

# Research Progress on Humoral Biomarkers of Mild Cognitive Impairment

Xiangyu Guo Cui Zhao\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) refers to a decrease in visual spatial execution ability, directional ability, or other cognitive functions, but basic living ability is not affected and cannot be diagnosed as dementia. It is an intermediate state between normal aging and dementia. According to statistics, the proportion of individuals who develop from MCI to Alzheimer's disease (AD) each year is 10% to 15%, and there is currently a lack of effective medication to treat dementia, which has caused serious impacts on society and families. The early detection of MCI can prevent the occurrence of dementia on the basis of preventing the progression of this process. Therefore, actively searching for specific blood markers in the MCI stage has become the main topic of current research. This paper mainly introduces the common body fluid markers in MCI at present.

## Keywords

mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; fluid markers; dementia

# 轻度认知功能障碍体液生物标志物的研究进展

郭翔宇 赵翠\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是指视空间执行能力、定向力或其他认知功能减退, 但基本生活能力没有受到影响, 尚不能够诊断为痴呆, 它是介于正常衰老和痴呆的一种中间状态。据统计, 每年从MCI发展为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的比例为10%~15%, 且目前缺乏有效的药物治疗痴呆, 给社会和家庭造成了严重的影响。MCI的早期发现, 可在阻止这一过程的进展基础上, 阻止痴呆的发生, 因此在MCI阶段积极寻找特异性血液标记物成为目前研究的主要话题。论文主要从目前MCI常见的体液标记物进行介绍。

## 关键词

轻度认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 体液标记物; 痴呆

## 1 引言

轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是一种神经退行性疾病, 是指存在与年龄和教育程度不相符的认知异常, 但尚未达到痴呆的一个认知下降阶段。当患者从 MCI 时期进展到痴呆阶段, 基本已经失去了生活自理能力, 给家庭和社会造成了很大的负担。有研究发现, 在认知下降的整个过程, 某些体液标记物的水平也随之发生动态改变。因此, 在 MCI 时期, 积极探索敏感性高、特异性强的生物标志物对早期诊断 MCI 有着重要意义。论文将对 MCI 体液生物标志物进行相关综述。

【作者简介】郭翔宇 (1996-), 男, 中国河南商丘人, 在读硕士, 从事认知障碍研究。

【通讯作者】赵翠 (1981-), 女, 中国河北承德人, 博士, 主任医师, 从事阿尔茨海默病研究。

## 2 体液标志物

### 2.1 $\beta$ 淀粉样蛋白

$\beta$  淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 是淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 经  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶裂解之后的产物。关于  $A\beta$  的致病性假说目前主要涉及两个方向: 一是  $\beta$  淀粉样蛋白在脑组织细胞间斑块沉积致病假说, 即小胶质细胞在  $A\beta$  细胞斑块沉积中起保护作用而释放炎症因子损害神经元<sup>[1-3]</sup>。二是可溶性  $\beta$  淀粉样蛋白寡聚体致病假说<sup>[4]</sup>, 即  $\beta$  淀粉样蛋白寡聚体本身具有高度不稳定性, 易于与神经元表面的受体结合, 引起神经元的变性或死亡, 导致认知功能减退<sup>[5-7]</sup>。根据 Oscar L. Lopez 等人的研究发现 MCI 患者进展为痴呆的比例是认知正常组的大约三倍, 前者体内的  $\beta$  淀粉样蛋白的含量明显高于后者。有研究表明, MCI 人群中  $\beta$  淀粉样蛋白的年平均积累率为 1%~2%<sup>[8-10]</sup>。因此,  $\beta$  淀粉样蛋白可作为 MCI 的潜在生物学标志物, 但由于单一检测  $A\beta$  对诊断 MCI 价值不大, 需联合其他体液标志物进行联合

检测。

## 2.2 Tau 蛋白

Tau 蛋白是含有多个磷酸基的微管相关蛋白，是保持神经元稳定的重要成分，其在脑脊液中的总水平增加和正常的 Tau 蛋白过度磷酸化是引起神经原纤维缠结的主要生理病理过程。Santiago Bullich 等人利用正电子发射扫描研究发现，Tau 蛋白沉积早在 MCI 时期就以发生，主要见于已确定有  $\beta$  淀粉样蛋白病理变化的受试者，其沉积的发生与淀粉样蛋白负荷成正相关，主要存在于内侧颞叶、梭状回和下颞叶皮层，较少出现在枕叶和顶叶皮层<sup>[11]</sup>。而 Chin-Hsien-Lin 等人的研究也证明了这一点，MCI 患者体内的 P-Tau 和 T-Taus 水平远远高于正常对照组，且升高水平相较 A- $\beta$  更明显。Tau 蛋白在 MCI 及 AD 患者的血浆和脑脊液中均有升高，但升高幅度却有差异，根据 ZETTERBERG 等人的研究发现，MCI 及 AD 两组血浆 Tau 蛋白及脑脊液 Tau 蛋白水平较正常均有上升，但脑脊液 Tau 蛋白上升程度要脑脊液血浆<sup>[12]</sup>。Monge 等人对 24 项研究对比分析后发现，对脑脊液中的 P-Tau 进行检测，其敏感性、特异性及准确性要高于 T-Tau<sup>[13]</sup>。

## 2.3 视锥样蛋白 -1 ( visinin-like protein-1 )

视锥样蛋白 -1 ( visinin-like protein-1, VILIP-1 ) 属于中枢神经系统钙传感蛋白，在大脑皮质和海马等部位高度表达。VILIP-1 通过影响细胞内  $Ca^{2+}$  稳态，反映神经元损伤，从而可能作为 AD 的潜在体液生物学标记物<sup>[14-15]</sup>。Schnurra I 很早就提出将 VILIP-1 作为 AD 早期诊断的生物学标志物，通过他的研究发现在 AD 中，VILIP-1 可影响 tau 蛋白的异常磷酸化以及 A $\beta$  的沉积，进而影响整个疾病的进程，而 A $\beta$  的形成又是认知障碍的始动因素，因此，可考虑将 VILIP-1 作为早期 AD 的潜在标志物<sup>[16]</sup>。Tarawneh 等人的研究也提出了相同的观点，并且在此基础上第一个提出了脑脊液 VILIP-1 单独或联合 VILIP-1/A $\beta$ 42 可以预测认知正常个体未来认知障碍的研究，其研究还发现 AD 患者的脑脊液及血浆 VILIP-1 和 VILIP-1/A $\beta$ 42 水平显著高于对照组，进一步证实了其早期诊断 AD 的价值。该研究建议将脑脊液 VILIP-1 作为二级或三级结果衡量指标具有潜在价值，并补充脑脊液 tau、p-tau 和 A $\beta$ 42 提供的诊断和预后信息<sup>[17]</sup>。

## 2.4 血清胱抑素 C

血清胱抑素 C (cystatin-C, Cys C) 是一种小分子量碱性蛋白，属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族 2 成员之一，在人体中以脑脊液中含量最高，主要发挥抑制组织蛋白酶 B 的作用，参与人体各类心脑血管病变的发生发展<sup>[18]</sup>。Mathews PM 等表明，正常人脑脊液 CysC 水平与脑脊液 tau 和 A $\beta$ 42 水平的变化正相关，但在 AD 患者中，脑脊液 CysC 水平是下降的，提出 CysC 水平较低的认知正常的老年男性更有可能发展为 AD<sup>[19]</sup>。但 Slinin Y 等人的研究却有不同结果，该研究对老年女性进行了 10 年随访发现，CysC 水平与认知障碍之间呈 U 形相关，即水平过高或过低

都有可能致认知障碍<sup>[20]</sup>。Nair 等人纳入 12 项研究进行了 Meta 分析，结果显示 Cys C 水平的升高与 MCI 的风险之间有很强的相关性<sup>[21]</sup>。综合分析，CysC 在体内的表达水平对认知的影响需要进一步证实。

## 2.5 同型半胱氨酸

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一类含硫氨基酸，是蛋氨酸转化为谷胱甘肽的中间产物。Hcy 对大脑皮层神经元的毒性作用，主要机制为氧化应激反应，通过氧化 Hcy 的巯基产生活性氧物质，该物质对神经元的细胞膜多不饱和脂肪酸具有破坏性，通过“过氧化脂质”反应，产生可直接破坏大脑皮层神经细胞的有害物质，如过氧化氢、醛类和醇类等。另一机制为低甲基化途径，即通过减少体内的甲基化反应而增加磷酸化 tau 蛋白的产生，进而加快 A $\beta$  形成，最终引起神经功能缺损引发认知障碍。Han L 的研究也证实了这一点，即脑脊液中的同型半胱氨酸代谢与脑脊液中 p-tau 水平有关。Zhai Y 等人的研究证实 Hcy 高表达能够有效降低体内血管舒张反应，导致血管内皮功能障碍从而引发认知功能损伤，证实高水平的 Hcy 与认知功能之间存在密切联系。Tian S 等人的研究将 2 型糖尿病患者，按照其认知功能分为 MCI 组和认知正常组，比较两组患者 Hcy 水平发现正常认知组明显低于 MCI 组。多种研究表明 Hcy 是认知功能障碍重要而独立的危险因素，可使痴呆的发病风险上升 1 倍<sup>[21]</sup>。

## 2.6 血小板淀粉样前体蛋白

血小板淀粉样前体蛋白 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP) 由三部分组成，包括跨膜结构域、胞外段和胞内结构域，分子量为 110~130kDa，在血液中血小板是分泌和表达 APP 的主要来源。Borroni B 研究发现血小板 APP 异构体比值 (APP130/APP106) 在 AD 患者中显著降低，并与疾病的严重程度显著相关。又在随后的一项对 MCI 患者随访两年后发现，APP 比值标记物检测临床前 AD 的敏感性为 83%，特异性为 71%；如果和神经影像学标志物相结合，如脑灌注方面，对临床前 AD 的鉴别阳性预测值为 0.87，阴性预测值为 0.90，再一次验证了血小板 APP 异构体比值或许是诊断早期 AD 的潜在体液标志物，但由于测定工序技术的局限性，阻碍了其在更广泛领域的适用<sup>[18]</sup>。

## 2.7 $\beta$ 位点裂解酶 -1

$\beta$  位点裂解酶 -1 (beta-site APP cleaving enzyme-1, BACE1), 即脑中裂解 APP 的  $\beta$  分泌酶，是天冬氨酸蛋白酶，属于胃蛋白酶家族的一种，作用是启动 APP 的切割和  $\beta$  淀粉样蛋白的产生，导致神经元变性，是 AD 发病机制中的重要环节。一项研究发现 AD 及 MCI 患者血浆中 BACE1 的活性显著增加，而且跟正常对照组相比，MCI 组和 AD 组患者血浆 BACE1 浓度分别提高 53.2% 和 68.9%；相较于后期未转化为 AD 的 MCI 患者，后期发展成为 AD 的 MCI 患者血浆 BACE1 的浓度显著升高，进一步说明了血浆 BACE1

浓度可进一步预测 MCI 是否最终转化为向 AD。Verheijen JH 等的研究也证明了这一点。然而另一项研究却有不同的结果，Mulder 发现血浆 BACE1 的活性在 MCI 组、AD 组和对照组之间的改变没有统计学意义。所以关于血浆 BACE1 与 MCI 及 AD 的相关性需要更多学者的研究。

### 3 总结与展望

轻度认知功能障碍的概念早在许多年前已被人提及，但一直缺乏公认的诊断标准，直到 1999 年 JAFH0A1 等人提出的诊断标准才受到了中国和其他国家大部分人的认可，但该诊断标准主要针对的是遗忘型轻度认知功能障碍，因此相较于 MCI 的整体概念来说，该诊断标准过于局限。MCI 是痴呆的中间阶段，如能早期识别和早期干预，其认知功能很少会向下进展，甚至经过相应的治疗和认知恢复性训练，认知功能甚至可以回到正常人状态。而一旦进展为痴呆，其认知功能将永不能恢复，给家庭和社会造成严重困扰。目前 MCI 的诊断主要还是依靠量表检测，受到人的主观性影响较大，相较于客观的血清标记物缺乏信服力，早期准确识别 MCI 在痴呆的整个疾病过程中又尤为重要，因此积极发现寻找 MCI 血清标记物联合量表检测对延缓甚至阻止痴呆进展具有重要意义。相信随着检验技术的进步，MCI 血液生物标志物研究也将不断发展，为 MCI 的早期诊断提供参考。

#### 参考文献

- [1] Hoshino M. Fibril formation from the amyloid- $\beta$  peptide is governed by a dynamic equilibrium involving association and dissociation of the monomer[J]. *Biophys Rev*, 2017, 9(1):9-16.
- [2] Forloni G, Artuso V, La Vitola P, et al. Oligomeropathies and pathogenesis of Alzheimer and Parkinson's diseases[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6):771-781.
- [3] Ardiles A O, Tapia-Rojas C C, Mandal M, et al. Postsynaptic dysfunction is associated with spatial and object recognition memory loss in a natural model of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(34):13835-13840.
- [4] Bullich S, Villemagne VL, Catafau AM, et al. Optimal Reference Region to Measure Longitudinal Amyloid- $\beta$  Change with 18F-Florbetaben PET[J]. *Nucl Med*, 2017, 58(8):1300-1306.
- [5] Bullich S, Mueller A, De Santi S, et al. Evaluation of tau deposition using 18F-PI-2620 PET in MCI and early AD subjects—a MissionAD tau sub-study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1):105.
- [6] Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(2):9.
- [7] Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Muñoz-Ruiz C, et al. Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con deterioro cognitivo leve: metaanálisis de su capacidad predictiva para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer Biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of their predictive capacity for the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Rev Neurol*, 2010, 50(4):193-200.
- [8] Braunewell K H, Brackmann M, Schaupp M, et al. Intracellular neuronal calcium sensor (NCS) protein VILIP-1 modulates cGMP signalling pathways in transfected neural cells and cerebellar granule neurones[J]. *Journal of neurochemistry*, 2001, 78(6):1277-1286.
- [9] Tarawneh R, D'Angelo G, Macy E, et al. Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(2):274-285.
- [10] Mathews PM, Levy E. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32(12):38-50.
- [11] Slinin Y, Peters KW, Ishani A, et al. Cystatin C and cognitive impairment 10 years later in older women[J]. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(6):771-778.
- [12] Nair P, Misra S, Nath M, et al. Cystatin C and Risk of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, 49(5):471-482.
- [13] Zou CG, Banerjee R. Homocysteine and redox signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5-6):547-559.
- [14] Li JG, Chu J, Barrero C, et al. Homocysteine exacerbates  $\beta$ -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6):851-863.
- [15] Han L, Dong QB, Wei YC, et al. Homocysteine induces calcium overload in neonatal rat atrial cells through activation of sodium current and CaMK II  $\delta$  [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2018, 46(2):143-151.
- [16] Zhai Y, Behera J, Tyagi SC, et al. Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced osteoblast dysfunction by inhibiting mitochondrial toxicity[J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(10):18602-18614.
- [17] Tian S, Han J, Huang R, et al. Increased Plasma Homocysteine Level is Associated with Executive Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients with Mild Cognitive Impairment[J]. *Alzheimers Dis*, 2017, 58(4):1163-1173.
- [18] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J* [32] Borroni B, Colciaghi F, Lenzi GL, et al. High cholesterol affects platelet APP processing in controls and in AD patients[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(5):631-636.
- [19] Borroni B, Agosti C, Marcello E, et al. Blood cell markers in Alzheimer Disease: Amyloid Precursor Protein form ratio in platelets[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(1):53-56.
- [20] Shen Y, Wang H, Sun Q, et al. Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment[J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(5):447-455.
- [21] Verheijen JH, Huisman LG, van Lent N, et al. Detection of a soluble form of BACE-1 in human cerebrospinal fluid by a sensitive activity assay[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(6):1168-1174.