

• 论 著 •

阿尔茨海默病患者血清 Ang、TIMP3 水平与 β -淀粉样蛋白沉积及认知功能的关系*

周慧敏, 陈 静, 王御林, 欧谄丹, 钟纯正[△]

海南医学院附属儋州市人民医院神经内科, 海南儋州 571700

摘要:目的 探讨阿尔茨海默病(AD)患者血清血管抑制素(Ang)、组织金属蛋白酶抑制剂 3(TIMP3)水平与 β -淀粉样蛋白(A β)沉积及认知功能的关系。方法 将 2020 年 1 月至 2022 年 5 月于该院治疗的 143 例 AD 患者纳入研究作为 AD 组,另选取同期 55 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Ang、TIMP3 水平。采用 Pearson/Spearman 相关分析 AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40、A β 1-42、总 Tau(t-Tau)、磷酸化 Tau181(p-Tau181)水平和简易精神状态检查表(MMSE)评分的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Ang、TIMP3 水平对 AD 的诊断价值。结果 AD 组血清 Ang、TIMP3 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson/Spearman 相关分析显示:AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40 水平($r = -0.446, -0.465, P < 0.05$)及 MMSE 评分($r = -0.558, -0.607, P < 0.05$)均呈负相关,与 A β 1-42 水平呈正相关($r = 0.443, 0.437, P < 0.05$),与 t-Tau、p-Tau181 水平无明显的相关性($P > 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Ang、TIMP3 水平单项及联合用于 AD 诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.793、0.901,灵敏度分别为 96.50%、67.13%、74.13%,特异度分别为 56.36%、80.00%、90.91%。血清 Ang、TIMP3 水平联合用于 AD 诊断的 AUC 大于二者单项用于 AD 诊断($P < 0.05$)。结论 血清 Ang、TIMP3 水平降低与 AD 患者认知功能下降和 A β 沉积有关,可作为 AD 诊断的辅助指标,而且血清 Ang、TIMP3 水平联合检测有助于提升对 AD 的诊断效能。

关键词:阿尔茨海默病; 血管生成; 血管抑制素; 组织金属蛋白酶抑制剂 3; β -淀粉样蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.007

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)04-0416-05

文献标志码:A

Relationship between serum Ang, TIMP3 levels and β -amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease and cognitive function*

ZHOU Huimin, CHEN Jing, WANG Yulin, OU Yidan, ZHONG Chunzheng[△]

Department of Neurology, Danzhou People's Hospital Affiliated to Hainan

Medical University, Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum angiostatin(Ang), tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) levels and β -amyloid (A β) deposition and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 143 AD patients treated in the hospital from January 2020 to May 2022 were enrolled in the study as the AD group, and 55 healthy people who underwent healthy examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The serum levels of Ang and TIMP3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson/Spearman correlation was used to analyze the correlation of serum Ang and TIMP3 levels with β -amyloid protein (A β)1-40, A β 1-42, total Tau(t-Tau), phosphorylated Tau181(p-Tau181) levels and mini-mental state examination(MMSE) scores in AD patients. Receiver operating characteristic curve(ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of serum Ang and TIMP3 levels for AD. **Results** The serum levels of Ang and TIMP3 in the AD group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that serum Ang and TIMP3 levels in AD patients were negatively correlated with A β 1-40 levels ($r = -0.446, -0.465, P < 0.05$) and MMSE scores ($r = -0.558, -0.607, P < 0.05$), and positively correlated with A β 1-42 levels ($r = 0.443, 0.437, P < 0.05$), but had no significant correlation with t-Tau and p-tau181 levels ($P > 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUCs of serum Ang and TIMP3 levels alone and in combination

* 基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A190026)。

作者简介:周慧敏,女,主治医师,主要从事神经病学的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:zhouhuimin198809@126.com。

for the diagnosis of AD were 0.798, 0.793 and 0.901, respectively, the sensitivity were 96.50%, 67.13% and 74.13%, and the specificity were 56.36%, 80.00% and 90.91%, respectively. The AUC of the combination of serum Ang and TIMP3 levels for the diagnosis of AD was greater than those of the two used alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum Ang and TIMP3 levels is related to the decline of cognitive function and A β deposition in AD patients, which can be used as auxiliary indicators for the diagnosis of AD, and the combined detection of serum Ang and TIMP3 levels can help to improve the diagnostic efficiency of AD.

Key words: Alzheimer's disease; angiostatin; angiopoietin; tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 3; β -amyloid

阿尔茨海默病(AD)是以精神行为异常、认知功能障碍、社会生活功能减退等为主要临床特征的神经退行性疾病,是老年人群失能的重要原因之一^[1]。目前 AD 的致病机制尚未阐明,近年来越来越多证据表明,异常血管生成和抗血管生成过程的破坏参与了 AD 的发生、发展过程^[2-3]。血管抑制素(Ang)是一种血管抑制因子,能通过抑制内皮细胞增殖发挥抗血管生成作用^[4]。近期的一项大规模血浆蛋白质组学分析显示,Ang 与痴呆风险相关^[5]。组织金属蛋白酶抑制剂 3(TIMP3)是一种基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂,能通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGF)相互作用参与血管生成过程^[6]。有研究报道,VEGF1、VEGF2 参与 AD 患者血管生成过程^[7]。目前关于 Ang、TIMP3 与 AD 生物标志物间的关系和对 AD 的诊断价值研究较少,本研究对此进行了研究,以期临床防治 AD 提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1 月至 2022 年 5 月本院收治的 143 例 AD 患者纳入研究作为 AD 组,男 78 例、女 65 例,年龄 51~86 岁、平均(67.56 $\pm$ 6.87)岁,体质指数 19.3~28.6、平均(23.87 $\pm$ 1.88)kg/m²,文化程度:高中及以上 68 例、初中及以下 75 例。纳入标准:(1)符合《阿尔茨海默病诊治指南》诊断标准^[8];(2)初诊,入院前未接受 AD 相关治疗;(3)患者或家属知情并签署同意书。排除标准:(1)合并帕金森病、精神分裂症、人格障碍等其他精神疾病;(2)年龄<18 岁;(3)有严重躯体疾病;(4)有颅脑外伤、脑血管疾病等脑部损伤导致的认知功能损害;(5)合并心、肝、肾等重要器官损害或免疫、造血系统损害;(6)有攻击行为或自杀倾向;(7)近 3 个月内有急慢性感染。另外,选取同期 55 例体检健康者作为对照组,男 30 例、女 25 例;年龄 42~87 岁、平均(65.74 $\pm$ 5.36)岁;体质指数 20.6~27.4 kg/m²、平均(23.18 $\pm$ 1.75)kg/m²,文化程度:高中及以上 28 例、初中及以下 27 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清指标检测 收集受试者就诊或体检时空

腹静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心 15 min(半径 10 cm),取上层血清作为检测标本,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 β -淀粉样蛋白(A β)1-40、A β 1-42、总 Tau(t-Tau)、磷酸化 Tau181(p-Tau181)、Ang、TIMP3 水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。检测试剂盒均购自上海酶研生物科技有限公司。

1.2.2 认知功能评估 对纳入研究者采用 FOL-STEIN 等^[9]编制的简易精神状态检查表(MMSE)评估认知功能,包括 6 个维度共 30 个条目,分值为 0~30 分,得分越高认知功能越好。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Pearson/Spearman 相关分析 AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40、A β 1-42、t-Tau、p-Tau181 水平及 MMSE 评分的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Ang、TIMP3 水平对 AD 的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Hanley & McNeil 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 A β 1-40、A β 1-42、t-Tau、p-Tau181、Ang、TIMP3 水平及 MMSE 评分比较 AD 组血清 A β 1-40、t-Tau、p-Tau181 水平及 MMSE 评分均高于对照组($P < 0.05$),血清 A β 1-42、Ang、TIMP3 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40、A β 1-42、t-Tau、p-Tau181 水平及 MMSE 评分的相关性 Pearson/Spearman 相关分析显示:AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40 水平($r = -0.446$ 、 -0.465 , $P < 0.05$)及 MMSE 评分($r = -0.558$ 、 -0.607 , $P < 0.05$)均呈负相关,与 A β 1-42 水平呈正相关($r = 0.443$ 、 0.437 , $P < 0.05$);血清 Ang、TIMP3 水平与 t-Tau、p-Tau181 水平无明显相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组血清 A β 1-40、A β 1-42、t-Tau、p-Tau181、Ang、TIMP3 水平及 MMSE 评分比较

检测指标	AD 组($n=143$)	对照组($n=55$)	t/Z	P
A β 1-40($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	422.61 $\pm$ 83.23	309.92 $\pm$ 86.61	8.289	<0.01
A β 1-42($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	341.01 $\pm$ 111.25	452.69 $\pm$ 158.82	4.783	<0.01
t-Tau($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	333.66 $\pm$ 71.18	229.16 $\pm$ 25.01	15.275	<0.01
p-Tau181($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	50.82 $\pm$ 2.79	40.99 $\pm$ 5.64	12.363	<0.01
Ang [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]	14.00 (7.33, 20.28)	29.96 (15.54, 38.33)	6.490	<0.01
TIMP3($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	0.44 $\pm$ 0.11	0.55 $\pm$ 0.08	8.072	<0.01
MMSE 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	17.00 (15.00, 20.00)	28.00 (27.00, 29.00)	10.721	<0.01

表 2 AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 A β 1-40、A β 1-42、t-Tau、p-Tau181 水平和 MMSE 评分的相关性

指标	Ang		TIMP3	
	r	P	r	P
A β 1-40	-0.446	<0.01	-0.465	<0.01
A β 1-42	0.443	<0.01	0.437	<0.01
t-Tau	-0.147	0.079	-0.160	0.056
p-Tau181	-0.108	0.201	-0.053	0.532
MMSE 评分*	-0.558	<0.01	-0.607	<0.01

注：* 表示采用 Spearman 相关分析，其余指标采用 Pearson 相关分析。

2.3 血清 Ang、TIMP3 水平对 AD 的诊断价值分析

ROC 曲线分析显示：血清 Ang、TIMP3 水平单项及联合用于 AD 诊断的 AUC 分别为 0.798、0.793、

0.901，血清 Ang、TIMP3 水平联合用于 AD 诊断的 AUC 大于二者单项用于 AD 诊断 ($Z=3.715, 3.757$ ，均 $P<0.05$)。见表 3、图 1。

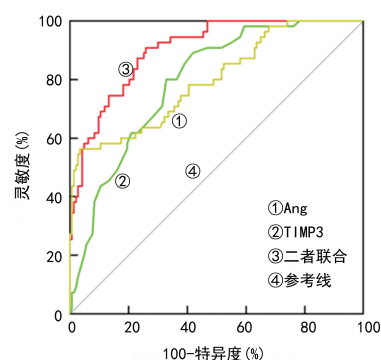


图 1 血清 Ang、TIMP3 水平单项及联合用于 AD 诊断的 ROC 曲线

表 3 血清 Ang、TIMP3 水平单项及联合用于 AD 诊断的价值

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Ang	0.798	0.735~0.852	28.34 pg/mL	96.50	56.36	0.529
TIMP3	0.793	0.730~0.847	0.48 ng/mL	67.13	80.00	0.471
二者联合	0.901	0.851~0.939	—	74.13	90.91	0.650

注：—表示该项无数据。

3 讨 论

AD 是痴呆最常见的病因，2015—2018 年的统计数据示，我国 ≥ 60 岁人群中痴呆患者约有 1 500 万例，其中 AD 患者 983 万例^[10]，预计到 2050 年我国 AD 患者将增加至 2100 万例，每年治疗费用将增加至 3 320 亿元人民币，将给社会和经济带来压力^[11]。随着石杉碱甲、多奈哌齐等胆碱酯酶抑制剂单药或联合美金刚等谷氨酸受体拮抗剂的应用，AD 患者临床症状得以改善，但由于 AD 发病机制尚未阐明，现有的药物临床获益有限，尚不能有效阻止或延缓 AD 的药物^[12]。因此，探讨 AD 的发生、发展机制是目前研究的热点。

目前的研究认为，A β 错误折叠于大脑中沉积形成的淀粉样蛋白斑块（老年斑）和过度磷酸化 Tau 蛋白导致的神经纤维纠缠是 AD 的两大病理特点^[2]。

A β 1-40、A β 1-42 是人体内 A β 最常见的两个亚型，AD 患者 A β 1-40 降低和 A β 1-42 升高反映脑内淀粉样蛋白沉积^[13]。p-Tau181 是 Tau 蛋白的磷酸化形式之一，t-Tau 反映血液中 Tau 蛋白聚集情况，AD 患者血清 t-Tau、p-Tau181 水平升高反映 Tau 蛋白过度磷酸化^[14]。本研究中，AD 组血清 A β 1-40、t-Tau、p-Tau181 水平高于对照组，A β 1-42 水平低于对照组，符合 AD 患者的病理特征。有研究发现，血管生成障碍可能是 AD 发生的重要环节，脑血管生成对大脑功能至关重要，异常血管生成和抗血管生成过程的破坏会降低大脑血管对老年斑等有毒物质的清除能力，并使更多有毒物质积累，导致大脑血管持续破坏，促进 AD 发生、发展^[2-3]。Ang 是一种从纤溶酶原裂解而来的内源性血管生成抑制剂，可通过负反馈稳态过程阻断新血管的生长，因此 Ang 被认为是限制血管生成的稳

态机制^[15]。在大鼠 AD 模型中,注射 Ang 能减少小胶质细胞增多症和增加神经元活力^[16],体育锻炼能通过调节 Ang 水平改善 AD 大鼠模型的认知障碍^[17],但血液中 Ang 与 AD 的关系尚不明确。本研究结果显示,AD 患者血清 Ang 水平明显降低,并与 A β 1-40 水平呈负相关,与 A β 1-42 水平呈正相关,这提示 AD 患者血清 Ang 水平降低可能与脑内 A β 沉积有关。分析原因:Ang 作为抑制血管生成的重要因子,其表达降低可导致 AD 患者脑内血管生成和血管抑制间平衡破坏,导致对 A β 沉积等有毒物质清除能力减弱,进而参与 AD 发生。最近一项研究也表明,抗血管生成的抗癌药物阿西替尼能靶向促血管生成途径,抑制 AD 小鼠脑血管生成并维持血脑屏障完整性,改善 AD 小鼠脑内 A β 沉积^[18]。Tau 蛋白过度磷酸化导致的 AD 患者神经纤维纠缠发生于微管系统^[14]。而 Ang 直接作用于脑血管,这也解释了 AD 患者血清 Ang 水平与 t-Tau、p-Tau181 水平无明显相关性的原因。

MMP 是一组含有 Zn²⁺ 的蛋白水解酶,几乎能降解细胞外基质中的各种成分,在组织生长、创伤修复、免疫应答等过程中发挥作用^[19]。有研究认为,MMP 可能在神经系统中发挥重要作用,MMP2、MMP3、MMP9、MMP13 可能参与 AD 病理生理过程^[20]。TIMP3 作为 MMP 的天然抑制剂,能与单个 MMP 形成阻断 MMP 活性位点的复合物,抑制 MMP 介导的蛋白水解,但其否能通过抑制 MMP 活性参与 AD 的发生、发展过程还有待探讨。VEGF 是血管内皮细胞的特异性有丝分裂原,能结合血管内皮生长因子启动信号级联,刺激血管生成^[21]。TIMP3 与 VEGF 和 VEGF2 相互作用时能抑制二者介导的促血管生成效应^[22]。既往研究表明,VEGF2 参与 AD 患者血管生成过程^[7]。上述研究均提示 TIMP3 可能与 AD 有关。然而血液中 TIMP3 与 AD 的关系尚不明确。本研究结果显示,AD 患者血清 TIMP3 水平明显降低,与 A β 1-40 水平呈负相关,与 A β 1-42 水平呈正相关,这提示 AD 患者血清 TIMP3 水平降低可能与脑内 A β 沉积有关。分析原因:TIMP3 作为 MMP 的抑制剂,可能通过抑制 MMP 参与 AD 病理过程。研究发现,MMP2、MMP9 能降解 A β ,导致脑内 A β 沉积增加^[23]。近期研究也发现,A β 沉积引起的脑淀粉样血管病中,脑动脉中 MMP9 与 TIMP3 表达失衡^[24-25]。同时,TIMP3 可抑制 VEGF 和 VEGF2 介导的促血管生成效应^[22]。因此 TIMP3 还可能通过抑制血管生成参与 AD 过程,但还有待更多的研究来证实。TIMP3 作用于脑血管,因此本研究中 AD 患者血清 TIMP3 水平与 t-Tau、p-Tau181 水平无明显相关性。MMSE 评分是临床常用的 AD 患者认知功能评估方式,本研究中 AD 患者 MMSE 评分明显降低,提示

AD 患者存在明显的认知功能损害,这也与 AD 患者临床表现相符^[1]。本研究发现,AD 患者血清 Ang、TIMP3 水平与 MMSE 评分呈正相关,这提示血清 Ang、TIMP3 水平降低与 AD 患者认知功能下降有关。最后本研究通过绘制 ROC 曲线评价血清 Ang、TIMP3 对 AD 的诊断价值,结果发现:血清 Ang、TIMP3 水平单项及联合用于 AD 诊断的 AUC 分别为 0.798、0.793、0.901,二者联合的 AUC 高于二者单项用于 AD 诊断,说明血清 Ang、TIMP3 水平均能作为 AD 诊断的辅助指标,且二者联合能提升 AD 诊断效能。

综上所述,Ang、TIMP3 在 AD 患者血清中水平降低,与 AD 患者认知功能下降和 A β 沉积有关,可作为 AD 辅助诊断指标,二者联合能提升 AD 诊断效能。本研究为单中心研究,还需进一步增加样本量进行多中心研究,同时,关于 Ang、TIMP3 参与 AD 的机制还有待进一步地研究。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅.阿尔茨海默病的诊疗规范(2020 年版)[J].全科医学临床与教育,2021,19(1):4-6.
- [2] TATARYN N M, SINGH V, DYKE J P, et al. Vascular endothelial growth factor associated dissimilar cerebrovascular phenotypes in two different mouse models of Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2021, 107: 96-108.
- [3] YANG A C, VEST R T, KERN F, et al. A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk[J]. Nature, 2022, 603(7903): 885-892.
- [4] HELGELAND E, PEDERSEN T O, RASHAD A, et al. Angiostatin-functionalized collagen scaffolds suppress angiogenesis but do not induce chondrogenesis by mesenchymal stromal cells in vivo[J]. J Oral Sci, 2020, 62(4): 371-376.
- [5] WALKER K A, CHEN J, ZHANG J, et al. Large-scale plasma proteomic analysis identifies proteins and pathways associated with dementia risk[J]. Nat Aging, 2021, 1: 473-489.
- [6] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE LA ROSA C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24): 9739.
- [7] HARRIS R, MINERS JS, ALLEN S, et al. VEGFR1 and VEGFR2 in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(2): 741-752.
- [8] 中国痴呆与认知障碍写作组,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(二):阿尔茨海默病诊治指南[J].中华医学杂志,2018,98(13):971-977.
- [9] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state": a practical method for grading the

- cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- [10] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.
- [11] CLAY E, ZHOU J, YI Z M, et al. Economic burden for Alzheimer's disease in China from 2010 to 2050: a modeling study[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2019, 7(1):1667195.
- [12] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2021 [J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4):317-337.
- [13] 焦方阳, 李薇薇, 王延江, 等. 阿尔茨海默病脑内 β -淀粉样蛋白沉积与血液 β -淀粉样蛋白的相关性研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(1):6-11.
- [14] 冯枫, 王圆圆, 王鲁宁. 原发性年龄相关 tau 蛋白病的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(5):528-531.
- [15] KOTULSKA-KUCHARZ A, KOPEĆ-MEDREK M, KUCHARZ E J. Serum angiostatin and endostatin levels in patients with granulomatosis with polyangiitis and immune complex small vessel vasculitis[J]. *Reumatologia*, 2018, 56(5):285-288.
- [16] RYU J K, LITTLE J P, KLEGERIS A, et al. Actions of the anti-angiogenic compound angiostatin in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(3):252-260.
- [17] ZAREZADEHMEHRIZI A, HONG J, LEE J, et al. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(8):2263-2271.
- [18] SINGH C S B, CHOI K B, MUNRO L, et al. Reversing pathology in a preclinical model of Alzheimer's disease by hacking cerebrovascular neoangiogenesis with advanced cancer therapeutics[J]. *EBioMedicine*, 2021, 71:103503.
- [19] 何秀娟, 刘青武, 陈佳, 等. 基质金属蛋白酶在慢性创面中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(8):155-157.
- [20] ZIPFEL P, ROCHAIS C, BARANGER K, et al. Matrix metalloproteinases as new targets in Alzheimer's disease: opportunities and challenges[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(19):10705-10725.
- [21] 张明亮, 杨宋阳, 胡岚岚, 等. 抗血管内皮生长因子受体 2 药物在视网膜新生血管疾病治疗中的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2021, 37(7):562-566.
- [22] QI J H, EBRAHEM Q, MOORE N, et al. A novel function for tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3): inhibition of angiogenesis by blockage of VEGF binding to VEGF receptor-2[J]. *Nat Med*, 2003, 9(4):407-415.
- [23] DORANDISH S, WILLIAMS A, ATALI S, et al. Regulation of amyloid- β levels by matrix metalloproteinase-2/9 (MMP2/9) in the media of lung cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):9708.
- [24] JAKEL L, KUIPERIJ H B, GERDING L P, et al. Disturbed balance in the expression of MMP9 and TIMP3 in cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral haemorrhage[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1):99.
- [25] INOUE Y, ANDO Y, MISUMI Y, et al. Current management and therapeutic strategies for cerebral amyloid angiopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3869.

(收稿日期:2022-09-11 修回日期:2022-12-30)

(上接第 415 页)

- [13] 李兴明, 刘娟娟, 刘建祥, 等. CTA 结合 CTP 对急性缺血性脑卒中预后的评估价值[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(4):415-418.
- [14] 赵丽娜, 翟江玉, 雷明, 等. 多时相 CTA 联合 CTP 在急性缺血性脑卒中出血性转化中的预测效能分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(7):87-91.
- [15] 张哲宇, 徐良额, 江秉泽, 等. 基于 CT 灌注成像评估侧支循环在急性缺血性脑卒中取栓前后脑梗死进展及预后评估中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1):8-15.
- [16] 匡祖颖, 向姣, 张新斐, 等. CT 灌注成像评价急性缺血性脑卒中患者远隔肢体缺血后适应的价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14):2311-2315.
- [17] KAMRAN S, AKHTAR N, ALBOUDI A, et al. Prediction of infarction volume and infarction growth rate in acute ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7565.
- [18] CARUSO P, NACCARATO M, FURLANIS G, et al. Wake-up stroke and CT perfusion: effectiveness and safety of reperfusion therapy[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(10):1705-1712.
- [19] 刘良进, 豆永升, 曾艳妮, 等. 一站式 CT 灌注成像联合 CT 血管造影在缺血性脑卒中中的应用[J]. 现代仪器与医疗, 2019, 25(6):12-15.
- [20] 金冠, 马银华, 刘义, 等. 血栓弹力图对急性缺血性脑卒中患者复发缺血的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(23):5663-5665.
- [21] QIN C, ZHAO X L, MA X T, et al. Proteomic profiling of plasma biomarkers in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):214.
- [22] 周罗琦, 赵新玲, 郭虹, 等. 前血小板碱性蛋白对急性缺血性脑卒中的诊断意义[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(8):379-382.

(收稿日期:2022-08-12 修回日期:2022-12-28)