

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.038

阿尔茨海默病患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与病情程度及认知功能损害的关系研究 *

赵超芬¹ 申旭霞^{1Δ} 梅 凯² 袁 丽¹ 张光杰¹

(1 成都市第五人民医院(成都中医药大学附属第五人民医院)医学检验科 四川 成都 611130;

2 成都市第五人民医院(成都中医药大学附属第五人民医院)老年医学科 四川 成都 611130)

摘要 目的:研究阿尔茨海默病(AD)患者血清硫氧还蛋白(Trx)、NOD 样受体家族蛋白 3(NLRP3)、纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 5(FNDC5)水平与病情程度及认知功能损害的关系。**方法:**选取我院 2015 年 5 月~2020 年 10 月收治的 148 例 AD 患者作为研究对象,记作研究组,另取同期在我院进行健康体检的 140 例志愿者作为对照组,检测并比较两组血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平。采用临床痴呆量表(CDR)评估 AD 患者病情程度,简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 AD 患者的认知功能损害情况,比较不同病情程度 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平及 MoCA、MMSE 评分。采用 Pearson 相关系数分析 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分的相关性。**结果:**研究组血清 Trx、FNDC5 水平低于对照组, NLRP3 水平高于对照组($P<0.05$)。AD 患者的血清 Trx、FNDC5 水平以及 MoCA、MMSE 评分随着病情程度的加深而降低, NLRP3 水平则随着病情程度的加深而升高 ($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,AD 患者的血清 Trx、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分均呈正相关,而 NLRP3 水平与 MoCA、MMSE 评分均呈负相关($P<0.05$)。**结论:**AD 患者的血清 Trx、FNDC5 水平呈低表达,而 NLRP3 水平呈高表达,三者均与 AD 患者认知功能损害有关,并且随着水平变化幅度的增加,AD 患者的病情越严重,可能具有辅助评估 AD 患者认知功能损害程度的潜在价值。

关键词:阿尔茨海默病;Trx;NLRP3;FNDC5;病情程度;认知功能损害

中图分类号:R749.16 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)07-1397-04

Serum Levels of Trx, NLRP3 and FNDC5 Correlate with Disease Severity and Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease*

ZHAO Chao-fen¹, SHEN Xu-xia^{1Δ}, MEI Kai², YUAN Li¹, ZHANG Guang-jie¹

(1 Department of Medical Laboratory, Chengdu Fifth People's Hospital(The Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine), Chengdu, Sichuan, 611130, China; 2 Department of Geriatrics, Chengdu Fifth People's Hospital(The Fifth People's Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine), Chengdu, Sichuan, 611130, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the level of serum thioredoxin (Trx), NOD-like receptor family protein 3 (NLRP3), fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5) and disease severity and cognitive impairment in Alzheimer's disease (AD) patients. **Methods:** A total of 148 patients with AD who were admitted to our hospital as the research subjects from May 2015 to October 2020 were selected, and recorded as the study group. Another 140 volunteers who underwent physical examination in our hospital in the same period were taken as the control group, the serum Trx, NLRP3 and FNDC5 levels were detected and compared between the two groups. The severity of patients with AD was assessed by clinical dementia scale (CDR), Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) were used to evaluate the cognitive impairment of patients with AD, The serum Trx, NLRP3 and FNDC5 levels and the scores of MOCA and MMSE in patients with AD with different degrees of disease were compared, and the correlation between serum Trx, NLRP3, FNDC5 levels and MOCA and MMSE scores in patients with AD was used to analyze by pearson correlation coefficient. **Results:** The serum Trx and FNDC5 levels in the study group were lower than those in the control group, and the NLRP3 level were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum Trx, FNDC5 levels, MOCA and MMSE scores in patients with AD decreased with the deepening of the degree of disease, while the NLRP3 level increased with the deepening of the degree of disease ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum Trx and FNDC5 levels were positively correlated with MOCA and MMSE scores, while the NLRP3 levels were negatively correlated with MOCA and MMSE scores ($P<0.05$). **Conclusions:** Serum Trx and FNDC5 levels are low in patients with AD, while NLRP3 levels are high, which are all related to cognitive impairment in patients with AD, and the greater the magnitude of change in levels, the more severe degrees of disease in pa

* 基金项目:四川省卫计委科研基金项目(17JP1157)

作者简介:赵超芬(1982-),女,本科,主管检验师,研究方向:临床医学检验与诊断,E-mail: zhcf1218@163.com

Δ 通讯作者:申旭霞(1975-),女,本科,副主任技师,研究方向:临床医学检验与诊断,E-mail: sxx505579138@163.com

(收稿日期:2022-05-28 接受日期:2022-06-24)

tients with AD, and it may have potential value to assist in assessing the degree of cognitive impairment in patients with AD.

Key words: Alzheimer's disease; Trx; NLRP3; FNDC5; Disease severity; Cognitive impairment

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

Article ID: 1673-6273(2023)07-1397-04

前言

阿尔茨海默病(AD)是一种多发于老年人群的慢性中枢神经系统病变,其主要病理改变为脑内 β -样淀粉蛋白沉积、神经纤维缠绕等,并表现为认知障碍和渐进性记忆力衰退,严重影响患者生活质量^[1,2]。如何在早期有效识别认知功能障碍显得尤为重要,可为干预措施的制定和实施提供指导作用,继而降低AD发病率,延缓患者病程进展,亦是改善患者生活质量、减轻患者家庭以及社会经济负担的关键^[3]。硫氧还蛋白(Trx)属于细胞氧化/还原状态重要调控分子,介导机体的多种生物学活性,可能在AD的发生、发展过程中发挥着至关重要的作用^[4,5]。AD的发病过程还与神经免疫炎症息息相关,而NOD样受体家族蛋白3(NLRP3)炎症小体信号通路可能介导了AD的炎症过程,由此推测,NLRP3可能参与了AD的发生、发展过程^[6]。纤维连接蛋白III型域包含蛋白5(FNDC5)可水解生成鸢尾素,继而诱导白色脂肪棕色化,可能与认知功能的改善有关,但其具体作用机制尚未彻底阐明^[7]。目前关于血清Trx、NLRP3、FNDC5与AD患者认知功能的关系尚未完全明确,鉴于此,本文通过分析上述三项血清学指标在AD患者中的表达及其与病情程度及认知功能损害的关系,旨在为临床诊疗提供参考,研究如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选取2015年5月~2020年10月我院收治的AD患者148例为研究对象,记作研究组。纳入标准:(1)符合《精神障碍诊断和统计手册(DSM-5TM第5版)》^[8]中所制定的AD的诊断标准;(2)经计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MIR)检查显示脑改变或脑萎缩;(3)患者(或其监护人)知晓研究内容并签署同意书;(4)可理解问卷内容并配合完成量表评估。排除标准:(1)合并其它精神疾病或意识障碍者;(2)心、肝、肺等脏器功能严重障碍者;(3)合并自身免疫性疾病、严重感染性疾病或恶性肿瘤者;(4)入组前一个月内服用过可能影响研究结果药物者;(5)因故无法完成本研究相关调查/研究者。研究组中男性80例,女性68例;年龄45~88岁,平均(72.35 $\pm$ 6.82)岁。另取同期在我院进行健康体检的志愿者140例为对照组,其中女

性64例,男性76例;年龄44~87岁,平均(72.41 $\pm$ 6.75)岁。两组性别、年龄比较无差异($P>0.05$),基线资料具有可比性。我院医学伦理委员会已批准本研究。

1.2 研究方法

(1)血清Trx、NLRP3、FNDC5检测:采集所有受试者晨起空腹静脉血5 mL,于常温状态下,以10 cm为离心半径,以3500 r/min为离心速率,进行时长为10 min的离心处理,获取血清待检。血清Trx、FNDC5、NLRP3水平的检测均通过酶联免疫吸附法完成,操作遵循试剂盒(上海酶研生物科技有限公司)说明书完成。(2)病情程度评估及分组:采用临床痴呆量表(CDR)^[9]评估所有AD患者的病情程度,该量表评分项包括判断和解决问题能力、记忆力、社会事务、家庭生活、业余爱好以及个人照料6个方面,每个方面根据症状程度从健康、可疑AD、轻度AD、中度AD、重度AD依次评0分、0.5分、1分、2分、3分,CDR最终评分以这6个方面得分的平均分为准, ≤ 1 分为病情程度为轻度,2分为中度,3分为重度。根据最终评估结果将此次入组的148例AD患者分为轻度组、中度组和重度组。(3)认知功能损害评估:借助蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[9]以及简易精神状态量表(MMSE)^[10]评估所有AD患者的认知功能损害情况,均选择患者精神状态较好时进行评估。MoCA包括执行功能、语言、记忆等11个条目,总分0~30分,得分越高则认知功能越佳。MMSE包括语言理解、即刻记忆以及延迟记忆等6个维度,共30个条目,总分30分,得分越高认知功能越佳。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件分析数据。以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,两组间比较采用t检验,多组间对比采用单因素方差分析。以(%)表示计数资料,实施 χ^2 检验。AD患者血清Trx、NLRP3、FNDC5水平与MoCA、MMSE评分的相关性采用Pearson相关系数分析进行。检验水准 $\alpha=0.01$ 。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清Trx、NLRP3、FNDC5水平对比

研究组血清Trx、FNDC5水平低于对照组,NLRP3水平高于对照组($P<0.05$),提示AD患者上述三项血清学指标存在异常表达,可能在AD的发生、发展过程中发挥作用。见表1。

表1 研究组与对照组血清Trx、NLRP3、FNDC5水平对比($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Trx, NLRP3 and FNDC5 levels between the study group and the control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Trx (ng/mL)	NLRP3 (pg/mL)	FNDC5 (μ g/L)
Study group	148	213.87 $\pm$ 20.95	104.53 $\pm$ 12.60	205.66 $\pm$ 21.43
Control group	140	250.36 $\pm$ 27.64	80.45 $\pm$ 10.25	248.72 $\pm$ 26.95
t	-	-12.669	17.733	-15.049
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平对比

根据 CDR 评估结果,148 例 AD 患者分为轻度组 66 例、中度组 52 例和重度组 30 例。AD 患者血清 Trx、FNDC5 水平随着病情程度的加深而降低,NLRP3 水平随着病情程度的加

深而升高($P<0.05$),反映了血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与 AD 患者的病情严重程度有关,即随着上述指标异常表达幅度的增加,AD 患者病情越严重。见表 2。

表 2 不同病情程度 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum Trx, NLRP3 and FNDC5 levels in AD patients with different disease severity ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Trx (ng/mL)	NLRP3 (pg/mL)	FNDC5 (μ g/L)
Mild group	66	234.59 $\pm$ 22.54	91.77 $\pm$ 11.43	228.53 $\pm$ 23.56
Moderate group	52	210.64 $\pm$ 20.12 [#]	106.23 $\pm$ 12.51 [#]	199.20 $\pm$ 20.47 [#]
Severe group	30	173.88 $\pm$ 16.20 ^{**}	129.66 $\pm$ 15.56 ^{**}	166.54 $\pm$ 17.23 ^{**}
F	-	90.925	92.086	90.655
P	-	<0.001	<0.001	<0.001

Note: Compared with mild group, [#] $P<0.05$. Compared with moderate group, ^{*} $P<0.05$.

2.3 不同病情程度 AD 患者 MoCA、MMSE 评分对比

AD 患者的 MoCA、MMSE 评分均随着病情程度的加深而

降低($P<0.05$),说明随着 AD 患者病情的加重,其认知功能受损越严重。见表 3。

表 3 不同病情程度 AD 患者 MoCA、MMSE 评分对比(分, $\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of MOCA and MMSE scores of AD patients with different severity (Score, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MoCA	MMSE
Mild group	66	26.01 $\pm$ 2.93	22.46 $\pm$ 2.84
Moderate group	52	23.19 $\pm$ 2.15 [#]	20.03 $\pm$ 2.11 [#]
Severe group	30	20.05 $\pm$ 1.97 ^{**}	17.34 $\pm$ 1.87 ^{**}
F	-	61.080	47.944
P	-	<0.001	<0.001

Note: Compared with mild group, [#] $P<0.05$. Compared with moderate group, ^{*} $P<0.05$.

2.4 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示,AD 患者的血清 Trx、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分均呈正相关关系,而 NLRP3

水平与 MoCA、MMSE 评分均呈负相关关系($P<0.05$),提示 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与其认知功能有关,有望成为评估 AD 患者认知功能受损程度的生物学标志物。见表 4。

表 4 AD 患者血清 Trx、NLRP3、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of serum Trx, NLRP3 and FNDC5 levels with MOCA and MMSE scores in AD patients

Index	MoCA Score		MMSE Score	
	r	P	r	P
Trx	0.514	0.007	0.524	0.004
NLRP3	-0.535	0.001	-0.562	<0.001
FNDC5	0.577	<0.001	0.601	<0.001

3 讨论

AD 的发病机制相对复杂,迄今为止尚未彻底阐明,临床上存在多种学说,如炎症学说、基因突变学说、胆碱能学说、氧化应激学说等^[11-13]。在发病初期 AD 患者症状不典型,且病程进展缓慢,呈渐进性恶化,并以认知功能障碍为主要临床表现^[14,15]。

有研究认为,认知功能障碍早期阶段属于治疗关键窗口期,但因患者临床症状不明显,从而增加了临床早期诊断的难度,极易被临床所忽视^[16-18]。因此,如何有效早期评估 AD 患者认知功能障碍具有重要意义,是目前广大医务工作者共同关注的热点。其中实验室指标的变化优先于临床症状的出现,从而有利于反映机体病变情况,故寻找特异性生物学标记物已成为临床

研究的重点。随着近年来研究的深入,已有研究学者发现^[19-21], Trx、NLRP3、FNDC5 均可能在 AD 的发生、发展过程中扮演着至关重要的角色,具有较高的临床研究价值。

本文结果发现,研究组血清 Trx、FNDC5 水平低于对照组, NLRP3 水平则高于对照组。这表明了 AD 患者血清 Trx、FNDC5 水平呈低表达,而 NLRP3 水平呈高表达。分析原因, Trx 系统属于机体内的关键抗氧化系统之一^[22],其广泛分布在不同组织中,神经系统内有高水平的 Trx 分布,参与了氧自由基清除以及氧化还原平衡调控等方面,同时介导了细胞生长、增殖以及分化等过程,其中 AD 所引起的病理改变消耗了机体 Trx,从而导致其血清含量降低。这在张雨桐等人^[23]的研究报道中得以佐证。FNDC5 主要是由肌肉收缩反应所分泌,广泛表达于海马以及小脑等区域,可裂解成鸢尾素,继而海马神经生成具有一定的调控作用,鸢尾素水平的下降可能引起脑源性神经营养因子表达的减少,从而减少神经细胞生成,损害个体认知功能。唐恬等人^[24]的相关研究报道亦得出类似结果。NLRP3 属于 NLRs 家族重要成员,其可能通过调控神经元变性相关神经毒素的合成及分泌等途径参与 AD 的发生、发展过程;时建铨等人^[25]的一项研究亦有相似结论。此外,随着病情程度的加深,AD 患者血清 Trx、FNDC5 水平下降,而 NLRP3 水平升高。究其原因,可能是 AD 的病理改变会消耗 Trx,而随着病情程度的增加,其消耗的 Trx 含量增多,继而导致外周血 Trx 含量减少。FNDC5 可通过促进鸢尾素的表达,继而发挥诱导白色脂肪棕色化以及提高认知功能的作用,而 AD 患者病情的加剧往往对其认知功能损害程度增加,继而促使患者血清 FNDC5 表达下降^[26-27]。NLRP3 可通过减少 β -淀粉样蛋白之间间隙而影响正反馈循环,导致认知功能障碍进展至 AD。此外,AD 患者的 MoCA、MMSE 评分均随着病情程度的加深而降低。分析原因,随着疾病严重程度的增加,疾病对患者脑组织造成的损害明显增加,继而导致患者认知功能受损程度越明显。本文结果还显示 AD 患者血清 Trx、FNDC5 水平与 MoCA、MMSE 评分均呈正相关,而 NLRP3 水平与 MoCA、MMSE 评分均呈负相关。其中主要原因可能在于:Trx 可通过抗氧化作用,参与 AD 的发生、发展过程,随着其表达水平降低,抗氧化能力下降,患者病情发展较快,认知功能损害程度增加。FNDC5 则可通过调节鸢尾素的表达,进一步调控脑源性神经营养因子参与改善认知功能^[7]。NLRP3 可通过调控炎症细胞的表达而导致 AD 患者认知功能障碍加重^[28-30]。

综上所述,AD 患者血清 Trx、FNDC5 表达降低,而 NLRP3 表达升高,三者均与认知功能损害密切相关,随着血清 Trx、FNDC5 表达的下降以及 NLRP3 表达的升高,AD 患者认知功能受损程度增加,病情越严重。

参考文献(References)

- [1] Liu S, Gao J, Zhu M, et al. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(12): 5026-5043
- [2] 刘桂花, 李容英, 任梦洋, 等. 阿尔茨海默病认知障碍和全基因组甲基化的关系[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(3): 4
- [3] 段玉梅. 阿尔茨海默病危险因素及预防策略的研究进展[J]. 海南医学, 2020, 31(2): 224-227
- [4] 潘琼, 郭科. TXNIP 介导的氧化应激在雌激素延缓阿尔兹海默病中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(12): 1360-1366
- [5] 王旭, 吴艳丽, 张洪欣. 血清硫氧还蛋白、褪黑激素水平与阿尔茨海默病患者病情严重程度的关系 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(2): 180-183
- [6] Van Zeller M, Dias D, Sebastião AM, et al. NLRP3 Inflammasome: A Starring Role in Amyloid- β - and Tau-Driven Pathological Events in Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 83(3): 939-961
- [7] de Freitas GB, Lourenco MV, De Felice FG. Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 2020, 155(6): 602-611
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.) [J]. Co- das, 2013, 25 (2): 275-277
- [9] 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
- [10] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 198
- [11] Guo T, Zhang D, Zeng Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 40-41
- [12] 郭爽, 陈凤燕, 尹香, 等. 铁离子失衡在阿尔茨海默病发病机制中的作用研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(3): 373-379
- [13] 姬令山, 秦合伟, 王改凤, 等. 地黄饮子通过调控 miR-34a-5p 影响细胞凋亡及炎症反应治疗阿尔茨海默病的机制[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 53-61
- [14] 杨挺, 吴劲松, 韩梦宇, 等. 阿尔茨海默病临床前期不同认知领域的变化特征研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 6
- [15] 赵华, 钟丽珍, 张微, 等. 丁苯酞联合美金刚对阿尔茨海默病患者氧化应激、内皮功能及认知功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(20): 3904-3907+3898
- [16] 吴金隆, 林张良, 杨堃, 等. 阿尔茨海默病患者血清 8-OHdG、MnSOD 水平与认知功能的相关性分析 [J]. 重庆医学, 2020, 49 (10): 1639-1642
- [17] 林哲, 宋晓鼎, 曾永婷. 血清缓激肽与同型半胱氨酸用于预测老年轻度认知功能障碍患者进展为阿尔茨海默病的临床价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(17): 4278-4280
- [18] Cui MY, Lin Y, Sheng JY, et al. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease[J]. Neural Plast, 2018, 11(3): 9234105
- [19] Zhang M, Hu G, Shao N, et al. Thioredoxin-interacting protein (TXNIP) as a target for Alzheimer's disease: flavonoids and phenols [J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(5): 1317-1329
- [20] Milner MT, Maddugoda M, Gtz J, et al. The NLRP3 inflammasome triggers sterile neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. Current Opinion in Immunology, 2021, 68: 116-124
- [21] Noda Y, Kuzuya A, Tanigawa K, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease [J]. Molecular brain, 2018, 11(1): 61

- 结节状小肝癌的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(9): 698-701
- [16] Kamachi N, Nakano M, Okamura S, et al. Evaluating the therapeutic effect of lenvatinib against advanced hepatocellular carcinoma by measuring blood flow changes using contrast-enhanced ultrasound[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2022, 5(2): e1471
- [17] Cannella R, Ronot M, Sartoris R, et al. Enhancing capsule in hepatocellular carcinoma: intra-individual comparison between CT and MRI with extracellular contrast agent [J]. Diagn Interv Imaging, 2021, 102(12): 735-742
- [18] 张鹭, 江建宁. 原发性肝癌发病机制和治疗的最新进展 [J]. 肝脏, 2020, 25(5): 455-458
- [19] Shin SK, Choi DJ, Kim JH, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(41): e12781
- [20] Deng S, Jiang Q, Wang Y, et al. Relationship between quantitative contrast-enhanced ultrasonography parameters and angiogenesis in primary small hepatocellular carcinoma: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(27): e26489
- [21] 马小琳, 谭翔文, 蔡浦玉, 等. 原发性肝癌超声造影表现及其分化程度的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 169-171
- [22] 何焱, 杨龙, 袁建军, 等. 原发性肝癌超声造影血流灌注参数与肿瘤分化程度及微血管生成的关系[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(8): 1177-1181
- [23] 郭致平, 殷芳. 甲胎蛋白、亮氨酸氨基肽酶及 α -L-岩藻糖苷酶表达水平单独和联合检测诊断原发性肝癌的应用价值[J]. 中国综合临床, 2020, 36(2): 109-113
- [24] Zhou JM, Wang T, Zhang KH. AFP-L3 for the diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(43): e27673
- [25] Force M, Park G, Chalikhonda D, et al. Alpha-Fetoprotein (AFP) and AFP-L3 Is Most Useful in Detection of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients after Tumor Ablation and with Low AFP Level [J]. Viruses, 2022, 14(4): 775
- [26] Zhou F, Shang W, Yu X, et al. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment [J]. Med Res Rev, 2018, 38(2): 741-767
- [27] 桑伟, 楚慧, 古丽那尔·阿布拉江, 等. GPC-3、HIF-1 α 和 β -catenin 在人肝细胞癌组织中的表达及临床意义 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(7): 885-889
- [28] 王霞, 郭莹, 曾献东. TSGF、CEA、AFP、GGT 和 AFU 联合检测对肝癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(8): 1294-1296
- [29] Yanming L, Yue C, Wenan C, et al. Combined detection of AFP-L3, GP73 and TIP30 enhances diagnostic accuracy for HBV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(9): 1279-1286
- [30] Liu L, Huang Y, Fu Y, et al. Hepatitis B virus promotes hepatocellular carcinoma development by activating GP73 to repress the innate immune response[J]. Infect Agent Cancer, 2022, 17(1): 52

(上接第 1400 页)

- [22] Nasoohi S, Parveen K, Ishrat T. Metabolic Syndrome, Brain Insulin Resistance, and Alzheimer's Disease: Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) and Inflammasome as Core Amplifiers[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 66(3): 857-885
- [23] 张雨桐, 王晟东. 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
- [24] 唐恬, 赵宇. 阿尔茨海默病患者血清 Irisin、FND5、BDNF 水平与认知功能的相关性分析[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(6): 825-828
- [25] 时建铨, 徐俊. NLRP3 炎症小体: 阿尔茨海默病炎症反应核心机制及潜在靶点[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20(1): 29-33
- [26] Hegazy MA, Abdelmonsif DA, Zeitoun TM, et al. Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FND5/irisin[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 109-124
- [27] Lourenco MV, Frozza RL, Freitas GD, et al. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models[J]. Nature Medicine, 2019, 25(1): 165-175
- [28] Zhang Y, Zhao Y, Zhang J, et al. Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Activation: Its Role in the Treatment of Alzheimer's Disease[J]. Neurochem Res, 2020, 45(11): 2560-2572
- [29] de Brito Toscano EC, Rocha NP, Lopes BNA, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Focus on NLRP1 and NLRP3 Inflammasomes [J]. Curr Protein Pept Sci, 2021, 22(8): 584-598
- [30] Merighi S, Nigro M, Travagli A, et al. A2A Adenosine Receptor: A Possible Therapeutic Target for Alzheimer's Disease by Regulating NLRP3 Inflammasome Activity?[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5056