

· 论著 ·

miR-26b、miR-30e 在老年性痴呆症患者血清中的表达及临床意义

梁昌权 凌依喜 林小珍 谢建春 唐京雄 吴锦华

529100 广东省江门市新会区第三人民医院精神科

通信作者: 梁昌权, Email: 1581843867@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.001

【摘要】 **目的** 研究 miR-26b、miR-30e 在老年性痴呆症患者血清中的表达特点和临床意义。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 9 月江门市新会区第三人民医院收治的 200 例老年痴呆症患者进行研究, 其中阿尔茨海默病患者 100 例为 AD 组, 轻度认知功能障碍(MCI)患者 100 例为 MCI 组, 另选取 100 例同期在本院的健康体检者为 NC 组, 通过实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 检测各组血清中 miR-26b、miR-30e 的表达水平, 比较三组之间一般临床资料以及甘油三酯(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)、同型半胱氨酸(Hcy)、脂联素(ANP) 含量; Pearson 相关分析 AD 患者血清 miR-26b、miR-30e 与各生化指标的相关性; 二分类 Logistic 回归分析影响 AD 发生的危险因素。**结果** 相对于 NC 组, AD 组、MCI 组血清中 Hcy、LDL-C 含量显著升高, ANP 含量显著降低($P < 0.05$); AD 组、MCI 组血清中 miR-26b 表达水平分别为 0.51(0.15, 0.86)、0.79(0.21, 1.14) 显著低于 NC 组 [1.06(0.42, 1.32)] ($P < 0.05$), AD 组血清中 miR-26b 表达水平明显低于 MCI 组 ($P < 0.05$); AD 组、MCI 组血清中 miR-30e 表达水平分别为 1.27(0.53, 1.72)、1.02(0.35, 1.65), 明显高于 NC 组 [0.86(0.43, 1.32)] ($P < 0.05$), AD 组血清中 miR-30e 表达水平明显高于 MCI 组 ($P < 0.05$)。miR-26b 相对表达水平与 ANP 值呈正相关 ($r=0.626, P < 0.05$), 与 LDL-C、Hcy 值呈负相关 ($r=-0.517, -0.523, P < 0.05$); miR-30e 表达水平与 LDL-C、Hcy 值呈正相关 ($r=0.536, 0.644, P < 0.05$), 与 ANP 值、miR-26b 表达水平呈负相关 ($r=-0.732, -0.563, P < 0.05$)。Logistic 回归分析发现, Hcy、LDL-C、miR-26b、miR-30e 是 AD 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), ANP 是 AD 的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** AD 患者血清中 miR-26b 表达显著下调, miR-30e 表达水平显著上调, miR-26b、miR-30e 二者均与 AD 的发生发展有关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 轻度认知功能障碍; miRNA-26b; miRNA-30e; 血清

Expressions and clinical significance of miR-26b and miR-30e in serum of patients with Alzheimer disease

Liang Changquan, Ling Nongxi, Lin Xiaozhen, Xie Jianchun, Tang Jingxiong, Wu Jinhua

Department of Psychiatry, the Third People's Hospital of Xinhui District, Jiangmen 529100, China

Corresponding author: Liang Changquan, Email: 1581843867@qq.com

【Abstract】 **Objective** To study the expression characteristics and clinical significance of miR-26b and miR-30e in serum of patients with Alzheimer disease (AD). **Methods** A total of 200 patients with senile dementia admitted to our hospital from June 2015 to September 2017 were selected for the study. Among them, 100 patients with AD were assigned as AD group, the other 100 patients with mild cognitive impairment (MCI) were assigned as MCI group. Another 100 patients who took health examination in our hospital during the same period were assigned as NC group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miR-26b and miR-30e in serum of each group. The general clinical data and the contents of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), homocysteine (Hcy) and adiponectin (ANP) were compared among the three groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations between serum miR-26b, miR-30e and biochemical parameters in AD patients. The risk factors of AD were analyzed by binary logistic regression. **Results** Compared with NC group, the levels of serum Hcy and LDL-C in AD group and MCI group increased significantly, while the level of ANP decreased significantly ($P < 0.05$). The levels of serum miR-26b in AD

group and MCI group were 0.51 (0.15, 0.86) and 0.79 (0.21, 1.14) respectively, which were significantly lower than that in NC group 1.06 (0.42, 1.32) ($P < 0.05$). The levels of serum miR-26b in AD group were significantly lower than that of MCI group ($P < 0.05$). The level of serum miR-30e in AD and MCI groups were 1.27 (0.53, 1.72) and 1.02 (0.35, 1.65), which were significantly lower than those in NC group 0.86 (0.43, 1.32) ($P < 0.05$). The serum level of miR-30e in AD group was significantly higher than that in MCI group ($P < 0.05$). The expression level of miR-26b was positively correlated with ANP ($r=0.626$, $P < 0.05$), and negatively correlated with LDL-C and Hcy ($r=-0.517$, -0.523 , $P < 0.05$). The expression level of miR-30e was positively correlated with LDL-C and Hcy values ($r=0.536$, 0.644 , $P < 0.05$), while negatively correlated with ANP values and the expression level of miR-26b ($r=-0.732$, -0.563 , $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that Hcy, LDL-C, miR-26b and miR-30e were independent risk factors for AD ($P < 0.05$). And ANP was protective factor for AD ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of miR-26b in serum of AD patients is significantly down-regulated, the expression of miR-30e is significantly up-regulated. Both miR-26b and miR-30e are related to the occurrence and development of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Mild cognitive impairment; microRNA-26b; microRNA-30e; Serum

老年性痴呆是常见的神经系统退行性病变,主要表现为老年认知功能障碍。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)多发于70岁以上人群,是一种起病隐匿的老年性痴呆^[1]。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)介于正常衰老和痴呆中间的过渡状态,既可稳定、好转,亦可恶化为痴呆^[2]。因此, MCI患者的各种生理生化指标以及与该疾病相关的因素水平对痴呆的早期诊断和预测意义重大。微小RNA(microRNA, miRNA)是真核生物细胞的非编码小RNA,机体发生疾病时miRNA表达差异显著,可作为疾病早期诊断潜在标志物^[3]。研究显示上调miR-26b可诱导大鼠海马体神经元细胞凋亡^[4]。与miR-30e相关的国内报道多与肿瘤、癌症有关,孙宽学等^[5]研究发现肝癌患者血清miR-30e和miR-223水平显著降低,可作为肝癌早期诊断指标。目前关于miR-26b、miR-30e在老年性痴呆症患者血清中表达的研究不多,本研究通过检测AD、MCI、健康组血清中miR-26b、miR-30e的表达水平以及相关生化指标,研究其与AD病情发展的关系,现将研究结果汇报如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2015年6月至2017年9月江门市新会区第三人民医院收治的AD患者100例为AD组,其中男性54例,女性46例;年龄65~79岁,平均(74.14±2.64)岁;初中及以下学历76例,高中及以上学历24例;高血压患者46例。AD组患者纳入标准:(1)简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)评分在14~23分;(2)符合美国国立神经病、语言疾病和卒中研究所与AD及相关疾病协会

(NINCDS-ADRDA)标准^[6];(3)年龄≥55岁。排除标准:(1)合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;(2)意识障碍者;(3)存在精神疾病或交流沟通障碍者;(4)病历资料不完整者。选取同期在本院收治的MCI患者100例为MCI组,其中男性57例,女性43例;年龄66~78岁,平均(74.35±2.55)岁;初中及以下学历61例,高中及以上学历39例;高血压患者52例。MCI组患者纳入标准:(1)MMSE评分≥24分;(2)符合MCI国际工作组提出的MCI广义诊断标准^[7];(3)年龄≥55岁。排除标准同AD组排除标准。以100例同期在本院体检健康者为对照组(NC组),其中男性51例,女性49例;年龄64~77岁,平均(73.69±2.31)岁;初中及以下学历41例,高中及以上学历59例;高血压患者43例。各组间年龄及性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

本研究经本院道德伦理委员会批准通过,所有样品采集均取得患者及家属知情同意并签字,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

二、主要试剂与仪器

RNA提取试剂盒(货号:DP443),购自北京天根生化有限公司;AceQqPCRSYBR@GreenMix(货号:Q221-01),购自南京vazyme生物公司;引物由上海生工生物公司设计合成;qRT-PCR仪(型号:CFX96),购自美国Bio-Rad公司,全自动生化测定仪(型号:日立7600)购自株式会社日立制作所。

三、研究方法

1.血样制备:使用无抗凝剂干燥试管采取患者空腹状态静脉血5 ml, 4 000 r/min,离心10 min,取上清分装于EP管中, -80 °C保存备用。

2.临床一般资料和生化检测:(1)一般资料:采集患者学历和既往病史信息,测量患者的身高、体

重、体重指数(body mass index, BMI); (2) 认知功能评估: 采用MMSE进行评定^[8], 测量活动在安静环境中进行, 评定内容主要包括定向力、记忆力、注意力与计算力、回忆力、语言表达能力等项目, 分值分别为10分、3分、5分、3分、9分, 总分为30分, 超过27分表示认知功能正常, 分数越高, 认知功能越好。受教育<12年者最后得分加1分校准; (3) 生化指标水平测定: 全自动生化分析仪测定患者血清中总胆固醇(total cholesterol, TG)、甘油三酯(triglyceride, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、脂联素(adiponectin, ANP)的含量。上述指标均按照仪器以及试剂盒说明书严格操作为控制检测质量, 本次研究所有样品的检测均由检验科同一批人员在同台仪器上操作, 每个样本均设3次重复。

3. 荧光定量PCR检测miR-26b与miR-30e表达水平: 采用RNA提取试剂盒提取血清总RNA, 反转录得cDNA。采用定量PCR仪对miR-26b和miR-30e进行扩增。qRT-PCR反应体系共10 μl: miScript SYBR®Green Mix 5 μl, cDNA(50 ng/μl)1 μl, 上下游引物(10 μmol/L)各0.5 μl, ddH₂O 3.0 μl。反应条件: 95 °C, 90 s; 95 °C, 30 s; 63 °C, 30 s; 72 °C, 15 s; 40个循环。miR-26b和miR-30e及内参U6的引物序列见表1。采用2^{-ΔΔCT}法对血清miR-26b和miR-30e表达水平进行定量分析。

四、统计学方法

利用SPSS 23.0进行统计学分析, 计数资料采用

例表示, 行 χ^2 检验; 符合正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间比较采用单因素方差检验, 方差分析有统计学意义者再进一步采用SNK-*q*进行两两比较; 不符合正态分布计量资料采用中位数(四分位间距) [$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 采用非参数Mann-Whitney *U*检验; 二分类Logistic回归分析AD发生的危险因素, 相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 三组一般资料比较: 见表2。AD组、MCI组和NC组高血压、BMI、头部重伤情况进行比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 三组在学历水平、MMSE评分分值上比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AD组、MCI组初中及以下学历人数多于NC组($P < 0.05$), 且AD组多于MCI组($P < 0.05$); AD组、MCI组MMSE评分低于NC组($P < 0.05$), 且AD组低于MCI组($P < 0.05$)。

2. 三组生化指标比较: 见表3。相对于NC组, AD组、MCI组血清中Hcy、LDL-C含量显著升高($P < 0.05$), 且AD组高于MCI组($P < 0.05$); 相对于NC组, AD组、MCI组血清中ANP含量显著降低($P < 0.05$), 且AD组低于MCI组($P < 0.05$)。

3. 三组血清中miR-26b与miR-30e表达水平比较: 见表4。AD组、MCI组血清中miR-26b表达水平显著低于NC组($P < 0.05$), 且AD组低于MCI组($P < 0.05$); AD组、MCI组血清中miR-30e表达水平显著高于NC组($P < 0.05$), 且AD组高于MCI组($P < 0.05$)。

表1 qRT-PCR引物序列

miRNA	正向引物5' -3'	反向引物5' -3'
miR-26b	CAAAGTCCATAGCAAGGCT	GCGACCTTGTCATGTTTTATAG
miR-30e	ACACTCCAGCTGGGTGTAACATCCTTGAC	CTCAACTGGTGTCTGCGAGTCGGCAATTCAGTTGAGCTTCCA
U6	CTCGCTTCGGCAGCAC	AACGCTTCACGAATTTGCCT

表2 三组一般资料比较

组别	例数	高血压 (例)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	学历(例)		头部受重伤 (例)	MMSE评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
				初中及以下	高中及以上		
AD组	100	46	23.54 ± 1.95	76 ^{ab}	24 ^{ab}	5	20.89 ± 5.15 ^{ab}
MCI组	100	52	22.42 ± 2.46	61 ^a	39 ^a	4	26.75 ± 5.33 ^a
NC组	100	43	22.10 ± 2.67	41	59	6	29.16 ± 6.24
χ^2/F 值		1.686	1.536	25.577		0.421	27.815
<i>P</i> 值		0.430	0.217	<0.05		0.810	<0.05

注: 与NC组比较, ^a $P < 0.05$; 与MCI组比较, ^b $P < 0.05$

表3 三组临床生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	Hcy(μ mol/L)	ANP(μ g/ml)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
AD组	100	1.82 ± 1.02	5.33 ± 0.54	20.36 ± 7.17 ^{ab}	6.41 ± 2.33 ^{ab}	1.30 ± 0.42	2.83 ± 0.78 ^{ab}
MCI组	100	1.75 ± 0.99	5.28 ± 0.63	18.53 ± 5.16 ^a	8.84 ± 3.29 ^a	1.31 ± 0.41	2.68 ± 0.54 ^a
NC组	100	1.68 ± 0.97	5.19 ± 0.74	15.11 ± 4.29	11.35 ± 4.15	1.33 ± 0.53	2.39 ± 0.77
F值		0.496	1.222	20.392	54.680	0.112	10.054
P值		0.609	0.296	<0.001	<0.001	0.894	<0.001

注:与NC组比较,^a $P < 0.05$;与MCI组比较,^b $P < 0.05$

表4 三组血清中miR-26b与miR-30e表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	miR-26b	miR-30e
AD组	100	0.51(0.15, 0.86) ^{ab}	1.27(0.53, 1.72) ^{ab}
MCI组	100	0.79(0.21, 1.14) ^a	1.02(0.35, 1.65) ^a
NC组	100	1.06(0.42, 1.32)	0.86(0.43, 1.32)
Z值		23.612	12.362
P值		<0.001	<0.001

注:与NC组比较,^a $P < 0.05$;与MCI组比较,^b $P < 0.05$

表6 影响老年性痴呆发生因素的二分类Logistic回归分析

影响因素	β 值	S.E.	Wald χ^2 值	OR值	P值	95%CI
Hcy	0.462	0.237	3.800	1.587	<0.05	1.270 ~ 1.985
ANP	-0.453	0.249	3.316	0.635	<0.05	0.469 ~ 0.861
LDL-C	0.192	0.095	4.085	1.211	<0.05	1.135 ~ 1.294
miR-26b	0.210	0.131	2.590	1.233	<0.05	1.038 ~ 1.465
miR-30e	0.551	0.355	2.409	1.734	<0.05	1.654 ~ 1.819

4. AD患者血清中miR-26b、miR-30e表达水平与各项指标相关性分析:见表5。miR-26b相对表达水平与ANP值呈正相关($r=0.626, P < 0.05$),与LDL-C、Hcy值呈负相关($r=-0.517, -0.523, P < 0.05$);miR-30e表达水平与LDL-C、Hcy值呈正相关($r=0.536, 0.644, P < 0.05$),与ANP值、miR-26b表达水平呈负相关($r=-0.732, -0.563, P < 0.05$)。

表5 AD患者血清中miR-26b、miR-30e表达水平与各项指标相关性分析

变量	miR-26b		miR-30e	
	r值	P值	r值	P值
TG	-0.146	0.054	-0.064	0.854
TC	-0.131	0.078	0.138	0.613
LDL-C	-0.517	<0.001	0.536	<0.001
HDL-C	0.129	0.432	-0.084	0.689
Hcy	-0.523	<0.001	0.644	<0.001
ANP	0.626	<0.001	-0.732	<0.001
MMSE	0.147	0.684	-0.124	0.549
miR-26b	-	-	-0.563	<0.001

5. 影响老年性痴呆发生因素的二分类Logistic回归分析:见表6。将Hcy、ANP、LDL-C、miR-26b、miR-30e水平作为自变量,纳入Logistic回归分析发现,Hcy、LDL-C、miR-26b、miR-30e是AD发生的独立危险因素($P < 0.05$),ANP是AD发生的保护因素($P < 0.05$)。

讨 论

AD为老年人的多发病,其发病机制至今仍未

明确,AD的发生发展机制成近年来的研究热点,寻找到特异性的早期预警的标志物或尽早通过生理生化指标确诊是现在急需解决的问题。近年来,越来越多疾病研究将目光转向miRNA,miRNA是一种内源性的非编码RNA,参与生物体多种重要功能调控^[9]。研究证明miR-26b、miR-30e的表达异常与大脑内神经元的调控具有密切联系^[10-11]。因此,本研究拟从AD患者、MCI患者、健康人血清中miR-26b、miR-30e表达水平的变化,探索其与AD的关系。

Hcy是氨基酸半胱氨酸的异种,是人体中含硫氨基酸代谢产生的中间体。研究证明,高水平的Hcy可损坏心脑血管,降低认知能力^[12],且认知功能随Hcy水平升高而降低。杜磊等^[13]发现Hcy水平升高可能是脑小血管病患者发生认知功能障碍的危险因素。阚鹏程和杨萍^[14]研究结果显示,HDL-C在血管性痴呆(vascular dementia, VAD)患者血清中含量低于健康人群,可能与VAD发病相关。宋红等^[15]发现,与HDL-C之不同,LDL-C在低认知组AD患者血清中含量远远高于健康组,认为高浓度LDL-C可能加重AD患者病情。ANP广泛存在于垂体及大脑中,可能参与中枢神经信号通路,控制能量平衡,调节较高级别大脑功能^[16]。另外,ANP具有抗动脉粥样硬化等重要生物学效应,在AD、MCI的发生发展中起重要作用^[17]。Teixeira等^[18]研究发现,与同龄健康人比,MCI和AD患者ANP水平明显下降,提示ANP是一种具有保护作用的脂肪因子,与认知功能障碍性疾病的发生相关。本研究发现,

AD组、MCI组、NC组血清中Hcy、LDL-C含量依次增高、ANP含量依次降低,提示Hcy、LDL-C含量增加、ANP含量降低可能与患者病情恶化有关,并进一步损伤神经元,致使认知功能受损。

Swarbrick等^[19]研究发现AD患者血清中miR-26b表达水平显著下调。Chen等^[20]在研究与AD有关miRNA时发现miR-26b-5p表达下调。Mendes-Silva等^[10]研究AD患者血清中74个异常表达的miRNA时发现,miR-26b-5p表达显著下调与之前研究及本研究结果相似,说明miR-26b可能与AD的发生有关。进一步分析发现miR-26b与Hcy、LDL-C含量呈负相关,与ANP含量呈正相关,提示miR-26b可能通过调节AD患者Hcy、LDL-C、ANP含量变化,影响血脂代谢情况,参与疾病进展。Li等^[21]研究发现帕金森病小鼠模型体内miR-30e显著降低,证实miR-30e对帕金森病小鼠神经元损伤有保护作用。Swarbrick等^[19]显示,AD患者大脑、血清中miR-30e表达水平显著上调。本研究发现,AD患者血清中miR-30e表达水平显著上调,说明miR-30e可能参与AD发病发生。进一步研究发现,miR-30e表达水平与LDL-C、Hcy呈正相关,与ANP值呈负相关,提示AD患者血清中miR-30e表达水平与患者血脂水平、氨基酸代谢、脂肪因子水平有关。最后本研究通过Logistic回归分析发现Hcy、LDL-C、miR-26b、miR-30e是AD发生的独立危险因素,ANP是AD的保护因子,提示AD发生概率可能与人体血清中Hcy、HDL-C、miR-26b、miR-30e表达水平的升高有关,ANP含量升高与AD患者病情缓解相关,因此,临床可及时检测血脂指标、miR-26b、miR-30e等水平,以及及时诊治,延缓病情进展。

综上所述,miR-26b在AD患者血清中低表达,miR-30e在AD患者血清中高表达,二者可能与AD的发病和病程发展有关。但是,本研究样本量较小,今后研究将扩大样本量,同时监测miR-26b和miR-30e在健康人群、VAD患者、AD患者、MCI组血清中的表达水平,为进一步探究miR-26b和miR-30e是否可以作为诊断AD早期标志物、预测MCI及AD预后提供依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为梁昌权、凌依喜、吴锦华,研究实施、资料收集为林小珍、谢建春、唐京雄,统计分析、论文撰写为梁昌权,论文修订为梁昌权,吴锦华审核

参 考 文 献

[1] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier

breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.188.

- [2] Myung W, Park JH, Woo SY, et al. Extrapyramidal Signs and Risk of Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia: A Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study[J]. *Psychiatry Investig*, 2017, 14(6): 754-761. DOI: 10.4306/pi.2017.14.6.754.
- [3] 张萍萍, 刘钢. 脑脊液 miRNA 在中枢神经系统退行性疾病中的应用研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(12): 987-989. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.12.018.
- [4] 高华斌, 黄山, 白若靖, 等. 间歇低氧导致海马 miR-26b 上调表达与神经元凋亡机制研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16(3): 274-278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.03.011. Gao HB, Huang S, Bai RJ, et al. Mechanism of miR-26b up-regulated expression and neuron apoptosis in the hippocampus induced by intermittent hypoxia[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2017, 16(3): 274-278.
- [5] 孙宽学, 夏红卫. miR-30e 和 miR-223 在肝癌患者中的检测及临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(9): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.09.003. Sun KX, Xia HW. Clinic effect of miR-30e and miR-223 in the patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2018, 22(9): 12-16.
- [6] 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. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939.
- [7] Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(6): 714-718. DOI: 10.1136/jnnp.2005.085332.
- [8] 李春波, 张明园, 何燕玲, 等. 10年前简易智能状态检查量表项目分与痴呆发病关系的多因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2002, 21(4): 287-289. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-9026.2002.04.014. Li CB, Zhang MY, He YL, et al. A multi-factor analysis of the relationship between changes of item scores of MMSE and the incidence of dementia in community elderly[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2002, 21(4): 287-289.
- [9] 徐堂文, 刘奕君. 微小核糖核酸在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(12): 1177-1180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2017.12.024. Xu TW, Liu YJ. Roles of microRNA in the pathophysiology of Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, 38(12): 1177-1180.
- [10] Mendes-Silva AP, Pereira KS, Tolentino-Araujo GT, et al. Shared Biologic Pathways Between Alzheimer Disease and Major Depression: A Systematic Review of MicroRNA Expression Studies[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(10): 903-912. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.07.017.
- [11] Wang J, Guan X, Guo F, et al. miR-30e reciprocally regulates the differentiation of adipocytes and osteoblasts by directly targeting low-density lipoprotein receptor-related protein

- 6 [J]. Cell Death Dis, 2013, 10(4): e845. DOI: 10.1038/cddis.2013.356.
- [12] Li HD, Zhang P, Yuan SF, et al. Modeling analysis of the relationship between atherosclerosis and related inflammatory factors[J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1803-1809. DOI: 10.1016/j.sjbs.2017.11.016.
- [13] 杜磊, 马建华, 韩登峰, 等. 脑小血管病患者非痴呆性血管性认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸、低密度脂蛋白胆固醇水平的相关性研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(63): 5-7. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.63.003.
- Du L, Ma JH, Han DF, et al. Correlation between plasma non homocysteic vascular cognitive impairment and plasma homocysteine and low density lipoprotein cholesterol in patients with cerebral small vessel disease[J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(63): 5-7.
- [14] 阚鹏程, 杨萍. 血清高密度脂蛋白水平与痴呆发病风险的Meta分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2016(5): 111-112. DOI: 10.16286/j.1003-5052.2016.05.047.
- [15] 宋红, 付霞, 陈博. 血糖、血脂异常对老年痴呆患者认知状况的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(20): 2847-2849. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.20.040.
- [16] 陈钊, 侯乐, 李丹, 等. 血清脂联素预测缺血性卒中患者的卒中后抑郁[J]. 国际脑血管病杂志, 2018, 26(8): 577-582. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2018.08.004.
- Chen Z, Hou L, Li D, et al. Serum adiponectin predicts post-stroke depression in patients with ischemic stroke[J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2018, 26(8): 577-582.
- [17] 韩亚, 宋荣蓉. 脂联素与血管性痴呆危险因素关系的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2313-2316. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.12.008.
- Han Y, Song RR. The Research Progress of the Relationship between Risk Factors for Vascular Dementia and Adipone-ctin[J]. Medical Recapitulate, 2016, 22(12): 2313-2316.
- [18] Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, et al. Decreased levels of circulating adiponectin in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Neuromolecular Med, 2013, 15(1): 115-121. DOI: 10.1007/s12017-012-8201-2.
- [19] Swarbrick S, Wragg N, Ghosh S, et al. Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6156-6167. DOI: 10.1007/s12035-019-1500-y.
- [20] Chen J, Qi Y, Liu CF, et al. MicroRNA expression data analysis to identify key miRNAs associated with Alzheimer's disease[J]. J Gene Med, 2018, 20(6): e3014. DOI: 10.1002/jgm.3014.
- [21] Li D, Yang H, Ma JJ, et al. MicroRNA-30e regulates neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease by targeting Nlrp3 [J]. Hum Cell, 2018, 31(2): 106-115. DOI: 10.1007/s13577-017-0187-5.

(收稿日期: 2019-08-19)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2020年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行人, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161