

阿尔茨海默病患者血清 A β 42、胆红素及 MnSOD 与认知损害的相关性

商慧鲜,刘欣欣,许宏侠,郭芬,李阳阳
河南大学第一附属医院 老年病科(开封 475000)

【摘要】目的 探讨阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)患者 β 淀粉样蛋白42(amyloid β -protein, A β)、胆红素、锰超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, MnSOD)水平变化及与患者认知损害的相关性。**方法** 选取2020年8月至2022年8月于河南大学第一附属医院接受治疗的106例AD患者作为观察组,另入选与观察组年龄、性别相匹配的110名老年健康体检者作为对照组。分析所有研究对象的一般资料,采用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)对观察组患者认知功能进行评估,通过酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清A β 42、胆红素及MnSOD水平,同时对比不同脑电(electroencephalogram, EEG)监测结果下血清A β 42、胆红素及MnSOD的差异,分析AD患者血清指标与EEG异常、MoCA评分之间的关系。**结果** 与对照组相比,观察组血清A β 42、胆红素、MnSOD均显著低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);经单因素分析结果显示,MoCA评分在A β 42 ≤ 2.33 mg/L、胆红素 ≤ 20 μ mol/L、MnSOD ≤ 104.20 NU/mL、EEG重度异常上差异具有统计学意义($P < 0.05$),多元线性回归分析结果显示A β 42 ≤ 2.33 mg/L、胆红素 ≤ 20 μ mol/L、MnSOD ≤ 104.20 NU/mL、EEG重度异常是影响AD患者发生认知损害的危险因素($P < 0.05$);不同EEG严重程度,其血清A β 42、胆红素及MnSOD相比具有统计学意义($P < 0.05$);相关性分析结果显示,血清A β 42、胆红素及MnSOD与MoCA评分、EEG异常程度均具有密切关系($P < 0.05$)。**结论** AD患者血清A β 42、胆红素及MnSOD水平均显著低于正常老年群体,与患者认知损害具有明显相关性,且与患者EEG异常程度密切相关,临床可将血清A β 42、胆红素及MnSOD水平作为早期预测认知功能障碍的重要指标,以便尽早给予AD患者采取针对性处治措施。

【关键词】 阿尔茨海默病; β 淀粉样蛋白42;胆红素;锰超氧化物歧化酶;认知损害

【中图分类号】 R749.16

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.013

Correlation between serum A β 42, bilirubin, MnSOD, and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease

SHANG Huixian, LIU Xinxin, XU Hongxia, GUO Fen, LI Yangyang

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of amyloid β -protein (A β) 42, bilirubin and Mn-superoxide dismutase (MnSOD) in patients with Alzheimer's disease (AD), and their correlation with cognitive impairment. **Methods** A total of 106 patients with AD who were treated in the First Affiliated Hospital of Henan University from August 2020 to August 2022 were selected as the observation group. Meanwhile, 110 age and gender-matched healthy elderly controls were selected as the control group. The general data of all subjects were analyzed, and cognitive function was evaluated with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale. Serum A β 42, bilirubin and MnSOD levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum A β 42, bilirubin and MnSOD under different electroencephalogram (EEG) monitoring results were comparatively analyzed. The relationship of serum indexes with EEG abnormalities and MoCA scores in patients with AD was analyzed. **Results** Serum A β 42, bilirubin and MnSOD in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Univariate analysis results showed that MoCA scores of patients with A β 42 ≤ 2.33 mg/L, bilirubin ≤ 20 μ mol/L, MnSOD ≤ 104.20 NU/mL and severe EEG abnormalities were significantly lower ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis results showed that A β 42 ≤ 2.33 mg/L, bilirubin ≤ 20 μ mol/L, MnSOD ≤ 104.20 NU/mL and severe EEG abnormalities were risk factors for cognitive impairment in patients with AD ($P < 0.05$). Serum A β 42, bilirubin and MnSOD in patients with different severity of EEG abnormalities were significantly different ($P < 0.05$). **Correlation** analysis results showed that serum A β 42, bilirubin and MnSOD were closely related to MoCA score and EEG abnormality ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum A β 42, bilirubin and MnSOD in patients with AD were significantly lower than those in the normal elderly group. Besides, these indexes were closely related to cognitive impairment and the severity of EEG abnormality, which indicated that they could be used for early prediction of cognitive dysfunction, and help to take targeted measures for patients with AD as soon as possible.

【Key words】 Alzheimer's disease; Amyloid β -protein 42; Bilirubin; Manganese superoxide dismutase; Cognitive impairment

基金项目:河南省科技攻关联合共建项目(LHGJ20210562)

通信作者:商慧鲜, E-mail: Shanghuixian@126.com

引用本文:商慧鲜,刘欣欣,许宏侠,等.阿尔茨海默病患者血清A β 42、胆红素及MnSOD与认知损害的相关性[J].西南医科大学学报,2024,47(2): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.02.013.

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)作为神经系统退行性疾病之一,在老年群体中较为常见,多以认知功能障碍、逻辑性受损、执行能力异常、言语障碍等为主要症状,因此也是社会及家庭负担的重要因素之一^[1-2]。据相关数据显示我国近十年AD发病死亡人数增长已达60.00%,因具有发病迟缓、症状隐匿、致残率高等特点,已成为临床重点关注与研究的问题之一^[3]。由此可见,针对该疾病不仅需要实施规范的诊治流程,还应给予优质的全方面管理,以减少死亡率。但目前关于AD的发病病因尚未完全阐明,部分专家研究认为与年龄、遗传、环境等因素具有相关性,而且在相关报道中提到β淀粉样蛋白42(amyloid β-protein, Aβ)的合成代谢与AD发病有密切关系^[4],其形成有神经毒性的β折叠样寡聚体,可导致神经细胞退变死亡,认为其水平变化可能与认知功能障碍下降有关^[5]。胆红素是存在人体的肝细胞中与肝功能互相挂钩的重要指标,其水平升高多见于黄疸,水平降低常见于严重肝衰竭^[6],但在李晨^[7]等的研究中指出总胆红素水平降低是老年脑小血管病患者发生认知功能障碍的危险因素。锰超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, MnSOD)是人体内最重要的氧化应激指标,能清除超氧阴离子,在临床上可用于卵巢癌诊断及监测^[8]。但目前临床针对血清Aβ42、胆红素及MnSOD水平与AD患者认知功能之间的关系研究并不多见,为进一步明确AD患者发生认知功能损害的病理机制,故我们将106例AD患者与同期110例正常老年人进行对比分析,以期临床诊治提供新的循证医学评判依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年8月至2022年8月于河南大学第一附属医院接受治疗的106例AD患者作为观察组,另选取同期与观察组年龄、性别相匹配的110名健康体检者作对照组,纳入标准:①符合《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》中诊断标准^[9];②有固定家属或医护人员监督用药要求和伴随用药;③能配合完成相关调查及血清采样,临床资料完整;④患者或家属对本研究知情同意。排除标准:①合并其他脑部疾病;②由AD以外的其脑部疾病引起的认知功能损害;③恶性肿瘤;④伴有其他威胁生命的疾病;⑤严重过敏;⑥有糖尿病史、肥胖、甲状腺疾病和肝脏、肾脏疾病史;⑦无法配合工作中途失访者。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。本研究经医院伦理委员会审核同意(审批号:202003011)。

1.2 方法

蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)对观察组认知功能进行评估,其内容包括

表1 观察组与对照组一般资料比较($\bar{x} \pm s, n$)
Table 1 Comparison of general data between the observation group and the control group ($\bar{x} \pm s, n$)

因素	观察组($n = 106$)	对照组($n = 110$)	t 或 χ^2	P
性别(例)			0.015	0.902
男	55(51.89)	58(52.73)		
女	51(48.11)	52(47.27)		
体重(kg)	65.47 ± 5.44	64.18 ± 5.60	1.716	0.088
平均体质指数(kg/m ²)	22.54 ± 2.15	23.02 ± 2.54	1.778	0.077
年龄(岁)	69.58 ± 4.66	70.18 ± 5.02	0.910	0.364
文化程度(年)	12.44 ± 3.15	12.39 ± 4.20	0.099	0.922
抽烟饮酒史(例)			1.001	0.317
有	64(60.38)	59(53.64)		
无	42(39.62)	51(46.36)		

视空间与执行功能5,命名3,记忆0,注意6,语言3,抽象2,延迟回忆5,定向6,总分30分, < 26分为存在认知功能障碍^[10],由2名神经内科医生评定;并分别抽取各组空腹静脉血5 mL,于3 000 r/min离心10 min后,收集血清样本通过酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunoSorbent assay, ELISA)测定血清Aβ42、胆红素及MnSOD水平。试剂盒(xy-E10209)选择上海信裕生物工程技术有限公司生产,按说明书进行操作。两组研究对象均检测Aβ42、胆红素及MnSOD水平血清和脑电图(electroencephalogram, EEG),其EEG采用数字化多功能脑电图仪进行测量,通过记录α、β、θ、δ波判定患者异常波形严重程度,包括轻度异常:α波频率减慢,β波不规则波动增多,θ波活动增加;中度异常:α波波节律消失或减慢,逐渐被θ波替代,或散在δ波上,且左右不对称;重度异常:α波呈电静息状态,主要以θ波、δ波活动为主,且频率、波动幅度不规则,偶尔出现周期性波动^[11]。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0统计学软件处理数据。计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验;以血清Aβ42、胆红素、MnSOD水平为自变量,MoCA评分、EEG严重程度为因变量,采用单因素及多元线性logistic分析模型分析其关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组EEG检测结果比较

两组EEG异常分布相比 χ^2 为130.677,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表2。

2.2 观察组与对照组Aβ42、胆红素、MnSOD比较

与对照组相比,观察组Aβ42、胆红素、MnSOD均较低($P < 0.05$),见表3。

表2 观察组与对照组EEG检测结果比较[n(%)]

Table 2 Comparison of EEG test results between the observation group and the control group [n (%)]

分组	n	EEG正常	轻度异常	中度异常	重度异常
观察组	106	0(0.00)	29(27.36)	37(34.91)	40(37.74)
对照组	110	72(65.45)	30(27.27)	8(7.27)	0(0.00)

表3 观察组与对照组Aβ42、胆红素、MnSOD比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of Aβ42, bilirubin and MnSOD between the observation group and the control group($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Aβ42(mg/L)	胆红素(μmol/L)	MnSOD(NU/mL)
观察组	106	1.51 ± 0.35	12.11 ± 3.67	67.54 ± 12.09
对照组	110	2.10 ± 0.46	15.14 ± 3.98	102.58 ± 15.01
t		10.580	5.811	18.523
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 AD患者发生认知功能损害单因素分析

单因素分析结果显示,AD患者Aβ42 ≤ 2.33 mg/L、胆红素 ≤ 20 μmol/L及MnSOD ≤ 104.20NU/mL的MoCA评分均明显减低($P < 0.05$),EEG重度异常增多($P < 0.05$),见表4。

表4 AD患者发生认知功能损害单因素分析 [n(%)]

Table 4 Univariate analysis of cognitive impairment in patients with AD [n(%)]

因素	AD患者 (n = 106)	MoCA评分 < 26分(%)	χ^2	P
性别			0.965	0.326
男	55(51.89)	35(63.64)		
女	51(48.11)	37(72.55)		
年龄 > 80岁	26(24.53)	14(53.85)	0.520	0.771
Aβ42 ≤ 2.33 mg/L	68(64.15)	50(73.53)	6.637	0.010
胆红素 ≤ 20 μmol/L	64(60.38)	48(75.00)	9.659	0.002
MnSOD ≤ 104.20 NU/mL	67(63.21)	50(74.63)	13.594	< 0.001
合并基础疾病			1.272	0.530
高血压	41(38.68)	20(48.78)		
高血脂	37(34.91)	21(56.76)		
糖尿病	28(26.42)	12(42.86)		
EEG			16.396	< 0.001
轻度异常	29(27.36)	12(41.38)		
中度异常	37(34.91)	16(43.24)		
重度异常	40(37.73)	33(82.50)		

2.4 AD患者Aβ42、胆红素、MnSOD与认知损害多因素 logistic 回归分析

以AD患者MoCA评分作为因变量,以AD患者血清Aβ42、胆红素、MnSOD作为自变量进行多因素分析,结果显示Aβ42 ≤ 2.33 mg/L、胆红素 ≤ 20 μmol/L、MnSOD ≤ 104.20 NU/mL、EEG重度异常是影响AD患者发生认知损害的危险因素($P < 0.05$),见表5。

2.5 EEG不同异常程度Aβ42、胆红素、MnSOD比较

EEG重度异常组血清Aβ42、胆红素及MnSOD均显著低于轻度异常组、与中度异常组,三组相比具有统计学意义($P < 0.05$),见表6。

表5 AD患者Aβ42、胆红素、MnSOD水平与认知损害多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of Aβ42, bilirubin and MnSOD levels and cognitive impairment in patients with AD

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	OR	P
Aβ42	0.203	0.055	3.428	0.862	0.027
胆红素	0.284	0.098	2.207	4.451	0.004
MnSOD	0.584	0.191	2.159	4.008	0.001
EEG	- 3.498	- 0.141	2.114	3.901	0.001

表6 EEG不同异常程度Aβ42、胆红素、MnSOD比较($\bar{x} \pm s$)Table 6 Comparison of Aβ 42, bilirubin and MnSOD among patients with different severity of EEG abnormalities($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Aβ42(mg/L)	胆红素(μmol/L)	MnSOD(NU/mL)
轻度异常	29	1.62 ± 0.40 ^a	13.44 ± 3.75 ^a	69.94 ± 11.57 ^a
中度异常	37	1.49 ± 0.39 ^a	11.28 ± 3.54 ^a	65.42 ± 10.36 ^a
重度异常	40	1.30 ± 0.25	8.44 ± 2.96	60.35 ± 9.40
F		7.462	18.811	7.322
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与重度异常相比,^a $P < 0.05$ 。

2.6 血清Aβ42、胆红素及MnSOD水平与MoCA评分、EEG异常程度相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,血清Aβ42水平、血清胆红素水平、MnSOD水平与MoCA评分呈正相关,与EEG呈负相关,见表7。

表7 血清Aβ42、胆红素及MnSOD水平与MoCA评分、EEG异常程度相关性分析

Table 7 Correlation analysis between serum levels of Aβ42, bilirubin, MnSOD, MoCA Score, and EEG abnormalities

因素	EEG		MoCA评分	
	r	P	r	P
Aβ42	- 3.521	0.014	2.398	0.023
胆红素	- 4.337	0.002	3.119	0.021
MnSOD	- 3.240	0.018	3.564	0.019

3 讨论

3.1 AD的临床现状

据相关统计显示全球约每3 s会发生1例痴呆患者,其中60%的患者均为AD;我国人口老龄化日益严重,85岁以上的老年群体患此病的几率已高达40%,患病人数超过750万^[12-13]。认知功能障碍及精神行为症状是AD患者常见的临床表现,但具体机制尚未统一明确,有多项研究认为“淀粉样蛋白假说”可能与发生认知损害具有明显关系,或许因为其组织病理学特征包括蛋白过度磷酸化以及Aβ沉积^[14-15],但Aβ在AD疾病中的作用尚存争议,需要更多的研究证实其在AD发生发展中的作用。

3.2 AD患者Aβ42、胆红素、MnSOD与认知损害的相关性分析

Aβ积累已被临床证实为AD的关键触发因素^[16]。本研究提到的Aβ42在AD患者体内常因疏水氨基酸的存在互相沉积聚集,如弥漫性沉积、局灶性沉积、血管沉积,久而久之就会形成有神经毒性的β折叠样寡聚体(蛋白斑块),进而诱发炎症、神经细胞死亡、氧化应

激、蛋白异常磷酸化等反应发生,最后导致神经元不断减少^[17]。本研究结果显示AD患者血清A β 42水平较正常对照组更低,但据其他研究反应AD患者只有部分才会出现认知障碍^[18],可见A β 42的水平高低不一定能够准确预测AD,需要进一步深究。

胆红素具有清除自由基及抗氧化作用,此外也是人体多种生物功能的重要调节剂,在预防氧化应激、过度免疫、代谢紊乱等相关疾病中能起着重要作用^[19-20]。据相关研究得知血清总胆红素水平降低与血管性认知障碍的严重程度之间存在相关性^[21],在本研究中也得到了相同结论,且与认知功能损害程度呈正相关,说明血清胆红素水平的高低也可能是AD发生认知障碍的重要因素。

MnSOD则是清除线粒体中超氧自由基的一线抗氧化酶。在中国科学院心理健康重点实验室中以234名精神分裂症患者和232名健康对照开展研究,发现精神分裂症患者表现出广泛的认知障碍,具有更高的MnSOD活性,可见MnSOD可能参与精神分裂症合并认知障碍的过程^[22-23]。本研究结果显示MnSOD水平较对照组低,且与MoCA评分呈正向关系,分析其原因可能是一方面在机体抗氧化防御中发挥重要作用,能催化超氧阴离子自由基生成氧和过氧化氢^[24];另一方面,MnSOD对胶质细胞氧化损伤具有保护作用,可促进神经元再生,而AD患者常存在氧化平衡受损,在MnSOD多态性调节下,导致其促氧化物和抗氧化物之间不平衡,进而引起认知能力下降^[25]。

3.3 AD患者血清A β 42、胆红素及MnSOD与EEG异常程度的相关性分析

本研究结果显示EEG重度异常组血清A β 42、胆红素及MnSOD均显著低于轻度与中度异常组,说明EEG监测在AD患者中也能起到重要作用。MoCA评分虽然能结合主观和客观进行认知能力评估,但AD患者在记忆测试、书面沟通能力等时可能会导致结果产生各种偏差,而EEG作为临床大脑功能监测手段之一,可对患者脑电波进行定量分析,根据神经元离子电流产生的电压波动进行严重程度分级,有助于为临床提供更全面的脑功能状态信息,在判定患者认知功能上也具有重要意义。

4 结论

AD患者A β 42、胆红素、MnSOD与其认知功能损害存在密切关系,且与患者EEG异常程度密切相关,可将血清A β 42、胆红素及MnSOD水平作为早期预测AD患者认知功能障碍的重要指标。

5 参考文献

[1] LANE CA, HARDY J, SCHOTT JM. Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.

[2] 王雪莹,李明,卢志明.阿尔茨海默病生物标志物应用指南及研究进展[J].中华预防医学杂志,2022,56(3):262-269.

[3] ERATNE D, LOI SM, FARRAND S, et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis[J]. Australas Psychiatry, 2018, 26(4): 347-357.

[4] 李爽,张丽艳,李雪建,等. β 淀粉样蛋白诱导的阿尔茨海默病小鼠模型中BDNF通过上调TRPC3发挥神经保护作用[J].中国医科大学学报,2020,49(12):1086-1090.

[5] PINHEIRO L, FAUSTINO C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(5): 418-452.

[6] 刘娟,杜红,任秀华,等.术前总胆红素水平与肝切除术后患者肝功能恢复的相关性[J].临床消化病杂志,2022,34(3):179-184.

[7] 李晨,杨晓丽,张书凡,等.总胆红素水平与老年脑小血管病患者认知功能障碍的相关性研究[J].临床内科杂志,2021,38(1):27-29.

[8] 胡平.锰超氧化物歧化酶基因遗传多态性49例分析及其预测HRT中乳腺癌风险初探[D].南昌大学医学部,2020.

[9] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等.中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)[J].中华老年医学杂志,2021,40(3):269-283.

[10] 吴芳,江霞.不同量表评估阿尔茨海默病与血管性痴呆精神行为和认知功能的临床价值[J].武警后勤学院学报(医学版),2020,29(8):35-39.

[11] 韩永凯,李斯娜,张萍,等.环状RNA CDR1as与miR-7在癫痫患者血浆中的表达及与脑电图异常的关系分析[J].天津医药,2020,48(9):871-875.

[12] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5789.

[13] KHAN S, BARVE KH, KUMAR MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.

[14] 敖平,高超,柯红,等. β -淀粉样蛋白介导的阿尔茨海默病模型中BDNF及TRPC3表达及作用研究[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(8):510-514.

[15] 张赫,郑焱. β 淀粉样蛋白级联假说相关的阿尔茨海默病发病机制及防治策略研究进展[J].中国医学科学院学报,2019,41(5):702-708.

[16] 穆斌,李艳丽,王杰,等. τ 蛋白、 β 淀粉样蛋白、视锥蛋白样蛋白-1与阿尔茨海默病病人认知功能障碍的相关性研究[J].安徽医药,2022,26(9):1827-1830.

[17] CHEIGNON C, TOMAS M, BONNEFONT-ROUSSELOT D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease[J]. Redox Biol, 2018, 14: 450-464.

[18] 赵静,卓芝政,李海云.基于VBM-DARTEL的轻度认知障碍患者大脑灰质萎缩的5年纵向特征研究[J].北京生物医学工程,2016,35(2):117-123.

[19] CHEN HY, LIANG L, XU H, et al. Short term exposure to bilirubin induces encephalopathy similar to Alzheimer's disease in late life[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 73(1): 277-295.

[20] PENTÓN-ROLGAMARÍN-PRIDAJ, MCCARTYME. C-phycocyanin-derived phycocyanobilin as a potential nutraceutical approach for major neurodegenerative disorders and COVID-19-induced damage to the nervous system[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(12): 2250-2275.

[21] 胡美云,周东,刘小艳. TBIL、Lp-PLA2、Hcy水平与癫痫患者认知功能障碍的相关性研究[J].川北医学院学报,2021,36(7):842-845.

[22] NGUYEN PH, RAMAMOORTHY A, SAHOO BR, et al. Amyloid oligomers: a joint experimental/computational perspective on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, type II diabetes, and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Chem Rev, 2021, 121(4): 2545-2647.

[23] 吴金隆,林张良,杨堃,等.阿尔茨海默病患者血清8-OHdG、MnSOD水平与认知功能的相关性分析[J].重庆医学,2020,49(10):1639-1642.

[24] LEE YC, LEE BH, YIP W, et al. Neurofilament proteins as prognostic biomarkers in neurological disorders[J]. Curr Pharm Des, 2020, 25(43): 4560-4569.

[25] WICINSKI M, SOCHA M, MALINOWSKI B, et al. Liraglutide and its neuroprotective properties-focus on possible biochemical mechanisms in Alzheimer's disease and cerebral ischemic events[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5): 1050.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-03-16;修回日期:2023-07-06)