

外周血生物标志物 p-tau217 在阿尔茨海默病中的应用前景

白丽 胡卫红

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心老年二科

通信作者: 胡卫红, Email: hwhfqh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.11.008

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的老年痴呆,目前仍缺乏有效治疗方法。因此,早诊断、早干预尤为重要。目前,外周生物标志物正成为AD的研究热点。血浆 p-tau217 在AD早期诊断、鉴别及治疗监测和预后评估中具有重要作用,具有良好的应用前景,但需进一步确定标准化的实验室方案及最佳分界值。本文就外周生物标志物在治疗AD中的研究进展进行综述,旨在为临床应用提供依据。

【关键词】 阿尔茨海默病; 生物标志物; p-tau217; 综述

基金项目: 上海市科委 2022 年度“科技创新行动计划”项目(22DZ2302900)

Application prospect of blood-based biomarker p-tau217 in Alzheimer disease Bai Li, Hu Weihong
The Second Geriatric Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

Corresponding author: Hu Weihong, Email: hwhfqh@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a common form of elderly dementia that currently lacks effective treatment. Therefore, early diagnosis and intervention are particularly important. Currently, peripheral biomarkers are becoming a research hotspot in AD. Recent studies have shown that plasma p-tau217 plays an important role in the early diagnosis, differentiation, treatment monitoring, and prognosis evaluation of AD, and has good application prospects. However, further standardization of laboratory protocols and optimal cut-off values need to be determined. This paper reviews the above progress, aiming to provide a basis for clinical applications.

【Key words】 Alzheimer disease; Plasma biomarker; p-tau217; Review

Fund program: "Science and Technology Innovation Action Plan" of Shanghai Municipal Science and Technology Commission 2022 (22DZ2302900)

AD是最常见的一种痴呆类型,占总体痴呆的50%~80%^[1]。AD起病隐匿,逐渐进展,从认知未受损(cognitively unimpaired, CU)临床前阶段到轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)前驱阶段再到痴呆阶段,整个病程长达20~30年^[2]。一旦进入痴呆阶段,患者的日常生活能力会受到较大损害,而目前对痴呆阶段AD尚无有效的治疗方法,因此早诊断、早干预是较为重要的。 β 淀粉样蛋白(amyloid β , A β)沉积形成老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)是AD的典型病理特征。目前生物标志物已纳入AD的诊断框架,如脑脊液A β_{42} /A β_{40} 比值、脑脊液p-tau181、A β 正电子发射断层显像(A β -PET)及

tau-PET,但因其具有有创性和价格昂贵的特点,限制了临床的推广使用,特别是在基层医疗保健机构中的使用。因此,寻找成本更低、创伤性更小的外周标志物成为AD的研究热点。

目前,由于超灵敏、高通量分析技术和平台的发展,包括单分子阵列(Simoa)、免疫沉淀-质谱(immunoprecipitation-mass spectrometry, IP-MS)、Meso Scale Discovery(MSD)平台等,促进了AD外周生物标志物的研究,其中血浆p-tau181、p-tau217和p-tau231受到更多的关注^[3]。日益增多的证据表明,血浆p-tau217可较好地预测和诊断早期AD、鉴别AD与其他神经退行性疾病以及监测疾病进展与预后^[4-7],具有良好的应用前景。因此,本文就外周生

物标志物在治疗AD中的进展进行综述,旨在为临床应用提供依据。

一、血浆 p-tau217 在 AD 早期诊断中的作用

1. AD 早期血浆 p-tau217 水平变化及诊断准确性: 目前血浆 p-tau217 检测大多基于 MSD 平台, 并发现血浆 p-tau217 在 AD 临床前阶段增高, 能准确区分 A β 阳性与阴性患者。Palmqvist 等^[8]报道, 血浆 p-tau217 水平约在 MCI 发生 20 年前就出现升高。研究者在比较 A β 阳性 CU 与阴性 CU 患者血浆 p-tau217 水平时发现, A β 阳性 CU 患者 p-tau217 血浆水平高于 A β 阴性 CU 患者 3.9、3.1 及 1.8 倍^[9-11], 并且血浆 p-tau217 水平增加幅度高于 p-tau231 及 p-tau181^[12]。当使用曲线下面积(area under the curve, AUC)来判断诊断准确性时, p-tau217 能准确地区分 A β 阳性 CU 患者和 A β 阴性 CU 患者, AUC 分别为 0.83、0.84 和 0.90^[8, 10, 13], 其精确度与血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值相当(A β_{42} /A β_{40} 的 AUC=0.79, p-tau217 的 AUC=0.73~0.81)^[14]。但在 MCI 阶段, 血浆 p-tau217 诊断准确性(AUC=0.86~0.88) 优于血浆 A β_{42} /A β_{40} 比值(AUC=0.70~0.71)^[14]。在临床前阶段, 血浆 p-tau217 反映 A β 阳性的诊断准确性高于血浆 p-tau181: 基于 MSD 平台, p-tau217 诊断的 AUC=0.91, p-tau181 诊断的 AUC=0.89^[9]; 基于 IP-MS 平台, p-tau217 诊断的 AUC=0.86, p-tau181 诊断的 AUC=0.66^[12]。但在 MCI 阶段, p-tau217 与 p-tau181 两者表现相当(AUC=0.93、0.92)^[9]。Qu 等^[15]的研究显示, 血浆 p-tau217 对 MCI 和 AD 的诊断准确性均优于血浆 p-tau181(p-tau217 的 AUC=0.97~0.98, p-tau181 的 AUC=0.61~0.84), 与 Chen 等^[16]的研究结论类似。Groot 等^[17]比较了 Simoa、MSD 两个技术平台检测血浆 p-tau217 对 A β 阳性的诊断准确性, 发现两者结果相近(Simoa 平台的 AUC=0.91, MSD 平台的 AUC=0.89)。Janelidze 等^[18]对 MCI 患者血浆 p-tau217 水平分别采用 IP-MS、Simoa 和 MSD 检测分析发现, 在鉴别 A β 阳性与阴性 MCI 时, 血浆 p-tau217 水平存在差别, A β 阳性 MCI 分别是阴性 MCI 的 3.6、2.7 和 2.0 倍。IP-MS 平台表现更优, 但需进一步验证。

2. 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 的关系: 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 密切相关。Janelidze 等^[10]的研究显示, 基于 MSD 平台, 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 在 A β 阳性 CU 受试者和 A β 阳性 MCI 受试者中均存在相关性, 而在 A β 阴性受试者中的相关性弱或没有相关性。Ossenkopppele 等^[19]的研究

进一步显示, 基于 MSD 平台, 血浆 p-tau217 和脑脊液 p-tau217 预测 tau-PET 阳性一致性率为 83.00%。Therriault 等^[20]的研究显示, 基于 Simoa 平台, 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 对 A β -PET 阳性的诊断性能相当(AUC=0.91、0.94)。上述研究表明, 血浆 p-tau217 水平可以反映脑脊液 p-tau217 变化, 与脑脊液 p-tau217 具有同等的诊断性能。基于不同平台技术的比较研究也显示, 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 呈正相关。Groot 等^[17]报道, 无论是基于 Simoa 还是 MSD 平台, 血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 均呈现出相关性。但 Janelidze 等^[18]的研究显示, 相对于 Simoa 与 MSD 平台, IP-MS 平台显示血浆 p-tau217 与脑脊液 p-tau217 的相关性最强(IP-MS 平台 $r=0.891$, MSD 平台 $r=0.755$, Simoa 平台 $r=0.669$)。

3. 血浆 p-tau217 水平与 AD 易感基因及人种/种族的关系: 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE) 的等位基因 4(APOE ϵ 4) 是目前已知散发性 AD 的强遗传风险因素。Brickman 等^[13]的研究显示, A β 阳性患者更可能是 APOE ϵ 4 携带者, 而 APOE ϵ 4 携带者血浆 p-tau217 水平高于非携带者(0.31 pg/ml 比 0.22 pg/ml, 基于 MSD 平台)。当将 APOE ϵ 4 与年龄、性别、教育程度等一般人口信息结合分析时, 血浆 p-tau217 诊断的 AUC 值增加, 为 0.86^[21]。当进一步将记忆和执行功能简短认知测试作为协变量分析时, 血浆 p-tau217 预测 AD 患者 4 年内进展至痴呆的诊断准确性提高(p-tau217 的 AUC=0.83, p-tau217 和协变量的 AUC=0.91)^[22]。

早老素-1(Presenilin-1, PSEN1) 基因突变是家族性 AD 的常见致病因素。Palmqvist 等^[8]的研究显示, 携带 PSEN1 E280A 突变的 CU 患者的血浆 p-tau217 水平高于非突变携带者(4.5 pg/ml 比 1.9 pg/ml), 携带 PSEN1 E280A 突变的认知受损患者高于携带该突变的 CU 患者(16.8 pg/ml 比 4.5 pg/ml)。在一项长达 7.61 年的纵向队列研究显示, CU 的 PSEN1 E280A 突变携带者在基线时, 血浆 p-tau217 水平高于非突变携带者(5.27 pg/ml 比 2.53 pg/ml, 基于 MSD 平台), 并能预测此后的 A β -PET 和 tau-PET 病理水平以及延迟回忆和整体认知功能变化^[23]。

成人唐氏综合征(Down syndrome, DS) 患者因淀粉样前体蛋白基因的过度表达而成为 AD 的高危人群。Janelidze 等^[24]研究显示, 血浆 p-tau217(基于 MSD 平台) 可以准确识别 tau-PET 和 A β -PET 阳性的 DS 患者, 尤其结合年龄时检测 tau-PET 异常的准

确性更高($AUC=0.96 \sim 0.99$), 结合年龄、t-tau时 $A\beta$ PET阳性检出率也进一步提高($AUC=0.93 \sim 0.95$), 并显示血浆 p-tau217与DS的MMSE评分呈负相关。

目前, 有关血浆 p-tau217的研究主要集中在欧美白种人中, 其他人种/种族参与的研究较少。一项队列研究表明, 在非裔美国人群中, 血浆 p-tau231和 p-tau181检测 $A\beta$ 病理异常的准确性不高^[25], 但血浆 p-tau217在美国多种族人群中显示出良好的诊断准确性($AUC=0.84$, 其中西班牙裔 $AUC=0.85$, 非裔 $AUC=0.96$)^[13]。

4. 血浆 p-tau217与AD病理的关系: 血浆 p-tau217与 $A\beta$ 斑块和tau蛋白过度磷酸化形成NFT病理密切相关。Thijssen等^[9]报道血浆 p-tau217与 $A\beta$ 病理Thal期和CERAD神经炎斑块评分相关。Palmqvist等^[8]研究显示, 血浆 p-tau217与NFT的皮质密度中度相关, 并与Braak NFT分期相关。Mattsson-Carlgrén等^[26]也证实血浆 p-tau217(基于MSD平台)与 $A\beta$ 斑块和tau蛋白过度磷酸化形成NFT病理相关, 即使在颞叶NFT病理不明显患者中, 血浆 p-tau217仍与 $A\beta$ 斑块病理相关, 而且血浆 p-tau217还介导了 $A\beta$ 斑块密度和tau蛋白过度磷酸化形成NFT密度之间的相互作用。以上研究表明, 血浆 p-tau217是与 $A\beta$ 相关的tau代谢改变的早期生物标志物, 反映了tau蛋白积聚形成NFT之前与 $A\beta$ 相关的tau蛋白过度磷酸化反应发生。一项比较多个生物标志物与神经病理的研究显示, 血浆 p-tau217、血浆 p-tau181与 $A\beta$ 斑块、tau蛋白过度磷酸化形成NFT均相关(均基于MSD平台), 但血浆 p-tau217相关性更强, 对AD早期病理变化更敏感^[27]。

5. 血浆 p-tau217与AD认知的关系: 血浆 p-tau217与AD认知密切相关。在瑞典BioFINDER-2队列和美国梅奥诊所衰老队列研究中, 均显示血浆 p-tau217与整体认知能力呈负相关(基于MSD平台)^[11, 19]。Palmqvist等^[8]研究显示, 在认知受损PSEN1 E280A突变携带者中, 血浆 p-tau217水平与MMSE评分呈负相关, 而在CU携带者中未发现相关性。此外, 血浆 p-tau217水平与认知受损和未受损突变携带者的记忆成绩均呈现相关。Wan等^[28]研究显示, 血浆 p-tau217浓度与早期AD的MMSE评分呈负相关, 而血浆 p-tau181未显示有相关性(均采用ELISA)。

6. 血浆 p-tau217与AD神经影像的关系: 血浆 p-tau217水平与AD脑结构变化有关。研究显示, 血浆 p-tau217与MRI测量的颞叶皮质厚度呈负相关^[11, 19]。此外, 较高水平血浆 p-tau217与MRI显示

的脑白质损伤相关, 即脑白质高信号增多和胼胝体膝部各向异性分数降低^[11]。血浆 p-tau217与早期AD认知的关键脑区-右侧海马灰质体积呈负相关^[28]。血浆 p-tau217水平与tau-PET相关。3项大型队列研究显示, tau-PET阳性受试者中血浆 p-tau217水平较高^[10], 与内嗅皮层和/或颞叶皮层tau-PET示踪剂摄取相关^[9, 11, 19]。血浆 p-tau217预测tau-PET阳性具有高度准确性($AUC=0.96$)^[8-9]。血浆 p-tau217和tau-PET之间的一致性达86.0%~87.9%^[10, 19]。

在区分tau-PET阳性和阴性方面, 血浆 p-tau217已被证明优于血浆 p-tau181, 以及血浆神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)、脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 和MRI^[8-9]。Ossenkoppele等^[19]在比较血浆 p-tau217、tau-PET与AD相关表型特征的关系时发现, 血浆 p-tau217与APOE $\epsilon 4$ 携带者、 $A\beta$ -PET和脑脊液 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值的相关性更强, 而疾病发展后期更倾向于与tau-PET呈强相关。一项有关早期AD患者血浆 p-tau217水平与tau-PET相关性研究显示, 脑脊液和血浆 p-tau217水平首先开始增加, 随后在内嗅皮层、其余颞叶皮层和新皮层中tau-PET示踪剂摄取依次增加^[10]。

血浆 p-tau217与 $A\beta$ -PET相关, 甚至在tau-PET阳性之前就已存在这种相关性。BioFINDER-2和梅奥诊所衰老队列研究均显示, 血浆 p-tau217水平与 $A\beta$ -PET示踪剂摄取相关^[11, 19]。在 $A\beta$ -PET阳性但内嗅皮层tau-PET阴性的CU受试者中, 血浆 p-tau217水平高于 $A\beta$ -PET和tau-PET均为阴性的正常受试者, 并能以 $AUC > 0.83$ 区分两者。再次表明血浆 p-tau217是与 $A\beta$ 相关的tau代谢改变的早期生物标志物, 甚至在PET检测到tau沉积之前就已开始^[10, 12]。Mattsson-Carlgrén等^[26]基于BioFINDER-2队列的研究表明, tau-PET检测到tau沉积较高时, 血浆 p-tau217与 $A\beta$ -PET的相关性更强, 且这种强相关性仅在 $A\beta$ -PET阳性的条件下存在。在 $A\beta$ -PET和tau-PET均为阴性的受试者中, 血浆 p-tau217与PET示踪剂摄取均无相关性; 而在 $A\beta$ -PET阳性和tau-PET阴性的受试者中, 血浆 p-tau217仅与 $A\beta$ -PET示踪剂摄取相关; 在 $A\beta$ -PET和tau-PET均为阳性的受试者中, 血浆 p-tau217与tau-PET示踪剂摄取的相关性强于与 $A\beta$ -PET示踪剂摄取的相关性, 表明血浆 p-tau217在早期阶段更大程度上反映 $A\beta$ 病理, 在后期阶段更大程度上反映tau病理。Milà-Alomà等^[29]的研究进一步显示, 血浆 p-tau217能反映形成 $A\beta$ 斑块之前大脑 $A\beta$ 的变化(基于MSD平台)。

二、血浆 p-tau217 在 AD 与其他神经退行性疾病鉴别中的作用

越来越多的证据表明, 血浆 p-tau217 可作为鉴别 AD 和其他神经退行性疾病的外周生物标志物。Palmqvist 等^[8]在亚利桑那州的神经病理学队列研究中发现, 死前血浆 p-tau217 水平鉴别病理确诊 AD 与非 AD 的准确度高于血浆 p-tau181 和 NfL(p-tau217, $AUC=0.89$; p-tau181 和 NfL, $AUC=0.50 \sim 0.72$)。在瑞典 BioFINDER-2 临床队列(队列 2)中, 对临床 AD 痴呆与其他神经退行性疾病的鉴别准确性, 血浆 p-tau217($AUC=0.96$) 高于血浆 p-tau181、血浆 NfL 和 MRI($AUC=0.50 \sim 0.81$), 但与脑脊液 p-tau217、脑脊液 p-tau181 和 tau-PET 相比无差异($AUC=0.90 \sim 0.99$), 鉴别性能相当。Thijssen 等^[9]在北美的一个类似研究中发现, 血浆 p-tau217 在鉴别病理确诊 AD 综合征(包括 AD 痴呆、逻辑变异型原发性进行性失语和后皮质萎缩)和额颞叶变性综合征(包括皮质基底节综合征、进行性核上性麻痹、行为变异型额颞叶痴呆、非流利变异型原发性进行性失语以及语义变异型原发性进行性失语)方面表现优异($AUC=0.96$), 但与血浆 p-tau181 相比, 血浆 p-tau217 水平虽高于血浆 p-tau181, 但不显著。在临床队列中, 血浆 p-tau217 在 AD 和额颞叶变性综合征之间的区分上优于血浆 p-tau181($AUC=0.93$ 比 0.91 , 均基于 MSD 平台)。

路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)是临床常见的老年神经变性痴呆, 因常常合并 AD 病理, 使临床鉴别困难。Hall 等^[30]的研究显示, 在 DLB 或 PDD 患者中(基于 MSD 平台), 较高的血浆 p-tau217 和 p-tau181 水平与较低的脑脊液 $A\beta_{42}$ / $A\beta_{40}$ 和较高的 tau-PET 标准化摄取值比有关。血浆 p-tau217 预测 tau-PET 阳性和脑脊液 $A\beta$ 阳性较高(AUC 分别为 0.84 、 0.88), 优于血浆 p-tau181(AUC 分别为 0.78 、 0.81), 表明血浆 p-tau217 能在 DLB 或 PDD 患者中较准确识别 AD 病理。

Yu 等^[31]报道, 血浆 p-tau217 对 AD 具有特异性, 能较好鉴别 AD 和原发性老年相关 tau 疾病(primary age-related tauopathy, PART)。基于 MSD 平台, AD 血浆 p-tau217 水平高于 PART 2 倍, 血浆 p-tau181 高于 PART 40.0%, 血浆 p-tau217 鉴别 AD 与 PART 优于血浆 p-tau181($AUC=0.82$ 、 0.74)。

40.0% 的皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS)伴 AD 病理。Vande 等^[32]的研究显示, 在 CBS 患者中, 采用 MSD 电化学发光法, 血浆 p-tau217 表

现出良好的 AD 病理识别准确性($A\beta$ -PET $AUC=0.87$, tau-PET $AUC=0.93$), 能准确识别 CBS 中潜在的 AD 患者, 有利于 CBS 临床试验中患者的筛选。

三、血浆 p-tau217 在监测疾病进展与预后评估中的作用

随着 AD 疾病的进展, 血浆 p-tau217 呈现纵向动态变化。基于瑞典 BioFINDER 纵向队列和 MSD 平台, Mattsson-Carlgrén 等^[33]研究了 CU 和 MCI 血浆 p-tau217 的纵向变化。在脑脊液 $A\beta$ 阳性者中, 血浆 p-tau217 水平随时间增加(CU 每年增加 32.7%, MCI 每年增加 14.7%), 而在 $A\beta$ 阴性 CU 和 MCI 受试者中, 血浆 p-tau217 水平保持稳定。此外, 在 MCI 转化为 AD 痴呆的患者中, 血浆 p-tau217 随着时间推移而增加, 但那些仍处于 MCI 阶段或转变为非 AD 性痴呆的患者则没有此变化。而且, 研究显示, 血浆 p-tau217 水平的动态变化未在其他神经退行性疾病观察到^[8-9, 34]。这有利于将 AD 与其他神经退行性疾病区分开来, 使得血浆 p-tau217 成为 AD 敏感而特异的标志物。

血浆 p-tau217 是预测 AD 进展、认知衰退的最佳标志物。最近 Mattsson-Carlgrén 等^[35]报道, 在 BioFINDER-1 队列中, 血浆 p-tau217 是预测 $A\beta$ 阳性 CU 患者认知衰退的最佳标志物, 结果在美国威斯康星州阿尔茨海默病登记处(WRAP)队列得到验证(均基于 MSD 平台)。表明血浆 p-tau217 能预测临床前 AD 认知能力下降。Binette 等^[36]的研究显示, 血浆 p-tau217(基于 MSD 平台)是遗忘型 MCI 进展为 AD 的预测因子, 优于其他血浆生物标志物脑脊液 $A\beta_{42/40}$ 、NfL 与胶质酸性纤维蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的组合($AUC=0.84$)。若将血浆 p-tau217 与海马体积、认知和 APOE 基因型相结合, 对 MCI 进展为 AD 痴呆的预测精确性进一步提高($AUC=0.89$)。Pereira 等^[37]的研究显示, 血浆 p-tau217(基于 MSD 平台)增高能独立预测非痴呆者 tau-PET 异常、脑萎缩和认知衰退。鉴于实验中可能会存在测试随机误差, 为此, Cullen 等^[38]进行了一项测试-复测变异性研究, 结果显示血浆 p-tau217(基于 MSD 平台)误差最小, 对 MCI 进展至 AD 痴呆仍保持良好的预测准确性。Groot 等^[17]对 Simoa、MSD 两个平台技术进行比较, 显示血浆 p-tau217 对 MCI 进展至 AD 痴呆预测准确性仍基本一致(Simoa 平台的 $AUC=0.88$, MSD 平台的 $AUC=0.89$)。但 Janelidze 等^[18]报道, 血浆 p-tau217 预测 $A\beta$ 阳性 MCI 进展至 AD 痴呆的准确性, 3 种技术有所差异(MS 平台的 $AUC=0.932$, MSD 平台的 $AUC=0.889$, Simoa 平台的 $AUC=0.872$), 其中 MS 预测准确性更高。

血浆 p-tau217 纵向增加与脑萎缩加速相关,特别是在疾病的临床前阶段。Mattsson-Carlsson 等^[33]报道,血浆 p-tau217 斜率每增加 1 个标准差,颞叶皮质变薄速度将加快,在 CU 患者 $\beta = -0.0057 \text{ mm}^3/\text{年}$,在 MCI 患者 $\beta = -0.0068 \text{ mm}^3/\text{年}$;相应的海马萎缩加速,在 CU 患者的 $\beta = -7.56 \text{ mm}^3/\text{年}$,MCI 患者的 $\beta = -12.0 \text{ mm}^3/\text{年}$ 。

血浆 p-tau217 纵向增高与 AD 病理进展相关。Leuzy 等^[39]发现,在 A β 阳性 CU 患者中,血浆 p-tau217 与内嗅皮层、海马和杏仁核 tau-PET 标准化摄取值比的年变化率有相关性,而在 A β 阳性 MCI 患者中,血浆 p-tau217 与颞叶皮质区 tau-PET 标准化摄取值比的年变化率相关(基于 MSD 平台)。Janelidze 等^[10]报道,基线期 A β 阳性 CU 和 A β 阳性 MCI 患者血浆 p-tau217 水平高于 2.5 pg/ml,内嗅皮层 tau-PET 标准化摄取值比年增加率高于基线期血浆 p-tau217 水平低的患者($\leq 2.5 \text{ pg/ml}$),相当于从基线内嗅皮层 tau-PET 标准化摄取值比年增加 2.2%。

血浆 p-tau217 纵向升高与认知衰退密切相关。Cullen^[21]等报道,在 CU 患者,血浆 p-tau217 值年增加 1 个标准差,临床前 AD 认知复合评定(preclinical Alzheimer's cognitive composite, PACC)加速 $\beta = -0.20$ (基于 MSD 平台)。Mattsson-Carlsson 等^[33]研究显示,在 CU 患者,血浆 p-tau217 值年增加 1 个标准差,改良 PACC 评分加速 $\beta = -0.0048$,而在 MCI 患者, $\beta = -0.11$ 。当使用 MMSE 作为认知评定时, p-tau217 斜率每提高 1 个标准差,在 CU 患者 MMSE 评分下降加速 $\beta = -0.15/\text{年}$,在 MCI 患者, $\beta = -0.35/\text{年}$ 。

与其他血浆标志物 p-tau231、p-tau181、A β 42/40、NFL 及 GFAP 相比,在临床前和 MCI 阶段,只有血浆 p-tau217 在 4~6 年内呈现出的 A β 依赖性动态变化,并且只有血浆 p-tau217 的纵向增加与临床前 AD 的临床恶化和脑萎缩有关(基于 MSD 平台),结果并在 WRAP 独立队列中得到证实^[40]。

血浆 p-tau217 随 AD 疾病进展动态变化的特征有利于临床试验中治疗反应监测。Pontecorvo 等^[41]开展的 Trailblazer-Alz 试验显示,与安慰剂相比,Donanemab(一种靶向 A β 的单克隆抗体)治疗前驱期 AD 和轻度痴呆 AD 后血浆 p-tau217(Simoa 平台)和 GFAP 降低,与 A β 占比变化相关。Arendash 等^[42]在一项小样本经颅电磁治疗 AD 队列研究中发现,经颅电磁治疗能改善 AD 认知,并对血浆 p-tau217 水平(斑点杂交法)具有调节作用。

四、血浆 p-tau217 在 AD 的可能机制

过度磷酸化的 tau 蛋白是 NFT 的主要成分。tau 蛋白有 70 多个翻译后修饰位点,包括 40 多个磷酸化位点。血浆总 tau 水平在各个疾病中有较多重叠,诊断价值低,而 p-tau 在 AD 中则表现出了较好的诊断效能^[43]。tau 蛋白主要在大脑的神经细胞中产生,因此血液 tau 蛋白可能反映疾病进展过程中神经退行性变和血脑屏障完整性丧失。这可能是血液 p-tau 蛋白对 AD 的诊断准确性高于 A β 的原因之一。同时,血液和脑脊液 tau 的截断型结构特征相似,这是 tau 作为 AD 血液生物标志物的优势,在一定程度上保证了某些 p-tau 蛋白血液与脑脊液水平之间的一致性^[12]。

在中枢神经系统中,细胞内 p-tau217 水平低于细胞外水平,这表明 p-tau217 可能被选择性释放^[44]。p-tau217 也可诱导 tau 蛋白在其他多个位点的过度磷酸化,从而加剧 tau 蛋白纤维化和认知损伤^[45]。p-tau 各亚型在脑神经细胞中定位存在差异。Wennström 等^[34]的研究显示,仅 p-tau217 在颗粒空泡变性小体(granulovacuolar degeneration bodies, GVB)标记物阳性的囊泡结构和多泡体中明显可见,而在 181、202、202/205、231 及 369/404 这 5 个 p-tau 亚型中未见。研究显示,GVB 与 tau 病理的传播高度相关,tau 蛋白积聚能诱导 GVB 形成,而含有 tau 的 GVB 具有胞吐作用,GVB 的分布也与 AD tau 病理脑区分布一致,从海马结构播散至颞顶叶其他脑区^[46-47]。因此,p-tau217 早期分泌与传播可能与其独特的细胞定位及 GVB 有关。Wennström 等^[34]还发现,与 PART 和非 AD tau 患者相比,AD Braak V-VI 期患者表现出更高的血浆 p-tau217 水平。可见,血浆 p-tau217 水平对 AD 病理有一定选择性,有赖于 A β 存在。

根据 AD 的 A β 起源理论,A β 可诱导多种 tau 蛋白的特异性翻译后修饰。针对 p-tau217 特异性,推测 A β 激活或抑制一组酶,包括激酶(糖原合成酶激酶-3 β 、tau 蛋白激酶等)和磷酸酶(蛋白磷酸酶 1、蛋白磷酸酶 2A、蛋白磷酸酶 2B 等),然后这些酶以特定的顺序作用于 tau 蛋白。一个位点的磷酸化可能会破坏邻近位点的蛋白质修饰。AD 中特定酶的组装和特定顺序导致了 tau 蛋白稳定的翻译后修饰模式。与非 AD 相比,在某些特定的位点,如 p-tau217 和 p-tau181 可能频繁出现^[48]。目前有关 p-tau217 在 AD 中的机制研究不多,值得进一步深入探讨。

五、总结与展望

目前,随着超灵敏检测技术发展,AD 外周生

物标志物研究正在兴起。越来越多的研究表明,血浆 p-tau217 随 A β 沉积而升高,在 tau-PET 未显示异常时就发生,因此,血浆 p-tau217 是 AD 早期诊断的敏感标志物,有利于早期 A β 阳性 CU 患者的检出。随着 AD 的疾病进展,血浆 p-tau217 逐步升高,而其他神经退行性疾病则无此动态变化,提示血浆 p-tau217 是 AD 的高度特异性标志物,有利于与其他神经退行性疾病鉴别。逐步升高的血浆 p-tau217 还与 AD 认知衰退、脑萎缩变化密切相关,有利于疾病的监测和预后评估。其机制可能与被选择性释放,独特的细胞定位,对 AD 病理的选择性,诱导 tau 蛋白在其他多个位点的过度磷酸化等有关。

综上所述,血浆 p-tau217 是早期 AD 敏感而高度特异的外周生物标志物,具有良好的应用前景,尤其在早期 AD 筛查和临床试验治疗反应监测方面,但尚需在大型社区研究中进一步确定标准化的实验室方案及最佳分界值,便于临床的推广应用。有关其机制,尚需更多的深入探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集与整理、论文撰写为白丽,论文修订、校对为胡卫红

参 考 文 献

- [1] Georgiadou E, Bougias H, Leandrou S, et al. Radiomics for Alzheimer's disease: fundamental principles and clinical applications[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1424: 297-311. DOI: 10.1007/978-3-031-31982-2_34.
- [2] 赵慧,沈逸.阿尔茨海默病生物标志物研究进展[J].*生命科学*, 2021, 33(5): 611-620. DOI: 10.13376/j.cbls/2021064.
- [3] Chong JR, Ashton NJ, Karikari TK, et al. Blood-based high sensitivity measurements of beta-amyloid and phosphorylated tau as biomarkers of Alzheimer's disease: a focused review on recent advances[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(11): 1231-1241. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327370.
- [4] Leuzy A, Mattsson-Carlgen N, Palmqvist S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(1): e14408. DOI: 10.15252/emmm.202114408.
- [5] Telsler J, Risch L, Saely CH, et al. P-tau217 in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 531: 100-111. DOI: 10.1016/j.cca.2022.03.018.
- [6] Verde F. Tau proteins in blood as biomarkers of Alzheimer's disease and other proteinopathies[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(2): 239-259. DOI: 10.1007/s00702-022-02471-y.
- [7] Gonzalez-Ortiz F, Kac PR, Brum WS, et al. Plasma phospho-tau in Alzheimer's disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 18. DOI: 10.1186/s13024-023-00605-8.
- [8] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 772-781. DOI: 10.1001/jama.2020.12134.
- [9] Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(9): 739-752. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00214-3.
- [10] Janelidze S, Berron D, Smith R, et al. Associations of plasma phospho-tau217 levels with tau positron emission tomography in early Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 149-156. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4201.
- [11] Mielke MM, Frank RD, Dage JL, et al. Comparison of plasma phosphorylated tau species with amyloid and tau positron emission tomography, neurodegeneration, vascular pathology, and cognitive outcomes[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(9): 1108-1117. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.2293.
- [12] Barthélemy NR, Horie K, Sato C, et al. Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20200861. DOI: 10.1084/jem.20200861.
- [13] Brickman AM, Manly JJ, Honig LS, et al. Plasma p-tau181, p-tau217, and other blood-based Alzheimer's disease biomarkers in a multi-ethnic, community study[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(8): 1353-1364. DOI: 10.1002/alz.12301.
- [14] Janelidze S, Palmqvist S, Leuzy A, et al. Detecting amyloid positivity in early Alzheimer's disease using combinations of plasma A β 42/A β 40 and p-tau[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(2): 283-293. DOI: 10.1002/alz.12395.
- [15] Qu Y, Ma YH, Huang YY, et al. Blood biomarkers for the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 128: 479-486. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.07.007.
- [16] Chen L, Niu X, Wang Y, et al. Plasma tau proteins for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 942629. DOI: 10.3389/fnagi.2022.942629.
- [17] Groot C, Cicognola C, Bali D, et al. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217 [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 67. DOI: 10.1186/s13195-022-01005-8.
- [18] Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2023, 146(4): 1592-1601. DOI: 10.1093/brain/awac333.
- [19] Ossenkoppele R, Reimand J, Smith R, et al. Tau PET correlates with different Alzheimer's disease-related features compared to CSF and plasma p-tau biomarkers[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(8): e14398. DOI: 10.15252/emmm.202114398.
- [20] Therriault J, Servaes S, Tissot C, et al. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023. DOI: 10.1002/alz.13026.
- [21] Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3555. DOI: 10.1038/s41467-021-23746-0.
- [22] Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures[J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 1034-1042. DOI: 10.1038/s41591-021-01348-z.

- [23] Aguillon D, Langella S, Chen Y, et al. Plasma p-tau217 predicts in vivo brain pathology and cognition in autosomal dominant Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(6): 2585-2594. DOI: 10.1002/alz.12906.
- [24] Janelidze S, Christian BT, Price J, et al. Detection of brain tau pathology in down syndrome using plasma biomarkers[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(8): 797-807. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1740.
- [25] Schindler SE, Karikari TK, Ashton NJ, et al. Effect of race on prediction of brain amyloidosis by plasma A β 42/ A β 40, phosphorylated tau, and neurofilament light[J]. *Neurology*, 2022, 99(3): e245-e257. DOI: 10.1212/WNL.000000000200358.
- [26] Mattsson-Carlgrén N, Janelidze S, Bateman RJ, et al. Soluble p-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau[J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(6): e14022. DOI: 10.15252/emmm.202114022.
- [27] Salvadó G, Ossenkoppele R, Ashton NJ, et al. Specific associations between plasma biomarkers and postmortem amyloid plaque and tau tangle loads[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(5): e17123. DOI: 10.15252/emmm.202217123.
- [28] Wan K, Yin W, Tang Y, et al. Brain gray matter volume mediated the correlation between plasma p-tau and cognitive function of early Alzheimer's disease in China: a cross-sectional observational study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 92(1): 81-93. DOI: 10.3233/JAD-221100.
- [29] Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1797-1801. DOI: 10.1038/s41591-022-01925-w.
- [30] Hall S, Janelidze S, Londos E, et al. Plasma phospho-tau identifies Alzheimer's co-pathology in patients with lewy body disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 767-771. DOI: 10.1002/mds.28370.
- [31] Yu L, Boyle PA, Janelidze S, et al. Plasma p-tau181 and p-tau217 in discriminating PART, AD and other key neuropathologies in older adults[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 146(1): 1-11. DOI: 10.1007/s00401-023-02570-4.
- [32] VandeVrede L, La Joie R, Thijssen EH, et al. Evaluation of plasma phosphorylated tau217 for differentiation between Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration subtypes among patients with corticobasal syndrome[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(5): 495-505. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.0488.
- [33] Mattsson-Carlgrén N, Janelidze S, Palmqvist S, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(11): 3234-3241. DOI: 10.1093/brain/awaa286.
- [34] Wennström M, Janelidze S, Nilsson K, et al. Cellular localization of p-tau217 in brain and its association with p-tau217 plasma levels[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 3. DOI: 10.1186/s40478-021-01307-2.
- [35] Mattsson-Carlgrén N, Salvadó G, Ashton NJ, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in preclinical Alzheimer disease using plasma biomarkers[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(4): 360-369. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.5272.
- [36] Pichet Binette A, Palmqvist S, Bali D, et al. Combining plasma phospho-tau and accessible measures to evaluate progression to Alzheimer's dementia in mild cognitive impairment patients[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 46. DOI: 10.1186/s13195-022-00990-0.
- [37] Pereira JB, Janelidze S, Stomrud E, et al. Plasma markers predict changes in amyloid, tau, atrophy and cognition in nondemented subjects[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2826-2836. DOI: 10.1093/brain/awab163.
- [38] Cullen NC, Janelidze S, Mattsson-Carlgrén N, et al. Test-retest variability of plasma biomarkers in Alzheimer's disease and its effects on clinical prediction models[J]. *Alzheimers Dement*, 2022. DOI: 10.1002/alz.12706.
- [39] Leuzy A, Smith R, Cullen NC, et al. Biomarker-based prediction of longitudinal tau positron emission tomography in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(2): 149-158. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4654.
- [40] Ashton NJ, Janelidze S, Mattsson-Carlgrén N, et al. Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring[J]. *Nat Med*, 2022, 28(12): 2555-2562. DOI: 10.1038/s41591-022-02074-w.
- [41] Pontecorvo MJ, Lu M, Burnham SC, et al. Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the Trailblazer-Alz randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(12): 1250-1259. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.3392.
- [42] Arendash G, Abulaban H, Steen S, et al. Transcranial electromagnetic treatment stops Alzheimer's disease cognitive decline over a 2 1/2-year period: a pilot study[J]. *Medicines (Basel)*, 2022, 9(8): 42. DOI: 10.3390/medicines9080042.
- [43] 李虹岐,董强,郁金泰.血液生物标志物在阿尔茨海默病中的临床应用现况和前景[J]. *华西医学*, 2023, 38(5): 641-644. DOI: 10.7507/1002-0179.202305069.
- Li HQ, Dong Q, Yu JT. Current status and prospects of clinical application of blood biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *West China Medical Journal*, 2023, 38(5): 641-644.
- [44] Barthélemy NR, Mallipeddi N, Moiseyev P, et al. Tau phosphorylation rates measured by mass spectrometry differ in the intracellular brain vs. extracellular cerebrospinal fluid compartments and are differentially affected by Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 121. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00121.
- [45] Wang X, Liu Q, Li XG, et al. T217- phosphorylation exacerbates tau pathologies and tau-induced cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(4): 1403-1418. DOI: 10.3233/JAD-210297.
- [46] Wiersma VI, Hoozemans J, Scheper W. Untangling the origin and function of granulovacuolar degeneration bodies in neurodegenerative proteinopathies[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 153. DOI: 10.1186/s40478-020-00996-5.
- [47] Yamoah A, Tripathi P, Sechi A, et al. Aggregates of RNA binding proteins and ER chaperones linked to exosomes in granulovacuolar degeneration of the Alzheimer's disease brain[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(1): 139-156. DOI: 10.3233/JAD-190722.
- [48] Huang S, Wang YJ, Guo J. Biofluid biomarkers of Alzheimer's disease: progress, problems, and perspectives[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(6): 677-691. DOI: 10.1007/s12264-022-00836-7.

(收稿日期: 2023-05-28)

(本文编辑: 郑圣洁)