

# 血浆胶质纤维酸性蛋白水平与阿尔茨海默病的相关性研究

任志宏, 于洁, 王海丽

**摘要:** 目的 探讨阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的血浆胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)变化及其与认知损害的相关性。方法 收集 AD 患者 34 例、正常对照 38 例,对所有受试者进行血浆 GFAP 检测以及 MMSE 和 MoCA 等认知测评,观察两组血浆 GFAP 水平之间差异,并分析血浆 GFAP 水平对认知功能的影响。结果 AD 组血浆 GFAP 水平[1253(964~1584)pg/ml]与正常对照组[874(698~1079)]相比显著升高( $P < 0.001$ )。血浆 GFAP 水平有助于 AD 和正常对照的鉴别,敏感度为 58.8%,特异度为 86.8%,ROC 曲线下面积为 0.78。Spearman 相关分析显示,AD 患者的血浆 GFAP 水平与 MMSE 评分( $r = -0.42, P < 0.001$ )和 MoCA 评分( $r = -0.38, P < 0.001$ )均具有显著相关性。结论 血浆 GFAP 作为 AD 的生物标志物有助于临床诊断和病情评估,值得进一步研究。

**关键词:** 阿尔茨海默病; 生物标志物; 胶质纤维酸性蛋白

中图分类号:R749.1+5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Plasma glial fibrillary acidic protein level in patients with Alzheimer's disease** REN Zhihong, YU Jie, WANG Haili. (Department of Neurology, Beijing Electric Power Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100073, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the changes of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) in patients with Alzheimer's disease (AD) and its correlation with cognitive impairment. **Methods** Plasma GFAP levels were analyzed in 34 AD patients and 38 normal controls. We investigated the differences in plasma GFAP levels between the two groups, and analyze the relationship between plasma levels of GFAP and cognitive function. **Results** The plasma GFAP level in the AD patients [1253 (964~1584) pg/ml] was significantly higher than that in the normal controls [874 (698~1079)] ( $P < 0.001$ ). Plasma GFAP levels might be helpful to the identification of AD from normal control with a sensitivity of 58.8% and a specificity of 86.8%. Plasma GFAP levels correlated with the mini-mental state examination ( $r = -0.42, P < 0.001$ ) and Montreal cognitive assessment score ( $r = -0.38, P < 0.001$ ). **Conclusion** Plasma GFAP might be a potential biomarker in the differential diagnosis and evaluation of AD, and it is worthy of further study.

**Key words:** Alzheimer's disease; Biomarkers; Glial fibrillary acidic protein

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年期痴呆最常见的类型,约占所有病例的 50%~70%<sup>[1]</sup>。随着近年来对 AD 的病理生理异质性的认识日益增加,以及针对淀粉样蛋白  $\beta$  (amyloid  $\beta$ , A $\beta$ ) 的临床试验频频失败,人们开始朝着针对 A $\beta$  以外的其他治疗靶点的方向发展<sup>[2]</sup>。越来越多的证据表明,星型胶质细胞参与 AD 的发病过程和机制,可能为临床诊断和治疗提供新的潜在靶点<sup>[3]</sup>。血浆胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)作为星型胶质细胞的生物标志物,可用于监测星型胶质细胞的活性。既往研究显示,AD 患者脑内<sup>[4]</sup>和脑脊液<sup>[5~8]</sup>中的 GFAP 水平显著升高,因此 GFAP 可能作为 AD 的潜在新型生物标志物。随着检测技术的发展,我们已经可以检测血浆或血清中 GFAP 的水平。本研究旨在检测 AD 患者血浆 GFAP 水平的变化,从而评估血浆 GFAP 在 AD 的临床价值。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 收集 2018 年 6 月~2019 年 12 月首都医科大学电力教学医院神经内科门诊及病房诊治的 AD 患者 34 例,其中男性 19 例,女性 15 例,平均年龄(66.7 $\pm$ 3.9)岁,受教育年限(9.5 $\pm$ 3.7) y。另选取同期 38 例年龄、性别和受教育程度

相匹配的健康志愿者作为正常对照组,其中男性 19 例,女性 19 例,平均年龄(66.9 $\pm$ 4.5)岁,受教育年限(10.8 $\pm$ 3.3) y。所有的受试者均为汉族,均签署知情同意书,检查合作程度良好。

**1.1.1 纳入标准** AD 组须满足:①符合 2011 年国家老龄化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)修订的“很可能 AD 痴呆”的诊断标准<sup>[9]</sup>;②简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分:文盲 < 19 分,小学 < 22 分,中学及以上 < 26 分。正常对照组须满足:①无认知减退主诉或知情者报告;②MMSE 评分:文盲  $\geq$  19 分,小学  $\geq$  22 分,中学及以上  $\geq$  26 分;③日常生活能力保留。

**1.1.2 排除标准** 所有的受试者须除外:①存在可引起脑功能障碍的其他神经系统疾病(如抑郁、脑肿瘤、代谢性脑病、脑外伤、正常颅压脑积水等);②存在可引起认知障碍的其他系统性疾病(如甲状腺功能异常、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、梅毒、HIV

收稿日期:2020-05-30;修订日期:2020-08-30

作者单位:(首都医科大学电力教学医院神经内科,北京 100073)

通讯作者:任志宏, E-mail:13693280196@163.com

感染、酒精及药物滥用等);③患有严重的精神障碍或痴呆程度较重不能配合检查。

### 1.2 研究方法

1.2.1 病史收集 所以受试者由神经科医师详细询问病史和体格检查,采集下列信息,包括年龄、性别、受教育程度、个人生活史、既往病史、家族史及神经系统体格检查等。

1.2.2 神经心理检查 由经过统一培训并通过一致性测评的神经科医师对受试者进行认知测评,评估内容包括 MMSE 和蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表。

1.2.3 生化指标检测 所有受试者静脉血标本(空腹 > 12 h)通过 ELISA 试剂盒(Human GFAP ELISA Kit, Abbexa, USA)测定血浆 GFAP 水平,操作严格按照实验室规程及操作说明书执行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析处理。计量资料符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表

示,组间比较采用独立样本 t 检验,符合偏态分布则以[中位数(四分位数间距)]表示,组间比较采用独立样本秩和检验。计数资料采用百分比表示,组间比较采用卡方检验。采用 ROC 曲线分析血浆 GFAP 水平对 AD 的诊断效能。采用 Spearman 相关性分析血浆 GFAP 水平与认知测评的相关性。 $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 AD 组的 MMSE 评分( $15.5 \pm 5.7$ )明显低于正常对照组( $28.4 \pm 1.1$ ),差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。AD 组的 MoCA 评分( $10.6 \pm 5.4$ )亦显著低于正常对照组( $26.0 \pm 1.2$ ),差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。AD 组血浆 GFAP 水平[1253(964 ~ 1584) pg/ml]与正常对照组[874(698 ~ 1079) pg/ml]相比显著升高( $P < 0.001$ )。两组在年龄、性别和受教育程度差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。

表 1 AD 组与对照组一般临床资料比较

一般资料	AD 组(34 例)	对照组(38 例)	P 值
年龄(岁)	66.7 ± 3.9	66.9 ± 4.5	0.806
性别(%女)	44.1	50	0.618
受教育年限(y)	9.5 ± 3.7	10.8 ± 3.3	0.114
MMSE 评分	15.5 ± 5.7	28.4 ± 1.1	<0.001
MoCA 评分	10.6 ± 5.4	26.0 ± 1.2	<0.001
GFAP(pg/ml)	1253(964 ~ 1584)	874(698 ~ 1079)	<0.001

注:所有数值以百分比  $\bar{x} \pm s$  或中位数(四分位数间距)表示;以  $P < 0.05$  表示有统计学差异

2.2 血浆 GFAP 的诊断价值评价 ROC 曲线分析显示,血浆 GFAP 水平有助于 AD 和正常对照的鉴别,取临界值为 1219 pg/ml 时,其敏感度为 58.8%,特异度为 86.8%,ROC 曲线下面积为 0.78(95% CI 0.67 ~ 0.88)(见图 1)。

2.3 血浆 GFAP 水平与认知测评的相关性 采用 Spearman 相关性分析显示,AD 患者的血浆 GFAP 水平与 MMSE 评分和 MoCA 评分均呈明显负相关( $r = -0.42, P < 0.001; r = -0.38, P < 0.001$ )(见图 2)。

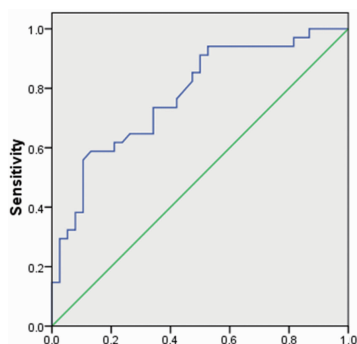


图 1 血浆 GFAP 的 ROC 曲线分析

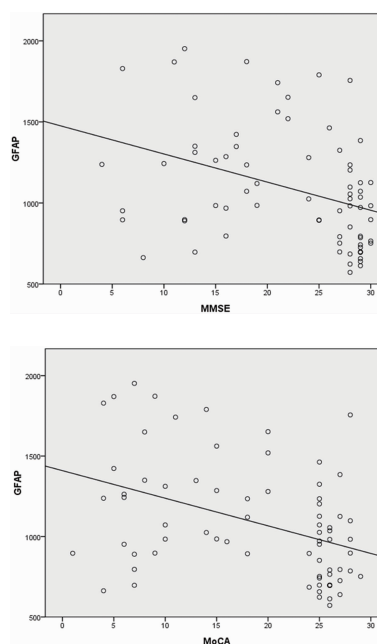


图 2 血浆 GFAP 与 MMSE(上图)和 MoCA(下图)评分的关系

### 3 讨 论

自 Alois Alzheimer 首次描述围绕在 A $\beta$  斑块周围的活化的神经胶质细胞以来的一个多世纪,星型胶质细胞在 AD 发病机制中的作用一直被人们所忽略<sup>[10]</sup>。直到近年来,人们逐渐认识到星形胶质细胞反应在 AD 的发生发展中起重要作用<sup>[11]</sup>。活化的星形胶质细胞可通过释放细胞因子、炎症因子、一氧化氮和活性氧等参与 AD 的神经炎症改变<sup>[12]</sup>。另外,活化的星形胶质细胞还可能参与了 A $\beta$  的降解或清除,提示星形胶质细胞可能作为 AD 新的干预靶点<sup>[13]</sup>。

GFAP 作为星形胶质细胞的中间丝成分,主要表达在星型胶质细胞,尤其是在活化的星形胶质细胞上过表达<sup>[14]</sup>。既往研究显示,AD 患者的脑脊液 GFAP 水平显著升高<sup>[6~8]</sup>,并且与疾病严重程度显著相关<sup>[5]</sup>。相比于脑脊液标本获取手段的侵入性和不易接受性,血液生物标志物因为其相对创伤性小、操作简单且副作用较小,对于在人群中进行大规模筛查和重复检测更加具有意义。因此,寻找基于血液的生物标志物日渐成为当前 AD 研究领域中的热点。然而,目前国内外研究关于 GFAP 在 AD 患者的血液检查相对较少。

我们的研究显示,AD 患者的血浆 GFAP 水平与正常对照相比显著升高,血浆 GFAP 对于 AD 的临床诊断可能有所帮助,诊断准确度可达 78%。最近, Oeckl 等<sup>[15]</sup>的研究发现,与正常对照相比,AD 患者的血清 GFAP 水平显著升高,并且血清 GFAP 有助于 AD 与行为变异型额颞叶痴呆的鉴别诊断,其灵敏度和特异度分别为 89% 和 79%。另一项有关血浆 GFAP 与 AD 的研究显示,早发型 AD 患者的血浆 GFAP 水平显著升高,晚发型 AD 患者的血浆 GFAP 升高虽不如早发型 AD 显著,但仍明显高于正常对照组<sup>[16]</sup>。由此可见,血浆 GFAP 作为星型胶质细胞的特异性标志物,有望在未来加入 AD 的诊断标志物组合,从而更全面地反映 AD 的病理生理特征。

我们的研究还显示,血浆 GFAP 水平与 MMSE 和 MoCA 评分均具有显著相关性,因此血浆 GFAP 可能有助于 AD 患者认知功能减退的监测。这与 Oeckl 等<sup>[15]</sup>的研究相一致,该研究也发现血清 GFAP 水平与 MMSE 评分呈明显负相关。因此,在 AD 的观察性或干预性研究中,血浆 GFAP 可能有助于病情评估及随访监测。未来有必要进一步研究血浆 GFAP 与其他 AD 内表型的相关性,如研究血浆 GFAP 水平与 AD 患者的脑萎缩或脑代谢减低的关系。

综上所述,AD 患者的血浆 GFAP 水平明显升高,血浆 GFAP 可能有助于 AD 的诊断。另外,血浆 GFAP 水平与患者的总体认知水平具有相关性,可能

有助于监测 AD 患者的病情进展。然而当前研究样本量较小,且缺乏纵向随访资料,因此血浆 GFAP 的临床诊断价值尚有待于大规模、多中心的纵向队列研究证实。

### [参考文献]

- [1] Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(4):329-344.
- [2] Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction-The disregarded partner of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1):158-167.
- [3] Garwood CJ, Ratcliffe LE, Simpson JE, et al. Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias: a supporting player with a central role[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2017, 43(4):281-298.
- [4] Taipa R, Ferreira V, Brochado P, et al. Inflammatory pathology markers (activated microglia and reactive astrocytes) in early and late onset Alzheimer disease: a post mortem study[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(3):298-313.
- [5] Fukuyama R, Izumoto T, Fushiki S. The cerebrospinal fluid level of glial fibrillary acidic protein is increased in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and correlates with severity of dementia[J]. *Eur Neurol*, 2001, 46(1):35-38.
- [6] Jesse S, Steinacker P, Cepek L, et al. Glial fibrillary acidic protein and protein S-100B: different concentration pattern of glial proteins in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(3):541-551.
- [7] Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, et al. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2):258-261.
- [8] Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Polisch B, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 12(1):2.
- [9] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):263-269.
- [10] Tagarelli A, Piro A, Tagarelli G, et al. Alois Alzheimer: a hundred years after the discovery of the eponymous disorder[J]. *Int J Biomed Sci*, 2006, 2(2):196-204.
- [11] Carter SF, Herholz K, Rosa-Neto P, et al. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer's Disease[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2):77-95.
- [12] Heneka MT, Rodriguez JJ, Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration[J]. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1/2):189-211.
- [13] Ries M, Sastre M. Mechanisms of Abeta Clearance and Degradation by Glial Cells[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8(25):160.
- [14] Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Astroglialosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565(17):59-64.
- [15] Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein in Serum is Increased in Alzheimer's Disease and Correlates with Cognitive Impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2):481-488.
- [16] Elahi FM, Casaletto KB, La Joie R, et al. Plasma biomarkers of astrocytic and neuronal dysfunction in early- and late-onset Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(4):681-695.