

血清 β -淀粉样蛋白与 tau 蛋白 在皮质下缺血性血管性痴呆早期诊断的应用价值

刘 扬, 孙中武

[摘要]目的:探讨血清 β -淀粉样蛋白(A β)与 tau 蛋白在皮质下缺血性血管性痴呆(SIVD)早期诊断中的应用价值。方法:采用 ELISA 法分别检测 38 例 SIVD 患者、42 例伴皮层下血管性特征的轻度认知功能损害(MCI-V)患者以及 36 名正常对照者的血清 A β 38、A β 40、A β 42、总 tau(tau)蛋白和磷酸化 tau(p-tau)蛋白的水平。结果:SIVD 组的 A β 40 水平均显著高于 MCI-V 组和对照组($P < 0.01$) ,MCI-V 组高于对照组($P < 0.05$) ; 3 组 A β 38 和 A β 42 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$) 。SIVD 组的 tau 水平均显著高于 MCI-V 组和对照组($P < 0.01$) ,MCI-V 组高于对照组($P < 0.05$) ; SIVD 组 p-tau 水平均高于 MCI-V 组和对照组($P < 0.05$) 。结论:血清 A β 40 和 tau 蛋白可以作为 SIVD 早期诊断的生物学指标。

[关键词] 痴呆 血管性; β -淀粉样蛋白; tau 蛋白

[中国图书资料分类法分类号] R 742 [文献标识码] A

Value of serum β amyloid protein and tau protein in early diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia

LIU Yang, SUN Zhong-wu

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230022, China)

[Abstract] Objective: To explore the value of serum β amyloid protein(A β) and tau(tau) protein in early diagnosis of subcortical ischemic vascular dementia(SIVD). **Methods:** ELISA method was used to detect the levels of serum A β 38, A β 40, A β 42, tau protein and excessive phosphorylated tau protein(p-tau) in 38 patients with SIVD, 42 patients with mild cognitive impairment accompanied by subcortical vascular features(MCI-V) and 36 controls. **Results:** The A β 40 level of SIVD group was significantly higher than that of the other two groups($P < 0.01$) and the A β 40 level of MCI-V group was higher than that of the controls($P < 0.05$); The levels of A β 38 and A β 42 did not differ among the three groups($P > 0.05$). The tau level of SIVD group was significantly higher than that of the other two groups($P < 0.01$) and the tau level of MCI-V group was higher than that of the controls($P < 0.05$). The p-tau level of SIVD group was significantly higher than that of the MCI-V group and the controls($P < 0.05$). **Conclusions:** The levels of the serum A β 40 and tau protein may act as meaningful biomarkers in early diagnosis of SIVD.

[Key words] dementia, vascular; beta amyloid protein; tau protein

皮质下缺血性血管性痴呆(subcortical ischemic vascular dementia, SIVD)是一种脑小血管病变导致多发性腔隙性脑梗死和深部脑白质病变(脑白质疏松),临床上以多种形式的认知功能损害和皮质下综合征(如步态障碍、排尿障碍、假性球麻痹、锥体外系症候群等)为主要特征的血管性认知功能损

害^[1]。SIVD 被认为是血管性痴呆(vascular dementia, VaD)主要亚型,具有同质性,可早期干预^[2]。伴皮层下血管性特征的轻度认知功能损害(MCI-V)的认知损害程度介于正常老年人与 SIVD 之间,是预防发展为 VaD 的重要阶段^[3]。国外研究^[4]已证实 β -淀粉样蛋白(A β)和 tau 蛋白在阿尔茨海默病(AD)发病中具有重要作用,且脑脊液 A β 和 tau 蛋白在 AD 早期诊断中具有重要价值,而有关 SIVD 血清生物学指标的研究则较少。我们检测 SIVD 患者、MCI-V 患者以及正常对照者血清 A β 38、A β 40、A β 42、tau 蛋白和磷酸化 tau(p-tau)蛋白的水平,旨在探讨血液生物学指标在 SIVD 早期诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 4 月至 2010 年 12 月

[收稿日期] 2011-01-04

[基金项目] 国家“973 计划”项目子项目(2007CB512306),安徽省自然科学基金资助项目(090413121),安徽医科大学第一附属医院博士科研启动基金资助项目

[作者单位] 安徽医科大学第一附属医院 神经内科,安徽 合肥 230022

[作者简介] 刘 扬(1978-),男,硕士研究生,主治医师(现工作于蚌埠医学院第一附属医院 神经内科,安徽 蚌埠 233030)。

[通讯作者] 孙中武,博士,博士研究生导师,主任医师,教授。Email: sunzhwu@hotmail.com.

蚌埠医学院第一附属医院神经内科诊治的 SIVD 38 例、MCI-V 42 例以及正常对照 36 名。受试者均知情同意。3 组性别构成以男/女(例)表示,分别为 SIVD 组 20/18、MCI-V 组 20/22、对照组 18/18,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.20$, $P > 0.05$)。3 组年龄分别为 SIVD 组(73.87 ± 5.06)岁, MCI-V 组(73.71 ± 4.75)岁,对照组(73.78 ± 4.76)岁,差异无统计学意义($F = 0.01$, $P > 0.05$, $MS_{组内} = 23.588$)。3 组受教育程度分别为 SIVD 组(7.00 ± 4.60)年, MCI-V 组(6.81 ± 4.50)年,对照组(6.61 ± 4.55)年,差异无统计学意义($F = 0.07$, $P > 0.05$, $MS_{组内} = 20.688$)。

1.2 诊断标准 SIVD 诊断采用 Erkinjuntti 等^[5]于 2000 年提出的标准:(1) 认知损害包括执行功能、记忆和高级认知功能损害等,但并非脑血管疾病肢体功能障碍所致。(2) 脑血管疾病,存在皮质下血管病相符的神经系统症状和体征。(3) 神经影像学(CT/MRI)特征为脑深部白质多发性腔隙性梗死,可伴脑室旁白质和脑深部白质的白质疏松;或者 Bingswager 病白质损害,可伴腔隙性梗死。(4) 应排除出血性脑损害、皮质性梗死、非腔隙性梗死和分水岭区脑梗死等疾病。另外用简易精神状态量表(MMSE)对总体认知功能评价,并采用张明园等^[6]制定的文盲组分界值 ≤ 17 分,小学组 ≤ 20 分,初中或以上组 ≤ 26 分为痴呆的分界值。认知功能障碍程度的分级采用 Morris^[7]1993 年发表临床痴呆评定量表(CDR),即 CDR = 1 为轻度痴呆,CDR = 2 为中度痴呆,CDR = 3 为重度痴呆。MCI-V 诊断采用 Frisoni 等^[3]于 2002 年提出的 MCI-V 标准(该标准改编自上述 SIVD 诊断标准):(1) 认知损害综合征。包括执行功能损害、记忆损害(可以是轻度记忆损害)等,但是认知功能损害对复杂的职业和社会能

力没有本质的影响。(2) 脑血管疾病。临床发现现有或曾有与皮层下脑损害有关的神经病学体征作为脑血管病证据,脑影像学证实在广泛脑室旁和脑深部白质发现相关脑血管疾病的证据。并且 MMSE 评分,文盲组 > 17 分,小学组 > 20 分,初中或以上组 > 26 分;CDR = 0.5。有研究^[8]认为,CDR = 0.5 等同于轻度认知功能损害(mild cognitive impairment, MCI),也有学者认为,CDR = 0.5 包括 MCI 和轻度痴呆。

对照组均无中枢神经系统疾病和痴呆表现,脑影像学检查未达上述诊断标准水平;MMSE 评分,文盲组 > 17 分,小学组 > 20 分,初中或以上组 > 26 分;CDR = 0。

1.3 研究方法

1.3.1 标本采集 采集空腹静脉血 4 ~ 5 ml, 2 000 r/min 离心 10 min,仔细留取血清保存在 -80 °C 冰箱备用。检测前将标本室温复溶后使用。

1.3.2 测定 采用 ELISA 方法,操作严格按试剂盒说明书要求进行, Aβ 和 tau 蛋白检测试剂盒由美国 R&D 公司提供, Aβ 试剂盒可特异性地检测 Aβ38、Aβ40 和 Aβ42 水平, tau 蛋白试剂盒检测 tau 和 p-tau 蛋白水平。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

SIVD 组的 Aβ40 水平均显著高于 MCI-V 和对照组($P < 0.01$), MCI-V 组高于对照组($P < 0.05$)。3 组 Aβ38 和 Aβ42 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。SIVD 组的 tau 水平均显著高于 MCI-V 和对照组($P < 0.01$), MCI-V 组高于对照组($P < 0.05$)。SIVD 组 p-tau 水平均高于 MCI-V 组和对照组($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 3 组受试者血清 Aβ38、Aβ40 和 Aβ42 水平的比较($\bar{x} \pm s$; ng/ml)

分组	<i>n</i>	Aβ38	Aβ40	Aβ42	tau(pg/ml)	p-tau(pg/ml)
对照组	36	5.58 ± 0.16	34.33 ± 1.56	2.98 ± 1.18	13.71 ± 1.75	11.92 ± 3.14
SIVD	38	5.56 ± 0.14	36.81 ± 1.69 ^{*△△}	2.87 ± 1.14	16.63 ± 1.57 ^{*△△}	13.88 ± 3.36 ^{*△}
MCI-V	42	5.60 ± 0.18	35.19 ± 1.82 [*]	3.26 ± 1.54	14.49 ± 1.67 [*]	12.27 ± 2.75
<i>F</i>	—	0.61	20.45	1.25	30.86	4.35
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05
<i>MS</i> _{组内}	—	0.026	2.891	1.298	2.778	9.494

q 检验:与对照组比较* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 MCI-V 比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

SIVD 是 VaD 的一种主要亚型,临床上十分常见。其损害部位位于皮层下和脑室旁白质,以额叶皮层下环路受损为主^[9]。小血管病是其主要原因,神经影像学特征为脑白质病变和多发性腔隙性脑梗死,临床主要包括 Binswanger 脑病型和腔隙状态型 2 种基本类型^[5]。SIVD 最突出的认知损害特征是执行能力障碍、抽象化障碍等^[10];而记忆减退相对较轻,还可伴有精神活动缓慢、抑郁、人格改变和情感不稳定等。越来越多的学者^[11-12]认识到,在日常生活能力受到显著影响前进行干预,有望避免发展到不可逆的 VaD 晚期阶段。近年来国内外研究^[4]多集中于 AD 和遗忘型 MCI (MCI-A) 脑脊液 A β 与 tau 蛋白的研究,发现 A β 与 tau 蛋白在 AD 患者中具有早期诊断的价值,而有关探讨 VaD 血清学 A β 与 tau 蛋白指标在早期诊断价值方面研究很少,检测这些指标具有创伤性小、患者易接受等优点,易在临床上推广使用。

A β 是淀粉前体分子蛋白分解后形成的一种由 42 个氨基酸组成的多肽 (A β 1-42),A β 1-42 启动了导致神经元损伤和死亡事件的级联反应,因而具有神经毒性作用。A β 不仅广泛存在于 AD 中,而且与脑缺血关系密切。在一定病理条件下,A β 过表达使炎症因子过表达,促进氧化应激和凋亡,同时凋亡的细胞又可促进 A β 的生成,最终导致认知损害^[13]。A β 肽类包括 A β 38、A β 40 和 A β 42 等多种形式。本研究发现,SIVD 组患者血清 A β 40 水平均显著高于 MCI-V 组和对照组 ($P < 0.01$);而 MCI-V 组较对照组也升高 ($P < 0.05$)。可见血中 A β 40 水平随痴呆病情加重而增加,对反映认知损害程度、痴呆的早期诊断和早期干预有重要的应用价值。Bibl 等^[14]也发现,VaD 患者血中 A β 40 升高,也有学者^[15]提出,血浆 A β 40 可能是一个独立的脑血管危险因素,是提示痴呆进程中血管损伤的生物标志物。我们研究结果显示,血清 A β 38 和 A β 42 水平各组间差异无统计学意义,可能与二者的绝对水平较低有关。我们还发现,与对照组血清 A β 38 和 A β 42 水平相比较,MCI-V 组有所增高,SIVD 组则减低。由此可见,在 SIVD 认知损害初期血清 A β 38 和 A β 42 水平增高,随病情进展和认知损害加重,A β 38 和 A β 42 呈降低的趋势,此与 Jensen 等^[16]发现脑脊液 A β 42 水平在早中期 AD 患者中升高,以后随病情进展降低非常相似。因此,也有学者对相关指标的相对值

进行分析,认为相对值比绝对值可以更好地反映 A β 肽自身平衡紊乱^[17-19]。如 Bibl 等^[14]发现,VaD 患者血浆中 A β 38/A β 40 比值下降,且与 A β 40 升高平行,并证实血 A β 38/A β 40 诊断 VaD 的准确度可超过 80%,与已经证实的通过脑脊液中 tau 蛋白升高和 A β 42 降低诊断 AD 的准确度相当。

tau 蛋白是一种大脑磷酸化蛋白,它可连接轴突中的微管,维持微管装配过程的稳定,与细胞内物质转运等多种功能有关。在病理情况下,tau 蛋白被异常磷酸化,失去了维持微管运输的能力,并沉积在细胞内形成神经原纤维缠结,进而导致认知功能损害。我们研究发现,随病情的加重血清中 tau 蛋白水平逐渐增高,SIVD 组血 tau 蛋白水平明显高于 MCI-V 组和对照组 ($P < 0.01$),MCI-V 组高于对照组 ($P < 0.05$),提示 tau 蛋白可能参与 SIVD 的发病过程,并促进认知损害程度的加重。许二赫等^[20]发现,VaD 患者血 tau 蛋白水平明显高于健康对照组,且随着病情的加重血 tau 蛋白显著升高,尤其是中、重度痴呆组,本研究与之结果一致,可推测血清 tau 蛋白水平的检测可能成为 SIVD 临床辅助诊断及判断严重程度生物学指标。此外,我们也发现,SIVD 组 p-tau 水平均高于 MCI-V 组和对照组 ($P < 0.05$);而 MCI-V 组与对照组差异无统计学意义,推测此可能是在 SIVD 认知功能损害加重过程中血中 tau 蛋白的过度磷酸化更显著。Ravaglia 等^[21]研究也发现,脑脊液中检测的 p-tau 蛋白水平可能有助于预测认知衰退的速度。

综上所述,血液中 A β 40 和 tau 蛋白的水平可以成为 SIVD 早期诊断及判断严重程度生物学指标,此还有待更大样本量以及随访研究观察来进一步证实其应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, *et al.* Subcortical ischaemic vascular dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1(7): 426-436.
- [2] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, *et al.* Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 903(4): 262-272.
- [3] Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, *et al.* Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome [J]. *J Neurol*, 2002, 249(10): 1423-1432.
- [4] Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107(3): 165-173.
- [5] Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L. Research criteria for

- subcortical vascular dementia in clinical trials [J]. J Neural Transm 2000 ,59(Suppl): 23 - 30.
- [6] 张明园,瞿光亚,金华,等. 几种痴呆测试工具的比较[J]. 中华神经精神科杂志, 1991, 24(4): 194 - 196.
- [7] Morris JC. The Clinical Dementia Rating: current version and scoring rules [J]. Neurology, 1993, 43(11): 2412 - 2414.
- [8] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment [J]. Arch Neurol, 2001, 58(12): 1985 - 1992.
- [9] Román GC. Binswanger disease: the history of a silent epidemic [J]. Ann NY Acad Sci 2000, 903(4): 19 - 23.
- [10] Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1999, 13(Suppl 3): S21 - S29.
- [11] Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment [J]. Br Med Bull 2007, 83(8): 291 - 305.
- [12] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National institute of neurological disorders and stroke-canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards [J]. Stroke 2006, 37(9): 2220 - 2241.
- [13] Ohya Y, Yamada T, Nishioka K, et al. Selective increase in cellular Aβ42 is related to apoptosis but not necrosis [J]. Neuroreport 2000, 11(1): 167 - 171.
- [14] Bibl M, Esselmann H, Mollenhauer B, et al. Blood-based neurochemical diagnosis of vascular dementia: a pilot study [J]. J Neurochem 2007, 103(2): 467 - 474.
- [15] Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, et al. Plasma β-amyloid and white matter lesions in AD, MCI and cerebral amyloid angiopathy [J]. Neurology 2006, 66(1): 23 - 29.
- [16] Jensen M, Schröder J, Blomberg M, et al. Cerebrospinal fluid Aβ42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression [J]. Ann Neurol, 1999, 45(4): 504 - 511.
- [17] Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not Aβ42 corelates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF Aβ40 load [J]. Neurochem, 2007, 101(4): 1053 - 1059.
- [18] Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid-β peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia [J]. Brain, 2006, 129(Pt 5): 1177 - 1187.
- [19] Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, et al. Validation of amyloid-β peptides in CSF diagnosis of neurodegenerative dementias [J]. Mol Psychiatry 2007, 12(7): 671 - 680.
- [20] 许二赫,武剑,贾建平. 血管性痴呆患者血浆中 Aβ 及 Tau 蛋白的检测分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(5): 413 - 415.
- [21] Ravaglia S, Bini P, Sinforiani E, et al. Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. Neurol Sci, 2008, 29(6): 417 - 423.

(本文编辑 刘璐)

常用医学检验值的英文缩写及法定单位表达(四)

名称	英文缩写	单位	名称	英文缩写	单位
红细胞数	RBC	$\times 10^{12} / L$	亮氨酸氨肽酶	LAP	nmol/(s · L)
呼气流速峰值	PEFR	L/min	铝	Al	$\mu\text{mol}/L$
呼气末正压	PEEP	kPa	氯化物	Cl	mmol/L
每分钟心输出量	CMO	L/min	缓冲碱	BB	mmol/L
甲状旁腺激素	PH	ng/L	镁	Mg	mmol/L
肌磷酸激酶	CP	nmol/(s · L)	锰	Mn	nmol/L
肌酸磷酸激酶同工酶	CK	% (以小数表示)	肌酐	Cr	$\mu\text{mol}/L$
甲胎球蛋白	AFP	$\mu\text{g}/L$	甲状腺素	T4	nmol/L