

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.023

ABCA1 基因多态性与阿尔茨海默病相关神经丝蛋白的关系

刺梅¹, 白雅红^{2△}, 孙继红¹, 刘丹丹¹, 王玉¹, 李琦¹

1. 延安大学咸阳医院检验科, 陕西咸阳 712000; 2. 西安区域医学检验中心, 陕西西安 710116

摘要:目的 探讨三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 基因多态性与阿尔茨海默病相关神经丝蛋白 (AD7c-NTP) 的关系。方法 选择 2019 年 1 月至 2022 年 1 月于延安大学咸阳医院就诊的阿尔茨海默病 (AD) 患者 214 例 (AD 组), 选择同期该院健康体检者 214 例 (对照组), 收集两组一般资料, 比较两组认知功能 [简易精神状态量表 (MMSE) 评分]、血脂、尿 AD7c-NTP 水平, 测定两组 ABCA1 基因多态性。结果 AD 组 MMSE 评分、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平均低于对照组, 尿 AD7c-NTP、总胆固醇 (TC) 水平以及高脂血症患者比例均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组 RR、RK、KK 基因型频率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); AD 组中 RR 基因型患者 MMSE 评分低于 RK+KK 型, 尿 AD7c-NTP 水平高于 RK+KK 型, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 高脂血症史、TC、HDL-C、尿 AD7c-NTP、MMSE 评分、RK+KK 基因型是 AD 的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 AD 的发生与血脂、尿 AD7c-NTP 水平及 ABCA1 基因多态性有关, 同时 ABCA1 基因多态性与患者 AD7c-NTP 水平存在一定关系, 通过检测 ABCA1 基因型及尿 AD7c-NTP 水平可能为 AD 患者个体化治疗提供新的思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 基因多态性; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

中图分类号: R749.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)07-0965-05

Relationship between polymorphisms of ABCA1 gene and Alzheimer-associated neuronal thread protein

LA Mei¹, BAI Yahong^{2△}, SUN Jihong¹, LIU Dandan¹, WANG Yu¹, LI Qi¹

1. Department of Clinical Laboratory, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Xi'an Area Medical Laboratory Center, Xi'an, Shaanxi 710116, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the polymorphisms of adenosinetriphosphate (ATP)-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene and Alzheimer-associated neuronal thread protein. **Methods** A total of 214 patients with Alzheimer's disease (AD) treated in the Xianyang Hospital of Yan'an University from January 2019 to January 2022 (AD group) and contemporaneous 214 healthy persons undergoing physical examination (control group) were enrolled. The general data in both groups were collected. The cognition function [Mini-Mental State Examination (MMSE) score], blood lipid and urinary AD7c-NTP level were compared between the two groups. The polymorphisms of ABCA1 gene in both groups were detected. **Results** The MMSE score and level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the AD group were lower than those in the control group, while the urinary AD7c-NTP, total cholesterol (TC) levels and proportion of the cases with hyperlipidemia history were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The differences in the distribution of RR, RK and KK genotypes between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). In the AD group, the MMSE score in the patients with RR genotype was lower than that in the patients with RK+KK genotype, while the level of urinary AD7c-NTP was higher than that in the patients with RK+KK genotype, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that hyperlipidemia history TC, HDL-C, urinary AD7c-NTP, MMSE score and RK+KK genotype were the influencing factors of AD ($P < 0.05$). **Conclusion** The AD occurrence is related to the blood lipid, urinary AD7c-NTP and polymorphisms of ABCA1 gene. Meanwhile there is certain relationship between the polymorphisms of ABCA1 gene and AD7c-NTP level of the patients. Detecting the genotypes in ABCA1 and urinary AD7c-NTP level may provide new ideas for the individualized treatment of AD patients

Key words: Alzheimer's disease; ATP-binding cassette transporter A1; gene polymorphism; cognitive impairment; Alzheimer-associated neuronal thread protein

阿尔茨海默病(AD)是一种神经变性疾病,临床表现为进行性记忆衰退、语言和认知能力障碍,是老年人群痴呆的主要原因^[1]。随着我国人口老龄化进程的加快,AD 患病人数呈上升趋势,而其尚无法治愈,因此早发现、早诊断,争取更多干预时间延缓 AD 的进展十分关键^[2]。有研究显示,胆固醇代谢紊乱、 β 淀粉状蛋白(A β)沉积均与 AD 的发生及发展密切相关^[3]。三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)是一种膜蛋白,在脑胆固醇代谢过程中起重要作用,并能影响 A β 代谢,从而参与 AD 发展^[4]。ABCA1 基因位于 9 号染色体上,与 AD 致病位点紧密相邻,而 ABCA1 基因多态性和突变型与帕金森病及 AD 等发病均相关^[5]。阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)是一种跨膜磷脂蛋白,大量存在于 AD 患者大脑中的神经元纤维缠结(NFTs),早期诊断 AD 的灵敏度及特异度均在 90% 以上^[6]。基于此,本研究探讨了 ABCA1 基因多态性与 AD7c-NTP 的关系,以期为临床早期诊治 AD 患者提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2022 年 1 月来延安大学咸阳医院就诊的 AD 患者 214 例作为 AD 组。纳入标准:(1)符合 AD^[7] 诊断标准;(2)彼此间无血缘关系;(3)患者依从性好。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤患者;(2)伴心、肾、肝等重大疾病患者;(3)伴有严重脑血管疾病患者;(4)抑郁症、癫痫患者;(5)存在反复脑损伤患者。并选择同期该院健康体检者 214 例作为对照组,均认知功能正常,并排除中枢神经系统疾病、脑血管疾病、先天性痴呆等病例。本研究经医学伦理委员会审核同意,且患者均知情同意参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 ABCA1 基因型检测 (1)模板 DNA 提取:采集受试者空腹肘静脉血 3~5 mL,置于 EDTA 抗凝真空采血器中,采用德国 QIAGEN 公司生产的全血基因组 DNA 提取试剂盒提取人全血基因组 DNA。(2)聚合酶链反应(PCR)扩增:引物设计参考文献[8]。上游引物,5'-GTATTTTGGCAAGGCTACCAGT-TACATTTGACAA-3';下游引物,5'-GATTGGCT-TCAGGATGTCCATGTTGGAA-3'。PCR 反应体系:总体积 20.0 μ L,含有基因组 DNA 2.0 μ L, Taq 酶(5 U/ μ L)0.2 μ L,10 \times PCR buffer 2.0 μ L,dNTP 1.2 μ L,上下游引物(10 μ mmol/L)各 2.0 μ L,MgCl₂ 2.0 μ L,加去离子水至 20.0 μ L。反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性

15 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,55 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s,循环 35 次,72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min。用 2% 琼脂糖凝胶电泳 PCR 产物,并用紫外灯观察结果。(3)限制性酶切及电泳鉴定:限制性酶切体系 20.0 μ L。样本 PCR 扩增产物 10.0 μ L,10 \times NEB buffer(含牛血清清蛋白)2.0 μ L,限制性内切酶 EcoN I 5 U,加去离子水至 20.0 μ L,37 $^{\circ}$ C 水浴箱过夜。用 2% 琼脂糖电泳,紫外灯下观察结果,进行 ABCA1 基因型判读。基因型片段长度:RR 型 177 bp;RK 型 177、107、70 bp;KK 型 107、70 bp。

1.2.2 生化指标检测 受试者入院后取其晨起中段尿 5~10 mL,采用 NRM411-TS 全自动化学发光测定仪检测尿 AD7c-NTP 水平,试剂盒由南京诺尔曼生物技术股份有限公司提供,尿 AD7c-NTP \geq 1.5 ng/mL 为阳性。取清晨空腹静脉血 5 mL,采用罗氏 Cobas501 全自动生化分析仪测定血清中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供。以上检测均严格遵循试剂说明书进行操作。

1.3 观察指标 (1)收集受试者一般资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高脂血症等。(2)认知功能:受试者入院后采用简易精神状态(MMSE)量表^[9]进行评估。MMSE 量表主要包括定向力(10 分)、注意力和计算力(5 分)、记忆力(3 分)、回忆能力(3 分)、语言能力(9 分),总分为 30 分。MMSE 得分 \geq 27 分为正常,21~<27 分为轻度认知功能受损,10~<21 分为中度认知功能受损;<10 分为重度认知功能受损。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析 AD 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、性别、吸烟史患者比例、饮酒史患者比例,以及 TG、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),AD 组 MMSE 评分、HDL-C 水平均低于对照组,尿 AD7c-NTP、TC 水平以及高脂血症患者比例均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验 经 Hardy-Weinberg 平衡验证,两组实际频数与理论频数比较,

差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组样本具有群体代表性。见表 2。

表 1 一般资料在两组间比较[$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

项目	AD组 ($n=214$)	对照组 ($n=214$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	68.59±6.31	67.42±6.56	1.880	0.061
男/女(n/n)	119/95	108/106	1.135	0.287
MMSE 评分(分)	11.65±2.23	29.06±0.82	107.192	<0.001
尿 AD7c-NTP(ng/mL)	1.61±0.42	0.59±0.16	33.199	<0.001
TC(mmol/L)	4.47±0.71	4.13±0.89	4.369	<0.001
TG(mmol/L)	1.34±0.35	1.30±0.26	1.342	0.180
HDL-C(mmol/L)	1.31±0.28	1.44±0.33	4.394	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.43±0.65	2.38±0.59	0.833	0.405
高脂血症史	89(41.59)	57(26.64)	10.645	0.001
吸烟史	55(25.70)	61(28.50)	0.426	0.514
饮酒史	32(14.95)	28(13.08)	0.310	0.576

表 2 Hardy-Weinberg 平衡稳定吻合度检验
[实际频数(理论频数)]

组别	n	RR 型	RK 型	KK 型	χ^2	P
AD 组	214	96(102)	104(92)	14(20)	1.980	0.372
对照组	214	62(66)	113(105)	39(43)	0.610	0.736

2.3 两组 ABCA1 基因型频率和等位基因携带率比较 两组 RR、RK、KK 基因型频率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组等位基因携带率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 不同基因型 AD 患者 MMSE 评分及尿 AD7c-NTP 水平比较 AD 组中 RR 基因型患者 MMSE 评分低于 RK+KK 基因型,尿 AD7c-NTP 水平高于 RK+KK 型,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 Logistic 回归分析 以是否为 AD(非 AD=0, AD=1)作为因变量,将单因素分析中差异有统计学

意义的因素(高脂血症史、RK+KK 基因型、TC、HDL-C、尿 AD7c-NTP、MMSE 评分)作为自变量并赋值,高脂血症史(否=0,是=1),RK+KK 基因型(RR=0,RK+KK=1),TC(< 4.30 mmol/L=0, ≥ 4.30 mmol/L=1)、HDL-C(≥ 1.35 mmol/L=0, < 1.35 mmol/L=1)、尿 AD7c-NTP(< 1.00 ng/mL=0, ≥ 1.00 ng/mL=1)、MMSE 评分(≥ 27 分=0, < 27 分=1),将其纳入 Logistic 回归模型中,回归方程为 $\text{Logit}(P) = 0.927 \times \text{高脂血症史} - 0.754 \times (\text{RK} + \text{KK 基因型}) + 0.816 \times \text{TC} + 0.943 \times \text{HDL-C} + 0.825 \times \text{尿 AD7c-NTP} + 0.791 \times \text{MMSE 评分} + 0.049$ 。结果显示,高脂血症史、TC、HDL-C、尿 AD7c-NTP、MMSE 评分、RK+KK 基因型是 AD 的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 ABCA1 基因型频率和等位基因携带率在两组间比较[$n(\%)$]

因素	AD 组($n=214$)	对照组($n=214$)	χ^2	P
基因型				
RR	96(44.86)	62(28.97)	19.480	<0.001
RK	104(48.60)	113(52.80)		
KK	14(6.54)	39(18.22)		
等位基因				
R	296(69.16)	237(55.37)	0.119	0.731
K	132(30.84)	191(44.63)		

表 4 不同基因型的 MMSE 评分及尿 AD7c-NTP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	基因型	MMSE 评分 (分)	尿 AD7c-NTP (ng/mL)
AD 组	96	RR	10.32±2.17 ^{#*}	1.69±0.34 ^{#*}
	118	RK+KK	12.73±2.89 [*]	1.54±0.12 [*]
对照组	62	RR	29.14±0.73	0.61±0.18
	152	RK+KK	29.03±0.65	0.58±0.17

注:与同组 RK+KK 基因型比较,[#] $P < 0.05$;与对照组同基因型比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 5 Logistic 回归分析

相关因素	β	SE	Wald	OR(95%CI)	P
高脂血症史	0.927	0.216	18.418	2.527(1.655~3.859)	<0.001
RK+KK 基因型	-0.754	0.187	16.258	0.470(0.326~0.679)	<0.001
TC	0.816	0.234	12.160	2.261(1.430~3.577)	0.001
HDL-C	0.943	0.361	6.824	2.568(1.265~5.210)	0.009
尿 AD7c-NTP	0.825	0.194	18.084	2.282(1.560~3.338)	<0.001
MMSE 评分	0.791	0.257	9.473	2.206(1.333~3.650)	0.002

3 讨 论

AD 的核心病理特征为异常堆积的老年斑及

NFTs,患者通常起病隐匿,并逐渐发展为认知功能障碍,给患者及家庭带来沉重经济负担及心理负担^[10]。

有研究表明,65 岁以上人群 AD 患病率为 5%~10%^[11],而治疗通常也只能起到缓解疾病进展的作用,因此早期发现及诊断对 AD 患者来说十分重要。已有研究表明,胆固醇对 AD 的进展起到重要作用,而 A β 沉积是 AD 患者大脑的特征性病理改变之一^[12]。ABCA1 编码基因对胆固醇外流调控起着重要作用,能利用 ATP 转运胆固醇和磷脂给载脂蛋白 E (ApoE)及载脂蛋白 A1(ApoA-1),形成高密度脂蛋白(HDL),而其在 AD 中的研究较少^[13]。AD7c-NTP 是一种跨膜磷蛋白,相对分子质量为 41×10^3 ,在神经元中表达,与神经炎症和细胞凋亡密切相关^[14]。有研究表明,在 AD 患者的脑组织、脑脊液及尿液中 AD7c-NTP 表达水平均升高,提示其可能涉及 AD 病理机制^[15]。因而本研究分析了 ABCA1 基因多态性与 AD 患者 AD7c-NTP 的关系。

ABCA1 基因多态性可改变 ABCA1 蛋白活性,并由此引起 HDL-C 水平变化^[16]。R129K 是 ABCA1 常见的变异位点,为 7 号外显子第 1 051 位核苷酸 G 突变为 A,使编码蛋白第 219 位精氨酸(R)变成赖氨酸(K)^[17]。本研究发现,AD 的发生与血脂水平有关,且患者认知功能多受到影响,与前人研究^[18]具有一致性。同时,两组 RR、RK、KK 基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而等位基因携带率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组中 RK 基因型频率最高,其次为 RR,AD 组中 R 等位基因携带率为 69.16%,K 等位基因携带率为 30.84%,与前人研究^[19]具有一致性。同时本研究多因素 Logistic 回归发现,RK+KK 基因型是 AD 的保护因素,可能是:(1)K 等位基因携带可产生有益的临床血脂谱;(2)ABCA1 基因位于 9q31.1,与 AD 致病位点毗邻,因而对 AD 发病可能有保护作用^[20]。

AD7c-NTP 属于神经丝蛋白家族,在疾病早期阶段,脑脊液中 AD7c-NTP 水平与痴呆严重程度呈显著相关性,而尿液检测与脑脊液具有相同的结果^[21]。本研究中 AD 组尿 AD7c-NTP 水平高于对照组,说明 AD 的发生与尿 AD7c-NTP 水平有关。同时,多因素 Logistic 回归发现,尿 AD7c-NTP 是 AD 的独立危险因素,分析其中原因主要是由于:(1)AD7c-NTP 过度表达与磷酸化 tau 蛋白异常堆积密切相关,后者会引起细胞骨架损伤,引起神经炎性增生及脑细胞死亡;(2)AD7c-NTP 与胰岛素受体共存,胰岛素信号通路损伤会导致 AD7c-NTP 水平升高^[22]。同时,AD 组中 RR 基因型患者 MMSE 评分低于 RK+KK 基因型,尿 AD7c-NTP 水平高于 RK+KK 型,提示 ABCA1 基因多态性与尿 AD7c-NTP 水平有关。已有研究证明,ABCA1 蛋白与 ApoE 存在交互作用,而 ApoE 基

因会影响磷酸化 tau 蛋白生成,对尿 AD7c-NTP 水平造成一定影响,因而 ABCA1 蛋白可能通过 ApoE 影响 AD7c-NTP;另一方面,ABCA1 诱导剂(NLAIs)会对胰岛素信号转导产生一定影响,故 RR 基因型患者表现出更高的尿 AD7c-NTP 水平及更为严重的认知功能障碍^[23-24]。

综上所述,本研究发现,AD 的发生与 ABCA1 基因多态性及尿 AD7c-NTP 水平均有关,且 ABCA1 基因多态性对尿 AD7c-NTP 水平变化也存在一定影响,通过检测 ABCA1 基因型及尿 AD7c-NTP 水平可能为 AD 患者个体化治疗提供新的思路。当然本研究还存在一定不足,样本纳入较少,同时,对 ABCA1 基因多态性与 AD7c-NTP 的分子生物学机制的研究还不够深入。后期将扩大样本量,深入进行研究。

参考文献

- [1] VILLAIN N, DUBOIS B. Alzheimer's disease including focal presentations[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(2): 213-226.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] 刘军,曹志毓.应明确 β 淀粉样蛋白在脑淀粉样血管病与阿尔茨海默病发病机制中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(43): 3385-3387.
- [4] LEWANDOWSKI C T, LAHAM M S, THATCHER G R J. Remembering your A, B, C's: Alzheimer's disease and ABCA1[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(3): 995-1018.
- [5] 刘辰庚,支杨,赵越,等.外泌体 ABCA1 蛋白在阿尔茨海默病诊断中的价值[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(28): 6-9.
- [6] JIN H, WANG R. Alzheimer-associated neuronal thread protein: research course and prospects for the future[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 80(3): 963-971.
- [7] MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1984, 34(7): 939-944.
- [8] CLEE S M, ZWINDERMAN A H, ENGERT J C, et al. Common genetic variation in abca1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2001, 103(9): 1198-1205.
- [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.
- [10] SERRANO-POZO A, GROWDON J H. Is Alzheimer's disease risk modifiable[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67

- (3):795-819.
- [11] ATRI A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2):263-293.
- [12] 刘心朗, 贾建新. β 淀粉样蛋白在阿尔茨海默病中的作用机制研究进展[J]. *解剖学杂志*, 2020, 43(1):60-63.
- [13] MARCHI C, ADORNI M P, CAFFARRA P, et al. ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux capacity of cerebrospinal fluid is impaired in Alzheimer's disease[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(8):1449-1456.
- [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] 严峰, 李伟, 王涛, 等. 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白早期诊断阿尔茨海默病的应用价值[J]. *世界临床药物*, 2017, 38(3):169-173.
- [16] SARLAK Z, MOAZZAMI M, ATTARZADEH HOSSEINI M, et al. The effects of aerobic training before and after the induction of Alzheimer's disease on ABCA1 and APOE mRNA expression and the level of soluble A β 1-42 in the hippocampus of male Wistar rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(4):399-406.
- [17] LIU C G, MENG S, LI Y, et al. MicroRNA-135a in ABCA1-labeled exosome is a serum biomarker candidate for Alzheimer's disease[J]. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(1):19-28.
- [18] 马瑞敏, 李国歌, 丁耀威, 等. 阿尔茨海默病患者血脂水平与性别和年龄及载脂蛋白 E 基因多态性的相关研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(3):280-286.
- [19] 张宇亮, 李仁杰, 董成林, 等. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 7 在阿尔茨海默病患者血清中表达及其与疾病预后的关系[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(1):34-37.
- [20] LIU X, DUCASA G M, MALLELA S K, et al. Sterol-O-acyltransferase-1 has a role in kidney disease associated with diabetes and Alport syndrome[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5):1275-1285.
- [21] 金贺, 王蓉. 阿尔茨海默病相关神经丝蛋白 (AD7c-NTP) 的研究现状概述[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(3):411-414.
- [22] 陈静华, 廖雄, 杨晨辉, 等. 尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白 AD7c-NTP 在阿尔茨海默病早期诊断中的应用价值[J]. *中国老年学*, 2016, 36(19):4783-4784.
- [23] 谢新欣. 载脂蛋白 E 基因多态性与阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(5):336-341.
- [24] BEN A M, LEWANDOWSKI C T, RATIA K M, et al. Discovery of nonlipogenic ABCA1 inducing compounds with potential in Alzheimer's disease and type 2 diabetes[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(1):143-154.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-08)

(上接第 963 页)

- [2] 李鸣. 剑突下入路胸腔镜切除术在前纵隔肿瘤治疗中的临床效果[J]. *辽宁医学杂志*, 2022, 36(2):4-6.
- [3] 李绍鹏, 麻成方, 李志华, 等. 胸腔镜剑突下入路对纵隔肿瘤术后感染和疼痛应激相关指标的影响[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2020, 12(1):45-48.
- [4] 王峰, 王伟, 杜瑞, 等. 盆底腹膜关闭在低位直肠癌腹腔镜腹会阴联合切除术中的应用价值[J]. *中华普通外科杂志*, 2021, 36(5):360-364.
- [5] 龚晓红, 李松伟, 李桓, 等. 系统性红斑狼疮肺间质病变 TGF- β 1 基因单核苷酸多态性与肺 HRCT 表现相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(6):1231-1235.
- [6] 许彬东, 陈豪, 黄国忠, 等. 剑突下入路单孔胸腔镜在前纵隔肿瘤手术中的应用[J]. *山东省医学科学院学报*, 2022, 43(1):24-28.
- [7] 杨佳, 刘舒媛, 王莹莹, 等. 云南省汉族人群 TNF- α 基因多态性与非小细胞肺癌发生、发展的相关性[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(7):616-628.
- [8] 汤钊猷. *现代肿瘤学*[M]. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2011:245.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5):314-320.
- [10] VILLANI F, DELL'OCA I, DE MARIA P, et al. Lung function and serum concentration of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and fibronectin in patients treated with ABVD chemotherapy followed by radiotherapy for mediastinal Hodgkin's disease[J]. *Anticancer Res*, 1999, 19(5C):4475-4479.
- [11] 范韶玮, 黎涛, 夏玉军. 电视胸腔镜下纵隔肿瘤切除术中膈神经保护的效果及对手术指标术后恢复的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(6):1027-1031.
- [12] 王端端, 胡睿, 孔维生, 等. 体外循环下巨大纵隔血管外皮瘤切除的诊疗分析[J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(12):1099-1101.
- [13] 孙庆江, 潘春峰, 朱婉宇. 纵隔肿瘤合并上腔静脉综合征致气管插管失败一例[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(12):1330-1331.
- [14] 王路, 汤磊, 刘丹, 等. 单孔胸腔镜联合颈部切口纵隔肿瘤切除术[J]. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(11):1031-1034.
- [15] 苏秀珠, 张燕, 王丽萍. 贫血患者腹腔镜手术中脑氧饱和度与神经损伤标志物的变化[J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(1):26-29.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-12-10)