

# 阿尔茨海默病患者脑脊液 A $\beta$ 和 Tau 蛋白水平检测分析

金丽芬

厦门大学公共卫生学院 卫生经济与政策研究中心暨老年健康研究中心 福建 厦门 361102

**摘要：**目的：阿尔茨海默病（AD）是一种以 A $\beta$  沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化为主要病理特征的神经退行性疾病，早期诊断对其防治具有重要意义。本研究旨在分析阿尔茨海默病（AD）患者脑脊液中 A $\beta$  42、t-Tau、p-Tau181 蛋白水平及其比值的诊断价值。方法采用病例对照研究设计，选取 2023 年 6 月至 2024 年 6 月收集的 AD 患者（实验组，80 例）和认知正常者（对照组，80 例），采用 ELISA 法检测脑脊液 A $\beta$  42、t-Tau 及 p-Tau181 水平。结果实验组 A $\beta$  42 水平（ $356.27 \pm 58.41$  pg/mL）低于对照组（ $813.95 \pm 132.67$  pg/mL， $P < 0.001$ ），t-Tau（ $681.34 \pm 105.26$  pg/mL）和 p-Tau181（ $68.42 \pm 12.35$  pg/mL）均高于对照组（ $195.08 \pm 45.73$  pg/mL、 $18.75 \pm 5.61$  pg/mL， $P < 0.001$ ），A $\beta$  42/p-Tau181 比值（ $5.31 \pm 1.25$ ）显著低于对照组（ $45.21 \pm 10.87$ ， $P < 0.001$ ）。结论 AD 患者脑脊液 A $\beta$  42、t-Tau、p-Tau181 及比值变化显著，联合检测可为临床诊断提供重要依据。

**关键词：**阿尔茨海默病；脑脊液；A $\beta$  42；总 Tau 蛋白；磷酸化 Tau 蛋白

## 引言：

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种常见的神经退行性疾病，其典型病理特征为 淀粉样蛋白（A $\beta$ ）沉积形成的老年斑和过度磷酸化 Tau 蛋白构成的神经原纤维缠结<sup>[1]</sup>。目前脑脊液生物标志物检测已成为 AD 早期诊断的重要方法，其中 A $\beta$  42、总 Tau 蛋白（t-Tau）及磷酸化 Tau 蛋白（p-Tau）的检测具有高度特异性与敏感性<sup>[2]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

本研究数据收集于 2023 年 6 月至 2024 年 6 月，分析工作于 2024 年 12 月完成。通过 G\*Power 3.1 软件进行事前统计功效分析，设定效应量  $d=0.65$ ， $\alpha=0.05$ ，统计功效  $(1-\beta)=0.90$ ，计算得出每组至少需 79 例样本，最终共纳入 160 例受试者以满足统计要求。根据 2023 年《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南》推荐，并参照美国国家衰老研究所-阿尔茨海默病协会（NIA-AA）的生物学定义标准及国际疾病分类第十一版（ICD-11）中 AD 的诊断要求，将受试者分为两组。实验组（AD 组）：共 80 例，为临床确诊的阿尔茨海默病患者，其中男 38 例，女 42 例，平均年龄（ $72.5 \pm 6.8$ ）岁，简易精神状态检查（MMSE）评分范围为 10-20 分。对照组（非 AD 组）：共 80 例，为因非神经退行性疾病（如紧张性头痛、良性颅内压增高等）需行腰椎穿刺且认知功能正常的患者。对照组认知功能通过 MMSE 评分（ $\geq 28$  分）和蒙特利尔认知评估基础量表（MoCA-B， $\geq 26$  分）共同评估确认，其中男 43 例，女 37 例，平均年龄（ $70.1 \pm 5.9$ ）岁。

两组受试者在性别、年龄、教育年限等一般基线资料上比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。本研究经医院伦理委员会批准，所有受试者或其法定监护人均签署书面知情同意书。

### 1.2 研究方法

所有入组受试者均在入院后次日清晨，于空腹状态下采集腰椎穿刺脑脊液样本。患者被要求采取标准侧卧位，屈颈弓背，在 L3-L4 或 L4-L5 椎间隙进行标准的局部消毒和麻醉操作，一旦操作成功，便进行穿刺操作，无菌收集脑脊液 5-8mL 于聚乙烯试管中。样本在采集完成后的 30 分钟内，在 4 $^{\circ}$  C 的环境中以 3000r/min 的速度离心 10 分钟，然后将上清液分装到 EP 管里，并立刻放入 -80 $^{\circ}$  C 的超低温冰箱进行冷冻保存，以备后续的统一检测。

### 1.3 生物标志物检测

1.3.1 脑脊液 A $\beta$  42 蛋白水平：A $\beta$  42 是  $\beta$  淀粉样蛋白的主要形式，其在大脑中的沉积形成老年斑是 AD 的核心病理特征。

1.3.2 脑脊液总 Tau（t-Tau）蛋白水平：Tau 蛋白

表 1 两组受试者脑脊液 AD 核心生物标志物水平比较

检测指标	AD 组 (n=80)	对照组 (n=80)	t 值	P 值
A $\beta$ 42 (pg/mL)	356.27 $\pm$ 58.41	813.95 $\pm$ 132.67	-22.384	<0.001
t-Tau (pg/mL)	681.34 $\pm$ 105.26	195.08 $\pm$ 45.73	28.647	<0.001
p-Tau181 (pg/mL)	68.42 $\pm$ 12.35	18.75 $\pm$ 5.61	25.919	<0.001
A $\beta$ 42/p-Tau181	5.31 $\pm$ 1.25	45.21 $\pm$ 10.87	-25.362	<0.001

是神经元轴突微管的重要组成部分。

1.3.3 脑脊液磷酸化 Tau (p-Tau181) 蛋白水平: p-Tau181 是 Tau 蛋白在特定位点 (苏氨酸 181) 发生异常磷酸化的形式, 是构成神经原纤维缠结的主要成分。

1.3.4 A $\beta$  42/p-Tau181 比值: 将 A $\beta$  42 下降和 p-Tau181 升高这两个核心变化结合的比值, 能更敏感、更特异地区分阿尔茨海默病与其他类型的痴呆。

#### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。两组间脑脊液 A $\beta$  42、t-Tau、p-Tau181 水平及 A $\beta$  42/p-Tau181 比值的比较采用两独立样本 t 检验。以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

阿尔茨海默病组与对照组脑脊液中三种核心 AD 生物标志物水平及 A $\beta$  42/p-Tau181 比值的比较结果如表 1 所示。AD 患者脑脊液 A $\beta$  42 水平显著低于对照组 (P<0.001), 而 t-Tau 和 p-Tau181 蛋白水平均显著高于对照组 (均 P<0.001)。A $\beta$  42/p-Tau181 比值在 AD 组中显著降低 (P<0.001), 该比值展现出最大的组间差异幅度。上述结果共同表明, AD 患者脑脊液生物标志物呈现出特征性的“A $\beta$  42 降低、Tau 蛋白升高”的模式。

## 3 讨论

3.1 脑脊液 A $\beta$  42 水平降低提示 AD 淀粉样病理形成  
本研究结果显示, AD 患者的脑脊液中 A $\beta$  42 的含量明显低于对照组 (P<0.001), 这一发现与经典的 AD 病理生理学理论是一致的。A $\beta$  42 是一种淀粉样蛋白片段, 它具有很高的疏水性和聚集性, 在 AD 患者的大脑中, 它会异常地聚集, 形成细胞外老年斑 (Senile

Plaques)<sup>[3-4]</sup>。这种沉积过程造成脑脊液可溶性 A $\beta$  42 的降低。因此脑脊液中 A $\beta$  42 含量的明显下降并不是单纯的分泌下降, 而体现为 A $\beta$  由可溶性到不可溶性聚合态的转变, 这是 AD 病理的前期事件与核心特点<sup>[5]</sup>。

3.2 t-Tau 蛋白升高反映 AD 所致的广泛神经元轴索损伤

实验发现 AD 组脑脊液 t-Tau 蛋白浓度急剧升高 (P<0.001)。正常神经元内 Tau 蛋白主要分布于轴突内, 起到稳定微管作用。当它被损伤或已死神经元大量排入细胞外间隙后可引起脑脊液 t-Tau 含量增加<sup>[6-7]</sup>。本次研究 AD 组 t-Tau 明显升高, 提示病人有广泛神经元及轴索受损, 反映 AD 病理过程神经变性严重。但 t-Tau 增高还见于急性脑卒中, 脑外伤或者克雅病及其他引起神经元大范围损害的其它疾病中, 故其特异性比较差, 更是神经变性程度广义标志物<sup>[8]</sup>。

3.3 p-Tau181 升高是 AD 特异性 Tau 病理的关键标志

本研究 AD 组脑脊液 p-Tau181 水平显著高于对照组 (P<0.001), 这一发现具有重要的特异性诊断价值。p-Tau181 描述的是 Tau 蛋白在苏氨酸 181 位置受到不正常磷酸化的过程<sup>[9]</sup>。这种磷酸化的异常会降低其与微管的结合能力, 从而使其自我聚集, 形成神经原纤维缠结 (Neurofibrillary Tangles), 该过程在 AD 独特 Tau 病理中处于中心地位<sup>[10]</sup>。与其他类型的痴呆相比, p-Tau181 在 AD 中的升高最为显著, 因此它对区分 AD 和其他非 AD 性 tau 蛋白病 (如额颞叶痴呆) 具有极高的特异性, 是 AD 特征性病理改变的精确反映。

AD 组 A $\beta$  42/p-Tau181 比呈现极显著下降 (P<0.001)。该复合指标与单一生物标志物相比表现出了更高诊断效能。这个比率融合了 AD 的两个关键病理过程:  $\beta$  淀粉样蛋白沉积 (A $\beta$  42  $\downarrow$ ) 和 Tau 蛋白病理

(p-Tau181  $\uparrow$ )<sup>[11]</sup>。不但明显提高 AD 诊断敏感性及特异性,而且在临床上也显示出重要的价值,一是这一比值可在 AD 的极早期发生特征性变化,从而为早期识别病情提供关键依据;二是研究显示这一比值的动态变化与其疾病严重程度及认知功能下降速度有显著关系,使得这一比值成为预测疾病发展的强有力手段。

### 结 论:

本项研究利用多种生物标志物的联合分析,进一步确认了脑脊液中的 A $\beta$  42、t-Tau 和 p-Tau181 在 AD 中的特定变化模式,并强调了 A $\beta$  42/p-Tau181 比值在临床实践中的综合价值。创新性地以我国人群样本为研究对象,系统证实这一比值较单一指标对 AD 鉴别诊断具有优良效能,并为构建适合我国医疗环境下 AD 生物标志物检测方案奠定实证基础。研究表明脑脊液中 A $\beta$  42 与 p-Tau181 比值既可以作为 AD 辅助诊断重要依据,又具有早期筛查、疾病进展监测等潜在应用价值,从而为 AD 精准诊断及早期干预的实现提供新的思路。

### 参考文献:

- [1] 燕燕,李艾帆.阿尔茨海默病患者脑脊液 p-Tau 及  $\alpha$ -突触核蛋白的表达及意义[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(20):1780-1785.
- [2] 马瑜鞠,黄良玉,陈佳茹,等.MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与阿尔茨海默病患者脑脊液生物标志物、认知水平及脑结构变化的关系[J].精准医学杂志,2024,39(06):514-518.
- [3] 李新锋,王文娟,纪婷,等.阿尔茨海默病患者及对照者血清或脑脊液  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 水平的 Meta 分析[J].临床医学研究与实践,2023,8(02):7-11.
- [4] 孙东云,刘涛,刘莹,等.血浆中二氯二苯二氯乙烯与阿尔茨海默病患者脑脊液中生物标志物相关性分

### 3.4 研究局限性

该研究具有局限性。一是样本都来自于单一的医疗中心,会出现选择偏倚的问题,今后需要融入多中心大样本的数据来增强研究结果的普适性。二是该研究采用横断面设计,没有动态地观测到生物标志物随着病情发展的趋势。

析[J].精准医学杂志,2021,36(04):323-326.

[5] Arezoo M, Hassan N, Balal K, et al. Cerebrospinal fluid: A specific biofluid for the biosensing of Alzheimer's diseases biomarkers[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2023, 166.

[6] 李丹,徐进,范晓飞,等.脑脊液 CK、A $\beta$  42、P-tau 在阿尔茨海默病中的诊断价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(03):392-395.

[7] 邱振华,梁曼欢,邓波,等.阿尔茨海默病患者尿液 AD7c-NTP 和血清 S100- $\beta$ 、T-Tau、p-Tau 水平变化及其诊断效能[J].山东医药,2024,64(35):68-71.

[8] 薛利敏,李万里,王焕焕,等.阿尔茨海默病患者血清 A $\beta$  1-42、NLRP3、P-Tau181 水平与认知功能的关系[J].国际精神病学杂志,2024,51(04):1178-1181.

[9] 曹凤玲. A $\beta$  1-42 及 P-tau-181 在阿尔茨海默病患者血清中的表达及意义[J].医疗装备,2024,37(07):81-83.

[10] 戴蓉芳,徐明然,胡颖,等.血清尿酸、白介素 6、P-tau181 与阿尔茨海默病患者认知功能、日常生活能力和预后的关系分析[J].现代生物医学进展,2023,23(08):1447-1452.

[11] 林剑楠,马强.阿尔茨海默病患者外周血标记物 A $\beta$  42、A $\beta$  40、P-tau 蛋白与 Hcy 的相关性研究[J].河北医药,2022,44(07):965-969+975.