

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.07.012

论著 · 临床

# 阿尔茨海默病患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平及其临床意义

褚春沐 隗永健 贾丽娜 杨思远 张洁

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2022-159)

作者单位: 154002 黑龙江省佳木斯市中心医院神经内科

通信作者: 张洁 E-mail: chenmowenkai@163.com



**【摘要】** 目的 探讨微小 RNA-132-3p (miR-132-3p)、SMAD2 在阿尔茨海默病(AD)患者预后中的价值。方法 收集 2020 年 1 月—2022 年 12 月佳木斯市中心医院神经内科治疗的 AD 患者 82 例作为研究对象,根据 6 个月后预后情况分为预后良好组 39 例和预后不良组 43 例,记录患者基线资料。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测血清 miR-132-3p 水平,采用酶联免疫吸附法检测血清 SMAD2 水平;采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析检验预后不良 AD 患者 miR-132-3p、SMAD2 水平与基线资料的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132-3p、SMAD2 水平对 AD 患者预后不良的预测价值;采用 Logistic 多因素回归分析 AD 患者预后不良的影响因素。结果 预后不良组血清 SMAD2 水平及 AD 分期中/晚期比例、CRP、Hcy 高于预后良好组,血清 miR-132-3p 水平、HDL-C 低于预后良好组 ( $t/\chi^2/P = 7.362/ < 0.001, 5.598/0.018, 14.021/ < 0.001, 12.593/ < 0.001, 7.145/ < 0.001, 6.655/ < 0.001$ )。预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p 与 AD 分期、CRP、Hcy 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关 ( $r = -0.513, -0.492, -0.507, 0.485, P < 0.001$ );预后不良 AD 患者血清 SMAD2 与 AD 分期、CRP、Hcy 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关 ( $r = 0.504, 0.527, 0.510, -0.496, P < 0.001$ )。血清 miR-132-3p、SMAD2 单独及二者联合预测 AD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.835、0.910,二者联合预测价值大于二者单独检测 ( $Z = 2.148, 1.964, P = 0.032, 0.046$ )。AD 分期中/晚期、SMAD2 高是影响 AD 患者预后不良的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 2.978(1.609 \sim 5.511), 2.826(1.776 \sim 4.497)$ ], miR-132-3p 高是影响 AD 患者预后不良的保护因素 [ $OR(95\% CI) = 0.828(0.722 \sim 0.950)$ ]。结论 预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p 表达降低,SMAD2 表达升高,二者可能成为 AD 患者预后不良的血清标志物。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;微小 RNA-132;SMAD2;预后

**【中图分类号】** R749.16

**【文献标识码】** A

## The expression levels and clinical significance of serum miR-132-3p and SMAD2 in patients with Alzheimer's disease

Chu Chunmu, Kui Yongjian, Jia Lina, Yang Siyuan, Zhang Jie. Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital, Heilongjiang Province, Jiamusi 154002, China

Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2022-159)

Corresponding author: Zhang Jie, E-mail: chenmowenkai@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the prognostic value of microRNA-132-3p (miR-132-3p) and SMAD2 in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** From January 2020 to December 2022, 82 AD patients treated in Department of Neurology, Jiamusi Central Hospital were collected as research subjects, according to the prognosis after 6 months, they were grouped into a good prognosis group (39 cases) and a poor prognosis group (43 cases), the baseline data of the patient were recorded. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) method was applied to detect serum levels of miR-132-3p, enzyme-linked immunosorbent assay was applied to detect serum levels of SMAD2; Pearson and Spearman correlations were applied to analyze and test the correlation between miR-132-3p, SMAD2 levels and baseline data in AD patients with poor prognosis; ROC curve was applied to analyze the predictive value of serum miR-132-3p and SMAD2 levels for poor prognosis in AD patients; Logistic multiple factor regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in AD patients. **Results** Serum levels of SMAD2 and the proportion of mid/late stage AD, CRP, and Hcy in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, while serum levels of miR-132-3p, and HDL-C were lower than those in

the good prognosis group ( $t/\chi^2 = 7.362, 5.598, 14.021, 12.593, 7.145, 6.655, P < 0.05$ ). MiR-132-3p in AD patients with poor prognosis was negatively correlated with AD staging, CRP, Hcy, and positively correlated with HDL-C ( $r = -0.513, -0.492, -0.507, 0.485, P < 0.001$ ); SMAD2 in AD patients with poor prognosis was positively correlated with AD stage, CRP, Hcy, and negatively correlated with HDL-C ( $r = 0.504, 0.527, 0.510, -0.496, P < 0.001$ ). The AUC of serum miR-132-3p and SMAD2 alone and in combination for predicting poor prognosis in AD patients was 0.828, 0.835, and 0.910, the combined predictive value of the two is greater than that of the two alone ( $Z = 2.148, 1.964, P = 0.032, 0.046$ ). AD staging was an independent risk factor for poor prognosis in AD patients, and miR-132-3p were protective factors for poor prognosis in AD patients, SMAD2 is an independent risk factor for poor prognosis in AD patients ( $OR: 95\% CI = 2.978 (1.609 - 5.511), P = 0.001; OR: 95\% CI = 0.828 (0.722 - 0.950), P = 0.007; OR: 95\% CI = 2.826 (1.776 - 4.497), P < 0.001$ ). **Conclusion** The expression of miR-132-3p is reduced in AD patients with poor prognosis, the expression of SMAD2 is increased, and they may become serum markers of poor prognosis in AD patients, which can to some extent predict the development of the disease in AD patients.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Micro RNA-132; SMAD2; Prognosis

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是临床常见的神经退行性疾病类型,占所有神经退行性病例的60%~80%<sup>[1]</sup>。AD病因及发病机制目前尚未明确,其主要临床表现为记忆力衰退、认知障碍<sup>[2]</sup>。尽管目前有较多报道显示AD发病与遗传、年龄、文化程度等多种因素相关,但目前仍缺乏AD疾病进展及预后评估的有效方法<sup>[3]</sup>。既往研究显示,AD疾病的发生发展与炎症反应、神经细胞凋亡等存在密切联系,多种细胞因子、炎症因子在AD病情进展中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。在病理神经生物学中,微小RNA(microRNA, miRNA)是复杂基因表达调控的关键参与者之一,对miRNA群体的分析可为进一步理解AD过程的分子遗传学提供有价值的线索<sup>[5]</sup>。Dobricic等<sup>[6]</sup>研究结果显示,miR-132-3p/5p在帕金森病和AD中均出现差异表达,可能均参与了神经退行性疾病的致病机制。Atef等<sup>[7]</sup>研究发现,辛伐他汀通过下调SMAD2等蛋白表达为AD小鼠提供神经保护作用。然而miR-132-3p、SMAD2在AD不同预后患者中的表达情况及在预后中的作用尚不清楚。基于此,本研究通过检测AD患者中miR-132-3p、SMAD2表达情况,旨在探究二者与AD患者预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2020年1月—2022年12月佳木斯市中心医院神经内科治疗的AD患者82例作为研究对象。(1)纳入标准:①患者符合《阿尔茨海默病诊疗规范》中诊断标准<sup>[8]</sup>;②未合并卒中、感染等疾病;③患者病历资料完整,且可配合完成随访。(2)排除标准:①听力、视力受损而无法完成量表评分者;②有严重心、肝、肾功能障碍者;③有癫痫、脑外伤等造成的认知障碍或精神障碍者;④有恶性肿瘤、造血功能损害等消耗性疾病者;⑤有先天性神经系统发育障碍者;⑥有严重营养不良或可能影响患者生存质量的疾病者。本研

究已获得医院医学临床伦理委员会同意(20200119),患者或家属均知情同意并签订知情同意书。

## 1.2 观测指标与方法

1.2.1 基线资料收集:收集AD患者首次入组时基线资料,主要包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、AD分期、文化程度、高血压、糖尿病、C反应蛋白(CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)及预后随访期间婚姻状况、居住方式、卧床、体育锻炼情况。

1.2.2 血清miR-132-3p、SMAD2水平检测:取AD患者首次入组时清晨空腹状态静脉血样5ml,置于干燥离心管中,室温条件下静置30~60min,3500r/min、15min离心处理,收集上层血清置于干燥EP管保存,放置-80℃冰箱待检。采用RNA提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,R1200-100)提取血清中总RNA,反转录试剂盒(北京凯诗源生物科技有限公司,SOS-1046)将其进一步反转录为cDNA,采用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法(CFX96型qRT-PCR仪,美国Bio-Rad公司生产)对miR-132-3p进行扩增。扩增体系:cDNA(50ng/μL)1μl,miScript SYBR Green Mix 5μl,上下游引物各0.5μl,ddH<sub>2</sub>O加至10μl。miR-132-3p上游引物5'-AGACGACGACATCAGGTATCT-3',下游引物5'-AGAGCTACAGCGATCGTC-3';内参U6上游引物5'-TGCCAGACCGCCAGTGTATC-3',下游引物5'-ACTC-TACTGAGACTCTCGACG-3'。检测时均由检验科的同一批检验人员在同一台仪器上进行操作,所有样本均重复3次,结果采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算血清miR-132-3p相对表达量。采用酶联免疫吸附法检测血清SMAD2水平,试剂盒购自上海佰利莱生物科技有限公司(BLL-hlk2859)均按试剂盒说明书进行规范操作。

1.2.3 治疗及预后随访:依据《阿尔茨海默病诊疗规

范》<sup>[8]</sup>对患者进行规范治疗,患者给予多奈哌齐(陕西方舟制药有限公司)持续治疗 6 个月,初始剂量为 5 mg/d,睡前服用,用药 4 周后观察其耐受情况并逐渐增加剂量到 10 mg/d,并积极防治并发症,持续治疗 6 个月后评估 AD 患者预后。采用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)评分及阿尔茨海默病评价量表—认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognition,ADAS-Cog)评分评估 AD 患者治疗效果,用药后 MMSE 评分显著升高、ADAS-Cog 评分显著下降且无任何并发症发生作为预后良好,用药后 MMSE 评分、ADAS-Cog 评分无显著变化且发生卒中、感染、死亡等并发症作为预后不良。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 及 Spearman 相关性分析检验预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平与基线资料的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132-3p、SMAD2 水平对 AD 患者预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验;采用 Logistic 多因素回归分析 AD 患者预后

不良的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 预后良好组与预后不良组基线资料比较 治疗 6 个月后 82 例患者中预后良好 39 例(预后良好组),预后不良 43 例(预后不良组),2 组性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、文化程度、婚姻状况、居住方式、卧床、体育锻炼、高血压、糖尿病、LDL-C、TG、TC 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。预后不良组 AD 分期中/晚期比例、CRP、Hcy 高于预后良好组,HDL-C 低于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 预后良好组与预后不良组血清 miR-132-3p、SMAD2 水平比较 预后不良组血清 miR-132-3p 水平低于预后良好组,SMAD2 水平高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平与基线资料的相关性 Pearson 及 Spearman 相关分析结果显示,预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p 与 AD 分期、CRP、Hcy 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关( $P < 0.01$ );预后不良 AD 患者血清 SMAD2 与 AD 分期、CRP、Hcy 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 1 预后良好组与预后不良组 AD 患者基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between AD patients with good prognosis and those with poor prognosis

项 目	预后良好组 ( $n = 39$ )	预后不良组 ( $n = 43$ )	$t/\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
男性[例(%) ]	23(58.97)	25(58.14)	0.006	0.939
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	59.23 ± 5.78	59.49 ± 6.73	0.187	0.852
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	23.76 ± 3.06	23.81 ± 3.24	0.072	0.943
吸烟[例(%) ]	20(51.28)	21(48.84)	0.049	0.825
饮酒[例(%) ]	14(35.90)	16(37.21)	0.015	0.902
AD 分期[例(%) ]				
早期	29(74.36)	21(48.84)	5.598	0.018
中/晚期	10(25.64)	22(51.16)		
文化程度[例(%) ]				
小学及以下	8(20.51)	8(18.60)	0.083	0.959
中学/大专	17(43.59)	20(46.51)		
大学及以上	14(35.90)	15(34.89)		
婚姻状况[例(%) ]				
已婚	31(79.49)	34(79.07)	0.002	0.963
未婚/丧偶	8(20.51)	9(20.93)		
居住方式[例(%) ]				
配偶/子女	28(71.79)	33(76.74)	0.263	0.608
独居	11(28.21)	10(23.26)		
卧床[例(%) ]	8(20.51)	8(18.60)	0.047	0.828
体育锻炼[例(%) ]				
>2 h/d	18(46.15)	20(46.51)	0.001	0.974
≤2 h/d	21(53.85)	23(53.49)		
高血压[例(%) ]	20(51.28)	22(51.16)	0.000	0.991
糖尿病[例(%) ]	7(17.95)	8(18.60)	0.006	0.939
CRP( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)	13.56 ± 2.78	32.19 ± 7.86	14.021	<0.001
Hcy( $\bar{x} \pm s$ ,μmol/L)	11.06 ± 2.15	18.22 ± 2.90	12.593	<0.001
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.21 ± 0.24	0.90 ± 0.18	6.655	<0.001
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	2.20 ± 0.64	2.23 ± 0.73	0.197	0.844
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.88 ± 0.79	1.90 ± 0.92	0.105	0.917
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.37 ± 0.47	5.40 ± 0.62	0.245	0.807

表 2 预后良好组与预后不良组 AD 患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum miR-132-3p and SMAD2 levels between AD patients with good prognosis and those with poor prognosis

组别	例数	miR-132-3p	SMAD2( ng/L)
预后良好组	39	1.02 ± 0.24	735.94 ± 128.61
预后不良组	43	0.68 ± 0.19	952.35 ± 136.74
<i>t</i> 值		7.145	7.362
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 预后不良 AD 患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平与基线资料的相关性

Tab. 3 Correlation between serum miR-132-3p and SMAD2 levels and baseline data in AD patients with poor prognosis

指标	miR-132-3p		SMAD2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
AD 分期	-0.513	<0.001	0.504	<0.001
CRP	-0.492	<0.001	0.527	<0.001
Hcy	-0.507	<0.001	0.510	<0.001
HDL-C	0.485	<0.001	-0.496	<0.001

2.4 血清 miR-132-3p、SMAD2 水平对 AD 患者预后不良的预测价值 将 AD 患者是否发生预后不良作为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 miR-132-3p、SMAD2 单独及二者联合预测 AD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.835、0.910,二者联合预测 AUC 显著高于 miR-132-3p、SMAD2 单独预测 AUC ( $Z = 2.148、1.964 P = 0.032、0.046$ ),见图 1、表 4。

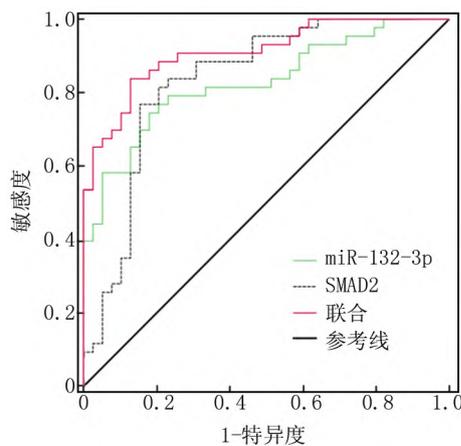


图 1 血清 miR-132-3p、SMAD2 水平预测 AD 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum miR-132-3p and SMAD2 levels predicting poor prognosis in AD patients

表 4 血清 miR-132-3p、SMAD2 水平单独及联合预测 AD 患者预后不良的价值

Tab. 4 The value of serum miR-132-3p and SMAD2 levels alone and in combination in predicting poor prognosis in AD patients

项目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-132-3p	0.86	0.828	0.740 ~ 0.917	0.744	0.795	0.539
SMAD2	846.39 ng/L	0.835	0.743 ~ 0.927	0.768	0.822	0.590
二者联合		0.910	0.849 ~ 0.971	0.908	0.745	0.653

2.5 AD 患者预后不良影响因素的 Logistic 多因素回归分析 以 AD 患者是否预后不良(是 = 1; 否 = 0)为因变量,以单因素分析差异有统计学意义的连续变量 miR-132-3p、SMAD2、CRP、Hcy、HDL-C 及 AD 分期(中/晚期 = 1; 早期 = 0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,AD 分期中/晚期及 SMAD2 高是 AD 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.01$ ),而 miR-132-3p 高是 AD 患者预后不良的保护因素( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 AD 患者预后不良影响因素的 Logistic 多因素回归分析

Tab. 5 Logistic multiple regression analysis of factors affecting poor prognosis in AD patients

影响因素	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
AD 分期中/晚期	1.091	0.314	12.078	0.001	2.978	1.609 ~ 5.511
CRP 高	0.041	0.125	0.108	0.742	0.742	0.816 ~ 1.331
Hcy 高	0.103	0.101	1.049	0.306	1.109	0.910 ~ 1.352
HDL-C 高	-0.057	0.140	0.163	0.686	0.945	0.718 ~ 1.243
miR-132-3p 高	-0.189	0.070	7.270	0.007	0.828	0.722 ~ 0.950
SMAD2 高	1.039	0.237	19.214	<0.001	2.826	1.776 ~ 4.497

### 3 讨论

随着我国人口比例发生变化,人口老龄化进程不断加快,AD 发病率逐渐上升<sup>[9-10]</sup>。据估计,包括 AD 在内的神经退行性疾病目前影响着全球 5 000 万患者,其不仅导致患者本人认知能力下降,而且间接给家属的工作生活造成严重影响<sup>[11]</sup>。寻找 AD 预后相关生物标志物,及早预测、尽早预防对于改善预后极其重要。

miR-132 最初在小鼠神经组织中被发现,其进化具有保守性,在调节人类各系统的动态生理平衡中发挥重要作用,且具有广泛神经调节作用,影响神经迁移、神经元轴突生长和神经可塑性<sup>[12]</sup>。上调 miR-132 可促进脑源性神经营养因子的形成,减弱海马区的氧化应激反应,减轻神经细胞损伤,改善大脑功能<sup>[13]</sup>。Fu 等<sup>[14]</sup>研究结果表明,在 AD 模型小鼠海马和血液

中 miR-132-3p 表达显著下调,而 Boccardi 等<sup>[15]</sup> 研究结果发现,与健康受试者相比,AD 患者 miR-132 表达水平下调。本研究结果中,不良预后 AD 患者血清 miR-132-3p 表达水平下降,上述研究结果一致。基于相关研究推测部分 AD 患者炎症反应等病理改变使得血清 miR-132-3p 表达水平降低,miR-132-3p 的神经调节功能随之降低,海马区的氧化应激反应进一步增加,神经细胞损伤增加,大脑功能减弱,造成不良预后发生。然而李文玲等<sup>[16]</sup> 研究结果发现,AD 细胞模型中 miR-132-3p 表达水平显著升高。由于本研究的研究样本仅为血清,而未能对 AD 细胞模型中 miR-132-3p 进行表达研究,因此 miR-132-3p 在 AD 细胞模型和血清中的表达趋势是否相反仍待进一步验证。

近些年研究发现,SMAD2 与多种恶性中枢神经系统疾病的发生和进展有关<sup>[17-18]</sup>。Fan 等<sup>[19]</sup> 研究发现,SMAD2 相关信号通路与神经元损伤和 AD 病理学介导的认知功能障碍有关。而其另一项研究发现,CX3CL1 反向信号可能通过介导 SMAD2 相关通路中的基因表达,增强 AD 患者神经发育<sup>[20]</sup>。据此推测本研究结果中 SMAD2 高表达可能通过增加 AD 神经细胞凋亡及炎症反应,促进预后不良结局的发生。ROC 曲线分析结果进一步表明,miR-132-3p、SMAD2 不仅与 AD 患者预后不良进展有关,其异常表达可一定程度预测预后不良,当 miR-132-3p 表达低于截断值 0.86,SMAD2 高于 846.39 ng/L 时,患者预后不良风险较高,可针对性用药,降低预后不良发生率。既往研究中,AD 分期、CRP、Hcy 指标均与 AD 患者神经元损伤、神经炎症反应及疾病进展等有关<sup>[21]</sup>。而本研究相关性结果中血清 miR-132-3p、SMAD2 水平与 AD 分期、CRP、Hcy 等显著相关,且 miR-132-3p、SMAD2 均是 AD 预后不良的影响因素。进一步提示 miR-132-3p、SMAD2 与 AD 患者的疾病进展有关,二者可能与 CRP、Hcy 等相互作用促进 AD 疾病分期增加,进而促进预后不良结局发生<sup>[22-23]</sup>。

综上,预后不良的 AD 患者血清中 miR-132-3p 表达降低,SMAD2 表达升高,二者表达异常与 AD 患者的预后不良有关。临床可加强监测 AD 患者血清 miR-132-3p、SMAD2 水平的动态变化,并针对性开展预防和治疗措施。然而本研究样本均来自单中心,纳入样本量相对较少。尽管已考虑到 AD 分期,但仍因样本量限制而将中期和晚期患者进行合并研究,其结果的可推广性和普遍性仍待进一步观察。此外,血清 miR-132-3p、SMAD2 参与 AD 疾病进展的具体生物机制还需今后基础研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

褚春沐、隗永健: 酝酿和设计试验,实施研究,数据采集与分析,文章撰写;贾丽娜: 采集数据,技术支持与指导;杨思远: 实施研究,采集数据;张洁: 酝酿和设计试验,数据采集与分析,技术支持与指导

参考文献

- [1] Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 107-112. DOI: 10.3390/ijms24010107.
- [2] Pasqualetti G, Thayanandan T, Edison P. Influence of genetic and cardiometabolic risk factors in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101723.
- [3] Migliore L, Coppedè F. Gene-environment interactions in Alzheimer disease: The emerging role of epigenetics [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(11): 643-660. DOI: 10.1038/s41582-022-00714-w.
- [4] Beata BK, Wojciech J, Johannes K, et al. Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1059-1072. DOI: 10.3390/ijms24021059.
- [5] Lukiw WJ. MicroRNA (miRNA) complexity in Alzheimer's disease (AD) [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(6): 788-811. DOI: 10.3390/biology12060788.
- [6] Dobricic V, Schilling M, Farkas I, et al. Common signatures of differential microRNA expression in Parkinson's and Alzheimer's disease brains [J]. *Brain Commun*, 2022, 4(6): 1-13. DOI: 10.1093/brain-comms/fcac274.
- [7] Atef MM, Mostafa YM, Ahmed AAM, et al. Simvastatin attenuates aluminium chloride-induced neurobehavioral impairments through activation of TGF-β<sub>1</sub> / SMAD2 and GSK3β/β-catenin signalling pathways [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2023, 102(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.etap.2023.104220.
- [8] 国家卫生健康委办公厅, 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 阿尔茨海默病的诊疗规范 [J]. *全科医学临床与教育*, 2021, 19(1): 4-6. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.002.
- [9] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. *诊断学理论与实践*, 2021, 20(4): 317-337. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2021.04.001.
- [10] Liu Z, Guan R, Bu F, et al. Treatment of Alzheimer's disease by combination of acupuncture and Chinese medicine based on pathophysiological mechanism: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(49): 1-24. DOI: 10.1097/MD.00000000000032218.
- [11] Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(2): 658-670. DOI: 10.1002/alz.12694.
- [12] 姜茗月, 张瑶, 广友. miR-132 在神经系统疾病中作用的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(1): 59-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2021.01.010.
- [13] 敖小君, 朱丽莎, 王晓芳, 等. 加兰他敏联合丙戊酸镁治疗阿尔茨海默病疗效及对患者血清 CER, BDNF, miR-132 水平的影响 [J]. *中国药师*, 2020, 23(2): 303-306. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.02.021.

(下转 833 页)

- [14] Xu K ,Zhou Y ,Mu Y ,et al. CD163 and pAPN double-knockout pigs are resistant to PRRSV and TGEV and exhibit decreased susceptibility to PDCoV while maintaining normal production performance [J]. *Elife* 2020 ,9( 2) : 5713-5726. DOI: 10. 7554/eLife. 57132.
- [15] 楚振飞 , 蹇然 , 刘平 , 等. 血清可溶性 CD163 水平与急性化脓性胆囊炎病情严重程度的关系研究 [J]. *疑难病杂志* ,2020 ,19( 7) : 695-699. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 07. 012.
- [16] Sun C ,Cao C ,Zhao T ,et al. A2M inhibits inflammatory mediators of chondrocytes by blocking IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J Orthop Res* 2023 ,41( 1) : 241-248. DOI: 10. 1002/jor. 25348.
- [17] Lagrange J ,Lecompte T ,Knopp T ,et al. Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword [J]. *J Thromb Haemost* ,2022 ,20( 4) : 806-815. DOI: 10. 1111/jth. 15647.
- [18] Vlasakova K ,Bourque J ,Bailey WJ ,et al. universal accessible biomarkers of drug-induced tissue injury and systemic inflammation in rat: Performance assessment of TIMP-1 ,A2M ,AGP ,NGAL and albumin [J]. *Toxicol Sci* 2022 ,187( 2) : 219-233. DOI: 10. 1093/toxsci/kfac030.
- [19] 国福云 , 仵倩红 , 潘建萍 , 等. IL-23、ADA、LTB4 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及临床意义 [J]. *临床误诊误治* ,2020 ,33( 1) : 31-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2020. 01. 008.
- [20] Xiao X ,Cai W ,Ding Z ,et al. A2M serves as promising biomarker for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* , 2023 , 18 ( 8) : 683-692. DOI: 10. 2147/COPD. S407491.
- [21] Sunderic M ,Vasovic T ,Milcic M ,et al. Antipsychotic clozapine binding to alpha-2-macroglobulin protects interacting partners against oxidation and preserves the anti-proteinase activity of the protein [J]. *Int J Biol Macromol* ,2021 ,183( 6) : 502-512. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac.
- [22] Lashin H ,Nadkarni S ,Oggero S ,et al. Microvesicle subsets in sepsis due to community acquired pneumonia compared to faecal peritonitis [J]. *Shock* , 2018 , 49 ( 4) : 393-401. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000000989.

( 收稿日期: 2024 -03 -22)

( 上接 827 页)

- [14] Fu X ,Liu J ,Xie J ,et al. Identification of potential therapeutic and diagnostic characteristics of Alzheimer disease by targeting the miR-132-3p/FOXO3a-PPM1F axis in APP/PS1 mice [J]. *Brain Res* , 2022 ,1790( 1) : 1-13. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2022. 147983.
- [15] Boccardi V ,Poli G ,Cecchetti R ,et al. miRNAs and Alzheimer's disease: Exploring the role of inflammation and vitamin E in an old-age population [J]. *Nutrients* , 2023 , 15 ( 3) : 634-646. DOI: 10. 3390/nu15030634.
- [16] 李文玲 , 陈伯华 , 徐新 , 等. LncRNA ZBTB20-AS1 靶向 miR-132-3p/MAPT 轴影响阿尔茨海默病的发生发展 [J]. *中国老年学杂志* 2020 ,40( 19) : 4189-4195. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 19. 050.
- [17] Zhang L ,Wei W ,Ai X ,et al. Extracellular vesicles from hypoxia-preconditioned microglia promote angiogenesis and repress apoptosis in stroke mice via the TGF- $\beta$ /Smad2/3 pathway [J]. *Cell Death Dis* , 2021 ,12( 11) : 1068-1088. DOI: 10. 1038/s41419-021-04363-7.
- [18] Gradari S ,Herrera A ,Tezanos P ,et al. The role of Smad2 in adult neuroplasticity as seen through hippocampal-dependent spatial learning/memory and neurogenesis [J]. *J Neurosci* 2021 ,41( 32) : 6836-6849. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2619-20. 2021.
- [19] Fan Q ,He W ,Gayen M ,et al. Activated CX3CL1/Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's tau pathology-mediated cognitive dysfunction [J]. *J Neurosci* 2020 ,40( 5) : 1133-1144. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1333-19. 2019.
- [20] Fan Q ,Gayen M ,Singh N ,et al. The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology [J]. *J Exp Med* , 2019 , 216 ( 8) : 1891-1903. DOI: 10. 1084/jem. 20182238.
- [21] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2021. 01. 010.
- [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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 006.
- [23] 叶亚丽 , 郑莹莹 , 师强 , 等. 高原低氧环境与平原地区常住居民 HIF-1、VEGF 水平及与阿尔茨海默病易感性的相关性和交互作用 [J]. *临床误诊误治* ,2023 ,36( 5) : 107-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 05. 023.

( 收稿日期: 2023 -09 -27)