

昆明地区中老年人群血管性痴呆发生风险及影响因素

邱树梅¹⁾, 杨静蕊²⁾, 邱学才³⁾

(1)昆明医科大学第一附属医院干部体检科; 2)麻醉手术科, 云南 昆明 650032;
3)昆明医科大学附属延安医院神经外科, 云南 昆明 650051)

[摘要] 目的 探讨血管性痴呆(vascular dementia, VD)发病影响因素, 构建含血清学指标与临床指标的诺莫图模型。方法 选取2019年1月至2023年12月于昆明医科大学第一附属医院体检科参加体检的中老年人群500例, 统计VD发生风险, 采用单、多因素分析VD发生影响因素, 并绘制诺莫图模型, 采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)、校准曲线、决策曲线(DCA)分析诺莫图模型诊断效能, 并根据诺莫图风险得分建立风险分层系统。结果 (1)中老年人群患者中VD发生率为10.00%; (2)高血压、脑卒中及血清KLK6、Klotho蛋白、NRG-1是中老年人群VD发生影响因素($P < 0.05$); (3)诺莫图模型在中老年人群VD发生中诊断AUC为0.851(95%CI: 0.794~0.908), 诊断概率与实际概率一致, 当阈值概率处于0.00~0.78时, 诺莫图模型临床净收益率最大; (4)采用诺莫图模型诊断个体VD发生危险评分根据递归分割法进行风险等级划分, 高风险患者VD发生率18.00%高于中等风险患者10.00%、低风险4.00%患者($P < 0.05$)。结论 昆明地区中老年人群VD发生率为10%, 其影响因素涉及高血压、脑卒中及血清KLK6、Klotho蛋白、NRG-1。加强上述因素监测及干预对降低VD发生意义重大。

[关键词] 中老年人群; 血管性痴呆; 影响因素; 血清学指标; 诺莫图

[中图分类号] R749.1+3; R743.3 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)09-0091-06

The Risk and Influencing Factors of Vascular Dementia in Middle-aged and Elderly People in Kunming

QIU Shumei¹⁾, YANG Jingrui²⁾, QIU Xuecai³⁾

(1) Dept. of Cadre Physical Examination; 2) Dept. of Anesthesia Surgery, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 3) Dept. of Neurosurgery, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] Objective To explore the factors influencing the onset of vascular dementia (VD), a nomogram model was constructed, incorporating both serological and clinical indicators. Methods In the Physical Examination Department of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 500 middle-aged and elderly people who participated in physical examinations from January 2019 to December 2023 were selected to statistically analyze the risk of VD. The single and multiple factors that affect the occurrence of VD were analyzed, and a nomogram model was drawn. The receiver operating characteristic curve (ROC), area under the curve (AUC), calibration curve, and decision curve (DCA) were used to analyze the diagnostic performance of the nomogram model. A risk stratification system was established based on the risk score of the nomogram. Results (1) The incidence of VD in middle-aged and elderly patients was 10.00%; (2) Hypertension, stroke, and serum KLK6, Klotho protein, and NRG-1 were factors affecting the occurrence of VD in middle-aged and elderly patients ($P < 0.05$); (3) The diagnostic AUC of the nomogram model in the occurrence of VD in middle-aged and elderly patients

[收稿日期] 2024-05-08

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 [2019FE001(-045)]

[作者简介] 邱树梅(1977~), 女, 云南宣威人, 大学本科, 主管护师, 主要从事干部体检科健康管理。

[通信作者] 杨静蕊, E-mail: 1994519675@qq.com; 邱学才, E-mail: qiuxuecai@163.com

was 0.851 (95%CI: 0.794–0.908), and the diagnostic probability was consistent with the actual probability. When the threshold probability was between 0.00 and 0.78, the clinical net benefit of the nomogram model was maximized; (4) Using the nomogram model to diagnose individual VD risk scores based on the recursive segmentation method for risk classification, the incidence of VD in high-risk patients was 18.00%, which was higher than that in moderate-risk patients (10.00%) and low-risk patients (4.00%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of VD in middle-aged and elderly people in Kunming region is 10%, and its influencing factors involve hypertension, stroke, and serum KLK6, Klotho protein, NRG-1. Strengthening the monitoring and intervention of these factors is of great significance for reducing the incidence of VD.

[**Key words**] Middle aged and elderly population; Vascular dementia; Influencing factors; Serological index; Nomotu

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是脑血管疾病所致认知功能障碍, 据统计, 我国 65 岁以上人群 VD 发病率为 1.5%, 其发病率随着年龄增加而升高^[1-2]。VD 是唯一可防治痴呆, 研究 VD 发生相关因素及发病机制有助于确定治疗靶点, 促使疾病转归。近年较多研究采用血清学指标来诊断 VD 发生, 相关研究表明, Klotho 蛋白、组织激肽释放酶 6(kallikrein gene 6, KLK6)可通过介导炎症反应、血管损伤参与 VD 发生发展^[3-4]。神经调节蛋白 1(Neuregulin-1, NRG-1)可促进皮质抑制性神经元树突、突触生长发育, 增强个体认知、记忆能力。 β 淀粉样蛋白 1-42(amyloid beta peptide fragment 1-42, A β 1-42)存在神经毒性、认知损伤, 其值越高认知损伤越严重^[5]。在此背景下, 本研究基于昆明地区中老年人血清学指标及临床指标构建 Logistic 回归方程, 并在此基础上整合多个诊断指标, 将复杂繁琐方程转化为可视化诺莫图模型, 以期协助临床决策, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

于昆明医科大学第一附属医院体检科, 采用方便抽样法, 选取 2019 年 1 月至 2023 年 12 月参加体检的中老年人群作为调查对象。纳入标准: 企事业单位或个体人健康体检, 若同一中老年人每年均有体检信息, 以最近 1 a 数据为准, 剔除以往体检数据; 均具备基本口头表达与书写能力; 年龄 ≥ 45 岁, 不限性别; 研究对象知晓并签署知晓同意书。排除标准: 行政或入职体检; 严重精神疾病或意识障碍、临床资料缺失、依从性欠佳者。根据样本量计算公式计算样本量, 共筛选 20 个因素, 每个自变量需要 5~10 例患者, 预期 VD 发生率约为 25%, 考虑 10% 失访, 因此本

研究所需样本量为 444 至 888 例中老年人, 结合该院实际情况, 最终选取 500 例中老年人。本研究均经昆明医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过 [(2022)伦审 L 第 195 号]。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料调查问卷 收集研究对象性别、每周运动次数、身体质量指数(body mass index, BMI)、基础疾病、饮酒史、年龄、每周运动时间等内容。简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)^[6] 评分标准: 含 30 个条目, 总分 0~9 分、10~20 分、21~26 分、27~30 分分别为重度、中度、轻度认知障碍及正常。日常生活活动能力量表(activity of daily living scale, ADL)^[7]: 含小便、洗漱、进食、梳妆等维度, 满分 100 分, 分值越低日常生活能力越差。Hachinski 缺血指数量表(hachinski ischemic scale, HIS)^[8]: 含局灶神经系统体征及症状、身体诉述、情感失禁、波动性病程等 13 个条目, 总分 7 分以上为 VD, 总分 4 分以下为老年性痴呆。美国国立卫生研究院卒中量表(the national institutes of health stroke scale, NIHSS)^[9]: 含凝视、上肢运动、视野、面瘫等维度, 满分 42 分, 分值与神经功能缺损程度呈正相关。

1.2.2 血清学指标检测 清晨 8:30, 采集 4 mL 空腹外周肘静脉血, 离心 15 min (3000 r/min), 取上清液, 以瑞士罗氏公司全自动生化分析仪(COBAS INTEGRA800)测定 KLK6、白细胞计数(white blood cell, WBC), 酶联免疫吸附法测定 A β 1-42、Klotho 蛋白、NRG-1, 干化学法测定红细胞(red blood cell, RBC), 电阻抗法测定血小板计数(platelet, PLT), 试剂盒购自上海晶钥生物科技有限公司。

1.2.3 VD 判定标准及分组 VD 判定标准^[10]: 表现为记忆力下降、认知功能障碍, 伴局灶性神经系统症状及体征; MMSE 量表评分为 ≤ 24 分;

HIS 评分 ≥ 7 分; 排除意识障碍或精神疾病所致痴呆。根据 VD 判定标准分为 VD 组和非 VD 组。

1.2.4 质量控制 调查员采用通俗易懂语言介绍调查目的、填写内容及注意事项, 填写完成后查漏补缺, 双人录入数据。本研究共发放 500 份调查问卷, 有效回收问卷为 500 份, 回收率为 100%。

1.3 统计学处理

运用 SPSS27.0 处理数据, 正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布数据经自然对数转换为正态分布, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 检验, 采用 Logistic 回归方程分析影响因素, 采用 R 软件构建诺莫图模型, 绘制受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析模型区分度。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 昆明地区中老年人人群 VD 发生风险

研究对象中男 365 例, 女 135 例; 年龄 50 ~ 60 岁, 平均 (57.37 ± 312) 岁。VD 发生率为 10.00% (50/500), 根据 VD 发生率分为 VD 组和非 VD 组。

2.2 昆明地区中老年人人群 VD 发生单因素分析

2 组 MMSE 评分、HIS 评分、高血压、糖尿病、慢性牙周炎、每周运动次数、每次运动时间及血清 KLK6、A β 1-42、Klotho 蛋白、NRG-1 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 昆明地区中老年人人群 VD 发生多因素分析

以昆明地区中老年人人群是否发生 VD 为因变量 (是=1, 否=0), 表 1 中 $P < 0.05$ 指标为自变量纳入 Logistic 回归方程分析, 结果显示高血压、脑卒中及血清 KLK6、Klotho 蛋白、NRG-1 是昆明地区中老年人人群 VD 发生影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2、表 3。

2.4 诺莫图模型构建

根据高血压、脑卒中及血清 KLK6、Klotho 蛋白、NRG-1 建立昆明地区中老年人人群 VD 发生诺莫图模型, 见图 1。诺莫图模型在昆明地区中老年人人群 VD 发生中诊断 AUC 为 0.851 (95%CI: 0.794 ~ 0.908), 见图 2。

3 讨论

本研究初步探究昆明地区中老年人人群 VD 发

生率达 10.00%, 尽快明确 VD 发生机制及相关因素是当前防治 VD 关键所在。充足证据显示, VD 发生首要疾病类危险因素为脑血管疾病, 与本研究观点相符^[11-12], 这可能与脑卒中可引起脑组织缺氧缺血及代谢紊乱有关。同时高血压是引起 VD 又一高危因素, 究其原因在于持续高血压可引起脑血管硬化, 形成微动脉瘤或微梗死, 进而改变脑血流动力学, 增加脑组织缺氧缺血风险, 最终形成 VD^[13-15]。另外, 本研究单因素发现, 糖尿病、慢性牙周炎可能是 VD 发生影响因素, 但并未进入 Logistic 回归方程, 这与两者间及与其他指标存在共线性问题有关, 故做出剔除处理。近年血清学指标凭借疾病相关性高、方便快捷、可重复性等优点广泛应用多种疾病诊治及预后评估, 临床认可度高^[16-17]。本研究统计 KLK6、A β 1-42、Klotho 蛋白、NRG-1、RBC、Hb 等多个血清学指标变化情况, 结果发现仅 KLK6、Klotho 蛋白、NRG-1 是 VD 发生影响因素。Klotho 蛋白属 FGF23 结合蛋白, 有学者指出, VD 患者伴有不同程度神经炎症, 可影响垂体及下丘脑分泌 FGF23 结合蛋白, 进而减少 Klotho 蛋白生成量, 加剧神经炎症反应, 形成恶性循环^[18]。另外从临床实践中发现, Klotho 蛋白可刺激抗氧化酶系统, 产生海马神经保护作用, 一旦其值降低, 可引起海马神经损伤, 产生认知功能障碍^[19]。KLK6 在 VD 患者中呈现高表达, 其值越高认知功能越差^[20]。推测原因为: KLK6 可促进神经元内淀粉样蛋白 β 聚集于脑组织内, 加快神经细胞凋亡; 还可结合线粒体细胞色素 C, 破坏神经功能, 诱发 VD^[21]。NRG-1 广泛分布于轴突表面, 主要作用为促进神经突生长、维持髓鞘稳定性、调控细胞增殖分化等, 在诸多神经系统疾病中均有表达。国外学者发现, NRG-1 在 VD 患者中呈低表达, 随着认知功能加重, 其值逐渐降低, 与本研究观点相符^[22]。考虑原因为: NRG-1 可结合 ErbB4 起到神经传递、神经发育保护作用, 其值降低后可削弱上述神经保护作用, 引起认知、记忆力下降等病理变化, 具体机制有待进一步研究证实。

与以往研究不同的是^[23-24], 本研究在 Logistic 回归方程基础上构建 VD 诺莫图模型, 以可视化形式呈现结果, 通俗易懂, 方便快捷, 易于基层医护人员快速上手应用。统计分析发现, 诺莫图模型诊断 VD 发生的 AUC 为 0.851, 且其诊断发生率与实际发生率基本吻合, 提示基于血清学指标和临床指标的诺莫图模型具有良好区分度及

表1 昆明地区中老年人血管性痴呆发生单因素分析 [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]Tab.1 Univariate analysis of the incidence of vascular dementia in middle-aged and elderly people in Kunming region [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)$]

项目	VD组(n=50)	非VD组(n=450)	t/χ^2	P
性别			0.028	0.867
男	37(74.00)	328(72.89)		
女	13(26.00)	122(27.11)		
年龄(岁)	56.84±4.12	57.43±3.76	1.042	0.298
BMI(kg/m ²)	22.84±1.22	22.76±1.34	0.404	0.686
MMSE评分(分)	23.02±0.40	27.27±1.33	22.465	<0.001*
ADL评分(分)	64.92±6.11	66.08±5.79	1.337	0.182
HIS评分(分)	8.42±0.46	6.63±0.50	24.198	<0.001*
基础疾病				
高血压	19(38.00)	72(16.00)	14.630	<0.001*
糖尿病	17(34.00)	63(14.00)	13.393	<0.001*
高脂血症	10(20.00)	76(16.89)	0.306	0.580
高尿酸血症	8(16.00)	63(14.00)	0.148	0.701
慢性牙周炎	15(30.00)	81(18.00)	4.177	0.041*
脑卒中	29(58.00)	162(36.00)	9.226	0.002*
受教育程度			0.328	0.742
初中	6(12.00)	45(10.00)		
高中	11(22.00)	97(21.56)		
大专及以上	33(66.00)	308(68.44)		
吸烟史	15(30.00)	148(32.89)	0.171	0.680
饮酒史	20(40.00)	162(36.00)	0.311	0.577
每周运动次数(次)			16.006	<0.001*
≤3	29(58.00)	135(30.00)		
>3	21(42.00)	315(70.00)		
每次运动时间(min)			13.711	<0.001*
≤30	36(72.00)	200(44.44)		
>30	14(28.00)	250(55.56)		
血清学指标				
RBC($\times 10^{12}/L$)	5.56±0.33	5.48±0.41	1.332	0.183
Hb(g/L)	142.42±13.38	140.99±14.67	0.660	0.510
WBC($\times 10^9/L$)	6.75±1.12	6.80±1.00	0.331	0.741
PLT($\times 10^9/L$)	165.65±18.81	167.13±16.99	0.578	0.564
KLK6(ng/mL)	3.70±1.11	2.61±0.75	9.224	<0.001*
A β 1-42(ng/L)	93.70±10.44	83.02±8.66	8.094	<0.001*
Klotho蛋白(pg/mL)	166.62±49.88	216.64±64.79	5.286	<0.001*
NRG-1(pg/mL)	270.49±81.01	352.22±105.26	5.316	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

表 2 赋值情况
Tab. 2 The assignment situation

自变量	赋值分层	
X1	MMSE评分	原值代入
X2	HIS评分	原值代入
X3	高血压	有=1, 否=0
X4	糖尿病	有=1, 否=0
X5	慢性牙周炎	有=1, 否=0
X6	每周运动次数	≤3次=1, >3次=2
X7	每次运动时间	≤30 min=1, >30 min=2
X8	KLK6	原值代入
X9	Aβ1-42	原值代入
X10	Klotho蛋白	原值代入
X11	NRG-1	原值代入
X12	脑卒中	有=1, 否=0

校准度。绘制 DCA 曲线发现, 当阈值概率处于 0.00 ~ 0.78 时, 诺莫图模型临床净收益率最大, 可为临床医生提供全面诊治信息, 确定更加合理

的治疗策略, 在疾病预后评价、癌症筛查、药物治疗选择等场景中得到广泛应用^[25]。此外, 本研究以诺莫图模型总分为基础, 利用递归分割法将 VD 患者划分为 3 个危险分层, 发现高风险患者 VD 发生率明显高于中等、低风险患者, 可见随着诺莫图模型总分升高, VD 发生风险增加。由此可见, 基于诺莫图模型的危险分层系统有助于临床医师甄别高风险人群, 确定个体化防治措施, 降低 VD 发生风险。

综上所述, 昆明地区中老年人 VD 发生率为 10%, 其影响因素涉及高血压、脑卒中及血清 KLK6、Klotho 蛋白、NRG-1, 加强上述因素监测及干预对降低 VD 发生意义重大。本研究 VD 病情均处于初期阶段, 文化程度均在初中及以上, 可能会导致部分指标发生偏倚, 结论外推受限, 建议后续研究从上述方向展开深入探究, 获取更为准确、可靠数据。

表 3 昆明地区中老年人 VD 发生多因素分析

Tab. 3 Multivariate analysis of VD incidence in middle-aged and elderly people in kunming region

自变量	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
高血压(以否为参照)	0.992	0.324	9.383	2.698	1.334 ~ 5.456	<0.001*
脑卒中(以否为参照)	1.008	0.308	10.714	2.741	1.123 ~ 6.688	<0.001*
KLK6	1.218	0.342	12.680	3.380	1.142 ~ 10.003	<0.001*
Klotho蛋白	-0.621	0.151	16.917	0.537	0.405 ~ 0.713	<0.001*
NRG-1	-0.708	0.186	14.490	0.493	0.378 ~ 0.642	<0.001*
常量	1.545	0.349	19.592	4.687		<0.001*

注: HIS评分、MMSE评分与高血压、慢性牙周炎、糖尿病、每周运动次数、每次运动时间、Aβ1-42之间多重共线性较强, VIF值=9, 将HIS评分、MMSE评分、慢性牙周炎、糖尿病、每周运动次数、每次运动时间、Aβ1-42剔除后多重共线性变弱, VIF值=2, 最终仅纳入高血压、脑卒中、KLK6、Klotho蛋白、NRG-1; *P < 0.05。

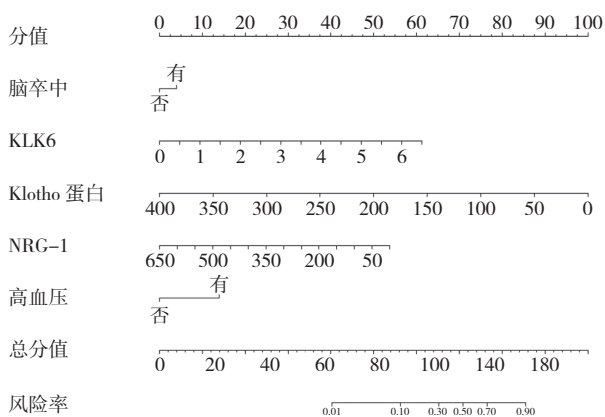


图 1 诺莫图模型

Fig. 1 Nomogram model

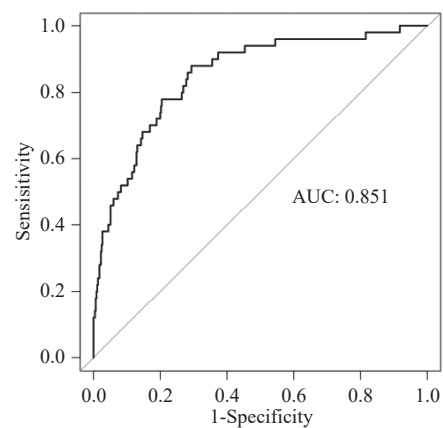


图 2 诺莫图模型的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of the nomogram model

[参考文献]

- [1] Kawahara M, Tanaka K I, Kato-Negishi M. Crosstalk of copper and zinc in the pathogenesis of vascular dementia[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022, 71(1): 7-15.
- [2] Hosoki S, Hansra G K, Jayasena T, et al. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(12): 737-753.
- [3] Ananya F N, Ahammed M R, Lahori S, et al. Neuroprotective role of klotho on dementia[J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e40043.
- [4] Patra K, Soosaipillai A, Sando S B, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 9.
- [5] Li Y, Schindler S E, Bollinger J G, et al. Validation of plasma amyloid- β 42/40 for detecting alzheimer disease amyloid plaques[J]. *Neurology*, 2022, 98(7): e688-e699.
- [6] 温晓东. 早期颅骨修补术治疗脑外伤的效果及 MMSE 评分评价 [J]. *中国医药指南*, 2023, 21(30): 98-100.
- [7] 任鹏, 李赞, 王薇, 等. 中药注射液治疗血管性痴呆的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 2863-2878.
- [8] 宋银华, 刘玉双, 杨青, 等. 老年人主观认知下降与慢性病共病的相关性分析 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(10): 1241-1249.
- [9] 李云云, 聂玉琴, 许菊芳, 等. 急性脑卒中患者术后并发重症肺炎预测模型的构建及验证 [J]. *山东医药*, 2023, 63(17): 53-57.
- [10] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 208-213.
- [11] Rost N S, Brodtmann A, Pase M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [12] Koton S, Pike J R, Johansen M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the atherosclerosis risk in communities cohort study[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(3): 271-280.
- [13] Santisteban M M, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, neurovascular dysfunction, and cognitive impairment[J]. *Hypertension*, 2023, 80(1): 22-34.
- [14] 吉鹏, 陆齐, 颜永进, 等. 血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度与 H 型高血压和尿酸水平的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2022, 30(10): 976-979.
- [15] Webb A J S, Werring D J. New insights into cerebrovascular pathophysiology and hypertension[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1054-1064.
- [16] Boschetti E, Caio G, Cervellati C, et al. Serum zonulin levels are increased in Alzheimer's disease but not in vascular dementia[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2023, 35(9): 1835-1843.
- [17] Wang Q, Xu Y Z, Qi C H, et al. Association study of serum soluble TREM2 with vascular dementia in Chinese Han population[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(7): 708-712.
- [18] Wu Y, Lei S Y, Li D X, et al. Relationship of Klotho with cognition and dementia: Results from the NHANES 2011-2014 and Mendelian randomization study[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 337.
- [19] 张冀燕, 程薇, 鲁丽平. 血清 sFas, MIF, Klotho 蛋白与血管性痴呆患者认知功能和预后的关系研究 [J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(24): 3313-3317.
- [20] 黄凯, 李欢欢, 郭容静. 血清组织激肽释放酶 6 和簇集素在血管性痴呆患者中的表达及临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(6): 688-692.
- [21] 王镜森, 郑智方, 屈小莹, 等. 帕金森病患者血清 klf6, HSP70 检测的临床意义研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(19): 3744-3748.
- [22] Vrillon A, Mouton-Liger F, Martinet M, et al. Plasma neuregulin 1 as a synaptic biomarker in Alzheimer's disease: A discovery cohort study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 69-71.
- [23] 王改, 张琳, 茹明娟, 等. 脑卒中患者发生血管性痴呆的情况调查及其危险因素分析 [J]. *华南预防医学*, 2023, 49(8): 1022-1025.
- [24] 曾逸笛, 郑彩杏, 赖丽娜, 等. 血管性痴呆疾病与非疾病危险因素及发病机制研究进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28(14): 2821-2826.
- [25] Smirnova E, Muthiah M D, Narayan N, et al. Metabolic reprogramming of the intestinal microbiome with functional bile acid changes underlie the development of NAFLD[J]. *Hepatology*, 2022, 76(6): 1811-1824.