



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.013>

· 论著 ·

血清 β 淀粉样蛋白 1-42、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型与磷酸化 tau181 蛋白对老年患者认知功能障碍进展为阿尔茨海默病的预测价值

代明彬 李朝秀 雷蕾

[摘要] 目的 探讨血清 β 淀粉样蛋白(A β)1-42、前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型(PCSK9)及磷酸化 tau181 蛋白(P-tau181)对老年患者认知功能障碍(MCI)进展为阿尔茨海默病(AD)的预测价值。方法 回顾性选取 150 例老年 MCI 患者并随访 3 年,根据是否进展为 AD 将其分为 AD 组(36 例)和非 AD 组(114 例)。比较两组患者的一般临床资料与血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 水平。采用单因素和多因素 logistic 回归分析评估老年 MCI 患者进展为 AD 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 指标预测老年 MCI 患者进展为 AD 的诊断价值。结果 单因素分析结果显示,年龄、受教育程度、合并糖尿病、血清 A β 1-42、PCSK9、P-tau181 水平均为老年 MCI 患者进展为 AD 的影响因素($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,高龄、受教育程度为初中及以下、血清 A β 1-42、PCSK9、P-tau181 水平升高均是老年 MCI 患者进展为 AD 的独立危险因素,MoCA 评分是其独立保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 三者联合检测预测老年 MCI 患者进展为 AD 的曲线下面积(AUC)均高于各项指标单独检测($P < 0.05$)。结论 高龄、受教育程度低、合并糖尿病、血清 A β 1-42、PCSK9、P-tau181 水平升高是老年 MCI 进展为 AD 的独立危险因素,血清三项指标联合检测有助于早期识别高风险患者,对延缓或预防 AD 发生具有积极意义。

[关键词] β 淀粉样蛋白 1-42; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型; 磷酸化 tau181 蛋白; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病

[中图分类号] R749.1**[文献标识码]** A

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能减退、记忆力丧失和行为异常为主要特征的神经退行性疾病,占老年期痴呆的 60% ~ 80%^[1]。AD 的病理特征主要包括 β 淀粉样蛋白(A β)沉积形成的老年斑、过度磷酸化 tau 蛋白导致的神经纤维缠结(NFTs)以及神经炎症反应,这些改变在临床症状出现前 10 ~ 20 年即已发生^[2]。因此,寻找可靠的早期生物标志物,对高危人群进行精准预测和干预,已成为 AD 防治的关键策略。轻度认知功能障碍(MCI)是 AD 的前驱阶段,每年约 10% ~ 15% 的 MCI 患者进展为 AD,而普通老年人年转化率仅为 1% ~ 2%^[3]。目前,脑脊液 A β 1-42、

磷酸化 tau181 蛋白(P-tau181)和总 tau 蛋白(T-tau)的检测及淀粉样蛋白 PET 成像被纳入 AD 诊断标准,但由于其侵入性、高成本及技术限制,难以广泛应用于临床筛查^[4]。本研究通过回顾性分析 MCI 患者的临床资料及血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 水平,探讨其对 MCI 进展为 AD 的预测价值,旨在为 AD 的早期识别提供更优的生物学依据。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2021 年 4 月 ~ 2024 年 5 月重庆两江新区人民医院收治的老年 MCI 患者 150 例,其中男 90 例、女 60 例,年龄 56 ~ 85 岁,平均年龄(72.98 ± 5.26)岁。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)均符合国际工作组(IWG)或美国国家老龄化研究所-AD 协会(NIA-AA)关于 MCI 的诊断标准^[5];(3)蒙特利尔认知

作者单位:401121 重庆,重庆医科大学附属两江医院(重庆两江新区人民医院)神经内科(代明彬、雷蕾);重庆市渝北区龙塔社区卫生服务中心(李朝秀)

通讯作者:雷蕾, E-mail:leijxq9751@163.com

评估量表(MoCA)评分^[6] ≤26 分;(4)头部 MRI 或 CT 排除其他结构性脑病;(5)规律随访时间 ≥3 年。排除标准:(1)合并其他神经系统疾病;(2)严重精神疾病或长期使用抗精神病药物;(3)近 6 个月内有重大颅脑外伤、脑炎或癫痫病史;(4)严重系统性疾病,如晚期恶性肿瘤、肝肾功能衰竭等。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集所有患者的一般临床资料与实验室检查结果,包括性别、年龄、BMI、受教育程度、婚姻状况、吸烟史、饮酒史、合并症及血清 Aβ1-42、PCSK9、P-tau181 水平。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[6]对患者的认知功能进行评估,量表总评分范围为 0~30 分,评分 ≥26 分为认知功能正常, <26 分则提示存在认知功能障碍。本研究对 172 例老年 MCI 患者进行了为期 3 年的每 3 个月 1 次的定期随访以评估其认知功能变化,在此期间共 22 例患者失访,最终 150 例患者完成有效随访并被纳入分析。AD 诊断严格依据《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)》^[7]标准,由 3 名固定的神经内科专家评估确定,以首次确诊 AD 为研究终点。至研究结束时,150 例患者的 AD 发生率为 24.00% (36/150)。根据 AD 发生情况将所有患者分为 AD 组(36 例)与非 AD 组(114 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 logistic 回归分析评估老年 MCI 患者进展为 AD 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Aβ1-42、PCSK9 与 P-tau181 指标预测老年 MCI 患者进展为 AD 的诊断价值。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 老年 MCI 患者进展为 AD 的影响因素分析:单

表 1 老年 MCI 患者进展为 AD 的单因素分析[例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	受教育程度		婚姻状况		吸烟史	饮酒史
					初中及以下	高中及以上	有配偶	无配偶		
AD 组	36	17/19	76.21 ± 4.32	22.53 ± 1.29	26(72.22)	10(27.78)	18(50.00)	18(50.00)	21(58.33)	12(33.33)
非 AD 组	114	73/41	71.95 ± 5.13	22.41 ± 1.37	49(42.98)	65(57.02)	71(62.28)	43(37.72)	48(42.11)	35(30.70)
χ^2/t 值		3.222	4.501	0.464		9.357		1.710	2.901	0.088
<i>P</i> 值		0.073	<0.001	0.643		0.002		0.191	0.089	0.767
组别	例数	合并症				MoCA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	Aβ1-42 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	PCSK9 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	P-tau181 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	
		高血压	糖尿病	冠心病	高脂血症					
AD 组	36	16(44.44)	22(61.11)	15(41.67)	21(58.33)	22.38 ± 1.23	158.32 ± 25.37	186.25 ± 33.27	10.35 ± 2.97	
非 AD 组	114	63(55.26)	37(32.46)	38(33.33)	52(45.61)	23.58 ± 1.31	133.57 ± 26.58	157.65 ± 35.21	7.42 ± 3.21	
χ^2/t 值		1.285	9.415	0.832	1.772	4.860	7.923	4.304	4.858	
<i>P</i> 值		0.257	0.002	0.362	0.183	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

因素分析结果显示,年龄、受教育程度、合并糖尿病、血清 Aβ1-42、PCSK9、P-tau181 水平均为老年 MCI 患者进展为 AD 的影响因素(*P* < 0.05)。见表 1。多因素 logistic 回归分析结果显示,高龄、受教育程度为初中及以下、血清 Aβ1-42、PCSK9、P-tau181 水平升高均是老年 MCI 患者进展为 AD 的独立危险因素,高 MoCA 评分是其独立保护因素(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 影响老年 MCI 患者进展为 AD 的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	S. E.	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
年龄	0.237	0.074	10.181	0.001	1.267	1.096 ~ 1.465
受教育程度为初中及以下	1.861	0.728	6.539	0.011	6.432	1.545 ~ 26.782
合并糖尿病	0.991	0.678	2.137	0.144	2.693	0.713 ~ 10.167
MoCA 评分	-0.943	0.280	11.370	0.001	0.389	0.225 ~ 0.674
Aβ1-42	0.044	0.014	9.280	0.002	1.045	1.016 ~ 1.075
PCSK9	0.035	0.012	8.985	0.003	1.036	1.012 ~ 1.060
P-tau181	0.273	0.102	7.095	0.008	1.314	1.075 ~ 1.606
常数	-12.795	7.507	2.905	0.088	<0.001	-

3. 血清 Aβ1-42、PCSK9 与 P-tau181 对老年 MCI 患者进展为 AD 的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 Aβ1-42、PCSK9 与 P-tau181 三者联合预测老年 MCI 患者进展为 AD 的曲线下面积(AUC)均高于各项指标单独检测(*P* < 0.05)。见图 1、表 3。

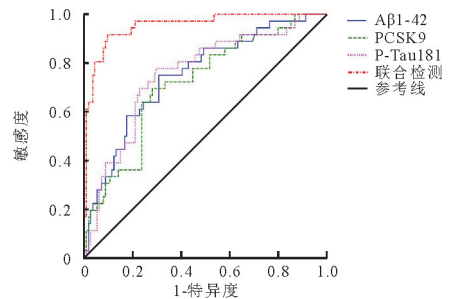


图 1 血清 Aβ1-42、PCSK9 与 P-tau181 预测老年 MCI 患者进展为 AD 的 ROC 曲线

表 3 血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 对老年 MCI 患者进展为 AD 的预测价值分析

因素	最佳截断值	S. E.	AUC 值	95% CI	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
A β 1-42	145.56ng/L	0.047	0.750	0.673 ~ 0.817	<0.001	75.00	69.30
PCSK9	178.76ng/ml	0.049	0.717	0.638 ~ 0.787	<0.001	69.44	71.93
P-tau181	8.93ng/L	0.047	0.754	0.678 ~ 0.821	<0.001	77.78	70.18
三者联合	-	0.019	0.954	0.907 ~ 0.981	<0.001	91.67	90.35

讨 论

本研究结果显示,AD 组患者血清 A β 1-42、PCSK9 和 P-tau181 水平均显著高于非 AD 组,这为 AD 的早期预测提供了重要的生物标志物依据。进一步分析,AD 组患者血清 A β 1-42 水平显著高于非 AD 组,这一结果与既往研究报道的 AD 患者外周血 A β 1-42 水平升高趋势相符^[8]。在机制层面,这种差异可能反映了外周血 A β 1-42 水平受血脑屏障通透性改变的影响,疾病不同阶段 A β 代谢的动态变化特征及外周清除机制障碍导致的 A β 1-42 蓄积。其次,PCSK9 在 AD 组中的水平显著高于非 AD 组,作为脂质代谢调控蛋白,PCSK9 可能通过多种机制参与 AD 病理过程,其中包括通过调节低密度脂蛋白受体影响 A β 的清除;直接促进 β -分泌酶活性,增加 A β 生成;激活炎症反应,加剧神经元损伤。本研究首次在 MCI 向 AD 转化的纵向研究中证实了 PCSK9 的预测价值。此外,AD 组血清 P-tau181 水平显著高于非 AD 组,这与脑脊液 P-tau181 作为 AD 特异性标志物的研究结果一致^[9]。P-tau181 的升高反映了 tau 蛋白过度磷酸化的病理过程,与神经元损伤程度密切相关^[10]。在 AD 病理状态下,蛋白磷酸酶活性降低与蛋白激酶活性增强导致 tau 蛋白在 Thr181 位点的异常磷酸化。这种过度磷酸化通过以下机制加剧神经元损伤:破坏 tau 蛋白与微管的结合能力,导致微管结构解体,影响轴突运输功能;促进 tau 蛋白自聚集形成神经原纤维缠结,这些不溶性聚合物不仅丧失正常功能,还具有直接的神经毒性;激活小胶质细胞介导的神经炎症反应,形成“tau 病理-神经炎症”恶性循环。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 A β 1-42、PCSK9 和 P-tau181 均为 AD 转化的独立危险因素,进一步证实了其预测价值。此外,ROC 曲线分析结果显示,三项指标联合检测的预测效能显著高于任一单项检测,提示其在预测 AD 转化中具有互补价值,可能通过不同的病理生理途径共同参与 AD 的发生发展。这为理解 AD 的发病机制和开发新的干预靶点提供了重要线索。

本研究多因素 logistic 回归分析结果显示随着患

者年龄增加,AD 转化风险相应增加,这与全球 AD 流行病学研究一致,反映了神经退行性变随年龄增长的累积效应^[11]。值得关注的是,低教育水平(初中及以下)患者的 AD 转化风险高于高教育水平患者,这一结果支持“认知储备”理论,即较高教育水平可能通过增强神经可塑性来延缓临床症状的出现^[12]。在代谢因素方面,糖尿病患者的 AD 转化风险高于非糖尿病患者,虽未达到统计学显著性($P=0.144$),但这一趋势与近年来关于胰岛素抵抗促进 AD 病理的研究发现相符^[13]。此外,基线 MoCA 评分增加,则 AD 转化风险降低,这一强保护效应凸显了早期认知功能评估的重要性。本研究创新性地将血清生物标志物与传统危险因素整合分析,结果发现血清 A β 1-42、PCSK9、P-tau181 水平上升,则 AD 转化风险增加,这些生物标志物与传统危险因素(年龄、教育水平)共同构成了多维度预测体系,其预测效能显著优于单一指标检测。这一预测体系具有重要临床意义:(1)可通过常规临床数据(年龄、教育、MoCA 评分)实现初步筛查;(2)对中高风险患者进行生物标志物检测可提高预测准确性;(3)为制定个体化干预策略提供了量化依据。

本研究证实血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 联合检测对 MCI 向 AD 转化具有显著的预测价值,其预测效能显著优于单一标志物检测。这一发现为 AD 早期预警提供了重要的临床工具。在方法学层面上,基于 ELISA 技术的联合检测方案展现出样本需求少、成本效益高、操作标准化等显著优势,使其具备在各级医疗机构推广应用的潜力^[14]。从临床应用角度,该联合检测体系可实现精准的风险分层管理,通过量化预测概率将患者区分为低风险、中风险和高风险群体,为个体化干预策略的制定提供客观依据^[15]。同时,动态监测标志物水平的变化可作为评估生活方式干预效果和药物治疗反应的客观指标。此外,本研究系统性验证了 PCSK9 在 AD 预测中的独特价值,为深入理解 AD 发病机制开辟了新视角。未来研究应着力解决检测标准化、临界值确定等技术瓶颈,并通过多中心大样本研究验证其预测效能。此外,探索此类标志物与影像学特征的互补价值,并阐明 PCSK9 在 AD 病理中的分子机制、开发基于多组学数据的预测模型等方向都具有重要的科学意义。

综上所述,本研究证实血清 A β 1-42、PCSK9 与 P-tau181 联合检测可显著提高对老年 MCI 患者进展为 AD 预测的准确性。这三种血清生物标志物与年龄、低教育水平等传统危险因素共同构成了多维度预测体系,为 AD 早期识别提供了可靠的客观依据。其中,PCSK9 作为新型预测指标的验证,为理解 AD 发病机

制提供了新视角。此外,基于 ELISA 技术的检测方案具有操作简便、成本适中等优势,适合临床推广应用。然而,本研究亦存在若干局限:首先,回顾性设计可能导致选择偏倚,且未能完全控制潜在的混杂因素(如 APOE 基因型、血管危险因素等)。其次,样本量相对有限,随访时间较短,可能影响结果的稳定性。第三,研究人群均为我国老年患者,结果对其他种族人群的外推性需进一步验证。此外,缺乏脑脊液或影像学标志物的同步检测,限制了与金标准的相关性分析。未来需要通过多中心、前瞻性研究进一步优化检测标准,并探索其在个体化治疗指导中的应用价值,特别是针对 PCSK9 相关通路的靶向干预策略。

参 考 文 献

[1] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):6518.
 [2] 鲍丹丹,曹君冬,虞冬晴,等. 利拉鲁肽影响海马组织核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路和铁死亡活性改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的机制研究[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(10):709-712.
 [3] Blackman J, Swirski M, Clynes J, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review[J]. J Sleep Res, 2021, 30(4):13229.
 [4] Johnson ECB, Bian S, Haque RU, et al. Cerebrospinal fluid proteomics define the natural history of autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2023, 29(8):1979-1988.
 [5] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Frame-

work: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4):535-562.
 [6] Ornish D, Madison C, Kivipelto M, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial [J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1):122.
 [7] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3):269-283.
 [8] 刘田,杨荣礼,韩慧萍. 血清 Aβ1-42, βcl-2 预测老年人认知功能障碍进展为阿尔茨海默病的价值 [J]. 实用老年医学, 2024, 38(6):582-586.
 [9] 薛利敏,李万里,王焕焕,等. 阿尔茨海默病患者血清 Aβ1-42, NL-RP3, P-tau181 水平与认知功能的关系 [J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(4):1178-1181.
 [10] Telser J, Grossmann K, Wohlwend N, et al. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease [J]. Adv Clin Chem, 2023, 116(12):31-111.
 [11] 王冰升,曹世华,程灵玲,等. 老年人阿尔茨海默病发生风险的列线图预测模型构建 [J]. 实用老年医学, 2024, 38(12):1246-1249.
 [12] 邓静,吴碧华,张树帆. 轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病列线图预测模型的构建 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39(10):1403-1406.
 [13] Nowell J, Blunt E, Gupta D, et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2023, 89(12):101979.
 [14] Shi T, Shen S, Shi Y, et al. Osteocyte-derived sclerostin impairs cognitive function during ageing and Alzheimer's disease progression [J]. Nat Metab, 2024, 6(3):531-549.
 [15] Chen LJ, Sha S, Stocker H, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study [J]. Am J Clin Nutr, 2024, 119(4):1052-1064.

(收稿日期:2025-06-14)

(本文编辑:李昊阳)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.014

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.014

• 病例报告 •

非典型发作性睡病一例

李济同 王静怡 李富全 谢宇平

[关键词] 发作性睡病; 猝倒; 食欲素; 替洛利生

[中图分类号] R741 [文献标识码] B

患者,男,17岁,于2025年1月16日以“发作性嗜睡3年,加重1年”就诊于甘肃省人民医院睡眠医学中心。患者于3年前开始出现日间过度思睡症状,伴有睡瘫、情绪激动时四肢发软症状,无幻觉。2022年8月9日兰州大学第二医院直立倾斜实验结果示基础实验及药物试验均为阴性;神经血管功能检查(脑血管超声)结果未见异常,发泡实验结果为阴性;心脏超声结果未见明显异常。2022年8月15日兰州大学第一医院动态

脑电图监测检查报告结果示各导联示低幅10~12 Hz α波活动为主,夹杂稍多低幅15~20 Hz β波活动及稍多低幅5~7 Hz θ波;波幅特点:低波幅;诱发实验:患者进入睡眠状态后,睡眠波如期出现,未见异常波发放;诊断:轻度异常脑电图。2023年10月4日MR头颅平扫+磁共振血管成像(MRA)结果均未见明显异常。2024年9月3日甘肃省人民医院睡眠医学中心多导睡眠监测(PSG)结果:睡眠潜伏期24.5 min,快速眼动(REM)睡眠潜伏期25 min,睡眠时血氧饱和度(SpO₂)平均值95%,呼吸暂停低通气指数(AHI)5.3;多次睡眠潜伏期实验(MSLT)检查结果:睡眠潜伏期平均值13.3 min,出现1次睡眠始发快速眼动期(SOREM),REM睡眠潜伏期3.0 min。3年来上述症状逐渐加重,并出现面部表情僵硬,上眼睑无力症状,持续3~4 min

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82160267)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学(李济同、王静怡、李富全);

甘肃省人民医院睡眠医学中心(谢宇平)

通讯作者:谢宇平, E-mail: xyp5894@163.com