

# 认知障碍的蛋白组学研究进展

裴江燕综述<sup>1,2</sup>, 吉维忠审校<sup>2</sup>

**摘要:** 认知是大脑智能加工过程,影响机体对知识的获取与认识,包括学习、记忆、思维、语言、情感及精神等多方面心理与社会活动。认知障碍则指的是大脑在学习、记忆及思维判断等高级智能活动处理中出现异常,进而导致严重的学习与记忆困难,并伴随失语、失用等病理发展,主要由阿尔茨海默病、脑血管病、头部外伤等疾病引起,目前对于认知障碍的病因研究尚未十分明了。如今,随着现代科技水平的不断发展,蛋白质组学技术在临床医学研究领域得到广泛应用,能为疾病的诊疗及新药的开提供科学依据。本文就蛋白质组学技术、认知障碍的体液蛋白组学、脑组织蛋白组学以及高原认知障碍的蛋白组学研究进展进行综述,进一步揭示蛋白组学在认知障碍中的应用及发展。

**关键词:** 认知障碍; 蛋白质组学技术; 生物学标志物

**中图分类号:** R749.1; R741.02 **文献标识码:** A

**Advances in proteomic research on cognitive disorder** PEI Jiangyan, JI Weizhong. (Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, China)

**Abstract:** Cognition is the intelligent processing of the brain, which affects the acquisition and realization of knowledge in the body, including learning, memory, thinking, language, emotion, spirit, and other psychological and social activities. Cognitive impairment refers to abnormalities in the processing of higher-order intellectual activities in the brain, such as learning, memory, thinking, and judgment, which leads to severe learning and memory difficulties, and it is often accompanied by pathological developments including aphasia and apraxia, which is mainly caused by Alzheimer disease, cerebrovascular diseases, and traumatic brain injury. At present, the etiology of cognitive impairment remains unclear. Nowadays, with the continuous development of modern science and technology, proteomics technology has been widely used in the field of clinical medical research and can provide a scientific basis for the diagnosis and treatment of diseases and the development of new drugs. This article reviews the research advances in proteomics technologies, humoral proteomics of cognitive disorders, brain tissue proteomics, and proteomics research in cognitive disorders at high altitude, in order to further reveal the application and development of proteomics in cognitive disorders.

**Key words:** Cognitive disorder; Proteomics technology; Biomarkers

认知是大脑对外界信息的接纳,并经过一系列的加工转化成为内在的心理活动,进而实现知识获取及应用的过程。其涉及记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。认知障碍是指上述几项认知功能中的单一功能或多个方面受到损伤,进而影响个体的日常生活或社会能力。轻度神经认知障碍,亦或称之为轻度认知功能障碍,是一种介于正常老化过程与痴呆病症之间的过渡状态<sup>[1,2]</sup>。这种状态可进展为痴呆,多表现为阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)<sup>[3,4]</sup>。近年来,对于认知障碍的评估手段越来越多,其中,蛋白组学发展迅猛,在AD等疾病中有很多发现,本文对蛋白组学在认知障碍中的研究进展进行如下综述。

## 1 蛋白组学概述

随着人类基因组计划的逐步开展与深入,生命科学领域已迈入后基因组时代。此阶段,生命科学

研究的重心转向了功能性基因组学,涵盖结构基因组分析及蛋白质组学探索等多个方面<sup>[5]</sup>。

蛋白质组学是一门研究蛋白质在生物体内的结构、功能和相互作用的学科。通过对蛋白质的组成和表达进行综合分析,揭示其在生物过程中的作用和调控机制,为疾病的早期诊断和治疗提供重要依据。蛋白质组的定义最先由 Marc Wilkins 提出,指由一个基因组(genome),或一个细胞、组织所表达的全套蛋白质。基因功能通过其编码蛋白质来实现,而蛋白质组学是对一个基因组或一种细胞、组织、器官

收稿日期:2024-09-11;修订日期:2024-11-30

基金项目:科技成果转化专项项目(2023-SF-107);2022年青海省昆仑英才·高端创新创业人才项目(QHKLYC-GDCXCY-2022-193)

作者单位:(1. 青海大学研究生院,青海 西宁 810016;2. 青海省人民医院,青海 西宁 810007)

通信作者:吉维忠,E-mail:18309712362@163.com

所表达的全部蛋白质成分的分析<sup>[6]</sup>。

蛋白质组学的研究不仅为揭示生命活动规律提供物质基础,还为阐述及攻克多种疾病机制提供了理论依据与解决方式。通过对比正常与病理状态下的蛋白质组,能够识别出特定的“疾病标志性蛋白分子”,这些分子既可作为新药研发的靶标,又能为疾病的早期检测提供分子层面的标志物<sup>[7,8]</sup>。蛋白质组学的兴起对技术有了新的需求和挑战,故而,当前乃至未来一段时间内,蛋白质组学研究的首要任务是构建高通量、高灵敏度及高精确度的技术平台。近期发展的质谱技术能够满足上述所有条件,进而实现对蛋白质的精准且大规模鉴定<sup>[5,8]</sup>。蛋白质组学的发展已经在生命科学、医学等领域产生了广泛的应用和推广,例如探究疾病新生标志物用于了解疾病的发病机制及早期诊断,为患者的个体化治疗、药物选择以及新药开发等提供思路与参考<sup>[9]</sup>。

## 2 蛋白质组学技术

蛋白质组学的进步既受技术驱动也受技术制约。蛋白质组学研究的成果如何,在一定程度上取决于技术方法的先进与否<sup>[10]</sup>。目前,蛋白质组学的研究技术包括双向电泳、离子交换层析(ion exchange chromatography, IEC)、亲和层析、酶联免疫吸附法、免疫印迹法、蛋白质芯片以及质谱检测技术<sup>[6,11,12]</sup>,而在蛋白质组学领域,质谱技术展现出最快的发展速度,同时蕴含着极大的活力与潜力。该技术依据蛋白质的质量差异来区分其种类。目前,蛋白质组研究的核心手段为双向凝胶电泳结合质谱技术,即先通过双向凝胶电泳实现蛋白质的分离,再借助质谱技术对各个蛋白质进行逐一鉴定。近年来,随着蛋白质组学技术的发展,已经有研究人员通过蛋白质组学技术,从血液样本、脑脊液样本以及脑组织样本中寻找认知障碍相关的生物学标志物,从而为疾病的发生发展提供依据。

### 3 认知障碍生物学标志物

3.1 血清 $\beta$ -淀粉样蛋白、磷酸化 Tau 蛋白 AD 的典型组织病理学改变为脑内的淀粉样蛋白沉积和神经元纤维缠结,神经元纤维缠结的主要原因是 Tau 蛋白的过度磷酸化<sup>[13]</sup>。 $A\beta_{1-42}$  主要由大脑生成,并首先在脑组织内沉积。受细胞表达和内皮细胞等多种因素的作用, $A\beta$  的大量累积会增强对大脑的毒性作用,进而可能引发严重的认知功能损害<sup>[14]</sup>。有研究表明,老年患者认知障碍的严重程度与血浆  $A\beta_{1-42}$  含量呈显著负相关性。因此,血浆水平  $A\beta_{1-42}$  可作为评估认知障碍严重程度的指标<sup>[15]</sup>。AD 患者

大脑中 Tau 蛋白总量较常人增高,表现为正常 Tau 蛋白减少,而异常过度磷酸化的 Tau 蛋白显著增多。过度磷酸化的 Tau 蛋白能直接导致 AD 患者神经元或轴突的凋亡,故而 p-Tau 被视为 AD 早期诊断的一个潜在生物学标志物<sup>[16]</sup>。

3.2 生长相关蛋白 43 生长相关蛋白 43 (GAP-43) 是一种生长相关的突触前磷蛋白,在神经元发育、轴突再生和神经鞘发育过程中高表达。成熟神经元中 GAP-43 基因的表达可能对突触的结构重塑具有重要的功能,而突触是学习和建立新记忆所必需的。因此, GAP-43 对调节学习和记忆所需的突触功能非常重要<sup>[17-19]</sup>。有研究表明,即使在 AD 的早期阶段,脑脊液(CSF)中的 GAP-43 水平也会升高<sup>[20-22]</sup>。CSF GAP-43 对认知功能的影响可能与载脂蛋白 E $\epsilon 4$  状态和  $\epsilon 4$  等位基因数量有关<sup>[23]</sup>。自 1993 年被发现以来, ApoE 基因的  $\epsilon 4$  等位基因一直都是 AD 最强的遗传危险因素<sup>[24-26]</sup>,有研究表明,载脂蛋白 E $\epsilon 4$  靶向替换小鼠增加了囊泡谷氨酸转运体 VGLUT1 的水平,表明 ApoE 基因型可以影响突触前末端组成,从而导致神经退行性变<sup>[27]</sup>。因此,CSF GAP-43 可以作为推测认知功能下降的早期生物学标志物。

3.3 神经丝轻链蛋白 神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NFL)在神经元轴突部位高表达,发挥着维持轴突形态稳定,保证神经元信号传导的功能。正常生理条件下轴突释放少量的 NFL,但在病理条件下 NFL 释放量显著增加。因此, NFL 是公认的神经轴突损伤和神经退行性变的标志物<sup>[28,29]</sup>。较高水平的 NFL 存在于多种神经系统疾病中,如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等,血液中的 NFL 水平都会上升<sup>[30]</sup>。邓长林等<sup>[31]</sup>研究表明,检测血清 NFL 水平可以作为 AD 及 VD 早期诊断和判断病情严重程度的外周生物学标志物。也有研究指出,较高的血浆 NFL 水平和 MMSE 评分相结合是 5 年内从 MCI 进展为 AD 痴呆的强有力的预测因子<sup>[32]</sup>。

3.4 胶质纤维酸性蛋白 胶质纤维酸性蛋白是星形胶质细胞增生的标志物,作为星形胶质细胞内的细胞骨架蛋白之一,在维持细胞结构中起着至关重要的作用<sup>[33]</sup>。星形胶质细胞增生是 AD 中常见的与  $A\beta$  病理相关的病理过程<sup>[34]</sup>。有研究发现脑脊

液GFAP水平与A $\beta$ 相关<sup>[35]</sup>,突出了神经炎症在淀粉样斑块形成中的潜在作用。Pereira<sup>[34]</sup>等通过研究发现,即使在阿尔茨海默病发病初期,血浆GFAP有很大潜力作为 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积的早期特异性标志物。

3.5 白细胞介素-6 AD中神经炎症反应作为致病因素的观点正日益受到重视。当前所有研究均指出,它在加速神经变性及加剧临床症状上发挥重要作用。在此过程中,小胶质细胞出现持续且过度的活化状态,引发细胞因子失衡,继而对神经元产生伤害<sup>[36]</sup>。研究显示,AD患者相较于MCI群体及健康对照者,其血清中IL-6浓度显著升高。进一步分析发现,血清IL-6浓度与认知功能呈现负相关关系,提示血清IL-6水平或许可作为AD的一个生物学标志物<sup>[37]</sup>。

#### 4 认知障碍蛋白组学研究

4.1 血清 以往基于体液的研究大多选用脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)进行研究,尽管血液相较于脑脊液更容易获得,但是来自血清或血浆的生物学标志物仍较少。随着基于血液的可行样本和蛋白质组学技术的出现和发展,来自血液的AD诊断和生物学标志物逐渐出现在大众视野中<sup>[38]</sup>。在AD受试者中,一些基于血液的生物学标志物与CSF中的生物学标志物值出现同步化改变。因此,基于血液标本的蛋白组学检测同样可能有助于疾病的早期诊断以及监测疾病进展和治疗效果<sup>[38,39]</sup>。

一项关于AD和遗忘性MCI患者的研究指出,认知障碍的严重程度与血清中A $\beta_{1-42}$ 的浓度存在负相关联系<sup>[40]</sup>。此外,血浆A $\beta$ 水平已经被证明具有区分AD型痴呆和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的能力<sup>[41]</sup>。Ijsselstein等<sup>[42]</sup>采用液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)研究了35例遗忘性MCI患者和35例认知健康者的血清蛋白质组,研究发现与认知健康的对照组相比,遗忘性MCI患者中,补体因子B(CFAB)、CPN2、半乳糖凝集素-3结合蛋白(LG3BP)、SAA4和SAMP的浓度显著降低。对于这5种差异性蛋白质,与认知障碍有直接关系的是SAMP,其他4种蛋白质都与补体或免疫反应有关。

方建伟等<sup>[43]</sup>对98例老年急性轻型缺血性脑卒中(minor ischemic stroke, MIS)患者使用酶联免疫吸附试验对血清IGF-1、Tau蛋白水平进行检测,从而对老年MIS患者发生卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)进行预测。研究以脑卒

中后3个月蒙特利尔认知功能评估(montreal cognitive assessment, MoCA)量表评分对患者进行分组,分为PSCI组(<26分)与非PSCI组( $\geq$ 26分),研究表明,血清IGF-1、Tau蛋白水平均与老年MIS患者PSCI密切相关,可作为早期预测PSCI的风险标志物。

4.2 脑脊液 CSF主要由脑室中的脉络丛所分泌,围绕并支持中枢神经系统(CNS)<sup>[44]</sup>,在中枢神经系统起着淋巴液的作用:(1)供应脑细胞一定的营养;(2)运走脑组织的代谢产物;(3)调节中枢神经系统的酸碱平衡;(4)缓冲脑和脊髓的压力,对脑和脊髓具有保护和支持作用。鉴于脑脊液与中枢神经系统直接相通,进而其成为探寻中枢神经系统疾病生物学标志物的一个关键途径<sup>[45-47]</sup>。

阿尔茨海默病是最常见的神经系统变性病变,其最重要的病理特征是老年斑和神经元纤维缠结,老年斑的主要组织成分是A $\beta$ ,神经元纤维缠结的主要原因是Tau蛋白的过度磷酸化<sup>[13]</sup>。Dayon等<sup>[48,49]</sup>使用鸟枪法(shotgun)蛋白质组学的质谱检测方法对120例老年人进行CSF蛋白质组的测定,进而研究CSF蛋白质与AD的病理关系。研究表明,在测定的CSF蛋白质中,有4个蛋白与CSFA $\beta_{1-42}$ 水平相关,50个蛋白与CSF Tau蛋白水平相关,46个蛋白与CSF p-Tau181水平相关。

Sathe等<sup>[50]</sup>运用高分辨率质谱结合串联质谱标签(TMT)技术,旨在患者CSF中鉴别AD的生物学标志物,并且使用PRM验证相关潜在的生物学标志物。研究表明,在CSF中共鉴定出2 327个蛋白质,其中与AD患者有关的有139个差异蛋白,包括已知的标记蛋白,如MAPT、NPTX2、SCG2、VGF和GFAP,除此之外,还有一些新的生物学标志物在AD患者的CSF中被发现,如GSN、PKM和YWHAG。Ishiki等<sup>[51]</sup>也利用TMT技术,对AD患者脑脊液中的蛋白质进行分析,并寻找其生物学标志物蛋白,研究发现,CSF中的GFAP水平与AD的相关性很高。这些生物学标志物的发现,有利于监测AD的疾病进展和治疗反应,为AD疾病的进展提供价值<sup>[52]</sup>。

4.3 脑组织 Schonberger等<sup>[53]</sup>对正常组患者和AD组患者的尸检脑标本进行6个区域的比较蛋白质组学研究,总共检测了411个在AD和非AD大脑之间的差异蛋白表达,在AD受累严重的区域,检测到AD患者的海马部位有76个差异蛋白表达,颞叶皮质62个差异蛋白表达,内嗅皮质39个差异蛋白表达。在受损相对没有那么严重的区域,也依然检

测到差异蛋白的表达,如扣带回、感觉运动皮层分别有125种、75种蛋白质水平发生变化。Tsuji等<sup>[54]</sup>通过对AD组和对照组进行2-D凝胶电泳技术,分析AD患者脑组织中的蛋白质变化,从100多个蛋白质位点中鉴定出35种蛋白质,包括GFAP等。

**4.4 肠道菌群** 人体内有超过1 000种微生物,其数量也远超过人体自身细胞数量,这些微生物包括细菌、真菌和病毒,它们利用人体作为栖息地形成平衡的生态系统,这种生态系统存在于口腔、皮肤和肠道中。人类微生物群落包括有害和有益的微生物并形成动态的平衡;大多数情况下,这些微生物对我们的健康发挥重要作用;但是,一旦打破这种平衡,这些细菌便会对我们的健康造成巨大影响。

肠道菌群在维持人体健康方面发挥着至关重要的作用,可以帮助肠道消化食物、产生营养物质。肠道菌群影响大脑各种功能,影响我们的思想、情绪和记忆。身体3/4的神经递质实际上是在肠道中产生的。这也是大脑和胃肠道之间的信号,对于建立和维持体内平衡、免疫健康以及激素水平至关重要。越来越多的证据表明,大脑和肠道菌群可以通过肠-脑轴联系在一起。肠-脑轴是一个由神经元、蛋白质和化学物质组成的复杂网络,在消化系统和大脑之间传递信息<sup>[55]</sup>。

Shi等<sup>[56]</sup>使用长期缺乏膳食纤维饮食(fiber diet, FD)的小鼠模型来模拟人类持续低纤维摄入,以此来确定膳食纤维的缺乏是否会对认知产生影响。研究表明,FD饮食15周后,小鼠的认知能力明显受损,包括物体位置记忆、时间顺序记忆和日常生活活动能力均受到不同程度的损伤。进一步检测与纤维缺乏引起的认知障碍有关的海马突触蛋白,使用基于质谱的蛋白质组学方法分析比较了FD小鼠和对照组小鼠的海马蛋白质组学特征,结果显示,FD组有68个下调蛋白和92个上调蛋白。除此之外,FD小鼠还表现出肠道稳态失调,而且,肠道黏液屏障的缺陷和微生物偏离正常状态发生在认知功能下降之前,表明肠道稳态失调对纤维缺乏的反应更早。

Teng等<sup>[57]</sup>应用单链凝胶转移(single-strand gel shift, SSGS)技术对年轻小鼠和老年小鼠肠道中的瘤胃球菌科细菌代谢物异戊胺及其对认知功能是否产生影响进行研究。研究人员向健康的年轻小鼠喂食IAA,并确定这导致了认知功能的丧失。接下来,他们阻止了老年小鼠肠道中此代谢物的产生,发现老年小鼠的认知能力得到改善。这一发现进一步揭示了肠道菌群代谢与大脑认知功能之间的联系,并对

疾病的发展产生影响。

## 5 高原认知障碍的蛋白组学研究

高原环境特点为低压、缺氧,而作为对缺氧高度敏感的器官,大脑在高原环境中若无法得到充分的氧气供给,必然会对脑组织产生一定程度的损害,进而妨碍大脑的正常功能<sup>[58]</sup>,其中海马组织对缺氧最为敏感,从而影响人们的记忆力、判断力、执行能力等认知功能,还会影响四肢协调能力、一般运动能力等运动功能<sup>[59]</sup>。有研究表明,在高原环境下暴露的时间越长,对认知功能的损伤就会越严重<sup>[60]</sup>。

对于高原低氧环境下认知障碍的蛋白组学研究,目前还较匮乏。Shao等<sup>[61]</sup>对短期低氧条件下的小鼠海马功能进行相关蛋白组学研究,结果表明,在低氧刺激下,小鼠的认知能力和运动能力发生损伤,整体蛋白质组学分析显示缺氧使516个蛋白的表达受到影响,其中71.1%的蛋白表达上调,28.5%的蛋白表达下调。通过该研究发现线粒体功能发生改变,表现为NADH脱氢酶(泛醌)1 $\alpha$ 亚复合物4(NDUFA4)表达降低,同时伴随活性氧生成增加,进一步导致神经元受损。因此,短期缺氧对小鼠认知和行为能力的损伤主要是由于神经元功能的改变,可能主要表现为线粒体功能障碍。

Dai等<sup>[62]</sup>通过对比正常对照组和急性暴露于低氧环境下小鼠,发现急性暴露于低氧环境下的小鼠认知功能受损,且随海拔的升高及时间的延长而加重。急进6 km的海拔可诱导小鼠海马氧化应激和神经元凋亡。通过蛋白组学的检测方法,进一步表明DNM2可能参与神经元中AP-溶酶体融合,对维持自噬流至关重要。

## 6 总结与展望

蛋白质组学技术在认知障碍疾病中的应用已经得到了广泛应用,对于寻找疾病的早期标志物、发现疾病新靶点以及对疾病新药的开发做出巨大贡献。但是当今的蛋白质组学研究技术仍处于发展初期阶段,仍然存在许多困难有待解决,比如样本处理时极大极小的蛋白难以分离等问题。另外,由于高原低氧环境以及所受教育的差异,对于高原环境下认知障碍的蛋白组学研究目前仍较少。因此,这有待新的研究发现。总之,蛋白质组学技术的发展,对于认知障碍相关疾病的诊断、治疗以及预后显示出越来越重要的意义。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 裴江燕负责实验操作、研究过

程的实施、数据收集、统计学分析、绘制图表、文献收集、撰写论文;吉维忠负责论文设计、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] 李红梅. 不同干预方法在轻度认知功能障碍患者中的应用效果[J]. 社区医学杂志, 2013, 11(14): 25-26.
- [2] 何亚娟, 亢菊萍. 老年认知障碍患者安全的护理[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(24): 123.
- [3] Petersen R C, Thomas R G, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive Impairment[J]. New Engl J of Med, 2005, 352(23): 2379-2388.
- [4] Prestia A, Caroli A, van der Flier WM, et al. Prediction of dementia in MCI patients based on core diagnostic markers for Alzheimer Disease[J]. Neurology, 2013, 80(11): 1048-1056.
- [5] 邓琳. 蛋白质组学研究进展与趋势[J]. 中国科技信息, 2005, 13: 43-37.
- [6] 张金涛, 贾建平. 蛋白质组学在阿尔茨海默病中应用的研究进展[J]. 人民军医, 2011, 54(S1): 49-53.
- [7] 许景军, 潘蔚琦, 相文华. 人类后基因组计划——蛋白质组学的研究进展[J]. 畜牧兽医科技信息, 2004, 6: 14-16.
- [8] 刘少宁. VP3基因对胃癌细胞SGC7901的作用和蛋白质组的研究[D/OL]. 重庆医科大学, 2009.
- [9] 彭婷婷, 薛延庆, 吴向平. 蛋白质组学在精神分裂症中的研究进展[J]. 空军军医大学学报, 2024, 4: 472-475.
- [10] 徐丽, 刘松财, 张永亮. 蛋白质组学的研究进展[J]. 现代农业科技, 2007(22): 149-150, 153.
- [11] Jungbauer A, Hahn R. Ion-exchange Chromatography[J]. Method Enzymol, 2009, 463: 349-371.
- [12] Hage D S, Anguizola J A, Bi C, et al. Pharmaceutical and biomedical applications of affinity chromatography: Recent trends and Developments[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012, 69: 93-105.
- [13] 王建枝, 魏泽兰, 王群, 等.  $\tau$ 蛋白磷酸化位点与其促微管组装及与微管结合活性的体外分析[J]. 中国医学科学院学报, 2000, (02): 120-123.
- [14] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of Therapeutics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10(9): 698-712.
- [15] 尹倩然, 郝敬波, 卢海龙, 等. 血 p-Tau181、A $\beta$ 1-42 与老年阿尔茨海默病病人认知关系的研究[J]. 实用老年医学, 2021, 35(7): 741-743.
- [16] Yang CC, Chiu MJ, Chen TF, et al. Assay of Plasma Phosphorylated Tau Protein (Threonine 181) and Total Tau Protein in Early-Stage Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's disease: JAD, 2018, 61(4): 1323-1332.
- [17] Neve RL, Finch EA, Bird ED, et al. Growth-associated protein GAP-43 is expressed selectively in associative regions of the adult human Brain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85(10): 3638-3642.
- [18] Denny JB. Molecular mechanisms, biological actions, and neuropharmacology of the growth-associated protein GAP-43[J]. Current Neuropharmacol, 2006, 4(4): 293-304.
- [19] de la Monte SM, Ng SC, Hsu DW. Aberrant GAP-43 gene expression in Alzheimer's Disease[J]. Am J Pathol, 1995, 147(4): 934-946.
- [20] Remnestål J, Just D, Mitsios N, et al. CSF profiling of the human brain enriched proteome reveals associations of neuromodulin and neurogranin to Alzheimer's disease[J]. Proteomics Clinical Applications, 2016, 10(12): 1242-1253.
- [21] Andersson A, Remnestål J, Nellgård B, et al. Development of parallel reaction monitoring assays for cerebrospinal fluid proteins associated with Alzheimer's Disease[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 494: 79-93.
- [22] Rekart JL, Quinn B, Mesulam MM, et al. Subfield-specific increase in brain growth protein in postmortem hippocampus of Alzheimer's Patients[J]. Neuroscience, 2004, 126(3): 579-584.
- [23] Zhu Y, Guo X, Zhu F, et al. Association of CSF GAP-43 and APOE E4 with cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Cells, 2022, 12(1): 13.
- [24] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic Approaches[J]. Neurology, 2021, 20(1): 68-80.
- [25] Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium[J]. JAMA, 1997, 278(16): 1349-1356.
- [26] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset Families[J]. Science, 1993, 261(5123): 921-923.
- [27] Dumanis SB, DiBattista AM, Miessau M, et al. APOE genotype affects the Pre-synaptic compartment of glutamatergic nerve Terminals[J]. Journal of Neurochemistry, 2013, 124(1): 4-14.
- [28] Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: A review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice[J]. Journal of Alzheimer's Disease Reports, 2023, 7(1): 355-380.
- [29] Petzold A. Neurofilament phosphoforms: Surrogate markers for axonal injury, degeneration and Loss[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2005, 233(1-2): 183-198.
- [30] Ashton NJ, Janelidze S, Al Khleifat A, et al. A multicentre validation study of the diagnostic value of plasma neurofilament Light[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 3400.
- [31] 邓长林, 白向东. 血清神经丝轻链蛋白与认知障碍的相关性研究[J]. 宁夏医学杂志, 2024, 46(6): 495-498, 553.
- [32] Darmanthé N, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N, et al. Combination of plasma neurofilament light chain and mini-mental state examination score predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease within 5 years[J]. JAD, 2021, 82(3): 951-964.
- [33] Escartin C, Galea E, Lakatos A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future Directions[J]. Nature Neuroscience, 2021, 24(3): 312-325.
- [34] Pereira J B, Janelidze S, Smith R, et al. Plasma GFAP is an early marker of Amyloid- $\beta$  but not tau pathology in Alzheimer's Disease[J]. Brain: A Journal of Neurology, 2021, 144(11): 3505-

- 3516.
- [35] Ferrari-Souza JP, Ferreira PCL, Bellaver B, et al. Astrocyte biomarker signatures of Amyloid- $\beta$  and tau pathologies in Alzheimer's Disease[J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 27(11): 4781-4789.
- [36] 林剑楠, 马强. 阿尔茨海默病外周血标记物的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021(4): 380-382.
- [37] Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis Factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in Alzheimer's disease and mild cognitive Impairment[J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(4): 224-230.
- [38] Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Towards clinical Implementation[J]. *Neurology*, 2022, 21(1): 66-77.
- [39] Wang H, Dey KK, Chen PC, et al. Integrated analysis of Ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 43.
- [40] Tsai CL, Liang CS, Lee JT, et al. Associations between plasma biomarkers and cognition in patients with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: A cross-sectional and longitudinal Study[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(11): 1893.
- [41] Chatterjee P, Pedrini S, Doecke JD, et al. Plasma A $\beta$ 42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NFL across the Alzheimer's disease continuum: A cross-sectional and longitudinal study in the AIBL Cohort[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1117-1134.
- [42] Ijsselstijn L, Papma J M, Dekker L J M, et al. Serum proteomics in amnesic mild cognitive Impairment[J]. *Proteomics*, 2013, 13(16): 2526-2533.
- [43] 方建伟, 沈永玲, 程飞, 等. 血清 IGF-1、Tau 蛋白对老年轻型缺血性脑卒中患者脑卒中后认知障碍的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(13): 3158-3161.
- [44] Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus: physiology, diagnosis, and treatment[J]. *Cancer Control*, 2017, 24(1): 6-8.
- [45] Lista S, Zetterberg H, Dubois B, et al. Cerebrospinal fluid analysis in Alzheimer's disease: Technical issues and future Developments[J]. *J Neurol*, 2014, 261(6): 1234-1243.
- [46] Teunissen CE, Verheul C, Willems E a. J. The use of cerebrospinal fluid in biomarker Studies[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2017, 146: 3-20.
- [47] Shen F, Zhang Y, Yao Y, et al. Proteomic analysis of cerebrospinal fluid: Toward the identification of biomarkers for Gliomas[J]. *Neurosurgical Review*, 2014, 37(3): 367-380.
- [48] Dayon L, Núñez Galindo A, Wojcik J, et al. Alzheimer disease pathology and the cerebrospinal fluid proteome[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2018, 10(1): 66.
- [49] 樊小雪, 翟睿, 楚占营, 等. 基于液相色谱-质谱联用技术的蛋白质类肿瘤标志物定量方法研究进展[J]. *质谱学报*, 2022, 43(3): 263-277.
- [50] Sathe G, Na CH, Renuse S, et al. Quantitative proteomic profiling of cerebrospinal fluid to identify candidate biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(4): e1800105.
- [51] Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar Degeneration[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 136(2): 258-261.
- [52] 杨林鹏, 樊鹏程, 靳婉君, 等. 脑脊液蛋白质组技术及临床应用研究进展[J]. *生物工程学报*, 2019(9): 1643-1649.
- [53] Schonberger SJ, Edgar PF, Kydd R, et al. Proteomic analysis of the brain in Alzheimer's disease: Molecular phenotype of a complex disease Process[J]. *Proteomics*, 2001, 1(12): 1519-1528.
- [54] Tsuji T, Shiozaki A, Kohno R, et al. Proteomic profiling and neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. *Neurochemical Research*, 2002, 27(10): 1245-1253.
- [55] Gareau MG. Microbiota-gut-brain axis and cognitive function[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 357-371.
- [56] Shi H, Ge X, Ma X, et al. A Fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 223.
- [57] Teng Y, Mu J, Xu F, et al. Gut bacterial isoamylamine promotes Age-related cognitive dysfunction by promoting microglial cell Death[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(7): 944-960. e8.
- [58] Ortega JV, Garrido E, Javierre C, et al. Human behaviour and development under High-altitude Conditions [J/OL]. *Dev Sci*, 2006, 9(4).
- [59] 马薛欣雨, 杨晓娟, 杨志福, 等. 高原暴露下认知功能障碍的研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(21): 1924-1932.
- [60] Fowler B, Elcombe DD, Kelso B, et al. The threshold for hypoxia effects on Perceptual-motor Performance[J]. *Human Factors*, 1987, 29(1): 61-66.
- [61] Shao Q, Liu J, Li G, et al. Proteomic Analysis Reveals That Mitochondria Dominate the Hippocampal Hypoxic Response in Mice[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(22): 14094.
- [62] Dai S, Feng Y, Lu C, et al. Impairment of autophagic flux after hypobaric hypoxia potentiates oxidative stress and cognitive function disturbances in mice[J]. *Neurosci Bul*, 2024, 40(1): 35-49.

---

引证本文: 裴江燕, 吉维忠. 认知障碍的蛋白质组学研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(3): 267-272.