

DBI 在阿尔兹海默病的表达及与疾病严重程度的相关性^{*}

王琼芬 李钰 任超 王科 王风波

(成都医学院第一附属医院康复科, 四川 成都 610500)

【摘要】 目的 探讨血浆直接胆红素(DBI)与阿尔兹海默病(AD)严重程度的相关性。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月于本院就诊的 110 例 AD 患者作为 AD 组,同时选取同期于本院接受常规体检的健康人 60 例作为对照组,行前瞻性研究。根据简易精神状态量表(MMSE)评分,将 AD 组分为轻度痴呆组(21~26 分, $n=46$)、中度痴呆组(10~20 分, $n=35$)、重度痴呆组(≤ 10 分, $n=29$)。酶联免疫吸附法检测超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、DBI、 α -脂蛋白[LP(a)]、白细胞介素-17(IL-17)和白细胞介素-6(IL-6)。单因素分析影响 AD 患者的临床因素, Logistic 回归多因素分析影响 AD 患者的主要危险因素,比较不同 AD 严重程度和健康人群 MMSE 评分和 DBI 水平表达,分析血浆 DBI 与 MMSE 评分的相关性。结果 与对照组相比,AD 组患者 hs-CRP、IL-6、Hcy 显著升高,DBI、LP(a)显著降低(均 $P<0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示,DBI、LP(a)过低与 hs-CRP、IL-6 和 Hcy 过高是 AD 患者发病的危险因素($P<0.05$)。与对照组相比,AD 组患者 MMSE 评分和 DBI 水平显著降低(均 $P<0.05$);血浆 DBI 水平与 AD 患者 MMSE 评分呈显著正相关($P<0.05$);血浆 DBI 在 AD 中的 ROC 曲线下面积为 0.831,特异性为 73.25%,敏感度为 77.50%,截断值为 $2.56 \mu\text{mol/L}$ 。结论 AD 患者血浆 DBI 水平降低,是 AD 患者发病的危险因素,与 AD 患者严重程度相关,血浆 DBI 水平检测对 AD 有较高的诊断价值,或可作为 AD 的诊断及病情评估指标。

【关键词】 阿尔兹海默病;血清因子;直接胆红素;危险因素

【中图分类号】 R749.16 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.019

Expression of plasma direct bilirubin in Alzheimer's disease and its correlation with disease severity

WANG Qiongfeng, LI Yu, REN Chao, WANG Ke, WANG Fengbo

(Rehabilitation Department, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between plasma direct bilirubin (DBI) and the severity of Alzheimer's disease (AD). **Methods** 110 patients with AD treated in our hospital from January 2019 to June 2021 were selected as AD group, and 60 healthy people who underwent routine physical examination in our hospital in the same period were selected as the control group. According to the score of MMSE, AD group was divided into mild dementia group (21~26 points, $n=46$), moderate dementia group (10~20 points, $n=35$) and severe dementia group (≤ 10 points, $n=29$). High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), DBI, α -lipoprotein(LP(a)), interleukin-17 (IL-17) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The clinical factors affecting AD patients were analyzed by univariate analysis, and the main risk factors affecting AD patients were analyzed by logistic regression. The expression of MMSE score and DBI level in different AD severity and healthy population were compared, and the correlation between plasma DBI and MMSE score was analyzed. **Results** Compared with the control group, hs-CRP and IL-6 in AD group increased significantly, DBI and LP(a) decreased significantly (all $P<0.05$). Logistic regression model analysis showed that low DBI and LP(a) and high hs-CRP, IL-6 and Hcy were the risk factors for AD patients ($P<0.05$). Compared with the control group, the MMSE score and DBI level in AD group were significantly lower (all $P<0.05$). There was a significant positive correlation between plasma DBI level and MMSE score in patients with AD ($P<0.05$). The AUC of the area under the ROC curve of plasma DBI in AD was 0.831. The specificity was 73.25%, the sensitivity was

基金项目:四川养老与老年健康协同创新中心立项项目(YLZBZ2013)

引用本文:王琼芬,李钰,任超,等. DBI 在阿尔兹海默病的表达及与疾病严重程度的相关性[J]. 西部医学, 2023, 35(10):1511-1514,1518. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.019

77.50%, and the cut-off value was $2.56\mu\text{mol/L}$. **Conclusion** The decrease of plasma DBI level in AD patients is a risk factor for the onset of AD patients, which is related to the severity of AD patients. The detection of plasma DBI level has high diagnostic value for AD, or can be used as an indicator for the diagnosis and disease evaluation of AD.

【Key words】 Serum factors; Direct bilirubin; Alzheimer's disease; Risk factors

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)主要表现为认知和行为功能出现障碍,若将 AD 进行分类,可以将其分为家族性 AD 和散发性 AD,其中约 90% 患者为散发性 AD^[1]。AD 患者脑内存在异常高水平的炎性因子及其受体、补体、调节蛋白以及化学因子等免疫炎性的标志物,提示炎性因子可能与 AD 的发病过程密切相关^[2]。直接胆红素(Direct bilirubin, DBI)是主要由于机体内过高炎症反应而产生的一种物质,严重的高胆红素血症可导致胆红素脑病,留下听力丧失、脑性瘫痪、智力发育障碍等后遗症,为患者家庭和社会带来沉重负担^[3],国内有研究^[4]指出皮质下缺血性血管病患者的血清 DBI 低于健康对照组,也有多项研究指出 AD 患者 DBI 低于健康人水平,但研究结论尚不统一。目前 DBI 在 AD 中的诊断价值及其与 AD 疾病严重程度的关系尚不明确。本研究探讨 DBI 与 AD 严重程度的相关性,旨在为 AD 患者的临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月于本院就诊的 AD 患者 110 例行前瞻性研究,并将其纳入 AD 组,同时选取同期于本院接受常规体检的健康人 60 例,作为对照组。AD 组中男 49 例,女 61 例,年龄 67~80 岁,平均(73.37 ± 5.82)岁;对照组中男 21 例,女 39 例;年龄 66~75 岁,平均(72.36 ± 5.37)岁。AD 组纳入标准:①均经患者病史、神经系统体格检查、影像学检查等诊断为 AD。②均符合 AD 的诊断标准^[5]。③简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[6]评分 <24 分。④均获得患者及家属知情同意。排除标准:①伴有其他原因引发的认知功能障碍。②有阿尔茨海默病家族史。③缺乏良好的检查合作程度。④既往有尿酸血症或痛风者。⑤合并脑卒中、冠心病等心脑血管疾病患者。⑥临床资料缺失者。⑦服用其他影响认知功能的药物。对照组纳入标准:尿常规、血常规、血脂、血糖及肝功能正常,排除急性应激状态、自身免疫性疾病。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核批准(伦理批号:TJIRB20181212)。

1.2 方法 ①病史采集:收集 AD 组和健康对照组的一般资料。包括性别、年龄、教育程度、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟史、饮酒史、肝胆胰腺等疾病史。

②抽取所有研究人员清晨空腹状态下肘静脉血 5 mL, 3500 r/min 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 取血清待测, 采用全自动血液细胞分析仪(购自深圳迈瑞, 型号:BC-6800 型)测定患者 DBI 水平。采用酶联免疫吸附法检测(试剂盒选自上海酶联生物科技有限公司, 货号:ab115343)超敏 C-反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、 α -脂蛋白[lipoprotein a, LP(a)]、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-6(IL-6)水平, 所有操作均严格按照试剂盒说明进行。③采用 MMSE 量表^[6]进行认知功能评价, 包括定向力 10 分, 记忆力 3 分, 注意力和计算力 5 分, 回忆力 3 分和语言能力 9 分, 分数在 0~30 分。根据 MMSE 评分分组: 21~26 分轻度痴呆组($n=46$), 10~20 分为中度痴呆组($n=35$), ≤ 10 分为重度痴呆组($n=29$)。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析, 将数据进行汇总整理, 建立数据库, 计量资料进行正态性和方差齐性检验, 满足正态分布采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, t 检验, 计数资料使用率(%)表示, χ^2 检验多组间比较采用方差分析, 通过 Pearson 分析 AD 患者的血浆 DBI 与病情严重程度的相关性; 影响因素采用多因素 Logistic 回归分析; 利用 ROC 曲线比较 DBI 在 AD 中的诊断性能, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析影响 AD 患者发病的临床因素 AD 组患者 hs-CRP、IL-6 和 Hcy 显著高于对照组, DBI、LP(a)显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 两组其他指标间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 1。

2.2 Logistic 回归多因素分析影响 AD 患者的临床因素 多因素分析赋值将 AD 患者发病作为研究因变量, 将 DBI、hs-CRP、LP(a)、Hcy、IL-6 作为自变量, 结合临床实际情况对模型进行择优筛选, 在 Logistic 回归模型中, 调整患者性别、年龄、既往病史及血清指标等混杂因素后, 分析结果显示 DBI、LP(a)过低与 hs-CRP、IL-6 和 Hcy 过高是 AD 患者发病的危险因素($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 不同 AD 严重程度和健康人群 MMSE 评分和 DBI 水平表达情况 重度痴呆组患者 MMSE 评分和 DBI 水平显著低于中度痴呆组、轻度痴呆组和对照组(均 $P < 0.05$); 中度痴呆组患者 MMSE 评分和 DBI

表 1 单因素分析影响 AD 患者发病的临床因素 [$n(\times 10^{-2}, \bar{x} \pm s)$]

变量	对照组 ($n=60$)	AD 组 ($n=110$)	χ^2/t	P
性别			1.460	0.227
男	21(35.00)	49(44.55)		
女	39(65.00)	61(55.45)		
年龄(岁)	72.36 \pm 5.37	73.37 \pm 5.82	-1.111	0.268
吸烟史			0.111	0.738
是	15(25.00)	25(22.73)		
否	45(75.00)	85(77.27)		
饮酒史			0.165	0.684
是	17(28.33)	28(25.45)		
否	43(71.67)	82(74.55)		
独居	23(38.33)	49(44.55)	0.614	0.433
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	10.32 \pm 5.16	14.52 \pm 9.52	-3.170	0.002
DBI($\mu\text{mol/L}$)	3.69 \pm 0.73	2.56 \pm 0.43	-8.579	<0.001
hs-CRP(mg/L)	2.13 \pm 0.59	12.24 \pm 1.26	-58.623	<0.001
LP(a)(mg/L)	1.86 \pm 0.33	1.75 \pm 0.26	2.392	0.018
IL-17(mg/L)	21.58 \pm 1.37	21.99 \pm 1.36	-1.874	0.063
IL-6(mg/L)	1.33 \pm 0.53	2.89 \pm 0.61	16.668	<0.001
既往病史				
心血管病史	10(16.67)	25(22.73)	0.872	0.350
脑血管病史	6(10.00)	23(20.91)	3.266	0.071
家族史	2(3.33)	7(6.36)	0.711	0.399
高血压	12(20.00)	23(20.91)	0.020	0.899
糖尿病	8(13.33)	17(15.45)	0.139	0.709
冠心病	7(11.67)	13(11.82)	0.001	0.977
肝胆疾病	7(11.67)	9(8.18)	0.553	0.457

表 2 Logistic 回归多因素分析影响 AD 患者的临床因素

Table 2 Logistic regression multifactor analysis of clinical factors affecting AD patients

指标	多因素分析结果					
	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
DBI	-0.300	0.046	40.215	1.351	1.252~1.510	<0.001
hs-CRP	0.800	0.325	6.613	0.482	0.311~0.534	0.006
Hcy	0.352	0.415	8.933	0.523	0.329~0.702	0.003
LP(a)	-0.232	0.093	7.501	1.261	1.082~1.558	0.010
IL-6	0.814	0.252	11.136	0.512	0.315~0.756	0.001

水平显著低于轻度痴呆组和对照组(均 $P < 0.05$);轻度痴呆组患者 MMSE 评分和 DBI 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 AD 严重程度和对照组 MMSE 评分、DBI 水平 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 MMSE score and DBI level expression in different AD severity and healthy people

组别	MMSE 评分(分)	DBI($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n=60$)	28.53 \pm 1.26	3.69 \pm 0.73
轻度痴呆组 ($n=46$)	22.59 \pm 2.59 ^①	3.13 \pm 0.72 ^①
中度痴呆组 ($n=35$)	17.63 \pm 1.85 ^{①②}	2.63 \pm 0.42 ^{①②}
重度痴呆组 ($n=29$)	13.52 \pm 2.16 ^{①②③}	1.56 \pm 0.11 ^{①②③}

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与轻度痴呆组比较,② $P < 0.05$;与中度痴呆组比较,③ $P < 0.05$ 。

2.4 血浆 DBI 与 MMSE 评分的相关性分析 相关性分析显示,血浆 DBI 水平与 AD 患者 MMSE 评分

呈显著正相关($P < 0.05$),见图 1。

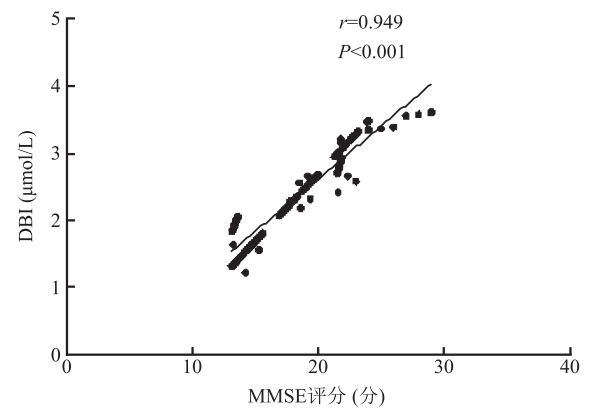


图 1 血浆 DBI 与 MMSE 评分的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between plasma DBI and MMSE score

2.5 血浆 DBI 在 AD 患者中的诊断价值分析 血浆 DBI 在 AD 中的 ROC 曲线线下面积为 0.831(95%CI 0.627~0.859),特异性为 73.25%,敏感度为 77.50%,约登指数为 0.508,最佳截断值为 2.56 $\mu\text{mol/L}$,见图 2。

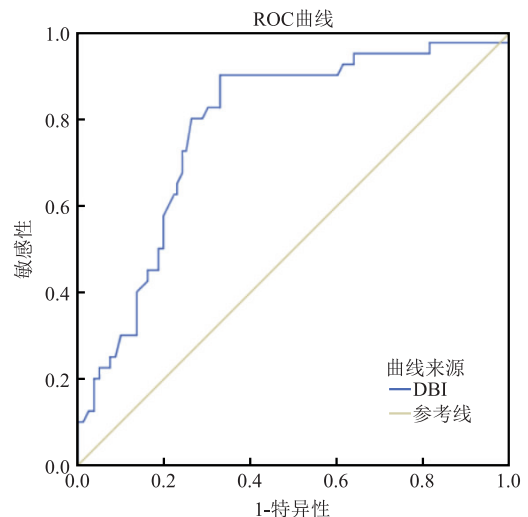


图 2 血浆 DBI 诊断 AD 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of plasma DBI in the diagnosis of AD

3 讨论

AD 的发生是由于机体多基因或多作用状态下的共同结果,患者的早期表现主要为存在轻度认知功能障碍,此时是 AD 患者的最佳治疗时期^[7-8]。AD 发病机制较为复杂,目前认为,AD 的发生主要是细胞外淀粉样蛋白为核心的淀粉样斑块形成,细胞内高度磷酸化的微管相关蛋白聚集形成神经纤维缠结引起的神经元和突触损伤^[9-10]。研究^[11-12]发现,脑组织存在的载脂蛋白基因表达异常表达导致其与磷酸化的 Tau 蛋白亲和力降低,过度磷酸化的 Tau 蛋白大量蓄积,引发机体出现神经炎性斑,不仅对机体的神经细胞正常功能产生影响,还造成机体大脑皮质功能异常。此

外,在 AD 发病过程中,炎症因子/炎症因子标志物也发挥重要作用,微环境中的胶质细胞、免疫细胞等在淀粉样斑块的刺激下,能够分泌产生大量细胞因子、趋化因子及受体、补体、调节蛋白等免疫炎性的标志物,加重 AD 疾病的发生发展^[13]。

本研究发现,AD 组患者 hs-CRP、IL-6 显著升高,提示 hs-CRP、IL-6 参与 AD 的发生发展过程。分析其原因,hs-CRP 作为一种炎症反应敏感标记物,当 Tau 蛋白大量蓄积引起的炎症刺激能够刺激机体迅速且大量合成 hs-CRP,hs-CRP 可以与脂蛋白结合激活补体系统,损伤血管内皮细胞,加重 AD 的疾病进展^[14-15]。IL-6 作为经典的促炎性细胞因子,在 AD 发生时,局部炎症刺激能够促进小胶质细胞分泌产生 IL-6,通过诱导神经细胞合成淀粉样前体蛋白,参与 AD 的发生与发展^[16-17]。此外,与对照组相比,AD 组患者 LP(a)显著降低,Hcy 的显著升高。LP(a)主要存在于脑实质、脑脊液及血浆中^[18]。研究^[19]表明,LP(a)通过参与炎症物质的跨膜转运,在 AD 的发生发展中发挥保护作用;同时,LP(a)可以抑制 A β 的聚集和促进清除,从而抑制神经炎斑块的形成,而 LP(a)缺失则加重了小鼠的大脑 A β 沉积和星形细胞激活。已有研究和动物研究表明,老年患者血浆 Hcy 的升高是 AD 的潜在危险因素。弗明汉医学研究中心研究结果:Hcy 可以使 AD 危险性增加 1.8 倍,与本研究结果相似,分析原因主要是由于 Hcy 水平过高,人体大脑颞叶(包括海马)快速萎缩速度加快^[20]。

DBI 一直被认为是人体内的毒性代谢产物,也是人体发生过高炎症反应而产生的一种物质,所以当体内发生炎症发应时,DBI 主要在机体中发挥抗炎清除作用^[21]。但目前暂无研究对 AD 患者体内 DBI 表达的机制进行深入研究。本研究发现,AD 组患者 DBI 显著降低,低水平 DBI 是 AD 的危险因素,且血浆 DBI 水平降低与 AD 患者疾病严重程度呈正相关,结果表明 DBI 的降低参与 AD 的疾病进展过程。目前 AD 中 DBI 水平降低的机制尚不明确,但有研究^[22]表明,AD 患者由于载脂蛋白 E 基因突变,导致铜离子代谢障碍,进而引起 AD 患者肝功能障碍,表现为血浆 DBI、总胆红素水平降低及凝血时间缩短等。此外,由于 AD 患者体内 β -淀粉样蛋白的聚集会在自由基的存在和作用下产生大量的自由基,导致 AD 的发生和发展,而 DBI 能够清除体内自由基和炎症物质,消除 β -淀粉样蛋白的毒性,因而体内 DBI 水平降低导致 AD 的疾病进展^[23-24]。本研究利用 ROC 曲线分析发现血浆 DBI 对 AD 患者诊断的曲线下面积为 0.831,同时具有较高的特异性和敏感性,分别为 73.25%、77.50%。

提示血浆 DBI 检测对 AD 患者具有较高的诊断价值,临床医生或可通过检测血浆 DBI 水平对 AD 的发生风险进行评估。但在本次研究中,由于纳入样本量少,导致结果可能存在一定偏倚,所以在今后应该增加回顾样本量的结果,以尽量减少潜在混杂因素。

4 结论

AD 患者血浆 DBI 水平降低,是 AD 患者发病的危险因素,与 AD 患者严重程度相关,血浆 DBI 水平检测对 AD 有较高的诊断价值,或可作为 AD 的诊断及病情评估指标。

【参考文献】

- [1] 中国老年医学学会认知障碍分会,认知障碍患者照料及管理专家共识撰写组.阿尔茨海默病患者日常生活能力和精神行为症状及认知功能全面管理中国专家共识(2019)[J].中华老年医学杂志,2020,39(1):1-8.
- [2] 张薇,刘会,张亚岚,等.炎症在阿尔茨海默病中作用机制的研究进展[J].生命科学研究,2021,25(2):144-150.
- [3] JOSEPH A, MORICEAU S, SICA V, *et al.* Metabolic and psychiatric effects of acyl coenzyme A binding protein(ACBP)/diazepam binding inhibitor(DBI)[J]. Cell Death&Disease, 2020, 11(7):245-247.
- [4] PICHITPUNPONG C, THONGKORN S, KANLAYAPRASIT S, *et al.* Phenotypic subgrouping and multi-omics analyses reveal reduced diazepam-binding inhibitor(DBI)protein levels in autism spectrum disorder with severe language impairment[J]. PLoS ONE, 2019, 14(3):446.
- [5] 梁兵,袁芳.国际新近阿尔茨海默病痴呆诊断标准解读[J].重庆医科大学学报,2017,42(6):682-683.
- [6] 江红霞,林勇,费玉娥,等.血清铜、铁、锌与阿尔茨海默病性痴呆患者痴呆程度的关系探讨[J].中华全科医学,2017,33(5):254-253.
- [7] 郝淑文,丁晖,赵春松,等.阿尔茨海默病,轻度认知功能障碍及主观认知下降患者血液 DNA 中多个基因的甲基化分析[J].首都医科大学学报,2021,42(3):447-452.
- [8] 彭雯洁,秦瑶,韩红娟,等.轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病的生存分析[J].现代预防医学,2020,47(16):2891-2894,2932.
- [9] WALKER D G, MA O. Defining activation states of microglia in human brain tissue:an unresolved issue for Alzheimer's disease[J]. Neuroimmunology and Neuroinflammation, 2020, 7(11):194-214.
- [10] 贾建军.关于阿尔茨海默病诊治的几点思考[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,28(6):441-444.
- [11] 王珍,高佩佩,彭韵桦,等.阿尔茨海默病病理发生中的性别差异[J].生物化学与生物物理进展,2019,46(5):449-455.
- [12] 刘露露,侯苗苗,常珊珊,等.载脂蛋白 E 在阿尔茨海默病中的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(5):471-473.
- [13] CONTI E, ANDREONI S, TOMASELLI D, *et al.* Serum DBI and biomarkers of neuroinflammation in Alzheimer's disease and delirium[J]. Neurological Sciences, 2020, 23(7):1007.

- 2021, 32(1):1-7.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会内镜学分会. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2):203-219.
- [10] 何晓燕, 胡建文, 吕响银, 等. 内镜下套扎术及硬化剂注射术同步和序贯治疗食管静脉曲张的随机对照研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(8):813-816.
- [11] ALI H, SARFRAZ S, SARFRAZ A. Recurrent Hematemesis From Downhill Esophageal Varices: A Therapeutic Challenge for Gastroenterologists[J]. Cureus, 2021, 13(3):e13840.
- [12] 张震. 内镜下组织胶联合硬化剂注射和套扎术治疗食管胃底静脉曲张的临床效果[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(6):756-760.
- [13] YANG L B, XU J Y, TANTAI X X, *et al.* Non-invasive prediction model for high-risk esophageal varices in the Chinese population[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(21):2839-2851.
- [14] 陈楚流, 孙旭锐, 谢少玲, 等. 内镜下套扎, 硬化剂及组织胶栓塞联合治疗食管胃底静脉曲张出血的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(5):614-616.
- [15] KISHI K, KUSUNOKI R, FUJISHIRO H, *et al.* Mid-esophageal Diverticular Bleeding in a Patient with Kyphosis[J]. Intern Med, 2019, 58(22):3239-3242.
- [16] STEFANESCU H, GRIGORESCU M, LUPSOR M, *et al.* Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(1):164-170.
- [17] 叶东, 张俊霞, 李洁, 等. 内镜下食管静脉曲张套扎术治疗乙型肝炎肝硬化并发食管胃底静脉曲张破裂出血患者再出血风险观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2021, 24(6):879-882.
- [18] 丁益宏, 王昌泉, 李跃川, 等. 内镜下套扎和硬化剂注射联合药物治疗肝硬化门静脉高压食管胃底静脉曲张出血的疗效[J]. 肝脏, 2020, 30(12):1340-1341, 1357.
- [19] 冯凯, 郭爱华, 黄鹿, 等. 内镜下组织胶注射联合硬化-套扎术治疗肝硬化食管胃底静脉曲张患者临床研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(6):849-852.
- [20] SANTOS S, SIMÕES G, LEMOS J, *et al.* Long-Term Self-Expandable Metal Stent (SEMS) for Esophageal Variceal Bleeding: A Picture of the Natural History[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(11):1915-1917.
- [21] WANG H Y, BI J X, GUO S J. Endoscopic submucosal dissection of a proximal esophageal hemangioma accompanied with gastrointestinal bleeding[J]. Dig Endosc, 2020, 32(6):990.
- [22] ABBAS O M, KHALIFA K A E, MAKHLOUF M M, *et al.* Influence of esophageal variceal bleeding on iron status in chronic hepatitis C patients[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2020, 32(5):616-622.
- [23] RHANEMAI-AZAR A A, RAJDEV M, ISMAIL M, *et al.* Role of interventional radiology in intractable bleeding rectal varices[J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(3):1163-1170.
- [24] BEG S, CARD T, WARBURTON S, *et al.* Diagnosis of Barrett's esophagus and esophageal varices using a magnetically assisted capsule endoscopy system [J]. Gastrointest Endosc, 2020, 91(4):773-781.
- [25] 周胜云, 李增魁, 段志辉, 等. 三腔二囊管在辅助急性内镜下组织胶注射术联合硬化剂注射, 静脉曲张套扎治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的作用观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2020(S1):0128-0129.

(收稿日期:2022-07-06;修回日期:2022-12-12;编辑:王小菊)

(上接第 1514 页)

- [14] JANOWITZ D, HABES M, TOLEDO J B, *et al.* Inflammatory markers and imaging patterns of advanced brain aging in the general population[J]. Brain Imaging and Behavior, 2020, 14(1):143-145.
- [15] 田海华, 欧阳后先, 崔燕, 等. 阿尔茨海默病血清免疫球蛋白及补体和超敏 C-反应蛋白的水平及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2021, 31(5):582-585.
- [16] KOSENKO E A, TIKHONOVA L A, MONTOLIU C, *et al.* Metabolic Abnormalities of Erythrocytes as a Risk Factor for Alzheimer's Disease[J]. Front Neurosci, 2018, 11(6):728-735.
- [17] 曹晶晶, 潘吉荣, 张东圆, 等. 白细胞介素 6 基因敲除对阿尔茨海默病 5×FAD 模型小鼠 β 淀粉样蛋白沉积和认知的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3):357-365.
- [18] 谭红, 朱红霞. 颈动脉粥样硬化患者中血清 Lp-PLA2, CD147 的表达及意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8):1030-1033.
- [19] LEWIS T L, CAO D, LU H, *et al.* Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease[J]. J Biol Chem, 2010, 285(6):36958-36968.
- [20] ZUIN M, CERVELLATI C, TRENTINI A, *et al.* Association between Serum Concentrations of Apolipoprotein A-I (ApoA-I) and Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Diagnostics(Basel), 2021, 11(6):984-997.
- [21] 刘子铭, 李凯勇, 张诗琴, 等. 血清胆红素及炎症指标与冠心病关系的探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(7):42-46.
- [22] SQUITTI R, VENTRIGLIA M, BARBATI G, *et al.* 'Free' copper in serum of Alzheimer's disease patients correlates with markers of liver function[J]. J Neural Transm(Vienna), 2007, 114(12):1589-1594.
- [23] 刘军. 氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(5):661-668.
- [24] FANALI G, CAO Y, ASCENZI P, *et al.* Binding of δ9-tetrahydrocannabinol and diazepam to human serum albumin[J]. IUB-MB Life, 2011, 63(6):446-451.

(收稿日期:2022-06-20;修改日期:2023-08-19;编辑:王小菊)