

• 论 著 •

血浆 A β 、A β 1-40、A β 1-42 水平及其比值对阿尔兹海默病 诊断价值的研究*

刘茜辉¹, 张 禾¹, 陈奕君¹, 银梦婷¹, 李平云², 冯 彬², 熊 英², 唐 玲², 贺 勇^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 四川大学华西临床医学院, 四川成都 610041

摘 要:目的 基于于四川大学华西医院诊断为阿尔兹海默病(AD)的 89 例患者及 89 例健康对照人群, 研究血 β -淀粉样蛋白(A β)、A β 1-40、A β 1-42 及其比值在两组人群中表达水平的差异及各指标对 AD 的诊断效能。**方法** 根据临床诊断将研究对象分为 AD 组和健康对照组, 各 89 例。血清 A β 、A β 1-40、A β 1-42 检测均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验。建立受试者工作特征曲线计算各指标诊断效能, 采用逐步回归分析 AD 发生的危险风险。**结果** AD 组中位 A β 1-40(94.586 pg/mL)、A β 1-40/A β (0.825) 高于健康对照组中位 A β 1-40(73.419 pg/mL)、A β 1-40/A β (0.609), 差异有统计学意义($Z = -9.506, -9.704, P < 0.001$)。AD 组中位 A β 1-42(56.536 pg/mL)、A β 1-42/A β 1-40(0.588)、A β 1-42/A β (0.491) 低于健康对照组中位 A β 1-42(82.653 pg/mL)、A β 1-42/A β 1-40(1.141)、A β 1-42/A β (0.680), 差异有统计学意义($Z = -9.968, -10.507, -10.958, P < 0.001$)。A β 1-42/A β 曲线下面积为 0.977 5, 最佳截断值为 0.58。回归模型显示 A β 1-42/A β 和 A β 1-40/A β 是 AD 发生的重要危险因素。**结论** 血浆 A β 1-42/A β 和 A β 1-40/A β 比值对 AD 有着良好的诊断效能, 为人群中广泛筛查 AD 和实现 AD 的早期诊断提供了依据。

关键词:阿尔兹海默病; β -淀粉样蛋白; 血浆生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.002

中图法分类号:R749.16

文章编号:1673-4130(2023)22-2695-06

文献标志码:A

Study of the diagnostic values of plasma A β , A β 1-40, A β 1-42 levels and their ratios to Alzheimer's disease*

LIU Qianhui¹, ZHANG He¹, CHEN Yijun¹, YIN Mengting¹, LI Pingyun²,
FENG Bin², XIONG Ying², TANG Ling², HE Yong^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University,
Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. West China School of Medicine,
Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic efficacy of the plasma amyloid β -protein (A β), A β 1-42, A β 1-40 and their ratios and differences in expression levels in Alzheimer's disease (AD) based on 89 AD patients diagnosed in West China Hospital of Sichuan University and 89 healthy control people. **Methods** According to clinical diagnosis, the study subjects were divided into an AD group and a healthy control group, with 89 cases each. Serum A β , A β 1-40, A β 1-42 both tests were performed using dual antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Establish a receiver operating characteristic (ROC) curve to calculate the diagnostic efficacy of each indicator, and use stepwise regression analysis to analyze the risk of AD occurrence. **Results** The median levels of A β 1-40 (94.586 vs. 73.419 pg/mL) and A β 1-40/A β (0.825 vs. 0.609) in AD patients were higher than those in healthy people ($Z = -9.506, -9.704, P < 0.001$). The median levels A β 1-42 (56.536 vs. 82.653 pg/mL), A β 1-42/A β 1-40 (0.588 vs. 1.141), A β 1-42/A β (0.491 vs. 0.680) were lower than those in healthy people ($Z = -9.968, -10.507, -10.958, P < 0.001$). The area under curve of A β 1-42/A β was the biggest (0.977 5), and the best cut-off value of A β 1-42/A β was 0.58. Regression model showed that A β 1-42/A β and A β 1-40/A β were important risk factors for AD occurrence. **Conclusion** The plasma A β 1-

* 基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0185)。

作者简介:刘茜辉,女,硕士研究生在读,主要从事疾病发生发展的机制及标志物方面的研究。△ 通信作者,E-mail:heyong1011@scu.edu.cn。

42/A β and A β 1-40/A β ratios have excellent diagnostic efficacy for AD, providing the basis for extensive screening of AD and achieving an early diagnosis of AD in the population.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid β -protein; blood-based biomarkers

阿尔兹海默病(AD)是造成痴呆最常见的原因^[1],是一种进行性、致命性的神经退行性疾病,主要的临床表现为记忆进行性丧失以及认知能力下降^[2]。AD发病机制复杂,主要的病理学特征有细胞外淀粉样蛋白 β (A β)聚集、细胞内过度磷酸化 tau 蛋白形成神经原纤维缠结(NFT)和进行性神经细胞死亡^[3]。通常,AD是根据临床表现如神经心理测试和神经影像学检查来诊断。这种诊断模式可以较好地地区分出AD的痴呆期和影响到日常生活交际的认知障碍期^[4],但对于AD早期的诊断效能较低。为了提高AD诊断模式的准确性,国际工作小组(IWG)建议使用诊断标志物如神经影像学——用于评估大脑淀粉样蛋白沉积的淀粉样蛋白-PET(Amyloid-PET)、用于评估葡萄糖代谢的¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG),以及测定脑脊液生物标志物来进行评估^[5]。

长期以来,A β 的积累及其在淀粉样斑块中的聚集和沉积被认为是AD发生的关键致病机制^[6]。A β 1-40和A β 1-42是不同长度的A β 片段肽,其中A β 1-42因更易于聚集和形成斑块而具有更强的神经毒性^[7]。有研究证实,AD患者脑脊液中A β 1-42减少,A β 1-42水平与脑内淀粉样斑块数量之间呈负相关^[8]。通过对脑脊液中生物标志物的检测,AD诊断的正确率已经提升到了80%^[9]。然而,要想实现AD的早期筛查和广泛的人群普查,采用神经影像学 and 脑脊液生物标志物检测并不切合实际。因此,开发基于血液检测的AD生物标志物是非常有必要的。国内外部分研究着眼于血浆A β 及其片段水平对AD的诊断效能,李娜等^[10]针对天津市北辰地区105例AD患者的研究发现,AD患者外周血A β 1-42水平降低,A β 1-40水平升高,A β 1-42/A β 1-40比值降低;VERBERK等^[11]报道血浆A β 1-42/A β 1-40比值和A β 1-42水平可以区分健康者和脑脊液淀粉样蛋白异常的患者;VERGALLO等^[12]报道血浆A β 1-40/A β 1-42比值具有较好的预测脑A β 正电子发射断层扫描状态的作用。

本文基于在四川大学华西医院诊断为AD的89例患者及89例健康对照人群,研究A β 、A β 1-40、A β 1-42及其比值在两组人群中表达水平的差异及各指标对AD的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 AD组纳入2020年6月至2021年7月于四川大学华西医院神经内科就诊的89例AD患者,纳入标准根据IWG及美国国家老龄问题研究所

阿尔兹海默病协会推出的诊断标准(任何时期的A加B两方面):A为特异临床表现为存在早期及显著情景记忆障碍(孤立或与暗示痴呆综合征或轻度认知障碍相关的其他认知、行为改变),包括(1)患者或知情者诉有超过6个月、逐步进展的记忆能力下降;(2)海马类型遗忘综合征的客观证据,基于AD特异检测方法——通过线索回忆测试等发现情景记忆能力显著下降。B为体内AD病理改变的证据(下述之一),(1)脑脊液中A β 1-42表达水平的下降及T-tau或P-tau蛋白表达水平的上升;(2)淀粉样PET成像,示踪剂滞留增加;(3)AD常染色体显性突变的存在(常携带PSEN1、PSEN2、APP基因突变)。排除标准:(1)非AD性痴呆;(2)重度抑郁;(3)脑血管疾病;(4)中毒、炎症、代谢紊乱;(5)诊断为混合型AD,同时患有其他中枢神经系统疾病。对照组选取同一时期四川大学华西医院健康体检中心无任何疾病诊断,以及年龄、性别与AD组比例一致的89例体检健康者。本研究得到四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会批准。

1.2 仪器与试剂 血浆A β 、A β 1-40、A β 1-42检测均采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒购于江苏酶免实业有限公司,分别为A β ELISA试剂盒(货号:MM-1669H1)、A β 1-40 ELISA试剂盒(MM-0201H2)、A β 1-42 ELISA试剂盒(MM-0562H2),采用最低检测限均为1.0 ng/mL,检测范围分别为15~480 ng/mL、10~320 ng/mL、7.5~240.0 ng/mL。以上3种试剂的批内精密度和批间精密度的变异系数CV均 $\leq$ 15%。酶标仪采用Thermo Scientific Multiskan GO全波长酶标仪,波长范围200~1 000 nm。

1.3 方法 AD组和健康对照组患者静脉采血后,3 500 r/min离心10 min,分离出上层血浆,于-80℃冰箱保存,测试当日取出于4℃溶解,测试前复温至室温。试剂盒于室温平衡15~30 min,于96孔板前6孔分别加入50 μ L不同浓度标准品,最后1孔不加样品为空白孔,其余89孔均先加入稀释液40 μ L、后加入相应样品10 μ L,除空白孔外每孔加入辣根过氧化物酶标记的二抗100 μ L,37℃水浴箱温育60 min,每次浸泡30 s反复洗涤5次,拍干后加入显色液A、B各50 μ L,37℃水浴箱温育15 min,加入终止液50 μ L,15 min内于Thermo Scientific Multiskan GO全波长酶标仪测定吸光度(A)值,波长设置为450 nm,每孔测量3次。计算每板标准曲线,换算A值为浓度

值,3 次浓度值的平均值作为该孔的浓度值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,所有的连续变量使用 Kolmogorov-Smirnov(K-S)方法进行正态性检验,服从正态分布的变量使用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不服从正态分布的变量使用 $M(Q)$ 表示。采用 χ^2 检验和 Mann-Whitney 秩和检验分别比较两组患者的年龄、性别、A β 、A β 1-40、A β 1-42 及其比值间水平的差异;建立受试者工作特征(ROC)曲线,计算 A β 、A β 1-40、A β 1-42 及其比值预测 AD 的最佳截断值及相应的灵敏度、特异度、准确性、阳性预测值(PPV)和阴性预测值(NPV)。采用逐步回归分析,建立最优的多元线性回归方程预测 AD 发生的风险。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料及 A β 指标比较 AD 组和健康对照

组均为 89 例,其中 AD 组男性占 41.67%,年龄 48~98 岁,中位年龄 77 岁;健康对照组男性占 46.07%,年龄 68~93 岁,中位年龄 79 岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组 A β 表达水平分别为 121.225(70.92~232.24) pg/mL、114.021(79.70~901.95) pg/mL,差异无统计学意义($Z=-1.907,P=0.057$)。AD 组 A β 1-40、A β 1-40/A β 表达水平高于健康对照组 A β 1-40、A β 1-40/A β 表达水平,差异有统计学意义($Z=-9.506,-9.704,P<0.001$)。AD 组 A β 1-42、A β 1-42/A β 1-40、A β 1-42/A β 表达水平低于健康对照组 A β 1-42、A β 1-42/A β 1-40、A β 1-42/A β 表达水平,差异有统计学意义($Z=-9.968,-10.507,-10.958,P<0.001$)。见表 1。

表 1 健康对照组和 AD 组一般资料及 A β 指标比较[n(%)或 M($P_{25}\sim P_{75}$)]

项目	健康对照组	AD 组	χ^2/Z	P
人数(n)	89	89	—	—
性别(男)	41(46.07)	37(41.57)	0.365	0.546
年龄(岁)	79.000(68.000~93.000)	77.000(48.000~98.000)	-1.566	0.117
A β (pg/mL)	121.225(70.920~232.240)	114.021(79.700~901.950)	-1.907	0.057
A β 1-42(pg/mL)	82.653(46.340~141.030)	56.536(33.490~578.740)	-9.968	<0.001
A β 1-40(pg/mL)	73.419(16.560~223.470)	94.586(7.470~548.440)	-9.506	<0.001
A β 1-42/A β 1-40	1.141(0.390~4.500)	0.588(0.270~7.570)	-10.507	<0.001
A β 1-42/A β	0.680(0.506~0.933)	0.491(0.324~0.642)	-10.958	<0.001
A β 1-40/A β	0.609(0.130~1.780)	0.825(0.070~1.574)	-9.704	<0.001

注:—表示无数据。

2.2 A β 各指标对 AD 的诊断效能 分别建立 A β 、A β 1-40、A β 1-42、A β 1-42/A β 1-40、A β 1-42/A β 和 A β 1-40/A β 的 ROC 曲线,其中,A β 1-42/A β 曲线下面积(AUC)最大,为 0.977 5(95%CI:95.78%~99.32%),比值以 0.58 为最佳截断值预测患 AD 时,约登指数最大,对应的灵敏度和特异度分别为91.0%和 95.5%,准

确度为 93.3%,阳性预测值(PPV)为 95.3%,阴性预测值(NPV)为 91.4%;其次 AUC 最大的是 A β 1-42/A β 1-40,为 0.955 9(95%CI:91.82%~99.37%),以 0.82 为最佳截断值时,约登指数最大为 0.910,灵敏度、特异度、准确度、PPV 和 NPV 均为 95.5%。其余指标对 AD 的诊断效能参数见表 2。

表 2 各 A β 指标对 AD 诊断效能评价

项目	AUC	P	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)	准确度(%)
A β	0.582 8	0.056 5	49.82~66.74	—	—	—	—	—	—
A β 1-42	0.932 6	<0.000 1	88.71~97.80	70.60 pg/mL	96.6	92.1	92.5	96.5	94.4
A β 1-40	0.912 5	<0.000 1	86.04~96.46	86.13 pg/mL	88.8	93.3	93.0	89.2	91.0
A β 1-42/A β 1-40	0.955 9	<0.000 1	91.82~99.37	0.82	95.5	95.5	95.5	95.5	95.5
A β 1-42/A β	0.977 5	<0.000 1	95.78~99.32	0.58	91.0	95.5	95.3	91.4	93.3
A β 1-40/A β	0.921 1	<0.000 1	87.20~97.02	0.73	91.0	92.1	92.0	90.1	91.0

注:—表示无数据。

2.3 逐步回归建立回归方程 为排除变量间共线性干扰,以是否患 AD 为因变量,患者的年龄、性别、Aβ、Aβ1-40、Aβ1-42、Aβ1-42/Aβ1-40、Aβ1-42/Aβ 和 Aβ1-40/Aβ 为因变量,进行逐步回归分析,模型摘要见表 3,其中模型 5 R 值最大,模型拟合效果最好。模型 5 参数检验见表 4,其中 Aβ1-42/Aβ 和 Aβ1-40/Aβ 对是否患 AD 的影响最大,B 值分别为-2.982、2.57。预测 AD 患病风险的模型为 $Y=1.44-(2.982\times A\beta 1-42/A\beta)+(2.57\times A\beta 1-40/A\beta)+(0.009\times A\beta)-(0.014\times A\beta 1-40)+(0.086\times A\beta 1-42/A\beta 1-40)$ 。

表 3 逐步回归分析模型摘要				
模型	R	R ²	调整 R ²	标准误差
1	0.803 ^a	0.646	0.644	0.299 35
2	0.851 ^b	0.724	0.721	0.264 70
3	0.856 ^c	0.732	0.727	0.261 75
4	0.863 ^d	0.744	0.738	0.256 59
5	0.867 ^e	0.751	0.744	0.253 82

注:^a预测变量为常量,Aβ1-42/Aβ;^b预测变量为常量,Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ;^c预测变量为常量,Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ、Aβ;^d预测变量为常量,Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ、Aβ、Aβ1-40;^e预测变量为常量,Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ、Aβ、Aβ1-40、Aβ1-42/Aβ1-40。

表 4 模型 5 参数表

模型		非标准化系数		标准化系数	t	P
		B	标准误差	(β)		
5	常量	1.44	0.367	—	3.928	<0.001
	Aβ1-42/Aβ	-2.982	0.168	-0.727	-17.761	<0.001
	Aβ1-40/Aβ	2.57	0.559	1.066	4.598	<0.001
	Aβ	0.009	0.003	1.268	3.338	0.001
	Aβ1-40	-0.014	0.005	-1.301	-3.111	0.002
	Aβ1-42/Aβ1-40	0.086	0.039	0.113	2.19	0.030

注:—表示无数据。

3 讨 论

对于 AD 患者,临床的诊断多基于神经心理测试和神经影像学检查,这些传统的诊断模式受患者和测试者的主观影响较大,因此开发更多的生物诊断标志物是非常有必要的。针对 AD 的发病机制——大脑 Aβ 沉积等,测定脑脊液中的 Aβ、tau 蛋白等指标水平,可以更好地诊断出早期 AD 及非典型 AD^[4]。鉴于脑脊液获取的有创性以及人群中广泛进行 AD 早期筛查的经济效益,以及据报道^[13]30%~50%的 Aβ 蛋白肽段从中枢神经系统转运至外周血进行清除,因此血浆中 AD 生物诊断标志物的开发近年来成为研究的热点^[14-15]。很多研究表明血浆生物标志物与大脑中 Aβ 沉积程度有显著关联,AKINORI 等^[16]在一项多中心研究中证实基于血浆检测的 Aβ 生物标志物水平对大脑 Aβ 负担具有较好的预测作用。OVOD 等^[17]发现 Aβ1-42 在血浆中 Aβ 相关的改变与其在脑脊液中的改变具有相似性,血浆中 Aβ 的测量显示出良好的稳定性及灵敏度。基于以上前提,本文旨在探究血浆 Aβ、Aβ1-40、Aβ1-42 水平及其比值在 AD 人群和健康人群中的差异及各指标对 AD 的诊断效能。

在本研究中,AD 组和健康对照两组中位 Aβ 水平分别为 114.021 pg/mL、121.225 pg/mL,差异无统计学意义($Z=-1.907,P=0.057$)。Aβ 是 AD 病程发展中的一个重要蛋白质,它在中枢神经系统中的聚集诱导了一系列复杂的病理过程^[18]。近年有研究发

现 Aβ 不仅产生于中枢神经系统,也产生于外周系统如肾上腺、肾脏、心脏、肝脏、脾脏、胰腺和肌肉等^[19],这些混杂因素可能是血浆总 Aβ 对 AD 诊断效能较弱的原因。而 Aβ 的片段肽 Aβ1-40 和 Aβ1-42 更受到广泛关注,Aβ1-42 更容易聚集为原纤维,而 Aβ1-40 会阻碍 Aβ1-42 的聚集,所以 Aβ1-42/Aβ1-40 的比值更具有临床意义^[20-21]。在本文中,AD 组中位 Aβ1-40 (94.586 pg/mL)、Aβ1-40/Aβ(0.825)高于健康对照组中位 Aβ1-40(73.419 pg/mL)、Aβ1-40/Aβ(0.609),差异具有统计学意义($Z=-9.506,-9.704,P<0.001$)。AD 组中位 Aβ1-42 (56.536 pg/mL)、Aβ1-42/Aβ1-40 (0.588)、Aβ1-42/Aβ(0.491)低于健康对照组中位 Aβ1-42 (82.653 pg/mL)、Aβ1-42/Aβ1-40 (1.141)、Aβ1-42/Aβ(0.680),差异具有统计学意义($Z=-9.968,-10.507,-10.958,P<0.001$)。

Aβ1-42 和 Aβ1-40 单个指标显示出良好的诊断效能,Aβ1-42 比 Aβ1-40 的诊断效能更优,与国内外相关研究^[11,22-23]结论一致。这一结果可能与 AD 的病理发病机制有关,Aβ1-42 较 Aβ1-40 疏水性更强,更易聚集和导致阿尔兹海默老年斑(ADSP)形成。Aβ 各个指标的比值比单个 Aβ 指标显示出更好的诊断效能,Aβ1-42/Aβ、Aβ1-42/Aβ1-40 AUC 超过 0.95,这与 PALMQVIST 等^[24]报道一致。近年来,Aβ 指标比值成为 AD 诊断标志物中研究的热点,有研究表明 Aβ1-42/Aβ1-40 具有筛查普通人群中脑 Aβ 沉积水平升高的临床应用潜能^[25]。将患者的年龄、性别、Aβ、Aβ1-

40、Aβ1-42、Aβ1-42/Aβ1-40、Aβ1-42/Aβ 和 Aβ1-40/Aβ 为因变量进行逐步回归分析,发现 Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ、Aβ、Aβ1-40、Aβ1-42/Aβ1-40 为预测变量构建的模型对是否患 AD 的拟合度最优,其中 Aβ1-42/Aβ、Aβ1-40/Aβ 两个比值对结局的影响最大,这也进一步印证了血浆 Aβ1-42/Aβ 和 Aβ1-40/Aβ 对 AD 的良好诊断效能。

开发血浆中的 AD 生物诊断标志物,不仅可以诊断早期 AD 和临床表现不特异的 AD,具有很高的临床应用价值和人群筛查价值,还可以监测 AD 的疾病进展情况,促进治疗手段的发展。在针对 AD 生物标志物轨迹的研究中^[26-27],发现 Aβ 水平的变化发生在 Tau、NfL 之前,说明 Aβ 较其他 AD 生物标志物更有早期诊断价值。但是对于中枢神经系统疾病而言,开发基于血浆检测的生物标志物仍存在很多困难,如血脑屏障使得血浆中生物标志物的水平远低于脑脊液^[28],导致检测的灵敏度降低;Aβ 在血浆中与多种蛋白结合^[29],导致检测的特异度降低。但在本文中,血浆 Aβ1-42 及相关比值显示出了对于 AD 良好的诊断效能,为开发基于血浆检测的 AD 生物标志物打下了一定的基础。本研究的局限性在于样本来自单中心,具有一定的选择偏差,因此下一步笔者将收集更多医疗中心的患者血样,扩大样本量进行检测,并设计验证实验检验结果的准确性。

参考文献

[1] REITZ C, BRAYNE C, MAYEUX R. Epidemiology of alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(3): 137-152.

[2] SHEN X, LIU J, FUJITA Y, et al. Iron treatment inhibits Aβ42 deposition in vivo and reduces Aβ42/Aβ40 ratio[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 512(4): 653-658.

[3] MIN-SOO K, YOONHEE K, HYUNJUNG C, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. Gut, 2020, 69(2): 283-294.

[4] BAPTISTE O J, ZOUBIR D, VIGNON N, et al. Incremental value of CSF biomarkers in clinically diagnosed AD and Non-AD dementia[J]. Front Neurol, 2020, 11: 560.

[5] 陈刚, 曹雯炜, 俞玲, 等. 最新 AD 研究用诊断标准: IWG-2 标准[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2014, 11(3): 133-143.

[6] 苏霄, 赵世刚, 赵婷婷, 等. 阿尔兹海默病发病机制的新进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2021, 15(3): 224-228.

[7] CARLO M D, GIACOMAZZA D, BIAGIO P L S. Alzheimer's disease: biological aspects, therapeutic perspectives and diagnostic tools[J]. J Phys Condens Matter, 2012, 24(24): 244102.

[8] PIYOOSH S, PAVAN S, ANKIT S, et al. Comprehensive

review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies[J]. Prog Neurobiol, 2019, 174: 53-89.

[9] MATTSSON N, LÖNNEBORG A, BOCCARDI M, et al. Clinical validity of cerebrospinal fluid Aβ42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework[J]. Neurobiol Aging, 2017, 52: 196-213.

[10] 李娜, 康建华, 杨立顺. 阿尔茨海默病(AD)患者外周血 Aβ(42)及 Aβ(40)的变化研究[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(10): 1664-1666.

[11] VERBERKI M W, SLOT R E, VERFILLIE S C J, et al. Plasma amyloid as prescreener for the earliest Alzheimer pathological changes[J]. Ann Neurol, 2018, 84(5): 648-658.

[12] VERGALLO A, MÉGRET L, LISTA S, et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(6): 764-775.

[13] BS K F R, PHD D L E, PHD T P K, et al. Amyloid-β efflux from the central nervous system into the plasma[J]. Ann Neurol, 2014, 76(6): 837-844.

[14] HARDY-SOSA A, LEÓN-ARCIA K, LLIBRE-GUERRA JJ, et al. Diagnostic accuracy of blood-based biomarker panels: a systematic review[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 683689.

[15] NATSUME S, BABA H, MAESHIMA H, et al. Clinical course and serum amyloid β levels in elderly patients with major depressive disorder[J]. J Affect Disord, 2022, 315: 156-161.

[16] AKINORI N, NAOKI K, L V V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 554(7691): 249-254.

[17] OVOD V, RAMSEY K N, MAWUENYEGA K G, et al. Amyloid β concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(8): 841-849.

[18] JUNG-MIN P, JU K M, NAYOUNG R, et al. Amyloid metabolism and amyloid-targeting blood-based biomarkers of alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 75(3): 685-696.

[19] ROHER A E, ESH C L, KOKJOHN T A, et al. Amyloid beta peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2009, 5(1): 18-29.

[20] CHEN G-F, XU T-H, YAN Y, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development[J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(9): 1205-1235.

[21] MURRAY M M, BERNSTEIN S L, NYUGEN V Y, et al. Amyloid beta protein: Aβ40 inhibits Aβ42 oligomerization[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(18): 6316-6317.

(下转第 2705 页)

- super-refractory status epilepticus[J]. J Child Neurol, 2020, 35(1):31-36.
- [10] BEELEN J, BENSELER S M, DROPOL A, et al. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(4):567.
- [11] ABDELRAZEK M A, HILLIS J M, GUO Y, et al. Unilateral relapsing primary angiitis of the CNS: an entity suggesting differences in the immune response between the cerebral hemispheres[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(2):936.
- [12] 侯晓钰, 杨娉婷. 系统性血管炎神经系统受累[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4):279-281.
- [13] ARRA A, PECH M, FU H, et al. Immune-checkpoint blockade of CTLA-4 (CD152) in antigen-specific human T-cell responses differs profoundly between neonates, children, and adults[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1):1938475.
- [14] ZHANG H, WATANABE R, BERRY G J, et al. CD28 signaling controls metabolic fitness of pathogenic T cells in medium and large vessel vasculitis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(14):1811-1823.
- [15] LIU H, LEI W, ZHANG C, et al. CD19-specific CAR T cells that express a PD-1/CD28 chimeric switch-receptor are effective in patients with PD-L1-positive B-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(2):473-484.
- [16] BEYERSDORF N, KERKAU T. CD28-Kostimulation und Checkpointblockade in T-Zellen CD28 costimulation and checkpoint inhibition in T cells [J]. Internist (Berl), 2020, 61(7):652-659.
- [17] CAO S, ZHENG L. Impacts of CD152 polymorphisms on cervical cancer susceptibility[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(8):152918.
- [18] DURAISWAMY J, TURRINI R, MINASYAN A, et al. Myeloid antigen-presenting cell niches sustain antitumor T cells and license PD-1 blockade via CD28 costimulation [J]. Cancer Cell, 2021, 39(12):1623-1642.
- [19] MAES M, NANI J V, NOTO C, et al. Impairments in peripheral blood T effector and T regulatory lymphocytes in bipolar disorder are associated with staging of illness and anti-cytomegalovirus IgG levels[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(1):229-242.
- [20] LUZZI S, CHERUBINI V, FALSETTI L, et al. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. Biomedicines, 2022, 10(11):2741.
- [21] 贾燕华, 于红梅. 超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、神经电生理变化与血管源性轻度认知功能障碍相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7):797-798.
- [22] 王玉明. 中枢神经系统特异性炎症性脱髓鞘疾病患者血清尿酸、同型半胱氨酸水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2020, 42(3):302-304.
- [23] TAWFIK A, ELSHERBINY N M, ZAIDI Y, et al. Homocysteine and age-related central nervous system diseases: role of inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6259.
- [24] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine-from disease biomarker to disease prevention[J]. J Intern Med, 2021, 290(4):826-854.

(收稿日期:2023-01-12 修回日期:2023-05-10)

(上接第 2699 页)

- [22] VERGALLO A, MÉGRET L, LISTA S, et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(6):764-775.
- [23] 喻长法, 叶丽君, 黎敏, 等. A β (1-42)、tau 和 MDA 在阿尔茨海默病患者中的表达及其临床意义[J]. 现代实用医学, 2021, 33(04):451-453.
- [24] PALMQVIST S, INSEL P S, ZETTERBERG H, et al. Accurate risk estimation of β -amyloid positivity to identify prodromal Alzheimer's disease; cross-validation study of practical algorithms[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(2):194-204.
- [25] LI D, MIELKE M M. An update on blood-based markers of Alzheimer's disease using the simoa platform[J]. Neurol The, 2019, 8(2):73-82.
- [26] PALMQVIST S, INSEL P S, STOMRUD E, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(12):e11170.
- [27] JACK C R, KNOPMAN D S, JAGUST W J, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2):207-216.
- [28] HENRIKSEN K, O'BRYANT S E, HAMPEL H, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1):115-131.
- [29] ANDREA M, OLIVER W, THOMAS S A, et al. Circulating immune complexes of A β and IgM in plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2009, 116(7):913-920.

(收稿日期:2023-04-25 修回日期:2023-07-26)