

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.18.015

阿尔茨海默病患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平与认知功能的关系及其预测价值分析 *

于艳红 王 欣 张 军 魏 巍 齐宏顺[△]

(山东省立第三医院神经内科 山东 济南 250031)

摘要 目的:探讨阿尔茨海默病(AD)患者血清磷酸化 Tau 蛋白 -181(P-tau-181)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平与认知功能的关系及其预测价值。**方法:**选择 2018 年 1 月~2019 年 12 月我院收治的 AD 患者 90 例作为 AD 组,血管源性痴呆(VD)患者 90 例作为 VD 组,同期于我院进行体检的健康者 90 例作为对照组,比较各组血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)评分,比较不同认知功能障碍程度 AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平,并分析各指标的相关性,应用 ROC 曲线分析血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平对 AD 的预测价值。**结果:**AD 组血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平显著高于 VD 组和对照组($P<0.05$),VD 组和对照组血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平比较无统计学差异($P>0.05$)。AD 组、VD 组 MoCA、MMSE 评分显著低于对照组,CDR 评分显著高于对照组($P<0.05$),AD 组和 VD 组 MoCA、MMSE 和 CDR 评分比较无统计学差异($P>0.05$)。随着 AD 患者认知功能的降低,患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平逐渐升高($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 与 MoCA、MMSE 评分呈负相关,与 CDR 评分呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 诊断 AD 的敏感度分别为 88.55%、89.34%、89.77%,特异度分别为 81.94%、82.56%、85.67%。**结论:**AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平异常升高,其水平可以反映患者认知功能障碍程度,对 AD 的早期诊断和防治具有一定价值。

关键词:阿尔茨海默病;磷酸化 Tau 蛋白 -181;8-羟基脱氧鸟苷酸;脂蛋白相关磷脂酶 A2;认知功能

中图分类号:R749.16 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)18-3472-05

Relationship between Serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 Levels and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease and its Predictive Value Analysis*

YU Yan-hong, WANG Xin, ZHANG Jun, WEI Wei, QI Hong-shun[△]

(Department of Internal Medicine-Neurology, Shandong Provincial Third Hospital, Ji'nan, Shandong, 250031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum phosphorylated tau-181 (P-tau-181), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD) and its predictive value analysis. **Methods:** 90 patients with AD who were admitted in our hospital from January 2018 to December 2019 were selected as AD group, 90 cases of vascular dementia (VD) patients as VD group, 90 healthy people who had physical examination in our hospital at the same time as the control group, the levels of serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2, Montreal Cognitive Assessment Scale(MoCA), Mini-mental State Examination(MMSE) and clinical dementia rating scale(CDR) were compared in each group, the serum levels of P-tau-181, 8-OHdG and Lp-PLA2 in AD patients with different degrees of cognitive impairment were compared, and the correlation of each index was analyzed, ROC curve was used to analyze the predictive value of serum P-tau-181, 8-OHdG and Lp-PLA2 levels for AD. **Results:** The serum levels of P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 in AD group were significantly higher than those of VD group and control group ($P<0.05$), there was no statistical difference between VD group and control group in serum levels of P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 ($P>0.05$). The scores of MOCA, MMSE in AD group and VD group were significantly lower than those of control group, CDR score was significantly higher than that of control group($P<0.05$), there was no statistical difference in Moca, MMSE and CDR scores between AD group and VD group($P>0.05$). With the decrease of cognitive function in AD patients, the serum levels of P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 gradually increased ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 were negatively correlated with MOCA, MMSE scores, and positively correlated with CDR scores($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitiv-

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS451)

作者简介:于艳红(1987-),女,硕士,住院医师,研究方向:痴呆与癫痫,E-mail: xu15157191@163.com

[△] 通讯作者:齐宏顺(1976-),男,博士,主治医师,研究方向:神经内科疾病诊治,E-mail: qhsh182233@126.com

(收稿日期:2020-12-06 接受日期:2020-12-28)

ity of P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 in the diagnosis of AD was 88.55%, 89.34%, 89.77%, and the specificity was 81.94%, 82.56%, 85.67%. **Conclusion:** The serum levels of P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 in patients with AD are abnormally elevated, which can reflect the degree of cognitive dysfunction of patients, and have certain value for early diagnosis and differential diagnosis of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Phosphorylated tau-181; 8-hydroxydeoxyguanosine acid; Lipoprotein associated phospholipase A2; Cognitive function

Chinese Library Classification(CLC): R749.16 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)18-3472-05

前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年常见的中枢神经系统退行性疾病,患者以记忆力减退和认知功能障碍为主要临床表现,是引起老年性痴呆的重要原因^[1]。目前,对于AD的发病机制仍未完全明确,临床上主张对AD患者早期诊断,并给予早期干预,有助于减轻AD患者认知功能障碍,延缓疾病进展^[2]。然而由于目前临床上对于AD主要依靠磁共振成像及心理学评估量表进行诊断,特异度仍有待提升^[3]。磷酸化Tau蛋白-181(Tau protein-181, P-tau-181)是一种与神经元功能障碍密切相关的蛋白,8-羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxydeoxyguanosine acid, 8-OHdG)是机体DNA氧化损伤的重要产物^[4,5]。脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是一种重要的炎症标志物,与神经系统退行性变有密切关系^[6]。P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2可能与AD的发生及认知功能障碍有一定关系。本研究通过探讨AD患者血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平与认知功能的关系及其预测价值,旨在为AD的诊断及防治策略的制定提供依据,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月~2019年12月我院收治的AD患者90例作为AD组,血管源性痴呆(Vascular dementia, VD)患者90例作为VD组。纳入标准:(1)患者均符合《中国痴呆与认知障碍诊治指南:痴呆分型及诊断标准》中AD、VD的诊断标准^[7];(2)存在认知功能或记忆功能下降,时间 ≥ 6 个月;(3)血常规及心脏、肺脏功能正常。排除标准:(1)合并糖尿病、心血管疾病者;(2)合并精神分裂症、抑郁症等会引起认知功能障碍疾病者;(3)合并头颅外伤、中枢神经系统感染、慢性酒精中毒者。AD组男性52例,女性38例,年龄55~80岁,平均年龄(65.34 ± 5.97)岁;病程1~10年,平均病程(5.54 ± 2.44)年;文化程度:初中及以下55例,高中及以上35例;认知功能障碍程度:轻度27例、中度41例、重度22例。VD组男性50例,女性40例,年龄54~80岁,平均年龄(64.67 ± 5.88)岁;病程1~10年,平均病程(5.63 ± 2.49)年;文化程度:初中及以下54例,高中及以上36例;认知功能障碍程度:轻度28例、中度40例、重度22例。选取同期于我院进行体检的健康者90例作为对照组。其中男性51例,女性39例,年龄55~81岁,平均年龄(64.84 ± 6.02)岁;文化程度:初中及以下55例,高中及以上35例。AD组与VD组性别、年龄、病程、文化程度、认知功能障碍程度比较无统计学差异($P > 0.05$),三组性别、年龄、文化程度

比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。所有受试者均对研究知情同意,研究获医院伦理委员会同意。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 所有受试者采集空腹外周静脉血5 mL, 3500 r/min离心处理10 min,离心半径6 cm,分离血清,保存在-80℃冰箱中。

1.2.2 血清学指标的检测 应用酶联免疫吸附法检测血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 认知功能评估 所有受试者接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)和临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)评估^[8-10];MoCA包括记忆、语言、执行能力等共11个项目,总分30分, ≥ 26 分为正常, < 26 分存在认知功能障碍,21~25分为轻度认知功能障碍、10~20分为中度认知功能障碍、0~9分为重度认知功能障碍;MMSE包括时间定向力、地点定向力、即刻记忆等7个方面内容, ≥ 24 为正常, < 24 分存在认知功能障碍。CDR包括记忆力、判断力、解决问题的能力等6各方面内容,0分为健康,0.5分为轻度AD、2分为中度AD、3分为重度AD。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计学分析,计数资料以率表示并采用卡方检验,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析+LSD-t检验,应用Pearson检验分析数据相关性,并绘制ROC曲线分析预测价值, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平比较

AD组血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平显著高于VD组 and 对照组($P < 0.05$),VD组和对照组血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平比较无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

2.2 各组MoCA、MMSE和CDR评分比较

AD组、VD组MoCA、MMSE评分显著低于对照组,CDR评分显著高于对照组($P < 0.05$),AD组和VD组MoCA、MMSE和CDR评分比较无统计学差异($P > 0.05$),见表2。

2.3 不同认知功能障碍程度AD患者血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平比较

随AD患者认知功能的降低,患者血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 AD患者血清P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2水平与MoCA、MMSE和CDR评分的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 与 MoCA、MMSE 评分呈负相关,与 CDR 评分

表 1 各组血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	P-tau-181(ng/L)	8-OHdG(ng/mL)	Lp-PLA2(U/L)
AD group	90	3.14 $\pm$ 0.33 ^{##}	3.75 $\pm$ 0.58 ^{##}	516.84 $\pm$ 72.44 ^{##}
VD group	90	1.49 $\pm$ 0.29	1.62 $\pm$ 0.27	388.75 $\pm$ 58.43
Control group	90	1.44 $\pm$ 0.27	1.58 $\pm$ 0.24	383.12 $\pm$ 57.75
F	-	18.825	16.797	12.874
P	-	0.000	0.000	0.015

Note: Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$, compared with the VD group, [#] $P < 0.05$.

表 2 各组 MoCA、MMSE 和 CDR 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 2 Comparison of MoCA, MMSE and CDR scores in each group($\bar{x} \pm s$, score)

Groups	n	MoCA score	MMSE score	CDR score
AD group	90	14.75 $\pm$ 1.05 [*]	15.67 $\pm$ 1.72 [*]	2.58 $\pm$ 0.38 [*]
VD group	90	15.56 $\pm$ 1.13 [*]	16.41 $\pm$ 1.78 [*]	2.61 $\pm$ 0.31 [*]
Control group	90	28.67 $\pm$ 0.88	27.27 $\pm$ 1.08	0.00 $\pm$ 0.00
F	-	86.838	49.484	60.392
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$.

表 3 不同认知功能障碍程度 AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 levels in AD patients with different degrees of cognitive impairment($\bar{x} \pm s$)

Degrees of cognitive impairment	n	P-tau-181(ng/L)	8-OHdG(ng/mL)	Lp-PLA2(U/L)
Mild cognitive impairment	27	1.91 $\pm$ 0.18 ^{##}	2.31 $\pm$ 0.28 ^{##}	451.86 $\pm$ 68.75 ^{##}
Moderate cognitive impairment	41	3.03 $\pm$ 0.22 [*]	3.79 $\pm$ 0.33 [*]	512.45 $\pm$ 78.56 [*]
Severe cognitive impairment	22	4.87 $\pm$ 0.19	5.45 $\pm$ 0.37	604.75 $\pm$ 77.18
F	-	31.773	28.985	12.423
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with severe cognitive impairment, ^{*} $P < 0.05$, compared with moderate cognitive impairment, [#] $P < 0.05$.

表 4 AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平与 MoCA、MMSE 和 CDR 评分的相关性
Table 4 Correlation of serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 levels with MoCA, MMSE and CDR scores in patients with AD

Related indicators	MoCA score		MMSE score		CDR score	
	r	P	r	P	r	P
P-tau-181	-0.512	0.000	-0.587	0.000	0.442	0.018
8-OHdG	-0.543	0.000	-0.603	0.000	0.476	0.014
Lp-PLA2	-0.467	0.003	-0.518	0.004	0.387	0.027

2.5 血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 对 AD 的预测价值

以 AD 患者作为样本,对样本血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平进行 ROC 曲线分析,结果显示,P-tau-181 最佳临界值为 1.72 ng/L,其敏感度为 88.55%,特异度为 81.94%,曲线下面积为 0.839,95%CI 为 0.801~0.876;8-OHdG 最佳临界值为 2.08 ng/mL,其敏感度为 89.34%,特异度为 82.56%,曲线下

面积为 0.846,95%CI 为 0.810~0.881;Lp-PLA2 最佳临界值为 427.83U/L,其敏感度为 89.77%,特异度为 85.67%,曲线下面积为 0.869,95%CI 为 0.829~0.890,见图 1。

3 讨论

认知功能障碍是 AD 的核心症状,根据患者认知功能情况

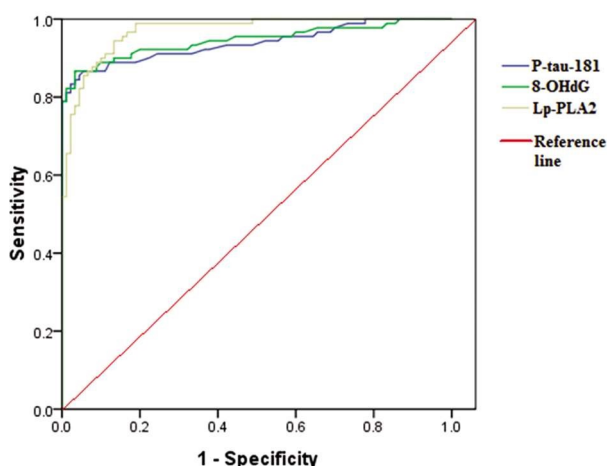


图1 血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 对 AD 预测价值的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of serum P-tau-181, 8-OHdG, Lp-PLA2 in predictive value for AD

可以分为遗忘型认知功能损害和非遗忘型认知功能损害^[11]。研究表明,当 AD 患者出现认知功能障碍时已经有明确的脑组织病理学改变,包括海马区 and 大脑额叶、颞叶等部位神经元变性、神经纤维缠绕等^[12,13]。因此对于 AD 患者早期给予诊断,并采取相应的治疗,对于改善患者预后、延缓疾病进展具有重要的意义。然而由于 AD 早期临床表现缺乏特异性,仅依靠磁共振成像和心理学评估量表对患者进行诊断特异度不高,加之临床上引起认知功能障碍的疾病众多,给 AD 的早期诊断带来一定困难^[14,15]。

Tau 蛋白是维持神经元结构稳定的重要蛋白,当 Tau 蛋白出现过度磷酸化时,可以导致神经元微管运输功能障碍,进而形成神经纤维缠绕,神经元细胞受损,最终出现神经系统退行性病变^[16]。P-tau-181 是 Tau 蛋白在磷酸化过程中的中间产物,可以在血液中稳定存在,其水平可以反映神经系统退行性变程度^[17]。8-OHdG 是活性氧自由基在攻击 DNA 分子时使鸟嘌呤氧化而产生代谢产物^[18]。因 DNA 氧化损伤是神经系统退行性病变的主要损害方式,因此 8-OHdG 可以反映神经系统退行性病变的程度^[19,20]。Lp-PLA2 是磷脂酶超家族的重要亚型,是一种与炎症反应密切相关的酶^[21,22]。正常生理情况下,Lp-PLA2 主要由 T 淋巴细胞、巨噬细胞等分泌,当机体发生氧化应激、微炎症状态时 Lp-PLA2 水平升高^[23,24]。本研究结果表明,AD 患者会出现血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平升高,而 VD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平并未升高。分析原因如下:(1)AD 的病变是神经退行性病变,神经元结构稳定性降低,Tau 蛋白出现过度磷酸化,导致血清 P-tau-181 升高^[25];(2)活性氧自由基在攻击 DNA 分子时引起 8-OHdG 生成增加^[26];(3)患者机体发生氧化应激、处于微炎症状态,Lp-PLA2 水平升高^[27]。而 VD 主要是由于血管因素间接影响脑内血管而引起的痴呆,并不是神经系统的退行性变,因此患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平变化不大^[28]。

本研究中 AD 组、VD 组 MoCA、MMSE 评分显著低于对照组,CDR 评分显著高于对照组。MoCA、MMSE、CDR 是反映认知功能的重要量表^[29],本研究结果表明无论 AD 患者还是 VD 患者均出现认知功能的降低,两者 MoCA、MMSE 和 CDR

评分比较无统计学差异。因此仅通过 MoCA、MMSE 和 CDR 评分很难对 AD 和 VD 鉴别诊断。本研究结果还发现,随 AD 患者认知功能的降低,患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平逐渐升高,且 AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 与 MoCA、MMSE 评分呈负相关,与 CDR 评分呈正相关,表明血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平可以反映 AD 患者认知功能障碍情况。主要由于随 AD 患者疾病进展,神经系统退行性病变加重^[30],导致血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平增加。本研究结果还显示血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 对 AD 具有较好的预测价值。由于血清学检测具有操作简单、变化敏感、可以重复检测的优点,因此通过血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 的检测可以对 AD 的早期诊断和防治提供依据。

综上所述,AD 患者血清 P-tau-181、8-OHdG、Lp-PLA2 水平异常升高,其水平与患者的认知功能障碍有关,可以反映患者认知功能障碍程度,对 AD 的早期诊断和防治具有一定价值。

参考文献 (References)

- [1] 程喆歆,梁庆成,吴云,等.阿尔茨海默病的发病机制及药物治疗的研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(10):1981-1985
- [2] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70
- [3] 侯伟丽,马兰.阿尔茨海默病诊断研究进展 [J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(4):417-419
- [4] Kasnak G, Firatli E, K  n  nen E, et al. Elevated levels of 8-OHdG and PARK7/DJ-1 in peri-implantitis mucosa [J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2018, 20(4): 574-582
- [5] Konishi S, Yoshinaga J, Nishihama Y, et al. Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) Concentrations and Menstrual Cycle Characteristics in Female University Students [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(12): 2616
- [6] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: The story continues[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 79-134
- [7] 贾建平,王荫华,李焰生,等.中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):痴呆分型及诊断标准[J].中华医学杂志,2011,91(10):651-655
- [8] 黄菲芸,王艳红,李娟娟,等.蒙特利尔认知评估量表在中国中老年人群筛查轻度认知功能障碍中的截断值的系统评价[J].中国循证医学杂志,2017,17(4):450-457
- [9] 张雨桐,王晟东,李静,等.阿尔茨海默病患者血清硫氧还蛋白和褪黑激素水平与简易智力状态检查量表评分的相关性研究[J].浙江医学,2020,42(1):48-50,75
- [10] 孙芸,靳士立,谢贞,等.改良临床痴呆评定量表中文版信效度的初步研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(2):178-180
- [11] Blenkinsop A, van der Flier WM, Wolk D, et al. Non-memory cognitive symptom development in Alzheimer's disease [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(6): 995-1002
- [12] Van der Kant R, Goldstein LSB, Ossenkoppele R. Amyloid-  -independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2020, 21(1): 21-35
- [13] Chung SJ, Jeon S, Yoo HS, et al. Neural Correlates of Cognitive Performance in Alzheimer's Disease- and Lewy Bodies-Related Cognitive Impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 73(3): 873-885
- [14] Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 263-293

- [15] Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): CD009628
- [16] Pîrșcoveanu DFV, Pirici I, Tudorică V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases - a review [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(4): 1141-1150
- [17] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 379-386
- [18] 吴金隆, 林张良, 杨塋, 等. 阿尔茨海默病患者血清 8-OHdG、Mn-SOD 水平与认知功能的相关性分析 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(10): 1639-1642
- [19] Chen KH, Chou YC, Hsiao CY, et al. Amelioration of serum 8-OHdG level by enzyme replacement therapy in patients with Fabry cardiomyopathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 293-299
- [20] 莫琰, 何俊俏, 黄建亮. 临床检测血清 8-OHdG 在 2 型糖尿病认知功能评估中的意义[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 940-942
- [21] Huiban M, Coello C, Wu K, et al. Investigation of the Brain Biodistribution of the Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) Inhibitor GSK2647544 in Healthy Male Subjects[J]. *Mol Imaging Biol*, 2017, 19(1): 153-161
- [22] 李海霞, 祁香兴, 张祖善. 不同 NIHSS 评分的急性脑梗死病人 Lp-PLA2、hs-CRP、D-D 表达水平及其意义分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(11): 1804-1807
- [23] Qiao J, Zhou K, Huang C, et al. Comparison of serum Lp-PLA2 levels in ischemic stroke patients with H-type hypertension or non-H-type hypertension[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): e23068
- [24] Zheng H, Cui D, Quan X, et al. Lp-PLA2 silencing protects against ox-LDL-induced oxidative stress and cell apoptosis via Akt/mTOR signaling pathway in human THP1 macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 1017-1023
- [25] Chen JA, Fears SC, Jasinska AJ, et al. Neurodegenerative disease biomarkers Aβ1-40, Aβ1-42, tau, and p-tau181 in the vervet monkey cerebrospinal fluid: Relation to normal aging, genetic influences, and cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(2): 00903
- [26] Martins GV, Tavares APM, Fortunato E, et al. Paper-Based Sensing Device for Electrochemical Detection of Oxidative Stress Biomarker 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) in Point-of-Care [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14558
- [27] Heriansyah T, Nafisatuzzamrudah N, Aini FN, et al. Reduction in Vasa Vasorum Angiogenesis by Lp-PLA2 Selective Inhibitor Through The HIF-1α and VEGF Expression Under Dyslipidemic Conditions in Atherosclerosis Pathogenesis [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2018, 16(2): 114-119
- [28] 艾璐璐, 陈小东, 张炳俊, 等. 动脉硬化性脑小血管病与阿尔茨海默病认知功能损害特征的比较 [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 349-353
- [29] Delgado C, Araneda A, Behrens MI. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment test in adults older than 60 years. Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años[J]. *Neurologia*, 2019, 34(6): 376-385
- [30] Lynch M. Preservation of cognitive function following whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: Complications, treatments, and the emerging role of memantine [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(3): 657-662

(上接第 3489 页)

- [22] Solves Alcaina P. Platelet Transfusion: And Update on Challenges and Outcomes[J]. *J Blood Med*, 2020, 11(2): 19-26
- [23] Thiele T, Braune J, Dhople V, et al. Proteomic profile of platelets during reconstitution of platelet counts after apheresis [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2016, 10(8): 831-838
- [24] Tsai HM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Beyond Empiricism and Plasma Exchange[J]. *Am J Med*, 2019, 132(9): 1032-1037
- [25] Yang WY, Han YH, Cao XW, et al. Platelet-rich plasma as a treatment for plantar fasciitis: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): 8475-8456
- [26] Bernabei F, Roda M, Buzzi M, et al. Blood-Based Treatments for Severe Dry Eye Disease: The Need of a Consensus[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1140-1149
- [27] Bontekoe IJ. Thromboelastography as a tool to evaluate blood of healthy volunteers and blood component quality: a review [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 114(7): 643-657
- [28] 蔡红军, 于黎华, 韩静, 等. 单采血小板贮存期间血小板扩散功能和炎症介质的变化[J]. *江苏医药*, 2020, 46(3): 281-284
- [29] Browne A, Fisher SA, Masconi K, et al. Donor Deferral Due to Low Hemoglobin-An Updated Systematic Review[J]. *J Clin Med*, 2020, 34(1): 10-22
- [30] Jacquot C, Mo YD, Luban NLC. New Approaches and Trials in Pediatric Transfusion Medicine [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2019, 33(3): 507-520
- [21] Nissen-Meyer LSH, Seghatchian J. Donor health assessment - When is blood donation safe?[J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(1): 113-116
- [32] Seghatchian J. Reflections on current status of blood transfusion transplant viral safety in UK/Europe and on novel strategies for enhancing donors/recipients healthcare in promising era of advanced cell therapy/regenerative medicine [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(4): 532-537
- [33] Sharma H, Tun-Abraham ME, Mcalister V. Bidirectional graft-host hematological traffic in liver transplantation [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8(3): 253-257
- [34] Van Der Meer PF, De Korte D. Platelet Additive Solutions: A Review of the Latest Developments and Their Clinical Implications[J]. *Transfus Med Hemother*, 2018, 45(2): 98-102
- [35] Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice [J]. *Transfus Med Hemother*, 2019, 46(5): 356-369