引用本文:郑惠文,刘永海,陈雪婷,等.脑微出血病人血清β淀粉样蛋白1-42、磷酸化τ-181蛋白的检测意义[J].安徽医药,2022,26(12):2403-2406.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.015.**

◇临床医学◇

脑微出血病人血清β淀粉样蛋白1-42、磷酸化τ-181蛋白的检测意义

郑惠文,刘永海,陈雪婷,季郑军,张琪,刘洁,张作慧

作者单位:徐州医科大学附属医院神经内科,江苏 徐州 221004

通信作者:张作慧,女,副主任医师,硕士生导师,研究方向为认知功能障碍,Email:zhangzuohui@126.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81501095)

摘要: **目的** 探讨脑微出血病人血清β淀粉样蛋白1-42($A\beta_{1-42}$)、磷酸化τ-181蛋白检测的意义。**方法** 收集2019年11月至2020年5月在徐州医科大学附属医院经头颅磁共振成像(MRI)+磁敏感加权成像(SWI)检查证实存在脑微出血的腔隙性脑梗死病人50例为研究组,与之性别、年龄相匹配的不存在脑微出血的腔隙性脑梗死病人50例为对照组。将研究组按照脑微出血的MARS评估量表分为皮层和皮质下组(16例)、深部组(14例)、幕下组(15例)和混合组(5例)。对比各组间血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白浓度。**结果** 与对照组(36.63±12.72)ng/L相比,研究组血清$A\beta_{1-42}$浓度(50.14±25.75)ng/L明显升高($P<0.05$);与对照组(17.82±6.93)ng/L相比,研究组血清τ-181浓度(26.40±12.24)ng/L明显升高($P<0.05$)。且脑微出血总数目与血清$A\beta_{1-42}$及血清磷酸化τ-181浓度均呈正相关($r=0.46$、0.30,$P<0.05$)。然而皮层和皮质下组、深部组、幕下组间血清$A\beta_{1-42}$和磷酸化τ-181浓度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脑微出血对认知功能的影响机制与血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白的水平呈正相关,临床上对潜在认知功能损害的脑微出血病人检测血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白有重要意义。

关键词: 大脑小血管疾病; 淀粉样β肽类; 磷酸化τ-181蛋白; 认知功能

Clinical significance of detecting serum $A\beta_{1-42}$ and phosphorylated tau-181 protein in patients with cerebral microbleeds

ZHENG Huiwen,LIU Yonghai,CHEN Xueting,JI Zhengjun,ZHANG Qi,LIU Jie,ZHANG Zuohui

Author Affiliation:Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, *China*

Abstract: **Objective** To investigate the significance of serum β-amyloid 1-42 ($A\beta_{1-42}$) and phosphorylated tau-181 protein detection in patients with cerebral microbleeds (CMBs).**Methods** A total of 50 patients with lacunar infarction who were confirmed to have cerebral microbleed by cranial magnetic resonance imaging (MRI) + magnetic susceptibility weighted imaging (SWI) at the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from November 2019 to May 2020 were collected as the research group, and 50 patients with lacunar cerebral infarction who were matched for sex and age without cerebral microbleed were selected as the control group. According to the MARS assessment scale for cerebral microbleeds, the research group was divided into cortical and subcortical group (16 cases), deep regions (14 cases), infratentorial regions (15 cases), and mixed regions (5 cases). The serum $A\beta_{1-42}$ and phosphorylated tau-181 protein concentrations between the groups were compared.**Results** The serum $A\beta_{1-42}$ concentration (50.14±25.75) ng/L was significantly higher in the research group than in the control group (36.63±12.72) ng/L ($P<0.05$); the serum tau-181 concentration (26.40±12.24) ng/L was significantly higher in the research group than in the control group (17.82±6.93) ng/L ($P<0.05$), and the total number of CMBs was positively correlated with both serum $A\beta_{1-42}$ and serum phosphorylated tau-181 concentrations ($r=0.46$, 0.30, $P<0.05$). However, the differences in serum Aβ1-42 and phosphorylated tau-181 concentrations between the cortical and subcortical groups, the deep group, and the infratentorial regions group were not statistically significant ($P>0.05$).**Conclusion** The mechanism of the effect of cerebral microbleeds on cognitive function was positively correlated with serum $A\beta_{1-42}$ and phosphorylated tau-181 protein, and it is clinically important to detect serum $A\beta_{1-42}$ and phosphorylated tau-181 protein in CMBs patients with potential cognitive impairment.

Key words: Cerebral small vessel diseases; Amyloid beta-peptides; Phosphorylated tau-181 protein; Cognitive function

随着影像学检查技术的提高,脑小血管病的检出越来越多。脑微出血作为脑小血管病的典型影像学表型之一,获得越来越多的关注。脑微出血于1996年首次被定义为脑实质内直径2~5 mm的圆形

T_2低信号区,同时需排除对称性低信号苍白球钙化区[1]。随着临床的日益重视及神经影像学技术的持续发展,对脑微出血的认识和研究也不断深入。目前,脑微出血定义为可见的磁共振小的信号空隙区域(通常为2~5 mm,最大10 mm),是由血管壁上含铁血黄素沉积物引起的[2]。由于梯度回波T_2加权成像及磁敏感加权成像(SWI)的使用,进一步提高了脑微出血的检测率,脑微出血与认知功能的关系也获得越来越多的关注。随着预期寿命的增加,认知障碍和痴呆病人数量的稳定增长,社会面临着重大的公共卫生挑战。因为及时实施预防策略是积极影响疾病进程的关键,所以越来越需要识别认知障碍和痴呆的早期病因学标志。尽管阿尔茨海默病(AD)是老年人中最常被诊断为认知功能障碍的病因[1],但大量研究显示由血管疾病(包括亚临床性脑损伤,无症状性脑梗死和临床上明显的卒中)引起的认知功能障碍是重要的独立原因。研究显示血管性痴呆是一种异质的脑部疾病,其认知障碍可归因于脑血管病,至少占痴呆20%,仅次于AD[3]。而脑小血管病是引起血管性痴呆的重要亚型,也是临床上导致血管性痴呆的最常见原因[4]。近年来作为脑微出血典型亚型之一的脑微出血对认知功能的影响成为研究的热点,有研究显示脑微出血阳性以及脑微出血的数量是认知功能降低的危险因素[5],而β淀粉样蛋白1-42($A\beta_{1-42}$)、磷酸化τ-181蛋白作为影响认知功能的典型病理学标志物,其与脑微出血的关系尚不明确[6-7]。越来越多的证据表明血管病理学在认知功能下降中起核心作用[3]。关于脑小血管病理变化的研究强调这些血管在认知障碍和痴呆发病机制中的潜在作用,动脉硬化和淀粉样血管病是脑小血管疾病的主要原因[8]。通过神经影像学可以发现小血管疾病对脑实质的影响,这些病变可能是局部缺血(腔隙性、白质病变)或出血性(大脑微出血)改变。尽管潜在的内毒素和白质病原性级联主要围绕血管危险因素(如慢性高血压、吸烟、糖尿病)[9],脑微出血的发病机制却由于血管危险因素和β淀粉样蛋白的积累而涉及血管壁损伤[8]。因此,脑微出血可以帮助解释认知功能障碍和痴呆中脑血管和神经退行性病变之间的重叠。

本研究通过分析不同部位和不同数量脑微出血病人血清的$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白水平,探讨脑微出血病人血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白检测的意义,以期达到早期发现、早期干预、早期治疗的目的,预防脑微出血导致的认知功能下降[10]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年11月至2020年5月在徐州医科大学附属医院神经内科经头颅磁共振成像(MRI)+SWI检查证实存在脑微出血的腔隙性脑梗死病人50例为研究组,其中男31例,女19例,年龄(67±7)岁;与之性别、年龄相匹配的不存在脑微出血的腔隙性脑梗死病人50例为对照组,其中男29例,女21例,年龄(66±7)岁。两组一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:入院后行头颅MRI+SWI检查,脑微出血参考脑微出血解剖评定量表(MARS)[11]诊断,且入院后可配合相关抽血检查,取得入选病人及其近亲属同意且已签署知情同意书。排除标准:无皮质和(或)皮质下非腔隙性梗死、脑出血;非小血管性原因引起的脑白质病变(多发性硬化、结节病、脑部放疗);脑部病变(如AD、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森病、肿瘤、脑积水、外伤、梅毒、艾滋病、克罗伊茨费尔特-雅各布病等);严重精神疾病及癫痫、酒精滥用、药物滥用、中毒和代谢异常等;足以解释记忆或认知损害的其他影像学改变或疾病。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 *血液学资料收集* 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)检测两组病人外周血清$A\beta_{1-42}$蛋白、磷酸化τ-181蛋白浓度,试剂盒由深圳市安群生物工程有限公司提供,严格按照说明书步骤建立标准曲线后根据各孔的吸光度计算血清$A\beta_{1-42}$蛋白、磷酸化τ-181蛋白浓度。

1.2.2 *影像学资料收集* 由2名经验丰富的影像学医师分别参照MARS量表进行读片。将脑微出血分为皮层和皮质下区域(包括皮质下U纤维)、深部区域和幕下区域。深部区域包括基底神经节、丘脑、内囊、外囊、胼胝体、深部及脑室周围白质(DPWM);幕下区域包括脑干和小脑。所有区域均在解剖图中提供,以便于参考[11]。

1.3 统计学方法 使用SPSS 21.0软件进行统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用χ^2检验。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,两组间比较采用两独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析。两变量间的相关性检验采用Pearson相关性分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清$A\beta_{1-42}$及磷酸化τ-181蛋白水平对比 研究组血清$A\beta_{1-42}$浓度和血清磷酸化τ-181蛋白浓度均高于对照组($P<0.05$),见表1。Pearson相关性分析说明脑微出血总数目(19.36±10.78)个与血清$A\beta_{1-42}$及血清磷酸化τ-181蛋白浓度均呈正相关($r=0.46$,$P=0.018$;$r=0.30$,$P=0.034$)。

表1 两组腔隙性脑梗死病人血清β淀粉样蛋白1-42（$A\beta_{1-42}$）及磷酸化τ-181蛋白水平对比/（ng/L,$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	$A\beta_{1-42}$	磷酸化τ-181蛋白
对照组	50	36.63±12.72	17.82±6.93
研究组	50	50.14±25.75	26.40±12.24
t值		3.33	4.31
P值		<0.001	0.002

2.2 脑微出血各个亚组间血清$A\beta_{1-42}$及磷酸化τ-181水平对比 将研究组按照脑微出血的MARS评估量表分为皮层和皮质下组（包括皮质下U纤维）、深部组、幕下组和混合组，其中皮质和皮质下组16例，深部组14例，幕下组15例，混合组5例。为探讨各个不同区域之间血清$A\beta_{1-42}$和磷酸化τ-181浓度的差异，首先对皮质和皮质下组、深部组和幕下组的脑微出血数目进行比较（混合组脑微出血至少存在于2个脑区，故不纳入比较），[（17.23±3.26）个比（16.94±2.98）个比（16.86±3.21）个，F=0.21，P=0.810]。继而对这3个亚组血清$A\beta_{1-42}$和磷酸化τ-181浓度进行比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表2。

表2 脑微出血腔隙性脑梗死病人3个亚组间血清β淀粉样蛋白1-42（$A\beta_{1-42}$）及磷酸化τ-181蛋白水平对比/（ng/L,$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	$A\beta_{1-42}$	磷酸化τ-181蛋白
皮质-皮质下组	16	40.13±14.13	29.24±12.10
深部组	14	32.74±10.40	18.30±8.89
幕下组	15	37.81±13.02	30.54±12.13
F值		2.60	2.40
P值		0.086	0.103

3 讨论

脑小血管疾病已成为老年人认知功能障碍的重要原因。人们越来越关注脑小血管疾病如何与认知障碍和痴呆病人共存并与神经变性（包括AD）相互作用。脑微出血作为脑小血管病的典型影像学表型之一，在不同程度上影响认知功能，成为目前研究的热点。脑微出血被认为是脑淀粉样血管病和AD的病理过程[9]，其导致认知功能障碍的机制与β淀粉样蛋白（Aβ）和τ蛋白密切相关[12]。

机体中β水解酶和γ水解酶通过水解淀粉样前体蛋白形成$A\beta_{1-40}$和$A\beta_{1-42}$蛋白，研究显示单体的Aβ蛋白并无神经毒性，而当单体水解后产生可溶性Aβ聚集体才是导致AD发病的关键因素。Aβ寡聚体可与中枢神经系统中的多种受体识别结合，引起神经元细胞钙超载、小胶质细胞膜电位下降、谷氨酸水平升高进而导致AD的发生。虽然机体内$A\beta_{1-42}$的表达量远不及Aβ1-40，但$A\beta_{1-42}$的神经毒性却远强于Aβ1-40且更容易形成淀粉样蛋白从而导致神经炎性斑的形成[13]。淀粉样蛋白假说是AD中最广泛接受的病理生理学理论[14]，最近血管假说已成为AD的另一种解释。然而人们认为脑微出血是一个缺失的环节。由脑淀粉样血管病或高血压性动脉病引起的脑微出血和伴随的小血管脆性被认为导致血浆成分的流入，导致神经元功能障碍/变性，导致痴呆的最终发展[9]。因此，探讨脑微出血与淀粉样蛋白的关系对于进一步理解认知障碍机制至关重要。

τ蛋白分布于神经元内，与微管蛋白结合后形成微管，这种复合物对于维持神经细胞的轴突运输以及细胞骨架的稳定性具有重要作用[15]。τ蛋白分子结构上具有很多磷酸化位点，病理状态下τ蛋白被过度磷酸化，这种过度磷酸化的τ蛋白不再具有结合微观蛋白的能力，反而具有促进τ蛋白相互聚合缠绕形成神经元纤维缠结[16]，τ蛋白的聚合被认为是AD形成的基础。研究表明Aβ和脑小血管病均与τ积累的增加独立相关，此外τ起着关键作用，因它是轻度认知功能损害病人认知障碍的最终常见途径[12]。一项基于1 039例受试者的横断面研究（卡罗林斯卡影像痴呆研究的一部分）对2006~2012年在卡罗林斯卡大学医院接受记忆调查的连续病人进行了脑部扫描并进行血液敏感序列和腰椎穿刺术，研究结果示低$A\beta_{1-42}$水平与整个队列和AD中的脑叶微出血相关（P<0.001）；高脑脊液/血清白蛋白比率与脑干中脑微出血的数量增加（P<0.001）；在深部和幕下脑微出血中存在增加的$A\beta_{1-42}$水平和降低的τ水平的趋势（P<0.05）。总之，脑微血管分布与脑脊液生物标志物的不同模式有关，支持深部/幕下和脑叶脑微出血的不同发病机制[17]。受此试验启发，本研究探讨了脑微出血病人血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白的意义。

本研究发现研究组血清$A\beta_{1-42}$浓度和磷酸化τ-181浓度均高于对照组，随着脑微出血总数目的增多，血清$A\beta_{1-42}$及磷酸化τ-181浓度逐渐升高，这与van Leijsen EMC等[18]的结果一致。遗憾的是在研究组脑微出血各个分布亚组间血清$A\beta_{1-42}$和磷酸化τ-181浓度差异无统计学意义，这可能与样本量较小有关。脑微出血对认知功能的影响机制与血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白的水平呈正相关，临床上对潜在轻度认知功能损害的脑微出血病人检测血清$A\beta_{1-42}$、磷酸化τ-181蛋白有重要意义。

参考文献

[1] OFFENBACHER H, FAZEKAS F, SCHMIDT R, et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral he-

matomas[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1996, 17(3): 573-578.
[2] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12): 1711-1722.
[3] ZLOKOVIC BV, GOTTESMAN RF, BERNSTEIN KE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a report from the 2018 national heart, lung, and blood institute and national institute of neurological disorders and stroke workshop[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(12):1714-1733.
[4] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 345-354.
[5] 马红, 杨萍, 范学文. 脑微出血与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(4):352-354.
[6] VAN LEIJSEN E, KUIPERIJ HB, KERSTEN I, et al. Plasma Aβ (Amyloid-β) levels and severity and progression of small vessel disease[J]. Stroke, 2018, 49(4): 884-890.
[7] VILLEMAGNE VL, DORÉ V, BOURGEAT P, et al. Aβ-amyloid and tau imaging in dementia[J]. Semin Nucl Med, 2017, 47(1): 75-88.
[8] AKOUDAD S, WOLTERS FJ, VISWANATHAN A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. JAMA Neurol, 2016,73(8):934-943.
[9] SHAABAN CE, JORGENSEN DR, GIANAROS PJ, et al. Cerebrovascular disease: neuroimaging of cerebral small vessel disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019,165:225-255.
[10] AKOUDAD S, WOLTERS FJ, VISWANATHAN A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(8): 934-943.
[11] GREGOIRE SM, CHAUDHARY UJ, BROWN MM, et al. The microbleed anatomical rating scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J].Neurology, 2009,73(21):1759-1766.
[12] KIM HJ, PARK S, CHO H, et al. Assessment of extent and role of tau in subcortical vascular cognitive impairment using 18F-AV1451 positron emission tomography imaging[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(8): 999-1007.
[13] 黄攀, 徐敏, 何晓英, 等. 阿尔茨海默病患者外周血microRNA-146a、Aβ1-42蛋白、tau蛋白的表达及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(7): 859-863.
[14] FARES A, BORRMANN D. Neurochemical aspects of Alzheimer′s disease and movement disturbances: a theory of β-amyloid and τ-protein[J]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2018,33(8):535-540.
[15] COX K, COMBS B, ABDELMESIH B, et al. Analysis of isoform-specific tau aggregates suggests a common toxic mechanism involving similar pathological conformations and axonal transport inhibition[J]. Neurobiol Aging, 2016, 47: 113-126.
[16] GUERRERO-MUÑOZ MJ, GERSON J, CASTILLO-CARRANZA DL. Tau oligomers: the toxic player at synapses in Alzheimer′s disease [J]. Front Cell Neurosci, 2015, 9: 464. DOI: 10.3389/fncel.2015.00464.
[17] SHAMS S, GRANBERG T, MARTOLA J, et al. Cerebral microbleeds topography and cerebrospinal fluid biomarkers in cognitive impairment[J].J Cereb Blood Flow Metab,2017,37(3):1006-1013.
[18] VAN LEIJSEN EMC, KUIPERIJ HB, KERSTEN I, et al. Plasma Aβ (Amyloid-β) levels and severity and progression of small vessel disease[J]. Stroke, 2018, 49(4): 884-890.

(收稿日期:2020-12-14,修回日期:2021-02-03)

引用本文:薛洁,张利玲,霍晓燕,等.不同孕期血清中维生素A、D、E水平变化及其与妊娠期高血糖的关系[J].安徽医药,2022,26(12):2406-2411.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.12.016.**

◇临床医学◇

不同孕期血清中维生素A、D、E水平变化及其与妊娠期高血糖的关系

薛洁,张利玲,霍晓燕,张文静

作者单位:邯郸市第一医院产科,河北 邯郸056001

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191806)

摘要: 目的 检测不同妊娠期的高血糖病人和健康孕妇的血清维生素A、D、E水平,并分析其与妊娠期高血糖的相关性。**方法** 回顾性分析邯郸市第一医院2018年1月至2019年5月收治的84例妊娠期高血糖病人的孕期资料,记为疾病组;另采用抽签法回顾性分析84例健康孕妇的孕期资料,记为对照组。两组均分别于孕早期、孕中期、孕晚期检测血清维生素A、25-羟维生素D(25-OH-D)及其分型[25-羟维生素D_2(25-OH-D_2)和25-羟维生素D_3(25-OH-D_3)]、维生素E水平。采用logistic回归分析探讨妊娠期高血糖的影响因素。**结果** 疾病组孕早期血清25-OH-D、25-OH-D_2、25-OH-D_3水平分别为(28.75±4.06)μg/L、(9.52±1.28)μg/L、(15.32±2.07)μg/L,孕中期为(26.52±3.85)μg/L、(8.95±1.15)μg/L、(13.21±2.02)μg/L,孕晚期为(21.05±3.75)μg/L、(7.15±1.08)μg/L、(11.25±1.85)μg/L。对照组孕早期分别为(59.63±8.14)μg/L、(15.86±2.45)μg/L、(30.08±6.25)μg/L,孕中期为(55.48±7.12)μg/L、(14.52±2.32)μg/L、(29.58±6.40)μg/L,孕晚期为(51.28±6.56)μg/L、(13.56±2.04)μg/L、(27.15±6.21)μg/L。疾病组不同孕期血清25-OH-D、25-OH-D_2、25-OH-D_3水平均低于对照组(均$P<0.05$);两组孕早期、孕中