

基于质谱法探讨血浆代谢物和老年人阿尔茨海默病神经退行性变的潜在联系

王海滨 门庆玲 周文龙 郭海志 蔡艳丽

【摘要】 目的 探讨质谱法测定的血浆代谢物(丙酮酸和乳酸)水平与老年人阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)神经退行性变的相关性。**方法** 2020年1月-2022年3月76名参与者[52名认知功能正常, 9例轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI), 15例AD痴呆(AD dementia, ADD)]参与了这项研究;通过正电子发射断层成像(Positron emission tomography, PET)成像评估大脑中Tau沉积的量,质谱法测定血浆乳酸、丙酮酸水平和血浆淀粉样蛋白 β_{1-42} (Amyloid- β_{1-42} , $A\beta_{1-42}$)水平。**结果** 随着脑Tau病变进展(Braak分期0~VI),血浆乳酸[$F(3, 47) = 3.114, P = 0.035$]、丙酮酸[$F(3, 47) = 4.505, P = 0.007$]、乳酸/ $A\beta_{1-42}$ [$F(3, 47) = 3.418, P = 0.031$]和丙酮酸/ $A\beta_{1-42}$ [$F(3, 47) = 11.558, P < 0.001$]逐渐增高;血浆乳酸($r = 0.36, P = 0.006$)、丙酮酸($r = 0.32, P = 0.008$)、乳酸/ $A\beta_{1-42}$ ($r = 0.44, P = 0.003$)和丙酮酸/ $A\beta_{1-42}$ ($r = 0.52, P < 0.001$)与大脑中AD特征区域中的Tau负荷高度显著相关;与Tau-PET(-)受试者比较, Tau-PET(+)受试者的血浆乳酸、丙酮酸、乳酸/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸/ $A\beta_{1-42}$ 显著更高($t = 3.024, 4.762, 4.815, 6.103, P$ 均 < 0.05);受试者工作特征曲线(Receiver operating curve, ROC)显示,血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 区分Tau-PET(-)和Tau-PET(+)受试者方面的AUC值(AUC = 0.891;敏感性为80.0%;特异性为91.4%)最高。**结论** 血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 是预测大脑中AD相关Tau病理学的潜在生物标志物。

【关键词】 质谱法 阿尔茨海默病 老年人 神经退行性 丙酮酸 乳酸

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)05-0440-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.003

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性神经退行性疾病,目前无法治愈^[1]。在症状发作之前识别与神经退行性变相关的生化变化将有助于深入了解与神经退行性过程相关的生物学机制,并有助于识别潜在的药物靶点。近年来有研究提出导致核心生物能量缺陷的概念为AD神经退行性变的基本特征^[2]。这一观点得到了最近关于认知功能受损老年人的报道的支持,表明AD相关大脑结构中的有氧葡萄糖代谢发生了与年龄相关的改变^[3]。细胞代谢的这些变化也与神经可塑性相关的转录特征的变化同时发生,并且与包括默认模式网络在内的关键大脑网络中病理性 β 淀粉样蛋白和Tau聚集体的沉积有关^[4]。最近研究发现,AD患者血浆细胞生物能量学相关的代谢物丙酮酸和乳酸水平在统计学上显著增高,并可能作为神经退行性疾病的预后标志物^[5]。然而,需要进一步通过临床

研究确定丙酮酸和乳酸与老年人AD神经退行性变的相关性。因此,本研究测试了血浆中细胞生物能量学相关的代谢物与大脑中AD相关Tau病变的相关性,同时检查了这些复合血浆生物标志物区分Tau-PET阳性的能力。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2020年1月-2022年3月76名参与者[52名认知功能正常、9例轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)、15例AD痴呆(AD dementia, ADD)]参与了这项研究;所有认知功能正常的个体的临床痴呆评分(Clinical dementia rating, CDR)的整体评分均为0分,并且没有诊断出MCI或痴呆。根据美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会(National institute on aging and Alzheimer's association, NIA-AA)指南的建议,MCI的CDR为0.5分^[6]。患有ADD患者的CDR评分 ≥ 0.5 分并且符合《精神疾病诊断和统计手册》第4版(DSM-IV-TR)AD标准^[7]。患有严重精神疾病或可能影响心理功能的严重神经或医学状况或合并症的个体

基金项目:四川省卫生健康科研基金项目(20210181)

作者单位:641300 四川省资阳市第一人民医院(四川大学华西医院资阳医院)神经内科(王海滨 周文龙 郭海志 蔡艳丽),心血管内科(门庆玲)

不包括在研究中。所有参与者或其法定代表在收到完整的研究描述后提供了参与本研究的书面知情同意书。

1.2 临床和神经心理学评估

由经过培训的精神病学家对所有参与者均进行标准化临床评估,同时根据纳入阿尔茨海默病联合注册表(Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, CERAD)神经心理的标准化方案,对所有参与者进行了全面的神经心理评估^[8]。从所有参与者的全血中提取基因组 DNA 并进行载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)基因分型;具有至少 1 个 $\epsilon 4$ 等位基因的受试者被确定为 ApoE4 携带者。

1.3 血浆乳酸、丙酮酸和淀粉样蛋白- β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$) 水平测量

隔夜空腹血样(20 mL)在早晨通过静脉穿刺并收集在乙二胺四乙酸二钾(Ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium salt dihydrate, K2 ED-TA)管中;将它们静置并离心(700 r/min, 5 min, 室温)以获得血浆;为了获得高纯度的样品,进一步离心血浆,将收集的纯血浆等分并立即储存在 -80°C ;通过 xMAP 技术(Bio-Plex[®] 200 System, 美国 Bio-Rad 公司)使用血浆淀粉样蛋白- β 检测试剂盒(美国 Fujirebio Diagnostics 公司)测定血浆 $A\beta_{1-42}$ 水平。

使用多反应监测质谱法对乳酸、丙酮酸水平进行靶向定量;在线使用 Xevo-TQ-S 三重四极杆质谱仪(美国 Waters Corporation 公司)的多反应监测(Multiple reaction monitoring, MRM)模式,样品通过 Acquity UPLC CSH Phenyl-Hexyl 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm)上分离;柱温设定为 50°C ;流动相由 50% 去离子水(试剂 A)和含有 0.1% 甲酸的 50% 乙腈(试剂 B)组成,以 0.20 mL/min 的流速等输送;进样量为 5 μL ,总运行时间为 3.5 min;针对四极杆 Q1 和 Q3 单位分辨率进行了调整和针对质谱(Mass Spectrometry, MS)条件最大信号强度进行了优化;仪器在负离子模式下操作;实验参数设置为 20 英镑/平方英寸(Pounds per square inch, psi)气帘气,离子喷雾电压 4.5 kV,加热器气体温度 400°C , 25 PSI 的雾化器气体和 25 PSI 的鞘流气体;氮气用于碰撞气体;对来自乳酸、丙酮酸的所有 MRM Q1/Q3 离子对的信号强度进行排序,以确保为基于 MRM 的定量选择最强的母离子和碎片离子

对;MRM 实验给出了乳酸的母离子为 89,子离子为 43;丙酮酸的母离子为 87,子离子为 43。

1.4 Tau-PET 采集和处理

参与者接受了 PET 及磁共振扫描以获得多模态成像;在 Biograph True point 40 PET/电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)扫描仪(德国 Siemens 公司)上进行 18F-AV-1451 PET 扫描,并在注射 370 MBq 的 18F-AV-1451 后 80 min 使用辅层进样模式监测;在 PET 扫描之前对患者同一位置进行用于衰减校正的低剂量 CT 扫描;迭代(OSEM3D + PSF) True X 算法用于 PET 数据重建,具有 24 个子集,使用 3 mm 高斯滤波器进行 6 次迭代;为了测量 Tau 蛋白水平,根据注射后 80~100 min 的平均摄取量创建了 18F-AV-1451 PET 标准化摄取值(Standardized uptake value ratio, SUVR)图像,通过平均小脑下灰质摄取量进行标准化;SUVR 图像被共同配准并重新切片为结构磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI);使用转化为 MNI-152 空间的 SUVR 图像进行 Voxelwise 分析;根据 Baker 等发布的方法进行感兴趣区域分析^[9];通过将 Braak 描述的 AD 中 Tau 蛋白缠结沉积的病理阶段相对应的感兴趣区域分组在一起来量化 18F-AV-1451 PET 摄取^[10];然后计算了自然空间中的加权平均 SUVR(在部分体积校正后),以形成 3 个复合感兴趣区域,大致对应于 AD 的 Braak 分期 0、分期 I/II、分期 III/IV 和分期 V/VI 的解剖学定义;然后根据基于 Braak 感兴趣区域特异性示踪剂摄取的阈值将参与者按 Braak 分期分组[Tau-PET(-)为 Braak 分期 0、I、II 期;Tau-PET(+)为 Braak 分期 III、IV、V、VI 期]。

1.5 统计学处理

使用 Medcalc 17.2。对于人口统计表、分类数据(性别、CDR 评分、ApoE4 阳性、认知功能状态)使用卡方(χ^2)检验和定量数据[年龄、教育程度、简易智能精神状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分、CERAD-K 评分和血浆生物标志物水平]使用 ANOVA 和 Tukey 事后检验。通过偏相关分析确定血浆生物标志物水平和脑 Tau 之间的关系,并校正协变量(年龄和性别)的影响。采用受试者工作特征曲线(Receiver operating curve, ROC)分析血浆细胞生物能量学相关生物标志物预测 Tau-PET(+)的性能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较

表 1 描述了参与者的特征。认知功能正常、MCI 和 ADD 者在 Braak 分期、性别、受教育年限、MMSE 评分、CERAD-K 评分、CDR 评分和 APOE4 阳性方面存在显著差异($P<0.05$)。

2.2 血浆细胞生物能量学相关生物标志物与脑 Tau 病变的关系

随着脑 Tau 病变进展(Braak 分期 0~VI 期),血浆乳酸[$F(3,47) = 3.114, P = 0.035$]、丙酮酸[$F(3,47) = 4.505, P = 0.007$]、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ [$F(3,47) = 3.418, P = 0.031$]和丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ [$F(3,47) = 11.558, P<0.001$]逐渐增高。与 Braak 分期 0 期比较,Braak 分期 V / VI 期的血浆乳酸、丙酮酸、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 均显著增高(P

<0.05)(图 1)。为了评估 AD 特征区域中血浆细胞生物能量学相关的代谢物与脑 Tau 负荷之间的联系,在校正协变量(年龄和性别)后进行了部分相关分析显示,血浆乳酸($r = 0.36, P = 0.006$)、丙酮酸($r = 0.32, P = 0.008$)、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ ($r = 0.44, P = 0.003$)和丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ ($r = 0.52, P<0.001$)均显示出与大脑中 AD 特征区域中的 Tau 负荷高度显著相关(图 1)。

2.3 血浆细胞生物能量学相关生物标志物区分 Tau PET(+)受试者的性能

与 Tau-PET(-)受试者比较,Tau-PET(+)受试者的血浆乳酸、丙酮酸、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 显著更高($t = 3.024, 4.762, 4.815, 6.103, P$ 均 <0.05)(图 2);ROC 分析显示,血浆乳酸、丙酮酸、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 在区分 Tau-PET(-)和 Tau-PET(+)受试者方面表

表 1 参与者的一般资料比较

特征	认知功能正常($n = 52$)	MCI($n = 9$)	ADD($n = 15$)	P
Braak 分期(0 期/I-II 期/III-IV 期/V-VI 期, n)	22/22/8/0	3/3/2/1	0/3/5/7	<0.001
性别(男/女, n)	21/31	0/9	2/13	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	71.08 \pm 1.04	69.56 \pm 2.15	75.87 \pm 2.11	0.102
受教育年限($\bar{x} \pm s$,年)	11.75 \pm 0.60	7.22 \pm 1.72	8.47 \pm 1.83	0.013
MMSE 评分($\bar{x} \pm s$,分)	27.40 \pm 0.41	22.00 \pm 1.53	16.13 \pm 1.36	<0.001
CERAD-K 评分($\bar{x} \pm s$,分)	6.62 \pm 0.33	3.67 \pm 0.71	1.53 \pm 0.65	<0.001
CDR 评分(0 分/0.5 分/1 分/2 分, n)	51/0/0/0	0/9/0/0	0/1/11/3	<0.001
ApoE4 阳性($\epsilon 4 + / \epsilon 4 -$, n)	8/44	6/3	5/10	0.004

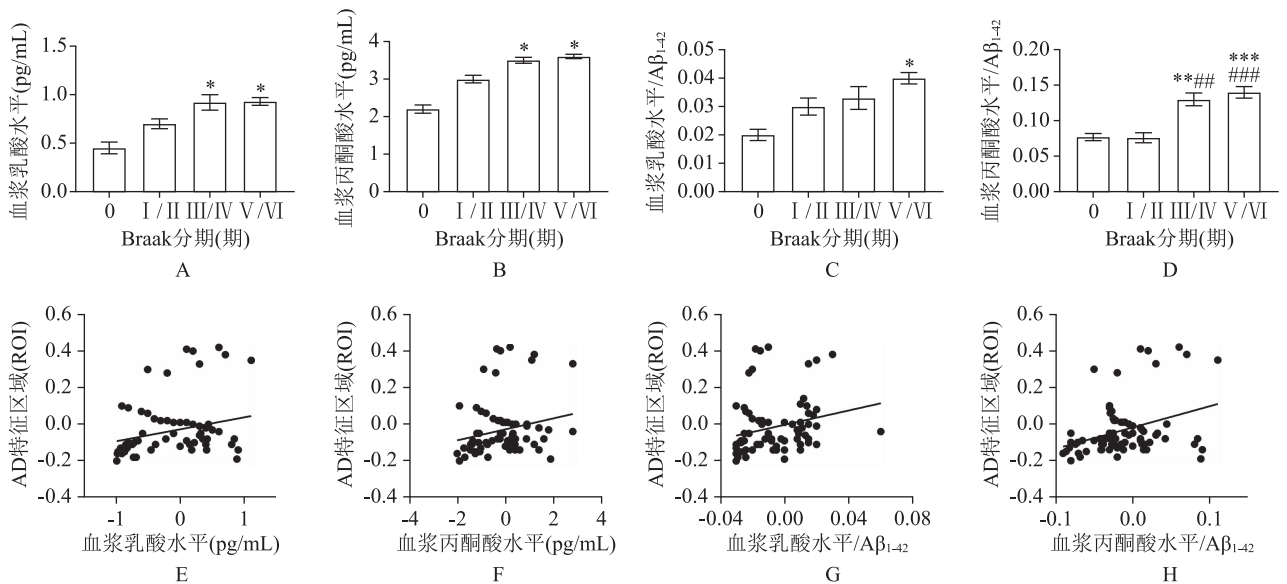


图 1 血浆细胞生物能量学相关生物标志物与脑 Tau 病变的关系 A-D 为根据 Braak 分期的血浆乳酸、丙酮酸、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 比较;E-F 为血浆乳酸、丙酮酸、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 与 AD 特征区域的先验感兴趣区域的偏相关;对协变量(年龄和性别)进行了调整,AD 特征区域(ROD)的 SUVR 值进行了自然对数转换以标准化方差;与 Braak 分期 0 期比较,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$;与 Braak 分期 II / III 期比较,## $P<0.01$ 、### $P<0.001$

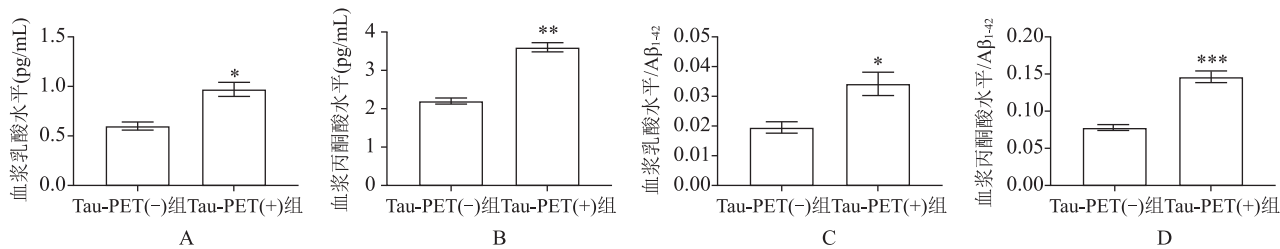


图2 Tau-PET(-)和 Tau-PET(+)受试者之间血浆乳酸(A)、丙酮酸(B)、乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ (C)、丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ (D)比较;与 Tau-PET(-)组比较,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$

现出显著的高性能(图3和表2)。此外,ROC显示,血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 的AUC值($AUC=0.891$;敏感性=80.0%;特异性=91.4%)显著高于血浆丙酮酸水平($AUC=0.803$;敏感性=93.3%;特异性=62.9%)。

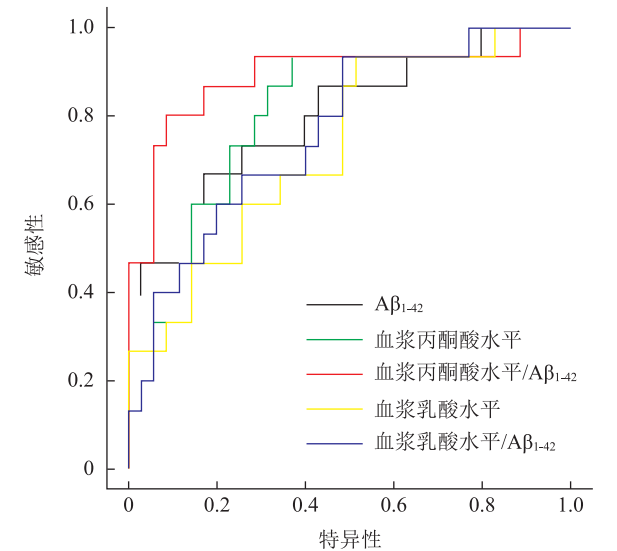


图3 ROC分析血浆细胞生物能量学相关生物标志物预测Tau-PET(+)的性能

表2 血浆细胞生物能量学相关生物标志物在区分Tau-PET(+)和 Tau-PET(-)中的价值

指标	AUC	SE	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
$A\beta_{1-42}$	0.801	0.073	0.663~0.900	66.67	82.86
血浆丙酮酸水平	0.803	0.068	0.664~0.902	93.33	62.86
血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$	0.891	0.063	0.770~0.963	80.00	91.43
血浆乳酸水平	0.728	0.078	0.588~0.850	93.33	48.57
血浆乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$	0.765	0.073	0.627~0.875	93.33	51.43

3 讨论

本研究借助LC-MS分析量化了接受Tau PET成像的认知功能正常者、MCI和ADD患者的血浆细胞生物能量学相关生物标志物水平,并观察到血浆乳酸和丙酮酸水平与大脑中AD特征区域中的

Tau负荷高度显著相关;血浆细胞生物能量学相关生物标志物和 $A\beta_{1-42}$ 的复合生物标志物包括血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 和血浆乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 与脑Tau积累的最强关联,其中血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 表现出最大AUC。这些发现表明血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 是预测大脑中AD相关Tau病理学的潜在生物标志物。

之前的几项研究已经使用各种定量方法调查了AD患者血浆丙酮酸、乳酸水平和认知衰退之间的关联^[11]。然而,他们的研究结果并不一致。Cecarini等^[12]发现,与对照组比较,ADD患者的血浆乳酸水平升高,而MCI患者则没有。Hong等^[13]研究发现MCI和早期AD患者的血浆丙酮酸、乳酸水平升高。相比之下,还有研究报道了AD患者血浆丙酮酸水平显著下降^[14]。这些差异归因于不同的量化方法如数字阵列技术、免疫磁还原测定法和酶联免疫吸附测定(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)以及在一些研究中缺乏对AD诊断的脑淀粉样蛋白或Tau积累的验证可能导致AD患者血液丙酮酸、乳酸水平的这些差异和不一致。最近研究通过质谱法测定对血浆丙酮酸和乳酸水平进行定量,该法技术灵敏度高,能可靠地测量血浆丙酮酸和乳酸水平^[5]。本研究借助质谱法有效地完成了所有研究对象的血浆丙酮酸和乳酸水平的量化,有助于更好地了解它们与脑Tau病理学的关联以及它们作为AD生物标志物的作用。

尽管乳酸发酵生成的腺苷三磷酸(Adenosine triphosphate, ATP)总数效率低下,但与氧化磷酸化比较,乳酸发酵的ATP合成速度更快^[15]。因此,丙酮酸发酵成乳酸可能比氧化磷酸化具有功能优势,更适合解决快速变化的生物能源需求。目前,大脑活动的功能紊乱已被认为是患有遗忘型MCI和AD个体的基本特征^[16]。许多研究报道了血浆丙酮酸、乳酸水平与各种神经退行性变的相关性。血浆

丙酮酸、乳酸水平与 AD 的神经退行性变和认知功能有关,因此较高的血浆丙酮酸、乳酸水平与记忆力下降、皮质厚度异常和不同大脑区域的解剖体积有关^[17]。高水平的血浆丙酮酸与 AD 特异性以及更普遍的区域中较低的灰质密度相关,如在淀粉样蛋白- β 阳性患者中血浆丙酮酸水平与内侧颞叶、楔前叶和额叶皮层的灰质密度呈负相关^[18]。血浆淀粉样蛋白- β 还与海马和皮质 Tau 病理学相关,并影响神经退行性变^[19]。最近的研究表明,血浆 $A\beta_{1-42}$ 与 AD 中的脑淀粉样蛋白- β 积累密切相关^[20]。因此,同时利用血浆细胞生物能量学相关生物标志物和血浆 $A\beta_{1-42}$ 水平可能在预测脑 Tau 积累方面具有协同作用。本研究发现血浆乳酸和丙酮酸水平与 Braak 分期有显著相关性。当评估血浆乳酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 和血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 的比值时血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 的比值在四种标志物中显示出最好地区分 Tau-PET(-) 和 Tau-PET(+) 受试者的性能。

总而言之,本研究确定了血浆丙酮酸水平/ $A\beta_{1-42}$ 是预测大脑中 AD 相关 Tau 病理学的潜在生物标志物,为老年人神经退行性变过程中触发的生物学途径提供了有价值的见解。然而,还需要进行大规模纵向随访研究来证实本研究结果,并追踪血浆乳酸、丙酮酸和 $A\beta_{1-42}$ 水平在 AD 进展的较长期内的变化。

参 考 文 献

- [1] 左传涛,张慧玮,管一晖.以阿尔茨海默病相关异常蛋白沉积为靶点的 PET 显像[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(4):193-195.
- [2] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillemin R, et al. Reprogramming energetic metabolism in Alzheimer's disease[J]. Life Sci, 2018, 193:141-152.
- [3] Ryu WI, Bormann MK, Shen MQ, et al. Brain cells derived from Alzheimer's disease patients have multiple specific innate abnormalities in energy metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(10):5702-5714.
- [4] LaPoint MR, Baker SL, Landau SM, et al. Rates of β -amyloid deposition indicate widespread simultaneous accumulation throughout the brain[J]. Neurobiol Aging, 2022, 115:1-11.
- [5] Gross TJ, Doran E, Cheema AK, et al. Plasma metabolites related to cellular energy metabolism are altered in adults with down syndrome and Alzheimer's disease[J]. Dev Neurobiol, 2019, 79(7):622-638.
- [6] Jack CR, Thorneau TM, Weigand SD, et al. Prevalence of biologically vs clinically defined Alzheimer spectrum entities using the national institute on aging-Alzheimer's association research framework[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(10):1174-1183.
- [7] Carrillo P, Rey R, Padovan C, et al. Association between mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease and possible attention-deficit/hyperactivity disorder: a case report [J]. J Psychiatr Pract, 2022, 28(3):251-258.
- [8] Na HR, Kang DW, Woo YS, et al. Relationship between delusion of theft and cognitive functions in patients with mild Alzheimer's disease[J]. Psychiatry Investig, 2018, 15(4):413-416.
- [9] Baker SL, Maass A, Jagust WJ. Considerations and code for partial volume correcting[18F]-AV-1451 tau PET data[J]. Data in brief, 2017, 15:648-657.
- [10] Braak H, Del TK. From the entorhinal region via the prosubiculum to the dentate fascia: Alzheimer disease-related neurofibrillary changes in the temporal allocortex [J]. Journal of Neuropathology&Experimental Neurology, 2020, 79(2):163-175.
- [11] De BL, Atlante A, Armeni T, et al. Synthesis and metabolism of methylglyoxal, SD-lactoylglutathione and D-lactate in cancer and Alzheimer's disease. Exploring the crossroad of eternal youth and premature aging[J]. Ageing Res Rev, 2019;100915.
- [12] Cecarini V, Bonfili L, Gogoi O, et al. Neuroprotective effects of p62(SQSTM1)-engineered lactic acid bacteria in Alzheimer's disease: a pre-clinical study[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(16):15995-16020.
- [13] Hong P, Zhang X, Gao S, et al. Role of monocarboxylate transporter 4 in Alzheimer disease[J]. Neurotoxicology, 2020, 76:191-199.
- [14] Verri M, Aquilani R, Ricevuti G, et al. Plasma energy substrates at two stages of Alzheimer's disease in humans[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018;17707.
- [15] 旦增诺扬综述. 格日力审校. 线粒体在低氧适应中的改变及机制[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(2):125-129.
- [16] Li RH, Rui GX, Zhao CL, et al. Functional network alterations in patients with amnesic mild cognitive impairment characterized using functional near-infrared spectroscopy [J]. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2020, 28(1):123-132.
- [17] Park SA, Son SY, Lee AY, et al. Metabolite profiling revealed that a gardening activity program improves cognitive ability correlated with BDNF levels and serotonin metabolism in the elderly[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(2):541.
- [18] Cali C, Tauffenberger A, magistretti P. The strategic location of glycogen and lactate: from body energy reserve to brain plasticity[J]. Front Cell Neurosci, 2019;82.
- [19] Maschio C, Ni R. Amyloid and Tau positron emission tomography imaging in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. Front Aging Neurosci, 2022;838034.
- [20] Han SH, Park JC, Byun MS, et al. Blood acetylcholinesterase level is a potential biomarker for the early detection of cerebral amyloid deposition in cognitively normal individuals[J]. Neurobiol Aging, 2019, 73:21-29.

(2023-03-08 收稿)