

血清 miR - 711、miR - 203 对阿尔茨海默病的诊断效能评估

于 明 钱胜男 徐宇浩 孟 洁

摘要 目的 探讨 miR - 711、miR - 203 在阿尔茨海默病 (AD) 患者血清中的表达水平及其临床意义。方法 收集 18 例正常对照 (NC)、18 例遗忘型轻度认知障碍 (aMCI) 和 18 例阿尔茨海默病 (ADD) 患者的血清标本,采用荧光定量 PCR 技术检测血清中 miR - 711 和 miR - 203 的表达水平,分析两者与 MoCA 评分的相关性,并应用 ROC 曲线和 Logistic 回归模型评价血清 miR - 711 及 miR - 203 在 aMCI 和 ADD 中的诊断价值。结果 血清 miR - 711 和 miR - 203 在 ADD 患者中表达均明显增高 ($P = 0.000$); aMCI 组血清 miR - 711 表达与正常对照组比较有明显增高 ($P < 0.01$)、与 ADD 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); aMCI 组血清 miR - 203 表达与 ADD 组比较是减低的 ($P < 0.01$)、与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。相关性分析显示血清 miR - 711 和 miR - 203 表达与 MoCA 评分均呈负相关 ($r = -0.52, P = 0.000$; $r = -0.49, P = 0.000$)。血清 miR - 711 用于诊断 aMCI 时, AUC 为 0.812; 血清 miR - 203 用于区分 aMCI 及 ADD 时, AUC 为 0.718; 血清 miR - 711 及 miR - 203 用于诊断 ADD 时, AUC 分别为 0.875、0.889, 两者联合检测 ADD 时, AUC 为 0.948。结论 血清 miR - 711 和 miR - 203 可能成为诊断 AD 的潜在生物学标志物。

关键词 阿尔茨海默病 轻度认知障碍 微小 RNA 血清标志物 诊断

中图分类号 R749

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.031

Evaluation of Diagnostic Efficacy of Serum miR - 711 and miR - 203 in Alzheimer's Disease. Yu Ming, Qian Shengnan, Xu Yuhao, et al.

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhengjiang 212000, China

Abstract Objective To investigate the expression levels of miR - 711 and miR - 203 in peripheral blood serum of patients with Alzheimer's disease (AD) and discuss their clinical significance. **Methods** Eighteen normal controls (NC), eighteen patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and eighteen patients with Alzheimer's disease dementia (ADD) were enrolled in this study. The expression levels of miR - 711 and miR - 203 in peripheral blood serum were determined by real - time fluorescent quantitative PCR, respectively, the correlation between their expression levels and the scores of MoCA was analyzed. In addition, the diagnostic value of serum miR - 711 and miR - 203 in aMCI and ADD was evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC) and Logistic regression model. **Results** The expression levels of serum miR - 711 and miR - 203 in ADD group were significantly higher than that in NC group ($P = 0.000$). The expression levels of serum miR - 711 in aMCI group were significantly higher than that in NC group ($P < 0.01$), but there was no significance compared with ADD group ($P > 0.05$). The expression levels of serum miR - 203 in aMCI group were lower than that in ADD group ($P < 0.01$), while there was no significant compared with the NC group ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that the expression levels of miR - 711 and miR - 203 in serum were negative to the MoCA score ($r = -0.52, P = 0.000$; $r = -0.49, P = 0.000$). When serum miR711 is used for diagnosis of aMCI, AUC is 0.812. When the serum miR - 203 was used to distinguish aMCI and ADD, AUC was 0.718. When the serum miR - 711 and miR - 203 were respectively used for the diagnosis of ADD, AUC was 0.875 and 0.889. When miR - 711 and miR - 203 are combined to diagnose ADD, the AUC was 0.948. **Conclusion** Serum miR - 711 and miR - 203 may be potential biological markers for diagnosis of AD.

Key words Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; microRNA; Serum marker; Diagnosis

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年

人发生痴呆的首要病因,给家庭和社会带来了严重的负担^[1]。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是未发展到痴呆的过渡阶段^[2]。其中,以记忆损害为主要表现的遗忘型轻度认知功能障碍 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 是结局易发展为 AD 源性痴呆或 AD 痴呆 (AD - dementia, ADD) 的高

基金项目:江苏省镇江市重点研发计划项目(社会发展)(SH2019036)

作者单位:212000 镇江,江苏大学附属医院神经内科

通讯作者:于明,主任医师,硕士生导师,电子信箱:yuming7251@

163.com

风险 MCI 类型,可认为是 AD 病程发展的早期阶段^[3]。因此对 aMCI 和 AD 患者进行早期识别和干预至关重要。然而,AD 和 aMCI 作为以认知功能障碍为主要表现的疾病,其诊断过程中过度依赖量表评分,主观性较强,现仍缺乏高效便捷的客观指标应用于诊断。目前血清 miRNA 以简单、无创、迅速等优点广泛应用于多种疾病的诊断和监测。已有诸多研究显示 miRNAs 在神经系统发育和高级脑功能的生理中起着重要作用,并参与了神经变性疾病的病理机制^[4-6]。miR-711 和 miR-203 作为参与神经细胞凋亡的两个关键分子,已有研究应用于脑损伤的诊疗,然而在 AD 患者中的应用尚未见报道^[7,8]。本研究通过检测 aMCI 及 ADD 患者血清中 miR-711 和 miR-203 的表达,评价两者对 aMCI、ADD 诊断价值。

资料与方法

1. 一般资料收集:采用病例对照研究,收集 18 例健康志愿者作为正常对照组(NC),并选取 2018 年 11 月~2019 年 5 月在江苏大学附属医院神经内科就诊的 18 例 aMCI、18 例 ADD 患者作为研究对象。所有研究对象均由专业的神经内科医生进行临床诊断及认知功能评估,并行血液学检查排除肝脏、肾功能障碍、甲状腺、血清梅毒和 HIV 抗体及肿瘤标志物阳性的受试者。所有受试者均签署知情同意书。本研究经江苏大学附属医院医学伦理学委员会审查批准。

2. 纳入标准:aMCI 组纳入标准:①根据国际工作组在 2003 年提出的 MCI 诊断及分类标准^[9]和 Petersen 提出的 aMCI 诊断标准^[10]:可通过患者的病史资料、知情人讲述或临床医生观察发现的以记忆力减退为主诉的认知功能障碍,其他认知领域保持相对完整;记忆损害超出了患者年龄和教育背景的正常功能范围,但不足以诊断为痴呆;日常生活能力不受影响;②临床痴呆评定量表(CDR)评分 0.5 分;③头颅 CT/MR 除外脑血管病、占位及其他异常信号。ADD 组纳入标准:①2011 年美国神经病学、语言障碍和卒中研究所-AD 及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)提出的诊断标准中的“很可能的 AD 痴呆”^[11];②排除帕金森、路易体痴呆等其他原因所致的痴呆;③CDR 评分 ≥ 1 分;④头颅 CT/MR 有双侧颞叶内侧萎缩的证据,支持 AD 的诊断,且除外脑血管病、占位及其他异常信号。NC 组纳入标准:①年龄和性别与病例组完全匹配;②日常生活功能良好;③CDR 评分 0 分,认知功能正常;④直系亲属中无痴呆患者;⑤头颅 CT/MR 及神经系统检查无异常。

3. 排除标准:严重精神疾病、肿瘤、风湿免疫性疾病、血液系统疾病、严重的肝脏、肾功能不全、其他神经系统疾病、脑器质性疾病和颅脑外伤等。

4. 血清样本收集:所有研究对象均在清晨空腹状态下使用促凝管采集 4~5ml 静脉血,置于 4℃ 冰箱保存 2h 后,于 4℃ 离心机以 3000r/min 离心 10min,收集上清液进行 miR-711 和 miR-203 表达水平测定。

5. 引物设计及合成:采用茎环法进行引物合成,所有引物均由上海生物工程技术有限公司设计合成。荧光定量 PCR 引物序列如下:miR-711:上游引物 5'-CGGGACCCAGGAGA-3';下游引物 5'-AGTGCAGGTCCGAGGTATT-3'。miR-203b-5p:上游引物 5'-GCCCGTAGTGGTCCTAACAT-3';下游引物 5'-AGTGCAGGTCCGAGGTATT-3'。

6. RNA 提取及定量检测:首先参照 miRNA 提取试剂盒的指示,提取血清中总 miRNA,并使用分光光度仪检测 RNA 浓度和纯度;然后用 HiFiScript gDNA Removal cDNA Synthesis Kit (by stem-loop) 对 RNA 进行反转录反应;继之进行荧光定量 PCR 反应:按照 UltraSYBR Mixture (Low ROX) 试剂盒说明配置 50 μ l 的反应体系,以 U6 作为内参基因,按照三步法反应程序进行 PCR 反应,预变性(95℃ 10min)、变性(95℃ 10s)、退火(58℃ 30s)、延伸(72℃ 32s),共 35 个循环;最后用溶解曲线(95℃ 15s、60℃ 1min、95℃ 15s、60℃ 15s)检测特异性。按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 算法计算相对定量表达分析。

7. 神经心理学测试:由神经科医生采用 MoCA 和 CDR 量表对所有受试者在安静环境中进行认知功能评估。

8. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 及 GraphPad Prism5 软件对数据进行统计分析及作图。计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示。多组间比较采用单因素方差分析,事后分析(post-hoc analysis)中,满足方差齐性的用 LSD 检验方法,而方差不齐时采用 Tamhane 检验。使用 Spearman 系数对两变量之间的相关性进行评估。采用受试者操作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)分析 miR-711 和 miR-203 的诊断价值;建立 Logistic 回归模型预测两者联合应用对 AD 的诊断价值。选取敏感度及特异性差异最小而辨别能力最大时的数值为最佳临界值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组受试者临床资料比较:3 组在年龄、性别、受教育年限方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1),具有可比性;3 组危险因素比较差异无统计学

意义($P > 0.05$)。3 组 CDR 和 MoCA 评分两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与 NC 组比较,aMCI 组和 AD 组的 MoCA 评分均降低,而 CDR 评分均升高。

表 1 3 组受检者的一般资料 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	正常对照组 ($n = 18$)	遗忘型轻度认知 障碍组($n = 18$)	阿尔茨海默病 痴呆组($n = 18$)	P	
				遗忘型轻度认知障碍组	阿尔茨海默病痴呆组
年龄(岁)	71.33 ± 6.67	71.61 ± 9.82	72.94 ± 10.27	0.76	0.75
性别(男性/女性)	10/8	11/7	8/10	0.74	0.51
受教育程度(年)	8.83 ± 4.30	8.88 ± 3.01	8.33 ± 4.31	0.97	0.70
危险因素					
高血压病	12(66.67)	8(44.44)	8(44.44)	0.18	0.18
糖尿病	13(72.22)	15(83.33)	11(61.11)	0.69	0.73
同型半胱氨酸	16(88.89)	15(83.33)	13(72.22)	1.00	0.40
维生素 B ₁₂	18(100.00)	16(88.89)	14(77.78)	0.49	0.10
甘油三酯(mmol/L)	1.39 ± 0.58	1.58 ± 1.00	1.27 ± 0.48	0.39	0.57
胆固醇(mmol/L)	4.30 ± 0.78	4.76 ± 1.63	4.46 ± 0.69	0.72	0.80
MoCA 评分(分)	27.61 ± 1.04	21.06 ± 2.34	16.11 ± 4.57	<0.01	<0.01
CDR 评分(分)	0.00 ± 0.00	0.50 ± 0.00	2.06 ± 0.80	<0.01	<0.01

2.3 组血清 miR - 711 和 miR - 203 相对表达量的比较:3 组间 miR - 711 和 miR - 203 相对表达量差异有统计学意义($F = 12.28, P = 0.000; F = 12.20, P = 0.000$)。事后分析发现,与 NC 组比较,aMCI 和 ADD 组血清 miR - 711 表达均增加($P < 0.01, P = 0.000$),且在 ADD 组中表达增加更明显;aMCI 和 ADD 组血清 miR - 711 表达比较差异无统计学意义($P > 0.05$,图 1)。与 NC 组比较,ADD 组血清 miR - 203 表达增加($P = 0.000$)、aMCI 组血清 miR - 203 表达差异无统计学意义($P > 0.05$);ADD 组血清 miR - 203 表达较 aMCI 组增加更加明显($P < 0.01$,图 2)。

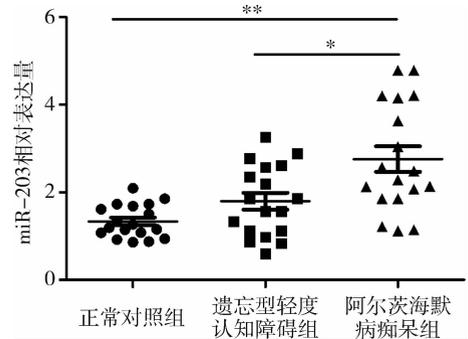


图 2 血清中 miR - 203 在 3 组中的相对表达水平
* $P < 0.01, ** P = 0.000$

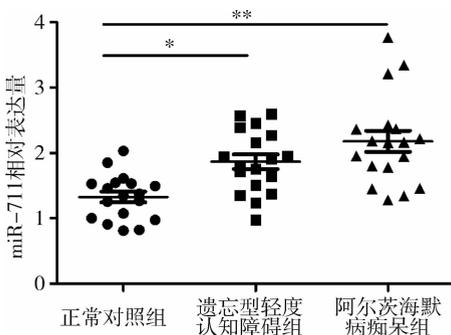


图 1 血清中 miR - 711 在 3 组中的相对表达水平
* $P < 0.01, ** P = 0.000$

3. 血清 miR - 711 和 miR - 203 相对表达量与认知功能的关系: Spearman 相关性分析表明,血清 miR - 711 和 miR - 203 相对表达量与 MoCA 评分呈

负相关($r = -0.52, P = 0.000; r = -0.49, P = 0.000$,图 3)。

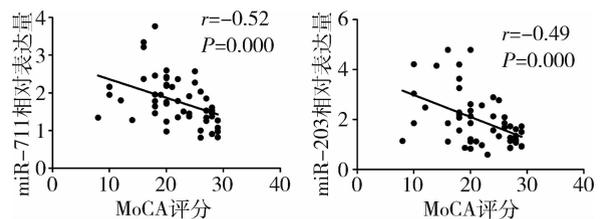


图 3 miR - 711、miR - 203 与 MoCA 评分的相关性

4. 血清 miR - 711 和 miR - 203 对 aMCI 诊断价值的 ROC 分析:应用 ROC 曲线评价血清 miR - 711 用于诊断 aMCI 时,曲线下面积(AUC)为 0.812(95% CI:0.669 ~ 0.954, $P < 0.01$,图 4),具有一定的诊断价值;其诊断临界值为 1.626 时,特异性为 72.2%,

敏感度为 88.9%。血清 miR - 203 用于鉴别 aMCI 及 ADD 时, AUC 为 0.718 (95% CI: 0.551 ~ 0.884, $P < 0.05$, 图 5), 具有一定的鉴别诊断价值; 其诊断临界值为 1.965 时, 特异性为 72.2%, 敏感度为 61.1%。

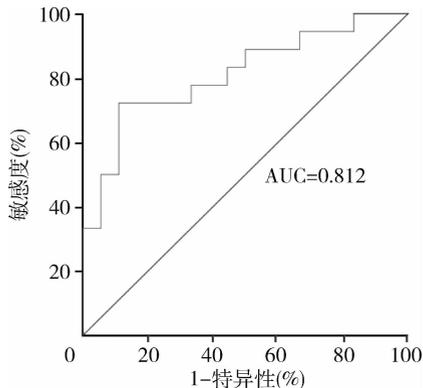


图 4 miR - 711 对诊断遗忘型轻度认知障碍的 ROC 曲线

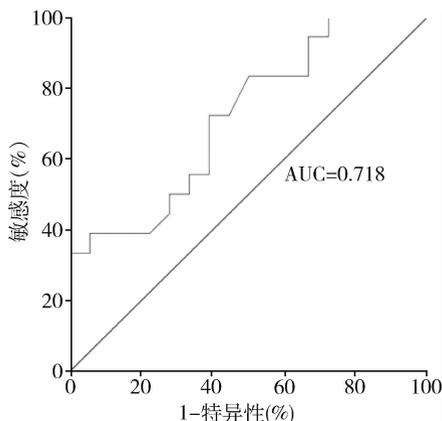


图 5 miR - 203 对鉴别遗忘型轻度认知障碍和 ADD 的 ROC 曲线

5. 血清 miR - 711 和 miR - 203 对 ADD 诊断价值的 ROC 分析: 单独检测血清中 miR - 711 和 miR - 203 表达水平对 ADD 患者的诊断有很高的价值, 且两者联合诊断价值更高 ($P = 0.000$, 图 6)。检测血清 miR - 711 水平用于诊断 ADD 时, AUC 为 0.875 (95% CI: 0.763 ~ 0.987, $P < 0.01$), 具有一定诊断价值; 其诊断临界值为 0.536 时, 特异性为 88.9%, 敏感度为 77.8%。检测血清 miR - 203 水平用于诊断 ADD 时, AUC 为 0.889 (95% CI: 0.776 ~ 1.000, $P < 0.01$), 诊断价值较高; 其诊断临界值为 0.715 时, 特异性为 100%, 敏感度为 66.7%。运用 Logistic 回归模型构建血清 miR - 711 和 miR - 203 联合诊断的 ROC 曲线分析显示, AUC 为 0.948 (95% CI: 0.871 ~ 1.000, $P = 0.000$); 当诊断临界值为 0.46 时, 特异性为 94.4%, 敏感度为 94.4%。

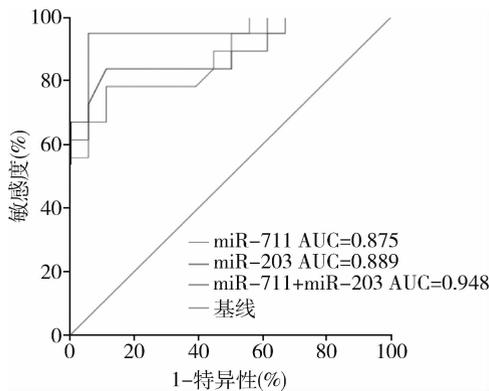


图 6 血清 miR - 711、miR - 203 对 ADD 单独及联合诊断的 ROC 曲线

讨 论

AD 是隐匿起病、进行性发展的神经退行性疾病, 因高发生率和巨大的社会经济负担成为亟待解决的问题。近 10 余年来对 AD 的发展过程已有了深入了解, 目前国际公认的 AD 的 3 个阶段包括无症状持续发展的临床前阶段、AD 源性的 MCI 阶段以及终末的 AD 痴呆阶段。aMCI 作为广义的 MCI 中常见的类型, 较其他 MCI 更易向 ADD 转化, 认为是 ADD 的临床高危阶段^[12]。目前认知障碍性疾病的诊断和鉴别以临床症状、神经心理学量表、神经影像学为主, NIA - AA 也提出了脑脊液 $A\beta_{42}$ 和 tau 蛋白等生物学标志物, 但都有一定的局限性^[10]。作为可早期识别和诊断认知障碍性疾病的非侵入性、廉价、高效的生物学标志物, 血清 miRNA 成为目前痴呆领域研究的热点^[13]。

研究发现, miR - 34a - 5p 和 miR - 545 - 3p 在 AD 患者血清中表达水平明显高于 MCI 和 NC 组, 可作为早期诊断 AD 的标志物^[14]。Hill 等^[15] 研究发现 AD 患者外周血中 miR - 29、miR - 107、miR - 181 及 miR - 146 存在着差异性表达, 可能参与了 AD 的发病机制, 但目前尚无达成一致的高特异性的血清诊断标志物。相关研究发现认知障碍疾病的发病机制与多种因素相关, 包括神经细胞凋亡、氧化应激、线粒体及突触损伤等, miR - 711 和 miR - 203 曾证明可作为创伤性脑损伤的潜在生物学标志物, 但在认知障碍疾病中尚无研究, 检测两者在血清中的表达水平可能为 aMCI 和 ADD 的诊断提供一定的应用价值^[16]。

本研究发现, aMCI 和 ADD 组中血清 miR - 711 表达均较 NC 组增加, 以 ADD 组增加更明显; 但 aMCI 和 ADD 组的血清 miR - 711 表达差异无统计学意义。

相关性分析表明, miR-711 表达水平与 MoCA 评分呈负相关, 可见 miR-711 可作为评估认知功能障碍程度的指标。另外, ROC 曲线分析显示, miR-711 对 ADD 及 aMCI 的诊断具有一定的应用价值。在 AD 的临床前阶段, 虽然患者未出现明显的认知功能改变或仅有轻微受损, 但是体内的病理学改变已经出现^[17]。随着认知功能受损的加重, 病理标志物的变化可能更加显著, 更易被检出。本研究表明, 虽然 aMCI 患者认知功能减退不明显, 但 miR-711 在体内的表达量已发生改变, 故可将 miR-711 作为 aMCI 初筛标志物。已有研究发现, 在控制性脑皮质撞击模型中, 小鼠脑损伤后 3h 就可检测到海马中 miR-711 表达水平上调; 而海马与认知功能密切相关, 推测本研究中血清 miR-711 的早期改变可能与海马早期受损机制相关。另外, 通过 KEGG 等通路分析以及靶向因子等实验证实, miR-711 可靶向抑制 AKT 诱导神经细胞凋亡, 同时也参与氧化应激通路, 这可能与认知障碍性疾病的机制相关^[7]。

本研究还发现, ADD 组血清 miR-203 表达较 NC 组及 aMCI 组均增高, 但 aMCI 组血清 miR-203 表达与 NC 组比较差异无统计学意义。因此, miR-203 虽然不能发现早期的认知功能障碍, 但监测血清 miR-203 的表达水平可能能够反映认知障碍的损害程度。实验证明, 在原代培养的小鼠皮质神经元中, 过表达 miR-203 导致细胞凋亡增加, 同时神经变性相关突触表达也下调^[18]。因此, miR-203 可能通过参与突触的丢失机制导致认知功能减退。另外, ROC 曲线分析表明 miR-203 对 AD 有一定的诊断价值, 且 miR-711 和 miR-203 二者联合检测时 AUC 最大, AD 的诊断效能也得到了进一步提升。

综上所述, 本研究检测了 miR-711 和 miR-203 在认知障碍性疾病患者血清中的表达, 提示两者有望成为疾病诊断的血清学标志物, 具有一定的推广及应用潜力。但是, 本研究中血清样本量少, 也未对 aMCI 患者进行随访观察其转归情况, 因此后期需要扩大样本量进行多中心的临床实验及完善随访研究。此外, 本实验组后期还将通过构造细胞及动物模型进一步探索 miR-711 和 miR-203 参与认知障碍性疾病发生、发展的分子机制, 旨在对疾病的筛查、预防及治疗提供新靶点。

参考文献

1 Ortega RL, Dakterzada F, Arias A, *et al.* Usefulness of CSF biomarkers in predicting the progression of amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *Curr Aging Sci*,

2019, 12(1): 35-42

2 Sanford AM. Mild cognitive impairment[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(3): 325-337

3 Vecchio F, Miraglia F, Iberite F, *et al.* Sustainable method for Alzheimer dementia prediction in mild cognitive impairment: electroencephalographic connectivity and graph theory combined with apolipoprotein[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(2): 302-314

4 刘宇坤, 呼日勒特木尔, 张春雨. 阿尔茨海默病早期诊断标志物研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(11): 1168-1171

5 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

6 Pallarès - Albanell J, Zomeño - Abellán MT, Escaramís G, *et al.* A high-throughput screening identifies microRNA inhibitors that influence neuronal maintenance and/or response to oxidative stress[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 374-387

7 Sabirzhanov B, Stoica BA, Zhao Z, *et al.* MiR-711 upregulation induces neuronal cell death after traumatic brain injury[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 654-668

8 Ma SQ, Xu XX, He ZZ, *et al.* Dynamic changes in peripheral blood-targeted miRNA expression profiles in patients with severe traumatic brain injury at high altitude[J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 12

9 Winblad B, Palmer K, Kivipho M, *et al.* Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 240-246

10 Petersen R, Caracciolo B, Brayne C, *et al.* Mild cognitive impairment: a concept in evolution[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3): 214-228

11 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269

12 刘辰庚, 孟双, 高原, 等. 脑脊液谷胱甘肽氧化酶在阿尔茨海默病中的诊断价值[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(2): 47-50

13 Gupta P, Bhattacharjee S, Sharma AR, *et al.* miRNAs in Alzheimer disease - A therapeutic perspective[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(11): 1198-1206

14 Cosín - Tomás M, Antonell A, Lladó AMol, *et al.* Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations[J]. *Neurobiol*, 2017, 54(7): 5550-5562

15 Hill JM, Lukiw WJ. MicroRNA(miRNA)-mediated pathogenic signaling in Alzheimer's disease(AD)[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(1-2): 96-100

16 Guo M, Zhu X, Xu H, *et al.* Ulinastatin attenuates isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged rats by inhibiting neuroinflammation and β -amyloid peptide expression in the brain[J]. *Neurol Res*, 2019, 17: 1-7

17 Siedlecki - Wullich D, Català - Solsona J, Fábregas C, *et al.* Altered microRNAs related to synaptic function as potential plasma biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 46-56

18 Swarup V, Hinz FI, Rexach JE, *et al.* Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia[J]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 152-164

(收稿日期: 2019-09-28)

(修回日期: 2019-11-01)