

体液生物标志物对阿尔茨海默病的早期诊断价值

张君琴 张振涛

【中图分类号】 R742.8⁺9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)02-0271-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.034

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆最常见的原因,给社会及家庭造成了沉重的负担,绝大多数患者出现典型的临床症状时潜在的神经病理改变已存在多年,这可能是当前 AD 治疗临床试验反复失败的原因之一,因此早期诊断 AD 对临床及研究具有重要意义。AD 早在 1906 年由德国科学家 Alois Alzheimer 首次报道,并于 1910 年由 Emil Kraepelin 正式命名^[1]。据目前统计,全世界约有 4400 万人患有痴呆症,仅 2018 年全世界为痴呆付出的代价约为 1 万亿美元^[2]。随着人口老龄化,预计到 2050 年患病人数将翻倍^[3]。AD 患者晚期将完全失去自理能力,对社会及家庭造成沉重的负担。由于患者出现症状时潜在的神经病理变化已经存在多年,目前临床上使用的对症治疗药物仅能轻度改善患者的临床症状,而不能延缓或阻断疾病的进展。近年来针对 AD 的临床药物研究实验反复失败,原因之一可能是出现临床症状的 AD 患者已经失去了治疗的最佳时机,AD 药物的临床试验也表明患者早期可能更容易对治疗有反应^[4-5]。因此,早期诊断和治疗可能是提高 AD 患者的治疗效果和延缓病情发展的关键。生物标志物是指可以定量测定的,与疾病发生、发展密切相关的各种生物指标,理想的生物标志物诊断应该具有灵敏度高、特异性强的特点,能够早期识别疾病,并监测疾病的发展程度。但目前临床上尚缺乏实用的 AD 早期诊断生物标志物,因此寻找实用的早期诊断 AD 的生物标志物是一重要的研究领域^[6-7]。临床上广泛使用的 AD 的生物标志物包括影像学生物标志物和体液生物标志物,但影像学方法价格昂贵,体液生物标志物更易于在临床上应用,是理想的生物标志物来源,不同的生物标志物可以反映不同的病理生理机制,还可能为检测一些无法通过脑成像识别的生物标志物提供手段^[8]。近年来对 AD 致病机制的不断研究以及 AD 诊断生物标志物的不断发展有利于实现对 AD 的早期诊断和干预,本研究就 AD 经典体液生物标志物(A β 和 Tau 蛋白)及几种主要的新型体液生物标志物(NFL、BACE1、AD7c-NTP、外泌体和 miRNA 等)在 AD 早期诊断中的作用进行综述,以促进 AD 的早期精确诊断。

1 经典生物标志物(A β 与 Tau 蛋白)

AD 的典型病理改变是大脑中细胞外 β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)沉积与细胞内以 Tau 蛋白为主的神经原纤维缠结的形成。2014 年国际工作组发表了 AD 诊断的新标准:IWG-2 标准^[9],该诊断标准中明确指出脑脊液中 A β 、Tau 蛋白(T-Tau)和磷酸化 Tau 蛋白(P-Tau)是诊断 AD 的核心生物标志物。联合脑脊液中 A β 1~42 和 T-tau/P-tau 比值可使诊断的灵敏度和特异度达到 85%~90%^[10]。脑脊液中 A β 、P-Tau 以及 T-Tau 不仅是 AD 的生物标志物,重要的是,对于 AD 的早期诊断,这三种生物标志物还可以区分 AD 引起的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和稳定的 MCI^[11]。

A β 是淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)被 β -分泌酶和 γ -分泌酶连续切割形成不同氨基酸长度的短肽,最常见的是 A β 40 与 A β 42, A β 蛋白可在细胞膜外逐渐积聚形成 A β 蛋白聚合物,对神经元产生毒性作用,导致神经元变性^[10]。脑脊液是神经元代谢循环的重要场所,脑脊液中 A β 浓度较直观地反映脑实质中 A β 沉积的程度^[9],有研究表明在临床前 AD 阶段,在影像学方法可以检测到脑内 A β 沉积之前脑脊液中 A β 42 浓度已有异常改变,且脑脊液 A β 42 浓度与大脑皮层中淀粉样蛋白负荷呈负相关^[12-13]。尽管脑脊液 A β 已被证实为 AD 的核心生物标志物,但收集脑脊液具有较高的操作风险以及受患者配合条件的限制,越来越多的学者开始将血浆中 A β 作为 AD 早期诊断的生物标志物进行研究,血浆中 A β 容易采集,可重复性高,但研究结果并不一致^[14-16]。原因可能是 1)血浆中的 A β 浓度远低于脑脊液中的浓度;2)血浆中 A β 受多种蛋白酶和磷酸酶影响,导致血液中 A β 浓度不准确;3)各研究采用检测的方法不同,导致研究结果不一致。如果克服血浆中 A β 浓度测量的精确度与稳定性的问题,则能够进一步验证血浆中 A β 蛋白作为 AD 早期诊断标志物的潜在价值^[17]。

除了 A β 沉积外,脑内 Tau 蛋白聚集形成的神经纤维缠结是 AD 的另一特征性病理改变,目前普遍认为脑脊液中 T-Tau 和 P-Tau 两种形式的 Tau 蛋白浓度升高与 AD 疾病进展有关^[18]。T-Tau 反映神经损伤,P-Tau 反映脑内磷酸化 Tau 蛋白沉积程度。Tau 蛋白的磷酸化位点较多,目前研究最多的是 P-Tau181 和 P-Tau231,二者能够较灵敏地鉴别 AD 与其他痴呆相关疾病,其中脑脊液中 P-Tau181 浓度升高与 AD 病程进展相关,能够预测 MCI 到 AD 的转变^[19-20]。血浆中 Tau 蛋白也是近几年的研究热点,部分研究显示

基金项目:国家自然科学基金(No. 81822016、No. 81171382、No. 81571249)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[张君琴 张振涛(通信作者)]

MCI 患者血浆中 Tau 蛋白浓度逐渐升高与认知功能逐渐下降相关^[21-22],血浆中高浓度的 Tau 蛋白与疾病的快速进展有关^[23],提示血浆中 Tau 蛋白具有作为 AD 新型生物标志物的潜在价值。目前研究阶段缺乏大量队列研究证据,后期应纵向观察血浆中 Tau 蛋白浓度,进一步探讨 Tau 蛋白在 AD 进展过程中的变化规律,提高血浆 Tau 蛋白早期诊断 AD 的准确性。

2 新型生物标志物

2.1 NFL

神经丝轻链蛋白(Neurofilament light chain protein, NFL)是一种中间丝蛋白,参与细胞骨架的形成,维持细胞的稳定性,它主要存在于粗有髓轴突中,是反映神经损伤的标志物^[24]。最近一项队列研究表明,MCI 和 AD 患者的脑脊液 NFL 高于认知功能正常者,而且 NFL 浓度升高与全脑和海马萎缩、白质强度变化以及随时间推移而出现的认知退化有关^[25],目前可定量检测脑脊液及血浆中 NFL 的水平^[26],但收集脑脊液存在患者因素限制,因此很多研究者关注血浆 NFL 能否作为痴呆症等神经退行性疾病的生物标志物。最近一项大规模队列研究发现血浆 NFL 浓度在 PET-A β 扫描阳性的 MCI 患者中最高,并能够预测未来认知功能恶化、脑萎缩和代谢减退^[27]。另外,一项关于家族性 AD 的研究表明,血浆 NFL 浓度不但在有症状的家族性 AD 患者中增高,而且在未出现临床症状的突变基因携带者中也增高,其 NFL 浓度与预计的症状发作时间和全脑萎缩率等 MRI 测量值相关^[28]。血浆 NFL 反映了 AD 临床前阶段的神经变性,虽不是 AD 特异性的表现,但是在 AD 神经退行性病变过程的早期筛查与预测病情发展中可能起重要作用^[29]。

2.2 BACE1

β 分泌酶 1(BACE1)参与 APP 蛋白的切割与 A β 的形成^[30]。越来越多的实验通过酶联免疫吸附法测定血浆中 BACE1 的活性,发现 MCI 及 AD 人群中 BACE1 的活性显著高于正常对照组,尤其是 3 年内会发展为 AD 的 MCI 阶段的 BACE1 的活性比稳定的 MCI 更高^[29, 31],这表明血浆 BACE1 活性具有作为预测从 MCI 进展为 AD 痴呆的生物标志物的潜力。这些研究结果对于 AD 的早期诊断具有潜在价值,但需要更多的研究证据来验证这些结论。由于 BACE1 底物众多,其在 AD 病理生理过程中的具体作用及分子机制尚不明确,应用于 AD 的早期诊断尚存在许多局限性,需要进一步探索。

2.3 AD7c-NTP

1997 年 Monte 等^[32]人发现一种长度约 41kD 的脑蛋白并命名为 AD7c-NTP,同时证明该蛋白与 AD 神经变性相关。有研究表明在 AD 神经变性过程的早期检测到 AD7c-NTP 在脑实质、脑脊液及血浆中浓度升高,并且其浓度与痴呆的严重程度呈正相关^[32]。随着 AD7c-NTP 定量测定方法的逐渐完善^[33],脑脊液中 AD7c-NTP 诊断 MCI 的灵敏度与特异性分别可提高到 86.7% 与 85.0%,在血浆中的灵敏度及特异度分别为 76.0% 及 85.0%^[34],更有力地证明了 AD7c-

NTP 作为 AD 早期诊断生物标志物的可行性。近来部分研究发现尿液中 AD7c-NTP 浓度升高也与 AD 的发展有关^[33, 35],在 AD 及 MCI 患者的体内过量的 AD7c-NTP 经体液循环后通过肾脏进入尿液。在尿液中检测到的 AD7c-NTP 蛋白与人脑脊液和脑组织中检测到的蛋白质具有相同的分子量^[36]。尿液易于采集且无创伤,尿液中的生物标志物具有巨大的发展前景,但尿液容易受肾功能及细菌感染等因素的影响,标本的采集及处理过程需要进一步标准化。

2.4 外泌体

外泌体是一种直径 30~100 nm 的囊泡状小体,密度为 1.13~1.19 g/mL,在体内可以由多种细胞分泌,外泌体携带多种蛋白、DNA 以及 miRNAs,在细胞间起细胞信使的作用,传递细胞信息^[37],在人体脑脊液、血液、尿液、唾液甚至是羊水等都可以检测到。越来越多的研究发现,外泌体参与 AD 的发病过程。外泌体通过将 APP 及其代谢产物靶向作用于受体细胞,从而在 AD 发病机理中发挥关键作用^[38]。Sudat Saman 等人发现,在神经元凋亡之前 Tau 蛋白可以经过外泌体进入到脑脊液中^[39],这也可能解释 AD 在脑中各区域扩散的病理生理机制。Massimo S. Fiandaca 等^[40]人对血液中神经来源的外泌体提取物进行分析,发现 P-S396-tau 蛋白、P-T181-tau 蛋白和 A β 1-42 的浓度可以预示 AD 在临床发病前 10 年发展。不同外泌体因其转运机制不同,可能导致其靶向细胞功能改变有所不同,因此外泌体相关成分可以作为 AD 早期诊断过程中潜在的工具。

2.5 miRNA

微小 RNA(microRNA, miRNA)是一种由 21~23 个核苷酸组成的非编码 RNA,调节人类 60% 以上的基因功能,在人体脑组织、脑脊液及血浆中广泛存在,miRNA 参与以下 AD 病理机制形成过程^[41]:(1)A β 42 的异常产生;(2)Tau 蛋白的形成及修饰;(3)神经毒性蛋白的清除障碍;(4)神经炎症反应与氧化应激;(5)轴突功能破坏;(6)线粒体功能障碍;(7)细胞周期异常;(8)神经元的凋亡与丢失,miRNA 的失调和 AD 神经元的退行性病变密切相关,对 AD 的早期诊断可能起重要作用。Swarbrick 等^[42]人对血浆中 10 种 miRNA 进行了分析,发现它们与免疫系统、细胞周期、基因表达、细胞应激反应及神经元生长因子信号传导有关,并发现 miR-107、miR-30e 和 miR-210 在脑和外周血中同样失调。miRNA-132 是在突触可塑性领域被研究最多的 miRNA,Shaltiel 等^[43]人已经证明 miRNA-132 靶向乙酰胆碱酯酶,通过调节乙酰胆碱酯酶损害神经元功能而影响认知功能,部分研究表明 MCI 患者血浆中 miRNA-132 浓度显著高于正常对照组^[44-45],个别研究显示 miRNA 对于区分 AD 或 MCI 与认知功能正常组的准确性并不高^[46]。人体中存在大量的 miRNA,不同地区及不同人群所拥有的 miRNA 谱不一样,后续研究需要继续扩大研究人群,进一步验证 miRNA 对 AD 的早期诊断价值。

3 总结与展望

AD 起病隐袭,进展缓慢,潜在的神经病理变化进展 20~30 年后才出现典型的临床症状,至今仍无有效的治疗方

案。AD 的早期诊断可能是提高 AD 治疗效果及延缓 AD 进展的突破口。越来越多的研究开始探索 AD 早期诊断的生物标志物。理想的生物标志物需要具备以下特点:重复性好、非侵入性、操作简单、廉价,应反映神经病理变化的进展,检测的灵敏度和特异性应不低于 80%^[47]。目前公认的核心生物标志物有影像学生物标志物和脑脊液中 A β 、T-tau 及 P-tau,但是影像学检查价格昂贵,脑脊液检查存在取材困难等缺点,故大量的研究开始于血浆及尿液等体液中寻找可能早期诊断 AD 的生物标志物,这对于提高 AD 诊治效果具有重要意义。A β 蛋白及 tau 蛋白在血浆中的研究结果具有争议性,需要进一步在更多的人群中进行验证。NFL、BACE1、AD7c-NTP、外泌体和 miRNA 等显示出早期诊断的潜力,尤其是 AD7c-NTP 及外泌体在近几年内逐渐成为研究热点,但这些潜在生物标志物是否适用于临床和研究仍有待进一步验证。随着国内老龄化形势的加剧,AD 将给家庭和社会带来越来越沉重的负担,亟须找到新型的早期诊断 AD 的生物标志物。随着对 AD 发病机制的不断研究,新药开发、纳米技术和基因技术的进展,相信在不久的将来可以找到一种能够早期诊断 AD 的方法。

参 考 文 献

- [1] Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease [J]. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2003, 5(1): 101-108.
- [2] Patterson C. World Alzheimer report 2018: the state of the art of dementia research; New frontiers [J]. *Alzheimer's Disease International (ADI)*; London, UK, 2018.
- [3] Lane C A, Hardy J, Schott J M. Alzheimer's disease [J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(1): 59-70.
- [4] The need for early detection and treatment in Alzheimer's disease [J]. *EBio Medicine*, 2016, 9: 1-2.
- [5] Maliszewska-Cyna E, Lynch M, Oore J J, et al. The benefits of exercise and metabolic interventions for the prevention and early treatment of Alzheimer's disease [J]. *Current Alzheimer Research*, 2017, 14(1): 47-60.
- [6] Graham W V, Bonito-Oliva A, Sakmar T P. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies [J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 413-430.
- [7] Dos Santos Picanco L C, Ozela P F, De Fatima De Brito Brito M, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(26): 3141-3159.
- [8] Molinuevo J L, Ayton S, Batrla R, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers [J]. *Acta neuropathologica*, 2018, 136(6): 821-853.
- [9] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629.
- [10] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet (London, England)*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [11] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(7): 673-684.
- [12] Vlassenko A G, Mccue L, Jasielec M S, et al. Imaging and cerebrospinal fluid biomarkers in early preclinical alzheimer disease [J]. *Annals of Neurology*, 2016, 80(3): 379-387.
- [13] Palmqvist S, Mattsson N, Hansson O. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography [J]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2016, 139(Pt 4): 1226-1236.
- [14] Pomara N, Willoughby L M, idtis J J, et al. Selective reductions in plasma Abeta 1-42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow-up: a preliminary report [J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 2005, 13(10): 914-917.
- [15] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne V L, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249-254.
- [16] Lövhim H, Elgh F, Johansson A, et al. Plasma concentrations of free amyloid β cannot predict the development of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2017, 13(7): 778-782.
- [17] Park J C, Han S H, Cho H J, et al. Chemically treated plasma A β is a potential blood-based biomarker for screening cerebral amyloid deposition [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2017, 9(1): 20.
- [18] Counts S E, Ikonovic M D, Mercado N, et al. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2017, 14(1): 35-53.
- [19] Lleo A, Cavedo E, Parnetti L, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in trials for Alzheimer and Parkinson diseases [J]. *Nature reviews Neurology*, 2015, 11(1): 41-55.
- [20] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2010, 6(3): 131-144.
- [21] Mielke M M, Hagen C E, Wennberg A M V, et al. Association of Plasma total Tau level with cognitive decline and risk of mild cognitive impairment or dementia in the mayo clinic study on aging [J]. *JAMA Neurology*, 2017, 74(9): 1073-1080.
- [22] Yang C C, Chiu M J, Chen T F, et al. Assay of plasma phosphorylated Tau protein (threonine 181) and total Tau protein in early-stage Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2018, 61(4): 1323-1332.
- [23] Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, et al. Plasma tau in Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2016, 87(17): 1827-1835.
- [24] Martin S J, McGlasson S, Hunt D, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in multiple sclerosis and its subtypes: a meta-analysis of case-control studies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(9): 1059-1067.
- [25] Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with Alzheimer disease progression [J]. *JAMA Neurology*, 2016, 73(1): 60-67.
- [26] Gisslén M, Price R W, Andreasson U, et al. Plasma concentration of the neurofilament light protein (NFL) is a biomarker of CNS injury in HIV infection: A cross-sectional study [J]. *E Bio Medicine*, 2016, 3: 135-140.

- [27] Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, et al. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurology*, 2017, 74 (5): 557-566.
- [28] Weston P S J, Poole T, Ryan N S, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: A marker of early neurodegeneration [J]. *Neurology*, 2017, 89(21): 2167-2175.
- [29] Hampel H, Obryant S E, Molinuevo J L, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2018, 14(11): 639-652.
- [30] Wu G, Sankaranarayanan S, Wong J, et al. Characterization of plasma β -secretase (BACE1) activity and soluble amyloid precursor proteins as potential biomarkers for Alzheimer's disease [J]. *Journal of neuroscience research*, 2012, 90 (12): 2247-2258.
- [31] Shen Y, Wang H, Sun Q, et al. Increased plasma beta-secretase 1 may predict conversion to Alzheimer's disease dementia in individuals with mild cognitive impairment [J]. *Biological psychiatry*, 2018, 83(5): 447-455.
- [32] Monte S M, Ghanbari K, Frey W H, et al. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid [J]. *The Journal of clinical investigation*, 1997, 100 (12): 3093-3104.
- [33] Zhang J, Zhang C H, Li R J, et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2014, 40(1): 153-159.
- [34] Chen Y, Shi S, Zhang J, et al. Diagnostic value of AD7C-NTP for patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2014, 94(21): 1613-1617.
- [35] 王艳, 李攀, 陈娜, 等. 尿液 AD7c-NTP 表达变化对痴呆诊断价值的探讨 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(8): 649-654.
- [36] De La Monte S M, Wands J R. The AD7c-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease [J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2001, 3(3): 345-353.
- [37] Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2 (8): 569-579.
- [38] Laulagnier K, Javalet C, Hemming F J, et al. Amyloid precursor protein products concentrate in a subset of exosomes specifically endocytosed by neurons [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2018, 75(4): 757-773.
- [39] Saman S, Kim W, Raya M, et al. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(6): 3842-3849.
- [40] Fiandaca M S, Kapogiannis D, Mapstone M, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2015, 11(6): 600-607.
- [41] Millan M J. Linking deregulation of non-coding RNA to the core pathophysiology of Alzheimer's disease: An integrative review [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 156: 1-68.
- [42] 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.
- [43] Shaltiel G, Hanan M, Wolf Y, et al. Hippocampal microRNA-132 mediates stress-inducible cognitive deficits through its acetylcholinesterase target [J]. *Brain Structure & Function*, 2013, 218(1): 59-72.
- [44] Ye Y, Xu H, Su X, et al. Role of microRNA in governing synaptic plasticity [J]. *Neural Plasticity*, 2016, 2016: 495-523.
- [45] Xie B, Zhou H, Zhang R, et al. Serum miR-206 and miR-132 as potential circulating biomarkers for mild cognitive impairment [J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2015, 45 (3): 721-731.
- [46] Wu H Z, Ong K L, Seeher K, et al. Circulating microRNAs as biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review [J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2016, 49(3): 755-766.
- [47] Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging working group [J]. *Neurobiology of Aging*, 19(2): 109-116.

(2019-07-22 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。

本刊已入编“万方数据·数字化期刊群”和“中国核心期刊(遴选)数据库”等。作者如不同意将文章入编,投稿时敬请说明。