



广西医科大学第一附属医院

THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF  
GUANGXI MEDICAL UNIVERSITY

大医大德 至臻至善

# 分析血A $\beta$ 1-42、P-tau181联合MRI在阿尔茨海默病严重程度上的应用价值

杨丽俏<sup>1</sup> 韦智晓<sup>2</sup>

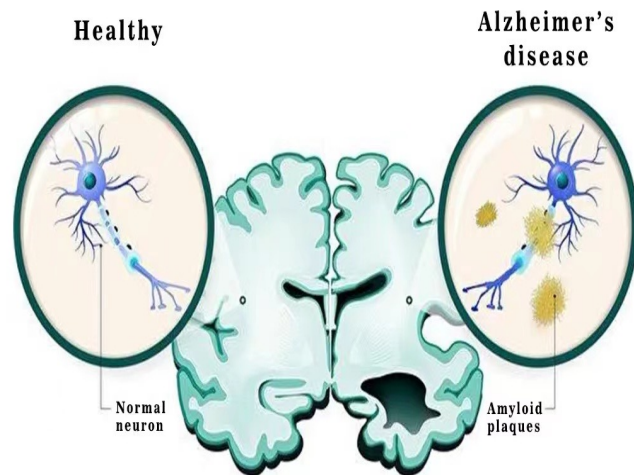
通信作者 韦智晓 广西医科大学第一附属医院核医学科

Email: [weizhixiao196493@126.com](mailto:weizhixiao196493@126.com)

## 背景

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD), 是发生于老年期和老年前期、以进行性认知障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变。临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算力损害、人格和行为改变等。

AD在痴呆阶段之前存在一个极为重要的痴呆前阶段, 即**轻度认知障碍** (mild cognitive impairment, MCI) 此阶段已有AD病理生理改变, 但没有或仅有轻微临床症状。



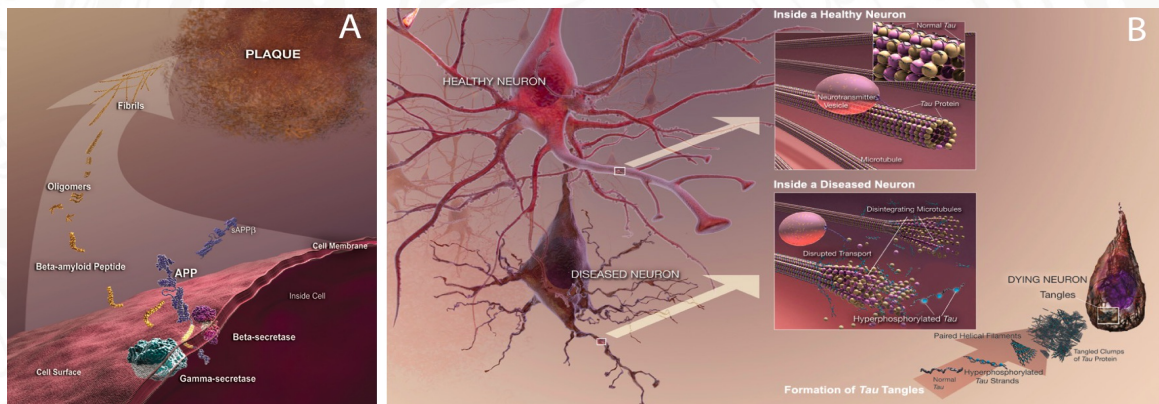
## 国内外现状

- 《2018年世界阿尔茨海默报告》每3秒新增1例痴呆患者；世界痴呆患者数量在2050年将达到2018年的3倍；世界每年用于痴呆患者的费用在2030年将高达2万亿美元。
- 《2021年世界阿尔茨海默报告》数据显示全球已有痴呆患者5500万，每3秒钟还会有一例新发患者，其中60%-80%是由阿尔茨海默病导致的痴呆。
- 《2021年世界阿尔茨海默报告》我国目前AD患者约有1000万，预计到2050年，我国AD患者将超过4000万。

## AD的发病机制(最主要的两个学说):

(1)  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ ) 瀑布学说认为 $A\beta$ 的生成与清除失衡是导致神经元变性和痴呆发生的起始事件。

(2) tau蛋白学说认为过度磷酸化的tau蛋白影响了神经元骨架微管蛋白的稳定性,同时导致神经原纤维缠结形成,进而破坏了神经元及突触的正常功能。



图A 细胞外形成神经炎性斑; 图B 细胞内形成神经纤维缠结。



AD的诊断主要为脑脊液检查，可发现 $A\beta_{1-42}$ 水平降低，T-tau和磷酸化tau181蛋白增高。脑脊液检测主要通过腰椎穿刺活检，为有创性检测。血液比脑脊液更容易获得标本，其次仅用采少量血清，创伤性明显减小。因此，外周血生物标志物较脑脊液检测简便。

CT检查见脑萎缩、脑室扩大；头颅MRI检查显示双侧颞叶、海马萎缩。SPECT灌注成像和氟脱氧葡萄糖PET成像可见顶叶、颞叶，尤其是双侧颞叶的海马区血流和代谢降低。PIB PET成像可见脑内 $A\beta$ 沉积。由于PET的高成本、电离辐射及低分辨率等特点，限制了PET在常规临床筛查中的应用。

因此，在临床工作中AD最常见的工具就是较PET具有更高分辨率的MRI，且具有无创、易于操作等优点。MRI可以测量海马体积，即使在临床前期也至少与PET成像一样可靠，所以MRI可能更适用于AD的早期临床监测。

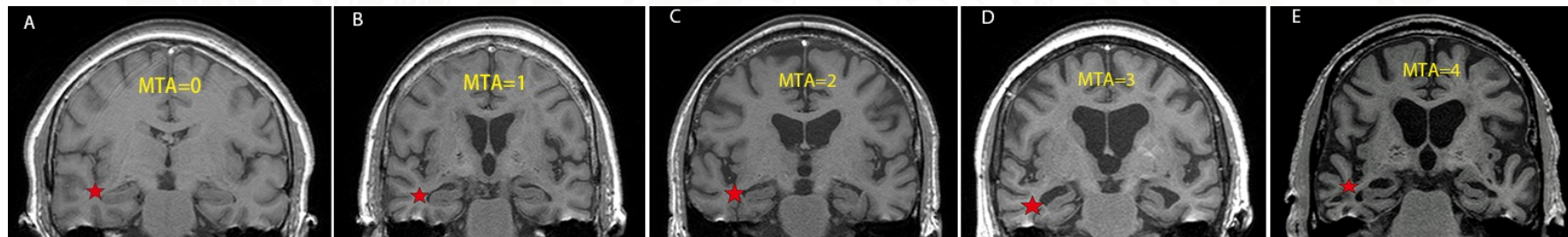


图1 根据MRI T2WI冠状位脉络膜裂宽度、侧脑室颞角扩大范围即海马体积进行MTA评分，红色五角星标记处为右侧海马。图A MTA=0分，没有萎缩；图B MTA=1分，仅有脉络膜裂增宽；图C MTA=2分，同时伴有侧脑室颞角扩大；图D MTA=3分，海马体积中度缩小（高度下降）；图E MTA=4分，海马体积重度缩小。

# 目的

分析阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）患者血A $\beta$ 1-42、P-tau181浓度，联合MRI的显像特点，及其在AD痴呆前期及痴呆期的诊断价值。

## 方法

收集 2021 年 10 月 1 日至 2022 年 4 月 30 日在广西医科大学第一附属医院有血清 A $\beta$ 1-42 和 P-tau181 浓度测定的 35 例参与者为观察对象，包括健康对照组 10 例、阿尔茨海默病痴呆前期 10 例，轻度痴呆期 8 例，中度以上痴呆 7 例。所有分组成员采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）检测血清中 A $\beta$ 1-42 和 P-tau181 的浓度，详细记录患者的临床资料包括患者年龄、性别、教育程度、有无糖尿病病史、有无高血压病史、有无高血脂病史、简易智能精神状态量表（MMSE 评分）及内侧颞叶萎缩视觉评估量表（MTA-scale）。



两名放射科医师共同进行MRI阅片，并作出影像诊断。符合正态分布的资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，偏态分布资料以中位数（四分位距） $M (IQR)$  表示，计量资料组间比较采用t检验或Mann-whitney U非参数检验。采用Graphpad Prism 9操作受试者特征曲线（Receiver operating characteristic, ROC）评价logistics模型的预测能力并计算临界值。A $\beta$ 1-42、P-tau181与MTA评分之间相关性采用spearson相关。

## 结果

在A $\beta$ 1-42、p-tau181、MTA评分在健康对照组、痴呆前期组、轻度痴呆组、中度以上痴呆组之间差异有统计学意义， $P < 0.001$ ，两两之间的比较均有统计学意义。痴呆前期组患者的A $\beta$ 1-42最高，健康人次之，然后是轻度痴呆期患者，中度痴呆期患者最低；痴呆前期组患者P-tau181最高，轻度痴呆患者次之，然后是中度痴呆患者，健康对照组患者最低；痴呆期患者MTA评分高于痴呆前患者，也高于健康对照组。A $\beta$ 1-42、P-tau181与MTA评分之间的相关性显著，A $\beta$ 1-42与MTA评分呈负性相关。

表1 各组A $\beta$ 1-42、P-tau181、 A $\beta$ 1-42/P-tau181比值及MTA评分的比较

分组	A $\beta$ 1-42	P-tau181	比值	MTA评分
健康对照组 (n=10)	145.58 $\pm$ 45.38	13.57 $\pm$ 3.71	11.09 $\pm$ 3.63	0.00 $\pm$ 0.00
痴呆前期组 (n=10)	209.92 $\pm$ 121.1 4▲	67.81 $\pm$ 36.90 ★	2.98 (2.04) ★	1.00 (1.00)
轻度痴呆组 (n=8)	70.08 $\pm$ 43.07 ◆	26.28 (46.67)	2.28 $\pm$ 1.30 ◆	1 (0.75) ◆
中度以上痴 呆组 (n=7)	41.81 $\pm$ 25.75 ☆ △	36.52 $\pm$ 15.43 ☆	1.01(0.56) ☆ △	3 $\pm$ 0☆ △
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：1. 秩和检验：两两比较 $\alpha' = 0.008$ ；  
2. 痴呆前期组与健康对照组比较：★ $P < 0.008$ ；轻度痴呆组与健康对照组比较：◆  $P < 0.008$ ；中度以上痴呆与健康对照组比较：☆  $P < 0.008$ ；轻度痴呆组与痴呆前期组比较：▲ $P < 0.008$ ；中度以上痴呆组与痴呆前期组比较：△ $P < 0.008$ ；中度以上痴呆组与轻度痴呆组比较：# $P < 0.008$ 。

表2 A $\beta$  1-42、p-tau181、 A $\beta$  1-42/p-tau181及MTA评分相关性分析

相关性	A $\beta$ 1-42	p-tau181	A $\beta$ 1-42/p-tau181	MTA评分
A $\beta$ 1-42	1			
p-tau181	0.610**	1		
A $\beta$ 1-42/p-tau181	0.336*	-0.436**	1	
MTA评分	-0.457**	0.101	-0.626**	1

备注：\*\*在0.01级别（双尾），相关性显著。\*在0.05级别（双尾），相关性显著。



表3 A $\beta$  1-42、p-tau181、 A $\beta$  1-42/p-tau181及MTA评分分别求出AUC值

	AUC	CI	P值
A $\beta$ 1-42	0.71 $\pm$ 0.09	0.54~0.88	0.05
P-tau181	0.93 $\pm$ 0.04	0.86~1.00	<0.0001
A $\beta$ 1-42/p-tau181	0.99 $\pm$ 0.01	0.97~1.00	<0.0001
MTA评分	0.92 $\pm$ 0.05	0.82~1.00	<0.0001

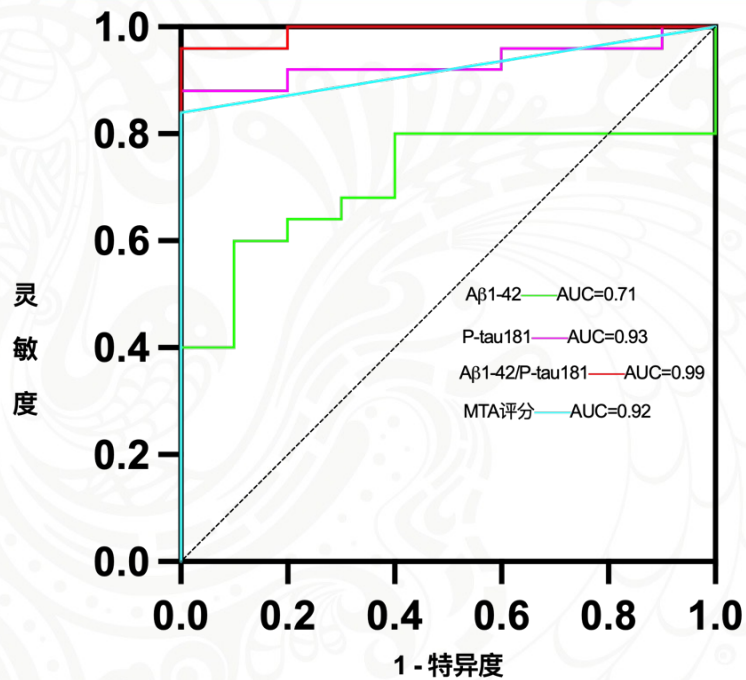


图2 Aβ1-42、p-tau181、Aβ1-42/p-tau181及MTA评分分别绘制ROC曲线

## 结论

研究表明，在早期的AD患者脑中，可溶性A $\beta$ 1-42含量高，晚期时含量降低。AD患者早期P-tau181含量较低，随AD病情加重，P-tau181显著增高。随着疾病进展，MTA评分越高。