

五家渠市人群神经丝蛋白检测与阿尔茨海默病的相关性研究

侯鸿鹏 薄 茜 张小兰 (通讯作者)

新疆生产建设兵团第六师医院检验科 新疆 五家渠 831300

【摘要】目的：探讨五家渠市人群尿液中阿尔茨海默病相关神经丝蛋白（AD7c-NTP）水平与阿尔茨海默病（AD）的相关性，评估其诊断价值。方法：选取2024年1月至2025年7月在五家渠市某医院老年科、神经内科、心身科就诊的考虑认知障碍的患者标本100例AD患者作为实验组，其中轻度AD有34例、中度AD有33例、重度AD有33例，同时选取同期在该院体检中心进行健康体检的100例老年人作为正常对照组。运用酶联免疫吸附法也就是ELISA来检测所有研究对象尿液中AD7c-NTP的含量，借助SPSS26.0软件展开统计学分析。结果：实验组尿液AD7c-NTP水平为 (1.87 ± 1.24) ng/mL，显著高于正常对照组的 (0.52 ± 0.31) ng/mL ($P<0.01$)。轻度、中度、重度AD患者的AD7c-NTP水平分别为 (1.12 ± 0.45) ng/mL、 (1.98 ± 0.67) ng/mL、 (2.89 ± 0.89) ng/mL，组间比较差异都有统计学意义。AD7c-NTP水平与AD患者认知功能损害程度呈现正相关，ROC曲线分析显示，AD7c-NTP诊断AD的曲线下面积为0.892，最佳临界值为1.545ng/mL，对应的灵敏度为96.3%，特异度为50.0%，研究结论：尿液AD7c-NTP水平可作为AD诊断以及病情严重程度评估的关键生物标志物，可为五家渠地区AD的早期筛查和诊断提供科学依据。

【关键词】阿尔茨海默病；神经丝蛋白；AD7c-NTP；生物标志物；诊断价值

DOI:10.12417/2705-098X.26.05.035

引言

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）它是一种中枢神经系统退行性疾病，其特征表现为出现进行性认知功能障碍，它还是致使老年人患上痴呆的最为主要的原因，在所有痴呆病例当中所占比例为60%至80%^[1]。随着我国人口老龄化进程加快，AD的发病率逐年呈现上升态势，给家庭以及社会都给予了沉重负担。据相关统计数据显示，我国当前AD患者数量已经超过1000万人，预计到2050年将会达到3000万人以上^[2]。

AD的早期诊断对于疾病的干预以及治疗有着意义，然而当前AD的诊断主要是依靠临床表现、神经心理评估以及影像学检查，却缺乏特异性的生物学标志物。脑脊液中 β 淀粉样蛋白，即 $A\beta$ ，以及tau蛋白检测虽说有较高诊断价值，不过因其有创性以及成本较高等因素，限制了在临床中的广泛应用^[3]。

阿尔茨海默病相关神经丝蛋白（AD7c-NTP）它是一种与AD神经元变性紧密相关的跨膜磷蛋白，在AD患者的脑组织、脑脊液以及尿液当中会选择性升高^[4]。近些年来的研究显示，尿液AD7c-NTP检测有无创、简便、经济等诸多优点，在AD的早期诊断中呈现出了良好的应用前景^[5]。

五家渠市是新疆生产建设兵团第六师的师部所在地，随着人口老龄化程度持续加深，AD的防治工作面临着严峻挑战，本研究主要探讨五家渠市人群尿液AD7c-NTP水平与AD的相关性，为该地区AD的早期筛查和诊断提供科学依据，制定出合理的AD联合控制计划。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取2024年1月至2025年7月在五家渠市某医院老年科、神经内科、心身科就诊的考虑认知障碍的患者标本就诊的AD

患者100例作为实验组。纳入标准：①符合美国国立神经病、语言障碍和卒中研究院（NINCDS）-阿尔茨海默病和相关疾病学会（ADRDA）的AD诊断标准^[6]；②年龄 ≥ 50 岁；③临床痴呆评定量表（CDR）评分 ≥ 1 分；④患者或家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准：①其他类型的痴呆疾病；②严重的心、肝、肾等器质性疾病；③精神疾病史；④急性脑血管疾病史。

根据认知功能损害程度将实验组分为轻度AD组（CDR=1分）34例、中度AD组（CDR=2分）33例和重度AD组（CDR=3分）33例。选取同期在该院体检中心进行健康体检的老年人100例作为正常对照组，均为认知功能正常（CDR=0分），无心脑血管疾病，血压、心电图、血常规、血糖及血脂均在正常范围。

1.2 主要试剂与仪器

AD7c-NTP检测试剂盒购自深圳某生物技术有限公司；酶标仪为成都恩普生医疗科技有限公司生产的M201型。

1.3 检测方法

所有研究对象均采集晨尿5mL待测。采用酶联免疫法（ELISA）检测尿液AD7c-NTP含量，严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 认知功能评估

采用简易精神状态检查表（MMSE）和临床痴呆评定量表（CDR）对所有研究对象进行认知功能评估。MMSE评分范围0~30分，分数越低表示认知功能损害越严重；CDR评分分为0分（正常）、0.5分（可疑痴呆）、1分（轻度痴呆）、2分（中度痴呆）、3分（重度痴呆）。

1.5 统计学分析

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (AUC), 评估 AD7c-NTP 对 AD 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

实验组 100 例 AD 患者中, 男性 56 例, 女性 44 例; 年龄 58~89 岁, 平均 (74.6±5.7) 岁。正常对照组 100 例中, 男性 52 例, 女性 48 例; 年龄 55~87 岁, 平均 (72.3±6.1) 岁。两组在性别、年龄方面比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

2.2 尿液 AD7c-NTP 水平比较

实验组尿液 AD7c-NTP 水平为 (1.87±1.24) ng/mL, 显著高于正常对照组的 (0.52±0.31) ng/mL, 差异有统计学意义 ($t=12.347, P<0.01$)。

不同严重程度 AD 患者的尿液 AD7c-NTP 水平比较: 轻度 AD 组为 (1.12±0.45) ng/mL, 中度 AD 组为 (1.98±0.67) ng/mL, 重度 AD 组为 (2.89±0.89) ng/mL。三组间比较差异有统计学意义 ($F=89.654, P<0.01$)。组间两两比较显示, 轻度 AD 组与中度 AD 组、中度 AD 组与重度 AD 组、轻度 AD 组与重度 AD 组之间差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.3 AD7c-NTP 水平与认知功能的相关性

Pearson 相关分析显示, AD 患者尿液 AD7c-NTP 水平与 MMSE 评分呈负相关 ($r=-0.721, P<0.01$), 与 CDR 评分呈正相关 ($r=0.763, P<0.01$)。详情见下表 1。

表 1 AD7c-NTP 与认知功能评分的相关性及诊断价值关键指标

指标	数值
AD7c-NTP 与 MMSE 评分相关系数(r)	-0.721($P<0.01$)
AD7c-NTP 与 CDR 评分相关系数(r)	0.763($P<0.01$)
ROC 曲线下面积(AUC)	0.892(95%CI:0.856~0.928)
最佳临界值	1.545 ng/mL
对应灵敏度	96.3%
对应特异度	50.0%

2.4 ROC 曲线分析

以正常对照组为参照, 绘制 AD7c-NTP 诊断 AD 的 ROC 曲线。结果显示, ROC 曲线下面积为 0.892 (95%CI: 0.856~

0.928)。根据约登指数最大原则, 确定最佳临界值为 1.545ng/mL, 此时对应的灵敏度为 96.3%, 特异度为 50.0%。

3 讨论

阿尔茨海默病作为一种对老年人健康构成严重威胁的神经退行性疾病, 其早期诊断以及干预始终是医学研究领域的热点所在, 传统的诊断方式主要依赖于临床表现以及神经心理评估, 然而这些方法在疾病早期阶段大多时候欠缺足够的敏感性与特异性^[7]。寻觅可靠的生物学标志物对于 AD 的早期诊断有意义。

AD7c-NTP 是一种与 AD 神经元变性紧密相关的跨膜磷蛋白, 最初是由 DeLaMonte 等人在 AD 患者的脑组织当中发现的^[8]。研究显示, AD7c-NTP 在 AD 患者的脑组织、脑脊液以及尿液里均呈现出升高的态势, 并且其水平与疾病的严重程度关联紧密, 相较于脑脊液检测, 尿液 AD7c-NTP 检测有无创、简便以及经济等诸多优点, 更易于被患者所接受, 适宜在临床当中进行推广应用。

本研究的结果说明, AD 患者尿液 AD7c-NTP 水平明显高于正常对照组, 并且随着疾病严重程度的加重而逐步升高, 同时二者联合检测可提升 AD 诊断的准确性, 另外我们还发现 AD7c-NTP 水平与 MMSE 评分呈现负相关, 与 CDR 评分呈现正相关, 这意味着 AD7c-NTP 可用于 AD 的诊断, 还可作为评估疾病严重程度的一项指标。

ROC 曲线分析说明, AD7c-NTP 诊断 AD 的曲线下面积为 0.892, 最佳临界值为 1.545ng/mL, 对应的灵敏度为 96.3%, 特异度为 50.0%, 尽管本研究的特异度相对较低, 不过灵敏度较高, AD7c-NTP 在 AD 的筛查方面有一定优势。

本研究还发现部分正常老年人也存在 AD7c-NTP 水平升高的状况, 这或许与正常衰老过程中的轻微神经元损伤存在关联。在临床应用期间, AD7c-NTP 检测结果需要结合临床表现以及其他检查来进行综合判断。

本研究存在一定局限性: 其一, 样本量相对较少, 且属于单中心研究, 可能存在选择偏倚, 其二, 缺乏长期随访数据, 无法对 AD7c-NTP 在 AD 进展监测中的价值给予评估, 其三, 未对 AD7c-NTP 与其他生物标志物的联合诊断价值展开探讨。

4 结论

本研究显示, 五家渠市患有 AD 的患者其尿液中 AD7c-NTP 的水平呈现出明显升高的态势, 并且这种升高态势与疾病的严重程度存在着紧密的关联, 尿液 AD7c-NTP 检测可作为 AD 诊断以及病情评估过程中一项关键的生物标志物, 为该地区 AD 的早期筛查以及诊断给予科学方面的依据。未来有必要增大样本的数量, 开展多中心的研究工作, 并且结合其他的生物标志物, 以此来提升 AD 诊断的准确性。

依据本研究得出的结果, 建议在五家渠地区构建 AD 筛查

体系,针对高危人群开展定期的AD7c-NTP检测,达成AD的早期发现、早期诊断以及早期干预,减轻AD给患者家庭以及社会所带来的负担。

参考文献:

- [1] 梁春华,肖小华,胡火有.尿液AD7c-NTP与阿尔茨海默病[J].罕见疾病杂志,2021,28(4):112-115.
- [2] 国家卫生健康委老龄健康司.中国老龄健康发展报告(2020)[M].北京:人民卫生出版社,2020:45-48.
- [3] De La Monte S M,Wands J R.Alzheimer-associated neuronal thread protein mediated cell death is linked to impaired insulin signaling[J].J Alzheimers Dis,2004,6(3):243-254.
- [4] 徐晓娅,郭晓聪,邱涛,等.尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白联合血浆同型半胱氨酸测定在阿尔茨海默病诊断中的研究[J].国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(3):245-249.
- [5] 陀晓宇,李超,郭丽萍,等.尿AD7c-NTP与P300检查在AD源性MCI诊断的价值[J].昆明医科大学学报,2023,44(4):62-68.
- [6] McKhann G M,Drachman D,Folstein M,et al.Clinical diagnosis of Alzheimer's disease:report of the NINCDS-ADRDA Work Group[J].Neurology,1984,34(7):939-944..
- [7] Vervuurt M,van Veluw S J,de Vries R,et al.Proximity extension assay in cerebrospinal fluid identifies neurofilament light chain as biomarker of neurodegeneration in sporadic cerebral amyloid angiopathy[J].Alzheimers Res Ther,2024,16(1):45.
- [8] De La Monte S M,Ghanbari K,Frey W H,et al.Characterization of the AD7c-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid[J].J Clin Invest,1997,100(11):2712-2723.