Modern Practical Medicine, October 2025, Vol. 37, No. 10

·临床研究·

tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 在阿尔茨海默病患者中的表达及意义

张虹，黎敏，卢妮娜，夏金星

【摘要】目的　探讨 tau 蛋白（tau）、β-淀粉样蛋白 42（Aβ42）和阿尔茨海默病相关神经丝蛋白（AD7c-NTP）在阿尔茨海默病（AD）患者中的表达及意义。方法　选取 2024 年 4 月至 2025 年 2 月台州市第一人民医院收治的 239 例 AD 患者作为研究对象（AD 组），依据简易精神状态检查量表（MMSE）评分将其分为轻度 AD 亚组（94 例）和中重度 AD 亚组（145 例）。另选 90 例同期在院体检的健康个体设为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 水平。比较 AD 组与对照组，轻度 AD 亚组与中重度 AD 亚组间 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 水平，分析 tau、Aβ42 及 AD7c-NTP 的相关性，并采用受试者工作特征（ROC）曲线分析这些指标在 AD 诊断中的价值。结果　AD 组 tau 和 AD7c-NTP 表达水平高于对照组，Aβ42 表达水平低于对照组（均 $P < 0.05$）。中重度 AD 亚组 tau 和 AD7c-NTP 表达水平显著高于轻度 AD 亚组，Aβ42 表达水平显著低于轻度 AD 亚组（均 $P < 0.05$）。Aβ42 与 tau、AD7c-NTP 均呈负相关（r=–0.546、–0.470，均 $P < 0.05$），tau 与 AD7c-NTP 呈正相关性（r=0.618，$P < 0.05$）。tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 预测 AD 的受试者工作特征曲线的曲线下面积分别为 0.829、0.846 和 0.807。结论　AD 患者的 tau 和 AD7c-NTP 表达水平升高，而 Aβ42 的表达水平降低。tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 对 AD 具有一定的辅助诊断价值。

【关键词】阿尔茨海默病；tau 蛋白；β淀粉样蛋白 42；阿尔茨海默病相关神经丝蛋白
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.007
【中图分类号】R749.1+6　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2025)10-1018-04

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是一种中枢神经系统退行性病变，其典型病理表现包括β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）沉积形成的斑块以及 tau 蛋白异常聚集所致的神经纤维缠结[1-4]。AD 是导致痴呆症的主要原因，越来越多的痴呆症患者给老龄化社会带来了很大的经济和社会负担[5-6]。目前，常用脑脊液和正电子发射断层扫描（PET）评估 AD 的病理生理特征[7]；但是受到高成本和侵入性操作的限制。本研究旨在探讨 tau 蛋白（tau）、Aβ42 和阿尔茨海默病相关神经丝蛋白（AD7c-NTP）在 AD 患者中的表达以及意义，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2024 年 4 月至 2025 年 2 月台州市第一人民医院收治的 239 例 AD 患者作为研究对象，设为 AD 组。纳入标准：（1）符合 AD 诊断标准[8]，且经颅脑 CT 及磁共振等医学影像学方法等确诊；（2）临床病理资料完整。排除标准：（1）脑卒中、颅脑肿瘤等其他颅脑疾病；（2）严重心肺血管疾病；（3）合并严重神经精神疾病。采用简易智能状态量表（MMSE）将 AD 患者分为 2 个亚组：轻度 AD 亚组（MMSE 评分 21 ～ 26 分）94 例，中重度 AD 亚组（MMSE 评分≤20 分）145 例。另选 90 例同期来院健康体检者设为对照组。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（2024-KY025-01），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　采集研究对象清晨空腹状态下的静脉血 5 ml（检测 tau 和 Aβ42）和晨尿 10 ml（检测 AD7c-NTP），以 3 000 r/min（半径 10 cm）离心 10 min，取上清液 2 ml 置于无菌试管内，于–80 ℃的冰箱保存。tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 浓度检测采用酶联免疫吸附试验法。

1.3　统计方法　采用 SPSS 22.0 软件完成数据的统计分析。计数资料以频数表示，组间比较采用 χ^2 检

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2021KY1210）
作者单位：318020 浙江省台州，台州市第一人民医院
通信作者：夏金星，Email：474017074@qq.com

验；计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用 t 检验。变量间的关联性分析使用 Pearson 相关系数；采用受试者工作特征（ROC）曲线评估 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 的诊断价值。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　AD 组和对照组临床资料比较　AD 组 MMSE 评分明显低于对照组（$P < 0.05$）；两组年龄，性别，受教育年限，吸烟、高血压、高血脂、糖尿病占比差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），见表 1。

2.2　AD 组和对照组 tau、Aβ42、AD7c-NTP 水平比较　AD 组 tau 及 AD7c-NTP 水平显著高于对照组，而 Aβ42 水平低于对照组（均 $P < 0.05$），见表 2。

表 1　AD 组和对照组临床资料比较

项目		AD 组（n=239）	对照组（n=90）	χ^2（t）值	P 值
性别（例）	男	129	47	0.08	＞0.05
	女	110	43		
年龄（岁）		71.5±5.2	71.3±4.2	（0.24）	＞0.05
吸烟（例）	有	81	35	0.72	＞0.05
	无	158	55		
高血压（例）	有	146	51	0.53	＞0.05
	无	93	39		
高血脂（例）	有	140	46	1.48	＞0.05
	无	99	44		
糖尿病（例）	有	118	41	0.38	＞0.05
	无	121	49		
受教育年限（年）		9.48±2.21	9.92±2.32	（1.59）	＞0.05
MMSE 评分（分）		15.71±2.19	28.18±2.25	（45.72）	＜0.05

注：AD 为阿尔茨海默病，MMSE 评分为简易智能状态量表评分

表 2　AD 组和对照组 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 表达水平比较

组别	例数	tau（ng/L）	Aβ42（ng/L）	AD7c-NTP（μg/L）
AD 组	239	25.77±5.28	35.97±5.91	2.41±0.70
对照组	90	19.73±2.83	45.16±6.79	1.73±0.44
t 值		10.32	12.05	8.53
P 值		＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：AD 为阿尔茨海默病，tau 为 tau 蛋白，Aβ42 为β-淀粉样蛋白 42，AD7c-NTP 为阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

表 3　轻度 AD 亚组和中重度 AD 亚组患者 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 表达水平比较

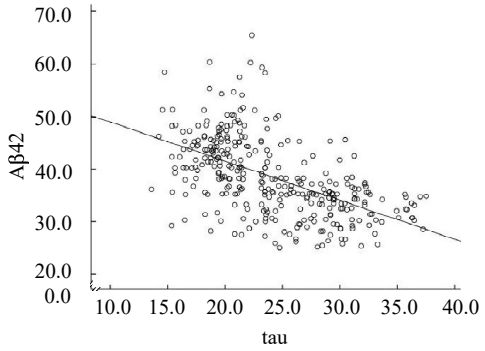
组别	例数	tau（ng/L）	Aβ42（ng/L）	AD7c-NTP（μg/L）
轻度 AD 亚组	94	20.49±2.30	40.03±5.91	1.89±0.33
中重度 AD 亚组	145	29.20±3.55	33.34±4.18	2.74±0.67
t 值		21.06	10.25	11.43
P 值		＜0.05	＜0.05	＜0.05

注：AD 为阿尔茨海默病，tau 为 tau 蛋白，Aβ42 为β-淀粉样蛋白 42，AD7c-NTP 为阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

2.3　轻度 AD 亚组和中重度 AD 亚组 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 水平比较　中重度 AD 亚组 tau 和 AD7c-NTP 水平显著高于轻度 AD 亚组，而 Aβ42 水平则明显低于轻度 AD 亚组（均 $P < 0.05$），见表 3。

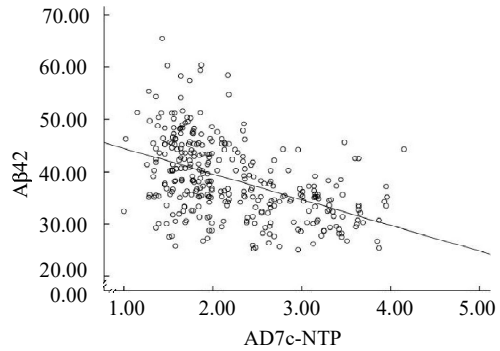
2.4　相关性分析　Aβ42 与 tau、AD7c-NTP 均呈负相关（r=–0.546、–0.470，均 $P < 0.05$），tau 与 AD7c-NTP 呈正相关性（r=0.618，$P < 0.05$），见图 1 ～ 3。

2.5　tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 对 AD 的辅助诊断价值　tau、Aβ42 及 AD7c-NTP 在 AD 诊断中的 ROC 曲线下面积分别为 0.829、0.846 和 0.807，见图 4。



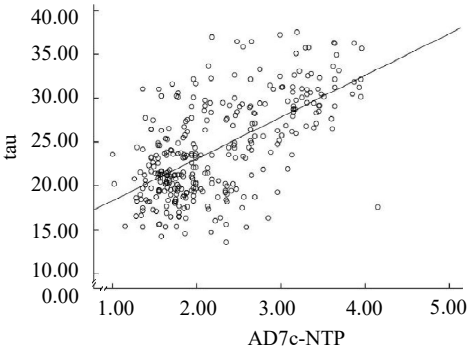
注：tau 为 tau 蛋白，Aβ42 为β-淀粉样蛋白 42

图 1　tau 和 Aβ42 的相关性



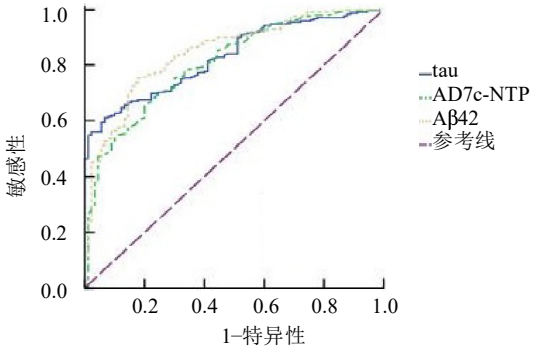
注：Aβ42 为β-淀粉样蛋白 42，AD7c-NTP 为阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

图 2　Aβ42 和 AD7c-NTP 的相关性



注：tau 为 tau 蛋白，AD7c-NTP 为阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

图 3　tau 和 AD7c-NTP 的相关性



注：AD 为阿尔茨海默病，tau 为 tau 蛋白，Aβ42 为β-淀粉样蛋白 42，AD7c-NTP 为阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

图 4 tau、Aβ42 和 AD7c-NTP 对 AD 诊断的受试者工作特征（ROC）曲线

3 讨论

目前，全球有 5 500 多万 AD 患者，预计到 2050 年将增加到 1.5 亿[9]。AD 的临床过程是从没有症状到出现轻度认知障碍，再发展到中度或者重度，这是一个漫长且渐进的过程[10]。

tau 蛋白是由 17 号染色体上的微管相关蛋白基因编码生成的，通过中枢神经系统外显子 2、3 和 10 的选择性剪接形成。tau 蛋白和微管相结合，对微管的组装、轴突的生长和完整性起调控作用[11]。此外，tau 蛋白会被翻译后修饰，特别在蛋白质结构的多个位点发生磷酸化时，被分解成小的、可溶解的低聚物片段，随着疾病的进展，这些低聚物片段继续聚集，形成更大的且不可溶解的成对螺旋丝状物，最终形成神经原纤维缠结，导致神经变性[12-13]。tau 蛋白形成的神经原纤维缠结和营养不良的神经突是 AD 的一个重要标志。tau 蛋白正电子发射断层扫描（tau-PET）与这个标志密切相关，已成为研究、临床试验和临床实践的重要关注点。而且，tau-PET 还可以检测出不同的 AD 亚型[14]。Zhang 等[15]研究发现，乳酸会诱导 tau 蛋白发生乳酸化，增加 Tau 蛋白的磷酸化和裂解，同时降低其泛素化。Tau 蛋白的酰化和代谢失调有关，可作为一种新的诊断和治疗靶点。不同的磷酸化 tau 蛋白（P-tau181、P-tau217 和 P-tau231）和淀粉样蛋白 PET 的情况高度一致。磷酸化 tau 蛋白亚型能够反映脑淀粉样变性以及脑淀粉样变性导致认知障碍所造成的神经损伤[16-17]。

Aβ是一种跨膜糖蛋白，它由淀粉样蛋白前体序列断裂而成，最常见的是 Aβ40 和 Aβ42。Aβ42 能在脑组织中聚集沉淀，从而引发一系列病理性变化，比如病理性神经原纤维缠结、氧化应激反应、小胶质细胞被激活、突触功能障碍和神经元受损等，最终导致脑组织不可逆转损伤[18-19]。有研究表明，Aβ低聚物会触发可溶性磷酸化 tau 的神经元分泌，而这又会驱动神经原纤维 tau 缠结病理的聚集和跨突触传播[20]。虽然淀粉样蛋白 PET 能量化淀粉样斑块的终生积累，但血浆 Aβ42 的浓度代表了收集时 Aβ肽的总体产生和清除情况[21]。血浆 Aβ42/Aβ40 比率和脑淀粉样蛋白 PET 负荷有关，被认为是脑病理的可靠生物标志物，可能也是未来 AD 转化的可靠预测因子[22]。Aβ42/Aβ40 以及淀粉样蛋白 PET 的变化，能在估计症状发作前 15 ～ 19 年被检测到[23]。BACE1 是淀粉样蛋白降解酶，它的活性增强能降低容易聚集的 Aβ42；因此，可通过激活 BACE1 来加速 Aβ42 降解，减少其积累[24]。

AD7c-NTP 是一种由神经元合成的跨膜磷酸化蛋白，分子量约为 41 kD，主要定位于神经元的轴突区域。该蛋白在 AD 患者大脑的神经原纤维缠结中广泛存在。研究表明，AD7c-NTP 不仅会降低神经元的存活能力，还能诱导神经退行性出芽及突触丢失，最终引发细胞死亡[25]。AD7c-NTP 免疫反应性和 tau 免疫反应性神经原纤维缠结以及营养不良的神经突结构共定位，且其表达异常往往早于神经原纤维缠结的形成。多项研究证实，在 AD 的早期阶段，AD7c-NTP 可在大脑皮层神经元、脑组织提取物、脑脊液以及尿液中被检测到。值得注意的是，尿液和脑脊液中 AD7c-NTP 在 AD 诊断中的敏感性和特异性水平相当，显示出其作为生物标志物的潜在价值。早期 AD 和轻度认知障碍患者中就存在尿 AD7c-NTP 含量升高，所以 AD7c-NTP 被认为是 AD 早期诊断的生物标志物[26]。AD7c-NTP 通过肾脏排泄，所以在使用尿 AD7c-NTP 水平进行诊断时，要考虑肝肾指标的影响[27]。

综上所述，AD 患者 tau、AD7c-NTP 表达水平明显升高，而 Aβ42 表达水平显著降低。tau、Aβ42、AD7c-NTP 可作为 AD 的辅助诊断指标。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张虹：实验操作、论文撰写；卢妮娜，夏金星：数据整理、统计学分析；黎敏：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] NIIMI Y, JANELIDZE S, SATO K, et al. Combining plasma Aβ and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 115.

[2] TRISTÃO-PEREIRA C, LANGELLA S, SANCHEZ J S, et al. Tau-PET pathology in the subregions of the amygdala and its associations with cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 64.

[3] TAGAI K, TATEBE H, MATSUURA S, et al. A novel plasma p-tau181 assay as a specific biomarker of tau pathology in Alzheimer's disease[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 44.

[4] 蒋亚萍,喻长法,黎敏,等. 阿尔茨海默病患者 P-tau-181、Aβ1-42 和 FGF-2 的表达及临床意义[J].现代实用医学,2024,36(12): 1618-1620.

[5] SATO K, NIIMI Y, IHARA R, et al. Blood-based biomarker prescreening with different testing combinations and cutoffs: A simulation study examining efficacy and cost-effectiveness in Alzheimer's disease prevention studies[J]. Alzheimers Dement, 2025, 11(1): e70065.

[6] GUO Y, SHEN X N, WANG H F, et al. The dynamics of plasma biomarkers across the Alzheimer's continuum[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 31.

[7] MANJAVONG M, KANG J M, DIAZ A, et al. Performance of plasma biomarkers combined with structural MRI to identify candidate participants for Alzheimer's disease-modifying therapy[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2024, 11(5): 1198-1205.

[8] 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.

[9] PARK M K, AHN J, KIM Y J, et al. Predicting longitudinal cognitive decline and Alzheimer's conversion in mild cognitive impairment patients based on plasma biomarkers[J]. Cells, 2024, 13(13): 1085.

[10] BUCHHOLZ E, MACHULE M L, BUTHUT M, et al. Overlapping presence of β-amyloid, tau, p-tau, and α-synuclein in skin nerve fibers in Alzheimer's disease[J]. J Neurol, 2025, 272(3): 247.

[11] TIRA R, VIOLA G, BARRACCHIA C G, et al. Espresso coffee mitigates the aggregation and condensation of Alzheimer's associated tau protein[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(30): 11429-11441.

[12] ARASTOO M, PENNY L K, LOFTHOUSE R, et al. High-affinity antibodies specific to the core region of the tau protein exhibit diagnostic and therapeutic potential for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 209.

[13] HOGLUND Z, RUIZ-URIBE N, DEL SASTRE E, et al. Brain vasculature accumulates tau and is spatially related to tau tangle pathology in Alzheimer's disease[J]. bioRxiv, 2024,147(1):101.

[14] BRUM W S, CULLEN N C, THERRIAULT J, et al. A blood-based biomarker workflow for optimal tau-PET referral in memory clinic settings[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2311.

[15] ZHANG X Y, LIU Y, REKOWSKI M J, et al. Lactylation of tau in human Alzheimer's disease brains[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(2): e14481.

[16] LI Y, SCHINDLER S E, BOLLINGER J G, et al. Validation of plasma amyloid-β 42/40 for detecting Alzheimer disease amyloid plaques[J]. Neurology, 2022, 98(7):e688-e699.

[17] BILGEL M, AN Y, WALKER K A, et al. Longitudinal changes in Alzheimer's-related plasma biomarkers and brain amyloid[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(10): 4335-4345.

[18] DONG Y, HOU T T, LI Y J, et al. Plasma amyloid-β, total tau, and neurofilament light chain across the Alzheimer's disease clinical spectrum: A population-based study[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 96 (2): 845-858.

[19] JANELIDZE S, PALMQVIST S, LEUZY A, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma Aβ42/Aβ40 and p-tau[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18 (2): 283-293.

[20] BIEL D, SUAREZ-CALVET M, DEWENTER A, et al. Female sex is linked to a stronger association between sTREM2 and CSF p-tau in Alzheimer's disease[J]. EMBO Mol Med, 2025, 17(2): 235-248.

[21] WISCH J K, GORDON B A, BOERWINKLE A H, et al. Predicting continuous amyloid PET values with CSF and plasma Aβ42/Aβ40[J]. Alzheimers Dement, 2023, 15(1): e12405.

[22] FIGDORE D J, WISTE H J, BORNHORST J A, et al. Performance of the Lumipulse plasma Aβ42/40 and pTau181 immunoassays in the detection of amyloid pathology[J]. Alzheimers Dement, 2024, 16(1): e12545.

[23] LI Y, YEN D, HENDRIX R D, et al. Timing of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease in estimated years from symptom onset[J]. Ann Neurol, 2024, 95(5): 951-965.

[24] ULKU I, LEUNG R, HERRE F, et al. Inhibition of BACE1 affected both its Aβ producing and degrading activities and increased Aβ42 and Aβ40 levels at high-level BACE1 expression[J]. J Biol Chem, 2024, 300(8): 107510.

[25] LIU Z G, LIU Y X, ZHAO X F, et al. Correlation between Aβ (1-42), Dnmt3a2, urinary AD7c-NTP and cognitive dysfunction in first-episode and recurrent MDD: A case-control study[J]. Indian J Psychiatry, 2022, 64(6): 560-566.

[26] SONG C, LI F, WANG L Y, et al. Incidental finding: Urine Alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) and serum vitamin D25[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 89(1): 219-222.

[27] JIN H, YANG Q, CHEN G D, et al. Effects of hepatorenal function on urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein: A laboratory-based cross-sectional study among the older Chinese population[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 100(3): 911-921.

收稿日期:2025-05-19

(本文编辑:孙海儿)