

型非常复杂的肿瘤。虽然多数的卵巢癌是上皮性的,但是其各亚型间的不同也应当引起注意^[19]。研究认为:上皮性卵巢癌按照组织病理学特征分为高度浆液性癌、内膜样癌、透明细胞癌、黏液性癌和低度浆液性癌,这 5 种亚型可作为单独的疾病来看待^[20]。这些在以后的研究中应更多考虑。

综上所述,本研究表明 CA125 和 HE4 是影响结卵巢癌患者预后的独立危险因素,二者联合检测可提高预测预后的特异性,在临床上具有协助筛选具有预后不良风险患者的作用,从而制定高效的治疗方案,提高患者预后。

参考文献

- 1 孙馥箐,段华. 子宫内腺癌保留生育功能治疗的现状与存在的问题[J]. 中国微创外科杂志, 2015,15(1):73-76
- 2 丁楠,李力. 外周血微小 RNA 在卵巢上皮性癌早期诊断、预后评估及疗效监测中的作用[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(1):68-70
- 3 刘海伦,程忠平. CA125 不同计算方法在卵巢癌筛查、评估及预后方面的作用[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(8):636-639
- 4 於永爱,金仙玉. HE4、Sp1 在上皮性卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016,5:391-394
- 5 Nassir M, Guan J, Luketina H, *et al.* The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients - results from the OVCAD study[J]. Tumor Biol, 2016, 37(3): 3009-3016
- 6 贾素娟,王治洁,张美琴,等. 血清 CA125、HE4 和影像学检查在上皮性卵巢癌术后复发诊断中的应用价值[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(6):452-456
- 7 兰雪丽,贺昕红. DNA 倍体分析技术在诊断妇科肿瘤中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(5):15-17
- 8 Webb JR, Milne K, Kroeger DR, *et al.* PD - L1 expression is associated with tumor - infiltrating T cells and favorable prognosis in high - grade serous ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(2):

- 293-302
- 9 Yanjun QU, Zhao X, Dong L. Diagnostic value of peritoneal and lymph node metastasis of ovarian cancer by color doppler ultrasonography [J]. J Prac Obstetr Gynecol, 2010, 26(8): 605-608
- 10 包杰,闫昆,胡碧波. 全腹多层螺旋 CT 扫描对卵巢癌分期术前评价中的价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2016, 10(1):63-66
- 11 王曙初,许海. CT 和 MRI 在卵巢癌定性、分期、侵袭和转移诊断中的价值以及临床应用[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2014(1):84-87
- 12 谢宏宇,王文杰,李贞子,等. 卵巢癌脂质组学诊断标志物的筛选及其效果研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(23):1550-1555
- 13 陈仲波,朱笕青. 卵巢癌筛查的研究进展[J]. 中国现代医生, 2016, 54(35):164-168
- 14 Liu L, Xu HX, Wang WQ, *et al.* Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis - associated burden[J]. Oncotarget, 2016, 7(5):5943-5956
- 15 徐丛剑,王宜生,杨子健. CA125 在卵巢癌诊断中的应用困境与突破[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(5):417-421
- 16 秦雪,刘鑫丽,王欣彦,等. 血清 CA125 变化与上皮性卵巢癌预后及复发关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016,5:473-476
- 17 栾梅,梅雪绯,翟光宇,等. 动态监测上皮性卵巢癌患者血清 CA125 水平对疗效及预后的评估价值[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11):2080-2082
- 18 周子敬,胡元晶. 血清 HE4 及 CA125 对子宫内膜癌宫外转移的预测价值[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(11):814-818
- 19 魏建国,许春伟. 混合型上皮性卵巢癌的形态学及分子特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016,4:379
- 20 Leong HS, Galletta L, Etemadmoghadam D, *et al.* Efficient molecular subtype classification of high - grade serous ovarian cancer[J]. J Pathol, 2015, 236(3):272-277

(收稿日期:2018-05-25)

(修回日期:2018-06-08)

脑脊液谷胱甘肽氧化酶在阿尔茨海默病中的诊断价值

刘辰庚 孟 双 高 原 关小童 张齐皓 朱继开 许清源 王培昌

摘 要 目的 通过检测阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)患者脑脊液(CSF)中肌酸激酶(CK)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等活性初步研究其在 AD 诊断中的价值。**方法** 使用酶学方法检测轻度认知障碍(MCI)、痴呆期 AD(DAT)患者、血管

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81401734);国家重点研发计划项目(2016YFC1306301);北京市医院管理局“青苗”计划项目(QML20150804);首都医科大学本科生物科研训练项目(XSKY2018148)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院检验科(刘辰庚、王培昌);100069 北京,中国疾病预防控制中心传染病预防控制所新病原室(孟双);102206 北京,首都医科大学临床检验诊断学系(高原);100069 北京,首都医科大学长学制临床医学专业(关小童、张齐皓、朱继开、许清源)

通讯作者:王培昌,主任技师,教授,博士生导师,电子信箱: pew1905@126.com

性痴呆患者(疾病对照组)及健康对照组受试者 CSF 的 CK、GPx 等酶学指标。**结果** DAT 受试者 CSF 的 CK 显著高于 MCI 组、正常对照组和血管性痴呆组($P < 0.05$);MCI 受试者 CSF 的 GSSG 水平显著高于健康对照组和血管性痴呆组($P < 0.05$);DAT 受试者的 GSSG 水平显著高于健康对照组、血管性痴呆组和 MCI 组($P < 0.05$),其 GPx、GR 和 GSH 显著低于健康对照组、血管性痴呆组和 MCI 组($P < 0.05$);使用生物参考区间时,CK 和 GPx 具有较高的阳性率和阴性率。**结论** AD 患者 CSF 中的 CK 等损伤性酶学标志物及 GR 等氧化还原酶学标志物在 AD 的早期诊断和疾病分期中具有一定价值。

关键词 阿尔茨海默病 诊断 酶

中图分类号 R446.14

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.012

A Preliminary Study on the Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Glutathione Peroxidase in Alzheimer's Disease. Liu Chengeng, Meng Shuang, Gao Yuan, et al. Department of Clinical Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract Objective To investigate the value of creatine kinase (CK) and glutathione peroxidase (GPx) in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Enzyme assays were used to detect CK, GPx and other enzymatic indicators of CSF in mild cognitive impairment (MCI), dementia AD (DAT) patients, vascular dementia patients (disease control group) and healthy control subjects. **Results** The CK of CSF in DAT subjects was significantly higher than that in MCI group, normal control group, and vascular dementia group ($P < 0.05$). The GSSG levels of CSF in MCI subjects were significantly higher than those in healthy controls and vascular dementia patients ($P < 0.05$). GSSG levels in DAT subjects were significantly higher than those in healthy controls, vascular dementia, and MCI groups ($P < 0.05$). GPx, GR, and GSH levels were significantly lower in DAT subjects than in healthy controls, vascular dementia and MCI groups ($P < 0.05$). CK and GPx had higher positive and negative rates when using the biological reference interval. **Conclusion** Injury enzymological markers such as CK, and oxidoreductase markers such as GR in CSF of AD patients have a certain value in the early diagnosis and staging of AD.

Key words Alzheimer's disease; Diagnosis; Enzymes

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一类重要的神经系统退行性变疾病,其临床表现主要为认知功能、记忆能力、语言表达和行为方式等的渐进性、持续性退化^[1]。目前 AD 的早期诊断大都依赖精神量表评分、临床症状和影像学指标等,但能常规用于临床 AD 诊断的检验医学生物标志物较少^[2-5]。笔者所在科室前期研究发现,AD 患者脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)酶谱可能有助于其诊治,本研究拟初步探索其中的损伤性酶学标志物:肌酸激酶(creatine kinase, CK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),以及氧化还原酶学和肽类标志物:谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)、还原性谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)和氧化性谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)等在 AD 早期诊断和分期中的潜在价值。

资料与方法

1. 临床资料:随机选取 2017 年 10 月~2018 年 3 月就诊于首都医科大学宣武医院的 AD 受试者共 235 例,其中轻度认知障碍期受试者(mild cognitive impairment, MCI)100 例(男性 43 例,患者平均年龄 65.0 ± 4.5 岁;女性 57 例,患者平均年龄 67.0 ± 4.7 岁);痴呆期受试者(dementia of the Alzheimer type, DAT)135 例(男性 69 例,平均年龄 72.0 ± 5.0 岁;女性 66 例,平均年龄 74.0 ± 4.5 岁)。MCI 和 DAT 的诊断符

合我国神经内科学会推荐的诊断标准^[6,7]。分别针对 MCI 和 DAT 组随机选取健康对照组受试者各 30 例(MCI 对照组:男性 14 例,患者平均年龄 65.0 ± 4.5 岁;女性 16 例,患者平均年龄 67.0 ± 4.7 岁。DAT 对照组:男性 15 例,患者平均年龄 69.0 ± 5.0 岁;女性 15 例,患者平均年龄 72.0 ± 4.5 岁)。另随机选取血管性痴呆(vascular dementia, VD)患者 30 例作为疾病对照组(男性 15 例,平均年龄 59.0 ± 4.5 岁;女性 15 例,平均年龄 64.0 ± 4.6 岁)。生物参考区间建立使用随机选取的健康受试者(包含以上的表面健康对照组受试者)120 例,男女性别各半,年龄 31~80 岁,平均年龄 55.0 ± 4.6 岁。本研究内容已经首都医科大学宣武医院伦理学委员会审核批准。

2. 标本留取:受试者于上午由临床医生抽取 CSF,抽取后的样本于 1h 内送至实验室,CSF 常规结果显示红细胞阳性的标本弃用,CSF 经 $4000 \times g$ 离心 5min 后取上清置于 -80°C 冰箱备用,标本只允许冻融 1 次。

3. 损伤性酶学标志物检测:使用日本日立 7600 型全自动生化分析仪检测 CK 和 LDH。CK 检测使用北京中生公司试剂,LDH 检测使用北京柏定公司试剂,检测参数为笔者所在科室研发的 CSF 检测专用参数;测定时仪器处于正常的鉴定、保养、定标和室内质控状态。

4. 氧化还原酶学标志物检测:使用分光光度法检测 GPx、GR、GSH 和 GSSG;试剂由上海碧云天公司提

供;仪器为上海思龙 722s 型分光光度计;所有检测操作均严格按照说明书进行。

5. 生物参考区间的初步建立:使用表面健康受试者的 95% CI 计算各指标的生物参考区间,比较它们在早期 AD 诊断和分期中的价值。

6. 统计学方法:使用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析和受试者工作曲线分析(receiver operating characteristic curve, ROC)。非正态分布计量资料的组间比较使用 *Mann – Whitney U* 检验进行组间检测结果的统计学分析;率的比较使用 χ^2 检验;组间比较使用单因素方差分析(*one – way ANOVA*),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 损伤性酶学标志物检测结果:MCI 受试者 CSF 的 CK 和 LDH 略高于健康对照组和血管性痴呆组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);DAT 受试者 CSF

的 CK 显著高于 MCI 组、正常对照组和血管性痴呆组($P < 0.05$,表 1)。

表 1 损伤性酶学标志物检测结果 ($\bar{x} \pm s$, U/L)

标志物	对照组	MCI 组	DAT 组	血管性痴呆组
CK	2.6 ± 0.1	2.8 ± 0.2	3.3 ± 0.7	9.2 ± 1.9 ^{*Δ}
LDH	13.0 ± 2.7	12.5 ± 2.6	13.2 ± 1.6	15.9 ± 2.0

与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$;与血管性痴呆组比较, [#] $P < 0.05$;与 MCI 组比较, ^Δ $P < 0.05$

2. 氧化还原酶学标志物检测结果:MCI 受试者 CSF 的 GR 水平显著低于健康对照组和血管性痴呆组($P < 0.05$),其 GPx 和 GSH 略低于健康对照组但差异无统计学意义($P > 0.05$)。DAT 患者的 GR 水平显著低于健康对照组、血管性痴呆组和 MCI 组($P < 0.05$),其 GPx 和 GSH 显著低于健康对照组、血管性痴呆组和 MCI 组($P < 0.05$,表 2)。

表 2 氧化还原酶学标志物检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

标志物	对照组	MCI 组	DAT 组	血管性痴呆组
GPx(U/L)	12.15 ± 2.33	10.30 ± 0.99	8.55 ± 0.79 ^{*#Δ}	12.20 ± 2.12
GR(U/L)	5.69 ± 1.08	2.13 ± 0.32 ^{*#}	0.59 ± 0.09 ^{*#Δ}	5.11 ± 1.13
GSH(μmol/L)	7.51 ± 1.05	6.64 ± 0.77	3.29 ± 0.67 ^{*#Δ}	7.22 ± 1.23
GSSG(μmol/L)	0.91 ± 0.14	0.76 ± 0.09	0.64 ± 0.08	0.82 ± 0.19
GSH/GSSG	8.84 ± 1.39	7.58 ± 1.24	5.17 ± 1.08 ^{*#Δ}	8.35 ± 1.41

与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$;与血管性痴呆组比较, [#] $P < 0.05$;与 MCI 组比较, ^Δ $P < 0.05$

3. 诊断效能比较:使用健康受试者测定值计算的各指标 95% 生物参考区间和使用 ROC 曲线分析得出的 MCI 和 DAT 患者的诊断界值、敏感度和特异性见表

3,各项的生物参考区间上限均低于 ROC 曲线确定的截断值。CK 和 GR 在 MCI 和 DAT 的诊断和鉴别诊断中具有较高的敏感度和特异性($P < 0.05$)。

表 3 各指标的生物参考区间和 ROC 曲线分析各指标对 MCI 及 DAT 的诊断效能

项目	CK	LDH	GPx	GR	GSH	GSSG	GSH/GSSG
95% 生物参考区间	2.40 ~ 3.20	10.10 ~ 14.50	8.35 ~ 13.21	4.11 ~ 6.35	5.17 ~ 7.22	0.65 ~ 1.07	6.51 ~ 9.12
MCI 组	截断值	2.10	13.10	7.52	2.12	5.01	0.75
	敏感度(%)	86.90 [*]	76.20	73.90	86.20	66.20	69.60
	特异性(%)	80.00	65.10	69.40	81.70 [*]	61.00 [#]	70.50
DAT 组	截断值	7.30	13.70	9.20	0.71	4.03	0.75
	敏感度(%)	81.50	79.40	81.60	90.50	79.30	71.20
	特异性(%)	83.00	90.30	77.40	88.40	83.00	69.80

与 DAT 组相对应指标比较, ^{*} $P < 0.05$;与本组其他指标比较, [#] $P < 0.05$

讨 论

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,全世界目前约有 3500 万 AD 患者。随着我国人口老龄化的不断演进,近年来 AD 的患病人数呈不断增长的态势^[7~9]。研究表明,在患者出现典型的 AD 临床症状之前的 10 ~ 20 年,其脑组织中已存在了 AD 相关的病理生理改变,且持续至发病^[10~12]。但对于已经确诊的痴呆期 AD 患者(DAT)而言,目前尚

缺乏有效的治疗手段^[13, 14]。而对于 MCI 和 MCI 前期等早期 AD 患者则可通过药物干预和生物物理治疗等手段有效缓解疾病的进展。故在当前阶段,对其 AD 进行有效的早期诊断和病程监控更为关键^[15, 16]。

目前可用于 AD 诊断的生物标志物主要有核酸类和蛋白类两种,核酸类标志物主要集中在易感基因分析和 microRNA 等小分子核酸检测方面,蛋白类标志物主要包括 tau 蛋白和 Aβ 等 AD 关键蛋白的检测

方面^[17]。上述标志物主要存在检测方法复杂、不适用于早期诊断、检测周期长、结果不稳定等问题。而酶学标志物的检测方法成熟,检测速度快,检测结果准确,故在多种疾病的诊断中有广泛的应用^[18]。本研究结合前期研究,检测了不同阶段 AD 患者 CSF 内的酶类标志物。CK 和 LDH 主要作为损伤性标志物反应脑组织损伤的情况。CK 在脑组织中主要以脑性同工酶(CK-BB)的形式存在,在血脑屏障未受损的情况下,CK 的测定值主要反应 CK-BB 的活性;LDH 在脑中也有表达,但显著低于外周血中的含量,其与 CK 类似,也主要反应脑细胞受损的情况。在 AD 患者脑组织中,神经元细胞损伤、坏死和凋亡的情况较为多见,本研究的结果显示,DAT 患者 CSF 脑脊液的 LDH 和 CK 活性显著升高,而 MCI 患者则无此现象,提示 CSF LDH 和 CK 活性检测可作为 AD 分期的潜在标志物。

谷胱甘肽广泛存在于动植物体内,是生物体内最重要的非蛋白巯基化合物之一,具有还原型(GSH)和氧化型(GSSG)两种存在形式,它们与 GPx 和 GR 一起构成了重要的氧化还原的控制、调节系统。已有研究表明,氧化应激在 AD 患者的发病和病程演进中扮演了重要角色,其在细胞自噬、凋亡、基因和蛋白的稳定性等环节均可调节组织细胞的功能状态,高氧化应激状态对细胞具有诸多负面影响^[19,20]。本研究纳入的患者均为经首都医科大学宣武医院神经内科以美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南为标准诊断的不同阶段 AD 确诊病例,故上述损伤性酶学指标和氧化应激酶学指标的改变具有一定的代表性;结果表明,AD 患者 CSF 中 GPx、GR 和 GSH 等代表抗氧化能力的标志物呈下降趋势,而 GSSG 等代表氧化应激的标志物呈上升趋势,反应氧化状态的 GSH/GSSG 比值呈下降趋势,提示通过检测 CSF 中的上述氧化应激相关指标可能从一个侧面提示脑组织中的氧化应激状态,以评估患者的疾病进展阶段和预后。

综上所述,本研究结果显示,AD 患者 CSF 中的 LDH 和 CK 等损伤性酶学标志物及 GPx 和 GR 等氧化还原酶学标志物在 AD 的早期诊断和分期中具有一定价值;以 CK 和 GR 的截断值诊断上述疾病具有较好的敏感度和特异性。

参考文献

- 1 Stopa EG, Tanis KQ, Miller MC, *et al.* Comparative transcriptomics of choroid plexus in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and Huntington's disease: implications for CSF homeostasis [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2018, 15(1): 18
- 2 Bagnato S, Andriolo M, Boccagni C, *et al.* Dissociation of cerebrospinal fluid amyloid- β and tau levels in patients with prolonged post-

- traumatic disorders of consciousness [J]. *Brain INJ*, 2018, 24: 1-5
- 3 Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, *et al.* CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3: CD010803
- 4 刘辰庚,孟双,张跃其,等. MicroRNA-135a 在阿尔茨海默病患者中的检测 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(1): 152-153
- 5 杨婷婷,刘辰庚,王培昌. MicroRNA 作为阿尔茨海默病标志物的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(20): 5190-5193
- 6 贾建平,陆璐,张逸驰,等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊断标准推荐 [J]. *中华神经内科学杂志*, 2012, 45(5): 345-351
- 7 贾建平,陆璐,张逸驰,等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会诊断指南写作组: 阿尔茨海默病痴呆诊断标准的推荐 [J]. *中华神经内科学杂志*, 2012, 45(5): 352-355
- 8 Reddy VS, Bukke S, Dutt N, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the circulatory, erythrocytic and CSF selenium levels in Alzheimer's disease: A meta-analysis (AMMA study-1) [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2017, 42: 68-75
- 9 潘攀,于建春,贾玉洁,等. 主观认知障碍与轻度认知障碍和阿尔茨海默病之间的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(9): 2587-2588
- 10 Martín de Pablos A, García-Moreno JM, Fernández E. Does the cerebrospinal fluid reflect altered redox state but not neurotrophic support loss in Parkinson's disease? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(11): 893-898
- 11 Naghizadeh B, Mansouri MT. Protective effects of gallic acid against streptozotocin-induced oxidative damage in rat striatum [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(10): 515-520
- 12 Nabae E, Kesmati M, Shahriari A, *et al.* Cognitive and hippocampus biochemical changes following sleep deprivation in the adult male rat [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 69-76
- 13 Vida C, Martínez de Toda I, Garrido A, *et al.* Impairment of several immune functions and redox state in blood cells of Alzheimer's disease patients. Relevant role of neutrophils in oxidative stress [J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1974
- 14 Bagnato S, Andriolo M, Boccagni C, *et al.* Dissociation of cerebrospinal fluid amyloid- β and tau levels in patients with prolonged post-traumatic disorders of consciousness [J]. *Brain INJ*, 2018, 24: 1-5
- 15 Chen Z, Liu C, Zhang J, *et al.* Cerebrospinal fluid A β 42, t-tau, and p-tau levels in the differential diagnosis of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2017, 14(1): 13
- 16 Budryn G, Grzelczyk J, Jaśkiewicz A, *et al.* Evaluation of butyrylcholinesterase inhibitory activity by chlorogenic acids and coffee extracts assayed in ITC and docking simulation models [J]. *Food Res Int*, 2018, 109: 268-277
- 17 Maté I, Cruces J, Giménez-Llort L, *et al.* Function and redox state of peritoneal leukocytes as preclinical and prodromic markers in a longitudinal study of triple-transgenic mice for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 213-226
- 18 Darvesh S. Butyrylcholinesterase as a diagnostic and therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2016, 13(10): 1173-1177
- 19 Vida C, de Toda IM, Cruces J, *et al.* Role of macrophages in age-related oxidative stress and lipofuscin accumulation in mice [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 423-437
- 20 Macdonald IR, Maxwell SP, Reid GA, *et al.* Quantification of butyrylcholinesterase activity as a sensitive and specific biomarker of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(2): 491-505

(收稿日期:2018-05-30)

(修回日期:2018-06-03)