

主观认知下降生化诊断标志物的研究进展

陈奕馨,程丽珍,苗雅

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科,上海 200233)



【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的主要病因之一,主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)被认为是 AD 的临床前期,早期诊断 SCD 对 AD 的防治具有重大意义。在 SCD 的各种诊断方法中,生化诊断手段是一种较为简单、成本低廉、创伤小的诊断方式。将生化诊断方法与神经心理评估方式相结合,在 SCD 的诊断中具有较好的前景。本文就 SCD 的脑脊液、血浆、尿液等生化检测方法的研究进行综述。

【关键词】主观认知下降;阿尔茨海默病;生化诊断标志物

【中图分类号】R749.16

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-06

Research progress of biochemical diagnostic markers of subjective cognitive decline

Chen Yixin, Cheng Lizhen, Miao Ya

(Department of Geriatrics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital)

【Abstract】Alzheimer's disease(AD) is one of the main causes of dementia, and subjective cognitive decline(SCD) is considered as the pre-clinical stage of AD. Early diagnosis of SCD is of great significance to the prevention and treatment of AD. Among various diagnostic methods of SCD, biochemical diagnosis is one relatively simple, low cost and less invasive. The combination of biochemical diagnosis and neuropsychological assessment has a good prospect in the diagnosis of SCD. Therefore, this paper has reviewed the research on cerebrospinal fluid, plasma, urine and other biochemical detection methods of SCD.

【Key words】subjective cognitive decline; Alzheimer's disease; biochemical diagnostic markers

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,是老年痴呆的主要病因之一,目前仍没有有效的治疗手段^[1]。因此,早期诊断成为防治 AD 的重点。研究发现,AD 的临床前期包括主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),SCD 被认为发生在 MCI 之前,是认知功能进行性下降的危险人

群^[2-3]。

SCD 是指个体主观上认为自己较之前正常状态有记忆或认知功能下降,而客观的神经心理测验在正常范围之内,这一概念由 Reisberg B 等^[4]于 1982 年首先提出,2014 年 SCD 协作组(Subjective Cognitive Decline Initiative, SCD-I)正式提出 SCD 这一术语并制定了 SCD 研究框架^[5]。1 项对认知功能未受损 SCD 患者(至少 4 年随访数据)的流行病学研究发现,27% 的 SCD 患者未来会出现 MCI 症状,14% 的 SCD 患者未来会出现痴呆症状^[6]。而在另一项对最终发展为痴呆的个体进行的长期前瞻性研究表明,SCD 平均发生在痴呆诊断前 10 年左右^[7]。因此,SCD 的诊断对发现 AD 的潜在发病人群具有重要作用。

目前对 SCD 的诊断多以临床诊断为主,辅以神经心理学量表的检测,梅奥诊所老龄研究所的研究人员使用布萊斯德痴呆评定量表(Blessed dementia rating scale, BDRS)和日常认知量表(everyday cognition, ECog)在记忆、语言、视觉空间能力、执行功能(分为计划、组织、注意力集中与分散)等方面对 SCD 进行辅助诊断^[8],但学界对于在 SCD 的诊断上有价

作者介绍:陈奕馨, Email: cheniyixin1006@163.com,

研究方向:老年医学。

通信作者:苗雅,副主任医师,医学博士,硕导。上海医学会老年医学专科分会青年委员会副主任委员、中华医学会老年医学分会第十届委员会青年委员、上海市医学会老年医学专科分会第十届委员会神经精神学组委员、《实用老年医学》青年编委会编委、中国老年医学学会认知障碍分会第一届委员会神经心理量表评估学术工作委员会委员、中国女医师协会第一届老年医学专业委员会委员;承担国家自然科学基金、上海市科委自然科学基金及校级课题多项,在国内外相关期刊发表论文 20 余篇,其中 SCI 收录 10 余篇。Email: nning-my@163.com。

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(编号:19ZR1438800)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211118.0847.002.html>

(2021-11-19)

值的生物标志物还未达成共识。近年研究提示,对 AD 患者有诊断价值的一些诊断及标志物,在 SCD 人群中表现出差异性改变,对临床诊断有潜在的应用价值^[9]。在众多生物标志物中,生化指标的获取较为简单,成本和临床应用门槛低,本文关注近年对 SCD 生化指标与神经心理评估关系的研究进展,并进行综述。

1 脑脊液标志物

1.1 CSF- $A\beta$ 和 CSF- τ

目前,脑脊液(cerebrospinal fluid,CSF)生物标志物 β 淀粉样蛋白(β amyloid, $A\beta$)、总 τ (total τ ,T- τ)和磷酸化- τ (phosphorylated τ ,p- τ)已广泛应用于 AD 及 MCI 的诊断^[9],研究者对其应用于 SCD 诊断上的价值产生了极大兴趣并开展了相关研究。Wolfgruber S 等^[10]纳入 449 名认知正常参与者,包括 209 名健康对照和 240 名 SCD 患者,运用德国神经退行性疾病中心(German Center for Neurodegenerative Diseases,DZNE)对认知和痴呆的纵向研究(longitudinal study on cognition and dementia,DELCODE)的组合量表,对 SCD 组在记忆、执行及语言等不同认知域进行了全面评估。他们观察到 SCD 组中 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}/p\text{-}\tau_{181}$ 比值与神经心理量表评估的结果成正相关。此外,Wolfgruber S 等^[11]还研究了 SCD 人群中主观记忆衰退量表(subjective memory decline scale,SMDS)评分与 $A\beta_{42}$ 水平之间的关系,结果显示, $A\beta_{42}$ 水平和 SMDS 评分呈负相关。他们指出 SMDS 评分每增加 1 个标准差, $A\beta_{42}$ 减低的风险将增加 57%,或者 SMDS 评分大于 4, $A\beta_{42}$ 减低的风险增加 1 倍。以上研究提示脑脊液中 $A\beta_{42}$ 、 τ 、p- τ_{181} 水平与 SCD 的神经心理学量表评估情况密切相关。然而在另 1 项研究中,Miebach L 等^[12]对符合主观认知下降附加量表(subjective cognitive decline plus,SCD-plus)标准的人群进行了研究。SCD-plus 患者是指 SCD 患者同时存在载脂蛋白 4 亚型(apolipoprotein E(APOE)epsilon4,APOE ϵ 4)基因型和其他 AD 的生物标志物证据,或由监护人确认其存在记忆下降的表现。该研究结果显示,符合 SCD-plus 症状人群的 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{42}/\tau$ 比值降低且与神经心理学量表相关,但 T- τ 蛋白与 p- τ_{181} 蛋白各自的数值变化与人群的认知功能下降表现缺乏相关性。这可能是由于 CSF 中 τ 蛋白多以片段形式存在,而在传统检测 CSF 的方法中, τ 蛋白是以 T- τ 及 p- τ_{181} 的形式被检测到,不能精确地反映 CSF 中 τ 蛋白水平的改变。有研究者发现,在 AD 患者的 CSF 中 N 端和中段的 τ 蛋白片段明显高于健康对照组^[13],尤其是 N-224 τ 片段^[14]。Cicognola C 等^[15]分别检测了来自阿姆斯特丹和瑞典的 SCD、MCI 和疑似 AD 人群的 N-224 τ 蛋白含量。他们发现 N-224 τ 蛋白含量与简易智力状态检查量表(mini-mental

state examination,MMSE)评分成负相关($r=-0.601$, $P<0.0001$),提示 N-224 τ 蛋白片段对 SCD 的鉴别优于传统 τ 蛋白检测。

尽管研究者对以上 CSF 生物标志物在 SCD 上的作用已经进行了一些研究,然而由于检测人群基数较小,或者检测方法未得到大规模验证等原因,这些生物标志物在 SCD 早期诊断上的作用尚未明确,与神经心理评估之间的关系也需要进一步研究证实。

1.2 炎症标志物

近年研究表明,神经炎症与 AD 的进展和严重程度密切相关^[16-17]。髓系细胞上表达的触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2,TREM2)是一种选择性表达于髓系细胞的细胞表面受体,研究发现该基因变异极大地增加了 AD 的发病风险^[18]。sTREM2 是 TREM2 的可溶形式,有研究表明在 AD 患者脑脊液中,sTREM2 与 T- τ 和 p- τ 水平的变化呈正相关,且与认知功能的下降也有密切联系,因此分析 sTREM2 在 CSF 中的变化可能有助于对 SCD 的早期诊断^[18]。Nordengen K 等^[19]对 SCD 组和正常对照组 CSF 中的 sTREM2 进行检测,发现与正常对照组相比,SCD 组 CSF 中的 sTREM2 含量增加,该研究结果与 Heneka MT 等^[18]在 AD 患者 CSF 中检测到 sTREM2 的水平变化趋势相一致。以上结果提示 sTREM2 是一个潜在的诊断 SCD 的生物标志物。

2 血液标志物

2.1 血浆 $A\beta$

血浆生物标志物是一种易于获取且价格低廉的检测手段,在 SCD 的早期诊断中有很大的应用前景。Inge MW 等^[20]测量了 241 名 SCD 患者血浆中的 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值(平均随访 4 年),发现血浆中 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值较低的患者,认知衰退速度更快。de Rojas I 等^[21]在试验中测定了 200 名 SCD 患者血浆中的 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$,与患者 ^{18}F -氟倍他苯正电子发射断层显像(flortaben ^{18}F positron emission tomography,FBB-PET)的扫描结果进行对比后显示,血浆 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值与 SCD 患者的脑部 $A\beta$ 沉积呈负相关($r=-0.248$, $P=4.04\text{E}-04$)。

2.2 血浆 τ 蛋白

在 AD 的相关研究中,血浆 τ 蛋白的升高被证实与认知功能的下降相关^[22]。但 Müller S 等^[23]测量了 111 名 SCD 患者和 134 名健康对照组的血浆 τ 蛋白,结果显示 SCD 患者的血浆 τ 蛋白并未升高。Chen ZC 等^[24]开发了一种新型免疫检测方法,用来检测血浆中的 NT1 τ 含量,在之前的研究中 NT1 τ 被证实对 AD 与其他病因导致的痴呆具有特异性鉴别效率,研究人员同时发现血浆中 NT1 τ 升高的 SCD 人群进展为 AD 的风险明显增加^[25]。以上研究说明,检测

血浆 NT1 Tau 蛋白片段相较于血浆完整 tau 蛋白在 SCD 早期诊断及预测 SCD 进展中更有优势。

2.3 血浆营养标志物

研究发现血浆中的营养物质在临床前期 AD 阶段就已经发生了改变^[26]。de Leeuw FA 等^[27]随访了 299 例临床前期 AD 患者,其中包含 149 例 SCD 患者和 150 例 MCI 患者,平均随访时间为 3 年,期间测量了血液中的 28 种营养生物标志物,发现在 SCD 组中,随着认知功能下降,血浆同型半胱氨酸水平降低,而在 MCI 人群中,临床进展组血浆同型半胱氨酸水平高于稳定组,证实血浆同型半胱氨酸水平的升高是一种很好的认知功能衰退的预测因子^[28]。SCD 和 MCI 患者同型半胱氨酸水平的差异,提示血浆同型半胱氨酸对其具有鉴别作用。该研究结果还显示,在 SCD 患者中,血浆抗氧化剂胆红素和锌离子水平较低,这种变化趋势与 Mullan K 等^[29]在 AD 患者血液中检测结果一致。然而在该研究中也观察到不一致的现象,SCD 组中的抗氧化剂铁与 1,25-(OH)₂ 维生素 D 的水平随认知功能的下降而升高。其主要原因是由于铁和 1,25-(OH)₂ 维生素 D 半衰期较短且每日血液浓度值变化较大,检测的结果出现了较大偏差。提示在检测抗氧化剂水平时,要注意每日测量的时间应固定。虽然该研究观察到部分血浆营养标志物在 SCD 人群中随认知功能下降的动态变化,但由于存在样本量不足,检测指标不够稳定等问题,尚不能明确血液中营养标志物与 SCD 临床心理评估的关系,以及在 SCD 诊断中的价值。

3 尿液标志物

研究发现尿液中与 AD 相关的线型神经蛋白(Alzheimer-associated neural thread protein,AD7c-NTP)在 MCI 和 AD 患者中升高,与 AD 特征病理蛋白 p-tau 和 A β 沉积有关,可作为 AD 的外周生物标志物^[30-32]。Li YX 等^[33]检验了 98 例 SCD 患者和 107 例健康人群尿液中 AD7c-NTP 的水平,发现 SCD 患者尿液中该指标未发生改变。在另 1 项研究中 Li YX 等^[34]纳入 151 例 SCD-plus 患者人群,并对尿液中 AD7c-NTP 水平与载脂蛋白 APOE 分型^[35]之间的关系进行研究,结果显示携带 APOE ϵ 4 的 SCD-plus 患者尿液中 AD7c-NTP 水平升高。APOE ϵ 4 是散发型 AD 的重要危险因素,该实验结果观察到在 SCD 人群中 AD7c-NTP 水平与载脂蛋白 APOE ϵ 4 的重要关系,提示其在预测进展为 AD 的高风险 SCD 人群的临床价值。

4 展 望

目前 AD 诊疗的一个重要策略就是其诊疗时间窗的前

移,对其临床前状态尤其是 SCD 期的研究和认识,将极大地推动 AD 研究的进步。目前对 SCD 的认知尚不够充分,使用 A β 和 tau 等 AD 的生物标志物对其进行诊断时,结果缺乏准确性,特异的生化标志物对 SCD 的诊断具有重要作用。生化诊断简单、成本低廉,在未来 SCD 的诊断中必然占有一席之地。已有的研究成果表明,脑脊液和血浆中 A β ₄₂/A β ₄₀ 对 SCD 的诊断有提示作用,tau 蛋白在 SCD 组中随认知功能下降产生的变化不明显,但可以通过测量 tau 蛋白上 N 端片段提高检测的精确度。此外,神经炎症、部分营养物质及尿液中 AD7c-NTP 指标在 SCD 组中也有差异性改变。今后的研究应扩大研究的样本量,寻找新的生化标志物和新的检测方法,提高检测指标和检测方法的精确度,并将横向研究与纵向研究相结合,进一步探讨生化标志物在 SCD 发生发展中的预测价值。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P,Blennow K,Breteler MMB,et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet,2016,388(10043):505-517.
- [2] Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 wartenberg lecture[J]. Neurology,2018,91(9):395-402.
- [3] van Harten AC,Mielke MM,Swenson-Dravis DM,et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI;the Mayo clinic study of aging[J]. Neurology,2018,91(4):e300-e312.
- [4] Reisberg B,Ferris SH,de Leon MJ,et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia[J]. Am J Psychiatry,1982,139(9):1136-1139.
- [5] Jessen F,Amariglio RE,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.
- [6] Mitchell AJ,Beaumont H,Ferguson D,et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints;Meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand,2014,130(6):439-451.
- [7] Verlinden VJA, van der Geest JN, de Bruijn RFAG, et al. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia[J]. Alzheimers Dement,2016,12(2):144-153.
- [8] Rabin LA,Smart CM,Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Annu Rev Clin Psychol,2017,13:369-396.
- [9] Olsson B,Lautner R,Andreasson U,et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease;a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Neurol,2016,15(7):673-684.
- [10] Wolfgruber S,Kleineidam L,Guski J,et al. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline[J]. Neurology

- gy, 2020, 95(9): e1134–e1143.
- [11] Wolfgruber S, Jessen F, Koppara A, et al. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI[J]. *Neurology*, 2015, 84(12): 1261–1268.
- [12] Miebach L, Wolfgruber S, Polcher A, et al. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 66.
- [13] Cicognola C, Satir TM, Brinkmalm G, et al. Tauopathy-associated tau fragment ending at amino acid 224 is generated by calpain-2 cleavage[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(4): 1143–1156.
- [14] Cicognola C, Brinkmalm G, Wahlgren J, et al. Novel tau fragments in cerebrospinal fluid; relation to tangle pathology and cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(2): 279–296.
- [15] Cicognola C, Hansson O, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid N-224 tau helps discriminate Alzheimer's disease from subjective cognitive decline and other dementias[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 38.
- [16] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. *Clin Biochem*, 2019, 72: 87–89.
- [17] Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement(NY)*, 2018, 4: 575–590.
- [18] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4): 388–405.
- [19] Nordengen K, Kirsebom BE, Henjum K, et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 46.
- [20] Verberk IMW, Hendriksen HMA, van Harten AC, et al. Plasma amyloid is associated with the rate of cognitive decline in cognitively normal elderly: the SCIENCE project[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 89: 99–107.
- [21] de Rojas I, Romero J, Rodríguez-Gómez O, et al. Correlations between plasma and PET beta-amyloid levels in individuals with subjective cognitive decline: the Fundació ACE healthy brain initiative (FACEHBI)[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 119.
- [22] Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2016, 87(17): 1827–1835.
- [23] Müller S, Preische O, Göpfert JC, et al. Tau plasma levels in subjective cognitive decline: results from the DELCODE study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9529.
- [24] Chen ZC, Mengel D, Keshavan A, et al. Learnings about the complexity of extracellular tau aid development of a blood-based screen for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 487–496.
- [25] Mengel D, Janelidze S, Glynn RJ, et al. Plasma NT1 tau is a specific and early marker of Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 878–892.
- [26] van Wijk N, Slot RER, Duits FH, et al. Nutrients required for phospholipid synthesis are lower in blood and cerebrospinal fluid in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *Alzheimers Dement(Amst)*, 2017, 8: 139–146.
- [27] de Leeuw FA, van der Flier WM, Tijms BM, et al. Specific nutritional biomarker profiles in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline are associated with clinical progression: the NUDAD project[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(10): 1513.e1–1513.e17.
- [28] Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 211–239.
- [29] Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, et al. Plasma antioxidant status in patients with Alzheimer's disease and cognitively intact elderly: a Meta-analysis of case-control studies[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1): 305–317.
- [30] Zhang N, Zhang LL, 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.
- [31] Ku BD, Kim H, Kim YK, et al. Comparison of urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) levels between patients with amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2020, 35: 1533317519880369.
- [32] Jin H, Guan SC, 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.
- [33] Li YX, Kang MM, Wang HX, et al. Urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein is not elevated in patients with subjective cognitive decline and patients with depressive state[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(4): 1115–1123.
- [34] Li YX, Kang MM, 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.
- [35] Cosentino S, Scarmeas N, Helzner E, et al. APOE *Epsilon* 4 allele predicts faster cognitive decline in mild Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2008, 70(19 Pt 2): 1842–1849.

(责任编辑:冉明会)