

急性脑损伤患者血清 Tau, HMGB1 水平检测在判断并发认知功能障碍风险的应用价值

陶红莉¹, 鲁晓波², 吴怡¹, 孙帼英¹, 黄刚¹, 宋雷¹

(1. 咸阳市中心医院精神心理科, 陕西咸阳 712000; 2. 宝鸡市康复医院心身科, 陕西宝鸡 721001)

摘要:目的 研究血清 Tau, 高迁移率组蛋白 B1 (mobility group box-1 protein, HMGB1) 联合检测判断急性脑损伤 (acute brain injury, ABI) 后并发认知功能障碍风险的临床价值。方法 收集 2018 年 4 月~2020 年 4 月咸阳市中心医院 168 例 ABI 患者作为研究对象, 随访记录认知障碍发生率。比较两组患者血清 Tau 和 HMGB1 水平, 采用 Logistic 多因素分析法分析 ABI 后发生认知功能障碍的独立影响因素, 采用受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析血清 Tau 和 HMGB1 联合预测认知功能障碍的价值。结果 168 例患者中 36 例发生认知障碍, 为观察组, 另 132 例为对照组。观察组血清 Tau 和 HMGB1 水平分别为 $347.84 \pm 75.51 \text{ pg/ml}$ 和 $6.79 \pm 2.29 \mu\text{g/L}$, 对照组分别为 $298.67 \pm 80.16 \text{ pg/ml}$ 和 $4.96 \pm 1.08 \mu\text{g/L}$, 两组间比较, 差异均有统计学意义 ($t=3.30, 6.84$, 均 $P<0.05$)。不同血清 Tau 和血清 HMGB1 水平 ABI 患者文化程度、脑损伤程度、蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分及蛛网膜下腔出血、脑挫裂伤 CT 征象发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.37\sim34.30, 6.74\sim50.60$, 均 $P<0.05$)。Logistic 多因素分析结果显示, 文化程度、脑损伤程度、脑挫裂伤、血清 Tau 及血清 HMGB1 是 ABI 后认知功能障碍的独立影响因素 ($P<0.05$)。基于 Logistic 多因素分析结果建立预测模型, $Y_1=1.03-0.75X_1+0.46X_2+0.56X_3+0.62X_4+0.81X_5$ (X_1 =文化程度, X_2 =脑损伤程度, X_3 =脑挫裂伤, X_4 =血清 Tau, X_5 =血清 HMGB1)。 $Y_2=1.03+0.62X_4+0.81X_5$ 。 Y_1 与 Y_2 预测模型判断 ABI 患者并发认知障碍的 AUC 分别为 0.85 和 0.84, 两种预测模型判断认知障碍风险的 AUC 值比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 血清 Tau 和血清 HMGB1 联合检测对判断 ABI 后认知功能障碍风险具有较高准确性。

关键词: 血清 Tau; 血清高迁移率组蛋白 B1; 急性脑损伤

中图分类号: R651.15; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-159-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.035

Application Value of Serum Tau and HMGB1 Levels in Patients with Acute Brain Injury in Judging the Risk of Cognitive Impairment

TAO Hong-li¹, LU Xiao-bo², WU Yi¹, SUN Guo-ying¹, HUANG Gang¹, SONG Lei¹

(1. Department of Psychiatry, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Psychosomatic, Baoji Rehabilitation Hospital, Shaanxi Baoji 721001, China)

Abstract : Objective To study the clinical value of combined detection of serum Tau and mobility group box-1 protein (HMGB1) in judging the risk of cognitive impairment after acute brain injury (ABI). **Methods** 168 patients with ABI in Xianyang Central Hospital from April 2018 to April 2020 were selected as the research objects, and the incidence of cognitive impairment was recorded by followed up. The serum levels of Tau and HMGB1 were compared between the two groups, the Logistic multivariate analysis was used to analyze the independent influence factors of cognitive impairment after ABI. The receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the value of serum Tau and HMGB1 in predicting cognitive impairment. **Results** Among 168 patients, 36 cases with cognitive impairment were as the observation group, and another 132 cases were as the control group. The levels of Tau and HMGB1 in the observation group were $347.84 \pm 75.51 \text{ pg/ml}$ and $6.79 \pm 2.29 \mu\text{g/L}$, the control group were $298.67 \pm 80.16 \text{ pg/ml}$ and $4.96 \pm 1.08 \mu\text{g/L}$, and the differences between the two groups were statistically significant ($t=3.30, 6.84$, all $P<0.05$). There were significant differences in educational level, brain injury degree, montreal cognitive assessment (MoCA) score, the incidence of subarachnoid hemorrhage and cerebral contusion and laceration in patients with ABI of different levels of serum Tau, serum HMGB1 ($\chi^2=7.37\sim34.30$ and $6.74\sim50.60$, all $P<0.05$). The Logistic multivariate analysis showed that the education level, degree of brain injury, brain contusion, serum tau and serum HMGB1 were independent influence factors of cognitive impairment after ABI (all $P<0.05$). The prediction model was established

作者简介: 陶红莉 (1975-), 女, 副主任医师, 研究方向: 双向情感障碍、抑郁症, E-mail: xiantaohongli@163.com.

通讯作者: 吴怡 (1986-), 女, 主治医师, 研究方向: 生物精神病学, E-mail: 1290711872@qq.com.

based on the results of logistic multivariate analysis, $Y_1=1.03-0.75X_1+0.46X_2+0.56X_3+0.62X_4+0.81X_5$ (X_1 = educational level, X_2 = degree of brain injury, X_3 = brain contusion, X_4 = serum tau, X_5 = serum HMGB1), $Y_2=1.03+0.62X_4+0.81X_5$. The AUC of Y_1 and Y_2 prediction models for ABI patients with cognitive impairment were 0.85 and 0.84, respectively, and there was no significant difference in AUC between the two models to judge the risk of cognitive impairment ($P>0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum Tau and HMGB1 has high accuracy in judging the risk of cognitive impairment after ABI.

Keywords: serum Tau; serum mobility group box-1 protein; acute brain injury

急性脑损伤 (acute brain injury, ABI) 病情危重, 进展迅速, 病死率高^[1]。近年来, 随着脑多极检测仪在临床的应用和治疗药物的改进, ABI 病死率有所降低, 但报道显示 ABI 后认知功能障碍成为影响患者生活质量的重要因素^[2]。因而如何对 ABI 后认知障碍进行早期预测逐渐引起临床重视。血清 Tau 蛋白属微管相关蛋白中含量最高的蛋白组分, 既往报道显示血清 Tau 有助于缺血性脑卒中患者痴呆的早期筛查^[3-4]。而高迁移率组蛋白 B1 (mobility group box-1 protein, HMGB1) 属促炎因子, 陈锐等^[5]发现 HMGB1 参与 ABI 炎症反应, 并通过影响 Toll 样受体, 参与 ABI 后认知功能障碍的发生。因而, 本研究通过随访观察 168 例 ABI 患者临床资料, 探讨血清 Tau 与血清 HMGB1 联合检测的应用价值。报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 4 月 ~ 2020 年 4 月咸阳市中心医院收治的 ABI 患者 168 例, 其中男性 92 例, 女性 76 例; 年龄 18~70 岁, 平均年龄 47.12 ± 11.54 岁; 体重指数 $20.67 \pm 1.95 \text{ kg/m}^2$; 文化程度: 本科及以上 36 例, 高中 84 例, 高中以下 48 例; 病情程度: 轻度 116 例, 中度 52 例。168 例患者中, MoCA 评分 <26 分者 36 例, 为观察组; MoCA 评分 ≥ 26 分者 132 例为对照组。

纳入标准: ①患者均经 CT 检查, 可见脑水肿、蛛网膜下腔出血、脑梗死或脑挫裂伤征象; ②患者发病至入院时间 $\leq 24 \text{ h}$; ③格拉斯哥昏迷评分量表 (glasgow coma scale, GCS) 评分 ≥ 9 分^[6]; ④患者或家属均知悉研究内容, 并签署知情同意书。

排除标准: ①并发有心肺严重基础疾病者; ②既往有脑外伤或精神意识障碍病史者; ③患者语言理解能力差或有痴呆病史。

剔除标准: ①随访失访病例; ②因 ABI 死亡或意外死亡病例; ③随访期间主动要求退出研究者。

1.2 仪器与试剂 Avanti JXN-30/26 智能型高效离心机, Thermo Multiskan Sky 全波长酶标仪。血清 Tau 试剂盒 (上海雅吉生物科技有限公司), 血清 HMGB1 试剂盒 (上海科顺生物科技有限公司)。

1.3 方法 在患者入院病情稳定后, 清晨空腹采集肘静脉血 5ml, 高速离心 10min 后取上清液, 送检。采用酶联免疫吸附法检测血清 Tau 和血清 HMGB1

水平, 操作按试剂盒说明书进行。分别以标准品浓度和光密度值为横纵坐标绘制标准曲线, 计算血清 Tau 和血清 HMGB1 表达水平。

随访: 在患者出院后进入随访, 每 4 周电话联系 1 次, 在出院后半年时采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 对患者认知功能水平进行调查, 以 MoCA 评分 <26 分为有认知功能障碍^[7]。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 22.0 软件包对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行 t 检验, 影响因素采用 Logistic 分析, 以受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析预测价值, 以曲线下面积 (area under curve, AUC) >0.75 为预测价值高, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 Tau 和血清 HMGB1 比较 观察组血清 Tau 为 $347.84 \pm 75.51 \text{ pg/ml}$, 对照组为 $298.67 \pm 80.16 \text{ pg/ml}$, 两组比较, 差异有统计学意义 ($t=3.30$, $P<0.01$)。观察组血清 HMGB1 为 $6.79 \pm 2.29 \mu\text{g/L}$, 对照组为 $4.96 \pm 1.08 \mu\text{g/L}$, 两组比较差异有统计学意义 ($t=6.84$, $P<0.01$)。以血清 Tau 和血清 HMGB1 为检验变量, 以是否发生认知功能障碍为状态变量, 绘制 ROC, 见图 1, 结果显示血清 Tau 判断认知功能障碍的 AUC 为 0.73 (SE=0.07, 95%CI=0.59~0.87), 截断值为 345.50pg/ml。血清 HMGB1 判断认知障碍的 AUC 为 0.74 (SE=0.08, 95%CI=0.59~0.90), 截断值为 5.45 $\mu\text{g/L}$ 。

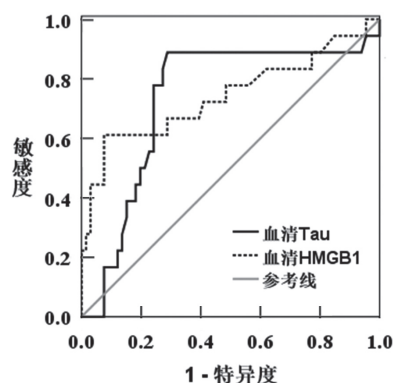


图1 血清 Tau 和血清 HMGB1 判断认知障碍的 ROC 分析结果

2.2 不同血清 Tau 和血清 HMGB1 水平患者病理特

征指标比较 见表1。不同血清 Tau 和血清 HMGB1 水平患者文化程度、脑损伤程度、MoCA 评分及蛛网膜下腔出血、脑挫裂伤 CT 征象情况比较,

表 1 不同血清 Tau 和血清 HMGB1 水平患者病理特征指标比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

| 病理因素 | | 血清 Tau | | 血清 HMGB1 | |
|--------------------------|-----------|----------------------------------|-------------------------------|---|--------------------------------------|
| | | $\geq 345.50\text{pg/ml}$ (n=68) | $<345.50\text{pg/ml}$ (n=100) | $\geq 5.45\text{ }\mu\text{g/L}$ (n=56) | $<5.45\text{ }\mu\text{g/L}$ (n=112) |
| 性别 | 男 | 32 (47.06) | 60 (60.00) | 26 (46.43) | 66 (58.93) |
| | 女 | 36 (52.94) | 40 (40.00) | 30 (53.57) | 46 (41.07) |
| 年龄 (岁) | | 48.02 \pm 10.92 | 46.85 \pm 12.12 | 47.81 \pm 9.08 | 49.11 \pm 10.22 |
| 体重指数 (kg/m^2) | | 19.79 \pm 2.03 | 20.33 \pm 1.86 | 20.42 \pm 1.87 | 20.09 \pm 2.13 |
| 文化程度 | 本科及以上 | 8 (11.76) | 28 (28.00) | 6 (10.71) | 30 (26.79) |
| | 高中 | 26 (38.24) | 60 (60.00) | 20 (35.71) | 66 (58.93) |
| | 高中及以下 | 34 (50.00) | 12 (12.00) | 30 (53.57) | 16 (14.29) |
| 脑损伤程度 | 轻度 | 24 (35.29) | 80 (80.00) | 22 (39.29) | 82 (73.21) |
| | 中度 | 44 (64.71) | 20 (20.00) | 34 (60.71) | 30 (26.79) |
| CT 征象 | 蛛网膜下腔出血 | 36 (52.94) | 32 (32.00) | 44 (78.57) | 24 (21.43) |
| | 脑挫裂伤 | 32 (47.06) | 20 (20.00) | 10 (17.86) | 40 (35.71) |
| | 脑水肿 | 20 (29.41) | 32 (32.00) | 32 (57.14) | 20 (17.86) |
| | 脑梗死 | 28 (41.18) | 24 (24.00) | 24 (42.86) | 28 (25.00) |
| MoCA 评分 (分) | ≥ 26 | 22 (32.35) | 68 (68.00) | 18 (32.14) | 72 (64.29) |
| | <26 | 46 (67.65) | 32 (32.00) | 38 (67.86) | 40 (35.71) |

2.3 ABI 并发认知功能障碍的危险因素分析 见表2。Logistic 多因素分析结果显示, 文化程度、脑损伤程度、脑挫裂伤、血清 Tau 及血清 HMGB1 是 ABI 后认知功能障碍的独立影响因素 ($P<0.05$)。

表 2 ABI 并发认知功能障碍的危险因素分析

| 影响因素 | β | SE | Wald χ^2 | 95%CI | OR | P |
|----------|---------|------|---------------|------------|------|------|
| 文化程度 | -0.75 | 0.29 | 6.76 | 0.27~0.83 | 0.47 | 0.01 |
| 脑损伤程度 | 0.46 | 0.14 | 11.08 | 1.21~2.09 | 1.59 | 0.00 |
| 蛛网膜下腔出血 | 1.17 | 0.74 | 2.48 | 0.75~13.91 | 3.23 | 0.12 |
| 脑挫裂伤 | 0.56 | 0.27 | 4.28 | 1.03~2.97 | 1.75 | 0.04 |
| 脑水肿 | 0.60 | 0.44 | 1.86 | 0.77~4.30 | 1.82 | 0.17 |
| 脑梗死 | 0.70 | 0.41 | 2.99 | 0.91~4.48 | 2.02 | 0.08 |
| 血清 Tau | 0.62 | 0.26 | 5.77 | 1.12~3.06 | 1.85 | 0.02 |
| 血清 HMGB1 | 0.81 | 0.28 | 8.16 | 1.29~3.92 | 2.25 | 0.00 |
| 常数 | 1.03 | 0.24 | 18.73 | | 2.81 | 0.00 |

2.4 两种预测模型判断 ABI 后并发认知功能障碍的 ROC 分析结果 见表3。基于 Logistic 多因素分析结果建立预测模型, $Y_1=1.03-0.75X_1+0.46X_2+0.56X_3+0.62X_4+0.81X_5$ (X_1 =文化程度, X_2 =脑损伤程度, X_3 =脑挫裂伤, X_4 =血清 Tau, X_5 =血清 HMGB1)。 $Y_2=1.03+0.62X_4+0.81X_5$ 。对影响因素赋值, 绘制 Y_1 与 Y_2 预测模型判断 ABI 后认知功能障碍的 ROC (图2), Y_1 与 Y_2 预测模型判断 ABI 患者并发认知障碍的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($Z=-0.16, P=0.56$)。

3 讨论

ABI 后认知功能障碍指患者执行力、注意力、

逻辑推理能力及语言表达能力等功能的异常降低。ABI 后认知功能障碍的发生导致患者工作学习能力降低, 严重影响患者生活质量, 认知功能已成为评估 ABI 后康复效果的主要标准^[8]。目前临床多认为 ABI 发生后与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 相关特征性蛋白在脑组织的沉积是认知障碍的重要原因^[9-10]。淀粉样蛋白 (myloid- β peptide, A β) 能直接损害神经元和胶质细胞, 造成认知功能降低。张晨鹏等^[11]实验显示 A β 在脑血管壁的沉积可促进微血管病变, 成为认知障碍的诱因。Tau 是与 AD 相关的特征性蛋白, 存在于神经元轴突内, Tau 通过与细胞膜微管蛋白结合, 在维持微血管稳定性和

诱导微血管成束中发挥重要作用。研究还发现 Tau 蛋白磷酸化可直接破坏轴浆运输功能,引起神经元死亡^[12]。ABI 发生后,血脑屏障被破坏, Tau 被降解释放入血,造成血清 Tau 的持续升高。另外, Tau 也是调节神经细胞轴突内物质转运和信号传导

的关键蛋白^[13],而 ABI 后轴突损伤则是患者发生认知障碍的原因之一, Tau 水平异常可能通过影响轴突内微观孔的通透性,进而造成轴突肿胀等病理改变^[14],成为认知功能障碍的诱因。因而, Tau 有望成为评估 ABI 后认知障碍重要的血清标记物。

表 3 两种预测模型判断 ABI 后并发认知功能障碍的 ROC 分析结果

| 预测模型 | AUC | SE | 95%CI | P | 敏感度 | 特异度 |
|-------|------|------|-----------|------|------|------|
| Y_1 | 0.85 | 0.04 | 0.77-0.94 | 0.00 | 0.94 | 0.58 |
| Y_2 | 0.84 | 0.05 | 0.75-0.92 | 0.00 | 0.89 | 0.76 |

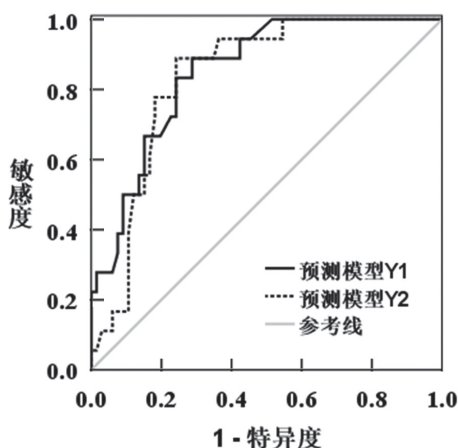


图 2 两种预测模型判断 ABI 后并发认知功能障碍的 ROC 分析

虽然有关 ABI 后认知功能障碍的机制尚未完全阐明,但炎症和氧化应激与 ABI 后认知功能障碍的关系已成为临床共识^[15]。HMGB1 属非组蛋白染色体结合蛋白,既往报道发现 HMGB1 可介导 TLR2 等信号通路,并诱导激活转录因子 κ 基因结合核因子,参与脑损伤病理进展和认知障碍的发生^[16]。王新军等^[17]则认为抑制 HMGB1 表达,有助于减轻炎症反应,改善认知功能。本研究也发现观察组血清 HMGB1 水平显著高于对照组,ABI 发生后,机体启动防御机制, HMGB1 被大量分泌,促进白介素 -1、白介素 -6 及肿瘤坏死因子 - α 等炎症因子分泌,加重氧化应激,使炎症反应进一步加重,进而损害神经功能^[18],导致认知障碍的发生。

本研究显示不同血清 Tau 和血清 HMGB1 水平患者脑损伤程度、MoCA 评分及蛛网膜下腔出血、脑挫裂伤 CT 征象发生率差异有统计学意义,提示血清 Tau,血清 HMGB1 与脑损伤病理进程和认知功能相关。Logistic 多因素分析结果也证实血清 Tau 和血清 HMGB1 是 ABI 后认知障碍的独立危险因素。这再次证实血清 Tau 和血清 HMGB1 与 ABI 后认知障碍的密切关系。为此,本研究建立预测模型,结果显示基于血清 Tau 和血清 HMGB1 两项的模型与联合 CT 征象与文化程度后的模型判断 ABI 后并发

认知障碍风险的 AUC 均超过 0.80,且二者差异无统计学意义,提示血清 Tau 与血清 HMGB1 联合检测判断认知障碍风险可获得联合 CT 征象和文化程度后建立的预测模型相近的准确性,这说明动态监测血清 Tau 与血清 HMGB1,可量化评估 ABI 后认知功能障碍风险,这对于指导临床、进行早期干预具有重要意义。但本研究样本量小,结论还有待今后进一步研究证实。

综上,血清 Tau 与血清 HMGB1 联合检测有助于 ABI 后认知功能障碍的早期筛查,具有较高临床应用价值。

参考文献:

- [1] 张恒,袁莉,王佩,等.血管生成素样蛋白 2 (ANGPTL2) 对大鼠局灶性脑缺血 / 再灌注损伤的炎症保护机制研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(6):32-35,46. ZHANG Heng, YUAN Li, WANG Pei, et al. Study on the inflammatory protective mechanism of angiogenin-like protein 2 (ANGPTL2) on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(6):32-35,46.
- [2] 刘辰庚,梁巍,王培昌. 成年人脑脊液 CK, AST, LDH 和 GPx 活性检测对脑血管病的鉴别诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5):4-7. LIU Chengeng, LIANG Wei, WANG Peichang. Differential diagnostic value of CK, AST, LDH and GPx activity in adults cerebrospinal fluid of cerebrovascular diseases [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5):4-7.
- [3] 巨涛,宋波,刘文刚,等. 血清 PPAR- γ mRNA, MMP-9 mRNA 检测与颅内动脉瘤破裂相关的临床应用研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 83-86. JU Tao, SONG Bo, LIU Wengang, et al. Clinical application of detecting serum PPAR- γ mRNA, MMP-9 mRNA in the diagnosis of ruptured intracranial aneurysm [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5):83-86.
- [4] 卜晓敏,宋佳希,樊春荔,等. 颅脑损伤患者血清 α II 血影蛋白裂解产物 (SBDPs) 水平检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):9-11,15. BU Xiaomin, SONG Jiaxi, FAN Chunli, et al. Study on serum levels of SBDPs and their clinical significance in patients with traumatic brain injury [J]. Journal of

- Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1):9-11, 15.
- [5] 陈锐, 张高炼, 黄建荣, 等. 血清 HMGB1 及 Copeptin 检测对脑外伤患者病情严重程度及预后评估临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3):38-43.
- CHEN Rui, ZHANG Gaolian, HUANG Jianrong, et al. Clinical significance of serum HMGB1 and copeptin detection in the assessment of the severity and prognosis of patients with brain trauma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3):38-43.
- [6] BLEDSOE B E, CASEY M J, FELDMAN J, et al. Glasgow coma scale scoring is often inaccurate [J]. Prehospital and Disaster Medicine, 2015, 30(1): 46-53.
- [7] 涂秋云, 靳慧, 丁斌蓉, 等. 长沙版蒙特利尔认知评估量表的信度、效度检测与血管性认知障碍理想划界分值 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(6): 339-345.
- TU Qiuyun, JIN Hui, DING Binrong, et al. The study on reliability, validity of Montreal Cognitive Assessment (Changsha Version) and preliminary exploration of its optimal cutoff score for detecting vascular cognitive impairment [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2012, 38(6):339-345.
- [8] 孙祝平, 陈红英, 陈思路. 老年阿尔茨海默病患者血清 Lp-PLA2, NLRP3 水平表达及其与认知功能损害的相关性 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):49-52.
- SUN Zhuping, CHEN Hongying, CHEN Silu. Expression of serum Lp-PLA2 and NLRP3 in elderly patients with Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):49-52.
- [9] 于庭洪, 杨莎莎, 郑亚利, 等. 帕金森病患者轻度认知功能障碍与尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平的相关性 [J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(11):995-999.
- YU Tinghong, YANG Shasha, ZHENG Yali, et al. Correlation between mild cognitive impairment and Alzheimer disease associated neuronal thread protein neurofilament protein level in urine in Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2020, 43(11):995-999.
- [10] 薛飞肖, 王海峰, 李琼阁, 等. 神经退行性疾病与载脂蛋白 E 基因及多种心脑血管因素的相互影响分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):9-12.
- XUE Feixiao, WANG Haifeng, LI Qionggong, et al. Study on the interaction between neurodegenerative diseases and Apolipoprotein E gene and various cardiovascular and cerebrovascular factors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):9-12.
- [11] 张晨鹏, 王成, 辛玫, 等. 18F-AV45 PET/CT 显像视觉分析及 SUVR 对不同认知障碍患者的辅助诊断价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4):201-206.
- ZHANG Chenpeng, WANG Cheng, XIN Mei, et al. Value of visual analysis and SUVR during 18F-AV45 PET/CT imaging in the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2020, 40(4):201-206.
- [12] 王麟, 周朝琼, 徐晓华, 等. 血清肿瘤标志物的参考变化值和参考变化因子应用比较研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1):150-152.
- WANG Lin, ZHOU Chaoqiong, XU Xiaohua, et al. Comparative study on the reference change value and reference change factor of serum tumor markers [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1):150-152.
- [13] 刘麟文, 姚俊岩. Tau 蛋白导致认知功能障碍的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(4): 403-407.
- LIU Linwen, YAO Junyan. Advances in research of Tau protein leading to cognitive dysfunction [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2019, 40(4):403-407.
- [14] 杨文进, 郭义君, 郑平, 等. 急性创伤性脑损伤患者血清 Tau 蛋白动态变化及其与认知功能障碍的相关性研究 [J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(1):35-39.
- YANG Wenjin, GUO Yijun, ZHENG Ping, et al. Dynamic changes of serum Tau proteins and their correlation with cognitive dysfunction in patients with acute traumatic brain injury [J]. Chinese Journal of Trauma, 2018, 34(1):35-39.
- [15] 王丽丽, 张宁, 赵迎春, 等. 老年急性脑出血并发癫痫患者血清 HP, SOD, MDA 水平表达及其与认知功能损害的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2):108-111.
- WANG Lili, ZHANG Ning, ZHAO Yingchun, et al. Study on the correlation between serum haptoglobin, superoxide dismutase and malondialdehyde in elderly patients with epilepsy after acute cerebral hemorrhage and their correlation with cognitive impairment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2):108-111.
- [16] 王方平, 张平安, 杨晓燕. 高迁移率蛋白 B1 介导 Toll 样受体信号通路的研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3):162-164.
- WANG Fangping, ZHANG Pingan, YANG Xiaoyan. Updates on the pathways of Toll-Like receptors mediated by HMGB1 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3):162-164.
- [17] 王新军, 张旭阳, 付旭东, 等. 轻中型颅脑创伤继发认知功能障碍患者血清 HMGB1 和 TLR2 的表达 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(7):407-411.
- WANG Xinjun, ZHANG Xuyang, FU Xudong, et al. The serum expression levels of HMGB1 and TLR2 in mild and moderate traumatic brain injury with mild cognitive impairment and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2018, 44(7):407-411.
- [18] 张小鹏. 缺血性脑卒中患者血清 HMGB1, sTLT-1 含量与氧化应激反应、内皮损伤程度的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(21): 3021-3024.
- ZHANG Xiaopeng. The correlation of serum HMGB1 and sTLT-1 contents with oxidative stress response and endothelial injury in patients with ischemic stroke [J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(21):3021-3024.

收稿日期: 2021-02-03

修回日期: 2021-05-08