

论著·临床研究

血清中 A β 1-42 和 P-tau-181 对脑小血管病认知功能障碍临床诊断的应用价值研究余国琴¹, 李奇¹, 郭奇奇¹, 杨士震¹, 栾丽芹¹, 宋扬^{2 Δ}

(南通大学附属南京江北医院:1. 神经内科;2. 急诊科, 江苏南京 210000)

[摘要] 目的 探讨血清中 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)、磷酸化 tau-181(P-tau-181)对脑小血管病(CSVD)认知功能障碍诊断的应用价值。方法 选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月在该院住院的 CSVD 患者,分为认知功能障碍组及认知功能正常组,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 2 组患者血清中的 A β 1-42 和 P-tau-181 水平并进行比较,通过受试者工作特征曲线来分析上述指标对诊断 CSVD 认知功能障碍的灵敏度和特异度。结果 与认知功能正常组比较,认知功能障碍组患者 A β 1-42 和 P-tau-181 水平均升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),A β 1-42 对诊断 CSVD 认知功能障碍的灵敏度和特异度分别为 75.51%、73.47%,P-tau-181 对诊断 CSVD 认知功能障碍的灵敏度和特异度分别为 72.09%、65.45%。结论 血清 A β 1-42 及 P-tau-181 与 CSVD 认知功能障碍有关,对 CSVD 认知功能障碍的临床诊断具有一定预测价值。

[关键词] 脑小血管病; β 淀粉样蛋白 1-42; 磷酸化 tau-181; 认知功能障碍; 临床诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.013 中图法分类号:R743

文章编号:1009-5519(2023)09-1496-04

文献标识码:A

Application value of serum A β 1-42 and P-tau-181 in the clinical diagnosis of cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease

YU Guoqin¹, LI Qi¹, GUO Qiqi¹, YANG Shizhen¹, LUAN Liqin¹, SONG Yang^{2 Δ}

(1. Department of Neurology, Nanjing Jiangbei Hospital; 2. Department of Emergency, Nanjing Jiangbei Hospital, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the application value of serum amyloid β 1-42 (A β 1-42) and phosphorylated tau-181 (P-tau-181) in the clinical diagnosis of cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods** The patients with CSVD admitted to Nanjing Jiangbei Hospital from July 2019 to July 2020 were divided into the cognitive dysfunction group and normal cognitive function group. A β 1-42 and P-tau-181 level in the serum of CSVD patients were detected by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method, and compared between the two groups. The sensitivity and specificity of the above indicators for the diagnosis of CSVD cognitive dysfunction were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Compared with the normal cognitive function group, the levels of A β 1-42 and P-tau-181 of patients in the cognitive dysfunction group were significantly increased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of A β 1-42 for the diagnosis of CSVD cognitive dysfunction were 75.51%, 73.47%, respectively. The sensitivity and specificity of P-tau-181 for diagnosing cognitive impairment in CSVD were 72.09% and 65.45%, respectively. **Conclusion** Serum A β 1-42 and P-tau-181 are associated with cognitive dysfunction in CSVD, and have certain predictive value for the diagnose of cognitive dysfunction in CSVD.

[Key words] Cerebral small vascular disease; β -amyloid 1-42; Phosphorylated tau-181; Cognitive dysfunction; Clinical diagnosis

脑小血管病(CSVD)会影响脑血管系统,包括小动脉、毛细血管、小静脉等。组织病理学研究表明,受影响的血管管壁增厚、管腔变窄,从而使脑组织灌注减少^[1]。其患病率随着年龄的增长而增加,对 50、90 岁及以上的人群影响率分别约为 5%、100%。已知的原因和风险因素包括年龄、高血压、分支动脉粥样硬

化疾病、脑淀粉样血管病、辐射暴露、免疫介导的血管炎、某些感染和多种遗传疾病^[2]。CSVD 引起的卒中,约占卒中患者的 25%,其复发率是卒中的两倍多。而且,CSVD 已被证实可通过破坏大脑网络重构来影响缺血性卒中患者的功能恢复^[3-5]。CSVD 可引起小的皮质下梗死、腔隙性脑梗死、白质高信号、血管周围

间隙扩大、微出血和脑萎缩,被认为是认知功能障碍的主要原因之一,约占痴呆病例的 45%,CSVD 引起的认知能力下降主要表现为执行功能障碍、注意力和记忆下降、集合转移障碍、信息处理速度较慢、语言流畅性下降和回忆延迟。以行为区受累为主的 CSVD 患者,其症状主要表现为精神残疾、情绪障碍、抑郁和日常生活残疾^[6-9]。对 CSVD 发病机制的不完全了解限制了临床上的预防和治疗工作,因此寻找与疾病进展有关的预测因子是合理的治疗目标。血清 β -淀粉样蛋白(A β)和 tau 蛋白是与卒中和痴呆密切相关的生物标志物,可能与 CSVD 有关。A β 在 CSVD 的病理生理机制中起着关键作用,主要沉积于脑小血管,tau 蛋白的血清浓度与神经系统退行性改变有关^[10]。A β 和 tau 蛋白是否可以作为诊断 CSVD 患者认知功能障碍的生物学标志物还缺乏相关研究。所以,本研究通过检测与分析 CSVD 患者血清中 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)及磷酸化 tau-181(P-tau-181)的水平,从而来探讨血清中 A β 1-42、P-tau-181 对 CSVD 认知功能障碍临床诊断的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 7 月至 2020 年 7 月在本院住院的 CSVD 患者共 98 例。其中认知功能正常组 48 例,男 23 例,女 25 例,年龄 60~90 岁,平均(76.54±7.80)岁;认知功能障碍组 50 例,男 26 例,女 24 例,年龄 57~95 岁,平均(74.30±9.44)岁。纳入标准:(1)患者均符合《中国脑小血管病诊治专家共识 2021》诊断标准;(2)患者或家属均签署知情同意书。排除标准:(1)有脑出血病史患者;(2)大动脉粥样硬化型卒中患者;(3)合并其他可引起认知功能障碍的疾病如甲状腺功能减退、帕金森病、颅内肿瘤等患者;(4)患有非血管性痴呆如阿尔茨海默病等患者;(5)不能配合完成神经心理评估患者(如失语、听力障碍、视力障碍等)。本研究经过本院医学伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 A β 1-42、P-tau-181 检测 分别留取认知功能障碍组及认知功能正常组患者的静脉血,离心分离血清约 2 mL,放置于-80℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 A β 1-42 和 P-tau-181 水平,ELISA 试剂盒由武汉赛培生物科技有限公司提供,严格按照说明书进行实验操作。

1.2.2 神经心理学评估 由经过培训的研究人员采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对 2 组患者进行神经心理学评估。MoCA 是 NASREDDINE 等^[11]开发的一种检测轻度认知功能障碍的筛选工具。MoCA 的评估需要 10~15 min。分数越高表示认知越好;最高分 30 分,≥26 分为正常,受教育年限小于 12 年的患者需加 1 分以排除偏差。MoCA 评定了多个不同的认知领域:视觉空间与执行能力测试包括交替连线

测验、3 维立方体复制和时钟绘图测试,语言测试包括命名任务(狮子、骆驼、犀牛)和 2 个语法复杂句子的重复,记忆力测试包括短期记忆回忆及延迟回忆,注意力测试包括数字顺背与倒背、警觉性及连续减 7 测验,通过词语相似性任务来测试抽象思维能力,定向力则包括时间和地点的定向。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,2 组间比较采用 *t* 检验,数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用受试者工作特征曲线(ROC)来评估血清 A β 1-42、P-tau-181 对诊断 CSVD 认知功能障碍的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 A β 1-42、P-tau-181 水平比较 与认知功能正常组比较,认知功能障碍组患者血清 A β 1-42、P-tau-181 水平均升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组患者血清 A β 1-42、P-tau-181 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	A β 1-42	P-tau-181
认知功能正常组	48	77.45±71.72	24.28±25.76
认知功能障碍组	50	163.80±87.71	41.54±38.32
<i>t</i>	—	-5.344	-2.625
<i>P</i>	—	<0.001	0.010 7

注:—表示无此项。

2.2 血清中 A β 1-42、P-tau-181 对 CSVD 认知功能损害的预测价值 当 A β 1-42 的临界值为 110 pg/mL 时,ROC 曲线下面积为 0.807[95% 置信区间(95% CI) 0.715~0.899, *P* < 0.001],预测 CSVD 认知功能损害的灵敏度和特异度分别为 75.51%、73.47%。预测价值中等。见图 1。当 P-tau-181 的临界值为 30 pg/mL 时,ROC 曲线下面积为 0.708(95% CI 0.603~0.812, *P* < 0.001),预测 CSVD 认知功能损害的灵敏度和特异度分别为 72.09%、65.45%。预测价值中等。见图 2。

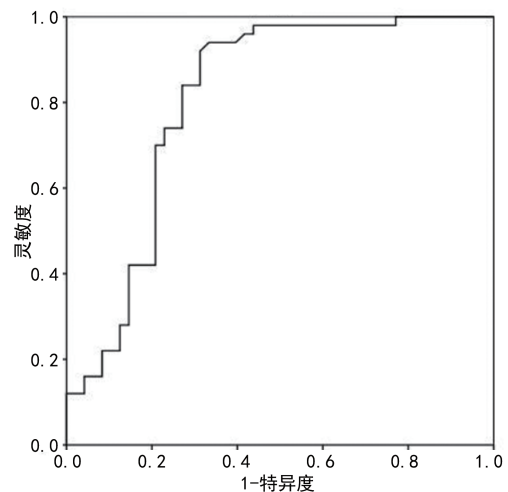


图 1 A β 1-42 预测 CSVD 患者认知功能损害的 ROC 曲线

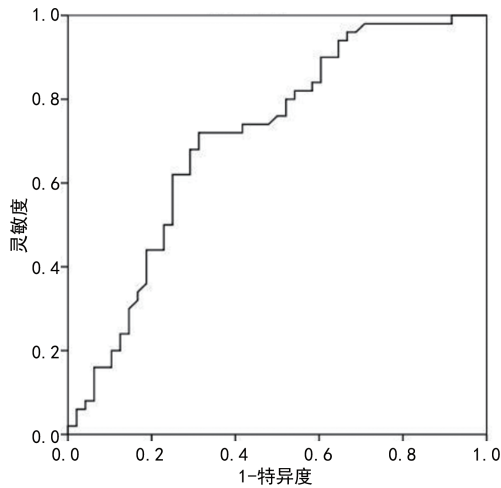


图 2 P-tau-181 预测 CSVD 患者认知功能损害的 ROC 曲线

3 讨 论

CSVD 主要累及大脑小血管,包括小动脉、毛细血管和小静脉,以及它们与血管周围结构的相互作用。CSVD 的病理过程包括高血压导致的小动脉硬化、阶段性动脉紊乱、微动脉瘤及 $A\beta$ 在小动脉血管壁中的沉积,动脉内膜增厚导致脑血流灌注减少,从而引起组织缺氧、血-脑屏障破坏、炎症、水肿、少突胶质细胞功能障碍及由此带来的一系列级联反应^[2]。因此,CSVD 是多种常见疾病和多样临床表现的潜在原因之一。脑卒中是全球第二大死亡原因和获得性残疾原因,高达 20% 的缺血性脑卒中和绝大多数出血性脑卒中可归因于 CSVD。CSVD 也是血管性认知障碍和痴呆的最常见病理机制^[12-13]。

CSVD 的磁共振特征性表现包括脑白质病变、脑微出血、扩张的血管周围间隙和全脑萎缩等^[14-15]。这些磁共振特征与疾病预后相关性已得到充分证实,不仅与痴呆风险增加相关联,而且与日常生活能力下降相关联^[16]。随着认知功能障碍的产生和逐渐加重,除了会降低患者本人的生活质量,也给患者家庭及社会带来了沉重的负担。因此,需要血浆生物学标志物来预测 CSVD 患者的认知功能障碍,从而做到提早预防、早诊断、早治疗。

生理状态下, $A\beta$ 在体内保持较低浓度,但在衰老、氧化应激、基因突变等病理状态下, $A\beta$ 的稳态遭到破坏,导致 $A\beta$ 聚集形成寡聚体和纤维, $A\beta$ 寡聚体是最具神经毒性的聚集体,可导致神经元死亡、认知损害等^[17]。 $A\beta$ 和 CSVD 是导致认知障碍最常见的 2 个因素。研究表明, $A\beta$ 和 CSVD 相互关联, $A\beta$ 和 CSVD 具有共同的危险因素,如高龄、高血压和糖尿病等^[18]。 $A\beta$ 和 CSVD 可以独立存在,也可以相互影响。例如,脑淀粉样血管病可能会导致血管反应性改变,最终加速 CSVD。反过来, CSVD 可能会通过血管周围淋巴引流减少淀粉样蛋白的清除,从而使外周血中的 $A\beta$ 增加^[18]。 $A\beta$ 是由不同长度的多肽组成,

最常见的 $A\beta$ 多肽长度分别为 40、42 个氨基酸, $A\beta_{1-40}$ 最丰富,占总 $A\beta$ 的 90%;然而, $A\beta_{1-42}$ 占主导地位,并且比 $A\beta_{1-40}$ 聚集得更快,具有更强的神经毒性,是构成人类神经炎性斑块的主要物质^[19]。有研究结果显示,阿尔茨海默病患者脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 水平降低,而 $A\beta_{1-40}$ 水平与正常对照组相比无差异^[20-21]。本研究发现,CSVD 认知功能障碍患者血清 $A\beta_{1-42}$ 水平显著升高,可能与患者体内 $A\beta_{1-42}$ 清除功能障碍及 $A\beta_{1-42}$ 降解减少有关。同时 ROC 曲线结果显示, $A\beta_{1-42}$ 对 CSVD 认知功能障碍患者有一定预测价值。

Tau 是众多微管相关蛋白的一种,主要存在于神经元中,少数存在于神经胶质细胞中,也可以在细胞核、线粒体、树突、突触和质膜中发现。其在生理条件下稳定微管,从而调节轴突稳定性、细胞形态、和物质的运输,这对神经元的功能和活力尤为重要^[22]。在病理条件下,tau 蛋白过度磷酸化,使其对微管的亲和力降低。可溶性过度磷酸化 tau 蛋白聚集成病理性聚集体,是阿尔茨海默病中神经原纤维缠结和额颞叶痴呆中细胞内包涵体的主要成分^[23-24]。研究指出,tau 蛋白病理性改变与认知的关联要比 $A\beta$ 更为紧密^[25]。本研究发现,血清 P-tau-181 水平在 CSVD 认知功能障碍患者中显著增加,其预测 CSVD 认知功能障碍的灵敏度和特异度分别为 72.09%、65.45%,具有中等程度预测价值。

综上所述,本研究通过对 CSVD 患者血清中 $A\beta_{1-42}$ 、P-tau-181 的检测并进行 ROC 曲线分析,血清 $A\beta_{1-42}$ 及 P-tau-181 与 CSVD 认知功能障碍有关,对 CSVD 认知功能障碍的临床诊断具有一定预测价值。但本研究的样本量有限,仍需要大样本的研究来进一步证实。

参考文献

- [1] LITAK J, MAZUREK M, KULESZA B. Cerebral small vessel disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9729.
- [2] CANNISTRARO R J, BADI M, EIDELMAN B H, et al. CNS small vessel disease: A clinical review [J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] KWON S M, CHOI K S, YI H J, et al. Impact of brain atrophy on 90-day functional outcome after moderate-volume basal ganglia hemorrhage [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4819.
- [4] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [5] NAM K W, KWON H M, LIM J S, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a

- cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184944.
- [6] ARVANITAKIS Z, CAPUANO A W, LEURGANS S E, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: A cross-sectional study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 934-943.
- [7] CANNISTRARO R J, BADI M. CNS small vessel disease: A clinical review [J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [8] XU X, CHAN Q L, HILAL S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(1): 7-11.
- [9] YANG Y, KIMURA-OHBA S, THOMPSON J, et al. Rodent models of vascular cognitive impairment[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(5): 407-414.
- [10] ROMERO J R, DEMISSIE S, BEISER A, et al. Relation of plasma β -amyloid, clusterin, and tau with cerebral microbleeds: Framingham heart study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(7): 1083-1091.
- [11] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BEDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [12] MARINI S, ANDERSON C D, ROSAND J. Genetics of cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 12-20.
- [13] MARKUS H S, SCHMIDT R. Genetics of vascular cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 765-772.
- [14] BROWN R, BENVENISTE H, BLACK S E, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462-1473.
- [15] JOKINEN H, KOIKKALAINEN J, LAAKSO H M, et al. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline [J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 170-178.
- [16] PASI M, SUGITA L, XIONG L, et al. Association of cerebral small vessel disease and cognitive decline after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): e182-e192.
- [17] HUANG Y R, LIU R T. The toxicity and polymorphism of beta-amyloid oligomers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4477.
- [18] JANG H, PARK J Y, JANG Y K, et al. Distinct amyloid distribution patterns in amyloid positive subcortical vascular cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16178.
- [19] YU H, WU J. Amyloid-beta: A double agent in Alzheimer's disease? [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111575.
- [20] SRIVASTAVA A K, PITTMAN J M, ZERWECK J, et al. Beta-amyloid aggregation and heterogeneous nucleation [J]. *Protein Sci*, 2019, 28(9): 1567-1581.
- [21] CHEN J A, FEARS S C, JASINSKA A J, et al. Neurodegenerative disease biomarkers $A\beta$ (1-40), $A\beta$ (1-42), tau, and p-tau (181) in the vervet monkey cerebrospinal fluid: Relation to normal aging, genetic influences, and cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(2): e00903.
- [22] BRUNELLO C A, MEREZHKO M, URONEN RL, et al. Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1721-1744.
- [23] WEGMANN S, EFTEKHARZADEH B, TEPER K, et al. Tau protein liquid-liquid phase separation can initiate tau aggregation [J]. *EMBO J*, 2018, 37(7): e98049.
- [24] SCHOLL M, LOCKHART S N, SCHONHAUT D R, et al. PET imaging of tau deposition in the aging human brain [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 971-982.
- [25] BARRON M, GARTLON J, DAWSON L A, et al. A state of delirium: Deciphering the effect of inflammation on tau pathology in Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 94: 103-107.

(收稿日期: 2022-08-07 修回日期: 2023-03-14)