

神经丝蛋白轻链在神经系统疾病中的研究现状

高元浩¹, 张 卓², 王雨诺^{1*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²咸阳市中心医院介入科, 陕西 咸阳

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月22日; 发布日期: 2024年5月29日

摘 要

轴突中高度集中表达的神经元细胞内蛋白质, 神经丝蛋白轻链(neurofilament light chain, NFL), 是检测轴突损害的灵敏指标。识别及定量轴突损伤对于评判神经系统病症的活跃度、追踪治疗效果以及预测疾病走向尤为关键。不同神经系统病症引起的轴突损害程度与脑脊液和血清中的神经丝蛋白轻链水平成正比。利用新型免疫检测技术, 能够在极低浓度下定量监测这些生物标志物, 进而通过血液中的神经丝蛋白轻链水平来追踪疾病进程。因此, 本篇文章综述了神经丝蛋白的结构与作用, 并分析了其与神经系统病变之间的联系。

关键词

神经丝蛋白, 神经丝轻链, 神经系统疾病, 综述

The Current Research Status of Neurofilament Light Chains in Neurological Diseases

Yuanhao Gao¹, Zhuo Zhang², Yunuo Wang^{1*}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Interventional Department, Xianyang Central Hospital, Xianyang Shaanxi

Received: Apr. 29th, 2024; accepted: May 22nd, 2024; published: May 29th, 2024

Abstract

The neuronal intracellular proteins that are highly expressed in axons, neurofilament light

*通讯作者。

文章引用: 高元浩, 张卓, 王雨诺. 神经丝蛋白轻链在神经系统疾病中的研究现状[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 2042-2045. DOI: 10.12677/acm.2024.1451648

chains (NfL), are sensitive markers for the detection of axonal damage. Identifying and quantifying axonal injuries are crucial for assessing the activity of neurological diseases, monitoring therapeutic effects, and predicting disease progression. The extent of axonal damage caused by different neurological disorders correlates positively with the levels of neurofilament light chains in cerebrospinal fluid and serum. Utilizing advanced immunodetection techniques, these biomarkers can be quantitatively monitored at very low concentrations, thereby tracking the disease progression through the levels of neurofilament light chains in blood. Therefore, this article reviews the structure and function of neurofilaments and analyzes their relationship with neurological pathologies.

Keywords

Neurofilament Light Chain, Neurofilaments, Neurological Diseases, Summarize

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前, 生物标志物被广泛运用作为量化人体健康状态及监测疾患进展和预测结局的手段, 代表了一种客观的评估技术。中枢神经系统的神经丝蛋白轻链(NfL)已被认定为轴突受损的生物标志物。研究表明, 在许多神经退行性疾病中, 脑脊液(CSF)与血液内 NfL 的浓度有显著变化, 这关系到疾病的发展, 并可能作为辅助诊断及预后评估的有力生物标志物。

2. 神经丝蛋白和 NFL 的结构及功能

神经丝(Neurofilaments, NF)被归类为神经元特异性的 IV 型中间丝(IF) [1], 其直径约 10 nm, 是长度多达几个微米的蛋白质聚合体。它们与较粗的微管(直径约 25 nm)和更细的微丝(直径约 7 nm)共同组成了神经元的细胞骨架[2]。NF 能够发挥多种功能, 在诸如运动神经元轴突等具有较粗的有髓鞘轴突中, NF 的存在尤为丰富, 并在加强轴突结构稳定性、辅助轴突径向增长、增大轴突直径以及提升神经冲动的传递速度方面发挥作用[3]。它们位于成熟神经元的胞体和树突中, 主导轴浆的运输工作, 保持神经元的形态完整性, 并保护神经纤维免于断裂[3]。在轴突输送过程中, NF 可以作为微管的支架, 有助于调节细胞器的定位[4]。NF 由多个亚基组成, 根据分子质量的不同, 分为: 神经丝蛋白重链(NfH, 分子量 200 kDa)、神经丝蛋白中链(NfM, 分子量 150 kDa)、神经丝蛋白轻链(NfL, 分子量 70 kDa)、 α -内酰胺(α -internexin, 分子量 66 kDa)以及外周蛋白(peripherin, 分子量 57 kDa) [5]。NfL 作为一种 68 kDa 的蛋白, 是神经元中 IV 型中间丝蛋白的主要形态, 由位于第 8 号染色体(8p21.2)上的 NEFL 基因所编码[2] [6] [7] [8]。NF 的形成依赖于 NfL 蛋白与其它神经丝蛋白亚基的结合形成异聚物[6] [7] [8] [9]。当神经轴突受到损害时, 大量 NfL 被释放进入 CSF, 并最终进入血液循环系统[10] [11]。近期的研究集中在追踪 NF 及其分解片段的血液水平, 这些分解物衍生自神经损伤的神经元, 可用作神经损伤的标志物。综合来看, 这些血清神经丝蛋白及其片段表明它们不仅对神经元损伤有反应, 也参与构成众多神经退行性疾病的异常神经元内聚集体, 包括阿尔茨海默病(AD)、多发性硬化症(MS)、帕金森病(PD)、额颞叶痴呆(FTD)、肌肉萎缩侧索硬化(ALS)等[2]。

3. NFL 与神经系统疾病的关系

3.1. NFL 与阿尔兹海默病的关系

记忆退化和痴呆的持续性加剧是阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)这一神经性退行疾病的显著特点。在我国,检出和治疗 AD 的比率尚未达到理想水平。AD 的神经病理特点涉及外毒性的淀粉样 β -蛋白聚合体、过磷酸化的 tau 蛋白形成的神经原纤维缠结、大脑特定区域的糖代谢降低、突触的功能障碍以及线粒体功能障碍[12]。目前 AD 尚无根治之法,然而,某些生物标志物在疾病症状显现前就已发生明显改变,这为早期发现及介入提供了可能。有研究指出,在 180 名 AD 患者的研究分析中,这些患者血浆中的 NFL 水平(平均 51.0 ng/L)较非痴呆对照组(平均值 34.7 ng/L)有着明显升高,并且在 AD 的早期诊断上显示出较高的准确率[13]。针对家族性 AD 的案例调查发现,血清中的 NFL 水平与临床认知评估、总 tau 蛋白以及磷酸化 tau 水平紧密相关[5]。这进一步表明,通过检测血清中的 NFL 可以监测 AD 的发展及其严重程度。

3.2. NFL 与多发性硬化的关系

散布于脑部和脊髓的多发斑片状脱髓鞘是多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的典型病理特征。这些斑片状的脱髓鞘病变常伴随着少突细胞损伤、血管附近的炎症现象以及髓鞘脂质与蛋白质成分的改变。其中,轴突的伤害相当普遍,同时神经元的细胞体也可能会遭遇损害甚至死亡[14]。神经丝轻链(NFL)作为轴突损害的指示器,其浓度的精确测量能够帮助监测各类疾病进程[15]。一个涵盖 259 名多发性硬化患者与 259 名健康对照组的研究显示,在 MS 患者的脑脊液中,NFL 的水平远超过健康组[16]。跟踪超过 15 年的常规 MS 病例发现,患者血清 NFL 水平比对照组(对照组最初被送往多发性硬化症门诊进行可能的多发性硬化症检查,然后被确定患有非炎症性疾病)的中位水平高 38.5%。NFL 水平最高的患者进展最快,且在调整性别、年龄和疾病改善治疗后仍然显著[17]。这些发现指出神经丝轻链是监控神经轴突损害的实时且易于测量的生物标志物,并且与疾病长期进展紧密相关。

3.3. NFL 与帕金森病的关系

NfL 作为神经损害的生物指标,其对病情的严重性、疾病发展的监控和预后的评估具有至关重要的作用。研究表明,帕金森病患者的脑脊液中,NfL 水平能够显示神经退行性的程度[2]。在帕金森病的初期,较高水平的脑脊液 NfL 与主要的非震颤运动症状的严重程度成正比,并且 NfL 升高也意味着患者的生命周期可能减短。脑脊液中 NfL 含量高于中位数 903 ng/L,其死亡危险性会增加 5.8 倍。这突显了脑脊液中 NfL 水位不但可以作为预测帕金森病严重程度的生物标志物,也具有预测患者生存时间的作用[18]。Bob Olsson 及同事对 913 名病历的调查发现,脑脊液 NfL 的水位与阿尔兹海默症患者的认知功能障碍相关联,揭示出脑脊液 NfL 浓度是神经退变症状的普遍指标,与阿尔兹海默疾病紧密相连[19]。

4. 小结

通过前述发现,NfL 现已是评判轴突伤害重度的关键指标,作为神经病理诊断、跟进预后、用药指导及病情监测的生物标记的证据日趋充分。然而,NfL 与其他神经系统疾病的联系仍旧存在争议[15],目前有研究表明,NfL 在脑肿瘤、创伤性脑损伤、脊髓损伤,及脊髓小脑性共济失调 3 型等疾病中可能是重要的生物学标志物[2],但仍进一步实验研究来探索其潜在的应用和未来的发展方向。

致 谢

行文至此,落笔为终。感谢我的伴侣和朋友,给予我支持和鼓励。未来还很长,望前路璀璨,不负

初心，与你相伴，砥砺前行。

参考文献

- [1] 佟向军, 陈建国, 翟中和. 神经丝的结构与功能[J]. 细胞生物学杂志, 1998(2): 63-68.
- [2] Yuan, A. and Nixon, R.A. (2021) Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, 689938. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938>
- [3] 张群, 林思睿, 吴琼英, 等. 神经丝轻链蛋白与神经系统疾病[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(4): 380-382. <https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2019.04.026>
- [4] Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., et al. (2023) The Multifaceted Role of Neurofilament Light Chain Protein in Non-Primary Neurological Diseases. *Brain*, **146**, 421-437. <https://doi.org/10.1093/brain/awac328>
- [5] 杨红旗, 陈生弟. 神经丝蛋白轻链在阿尔茨海默病诊断中的价值[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2020, 3(3): 177-181+173.
- [6] Gentil, B.J., Tibshirani, M. and Durham, H.D. (2015) Neurofilament Dynamics and Involvement in Neurological Disorders. *Cell and Tissue Research*, **360**, 609-620. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-2082-7>
- [7] Malka-Gibor, E., Kornreich, M., Laser-Azogui, A., et al. (2017) Phosphorylation-Induced Mechanical Regulation of Intrinsically Disordered Neurofilament Proteins. *Biophysical Journal*, **112**, 892-900. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.12.050>
- [8] Yuan, A., Sasaki, T., Kumar, A., et al. (2012) Peripherin Is a Subunit of Peripheral Nerve Neurofilaments: Implications for Differential Vulnerability of CNS and Peripheral Nervous System Axons. *Journal of Neuroscience*, **32**, 8501-8508. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1081-12.2012>
- [9] Deek, J., Chung, P.J., Kayser, J., et al. (2013) Neurofilament Sidearms Modulate Parallel and Crossed-Filament Orientations Inducing Nematic to Isotropic and Re-Entrant Birefringent Hydrogels. *Nature Communications*, **4**, 2224. <https://doi.org/10.1038/ncomms3224>
- [10] Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M., et al. (2018) Neurofilaments as Biomarkers in Neurological Disorders. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 577-589. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
- [11] Bridel, C., van Wieringen, W.N., Zetterberg, H., et al. (2019) Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurology*, **76**, 1035-1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1534>
- [12] Oboudiyat, C., Glazer, H., Seifan, A., et al. (2013) Alzheimer's Disease. *Seminars in Neurology*, **33**, 313-329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359319>
- [13] Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H., et al. (2017) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Plasma Neurofilament Light with Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, **74**, 557-566. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>
- [14] Hauser, S.L. and Cree, B.A.C. (2020) Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*, **133**, 1380-1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>
- [15] 杨清燕, 陈涓涓, 吴军. 神经丝轻链在神经系统疾病中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, **19**(11): 1837-1840.
- [16] Barro, C., Benkert, P., Disanto, G., et al. (2018) Serum Neurofilament as a Predictor of Disease Worsening and Brain and Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis. *Brain*, **141**, 2382-2391. <https://doi.org/10.1093/brain/awy154>
- [17] Thebault, S., Abdoli, M., Fereshtehnejad, S.M., et al. (2020) Serum Neurofilament Light Chain Predicts Long Term Clinical Outcomes in Multiple Sclerosis. *Scientific Reports*, **10**, 10381. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67504-6>
- [18] Bäckström, D., Linder, J., Jakobson, M.O., S., et al. (2020) NfL as a Biomarker for Neurodegeneration and Survival in Parkinson Disease. *Neurology*, **95**, e827-e838. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010084>
- [19] Olsson, B., Portelius, E., Cullen, N.C., et al. (2019) Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein Levels with Cognition in Patients with Dementia, Motor Neuron Disease, and Movement Disorders. *JAMA Neurology*, **76**, 318-325. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3746>