

## · 论著 ·

## 特发性正常压力脑积水病人脑脊液标志物的变化

熊 坤 冷 彪 程世奇 袁饶饶 王 兵 卓 毅 张 苗 张 焱

**【摘要】**目的 探讨特发性正常压力脑积水(iNPH)病人脑脊液(CSF)磷酸化tau蛋白(p-tau)、总tau蛋白(t-tau)、转化生长因子-β1(TGF-β1)的变化。方法 前瞻性收集2018年6月至2020年2月经分流术临床确诊的16例iNPH为确诊组,同期行脑脊液释放试验无效的16例可疑iNPH为可疑组。采用酶联免疫吸附试验检测CSF中p-tau、t-tau、TGF-β1水平。结果 确诊组CSF中p-tau水平显著低于可疑组( $P<0.01$ ),TGF-β1水平显著高于可疑组( $P<0.01$ )。两组CSF中t-tau水平无统计学差异( $P>0.05$ )。8例确诊iNPH术后7 d的CSF中p-tau、t-tau水平较术前均明显降低( $P<0.05$ ),而TGF-β1水平与术前无统计学差异( $P>0.05$ )。结论 本文结果提示CSF中p-tau、t-tau、TGF-β1在iNPH诊断、分流术效果评估中具有一定作用。

**【关键词】**特发性正常压力脑积水;脑脊液;生物标志物;tau蛋白;转化生长因子-β1;分流术

**【文章编号】**1009-153X(2021)03-0162-03   **【文献标志码】**A   **【中国图书资料分类号】**R 742.7

**Changes of cerebrospinal fluid markers in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus**

XIONG Kun<sup>1</sup>, LENG Biao<sup>2</sup>, CHENG Shi-q<sup>i</sup><sup>2</sup>, YUAN Rao-rao<sup>2</sup>, WANG Bing<sup>2</sup>, ZHUO Yi<sup>2</sup>, ZHANG Miao<sup>3</sup>, ZHANG Yan<sup>2</sup>. 1. Department of Neurosurgery, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China; 2. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 3. Department of Medical Experimental Teaching, Medical College, Nanchang University, Nanchang 330031, China

**【Abstract】** Objective To investigate the changes of cerebrospinal fluid (CSF) markers including phosphorylated tau protein (p-tau), total tau protein (t-tau), and transforming growth factor β1 (TGF-β1) in the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). Methods Sixteen patients with iNPH who were clinically diagnosed by shunt operation (observation group) and 16 patients who were suspected with iNPH and negative outcome of CSF tap test (control group) were prospectively recruited from June 2018 to February 2020. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of CSF p-tau, t-tau and TGF-β1. Results The level of CSF p-tau of the observation group was significantly lower than that of the control group ( $P<0.01$ ), and the level of CSF TGF-β1 of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.01$ ). There was no statistical difference in the level of CSF t-tau between the two groups ( $P>0.05$ ). The levels of CSF p-tau and t-tau of 8 patients in the observation group 7 days after the shunt operation were significantly lower than those before the operation ( $P<0.05$ ), while the level of CSF TGF-β1 was not significantly different from that before the operation ( $P>0.05$ ). Conclusions Our results suggest that the CSF p-tau, t-tau and TGF-β1 may be of certain value in the diagnosis and the outcome evaluation of shunt operation for the patients with iNPH.

**【Key words】** Idiopathic normal pressure hydrocephalus; Cerebrospinal fluid; Tau protein; transforming growth factor β1; Shunt operation

特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus,iNPH)常见于老年人,且发病率随年龄增大而增高<sup>[1]</sup>。据统计,目前接受正确治疗的iNPH仅占所有iNPH的一小部分<sup>[2]</sup>,诊断阳性率不高以及缺乏有效的检测指标是主要原因。iNPH的神经病理学机制尚不明确,目前通过对iNPH病人脑

脊液(cerebro-spinal fluid,CSF)相关指标的研究,可以追踪到多种病理生理变化,主要包括类似阿尔兹海默病(Alzheimer's disease,AD)病理变化、脑白质变性、神经性病变和血管功能障碍等<sup>[3]</sup>。iNPH病人神经病理学表现多样化,导致CSF成分及浓度的改变<sup>[4,5]</sup>。本文探讨iNPH病人CSF磷酸化tau蛋白(p-tau)、总tau蛋白(t-tau)、转化生长因子-β1(transforming growth factor β1,TGF-β1)的变化及临床意义。

**1 资料与方法**

1.1 研究对象 纳入标准:①根据《中国iNPH诊治专家共识(2016)》的诊断标准选取临床可疑的NPH;②

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.03.006

基金项目:江西省卫生计生委科技计划项目(20185202;20193905)

作者单位:510510 广州,广东三九脑科医院神经外科(熊 坤);330006 南昌,南昌大学第二附属医院神经外科(冷 彪、程世奇、袁饶饶、王 兵、卓 毅、张 焱);330031 南昌,南昌大学医学部医学实验教学中心(张 苗)

通讯作者:张 焱,E-mail:doctorzhangyan@163.com

病例资料完整;③病人及家属了解研究性质,自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①不符合《中国iNPH诊治专家共识(2016)》的诊断标准;②存在绝对禁忌症;③病人或家属不愿意参与研究;④继发性NPH。

2018年6月至2020年2月前瞻性收集符合纳入标准的经分流术临床确诊的iNPH共16例(确诊组),其中男13例,女3例;年龄60~86岁。另取同期行CSF释放试验无效的临床可疑iNPH共16例(可疑组),其中男11例,女5例;年龄54~84岁。因部分样本采集和保存欠完善,选取确诊组8例(男7例,女1例;年龄65~86岁)术后7 d的CSF(为头皮细针局部穿刺储液囊采集)检测p-tau、t-tau、TGF-β1评估分流术效果。

**1.2 治疗方法** 确诊组行可调压分流管脑室-腹腔分流术或腰大池-腹腔分流术治疗。可疑组因CSF释放试验无效,未行手术治疗。

**1.3 CSF生物标志物的检测** 收集所有病人CSF释放试验的中段CSF 3 ml,以及确诊组8例术后7 d头皮细针穿刺储液囊采集的CSF,离心、冻存备检。采用酶联免疫吸附试验定量检测CSF中p-tau、t-tau、TGF-β1的浓度,试剂盒购自美国Proteintech Group公司。将CSF样品及标准品在96孔板内进行测定分析,并测定各孔吸光度,根据标准品和样品的吸光度,计算样本CSF各标志物浓度。

**1.4 统计学分析** 运用SPSS 21.0软件分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组CSF生物标志物水平比较** 确诊组CSF中

p-tau水平显著低于可疑组( $P<0.05$ ),TGF-β1水平显著高于可疑组( $P<0.05$ )。两组CSF中t-tau水平无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

**2.2 确诊组手术前后CSF生物标志物水平比较** 8例确诊iNPH术后7 d的CSF中p-tau、t-tau水平较术前均明显降低( $P<0.05$ ),而TGF-β1水平与术前无统计学差异( $P>0.05$ )。见表2。

## 3 讨论

目前,iNPH的临床诊断仍较为粗放,常在排除AD、帕金森病、继发性脑积水等疾病或出现可疑临床表现时才怀疑iNPH。然而,iNPH常常伴发AD。研究发现89%的iNPH病人CSF中发现AD病理进程<sup>[4]</sup>。有学者提出两者可能存在重叠的病理生理机制<sup>[5]</sup>。鉴于iNPH诊断复杂,2016年我国学者将iNPH分为3个诊断级别:临床可疑、临床诊断和临床确诊<sup>[6]</sup>。CSF释放试验是辅助诊断iNPH和预测分流术效果很有价值的方法,但敏感性低,预测分流反应的能力极其有限<sup>[7]</sup>。腰大池持续引流试验的目的类似于CSF释放试验,对分流术预测的敏感性较高,但操作复杂、引流管留置时间长,存在感染、导管脱落等风险。此外,放射性核素脑池造影、脑血流测量、脑电图及一些相关量表等,能一定程度提供参考,但效果并不明确<sup>[8]</sup>。

tau蛋白是一种稳定微管的结构蛋白,CSF中tau蛋白水平反映神经元损伤的程度。t-tau和p-tau作为神经退行性变的核心CSF生物标记物,是目前研究最多的iNPH生物标志物之一<sup>[9]</sup>。最近,一项荟萃分析对总共92种CSF生化标志物进行对比,发现p-tau和t-tau在iNPH病人CSF中的诊断有较大的价值<sup>[10]</sup>。尽管,少数研究指出p-tau和t-tau的诊断价值有

表1 确诊iNPH和可疑iNPH病人脑脊液p-tau、t-tau、TGF-β1水平比较(pg/ml)

组别	例数(例)	p-tau	t-tau	TGF-β1
确诊组	16	28.25±7.88*	372.5±292.6	952.5±238.7*
可疑组	16	56.89±18.93	468.8±159.2	581.4±71.6

注:与可疑组相应值比,\* $P<0.05$ ;iNPH.特发性正常压力脑积水;p-tau.磷酸化tau蛋白;t-tau.总tau蛋白;TGF-β1.转化生长因子-β1

表2 本文8例确诊iNPH病人分流术前后脑脊液p-tau、t-tau、TGF-β1水平比较(pg/ml)

检测时间	例数(例)	p-tau	t-tau	TGF-β1
术前	8	27.86±8.40	457.1±385.5	943.3±267.8
术后	8	19.85±4.02*	141.8±85.9*	1077.2±88.9

注:与术前相应值比,\* $P<0.05$ ;iNPH.特发性正常压力脑积水;p-tau.磷酸化tau蛋白;t-tau.总tau蛋白;TGF-β1.转化生长因子-β1

限<sup>[11]</sup>,但 p-tau 和 t-tau 的水平在 iNPH 的早期诊断中仍值得研究。Craven 等<sup>[12]</sup>分析 144 例 iNPH 的 CSF 后,提出 t-tau 可作为预测分流术预后的良好指标。本文确诊组 p-tau 水平明显高于可疑组( $P<0.05$ ),而且分流术后 7 d 明显降低( $P<0.05$ )。这表明 p-tau 水平在 iNPH 诊断、分流术效果评估中具有一定的价值。

中枢神经系统受损促进 TGF-β1 的生成以诱导产生神经退行性变和神经炎症级联反应<sup>[13]</sup>。研究表明,TGF-β1 在小鼠大脑中过表达可引起严重脑积水,鞘内注射人重组 TGF-β1 也能引起小鼠脑积水<sup>[14]</sup>。本文确诊组 TGF-β1 水平明显高于可疑组( $P<0.05$ ),而在分流术前后无统计学差异( $P>0.05$ )。这表明 TGF-β1 在 iNPH 诊断中具有一定的价值,但对评估分流术效果的价值有限。

### 【参考文献】

- [1] Shprecher D, Schwall J, Kurlan R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2008, 8(5): 371–376.
- [2] Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus [J]. Neurology, 2014, 82(16): 1449–1454.
- [3] Stein SC, Burnett MG, Sonnad SS. Shunts in normal-pressure hydrocephalus: do we place too many or too few [J]? J Neurosurg, 2006, 105(6): 815–822.
- [4] Cabral D, Beach TG, Vedders L, et al. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus [J]. Alzheim Dement, 2011, 7(5): 509–513.
- [5] Silverberg GD, Mayo M, Saul T, et al. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis [J]. Lancet Neurol, 2003, 2(8): 506–511.
- [6] 中华医学会神经外科学分会,中华医学会神经病学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国特发性正常压力脑积水诊治专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1635–1638.
- [7] Wikkelso C, Hellstrom P, Klinge PM, et al. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. J Neurosurg Psych, 2013, 84(5): 562–568.
- [8] 刘军,陈晋,杨强,等. 特发性正常压力脑积水的诊断及治疗进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(8): 509–512.
- [9] Pfanner T, Henri-Bhargava A, Borchert S. Cerebrospinal fluid biomarkers as predictors of shunt response in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review [J]. Can J Neurol Sci, 2018, 45(1): 3–10.
- [10] Manniche C, Hejl A, Hasselbalch SG, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in idiopathic normal pressure hydrocephalus versus Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular disease: a systematic review [J]. J Alzheim Dis, 2019, 68(1): 267–279.
- [11] Schirinzi T, Sancesario GM, Ialongo C, et al. A clinical and biochemical analysis in the differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Front Neurol, 2015, 6: 86.
- [12] Craven C L, Baudracco I, Zetterberg H, et al. The predictive value of T-tau and AB1-42 levels in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159(12): 2293–2300.
- [13] Zhang X, Huang WJ, Chen WW. TGF-β1 factor in the cerebrovascular diseases of Alzheimer's disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(24): 5178–5185.
- [14] Akiguchi I, Shirakashi Y, Budka H, et al. Disproportionate subarachnoid space hydrocephalus—outcome and perivascular space [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1(8): 562–569.

(2020-06-29 收稿, 2020-09-30 修回)