

# 脑脊液 $\beta$ 淀粉样蛋白 42 和 NLRP3 与麻痹性痴呆患者认知功能障碍、精神行为症状及预后的相关性分析

曹媛媛 张磊 高淑英 许东梅

**【摘要】 目的** 分析脑脊液  $\beta$  淀粉样蛋白 42( $\beta$ -amyloid peptide 42, A $\beta$ -42)和核苷酸结合寡聚结构样受体蛋白 3(Nucleotide-binding oligomeric structure-like receptor protein 3, NLRP3)与麻痹性痴呆(General paresis of insane, GPI)患者认知功能障碍、精神行为症状及预后的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月 - 2021 年 9 月本院收治的 78 例 GPI 患者为研究对象(研究组),另选取同时期本院收治的 58 例手术行腰椎麻醉的非神经系统疾病患者为对照组;检测 2 组患者脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平,同时分别采用蒙特利尔认知检查量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、神经精神量表问卷(Neuropsychiatric inventory, NPI)评估 2 组患者认知功能与精神行为症状;采用 Person 相关性分析法分析脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平与 MoCA, NPI 评分的相关性。研究组患者均随访 6 个月,随访截止日期为 2022 年 3 月 31 日;随访结束后根据患者预后将患者分为预后良好组和预后不良组,比较 2 组 A $\beta$ -42, NLRP3 水平及其他相关因素;Logistic 回归分析影响 GPI 患者预后不良的危险因素;绘制受试者工作特征(Receiver operator characteristic, ROC)曲线分析治疗前脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平对 GPI 患者预后不良的预测价值。**结果** 研究组脑脊液 A $\beta$ -42 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),NLRP3 水平高于对照组( $P < 0.05$ );研究组 MoCA 评分低于对照组( $P < 0.05$ ),NPI 评分高于对照组( $P < 0.05$ )。Person 相关性分析法显示,脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 MoCA 评分呈正相关( $r = 0.583, P < 0.05$ );脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 NPI 评分呈负相关( $r = -0.562, P < 0.05$ );脑脊液 NLRP3 水平与 MoCA 评分呈负相关( $r = -0.574, P < 0.05$ );脑脊液 NLRP3 水平与 NPI 评分呈正相关( $r = 0.557, P < 0.05$ )。预后不良组患者反复多次驱梅治疗占比、脑脊液 NLRP3 水平、NPI 评分高于预后良好组( $P < 0.05$ );预后不良组患者脑脊液 A $\beta$ -42 水平、MoCA 评分低于预后良好组( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析显示,治疗情况、A $\beta$ -42, NLRP3 水平、MoCA, NPI 评分均是影响 GPI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平单独及联合预测 GPI 患者预后不良的灵敏度分别为 84.12%、85.63%、90.35%,ROC 曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为 0.743、0.769、0.841,特异度分别为 66.72%、63.85%、62.48%。**结论** 脑脊液 A $\beta$ -42 与 NLRP3 水平在 GPI 患者体内表达异常,与 GPI 患者认知功能障碍、精神行为症状关系密切,可在一定程度上作为评估 GPI 患者预后不良的预测指标,且两者联合检测效能更高。

**【关键词】**  $\beta$  淀粉样蛋白 42 核苷酸结合寡聚结构样受体蛋白 3 麻痹性痴呆 认知功能障碍 精神行为症状 预后

**【中图分类号】** R759.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)02-0188-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.02.012

麻痹性痴呆(General paresis of insane, GPI)是一种相对罕见的慢性脑膜脑炎,主要是由于梅毒螺旋体侵入脑实质引起的一种神经梅毒,亦是神经梅毒最严重的表现类型<sup>[1]</sup>。GPI 患者以认知功能障碍、精神行为异常为主要特征,因其临床症状复杂多

变,加之缺乏敏感性与特异性高的实验室指标,导致误诊率较高<sup>[2]</sup>。GPI 患者病情一般较重,治疗不及时可能会危及患者生命;若未经合理治疗,患者一般在发病 5 年后发生死亡<sup>[3]</sup>。因此,早期诊断、早期干预及明确影响 GPI 患者预后不良的影响因素对改善该类患者预后具有重要意义。脑脊液  $\beta$  淀粉样蛋白 42( $\beta$ -amyloid peptide 42, A $\beta$ -42)是  $\beta$  淀粉样肽前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)经蛋白酶水解后产生的氨基酸片段,其与 GPI 患者认知功能的衰退、精神行为异常关系密切<sup>[4]</sup>。核苷酸结合寡

基金项目:首都医科大学附属北京地坛医院内科科研基金(编号为 DTQH201607)

作者单位:102208 北京市昌平区中西医结合医院北区(分院)(曹媛媛 高淑英);首都医科大学附属北京地坛医院(张磊 许东梅)

聚结构样受体蛋白 3(Nucleotide binding oligomerization domain receptor protein 3, NLRP3)是人体中参与机体炎症反应的重要蛋白质,在一定程度上参与 GPI 的发生发展<sup>[5]</sup>。目前,临床上关于脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 在 GPI 患者体内表达情况与患者认知功能障碍、精神行为症状及预后的相关性研究较少,本研究以此为研究重点,为 GPI 的诊断、治疗及预后评估提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月 - 2021 年 9 月本院收治的 78 例 GPI 患者为研究对象(研究组),另选取同时期本院收治的 58 例手术行腰椎麻醉的非神经系统疾病患者为对照组。研究组男 62 例,女 16 例;年龄 32~68 岁,平均年龄(43.28 $\pm$ 9.61)岁。对照组 46 例,女 12 例;年龄 33~68 岁,平均年龄(43.42 $\pm$ 9.79)岁。2 组一般资料比较无明显差异( $P>0.05$ )。纳入标准:(1)研究组均符合 GPI 的诊断标准<sup>[6]</sup>,梅毒血清学检查呈阳性,脑脊液梅毒甲苯胺红不加热血清试验为阳性;(2)研究组伴有认知功能受损和精神行为症状;(3)对照组无认知功能障碍、无神经或精神疾病史、无痴呆家族史;(4)均知情同意。排除标准:(1)伴有艾滋病病毒感染者;(2)伴有吸毒史者;(3)存在脑血管病史者。本研究开始前就已获得本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平检测

受试者在入院 2 h 内无菌条件下行腰椎穿刺术,取脑积液 2 mL,置于离心机中以 3500 r/min 转速离心 10 min,获取上清液,采用酶联免疫吸附法检测脑积液 A $\beta$ -42 水平。

1.2.2 认知功能、精神行为症状的评估

由本院神经内科医生采用蒙特利尔认知检查量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估受试者认知功能,该量表内容包括定向力、计算力、注意力等 9 项内容,总分为 30 分, $\geq 26$  分表示认知功能正常,反之则表明认知功能受损;采用神经精神量表问卷(Neuropsychiatric inventory, NPI)评估受试者精神行为症状,该量表内容包括妄想、抑郁、淡漠、幻觉等 12 项精神行为症状,总分 0~144 分,得分越高表明患者精神行为症状越严重。

1.2.3 分组及资料收集

对研究组患者进行 6 个月的随访,随访截止日

期为 2022 年 3 月 31 日,随访结束后根据随访将患者分为预后良好组和预后不良组。预后判定标准为末次随访时脑脊液梅毒甲苯胺红不加热血清试验与梅毒螺旋体明胶凝集试验转阴为预后良好,反之纳入预后不良组。

收集可能影响 GPI 患者预后不良的相关因素,包括性别、脑萎缩、脑脊液白细胞计数、年龄、身体质量指数(Body mass index, BMI)、治疗情况(反复多次驱梅治疗、正规全程青霉素驱梅治疗)、A $\beta$ -42, NLRP3 水平、脑脊液蛋白定量、MoCA, NPI 评分。

1.2.4 观察指标

(1)观察对照组与研究组脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平;(2)观察对照组与研究组 MoCA, NPI 评分;(3)脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平与 MoCA, NPI 评分的相关性;(4)预后良好组和预后不良组 A $\beta$ -42, NLRP3 水平及其他因素比较;(5)Logistic 回归分析影响 GPI 患者预后不良的危险因素;(6)脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平对 GPI 患者预后不良的预测价值分析。

1.2.5 统计学处理

应用 SPSS26.0 统计软件。计数和计量资料分别以例数、频数( $n$ )或百分率(%)和均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数、计量资料分别采用 $\chi^2$ ,  $t$  检验;脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平与 MoCA, NPI 评分的相关性分析采用 Person 相关性分析法;影响 GPI 患者预后不良的危险因素采用 Logistic 回归分析;预测效能分析采用 ROC 曲线。 $\alpha=0.05$  为检验标准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平

研究组脑脊液 A $\beta$ -42 水平低于对照组( $P<0.05$ ), NLRP3 水平高于对照组( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	A $\beta$ -42( $\mu$ g/mL)	NLRP3(pg/mL)
对照组	58	46.57 $\pm$ 5.48	68.38 $\pm$ 8.52
研究组	78	34.46 $\pm$ 4.16*	107.85 $\pm$ 10.76*

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$

2.2 MoCA, NPI 评分

研究组 MoCA 评分低于对照组( $P<0.05$ ), NPI 评分高于对照组( $P<0.05$ )(表 2)。

2.3 脑脊液 A $\beta$ -42, NLRP3 水平与 MoCA, NPI 评分的相关性分析

Person 相关性分析法显示,脑脊液 A $\beta$ -42 水平

表2 MoCA,NPI评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	MoCA	NPI
对照组	58	29.54 ± 0.35	10.25 ± 3.16
研究组	78	16.26 ± 4.17*	41.90 ± 7.62*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

与 MoCA 评分水平呈正相关( $r = 0.583, P<0.05$ ) (图 1);脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 NPI 评分呈负相关( $r = -0.562, P<0.05$ ) (图 1);脑脊液 NLRP3 水平与 MoCA 评分呈负相关( $r = -0.574, P<0.05$ ) (图 1);脑脊液 NLRP3 水平与 NPI 评分呈正相关( $r = 0.557, P<0.05$ ) (图 1)。

2.4 预后良好组和预后不良组 A $\beta$ -42,NLRP3 水平及其他因素比较

预后不良组患者性别、脑萎缩、脑脊液白细胞计数、年龄、BMI、脑脊液蛋白定量与预后良好组比较无明显差异( $P>0.05$ );预后不良组患者反复多次驱梅治疗占比、脑脊液 NLRP3 水平、NPI 评分高于预后良好组( $P<0.05$ );预后不良组患者脑脊液 A $\beta$ -42 水平、MoCA 评分低于预后良好组( $P<0.05$ ) (表 3)。

2.5 Logistic 回归分析影响 GPI 患者预后不良的危险因素

将 GPI 患者治疗情况( $X_1$ ),A $\beta$ -42( $X_2$ ),NLRP3( $X_3$ ),MoCA( $X_4$ ),NPI( $X_5$ )作为自变量( $X$ ),GPI 患者预后情况作为因变量( $Y:1 =$  预后不良, $2 =$  预后良好),进行 Logistic 回归分析显示治疗情况、A $\beta$ -42,NLRP3 水平、MoCA,NPI 评分均是影响 GPI 患者预后不良的危险因素( $P<0.05$ ) (表 4)。

表3 预后良好组和预后不良组 A $\beta$ -42,NLRP3 水平及其他因素比较

因素	预后良好组 ( $n=30$ )	预后不良组 ( $n=48$ )	$\chi^2/t$	$P$
男[ $n(\%)$ ]	25(83.33)	37(77.08)	0.442	0.506
脑萎缩[ $n(\%)$ ]	23(76.67)	41(85.42)	0.960	0.328
脑脊液白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s, \times 10^6/L$ )	6.85 ± 1.82	7.01 ± 1.76	0.386	0.701
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	43.02 ± 8.54	43.44 ± 9.14	0.202	0.840
BMI( $\bar{x} \pm s, kg/m^2$ )	23.68 ± 1.43	23.72 ± 1.38	0.123	0.903
治疗情况[ $n(\%)$ ]				
反复多次驱梅治疗	2(6.67)	14(29.17)	5.732	0.017
正规全程青霉素驱梅治疗	28(93.33)	34(70.83)		
A $\beta$ -42( $\bar{x} \pm s, \mu g/mL$ )	39.26 ± 5.42	31.46 ± 4.64	6.768	<0.001
NLRP3( $\bar{x} \pm s, pg/mL$ )	85.47 ± 10.05	121.84 ± 11.81	13.989	<0.001
脑脊液蛋白定量( $\bar{x} \pm s, g/L$ )	0.61 ± 0.18	0.67 ± 0.21	1.295	0.199
MoCA( $\bar{x} \pm s$ ,分)	19.31 ± 3.34	14.37 ± 3.51	6.159	<0.001
NPI( $\bar{x} \pm s$ ,分)	34.75 ± 4.65	46.38 ± 5.36	9.797	<0.001

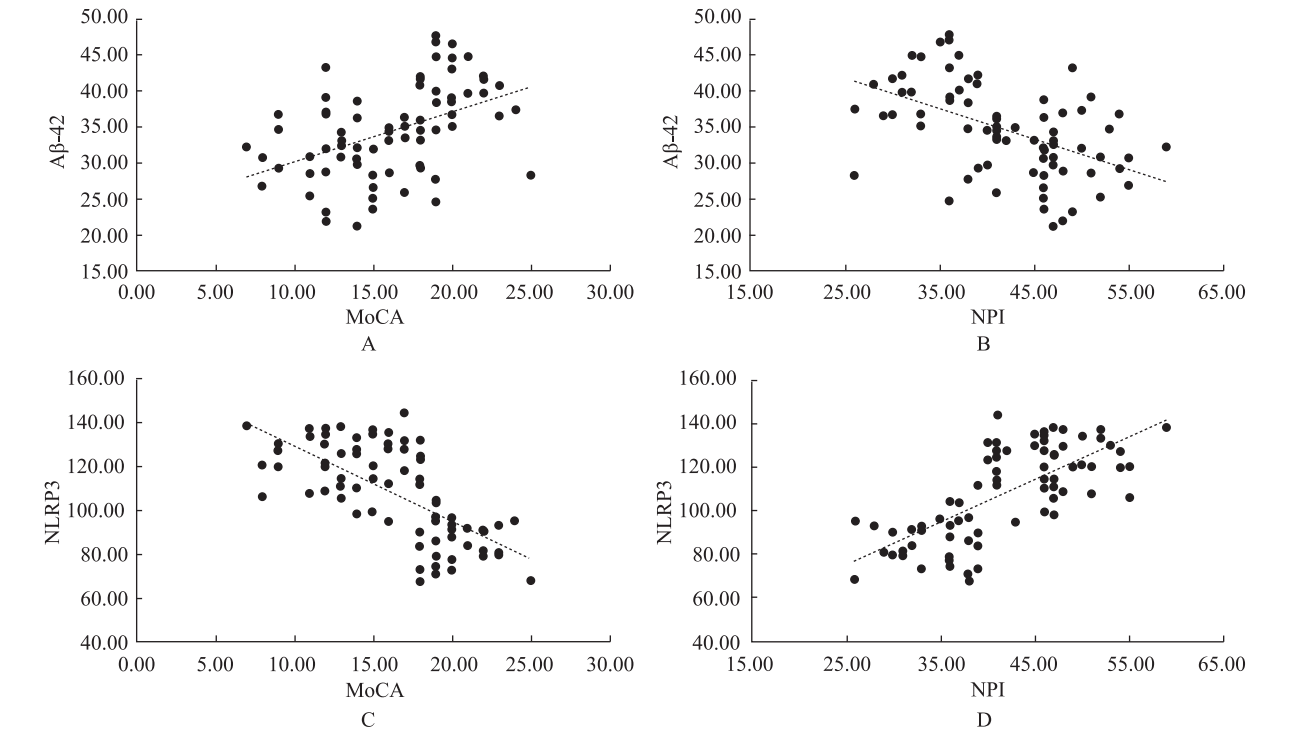


图1 脑脊液 A $\beta$ -42,NLRP3 水平与 MoCA,NPI 评分的相关性分析 A 为脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 MoCA 评分的相关性;B 为脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 NPI 评分的相关性;C 为脑脊液 NLRP3 水平与 MoCA 评分的相关性;D 为脑脊液 NLRP3 水平与 NPI 评分的相关性

表 4 Logistic 回归分析影响 GPI 患者预后不良的危险因素

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$	OR	95%CI		P
					下限	上限	
治疗情况	0.483	0.189	6.531	1.621	1.229	2.013	0.013
A $\beta$ -42	0.782	0.254	9.479	2.186	1.357	3.015	<0.001
NLRP3	1.157	0.304	14.485	3.180	1.943	4.418	<0.001
MoCA	0.645	0.225	8.218	1.906	1.339	2.473	0.003
NPI	0.958	0.278	11.875	2.606	1.398	3.815	<0.001

2.6 脑脊液 A $\beta$ -42,NLRP3 水平对 GPI 患者预后不良的预测价值分析

ROC 曲线分析显示,脑脊液 A $\beta$ -42,NLRP3 水平单独及联合预测 GPI 患者预后不良的灵敏度分别为 84.12%、85.63%、90.35%,AUC 分别为 0.743、0.769、0.841,特异度分别为 66.72%、63.85%、62.48%(图 2、表 5)。

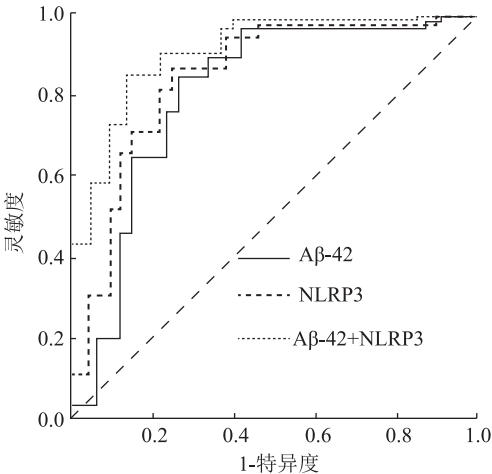


图 2 脑脊液 A $\beta$ -42,NLRP3 水平对 GPI 患者预后不良的 ROC 曲线

表 5 脑脊液 A $\beta$ -42,NLRP3 水平对 GPI 患者预后不良的评估价值

指标	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
A $\beta$ -42	0.743	0.694~0.783	<0.001	33.57 $\mu$ g/mL	84.12	66.72
NLRP3	0.769	0.702~0.905	<0.001	92.76 pg/mL	85.63	63.85
二者联合	0.841	0.758~0.986	<0.001	-	90.35	62.48

3 讨论

GPI 是神经梅毒的常见类型,约占神经梅毒的 10%~12%,该病具有较长的潜伏期,患者从感染梅毒到发展至 GPI 一般需要 5~25 年。近年来,我国随着梅毒报告病例的增多,导致 GPI 的发病率逐年升高<sup>[7]</sup>。GPI 患者临床症状表现复杂多变,认知功能障碍是其常见的临床症状,患者常表现为记忆力

下降、反应迟钝,对时间定向、人物定向、计算力等能力变差,严重影响患者的正常生活与工作<sup>[8]</sup>。另外,精神行为症状亦是 GPI 患者常见的临床特征,患者表现为情绪异常、妄想、行为紊乱等<sup>[9]</sup>。同时 GPI 起病较为隐匿,因以认知功能障碍、精神行为异常及人格改变等症状为首发症状,导致其常于神经内科与精神科就诊,在早期易被误诊为精神分裂症、血管性痴呆、抑郁等疾病,进而使得早期诊断率下降,但也不排除患者认知功能障碍后无法回忆或因道德观念故意隐瞒病史,给 GPI 的早期诊断及治疗带来困难<sup>[10]</sup>。GPI 晚期会出现严重的肢体瘫痪或严重痴呆,严重者甚至发生死亡<sup>[11]</sup>。因此,明确影响 GPI 患者预后不良的危险因素具有重要临床意义。

淀粉样  $\beta$  蛋白(Amyloid  $\beta$  peptide, A $\beta$ )是细胞膜上 APP 水解形成的,主要包括 A $\beta$ -42 和 A $\beta$ -40 两种形式,前者的神经毒性更强,容易形成聚集的淀粉样寡聚物<sup>[12]</sup>。针对 A $\beta$ -42 的生物学作用研究以退行性疾病患者为主,其在该病患者大脑中形成聚集的淀粉样寡聚物,感染神经并传递,促使神经元变性并导致神经可塑性机制受损,并最终导致脑组织(额叶、颞叶、海马)萎缩,这被认为是认知功能下降及精神行为异常的原因<sup>[13]</sup>。另外,A $\beta$ -42 对多巴胺能、5-羟色胺能、胆碱能、去甲肾上腺素能神经元亦有直接毒性作用,使得上述神经元退化,进而影响患者认知功能和精神行为症状<sup>[14-16]</sup>。本研究结果显示,研究组脑脊液 A $\beta$ -42 水平低于对照组;研究组 MoCA 评分低于对照组,NPI 评分高于对照组,且脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 MoCA 评分呈正相关,脑脊液 A $\beta$ -42 水平与 NPI 评分呈负相关。这提示脑脊液 A $\beta$ -42 水平的降低与 GPI 患者认知功能障碍及精神行为异常有关,暗示脑脊液 A $\beta$ -42 水平可用于 GPI 患者认知功能及精神行为异常的评估,分析其原因为脑脊液 A $\beta$ -42 水平下降可能与神经元死亡有关。

NLRP3 是机制最为复杂的炎症小体,能被多种形态结构和分子序列完全不同的模式分子活化,可感应细菌、病毒等微生物的侵袭,对固有免疫系统功能的正常发挥起着重要作用<sup>[17]</sup>。当机体受到病毒感染时促使 NLRP3 在机体内的表达失控,导致促炎因子等的大量生成,如白细胞介素 18、白细胞介素 1 $\beta$  等,并能通过相关信号转导通路,诱发一系列炎症瀑布反应,包括导致脑内炎症反应增强,损伤神经元或促使神经元坏死<sup>[18]</sup>。师强等<sup>[19]</sup> 研究显示 NLRP3 在阿尔茨海默病患者体内水平异常升高,且

其水平与患者神经炎性反应及氧化应激反应程度关系密切。本研究结果显示,研究组 NLRP3 水平高于对照组,且脑脊液 NLRP3 水平与 MoCA 评分呈负相关;脑脊液 NLRP3 水平与 NPI 评分呈正相关。这提示脑脊液 NLRP3 水平的升高与 GPI 患者认知功能障碍及精神行为异常有关,亦可作为 GPI 患者认知功能及精神行为异常的生化指标。

本研究对 GPI 患者预后进行评估,并根据患者预后分为预后不良组和预后良好组,观察影响预后不良的相关因素,结果显示预后不良组患者反复多次驱梅治疗占比、NLRP3 水平、NPI 评分高于预后良好组;预后不良组患者脑脊液 A $\beta$ -42 水平、MoCA 评分低于预后良好组。这提示 GPI 患者预后不良受上述因素影响。为进一步确定影响上述因素对 GPI 患者预后不良的影响,将上述因素进行 Logistic 回归分析显示,治疗情况、A $\beta$ -42、NLRP3 水平、MoCA、NPI 评分均是影响 GPI 患者预后不良的危险因素。这再次暗示了 GPI 患者预后不良受脑脊液 A $\beta$ -42、NLRP3 水平的影响。此外,治疗情况、MoCA、NPI 评分亦是影响 GPI 患者预后不良的因素。同时本研究 ROC 曲线分析显示,脑脊液 A $\beta$ -42、NLRP3 水平单独及联合预测 GPI 患者预后不良的灵敏度分别为 84.12%、85.63%、90.35%,AUC 分别为 0.743、0.769、0.841,特异度分别为 66.72%、63.85%、62.48%。这说明脑脊液 A $\beta$ -42、NLRP3 水平均是灵敏度高、特异性强的神经细胞损伤标志物,且二者联合检测预测 GPI 患者预后不良的价值更高。

综上所述,脑脊液 A $\beta$ -42 与 NLRP3 水平在 GPI 患者体内表达异常,与 GPI 患者认知功能障碍、精神行为症状关系密切,可在一定程度上作为评估 GPI 患者预后不良的预测指标,且两者联合检测效能更高。

### 参 考 文 献

- [1] Sharma SR, Hussain M, Roy D. General paresis of insane; a forgotten entity[J]. *Neurol India*, 2020, 68(2): 487-488.
- [2] Swain K. "Extraordinarily arduous and fraught with danger": syphilis, Salvarsan, and general paresis of the insane[J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(9): 702-703.
- [3] 王苗苗,张新卿. 阿尔茨海默病与麻痹性痴呆临床表现及其共性研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6): 450.
- [4] Han C, Yang Y, Guan Q, et al. New mechanism of nerve injury in Alzheimer's disease:  $\beta$ -amyloid-induced neuronal pyroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 8078-8090.
- [5] Zhang Y, Zhao Y, Zhang J, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation: its role in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11): 2560-2572.
- [6] Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014, 28(12): 1581-1593.
- [7] Zhang M, Zhong X, Shi H, et al. BACE1 and other Alzheimer's-related biomarkers in cerebrospinal fluid and plasma distinguish Alzheimer's disease patients from cognitively-impaired neurosyphilis patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1): 313-322.
- [8] 丁琦超,陆悦,孙旭,等. 伴麻痹性痴呆的神经梅毒患者的临床特征及诊断指标分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(6): 518-522.
- [9] Upadhyaya S, Pant SB, Dhungana S, et al. Neuropsychiatric manifestations in General Paralysis of Insane (GPI)[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2020, 18(70): 207-209.
- [10] 陈辛茹,宁玉萍,施海娜,等. 麻痹性痴呆和阿尔茨海默病患者的认知和精神行为症状比较[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(12): 841-846.
- [11] Daey OI, Lens CE, Fiolet A, et al. Malaria fever therapy for general paralysis of the insane: a historical cohort study[J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(1/2): 56-62.
- [12] Yeung C, Lau K, Au YS, et al. Amyloid, tau and risk of Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2021, 36(1): 81-88.
- [13] Sato Y, Takiguchi M, Tamano H, et al. Extracellular Zn<sup>2+</sup>-Dependent amyloid- $\beta$ (1-42) neurotoxicity in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(1): 53-61.
- [14] Wang L, Liu S, Xu J, et al. Emodin inhibits aggregation of amyloid- $\beta$  peptide 1-42 and improves cognitive deficits in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(6): 1992-2007.
- [15] Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, et al. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3): 528-542.
- [16] Sullivan KJ, Blackshear C, Simino J, et al. Association of midlife plasma amyloid- $\beta$  levels with cognitive impairment in late life: the ARIC neurocognitive study[J]. *Neurology*, 2021, 97(11): e1123-e1131.
- [17] Lonnemann N, Hosseini S, Marchetti C, et al. The NLRP3 inflammasome inhibitor OLT1177 rescues cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(50): 32145-32154.
- [18] Van Zeller M, Dias D, Sebastião AM, et al. NLRP3 inflammasome: a starring role in amyloid- $\beta$  and Tau-driven pathological events in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 83(3): 939-961.
- [19] 师强,郑莹莹,杨增焯. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体与阿尔茨海默病患者神经炎症反应,氧化应激的相关性分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(2): 115-119.

(2022-08-23 收稿)