



电子、语音版

·论著·

血清胶质纤维酸性蛋白、神经丝轻链水平与 阿尔茨海默病病情严重程度及预后的相关性

王新华¹, 石磊¹, 金东东¹, 李晶²

1. 郑州大学第五附属医院神经内科, 河南 郑州 450052

2. 郑州大学第二附属医院神经康复科, 河南 郑州 450014

摘要:目的 探究血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、神经丝轻链(NfL)水平与阿尔茨海默病(AD)患者病情严重程度的相关性及其对预后的预测价值。方法 纳入2024年7月至2025年2月于郑州大学第五附属医院神经内科就诊的155例AD患者作为研究对象。按临床痴呆量表(CDR)将患者分为轻度组(52例, CDR 1分)、中度组(61例, CDR 2分)、重度组(42例, CDR 3分)。随访1年, 根据是否发生预后不良事件将患者分为预后不良组(67例)及预后良好组(88例)。采用广义相加模型(GAM)分析病情严重程度与血清GFAP、NfL水平的相关性; 采用多因素Logistic回归分析评估AD预后的影响因素; 采用受试者操作特征曲线(ROC)分析血清GFAP、NfL对不同程度AD患者预后不良的预测效能。结果 与轻度组比较, 中度组和重度组血清GFAP、NfL水平更高($P<0.05$)。GAM结果显示, 血清GFAP、NfL水平随病情严重程度增加而增加。预后不良组血清GFAP、NfL水平均高于预后良好组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 血清GFAP、NfL是预后不良的影响因素。重度组中, 高水平血清GFAP、NfL患者预后不良的比例更高。血清GFAP、NfL水平的升高与患者AD病情严重程度和预后不良呈正相关。血清GFAP、NfL联合预测重度AD患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.915, 灵敏度和特异度分别为0.793、0.923。结论 AD患者血清GFAP、NfL水平随着病情严重程度增加而升高, 且与预后不良相关。

关键词:阿尔茨海默病; 胶质纤维酸性蛋白; 神经丝轻链; 预后

中图分类号: R742

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.03.002

Correlation of the serum levels of glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain with the severity and prognosis of Alzheimer disease

WANG Xinhua¹, SHI Lei¹, JIN Dongdong¹, LI Jing²

1. Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

2. Department of Neurological Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China

Corresponding author: WANG Xinhua, Email: wangxh1226@163.com

Abstract: To investigate the correlation of the serum levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and neurofilament light chain (NfL) with disease severity in patients with Alzheimer disease (AD), as well as their value in predicting prognosis. **Methods** A total of 155 AD patients who attended the Department of Neurology, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, from July 2024 to February 2025 were enrolled, and according to the Clinical Dementia Rating (CDR) scale, they were divided into mild group (52 patients, CDR 1), moderate group (61 patients, CDR 2), and severe group (42 patients, CDR 3). The patients were followed up for 1 year, and according to the prognosis, the patients were divided into poor prognosis group with 67 patients and good prognosis group with 88 patients. The generalized additive model (GAM) was used to investigate the correlation between disease severity and the levels of GFAP and NfL; the multivariate logistic regression analysis was used to identify the influencing factors for prognosis; the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the efficacy of GFAP and NfL in predicting poor prognosis in AD patients with different disease severities. **Results** Compared with the mild group, the moderate group and the severe group had

收稿日期: 2026-01-06; 修回日期: 2026-06-04

通信作者: 王新华(1982—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为认知障碍和神经变性病。Email: wangxh1226@163.com。

significantly higher serum levels of GFAP and NfL ($P<0.05$). The GAM analysis showed that the serum levels of GFAP and NfL increased with the increase in disease severity. The poor prognosis group had significantly higher serum levels of GFAP and NfL than the good prognosis group ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that serum GFAP and NfL were influencing factors for poor prognosis ($P<0.05$). In the severe group, there was a relatively high proportion of patients with poor prognosis among the patients with high serum levels of GFAP and NfL. Increases in the serum levels of GFAP and NfL were positively correlated with disease severity and poor prognosis in AD patients. The combination of serum GFAP and NfL had an area under the ROC curve of 0.915 in predicting poor prognosis in AD patients, with a sensitivity of 0.793 and a specificity of 0.923. **Conclusions** The serum levels of GFAP and NfL increase with increase in disease severity in AD patients and are associated with poor prognosis.

Keywords: Alzheimer disease; glial fibrillary acidic protein; neurofilament light chain; prognosis

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种中枢神经系统退行性疾病,核心特征为认知障碍和行为损害,是老年期痴呆常见的病因。随着全球人口老龄化的加剧,AD已成为严峻的公共卫生挑战,给患者家庭和社会带来了沉重的经济与照护负担^[1]。淀粉样蛋白假说是AD发病机制的主流假说,主要为大脑中 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑和过度磷酸化tau蛋白构成的神经原纤维缠结^[2]。目前,A β 结合正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)生物标志物被用于诊断AD。然而,AD患者早期进展缓慢,A β -PET在精确量化疾病严重程度及动态监测进展方面存在局限^[3]。因此,开发可灵敏检测早期神经变性、有效监测疾病进展,且易于在临床推广的生物标志物对于增强诊断、预后和丰富临床试验至关重要。近年来,体液生物标志物研究取得突破性进展,其中血液生物标志物因获取便捷、创伤小、便于动态检测的优势备受关注。血清神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星形胶质细胞活化的特异性标志物。在AD早期,A β 病理可诱导星形胶质细胞活化,进而触发神经炎症级联反应,导致GFAP释放入血,其水平升高被认为可能与AD的起始病理事件密切相关^[4]。已有研究发现,血清GFAP与AD患者脑内A β 沉积、tau聚集病理独立相关,在介导AD进展中发挥重要作用^[5]。神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)是一种在神经轴突损伤过程中释放的轴突细胞骨架蛋白,最初可在脑脊液中测量,随着检测技术的发展,其在血液中也可实现稳定检测^[6]。血清NfL水平可敏感反映多种神经系统疾病的神经轴索损伤程度,在AD中,其水平升高可进一步预测患者脑萎缩速度及临床认知功能衰减,具有重要的预后预测价值^[7]。以上研究揭示了血清GFAP、NfL与AD特定病理的关联,但结合二者系统探讨与AD病情严重程度的纵向变化关系,以及评估其对患者长期预后的预测价值,仍有待深入研究。因此,本研究旨在通过检测不同病情严重程度AD患者的血清GFAP和NfL水平,明确二者与AD病情严重程度的关联,评估其对患者预后的预测价值及联合应用效能,以期

提供理论依据与潜在生物标志物支撑。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2024年7月至2025年2月郑州大学第五附属医院神经内科就诊的155例AD患者作为研究对象。其中,男性68例,女性87例;年龄56~78岁,平均(70.43 $\pm$ 4.60)岁。

纳入标准:(1)符合美国国立老年研究所-阿尔茨海默病协会^[8]制定的关于AD的诊断;(2)首次确诊,入组前未接受过抗AD药物治疗;(3)能够配合完成随访。

排除标准:(1)脑卒中、颅内肿瘤、中枢神经系统感染、正常压力性脑积水、癫痫、路易体痴呆、帕金森病痴呆、额颞叶变性、血管性痴呆;(2)合并严重且不稳定的心、肝、肾功能不全,恶性肿瘤,或存在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查禁忌证;(3)患有严重精神疾病,或近3个月内服用抗抑郁药、抗精神病药、镇静催眠药等可能影响认知功能的药物;(4)合并其他严重躯体疾病。

本研究已通过郑州大学第五附属医院医学伦理委员会审核(KY2026026-K02)。

1.2 样本量估计

本研究采用PASS 2021软件进行样本量估算。参考既往相关研究中血清GFAP和NfL在不同病情严重程度AD患者中的组间差异^[9],合并标准差约为2.31 pg/mL,计算得效应量 $f\approx 0.94$ 。设定 $\alpha=0.05$,检验效能 $(1-\beta)=0.9$,采用多组比较($k=3$)的单因素方差分析模型进行估算,代入公式:
$$n=\frac{(Z\alpha/2+Z\beta)^2\times\sigma^2\times(k-1)}{f^2\times k}$$
。经计算,每组至少

需41例患者,3组共需123例。考虑到随访期间可能存在约20%的失访或数据缺失,最终确定样本量为155例。

1.3 病情严重程度评估及分组

使用临床痴呆量表(Clinical Dementia Rating, CDR)^[10]评价AD的病情严重程度。该量表包括判断和解决问题的能力、记忆力、家庭生活、社会事务、业余爱好及个人照料,每个方面分别记为0、1、2和3分,量表总分为各方面综合得分,当CDR评分为0分表示正常,1分表示轻度AD,2分表示中度AD,3分表示重度AD。根据患者病情严重程度分为轻度组(52例)、中度组(61例)、重度

组(42例)。

1.4 一般资料收集及实验室检测

收集所有患者的一般资料,包括性别、年龄、受教育水平、AD家族史、体重指数(body mass index, BMI)、病程、日常锻炼、高血压、糖尿病、高脂血症和简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分。

采集患者入院后5 mL空腹静脉血,4℃条件下进行3 000 r/min离心15 min,分离上层血清,置于-80℃冰箱保存。使用全自动血液分析仪检测高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN);使用酶联免疫吸附法检测Aβ、tau蛋白、GFAP、NfL水平。

1.5 随访

对155例患者进行1年的药物治疗和康复训练,所有患者均口服盐酸多奈哌齐,睡前服1片。开展常规认知功能训练^[11],包括记忆力训练、注意力训练、辨别能力训练、计算能力训练、社会交往能力训练和智力、逻辑推理训练,每日训练2次,每次训练10~15 min。

随访时间为1年,每3个月随访1次,记录与AD疾病进展相关的复合不良事件,包括因长期卧床导致的深静脉血栓、抵抗力下降导致的严重感染、脑卒中和死亡等。末次随访完成统计后,将发生上述任一预后不良事件的患者归为预后不良组(67例),未出现不良事件的患者归

为预后良好组(88例)。

1.6 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计数资料以例数和百分率[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两样本t检验;多组间比较采用单因素方差分析,若结果显示差异有统计学意义,则进一步采用最小显著差异法进行组间两两比较。采用广义相加模型(generalized additive model, GAM)分析病情严重程度与血清GFAP、NfL水平的关系;采用多因素Logistic回归分析评估AD患者预后的影响因素;采用广义线性模型评估GFAP、NfL与疾病程度之间的关系;采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析血清GFAP、NfL对AD患者预后的预测价值。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病情严重程度患者一般资料比较

轻度组、中度组、重度组患者在日常锻炼、HDL-C、Aβ、tau蛋白、MMSE方面差异存在统计学意义(*P*<0.05)。其中,中度组、重度组患者日常锻炼比例低于轻度组;重度组的HDL-C水平低于轻度组和中度组(*P*<0.05);中度组、重度组Aβ水平均高于轻度组(*P*<0.05);tau蛋白水平随病情加重而升高,且任意两组间差异均存在统计学意义(*P*<0.05);MMSE评分随病情加重而下降,且任意两组间差异存在统计学意义(*P*<0.05)。见表1。

表1 不同病情严重程度患者一般资料比较

指标	轻度组(<i>n</i> =52)	中度组(<i>n</i> =61)	重度组(<i>n</i> =42)	χ ² /F值	<i>P</i> 值
性别[<i>n</i> (%)]				0.073	0.964
男性	23(44.23)	26(42.62)	19(45.24)		
女性	29(55.77)	35(57.38)	23(54.76)		
受教育水平[<i>n</i> (%)]				7.443	0.114
初中及以下	26(50.00)	38(62.30)	18(42.86)		
高中或中专	21(40.38)	15(24.59)	21(50.00)		
大专及以上	5(9.62)	8(13.11)	3(7.14)		
AD家族史[<i>n</i> (%)]	22(42.31)	18(29.51)	17(40.48)	2.318	0.314
日常锻炼[<i>n</i> (%)]	36(69.23)	25(40.98) ^a	14(33.33) ^a	14.196	0.001
高血压[<i>n</i> (%)]	16(30.77)	19(31.15)	10(23.81)	0.765	0.682
糖尿病[<i>n</i> (%)]	7(13.46)	6(9.84)	4(9.52)	0.501	0.778
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	70.73±4.87	70.48±4.61	71.00±4.29	0.295	0.745
BMI/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$)	23.25±1.27	23.06±1.23	23.42±1.22	1.045	0.354
病程/月;($\bar{x}\pm s$)	62.26±8.22	64.10±7.54	64.98±7.80	1.772	0.174
高脂血症[<i>n</i> (%)]	13(25.00)	16(26.23)	12(28.57)	0.155	0.925
HDL-C/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	1.08±0.13	1.07±0.13	1.01±0.14 ^{ab}	3.235	0.042
LDL-C/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	2.01±0.19	2.03±0.18	2.06±0.17	0.765	0.467
Aβ/(pg/mL);($\bar{x}\pm s$)	20.64±2.13	21.36±1.94 ^a	22.00±1.61 ^a	5.857	0.004
tau蛋白/(μg/L);($\bar{x}\pm s$)	15.03±1.20	16.40±0.88 ^a	19.03±1.20 ^{ab}	160.646	<0.001
Hb/(g/L);($\bar{x}\pm s$)	122.35±7.19	122.80±7.29	123.20±7.68	0.158	0.854
PLT/(×10 ⁹ /L);($\bar{x}\pm s$)	262.85±10.22	263.40±9.17	263.50±11.22	0.061	0.941
SCr/(μmol/L);($\bar{x}\pm s$)	73.86±3.64	73.65±3.74	72.75±3.54	1.195	0.305
BUN/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	4.49±0.41	4.55±0.44	4.42±0.44	1.169	0.313
MMSE评分/分;($\bar{x}\pm s$)	22.85±1.18	15.69±1.41 ^a	9.07±1.38 ^{ab}	1 256.262	<0.001

注:AD=阿尔茨海默病;BMI=体重指数;HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇;Aβ=β-淀粉样蛋白;Hb=血红蛋白;PLT=血小板;SCr=血肌酐;BUN=血尿素氮;MMSE=简易精神状态检查;a为与轻度组相比,*P*<0.05;b为与中度组相比,*P*<0.05。

2.2 不同病情严重程度患者血清 GFAP、NfL 水平比较

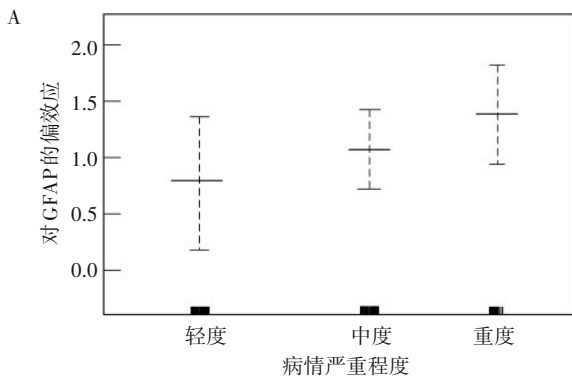
血清 GFAP 和 NfL 在不同病情严重程度组间的总体差异具有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

表 2 不同病情严重程度患者 GFAP、NfL 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	GFAP/(pg/mL)	NfL/(ng/L)
轻度组	52	63.93 $\pm$ 2.21	69.70 $\pm$ 2.40
中度组	61	66.24 $\pm$ 2.92 ^a	72.15 $\pm$ 2.37 ^a
重度组	42	68.65 $\pm$ 2.71 ^{ab}	73.95 $\pm$ 2.52 ^{ab}
F 值		37.152	36.776
P 值		<0.001	<0.001

注:GFAP=胶质纤维酸性蛋白;NfL=神经丝轻链;a 为与轻度组相比, $P<0.05$;b 为与中度组相比, $P<0.05$ 。

2.3 病情严重程度与血清 GFAP、NfL 水平的 GAM 分析

采用 GAM 分析病情严重程度的影响因素,结果显



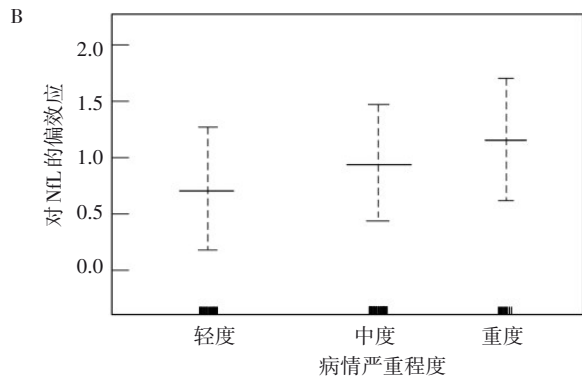
示,血清 GFAP、NfL 水平随病情严重程度增加而升高,见表 3、图 1。

表 3 GFAP、NfL 水平对病情严重程度影响的参数检验					
变量	有效自由度	均方和	均方	F 值	P 值
GFAP	2	612.544	306.272	65.699	<0.001
NfL	2	945.588	472.794	113.667	<0.001

注:GFAP=胶质纤维酸性蛋白;NfL=神经丝轻链。

2.4 不同预后患者一般资料比较

两组患者的性别、年龄、受教育水平、AD 家族史、BMI、糖尿病、病程、LDL-C、Hb、PLT、SCr、BUN 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组患者的日常锻炼比例、病情轻度比例明显低于预后良好组($P<0.05$)。预后不良组的血清 A β 、tau 蛋白、GFAP 及 NfL 水平均明显高于预后良好组(均 $P<0.05$),HDL-C 水平与 MMSE 评分明显更低(均 $P<0.05$)。见表 4。



A:病情严重程度与 GFAP 的 GAM 分析;B:病情严重程度与 NfL 的 GAM 分析。

图 1 病情严重程度与 GFAP、NfL 水平的 GAM 分析

2.5 多因素 Logistic 回归分析评估预后不良的影响因素

以 HDL-C、A β 、tau 蛋白、MMSE 实际值和日常锻炼(否=0,是=1)作为自变量,将 AD 患者是否预后不良(否=0,是=1)作为因变量,纳入多因素 Logistic 回归方程建立模型 1,结果显示,病情严重程度、A β 、tau 蛋白是影响 AD 患者预后不良的危险因素,MMSE 评分是影响 AD 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。在模型 1 的基础上进一步纳入 GFAP、NfL,建立模型 2,结果显示病情严重程度、A β 、tau 蛋白、GFAP、NfL 是影响 AD 患者预后不良的危险因素,MMSE 评分是影响 AD 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

对模型 1 和模型 2 进行 Hosmer-Lemeshow 检验,结果显示模型 1 的 $P=0.708$,模型 2 的 $P=0.884$,表明模型拟合

优度良好,见表 6。

2.6 GFAP、NfL 水平预测不同程度下 AD 患者预后不良的效能

在轻度 AD 患者中,GFAP 的预测效能(AUC=0.844)优于 NfL(AUC=0.664),二者联合检测的 AUC 为 0.860,灵敏度和特异度分别为 0.672、0.898。在中度 AD 患者中,GFAP 与 NfL 的预测效能相近(AUC 分别为 0.688 和 0.712),联合检测的 AUC 为 0.730,灵敏度和特异度分别为 0.448、0.937。在重度 AD 患者中,GFAP 的 AUC 为 0.838,NfL 的 AUC 为 0.797,联合检测的 AUC 为 0.915,其灵敏度和特异度分别为 0.793、0.923。见表 7、图 2。

表4 不同预后患者一般资料比较

指标	预后良好组(n=88)	预后不良组(n=67)	χ^2/t 值	P 值
性别[n(%)]			0.039	0.843
男性	38(43.18)	30(44.78)		
女性	50(56.82)	37(55.22)		
受教育水平[n(%)]			0.624	0.732
初中及以下	45(51.14)	38(56.72)		
高中或中专	34(38.64)	24(35.82)		
大专及以上	9(10.23)	5(7.46)		
AD家族史[n(%)]	31(35.23)	26(38.81)	0.210	0.647
疾病严重程度[n(%)]				
轻度	43(48.87)	9(13.44)	21.420	<0.001
中度	32(36.36)	29(43.28)	0.763	0.382
重度	13(14.77)	29(43.28)	15.652	<0.001
日常锻炼[n(%)]	52(59.09)	23(34.33)	9.340	0.002
高血压[n(%)]	32(36.36)	27(40.30)	0.250	0.617
糖尿病[n(%)]	20(22.73)	24(35.82)	3.208	0.073
高脂血症[n(%)]	16(18.18)	20(29.85)	2.905	0.088
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	70.40±4.63	70.48±4.59	0.107	0.915
BMI/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$)	23.22±1.22	23.23±1.29	0.049	0.961
病程/月;($\bar{x}\pm s$)	63.08±8.15	64.40±7.51	1.036	0.302
HDL-C/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	1.11±0.12	0.99±0.11	6.400	<0.001
LDL-C/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	2.04±0.19	2.02±0.17	0.614	0.540
A β /(pg/mL);($\bar{x}\pm s$)	20.92±2.04	21.78±1.82	2.699	0.008
tau 蛋白/(μ g/L);($\bar{x}\pm s$)	16.11±1.69	17.36±1.95	4.294	<0.001
Hb/(g/L);($\bar{x}\pm s$)	122.79±7.88	122.71±6.59	0.065	0.948
PLT/($\times 10^9$ /L);($\bar{x}\pm s$)	262.19±10.19	264.62±9.76	1.497	0.137
SCr/(μ mol/L);($\bar{x}\pm s$)	73.09±3.71	73.98±3.55	1.498	0.136
BUN/(mmol/L);($\bar{x}\pm s$)	4.52±0.44	4.47±0.42	0.581	0.562
MMSE 评分/分;($\bar{x}\pm s$)	19.98±3.71	11.46±3.38	14.697	<0.001
GFAP/(pg/mL);($\bar{x}\pm s$)	64.51±2.35	68.23±2.94	8.760	<0.001
NfL/(ng/L);($\bar{x}\pm s$)	70.52±2.36	73.52±2.73	7.323	<0.001

注:AD=阿尔茨海默病;BMI=体重指数;HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇;A β = β -淀粉样蛋白;Hb=血红蛋白;PLT=血小板;SCr=血肌酐;BUN=血尿素氮;MMSE=简易精神状态检查;GFAP=胶质纤维酸性蛋白;NfL=神经丝轻链。

表5 影响患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

变量	模型 1			模型 2		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
病情严重程度	2.754	2.316~4.261	0.003	2.513	2.064~4.865	0.004
日常锻炼	2.161	0.843~3.659	0.132	1.986	0.694~3.264	0.152
HDL-C	0.546	0.216~1.564	0.084	0.524	0.208~1.459	0.086
A β	1.653	1.316~2.061	0.003	1.724	1.368~2.165	0.002
tau 蛋白	1.843	1.495~2.213	0.002	1.957	1.624~2.451	0.001
MMSE 评分	0.461	0.251~0.694	<0.001	0.451	0.231~0.675	<0.001
GFAP				2.615	2.064~3.106	<0.001
NfL				1.659	1.341~1.953	<0.001

注:HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇;A β = β -淀粉样蛋白;MMSE=简易精神状态检查;GFAP=胶质纤维酸性蛋白;NfL=神经丝轻链。

表6 Hosmer-Lemeshow 检验			
模型	χ^2 值	自由度	P 值
模型 1	5.454	8	0.708
模型 2	3.695	8	0.884

2.7 不同程度及不同指标水平下预后不良的比较

以 ROC 曲线的最佳截断值 (GFAP: 66.43 pg/mL; NfL: 71.96 ng/L) 作为临界值, 将患者分为高水平组 (GFAP>66.43 pg/mL; NfL>71.96 ng/L) 与低水平组 (GFAP≤66.43 pg/mL; NfL≤71.96 ng/L)。

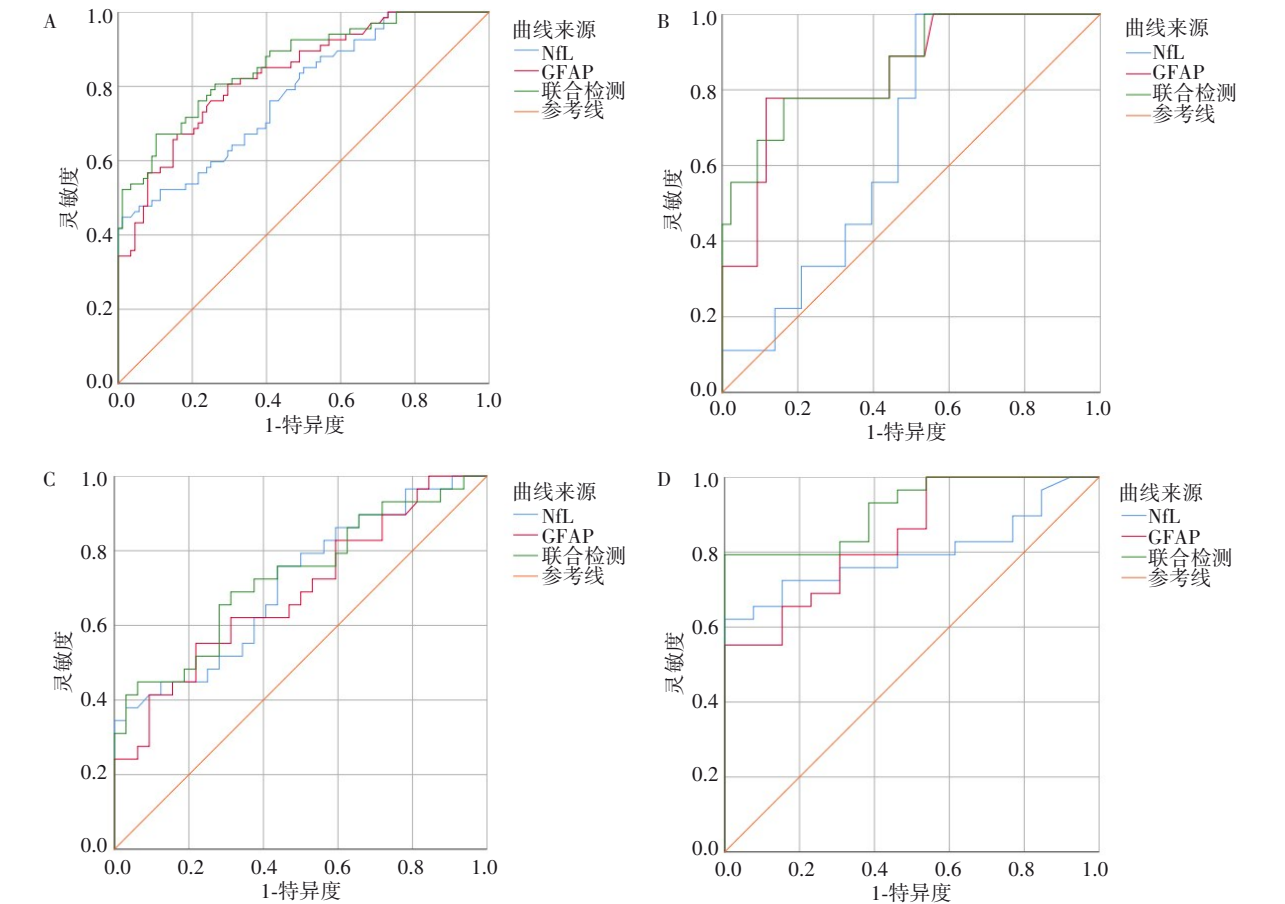
GFAP 高水平组患者的预后不良总体发生率高于低水平组 ($P<0.001$); 在 GFAP 高水平的重度组中, 预后不良的发生率高于轻、中度组 ($P<0.05$)。NfL 高水平组患者的预后不良总体发生率高于低水平组 ($P<0.05$); 在高水平组中, 中度、重度患者的预后不良发生率高于轻度组, 其中重度组与轻度组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 8。

2.8 GFAP、NfL 与疾病严重程度和预后不良的交互作用

随着 GFAP 和 NfL 水平的升高, 患者 AD 严重程度和不良预后的正关联关系均逐渐增强。见图 3。

表7 血清GFAP、NfL水平预测不同程度AD患者预后不良的效能分析						
变量	AUC	95%CI	灵敏度	特异度	约登指数	P 值
总患者						
GFAP	0.832	0.706~0.851	0.672	0.841	0.513	<0.001
NfL	0.778	0.769~0.895	0.589	0.784	0.351	<0.001
联合检测	0.859	0.801~0.917	0.672	0.898	0.570	<0.001
轻度AD						
GFAP	0.844	0.705~0.982	0.778	0.884	0.662	0.012
NfL	0.664	0.507~0.822	0.778	0.535	0.313	0.024
联合检测	0.860	0.723~0.998	0.672	0.898	0.570	<0.001
中度AD						
GFAP	0.688	0.555~0.821	0.552	0.781	0.333	0.012
NfL	0.712	0.582~0.841	0.379	0.969	0.348	0.005
联合检测	0.730	0.602~0.857	0.448	0.937	0.385	0.002
重度AD						
GFAP	0.838	0.716~0.961	0.655	0.846	0.501	0.001
NfL	0.797	0.665~0.929	0.828	0.231	0.059	0.002
联合检测	0.915	0.833~0.998	0.793	0.923	0.716	<0.001

注: AD=阿尔茨海默病; AUC=曲线下面积; GFAP=胶质纤维酸性蛋白; NfL=神经丝轻链。

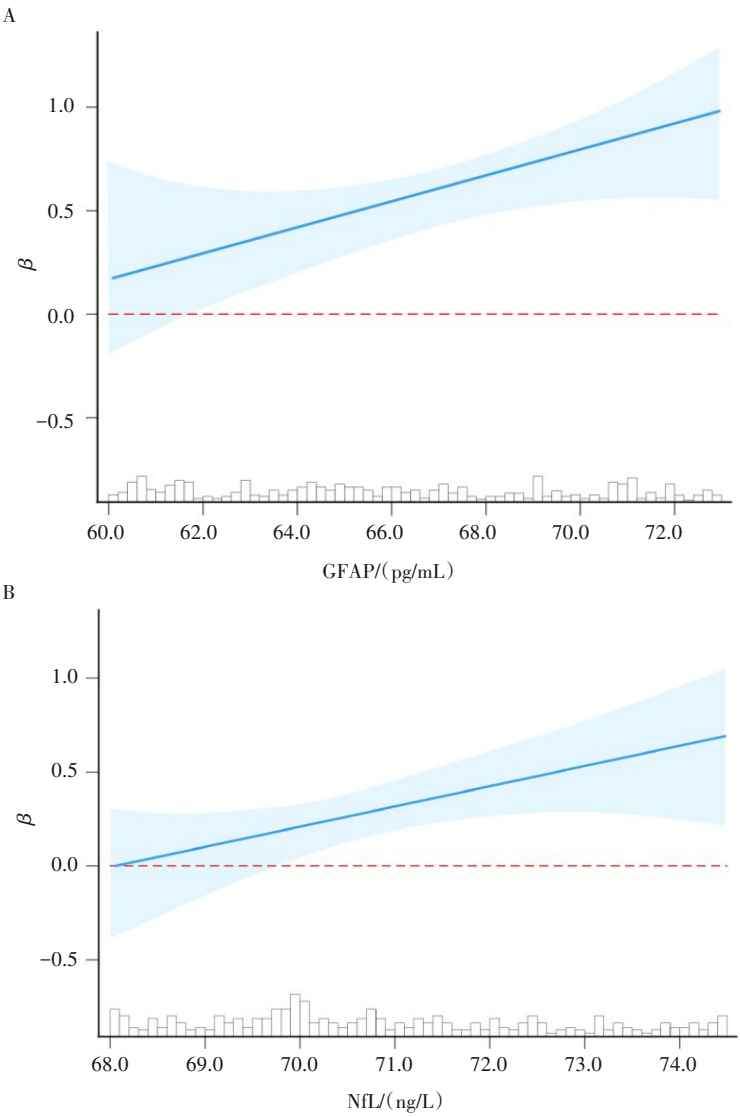


A: GFAP、NfL 水平预测总 AD 患者预后不良的效能; B: GFAP、NfL 水平预测轻度 AD 患者预后不良的效能; C: GFAP、NfL 水平预测中度 AD 患者预后不良的效能; D: GFAP、NfL 水平预测重度 AD 患者预后不良的效能。

图2 GFAP、NfL 水平预测不同病情程度 AD 患者预后不良的效能

表8 不同程度及不同指标水平下预后不良发生率的比较 [n(%)]					
项目	轻度组(n=52)	中度组(n=61)	重度组(n=42)	χ^2 值	P值
GFAP					
≤66.43(pg/mL)	6(11.54)	13(21.31)	1(2.38)	18.586	<0.001
>66.43(pg/mL)	3(5.77)	16(26.23)	28(66.67) ^{ab}		
NfL					
≤71.96(ng/L)	6(11.54)	10(16.39)	6(14.29)	6.646	0.036
>71.96(ng/L)	3(5.77)	19(31.15) ^a	23(54.76) ^a		

注:GFAP=胶质纤维酸性蛋白;NfL=神经丝轻链;a为与轻度组比较,P<0.05;b为与中度组比较,P<0.05。



A:GFAP水平;B:NfL水平。
图3 GFAP、NfL水平对严重程度和不良预后的交互作用

3 讨论

AD是一种慢性进行性神经退行性疾病,主要表现为进行性记忆缺陷、性格改变、认知障碍等症状^[12]。目前,

普遍认为脑内Aβ级联损伤和过度磷酸化tau蛋白聚集是AD发病的核心病理机制^[13]。近年来研究发现,在AD中,星形胶质细胞在神经炎症过程、淀粉样蛋白清除和神经

血管耦联中起着至关重要的作用^[14]。GFAP是星形胶质细胞骨架的重要组成部分,可作为星形胶质细胞激活的标志物,GFAP可反映星形胶质细胞对AD患者大脑中A β 沉积的反应,血浆GFAP与A β 病理具有相关性^[15]。NfL是一种由神经元轴突释放的中间丝蛋白,是神经损伤的生物标志物,在一定程度上可反映神经损伤程度^[16]。有研究发现,基线血清NfL和GFAP水平与痴呆发生风险及痴呆特异性病死风险均呈显著正相关,且两者同时处于高水平的个体痴呆病死风险进一步增加,提示这两种标志物可能存在协同效应^[17]。然而,目前尚不明确GFAP与NfL联合检测在不同病情严重程度患者中对预后的预测效能是否存在差异。因此,本研究通过检测不同病情严重程度AD患者的血清GFAP、NfL水平,结合1年随访数据,对此展开深入分析。

研究发现,AD患者中反应性星形胶质细胞增殖导致GFAP释放到血液中增加,从而使得GFAP水平升高。并且随着AD患者病情严重程度增加和认知能力下降,GFAP水平上升^[18]。AD患者通常伴随神经损伤,神经轴突受损后NfL释放,导致外周血NfL水平升高^[19]。有研究发现,AD病情严重者其血清NfL水平明显升高^[20]。本研究发现,AD患者的血清GFAP、NfL水平随着病情严重程度的增加而增加。然而,GFAP水平在轻、中、重度相邻组间的绝对差值较小,提示GFAP水平在不同病情严重程度患者间存在较大的数值重叠,其临床区分度有限。在一项蛋白质组学分析研究中发现,GFAP在AD临床诊断前10余年就能够预测发病风险,表明GFAP水平升高可作为早期非特异性神经退行性病变信号^[21]。有研究显示,磷酸化tau217随AD神经病理改变呈阶梯式升高,但GFAP在无AD特征性病理变化的个体中仍有48%出现升高,NfL与AD特征性病理变化无相关性^[22]。这表明GFAP对A β /tau病理的特异性有限,其升高可能反映非特异性星形胶质细胞活化。本研究中GAM分析结果显示,血清GFAP、NfL水平均随病情严重程度增加而明显上升。这表明血清GFAP、NfL水平会随着病情的发展而升高,与相关研究^[23]结果一致。有研究发现,血浆GFAP水平的升高与AD特征性脑区的萎缩速率显著相关,而NfL仅与颞叶区域存在关联,提示GFAP可能反映更广泛的神经炎症介导的神经退行性病变,而NfL则更聚焦于局灶性轴突损伤^[24]。这表明两者虽均随着病情加重而升高,但其在病程不同阶段的病理生理意义可能有所不同。

本研究发现,预后不良组中血清GFAP、NfL水平均明显升高。这表明这两项血液生物标志物具有预测疾病轨

迹的潜力。多因素Logistic回归分析结果显示,A β 、tau蛋白、GFAP、NfL水平是影响AD患者预后不良的危险因素,MMSE评分是影响AD患者预后不良的保护因素。有研究发现,AD患者较高的GFAP水平与更快的认知能力下降相关,血浆GFAP对于AD患者具有诊断和预后价值^[25]。另外,有研究表明,NfL可作为AD的诊断和预后生物标志物,用于病情监测^[26]。这可能是由于GFAP水平升高反映了AD进展中的星形胶质细胞活化与神经炎症加剧,而NfL水平升高则直接反映了神经元轴索损伤的恶化,这些病理过程共同促进了疾病进展与不良结局的发生^[27]。本研究发现,在高水平GFAP(>66.43 pg/mL)和高水平NfL(>71.96 ng/L)的情况下,AD病情越重,患者预后不良的比例越高。其中,NfL在轻度AD患者中已有一定比例的升高,提示NfL在早期阶段的特异性有限,可能受到年龄、血管性损伤或其他共病因素的影响。ROC曲线分析结果显示,在轻、中度AD患者中,血清GFAP和NfL对预后有一定的预测价值。然而,在中度AD患者中,联合检测的AUC仅为0.730,灵敏度低至0.448,提示该模型在中度患者中的预测能力欠佳。分析其原因,可能是中度AD患者内部病理异质性较大,部分患者可能更接近轻度组的缓慢进展表型,而另一部分则已显现重度组的快速恶化特征,这种内部异质性削弱了其预测效能。在重度AD患者中,血清GFAP和NfL联合检测的预测效能较好。上述结果表明,在疾病进程中,血液中GFAP、NfL的水平能够反映患者的预后,可作为AD患者预后评估的潜在生物标志物。本研究提示,当疾病进入重度阶段时,高水平GFAP说明星形胶质细胞已被过度激活,释放大量炎症因子,加剧神经毒性环境,高水平NfL直接反映了大规模的神经元结构损坏,两种病理过程共同作用显著增加患者发生深静脉血栓、严重感染、脑卒中及病死等不良事件的风险,从而导致不良预后。两者为AD的风险分层提供了重要依据,有助于有效识别风险最高的亚组人群。

本研究尚存在一些局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,未来需进行多中心、大样本研究验证;(2)随访时间较短,无法充分评估血清GFAP、NfL水平对AD患者超长期预后的预测价值;(3)未纳入所有潜在影响因素,如载脂蛋白E4基因型、详细的用药依从性及更多AD特异性标志物。未来的研究将补充调整更多混杂因素,以更全面地评估GFAP、NfL在AD进展中的作用。

综上所述,血清GFAP、NfL水平与AD的病情严重程度呈正相关,且两者是AD患者预后不良的危险因素。两

者联合检测,尤其是在重度AD患者中,对预后不良展现出优异的预测价值。

参 考 文 献

- [1] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] THIJSEN E H, LA JOIE R, STROM A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(9): 739-752.
- [3] OSSENKOPPELE R, PICHET BINETTE A, GROOT C, et al. Amyloid and tau PET - positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline[J]. *Nat Med*, 2022, 28(11): 2381-2387.
- [4] BENEDET A L, MILÀ - ALOMÀ M, VRILLON A, et al. Differences between plasma and cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein levels across the Alzheimer disease continuum[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(12): 1471-1483.
- [5] PELKMANS W, SHEKARI M, BRUGULAT-SERRAT A, et al. Astrocyte biomarkers GFAP and YKL - 40 mediate early Alzheimer's disease progression[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 483-493.
- [6] FULORIA N K, SEKAR M, PORWA L O, et al. Neurofilament light chain in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2026, 578: 120580.
- [7] BRIER M R, DAY G S. Serum neurofilament light chain uncovers neurodegeneration early in the course of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2020, 143(12): 3521-3522.
- [8] JACK CR J R, ANDREWS J S, BEACH T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [9] PARVIZI T, KÖNIG T, WURM R, et al. Real - world applicability of glial fibrillary acidic protein and neurofilament light chain in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 887498.
- [10] 赵超芬,申旭霞,梅凯,等. 阿尔茨海默病患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与病情程度及认知功能损害的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(7): 1397-1400, 1396.
- [11] 邵蕊,李岱,韩召利,等. 基于老年综合评估的个体化康复训练对阿尔茨海默病患者认知功能、风险防范的影响[J]. *天津医药*, 2021, 49(8): 847-851.
- [12] IULITA M F, BEJANIN A, VILAPLANA E, et al. Association of biological sex with clinical outcomes and biomarkers of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome[J]. *Brain Commun*, 2023, 5(2): fcad074.
- [13] 付晶,张成发,安春贺,等. 血浆中 tau 蛋白磷酸化表达在多奈哌齐治疗阿尔茨海默病中的机制研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(4): 23-27.
- [14] NANCLARES C, BARAIBAR A M, ARAQUE A, et al. Dysregulation of astrocyte - neuronal communication in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7887.
- [15] BARSOUM S, LATIMER C S, NOLAN A L, et al. Multidimensional MRI reveals cortical astrogliosis linked to dementia in Alzheimer's disease[J]. *Brain Commun*, 2025, 7(3): fcad245.
- [16] 车宁宁,蒋秋焕,陈帅,等. 血浆神经丝蛋白轻链在 PD、多系统萎缩-帕金森亚型诊断和鉴别诊断中的作用研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22(7): 700-705.
- [17] CRONJÉ H T, LIU X J, ODDEN M C, et al. Serum NfL and GFAP are associated with incident dementia and dementia mortality in older adults: the cardiovascular health study[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(12): 5672-5680.
- [18] ABDELHAK A, FOSCHI M, ABU-RUMEILEH S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(3): 158-172.
- [19] SAHRAI H, NOROUZI A, HAMZEHZADEH S, et al. SIMOA-based analysis of plasma NFL levels in MCI and AD patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 331.
- [20] 麦尔哈巴·赛里木,郭晨晨,张清瑜,等. 神经丝轻链蛋白在阿尔茨海默病早期诊断中的作用研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(11): 1355-1359.
- [21] GUO Y, YOU J, ZHANG Y, et al. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults[J]. *Nat Aging*, 2024, 4(2): 247-260.
- [22] KIVISÄKK P, FATIMA H, WU CY, et al. Postmortem associations between Alzheimer disease pathology and plasma pTau217, GFAP, and NFL in AD and AD-related dementias[J]. *Neurology*, 2026, 106(4): e214351.
- [23] SIMRÉN J, LEUZY A, KARIKARI T K, et al. The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(7): 1145-1156.
- [24] TRIEU C, DICKS E, DE LEEUW D, et al. Longitudinal change in blood - based biomarkers and the association with MRI - measured neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals[J]. *Neurology*, 2026, 106(12): e218119.
- [25] CHATTERJEE P, PEDRINI S, DOECKE J D, et al. The diagnostic and prognostic potential of plasma GFAP in older adults with subjective memory complaints at risk of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's Dement*, 2023, 19(S14): e072740.

- [26] ANDERSSON E, JANELIDZE S, LAMPINEN B, et al. Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2020, 95: 143-153.
- [27] BERMUDEZ C, GRAFF-RADFORD J, SYRJANEN J A, et al. Plasma biomarkers for prediction of Alzheimer's disease neuropathologic change[J]. Acta Neuropathol, 2023, 146(1): 13-29.

责任编辑:龚学民