujian: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2015.
- [14] Shahidi S, Zargooshnia S, Asl SS, et al. Influence of N-acetyl cysteine on beta-amyloid-induced Alzheimer's disease in a rat model: A behavioral and electrophysiological study [J]. Brain Res Bull, 2017, 131: 142-149. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.04.001.
- [15] Liu CY, Bai K, Liu XH, et al. Hyperoside protects the blood-brain barrier from neurotoxicity of amyloid beta 1-42 [J]. Neural Regen Res, 2018, 13(11): 1974-1980. DOI: 10.4103/1673-5374.239445.
- [16] Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, et al. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and Meta-analysis [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 144(2): 115-126. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2513.
- [17] Bu XL, Xiang Y, Jin WS, et al. Blood-derived amyloid- β protein induces Alzheimer's disease pathologies [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9): 1948-1956. DOI: 10.1038/mp.2017.204.
- [18] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease [J]. Nature, 2018, 554(7691): 249-254. DOI: 10.1038/nature25456.
- [19] Shahidi S, Zargooshnia S, Asl SS, et al. Influence of N-acetyl cysteine on beta-amyloid-induced Alzheimer's disease in a rat model: a behavioral and electrophysiological study [J]. Brain Res Bull, 2017, 131: 142-149. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.04.001.
- [20] Croft CL, Kurbatskaya K, Hanger DP, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by BTA-EG4 reduces tau abnormalities in an organotypic brain slice culture model of Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7434. DOI: 10.1038/s41598-017-07906-1.
- [21] Correani V, Di Francesco L, Mignogna G, et al. Plasma membrane protein profiling in Beta-amyloid-treated microglia cell line [J]. Proteomics, 2017, 17: 17-18. DOI: 10.1002/pmic.201600439.
- [22] 邢进, 孙兆良, 杨西涛, 等. 中枢神经系统 β 淀粉样蛋白的相关研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(11): 2086-2093. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.11.002.
Xing J, Sun ZL, Yang XT, et al. Advances in the study of amyloid beta in central nervous system [J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(11): 2086-2093.
- [23] Sotiropoulos I, Galas MC, Silva JM, et al. Atypical, non-standard functions of the microtubule associated Tau protein [J]. Acta Neuropathol Commun, 2017, 5(1): 91. DOI: 10.1186/s40478-017-0489-6.
- [24] Ambadipudi S, Biernat J, Riedel D, et al. Liquid-liquid phase separation of the microtubule-binding repeats of the Alzheimer-related protein Tau [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 275. DOI: 10.1038/s41467-017-00480-0.
- [25] Croft CL, Kurbatskaya K, Hanger DP, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by BTA-EG4 reduces tau abnormalities in an organotypic brain slice culture model of Alzheimer's disease [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7434. DOI: 10.1038/s41598-017-07906-1.
- [26] Chung PJ, Song C, Miller HP, et al. Synchrotron small-angle X-ray scattering and electron microscopy characterization of structures and forces in microtubule/Tau mixtures [J]. Methods Cell Biol, 2017, 141: 155-178. DOI: 10.1016/bs.mcb.2017.06.002.
- [27] Skrabana R, Kovacech B, Filipcik P, et al. Neuronal expression of truncated Tau efficiently Promotes neurodegeneration in animal models: pitfalls of toxic oligomer analysis [J]. J Alzheimers Dis, 2017, 58(4): 1017-1025. DOI: 10.3233/JAD-161124.
- [28] Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, et al. Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART) [J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(5): 705-715. DOI: 10.1007/s00401-017-1681-2.

(收稿日期: 2020-09-05)

(本文编辑: 赵金鑫)