

阿尔茨海默病生物标志物 AD7c-NTP 的研究现状*

李晓丹 综述, 李珉珉 审校

暨南大学附属第一医院临床检验中心, 广东广州 510000

关键词: 阿尔茨海默病; 生物标志物; 阿尔兹海默病相关神经蛋白

中图分类号: R749.1+6; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)20-3056-03

随着人口老龄化日益加剧, 全球阿尔茨海默病(AD)患者数量已超过 5 000 万, 预计 30 年后, 将达到 1.52 亿例^[1], 其相应的治疗成本也将增至 9.12 万亿美元^[2-3]。目前, AD 的病因及发病机制尚不明确, 且无有效方法阻止、逆转病情, 治疗只能起到延缓、减轻病情的作用。2011 年, 生物标志物的概念被引入到美国国立衰老研究所和阿尔茨海默病协会(NIA-AA)诊断标准中^[4]。AD 生物标志物的发现使早期诊断 AD 成为可能, 目前已报道多种生物标志物, 且部分已应用于临床, 如 tau 蛋白^[5]、 β 淀粉样蛋白(A β 蛋白)、阿尔兹海默病相关神经蛋白(AD7c-NTP)^[6]等。其中 AD7c-NTP 的临床诊断价值受到关注。AD7c-NTP 是神经丝蛋白家族中一种相对分子质量约为 41×10^3 的脑蛋白, 在 AD 神经变性早期的皮质神经元、脑组织提取物、脑脊液和尿液中 AD7c-NTP 水平升高, 其水平可能与痴呆的严重程度呈正相关, 具有作为 AD 生物标志物的巨大潜力^[7]。因此, 本文将从 AD7c-NTP 的发现、病理联系、临床应用等方面评估其作为 AD 生物标志物的可行性。

1 AD7c-NTP 的发现

有研究发现, 辅助性 T 细胞(Th)7、Th9 和 Th0 PTP 单克隆抗体能与 AD 大脑皮质神经元发生交叉反应, DE LA MONTE 等^[8]基于此从 AD 脑表达文库中分离出一个新的包含 Alu 序列的 cDNA, 此 cDNA 编码一种新的脑蛋白, 该蛋白存在于神经细胞的长轴突中, 并在 AD 脑中选择性上调, 被命名为 AD7c-NTP。AD7c-NTP 在神经细胞的发生和分化过程中表达增加, 亦影响了相关非特异性中枢神经系统损伤的再生修复^[9-10], 而大脑皮层营养不良轴突的广泛增殖是 AD 的重要神经解剖学基础^[11], 提示 AD7c-NTP 与 AD 可能存在某种联系。

2 AD7c-NTP 相关病理联系

一项 AD7c-NTP 表达的性质和分布的研究显示, AD 患者的变性神经元、轴突球体、营养不良的轴突或不规则的波状线状神经束纤维的 AD7c-NTP 免疫反

应性增强^[12]。动物研究表明, AD7c-NTP 可通过增加 MeCP2 pS421 的磷酸化及其随后的一系列谱系特异性基因的表达变化来介导、控制神经细胞的再生与分化, 与神经细胞的可塑性相关^[10]。AD7c-NTP 在 AD 中的过度表达可能反映了与痴呆相关的广泛的皮层神经性发芽, 而异常神经性发芽和细胞死亡是 AD 神经变性的重要特征^[9], AD7c-NTP 促进了转染神经细胞的发芽和细胞死亡, 且在 AD 患者脑神经元中大量积聚, 与 tau 蛋白免疫反应阳性的神经纤维缠结和营养不良的轴突共存, 其基因的异常表达甚至先于神经元纤维缠结的形成, 是 AD 神经退变的早期事件^[8, 10]。

3 AD7c-NTP 的临床应用

3.1 脑脊液中的 AD7c-NTP 早在 1992 年, DE LA MONTE 等^[8]就用高灵敏的三点单克隆抗体免疫放射分析法测定了 AD 患者脑脊液和脑组织提取物中 AD7c-NTP 水平, 结果显示二者中的 AD7c-NTP 是相同的免疫反应蛋白, 且前者的 AD7c-NTP 水平通常反映了后者的 AD7c-NTP 水平^[13]; 而相对于健康对照者或非 AD 患者, AD 患者的脑脊液 AD7c-NTP 表达水平增加, 且与病情进展呈正相关。与免疫放射分析法相比, 酶联免疫吸附试验(ELISA)灵敏度更高, 能快速检测 AD 患者脑脊液 AD7c-NTP 水平变化^[14], 这也进一步验证了 AD7c-NTP 作为 AD 生物标志物的特异性。

3.2 尿液中的 AD7c-NTP 脑脊液 AD7c-NTP 水平直观地反映了 AD 患者大脑的病变情况, 对早期诊断 AD 具有较高灵敏度及特异度, 但因其成本高、耗时长、有创性而难以常规应用于临床, 因此, 迫切需要建立经济、易获取、非侵入性的生物标志物。肾脏滤过的尿蛋白有 20% 来源于血液, 暗示尿蛋白具有诊断疾病的潜力。尿液 AD7c-NTP 由脑内过量的 AD7c-NTP 通过受损血脑屏障进入血液循环, 继而经过肾脏滤过形成, 其不受尿液的高丰度抑制及体内平衡机制的影响, 鉴定相对容易, 且尿液 AD7c-NTP 水平波动比血液波动更明显, 能更好地反映体内 AD7c-NTP 的

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82172346); 广东省广州市科技计划项目(202102010087)。

本文引用格式: 李晓丹, 李珉珉. 阿尔兹海默病生物标志物 AD7c-NTP 的研究现状[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3056-3058.

变化,是一种有价值的 AD 生物标志物^[15-16]。

尿液 AD7c-NTP 在不同类型的人群中表达不同。采用 ELISA 检测 AD 患者与对照者尿液 AD7c-NTP 的表达,二者差异明显,前者平均值是后者的 2~3 倍^[14,17-20],且其诊断灵敏度和特异度可达 93.1% 和 90.3%^[17]。此外,不同程度 AD 患者的尿液 AD7c-NTP 水平亦不一致。中重度 AD 组尿液 AD7c-NTP 水平较轻度组明显升高^[21];甚至在轻度认知障碍阶段,尿液 AD7c-NTP 水平已明显增加^[22],检测尿液 AD7c-NTP 对早期发现 AD 具有重大临床意义,相较于检测脑脊液 AD7c-NTP 更具实用性。目前已有多种尿液 AD7c-NTP 的检测方法(如 ELSIA、7C-Gold、小分子多肽配体检测等),其中 ELSIA 检测性能较稳定^[23]。

3.3 AD7c-NTP 与其他影响因素的关系 MA 等^[24]比较了中国不同年龄段健康人群尿液 AD7c-NTP 的水平,该研究数据显示,针对 20~29、30~39、40~49、50~59、>60 岁 5 个年龄组,随着年龄增加,其相应的尿液 AD7c-NTP 水平梯度呈上升趋势,5 组间尿液 AD7c-NTP 水平比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),年龄是尿液 AD7c-NTP 水平的正相关因素。刘彬等^[25]研究指出,女性尿液 AD7c-NTP 水平高于男性。有研究报道,尿液 AD7c-NTP 是一项相对稳定可靠的指标,其水平不受人口统计学因素(如就业状况、居住地等)或常见慢性病(如高血压、糖尿病、卒中、癌症、慢性肺部疾病、慢性肝病或抑郁症等)的影响^[26],且与血肌酐水平呈负相关,与糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素和三酰甘油水平呈正相关,但与空腹血糖(GLU)水平无相关性,可能是因为 HbA1c 比 GLU 更能反映糖尿病患者的血糖变化^[27]。因此,建议在临床实践中针对不同的年龄段及性别设置不同的临界值来诊断 AD,通过检测有 AD 危险因素的受试者的尿液 AD7c-NTP 水平可预测其患 AD 的风险。

3.4 AD7c-NTP 与其他 AD 生物标志物的对比应用 tau 蛋白和 A β 蛋白是比较权威的 AD 早期诊断生物标志物。有研究显示,联合检测 AD 患者血液 tau 蛋白和尿液 AD7c-NTP,二者水平呈同步升高,相对于单一指标检测,其诊断性能更高^[28]。ZHANG 等^[9]则证明了尿液 AD7c-NTP 对预测认知障碍患者的 A β 蛋白沉积具有较高的特异性。同样,ApoE 等位基因也与过度磷酸化的 tau 蛋白和 A β 蛋白沉积有关,是 AD 进展的主要预测因子,在 AD 患者中,ApoE 等位基因携带者尿液 AD7c-NTP 水平明显高于非携带者,尿液 AD7c-NTP 水平高低与 ApoE 分级趋于一致^[29-30];而联合检测尿液 AD7c-NTP 与尿甲醛、血清 S100B、脑源性神经营养因子(BDNF)、脂蛋白相关磷脂酶 2(Lp-PLA2)、CD45RA⁺ T 细胞亚群等相对于

单独应用,其 AD 诊断阳性率得到了更大提升^[31-35]。由此可见,尿液 AD7c-NTP 作为与 tau 蛋白和 A β 蛋白具有一致特异度和灵敏度的生物标志物,其非侵入性优势及联合检测具有更大的临床应用潜力。

4 小结与展望

AD 是世界第五大死因,至今仍无有效的治疗方法。AD7c-NTP 作为一种潜在的 AD 生物标志物,其在 AD 早期的皮质神经元、脑组织、脑脊液和尿液中出现聚集或升高,与痴呆的严重程度呈正相关,对 AD 的诊断具有较高的灵敏度和特异度;其中尿液 AD7c-NTP 检测的无创、成本低、易获取等特点使临床大规模推广实施更加方便。AD7c-NTP 与 tau 蛋白、A β 蛋白等生物标志物联用具备较大的临床应用优势,但目前有关 AD7c-NTP 在 AD 退行性变中的作用机制及其生理病理功能尚不明确,且无完善的生物标志物定量检测手段及明确的临界值范围,这是未来实现 AD 早期诊断的突破口。鉴于 AD 的多种诊断技术各有其局限性,目前诊疗建议联合运用神经心理学评估、生物标志物检测、基因突变分析、影像学检查及计算机技术等多种诊断方法,并尽早实施干预。

参考文献

- [1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2018[R]. London (GB):ADI,2018.
- [2] JIA J, WEI C, CHEN S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. Alzheimer's Dement, 2018, 14(4): 483-491.
- [3] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimer's Dement, 2019, 15(3): 321-387.
- [4] JACK CR J R, ALBERT M S, KNOPMAN D S, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 257-262.
- [5] JANELIDZE S, MATSSON N, PALMQVIST S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. Nat Med, 2020, 26(3): 379-386.
- [6] SCHINDLER S E, BOLLINGER J G, OVOD V, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis [J]. Neurology, 2019, 93(17): e1647-e1659.
- [7] JIN H, WANG R. Alzheimer-associated neuronal thread protein: research course and prospects for the future[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(3): 963-971.
- [8] DE LA MONTE S M, GHANBARI K, FREY W H, et al. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41 kD pro-

- tein in cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(12):3093-3104.
- [9] ZHANG N, ZHANG L, LI Y, et al. Urine AD7c-NTP predicts amyloid deposition and symptom of agitation in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1):87-95.
- [10] LI P, QUAN W, WANG Z, et al. AD7c-NTP impairs adult striatal neurogenesis by affecting the biological function of MeCP2 in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 616614.
- [11] SHI Y B, TU T, JIANG J, et al. Early dendritic dystrophy in human brains with primary age-related tauopathy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12:596894.
- [12] DE LA MONTE S M, CARLSON R I, BROWN N V, et al. Profiles of neuronal thread protein expression in Alzheimer's disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(10):1038-1050.
- [13] DE LA MONTE S M, VOLICER L, HAUSER S L, et al. Increased levels of neuronal thread protein in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 1992, 32(6):733-742.
- [14] MA L, WANG R, HAN Y, et al. Development of a novel urine alzheimer-associated neuronal thread protein ELISA kit and its potential use in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(4):308-314.
- [15] SEOL W, KIM H, SON I, et al. Urinary biomarkers for neurodegenerative diseases [J]. *Exp Neurobiol*, 2020, 29(5):325-333.
- [16] AN M, GAO Y. Urinary biomarkers of brain diseases[J]. *Genom Proteom Bioinf*, 2015, 13(6):345-354.
- [17] 刘凯, 田立, 刘晓婷, 等. 尿 AD7c-NTP 表达水平对阿尔茨海默病早期诊断和病情评估价值的探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(8):684-686.
- [18] ZHANG Q E, LING S, LI P, et al. The association between urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and cognitive impairment in late-life depression: a controlled pilot study[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1497-1502.
- [19] 刘彬, 毕鸿艳, 张凌峰, 等. 老年人群中 AD7c-NTP 检测的意义[J]. *中国老年保健医学*, 2017, 15(5):30-31.
- [20] 廖君, 马俊, 黄河浪, 等. 城市社区老年性痴呆尿 AD7c-NTP 含量的分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(2): 165-167.
- [21] 郭晓聪, 徐晓娅, 黄琳明, 等. 不同病程阿尔茨海默病患者尿液中 AD7c-NTP 含量的研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(12):1606-1608.
- [22] KU B D, KIM H, KIM Y K, et al. Comparison of urinary Alzheimer-associated neural thread protein (AD7c-NTP) levels between patients with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2020, 35:1533317519880369.
- [23] JIN H, WANG R, LIU Z, et al. Some methodological characteristics of Alzheimer-associated urine neuronal thread protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(1):255-262.
- [24] MA L, CHEN J, WANG R, et al. Alzheimer-associated urine neuronal thread protein level increases with age in a healthy Chinese population[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(12):2118-2121.
- [25] 刘彬, 计畅, 朱杨帆, 等. AD7c-NTP 在临床科室中检测的意义[J]. *中国老年保健医学*, 2017, 15(6):8-9.
- [26] JIN H, GUAN S, WANG R, et al. The distribution of urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and its association with common chronic diseases in the general population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2):433-442.
- [27] LI Y, GUAN S, JIN H, et al. The relationship between urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and blood biochemical indicators in the general population. [J]. *Aging*, 2020, 12(15):15260-15280.
- [28] 黎敏, 叶丽君, 喻长法, 等. P-tau-181、IL-1 β 和 AD7c-NTP 在阿尔茨海默病患者中的表达及意义[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(11):116-119.
- [29] 郑磊, 张凤春, 李玉妹, 等. APOE ϵ 4 等位基因与尿 AD7c-NTP 联合检测在阿尔茨海默病早期诊断中的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12):2914-2916.
- [30] LI Y, KANG M, SHENG C, et al. Relationship between urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and apolipoprotein epsilon 4 allele in the cognitively normal population[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020:9742138.
- [31] 方堃, 张玉蓉, 王芳, 等. 尿 AD7c-NTP 联合尿甲醛、血清 S100B 在 AD 早期诊断中的价值及与认知水平的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(1):113-116.
- [32] 方妍, 郑磊, 张凤春, 等. 血清 BDNF 与尿 AD7c-NTP 联合检测在 MCI 进展为 AD 中的预测价值[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(1):9-12.
- [33] 李宁侠, 付琳, 董恒利, 等. 血浆 Lp-PLA2 与尿 AD7c-NTP 联合诊断 AD 的初步研究[J]. *西南国防医药*, 2016, 26(10):1099-1101.
- [34] 郑磊, 郑文选, 袁栋才, 等. 尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白与外周血 CD45RA⁺ T 细胞亚群联合检测早期诊断阿尔茨海默病[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(2):196-199.
- [35] WANG C, CUI Y, YANG J, et al. Combining serum and urine biomarkers in the early diagnosis of mild cognitive impairment that evolves into Alzheimer's disease in patients with the apolipoprotein E ϵ 4 genotype[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(1):84-88.