

生物学标志物联合同型半胱氨酸和 ApoB/LDL-C 检测在阿尔茨海默病早期鉴别诊断中的应用

韩卫 赵亚琦 李志宁 刘瑞君 张晓彤

作者单位: 221006 江苏徐州, 徐州医科大学第二附属医院徐州矿业集团总医院

检验科(韩卫、赵亚琦、张晓彤), 神经内科(李志宁)

250000 山东济南, 济南市第三人民医院检验科(刘瑞君)

通信作者: 张晓彤, Email: xkzyjyk@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.017

【摘要】 目的 探讨血液生物学标志物联合同型半胱氨酸(Hcy)和载脂蛋白 B/低密度脂蛋白胆固醇(ApoB/LDL-C)检测在阿尔茨海默病(AD)早期鉴别诊断中的应用。方法 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月在徐州医科大学第二附属医院神经内科收治住院的 100 例主诉存在记忆力下降和(或)其他认知域损伤患者作为研究对象,根据简易智能精神状态检查量表(MMSE)及相应诊断标准分为轻度认知障碍(MCI)组(40 例)、早期 AD 组(30 例)和早期血管性痴呆(VaD)组(30 例);另外选择同期 50 名健康体检者作为健康对照(NC)组。所有受检者均检测常见血液指标[Hcy、ApoB、LDL-C、 β -淀粉样蛋白 1-42($A\beta$ 1-42)、血清磷酸化 tau-181 蛋白(P-tau-181)],比较各组上述指标的差异。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),比较各指标单独与联合检测在 AD 早期鉴别诊断中的效能。结果 MCI 组和早期 AD 组的 Hcy、 $A\beta$ 1-42、P-tau-181 水平均明显高于早期 VaD 组和 NC 组[Hcy($\mu\text{mol/L}$): 17.51 ± 4.21 、 19.78 ± 6.86 比 14.27 ± 3.62 、 14.21 ± 2.31 , $A\beta$ 1-42(ng/L): 138.57 ± 42.12 、 109.42 ± 21.40 比 91.51 ± 13.67 、 90.82 ± 15.31 , P-tau-181(ng/L): 109.72 ± 28.93 、 138.54 ± 36.36 比 89.67 ± 19.55 、 82.76 ± 15.68 , 均 $P < 0.05$]。MCI 组的 ApoB/LDL-C 和 $A\beta$ 1-42 水平均明显高于早期 AD 组, Hcy 和 P-tau-181 均明显低于早期 AD 组[ApoB/LDL-C: 0.32 ± 0.03 比 0.30 ± 0.04 , $A\beta$ 1-42(ng/L): 138.57 ± 42.12 比 109.42 ± 21.40 , Hcy($\mu\text{mol/L}$): 17.51 ± 4.21 比 19.78 ± 6.86 , P-tau-181(ng/L): 109.72 ± 28.93 比 138.54 ± 36.36 , 均 $P < 0.05$];早期 VaD 组患者的 ApoB/LDL-C 水平明显高于早期 AD 组和 NC 组(0.35 ± 0.06 比 0.30 ± 0.04 、 0.32 ± 0.05 , 均 $P < 0.05$)。Hcy、 $A\beta$ 1-42 和 P-tau-181 联合检测诊断 MCI 的 AUC 最高,为 0.973 [95% 可信区间(95%CI)为 0.946 ~ 0.999];Hcy、 $A\beta$ 1-42 和 P-tau-181 联合检测诊断 AD 的 AUC 最高,为 0.957(95%CI 为 0.906 ~ 1.000);Hcy、 $A\beta$ 1-42、ApoB/LDL-C 和 P-tau-181 联合检测鉴别 AD 和 VaD 的 AUC 最高,为 0.941(95%CI 为 0.885 ~ 0.997)。结论 Hcy、 $A\beta$ 1-42、P-tau-181 在 AD 相关疾病的早期鉴别诊断中均有一定价值, ApoB/LDL-C 可成为预测 VaD 患者认知损伤程度的首选指标。

【关键词】 β -淀粉样蛋白; tau 蛋白; 阿尔茨海默病; 诊断

基金项目: 山东省济南市卫生健康委员会科技发展计划项目(2020-4-40)

Application of biological markers combined with homocysteine and ApoB/LDL-C in early differential diagnosis of Alzheimer's disease

Han Wei, Zhao Yaqi, Li Zhining, Liu Ruijun, Zhang Xiaotong. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, General Hospital of Xuzhou Mining Group, Xuzhou 221006, Jiangsu, China (Han W, Zhao YQ, Zhang XT); Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, General Hospital of Xuzhou Mining Group, Xuzhou 221006, Jiangsu, China (Li ZN); Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Jinan, Jinan 250000, Shandong, China (Liu RJ)

Corresponding author: Zhang Xiaotong, Email: xkzyjyk@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the application of blood biological markers combined with homocysteine (Hcy) and apolipoprotein B/low-density lipoprotein cholesterol (ApoB/LDL-C) in early differentiation and diagnosis of Alzheimer's disease (AD). **Methods** The 100 patients who complained of memory loss and (or) other cognitive domain impairment and were hospitalized in neurology department of the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2019 to December 2021 were selected as research objects. According to the mini-mental state examination (MMSE) and the corresponding diagnostic criteria, the patients were divided into mild cognitive impairment (MCI) group (40 cases), early AD group (30 cases) and early vascular

dementia (VaD) group (30 cases). Other 50 healthy subjects at the same period were selected as normal control (NC) group. All participants were tested for common blood indicators [Hcy, ApoB, LDL-C, β -amyloid protein 1-42 ($A\beta$ 1-42), serum phosphorylated tau-181 protein (P-tau-181)], and the differences of each index in each group were compared. The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under the ROC curve (AUC) was calculated to compare the efficacy of each index alone and combined detection in the early differential diagnosis of AD. **Results** The levels of Hcy, $A\beta$ 1-42 and P-tau-181 in MCI group and early AD group were higher than those in early VaD group and NC group [Hcy ($\mu\text{mol/L}$): 17.51 ± 4.21 , 19.78 ± 6.86 vs. 14.27 ± 3.62 , 14.21 ± 2.31 , $A\beta$ 1-42 (ng/L): 138.57 ± 42.12 , 109.42 ± 21.40 vs. 91.51 ± 13.67 , 90.82 ± 15.31 , P-tau-181 (ng/L): 109.72 ± 28.93 , 138.54 ± 36.36 vs. 89.67 ± 19.55 , 82.76 ± 15.68 , all $P < 0.05$]. The levels of ApoB/LDL-C and $A\beta$ 1-42 in MCI group were higher than those in early AD group, and the levels of Hcy and P-tau-181 were lower than those in early AD group [ApoB/LDL-C: 0.32 ± 0.03 vs. 0.30 ± 0.04 , $A\beta$ 1-42 (ng/L): 138.57 ± 42.12 vs. 109.42 ± 21.40 , Hcy ($\mu\text{mol/L}$): 17.51 ± 4.21 vs. 19.78 ± 6.86 , P-tau-181 (ng/L): 109.72 ± 28.93 vs. 138.54 ± 36.36 , all $P < 0.05$]. The level of ApoB/LDL-C in early VaD group was higher than those in early AD group and NC group (0.35 ± 0.06 vs. 0.30 ± 0.04 , 0.32 ± 0.05 , both $P < 0.05$). The combination of Hcy, $A\beta$ 1-42 and P-tau-181 for the diagnosis of MCI had the highest AUC, which was 0.973 [95% confidence interval (95%CI) was 0.946–0.999]. The combination of Hcy, $A\beta$ 1-42 and P-tau-181 had the highest AUC for the diagnosis of AD, which was 0.957 (95%CI was 0.906–1.000). The combination of Hcy, $A\beta$ 1-42, ApoB/LDL-C and P-tau-181 had the highest AUC for identification of AD and VaD, which was 0.941 (95%CI was 0.885–0.997). **Conclusions** The detection of Hcy, $A\beta$ 1-42, P-tau-181 and other indicators has certain value in the early diagnosis of AD-related diseases. ApoB/LDL-C has important clinical significance for the early differential diagnosis of AD and VaD. ApoB/LDL-C ratio could be used as the first choice to predict the degree of cognitive impairment in VaD patients.

【Key words】 β -amyloid protein; tau protein; Alzheimer's disease; Diagnosis

Fund Program: Project of the Science and Technology Development Plan of Jinan Health Commission of Shandong Province (2020-4-40)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 与血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是两种临床常见的痴呆类型, 既往认为两者之间有显著差异^[1-6], 但最新研究表明, AD 与 VaD 在发病机制、临床特征及危险因素等方面均具有一定相似性, 因此为某些情况下的临床鉴别和诊断工作带来一定困难^[7-9]。本研究探讨血液同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、 β -淀粉样蛋白 1-42 (amyloid β 1-42, $A\beta$ 1-42)、血清磷酸化 tau-181 蛋白 (phosphorylated tau protein 181, P-tau-181) 等指标检测在 AD 相关疾病中的应用, 旨在为临床进一步寻求疾病鉴别特征提供实验室依据, 为挽救患者的生命及改善预后提供重要决策参考, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 选择 2019 年 1 月—2021 年 12 月在徐州医科大学第二附属医院神经内科收治住院且主诉存在记忆力下降和 (或) 其他认知域损伤的 100 例患者作为研究对象; 依据相应诊断标准及简易智能精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 将患者分为轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 组 (40 例)、早期 AD 组 (30 例)、早期血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 组

(30 例); 另外选择同期 50 名健康体检者作为健康对照 (normal control, NC) 组。

1.1.1 纳入标准 ① MCI 组患者均符合 2018 年中国医师协会神经内科医师分会发布的中国痴呆与认知障碍诊治指南中关于 MCI 的诊断标准^[2]; ② 早期 AD 组患者均符合 2011 年美国国家衰老研究所 (National Institute of Aging, NIA) 和阿尔茨海默协会 (National Institute of Aging and Alzheimer's Association, NIA-AA) 制定的诊断标准; ③ 早期 VaD 组患者均符合 2011 年美国心脏病协会 / 美国卒中协会 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) 制定的 VaD 诊断标准; ④ NC 组均为同时期收治的住院患者, 且均无记忆力下降和 (或) 其他认知域受损主诉, 患者 MMSE ≥ 27 分; ⑤ 所有入组者均知晓本研究内容并自愿参与配合。

1.1.2 排除标准 ① 合并语言、意识、视力障碍等无法完成检查和评估症状的患者; ② 合并帕金森综合征的患者; ③ 有明确精神类疾病史和 (或) 临床表现有抑郁症等精神类疾病患者; ④ 合并血液系统疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等; ⑤ 有脑外伤或癫痫病史患者; ⑥ 资料信息不完全及中途退出者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准, 并经

徐州医科大学第二附属医院伦理委员会审批(审批号:2019-010103),入组人员均了解相关研究内容并签署知情同意书。

1.2 观察指标及检测方法 所有受检者均根据实验标本采集要求及相关规范于清晨采集空腹静脉血,并根据临床需要随时进行常见血液指标检测。采用美国雅培公司 Architect c16000 System 全自动生化分析仪及原装试剂盒检测 Hcy、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB) 和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行血液 Aβ1-42 和 P-tau-181 测定,检测试剂盒购自深圳安群生物工程有限公司。所有实验均根据所用仪器和试剂说明书进行操作,相关实验数据入库分析。

采用 MMSE 对所有受检者认知功能障碍及痴呆程度进行评定。其中认知功能障碍的最高得分为 30 分,≥27 分为正常,<27 分为认知功能障碍。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析。血清 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42、P-tau-181 单独及联合检测的诊断效能通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)进行评估,通过计算约登指数确定最佳截断值,计算敏感度和特异度。数据统计分析均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 各组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

| 组别 | 例数(例) | 性别(例) | | 年龄(岁) | |
|----------|-------|-------|----|---------|-----------------------|
| | | 男性 | 女性 | 范围 | 均数($\bar{x} \pm s$) |
| MCI 组 | 40 | 28 | 12 | 67 ~ 75 | 70.13 ± 5.16 |
| 早期 AD 组 | 30 | 23 | 7 | 68 ~ 79 | 74.37 ± 5.43 |
| 早期 VaD 组 | 30 | 25 | 5 | 64 ~ 83 | 76.27 ± 7.45 |
| NC 组 | 50 | 37 | 13 | 60 ~ 75 | 65.15 ± 9.83 |

注: MCI 为轻度认知障碍, AD 为阿尔茨海默病, VaD 为血管性痴呆, NC 为健康对照

2.2 各组患者血清 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42 和 P-tau-181 水平比较 MCI 组、早期 AD 组的 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 水平均明显高于早期 VaD 组和 NC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。MCI

组 ApoB/LDL-C、Aβ1-42 水平均明显高于早期 AD 组, Hcy 和 P-tau-181 水平均明显低于早期 AD 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。早期 VaD 组的 ApoB/LDL-C 水平明显高于早期 AD 组和 NC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42 和 P-tau-181 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(例) | Hcy (μmol/L) | ApoB/LDL-C |
|----------|-------|-----------------------------|---------------------------|
| MCI 组 | 40 | 17.51 ± 4.21 ^{abc} | 0.32 ± 0.03 ^c |
| 早期 AD 组 | 30 | 19.78 ± 6.86 ^{ab} | 0.30 ± 0.04 ^{ab} |
| 早期 VaD 组 | 30 | 14.27 ± 3.62 | 0.35 ± 0.06 ^a |
| NC 组 | 50 | 14.21 ± 2.31 | 0.32 ± 0.05 |
| F 值 | | 19.956 | 7.284 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

| 组别 | 例数(例) | Aβ1-42 (ng/L) | P-tau-181 (ng/L) |
|----------|-------|-------------------------------|-------------------------------|
| MCI 组 | 40 | 138.57 ± 42.12 ^{abc} | 109.72 ± 28.93 ^{abc} |
| 早期 AD 组 | 30 | 109.42 ± 21.40 ^{ab} | 138.54 ± 36.36 ^{ab} |
| 早期 VaD 组 | 30 | 91.51 ± 13.67 | 89.67 ± 19.55 |
| NC 组 | 50 | 90.82 ± 15.31 | 82.76 ± 15.68 |
| F 值 | | 29.903 | 40.065 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

注: Hcy 为同型半胱氨酸, ApoB 为载脂蛋白 B, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, MCI 为轻度认知障碍, AD 为阿尔茨海默病, VaD 为血管性痴呆, NC 为健康对照; 与 NC 组比较, ^a $P < 0.05$; 与早期 VaD 组比较, ^b $P < 0.05$; 与早期 AD 组比较, ^c $P < 0.05$

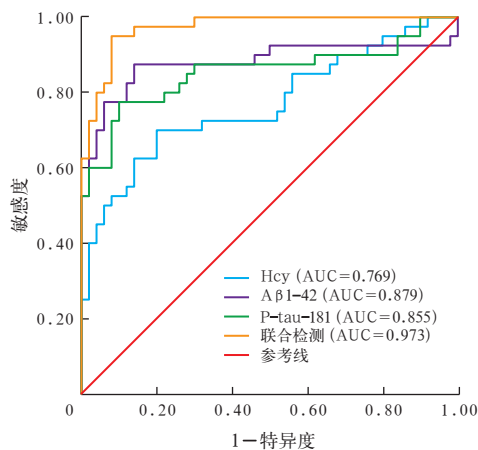
2.3 Hcy、Aβ1-42、P-tau-181 单独与联合检测对 MCI 的诊断效能 Aβ1-42 诊断 MCI 的 AUC 为 0.879, 在单一指标中最大, 且敏感度(87.5%) 高于其他单一指标。Hcy、Aβ1-42、P-tau-181 联合检测诊断 MCI 的 AUC 最大, 为 0.973, 且敏感度(95.0%) 和特异度(92.0%) 均高于单一指标。见表 3, 图 1。

表 3 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测对 MCI 的诊断效能

| 指标 | AUC | 95%CI | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数 | 截断值 | P 值 |
|-----------|-------|---------------|---------|---------|------|---------|-------|
| Hcy | 0.769 | 0.666 ~ 0.871 | 70.0 | 80.0 | 0.50 | 15.880 | 0.000 |
| Aβ1-42 | 0.879 | 0.792 ~ 0.966 | 87.5 | 86.0 | 0.74 | 103.749 | 0.000 |
| P-tau-181 | 0.855 | 0.766 ~ 0.943 | 77.5 | 90.0 | 0.68 | 95.482 | 0.000 |
| 联合检测 | 0.973 | 0.946 ~ 0.999 | 95.0 | 92.0 | 0.87 | 0.453 | 0.000 |

注: Hcy 为同型半胱氨酸, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, MCI 为轻度认知障碍, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

2.4 Hcy、Aβ1-42、P-tau-181 单独与联合检测对 AD 的诊断效能 P-tau-181 诊断 AD 的 AUC 为 0.896, 在单一指标中最大。Hcy、Aβ1-42、P-tau-181 联合检测诊断 AD 的 AUC 最大, 为 0.957, 且联合检测的敏感度(86.7%) 和特异度(98.0%) 均高于单一指标。见表 4, 图 2。



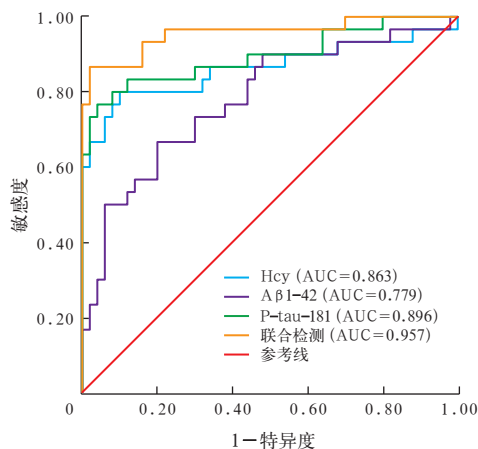
注: Hcy 为同型半胱氨酸, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, MCI 为轻度认知障碍, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测诊断 MCI 的 ROC 曲线

表 4 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测对 AD 的诊断效能

| 指标 | AUC | 95%CI | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数 | 截断值 | P 值 |
|-----------|-------|---------------|---------|---------|------|---------|-------|
| Hcy | 0.863 | 0.763 ~ 0.964 | 80.0 | 90.0 | 0.70 | 17.599 | 0.000 |
| Aβ1-42 | 0.779 | 0.671 ~ 0.888 | 66.7 | 80.0 | 0.47 | 100.480 | 0.000 |
| P-tau-181 | 0.896 | 0.814 ~ 0.978 | 76.7 | 96.0 | 0.73 | 106.549 | 0.000 |
| 联合检测 | 0.957 | 0.906 ~ 1.000 | 86.7 | 98.0 | 0.85 | 0.517 | 0.000 |

注: Hcy 为同型半胱氨酸, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, AD 为阿尔茨海默病, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: Hcy 为同型半胱氨酸, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, AD 为阿尔茨海默病, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

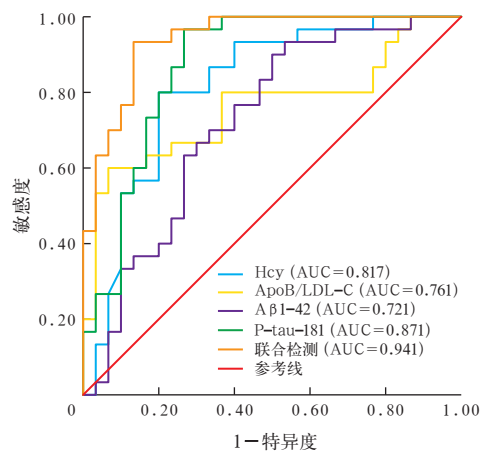
图 2 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测诊断 AD 的 ROC 曲线

2.4 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42、P-tau-181 单独与联合检测鉴别 AD 和 VaD 的效能 P-tau-181 鉴别 AD 和 VaD 的 AUC 为 0.871, 在单一指标中最大, 敏感度最高, 为 96.7%; 联合检测鉴别 AD 和 VaD 的 AUC 最大, 为 0.941。见表 5, 图 3。

表 5 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测鉴别 AD 及 VaD 的效能

| 指标 | AUC | 95%CI | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数 | 截断值 | P 值 |
|------------|-------|---------------|---------|---------|------|---------|-------|
| Hcy | 0.817 | 0.705 ~ 0.929 | 80.0 | 80.0 | 0.60 | 17.625 | 0.000 |
| ApoB/LDL-C | 0.761 | 0.635 ~ 0.887 | 60.0 | 93.3 | 0.53 | 0.339 | 0.001 |
| Aβ1-42 | 0.721 | 0.590 ~ 0.853 | 90.0 | 50.0 | 0.40 | 110.135 | 0.003 |
| P-tau-181 | 0.871 | 0.777 ~ 0.966 | 96.7 | 73.3 | 0.70 | 119.700 | 0.000 |
| 联合检测 | 0.941 | 0.885 ~ 0.997 | 93.3 | 86.7 | 0.80 | 0.447 | 0.000 |

注: Hcy 为同型半胱氨酸, ApoB 为载脂蛋白 B, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, AD 为阿尔茨海默病, VaD 为血管性痴呆, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: Hcy 为同型半胱氨酸, ApoB 为载脂蛋白 B, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, Aβ1-42 为 β-淀粉样蛋白 1-42, P-tau-181 为血清磷酸化 tau-181 蛋白, AD 为阿尔茨海默病, VaD 为血管性痴呆, ROC 为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3 Hcy、ApoB/LDL-C、Aβ1-42 和 P-tau-181 单独与联合检测鉴别 AD 及 VaD 的 ROC 曲线

3 讨论

有研究表明, VaD 是所有痴呆类型中唯一可通过早期预防和干预而产生可逆性改变的疾病^[10-11]。VaD 作为脑血管病 (cerebrovascular disease, CVD) 及其危险因素引起的继发性疾病, 与 AD 在发病机制、危险因素及临床特征等方面均具有一定的相似性, 给临床早期诊断和鉴别带来一定难度。本研究通过对不同因素与 VaD 和 AD 的相关性探讨, 选择敏感度及特异度高的生物学指标对患者进行早期鉴别诊断及认知功能损伤程度的早期评估, 为挽救患者生命及改善疾病预后提供决策依据。

本研究结果显示, MCI 组和早期 AD 组的 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 水平均明显高于早期 VaD 组和 NC 组, 提示 Hcy、Aβ1-42 和 P-tau-181 是 MCI 和 AD 早期诊断中较敏感的生物学指标, 这可能与它具有降低血管弹性、促进动脉粥样硬化、增加淀粉样蛋白和 tau 蛋白对神经元的直接毒性作用等多种

机制导致认知障碍有关,这也与之前学者的研究结果一致^[12-15]。MCI 组的 A β 1-42 和 ApoB/LDL-C 水平明显高于早期 AD 组, Hcy 和 P-tau-181 水平明显低于早期 AD 组,而早期 VaD 组的 ApoB/LDL-C 水平明显高于早期 AD 组和 NC 组,这是由于高水平的 LDL-C 会伴随细胞内脂质沉积的增多以及突触密度的降低和海马神经元凋亡的增多,而血液中的 ApoB 主要反映 LDL-C 水平,两者临床意义相似。当 ApoB 水平较低或正常而 LDL-C 水平升高时,常提示血液中存在较多 A 型 LDL-C,表明 ApoB 含量较少而胆固醇含量较多,而当 ApoB 水平较高但 LDL-C 正常时,提示血液中存在较多的 B 型 LDL-C,表明 ApoB 含量较多而胆固醇含量较少,这也与之前学者的研究结果一致,较高水平的 A 型 LDL-C 可能对认知功能造成更明显的损伤,而 ApoB/LDL-C 水平能更好地预测 VaD 风险,并为 VaD 和 AD 的鉴别提供实验室依据^[16-17]。

ROC 曲线分析显示, Hcy、A β 1-42 和 P-tau-181 联合检测诊断 MCI 的 AUC 最大,且敏感度和特异度均高于单一指标,提示各指标联合检测可作为早期诊断 MCI 的首选生物学标志;在 AD 和 VaD 的鉴别诊断中, P-tau-181 的 AUC 在单一指标中最大,敏感度最高,各指标联合检测鉴别 AD 和 VaD 的 AUC 最大,而 ApoB/LDL-C 鉴别 AD 和 VaD 的特异度最高,这也印证了 ApoB/LDL-C 水平能更好地预测 VaD 的发生风险,为 VaD 和 AD 的鉴别提供有力的实验室依据,并可对 VaD 患者认知程度损伤进行进一步的评估,与 Qian 等^[18]的研究结果一致。

综上所述,血液 Hcy、A β 1-42、P-tau-181 等指标检测在 AD 相关疾病的早期诊断中均具有一定价值,多指标联合检测可作为 MCI 早期诊断的首选生物学标志, ApoB/LDL-C 对 AD 和 VaD 的早期鉴别具有重要临床意义,可成为预测 VaD 患者认知损伤程度的首选指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- ZWAN M D, BOUWMAN F H, KONIJNENBERG E, et al. Diagnostic impact of [18F] flutemetamol PET in early-onset dementia [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9 (1): 2. DOI: 10.1186/s13195-016-0228-4.
- 中国痴呆与认知障碍指南工作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (13): 965-970. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.003.

- 中国痴呆与认知障碍诊治指南工作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(四): 认知障碍疾病的辅助检查 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (15): 1130-1142. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.15.003.
- JESSEN F, AMARIGLIO R E, van BOXTEL M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10 (6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- 张宏博, 徐勇, 陈彬, 等. 阿尔茨海默病患病率的 Meta 分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (9): 2157-2162. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.09.045.
- 郭盼, 李菁媛, 刘颖, 等. 阿尔茨海默病与血脂水平相关性的研究进展 [J]. *实用老年医学*, 2018, 32 (5): 484-487. DOI: CNKI: SUN: SYLA.0.2018-05-024.
- 刘言言, 楚海波. 中西医结合治疗阿尔茨海默病的研究现状 [J]. *中医临床研究*, 2017, 9 (13): 146-148. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2017.13.074.
- 陈启稚, 陆惠华. 血管因素与痴呆 [J]. *中国老年学杂志*, 2003, 23 (4): 260-262. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2003.04.032.
- BALLARD C, McKEITH I, O'BRIEN J, et al. Neuropathological substrates of dementia and depression in vascular dementia, with a particular focus on cases with small infarct volumes [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, 11 (2): 59-65. DOI: 10.1159/000017215.
- THAL D R, GRINBERG L T, ATTEMS J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47 (11): 816-824. DOI: 10.1016/j.exger.2012.05.023.
- 罗红敏, 译. 一氧化碳中毒患者远期痴呆风险增加 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (10): 869.
- 王晓楠, 白小涓, 王春雷. 老年 2 型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 5 (5): 485-487. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2013.05.012.
- 钟小兰, 张占英, 苗海军, 等. 新疆地区轻度认知障碍与血清高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 的相关性 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46 (11): 763-768. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.11.011.
- 彭思思, 章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12 (5): 423-426. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2017.05.015.
- 郝建华, 何亮, 张庆侠, 等. 阿尔茨海默病患者和健康老年人血清 A β 水平的变化及临床意义 [J]. *实用检验医师杂志*, 2012, 4 (4): 207-210. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.003.
- BURNS M, DUFF K. Cholesterol in Alzheimer's disease and tauopathy [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977: 367-375. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04839.x.
- CHERAGHI M, SHAHSAVARI G, MALEKI A, et al. Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2017, 6 (1): 1-7.
- QIAN C, TAN F. Ratio of apoB/LDL: a potential clinical index for vascular cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16 (1): 243. DOI: 10.1186/s12883-016-0766-1.

(收稿日期: 2022-11-11)

(本文编辑: 邵文)