

认知障碍与外周生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002914

神经丝轻链蛋白在阿尔茨海默病早期诊断中的作用研究

麦尔哈巴·赛里木, 郭晨晨, 张清瑜, 陈飞兰, 孟新玲
(新疆医科大学附属中医医院神经内科, 乌鲁木齐 830000)



【摘要】目的:探讨血清神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain protein, NFL)是否可以作为预测阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)早期的外周血生物标志物。**方法:**纳入新疆医科大学附属中医医院阿尔茨海默病临床数据库的 AD 患者 50 例, 遗忘型轻度认知功能障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)患者 50 例, 以及选择同一时间段内按年龄、文化程度相匹配的健康对照组(cognitively normal, CN)50 例, 受试者均采集血清, 采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 NFL 水平。**结果:**①AD、aMCI 与 CN 患者的年龄、教育年限、体质指数(body mass index, BMI)比较均无统计学差异($P>0.05$), 资料具有可比性。②AD 患者简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分显著低于 aMCI 组和 CN 组[AD 组(17.48 ± 7.50), aMCI 组(25.56 ± 1.63), CN 组(28.60 ± 1.09); $F=81.830$, $P=0.000$], MoCA 评分差异最明显[AD 组(12.04 ± 6.31), aMCI 组(19.92 ± 3.17), CN 组(27.62 ± 1.16); $F=177.187$, $P=0.000$]。③血清 NFL 水平[AD 组(4.486 ± 2.463) ng/mL, aMCI 组(5.101 ± 2.172) ng/mL, CN 组(2.885 ± 1.469) ng/mL, $F=15.167$, $P=0.000$], AD 组和 aMCI 组 NFL 水平显著高于 CN 组, 其中 aMCI 组最高, 3 组间比较具有统计学差异; 应用 Spearman 相关性分析发现 3 组间年龄、MMSE 评分、MoCA 评分、日常生活能力量表评分(activity of daily living scale, ADL)、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分与 NFL 水平没有相关性($P>0.05$)。**结论:**轻度认知功能障碍患者血清 NFL 水平最高, 提示血清 NFL 也许是预测阿尔茨海默病早期的外周血生物标志物。

【关键词】神经丝轻链蛋白; 阿尔茨海默病; 轻度认知功能障碍

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-04

Role of neurofilament light chain protein in the early diagnosis of Alzheimer's disease

Maierhaba·Sailimu, Guo Chenchen, Zhang Qingyu, Chen Feilan, Meng Xinling

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University)

【Abstract】Objective: To explore whether serum neurofilament light chain protein(NFL) can be used as a peripheral blood biomarker

作者介绍: 麦尔哈巴·赛里木, Email: 849124908@qq.com,

研究方向: 痴呆与认知障碍性疾病。

通信作者: 孟新玲, 研究生, 副教授, 新疆医科大学附属中医医院脑病科主任。中华中医药学会脑病分会常务委员、国家卫健委脑卒中防治工程专家委员会中西医结合专业委员会常务委员、中国中医药研究促进会中西医结合脑病防治与康复专业委员会副主任委员、中国医师协会神经内科分会神经免疫学组委员、中国医师协会神经修复专业委员会神经变性与修复学组委员、中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组委员、中国中西医结合学会神经科专业委员会委员、中国老年保健协会老年痴呆及相关疾病专业委员会(ADC)委员、中国老年医学学会认知障碍分会(ACDC)神经心理量表评估学术工作委员会委员, 中国康复医学会帕金森病与运动障碍专业委员会委员、西北地区 hhc 认知学院副院长、新疆医学会神经病学专业委员会副主任委员、新疆医学会神经病学专业委员会痴呆与认知障碍学组组长。主持和参加国家自然科学基金课题、新疆自治区自然科学基金项目、新疆科技支撑项目、新疆医科大学校级教改项目及“十三五”“十二五”国家科技支撑计划项目, 主持和参加 20 项临床药物研究课题, 在医学期刊发表学术论文数十篇, 出版学术专著 1 部, 申请专利 1 项。Email: altmxl@126.com。

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(编号: 2017D01C153)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0923.014.html>

(2021-11-18)

to predict the early stage of Alzheimer's disease(AD). **Methods:** The study included 50 AD patients (AD group) from the Alzheimer's disease clinical database of the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, 50 patients with amnestic mild cognitive impairment (aMCI group) and the same time period 50 cognitively normal controls (CN group) matched by age and educational level. The subjects were all collected serum and detected the serum NFL protein level by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). **Results:** ①The AD group, aMCI group and CN group had no statistical difference in age, education years and BMI ($P>0.05$), and the data were comparable. ②AD patients MMSE score was significantly lower than that of aMCI group and CN group[AD group (17.48 ± 7.50), aMCI group(25.56 ± 1.63), CN group(28.60 ± 1.09); $F=81.830$, $P=0.000$]. The MoCA score had the most significant difference[AD group(12.04 ± 6.31), aMCI group(19.92 ± 3.17), CN group (27.62 ± 1.16); $F=177.187$, $P=0.000$]. ③The NFL protein level of AD group and aMCI group were significantly higher than that of CN group, among which aMCI group was the highest[AD group(4.486 ± 2.463) ng/mL, aMCI group

(5.101 ± 2.172) ng/mL and CN group (2.885 ± 1.469) ng/mL, $F=15.167$, $P=0.000$]. Spearman correlation analysis found that age, MMSE score, MoCA score, ADL score and CDR score were not correlated with NFL protein levels among the three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Serum NFL levels in patients with MCI is the highest, suggesting that serum NFL level may be a peripheral blood biomarker for predicting the early stage of AD.

[Key words] neurofilament light chain protein; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病,其特征是大脑中 β 淀粉样蛋白 (β amyloid, A β) 和 tau 蛋白积累、进行性萎缩以及认知功能下降^[1]。近年来,随着人口老龄化问题越来越严峻,AD 患病率逐年增高。据国际阿尔茨海默病协会 2018 年报道,全球约有 4 600 万 AD 患者,预计到 2050 年全世界 AD 患者将达 1.315 亿。最新流行病学调查显示,我国痴呆患病率为 6.04%,其中 AD 患病率为 3.94%,60 岁以上人群中 AD 患者达 983 万^[2]。生物标志物在临床研究及实践中常被用来早期预测和诊断 AD^[3-4]。目前最成熟的 AD 生物标志物包括脑脊液 A β 、tau、APOE- ϵ 4、脑结构 MRI、tau-PET、 β -protein-PET、F-FDG-PET^[5-6],这些生物标志物因其高侵袭性、高成本或有限的可用性使应用受到阻碍^[7]。因此,研发侵入性相对较小、更易于操作的 AD 外周血生物标志物具有一定的临床意义。

神经丝轻链蛋白 (neurofilament light chain protein, NFL) 是神经丝的一个亚单位,它是位于神经元细胞质中的圆柱形蛋白质,可以维持神经元结构的稳定性。在正常情况下,轴突会释放低水平的 NFL,随着年龄的增高,NFL 的释放逐渐增多^[8]。病理条件下,由于炎症性、神经退行性、创伤性或血管损伤导致的中枢神经系统轴突损伤会使 NFL 的释放急剧增加。释放的 NFL 经脑脊液通过血脑屏障流入到外周血中^[8]。既往研究认为脑脊液中 NFL 与 AD 及轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 具有相关性。本研究采用横断面研究,了解外周血清中 NFL 水平与 AD 的相关性,进一步探讨血清 NFL 是否可以作为 MCI 向 AD 转化的早期生物标志物。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 8 月至 2020 年 12 月在新疆医科大学附属医院阿尔茨海默病数据库中的 AD 患者共 50 例,其中男性 25 例,女性 25 例,年龄 65~88 岁,平均年龄 (73.28 ± 5.14) 岁;遗忘型轻度认知功能障碍 (amnestic mild cognitive impair-

ment, aMCI) 患者共 50 例,男性 21 例,女性 29 例,年龄 57~87 岁,平均年龄 (72.76 ± 7.25) 岁;选取同一时间段内按年龄、文化程度相匹配的健康志愿者共 50 例,其中男性 11 例,女性 39 例,年龄 65~87 岁,平均年龄 (71.54 ± 4.67) 岁。

本研究为横断面研究,通过新疆医科大学附属中医医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 AD 纳入标准

①符合 AD 诊断标准:参照 2011 年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会 (NIA-AA) 标准制定的“很可能痴呆”的核心临床诊断标准,依据《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南》中的诊断标准。②新疆医科大学附属中医医院神经心理量表测评筛查诊断符合 AD。③神经心理量表测评分值满足简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE):文盲 <17 分,小学 <20 分,初中及以上 <24 分;蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 任何教育年限 <26 分,临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 任何教育年限 ≥ 1 分。

1.3 aMCI 纳入标准

①符合 aMCI 诊断标准:参照 Petersen 2004 年修订的诊断标准,依据《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗》中的诊断标准对 aMCI 进行诊断。②新疆医科大学附属中医医院神经心理量表测评筛查诊断符合 aMCI。③神经心理量表测评分值满足 MMSE:文盲 18~20 分,小学 21~24 分,初中及以上 25~27 分;MoCA 任何教育年限 18~26 分,CDR 任何教育年限 = 0.5 分。

1.4 排除标准

具有痴呆家族史及其他类型痴呆患者 (如额颞叶痴呆、路易体痴呆、血管性痴呆及帕金森病痴呆等);患有其他严重疾病:心功能、肝肾功能衰竭,恶性肿瘤、甲状腺功能异常及严重贫血患者;有严重烟、酒等物质滥用情况,长期使用镇痛药物、成瘾性药物患者;有精神疾病病史患者 (如精神分裂症);有严重听力障碍及失语患者。

1.5 神经心理学量表评估

所有研究对象在安静环境下完成神经心理学量表测评,包括 MMSE、MoCA、日常生活能力量表 (activity of daily living scale, ADL)、CDR。MMSE 评估内容包括时间定向、空间定向、即时记忆、计算力、延时回忆、物体命名、语言复述、言语理解及视空间共 9 项,分值与文化程度相关;MoCA 包含视空间及执行能力、画钟实验、命名能力、注意力、计算力、语言能力、抽象、延时回忆、定向力;ADL 总分 20 分表示正常,分值越高提示日常生活自理能力越差。CDR 痴呆程度分级:轻度

认知功能障碍 CDR=0.5;轻度痴呆 CDR=1;中度痴呆 CDR=2;重度痴呆 CDR=3。

1.6 研究方法

采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测试剂盒测定血清中的 NFL 质量浓度。采取清晨空腹安静状态下静脉血 5 mL, 1 h 内在离心机中分离出血清, 并冻存于 -80℃ 冰箱。取出血清标本, 配制试剂后平衡 30 min 检测, 酶标仪 450 nm 处读数, 测定各孔光密度 (optical density, OD) 值, 根据定比稀释标准品的 OD 值绘制标准曲线, 根据样品 OD 值和标准曲线, 计算出标本中 NFL 蛋白浓度。

1.7 统计学处理

使用 SPSS 23.0 软件用于统计分析。年龄、受教育年限、神经心理学量表分值等计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对服从正态分布、满足方差齐性的数据, 3 组间比较使用单因素方差分析。对不符合正态分布的数据, 3 组间比较使用 Kruskal-Wallis 检验。对计数资料使用率或构成比 (%) 表示, 组间比较用卡方检验。对受试者 NFL 蛋白水平进行特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 以灵敏度和特异度评估诊断性能。应用 Spearman 相关分析探究血清 NFL 水平与各组别年龄、量表评分之间的关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

AD 组、aMCI 组及 CN 组之间的年龄、教育年限、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟史等相关影响因素进行比较, 结果显示 3 组间一般资料均无统计学差异 ($P>0.05$), 资料具有可比性 (表 1)。

2.2 认知功能

本研究对 AD 组、aMCI 组及 CN 组的神经心理学资料进行统计分析, 结果显示 AD 患者 MMSE 评分显著低于 aMCI

组和 CN 组 [AD 组 (17.48 ± 7.50), aMCI 组 (25.56 ± 1.63), CN 组 (28.60 ± 1.09); $F=81.830$, $P=0.000$], MoCA 评分差异最显著 [AD 组 (12.04 ± 6.31), aMCI 组 (19.92 ± 3.17), CN 组 (27.62 ± 1.16); $F=177.187$, $P=0.000$]。3 组间 ADL、CDR 量表间评分具有统计学差异 ($P=0.000$) (表 1)。

2.3 组间血清 NFL 水平比较

本研究结果表明, AD 组和 aMCI 组血清 NFL 水平 [AD 组 (4.486 ± 2.463) ng/mL, aMCI 组 (5.101 ± 2.172) ng/mL, CN 组 (2.885 ± 1.469) ng/mL, $F=15.167$, $P=0.000$] 显著高于 CN 组, 其中 aMCI 组最高, 3 组间比较具有统计学差异。AD 组与 aMCI 组血清 NFL 水平比较, $F=1.754$, $P=0.189$; AD 组与 CN 组比较, $F=15.581$, $P=0.000$; aMCI 组与 CN 组比较, $F=35.711$, $P=0.000$ (图 1)。

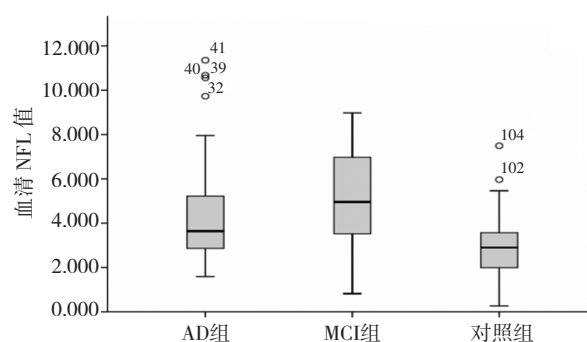


图 1 各组血清 NFL 蛋白水平柱状图

2.4 ROC 分析

AD 组约登指数为 0.34 (AUC=0.704, 敏感度=0.88, 特异度=0.46) (图 2); aMCI 组约登指数为 0.50 (AUC=0.798, 敏感度=0.80, 特异度=0.70) (图 3)。

2.5 相关性分析

应用 Spearman 相关性分析探讨血清 NFL 蛋白水平与 AD 的相关性, 进一步分析血清 NFL 蛋白水平与 AD 组、aMCI 组及 CN 组间年龄、MMSE、MoCA、ADL、CDR 评分之间是否相关。3 组间年龄、MMSE、MoCA、ADL、CDR 评分均与血清 NFL 蛋白水平无相关性 ($P>0.05$) (表 2)。

表 1 一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$; n, %)

一般资料	例数	AD组 (n=50)	aMCI组 (n=50)	CN组 (n=50)	F/χ^2 值	P 值
年龄/岁	150	73.28 ± 5.14	72.76 ± 7.25	71.54 ± 4.67	1.187	0.308
性别(男/女)	150	25/25	21/29	11/39 ^a	8.829	0.012
教育/年	150	8.92 ± 4.42	9.60 ± 3.62	9.98 ± 3.57	0.953	0.388
BMI/(kg·m ⁻²)	150	24.42 ± 4.05	25.47 ± 3.73	25.66 ± 3.01	1.703	0.186
高血压病史	95	32 (64.0)	31 (62.0)	32 (64.0)	0.028	0.972
糖尿病病史	34	13 (26.0)	11 (22.0)	10 (22.0)	0.262	0.770
高胆固醇血症	17	6 (12.0)	4 (8.0)	7 (14)	0.458	0.633
高同型半胱氨酸血症	9	5 (10.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	1.417	0.246
吸烟	16	7 (14.0)	6 (12.0)	3 (6.0)	0.902	0.408
MMSE 评分	150	17.48 ± 7.50	25.56 ± 1.63	28.60 ± 1.09	81.830	0.000
MoCA 评分	150	12.04 ± 6.31	19.92 ± 3.17	27.62 ± 1.16	177.187	0.000
ADL 评分	150	38.52 ± 16.61	22.32 ± 2.25	20.04 ± 0.28	54.139	0.000
CDR 评分	150	1.32 ± 0.82	0.16 ± 0.37	/	96.317	0.000

表 2 血清 NFL 与 AD 的相关性分析

组别	AD组 (n=50)		aMCI组 (n=50)		CN组 (n=50)	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
年龄	0.009	0.949	-0.135	0.350	0.290	0.041
MMSE	-0.113	0.433	0.037	0.798	-0.060	0.681
MoCA	-0.217	0.129	-0.102	0.482	0.114	0.429
ADL	0.221	0.123	-0.055	0.703	0.084	0.561
CDR	0.126	0.382	0.034	0.816	-	-

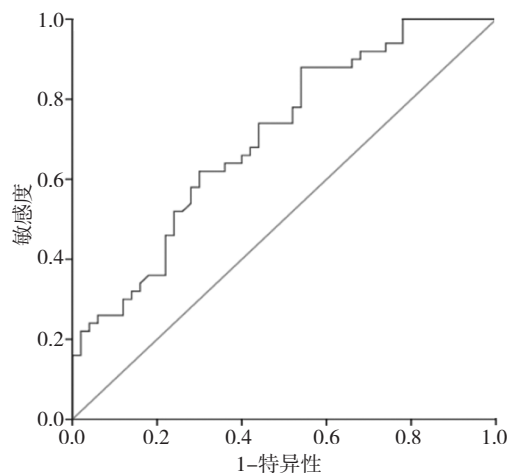


图 2 AD 组 ROC 分析

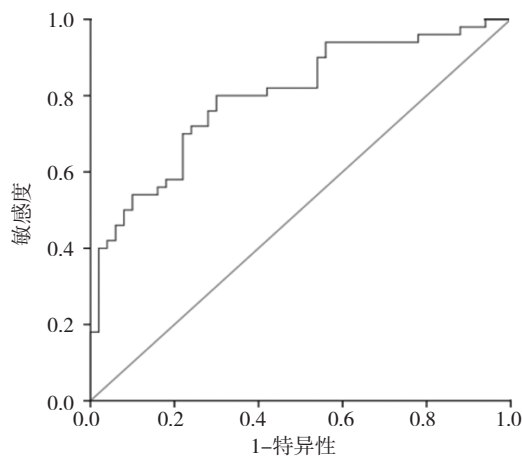


图 3 aMCI 组 ROC 分析

3 讨论

NFL 是神经元特异性多聚体, 作为神经元细胞骨架的关键结构, 主要表达于大口径有髓轴突中^[9], 与多种神经系统疾病有关, 比如多发性硬化症^[10]、肌萎缩性侧索硬化症^[11]、额颞叶痴呆^[12]、吉兰巴雷综合征^[11]、脊髓损伤^[13]、副肿瘤性 CNS 疾病^[14]及周围神经系统疾病^[10]。目前 NFL 被认为是神经学的 C 反应蛋

白 (C-reactive protein, CRP), 也被作为疾病活动和进展的标志物。Zetterberg H 等^[14]研究发现 AD 患者脑脊液中 NFL 水平升高与脑室扩大、脑萎缩有关, 是反映神经元变性的有效生物标志物, 可作为 AD 的临床疗效指标^[15]。脑脊液 NFL 作为 AD 生物标记物虽敏感, 但留取困难, 不能被频繁使用, 所以应积极寻找可靠的外周血生物标志物。

研究证实中枢神经系统轴突损伤导致 NFL 释放到细胞外间隙, 继而扩散到脑脊液再进入外周血^[9], 因此在神经退行性疾病及神经炎性疾病中外周血 NFL 蛋白浓度升高^[16-17]。有研究发现 AD 患者基线血浆 NFL 浓度增加, 与认知受损、神经影像学异常有关^[18-19]。本研究检测了血清 NFL 在 AD 前期和痴呆阶段作为外周生物标志物的效用, 发现血清 NFL 水平在 AD 组及 MCI 组中明显高于 CN 组, 不同分组之间血清 NFL 水平存在统计学差异 (MCI>AD>CN), 同时发现 NFL 在 MCI 组最高, 这也许与 MCI 期血清 NFL 蛋白纵向变化率密切相关^[6]。1 项为期 2 年的关于脑脊液中神经丝轻链蛋白与 AD 进展的研究表明, AD 组及 MCI 组基线脑脊液 NFL 水平较高, 其中 MCI 组的基线脑脊液 NFL 蛋白水平与脑萎缩的速度、MMSE 评分的下降相关^[4], 与本研究一致。这一结果提示 NFL 作为一个动态的标记物, 外周血中的敏感性 with 脑脊液相一致, 均能反映甚至追踪 AD 的神经变性病变过程。

本研究应用 Spearman 相关性分析发现年龄与血清 NFL 蛋白水平无明显相关性。有研究认为年龄与外周血中 NFL 蛋白水平呈正相关, 随着年龄的增长, NFL 蛋白水平逐渐升高^[6], 可能是衰老过程会影响 NFL 的代谢和轴突变性。但是, 这种年龄与外周血的 NFL 蛋白关联的潜在机制尚不清楚, 仍需进一步研究。

认知功能损伤是 AD 的早期临床表现之一, 通过神经心理学量表测评可以对认知功能进行评估, 也是诊断认知障碍最为有效的方法之一。在神经心理学评估方面, 本研究结果显示 3 组间 MMSE、MoCA、ADL、CDR 量表评分比较均具有统计学差异

($P=0.000$)。ELISA 是一种定量的具有诊断和判断预后价值的检测方法,它能够可靠地检测脑脊液中的 NFL 蛋白水平。单分子阵列技术(single molecular array, SiMoA)在 2010 年被提出^[20],相较于 ELISA 检测技术, SiMoA 的敏感度提高近 126 倍,不论在正常衰老或者轻度神经损伤的血液标本中 NFL 蛋白水平即使出现轻微的变化,也能够准确、可靠地定量检测到。本研究采用 ELISA 检测技术检测血清中 NFL 蛋白水平。通过 Spearman 相关性分析了解组间 NFL 蛋白水平与 MMSE、MoCA、ADL 及 CDR 量表之间的相关性。结果表明,3 组间血清 NFL 蛋白水平与 MMSE、MoCA、ADL、CDR 评分之间均无明显相关性($P>0.05$)。推测这也许与 ELISA 检测技术对血清的敏感性较低或者各组样本量较少有一定关系。

综上所述,AD 患者血清 NFL 水平在 AD 及 MCI 患者中高于对照组, MCI 组中血清 NFL 蛋白水平最高。通过 ROC 曲线分析发现 AD 组敏感度较高, MCI 组特异度较高。MCI 组约登指数高于 AD 组。这些结果提示血清 NFL 蛋白也许可以作为预测 AD 早期的外周血生物标志物,为前驱期的诊断及早期治疗提供依据。

本研究还存在一些局限性。样本量相对较少、检测技术的敏感性对试验结果可能带来一定的偏移。同时本研究只研究了当前疾病阶段的血清 NFL 水平,未来的研究应进一步扩大样本量并进行纵向研究,以便了解疾病发展阶段血清 NFL 蛋白的变化率来探讨血清 NFL 是否可以作为 AD 的特异性生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, et al. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 71.
- [2] Jia LF, Du YF, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China; a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661–e671.
- [3] Rohrer JD, Woollacott IO, Dick KM, et al. Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia[J]. *Neurology*, 2016, 87(13): 1329–1336.
- [4] Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with alzheimer disease progression[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1): 60–67.
- [5] Zhou WJ, Zhang J, Ye FL, et al. Plasma neurofilament light chain levels in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 650: 60–64.
- [6] Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, et al. Association between longitudinal plasma neurofilament light and neurodegeneration in patients with Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(7): 791–799.
- [7] Laser-Azogui A, Kornreich M, Malka-Gibor E, et al. Neurofilament assembly and function during neuronal development[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 32: 92–101.
- [8] Håkansson I, Tisel A, Cassel P, et al. Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 209.
- [9] Yu RQ, Topiwala A, Jacoby R, et al. Aggressive behaviors in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(3): 290–300.
- [10] Mariotto S, Farinazzo A, Magliozzi R, et al. Serum and cerebrospinal neurofilament light chain levels in patients with acquired peripheral neuropathies[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2018, 23(3): 174–177.
- [11] Gaiottino J, Norgren N, Dobson R, et al. Increased neurofilament light chain blood levels in neurodegenerative neurological diseases[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75091.
- [12] Varhaug KN, Torkildsen Ø, Myhr KM, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 338.
- [13] Kuhle I, Gaiottino J, Leppert D, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(3): 273–279.
- [14] Basal E, Zalewski N, Kryzer TJ, et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity[J]. *Neurology*, 2018, 91(18): e1677–e1689.
- [15] Howett D, Castegnaro A, Krzywicka K, et al. Differentiation of mild cognitive impairment using an entorhinal cortex-based test of virtual reality navigation[J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1751–1766.
- [16] Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(10): 577–589.
- [17] Gisslén M, Price RW, Andreasson U, et al. Plasma concentration of the neurofilament light protein (NFL) is a biomarker of CNS injury in HIV infection: a cross-sectional study[J]. *EBioMedicine*, 2016, 3: 135–140.
- [18] Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YAL, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(5): 476–486.
- [19] Rana OR, Schröder JW, Baukloh JK, et al. Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(2): 1322–1327.
- [20] Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(6): 595–599.

(责任编辑:冉明会)