

阿尔茨海默病患者 P-tau-181、A β 1-42 和 FGF-2 的表达及临床意义

蒋亚萍, 喻长法, 黎敏, 薛玉峰

【关键词】 阿尔茨海默病; 磷酸化 Tau 蛋白; β 淀粉样蛋白 1-42; 成纤维细胞生长因子-2

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.021

【中图分类号】 R749.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1618-03

阿尔茨海默病(AD)是一类具有进展性特征的神经退行性疾病,也是常见的认知障碍类型之一。其显著特点是异常蛋白质的聚集导致皮层神经元功能丧失,包含细胞外的淀粉样蛋白 β (A β)斑块及由 Tau 蛋白磷酸化形成的细胞内神经纤维缠结,这是 AD 典型的神经病理特征^[1-2]。目前,对 AD 病理状况的监测主要包括磁共振成像(MRI)或正电子发射计算机断层显像(PET)等神经影像学检查方法;然而,这些检查方式费用较高,并非适用于所有患者。因此,寻找经济实用且非侵入性的生物标志物对 AD 的诊断具有重要意义^[3-4]。本研究探讨血清磷酸化 Tau 蛋白(P-tau-181)、 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)及成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)在 AD 患者中的表达情况及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月在台州市第一人民医院住院治疗的 80 例 AD 患者纳入 AD 组。纳入标准:符合 AD 的诊断标准^[5],年龄 62 ~ 90 岁,并且临床资料完整。排除标准:(1)存在其他可能使认知功能下降的疾病;(2)具有明确的脑卒中或者出血病史;(3)合并有慢性的肝、肾疾病;(4)最近服用过影响认知水平的药品;(5)依从性较差。采用简易智能状态量表(MMSE)将患者分为轻度亚组(21 ~ 26 分,31 例)和中重度亚组(0 ~ 20 分,49 例)。另选同期在本院开展健康体检者 42 例

纳入对照组。本研究获得台州市第一人民医院医学伦理审查委员会批准,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 收集研究对象空腹静脉血 5 ml,于 3 000 r/min(半径=10 cm)状态下离心 10 min,取上清液,放置于-20 °C 的冰箱内。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)监测 P-tau-181、A β 1-42 和 FGF-2 水平。

1.3 统计方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间对比采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数表示,组间对比采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;诊断效能使用受试者工作特征(ROC)曲线。当 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD 组和对照组一般资料比较 AD 组 MMSE 评分低于对照组($P < 0.05$),其他方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 AD 组和对照组 P-tau-181、A β 1-42 和 FGF-2 水平比较 AD 组 P-tau-181 表达水平高于对照组, A β 1-42 和 FGF-2 表达水平低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同 AD 病情组 P-tau-181、A β 1-42 和 FGF-2 水平比较 中重度亚组患者 P-tau-181 水平高于轻度亚组, A β 1-42 和 FGF-2 水平低于轻度亚组(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 P-tau-181、A β 1-42 及 FGF-2 间相关性分析 P-tau-181 与 A β 1-42、FGF-2 呈负相关($r=-0.70$ 、 -0.67 , 均 $P < 0.05$),见图 1 ~ 2。A β 1-42 与 FGF-2 呈正相关($r=0.60$, $P < 0.05$),见图 3。

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1210)

作者单位: 318020 浙江省台州,台州市第一人民医院

通信作者: 黎敏, Email: syyyhb@163.com

表1 AD组和对照组一般资料比较

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄(岁)	高血压(例)	糖尿病(例)	高脂血症(例)	教育(年)	MMSE评分(分)
AD组	80	41/39	72.6±5.5	48	42	38	9.54±2.04	15.71±2.32
对照组	42	22/20	71.7±4.5	20	18	17	10.12±2.27	28.36±2.22
$\chi^2(t)$ 值		0.01	(0.91)	1.71	1.03	0.55	(1.44)	(28.08)
P值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05

注:AD为阿尔茨海默病,MMSE为简易智能状态量表

表2 AD组和对照组 P-tau-181、Aβ1-42 和 FGF-2 水平比较

组别	例数	P-tau-181(ng/L)	Aβ1-42(ng/L)	FGF-2(ng/ml)
AD组	80	2.51±0.77	36.94±5.78	1.74±0.62
对照组	42	1.57±0.39	47.34±6.32	2.63±0.79
t值		7.39	9.15	6.83
P值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:AD为阿尔茨海默病,P-tau-181为磷酸化Tau蛋白,Aβ1-42为β淀粉样蛋白1-42,FGF-2为成纤维细胞生长因子-2

表3 不同AD病情组 P-tau-181、Aβ1-42 和 FGF-2 水平比较

组别	例数	P-tau-181(ng/L)	Aβ1-42(ng/L)	FGF-2(ng/ml)
轻度亚组	31	1.79±0.27	41.59±5.38	2.37±0.44
中重度亚组	49	2.96±0.62	33.99±3.75	1.34±0.30
t值		9.93	7.44	12.52
P值		< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:AD为阿尔茨海默病,P-tau-181为磷酸化Tau蛋白,Aβ1-42为β淀粉样蛋白1-42,FGF-2为成纤维细胞生长因子-2

2.5 P-tau-181、Aβ1-42 和 FGF-2 对AD诊断效能评估 P-tau-181、Aβ1-42 和 FGF-2 的曲线下面积(AUC)分别为0.870、0.893和0.817,见图4。

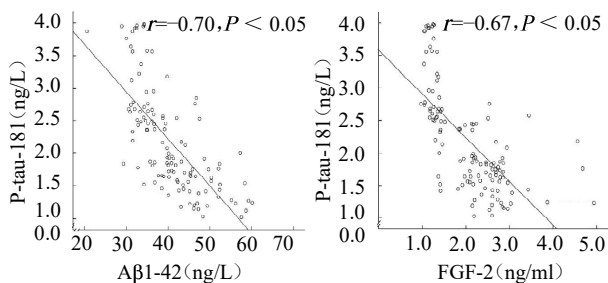
3 讨论

AD是引发痴呆症的主要原因,全球约有5000万人被这种疾病所困扰,预计到2030年,患病人数将超过8000万^[6]。目前,还没有有效的方法来预防或减缓AD的发展,寻找新型治理策略及提高早期诊断意识已经成为当前共同关注的焦点之一^[7-8]。

P-tau-181蛋白是Tau蛋白磷酸化进程中生成的重要中间产物,Tau蛋白一旦受到过度磷酸化干扰,便丧失了保持微管运输的功能,导致神经纤维缠结,促使神经元细胞受损,致使患者产生认知功能障碍^[9]。P-tau-181蛋白水平的上调可能推动血脑屏障外P-tau-181蛋白的形成,并导致P-tau-181蛋白从细胞内部向外流出,造成血清P-tau-181蛋白水平升高^[10]。P-tau-181表达水平能够预估淀粉样蛋白或Tau PET

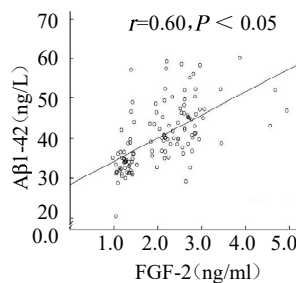
的检测结果,且与神经心理测试表现存在关联。与无认知障碍者相比,AD和轻度认知障碍(MCI)患者P-tau-181表达水平更高^[11],AD患者痴呆症严重程度越重P-tau-181表达水平越高^[12]。Cai等^[13]研究指出,血浆Aβ42及P-tau-181表达与脑脊液里的这些生物标志物存在明显的关联性,对预测未来8年是否会发展为AD有指导价值。P-tau-217和P-tau-181水平可以预测未来AD病情的发展,为AD的早期诊断和预后提供了强有力的证据^[14]。

Aβ1-42为淀粉样前体蛋白在酶的作用下分解而成的氨基酸片段,其对神经元细胞有较强的毒性,促进AD等神经退行性疾病的发展进程^[15]。Aβ1-42聚合体能让神经元出现严重的氧化应激、炎症反应及细胞衰老,由此进一步促发神经元受到损害,加速AD的发生^[16]。另外,Aβ1-42的诱导致使细胞增殖下降,细胞凋亡增多,细胞周期阻滞加大,并促进了氧化应激^[17]。Ma等^[18]指出,处于低浓度的条件下,Aβ1-42可以提高BV2细胞的活力,加快促炎因子释



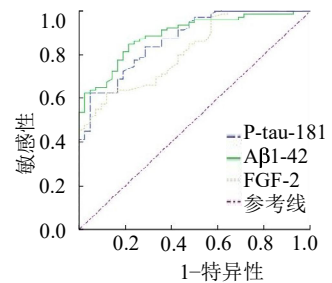
注:P-tau-181为磷酸化Tau蛋白,Aβ1-42为β淀粉样蛋白1-42

图1 P-tau-181与Aβ1-42相关性分析



注:Aβ1-42为β淀粉样蛋白1-42,FGF-2为成纤维细胞生长因子-2

图3 Aβ1-42与FGF-2相关性分析



注:AD为阿尔茨海默病,P-tau-181为磷酸化Tau蛋白,Aβ1-42为β淀粉样蛋白1-42,FGF-2为成纤维细胞生长因子-2

图4 P-tau-181、Aβ1-42、FGF-2对AD诊断的ROC曲线分析

放。Park 等^[19]研究表明, NFL 浓度随着疾病进展而升高, A β 1-42 浓度降低, NFL/A β 1-42 在早期诊断 AD 方面具有更高准确率。

FGF-2 作为碱性成纤维细胞生长因子, 可刺激周围内皮细胞产生蛋白酶, 对局部的细胞外基质予以降解, 进而促使新血管得以形成。FGF-2 水平的降低, 可能预示着晚期 AD 患者的血脑屏障异常改变^[20]。另外, 在海马区域中, 星形胶质细胞内 FGF-2 的表达会因年龄的增长而下降, 受损神经元所释放的 FGF-2 能够增进小星形胶质细胞的迁移和吞噬功能^[21]。Nakamura 等^[22]指出, A β 在大脑一侧积累会导致星形胶质细胞中 FGF-2 的释放减少。

综上所述, P-tau-181、A β 1-42 和 FGF-2 在 AD 发病机制和诊断方面有一定作用, 并为 AD 治疗策略提供参考。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] CHAI Y L, LEE J H, CHONG J R, et al. Inflammatory panel cytokines are elevated in the neocortex of late-stage Alzheimer's disease but not Lewy body dementias[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 111.
- [2] THIJSSEN E H, LA JOIE R, STROM A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: A retrospective diagnostic performance study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(9): 739-752.
- [3] SHARMA A, ANGNES L, SATTARAHMADY N, et al. Electrochemical immunosensors developed for amyloid-beta and tau proteins, leading biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *Biosensors*, 2023, 13(7):742.
- [4] TENNAKOON A, KATHARESAN V, MUSGRAVE I F, et al. Normal aging, motor neurone disease, and Alzheimer's disease are characterized by cortical changes in inflammatory cytokines[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(2): 653-669.
- [5] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [6] PALMQVIST S, STOMRUD E, CULLEN N, et al. An accurate fully automated panel of plasma biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1204-1215.
- [7] WANG J, ZHOU F, XIONG C E, et al. Serum sirtuin1: A potential blood biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Aging*, 2023, 15(18): 9464-9478.
- [8] DIAZ-GALVAN P, PRZYBELSKI S A, ALGECIRAS-SCHIMMICH A, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease in the continuum of dementia with Lewy bodies[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(4): 2485-2496.
- [9] DE MEYER S, BLUJDEA E R, SCHAEVERBEKE J, et al. Longitudinal associations of serum biomarkers with early cognitive, amyloid and grey matter changes[J]. *Brain*, 2024, 147(3): 936-948.
- [10] FRANK B, ALLY M, BREKKE B, et al. Plasma p-tau181 shows stronger network association to Alzheimer's disease dementia than neurofilament light and total tau[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(8): 1523-1536.
- [11] LEHMANN S, SCHRAEN-MASCHKE S, VIDAL J S, et al. Plasma phosphorylated tau 181 predicts amyloid status and conversion to dementia stage dependent on renal function[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(6): 411-419.
- [12] DE MEYER S, VANBRABANT J, SCHAEVERBEKE J M, et al. Phospho-specific plasma p-tau181 assay detects clinical as well as asymptomatic Alzheimer's disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9(5): 734-746.
- [13] CAI H M, PANG Y N, FU X F, et al. Plasma biomarkers predict Alzheimer's disease before clinical onset in Chinese cohorts[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6747.
- [14] BRICKMAN A M, MANLY J J, HONIG L S, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(8): 1353-1364.
- [15] PELKMANS W, SHEKARI M, BRUGULAT-SERRAT A, et al. Astrocyte biomarkers GFAP and YKL-40 mediate early Alzheimer's disease progression[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 483-493.
- [16] WANG J, ZHENG B, YANG S, et al. The protective effects of Agomelatine against A β 1-42 oligomers-induced cellular senescence mediated by SIRT6 and Agomelatine's potential in AD treatment[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(6): 1734-1743.
- [17] LI S Y, WU L S, MA M G, et al. MicroRNA-668-3p regulates oxidative stress and cell damage induced by A β 1-42 by targeting the OXR1/p53-p21 axis[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(17): 928.
- [18] MA X W, ZHANG Y Z, GOU D Y, et al. Metabolic reprogramming of microglia enhances proinflammatory cytokine release through EphA2/p38 MAPK pathway in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(2): 771-785.
- [19] PARK J E, GUNASEKARAN T I, CHO Y H, et al. Diagnostic blood biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 169.
- [20] WEBER G E, KHRESTIAN M, TUASON E D, et al. Peripheral sTREM2-related inflammatory activity alterations in early-stage Alzheimer's disease[J]. *J Immunol*, 2022, 208(10): 2283-2299.
- [21] JUNG M, JUNG J S, PFEIFER J, et al. Neuronal stem cells from late-onset Alzheimer patients show altered regulation of sirtuin 1 depending on apolipoprotein E indicating disturbed stem cell plasticity[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(3): 1562-1579.
- [22] NAKAMURA T, HASHITA T, CHEN Y X, et al. A β 42 treatment of the brain side reduced the level of flotillin from endothelial cells on the blood side via FGF-2 signaling in a blood-brain barrier model[J]. *Mol Brain*, 2023, 16(1): 15.

收稿日期:2024-08-15

(本文编辑:孙海儿)