



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

磷酸化 Tau181 联合血脂指标对急性脑梗死患者发生血管性痴呆的预测价值分析

杨超祺, 陈薇, 刘艳源, 黎安玲, 刘松梅

【摘要】 背景 血管性痴呆 (VaD) 是由脑血管疾病导致的认知功能障碍综合征, 是脑梗死最常见的并发症之一。血清磷酸化Tau181 (pTau181) 形成纤维缠结可影响神经元功能, 血脂指标在血-脑脊液屏障的损伤过程中发挥作用。目的 分析pTau181联合血脂指标对急性脑梗死患者发生VaD的预测价值。方法 选取2019年9月至2021年6月武汉大学中南医院神经内科收治住院的急性脑梗死患者114例为研究对象。根据患者是否发生VaD, 将其分为VaD组 ($n=38$) 和非VaD组 ($n=76$)。比较两组患者一般资料、pTau181及血脂指标。采用多因素Logistic回归分析探讨急性脑梗死患者发生VaD的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估pTau181、pTau181联合血脂指标对急性脑梗死患者发生VaD的预测价值。结果 VaD组患者pTau181、TC、LDL-C及TC、LDL-C、ApoB异常发生率高于非VaD组 ($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, pTau181 [$OR=1.028$, $95\%CI(1.006, 1.052)$]、TC [$OR=3.599$, $95\%CI(1.863, 6.952)$]、ApoA1 [$OR=0.053$, $95\%CI(0.009, 0.962)$]、ApoB [$OR=0.008$, $95\%CI(<0.001, 0.129)$] 为急性脑梗死患者发生VaD的影响因素 ($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示, pTau181预测急性脑梗死患者发生VaD的曲线下面积 (AUC) 为0.630 [$95\%CI(0.526, 0.734)$] , 最佳截断值为18.7 ng/L, 灵敏度为0.842, 特异度为0.408; pTau181联合TC、ApoA1、ApoB预测急性脑梗死患者发生VaD的AUC为0.791 [$95\%CI(0.700, 0.882)$] , 最佳截断值为0.231, 灵敏度为0.895, 特异度为0.618。结论 pTau181、TC、ApoA1、ApoB为急性脑梗死患者发生VaD的影响因素, pTau181对急性脑梗死患者发生VaD有一定的预测价值, 且其联合TC、ApoA1、ApoB的预测价值更高。

【关键词】 脑梗死; 痴呆, 血管性; 磷酸化Tau181; 血脂指标; 预测

【中图分类号】 R 743.33 R 749.16 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.051

杨超祺, 陈薇, 刘艳源, 等. 磷酸化Tau181联合血脂指标对急性脑梗死患者发生血管性痴呆的预测价值分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(3): 43-47. [www.syxnf.net]

YANG C Q, CHEN W, LIU Y Y, et al. Value of phosphorylated Tau181 combined with blood lipid indexes in predicting vascular dementia in patients with acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(3): 43-47.

Value of Phosphorylated Tau181 Combined with Blood Lipid Indexes in Predicting Vascular Dementia in Patients with Acute Cerebral Infarction YANG Chaoqi, CHEN Wei, LIU Yanyuan, LI Anling, LIU Songmei

Department of Clinical Laboratory/Center for Gene Diagnosis, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
Corresponding author: LI Anling, E-mail: anling888@126.com

LIU Songmei, E-mail: smliu@whu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Vascular dementia (VaD) is a cognitive dysfunction syndrome caused by cerebrovascular diseases, and is one of the most common complications of cerebral infarction. Serum phosphorylated Tau181 (pTau181) forms fibrous tangles, which can affect neuronal function. Blood lipid indexes play a role in the injury of blood cerebrospinal fluid barrier. **Objective** To analyze the value of pTau181 combined with blood lipid indexes in predicting VaD in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 114 patients with acute cerebral infarction hospitalized in the Department of Neurology, Zhongnan Hospital of Wuhan University from September 2019 to June 2021 were selected as the research objects. Patients were divided into VAD group ($n=38$) and non VAD group ($n=76$) according to whether they had VaD. The general data, pTau181 and blood lipid indexes of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of VAD in patients with acute cerebral infarction; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of pTau181 and pTau181 combined with blood lipid index for VaD in patients with acute cerebral infarction. **Results**

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81972009); 武汉大学中南医院医学科技创新平台支撑项目

430071湖北省武汉市, 武汉大学中南医院检验科/基因诊断中心

通信作者: 黎安玲, E-mail: anling888@126.com 刘松梅, E-mail: smliu@whu.edu.cn

pTau181, TC, LDL-C and the abnormal rates of TC, LDL-C and ApoB in VaD group were higher than those in non VaD group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that pTau181 [$OR=1.028$, $95\%CI$ (1.006, 1.052)], TC [$OR=3.599$, $95\%CI$ (1.863, 6.952)], ApoA1 [$OR=0.053$, $95\%CI$ (0.009, 0.962)], and ApoB [$OR=0.008$, $95\%CI$ (< 0.001 , 0.129)] were the influencing factors of VaD in patients with acute cerebral infarction ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of pTau181 for predicting VaD in patients with acute cerebral infarction was 0.630 [$95\%CI$ (0.526, 0.734)], the best cut-off value was 18.7 ng/L, the sensitivity was 0.842, and the specificity was 0.408; the AUC of pTau181 combined with TC, ApoA1, and ApoB to predict VaD in patients with acute cerebral infarction was 0.791 [$95\%CI$ (0.700, 0.882)], the best cut-off value was 0.231, the sensitivity was 0.895, and the specificity was 0.618. **Conclusion** pTau181, TC, ApoA1, and ApoB are the influencing factors of VaD in patients with acute cerebral infarction. pTau181 has a certain predictive value for the occurrence of VaD in patients with acute cerebral infarction, and the predictive value of pTau181 combined with TC, ApoA1, and ApoB is higher.

【 Key words 】 Brain infarction; Dementia, vascular; Phosphorylated Tau181; Blood lipid index; Forecasting

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是指由缺血性脑卒中、出血性脑卒中及其他脑血管疾病导致的脑血管损伤, 继而引起的以脑组织缺血缺氧坏死、认知功能区域神经损伤为主要症状的临床综合征^[1]。作为发病率仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的痴呆类型, VaD 占有痴呆患者的 15%~20%^[2]。目前, 全世界约有 5 000 万痴呆患者, 随着人口老龄化程度的加剧, VaD 的发病率也相应增长^[3-4]。研究表明, 我国 60 岁以上人群中痴呆患者约有 1 507 万, 其中 VaD 患者超过 392 万^[5]。相关研究证实, VaD 在缺血性脑梗死后较为常见^[6]。脑梗死后的脑供血供氧障碍及再灌注损伤常伴随一定程度的神经损伤, 存在诱发 VaD 的风险^[7-8]。大多数脑梗死后发生 VaD 的患者会历经皮质下血管性认知障碍的病理过程, 此过程中血脂指标的变化常早于临床症状变化。近年来, 基于血液检查的脑血管病生物标志物与痴呆的关联研究已成为热点。Tau 是一种成熟神经元的主要微管相关蛋白, 血清磷酸化 Tau181 (phosphorylated Tau181, pTau181) 在痴呆的发病机制中起重要作用, 其能够聚集形成神经元纤维缠结并沉积于细胞内, 导致神经退行性病变, 造成痴呆^[9-12]。但 pTau181 与 VaD 的发病是否有关, 目前研究较少。本研究旨在分析 pTau181 联合血脂指标对急性脑梗死患者发生 VaD 的预测价值, 以期对 VaD 的早期防治提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 9 月至 2021 年 6 月武汉大学中南医院神经内科收治住院的急性脑梗死患者 114 例为研究对象。纳入标准: 通过 CT 或 MRI 等影像学检查证实为新发脑梗死, 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中急性脑梗死的诊断标准^[13]; 无精神疾病史和沟通交流障碍; 对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准: 蛛网膜下腔出血、颅内肿瘤、神经系统疾病、精神疾病以及使用精神药品者。根据患者是否发生 VaD, 将其分为 VaD 组 ($n=38$) 和非 VaD 组 ($n=76$)。VaD 的诊断参考美国精神病学会的《精神疾病诊断

与统计手册第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, DSM-IV)》^[14] 中的相关标准, 且 Hachinski 缺血指数量表 (Hachinski Ischemic Scale, HIS) 评分 > 7 分。患者的疾病诊断由本院神经内科的临床医师完成。本研究获得武汉大学中南医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者一般资料, 包括性别、年龄、糖尿病发生情况、高血压发生情况、吸烟史和饮酒史。

1.2.2 pTau181 及血脂指标检测 采集患者清晨空腹静脉血 2 ml, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 pTau181; 采用全自动生化分析仪检测血脂指标, 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 及脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)]。其中 pTau181 参考范围为 ≤ 30.0 ng/L, TC 参考范围为 ≤ 5.18 mmol/L, TG 参考范围为 0.45~1.69 mmol/L, HDL-C 参考范围为 > 1.04 mmol/L, LDL-C 参考范围为 ≤ 3.37 mmol/L, ApoA1 参考范围为 1.0~1.5 g/L, ApoB 参考范围为 0.5~1.1 g/L, Lp (a) 参考范围为 ≤ 300.0 mg/L。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (QR)$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 急性脑梗死患者发生 VaD 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 pTau181、pTau181 联合血脂指标对急性脑梗死患者发生 VaD 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、pTau181及血脂指标比较
 两组患者性别、年龄、TG、HDL-C、ApoA1、ApoB、Lp(a)，糖尿病、高血压发生率，有吸烟史、饮酒史者占比，TG、HDL-C、ApoA1、Lp(a)异常发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；VaD组患者pTau181、TC、LDL-C及TC、LDL-C、ApoB异常发生率高
 于非VaD组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表1。

表1 VaD组与非VaD组患者一般资料、pTau181及血脂指标比较
Table 1 Comparison of general data, pTau181 and blood lipid indexes between VaD group and non-VaD group

项目	非VaD组 (n=76)	VaD组 (n=38)	检验统计 量值	P值
性别(男/女)	45/31	20/18	0.447 ^a	0.504
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	75.7±11.3	79.4±12.9	-1.590 ^b	0.115
糖尿病[n(%)]	32(42.1)	17(44.7)	0.072 ^a	0.789
高血压[n(%)]	51(67.1)	32(84.2)	3.744 ^a	0.053
吸烟史[n(%)]	42(55.3)	20(52.6)	0.071 ^a	0.790
饮酒史[n(%)]	44(57.9)	19(50.0)	0.639 ^a	0.424
pTau181($\bar{x}\pm s$, ng/L)	29.5±19.8	39.6±22.2	-2.451 ^b	0.016
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.67±0.97	4.20±1.44	-2.048 ^b	0.045
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.50±1.04	1.39±0.63	0.564 ^b	0.574
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.08±0.41	1.08±0.32	-0.019 ^b	0.985
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.13±0.74	2.56±1.16	-2.066 ^b	0.044
ApoA1($\bar{x}\pm s$, g/L)	1.02±0.18	0.98±0.17	1.154 ^b	0.251
ApoB($\bar{x}\pm s$, g/L)	0.76±0.21	0.67±0.27	1.914 ^b	0.058
Lp(a)[M(QR), mg/L]	101.95(139.70)	140.55(148.18)	1.587 ^a	0.113
TC异常[n(%)]	7(9.2)	11(28.9)	7.422 ^a	0.006
TG异常[n(%)]	21(27.6)	12(31.6)	0.192 ^a	0.661
HDL-C异常[n(%)]	43(56.6)	20(52.6)	0.160 ^a	0.689
LDL-C异常[n(%)]	6(7.9)	11(28.9)	8.849 ^a	0.003
ApoA1异常[n(%)]	39(51.3)	24(63.2)	1.437 ^a	0.231
ApoB异常[n(%)]	10(13.2)	16(42.1)	12.058 ^a	0.001
Lp(a)异常[n(%)]	11(14.5)	5(13.2)	0.036 ^a	0.849

注：^a表示 χ^2 值，^b表示t值，^c表示U值；VaD=血管性痴呆，pTau181=磷酸化Tau181，TC=总胆固醇，TG=三酰甘油，HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇，ApoA1=载脂蛋白A1，ApoB=载脂蛋白B，Lp(a)=脂蛋白a

2.2 急性脑梗死患者发生VaD影响因素的多因素 Logistic回归分析
 以表1中 $P<0.05$ 的指标(pTau181、TC、ApoB)(由于ApoB和LDL-C有很强的共线性，所以只纳入ApoB)及ApoA1为自变量(赋值：实测值)，急性脑梗死患者是否发生VaD为因变量(赋值：未发生=0，发生=1)，进行多因素Logistic回归分析，结果显示，pTau181、TC、ApoA1、ApoB为急性脑梗死患者发生VaD的影响因素($P<0.05$)，见表2。

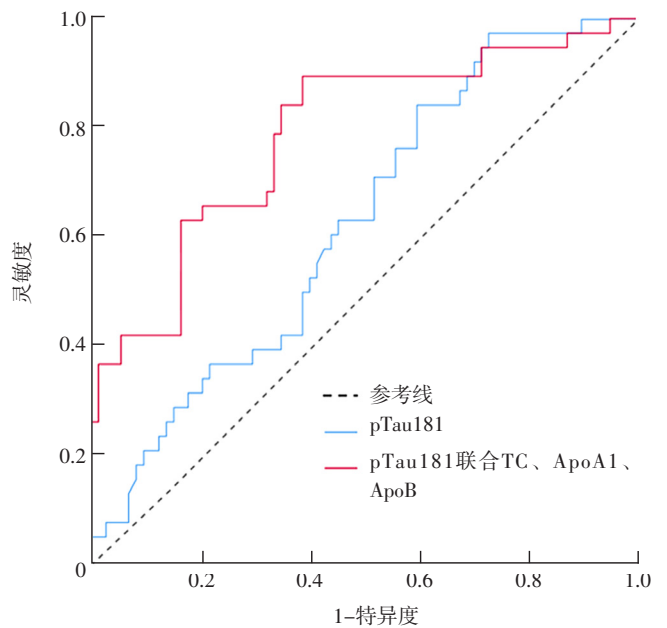
表2 急性脑梗死患者发生VaD影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of VaD in patients with acute cerebral infarction

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
pTau181	0.028	0.011	6.054	0.014	1.028	(1.006, 1.052)
TC	1.281	0.336	4.529	<0.001	3.599	(1.863, 6.952)
ApoA1	-2.929	1.474	3.946	0.047	0.053	(0.009, 0.962)
ApoB	-4.830	1.421	11.560	0.001	0.008	(<0.001, 0.129)

2.3 pTau181及pTau181联合TC、ApoA1、ApoB对急性脑梗死患者发生VaD的预测价值
 ROC曲线分析结果显示，pTau181预测急性脑梗死患者发生VaD的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.630 [95%CI (0.526, 0.734)]，最佳截断值为18.7 ng/L，灵敏度为0.842，特异度为0.408；pTau181联合TC、ApoA1、ApoB预测急性脑梗死患者发生VaD的AUC为0.791 [95%CI (0.700, 0.882)]，最佳截断值为0.231，灵敏度为0.895，特异度为0.618，见图1。

3 讨论

VaD是由脑血管损伤引起的以大脑认知、记忆功能受损为主要症状的临床综合征，是仅次于AD的第二大痴呆病因。作为脑梗死最常见的并发症之一，VaD患者的脑内认知功能区域组织受到损伤，治疗难度大，致残、致死率极高^[15]。基于血液指标检测具有方便快捷、非侵入性和成本低廉等优势，寻找VaD的早期筛



注：pTau181=磷酸化Tau181，TC=总胆固醇，ApoA1=载脂蛋白A1，ApoB=载脂蛋白B

图1 pTau181及pTau181联合TC、ApoA1、ApoB预测急性脑梗死患者发生VaD的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of pTau181 and pTau181 combined with TC, ApoA1 and ApoB for predicting VaD in patients with acute cerebral infarction

查、诊断及预后评估等血清标志物已成为近年来的研究热点。Tau蛋白与细胞有丝分裂、细胞内物质转运等多种功能有关，而磷酸化Tau蛋白可破坏微管结构，导致神经元损伤^[16-17]。然而，磷酸化Tau蛋白对脑血管疾病后VaD的发生是否起作用，目前研究较少。本研究旨在分析pTau181联合血脂指标对急性脑梗死患者发生VaD的预测价值。

健康人脑中的Tau蛋白不断进行磷酸化和去磷酸化这两种修饰，处于一种动态平衡状态。而过度磷酸化的Tau蛋白生理功能发生改变，会影响微管形成，促进正常微管相关蛋白与微管的分离，使微管崩解并形成各种沉积物滞留于神经元内，对神经元造成损伤^[18]。中枢神经系统损伤时，过度磷酸化的Tau蛋白可从损伤部位进入脑脊液，经血-脑脊液屏障进入血液，因此血清pTau181可反映VaD患者的神经毒性和脑损伤程度^[19]。研究表明，血脂指标是评估心脑血管疾病风险的重要标志物，其中TC是公认的心脑血管疾病危险因素，TC水平过高将沉积于动脉壁内，逐渐形成动脉粥样硬化斑块^[20]。MA等^[21]对1 159例60岁以上中国老年人进行的研究发现，TC水平升高与认知功能下降程度明显相关。WILLIAMS等^[22]研究发现，TC水平升高会引起脑组织结构尤其是脑白质发生改变，造成认知功能损伤，从而引发痴呆。ApoB是导致动脉粥样硬化的低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）颗粒的主要构成成分，约有90%以上的ApoB分布于LDL-C中，对LDL-C的吸收和分解代谢至关重要^[23]。SÜLE等^[24]通过ApoB转基因小鼠实验发现，ApoB过表达可改变微血管网络的密度和毛细血管的直径，可能影响缺血期间的脑血管反应性。QIAN等^[25]研究显示，ApoB/LDL与痴呆患者的简明精神状态检查（Minor-Mental State Examination, MMSE）量表评分呈正相关，因而ApoB/LDL可作为预测脑梗死患者发生痴呆的一个潜在临床指标。ApoA1作为高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）颗粒的主要成分，在抗动脉粥样硬化的过程中发挥重要作用，与炎症因子的产生密不可分^[26]。SARUKHANI等^[27]研究报道，ApoA1/HDL在一定程度上可反映患者的脑血管受损程度。本研究结果显示，VaD组患者pTau181、TC、LDL-C及TC、LDL-C、ApoB异常发生率高于非VaD组；且多因素Logistic回归分析结果显示，pTau181、TC、ApoA1、ApoB为急性脑梗死患者发生VaD的影响因素，与既往研究结果^[28-30]基本一致，提示pTau181、TC、ApoA1、ApoB可能作为预测脑梗死患者发生VaD的临床指标。

VaD是唯一可以提前预防的痴呆，特别是早期干预可能会使VaD发生可逆性改变^[31]，因而寻找合适的标志物对VaD的早期防治具有重要意义。本研究结果显示，

pTau181预测急性脑梗死患者发生VaD的AUC为0.630，pTau181联合TC、ApoA1、ApoB预测急性脑梗死患者发生VaD的AUC为0.791，提示pTau181联合TC、ApoA1、ApoB预测急性脑梗死患者发生VaD的价值更高，其可为临床评估急性脑梗死后VaD的发生风险提供参考，对临床更好地预防和合理治疗VaD具有积极作用。

综上所述，pTau181、TC、ApoA1、ApoB为急性脑梗死患者发生VaD的影响因素，pTau181对急性脑梗死患者发生VaD有一定的预测价值，且其联合TC、ApoA1、ApoB的预测价值更高，这有助于临床医生早期预测患者发生VaD的风险并进行早期干预，以改善患者预后。但本研究尚存在一定局限性：首先，本研究为单中心研究，样本量较小，不足以代表所有患者的情况；其次，临床痴呆患者的病因复杂，类型繁多，对症治疗至关重要，而本研究并未对患者的治疗及预后情况进行随访。今后仍需要进行大样本量、多中心联合的前瞻性研究以进一步探讨pTau181、血脂指标及其他潜在血清标志物在痴呆发生发展中的作用机制；同时，将血液标志物同CT、MRI等检查结果相联系，以进一步提高对急性脑梗死患者发生VaD的预测价值。

作者贡献：杨超祺进行文章的构思与设计、数据的收集、资料的整理、统计学处理及结果的分析与解释，撰写、修订论文；陈薇、刘艳源进行研究的实施与可行性分析；黎安玲、刘松梅负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GRINBERG L T. Vascular dementia: current concepts and nomenclature harmonization [J]. *Dement Neuropsychol*, 2012, 6 (3): 122-126. DOI: 10.1590/S1980-57642012DN06030002.
- [2] O'BRIEN J T, THOMAS A. Vascular dementia [J]. *Lancet*, 2015, 386 (10004): 1698-1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
- [3] PRINCE M, WIMO A, GUERCHET M, et al. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends [M]. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
- [4] WOLTERS F J, IKRAM M A. Epidemiology of vascular dementia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (8): 1542-1549. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311908.
- [5] JIA L F, DU Y F, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5 (12): e661-671. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30185-7.
- [6] JAUL E, MEIRON O. Systemic and disease-specific risk factors

- in vascular dementia: diagnosis and prevention [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 333. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00333.
- [7] 高华, 杨嘉君, 张新华. miR-19b-3p、MnSOD、NO/ET-1与脑梗死后血管性痴呆预测效能 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13 (6): 865-868, 872. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2021.06.005.
- [8] 韩玉华, 周俐红, 李艳丽. Lp-PLA2、Hcy及S100 β 对缺血性脑卒中后VD的预测价值研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12 (7): 940-943.
- [9] BOYKO S, SUREWICZ K, SUREWICZ W K. Regulatory mechanisms of tau protein fibrillation under the conditions of liquid-liquid phase separation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (50): 31882-31890. DOI: 10.1073/pnas.2012460117.
- [10] DING Y, LEI L, LAI C, et al. Tau protein and zebrafish models for tau-induced neurodegeneration [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69 (2): 339-353. DOI: 10.3233/JAD-180917.
- [11] MIELKE M M, HAGEN C E, XU J, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (8): 989-997. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.013.
- [12] THIJSSSEN E H, LA JOIE R, WOLF A, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (3): 387-397. DOI: 10.1038/s41591-020-0762-2.
- [13] 彭斌, 刘鸣, 崔丽英. 与时俱进的新指南——《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 657-659. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.001.
- [14] BATTLE D E. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. *Codas*, 2013, 25 (2): 191-192. DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [15] ASHTON N J, SCHÖLL M, HEURLING K, et al. Update on biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. *Biomark Med*, 2018, 12 (7): 799-812. DOI: 10.2217/bmm-2017-0433.
- [16] LEUZY A, CHIOTIS K, LEMOINE L, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge [J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24 (8): 1112-1134. DOI: 10.1038/s41380-018-0342-8.
- [17] MOLINUEVO J L, AYTON S, BATRLA R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136 (6): 821-853. DOI: 10.1007/s00401-018-1932-x.
- [18] 许二赫, 武剑, 贾建平. 血管性痴呆患者血浆中A β 及Tau蛋白的检测分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27 (5): 413-415. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjz.2010.05.008.
- [19] 李元英. 老年脑梗死病人血清高迁移率族蛋白1、神经元特异性烯醇化酶水平与血管性痴呆的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17 (23): 3807-3810. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.23.043.
- [20] SIMPSON W G. Biomarker variability and cardiovascular disease residual risk [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34 (4): 413-417. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000627.
- [21] MA C R, YIN Z X, ZHU P F, et al. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12 (1): 24. DOI: 10.1186/s13024-017-0167-y.
- [22] WILLIAMS V J, LERITZ E C, SHEPEL J, et al. Interindividual variation in serum cholesterol is associated with regional white matter tissue integrity in older adults [J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34 (8): 1826-1841. DOI: 10.1002/hbm.22030.
- [23] ANDRIKOULA M, MCDOWELL I F W. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10 (4): 271-278. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00714.x.
- [24] SÜLE Z, MRACSKÓ E, BEREZKI E, et al. Capillary injury in the ischemic brain of hyperlipidemic, apolipoprotein B-100 transgenic mice [J]. *Life Sci*, 2009, 84 (25/26): 935-939. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.04.011.
- [25] QIAN C, TAN F. Ratio of ApoB/LDL: a potential clinical index for vascular cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16 (1): 243. DOI: 10.1186/s12883-016-0766-1.
- [26] CHRONI A, KARDASSIS D. HDL dysfunction caused by mutations in ApoA-I and other genes that are critical for HDL biogenesis and remodeling [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (9): 1544-1575. DOI: 10.2174/0929867325666180313114950.
- [27] SARUKHANI M R, HAGHDOOST-YAZDI H, KHANDAN-CHELARCI G. Changes in the serum urate level can predict the development of Parkinsonism in the 6-hydroxydopamine animal model [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43 (5): 1086-1095. DOI: 10.1007/s11064-018-2522-y.
- [28] 段新飞, 宋利宏, 董小雪, 等. 不同年龄阶段血管性痴呆患者脑脊液中炎症因子检测及其临床意义 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27 (7): 1208-1212. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2020.07.025.
- [29] THERRIAULT J, BENEDET A L, PASCOAL T A, et al. Association of plasma P-tau181 with memory decline in non-demented adults [J]. *Brain Commun*, 2021, 3 (3): fcab136. DOI: 10.1093/braincomms/fcab136.
- [30] APPLETON J P, SCUTT P, SPRIGG N, et al. Hypercholesterolemia and vascular dementia [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131 (14): 1561-1578. DOI: 10.1042/CS20160382.
- [31] THAL D R, GRINBERG L T, ATTEMS J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain [J]. *Exp Gerontol*, 2012, 47 (11): 816-824. DOI: 10.1016/j.exger.2012.05.023.

(收稿日期: 2021-11-18; 修回日期: 2022-01-14)

(本文编辑: 崔丽红)