

· 综述 ·

尿液AD7c-NTP与阿尔茨海默病*

梁春华¹ 肖小华^{1,*} 胡火有²

1.深圳大学第一附属医院(深圳市第二人民医院)老年医学科(广东 深圳 518035)

2.深圳大学第一附属医院(深圳市第二人民医院)神经内科(广东 深圳 518035)

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性认知功能障碍为特征的中枢神经系统退行性疾病,是导致老年人死亡的第五大病因,目前尚无特殊有效的治疗。AD7c-NTP是一种与AD神经元变性密切相关的跨膜磷蛋白,它能促进神经炎症的萌发与细胞凋亡,在早期AD患者的脑组织、脑脊液和尿液中选择性升高,而在多发性硬化、抑郁症及其他慢性疾病的尿液中未发现类似特异性升高。尿液AD7c-NTP诊断AD的灵敏度及特异度与脑脊液相似,并且其含量与痴呆严重程度呈正相关。此外,因尿液检测具有易操作、无创、经济、安全等优点,方便在临床中推广应用,在未来尿液AD7c-NTP有可能成为筛查及诊断AD的一种特异性生物标志物。

【关键词】 阿尔茨海默病; 尿液AD7c-NTP; 诊断; 生物标志物

【中图分类号】 R446.12

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市科技创新委员会基础研究学科布局项目(JCYJ20180507184647636)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2021.04.045

Urine AD7C-NTP and Alzheimer's Disease*

LIANG Chun-hua¹, XIAO Xiao-hua^{1,*}, HU Huo-you².

1.Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University (Shenzhen Second People's Hospital), Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

2.Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Shenzhen University (Shenzhen Second People's Hospital), Shenzhen 518035, Guangdong Province, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a central nervous system degenerative disease characterized by progressive cognitive impairment, which leads to the fifth major cause of death among the elderly, and there is no special effective treatment yet. AD7C-NTP is a transmembrane phosphoprotein closely related to the degeneration of AD neurons, which can promote the germination of neuroinflammation and apoptosis. It is selectively elevated in the brain tissue, cerebrospinal fluid and urine of patients with AD in the early stage. However, similar specific increase has not been found in multiple sclerosis, depression, and other chronic diseases. The sensitivity and specificity of AD7C-NTP in urine for the diagnosis of AD were similar to those in cerebrospinal fluid, and the content of AD7C-NTP in urine was positively correlated with the severity of dementia. In addition, urine detection is easy to operate, non-invasive, economic, safe, and other advantages, convenient for clinical application, urine AD7C-NTP may become a specific biomarker for screening and diagnosis of AD in the future.

Keywords: Alzheimer's Disease; Urine Alzheimer-associated Neuronal Thread Protein; Diagnosis; Biomarker

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种逐渐进展的退行性脑病,是痴呆症的最常见病因,占有痴呆病例的60%~80%^[1-2], AD患者早期主要表现为近事记忆的下降,随后出现其他认知功能减退(如视空间、执行功能、计算力、语言等),最后逐步丧失生活自理能力。AD的病理改变主要有A β 淀粉样蛋白聚集形成的细胞外淀粉样斑块(即老年斑)、异常磷酸化tau蛋白形成的细胞内神经元纤维缠结及神经炎症等。目前尚未发现针对AD有效的治疗手段,且AD患者一旦出现相应的临床表现,平均存活时间仅约10~12年^[3]。因此,AD患者的早发现、早诊断、早干预具有重大意义。2011年,美国国立老化研究所和阿尔茨海默协会首次将生物标志物的概念纳入到AD诊断标准中^[4],生物标志物证据可增强AD诊断的病理生理特异性。脑脊液中A β 淀粉样蛋白、tau蛋白、磷酸化tau蛋白等已被认为有助于AD的早期诊断。但考虑到脑脊液采集的有创性、不易被大众接受等缺点,难以在临床中推广应用。

近些年国内外研究发现,阿尔茨海默病相关的神经丝蛋

白(alzheimer-associated neuronal thread protein, AD7c-NTP)在AD患者的脑组织、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)及尿液中选择性升高,且其诊断AD的灵敏度及特异度均较高,其中尿液AD7c-NTP与脑脊液具有相似的诊断价值。与CSF相比,尿液具有非侵入性、取材方便、经济安全等优点,适合用于早期AD的人群筛查。本文将对近些年有关尿液AD7c-NTP与AD之间的研究进行综述。

1 AD7c-NTP概况、分布

AD7c-NTP是一种神经跨膜磷蛋白,属于神经丝蛋白家族的成员之一。1992年,麻省总医院的de la Monte等^[5]在AD患者大脑中发现大量与神经元纤维缠结有关的神经丝蛋白(neuronal thread protein, NTP),NTP能诱导神经元细胞凋亡和线粒体功能障碍,并提出NTP的过表达可能是大脑神经元变性的标志。在AD患者脑组织的神经元周围核、神经纤维和轴突中均检测到NTP的高水平免疫反应^[6]。此外,研究者们还发现^[7-8],NTP的表达受胰岛素和胰岛素样生长因子

【第一作者】 梁春华,女,住院医师,主要研究方向:神经病学。E-mail: lch2474097289@163.com

【通讯作者】 肖小华,男,主任医师,主要研究方向:神经退行性疾病。E-mail: tu_xi8888@163.com

1(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)的调节,胰岛素能够上调NTP的表达,当胰岛素刺激60分钟后即可达磷酸化NTP的峰值水平。随后,在1997年,de la Monte团队成功在脑组织中分离出一种包含1442个核苷酸的cDNA,命名为AD7c-NTP,其分子量约为41kD,主要表达于神经元胞体和轴突中,可特异性反映脑神经元的损伤,异常表达的AD7c-NTP可促进神经炎的发生与脑细胞的凋亡;利用AD7c-NTP cDNA探针检测到相关的mRNA转录物在人大脑的额叶和颞叶中特异性表达,但在胰腺、肾、肝、脾、胃肠道(各个区域)、卵巢、输卵管、子宫、甲状腺、肺、骨骼肌、睾丸和胸腺等区域并未发现表达^[9]。AD7c-NTP基因在AD疾病早期即出现过表达,在大脑中,AD7c-NTP免疫反应的升高与tau-1、磷酸化神经丝和神经节苷脂A2B5的周围核累积共定位,而与A β 淀粉样蛋白沉积无明显关系^[10]。AD7c-NTP可能通过胰岛素或IGF1刺激调节,脑神经元具有丰富的胰岛素/IGF-1受体,胰岛素/IGF-1信号传导受损可能会导致神经元内的AD7c-NTP过表达,从而加速神经元的变性坏死^[10-11]。多项研究证实,AD的早期可以在皮质神经元、脑组织提取物、脑脊液和尿液中检测到AD7c-NTP^[9-10,12]。

2 脑脊液及尿液AD 7 c-NTP水平与AD诊断的关系

1997年, Monte等^[9]首次利用酶联夹心免疫测定法

(enzyme-linked sandwich immunoassay, ELSIA)检测到AD患者脑脊液中的AD7c-NTP明显增高,89%的早期临床AD患者CSF中AD7c-NTP高于2.0ng/mL,确诊晚期AD患者CSF中AD7c-NTP的平均水平高于可能或很可能的AD患者的两倍,表明CSF中的AD7c-NTP水平可能随着AD神经变性的进展而增高。在AD患者中,当tau蛋白过度磷酸化时,若神经元出现变性坏死,会释放AD7c-NTP至脑脊液中,此时脑脊液中的AD7c-NTP水平会显著升高。Kahle等^[13]研究发现,与健康对照组[(2.09 $\pm$ 1.84)ng/mL]相比,AD组CSF中AD7c-NTP水平[(3.09 $\pm$ 1.49)ng/mL]显著升高,其诊断AD的敏感度为70%,特异度为87%,且提出CSF中的AD7c-NTP水平与AD病情严重程度呈正相关。

1998年, Ghanbari等^[12]发现AD组患者尿液中AD7c-NTP水平显著高于非AD组,且其分子量与脑组织及CSF中的AD7c-NTP相同,若取1.5ng/mL为界值,尿液诊断AD的灵敏度及特异度与CSF相当,均可达80%以上。Chen等^[14]的研究同样证实,在AD诊断方面,尿液中AD7c-NTP与CSF中AD7c-NTP具有相似的灵敏度和特异度,此外,他们还发现轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者血清中AD7c-NTP水平[(499 $\pm$ 139)ng/L]明显高于健康对照组[(271 $\pm$ 105)ng/L],但其诊断的灵敏度及特异度不如尿液和脑脊液。现阶段,关于血清AD7c-NTP的研究较少,其诊断价

表1 1998-2021年阿尔茨海默病患者尿AD7c-NTP诊断试验研究汇总

参考文献(发表年份)	国家及地区	实验组及均值
Ghanbari等 ^[12] (1998)	美国-马里兰州	AD66例2.5ng/mL
Munzar等 ^[15] (2002)	加拿大-蒙特利尔	AD82例(30.1 $\pm$ 10.8)RU/mL
Goodman等 ^[16] (2007)	美国-奥兰多	很可能AD35例均值33.35 μ g/mL;可能AD53例均值22.15 μ g/mL
Youn等 ^[27] (2011)	韩国-首尔	AD49例(26.8 $\pm$ 9.4)mg/mL
朱瑞等 ^[17] (2012)	中国-北京	轻度AD131例(1.94 $\pm$ 0.74) μ g/L;中重度AD126例3.92 $\pm$ 0.86 μ g/L
李亚健等 ^[18] (2014)	中国-上海	AD67例(2.34 $\pm$ 1.59) μ g/L
陈静华等 ^[19] (2016)	中国-南昌	AD200例(1.69 $\pm$ 0.89)ng/mL
Ma等 ^[20] (2016)	中国-北京	AD121例(2.25 $\pm$ 0.83)ng/mL
黎敏等 ^[21] (2020)	中国-浙江	AD76例(1.96 $\pm$ 0.38)ng/mL
张李娜等 ^[24] (2021)	中国-西安	AD54例(2.21 $\pm$ 1.07)ng/mL

续表1

对照组及均值	界值(ng/mL)	敏感度(%)	特异度(%)
非AD134例0.8ng/mL	1.5ng/mL	80~85	91
非AD痴呆13例(13.4 $\pm$ 3.4)RU/mL; 非痴呆27例(14.8 $\pm$ 5.2)RU/mL	18RU/mL	89	90
MCI37例均值24.85 μ g/m; 明确非AD43例均值18.30 μ g/m	22 μ g/mL	80	91
PD20例(21.0 $\pm$ 8.5)mg/mL; 健康对照组22例(18.1 $\pm$ 6.7)mg/mL	21.6mg/mL	81.6	84.4
健康对照组193例(0.65 $\pm$ 0.80) μ g/L	1.50 μ g/L	90.6	91.8
健康对照组85例(1.04 $\pm$ 0.39) μ g/L	1.492 μ g/L	82.1	95.3
健康对照组200例(0.64 $\pm$ 0.51)ng/mL	0.725ng/mL	81.5	83.5
健康对照组118例(0.82 $\pm$ 0.21)ng/mL	1.50ng/mL	89.3	84.7
健康对照组35例(1.62 $\pm$ 0.31)ng/mL	1.655ng/mL	85.5	71.1
aMCI68例(1.68 $\pm$ 0.81)ng/mL; 健康对照组46例(0.83 $\pm$ 0.42)ng/mL	1.50ng/mL	83.3	89.1

注: AD: 阿尔茨海默病; MCI:轻度认知功能障碍; PD: 帕金森病; VD: 血管性痴呆; aMCI: 遗忘型轻度认知功能障碍。

值尚不明确,需进一步研究。Munzar等^[15]和Goodman等^[16]研究发现,尿液AD7c-NTP诊断AD的特异性高达90%以上,提示尿AD7c-NTP可能是AD患者特有的一种生物标记物。朱瑞等^[17]利用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测尿液中AD7c-NTP水平,若以1.5μg/L为临界值,尿AD7c-NTP诊断AD的灵敏度为90.6%,特异性91.8%,这与李亚健等^[18]的研究结果相似。随后几项研究均指出,AD患者尿AD7c-NTP水平明显高于认知功能正常组^[19-21]。Aβ是β淀粉样蛋白前体蛋白的水解产物^[22],主要包括Aβ40和Aβ42两种不同的形式,Aβ40广泛分布于正常老年人和AD患者脑组织中,而Aβ42则相互聚集形成大量的老年斑(senile plaque, SP)沉积于AD脑组织中,从而启动大脑神经元变性等病理改变。Zhang等^[23]研究发现,尿AD7c-NTP在Aβ阳性者中的水平[(2.27±2.22)ng/mL]明显高于Aβ阴性者[(0.55±0.60)ng/mL],若取1.46ng/mL作为界值,尿AD7c-NTP反映AD及MCI患者脑组织中Aβ淀粉样蛋白沉积的灵敏度为68.8%,特异度为92.9%,这提示尿液AD7c-NTP水平与Aβ淀粉样蛋白沉积有一定的相关性。张李娜等^[24]以1.5ng/mL为临界值,尿AD7c-NTP在AD患者诊断中的灵敏度和特异度分别为83.3%、89.1%,在遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者中分别为69.1%、89.1%,且两组尿AD7c-NTP水平[AD组(2.21±1.07)ng/mL; aMCI组(1.68±0.81)ng/mL]均显著高于健康对照组[(0.83±0.42)ng/mL],差异有统计学意义,提示尿AD7c-NTP水平的检测不仅有助于AD的诊断,而且对aMCI患者也具有较高的诊断价值。以上研究详细信息见表1。

尿液具有易收集、无创、经济安全等优点,在未来尿AD7c-NTP有望成为筛查AD的一种标志物。该指标的局限性在于对尿液标本要求较高,一般留取晨尿中段尿为标本。但有研究认为,随机尿可以代替晨尿进行AD7c-NTP的检测,若无法及时处理尿液标本,可加用硼酸防腐剂储存在4℃环境下,但不建议将尿标本进行冷冻处理^[25]。尿PH、蛋白、红细胞、白细胞、比重及结晶等的异常,均不能作为合格的标本,尿AD7c-NTP结果易受各种生理和病理因素,以及其他混淆因素影响^[12,26-27]。多项研究表明,女性的尿液AD7c-NTP含量高于男性,且尿液AD7c-NTP水平随年龄增长而增加^[28-30]。可能的原因是AD属于一种老年性疾病,随着年龄增长,其发病率呈指数增加,相比于男性,女性接受教育的机会较少,患抑郁症的风险大,抑郁症晚期常合并有认知障碍,性激素可能对认知功能有一定影响^[30-31]。Li等^[30]研究发现,尿AD7c-NTP在低教育水平和未婚人群中含量升高,且与血液HBA1c、胰岛素和甘油三酯水平呈正相关性,但其不受血液中超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hsCRP)及肾功能等影响,提示尿AD7c-NTP可能是预测AD风险的潜在指标。

3 尿AD7c-NTP与AD疾病严重程度的关系

主观认知功能下降(subjective cognitive decline, SCD)是AD的高危阶段,有研究表明,约26.6%的SCD患者在4年

内发展为MCI,14.1%的SCD发展为AD^[32],Li等^[33]发现,尿液AD7c-NTP水平在SCD组[(0.7561±0.5657)ng/mL]与认知功能正常组[(0.7214±0.5077)ng/mL]之间无明显差异,可能的原因是SCD处于AD的极早期阶段,该时期大脑神经元病理改变不明显,尽管约12%~43%的SCD患者脑组织中有淀粉样蛋白的沉积,进展性SCD患者脑脊液中有更低Aβ蛋白水平及更高的tau蛋白水平,但淀粉样蛋白和tau蛋白仍不能区分SCD和认知正常老年人^[34-35]。MCI患者尿AD7c-NTP水平高于健康人群^[36],当取268.57ng/L为临界值时,其诊断MCI的灵敏度和特异度分别高达83.3%和90.0%^[14],因此提出尿AD7c-NTP可能是早期诊断MCI的重要生物标志物。多项研究表明,尿AD7c-NTP水平与MOCA评分及MMSE评分呈负相关^[24,33,37]。而Zhang等^[23]研究未发现尿AD7c-NTP与MMSE评分之间有明显相关性,可能的原因在于仅纳入22例轻度至中度AD和8例MCI患者,样本量较小,结果存在一定误差。Goodman等^[16]按照1984年国际AD诊断标准将研究对象分为4组:很可能的AD、可能的AD、MCI及明确的非AD组,发现4组尿液AD7c-NTP的平均水平呈依次下降的趋势。黎敏等^[21]发现轻度、中度及重度AD患者之间尿AD7c-NTP含量分别为(1.46±0.35)、(1.95±0.40)、(2.41±0.75)存在显著的差异,且各组间的差异有统计学意义,尿AD7c-NTP随认知水平的降低而升高。随着AD患者病程的进展,其尿AD7c-NTP的水平均有所升高,且升高的程度与AD疾病严重程度呈正比^[10,13,17,27]。综上,笔者认为尿液AD7c-NTP的含量与AD病情严重程度相关,且随着AD病程的延长其含量逐渐增高。

4 尿AD7c-NTP与其他疾病

He等^[28]研究认为,尿AD7c-NTP水平与高血压、脑卒中、糖尿病、高血脂、肾功能不全、癌症、慢性肺病、慢性肝病等非神经系统疾病之间无明显相关性。帕金森病(parkinson disease, PD)与AD相似,均属于神经系统退行性疾病,PD患者晚期易出现认知功能障碍,PD痴呆被认为可能是在PD的基础上出现AD相关病理改变。于庭洪等^[38]发现尿AD7c-NTP在PD轻度认知功能障碍患者中显著升高,但其升高的原因可能与PD痴呆的神经病理改变相关。Youn等^[27]认为尽管PD患者尿AD7c-NTP含量与对照组之间未见明显差异,但仍有30%的PD患者尿AD7c-NTP含量大于22.0μg/mL,其升高的原因尚未明确。Li等^[33]研究尿AD7c-NTP水平与认知功能及抑郁症之间的关系,发现合并认知障碍的抑郁症患者尿液AD7c-NTP含量显著高于认知功能正常的抑郁症患者,且在抑郁症患者中,尿AD7c-NTP水平与MMSE及MoCA评分呈负相关,但与抑郁评分(HAMD及HAMA评分)之间无明显相关性,提示在抑郁症患者中尿AD7c-NTP水平异常是由认知障碍所引起。同样地,AD7c-NTP在多发硬化等中枢神经系统疾病中也未见明显异常表达^[9]。以上结果表明,AD7c-NTP的过表达是AD的特异性表现,而不是衰老或大脑变性的非特异性变化。

5 结论与展望

AD7c-NTP与AD的神经病理改变密切相关,特异性表达于AD及MCI患者脑组织中,在其他慢性疾病或中枢神经系统疾病中均未发现类似特异性的增高,脑脊液及尿液中AD7c-NTP被认为具有相似的诊断灵敏度和特异度,但由于腰穿操作的复杂性及有创性,限制了脑脊液AD7c-NTP在临床AD筛查与诊断中的广泛应用。尿液标本易收集、无创伤性、检测方法简单,使得尿AD7c-NTP有望成为诊断AD的潜在生物标志物,有可能在筛查及诊断AD方面推广应用。目前关于AD7c-NTP的研究还有很多未知,比如:AD7c-NTP在AD病理过程中的作用机制及与tau蛋白等病理改变之间的具体关系如何?为何其在尿液中选择性升高,其在血液中是否具有类似特异性表达?尿液作为人体的一种排泄物,容易受各种因素影响,我们检测时将如何严格把控尿液样本的质量?且目前缺乏统一的诊断临界值,尽管多项研究^[12,20,24]以大于1.5ng/mL为界,尿AD7c-NTP诊断AD的灵敏度及特异度均较高,但考虑到检测的方法及试剂盒等不同,统一的临界值尚需更多的研究进一步证实。此外,针对不同年龄段及性别诊断的临界值是否需要调整尚不明确,有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Garre-Olmo J. Epidemiology of alzheimer's disease and other dementias[J]. Rev Neurol, 2018, 66(11): 377-386.
- [2] Sabayan B, Sorond F. Reducing risk of dementia in older age[J]. JAMA, 2017, 317(19): 2028.
- [3] Oh E S, Rabins P V. Dementia[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(5): ITC33-ITC48.
- [4] Jr J C, Albert M S, Knopman D S, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 257-262.
- [5] de la Monte S M, Wands J R. Neuronal thread protein over-expression in brains with Alzheimer's disease lesions[J]. J Neurol Sci, 1992, 113(2): 152-164.
- [6] De La Monte S M, Carlson R I, Brown N V, et al. Profiles of neuronal thread protein expression in Alzheimer's disease[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1996(10): 1038-1050.
- [7] Xu Y Y, Bhavani K, Wands J R, et al. Ethanol inhibits insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation and insulin-stimulated neuronal thread protein gene expression[J]. Biochemical J, 1995, 310(Pt1): 125.
- [8] Monte S, Chen G J, Rivera E, et al. Neuronal thread protein regulation and interaction with microtubule-associated proteins in SH-Sy5y neuronal cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(12): 2679-2691.
- [9] Monte S M, Ghanbari K, Frey W H, 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.
- [10] de la Monte S M, Wands J R, et al. The AD7c-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2001, 7: d989-d996.
- [11] De S M, Wands J R. Alzheimer-associated neuronal thread protein mediated cell death is linked to impaired insulin signaling[J]. J Alzheimers Dis, 2004, 6(3): 231.
- [12] Ghanbari H, Ghanbari K, Beheshti I, et al. Biochemical assay for AD7C-NTP in urine as an Alzheimer's disease marker[J]. J Clin Lab Anal, 1998, 12(5): 285-288.
- [13] Kahle P J, Jakowec M, Teipel S J, et al. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF[J]. Neurology, 2000, 54(7): 1498.
- [14] Chen Y, Shi S, Jian Z, et al. Diagnostic value of AD7C-NTP for patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(21): 1613.

- [15] Michael M, Suzanna L, 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.
- [16] Goodman I, Golden G, Flitman S, et al. A multi-center blinded prospective study of urine neuronal thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease. [J]. J Am Med Direct Associat, 2007, 8(1): 21-30.
- [17] 朱瑞, 袁欣瑞, 彭丹涛. 阿尔茨海默病患者尿液中相关神经丝蛋白含量的诊断价值[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(7): 575-577.
- [18] 李亚健, 潘逸茹, 王亚岚, 等. 老年阿尔茨海默病患者尿液中神经丝蛋白含量的研究[J]. 中国临床神经科学, 2014(2): 84-88.
- [19] 陈静华, 廖雄, 杨晨辉, 等. 尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白AD7c-NTP在阿尔茨海默病早期诊断中的应用价值[J]. 中国老年学, 2016, 36(19): 4783-4784.
- [20] Ma L, Rong W, Han Y, et al. Development of a novel urine alzheimer-associated neuronal thread protein ELISA Kit and its potential use in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(4): 308-314.
- [21] 黎敏, 叶丽君, 喻长法, 等. P-tau-181, IL-1 β 和AD7c-NTP在阿尔茨海默病患者中的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2020, 541(11): 122-125.
- [22] 刘心朗, 贾建新. β 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用机制研究进展[J]. 解剖学杂志, 2020, v. 43(01): 66-69.
- [23] Zhang N, Zhang L L, Li Y, et al. Urine AD7c-NTP predicts amyloid eoposition and symptom of agitation in patients with alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 60(1): 87-95.
- [24] 张李娜, 崔莉, 刘智, 等. 尿液AD7c-NTP检测在阿尔茨海默病早期诊断中的价值[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(3): 170-173.
- [25] He J, Rong W, 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): 1-8.
- [26] 严峰, 肖世富. 尿AD7c-NTP水平在阿尔茨海默病早期诊断及轻度认知功能障碍诊断中的研究进展[J]. 世界临床药物, 2016(5): 356-359.
- [27] Youn Y C, Park K W, Han S H, et al. Urine neuronal thread protein measurements in alzheimer disease[J]. J Am Med Direct Associat, 2011, 12(5): 372-376.
- [28] He J, Guan S C, 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.
- [29] 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.
- [30] Li Y, Guan S, Jin H, et al. The relationship between urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and blood biochemical indicators in the general population[J]. Aging (Albany NY), 12(15): 15260-15280.
- [31] Mielke M M. Sex and Gender Differences in Alzheimer's Disease Dementia[J]. Psychiatr Times, 2018, 35(11): 14-17.
- [32] Mitchell A J, Beaumont H, Ferguson D, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2015, 130(6): 439-451.
- [33] Li Y X, Kang M M, Wang H X, et al. Urinary alzheimer-Associated neuronal thread protein is not elevated in patients with subjective cognitive decline and patients with depressive state[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71(4): 1115-1123.
- [34] Jansen W J, Ossenkoppele R, Knol D L, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313(19): 1924-1938.
- [35] Colijn M A, Grossberg G T. Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 47(1): 1-8.
- [36] 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.
- [37] Zhang Y, Li Y, Wang R, et al. Elevated Urinary AD7c-NTP Levels in Older Adults with Hypertension and Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(1): 1-8.
- [38] 于庭洪, 杨莎莎, 郑亚利, 等. 帕金森病患者轻度认知功能障碍与尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平的相关性[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(11): 995-999.

(收稿日期: 2021-06-01)