

# 从无症状到有症状,AD 患者的生理病理有哪些变化

迄今为止世界上规模最大、随访时间最长的反映 AD 诊断前生物标志物变化的研究

**本报讯** 2月22日,宣武医院教授贾建平团队在《新英格兰医学杂志》(NEJM)发表了一项在中国人群中长达20年的研究,首次揭示了阿尔茨海默病(AD)无症状期到有症状期脑脊液和影像学生物标志物的动态变化规律,详尽地阐明了AD发病出现生理病理变化最早的关键节点,为靶向A $\beta$ 等相关病理蛋白的抗AD新药提供了时间窗指导,也为AD超早期诊断和精准干预提供了强有力的证据。

据悉,这是迄今为止世界上规模最大、随访时间最长的反映AD诊断前生物标志物变化的纵向队列研究,也是中国AD领域首次在NEJM发表研究型论著,彰显了中国在世界AD研究领域的领先地位。

AD通常分为家族性阿尔茨海默病(FAD)和散发性阿尔茨海默病(SAD)。FAD占AD总人数的5%,通常发病年龄较早。SAD约占95%,发

病年龄较晚,通常在65岁以后。

“AD是一个连续的过程,在诊断为AD前有一段漫长的无症状期,是阻止AD发生或逆转病程的黄金窗口期,这一阶段的识别依赖于生物标志物。”贾建平表示,目前,大部分关于AD生物标志物的研究是在FAD中进行。但有研究表明SAD中的A $\beta$ 与FAD有所不同,提示SAD的生物标志物可能有不同的轨迹。因此FAD研究得到的标志物预测模型可能并不适用于更大规模的SAD人群,会对早期诊断、精准防控、药物开发造成一定的影响。

同时,与有明确遗传证据的FAD相比,SAD的发病时间和发病人群更加难以预测,其生物标志物变化研究需要更大规模队列和更长随访时间。这使实现SAD的精准防控更具挑战性。

为此,研究团队选取认知正常的

参与者进行了一项长达20年的SAD生物标志物多中心、巢式病例对照研究。从基线(2000年)开始,3万余名参与者每隔2~3年进行一次脑脊液检查、认知评估和脑影像检查,直至被诊断为AD、死亡、失访、退出或直至研究终点。最终在纳入的648名发展为AD的参与者与匹配的648名持续认知正常的参与者之间,比较了AD相关的脑脊液生物标志物变化的时间轨迹。

研究结果显示,AD组与认知正常组的生物标志物出现差异的先后顺序和时间点分别为A $\beta$ (诊断前18年)、A $\beta$  42/40(诊断前14年)、p-tau 181(诊断前11年)、t-tau(诊断前10年)、NfL(诊断前9年)、海马萎缩(诊断前8年)、认知减退(诊断前6年)。

该研究还发现随着认知功能衰退,AD患者脑脊液中A $\beta$  42和

A $\beta$  42/40的变化率最初明显加快,大约在简易精神状态量表(MMSE)分数为25和逻辑记忆分数为11时达到峰值。随后,尽管认知得分进一步下降,但变化的速度逐渐放缓,揭示了认知水平和外周标志物之间的变化规律。

研究人员表示,这是我国首次针对中老年人开展的大样本、长周期、重复脑脊液测量和脑影像学检查的纵向队列研究,并在随访过程中对参与者的认知状况进行了综合评估。这项研究涵盖了AD发展的整个过程,并提供了来自真实世界观察的结果,阐明了生物标志物的时间演变规律,改变了将FAD外周标志物出现时间沿用于SAD诊断的现状,为抗AD新药临床试验设计带来了新的理念。

(张思玮 阚宇轩)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310168>

## 三峡大学第一临床医学院等

### 老药为渐冻症治疗提供新策略

**本报讯** 三峡大学第一临床医学院教授查运红团队与合作者研究表明,外周血清蛋白激酶1(RIPK1)和白细胞介素-8(IL-8)水平,可作为肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者中枢神经系统中RIPK1激活的临床生物标志物,并认为基于“药物重定位”开发的老药扑米酮有望治疗ALS。相关研究近日发表于《信号转导与靶向治疗》。

ALS俗称“渐冻症”,是一种进行性加重的神经系统疾病,为世界五大绝症之一。作为一种渐进且致命的疾病,ALS因运动神经元退化所致,病情发展迅速,确诊后患者的平均生存期只有3到5年。该病早期表现为肌肉无力,容易跌倒。随着病情的发展,患者四肢肌肉逐渐萎缩,直至完全丧失运动能力。晚期患者全身瘫痪、吞咽困难、营养失调,无法自主呼吸,生活极其痛苦。由于没有有效的治疗手段,探索ALS的发病机理、寻找治疗ALS的方法尤为重要。

该研究表明,ALS患者血清中的RIPK1水平异常升高与IL-8水平有显著相关性。舌咽部起病或者舌咽部症状更严重的患者血清中RIPK1水平更高。由于老药扑米酮可以抑制RIPK1的活性,研究者开展了一项基于“药物重定位”的研究,探索RIPK1抑制剂扑米酮对ALS小鼠和ALS患者体内生物标志物的影响。研究结果显示,扑米酮延迟小鼠的发病时间并改善其运动功能。服用扑米酮24周后,ALS患者血清中异常升高的RIPK1和IL-8水平显著降低。

研究人员表示,该研究发现了一种有望治疗ALS的新方法,在探索RIPK1抑制剂治疗ALS方面迈出了第一步。据悉,团队将开展随机双盲安慰剂对照的临床试验,进一步验证老药扑米酮用于治疗ALS的临床疗效。

(张思玮 阚宇轩)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01713-z>

## 复旦大学

### 新血液标志物可提前15年预测痴呆

**本报讯** 复旦大学类脑智能科学与技术研究院教授冯建峰、研究员程炜团队联合复旦大学附属华山医院教授郁金泰团队,采用大规模蛋白质组学数据和人工智能算法,发现了预测未来痴呆风险的重要血浆生物标志物,可提前15年预测痴呆发病风险,对痴呆高危人群的筛查和早期干预意义重大。相关研究成果近日发表于《自然-衰老》。

研究团队基于大样本队列数据,对52645名非痴呆社区人群进行了平均超14年的追踪随访,其间1417位参与者被诊断为新发全因痴呆(ACD)、691名患者被诊断为新发阿尔茨海默病(AD)、285名患者被诊断为新发血管性痴呆(VaD)。

通过对1463种血浆蛋白质数据进行分析,研究人员发现了对痴呆预测极具价值的血浆生物标志物。Cox模型和机器学习算法分析均表明,

GFAP、NEFL和GDF15这3个蛋白与新发ACD、AD和VaD的风险关联最显著,此外LTBP2与痴呆发病关联密切。

研究人员进一步运用Kaplan-Meier曲线分析不同血浆蛋白水平与疾病临床进展风险的关联,发现基线GFAP、NEFL或GDF15水平较高的受试者未来患痴呆的风险大大增加。

最后,研究团队刻画了痴呆诊断前15年血浆蛋白的动态演变轨迹,并比较了痴呆患者与对照组同期的蛋白平均浓度。结果显示,血浆GFAP、NEFL和GDF15水平早在ACD、AD和VaD诊断前10余年就明显偏离了正常值;与未患痴呆的人相比,ACD患者的GFAP和NEFL水平随着时间推移上升得更快。

(江庆龄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s43587-023-00565-0>