

· 神经退行性疾病的基础与临床研究专题 ·

老年人群尿干化学指标与阿尔茨海默病相关神经丝蛋白检测水平相关性研究

金贺 陈国栋 赵丽 何静 王蓉

100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室 国家老年疾病临床医学研究中心(金贺、何静、王蓉); 541001 桂林医学院附属医院检验科(金贺、陈国栋、赵丽)

通信作者: 王蓉, Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.07.003

【摘要】 目的 探讨老年人群尿液干化学检测指标与阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)检测水平之间的相关性。方法 选取2021年7月—2022年3月桂林医学院附属医院健康体检者455名为研究对象,收集受试者尿液标本,采用酶联免疫吸附法检测AD7c-NTP浓度,采用干化学分析仪检测尿干化学指标,采用非参数检验分析尿干化学指标对AD7c-NTP的影响,采用偏相关检验分析尿干化学指标与AD7c-NTP的相关性。结果 男性尿液AD7c-NTP水平低于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄人群AD7c-NTP水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。男性尿液干化学指标中pH值、比重、亚硝酸盐和葡萄糖的不同亚组人群AD7c-NTP水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);浊度、隐血、粒细胞酯酶和尿蛋白的不同亚组人群AD7c-NTP水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。男性尿干化学指标中尿液浊度、pH值、比重、亚硝酸盐、葡萄糖与AD7c-NTP水平无相关性(均 $P > 0.05$);尿液隐血、粒细胞酯酶、尿蛋白与AD7c-NTP水平均有相关性(均 $P < 0.05$)。女性尿液干化学指标中pH值、比重、葡萄糖和隐血的不同亚组人群AD7c-NTP水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);浊度、亚硝酸盐、粒细胞酯酶和尿蛋白的不同亚组人群AD7c-NTP水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。女性尿干化学指标中尿液pH值、比重、葡萄糖与AD7c-NTP水平无相关性(均 $P > 0.05$);尿液浊度、亚硝酸盐、隐血、粒细胞酯酶和尿蛋白与AD7c-NTP水平均有相关性(均 $P < 0.05$)。结论 尿干化学指标中亚硝酸盐、隐血、粒细胞酯酶和尿蛋白与AD7c-NTP存在一定的相关性,在AD7c-NTP临床应用中应考虑尿干化学指标的可能影响。

【关键词】 阿尔茨海默病; 老年人; 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白; 尿干化学检测; 生物标志物; 相关性

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2403504); 国家自然科学基金(82160258); 广西自然科学基金(2023GXNSFBA026173); 桂林市科学研究与技术开发计划项目(20220139-7-4)

The correlation between urine dry chemical indexes and Alzheimer-associated neuronal thread protein detection levels in the elderly population Jin He, Chen Guodong, Zhao Li, He Jing, Wang Rong
Department of Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University & National Clinical Research Center for Geriatrics, Beijing 100053, China (Jin H, He J, Wang R); Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China (Jin H, Chen GD, Zhao L)
Corresponding author: Wang Rong, Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of urine dry chemical indexes on the detection level of Alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) in the elderly population. **Methods** A total of 455 health examination subjects from the Affiliated Hospital of Guilin Medical University from July 2021 to March 2022 were selected as participants. Urine samples were collected, the concentration of AD7c-NTP were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the urine dry chemical indicators were detected by dry chemical analyzer. Non-parametric test was used to analyze the effects of urine dry chemical indexes on AD7c-NTP levels, partial correlation test was used to analyze the correlation between urine dry chemical indexes and AD7c-NTP. **Results** The urine AD7c-NTP level in men was lower than that in women, and the difference

was statistically significant ($P < 0.05$). There was significant difference in the level of AD7c-NTP among different age groups ($P < 0.01$). There were no significant differences in the levels of AD7c-NTP in different subgroups of pH, specific gravity, nitrite and glucose in male urine dry chemistry indexes (all $P > 0.05$); There were significant differences in AD7c-NTP levels among different subgroups of people with turbidity, occult blood, granulocyte esterase and urinary protein (all $P < 0.05$). There was no correlation between AD7c-NTP level and urine turbidity, pH value, specific gravity, nitrite, glucose in male urine dry chemical indicators (all $P > 0.05$); The level of AD7c-NTP was correlated with the degree of occult blood in urine, granulocyte esterase and urinary protein (all $P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of AD7c-NTP in different subgroups of female urine dry chemical indicators, such as pH value, specific gravity, glucose and occult blood (all $P > 0.05$); The levels of AD7c-NTP in different subgroups of turbidity, nitrite, granulocyte esterase and urinary protein were significantly different (all $P < 0.05$). There was no correlation between urine pH, specific gravity, glucose and AD7c-NTP levels in female (all $P > 0.05$); Urine turbidity, nitrite, occult blood, granulocyte esterase and urine protein were correlated with AD7c-NTP levels (all $P < 0.05$). **Conclusions** The urine nitrite, occult blood, granulocytic esterase and protein of dry chemical indexes were correlated with AD7c-NTP, the interpretation of AD7c-NTP detection results in clinical application should refer to urine dry chemical indexes.

【 Key words 】 Alzheimer disease; Aged; Alzheimer-associated neuronal thread protein; Urine dry chemistry detection; Biomarkers; Correlation

Fund programs: National Key R&D Program of China (2022YFC2403504); National Natural Science Foundation of China (82160258); Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFBA026173); Guilin Scientific Research and Technology Development Plan Project (20220139-7-4)

AD占老年痴呆的70%，也是老年人群死亡的主要原因之一^[1-2]。AD大脑在病理上主要表现为 β 淀粉样蛋白(amyloid- β -protein, A β)聚集形成老年斑, Tau蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)以及脑萎缩^[3]。A β 和Tau蛋白相关的神经毒性导致脑容量、突触以及代谢调节功能等进行性损伤,进而导致记忆丧失、认知障碍、行为改变和功能丧失等症状,最终完全失去日常行为生活能力^[4]。AD发病机制复杂,随病程进展机体发生的代谢变化可以反映在脑脊液和外周体液(血液、尿液甚至唾液)中特定生物标志物的浓度上^[5]。然而,基于外周体液样本生物标志物的临床诊断在应用方面仍面临诸多挑战。阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(Alzheimer-associated neuronal thread protein, AD7c-NTP)相对分子质量约为41 kD,是一种在神经元胞体中表达的跨膜磷蛋白^[6]。1996年de la Monte课题组首次通过尸检从AD患者脑内分离出AD7c-NTP cDNA,并通过免疫印迹和酶联免疫法证实AD7c-NTP在AD脑组织和脑脊液表达水平均显著增高,且与AD进程相关,是可靠的早期诊断AD的生物标志物^[6-8]。目前经多中心临床研究验证,尿液AD7c-NTP浓度在AD和轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者同样显著高于正常对照组^[9-13]。尿液AD7c-NTP检测具有无创、经济的优点,有望成为AD早期筛查的手段之一。但尿检AD7c-NTP试验,从标本采集到实验室检测仍存在

众多有待验证的混杂因素,本课题组前期已报道了人群基本特征、老年期常见慢性病、肝肾功能指标、尿液标本储存条件及时间等对AD7c-NTP的影响^[14-16]。然而,尿液本身成分及性质是否干扰AD7c-NTP的检出水平仍是未知。本研究旨在分析尿液干化学检测指标对AD7c-NTP的影响及与AD7c-NTP检出水平之间的相关性,为AD7c-NTP的临床应用提供实验室依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2021年7月—2022年3月在桂林医学院附属医院健康体检者455名为研究对象。纳入标准: (1) 认知功能正常,即按文化程度采用MMSE评分,且评分正常^[17]; (2) 年龄 ≥ 60 岁。排除标准参考既往研究^[18]: (1) 神经系统常规检查呈阳性体征、MRI提示脑部局灶性病变者; (2) 血脂异常、高血压、糖尿病者; (3) 患有肝、肾、心血管或脑血管疾病者; (4) 近期感染性疾病者; (5) 患有癌症、甲状腺疾病、抑郁症、焦虑症、帕金森综合征等者; (6) 有脑外伤史者; (7) 存在酒精或药物滥用者。本研究经桂林医学院附属医院伦理委员会审批(批准编号: 2022QTLL-47)。

2. 尿液干化学指标检测及其分组: 采用UC-3500全自动尿液干化学分析仪(日本Sysmex公司)及其配套试剂对尿干化学指标进行检测。参照《全国临床检验操作规程》^[19]将尿干化学检测指标及其亚组划分为浊度(清亮、混浊), pH(< 7.0 、 7.0 、 > 7.0), 比

重(< 1.005、1.005 ~ 1.030、> 1.030), 亚硝酸盐[阳性(+)、阴性(-)], 葡萄糖[阳性(+)、弱阳性(+/-)、阴性(-)], 隐血[阳性(+)、弱阳性(+/-)、阴性(-)], 粒细胞酯酶[阳性(+)、阴性(-)]和尿蛋白[阳性(+)、弱阳性(+/-)、阴性(-)]。

3. 尿液 AD7c-NTP 酶联免疫法检测: 取 1 ml 尿标本, 硼酸为防腐剂(2 g/L), 4℃ 存放。参照 AD7c-NTP 试剂盒(深圳安群生物工程有限公司)说明书, 取各浓度标准品及待检尿标本 100 μl 加到预先包被 AD7c-NTP 抗体的 96 孔板上(复孔检测), 37℃ 60 min, 使标准品及尿标本中 AD7c-NTP 与孔内抗体结合, 洗板 5 次; 再取 AD7c-NTP 多抗 100 μl 加入 96 孔板内, 37℃ 30 min, 洗板 5 次; 再加酶标二抗 100 μl, 37℃ 30min, 再洗板 5 次; 最后, 加入显色剂 A、B 各 50 μl, 37℃ 15 min 显色, 反应终止。采用全自动酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司)450 nm 处检测反应板各孔吸光光度值, 采用 ELISACalc 软件绘制标准曲线, 计算各孔尿液中 AD7c-NTP 浓度。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理。采用 Kolmogorov-Smirnov 方法对计量资料进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布的计量数据采用中位数及四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料用频数表示。采用偏相关分析, 将年龄作为控制变量, $|r| > 0.2$ 认为具有相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 不同性别、年龄人群尿液 AD7c-NTP 水平比较: 455 名研究对象中男性 227 名, 年龄为 68.0(64.0, 73.0) 岁; 女性 228 名, 年龄 68.0(64.0, 75.0) 岁, 男性与女性年龄比较差异无统计学意义($Z=1.234, P=0.217$)。男性尿液 AD7c-NTP 水平低于女性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄分组参考既往研究^[14, 16], 依次分为 60 ~ 69 岁组, 70 ~ 79 岁组, ≥ 80 岁组, 不同年龄人群 AD7c-NTP 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2. 男性尿液干化学指标对 AD7c-NTP 水平的影响: 男性尿液干化学指标中 pH 值、比重、亚硝酸盐和葡萄糖的不同亚组人群 AD7c-NTP 水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 浊度、隐血、粒细胞酯酶和尿蛋白的不同亚组人群 AD7c-NTP 水平

表 1 不同性别、年龄健康体检人群尿液 AD7c-NTP 水平比较

项目	人数	AD7c-NTP 水平 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	Z/H 值	P 值
性别				
男	227	0.62(0.35, 1.25)	2.075	0.038
女	228	0.68(0.45, 1.30)		
年龄(岁)				
60 ~ 69	266	0.57(0.38, 1.18)	13.375	< 0.001
70 ~ 79	132	0.78(0.44, 1.44)		
≥ 80	57	1.00(0.54, 1.47)		

注: AD7c-NTP 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中, 与尿液清亮组比较, 混浊组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.015$); 与隐血(-)组比较, 隐血(+)组和隐血(+/-)组 AD7c-NTP 水平均升高($P < 0.001$); 与粒细胞酯酶(-)组比较, 粒细胞酯酶(+)组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.002$); 与尿蛋白(-)组比较, 尿蛋白(+)组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.011$), 见表 2。

3. 男性尿干化学指标与 AD7c-NTP 的相关性分析: 男性尿干化学指标中尿液浊度、pH 值、比重、亚硝酸盐、葡萄糖与 AD7c-NTP 水平无相关性(均 $P > 0.05$); 尿液隐血、粒细胞酯酶、尿蛋白与 AD7c-NTP 水平均有相关性(均 $P < 0.05$), 见表 3。

4. 女性尿液干化学指标对 AD7c-NTP 水平的影响: 在女性尿液干化学指标中 pH 值、比重、葡萄糖和隐血的不同亚组人群 AD7c-NTP 水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 浊度、亚硝酸盐、粒细胞酯酶和尿蛋白的不同亚组人群 AD7c-NTP 水平比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中, 与尿液清亮组比较, 混浊组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.036$); 与亚硝酸盐(-)组比较, 亚硝酸盐(+)组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.002$); 与粒细胞酯酶(-)组比较, 粒细胞酯酶(+)组 AD7c-NTP 水平升高($P=0.001$); 与尿蛋白(-)组比较, 尿蛋白(+)组 AD7c-NTP 水平升高($P < 0.001$)。见表 4。

5. 女性尿干化学指标与 AD7c-NTP 的相关性: 女性尿干化学指标中尿液 pH 值、比重、葡萄糖与 AD7c-NTP 水平无相关性(均 $P > 0.05$); 尿液浊度、亚硝酸盐、隐血、粒细胞酯酶和尿蛋白与 AD7c-NTP 水平均有相关性(均 $P < 0.05$), 见表 5。

讨论 尿液是机体代谢废物排泄的最主要途径之一, 但尿液不属于内环境, 不受稳态代偿机制的影响, 因此相较于脑脊液和血液, 尿液能够反映机

表2 健康体检人群中男性尿液干化学指标不同亚组 AD7c-NTP水平的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	人数	年龄(岁)	Z/H值	P值	AD7c-NTP水平(ng/ml)	Z/H值	P值
浊度							
清亮	183	67.0(64.0, 73.0)	1.288	0.525	0.54(0.35, 1.12)	-2.424	0.015
混浊	44	68.0(65.0, 74.8)			0.98(0.37, 1.91)		
pH值							
< 7.0	200	67.0(64.0, 73.0)	4.776	0.092	0.63(0.37, 1.24)	1.064	0.587
7.0	22	71.0(66.8, 80.0)			0.45(0.30, 1.32)		
> 7.0	5	65.0(62.5, 90.0)			0.52(0.37, 3.16)		
比重							
< 1.005	7	67.0(65.0, 73.0)	1.953	0.377	0.65(0.52, 1.67)	0.708	0.702
1.005 ~ 1.030	206	68.0(64.0, 74.0)			0.60(0.35, 1.26)		
> 1.030	14	65.0(62.8, 70.3)			0.58(0.35, 1.17)		
亚硝酸盐							
-	216	67.0(64.0, 73.0)	-1.327	0.184	0.61(0.36, 1.22)	-0.280	0.779
+	11	71.0(66.0, 81.0)			1.13(0.28, 1.72)		
葡萄糖							
-	194	67.0(64.0, 72.0)	8.077	0.018	0.60(0.35, 1.22)	2.588	0.274
+/-	9	77.0(72.5, 82.5)			1.07(0.47, 2.32)		
+	24	68.5(63.5, 73.8)			1.00(0.37, 1.59)		
隐血							
-	134	67.5(63.8, 73.0)	0.477	0.788	0.47(0.34, 0.90)	23.074	< 0.001
+/-	25	67.0(62.5, 77.5)			0.76(0.44, 1.53)		
+	68	68.0(65.0, 73.0)			1.14(0.47, 1.91)		
粒细胞酯酶							
-	197	67.0(64.0, 73.0)	-0.716	0.474	0.54(0.34, 1.15)	-3.116	0.002
+	30	68.5(63.8, 77.0)			1.09(0.57, 2.23)		
尿蛋白							
-	106	67.0(64.0, 72.0)	3.827	0.148	0.49(0.34, 0.98)	9.037	0.011
+/-	54	67.0(64.0, 73.0)			0.78(0.38, 1.32)		
+	67	69.0(65.0, 76.0)			0.81(0.40, 1.63)		

注: AD7c-NTP 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白; “-”为阴性, “+/-”为弱阳性, “+”为阳性

表3 健康体检人群中男性尿液干化学指标与AD7c-NTP的相关性分析

项目	浊度	pH值	比重	亚硝酸盐	葡萄糖	隐血	粒细胞酯酶	尿蛋白
r值	0.128	-0.004	-0.036	-0.053	-0.095	-0.283	-0.176	-0.136
P值	0.055	0.955	0.591	0.426	0.157	< 0.001	0.008	0.042

注: AD7c-NTP 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

体排出的身体早期“变化”,是理想的体液生物标志物检测来源^[20]。加之标本的无创采集,使得尿液成为监测慢性病指标变化情况的理想标本。但尿液生物标志物开发面临的最大问题就是容易受个体差异、饮食习惯、昼夜节律甚至用药情况等多种因素的干扰^[21]。尿液AD7c-NTP的临床转化工作中同样面临混杂因素验证的问题,既往研究为了保证结果的严谨性,大多将尿常规异常标本排除^[13-14],而尿液指标存在一定程度的异常时是否影响AD7c-NTP检测结果的准确性仍然未知。

本研究结果显示,男性尿液AD7c-NTP水平低于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同年龄人群AD7c-NTP水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),此研究与既往研究结果^[14, 22]一致,即随年龄增长而增高,且女性高于男性,与AD的流行病学趋势吻合^[23]。本研究结果显示,在男性和女性尿干化学指标中pH值、比重和葡萄糖均对AD7c-NTP检出浓度无显著影响,而浊度、亚硝酸盐含量、隐血程度、粒细胞酯酶和尿蛋白可不同程度影响尿液AD7c-NTP的检出水平(均 $P < 0.05$)。尿液混浊程度与其含有

表4 健康体检人群中女性尿液干化学指标不同亚组 AD7c-NTP水平的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

项目	人数	年龄(岁)	Z/H值	P值	AD7c-NTP水平(ng/ml)	Z/H值	P值
浊度							
清亮	185	69.0(64.5, 75.0)			0.64(0.45, 1.28)		
混浊	43	67.0(63.0, 73.0)	-1.052	0.293	0.91(0.54, 2.19)	-2.096	0.036
pH值							
< 7.0	188	68.0(64.0, 74.8)			0.68(0.45, 1.36)		
7	22	69.0(64.8, 77.0)	0.687	0.709	0.65(0.44, 0.86)	1.131	0.568
> 7.0	18	68.5(65.8, 78.0)			0.68(0.44, 1.25)		
比重							
< 1.005	11	68.0(68.0, 75.0)			1.02(0.63, 1.48)		
1.005 ~ 1.030	206	68.0(64.0, 75.0)	2.189	0.335	0.66(0.44, 1.29)	2.322	0.313
> 1.030	11	71.0(67.0, 79.0)			1.18(0.45, 1.95)		
亚硝酸盐							
-	209	68.0(64.0, 75.0)			0.65(0.44, 1.28)		
+	19	72.0(63.0, 79.0)	-1.280	0.200	1.21(0.58, 3.20)	-3.037	0.002
葡萄糖							
-	201	68.0(64.0, 75.0)			0.65(0.45, 1.22)		
+/-	9	71.0(67.0, 89.5)	2.155	0.340	0.92(0.62, 1.56)	3.834	0.147
+	18	67.5(62.8, 77.5)			1.28(0.47, 2.36)		
隐血							
-	117	69.0(64.0, 75.0)			0.64(0.42, 1.22)		
+/-	49	69.0(64.5, 76.5)	0.73	0.694	0.65(0.50, 1.20)	4.147	0.126
+	62	68.0(64.0, 72.3)			0.85(0.50, 1.98)		
粒细胞酯酶							
-	139	69.0(64.0, 75.0)			0.62(0.43, 1.17)		
+	89	68.0(64.0, 74.5)	-0.665	0.506	0.87(0.52, 1.94)	-3.278	0.001
尿蛋白							
-	135	67.0(64.0, 73.0)			0.62(0.42, 1.03)		
+/-	39	71.0(66.0, 77.0)	5.244	0.073	0.62(0.42, 1.64)	16.727	< 0.001
+	54	69.0(64.0, 77.5)			1.18(0.60, 2.21)		

注: AD7c-NTP 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白; “-”为阴性, “+/-”为弱阳性, “+”为阳性

表5 健康体检人群中女性尿液干化学指标与 AD7c-NTP水平的相关性分析

项目	浊度	pH值	比重	亚硝酸盐	葡萄糖	隐血	粒细胞酯酶	尿蛋白
r值	0.176	-0.101	0.004	-0.268	-0.128	-0.160	-0.270	-0.225
P值	0.008	0.128	0.948	< 0.001	0.055	0.016	< 0.001	< 0.001

注: AD7c-NTP 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

混悬物质的种类和数量有关,而亚硝酸盐、粒细胞酯酶、隐血和尿蛋白直接影响尿液浊度。尿液受具有硝酸盐还原活性的细菌感染,如大肠埃希菌等,会导致蛋白质代谢产生的硝酸盐被还原为亚硝酸盐,从而被检测到^[24]。而尿液粒细胞酯酶阳性也与细菌感染相关,因此亚硝酸盐和粒细胞酯酶阳性常伴随出现。AD7c-NTP水平在尿液混浊、亚硝酸盐阳性及粒细胞酯酶阳性组高于阴性组,提示细菌感染可能与AD7c-NTP检测结果增高具有一定的相关性。这与课题组前期研究发现在不添加任何防腐剂情况下,尿液标本4℃保存超过5 d可能致细菌滋生

进而导致AD7c-NTP检出增高^[15]相一致。

正常尿液中存在浓度较低的蛋白质和肽段,并非只有罹患肾病时才有蛋白质漏出到尿液中。Sun等^[25]就在尿液中发现了清蛋白以及多种大分子量蛋白质呈高丰度分布;蛋白质组学进一步研究发现,尿液中不仅含有丰富的小分子量蛋白和肽段,还含有许多相对分子量100 kD以上的蛋白质,涵盖的相对分子量范围很广^[26]。本研究中,尿蛋白一方面可能来源于尿液中固有蛋白,另一方面由血红蛋白或肌红蛋白导致的尿液隐血阳性也参与尿蛋白阳性组成。同时,也不排除AD7c-NTP水平升高在一定程

度上导致的尿蛋白阳性。本研究结果提示当隐血弱阳性或阳性以及尿蛋白阳性时, AD7c-NTP检出水平可能随之升高。因此, 提示患者出现一过性蛋白尿、功能性蛋白尿以及直立性蛋白尿等情况时, 可能会对尿液 AD7c-NTP检测结果产生影响。

综上所述, 尿液干化学指标中与浊度相关的亚硝酸盐、粒细胞酯酶、隐血和蛋白可能影响AD7c-NTP的检出水平。对AD7c-NTP检验结果的解释, 需要考虑尿干化学指标的影响。但本研究存在一定的不足之处: 本研究为单中心、横断面的数据分析, 对结果的解释缺乏深入的机制探索; 研究对象为认知功能正常人群, 本研究结果可用于潜在AD早期筛查的排除诊断, 如用于AD辅助诊断还需进一步在AD患者加以验证; 在体液生物标志物发展过程中, 检测方法对应检测标本的局限性探索是必不可少的验证环节, 例如, 对于血液标志物检测, 胆红素、血红蛋白超过一定范围时, 常对检测结果造成干扰。然而, 尿液生物标志物的发展较血液滞后, 尚存在很多有待验证的混杂因素, 尤其对于AD这种发病机制复杂、病程漫长的疾病, 期待尿液生物标志物研究不断给AD领域带来新的突破。

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 样本采集和分装保存为陈国栋, 数据收集和整理为赵丽, 尿AD7c-NTP检测为何静, 论文构思、数据分析、论文撰写为金贺, 论文构思和修订为王蓉

参 考 文 献

- [1] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406. DOI: 10.1002/alz.12328.
- [2] Jia L, Du Y, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671. DOI: 10.1016/s2468-2667(20)30185-7.
- [3] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70. DOI: 10.1111/ene.13439.
- [4] Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology[J]. *Neuropathology*, 2020, 40(1): 22-29. DOI: 10.1111/neup.12626.
- [5] Seol W, Kim H, Son I. Urinary biomarkers for neurodegenerative diseases[J]. *Exp Neurobiol*, 2020, 29(5): 325-333. DOI: 10.5607/en20042.
- [6] Monte SM, Ghanbari K, Frey WH, et al. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(12): 3093-3104. DOI: 10.1172/JCI119864.
- [7] Ghanbari K, Ghanbari HA. A sandwich enzyme immunoassay for measuring AD7C-NTP as an Alzheimer's disease marker: AD7C test[J]. *J Clin Lab Anal*, 1998, 12(4): 223-226. DOI: 10.1002/(sici)1098-2825(1998)12:4 < 223: : aid-jcla6 > 3.0.co; 2-8.
- [8] de la Monte SM, Wands JR. The AD7C-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease[J]. *Front Biosci*, 2002, 7: d989-d996. DOI: 10.2741/monte.
- [9] Munzar M, Levy S, Rush R, et al. Clinical study of a urinary competitive ELISA for neural thread protein in Alzheimer disease[J]. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2002, 2002(1): 2-8. DOI: 10.1162/15268740252769709.
- [10] Goodman I, Golden G, Flitman S, et al. A multi-center blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2007, 8(1): 21-30. DOI: 10.1016/j.jamda.2006.07.002.
- [11] Xu MR, Dai RF, Wei QQ, et al. Urinary AD7c-NTP evaluates cognition impairment and differentially diagnoses AD and MCI[J]. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*, 2022, 37: 15333175221115247. DOI: 10.1177/15333175221115247.
- [12] Zhang N, Zhang L, Li Y, et al. Urine AD7c-NTP predicts amyloid deposition and symptom of agitation in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 87-95. DOI: 10.3233/JAD-170383.
- [13] Ma L, Chen J, Wang R, et al. The level of Alzheimer-associated neuronal thread protein in urine may be an important biomarker of mild cognitive impairment[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(4): 649-652. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.10.011.
- [14] Jin H, Guan S, Wang R, et al. The distribution of urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and its association with common chronic diseases in the general population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 433-442. DOI: 10.3233/JAD-180441.
- [15] Jin H, Wang R, Liu Z, et al. Some methodological characteristics of Alzheimer-associated urine neuronal thread protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(1): 255-262. DOI: 10.3233/JAD-171109.
- [16] Jin H, Yang Q, Chen G, et al. Effects of hepatorenal function on urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein: a laboratory-based cross-sectional study among the older Chinese population[J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 100(3): 911-921. DOI: 10.3233/JAD-240148.
- [17] Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): CD011145. DOI: 10.1002/14651858.
- [18] 金贺, 陈国栋, 赵丽, 等. 尿沉渣指标对阿尔茨海默病相关神经丝蛋白检测水平的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(11): 772-776. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.003.
Jin H, Chen GD, Zhao L, et al. The effects of urine sediment test indicators on the detection level of Alzheimer-associated neuronal thread protein[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(11): 772-776.
- [19] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 170-174.
- [20] 高友鹤. 尿液生物标志物[J]. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 2022, 58(6): 861-865. DOI: 10.12202/j.0476-0301.2022090.
Gao YH. Urine biomarkers[J]. *Journal of Beijing Normal University(Natural Science)*, 2022, 58(6): 861-865.

· 神经退行性疾病的基础与临床研究专题 ·

甘油三酯-葡萄糖指数与帕金森病患者认知障碍相关性研究

王欣蕾 许保磊 梅珊珊 孙虹 徐希彤 毛薇 许二赫

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科 国家老年疾病临床医学研究中心(王欣蕾、许保磊、梅珊珊、孙虹、徐希彤、毛薇、许二赫); 071000 保定市第一中心医院神经内一科(王欣蕾)

通信作者:许保磊, Email: baolei_x@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.07.004

【摘要】目的 探讨甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数与帕金森病(PD)患者认知障碍的相关性。**方法** 选择2019年8月—2022年12月于首都医科大学宣武医院神经内科帕金森组住院治疗的268例PD患者临床资料进行回顾性分析。应用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对受试者认知功能进行评估, MoCA < 26分(文盲加1分)为认知障碍组(169例), MoCA ≥ 26分为非认知障碍组(99例)。收集受试者一般资料及甘油三酯(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)等化验指标,计算TyG指数。PD患者的运动症状应用运动障碍协会统一帕金森病评定量表第三部分(UPDRS-III)进行评价,其严重程度采用修订版Hoehn-Yahr分期进行评价;生活质量采用39项帕金森患者生活质量问卷(PDQ-39)评价。采用多因素Logistic回归分析影响PD认知障碍的相关危险因素,构建认知功能障碍Logistic回归预测模型,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算最佳模型最佳截断值及相应的敏感度和特异度。**结果** 单因素分析结果显示,两组年龄、学历、UPDRS-III评分、PDQ-39评分、HbA1c、TyG指数、尿频占比、糖尿病占比比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄($OR=1.06$, $95\%CI=1.02 \sim 1.09$)、TyG指数($OR=5.67$, $95\%CI=2.80 \sim 11.46$)、糖尿病($OR=2.99$, $95\%CI=1.07 \sim 8.36$)是PD患者存在认知障碍的独立影响因素。ROC曲线结果显示,由年龄、TyG指数、糖尿病3个指标构建模型预测值最佳截断值为0.635,对应的敏感度为0.692,特异度为0.768,ROC曲线下面积为0.777。**结论** 年龄、TyG指数、糖尿病是PD认知障碍的独立影响因素,由年龄、TyG指数和糖尿病构成的预测模型对PD患者认知功能障碍具有较好的预测价值。

【关键词】 帕金森病; 认知功能障碍; 甘油三酯-葡萄糖指数; 糖尿病; 影响因素

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2501200)

- [21] 沈梓芸,高友鹤. 尿液蛋白质组作为下一代生物标志物的潜力[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(12): 1571-1585. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.10.1242.
Shen ZY, Gao YH. Urine is the next-generation biomarker source[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2022, 38(12): 1571-1585.
- [22] Ma L, Chen J, Wang R, et al. Alzheimer-associated urine neuronal thread protein level increases with age in a healthy Chinese population[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(12): 2118-2121. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.04.028.
- [23] Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, et al. Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression[J]. Neurol Ther, 2022, 11(2): 553-569. DOI: 10.1007/s40120-022-00338-8.
- [24] Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(1): 40-51. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.231.
- [25] Sun W, Li F, Wu S, et al. Human urine proteome analysis by three separation approaches[J]. Proteomics, 2005, 5(18): 4994-5001. DOI: 10.1002/prot.200401334.
- [26] Adachi J, Kumar C, Zhang Y, et al. The human urinary proteome contains more than 1500 proteins, including a large proportion of membrane proteins[J]. Genome Biol, 2006, 7(9): R80. DOI: 10.1186/gb-2006-7-9-R80.

(收稿日期: 2024-07-29)

(本文编辑: 王影)