

• 诊治分析 •

血清神经丝轻链蛋白对阿尔茨海默症患者
早期诊断和疗效评估的价值

颜蓉, 金明敏

【关键词】 阿尔茨海默症; 认知障碍; 神经丝蛋白轻链; 疗效评估

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.02.021

【中图分类号】 R742 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)02-0189-03

近年来, 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 等神经退行性病变发病率呈现进行性增长趋势, 由此引发的公共卫生问题与社会经济损失凸显。AD 患者表现出持续恶化的认知下降及行为异常表现, 临床将其分为主观认知减退、轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和痴呆 3 个阶段, 且患者具有显著的个体化差异, 病程可迁延数十年之久^[1]。因此, 在疾病症状、影像学表现、分子生物学异常等多方面寻找相关指标, 具有积极的意义。神经丝轻链蛋白 (neurofilament light protein, NfL) 为神经丝蛋白组成成分之一, 对神经轴突起到结构支撑与协助信号传导的多重作用^[2]。该因子对神经轴突损伤十分敏感, 故其在中枢以及外周的水平变化对 AD 辅助诊断和疗效评估具有一定的潜力^[3]。因此, 本研究评估外周血 NfL 水平对 MCI 及具有轻度认知障碍的 AD 患者的辅助诊断效能, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 6 月至 2024 年 6 月于绍兴市第七人民医院神经内科就诊的 AD 源性 MCI 患者 78 例作为病例组, 其中男 24 例, 女 54 例; 年龄 44 ~ 78 岁, 中位年龄 66.0 (62.8, 72.0) 岁。进一步按照是否符合 AD 诊断标准, 分为 MCI 亚组 43 例及轻度认知障碍 AD 亚组 35 例。纳入标准: (1) 符合《美国精神类疾病诊断手册 (第 5 版)》(DSM-V) 和 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (五) 中 AD 与

MCI 的相关诊断^[4]; (2) 确诊的 AD 患者均存在 MCI, 15 分 ≤ 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分 < 25 分^[5]; (3) 研究前未经过药物治疗。排除标准: (1) 具有其他引发认知障碍的疾病或因素 (如血管性病变、脑外伤、脑炎或帕金森等); (2) 既往存在精神活性物质滥用史; (3) 存在智力、精神发育迟滞史; (4) 合并其他重要系统疾病, 无法配合完成本次研究的患者; (5) 研究资料不全的患者。另选取同期健康体检人员 65 例作为对照组, 男 18 例, 女 47 例; 年龄 67.0 (63.0, 72.0) 岁。本研究经绍兴市第七人民医院伦理委员会批准, 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 病例组药物治疗 病例组采用口服盐酸多奈哌齐片 (浙江华海药业股份有限公司, 国药准字: H20183417) 进行治疗, 1 次/d。首剂量为 5 mg, 4 周后增至 10 mg, 单日剂量不超过 10 mg。如患者服药后出现严重失眠, 可改为晨服, 1 次/d, 共治疗 12 周。

1.2.2 血清 NfL 水平检测 采集治疗前, 治疗后 4、8 及 12 周病例组外周血, 采用 ELISA 测定血清 NfL 水平。试剂选用 Human Neurofilament Light Chain (NfL) ELISA Kit (Xkbio, Xk-sjh725, 48/96T), 严格按照操作步骤进行实验, 检测中注意设置复孔以减小检测误差, 保持恒温作业且确保试验用具清洁。对照组仅在体检时采集外周血, 操作步骤同病例组。

1.2.3 量表评估 采用 MoCA 与 Barthel 指数进行评估。MoCA 针对注意、执行、语言、思维、视觉等 7 方面认知进行评估, 总分 30 分, ≤ 24 分 (文盲 ≤ 13 分, 受教育年限低于 7 年者 ≤ 19 分) 提示存在认知障

基金项目: 绍兴市卫生健康科技计划项目 (2022KY055)

作者单位: 312000 浙江省绍兴, 绍兴市第七人民医院

通信作者: 颜蓉, Email: 18857544780@163.com

碍^[6]。MoCA 对早期 AD 评估的敏感性和特异性较为突出^[7],本研究以 MoCA 评分界定 AD 患者中存在 MCI 的患者以及具有认知损害但不满足 AD 诊断标准的 MCI 患者。日常生活能力 (ADL) 采用 Barthel 指数进行评估,评估内容涵盖平地行走、进食、穿衣、洗澡、如厕等 10 项内容。评分 100 分为日常生活能力良好,评分 > 60 分提示轻度功能障碍,41 ~ 60 分为中度功能障碍,≤40 分为重度功能障碍^[8]。

1.3 统计方法 采用 SPSS 23.0、MedCalc 软件行统计分析。计量资料以均数±标准差或中位数(四分位间距)表示,采用方差分析或 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 NfL 水平对 MCI 以及轻度认知障碍 AD 的评估价值。相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 3 组性别、年龄、受教育程度、痴呆家族史、体质量指数及慢性病差异均无统计学

意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前组间认知水平、日常生活能力及血清 NfL 水平比较 各组 MoCA 量表评分、Barthel 指数以及血清 NfL 水平差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。病例组 MoCA 量表评分、Barthel 指数均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 NfL 水平对早期 AD 的预估价值分析 血清 NfL 水平诊断 MCI 的曲线下面积 (AUC) 为 0.992,诊断临界值为 70.01 ng/L,约登指数为 0.946,灵敏度与特异度分别为 97.67%和 96.92%。血清 NfL 水平诊断轻度认知障碍 AD 的 AUC 为 0.876,诊断临界值为 67.81 ng/L,约登指数为 0.618,灵敏度与特异度分别为 77.14%和 84.62%。

2.4 病例组不同治疗时限认知水平、日常生活能力及血清 NfL 水平比较 病例组治疗后 MoCA、Barthel 指数评分较治疗前均升高 ($P < 0.05$),NfL 水平降低 ($P < 0.05$),见表 3。

2.5 病例组不同治疗时限血清 NfL 水平与认知、日常生活能力的相关性分析 病例组不同治疗时限血清 NfL 水平与认知水平、日常生活能力均呈显著负相关(均 $P < 0.05$),见表 4。

表 1 基线资料比较

分组	性别		年龄 (岁)	受教育程度			痴呆家族史		体质量指数 (kg/m ²)	慢性病	
	男	女		初中及以下	高中/中专	大专及以上	是	否		是	否
MCI 亚组 (n=43)	10	33	66.0(63.0, 71.0)	23	16	4	13	30	23.20(21.56, 25.85)	16	27
轻度认知障碍 AD 亚组 (n=35)	14	21	68.0(62.0, 73.0)	15	16	4	11	24	23.00(20.99, 24.65)	14	21
对照组 (n=65)	18	47	67.0(63.0, 72.0)	26	25	14	12	53	23.16(20.92, 24.95)	27	38
Z(H) 值	2.77		(1.08)	3.03			2.87		(0.65)	0.20	
P 值	> 0.05		> 0.05	> 0.05			> 0.05		> 0.05	> 0.05	

注:慢性病包含高血压、高血脂和高血糖,发生其中任意一项种即为是

表 2 治疗前各组认知水平、日常生活能力以及血清 NfL 水平比较

分组	MoCA(分)	Barthel 指数(分)	NfL(ng/L)
MCI 亚组 (n=43)	22.00(20.00, 24.00)	84.00(80.00, 87.00)	75.41±3.39
轻度认知障碍 AD 亚组 (n=35)	20.00(18.00, 23.00)	81.00(78.00, 84.00)	69.68±3.29
对照组 (n=65)	27.00(25.00, 28.00)	89.00(83.50, 93.00)	63.95±3.58
H(F) 值	88.41	36.02	(143.79)
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 病例组不同治疗时限认知水平、日常生活能力及血清 NfL 水平比较

治疗时限	MoCA(分)	Barthel 指数(分)	NfL(ng/L)
治疗前	21.00(19.00, 23.00)	82.50(79.00, 85.25)	72.84±4.39
治疗 4 周	22.00(20.00, 24.00)	83.50(80.00, 86.00)	71.56±4.23
治疗 8 周	23.00(21.00, 25.00)	85.00(82.00, 87.00)	70.47±4.11
治疗 12 周	24.50(23.00, 26.00)	85.50(83.00, 88.00)	69.35±3.98
H(F) 值	71.27	20.42	(9.92)
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 4 病例组不同治疗时限血清 NfL 水平与认知水平、日常生活能力的相关性分析

治疗时限	MoCA		Barthel 指数	
	r 值	P 值	r 值	P 值
治疗前	-0.765	< 0.05	-0.685	< 0.05
治疗 4 周	-0.628	< 0.05	-0.661	< 0.05
治疗 8 周	-0.623	< 0.05	-0.703	< 0.05
治疗 12 周	-0.583	< 0.05	-0.680	< 0.05

3 讨论

AD 是一种迁延性、进行性加重的神经退行性病理改变, 现有治疗手段均不能有效阻止或逆转该病理过程。因此, 在患者存在轻度认知障碍的阶段, 不论患者是否符合 AD 的诊断标准, 均为诊断与治疗的窗口^[9]。目前生物标志物正在逐步替代症状表现, 成为更具量化评估价值的标志物^[10]。与以往影像学及中枢神经系统分子生物学标志物水平检测等方式相比, 外周分子生物学指标具有微创、可重复、便于采样等多个优点。

NfL 主要存在于神经轴突, 对轴突结构稳定与传导功能的实现均具有重要意义。神经轴突受损后的 NfL 释放, 使中枢与外周 NfL 水平增高, 在一定程度上可反应神经损伤程度^[11]。本研究结果显示, MCI 患者和轻度认知障碍 AD 患者认知水平、日常生活能力显著低于对照组, 而血清 NfL 水平则显著升高。这由于 NfL 对神经轴索损伤具有高度特异性, 中枢神经慢性脱髓鞘病变导致轴突内 NfL 周转失衡, 从而引发外周 NfL 水平升高^[12]。进一步的 ROC 曲线分析结果显示, 血清 NfL 水平对 MCI 具有良好的预评估价值, AUC 高达 0.992, 灵敏度和特异度分别达到 97.67% 和 96.92%。因此, 若患者血清 NfL 水平 > 70.01 ng/L, 应重点考虑 MCI 发生风险。另外, 血清 NfL 水平对轻度认知障碍的 AD 也具有较好的预评估能力, AUC 为 0.876, 当患者血清 NfL 水平 > 67.81 ng/L 时, 其发生轻度认知障碍 AD 的风险大幅度提升。

基于外周 NfL 水平与 AD 疾病进展的量化相关趋势^[13], 本研究进一步评估了病例组不同治疗时限血清 NfL 水平与认知和日常生活能力的相关性。结果显示, 药物对患者认知功能的改善作用自治疗后 8 周开始显现, 至研究期结束均保持 8 周的治疗效果水平; 患者的日常活动能力同样自治疗后 8 周开始有所改善; 而患者血清 NfL 水平于后 8 周起有了渐

进性的下降趋势。在不同治疗时限, 病例组患者血清 NfL 水平与其认知水平、Barthel 指数均存在显著的负相关关系(均 $P < 0.05$)。以上结果表明药物对认知功能的改善具有持续性和稳定性, 同时还能改善患者的日常生活能力、延缓神经元的损伤或退化, 进一步支持 NfL 作为疾病进展生物标志物的有效性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 王梦洁, 许莎莎, 姜东朗, 等. 上海社区临床前期阿尔茨海默病人血清β-淀粉样蛋白沉积的影像学特征[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(1): 20-24.
- [2] 肖一, 张灵语, 欧汝威, 等. 神经丝蛋白轻链与帕金森综合征相关研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(8): 843-847.
- [3] YUAN A, RAO M V, VEERANNA, et al. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(4): a018309.
- [4] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 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(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [5] 刘月, 刘琦, 董惠, 等. 基于蒙特利尔认知评定量表双阈值定义的卒中后认知“恢复者”神经心理学变化研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(27): 3417-3422.
- [6] 裴芳, 孟涛, 王思思, 等. 简易精神状态量表与蒙特利尔认知评估量表对腔隙性脑梗死患者认知障碍筛查效能的比较[J]. 中国基层医药, 2022, 29(1): 45-50.
- [7] 钱玥, 王梦洁, 李骏鹏, 等. β-淀粉样蛋白鉴别轻度认知障碍患者和正常人认知的改变[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(2): 65-69.
- [8] 王宏琴, 徐靖, 龚腊梅, 等. Barthel 指数量表在小儿生活自理能力评估应用中年龄截断值的研究[J]. 中华现代护理杂志, 2022, 28(36): 5094-5097.
- [9] 陈燕茹, 鲁红霞, 王鑫钰, 等. MCI 向 AD 转化的预测因素及风险预测模型的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(6): 629-635.
- [10] 胡浩, 谭兰, 郁金泰. ATN 研究框架下认知正常人群中阿尔茨海默病疾病谱的分布及风险因素分析[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(1): 29.
- [11] 车宁宁, 蒋秋焕, 陈帅, 等. 血浆神经丝蛋白轻链在 PD、多系统萎缩-帕金森亚型诊断和鉴别诊断中的作用研究[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(7): 700-705.
- [12] KALARIA R N, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 915-925.
- [13] PREISCHE O, SCHULTZ S A, APEL A, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 2019, 25(2): 277-283.

收稿日期: 2024-11-05

(本文编辑: 吴迪汉)