

• 论 著 •

鞘内合成相关标志物在认知功能障碍及各类痴呆性疾病中的应用价值*

刘亚楠^{1,2,3}, 姜文灿^{1,2,3}, 王晨旭¹, 邵春青^{1,2,3}, 张盟略¹, 贾雯雅¹,
黄雨莹¹, 翟璟淳¹, 廖佳怡¹, 张国军^{1,2,3△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070; 2. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070; 3. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070

摘要:目的 评估鞘内合成相关标志物在轻度认知功能障碍(MCI)、阿尔茨海默病(AD)和其他类型痴呆患者中的应用价值。方法 回顾性收集首都医科大学附属北京天坛医院 2019 年 6 月至 2023 年 7 月 577 例临床确诊为 MCI(MCI 组, 178 例)、AD(AD 组, 131 例)、其他类型痴呆(其他类型组, 268 例)患者的临床资料, 查询各组寡克隆区带电泳(OCB)和 24 h 鞘内蛋白合成率(ISR), 比较各组不同指标的差异, 评估相关指标在不同疾病中的鉴别诊断价值。结果 与 AD 组及其他类型组比较, AD 组患者女性占比更高、年龄多分布在 >50~70 岁, 脂代谢异常的发生率更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。不同疾病组血清 IgG 寡克隆区带[OB(S)]、脑脊液白蛋白、血清白蛋白和脑脊液 IgG 比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。脑脊液特异 IgG 寡克隆区带[SOB(CSF)]阳性患者 IgG 指数和 ISR 高于阴性和弱阳性患者, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。IgG 指数和 ISR 呈正相关($r=0.878, P<0.001$)。结论 IgG 指数、SOB(CSF)和 24 h ISR 等鞘内合成相关标志物在认知功能障碍及各类痴呆性疾病的诊断中具有协同作用, 可共同用于疾病的诊断。

关键词:寡克隆区带电泳; 24 h 鞘内蛋白合成率; 阿尔茨海默病; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.006

中图法分类号:R446.1;R749.1+6

文章编号:1673-4130(2024)17-2076-05

文献标志码:A

Application value of intrathecal synthetic related markers in cognitive dysfunction and various dementia diseases*

LIU Yanan^{1,2,3}, JIANG Wencan^{1,2,3}, WANG Chenxu¹, SHAO Chunqing^{1,2,3}, ZHANG Menglu¹,
JIA Wenyi¹, HUANG Yuxuan¹, ZHAI Jingchun¹, LIAO Jiayi¹, ZHANG Guojun^{1,2,3△}

1. Department of Clinical Diagnosis, Laboratory of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Engineering Research Center for Beijing Biochip Technology, Beijing 100070, China; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Control for In Vitro Diagnostic, Beijing 100070, China

Abstract:Objective To evaluate the value of intrathecal synthetic related markers in patients with mild cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease (AD), and other types of dementia. **Methods** Retrospectively collect the clinical data of 577 patients diagnosed with MCI (MCI group, 178 cases), AD (AD group, 131 cases), and other types of dementia (other types group, 268 cases) from June 2019 to July 2023 in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University. Oligoclonal zone electrophoresis (OCB) and 24 h intrathecal protein synthesis rate (ISR) of each group were investigated, and the difference of different indexes among the groups was compared to evaluate the value of related indexes in the differential diagnosis of different diseases. **Results** Compared with AD group and other groups, AD group had a higher proportion of females, more patients were >50-70 years old, and the incidence of abnormal lipid metabolism was higher, with statistical significance ($P<0.05$). There were significant differences in OB(S), cerebrospinal fluid albumin, serum albumin and cerebrospinal fluid IgG in different disease groups ($P<0.05$). IgG index and ISR in patients with positive SOB(CSF) were higher than those in negative and weakly positive patients, and the differences were statistically significant ($P<0.001$). IgG index was positively correlated with ISR ($r=0.878, P<0.001$). **Conclusion** Intrathecal synthetic markers such as IgG index, SOB(CSF) and 24 h ISR have synergistic effects in the diagnosis of cognitive dysfunction and

* 基金项目:国家重点研发计划(2022 YFC2403500);北京市科学技术协会青年人才托举工程(BYESS2022170);北京市医院管理中心登峰计划(DFL20220505)。

作者简介:刘亚楠,男,技师,主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: guojun. zhang@ccmu. edu. cn。

various dementias, which can be collectively utilized in the diagnosis of diseases.

Key words: oligoclonal zone electrophoresis; 24 h intrathecal protein synthesis rate; Alzheimer's disease; cognitive dysfunction

痴呆是一种慢性获得性进行性智能障碍综合征,临床上以缓慢出现的智能减退为主要特征,伴有不同程度的人格改变^[1]。随着全球老龄化的趋势加剧,痴呆的发病率也在逐年增加^[2-3]。目前全世界痴呆症患者可达 5 000 万人,而到 2050 年,这个数字预计将增加 2 倍^[4]。阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆症状之一,占有痴呆病例的 60%~80%^[5-6]。AD 总体分为痴呆前阶段和痴呆阶段,痴呆前阶段的临床表现与轻度认知功能障碍(MCI)表现相似,流行病学研究显示,每年有 10%~12% 的 MCI 患者会发展为 AD^[7-8]。目前,痴呆、AD 及 MCI 的诊断及鉴别诊断主要依靠临床评估、神经心理学测试、影像学检查及遗传评估等方法,常用的生物标志物主要来自血液及脑脊液如 β -淀粉样蛋白、tau 蛋白等,其余实验室常见标志物诊断价值尚不清晰因而应用较少^[9]。

寡克隆区带电泳(OCB)分析是一种用于检测中枢神经系统蛋白质异常的方法^[10]。24 h 鞘内蛋白合成率(ISR)是指在脑脊液中产生抗体或蛋白质的速率,通常通过测量脑脊液中特定蛋白质与血清中相同蛋白质的比率来确定^[11]。有研究表明,OCB 和 ISR 的异常与多种神经系统疾病相关,包括 AD。已有报道提示 AD 等认知障碍性疾病的发生发展与脑脊液中的异常蛋白质有关^[12]。在 AD 等痴呆性疾病的研究中,有关 OCB 和 ISR 的数据还相对有限。因此,本研究拟分析 OCB 和 ISR 在 AD 等痴呆性疾病中的结果分布情况及其应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性收集了 2019 年 6 月至 2023 年 7 月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院的诊断为 AD、MCI、其他类型痴呆的患者共 577 例,其中,MCI 178 例(MCI 组),包括男 93 例、女 85 例,年龄(60.30 ± 11.33)岁;AD 组 131 例,包括男 54 例、女 77 例,年龄(62.36 ± 9.81)岁;其他类型(血管性痴呆、脑积水性痴呆、克雅病性痴呆等)268 例(其他类型组),包括男 153 例、女 115 例,年龄(64.80 ± 9.88)岁。所有患者的诊断均参照《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准》^[13]。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会的审批,所有患者在入院时已签订泛知情同意书。

1.2 仪器与试剂 使用法国 Sebia HYDRASYS 蛋白电泳仪及其配套试剂进行脑脊液 OCB 检测;使用德国西门子 BN II 特种蛋白分析仪及其配套试剂检测 ISR(脑脊液白蛋白、脑脊液 IgG、血清白蛋白、血清 IgG)。所有检测项目每日均参照 Westgard 规则开展质量控制工作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 和 GraphPad Prism7.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示;计数资料以 $n(\%)$ 表示。计数资料和分类变量比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验或 ANOVA 方差分析;使用 Logistic 回归分析的方法对不同组间差异有统计学意义的指标进行分析,并分析受试者工作特征曲线分析。24 h ISR 计算公式: $ISR = [(IgG_{CSF} - IgG_{血清} / 369) - (ALB_{CSF} - ALB_{血清} / 230) \times (IgG_{血清} / ALB_{血清}) \times 0.43] \times 5$ 。IgG 指数计算公式为 $IgG \text{ 指数} = (IgG_{CSF} / ALB_{CSF}) / (IgG_{血清} / ALB_{血清})$,其中 ALB 为白蛋白。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分析 不同疾病组患者性别比例差异有统计学意义($P = 0.012$),AD 组患者女性占比更高;将年龄按照 ≤ 50 、 $> 50 \sim 70$ 、 > 70 岁进行分组,分析结果显示,不同疾病组患者年龄分布差异有统计学意义($P = 0.001$),不同疾病组患者 $> 50 \sim 70$ 岁年龄段占比更高。不同疾病组患者伴随脂代谢异常的比例差异有统计学意义($P = 0.008$),AD 组患者高于 MCI 组和其他类型组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 OCB 结果比较 不同疾病组患者血清蛋白电泳血清 IgG 寡克隆区带[OB(S)]结果差异有统计学意义($P < 0.05$),其他类型组 OB(S)高于 MCI 组和 AD 组($P = 0.035$)。不同疾病组患者脑脊液蛋白电泳脑脊液 IgG 寡克隆区带[OB(CSF)]结果和鞘内合成脑脊液特异 IgG 寡克隆区带[SOB(CSF)]结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 24 h ISR 结果比较 不同疾病组鞘内 IgG 合成率差异无统计学意义($P = 0.523$);其他类型组脑脊液白蛋白水平高于另外两组,差异有统计学意义($P = 0.002$);AD 组血清白蛋白水平低于另外两组,差异有统计学意义($P = 0.045$);其他类型组脑脊液 IgG 水平高于另外两组,差异有统计学意义($P = 0.001$);各组血清 IgG 和 IgG 指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 不同疾病组 OCB 结果与 24 h ISR 结果比较 对于 OB(S)和 OB(CSF),不同检测结果组 IgG 指数差异无统计学意义($P > 0.05$);对于 SOB(CSF),不同检测结果组 IgG 指数差异有统计学意义($P < 0.05$),SOB(CSF)阳性组患者 IgG 指数高于另外两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);见表 4。对于 OB(S)和 OB

(CSF),不同检测结果组 ISR 差异无统计学意义($P>0.05$);对于 SOB(CSF),不同检测结果组 ISR 差异有统计学意义($P<0.05$),SOB(CSF)阳性组患者 ISR 高于另外两组,差异有统计学意义($P<0.05$);见表 5。

表 1 不同疾病患者基本资料比较[n(%)]

项目	总体($n=577$)	MCI 组($n=178$)	AD 组($n=131$)	其他类型组($n=268$)	P
性别					0.012
女	277(48.007)	85(47.753)	77(58.779)	115(42.910)	
男	300(51.993)	93(52.247)	54(41.221)	153(57.090)	
年龄(岁)					0.001
≤ 50	63(10.919)	31(17.416)	11(8.397)	21(7.836)	
$>50\sim 70$	377(65.338)	119(66.854)	89(67.939)	169(63.060)	
>70	137(23.744)	28(15.730)	31(23.664)	78(29.104)	
脂代谢异常					0.008
有	367(63.605)	97(54.494)	92(70.229)	178(66.418)	
无	210(36.395)	81(45.506)	39(29.771)	90(33.582)	
脑血管疾病					0.054
有	302(52.340)	82(46.067)	66(50.382)	154(57.463)	
无	275(47.660)	96(53.933)	65(49.618)	114(42.537)	
心血管疾病					0.987
有	195(33.795)	61(34.270)	44(33.588)	90(33.582)	
无	382(66.205)	117(65.730)	87(66.412)	178(66.418)	
高血压					0.365
有	297(51.473)	91(51.124)	61(46.565)	145(54.104)	
无	280(48.527)	87(48.876)	70(53.435)	123(45.896)	

表 2 不同疾病组 OCB 结果比较[n(%)]

项目	MCI 组($n=178$)	AD 组($n=131$)	其他类型组($n=268$)	P
SOB(CSF)				0.377
阴性	147(82.584)	109(83.206)	225(83.955)	
阳性	10(5.618)	10(7.634)	24(8.955)	
弱阳性	21(11.798)	12(9.160)	19(7.090)	
OB(CSF)				0.088
阴性	116(65.169)	95(72.519)	157(58.582)	
阳性	33(18.539)	22(16.794)	62(23.134)	
弱阳性	29(16.292)	14(10.687)	49(18.284)	
OB(S)				0.035
阴性	138(77.528)	101(77.099)	176(65.672)	
阳性	25(14.045)	16(12.214)	51(19.030)	
弱阳性	15(8.427)	14(10.687)	41(15.299)	

表 3 24 h ISR 结果比较

项目	MCI 组($n=178$)	AD 组($n=131$)	其他类型组($n=268$)	P
鞘内 IgG 合成率	0.47(−0.72,2.30)	0.49(−0.75,2.58)	0.71(−0.71,2.87)	0.523
脑脊液白蛋白(mg/mL)	0.22(0.16,0.33)	0.22(0.18,0.29)	0.26(0.20,0.35)	0.002
血清白蛋白(mg/mL)	39.90±4.50	38.84±4.20	39.05(35.88,42.20)	0.045
脑脊液 IgG(mg/mL)	0.03(0.02,0.04)	0.03(0.02,0.04)	0.04(0.03,0.05)	0.001

续表 324 h ISR 结果比较

项目	MCI 组(<i>n</i> = 178)	AD 组(<i>n</i> = 131)	其他类型组(<i>n</i> = 268)	<i>P</i>
血清 IgG(mg/mL)	11. 50(10. 00, 12. 88)	11. 3(10. 10, 13. 00)	11. 4(9. 98, 12. 73)	0. 971
IgG 指数	0. 46(0. 42, 0. 51)	0. 47(0. 42, 0. 52)	0. 47(0. 42, 0. 53)	0. 591

表 4不同 OCB 间 IgG 指数比较

项目	阴性	弱阳性	阳性	<i>P</i>
OB(S)	0. 47(0. 42, 0. 52)	0. 46(0. 44, 0. 50)	0. 46(0. 43, 0. 53)	0. 670
OB(CSF)	0. 47(0. 42, 0. 52)	0. 46(0. 44, 0. 50)	0. 46(0. 43, 0. 54)	0. 489
SOB(CSF)	0. 46(0. 42, 0. 51)	0. 45(0. 43, 0. 50)	0. 51(0. 43, 0. 67)	0. 004

表 5不同 OCB 间 ISR 比较

项目	阴性	弱阳性	阳性	<i>P</i>
OB(S)	0. 62(−0. 89, 2. 50)	0. 37(−0. 16, 2. 53)	0. 53(−0. 57, 3. 38)	0. 545
OBC(CSF)	0. 59(−1. 05, 2. 53)	0. 51(−0. 16, 2. 42)	0. 57(−0. 57, 3. 56)	0. 398
SOB(CSF)	0. 57(−0. 89, 2. 43)	0. 2(−0. 35, 1. 66)	2. 08(−0. 26, 20. 11)	0. 008

2.5 IgG 指数和 ISR 相关性 IgG 指数和 24 h ISR 呈正相关($r=0.878, P<0.001$)。

3 讨 论

随着人口老龄化进程的加速,AD、血管性痴呆、帕金森病痴呆和路易体痴呆等多种老年期痴呆的发病率日益升高,严重危害老年群体的身心健康,给家庭及社会带来极大的负担^[14-15]。目前 AD 的临床诊断可用的常规实验室检测指标较少。OCB 是一种用于检测中枢神经系统蛋白质异常的方法,通过电泳技术分离脑脊液中的蛋白质^[16]。正常情况下,脑脊液中的 IgG 主要是由 B 细胞产生的,且种类相对较少,形成的带状图案在电泳中呈现为单一或少数几条带;出现神经系统疾病时,患者脑脊液中可能存在额外的、与免疫反应相关的 IgG 带,这些带称为寡克隆带,表明免疫系统在中枢神经系统中发生了异常活动,可能与疾病的发生发展有关^[17]。AD 的病理生理特点主要是 β -淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结,但免疫系统的异常活动也可能参与其中^[18]。同时,有研究显示,在某些痴呆症患者中,脑脊液中的蛋白质合成率可能增加^[19]。然而,鞘内合成相关标志物 ISR 和 OCB 在认知功能障碍及各类痴呆性疾病中诊断价值相关研究较少。因此,本研究分析了两种鞘内蛋白相关的实验室检测项目与认知障碍、痴呆性疾病的关联。

不同疾病组性别比较显示,AD 组女性患者占比情况超过男性,雌激素可能在女性的大脑中发挥神经保护作用,减缓 AD 的发展;绝经后,女性体内的雌激素水平显著下降,可能增加患 AD 的风险^[20]。同时,女性常常承担更多的家庭照顾责任,长期的心理和情感压力可能对大脑健康产生负面影响。对于年龄比较,不同疾病组的年龄分布情况不同。本研究结果显

示,不同类型认知功能障碍性疾病的高发年龄段为 $>50\sim70$ 岁,这与已有报道相符^[21]。

MCI 组、AD 组和其他类型组人群脂代谢异常的情况存在明显差异,AD 组脂代谢异常的发生率更高。有研究表明,体重过轻的个体更有可能患有帕金森病、痴呆;而与正常 BMI 个体相比,超重的个体患痴呆的风险相对较低;BMI 和痴呆相关病死率之间存在显著的 U 形关系,较低的 BMI 的情况下,AD 的遗传风险可能成为未来转为 AD 的前驱危险因素^[22-23]。BMI 主要由身高和体重决定,体重与人体的脂代谢存在密切的关联,因此不同类型的痴呆人群脂代谢异常的发生率存在差异。

对于不同 ISR 相关指标比较,脑脊液白蛋白、血清白蛋白和脑脊液 IgG 检测结果存在明显差异,AD 患者的脑脊液白蛋白、血清白蛋白和脑脊液 IgG 水平均低于其他类型痴呆。一方面可能是由于 AD 患者的血清中可能存在更高水平的炎症标志物,血清白蛋白水平的降低可能与炎症反应的增加有关,也可导致脑脊液中 IgG 水平的降低;另一方面,AD 患者大脑中 β -淀粉样蛋白的沉积可能导致脑组织中白蛋白的流失,从而降低了其在血清中的水平;此外,AD 患者的脑组织可能由于代谢紊乱或病理过程而导致营养不足,这可能影响到与血清白蛋白和脑脊液 IgG 的相关过程^[24-26]。

对于 OCB 结果与 24 h ISR 结果分析,结果显示 OCB 结果阳性患者,IgG 指数和 ISR 水平更高,OCB (CSF)主要用于评估鞘内合成情况,而 IgG 指数和 ISR 水平也是用于评估鞘内合成情况,因此这一分析结果与理论相符。本研究结果显示,不同认知功能障碍和痴呆患者的 IgG 指数和 ISR 呈正相关。在认知功能障碍发生发展的过程中,当中枢神经系统受到炎

症攻击时,会导致血脑屏障通透性增加,使得脑脊液中的特异性 IgG 水平升高,IgG 指数也会相应升高;同时,炎症过程中可能促进蛋白合成的增加,包括鞘内蛋白的合成,从而导致 24 h ISR 的升高^[27]。免疫细胞的活化和介质释放可能导致脑脊液中特异性 IgG 的增加,并通过促进蛋白合成过程来影响鞘内蛋白的合成率。在特定疾病状态下,可能存在特定的病理生理学变化,使得脑脊液中特异性 IgG 水平升高,并且同时影响到了鞘内蛋白的合成过程。

IgG 指数、SOB(CSF)和 24 h ISR 等鞘内蛋白合成相关指标在认知功能障碍及各类痴呆性疾病的诊断中具有协同作用,可共同用于疾病的诊断。

参考文献

[1] JIANG F, MISHRA S R, SHRESTHA N, et al. Association between hearing aid use and all-cause and cause-specific dementia: an analysis of the UK Biobank cohort[J]. *Lancet Pub Health*, 2023, 8(5): e329-e338.

[2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(4): 1598-1695.

[3] WIMO A, SEEHER K, CATALDI R, et al. The worldwide costs of dementia in 2019[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(7): 2865-2873.

[4] TUFFOUR I, GANGA G. Dementia: a call for a paradigm shift in pre-registration nurse education[J]. *Glob Ment Health (Camb)*, 2023, 11: e2.

[5] SELF W K, HOLTZMAN D M. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(9): 2187-2199.

[6] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.

[7] WU Y, WANG X, GU C, et al. Investigating predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease based on different time intervals[J]. *Age Ageing*, 2023, 52(9): afad182.

[8] MARIANI E, MONASTERO R, MECOCCHI P. Mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2007, 12(1): 23-35.

[9] ATRI A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103(2): 263-293.

[10] 姜文灿, 陈柯霖, 郑光辉, 等. 192 例视神经脊髓炎谱系疾病患者临床特点及寡克隆区带电泳结果分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2023, 51(6): 673-676.

[11] 张金李, 闫纪亮. 脑脊液中寡克隆区带、tau 蛋白及鞘内 IgG 合成率诊断多发性硬化的价值[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(1): 49-50.

[12] KOUTSOULERIS N, PANTELIS C, VELAKOULIS D, et al. Exploring links between psychosis and frontotemporal dementia using multimodal machine learning; de-

mentia praecox revisited[J]. *JAMA Psychiat*, 2022, 79(9): 907-919.

[13] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965-970.

[14] 丁若溪, 刘肇瑞. 老年期痴呆非药物治疗的研究进展及展望. *阿尔茨海默病及相关病杂志*, 2024, 7(1): 3-6.

[15] 汪盛, 李越然, 刘俊, 等. 阿尔茨海默病诊断和治疗研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 490.

[16] 谷愉愉, 周金, 王丹, 等. 4 514 例脑脊液寡克隆区带电泳检测结果分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(10): 1681-1688.

[17] 谷愉愉, 周金, 王丹, 等. 脑脊液寡克隆区带电泳不同表达模式在多发硬化症中意义的初步研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(5): 762-767.

[18] 汪盛, 李越然, 刘俊, 等. 阿尔茨海默病诊断和治疗研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 490.

[19] 栾思思. 促甲状腺激素受体信号通路对认知功能的调控及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.

[20] MIELKE M M, AGGARWAL N T, VILA-CASTELAR C, et al. Consideration of sex and gender in Alzheimer's disease and related disorders from a global perspective[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(12): 2707-2724.

[21] OLFSON M, STROUP T S, HUANG C, et al. Age and incidence of dementia diagnosis[J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36(7): 2167-2169.

[22] RAHMANI J, ROUDSARI A H, BAWADI H, et al. Body mass index and risk of Parkinson, Alzheimer, dementia, and dementia mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among 5 million participants[J]. *Nutrit Neurosci*, 2022, 25(3): 423-431.

[23] MOODY J N, VALERIO K E, HASSELBACH A N, et al. Body mass index and polygenic risk for Alzheimer's disease predict conversion to Alzheimer's disease[J]. *J Gerontol A-Biol*, 2021, 76(8): 1415-1422.

[24] CHEN K, MALEY J, YU P H. Potential implications of endogenous aldehydes in beta-amyloid misfolding, oligomerization and fibrillogenesis[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(5): 1413-1424.

[25] 陈健, 练维彬, 张春梅. 老年痴呆亚型与营养状况的关系[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(16): 71-75.

[26] 姜艳涛. 饮食层级管理改善老年性痴呆患者进食困难的分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(13): 2336-2337.

[27] STEFFEN J, NGO J, WANG S P, et al. The mitochondrial fission protein Drp1 in liver is required to mitigate NASH and prevents the activation of the mitochondrial ISR[J]. *Mol Metab*, 2022, 64: 101566.