

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.008

论著 · 临床

血清 SV2A、A β 42、Tau 蛋白、p-Tau181 水平对阿尔茨海默病诊断及病情评估的价值研究

万琦,朱金,吴佳羽,曹君冬



基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2021090)

作者单位: 214044 江苏无锡 中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院神经内科

通信作者: 朱金 E-mail: 455912938@163.com

【摘要】目的 探讨血清突触囊泡蛋白 2A(SV2A)水平在阿尔茨海默病(AD)诊断及病情评估中的价值。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院神经内科收治的 AD 患者 130 例为 AD 组,根据不同病情程度将 AD 患者分为轻度 60 例、中度 40 例、重度 30 例,另选取同期医院健康体检者 20 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 SV2A、 β -淀粉样蛋白 42(A β 42)、Tau 蛋白、磷酸化 Tau 蛋白 181(p-Tau181)水平;Pearson 相关系数分析血清 SV2A 水平与临床指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析发生重度 AD 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SV2A 水平对重度 AD 的预测效能。结果 AD 组血清 SV2A、A β 42 水平低于健康对照组,血清 Tau 蛋白、p-Tau181 水平高于健康对照组($t/P = 12.682 / <0.001, 10.875 / <0.001, 15.923 / <0.001, 20.341 / <0.001$);AD 患者血清 SV2A、A β 42 水平比较,轻度>中度>重度($F/P = 56.789 / <0.001, 32.145 / <0.001$),血清 Tau 蛋白、p-Tau181 水平比较,轻度<中度<重度($F/P = 45.670 / <0.001, 68.912 / <0.001$);AD 患者血清 SV2A 水平与 MMSE 评分、MoCA 评分、海马体积、受教育年限、体质质量指数(BMI)呈正相关($r/P = 0.652 / <0.001, 0.625 / <0.001, 0.502 / <0.001, 0.518 / <0.001, 0.210 / 0.023$),与 CDR 评分、ADL 评分、NPI 评分、年龄、病程、吸烟史、高血压呈负相关($r/P = -0.721 / <0.001, -0.681 / <0.001, -0.552 / <0.001, -0.435 / <0.001, -0.583 / <0.001, -0.278 / 0.030, -0.231 / 0.049$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、有吸烟史、有高血压、CDR 评分高、ADL 评分高、Tau 蛋白水平高、p-Tau181 水平高是患者发生重度 AD 的独立危险因素 [$OR(95\%CI) = 1.085(1.022 \sim 1.152), 2.282(1.135 \sim 4.589), 2.078(1.045 \sim 4.132), 3.512(1.732 \sim 7.158), 1.033(1.009 \sim 1.057), 1.021(1.005 \sim 1.037), 1.053(1.011 \sim 1.096)$]。受教育年限长、MMSE 评分高、MoCA 评分高、海马体积大、SV2A 水平高、A β 42 水平高为独立保护因素 [$OR(95\%CI) = 0.855(0.762 \sim 0.959), 0.831(0.726 \sim 0.951), 0.851(0.756 \sim 0.959), 0.439(0.232 \sim 0.831), 0.959(0.932 \sim 0.987), 0.995(0.991 \sim 0.999)$]。血清 SV2A、A β 42、Tau 蛋白、p-Tau181 水平单独及联合预测重度 AD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.856、0.782、0.815、0.832、0.923,四者联合显著高于各指标单独预测的价值($Z/P = 2.154 / 0.031, 2.345 / 0.019, 2.012 / 0.044, 1.987 / 0.047$)。结论 血清 SV2A 水平与 AD 病情严重程度及认知功能密切相关,可作为辅助诊断及病情评估的潜在生物标志物。

【关键词】 阿尔茨海默病;突触囊泡蛋白 2A; β -淀粉样蛋白 42;Tau 蛋白;磷酸化 Tau 蛋白 181;诊断效能

【中图分类号】 R742

【文献标识码】 A

Study on the value of serum SV2A, A β 42, Tau protein, p-Tau181 in the diagnosis and condition evaluation of Alzheimer's disease Wan Qi, Zhu Jin, Wu Jiayu, Cao Jundong. Department of Neurology, The 904th Hospital of The Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Jiangsu, Wuxi 214044, China

Funding program: Scientific Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (M2021090)

Corresponding author: Zhu Jin, E-mail: 455912938@163.com

【Abstract】 Objective To explore the value of serum synaptic vesicle protein 2A (SV2A) level in the diagnosis and condition assessment of Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 130 AD patients (60 cases of mild, 40 cases of moderate and 30 cases of severe) who visited the Department of Neurology of the 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army of China from January 2021 to December 2023 and 20 healthy controls were included. The levels of serum SV2A, A β 42, Tau protein and p-Tau181 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations were analyzed in combination with cognitive function scales (MMSE, MoCA), disease severity scales (CDR, ADL, NPI) and hippocampal volume. The diagnostic efficacy of SV2A was evaluated by ROC curve. Multiple linear regres-

sion is used to screen for independent influencing factors. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of serum SV2A and A β 42 in the AD group decreased, but the levels of Tau protein and p-Tau181 increased in the AD group ($F/P = 12.682 < 0.001, 10.875 < 0.001, 15.923 < 0.001, 20.341 < 0.001$). In the AD group, the levels of serum SV2A and A β 42 in patients with mild, moderate and severe AD decreased successively, but the levels of Tau protein and p-Tau181 increased successively ($F/P = 56.789 < 0.001, 32.145 < 0.001, 45.670 < 0.001, 68.912 < 0.001$). The serum SV2A level showed a decreasing trend with the aggravation of AD severity ($150.45 \pm 15.87 \text{ ng/mL}$ in the healthy control group vs $80.78 \pm 13.45 \text{ ng/mL}$ in the severe AD group, $P < 0.001$), which was significantly positively correlated with MMSE and MoCA scores ($r = 0.652, 0.625$, both $P < 0.001$), and negatively correlated with CDR, ADL, NPI scores and disease course ($r = -0.721$ to -0.552 , all $P < 0.001$), and was positively correlated with hippocampal volume ($r = 0.502, P < 0.001$). Serum SV2A level ($OR = 0.821, 95\%CI: 0.756 - 0.889, P < 0.001$), age ($OR = 1.123, 95\%CI: 1.087 - 1.160, P < 0.001$), MMSE score ($OR = 0.895, 95\%CI: 0.856 - 0.934, P < 0.001$), ADL score ($OR = 1.056, 95\%CI: 1.023 - 1.089, P < 0.001$), and hippocampal volume ($OR = 0.912, 95\%CI: 0.876 - 0.948, P < 0.001$) were independent risk factors for the progression of AD. The ROC curve further demonstrated that the AUC for predicting the prevalence of AD by combining serum SV2A level, age, MMSE score, ADL score and hippocampal volume increased to 0.905 (95%CI: 0.856 - 0.954, $P < 0.001$), which was significantly higher than that of a single indicator ($P < 0.001$). **Conclusion** The level of serum SV2A is closely related to the severity of AD and cognitive function, and has high efficacy in the diagnosis of AD. It can be used as a potential biomarker for auxiliary diagnosis and disease assessment.

【Key words】 Alzheimer's disease; Synaptic vesicle protein 2A; A β 42; Tau protein; p-Tau181; Diagnostic efficacy

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)为全球最常见的神经退行性疾病,严重威胁老年人认知健康与生活质量^[1]。全球目前约有5 700万AD患者,预计2050年可达1.52亿,而我国患者人数超1 000万,居世界首位,防治形势日益严峻^[2-3]。当前AD临床诊断依赖认知评估、影像学及脑脊液生物标志物,但脑脊液检测有侵入性、影像学成本高,故亟须高效便捷的血清生物标志物辅助诊断与病程评估。突触丢失是AD早期核心病理特征之一,与认知功能衰退密切相关,而突触囊泡蛋白2A(synaptic vesicle protein 2A,SV2A)参与神经递质的储存与释放,在突触结构稳定性和功能维持中至关重要^[4]。研究显示,AD患者脑内SV2A表达随病情进展下降,且与突触密度减少及认知损伤程度相关^[5]。基于此,本研究探讨血清SV2A水平在AD诊断中的效能及对病情评估的潜在价值,以期为AD的早期识别、病情监测及发病机制研究提供新的视角与依据,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月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院神经内科收治的AD患者130例为AD组,根据不同病情程度将AD患者分为轻度60例、中度40例、重度30例,另选取同期医院健康体检者20例为健康对照组。4组性别、饮酒史比例、糖尿病比例、高脂血症比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与健康对照组、轻度AD组比较,中、重度AD组患者年龄更高、病程更长,吸烟史及高血压占比更高;临床痴呆评定量表(CDR)、日常

生活能力量表(ADL)、神经精神量表(NPI)评分更高,受教育年限、简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及海马体积更低($P < 0.05$),见表1。本研究已获得医院伦理委员会批准(20201228),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《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》诊断标准^[6];②年龄 ≥ 50 岁;③临床资料完整,配合认知功能及相关检查。(2) 排除标准:①患有血管性痴呆、额颞叶痴呆等其他类型神经退行性疾病;②合并严重心、肝、肾等重要脏器疾病或恶性肿瘤;③存在精神分裂症、严重抑郁症等精神疾病;④因视力、听力障碍或其他原因无法完成认知评估及血液检查。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:记录患者病程(自出现认知功能下降症状至入组时间)、受教育年限、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症等)。

1.3.2 血清学相关指标检测:于患者入院时/健康者体检时采集空腹肘静脉血5 ml,离心留取血清后分装至无菌EP管,置于-80°C冰箱冻存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清SV2A及传统血清标志物[β -淀粉样蛋白42(A β 42)、Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白181(p-Tau181)]水平。SV2A试剂盒购自上海晶美生物工程有限公司(货号:JM20210108),A β 42、Tau蛋白、p-Tau181试剂盒均购自美国R&D Systems公司(货号:RD20210101、RD20210113、RD20201228),严格

按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 认知功能评估: MMSE 评分包含时间定向力、地点定向力、延迟记忆、即刻记忆、注意力、计算力、语言和视空间, 总分 0~30 分, 得分越高表明认知功能越好; MoCA 评分涵盖注意力、执行功能、记忆、语言、视空间结构技能、抽象思维、计算力和定向力, 总分 0~30 分, 得分越高提示认知功能越好^[7]。

1.3.4 病情程度评估: CDR 评分从记忆力、定向力、判断力及解决问题能力、社区事务、家庭及家务、个人生活自理 6 个领域评估疾病严重程度, 总分 0~3 分(0 分=无痴呆, 0.5 分=可疑痴呆, 1 分=轻度, 2 分=中度, 3 分=重度), 评分越高表示痴呆程度越严重; ADL 评分包含进食、穿衣、洗澡等 14 项日常活动, 总分 0~100 分, 评分越高提示日常生活依赖程度越高; NPI 评分涵盖妄想、幻觉、抑郁等 12 种神经精神症状, 每项症状记录频率(1~4 分)和严重程度(1~3 分), 总分 0~144 分, 评分越高表明神经精神症状越严重。此外, AD 患者根据 CDR 评分及临床表现分为轻度(CDR=0.5~1 分)、中度(CDR>1~2 分)、重度(CDR>2~3

分), 健康对照组为 CDR = 0 分且无认知功能障碍者^[8]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用 F 检验; 等级资料组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; Pearson 相关系数分析血清 SV2A 水平与临床指标的相关性; 多因素 Logistic 回归分析发生重度 AD 的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 SV2A 水平对重度 AD 的预测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清学相关指标比较 与健康对照组比较, AD 组血清 SV2A、Aβ42 水平降低, 血清 Tau 蛋白、p-Tau181 水平升高($P<0.01$), 见表 2。

2.2 不同程度 AD 患者血清学相关指标比较 AD 患者血清 SV2A、Aβ42 水平比较, 轻度>中度>重度; 血清 Tau 蛋白、p-Tau181 水平比较, 轻度<中度<重度($P<0.01$), 见表 3。

表 1 健康对照组及 AD 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between the healthy control group and the AD group

项 目	健康对照组(n = 20)	轻度 AD(n = 60)	中度 AD(n = 40)	重度 AD(n = 30)	χ^2 / F 值	P 值
女[例(%)]	12(60.00)	28(46.67)	20(50.00)	16(53.33)	1.234	0.746
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	69.23±5.16	70.66±4.87	71.27±6.03	72.63±5.39	2.666	0.050
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	14.32±2.98	12.15±3.07	10.42±2.78	8.17±2.49	20.123	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.45±2.28	24.37±2.45	23.74±2.39	22.68±2.55	3.215	0.023
吸烟史[例(%)]	3(15.00)	20(33.33)	18(45.00)	15(50.00)	8.921	0.030
饮酒史[例(%)]	2(10.00)	15(25.00)	12(30.00)	10(33.33)	6.345	0.096
病程($\bar{x} \pm s$, 年)		2.15±0.98	4.56±1.23	7.89±1.56	120.789	<0.001
高血压[例(%)]	5(25.00)	25(41.67)	20(50.00)	18(60.00)	7.890	0.049
糖尿病[例(%)]	2(10.00)	12(20.00)	10(25.00)	9(30.00)	5.432	0.143
高脂血症[例(%)]	4(20.00)	18(30.00)	15(37.50)	12(40.00)	3.120	0.211
MMSE 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	29.50±0.71	24.32±2.15	18.56±2.34	12.45±2.08	120.345	<0.001
MoCA 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	28.80±1.23	22.45±2.89	16.78±2.56	10.23±1.97	115.678	<0.001
CDR 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	0	0.82±0.21	1.65±0.34	2.78±0.42	210.345	<0.001
ADL 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	15.23±3.15	32.45±6.78	55.67±8.92	82.34±10.56	185.678	<0.001
NPI 总分($\bar{x} \pm s$, 分)	0	18.56±7.23	35.78±10.45	58.91±12.67	150.456	<0.001
海马体积($\bar{x} \pm s$, cm ³)	5.23±0.56	4.56±0.47	3.89±0.38	3.12±0.29	90.123	<0.001

表 2 健康对照组与 AD 组血清学相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serological examinations between the healthy control group and the AD group

组 别	例数	SV2A(μg/L)	Aβ42(ng/L)	Tau 蛋白(ng/L)	p-Tau181(ng/L)
健康对照组	20	150.45±15.87	450.12±44.89	150.34±17.92	50.17±5.89
AD 组	130	105.12±14.56	338.96±39.87	239.03±24.65	85.84±9.21
t 值		12.682	10.875	15.923	20.341
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 轻度、中度、重度 AD 患者血清学相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serological tests among patients with mild AD, moderate AD and severe AD

组别	例数	SV2A($\mu\text{g/L}$)	A β 42(ng/L)	Tau 蛋白(ng/L)	p-Tau181(ng/L)
轻度	60	120.32±15.12	380.45±41.78	200.56±21.89	70.45±7.92
中度	40	100.56±14.03	320.76±37.92	250.43±24.76	90.23±8.87
重度	30	80.78±13.45	280.23±34.87	300.78±27.65	110.76±9.91
F 值		56.789	32.145	45.670	68.912
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 SV2A 水平与临床指标的相关性分析

Pearson 相关分析显示,AD 患者血清 SV2A 水平与 MMSE 评分、MoCA 评分、海马体积、受教育年限呈显著正相关($r/P=0.652/<0.001, 0.625/<0.001, 0.502/<0.001, 0.518/<0.001$),与 CDR 评分、ADL 评分、NPI 评分、年龄、病程呈显著负相关($r/P=-0.721/<0.001, -0.681/<0.001, -0.552/<0.001, -0.435/<0.001, -0.583/<0.001$)。此外,血清 SV2A 水平与 BMI 呈弱正相关($r/P=0.210/0.023$),与吸烟史、高血压呈弱负相关($r/P=-0.278/0.030, -0.231/0.049$)。控制年龄影响后,上述相关性均保持高度显著(偏相关系数 0.478~0.618, P 均<0.001),提示 AD 患者血清 SV2A 水平与临床表型的关联独立于年龄因素。

2.4 多因素 Logistic 回归分析发生重度 AD 的影响因素 以 AD 患者病情程度为因变量(赋值: 重度为“1”; 轻度、中度为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量,吸烟史(有=1,无=0)、高血压(有=1,无=0);年龄、受教育年限、BMI、MMSE 评分、MoCA 评分、CDR 评分、ADL 评分、NPI 评分、海马体积、血清 SV2A、A β 42、Tau 蛋白、p-Tau181 水平均直接以实测原值代入。进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: 年龄大、有吸烟史、有高血压、CDR 评分高、ADL 评分高、Tau 蛋白水平高、p-Tau181 水平高是患者发生重度 AD 的独立危险因素,受教育年限长、MMSE 评分高、MoCA 评分高、海马体积大、SV2A 水平高、A β 42 水平高为独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 SV2A 及传统血清标志物水平预测重度 AD 的价值 绘制血清 SV2A 及传统血清标志物(A β 42、Tau 蛋白、p-Tau181)水平预测重度 AD 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: 血清 SV2A、A β 42、Tau 蛋白、p-Tau181 水平单独及联合预测重度 AD 的 AUC 分别为 0.856、0.782、0.815、0.832、0.923,四者联合显著高于各指标单独预测的价值($Z/P=2.154/0.031, 2.345/0.019, 2.012/0.044, 1.987/0.047$),见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析发生重度 AD 的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of the severity of AD

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.082	0.031	6.982	0.008	1.085	1.022~1.152
受教育年限长	-0.156	0.058	7.235	0.007	0.855	0.762~0.959
BMI 高	0.063	0.035	3.186	0.074	1.065	0.995~1.139
吸烟史	0.825	0.356	5.321	0.021	2.282	1.135~4.589
高血压	0.732	0.348	4.428	0.035	2.078	1.045~4.132
MMSE 评分高	-0.185	0.067	7.563	0.006	0.831	0.726~0.951
MoCA 评分高	-0.162	0.062	6.845	0.009	0.851	0.756~0.959
CDR 评分高	1.256	0.382	10.862	0.001	3.512	1.723~7.158
ADL 评分高	0.032	0.012	7.115	0.008	1.033	1.009~1.057
NPI 评分高	0.015	0.008	3.521	0.061	1.015	0.999~1.031
海马体积大	-0.823	0.315	6.842	0.009	0.439	0.232~0.831
SV2A 高	-0.042	0.015	7.842	0.005	0.959	0.932~0.987
A β 42 高	-0.005	0.002	6.253	0.012	0.995	0.991~0.999
Tau 蛋白高	0.021	0.008	6.892	0.009	1.021	1.005~1.037
p-Tau181 高	0.052	0.021	6.058	0.014	1.053	1.011~1.096

表 5 血清 SV2A 及传统血清标志物水平预测重度 AD 的价值

Tab.5 The value of serum SV2A and traditional serum marker levels in predicting severe AD

指 标	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
SV2A	90.35 $\mu\text{g/L}$	0.856	0.792~0.920	0.833	0.785	0.618
A β 42	302.67 ng/L	0.782	0.705~0.859	0.767	0.721	0.488
Tau 蛋白	256.32 ng/L	0.815	0.743~0.887	0.800	0.753	0.553
p-Tau181	94.11 ng/L	0.832	0.765~0.899	0.817	0.769	0.586
四者联合		0.923	0.881~0.965	0.917	0.864	0.781

3 讨 论

本研究结果显示,AD 患者血清 SV2A 水平显著低于健康对照组,且随 AD 病情严重程度增加呈阶梯式下降,其诊断 AD 的 AUC 达 0.856,提示血清 SV2A 具备较高的 AD 诊断效能,其核心机制在于 SV2A 与 AD 核心病理改变,即突触损伤的特异性关联。突触损伤是 AD 早期即存在且持续进展的病理特征,其发生早于神经元变性坏死,且损伤程度与认知功能衰退速率呈正相关。在轻度 AD 阶段,病变以突触功能障碍,如神经递质释放效率降低、突触传递延迟为主,此时突触结构尚未发生显著破坏,SV2A 合成及分泌受影响较

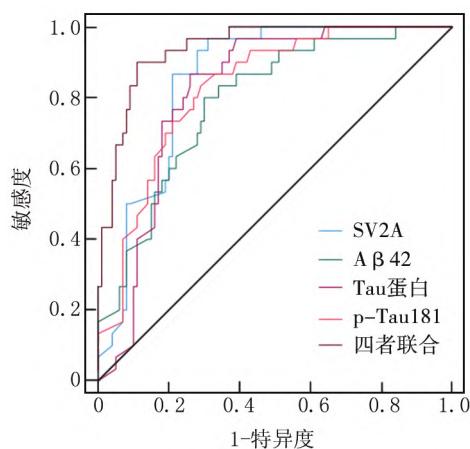


图 1 血清 SV2A 及传统血清标志物水平预测重度 AD 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum SV2A and traditional serum markers for predicting severe AD

小,故血清 SV2A 水平仅呈轻度下降;进入中度至重度 AD 阶段, $\text{A}\beta$ 沉积及 Tau 蛋白过度磷酸化引发的神经毒性作用进一步加剧,导致突触前膜结构完整性破坏、突触数量大量减少,SV2A 合成受阻且降解速率加快,最终表现为血清 SV2A 水平显著降低^[9-10]。当 AD 发生时,脑内神经元退行性变首先累及突触结构,导致 SV2A 合成减少或突触囊泡功能异常,进而使外周血 SV2A 水平降低^[11]。本研究中 SV2A 的诊断效能虽低于脑脊液生物标志物,但作为血清检测指标,其具有采样简便、创伤小、可重复性好等优势,更适合大规模早期筛查及动态监测^[12]。 $\text{A}\beta$ 42 水平下降反映淀粉样蛋白沉积,Tau 蛋白及 p-Tau181 升高反映神经纤维缠结,与传统血清标志物相比,SV2A 降低则特异性指向突触功能损伤,四者从不同病理环节提供诊断信息,联合检测可能进一步提高诊断准确性^[13-15]。此外,SV2A 水平与 MMSE、MoCA 评分呈显著正相关,表明其不仅可辅助诊断,还能反映患者当前的认知功能状态,这为临床判断病情提供了新的量化指标。

相关性分析结果显示,血清 SV2A 水平与 CDR 评分、ADL 评分、NPI 评分呈显著负相关,与海马体积呈显著正相关,提示血清 SV2A 可有效反映 AD 患者病情严重程度及脑结构改变。从病理生理机制看,AD 患者认知功能下降、日常生活能力受损的核心病理基础为突触传递功能障碍;而神经精神症状则与突触损伤导致神经环路完整性破坏及功能失衡密切相关^[16-17]。海马为 AD 病理损害的易损脑区,其 CA1 区突触密度在 AD 早期即可下降 30% 以上,而海马体积缩小通常发生于突触大量不可逆丢失之后^[18]。本研

究中血清 SV2A 与海马体积呈正相关,进一步证实血清 SV2A 水平与脑内突触损伤及脑结构改变的一致性,即 SV2A 降低可能作为突触损伤的标志,参与海马萎缩的病理过程。且提示血清 SV2A 水平下降可能早于海马体积缩小,具备 AD 前驱期预警的潜在价值。此外,血清 SV2A 水平随 AD 病程延长呈渐进性下降,该特征与 AD 突触损伤的“突触代偿期—失代偿期—不可逆丢失期”病理分期相符:病程 1~3 年(轻度 AD)处于突触代偿期,SV2A 水平轻度下降;病程 5 年以上(重度 AD)进入突触不可逆丢失期,SV2A 水平显著降低。病程分析显示,SV2A 水平随病程延长而下降,表明随着疾病进展,突触损伤逐渐加重,这与 AD 的慢性进行性病理损伤特征相符。

本研究通过多因素 Logistic 回归与 ROC 曲线分析,证实血清 SV2A 水平是 AD 病情进展的关键预测因子,其作为独立危险因素为 AD 早期干预提供了新视角。SV2A 作为突触囊泡膜上的糖蛋白,主要功能是调控神经递质的储存与释放,维持突触传递效率^[19-20]。在 AD 病理进程中, $\text{A}\beta$ 寡聚体可通过与突触前膜朊蛋白(PrPC)结合,激活下游 Caspase-3 信号通路,一方面抑制 SV2A 基因转录及蛋白合成,另一方面促进基质金属蛋白酶 9(MMP-9)等 SV2A 降解相关酶类的表达;同时,过度磷酸化的 Tau 蛋白可破坏神经元微管结构完整性,阻碍 SV2A 从胞体向突触前膜的转运过程,导致突触前膜 SV2A 含量进一步降低^[21]。上述病理机制共同导致血清 SV2A 水平下降,而血清 SV2A 水平降低则提示脑内突触损伤加重,AD 病情进展风险升高。血清 SV2A 水平的 AUC 值达 0.856,与 MMSE 评分、海马体积等经典指标相近,凸显其作为生物标志物的可靠性。而多指标联合检测使 AUC 提升至 0.923,这一突破源于整合了生物标志物、认知评估、功能状态及结构影像等多维度信息。 $\text{A}\beta$ 沉积和 Tau 蛋白缠结不仅导致 SV2A 水平下降,还会引发海马萎缩与认知功能减退,联合检测实质上是对 AD 多环节病理过程的协同捕捉。对比既往研究,一项纳入 191 例 AD 患者的队列研究显示,单一生物标志物的平均 AUC 为 0.78,而多指标联合检测可提升至 0.96,与本研究结论一致,进一步验证了联合检测的临床价值^[22]。

4 结 论

本研究发现,血清 SV2A 水平与 AD 的病情严重程度及认知功能密切相关,对 AD 具有较高的诊断效能,可作为无创评估突触功能的潜在生物标志物。其机制可能与 AD 病程中突触结构和功能的进行性损伤

相关,且受年龄、受教育年限、病程等因素影响。然而,本研究仍存在一定局限性,如样本量较小、未纳入轻度认知障碍(MCI)人群、缺乏长期随访数据等。未来需扩大样本量,进一步探讨 SV2A 在 MCI 向 AD 转化中的预测价值,以及与其他生物标志物联合应用的临床意义。此外,深入研究 SV2A 在突触损伤中的分子调控机制,可能为开发靶向突触保护的 AD 治疗策略提供新靶点。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

万琦:设计研究方案,课题设计,实施研究过程,论文撰写;朱金:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;吴佳羽:实施研究过程,资料搜集、分析整理,论文修改;曹君冬:进行统计学分析,参与论文撰写

参考文献

- [1] Twarowski B ,Herbet M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: A review [J]. Int J Mol Sci 2023 ,24(7) : 6518. DOI: 10.3390/ijms24076518.
- [2] Jucker M ,Walker LC. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention [J]. Cell ,2023 ,186(20) : 4260-4270. DOI: 10.1016/j.cell.2023.08.021.
- [3] 雷露,吕沛然,赵耀,等.神经炎症与阿尔茨海默病的关系及针灸调控机制研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2024,26(4):1028-1035.DOI: 10.11842/wst.20230306001.
- [4] Stoner A ,Fu L ,Nicholson L ,et al.Neuronal transcriptome ,tau and synapse loss in Alzheimer's knock-in mice require prion protein [J]. Alzheimers Res Ther 2023 ,15(1) : 201. DOI: 10.1186/s13195-023-01345-z.
- [5] Mecca AP ,Chen MK ,O'Dell RS ,et al.In vivo measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET [J]. Alzheimers Dement ,2020 ,16 (7) : 974-982. DOI: 10.1002/alz.12097.
- [6] 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.
- [7] 钮伟芳,郑军然.血清 miR-15b、TLR7 水平与阿尔茨海默病患者神经炎症及认知功能的关系[J].转化医学杂志,2024,13(11):1986-1990.DOI: 10.3639/j.issn.2095-3097.2024.11.041.
- [8] 林佛财,黄铭发,林志业,等.AD 患者脑脊液 PDGFR β 含量变化及其与认知损害和脑脊液生物标志物的关系[J].安徽医学,2024,45(4):483-486. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-0399. 2024. 04.015.
- [9] Wang J ,Huang Q ,He K ,et al.Presynaptic density determined by SV2A PET is closely associated with postsynaptic metabotropic glutamate receptor 5 availability and independent of amyloid pathology in early cognitive impairment [J]. Alzheimers Dement ,2024 ,20(6) : 3876-3888. DOI: 10.1002/alz.13817.
- [10] 孙健,宋爱霞,郝光,等.阿托伐他汀联合运动干预对帕金森病大鼠海马 SV2A、突触形态及神经递质的影响[J].中国老年学杂志,2025,45(2):391-395. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202. 2025. 02.029.
- [11] 葛义,王丽琨,伍国锋.突触囊泡蛋白 2A 在癫痫相关认知功能障碍中的作用机制研究进展[J].山东医药,2022,62(17):94-96. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-266X. 2022. 17.024.
- [12] Lu Y ,Toyonaga T ,Naganawa M ,et al.Partial volume correction analysis for ^{11}C -UCB-J PET studies of Alzheimer's disease [J]. Neuroimage ,2021 ,238: 118248. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118248.
- [13] Blennow K ,Zetterberg H.Biomarkers for Alzheimer's disease: Current status and prospects for the future [J]. J Intern Med ,2018 ,284(6) : 643-663. DOI: 10.1111/joim.12816.
- [14] Ossenkoppele R ,van der Kant R ,Hansson O.Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials [J]. Lancet Neurol ,2022 ,21(8) : 726-734. DOI: 10.1016/S1474-4422(22) 00168-5.
- [15] Wu PP ,Cao BR ,Tian FY ,et al.Development of SV2A ligands for epilepsy treatment: A review of levetiracetam ,brivaracetam ,and padsevonil [J]. Neurosci Bull ,2024 ,40(5) : 594-608. DOI: 10.1007/s12264-023-01138-2.
- [16] 褚春沐,隗永健,贾丽娜,等.阿尔茨海默病患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平及其临床意义[J].疑难病杂志,2024,23(7):823-827,833. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 07.012.
- [17] 刘哲,徐妍,马轩,等.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[J].疑难病杂志,2024,23(11):1341-1345,1351. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 11.012.
- [18] Khan S , Barve KH , Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. Curr Neuropharmacol ,2020 ,18 (11) : 1106-1125. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.
- [19] 胡梅,刘楠,陈跃,等.基于突触囊泡蛋白 2A 成像的正电子发射断层显像剂的合成及临床研究进展[J].中国现代应用药学,2022,39(3):417-423.DOI: 10.13748/j.cnki. issn1007-7693. 2022. 03.023.
- [20] 潘玺冬,王丽琨,韩旭,等.突触囊泡蛋白 2A 参与神经系统疾病机制的研究进展[J].中国病理生理杂志,2021,37(4):759-763. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-4718. 2021. 04.024.
- [21] Mikkelsen JD ,Kaad S ,Aripaka SS ,et al.Synaptic vesicle glycoprotein 2A(SV2A) levels in the cerebral cortex in patients with Alzheimer's disease: A radioligand binding study in postmortem brains [J]. Neurobiol Aging ,2023 ,129: 50-57. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2023. 05.003.
- [22] Jiao B ,Ouyang Z ,Liu Y ,et al.Evaluating the diagnostic performance of six plasma biomarkers for Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in a large Chinese cohort [J]. Alzheimers Res Ther ,2025 ,17(1) : 71. DOI: 10.1186/s13195-025-01712-y.

(收稿日期: 2025-07-08)