

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.009
文章编号: 1005-8982 (2019) 04-0043-05

血浆 T-tau、A β -42 与维持性血液透析患者轻度认知功能障碍的相关性研究*

蔡源, 董莉萍, 宋小红, 李华, 吴扬, 位红兰, 董骏武

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院 肾病内科, 湖北 武汉 430033)

摘要: **目的** 探讨血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度与维持性血液透析患者认知功能障碍的相关性。**方法** 采用酶联免疫吸附法检测轻度认知功能障碍(MCI)组、认知功能正常组(对照组)血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度。分析两组血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度差异, 及其与其他临床指标的相关性。**结果** MCI 组较对照组血浆 T-tau 蛋白浓度升高 ($P < 0.05$); 两组 A β -42 蛋白浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组血浆 T-tau 蛋白浓度与尿素下降率、每 2 周透析时间呈负相关 ($r = -0.249$, $P = 0.020$); T-tau ≥ 980.96 pg/ml 为 MCI 的危险因素 [$\hat{OR} = 1.521$ (95%CI: 1.168, 1.981), $P = 0.002$]。**结论** 维持性血液透析 MCI 患者血浆 T-tau 蛋白浓度较认知功能正常者升高, 降低血浆 T-tau 蛋白浓度可能是预防维持性血液透析患者 MCI 的有效手段。

关键词: 肾透析; T-tau/ 血蛋白质类; A β -42/ 淀粉样蛋白; 认知障碍

中图分类号: R586.9

文献标识码: A

Relationship between plasma T-tau, A β -42 protein content and mild cognitive impairment in dialysis patients*

Yuan Cai, Li-ping Dong, Xiao-hong Song, Hua Li, Yang Wu, Hong-lan Wei, Jun-wu Dong
(Department of Nephrology, Wuhan Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430033, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between plasma T-tau, A β -42 protein and mild cognitive impairment (MCI) in dialysis patients. **Methods** ELISA was used to detect T-tau and A β -42 protein concentrations in plasma between MCI group and cognitive normal group (control group). **Results** The concentration of T-tau in MCI group was higher than that in control group ($P < 0.05$); The difference of A β -42 concentrations in two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). The concentration of plasma T-tau was negative correlation with urea nitrogen clearance rate and the dialysis time every two weeks ($r = -0.249$, $P = 0.020$). T-tau ≥ 980.96 pg/ml was the independent risk factor [$\hat{OR} = 1.521$, (95% CI: 1.168, 1.981), $P = 0.002$]. **Conclusions** The concentration of plasma T-tau in dialysis patients with MCI is higher than that in patients with normal cognitive function. Reducing the concentration of plasma T-tau may be an effective mean to prevent cognitive dysfunction in dialysis patients.

Keywords: renal dialysis; T-tau/blood proteins; A β -42/ amyloidogenic proteins; cognition disorders

维持性血液透析患者是容易合并全身各种并发症的特殊人群。30% ~ 87% 患者合并认知功能障

碍 (mild cognitive impairment, MCI)^[1-4], 但血液透析患者 MCI 的具体发病机制目前尚不清楚。MCI 是指

收稿日期: 2018-08-29

* 基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (No: 2014CFC1047); 湖北省武汉市卫生计生委科研项目 (No: WG15A02); 湖北省武汉市科技局科研项目 (No: 201260523197-2)。

[通信作者] 董骏武, E-mail: Dongjunwu@126.com

介于正常老化和早期老年痴呆间, 出现轻度记忆力或认知功能障碍, 但不影响日常生活能力的一种临床状态。据报道, 维持性血液透析患者轻度 MCI 发生率高达 89%^[5]。国外研究发现, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者血浆 T-tau 及 A β -42 蛋白浓度较正常人群高^[6-8]。目前尚无研究报道血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度是否与维持性血液透析患者轻度 MCI 有关。本研究通过检测血液透析患者血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度, 并比较认知功能正常及轻度 MCI 患者的差异, 探寻两者相关性及其可能的危险因素, 以指导临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2015 年 3 月华中科技大学同济医学院附属普爱医院维持性血液透析 ≥ 3 个月患者, 根据酶联免疫吸附法 (ELISA) 结果将其分为 MCI 组和对照组, 分别为 45 和 42 例。MCI 组中男性 27 例, 女性 18 例; 平均年龄 (61.98 \pm 10.86) 岁。对照组中男性 21 例, 女性 21 例。纳入标准: ①符合《心理障碍诊断与统计手册》MCI 诊断标准; ②有记忆力减退或其他 MCI 症状; ③有轻度认知功能损害的证据, 简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分: 中学及以上 <25 ~ 27 分, 小学 <21 ~ 25 分, 文盲 <18 ~ 21 分; ④日常生活力量表评分 <26 分; ⑤ Hachinski 缺血量表评分 ≤ 4 分; ⑥病程 >3 个月。排除标准: ①符合痴呆诊断标准; ②有精神病史、先天精神发育迟缓或抑郁症。本研究通过本院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般检查和神经心理评分 所有受试者接受 MMSE、日常生活力量表、Hachinski 缺血量表评估、常规血液检查 (血常规、肝肾功能、电解质及甲状旁腺激素), 采集既往病史, 每 2 周透析时间。

1.2.2 血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度检测 采用 ELISA 检测血浆 T-tau、A β -42 蛋白浓度 (试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司)。将待测样品加入样品孔, 同时设空白对照、标准品对照, 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min, 洗板 5 次, 空白对照以外的孔均加入酶标试剂, 重复孵育及洗板, 加入显色剂, 37 $^{\circ}$ C 避光显色 15 min 后加入终止液, 用 352 型酶标仪 (芬兰 Labsystems Multiskan MS 公司) 在 450 nm 波长处测量各孔吸光度值。利用标准品浓度获得标准曲线的直线回归方程, 将样本吸光度值代入方程获得样本浓度。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位间距 M (P_{25} , P_{75}) 表示, 比较用 t 检验或秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 相关分析用 Spearman 法, 影响因素的分析采用 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 T-tau、A β -42 浓度蛋白及一般临床资料比较

两组 T-tau 蛋白浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组 A β -42 蛋白浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组年龄、糖尿病患者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组脑血管疾病患者比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组每 2 周透析时间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组性别及其他实验室检查比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组是否合并脑血管疾病患者 T-tau、A β -42 蛋白浓度比较

两组合并脑血管疾病与未合并脑血管疾病患者 T-tau 蛋白浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组合并脑血管疾病与未合并脑血管疾病患者 A β -42 蛋白浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组 T-tau、A β -42 蛋白浓度及一般临床资料比较

组别	n	男/女/例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	T-tau / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	A β -42 / (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	钙 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
MCI 组	45	27/18	61.98 \pm 10.86	1141.18 \pm 348.02	61.60 \pm 19.70	98.91 \pm 14.22	2.22 \pm 0.27
对照组	42	21/21	53.14 \pm 15.11	809.30 \pm 339.78	64.99 \pm 19.50	100.52 \pm 16.40	2.15 \pm 0.23
t/χ^2 值		-0.235	3.112	4.496	-0.809	-0.491	1.306
P 值		0.390	0.003	0.000	0.421	0.625	0.195

续表 1

组别	<i>n</i>	磷 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甲状旁腺激素 / [pg/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	血清铁 / [μ mol/L, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
MCI 组	45	1.85 \pm 0.56	276.00 (160.00, 506.50)	9.97 (8.48, 13.30)	4.00 \pm 1.10	1.64 \pm 0.97	39.29 \pm 3.34
对照组	42	1.96 \pm 0.47	364.00 (203.75, 636.50)	10.40 (7.42, 13.27)	3.81 \pm 0.84	1.37 \pm 0.91	40.71 \pm 3.69
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		-0.988	2.556	0.640	1.508	1.630	-1.766
<i>P</i> 值		0.326	0.432	0.577	0.135	0.195	0.080

组别	<i>n</i>	透析前尿素氮 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	透析后尿素氮 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮清除率 / (% , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 / 例 (%)	脑血管疾病 / 例 (%)	每 2 周透析时间 / (h, $\bar{x} \pm s$)
MCI 组	45	25.57 \pm 6.67	7.57 \pm 3.03	0.71 \pm 0.07	26 (57.78)	21 (46.67)	16.42 \pm 3.32
对照组	42	25.85 \pm 7.30	6.53 \pm 2.82	0.71 \pm 0.11	11 (26.19)	7 (16.67)	18.62 \pm 3.19
<i>t</i> / χ^2 值		-0.183	1.093	0.038	1.390	-2.160	-0.281
<i>P</i> 值		0.855	0.337	0.858	0.000	0.000	0.043

表 2 两组是否合并脑血管疾病患者 T-tau、A β -42 蛋白浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	T-tau / (pg/ml)		A β -42 / (μ g/L)	
		合并脑血管疾病	未合并脑血管疾病	合并脑血管疾病	未合并脑血管疾病
MCI 组	45	1 230.43 \pm 320.85	1 063.08 \pm 358.54	66.44 \pm 18.22	57.36 \pm 20.34
对照组	42	740.06 \pm 265.85	823.14 \pm 354.35	71.46 \pm 22.14	63.70 \pm 19.02
<i>t</i> 值		4.897	4.536	-3.229	-3.225
<i>P</i> 值		0.041	0.032	0.057	0.690

2.3 两组有无糖尿病患者的 T-tau、A β -42 蛋白浓度比较

两组有糖尿病与无糖尿病患者 T-tau 蛋白浓度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组有糖尿病与无糖尿病患者 A β -42 蛋白浓度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 T-tau 蛋白浓度的相关因素分析

Spearman 相关分析显示, T-tau 蛋白浓度与甘油三酯、脑血管疾病呈正相关 ($P < 0.05$); 与每 2 周透析时间呈负相关 ($P < 0.05$)。排除年龄、性别影响,

偏相关分析显示, T-tau 蛋白浓度与尿素下降率 (urea reduction ratio, URR) 每 2 周透析时间均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 不同 T-tau 蛋白浓度与 MCI 的关系

Logistic 回归分析发现, T-tau < 980.96 pg/ml 是 MCI 的保护因素 ($P < 0.05$), 而 T-tau \geq 980.96 pg/ml 是 MCI 的危险因素 ($P < 0.05$)。逐步去除年龄、性别、脑血管疾病、URR、每 2 周透析时间及糖尿病等影响后, T-tau \geq 980.96 pg/ml 仍是 MCI 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组有无糖尿病患者的 T-tau、A β -42 蛋白浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	T-tau / (pg/ml)		A β -42 / (μ g/L)	
		有糖尿病	无糖尿病	有糖尿病	无糖尿病
MCI 组	45	1 140.72 \pm 339.98	1 141.81 \pm 368.15	62.52 \pm 23.17	60.33 \pm 14.13
对照组	42	723.56 \pm 345.75	839.72 \pm 338.06	66.00 \pm 19.43	64.64 \pm 19.83
<i>t</i> 值		-6.344	-6.159	18.357	18.381
<i>P</i> 值		0.024	0.019	0.780	0.170

表 4 T-tau 蛋白浓度的相关因素分析

因素	模型 1		模型 2	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
年龄	-0.005	0.965		
男性	-0.052	0.631		
A β -42	-0.005	0.966	0.000	0.996
血红蛋白	-0.058	0.594	-0.007	0.972
钙	0.185	0.087	-0.010	0.958
磷	0.103	0.342	0.169	0.382
甲状旁腺激素	-0.051	0.636	0.088	0.649
血清铁	0.082	0.451	0.306	0.107
总铁结合力	0.133	0.221	0.081	0.677
总胆固醇	0.107	0.331	0.325	0.085
甘油三酯	0.239	0.027	0.155	0.422
白蛋白	-0.003	0.983	-0.084	0.665
URR	-0.231	0.157	-0.495	0.006
糖尿病	0.074	0.495	-0.053	0.783
脑血管疾病	0.219	0.041	0.150	0.439
每 2 周透析时间	-0.249	0.020	-0.342	0.040

注：模型 1：Crude 模型；模型 2：模型 1+ 年龄、性别

表 5 不同 T-tau 蛋白浓度与 MCI 的 Logistic 回归分析参数

因素	T-tau < 980.96 pg/ml					T-tau \geq 980.96 pg/ml				
	b	\hat{OR}	95% CI		P 值	b	\hat{OR}	95% CI		P 值
			下限	上限				下限	上限	
模型 1	-0.399	0.671	0.534	0.842	0.001	0.399	1.491	1.188	1.871	0.001
模型 2	-0.439	0.644	0.502	0.827	0.001	0.439	1.552	1.209	1.991	0.001
模型 3	-0.633	0.531	0.309	0.912	0.022	0.422	1.525	1.178	1.975	0.001
模型 4	-0.708	0.493	0.263	0.924	0.027	0.419	1.521	1.168	1.981	0.002

注：模型 1：Crude 模型 1；模型 2：模型 1+ 年龄、性别；模型 3：模型 2+ 脑血管疾病、URR 及每 2 周透析时间；模型 4：模型 3+ 糖尿病

3 讨论

MCI 是 AD 的极早期阶段。在 AD 发病机制研究中发现，其临床前期脑内已出现老年斑和神经元纤维缠结。老年斑的主要组织成分是 A β ，神经元纤维缠结主要原因是 tau 蛋白的过度磷酸化。早期研究发现，脑脊液中 A β -42、tau 蛋白浓度与 MCI 的发病机制有关^[9-10]。在慢性肾衰竭合并 AD 患者中研究发现，脑脊液 T-tau、p-tau 较未合并 AD 患者升高，但脑脊液 A β -42 浓度下降^[11-12]。ZETTERBERG 等^[8]研究发现，AD 患者血浆 T-tau 蛋白浓度较 MCI 患者及正常人群升高；MCI 患者血浆 T-tau 蛋白浓度与正常人群无差

异。而 SPARKS 等^[6]研究发现，MCI 及 AD 患者血浆 T-tau 蛋白浓度较正常人群下降。本研究首次报道在维持性血液透析患者中，MCI 患者较认知功能正常患者血浆 T-tau 蛋白浓度升高，但两组 A β -42 蛋白浓度比较无差异。

目前，维持性血液透析患者 MCI 的具体发病机制尚不清楚，现有研究认为其危险因素可能包括年龄^[2, 13]、脑血管疾病^[14]及动脉粥样硬化^[15-16]等。糖尿病也是 MCI 的危险因素。研究发现，胰岛素通过抑制糖原合成激酶 3 β （glycogen synthase kinase-3 β ，GSK-3 β ）活性，从而抑制 tau 蛋白磷酸化。当胰岛素缺乏或胰

胰岛素抵抗时, GSK-3 β 激活、tau 蛋白磷酸化, 形成神经纤维结, 影响认知功能^[17-18]。此外, 中枢神经系统内胰岛素缺乏或抵抗可通过降低胰岛素降解酶活性, 导致 A β 降解不足, 有毒性的 A β -42 形成增加, 促进老年斑形成和神经元退行性变^[17, 19]。本研究结果显示, 两组是否患有脑血管疾病或糖尿病患者 T-tau 及 A β -42 蛋白浓度无差异; 但无论是否患有脑血管疾病或糖尿病, MCI 组较对照组 T-tau 蛋白浓度均升高。相关分析显示, T-tau 蛋白浓度与患有糖尿病无关, 但与患有脑血管疾病呈正相关。进一步偏相关分析发现, 维持性血液透析患者血浆 T-tau 蛋白浓度与透析充分性、每周透析时间密切相关。进一步回归分析发现, T-tau \geq 980.96 pg/ml 为 MCI 的危险因素, 而 T-tau < 980.96 pg/ml 为 MCI 的保护因素, 说明降低血浆 T-tau 蛋白浓度可能是预防维持性血液透析患者 MCI 的有效手段。但引起维持性血液透析患者血浆 T-tau 蛋白浓度过度升高的原因仍有待进一步研究。

综上所述, 本研究显示维持性血液透析 MCI 患者血浆 T-tau 蛋白浓度较认知功能正常者升高, 降低血浆 T-tau 蛋白浓度可能是预防维持性血液透析患者 MCI 的有效手段。

参 考 文 献:

- [1] TYRRELL J, PATUREL L, CADEC B, et al. Older patients undergoing dialysis treatment: cognitive functioning, depressive mood and health-related quality of life[J]. *Aging Ment Health*, 2005, 9(4): 374-379.
- [2] KURELLA T M, YAFFE K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(1): 14-22.
- [3] MURRAY A M, TUPPER D E, KNOPMAN D S, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common[J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 216-223.
- [4] KELLY D M. Phenotyping cognitive impairment in dialysis patients: insights from experimental mouse models[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(1): 157-158.
- [5] POST J B, JEGEDE A B, MORIN K, et al. Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 116(3): 247-255.
- [6] SPARKS D L, KRYSCIO R J, SABBAGH M N, et al. Tau is reduced in AD plasma and validation of employed ELISA methods[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2012, 1(1): 99-106.
- [7] KRISHNAN S, RANI P. Evaluation of selenium, redox status and their association with plasma amyloid/tau in Alzheimer's disease[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 158(2): 158-165.
- [8] ZETTERBERG H, WILSON D, ANDREASSON U, et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(2): 9.
- [9] FAGAN A M. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid (42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(3): 343-349.
- [10] LI G, SOKAL I, QUINN J B, et al. CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Neurology*, 2007, 69(7): 631-639.
- [11] SHEA Y F. Amyloid beta 1-42 and tau in the cerebrospinal fluid of renal failure patients for the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *J Nephrol*, 2014, 27(2): 217-220.
- [12] KITAGUCHI N. A prospective study on blood Abeta levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(11): 1593-1607.
- [13] KURELLA M. Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients: the dialysis outcomes and practice patterns study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(9): 2543-2548.
- [14] MURRAY A M. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(2): 123-132.
- [15] YAMAMOTO N. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28(2): 153-158.
- [16] AHMED H A. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals-a randomized double-blind pre-clinical study[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 346: 29-40.
- [17] CORREIA S C. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation[J]. *Brain Res*, 2012(1441): 64-78.
- [18] GRIFFITH C M, EIT T, ROSE G M, et al. Evidence for altered insulin receptor signaling in Alzheimer's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2018(1): 5-18.
- [19] WATSON G S. Insulin increases CSF Abeta 42 levels in normal older adults[J]. *Neurology*, 2003, 60(12): 1899-1903.

(唐勇 编辑)