

绵阳市中老年人尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平及相关因素

张玉蓉¹, 方 堃¹, 张任飞^{2*}, 王 芳¹, 刘 阳¹, 杨 平¹, 吴 燕¹,
李 磊¹, 赵圆宇¹, 蔡志龙¹, 杨 佳¹, 袁 丹¹

(1. 四川省科学城医院, 四川 绵阳 621900;

2. 绵阳市第三人民医院·四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000

*通信作者: 张任飞, E-mail: zhangrenf@sina.com)

【摘要】目的 探讨绵阳市中老年人尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)水平及与常见代谢性指标的关联性。**方法** 于2017年3月-2020年3月,选取在四川省科学城医院与绵阳市第三人民医院健康体检中心体检的1 150名中老年人作为研究对象,采用酶联免疫吸附法检测其尿液AD7c-NTP水平,采用常规方法检测血液生化指标。根据尿液AD7c-NTP水平是否 ≤ 1.5 ng/mL将研究对象分为正常组($n=956$)和升高组($n=194$),收集两组一般人口学资料和血液生化指标数据。**结果** 中老年人群的尿液AD7c-NTP水平为 $0.60(0.30\sim 1.20)$ ng/mL,女性尿液AD7c-NTP水平高于男性 $[1.04(0.40\sim 1.30)$ ng/mL vs. $0.84(0.30\sim 1.00)$ ng/mL, $Z=4.202, P<0.01$],正常组尿液AD7c-NTP水平低于升高组 $[0.50(0.30\sim 0.90)$ ng/mL vs. $2.10(1.70\sim 2.10)$ ng/mL, $Z=22.035, P<0.01$]。单因素比较结果显示,正常组与升高组的年龄($Z=6.545$)、空腹血糖($Z=3.506$)、尿酸($Z=2.574$)、尿素氮($Z=2.891$)、肌酐($Z=2.243$)、总胆红素($Z=3.936$)、谷草转氨酶($Z=0.969$)、总胆固醇($t=3.956$)以及低密度脂蛋白($Z=-5.678$)差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。Spearman相关分析显示,尿液AD7c-NTP水平与年龄、尿素氮、空腹血糖、总胆固醇及低密度脂蛋白水平均呈正相关($r=0.177, 0.178, 0.171, 0.109, 0.149, P$ 均 <0.01),与总胆红素水平呈负相关($r=-0.172, P<0.01$)。**结论** 绵阳市女性中老年人尿液AD7c-NTP水平高于男性。中老年人群AD7c-NTP水平与年龄、尿素氮、空腹血糖、总胆固醇及低密度脂蛋白水平呈正相关,与总胆红素水平呈负相关。

【关键词】 AD7c-NTP; 阿尔茨海默病; 尿液; 尿酸

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20220504001

Analysis of urine Alzheimer-associated neuronal thread protein level and related factors of middle-aged and elderly people in Mianyang

Zhang Yurong¹, Fang Kun¹, Zhang Renfei^{2*}, Wang Fang¹, Liu Yang¹, Yang Ping¹, Wu Yan¹,
Li Lei¹, Zhao Yuanyu¹, Cai Zhilong¹, Yang Jia¹, Yuan Dan¹

(1. Sichuan Science City Hospital, Mianyang 621900, China;

2. The Third Hospital of Mianyang·Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China

*Corresponding author: Zhang Renfei, E-mail: zhangrenf@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the Alzheimer-associated neurofilament protein (AD7c-NTP) in urine of middle-aged and elderly people and its correlation between common metabolites. **Methods** A total of 1 150 middle-aged and elderly people who did their physical examination in the health examination center of the Sichuan Science City Hospital and the Third Hospital of Mianyang were recruited from March 2017 to March 2020. The level of urine AD7c-NTP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and common metabolites in blood were measured by biochemical analyzer. Based on urine AD7c-NTP level ≤ 1.5 ng/mL, the objects was divided into normal group ($n=956$) and elevated group ($n=194$). Their demographic data and blood biochemical indicators were collected. **Results** The urine AD7c-NTP level in middle-aged and elderly people was $0.60(0.30\sim 1.20)$ ng/mL. The urine AD7c-NTP level was higher in women than that in men $[1.04(0.40\sim 1.30)$ ng/mL vs. $0.84(0.30\sim 1.00)$

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(项目名称:尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7C-NTP)和血清胰岛素联合检测在阿尔茨海默病临床诊断中的应用价值,项目编号:16PJ402);绵阳市卫建委科研课题(项目名称:绵阳地区健康成年人尿液AD7C-NTP参考区间的建立,项目编号:202018)

ng/mL, $Z=4.202$, $P<0.01$]. And the urine AD7c-NTP level was lower in the normal group than that in the elevated group [0.50 (0.30~0.90) ng/mL vs. 2.10 (1.70~2.10) ng/mL, $Z=22.035$, $P<0.01$]. The results of the univariate comparison showed that, the differences between the two groups in age ($Z=6.545$), fasting glucose ($Z=3.506$), blood uric acid ($Z=2.574$), urea nitrogen ($Z=2.891$), creatinine ($Z=2.243$), total bilirubin ($Z=3.936$), glutathione ($Z=0.969$), total cholesterol ($t=3.956$) and low density lipoprotein ($Z=-5.678$) were statistically significant ($P<0.05$ or 0.01). Spearman correlation analysis showed that, the urine AD7c-NTP level was positively correlated with age and the levels of urea nitrogen, glucose, total cholesterol and low density lipoprotein ($r=0.177, 0.178, 0.171, 0.109, 0.149$, $P<0.01$), and negatively correlated with the level of total bilirubin ($r=-0.172$, $P<0.01$).

Conclusion the urine AD7c-NTP level in middle-aged and elderly females was significantly higher than in middle-aged and elderly males. The urine AD7c-NTP level of middle-aged and elderly people was positively correlated with age, urea nitrogen, glucose, total cholesterol and low density lipoprotein, and negatively correlated with total bilirubin.

【Keywords】 AD7c-NTP; Alzheimer's disease; Urine; Uric acid

阿尔茨海默病是一种渐进式神经退化性疾病,表现为认知功能和记忆力衰退、神经精神症状和行为障碍^[1]。随着人口老龄化日益加剧,全球阿尔茨海默病患者数量已超过5 000万,预计30年后,患者人数将达到1.52亿,其相应的治疗成本也将达到9.12万亿美元^[2]。目前,阿尔茨海默病的病因及发病机制尚不明确,且无有效阻止、逆转病情的方法,治疗只能起到延缓、减轻病情的作用。阿尔茨海默病的预防是公共卫生优先考虑的问题。Norton等^[3]研究表明,在美国及欧洲人群中,有7个潜在的导致阿尔茨海默病发病的可控风险因素:糖尿病、中年期高血压病史、中年期肥胖病史、缺乏运动、抑郁、吸烟、低受教育程度。寻找预测疾病发生的生物标志物,将诊断的关口前移是关键。阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(Alzheimer-associated neuronal thread protein, AD7c-NTP)在患者脑中大量存在,是分子量为41 kD的跨膜磷蛋白,在神经元胞体中表达,AD7c-NTP在患者脑内选择性升高,且与阿尔茨海默病患者特征性神经纤维缠结存在关联^[4]。既往研究表明,患者尿液AD7c-NTP含量与阿尔茨海默病进展程度相关^[5-6]。尿检是无创且易于执行的,目前已成为检测AD7c-NTP的主要方法。王蓉等^[7]研制出通过ELISA法检测尿液中AD7c-NTP水平的诊断试剂盒,该检测方法灵敏度为89.3%,特异度为84.7%,可成为临床诊断阿尔茨海默病可靠的辅助手段。然而,尿液AD7c-NTP水平检测在不同地区、不同人群中即使采用同一厂家生产的试剂盒测定,结果仍存在较大差异。本研究以在四川省科学城医院和绵阳市第三人民医院健康体检中心体检的1 150名中老年人群为研究对象,探究该蛋白在绵阳市中老年人群中的分布特征,并分析其与常见代谢性指标的相关性,以期探讨本地区与阿尔茨海默病相关的早期代谢性指标,为疾病的防控提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2017年3月-2020年3月,在四川省科学城医院与绵阳市第三人民医院健康体检中心体检者为研究对象,通过实验室管理系统收集其信息。入组标准:①年龄40~96岁;②经认知功能、日常生活能力、行为及精神症状、伴随疾病评估并结合神经影像学证据排除任何认知障碍,不符合美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所-老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)^[8]制定的阿尔茨海默病诊断标准者;③未接受核磁共振成像检查;④知情同意并自愿参加本研究。排除标准:①患有严重精神疾病或长期大量服用抗精神病药物;②患有其他相关神经系统疾病。符合入组标准且不符合排除标准共1 150人。本研究经四川省科学城医院伦理委员会审核批准(审批号:2022712)。

1.2 检测方法

1.2.1 尿液AD7c-NTP检测

取1 150名体检者中段新鲜晨尿,4℃保存不超过1周,剔除浑浊或颜色较深或细菌生长或有结晶的尿液标本,尿液AD7c-NTP检测试剂盒由深圳市安群生物工程有限公司提供。安图全自动酶免分析仪测定:采用酶联免疫吸附法,将质控品或尿液样本加到包被有AD7c-NTP抗体的微孔板中,质控品或尿液样本中的AD7c-NTP与微孔板上抗体结合,通过洗涤去除未结合游离成分,加入AD7c-NTP多抗,孵育、洗涤,再加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,形成抗体/抗原/抗体/酶标二抗复合物,彻底洗涤后加入显色液和终止液。用酶标仪(450 nm波长)以空白对照调零,测定吸光度,绘制标准曲线计

算样品浓度。按正常参考值 ≤ 1.5 ng/mL,将标本分为升高组(> 1.5 ng/mL)和正常组(≤ 1.5 ng/mL)。

1.2.2 血液生化指标检测

使用BD公司(美国)促凝管采集1150名体检者清晨空腹静脉血3 mL,以3000 r/min离心7 min,分离血清。用BECKMAN COULTER DXC 800全自动生化分析仪测定血液中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(Creatinine, Cr)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(Aspartate aminotransferase, AST)、血尿酸(blood uric acid, UA)、空腹血糖(glucose, GLU)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)及低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平。

1.3 统计方法

采用SPSS 23.0进行统计分析。数据的正态性采用Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示;采用Spearman相关分

析考察变量间的相关关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组人口学资料及尿液AD7c-NTP水平比较

1150名体检者年龄40~96岁[69(61~77)岁],男性594人(51.65%)、女性556人(48.35%)。体检者尿液AD7c-NTP水平为0.60(0.30~1.20) ng/mL,男性为0.84(0.30~1.00) ng/mL,女性为1.04(0.40~1.30) ng/mL,差异有统计学意义($Z=4.202, P<0.01$)。

正常组共956人(83.13%),年龄67(60~76)岁,尿液AD7c-NTP水平为0.50(0.30~0.90) ng/mL;升高组共194人(16.87%),年龄75(65~80)岁,尿液AD7c-NTP水平为2.10(1.70~2.10) ng/mL。正常组年龄($Z=6.545$)、尿液AD7c-NTP水平($Z=22.035$)均低于升高组,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。

2.2 两组血液生化指标比较

Kolmogorov-Smirnov检验结果显示,仅总胆固醇呈正态分布。两组血液生化指标比较结果显示,两组空腹血糖($Z=3.506$)、血尿酸($Z=2.574$)、尿素氮($Z=2.891$)、肌酐($Z=2.243$)、总胆红素($Z=3.936$)、谷草转氨酶($Z=0.969$)、总胆固醇($t=3.956$)以及低密度脂蛋白($Z=5.678$)水平差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。见表1。

表1 两组血液生化指标比较 $[(\bar{x} \pm s)/M(Q_1 \sim Q_3)]$

Table 1 Comparison of blood biochemical indexes between the two groups

项 目	正常组($n=956$)	升高组($n=194$)	t/Z	P
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	329.00(280.00~385.00)	345.00(294.00~407.00)	2.574	0.010
空腹血糖(mmol/L)	5.50(5.16~6.09)	5.70(5.30~7.10)	3.506	<0.010
尿素氮(mmol/L)	4.60(3.70~5.50)	4.80(3.80~6.00)	2.891	0.040
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	70.20(59.00~82.40)	73.30(61.48~8.10)	2.243	0.025
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	16.20(13.00~20.10)	14.30(11.70~18.50)	-3.936	<0.010
直接胆红素($\mu\text{mol/L}$)	19.00(1.20~2.70)	2.00(1.30~2.70)	0.437	0.662
碱性磷酸酶(U/L)	68.00(57.00~81.00)	70.00(58.00~85.00)	1.234	0.217
γ 氨基转氨酶(U/L)	15.00(11.00~23.00)	15.00(11.00~21.00)	0.617	0.500
谷丙转氨酶(U/L)	21.00(17.00~28.00)	20.00(16.00~27.00)	1.236	0.186
谷草转氨酶(U/L)	24.00(21.00~28.00)	24(21.00~28.20)	0.969	0.039
总胆固醇(mmol/L)	5.01 \pm 0.86	4.78 \pm 0.90	3.956	<0.010
甘油三酯(mmol/L)	1.27(0.88~1.84)	1.30(0.90~1.80)	0.828	0.408
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.37(1.20~1.60)	1.40(1.10~1.70)	0.672	0.501
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.70(1.80~3.20)	3.00(2.50~3.50)	5.678	<0.010

2.3 相关分析

将两组一般资料及血液生化指标单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入相关分析,结果显示,

尿液 AD7c-NTP 水平与年龄、尿素氮、空腹血糖、总胆固醇及低密度脂蛋白水平均呈正相关($r=0.177$ 、 0.178 、 0.171 、 0.109 、 0.149 , P 均 <0.01),与总胆红素水平呈负相关($r=-0.172$, $P<0.01$)。见表 2。

表 2 各变量与尿液 AD7c-NTP 的相关性(r)

Table 2 Correlation between variables and urine AD7c-NTP

项 目	AD7c-NTP	年龄	BUN	Cr	UA	GLU	TBIL	AST	TC	LDL
年龄	0.177 ^a	1								
BUN	0.178 ^a	0.198 ^a	1							
Cr	0.016	0.315 ^a	0.367 ^a	1						
UA	0.059	0.220 ^a	0.256 ^a	0.537 ^a	1					
GLU	0.171 ^a	0.229 ^a	0.115 ^a	0.129 ^a	-0.112 ^a	1				
TBIL	-0.172 ^a	0.083 ^a	-0.012	0.195 ^a	0.173 ^a	0.113 ^a	1			
AST	-0.036	-0.154 ^a	-0.025	0.077 ^a	0.141 ^a	0.174 ^a	0.101 ^a	1		
TC	0.109 ^a	0.128 ^a	0.094 ^a	0.178 ^a	0.089 ^a	0.090 ^a	0.070 ^b	0.005	1	
LDL	0.149 ^a	0.103 ^a	0.064 ^a	0.099 ^a	0.046 ^b	0.058 ^b	0.074 ^b	0.015	0.716 ^a	1

注: BUN, 尿素氮; Cr, 肌酐; UA, 血尿酸; GLU, 空腹血糖; TBIL, 总胆红素; AST, 谷草转氨酶; TC, 总胆固醇; LDL, 低密度脂蛋白; ^a $P<0.01$;

^b $P<0.05$

3 讨 论

本研究收集了绵阳市 1 150 份中老年体检者尿液 AD7c-NTP 水平数据并进行分析,结果显示,年龄与尿液 AD7c-NTP 水平呈正相关,与多项研究结果相似^[9-10],且女性尿液 AD7c-NTP 水平高于男性,差异有统计学意义,这与 Shao 等^[11]的研究结果类似,提示阿尔茨海默病发病存在性别差异。蛋白质组学研究也表明,不同性别和年龄的人类和大鼠的尿蛋白存在差异^[12]。女性尿液 AD7c-NTP 水平高于男性,且尿液 AD7c-NTP 水平会随年龄的增长而增加。然而,以往的多中心临床研究结果尚未显示出尿液 AD7c-NTP 水平同时存在年龄和性别差异^[13],这种差异可能主要是样本或检测方法不同造成的。

结果显示,尿液 AD7c-NTP 水平与年龄、血尿素氮、空腹血糖、总胆固醇及低密度脂蛋白水平均呈正相关,与总胆红素水平呈负相关,与既往研究结果一致^[14]。徐珊珊等^[15]研究显示,阿尔茨海默症患者较健康对照组存在代谢性指标及炎症因子异常,且超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、低密度脂蛋白、脂蛋白 a 及空腹血糖等指标是早期认知功能障碍的独立危险因素。提示尿液 AD7c-NTP 水平变化可能与代谢综合征或认知功能障碍的病程发展有关。而与既往研究结果^[14]不同的是,本研究结果并未显示尿液 AD7c-NTP 水平与甘油三酯水平存在相关性。Li 等^[14]研究表明,尿液 AD7c-NTP 水平与糖化血红蛋白、胰岛素以及甘油三酯水平呈正相关。本研究选取人群所在地域不同,可能在一定程度上影响相关

分析的结果,故与既往研究结果不同。此外,本研究显示,尿液 AD7c-NTP 水平与总胆红素水平呈负相关,分析其原因可能是:①长期以来,胆红素因其疏水性与神经毒性,一直被认为是人体代谢过程有害的代谢产物,然而临床研究显示,升高的胆红素因其抗氧化应激作用,在一定程度上对人体是有益的,轻微升高水平的总胆红素可以减轻胰岛素抵抗的作用^[16];②阿尔茨海默病的病理特征为细胞外 β -淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和细胞内 tau 蛋白异常磷酸化形成的神经纤维缠结和神经元丢失^[17],其最重要病理机制是脑代谢受损,特别是胰岛素抵抗相关机制的作用;③前期研究表明,尿液 AD7c-NTP 水平与胰岛素抵抗水平呈正相关,阿尔茨海默病与 2 型糖尿病互为危险因素^[18-19],越来越多的证据表明,该两种疾病在流行病学、临床和分子水平都存在相互作用^[17,20],故 AD7c-NTP 水平与总胆红素水平呈负相关。

既往研究表明,血尿酸水平是胰岛素抵抗和低密度脂蛋白颗粒大小的预测因子,并对代谢综合征有较强的预测作用^[21],血尿酸水平升高会导致胰岛素抵抗从而参与了神经细胞受损过程^[22-24]。本研究结果显示,血尿酸水平与年龄呈正相关,随着年龄的增长,血尿酸水平越高,提示应针对中老年人及时给予有效干预。

阿尔茨海默病的病理变化在此疾病症状显露之前的 10~20 年就已经在脑内出现^[25],提示阿尔茨海默病的病理变化与症状出现之间存在“窗口

期”^[26],这正是早期筛查、早期干预的最佳时期。通过分析人群尿液 AD7c-NTP 与性别、年龄及血液生化代谢指标的相关性,提示在阿尔茨海默病预防和“窗口期”,将血糖、血脂及肾功能等因素综合考虑,可能有助于疾病的早期诊断和早期干预。本研究的局限性:尽管本研究的样本来自两个中心,但其代表性仍受限。AD7c-NTP 水平具有随年龄增加的特点,即如果检测结果高于所在年龄段的正常值,且具备发生阿尔茨海默病的危险因素时,应该进行更加全面的认知功能检查。

参考文献

- [1] 杨晓敏, 鲍天昊, 阮冶. 阿尔茨海默病发病危险因素概况[J]. 四川精神卫生, 2020, 33(6): 560-565.
Yang XM, Bao TH, Ruan Y. An overview of the risk factors for Alzheimer's disease[J]. Sichuan Mental Health, 2020, 33(6): 560-565
- [2] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(3): 321-387.
- [3] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(8): 788-794.
- [4] Goodman I, Golden G, Flitman S, et al. A multi-center blinded prospective study of urine neural thread protein measurements in patients with suspected Alzheimer's disease[J]. J Am Med Dir Assoc, 2007, 8(1): 21-30.
- [5] Geijselaers SLC, Aalten P, Ramakers IHGB, et al. Association of Cerebrospinal Fluid (CSF) insulin with cognitive performance and CSF biomarkers of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 61(1): 309-320.
- [6] Zhang J, Zhang CH, Li RJ, et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(1): 153-159.
- [7] 王蓉, 姬志娟, 盛树力, 等. 阿尔茨海默病尿神经丝蛋白检测方法的建立及其临床意义[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(1): 46-50.
Wang R, Ji ZJ, Sheng SL, et al. Detection of urine neural thread protein for diagnosis of Alzheimer disease and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(1): 46-50.
- [8] Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(3): 257-262.
- [9] 潘逸茹, 喻红之, 薛惠君, 等. 上海地区中老年男性晨尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平分析[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 62-64.
Pan YR, Yu HZ, Xue HJ, et al. Analysis of morning urine Alzheimer-Associated neuronal thread protein in Shanghai middle-aged men [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 62-64.
- [10] Wang C, Cui Y, Yang J, et al. Combining serum and urine biomarkers in the early diagnosis of mild cognitive impairment that evolves into Alzheimer's disease in patients with the apolipoprotein E ϵ 4 genotype [J]. Biomarkers, 2015, 20(1): 84-88.
- [11] Shao C, Zhao M, Chen X, et al. Comprehensive analysis of individual variation in the urinary proteome revealed significant gender differences [J]. Mol Cell Proteomics, 2019, 18(6): 1110-1122.
- [12] Xiong J, Kang SS, Wang Z, et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease [J]. Nature, 2022, 603(7901): 470-476.
- [13] 易国萍, 朱小英. 中国人群尿中 AD7c-NTP 含量与阿尔茨海默病关系的 Meta 分析[J]. 江西医药, 2018, 53(9): 971-973.
Yi GP, Zhu XY. Meta-analysis of the relationship between urinary AD7c-NTP levels and Alzheimer's disease in Chinese population[J]. Jiangxi Medical Journal, 2018, 53(9): 971-973.
- [14] Li Y, Guan S, Jin H, et al. The relationship between urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and blood biochemical indicators in the general population [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(15): 15260-15280.
- [15] 徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 等. 阿尔茨海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 647-649.
Xu SS, Jin XH, Lyu SL, et al. Correlation between cognitive dysfunction and metabolic indicators and inflammatory factors in early Alzheimer's disease [J]. Neural Injury and Functional Reconstruction, 2019, 14(12): 647-649.
- [16] NaveenKumar SK, Thushara RM, Sundaram MS, et al. Unconjugated bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation[J]. Sci Rep, 2015, 5: 15045.
- [17] Vieira MNN, Lima-Filho RAS, De Felice FG. Connecting Alzheimer's disease to diabetes: underlying mechanisms and potential therapeutic targets[J]. Neuropharmacology, 2018, 136(Pt B): 160-171.
- [18] 方堃, 张玉蓉, 王芳, 等. 尿 AD7c-NTP 联合尿甲醛、血清 S100B 在 AD 早期诊断中的价值及与认知水平的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(1): 113-116, 121.
Fang K, Zhang YR, Wang F, et al. The value of urinary AD7c-NTP combined with urinary formaldehyde and serum S100B in early diagnosis of AD and its correlation with cognitive level [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(1): 113-116, 121.
- [19] 张玉蓉, 方堃, 王芳, 等. 不同尿 AD7c-NTP 水平的体检人群尿酸水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 重庆医学, 2021, 50(10): 1672-1675.
Zhang YR, Fang K, Wang F, et al. Relationship between serum uric acid level and insulin resistance in population undergoing physical examination with different levels of urine AD7c-NTP [J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(10): 1672-1675.
- [20] Jayanthi R, Srinivasan AR, Hanifah M, et al. Associations among Insulin Resistance, Triacylglycerol/High Density

- Lipoprotein (TAG/HDL ratio) and Thyroid hormone levels—a study on type 2 diabetes mellitus in obese and overweight subjects [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1): S121–S126.
- [21] Desideri G, Gentile R, Antonosante A, et al. Uric acid amplifies A β amyloid effects involved in the cognitive dysfunction/dementia: evidences from an experimental model in vitro [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1069–1078.
- [22] 陈玉柱, 方志峰, 唐振柱, 等. 基于主成分回归分析的尿酸与相关影响因素研究 [J]. *中国卫生统计*, 2016, 33(3): 382–384, 388.
- Chen YZ, Fang ZF, Tang ZZ, et al. Research on uric acid and related factors based on principal component regression analysis [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2016, 33(3): 382–384, 388.
- [23] 罗春华, 杨绍玉, 龚峰, 等. 宜昌市职业人群高尿酸血症流行病学调查及其与代谢综合征的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(19): 3250–3253.
- Luo CH, Yang SY, Gong F, et al. Epidemiological investigation of hyperuricemia and its correlation with metabolic syndrome in Yichang city [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2015, 31(19): 3250–3253.
- [24] 张文炎, 李龙飞, 宋小慧, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者血尿酸水平影响的 Meta 分析 [J]. *四川精神卫生*, 2021, 34(6): 522–528, 539.
- Zhang WY, Li LF, Song XH, et al. Effect of antipsychotics on serum uric acid in patients with schizophrenia: a Meta-analysis [J]. *Sichuan Mental Health*, 2021, 34(6): 522–528, 539.
- [25] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280–292.
- [26] 王蓉, 何静. 笃行致远, 磨剑十年: 我国阿尔茨海默病早期筛查中的尿液生物标志物研究进展 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(10): 685–690.
- Wang R, He J. Study on urine biomarkers in early screening of Alzheimer disease in China [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2022, 22(10): 685–690.

(收稿日期:2022-05-04)

(本文编辑:戴浩然)