

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.012

血清 CLU、NRG-1 水平与血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度的关系 及对预后的价值分析*

杜磊 雷晶 何丹 马娟 马建华[△]

(新疆医科大学第一附属医院神经内科 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:探讨血清簇集素(CLU)、神经调节蛋白-1(NRG-1)水平与血管性痴呆(VD)患者认知功能障碍严重程度的关系及对预后的价值。**方法:**选择2020年1月到2022年11月新疆医科大学第一附属医院收治的150例VD患者作为VD组。按照认知功能评分将血管性痴呆患者分为轻度痴呆组60例、中度痴呆组48例以及重度痴呆组42例。随访6个月,根据随访结果将VD患者分为预后良好组与预后不良组。另选同期在我院体检的健康志愿者150例作为对照组。比较VD组与对照组的血清CLU、NRG-1水平;对比不同痴呆程度组血清CLU、NRG-1水平。单因素及多因素Logistic分析VD患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NRG-1、CLU预测VD患者预后不良的价值。**结果:**VD组血清CLU水平明显高于对照组,而NRG-1水平明显低于对照组($P<0.05$)。中度及重度痴呆组的血清CLU比轻度痴呆组更高,而NRG-1比轻度痴呆组更低($P<0.05$)。重度痴呆组的血清CLU比中度组更高,而NRG-1比中度组更低($P<0.05$)。随访6个月,无失访病例,预后良好组105例,预后不良组45例。单因素分析显示,预后不良组的年龄、CLU、吸烟及合并高脂血症比例均相比预后良好组更高,而NRG-1、MMSE评分、MoCA评分及NIHSS评分均相比预后良好组更低($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血清CLU升高、合并高脂血症和年龄偏大为患者预后不良的危险因素($P<0.05$),而血清NRG-1升高为患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析发现,血清NRG-1联合CLU对预后不良预测价值最高。**结论:**VD患者血清CLU升高,而血清NRG-1明显降低,与痴呆程度有关。血清NRG-1联合CLU对VD患者预后不良具有较高的预测价值,值得临床关注。

关键词:血管性痴呆;簇集素;神经调节蛋白-1;认知功能障碍;预后;预测价值

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)11-2068-05

Relationship between Serum CLU and NRG-1 Levels and the Severity of Cognitive Impairment in Patients with Vascular Dementia and Their Prognostic Value Analysis*

DU Lei, LEI Jing, HE Dan, MA Juan, MA Jian-hua[△]

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum levels of clusterin (CLU) and neuromodulin-1 (NRG-1) and the severity of cognitive dysfunction in patients with vascular dementia (VD) and their prognostic value. **Methods:** 150 VD patients admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2020 to November 2022 were selected as the study group. According to the cognitive function score, patients with vascular dementia were divided into mild dementia group of 60 cases, moderate dementia group of 48 cases, and severe dementia group of 42 cases. Follow-up for 6 months, and VD patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group based on the follow-up results. During the same period, another 150 healthy volunteers who underwent physical examination at our hospital were selected as the control group. The levels of serum CLU and NRG-1 in the VD group and control group were compared, and the levels of serum CLU and NRG-1 in the different degrees of dementia groups were compared. The factors affecting poor prognosis in VD patients were analysed by univariate and multifactor logistic, the value of serum NRG-1 and CLU in predicting poor prognosis of VD patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Serum CLU levels in VD group were significantly higher than those in controls, while NRG-1 levels were significantly lower than those in controls ($P<0.05$). Serum CLU was higher in the moderate and severe dementia groups than in the mild dementia group, while NRG-1 was lower than in the mild dementia group ($P<0.05$). The serum CLU was higher in the severe dementia group than in the moderate group, and the NRG-1 was lower than in the moderate group ($P<0.05$). There were no lost cases after follow-up for 6 months, with 105 patients in the good prognosis group and 45 patients in the poor prognosis group. Univariate analysis showed that the proportions of age, CLU, smoking, and hyperlipidemia in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, while NRG-1,

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2015211C085)

作者简介:杜磊(1982-),女,博士,副主任医师,研究方向:脑血管病、认知功能障碍,E-mail:ddl1718@163.com

△ 通讯作者:马建华(1974-),女,博士,主任医师,研究方向:脑血管病,E-mail:mjh9191@163.com

(收稿日期:2024-02-08 接受日期:2024-02-27)

MMSE scores, MoCA scores, and NIHSS scores were lower than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multifactor logistic regression analysis showed that elevated serum CLU levels, hyperlipidemia and older age were risk factors for poor prognosis in patients ($P<0.05$), while elevated serum NRG-1 levels were protective factors for poor prognosis ($P<0.05$). ROC curve analysis found that combined detection of serum NRG-1 and CLU had the highest predictive value for poor prognosis. **Conclusion:** Serum CLU is elevated in VD patients, while serum NRG-1 is significantly reduced, which is related to cognitive dysfunction. The combination of serum NRG-1 and CLU has a high predictive value for poor prognosis in VD patients, and deserves clinical attention.

Key words: Vascular dementia; Clusterin; Neuromodulin-1; Cognitive impairment; Prognosis; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2068-05

前言

血管性痴呆(VD)属于因脑血管类病症引起的脑供血下降型认知障碍的综合征^[1]。伴随当前国内脑血管疾病患者逐渐增多,VD的发病率也有较为明显的升高趋势^[2]。VD患者常伴有不同程度的认知功能障碍,严重影响其生活健康。有报道指出^[3],簇集素(CLU)能够抑制机体组织的修复,还可加速细胞聚集及转运相关脂类蛋白,诱导机体内的巨噬细胞不断吞噬胆固醇,进而产生泡沫细胞,增大了动脉粥样硬化发生风险,而动脉粥样硬化是VD等多种脑血管类病症的病理基础,CLU与VD的发病紧密相关。神经调节蛋白-1(NRG-1)与多种神经系统疾病有关,能够通过其与受体的信号通路而对皮质抑制型神经元树突及其生长发育过程产生调节作用,推测其可能参与VD发病及疾病进展过程^[4]。本文旨在探讨血清CLU、NRG-1水平与血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度的关系及对预后的价值,以期临床此类患者的病情评估与治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择新疆医科大学第一附属医院于2020年1月到2022年11月收治的150例VD患者为研究对象。纳入标准:①患者均满足VD的有关诊断标准^[5];②年龄 ≥ 50 岁;③患者家属已签署同意书。排除标准:①其他类别的痴呆型疾病患者;②精神状态异常或无法沟通者;③存在心、肝、肾及肺功能严重异常者;④恶性肿瘤患者;⑤血液系统疾病患者;⑥资料缺失的患者。将150例VD患者纳入VD组,另选同期在我院体检的健康志愿者150例作为对照组。观察组年龄51~79岁,平均 (67.34 ± 3.41) 岁;男77例,女73例;受教育年限5~12年,平均 (8.18 ± 2.53) 年;病程3~10年,平均 (6.26 ± 2.52) 年。对照组男76例,女74例;年龄50~80岁,平均 (67.39 ± 3.57) 岁;受教育年限5~11年,平均 (8.21 ± 2.46) 年。两组性别、受教育年限、年龄资料比较差异不显著($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得新疆医科大学第一附属医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料统计 分别通过资料查阅及门诊问询的方式对患者的以下资料数据实施统计记录:①年龄;②性别;③受教育年限;④病程;⑤吸烟情况;⑥饮酒情况;⑦肥胖情况;⑧合并主要基础疾病;⑨痴呆家族史情况。

1.2.2 认知功能评价 所有受试者在入院后通过简易精神状态检查量表(MMSE)评分^[6]及蒙特利尔认知评估(MoCA)评

分^[7]进行测评。其中MMSE量表主要包含5个类目,分别是①定向力;②记忆力;③回忆能力;④语言能力;⑤计算力和注意力。总分30分。经观察统计,按照认知功能评分将VD患者分为轻度痴呆组(21~26分)60例、中度痴呆组(10~20分)48例以及重度痴呆组(0~9分)42例。MoCA评分量表总分30分,其中得分值 >26 分记作认知功能正常,低于26分且分值越低,代表患者的认知功能越差。

1.2.3 血清CLU、NRG-1检测 所有受试者在入院后抽取其晨间的空腹静脉血6 mL,给予10 min半径为12 cm,转速为3000 r/min的常规离心后提取血清,放置在 -80°C 的冰箱内保存。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清CLU及NRG-1水平,在检测过程中严格遵照说明书的有关步骤进行。所用试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 预后评价

就诊期间给予所有患者常规盐酸多奈哌齐(重庆植恩药业公司,国药准字:H20010723,规格:5 mg)治疗,剂量为5 mg/次,1次/d,同时合并主要基础疾病者进行降血糖、调脂和降压等支持治疗。随访6个月(门诊/电话方式,1次/每月,截止2023年8月,随访到期/患者死亡则终止)后通过日常生活活动量表(ADL)^[8]实施评价,此量表总分为100分,按照Barthel指数进行记分,得分值 >60 分(即需要部分的帮助以进行日常活动)记作预后良好, ≤ 60 分记作预后不良(即需要极大帮助以进行日常活动,或者日常生活的大部分无法完成,并需依赖他人)。根据预后情况分为预后不良组与预后良好组。

1.4 统计学方法

以SPSS24.0软件分析,计数资料用n或%表示,予以 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较予以t检验。采用多因素Logistic回归性分析VD患者预后不良的影响因素。ROC曲线分析血清CLU、NRG-1对预后不良预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清CLU、NRG-1水平的对比

VD患者血清CLU水平明显高于对照组,而NRG-1水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 不同痴呆程度分组血清CLU、NRG-1水平的对比

中度及重度痴呆组的血清CLU比轻度痴呆组更高,而NRG-1比轻度痴呆组更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度痴呆组的血清CLU比中度组更高,而NRG-1比中度组更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 1 两组患者血清 CLU、NRG-1 水平的对比

Table 1 Comparison of serum CLU and NRG-1 levels between two groups of patients

Groups	n	CLU($\mu\text{g/mL}$)	NRG-1(pg/mL)
VD group	150	47.11 $\pm$ 6.78	277.05 $\pm$ 19.37
Control group	150	38.21 $\pm$ 8.82	408.52 $\pm$ 18.64
<i>t</i> value	-	12.784	-59.898
<i>P</i> value	-	0.000	0.000

表 2 不同痴呆程度分组血清 CLU、NRG-1 水平的对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum CLU and NRG-1 levels in groups with different degrees of dementia ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CLU($\mu\text{g/mL}$)	NRG-1(pg/mL)
Mild dementia group	60	41.39 $\pm$ 5.07	295.78 $\pm$ 13.68
Moderate dementia group	48	45.26 $\pm$ 6.15 ^a	281.34 $\pm$ 14.92 ^a
Severe dementia group	42	48.42 $\pm$ 9.26 ^{ab}	274.02 $\pm$ 16.33 ^{ab}
<i>F</i> value	-	7.219	15.947
<i>P</i> value	-	0.001	0.000

Note: Compared with the mild dementia group, ^a*P*<0.05; Compared with moderate dementia group, ^b*P*<0.05.

2.3 VD 患者预后不良的单因素分析

150 例 VD 患者经随访 6 个月失访 0 例。经观察统计,观察组存在预后良好者 105 例,记为预后良好组,另 45 例记为预后不良组。预后不良组的年龄、CLU、吸烟及合并高脂血症比例均相比预后良好组更高,而 NRG-1、MMSE 评分、MoCA 评分及 NIHSS 评分均相比预后良好组更低(*P*<0.05),两组性别、受

教育年限、病程、饮酒、肥胖、痴呆家族史无差异(*P*>0.05),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 VD 患者预后不良的因素

依据主要目的构建回归模型,将表 3 中差异有统计学意义的因素(剔除 MMSE、MoCA 和 NIHSS 评分等果因关系的指标后)进行 Logistic 回归赋值:年龄(连续变量,原值输入)、合并

表 3 VD 患者预后不良的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of poor prognosis in VD patients

Factor		Good prognosis group (n=105)	Poor prognosis group (n=45)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age(years)		63.29 $\pm$ 2.85	71.66 $\pm$ 5.28	-12.557	0.000
Gender(n, %)	Male	55(52.38)	22(48.89)	0.154	0.695
	Female	50(47.62)	23(51.11)		
Years of Education(years)		8.14 $\pm$ 2.47	8.25 $\pm$ 3.10	-0.231	0.818
Course of disease(years)		6.23 $\pm$ 2.46	6.30 $\pm$ 3.17	-0.146	0.884
Smoking(n, %)		21(20.00)	34(75.56)	41.866	0.000
Drinking(n, %)		13(12.38)	7(15.56)	0.275	0.600
Obesity(n, %)		16(15.24)	9(20.00)	0.514	0.473
Merge underlying diseases(n, %)	Hyperlipidemia	40(38.10)	38(84.44)	27.111	0.000
	Hypertension	37(35.24)	36(80.00)	25.264	0.000
	Diabetes	11(10.48)	27(60.00)	40.843	0.000
Family history of dementia(n, %)		3(2.86)	4(8.89)	2.576	0.108
NRG-1(pg/mL)		290.54 $\pm$ 16.85	266.29 $\pm$ 13.76	8.510	0.000
CLU($\mu\text{g/mL}$)		46.17 $\pm$ 5.22	52.24 $\pm$ 3.25	-7.216	0.000
MMSE score(score)		23.25 $\pm$ 0.37	11.18 $\pm$ 2.59	46.853	0.000
MoCA score(score)		27.21 $\pm$ 0.24	22.49 $\pm$ 2.13	22.475	0.000
NIHSS score(score)		6.75 $\pm$ 2.19	23.08 $\pm$ 5.17	21.957	0.000

高脂血症 =1, 未合并高脂血症 =0; 合并高血压 =1, 未合并高血压 =0; 合并糖尿病 =1, 未合并糖尿病 =0; 吸烟 =1, 不吸烟 =0; NRG-1(连续变量, 原值输入); CLU(连续变量, 原值输入)。结

果显示, 年龄偏大、合并高脂血症和血清 CLU 升高为患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$), 而血清 NRG-1 升高为保护因素 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 VD 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in VD patients

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Older age	0.414	0.190	4.762	0.029	1.514	1.043~2.196
Combined hyperlipidemia	2.705	1.222	4.898	0.027	4.958	1.363~6.201
Combined hypertension	-0.516	0.347	2.214	0.106	0.597	0.321~0.803
Combined diabetes	-0.443	0.305	2.109	0.113	0.642	0.259~0.716
Elevated NRG-1	-0.110	0.050	4.886	0.027	0.896	0.813~0.988
Elevated CLU	0.341	0.158	4.637	0.031	1.406	1.031~1.918

2.5 血清 CLU、NRG-1 对 VD 患者预后不良预测价值的分析

ROC 曲线分析发现, 血清 NRG-1 联合 CLU 对预后不良预

测价值最高, 其中曲线下面积 (AUC)=0.853, 敏感度为 90.45%, 特异度为 80.65%, 见表 5、图 1。

表 5 血清 CLU、NRG-1 对 VD 患者预后不良预测价值分析

Table 5 Analysis of the predictive value of serum CLU and NRG-1 for poor prognosis in VD patients

Indexes	AUC	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index	Cut-off value	95%CI
NRG-1	0.601	72.82	62.31	0.351	271.34(pg/mL)	0.538~0.764
CLU	0.756	83.70	82.28	0.660	53.46(μ g/mL)	0.780~0.931
Combination	0.853	90.45	80.65	0.711	-	0.961~1.000

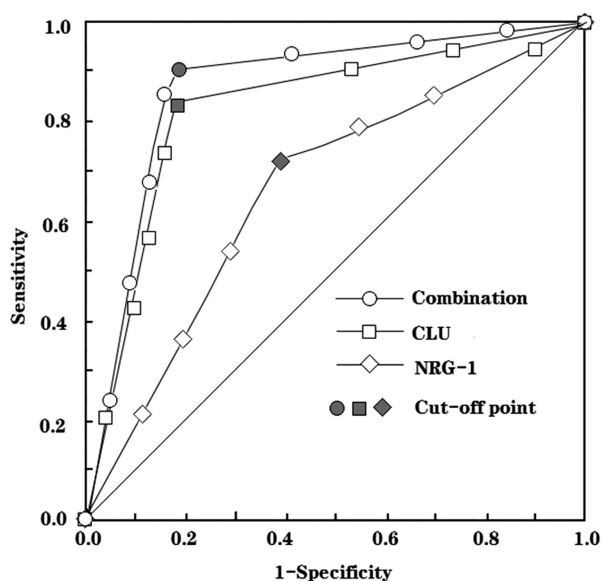


图 1 NRG-1 联合 CLU 预测 VD 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of patients with poor prognosis predicted by NRG-1 combined with CLU

3 讨论

VD 属于一种和认知功能障碍有关的临床综合征, 具有致残率较高、病程较长等流行病学特征^[9,10]。有关数据显示^[11,12], VD 在我国的发病率大约在 1.1%~3%, 并且存在逐年升高的趋势, 机体内的炎症反应及血管内皮功能的异常等因素均为 VD 发病的关键性机制。由于 VD 亦是临床唯一可加以预防的

一类痴呆种类, 在早期时实施筛查对于患者的病情及预后评价具有较高的作用价值。

作为一种蛋白质, CLU 又名载脂蛋白 J, 与神经退行性疾病关系密切^[13,14]。NRG-1 主要是表达于轴突表面的一类关键信号分子, 亦属于神经发育过程中的必要营养因子, 其和受体 ErbB 产生的特异型结合能够激活机体内的病理及生理过程, 例如可保持髓鞘组织的稳定性, 加快神经突的生长, 同时能调节细胞的正常增殖和分化, 以及凋亡过程^[15,16]。本研究结果显示, 与健康人群相比, VD 患者血清 CLU 水平明显更高, NRG-1 水平明显更低。这提示 CLU、NRG-1 可能均参与了 VD 的发生发展。其中 NRG-1 对于患者的神经发育具有重要作用, 其在机体中含量的降低较易引起同受体进行结合及作用的有效 NRG-1 分子减少, 致使髓鞘的稳定性发生失衡, 神经细胞的增殖能力下降, 海马神经元细胞的凋亡加剧^[17,18], 最终引起 VD 患者的记忆力及认知功能减退。CLU 可使得颅内供血血管中淀粉样蛋白 β (A β) 迅速沉积, 进而破坏血脑屏障, 最后损害患者的神经传导功能^[19,20]。且 CLU 可结合糖蛋白, 并吸附体内可溶性 A β , 而后沉积于淀粉样蛋白斑内, 同时以变化结构域的方式提升 A β 毒性, 最终致使脑组织的受损程度加剧而影响相应功能^[21,22]。同时, 中度及重度痴呆组的血清 CLU 比轻度痴呆组更高, 而 NRG-1 比轻度痴呆组更低。重度痴呆组的血清 CLU 比中度组更高, 而 NRG-1 比中度组更低。这提示了痴呆程度越严重的 VD 患者血清 CLU 呈现高表达, 而 NRG-1 呈现低表达。原因考虑与血清 CLU 及 NRG-1 参与了 VD 的发病进程及相关病情进展等因素有关。具体而言, VD 患者其痴呆程度越

严重,可激活机体内 AP-1,进而通过翻译和转录后合成 CLU,接着释放入血,最终使得血清 CLU 含量上升^[23,24]。朱小泉等^[25]也报道证实,CLU 基因的变异增大了晚发性痴呆的临床发病风险,且和患者的痴呆程度存在紧密联系。有报道指出^[26,27],NRG-1 及其受体能够在人体大脑内的多个区域进行表达,并通过 NRG-1/ErbB4 这一信号通路对于神经发育和信号传递,以及突触的可塑性发挥作用。而上调此信号通路的表达则是优化海马自身的学习及记忆功能的一个重要方式,且二者之间的作用能够降低海马神经元细胞的异常凋亡,进而对痴呆情况产生积极影响。此外,本研究结果显示,年龄、合并高脂血症和 CLU 为患者预后不良的危险因子,而 NRG-1 为患者预后不良的保护因子。这证实了除高龄及合并高脂血症外,CLU 升高亦是患者预后不良的危险因素,但 NRG-1 升高为保护因素,因此对二者进行临床监测可能有助于更好地评价患者的预后。进一步经 ROC 曲线分析发现,NRG-1 联合 CLU 对预后不良预测价值最高,其中 AUC 为 0.853,敏感度为 90.45%,特异度为 80.65%。这些结果数据表明了 NRG-1 联合 CLU 检测能够较好地评价 VD 患者的预后状况。因此临床可通过检测血清 NRG-1 与 CLU 水平以密切监测 VD 患者的预后。

综上所述,VD 患者血清 CLU、NRG-1 水平明显异常,与痴呆程度有关,且与预后关系紧密,二者联合检测对 VD 患者的预后不良具有较高的预测价值,值得临床重视。本研究尚存在以下不足:(1)VD 患者的预后不良的原因及影响因素复杂,本研究选取的研究因素可能存在一定局限性,期待未来进一步纳入更多因素加以研究;(2)本研究样本量不大且属于单中心研究,可能存在选择偏倚,期待未来加大样本量开展多中心研究以进一步验证;(3)VD 患者的发病及预后的机制复杂,本研究仅初步探讨了血清 CLU、NRG-1 水平与 VD 患者认知功能障碍严重程度的关系及对预后的预测价值,其具体作用机制还需基础实验加以研究与分析。

参考文献(References)

- [1] Bir SC, Khan MW, Javalkar V, et al. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105864.
- [2] 张治华,朱浩凯,徐家庭,等.老年人血管性痴呆患病率及危险因素调查[J].浙江临床医学,2022,24(12): 1862-1864.
- [3] 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.
- [4] 陈彦霖,陈诚,李泽平,等.NRG1/ErbB4 信号通路与精神疾病关联的研究进展[J].中国现代医学杂志,2020,30(15): 44-49.
- [5] 中国痴呆与认知障碍指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准 [J]. 中华医学杂志,2018,98(13): 965-970.
- [6] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [8] 赵元萍,丁睿,谢红. 中国版日常生活活动能力量表编制与信效度验证[J]. 实用老年医学,2022,36(12): 1215-1219.
- [9] 高玉宝,吴伟伟,朋源凤,等. 通督调神针刺法联合胞磷胆碱对脑梗死后血管性痴呆患者认知功能、血液流变学和脑血流动力学的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(17): 3347-3350, 3392.
- [10] 刘海燕,赵超蓉. 血管性痴呆的中西医研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(3): 334-338.
- [11] 向岁,王平,石和元. 血管性痴呆的中西医研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(18): 3352-3356.
- [12] 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.
- [13] Rodríguez-Rivera C, Garcia MM, Molina-Álvarez M, et al. Clusterin: Always protecting. Synthesis, function and potential issues [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 40(134): 111174.
- [14] 罗佳文,潘家兴,李建红. CLU 基因多态性与缺血性脑卒中后癫痫风险的关系分析[J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(4): 491-497.
- [15] Kataria H, Alizadeh A, Karimi-Abdolrezaee S. Neuregulin-1/ ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair [J]. Prog Neurobiol, 2019, 47(180): 101643.
- [16] 陈秋莹,张琪,周锦,等. 有氧运动通过增加神经调节蛋白 1 水平对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 临床精神医学杂志,2023,33(6): 435-438.
- [17] 姚丽红,徐婉秋,许晓航,等. 神经调节素 -1 在神经损伤修复中的作用机制及研究现状[J]. 口腔医学,2022,42(6): 567-570.
- [18] 沈俊,李坪,袁迎曦,等. Nrg-1/ErbB 信号通路在脊髓损伤修复中作用的研究进展[J]. 中国临床神经科学,2021,29(6): 690-695.
- [19] Kim YM, Park S, Choi SY, et al. Clusterin Binding Modulates the Aggregation and Neurotoxicity of Amyloid- β (1-42) [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(10): 6228-6244.
- [20] 田和平,钟琦,王耿煊,等. 颅脑损伤后脑脊液中聚集素蛋白与血清 NSE 及神经功能预后的关系研究 [J]. 浙江医学,2023,45(21): 2294-2297, 2302.
- [21] Foster EM, Fernandes M, Dangla-Valls A, et al. Glycosylated clusterin species facilitate A β toxicity in human neurons [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 18639.
- [22] 孟凤珠,张燕丽,姜珊,等. 簇集蛋白、转甲状腺素蛋白在阿尔茨海默病患者中的表达水平及临床意义 [J]. 疑难病杂志,2022,21(1): 31-35.
- [23] 蒋子贺,尹昌浩,朱晓峰. CLU 的基因多态性与非痴呆型血管认知障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志,2021,41(3): 471-476.
- [24] 钟文清,陈晓瑜,刘丹丹. 血管性痴呆患者血清神经调节蛋白 1、神经元正五聚蛋白 2 的表达及临床意义 [J]. 临床神经病学杂志,2023,36(1): 28-33.
- [25] 朱小泉,李小玲,胡才友,等. CLU 基因低频变异与晚发型阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍遗传易感性研究[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(6): 627-630.
- [26] Peterson AR, Garcia TA, Ford BD, et al. Regulation of NRG-1-ErbB4 signaling and neuroprotection by exogenous neuregulin-1 in a mouse model of epilepsy [J]. Neurobiol Dis, 2021, 161: 105545.
- [27] 王东岩,麻聪聪,董旭,等. 针刺调控 NRG-1/ErbB4 对突触可塑性影响的研究进展[J]. 针灸临床杂志,2020,36(3): 85-89.