
我国科学家发现阿尔茨海默病早期诊断的新生物标志物

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28202.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

我国科学家发现阿尔茨海默病早期诊断的新生物标志物

。“该发现不仅突破了传统阿尔茨海默病诊断标志物的局限性，还显著提高了诊断的准确度。此外，这些新发现的生物标志物不仅限于脑脊液研究，还可能在血液检测中展现出同样的诊断潜力。”

复旦大学附属华山医院神经内科郁金泰教授团队联合复旦大学类脑智能科学与技术研究院的冯建峰/程炜团队发现了对阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）诊断和预测具有重要价值的新型生物标志物——YWHAG，它在识别生物学定义的AD和临床诊断的AD痴呆时的准确度分别高达96.9%和85.7%。当地时间2024年7月10日，该研究在线发表于《自然-人类行为》（Nature Human Behaviour）上。

阿尔茨海默病是一种起病隐匿、呈进行性发展的神经退行性疾病，临床特征主要为认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退。据美国阿尔茨海默病协会（Alzheimer's Association）数据，全球约有5500万人患有阿尔茨海默病和其他痴呆症。因发病机制未明，阿尔茨海默病被认为是“研发黑洞”。

当地时间2023年7月6日，美国食品药品监督管理局（FDA）完全批准日本卫材药业（Eisai）和美国渤健公司（Biogen）联合开发的阿尔茨海默病新药Leqembi上市，它也成为20年来首款获FDA批准上市的阿尔茨海默病新药。当地时间2024年7月2日，美国药企礼来（LLY.US）的阿尔茨海默病新药Kisunla获FDA批准上市。两款新药均用于早期阿尔茨海默病患者，这也让早期诊断成为关键。

由于两种靶向药物的获批，以及阿尔茨海默病生物标记物研究的进展，美国阿尔茨海默病协会和美国国家衰老研究所在当地时间2024年6月27日更新了《阿尔茨海默病诊断和分期的修订标准（2024年）》（以下简称“新标准”），它将阿尔茨海默病定义为一种生物衰老过程，在无症状时，人们就已经出现阿尔茨海默病神经病理变化，这些变化可以通过生物标记物检测出来。因此，新标准认为不能仅凭临床表现诊断阿尔茨海默病，要通过生物标记物来确诊。

郁金泰告诉澎湃科技，通过临床表现诊断阿尔茨海默病即基于患者的认知功能下降和行为改变，结合临床评估、神经心理测试和影像学检查等来定义该疾病。这种诊断通常在病情进展到中晚期时进行，主要依赖于症状和体征。而通过生物标记物来诊断阿尔茨海默病是指基于脑组织的病理

特征来诊断该疾病，即 β -淀粉样蛋白病理和tau病理的存在，这些病理变化可以通过活检、PET（正电子发射断层扫描）成像或脑脊液（CSF）生物标志物检测来评估，是目前公认的诊断标准。这种定义更加依赖于明确的生物学特征，使得诊断更加客观和精准。

新标准将 β -淀粉样蛋白病理和tau病理归类为阿尔茨海默病神经病理变化的核心生物标记物，除此之外，阿尔茨海默病的生物标记物还包括疾病发展过程中的非核心生物标记物，如炎症标记物、免疫激活生物标记物等；与非阿尔茨海默病共有的常见病理标记物，如脑血管疾病、神经元 α -突触核蛋白疾病生物标记物等。

郁金泰团队发现了一种新的生物标记物。其研究共纳入707名参与者，包括认知正常、轻度认知障碍和阿尔茨海默病的人。通过对SomaScan平台（美国Somalogic公司研发的蛋白质生物标志物检测平台，通过高通量分析生物样品中蛋白质浓度变化来监测健康和疾病）检测的脑脊液蛋白质组学数据进行深入分析挖掘，研究团队在6361个蛋白质中筛选出对阿尔茨海默病生物学诊断最重要的四个生物标志物：YWHAG、SMOC1、TMOD2和PIGR蛋白，以及对阿尔茨海默病临床诊断最重要的五个生物标志物：ACHE、YWHAG、PCSK1、MMP10和IRF1蛋白。

YWHAG在识别生物学定义的阿尔茨海默病和临床诊断的阿尔茨海默病痴呆时表现最佳，准确度分别达96.9%和85.7%。使用前述四个和五个蛋白分别组成的组合可将诊断准确性提高到98.7%和97.5%。YWHAG、SMOC1、TMOD2和两种蛋白组合的卓越性能不仅在独立的外部队列中得到了验证，而且在区分尸检病理证实的阿尔茨海默病与非阿尔茨海默病时也得到了验证，甚至优于经典的阿尔茨海默病脑脊液核心标志物（ $A\beta$ 42、p-tau181、t-tau）以及这三种经典标志物的组合。除了卓越的诊断效能，它们在预测阿尔茨海默病临床进展方面也表现良好，与阿尔茨海默病核心病理和认知能力下降密切相关。

郁金泰向澎湃科技解释，YWHAG是一种14-3-3蛋白家族成员，也称为14-3-3 gamma。YWHAG蛋白可参与调节细胞周期、信号传导和代谢等多种细胞过程。YWHAG在阿尔茨海默病患者的脑脊液中表现出显著的表达变化，其异常表达与神经退行性变和病理变化相关，通过检测YWHAG的变化，可以反映出阿尔茨海默病病理过程中的神经元损伤和细胞信号通路改变，有助于早期检测和诊断阿尔茨海默病。

据郁金泰介绍，检测YWHAG蛋白的方法包括：酶联免疫吸附测定（ELISA），即使用特异性抗体检测YWHAG蛋白，定量分析其在血浆或血清中的水平；质谱分析（LC-MS），即通过液相色谱-质谱联用技术对YWHAG蛋白进行精确检测；免疫印迹（Western blot），即使用抗体对YWHAG进行特异性检测，评估其表达水平；以及SOMAScan，这是一种蛋白质组学技术，利用适体（DNA或RNA寡聚体）进行蛋白质检测，能够高通量、高灵敏度地检测包括YWHAG在内的多种蛋白质。

郁金泰团队认为，此次研究成果不仅为阿尔茨海默病的早期诊断和疾病预测提供了全新的生物标志物，更在临床应用和未来研究方面展现了广阔的前景。该发现不仅突破了传统阿尔茨海默病诊断标志物的局限性，还显著提高了诊断的准确度。此外，这些新发现的生物标志物不仅限于脑脊液研究，还可能在血液检测中展现出同样的诊断潜力。据悉，相关的血液YWHAG研究已经在进行中，相关成果已申请专利。研究团队表示，这预示着更加便捷、非侵入性的阿尔茨海默病诊断方法或许将在不久的将来成为现实。

新标准特别提到，近年来阿尔茨海默病诊断领域最重要的进展是血液标志物（BBM）的发展，其中一些（不是全部）检测方法表现出准确的诊断性能，这使得阿尔茨海默病的生物学诊断更易获

取，并有望彻底改变临床护理和研究。该领域目前正处于过渡阶段，在此期间，血液标志物正在与传统的脑脊液和PET生物标志物相结合进行诊断。

参考资料：

1.<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.13859>

2.<https://www.nature.com/articles/s41562-024-01924-6>

（原标题：阿尔茨海默病早期诊断新进展：中国科学家发现新生物标志物）

作者：曹年润 来源：澎湃新闻

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发