

阿尔茨海默病患者血清 FGF23 和 ZAG 水平表达与认知功能的相关性分析

李婷婷, 陈 凤, 刘 然 (内江市第二人民医院精神科, 四川内江 641000)

摘要: 目的 探究阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者血清成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)、锌- α -2-糖蛋白 (zin- α -2 glycoprotein, ZAG) 水平与认知功能损伤的相关性。方法 选取 2021 年 4 月~2022 年 4 月在内江市第二人民医院精神科收治的 90 例 AD 患者为研究对象 (AD 组), 另外选取 90 例同期在该院体检健康人员作为对照组。酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测两组血清 FGF23 和 ZAG 水平。用简易精神状态量表 (MMSE) 对 AD 患者进行认知功能评估。Pearson 法分析 AD 患者血清 FGF23, ZAG 表达水平与 MMSE 评分的相关性。受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 FGF23 和 ZAG 对 AD 患者的诊断价值。结果 与对照组相比, AD 组患者血清 FGF23 (28.67 ± 7.64 ng/ml vs 18.75 ± 4.23 ng/ml), ZAG (22.31 ± 3.26 μ g/ml vs 16.43 ± 3.72 μ g/ml) 表达水平较高, MMSE 评分较低 (13.67 ± 1.72 分 vs 29.56 ± 2.89 分), 差异具有统计学意义 ($t=10.776, 11.278, 44.823$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 分析显示, AD 患者血清 FGF23, ZAG 水平与 MMSE 评分均呈负相关 ($r=-0.611, -0.480$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 FGF23 和 ZAG 水平诊断 AD 的敏感度分别为 76.70% 和 75.60%, 特异度分别为 86.70% 和 83.30%, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.870 (95%CI: 0.814 ~ 0.927) 和 0.849 (95%CI: 0.793 ~ 0.906), 二者联合检测的敏感度、特异度和 AUC 分别为 86.70%, 88.90%, 0.938 (95%CI: 0.905 ~ 0.972)。结论 AD 患者血清 FGF23 和 ZAG 水平升高, 二者的表达水平与认知功能障碍呈负相关, 可能与该病的发生发展相关。

关键词: 阿尔兹海默病; 成纤维细胞生长因子 23; 锌- α -2-糖蛋白; 认知功能

中图分类号: 749.16; R446.61 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-166-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.030

Correlation Analysis between Serum FGF23 and ZAG Levels and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease

LI Tingting, CHEN Feng, LIU Ran

(Department of Psychiatry, the Second People's Hospital of Neijiang, Sichuan Neijiang 641000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23), zinc- α -2-glycoprotein (ZAG) and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 90 AD patients admitted to Psychiatric Department of Neijiang Second People's Hospital from April 2021 to April 2022 were selected as the study subjects, and they were set as the AD group. In addition, 90 healthy individuals who underwent physical examination in the hospital were collected as the control group. The serum levels of FGF23 and ZAG were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The cognitive function of AD patients was evaluated using the Mini-Mental State Evaluation (MMSE). Pearson method was applied to analyze the correlation between serum FGF23, ZAG expression levels and MMSE scores in AD patients. The evaluation value of serum FGF23 and ZAG in AD patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum FGF23 (28.67 ± 7.64 ng/ml vs 18.75 ± 4.23 ng/ml) and ZAG (22.31 ± 3.26 μ g/ml vs 16.43 ± 3.72 μ g/ml) in AD group were higher, and the MMSE (13.67 ± 1.72 points vs 29.56 ± 2.89 points) score was lower, and the differences were statistically significant ($t=10.776, 11.278, 44.823$, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between serum FGF23, ZAG levels and MMSE score in AD patients ($r=-0.611, -0.480$, all $P < 0.05$). ROC analysis showed that serum FGF23 and ZAG levels was able to predict the occurrence of AD, sensitivity of 76.70% and 75.60%, specificity of 86.70% and 83.30%, and area under curve (AUC) of 0.870 (95% CI: 0.814 ~ 0.927) and 0.849 (95% CI: 0.793 ~ 0.906), respectively. The sensitivity, specificity and AUC of the combined detection were 86.70%, 88.90% and 0.938 (95% CI: 0.905 ~ 0.972), respectively. **Conclusion** The levels of FGF23 and ZAG in serum of AD patients increase, the both expression levels are

negatively correlated with cognitive dysfunction, which may be related to the occurrence and development of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; fibroblast growth factor 23; zinc- α -2-glycoprotein; cognitive function

阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种导致大脑退化的疾病, 是痴呆的主要原因, 其临床症状是患者思维和个人的日常独立性能逐渐下降, 轻者言语表达迟钝、健忘, 重者则丧失生活自理能力、智力下降, 严重影响患者及其家庭的生活质量, 带来沉重负担^[1-2]。该病目前仍无相对有效的治疗方法, 因此, 在 AD 早期控制其发生的危险因素从而降低发病率是目前研究的热点^[3]。认知功能障碍的类型和病因极为复杂, 包括高血压在内的慢性基础病、反应性神经病等。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 是由骨细胞和成骨细胞产生的磷酸尿激素, 参与调节钙磷代谢, 在许多罕见性、获得性疾病或遗传性疾病中, FGF23 水平升高^[4]。锌- α -2-糖蛋白 (zinc- α -2 glycoprotein, ZAG) 是由 AZGP2 基因编码的一种组织相容性复合物 I 分子和脂质激活因子, 有少数研究发现在癫痫患者及 AD 患者的脑脊液中有 ZAG 存在^[5]。目前关于 AD 患者血清 FGF23, ZAG 水平分析的研究尚不明确, 本研究通过检测 AD 患者血清中 FGF23 和 ZAG 表达情况, 探究其与患者认知功能的关系, 为该类患者在早期临床诊断、评估等方面提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 4 月 ~ 2022 年 4 月在内江市第二人民医院精神科收治的 90 例 AD 患者作为研究对象, 其中男性 47 例, 女性 43 例, 年龄 55 ~ 86 (72.16 ± 5.36) 岁, 体质指数 (body mass index, BMI) $22.37 \pm 1.24 \text{ kg/m}^2$, 平均受教育年限 11.45 ± 4.03 年, 吸烟史 39 例, 高血压病史 25 例, 独居 23 例, 在婚 67 例, 平均简易精神状态量表 (MMSE) 评分 13.67 ± 1.72 分。同时选取 90 例同期在本院体检健康人员作为对照组, 其中男性 44 例, 女性 46 例, 年龄 58 ~ 90 (72.69 ± 5.71) 岁, BMI $22.75 \pm 1.46 \text{ kg/m}^2$, 平均受教育年限 12.18 ± 4.32 年, 吸烟史 35 人, 高血压病史 28 人, 独居 26 人, 在婚 64 人, 平均 MMSE 评分 29.56 ± 2.89 分。两组在性别、年龄、BMI、受教育年限、高血压、吸烟史、婚姻状况等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2/t=0.200, 0.642, 1.882, 1.172, 0.367, 0.241, 0.252$, 均 $P > 0.05$), 两组的 MMSE 评分差异有统计学意义 ($t=44.823, P < 0.05$)。纳入标准: ①通过检查诊断为 AD 患者^[6]; ②经过常规检查显示心、肺功能及血细胞检测正常; ③经检查排除中枢神经导致的痴呆。排除标准: ①有精神障碍病史或家族遗传史; ②并发恶性肿瘤及心脑血管疾病者; ③信息缺失及

无法配合研究者。该研究经本院伦理委员会批准后实施, 两组研究对象及其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 FGF23, ZAG 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (上海科艾博生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集所有研究对象的性别、年龄、体重、身高、受教育年限、高血压病史、吸烟史、婚姻状况等各项信息, 计算体质指数 (BMI)。

1.3.2 样本采集: 收集所有研究对象的空腹静脉血 5ml, 室温静置 30min 后, 3 000r/min 离心 15min, 取上层血清, 密封放置于 -80°C 冰箱保存待用。

1.3.3 血清 FGF23, ZAG 水平检测: 用 ELISA 方法检测血清 FGF23 和 ZAG 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 简易精神状态评价量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评估认知功能: 用 MMSE 量表对 AD 患者进行认知功能的评估。MMSE 量表总分范围 0 ~ 30 分, 每一项正确为 1 分, 错误为 0 分。全表共分为 5 个部分: 定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力。27 分 \leq 评分 \leq 30 分为认知功能正常, 评分 < 27 分视为认知功能障碍, 21 分 \leq 评分 < 27 分为轻度认知功能障碍, 10 分 \leq 评分 < 21 分为中度认知功能障碍, 评分 < 10 分为重度认知功能障碍。测试过程使用标准化用语, 需要在安静环境中进行。

1.4 统计学分析 SPSS 25.0 进行统计学分析, 计数资料用率 (百分比) [$n(\%)$] 表示, 两样本之间的差异采用 χ^2 检验; 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本之间的差异采用 t 检验; Pearson 法分析 AD 组血清 FGF23 和 ZAG 表达水平与 MMSE 的相关性; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 FGF23 和 ZAG 对 AD 患者的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 FGF23 和 ZAG 表达水平比较 与对照组相比, AD 组患者血清 FGF23 ($28.67 \pm 7.64 \text{ ng/ml}$ vs $18.75 \pm 4.23 \text{ ng/ml}$) 和 ZAG ($22.31 \pm 3.26 \text{ ng/ml}$ vs $16.43 \pm 3.72 \text{ ng/ml}$) 表达水平升高, 差异有统计学意义 ($t=10.776, 11.278$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 血清中 FGF23 和 ZAG 水平对 AD 的诊断价值 见图 1。以血清 FGF23 和 ZAG 水平为检验变量, 以是否发生 AD 为状态变量 (是=1, 否=0)

绘制 ROC 曲线。结果显示, FGF23 可辅助预测 AD 患者发生认知障碍, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.870 (95%CI: 0.814 ~ 0.927), 根据分析结果, 当截断值为 22.49ng/ml, 敏感度为 76.70%, 特异度为 86.70%, 约登指数为 0.634, ROC 曲线见图 1; ZAG 也可辅助预测 AD 患者发生认知障碍, AUC 为 0.849 (95%CI: 0.793 ~ 0.906), 当截断值为 19.88 μ g/ml, 敏感度为 75.60%, 特异度为 83.30%, 约登指数为 0.589; 二者联合检测的敏感度为 86.70%, 特异度为 88.90%, AUC 为 0.938 (95%CI: 0.905 ~ 0.972), 均显著高于 FGF23, ZAG 单独检测 ($Z=2.023, 2.648$, 均 $P < 0.05$)。

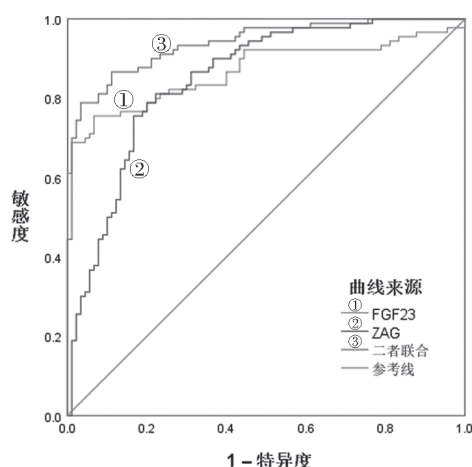


图1 血清 FGF23 和 ZAG 诊断 ROC 分析

2.3 AD 患者血清 FGF23 和 ZAG 表达水平与 MMSE 评分的相关性分析 Pearson 法分析显示, AD 患者血清中 FGF23 和 ZAG 表达水平与 MMSE 评分均呈负相关 ($r=-0.611, -0.480$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

阿尔兹海默症 (AD) 是一种神经退行性的老年性疾病, 具有复杂性、多因素性、渐进性和不可改变性^[7]。AD 患者的认知和记忆受到严重的影响, 病因尚不明确, 该疾病可能由多种因素的共同作用下发生, 包括头部损伤、家族遗传史等^[8]。认知功能障碍是指大脑在接受信息和处理时受到阻碍, 在语言、记忆等一项或多项功能受到损伤, 并对日常生活和社会能力造成影响, 常发生于多种疾病后, 如 AD, 颅脑损伤和脑卒中等均伴有不同程度的认知功能障碍, 会降低患者生活质量, 甚至对患者的生命安全造成威胁^[9]。

成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 是成纤维细胞生长因子家族中成员之一, 主要在骨骼、骨髓和成骨细胞中产生。FGF23 是一种新兴的血管生物标志物, 相关研究显示较高的血清 FGF23 水平与痴呆和 AD 事件风险增加有关, 上调 FGF23 表达水

平会增加痴呆风险, 这表明 FGF23 相关的生物学途径可能在痴呆的发展中发挥作用^[10]。有研究已证实, 在 AD 患者中观察到 FGF23 蛋白浓度增加, 抗衰老蛋白 klotho (anti-aging protein, α -Klotho) 浓度降低, 并与炎症细胞因子水平有关, 抑制 FGF23 或过表达 α -Klotho 会减少炎症细胞因子, 说明 FGF23/ α -Klotho 可能与 AD 的细胞炎症有关^[11]。也有报道显示, 上调血清 FGF23 表达水平会增加痴呆和 AD 发病的风险^[12]。本研究中, AD 组患者血清 FGF23 水平较高, 说明 FGF23 可能参与了 AD 的发生发展, 提示临床中应及时检测其表达水平, 对评估 AD 的发生有一定的潜在价值。相关性分析表明, AD 患者血清 FGF23 与 MMSE 评分呈负相关性, FGF23 表达水平越高, 患者的认知障碍就越严重, FGF23 可能影响 AD 的发生。此外, FGF23 对 AD 的发生有一定的诊断价值。

锌- α -2-糖蛋白 (ZAG) 是一种可溶性的糖蛋白, 约 41kDa, 在葡萄糖代谢、胰岛素抵抗、脂质代谢、调节自身免疫反应等一系列生理生化过程中发挥重要作用^[13]。ZAG 作为参与身体新陈代谢的脂肪因子, 现在已被证明存在于大脑中, 并在一些神经系统疾病中发挥作用, 如癫痫和 AD^[14]。ZAG 在神经系统疾病中的研究少之又少, 虽然发现其在大脑中有表达, 但其起源和分布仍存在争议^[15]。相关研究结果显示, 与对照组相比, 发现在轻度 AD 患者的脑脊液中 ZAG 和抗凝血酶 III (antithrombin III, ATIII) 的水平显著升高, 并与其严重程度有关^[16]。也有研究发现, 在额颞叶痴呆患者的脑脊液中 ZAG 水平升高^[17]。以上两项研究结果与本研究中结果趋势一致。但也有不同研究发现, 死亡后的 AD 患者脑脊液中的 ZAG 水平要低于非 AD 痴呆患者和非痴呆患者^[18]。因此, 在 AD 患者中 ZAG 变化的作用机制尚不明确, 需要更多的研究来证实。在本研究中, AD 患者血清 ZAG 水平升高, 且与 MMSE 评分呈负相关, ZAG 可能参与了神经系统疾病的发生, 从而影响 AD; ZAG 表达水平越高, 造成神经细胞减少, 从而影响认知功能。ZAG 对预测 AD 的发生有一定的诊断价值, 表明 ZAG 可能成为评估 AD 发生的指标, 且二者联合检测的 AUC 较高, 均优于 FGF23 和 ZAG 单独检测, 表明联合检测血清 FGF23 和 ZAG 对判断 AD 的发生有更高的预测水平, 说明联合检测能更加全面反映 AD 患者的疾病情况, 对临床诊断 AD 有更好的效能。

综上所述, AD 患者血清 FGF23, ZAG 水平升高, 且二者与认知功能障碍呈负相关, 提示 AD 患者血清 FGF23, ZAG 可能与该病的发生发展相关。本研究为临床研究 AD 提供了新的研究方向, 有可

能作为抗AD治疗的潜在靶点,但FGF23,ZAG水平对AD的影响还有待研究。本研究纳入病例数较少,并且未进行动态分析,结果可能存在一定的偏移,今后需增加样本量进行研究和探讨。

参考文献:

- [1] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.
- [2] 孙祝平, 陈红英, 陈思路. 老年阿尔茨海默病患者血清 Lp-PLA2, NLRP3 水平表达及其与认知功能损害的相关性[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 49-52.
SUN Zhuping, CHEN Hongying, CHEN Silu. Expression of serum Lp-PLA2 and NLRP3 in elderly patients with Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 49-52.
- [3] LUCEY B P, WISCH J, BOERWINKLE A H, et al. Sleep and longitudinal cognitive performance in pre-clinical and early symptomatic Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2852-2862.
- [4] COURBEBASSE M, LANSKE B. Biology of fibroblast growth factor 23: from physiology to pathology[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018, 8(5): a031260.
- [5] WEI Xin, LIU Xi, TAN Changhong, et al. Expression and function of zinc- α 2-glycoprotein[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2019, 35(3): 540-550.
- [6] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 971-977.
Writing Group of Chinese Dementia and Cognitive Impairment, Professional Committee of Cognitive Impairment Diseases of Neurologists Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2018 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment(2): Guidelines for diagnosis and treatment of Alzheimer's disease[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(13): 971-977.
- [7] ATHAR T, AL BALUSHI K, KHAN S A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease[J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(7): 5629-5645.
- [8] 苏雪皎, 孙蜀宁. 阿尔茨海默病患者 Hcy, 尿酸水平与认知功能的相关性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(18): 92-94.
SU Xuejiao, SUN Shuning. Correlation analysis of Hcy, uric acid levels and cognitive function in patients with Alzheimer's disease[J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2021, 15(18): 92-94.
- [9] 王洋洋, 徐如祥. 四面体框架核酸在颅脑损伤和阿尔兹海默病认知功能障碍中的治疗作用[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2022, 8(6): 321-323.
WANG Yangyang, XU Ruxiang. Therapeutic effect of tetrahedral frame nucleic acid on brain injury and Alzheimer disease cognitive dysfunction[J]. *Chinese Journal of Neurotraumatic Surgery (Electronic Edition)*, 2022, 8(6): 321-323.
- [10] PRUD'HOMME G J, KURT M, WANG Qinghua. Pathobiology of the klotho antiaging protein and therapeutic considerations[J]. *Front Aging*, 2022, 3: 931331.
- [11] LI Baoshan, ZHOU Min, PENG Jing, et al. Mechanism of the fibroblast growth factor 23/ α -klotho axis in peripheral blood mononuclear cell inflammation in Alzheimer's disease[J]. *Immunological Investigations*, 2022, 51(5): 1471-1484.
- [12] MCGRATH E R, HIMALI J J, LEVY D, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 levels and incident dementia: The Framingham heart study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213321.
- [13] 陈桦, 陈旺. 2 型糖尿病视网膜病患者血清 ZAG、Egr-1、CMKLR1 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系及其影响因素[J]. *海南医学*, 2022, 33(2): 147-150.
CHEN Hua, CHEN Wang. Relationship between serum ZAG, Egr-1, CMKLR1 levels and glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with type 2 diabetic retinopathy and their influencing factors[J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(2): 147-150.
- [14] SUN Huangbing, MA Fuli, CHEN Wenjing, et al. Adipokine ZAG alters depression-like behavior by regulating oxidative stress in hippocampus[J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2022, 54(4): 259-267.
- [15] 马冰倩, 韩雄. 锌 α 2 糖蛋白与神经和心血管系统疾病的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊*, 2020, 20(30): 23-24.
MA Bingqian, HAN Xiong. Research progress of Zinc α 2 glycoprotein in neurological and cardiovascular diseases[J]. *World Latest Medicine Information*, 2020, 20(30): 23-24.
- [16] BLENNOW K, ZETTERBERG H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future[J]. *Journal of Internal Medicine*, 2018, 284(6): 643-663.
- [17] JIA Longfei, ZHU Min, YANG Jianwei, et al. Prediction of P-tau/A β 42 in the cerebrospinal fluid with blood microRNAs in Alzheimer's disease[J]. *BMC Medicine*, 2021, 19(1): 264.
- [18] WHELAN C D, MATTSSON N, NAGLE M W, et al. Multiplex proteomics identifies novel CSF and plasma biomarkers of early Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2019, 7(1): 169.

收稿日期: 2023-03-27

修回日期: 2023-06-20