duction of antitumor immunity[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(9): 1457-1471

7 Kato Y, Tabata K, Kimura T, *et al*. Lenvatinib plus anti-PD-1 antibody combination treatment activates CD8$^+$ T cells through reduction of tumor-associated macrophage and activation of the interferon pathway[J]. Plos One, 2019, 14(2): e0212513

8 Ye T, Wei X, Yin T, *et al*. Inhibition of FGFR signaling by PD173074 improves antitumor immunity and impairs breast cancer metastasis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 143(3): 435-446

9 Holmstrm T, Moilanen AM, Ikonen T, *et al*. ODM-203 a selective inhibitor of FGFR and VEGFR, shows strong anti-tumor activity, and induces anti-tumor immunity[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 18(1): 28-38

10 Peng X, Hou P, Chen Y, *et al*. Preclinical evaluation of 3D185, a novel potent inhibitor of FGFR1/2/3 and CSF-1R, in FGFR-dependent and macrophage-dominant cancer models[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 372

11 Lecocq Q, Keyaerts M, N Devoogdt, *et al*. The next-generation immune checkpoint LAG-3 and its therapeutic potential in oncology: third time's a charm[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 75

12 Wang J, Sanmamed MF, Datar I, *et al*. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. Cell, 2018, 176(1-2): 334-347

13 Ascierto P, Bono P, Bhatia S, *et al*. Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with PD-L1 therapy (MEL prior io) in all-comer and biomarker-enriched populations[J]. Ann Oncol, 2017, 217: 605-649

14 Hong DS, Schoffski P, Calvo A, *et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ study of LAG525 ± spartalizumab (PDR001) in patients (PTS) with advanced malignancies[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15 suppl): 3012

15 Juneja VR, Mcguire KA, Manguso RT, *et al*. PD-L1 on tumor cells is sufficient for immune evasion in immunogenic tumors and inhibits CD8$^+$ T cell cytotoxicity[J]. J Exp Med, 2017, 214(4): 895-904

16 Pesce S, Trabanelli S, Vito CD, *et al*. Cancer immunotherapy by blocking immune checkpoints on innate lymphocytes[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3504

17 Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. Trends Immunol, 2016, 37(7): 462-476

18 Rudin C, Cervantes A, Dowlati A, *et al*. P3. 02c-046 Safety, clinical activity and biomarker results from a phase Ib study of erlotinib plus atezolizumab in advanced NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2016, 12: S1302-1303

19 Gettinger S, Chow LQ, Borghaei H, *et al*. Safety and response with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) plus erlotinib in patients (pts) with epidermal growth factor receptor mutant (EGFR MT) advanced NSCLC[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90: S34-35

20 Memmott RM, Wolfe AR, Carbone DP, *et al*. Predictors of response, progression-free survival, and overall survival in patients with lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(7): 1086-1098

(收稿日期: 2021-11-05)
(修回日期: 2021-11-15)

IL-32 在阿尔茨海默病患者血清中的表达及诊断价值研究

周亚丽　徐宇浩　徐建慧　党玉婷　于　明

摘　要　目的　评估血清白介素 32(IL-32)在阿尔茨海默病患者血清中的变化及临床诊断价值。**方法**　收集 61 例首诊 AD 患者和 40 例老年体检者(对照组)的临床资料,所有受试者行 MMSE 评分,并采用 ELISA 法检测血清 IL-32 水平。分别对患者和对照组一般资料和血清学资料进行比较。分析血清 IL-32 水平与 MMSE 评分相关性。采用 *Logistic* 回归分析 AD 的危险因素,并绘制 ROC 曲线分析 IL-32 在 AD 中的诊断价值。**结果**　AD 患者组既往吸烟史、糖尿病病史、MMSE 评分、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和血清 IL-32 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 IL-32 水平与 MMSE 评分呈负相关($r=-0.663$, $P<0.01$)。多因素 *Logistic* 回归分析显示,既往糖尿病病史、血清 LDL-C 水平、血清 IL-32 水平和 MMSE 评分差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 IL-32 的 ROC 曲线下面积为 0.851,敏感度为 88.5%,特异性为 70.0%。联合 LDL-C、血清IL-32、既往糖尿病病史、MMSE 评分构建的 ROC 曲线下面积为 0.906,敏感度为 95.1%,特异性为 72.5%。**结论**　血清 IL-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82101431);镇江市社会发展科技计划项目(SH 2019036)
作者单位:212000　镇江,江苏大学附属医院神经内科
通信作者:于明,主任医师,硕士生导师,电子信箱:yuming7251@163.com

32 在 AD 患者血清中明显升高,可作为 AD 患者的病情评估和辅助诊断的良好血清学指标。

关键词 阿尔茨海默病 血清白介素 32 MMSE 评分 诊断

中图分类号 R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.009

Expression and Diagnostic Value of IL－32 in Serum of Patients with Alzheimer's Disease.

ZHOU Yali, XU Yuhao, XU Jianhui, et al. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Jiangsu 212000, China

Abstract **Objective** To explore the relationship between serum interleukin 32 (IL－32) and Alzheimer's disease (AD). **Methods** The clinical data of 61 patients with newly diagnosed AD and 40 normal subjects (control group) were collected. All patients were scored by MMSE, and the level of serum IL－32 was measured by ELISA. The general and serological data of the patients and the control group were compared. The correlation between serum IL－32 level and MMSE score was analyzed. *Logistic* regression was used to analyze the risk factors of AD, and ROC curve was drawn for analysis. **Results** There were significant differences in smoking history, diabetes history, MMSE score, fasting blood glucose, low density lipoprotein, total cholesterol and serum IL－32 levels between the AD group and the control group. There was a negative correlation between serum IL－32 level and MMSE score ($r = -0.663$, $P < 0.01$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that there were significant differences in previous diabetes history, serum LDL－C level and serum IL－32 level. The area under the ROC curve of serum IL－32 was 0.851, the sensitivity was 88.5%, and the specificity was 70.0%. The area under the ROC curve constructed by combining LDL, serum IL－32, previous diabetes history and MMSE score was 0.906, the sensitivity was 95.1%, and the specificity was 72.5%. **Conclusion** Serum IL－32 is significantly increased in patients with AD, which can be used as an index for disease evaluation and auxiliary diagnosis in patients with AD, and plays an important role in the inflammatory mechanism of AD.

Key words Alzheimer's disease; Serum interleukin 32; MMSE score; Correlation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最为常见的神经退行性疾病之一,以记忆丧失、行为改变和认知障碍进行性加重为主要特征,病因尚不明确[1]。近年来,AD 的神经炎性机制引起了广泛重视,但相关研究仍高度欠缺,为 AD 炎性机制的完善带来困扰[2]。研究显示,多种白介素(interleukin, IL)可通过参与神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞间的相互作用,进而促进 AD 神经炎症的进展[3,4]。由此,IL 家族与 AD 的关系受到广泛关注。近年来研究显示,IL－32 对小鼠颅内小胶质细胞激活、淀粉样蛋白生成和神经炎症具有促进作用,进而导致小鼠记忆障碍加重,在动物层面提示了 IL－32 与 AD 的密切关联[5]。然而,IL－32 与 AD 的临床研究目前未见报道。因此,本研究以首发 AD 患者为研究对象,血清 IL－32 为观察指标,从临床层面探讨 IL－32 在 AD 患者血清中的变化,并对其诊断价值进行评估,报道如下。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 8 月～2021 年 6 月在江苏大学附属医院神经内科就诊的首诊 AD 患者 61 例。纳入标准:①参考《精神病诊断和统计手册》的诊断标准[6];②简易智能精神状态检查量表(mini－mental state examination, MMSE)评分 0～26 分;③MRI提示双侧颞叶、海马萎缩。排除标准:①合并严重的心脑血管疾病、肝肾疾病、精神疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤等疾病者;②其他疾病导致的认知功能障碍者;③依从性差者;④有其他不适宜入选的情况。其中男性 31 例,女性 30 例,平均年龄为 72.80±11.10 岁。同期选取笔者医院 40 例年龄、性别匹配的老年体检者为对照组,其中男性 21 例,女性 19 例,平均年龄为 71.80±10.70 岁。排除标准:①尿常规、粪便常规、血常规、凝血常规及肝肾功能存在异常;②自身免疫性疾病;③认知功能障碍;④急性应激状态;⑤癌症。本研究经江苏大学附属医院医学伦理学委员会审查批准(伦理审批号:SWYXLL20210401－12),所有受试者均签署知情同意书。

2. 研究方法:所有研究对象空腹 10h 后晨起采集静脉血 5ml,不抗凝,置于 3000r/min 离心 10min 后分离上清,－70℃环境中保存,采用 ELISA 法测定血清 IL－32,ELISA 试剂盒购于镇江优化生物科技有限公司,具体操作参照说明书;使用生化分析仪检测血清甘油三脂、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL－C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL－C)、空腹血糖。

3. 统计学方法:使用统计学软件 SPSS 25.0 及 GraphPad Prism8 软件处理数据并绘图,所有数据均

符合正态分布，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，计数资料以例数（百分率）［n（%）］表示，组间比较采用 χ^2 检验；IL－32 的表达水平与 MMSE 评分的相关性分析采用 *Pearson* 相关分析，采用 *Logistic* 逐步回归分析建立诊断模型，绘制受试者工作特征（receiver operating curve，ROC）曲线，对血清 IL－32 水平的诊断效能进行评估。双侧检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. AD 组与对照组一般资料比较：AD 组年龄、饮酒史、高血压病史与对照组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。而 AD 组既往吸烟史、糖尿病病史及 MMSE 评分均明显高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表 1。

表 1　AD 组与对照组一般资料比较［n（%），$\bar{x} \pm s$］

组别	n	年龄（岁）	吸烟	饮酒	高血压	糖尿病	MMSE（分）
AD 组	61	72.80 ± 11.10	18（29.50）	11（18.10）	37（60.70）	29（47.50）	16.43 ± 6.47
对照组	40	71.80 ± 10.70	10（25.00）	13（32.50）	21（52.50）	8（20.00）	28.50 ± 1.13
χ^2/t		－0.45	20.05	2.79	0.66	7.89	14.25
P		0.66	<0.01	0.10	0.42	0.01	<0.01

2. AD 组与对照组血清学指标比较：AD 组血清 HDL－C 及甘油三酯水平与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。而血清 IL－32、空腹血糖、LDL－C、总胆固醇水平高于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），详见表 2。

表 2　AD 组与对照组血清学指标比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	空腹血糖（mmol/L）	甘油三酯（mmol/L）	总胆固醇（mmol/L）	HDL－C（mmol/L）	LDL－C（mmol/L）	IL－32（ng/ml）
AD 组	61	5.81 ± 1.02	1.97 ± 0.83	4.94 ± 1.29	1.44 ± 0.46	2.98 ± 1.19	90.32 ± 13.12
对照组	40	5.79 ± 1.09	2.10 ± 1.05	4.18 ± 0.82	1.28 ± 0.51	2.29 ± 0.57	72.31 ± 10.67
t		－0.01	0.73	－3.62	－1.59	－3.93	－6.89
P		<0.01	0.47	<0.01	0.12	<0.01	<0.01

3. 血清 IL－32 水平与 MMSE 评分相关性分析：血清 IL－32 和 MMSE 评分的 *Pearson* 相关分析结果显示，血清 IL－32 水平与 MMSE 评分呈负相关（$r=-0.663$，$P<0.01$），详见图 1。

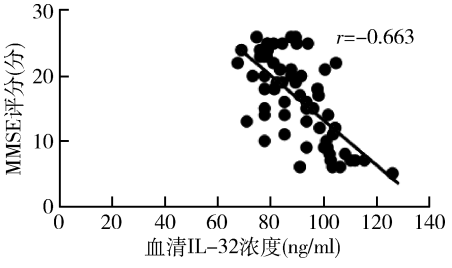

图 1　血清 IL－32 水平与 MMSE 评分相关性分析散点图

4. 多因素 *Logistic* 回归分析：将既往吸烟史、血清 LDL－C、总胆固醇、IL－32、空腹血糖、既往糖尿病史、MMSE 评分纳入多因素 *Logistic* 回归分析，结果显示，仅 LDL－C（X1）、血清 IL－32（X2）、既往糖尿病病史（X3）、MMSE 评分（X4）比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），且血清 LDL－C、IL－32、既往糖尿病史、MMSE 评分均为 AD 的危险因素，详见表 3。据此构建 *Logistic* 回归方程为 $Z=1/\{1+e^{-[-14.949+1.259(X1)+0.141(X2)+1.379(X3)-0.086(X4)]}\}$，Hosmer－Lemeshow 检验 $P=0.771$，显示回归模型拟合度好。

表 3　AD 的多因素 *Logistic* 回归分析

项目	β	waldχ^2	OR	P
LDL－C	1.259	5.120	3.521	0.024
IL－32	0.141	19.753	1.151	<0.001
糖尿病史	1.379	4.676	3.970	0.031
MMSE	－0.086	21.504	0.917	0.007

5. 血清 IL－32 水平的 ROC 曲线分析：为进一步评估血清 IL－32 对 AD 的诊断效能，对 IL－32 水平做 ROC 曲线分析，其曲线下面积为 0.851，敏感度为 88.5%，特异性为 70.0%，详见图 2。而联合 LDL－C、血清 IL－32、既往糖尿病病史、MMSE 评分构建的 ROC 曲线下面积为 0.906，敏感度为 95.1%，特异性为 72.5%，详见图 3。

讨　　论

AD 的发病机制复杂，包括 Aβ 沉积、tau 磷酸化、

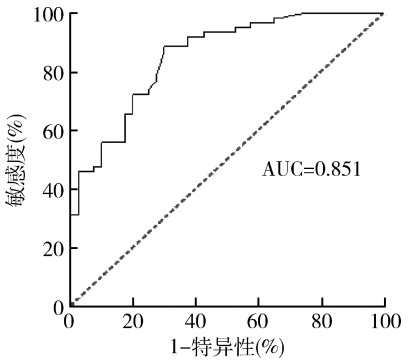

图 2　血清 IL－32 水平的 ROC 曲线

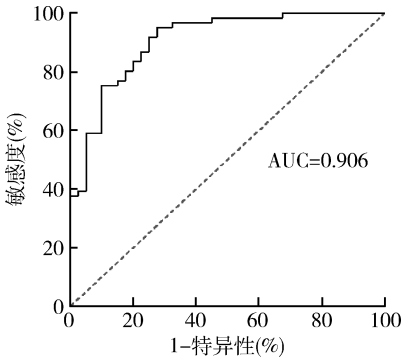

图 3　联合分析的 ROC 曲线

慢性炎症、神经营养障碍、氧化应激等多个病理生理过程,多种因素共同作用导致 AD 的发生[7~11]。近年来,神经炎症与 AD 的关系成为该领域的研究热点,而 IL 家族作为反应神经炎性病变的代表性成员,其在 AD 中的变化向来是临床和科研工作中关注的重点。现有大量研究围绕多种不同的白介素因子与 AD 的关联开展,不仅在临床层面对多种 IL(如 IL－1、IL－6、IL－17、IL－18 和 IL－12/23 等)在 AD 诊断中的辅助价值进行了评估[12~14]。同时也从动物或细胞层面探讨了 IL－2、IL－3、IL－4、IL－10、IL－13 和 IL－33 等多种 IL 在 AD 发病中的调控作用[15~19]。然而,IL 家族与 AD 之间关联的认知远远不够。

近年来,IL－32 在 AD 神经炎性中的调控作用被逐渐发掘,既往 IL－32 相关研究多集中在慢性阻塞性肺疾病、结核分枝杆菌感染、病毒感染、恶性肿瘤以及一些自身免疫性疾病等领域[20~24]。而近年来动物研究则显示,对 IL－32β 在转基因小鼠中可激活转录因子 3 和核因子－κB,促进胶质细胞激活、淀粉样蛋白生成和神经炎症,导致小鼠记忆障碍加重[5]。Jung 等[25]研究亦显示,IL－32β 过表达后在小鼠体内检测到 1－甲基－4－苯基－1,2,3,6－四氢吡啶诱导的多巴胺能神经毒性显著增加,并促进了小胶质细胞和星形胶质细胞的激活和炎性蛋白的表达。在动物学研究基础上,本研究对 IL－32 在 AD 患者血清中的表达变化进行性观察,结果显示 AD 患者血清 IL－32 水平较对照组明显升高,与动物层面研究一致,高度提示 IL－32 在 AD 中的促炎作用。进一步相关性分析显示血清 IL－32 的水平与 MMSE 评分呈高度负相关,提示 IL－32 可用于 AD 患者病情严重程度的评估,具有良好的临床价值。

徐姗姗等[26]研究发现,AD 患者的空腹血糖、血清总胆固醇、C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数、同型半胱氨酸均高于对照组。Xin 等[27]研究发现,AD 患者空腹血糖、LDL－C、血清总胆固醇和收缩压高于对照组,而 HDL－C 低于对照组。本研究在排除年龄和性别的干扰后,发现 AD 患者的既往吸烟史、糖尿病病史、MMSE 评分、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和血清 IL－32 水平与对照组有差异,与以往的研究结果一致,进一步证明 AD 发病机制的复杂性。而多因素 *Logistic* 回归分析显示,既往糖尿病病史、血清 LDL－C 水平、血清 IL－32 水平和 MMSE 评分比较,差异有统计学意义,且 IL－32 可作为 AD 的独立危险因素。IL－32 的 ROC 曲线下面积为 0.851,具有较高的敏感度和特异性,提示血清 IL－32 水平可用于 AD 的辅助诊断。此外,对 *Logistic* 回归筛选出的生物学标志物进行联合分析,ROC 曲线下面积为 0.906,敏感度和特异性均优于 IL－32 的单一评估,表明基于多个生物学标志物(血清 LDL－C 水平、糖尿病病史、血清 IL－32 水平和 MMSE 评分)的 *Logistic* 模型可以提高 AD 的诊断效率。

综上所述,本研究揭示了 IL－32 在 AD 患者血清中的显著升高,可作为 AD 的辅助诊断指标,且结合既往糖尿病病史、血清 LDL－C 水平、血清 IL－32 水平和 MMSE 评分分析更具优势。此外,笔者的研究是一个初步的临床研究,缺乏血清 IL－32 动态观察和长期纵向随访证据,联合评估的 *Logistic* 诊断模型应开展更大的队列研究予以进一步验证。

参考文献

1　曲少彤, 孟涛, 尉杰忠, 等. 多视角解析阿尔兹海默症的发病机制[J]. 职业与健康, 2021, 37(10): 1432－1435

2　Pereira C, Santos A, Moreira P, *et al*. Is Alzheimer's disease an inflammasomopathy? [J]. Ageing Research Reviews, 2019, 56: 100966

3　Erhardt E, Adair J, Knoefel J, *et al*. Inflammatory biomarkers aid in diagnosis of dementia [J]. Front Ag Neurosci, 2021, 13: 717344

4　Ghosh P, Singh R, Ganeshpurkar A, *et al*. Cellular and molecular

influencers of neuroinflammation in Alzheimer's disease: recent concepts & roles [J]. Neurochemy Int, 2021, 151: 105212
5 Yun H, Kim J, Hwang C, *et al*. Neuroinflammatory and amyloidogenic activities of IL-32β in Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(1): 341-352
6 罗新妮, 宁玉萍, 施海珊, 等. 重度阿尔茨海默病血清差异表达microRNA靶基因功能初步分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(12): 716-721
7 van der Kant R, Goldstein L, Ossenkoppele R. Amyloid-β-independent regulators of tau pathology in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurosc, 2020, 21(1): 21-35
8 Wei S, Peng W, Mai Y, *et al*. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4843-4855
9 Yoo S, Park J, Kim S, *et al*. Emerging perspectives on mitochondrial dysfunction and inflammation in Alzheimer's disease [J]. BMB Rep, 2020, 53(1): 35-46
10 Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, *et al*. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease [J]. Life Scie, 2020, 257: 118020
11 Bello-Medina P, González-Franco D, Vargas-Rodríguez I, *et al*. Oxidative stress, the immune response, synaptic plasticity, and cognition in transgenic models of Alzheimer disease [J]. Neurologia (Barcelona, Spain), 2021, doi: 10.1016/j.nrleng.2019.06.008
12 Zhu L, Liu X, Nemeth D, *et al*. Interleukin-1 causes CNS inflammatory cytokine expression via endothelia-microglia bi-cellular signaling [J]. Brain Behav Immun, 2019, 81: 292-304
13 Lai K, Liu C, Rau A, *et al*. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis of 175 studies [J]. Jo Neurol, Neurosurg, Psychia, 2017, 88(10): 876-882
14 Dubenko O, Chyniak O, Potapov O. Levels of proinflammatory cytokines IL-17 and IL-23 in patients with alzheimer's disease, mild cognitive impairment and vascular dementia [J]. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960), 2021, 74(1): 68-71
15 Liang C, Tsai C, Lin G, *et al*. Better identification of cognitive decline with interleukin-2 than with amyloid and tau protein biomarkers in amnestic mild cognitive impairment [J]. Front Aging Neuroscie, 2021, 13: 670115
16 McAlpine C, Park J, Griciuc A, *et al*. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer's disease [J]. Nature, 2021, 595(7869): 701-706
17 Tang R, Qi R, Liu H. Interleukin-4 affects microglial autophagic flux [J]. Neural Regenerat Res, 2019, 14(9): 1594-1602
18 Mohd Hasni D, Lim S, Chin A, *et al*. Peripheral cytokines, C-X-C motif ligand10 and interleukin-13, are associated with Malaysian Alzheimer's disease [J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(5): 839-846
19 Liang C, Su K, Tsai C, *et al*. The role of interleukin-33 in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Alzheimer's Res Ther, 2020, 12(1): 86
20 Gasiuniene E, Lavinskiene S, Sakalauskas R, *et al*. Levels of IL-32 in serum, induced sputum supernatant, and bronchial lavage fluid of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. COPD, 2016, 13(5): 569-575
21 Li W, Deng W, Xie J. The biology and role of interleukin-32 in tuberculosis [J]. J Immunol Res, 2018, 2018: 1535194
22 任其奎, 孙其玉, 田兆菊, 等. 白细胞介素-32在病毒感染性疾病中的作用研究进展 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(4): 636-640
23 周婷婷, 乔凤杰, 潘宇, 等. IL-32在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(2): 298-302
24 de Albuquerque R, Komsi E, Starskaia I, *et al*. The role of interleukin-32 in autoimmunity [J]. Scandinavian Jo Immunol, 2021, 93(2): e13012
25 Jung Y, Katila N, Neupane S, *et al*. Enhanced dopaminergic neurotoxicity mediated by MPTP in IL-32β transgenic mice [J]. Neurochem Int, 2017, 102: 79-88
26 徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 等. 阿尔兹海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎性因子的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 647-649
27 Xin Y, Zhang L, Hu J, *et al*. Correlation of early cognitive dysfunction with inflammatory factors and metabolic indicators in patients with Alzheimer's disease [J]. Am J Translat Res, 2021, 13(8): 9208-9215

(收稿日期: 2021-11-02)
(修回日期: 2021-11-14)

(接第93页)

11 Bracarda S, Logothetis C, Sternberg CN, *et al*. Current and emerging treatment modalities for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. BJU Int, 2011, 107(Suppl 2):13-20
12 Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL. Prevalence and patterns of bone metastases detected with positron emission tomography using F-18 FDG[J]. Clin Nucl Med, 2003, 28(4):302-307
13 Pollen, JJ, Witztum, KF, Ashburn, WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 1984,142(4):773-776
14 Morris NJ, Akhurst T, Osman I, *et al*. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer[J]. Urology, 2002, 59(6): 913-918
15 Liu Y, Zuckier LS, Ghesani NV. Dominant uptake of fatty acid over glucose by prostate cells: a potential new diagnostic and therapeutic approach[J]. Anticancer Res, 2010, 30(2):369-374
16 郝珊瑚,张国旭,王志国,等. ^{18}F-FDGPET/CT利尿剂延迟显像对前列腺肿瘤的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1154-1156
17 Jadvar H, Desai B, Ji L, *et al*. Prospective evaluation of ^{18}F-NaF and ^{18}F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(7):637-643
18 王一宇,陈若华,陈虞梅,等. ^{68}Ga-PSMA PET/CT与^{18}F-FDG PET/CT诊断前列腺癌生化复发的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020,40(8):470-474

(收稿日期:2021-10-23)
(修回日期:2021-11-23)