

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.012

论著 · 临床

老年阿尔茨海默病患者血清 NRG1、Klotho 水平与脑电图参数、预后的相关性

刘哲,徐妍,马轩,潘建萍,汤文郁



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82171181)

作者单位: 710100 西安,西安国际医学中心医院神经内八科(刘哲、马轩、潘建萍、汤文郁),视频脑电监测室(徐妍)

通信作者: 马轩, E-mail: 921804126@qq.com

【摘要】 目的 研究老年阿尔茨海默病(AD)患者血清神经调节蛋白 1(NRG1)、Klotho 与脑电图参数、预后的相关性。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月西安国际医学中心医院神经内八科诊治的老年 AD 患者 192 例为病例组,根据预后情况分为预后不良亚组 87 例和预后良好亚组 105 例。另外选取健康体检者 82 例为健康对照组。利用脑电图仪检测并计算 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$; ELISA 试剂盒检测血清 NRG1、Klotho; 简单精神状态检查表(MMSE)评价 AD 患者的认知功能并根据评分分为无症状亚组(47 例)、轻度亚组(66 例)、中度亚组(70 例)、重度亚组(9 例);采用 Spearman 分析各指标间的相关性; Logistic 回归分析 AD 患者预后的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRG1、Klotho 对 AD 患者的预后预测价值。结果 病例组 NRG1、Klotho 水平低于健康对照组, $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 高于健康对照组($t/P=11.822/<0.001, 18.466/<0.001, 17.806/<0.001$); NRG1、Klotho、MMSE 水平趋势为无症状亚组>轻度亚组>中度亚组>重度亚组, $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 水平趋势为无症状亚组<轻度亚组<中度亚组<重度亚组($F/P=30.523/<0.001, 58.508/<0.001, 411.618/<0.001, 69.750/<0.001$); NRG1、Klotho 与 MMSE 呈正相关($r/P=0.422/<0.001, 0.439/<0.001$), MMSE 与 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 呈负相关($r/P=-0.418/0.001$); 预后不良亚组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、NRG1、Klotho、MMSE 以及日常锻炼所占比例低于预后良好亚组, 同型半胱氨酸(Hcy)、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 高于预后良好亚组($t/\chi^2/P=3.979/<0.001, 7.052/<0.001, 8.769/<0.001, 4.016/<0.001, 11.305/0.001, 5.936/<0.001, 9.237/<0.001$); Hcy、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 升高是 AD 患者不良预后的危险因素[OR(95%CI)=2.266(1.493~3.440)、1.692(1.134~2.524)], NRG1、Klotho、MMSE 升高是 AD 患者不良预后的保护因素[OR(95%CI)=0.315(0.228~0.434)、0.384(0.285~0.518)、0.401(0.269~0.598)]; 血清 NRG1、Klotho 及二者联合预测 AD 患者预后的 AUC 分别为 0.751、0.783、0.901, 二者联合优于各自单独预测效能($Z=4.031, 3.985, P$ 均<0.001)。结论 老年阿尔茨海默病患者血清 NRG1、Klotho 水平降低, 且与脑电图参数和预后相关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 神经调节蛋白 1; Klotho; 脑电图; 预后; 老年人**【中图分类号】** R749.16**【文献标识码】** A

The correlation between serum NRG1, Klotho levels with EEG parameters, prognosis in elderly Alzheimer's disease patients Liu Zhe*, Xu Yan, Ma Xuan, Pan Jianping, Tang Wenyu. * Department of Neurology, Xi'an International Medical Center Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710100, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82171181)

Corresponding author: Ma Xuan, E-mail: 921804126@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum Neuregulin 1 (NRG1), Klotho with electroencephalogram parameters and prognosis in elderly patients with Alzheimer's disease. **Methods** A total of 192 elderly Alzheimer's disease patients who treated in the Department of Neurology Xi'an International Medical Center Hospital from January 2021 to December 2023 were included as the disease group, and were separated into a poor prognosis subgroup (87 cases) and a good prognosis subgroup (105 cases) according to their prognosis. In addition, 82 healthy examinees were included as the healthy control group. Electroencephalogram detection was carried out, and $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ value was calculated. ELISA kit was applied to detect serum NRG1 and Klotho. The Mini Mental State Examination (MMSE) was applied to evaluate the cognitive function of AD patients, and grouped into asymptomatic subgroup (47 cases), mild subgroup (66 cases), moderate subgroup (70 cases), and severe subgroup (9 cases) based on the scores. General clinical data of the disease group were collected.

Spearman was applied to analyze the correlation between various indicators. Logistic regression was applied to analyze the factors influencing the prognosis of Alzheimer's disease patients. ROC was applied to analyze the prognostic value of serum NRG1 and Klotho in Alzheimer's disease patients. **Results** The levels of NRG1 and Klotho in the disease group were lower than those in the healthy control group, and the $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ value was higher than that in the healthy control group ($tP=11.822/<0.001$, $18.466/<0.001$, $17.806/<0.001$). The trends of NRG1, Klotho, and MMSE levels showed asymptomatic subgroup > mild subgroup > moderate subgroup > severe subgroup, and the trend of $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ value showed asymptomatic subgroup < mild subgroup < moderate subgroup < severe subgroup ($F/P=30.523/<0.001$, $58.508/<0.001$, $411.618/<0.001$, $69.750/<0.001$). NRG1 and Klotho are positively correlated with MMSE, while MMSE is negatively correlated with $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ ($rP=0.422/<0.001$, $0.439/<0.001$, $-0.418/<0.001$). The high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), NRG1, Klotho, MMSE, and proportion of daily exercise in the poor prognosis subgroup were lower than those in the good prognosis subgroup, while homocysteine (Hcy) and $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ value were higher than those in the good prognosis subgroup ($t\chi^2/P=3.979/<0.001$, $7.052/<0.001$, $8.769/<0.001$, $4.016/<0.001$, $11.305/0.001$, $5.936/<0.001$, $9.237/<0.001$). High Hcy and $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ were risk factors for the prognosis of AD patients, while high NRG1, Klotho, and MMSE were protective factors for the prognosis of AD patients [$OR(95\% CI)=2.266 (1.493-3.440)$, $1.692 (1.134-2.524)$, $0.315 (0.228-0.434)$, $0.384 (0.285-0.518)$, $0.401 (0.269-0.598)$]. The AUC of serum NRG1, Klotho, and their combination in predicting the prognosis of AD patients were 0.751, 0.783, and 0.901, respectively. The combination of the two was superior to their individual predictive efficacy ($Z=4.031$, 3.985 , $P<0.001$ for all). **Conclusion** The expression of serum NRG1 and Klotho is low in elderly Alzheimer's disease patients, and their expression levels are correlated with EEG parameters and prognosis.

【Key words】 Alzheimer's disease; Neuregulin 1; Klotho; Electroencephalogram; Prognosis; Elderly

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆的重要原因之一,特别是老年患者,对患者及家庭增加沉重负担^[1]。AD 与动脉粥样硬化性心脑血管疾病之间存在关联,具有共同的致病途径,AD 可引发心脑血管疾病,影响患者预后^[2-3]。认知功能缺陷或障碍是 AD 的重要表现,严重时干扰日常生活能力,加重患者的病情复杂性,给临床治疗带来严峻的考验^[4]。脑电图与中枢神经系统结构和功能密切相关,脑电波是大脑进行各种神经认知活动时释放的生物电信号, α 、 β 、 δ 、 θ 、 γ 波包含生理、行为等方面的特征信息,为直接了解突触活动提供方便,是一种有前途的生物标志物或工具^[5]。既往研究指出,神经调节蛋白 1 (neuregulin 1, NRG1) 是一种神经营养因子,通过激活 ErbB 受体酪氨酸激酶参与神经元发育、存活和迁移、轴突导向和突触形成,增强认知功能^[6]。Klotho 是一种膜结合的抗衰老蛋白,与衰老导致的疾病相关,过表达有益于衰老的大脑,对 AD 和认知功能具有积极作用^[7]。因此,本研究对血清 NRG1、Klotho 与脑电图参数和预后的相关性进行研究,旨在为 AD 患者的病情和预后提供有效的诊断、预测指标,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月西安国际医学中心医院神经内八科诊治的老年阿尔茨海默病患者 192 例为病例组,其中男 106 例,女 86 例,年龄 (66.23 ± 4.18) 岁; BMI (22.86 ± 2.25) kg/m^2 ; 糖尿病 41 例,高血压 59 例,高血脂 49 例;病程 (3.18 ± 1.55)

年。另选取同期健康体检者 82 例为健康对照组,其中男 51 例,女 31 例,年龄 (65.74 ± 3.25) 岁; BMI (23.08 ± 2.07) kg/m^2 ; 高血压 22 例,高血脂 18 例,糖尿病 19 例。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (2020-106),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合临床上对 AD 的诊断标准^[8];②年龄 ≥ 60 岁;③临床资料完整;④脑电图检查前未服用镇静剂、安眠药。(2) 排除标准:①合并甲状腺功能异常、维生素 B 缺乏、叶酸缺乏、贫血等可能影响认知功能的躯体疾病;②合并谵妄、精神病、抑郁病、血管性认知损害、帕金森病、额颞叶痴呆等疾病;③合并脑卒中、颅脑损伤、脑部肿瘤等其他脑部疾病;④合并心血管疾病;⑤既往出现脑梗死、脑出血。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 脑电图检测:利用数字化脑电图仪 (德力凯, EEG-8101),以导电膏、弹力帽固定盘状电极,电极安放位置参照国际 10-10 系统,共 21 个电极,以耳电极作为参考,设置参数为灵敏度 $7\sim 10 \mu\text{V}/\text{mm}$, 70 Hz 高频滤波, 0.5 Hz 低频滤波,监测 20 min 内的脑电图波动,记录 α 、 β 、 δ 、 θ 平均波值,计算 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 。

1.3.2 血清 NRG1、Klotho 检测:病例组入组次日清晨、健康对照组体检当日抽取空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,以 ELISA 法检测血清 NRG1、Klotho,对应试

剂盒号为 ab309432(abcam)、JL19117(江莱生物)。
 1.3.3 认知功能评价:患者入组后次日,采用指南[9]推荐的简单精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评价其认知功能,量表涵盖定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言能力等 5 个维度,每个维度得分 3~10 分,总分为 30 分,采用指南推荐的 ≤ 26 分为认知功能障碍或痴呆临界值,即 27~30 分为无认知功能障碍(无症状亚组,47 例)、21~26 分为轻度认知功能障碍(轻度亚组,66 例)、10~20 分为中度认知功能障碍(中度亚组,70 例)、0~9 分为重度认知功能障碍(重度亚组,9 例)。

1.3.4 随访:根据指南[8]推荐治疗方案对 192 例患者进行 1 年的药物治疗和康复训练,1 年内每 3 个月进行一次随访,记录深静脉血栓、严重感染、脑卒中和死亡等预后不良事件,在末次随访统计时纳入出现预后不良事件的患者为预后不良亚组(87 例),其余未出现不良事件的患者纳为预后良好亚组(105 例)。

1.4 统计学方法 利用 SPSS 27.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验和 SNK- q 检验;指标之间的相关性采用 Spearman 分析;AD 患者预后的影响因素采用 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRG1、Klotho 对阿尔茨海默病患者的预后价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 NRG1、Klotho 和 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 比较 病例组血清 NRG1、Klotho 水平低于健康对照组, $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 高于健康对照组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同认知程度 AD 患者 NRG1、Klotho、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 、MMSE 比较 NRG1、Klotho、MMSE 水平趋势为无症状组 > 轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组 ($P < 0.05$), $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 水平趋势为无症状组 < 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组 ($P < 0.01$),见表 2。

表 1 健康对照组与病例组 NRG1、Klotho 和 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of NRG1, Klotho, and $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ between the healthy control group and the case group

组别	例数	NRG1(ng/L)	Klotho(μ g/L)	$(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$
健康对照组	82	426.35 \pm 49.65	2.04 \pm 0.37	0.56 \pm 0.08
病例组	192	349.94 \pm 48.71	1.36 \pm 0.23	0.91 \pm 0.17
t 值		11.822	18.466	17.806
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NRG1、Klotho、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 与 MMSE 评分相关性分析 NRG1、Klotho 与 MMSE 评分呈正相关($r = 0.422, 0.439, P$ 均 < 0.001), $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 与 MMSE 评分呈负相关($r = -0.418, P = 0.001$)。

2.4 预后良好亚组与预后不良亚组患者临床资料比较 2 亚组患者的性别、年龄、BMI、受教育程度、LDL-C 以及吸烟史、饮酒史、AD 家族史、长期卧床、糖尿病、高血压、高血脂所占比例比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),预后不良亚组 HDL-C、NRG1、Klotho、MMSE 以及日常锻炼所占比例低于预后良好亚组, Hcy、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 高于预后良好亚组 ($P < 0.01$),见表 3。

2.5 Logistic 多因素回归分析 AD 患者预后的影响因素 以 AD 患者预后不良为因变量(否 = 0, 是 = 1),以表 3 中具有显著性差异的指标:日常锻炼(无 = 0, 有 = 1)、HDL-C、Hcy、NRG1、Klotho、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 、MMSE 为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示: Hcy、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 升高是 AD 患者不良预后的危险因素, NRG1、Klotho、MMSE 升高是 AD 患者不良预后的保护因素 ($P < 0.01$),见表 4。

2.6 血清 NRG1、Klotho 预测 AD 患者预后的价值分析 绘制血清 NRG1、Klotho 预测 AD 患者预后的 ROC,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 NRG1、Klotho 及二者联合预测 AD 患者预后的 AUC 分别为 0.751、0.783、0.901,二者联合优于各自单独预测 ($Z = 4.031, 3.985, P$ 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 2 病例组不同认知程度 NRG1、Klotho、 $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$ 、MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of NRG1, Klotho, $(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$, and MMSE scores among case groups with different levels of cognition

组别	例数	NRG1(ng/L)	Klotho(μ g/L)	$(\delta + \theta) / (\alpha + \beta)$	MMSE(分)
无症状亚组	47	385.08 \pm 42.33	1.53 \pm 0.22	0.73 \pm 0.09	28.43 \pm 1.32
轻度亚组	66	362.55 \pm 40.92	1.42 \pm 0.16	0.88 \pm 0.11	24.18 \pm 2.73
中度亚组	70	320.18 \pm 38.65	1.25 \pm 0.14	1.02 \pm 0.14	16.57 \pm 2.35
重度亚组	9	305.34 \pm 36.07	0.83 \pm 0.10	1.15 \pm 0.13	7.11 \pm 1.24
F 值		30.523	58.508	69.750	411.618
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组 AD 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data between AD patients in the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

项目		预后良好亚组 (n=105)	预后不良亚组 (n=87)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男	57(54.29)	49(56.32)	0.080	0.778
	女	48(45.71)	38(43.68)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		66.67 \pm 4.28	65.69 \pm 3.36	1.737	0.084
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)		22.94 \pm 2.25	22.76 \pm 2.21	0.556	0.579
日常锻炼[例(%)]		63(60.00)	31(35.63)	11.305	0.001
吸烟史[例(%)]		69(65.71)	65(74.71)	1.827	0.176
饮酒史[例(%)]		60(57.14)	53(60.92)	0.280	0.597
AD 家族史[例(%)]		22(20.95)	23(26.44)	0.798	0.372
长期卧床[例(%)]		26(24.76)	29(33.33)	1.710	0.191
糖尿病[例(%)]		20(19.05)	21(24.14)	0.734	0.392
高血压[例(%)]		31(29.52)	28(32.18)	0.158	0.691
高血脂[例(%)]		25(23.81)	24(27.59)	0.357	0.550
受教育程度[例(%)]	初中及以下	47(44.76)	46(52.87)	1.376	0.502
	高中	36(34.29)	24(27.59)		
	大学及以上	22(20.95)	17(19.54)		
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.12 \pm 0.13	1.05 \pm 0.11	3.979	<0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		2.05 \pm 0.31	1.97 \pm 0.26	1.913	0.057
Hcy($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		7.52 \pm 1.48	9.37 \pm 2.75	5.936	<0.001
NRG1($\bar{x}\pm s$, ng/L)		369.76 \pm 45.57	326.02 \pm 39.15	7.052	<0.001
Klotho($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		1.46 \pm 0.19	1.24 \pm 0.15	8.769	<0.001
($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$)($\bar{x}\pm s$)		0.83 \pm 0.12	1.01 \pm 0.15	9.237	<0.001
MMSE($\bar{x}\pm s$,分)		22.29 \pm 2.51	20.87 \pm 2.35	4.016	<0.001

表 4 Logistic 多因素回归分析 AD 患者预后的影响因素

Tab.4 Logistic multivariate regression analysis of factors influencing the prognosis of AD patients

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
日常锻炼	0.356	0.266	1.794	0.180	1.428	0.848~2.405
HDL-C 低	0.561	0.371	2.289	0.130	1.753	0.847~3.627
Hcy 高	0.818	0.213	14.749	<0.001	2.266	1.493~3.440
NRG1 高	-1.155	0.164	49.615	<0.001	0.315	0.228~0.434
Klotho 高	-0.957	0.153	39.133	<0.001	0.384	0.285~0.518
($\delta+\theta$)/($\alpha+\beta$)高	0.526	0.204	6.646	<0.011	1.692	1.134~2.524
MMSE 高	-0.914	0.204	20.065	<0.001	0.401	0.269~0.598

表 5 血清 NRG1、Klotho 预测 AD 患者预后的价值分析

Tab.5 Value analysis of serum NRG1 and Klotho in predicting the prognosis of AD patients

变量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
NRG1	354.40 ng/L	0.751	0.683~0.810	0.713	0.686	0.398
Klotho	1.34 μ g/L	0.783	0.718~0.830	0.759	0.733	0.492
二者联合		0.901	0.849~0.930	0.966	0.676	0.642

3 讨论

临床上,AD 的主要特征是进行性记忆丧失和认知障碍,脑实质和神经系统中淀粉样蛋白 β 与 tau 蛋白积累干扰神经元之间的通讯,神经元纤维缠结限制神经元的营养输送,淀粉样蛋白 β 与 tau 蛋白的细胞

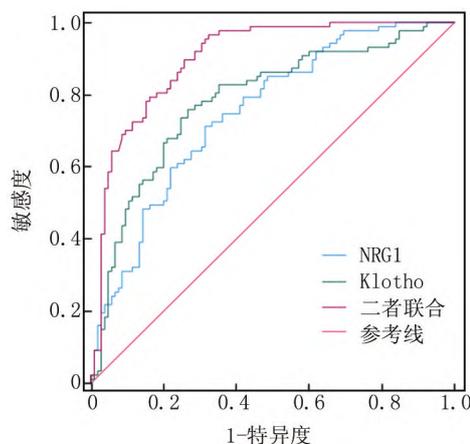


图 1 血清 NRG1、Klotho 预测 AD 患者预后的价值曲线

Fig.1 Value curve of serum NRG1 and Klotho in predicting the prognosis of AD patients

毒性作用导致神经细胞死亡以及胆碱能系统逐渐丧失是诱导 AD 的重要机制,与 AD 的严重程度息息相关^[10]。最初,对 AD 的诊断局限于进行性认知障碍或痴呆阶段,主要依赖于临床症状,然而,神经行为症状不再满足临床对 AD 诊断的需求^[11]。随着科学技术的发展,PET 扫描物质、淀粉样蛋白 β 、磷酸化 tau 蛋白等新型生物标志物的开发和测定,在临床实践和临床研究中显示出强大的前景^[11]。脑电图是基于时间依

赖性的神经活动,相较于侧重神经活动功能结果的 PET 扫描,脑电图能提供实时的复杂神经波动,可用于识别 AD^[12]。本研究结果提示 NRG1、Klotho、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 可能参与 AD 的发生机制,或可对 AD 的诊断作出贡献。 α 、 β 、 δ 、 θ 、 γ 波能给予不同的睡眠、记忆、认知和知觉功能成分,在大脑活动领域具有重要意义,作为脑功能缺陷和神经反馈的诊断指标,可有效评估脑电信号的复杂性改变^[5,12]。 δ 、 θ 水平升高与认知功能下降相关, α 、 β 水平升高则与更好的认知表现有关^[13]。MMSE 是对认知功能进行有效评价的量表,准确度较高^[9]。在本研究中,NRG1、Klotho、MMSE、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 水平随 AD 患者认知功能的恶化而发生变化,表明 NRG1、Klotho、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 参与 AD 患者进行性认知障碍,与认知功能密切相关,强调 NRG1、Klotho 表达下调在介导认知功能障碍的重要作用。

AD 是一种神经退行性疾病,基因改变和积累可能导致神经退行性疾病及认知能力下降,Martínez-Iglesias 等^[14]检测包含 AD 在内的神经退行性疾病患者血液 NRG1 的转录水平,发现患者 NRG1 转录水平显著低于健康队列。本研究与该研究结果具有一致性,均强调 NRG1 表达下调对阿尔茨海默病的促进作用。癫痫与 AD 的发病机制具有相似性,淀粉样蛋白 β 与 tau 蛋白沉积、GABA 能和谷氨酸能信号系统改变在 2 种疾病中发挥重要作用^[15]。研究表明,NRG1 可增强 GABA 能信号传递,可抑制和终止癫痫发作,而 NRG1 表达下调或 GABA 能信号传递受损可增加 AD 小鼠癫痫易感性,损伤海马体突触回路,介导认知功能障碍^[6]。因此,NRG1 是 AD 认知水平的关键调节因子。Klotho 被称为长寿因子,血清浓度随年龄增长而降低,参与许多与衰老相关的疾病,包括心血管疾病和神经退行性疾病^[7]。研究报道称,Klotho 在老年人大脑和 AD 患者大脑中表达水平较低,Klotho 诱导的自噬是降解受损蛋白和细胞的重要途径,然而,Klotho 表达降低则会导致自噬缺陷,介导 AD 等神经退行性疾病^[16]。氧化应激是神经退行性疾病患者认知功能下降的关键机制之一,Orellana 等^[17]研究认为 Klotho 具有抗氧化能力,通过负调控 PI3K/AKT 信号转导通路增强星形胶质细胞和神经元的抗氧化酶活性,提高抗氧化能力,保护星形胶质细胞和神经元免受氧化应激损伤,减少细胞凋亡,维护认知功能。另外,Park 等^[18]证明 Klotho 可改善认知功能,尽管 Klotho 不能通过血脑屏障,但血小板因子活化是 Klotho 作用于神经系统的重要媒介,从而增加突触可塑性、认知能力。因此,Klotho 表达水平升高可能促进神经元保护,提示具有

更好的认知功能,甚至降低衰老和 AD 的痴呆风险。

本研究多因素分析结果提示,Hcy、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 、NRG1、Klotho、MMSE 水平异常可增加患者预后不良的风险。已知,Hcy 是一种与 AD、认知障碍相关的血管危险因素,Hcy 及其代谢产物水平升高会加速 AD 及认知能力下降的发生^[19]。上述研究分析指出 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 、NRG1、Klotho、MMSE 与大脑神经元功能密切相关,具有评价和预测认知功能的潜在作用。因此,Hcy、 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 、NRG1、Klotho、MMSE 与 AD 患者预后有关,这些因素的异常存在易使患者发生预后不良。本研究 ROC 分析结果显示,血清 NRG1、Klotho 对 AD 患者具有预后预测价值,可灵敏识别预后不良的患者,提示临床需对血清 NRG1、Klotho 水平下降的患者提高警惕,准确评估预后不良风险,尽早开展个性化治疗,改善患者预后。

综上所述,老年 AD 患者血清 NRG1、Klotho 水平较低,其水平与 $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$ 和认知功能有关,较低的血清 NRG1、Klotho 水平不利于患者的预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘哲、徐妍:设计课题和研究方案,实施研究过程,文章撰写;马轩、汤文郁:提出研究思路,实施研究过程,统计分析,论文审核和修改;潘建萍:实施研究过程,整理收集资料,论文审核和修改

参考文献

- [1] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1):33-40. DOI: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- [2] Nordestgaard LT, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R. Shared risk factors between dementia and atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):97-107. DOI: 10.3390/ijms23179777.
- [3] 戴蓉芳,徐明然,胡颖,等.血清尿酸、白介素 6、P-tau181 与阿尔茨海默病患者认知功能、日常生活能力和预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(8):1447-1452. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.08.009.
- [4] Castner SA, Gupta S, Wang D, et al. Longevity factor klotho enhances cognition in aged nonhuman primates [J]. Nat Aging, 2023, 3(8):931-937. DOI: 10.1038/s43587-023-00441-x.
- [5] Flanagan K, Saikia MJ. Consumer-grade electroencephalogram and functional near-infrared spectroscopy neurofeedback technologies for mental health and wellbeing [J]. Sensors (Basel), 2023, 23(20):84-92. DOI: 10.3390/s23208482.
- [6] Mao R, Hu M, Liu X, et al. Impairments of GABAergic transmission in hippocampus mediate increased susceptibility of epilepsy in the early stage of Alzheimer's disease [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):147-153. DOI: 10.1186/s12964-024-01528-7.

(下转 1351 页)

- DOI:10.1038/s41389-023-00491-1.
- [12] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575 (7784): 688-692. DOI: 10.1038/s41586-019-1705-2.
- [13] Zhou L, Tan JH, Zhou WY, et al. P53 Activated by ER stress aggravates caerulein-induced acute pancreatitis progression by inducing acinar cell apoptosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65 (11): 3211-3222. DOI: 10.1007/s10620-020-06052-5.
- [14] Tan JH, Cao RC, Zhou L, et al. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (18): 8298-8314. DOI: 10.7150/thno.46934.
- [15] Sharma S, Sharma P, Bailey T, et al. Electrophilic aldehyde 4-Hydroxy-2-Nonenal mediated signaling and mitochondrial dysfunction [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (11): 1555-1566. DOI: 10.3390/biom12111555.
- [16] Kim DH, Choi HI, Park JS, et al. Farnesoid X receptor protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating the transcription of ferroptosis-related genes [J]. *Redox Biol*, 2022, 54 (7): 1023-1036. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102382.
- [17] Devuyt O, Bochud M, Olinger E. UMOD and the architecture of kidney disease [J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474 (8): 771-781. DOI: 10.1007/s00424-022-02733-4.
- [18] Chan J, Svensson M, Tannaes TM, et al. Associations of serum uromodulin and urinary epidermal growth factor with measured glomerular filtration rate and interstitial fibrosis in kidney transplantation [J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53 (2-3): 108-117. DOI: 10.1159/000521757.
- [19] Yuan Z, Wang W, Song S, et al. IGFBP1 stabilizes Umod expression through m6A modification to inhibit the occurrence and development of cystitis by blocking NF- κ B and ERK signaling pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134 (8): 1119-1127. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111997.
- [20] 赵瑞臣, 次多, 何春娅, 等. 重症急性胰腺炎外周血 miR-9、miR-155 表达水平与淀粉酶、炎性反应及 Th17/Treg 平衡的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (8): 795-800. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.009.
- [21] Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58 (5): 354-368. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111997.
- [22] Gerges D, Hevesi Z, Schmidt SH, et al. Tubular epithelial progenitors are excreted in urine during recovery from severe acute kidney injury and are able to expand and differentiate in vitro [J]. *Peer J*, 2022, 20 (10): 14110-14225. DOI: 10.7717/peerj.14110.
- [23] Plotkin M, O'Brien CA, Goellner J, et al. A uromodulin mutation drives autoimmunity and kidney mononuclear phagocyte endoplasmic reticulum stress [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190 (12): 2436-2452. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.015.

(收稿日期: 2024-08-06)

(上接 1345 页)

- [7] Ananya FN, Ahammed MR, Lahori S, et al. Neuroprotective role of Klotho on dementia [J]. *Cureus*, 2023, 15 (6): 43-51. DOI: 10.7759/cureus.40043.
- [8] 国家卫生健康委办公厅. 阿尔茨海默病的诊疗规范 (2020 年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19 (1): 4-6. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.002.
- [9] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南 (2020 年版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40 (3): 269-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.03.001.
- [10] Monteiro AR, Barbosa DJ, Remiao F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 211 (2): 11-22. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115522.
- [11] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- [12] Ando M, Nobukawa S, Kikuchi M, et al. Identification of electroencephalogram signals in Alzheimer's disease by multifractal and multi-scale entropy analysis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15 (3): 66-74. DOI: 10.3389/fnins.2021.667614.
- [13] Ujma PP, Bódzis R, Dresler M, et al. Multivariate prediction of cognitive performance from the sleep electroencephalogram [J]. *Neuroimage*, 2023, 279 (1): 12-19. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2023.120319.
- [14] Martínez-Iglesias O, Naidoo V, Cacabelos N, et al. Epigenetic biomarkers as diagnostic tools for neurodegenerative disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 13-21. DOI: 10.3390/ijms23010013.
- [15] Zhang D, Chen S, Xu S, et al. The clinical correlation between Alzheimer's disease and epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13 (1): 92-105. DOI: 10.3389/fneur.2022.922535.
- [16] Fung TY, Iyaswamy A, Sreenivasamurthy SG, et al. Klotho an autophagy stimulator as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease: A review [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (3): 705-713. DOI: 10.3390/biomedicine10030705.
- [17] Orellana AM, Mazucanti CH, Dos Anjos LP, et al. Klotho increases antioxidant defenses in astrocytes and ubiquitin-proteasome activity in neurons [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 (1): 15-23. DOI: 10.1038/s41598-023-41166-6.
- [18] Park C, Hahn O, Gupta S, et al. Platelet factors are induced by longevity factor klotho and enhance cognition in young and aging mice [J]. *Nat Aging*, 2023, 3 (9): 1067-1078. DOI: 10.1038/s43587-023-00468-0.
- [19] Wlozczowska O, Perla-Kajún J, Smith AD, et al. Anti-N-homocysteine-protein autoantibodies are associated with impaired cognition [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, 7 (1): 159-164. DOI: 10.1002/trc2.12159.

(收稿日期: 2024-07-30)