

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003177

TH 及 Apelin 在脑小血管病致认知功能障碍患者血清中的变化及意义

刘莎莎, 范 真

(四川省医学科学院·四川省人民医院老年医学科, 成都 610072)

【摘要】目的:探讨脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)患者循环血甲状腺激素(thyroxine, TH)及孤独 G 蛋白耦联受体配体 Apelin 与认知障碍(cognitive impairment, CI)的关系。**方法:**本研究共纳入 85 例 CSVD 患者及 30 例健康对照(healthy control, HC)组。依据蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA), CSVD 患者被进一步分为非认知障碍(non-cognitive impairment, NCI)组、CI 组。采用酶联免疫吸附测定法检测血清 TH、Apelin 水平。采用 MoCA 对认知功能进行评估。Pearson 相关分析及一元线性回归分析用于评估 TH、Apelin 与 CI 的关系。采用 logistic 回归分析确定 CI 患病的危险因素。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价 TH、Apelin 水平对 CSVD 相关 CI 的诊断价值。**结果:**相比 HC 组、NCI 组, CI 组的游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平明显下降, 而 Apelin 水平则明显升高。相关性分析显示, 在 CSVD 患者中 Apelin 与 MoCA 呈弱负相关。多因素 logistic 回归分析对潜在影响因素(年龄、受教育年限)进行校正后的结果显示, 较低水平的 FT3 和较高水平的 Apelin 是 CSVD 患者出现 CI 的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, FT3 和 Apelin 均对 CSVD 患者并发 CI 具有较高诊断价值, 而 FT3/Apelin 联合模型可进一步增加对 CI 诊断的准确性。**结论:**FT3 降低和 Apelin 升高与 CSVD 出现 CI 密切相关, 将 FT3 和 Apelin 纳入联合预测模型有助于识别 CSVD 疾病状态下处于 CI 风险的患者。

【关键词】脑小血管病; 认知障碍; 甲状腺激素; Apelin**【中图分类号】**R74**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-08-25

Correlation of serum thyroxine and Apelin with cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease

Liu Shasha, Fan Zhen

(Department of Geriatrics, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences)

【Abstract】Objective: To investigate whether serum thyroxine (TH) and Apelin are associated with cognitive impairment (CI) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD). **Methods:** A total of 85 consecutive patients with CSVD and 30 healthy controls (HC) were recruited in this study. The patients were assessed via the Montreal cognitive assessment scale (MoCA) and further divided into non-cognitive impairment (NCI) group and CI group. The levels of serum TH and Apelin were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. MoCA was used to assess the cognitive function. The relationship between the TH, Apelin and CI was explored through Pearson correlation analysis and univariate linear regression analysis. Logistic regression analysis was used to determine risk factors associated with CI onset. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of TH and Apelin in CSVD associated CI. **Results:** Compared with HC group and NCI group, patients in CI group had significantly lower free triiodothyronine (FT3) levels and higher Apelin levels. The correlation analysis revealed a negative correlation between Apelin and MoCA in CSVD patients. The logistic analysis adjusted for confounding factors showed that the increase in Apelin and decrease in FT3 significantly correlated with CI risk. ROC curve analysis suggested that FT3, Apelin, and the combination of FT3-Apelin had a significant diagnostic value for CI. **Conclusion:** The decrease of FT3 and increase of Apelin are independently associated with CI and their combination may be useful in identifying who is at risk for CI in CSVD patients.

作者介绍: 刘莎莎, Email: 750142698@qq.com,

研究方向: 脑血管病相关诊治。

通信作者: 范 真, Email: fanzhen_dr@163.com。**基金项目:** 四川省自然科学基金资助项目(编号: 2022NSFSC1387)。**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1046.R.20230227.1635.008.html>

(2023-02-28)

nation may be useful in identifying who is at risk for CI in CSVD patients.

【Key words】 cerebral small vessel disease; cognitive impairment; thyroxine; Apelin

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是引起血管性认知功能障碍(cognitive impairment, CI)最常见的病因之一^[1]。然而在早期阶段,大多数 CSVD 患者无明显临床症状。此外,社区医生或非脑卒中亚专科医生对 CSVD 伴有 CI 的诊断和分类亦存在一定困难。因此,迫切需要寻找新的可靠的分子标志物用于识别合并 CI 的 CSVD 患者,以早期预防和延迟 CI 的发生。甲状腺激素(thyroid hormone, TH)对维持成熟脑组织的正常功能,调节脑组织的糖、蛋白质和脂肪代谢有重要作用。目前国内外的研究已经证实痴呆患者存在垂体-甲状腺轴激素分泌紊乱。在一些指南中,甲状腺功能筛查被认为是痴呆诊断的一个重要组成部分^[2-3]。孤独 G 蛋白耦联受体配体 Apelin 是新发现的内源性肽,其受体是 G 蛋白偶联受体 APJ。Apelin 受体在中枢广泛分布,包括海马,而海马是一个与学习记忆密切相关的脑区,这暗示着 Apelin/APJ 系统可能参与记忆相关的调节^[4]。然而,很少有研究探讨血清 TH、Apelin 水平与脑小血管病致认知功能障碍(cerebral small vascular cognitive impairment, CSVCI)的关系。本研究提出一个假设,即血清 TH、Apelin 水平与 CSVD 并发 CI 密切相关,并进一步探讨 CSVD 患者血清 TH、Apelin 水平对识别 CSVCI 的可能诊断价值,试图为该疾病提供有效的早期预测和诊断指标。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续收集 2021 年 4 月至 2022 年 5 月于四川省医学科学院·四川省人民医院老年医学科就诊的 CSVD 患者,纳入标准:①依据中国 CSVD 诊治共识,患者可表现为认知下降、步态异常、情感及二便功能障碍等症状;②经头颅 MRI 确诊为脑白质疏松、腔隙性脑梗死或脑微出血;③大脑皮层下病灶小于 15 mm,无分水岭、皮层下梗死;④颈动脉彩超显示无颅内、颅外颈动脉狭窄;⑤患者年龄 40~85 岁,至少受过 5 年教育。排除标准:①由于肿瘤、炎症、中毒或其他病理改变引起的脑白质病变患者;②帕金森病合并有认知障碍的患者;③严重的心肝肾疾病、代谢综合征、免疫性疾病、造血系统疾病患者;④沟通障碍影响认知功能评价的患者;⑤服用促智药的患者。本研究对 85 名符合 CSVD 条件的患者进行了最终分析。选取与 CSVD 患者年龄、性别相似且无 CSVD 症状或磁共振异常表现的健康体检者 30 名作为健康对照(healthy

control, HC)组并行相同指标检测。全部受试者知晓研究内容,自愿签署知情同意书,且研究内容获四川省医学科学院·四川省人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 临床资料收集

记录受试者的病史资料,包括人口统计学信息(年龄、性别、受教育年限),既往史(高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠状动脉粥样硬化性心脏病史),吸烟史(平均每天吸烟 1 支及以上并连续 1 年及以上者)和饮酒史(平均每天饮酒 50 g 及以上并连续 1 年及以上者),体质指数(body mass index, BMI)。

1.3 认知功能评估

采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)进行认知功能评估。参考美国心脏学会(American Heart Association, AHA)/美国卒中学会(American Stroke Association, ASA)血管性认知障碍诊断标准及 MoCA^[5], CSVD 患者被分为认知障碍(cognitive impairment, CI)组(MoCA<26 分)和非认知障碍(non-cognitive impairment, NCI)组(MoCA≥26 分)。

1.4 实验室指标检测

受试者空腹取静脉血,于本院检验科完成血浆总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、尿酸、白细胞、超敏 C 反应蛋白检测。TH、Apelin 浓度检测:受试者空腹取静脉血 5 mL 左右,离心 10 min,分离血清标本,保存于 -20℃ 冰箱备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附剂测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)。TH、Apelin 浓度测定按甲状腺激素定量检测试剂盒(谱迪生物,江苏)及 Apelin 定量检测试剂盒(科艾博生物,上海)说明书操作。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。若数据成正态分布,多组间比较采用 One-way ANOVA 单因素方差分析;非正态分布的计量资料多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以率表示,组间比较采用卡方检验。各变量间的相关性采用 Pearson 相关分析及一元线性回归分析。logistic 回归分析进行多因素检验,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素分析,计算比值比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料比较

共 85 名 CSVD 患者及 30 名健康对照者被纳入研究。依据 MoCA 评分,CSVD 患者被进一步分为 NCI 组($n=46$)、CI 组

($n=39$)。受试者特征见表 1。高脂血症是 CSVD 的高危因素及发病机制之一。本课题组发现相较 HC 组, NCI 组、CI 组存在血脂 LDL 水平显著异常($P=0.017$; $P=0.027$)。而 NCI 组和 CI 组之间除了在年龄($P=0.011$)和受教育年限($P=0.000$)存在显著差异之外, 性别、体质指数、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白、尿酸、白细胞、超敏 C 反应蛋白均无明显统计学差异。

2.2 Apelin、TH 水平的比较

相比 NCI 组, 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平在 CI 组明显下降($P=0.034$); 而在 HC 组与 NCI 组之间则没有明显差异($P=0.332$)。NCI 组的 Apelin 水平相比 HC 组升高, 但没有统计学差异($P=0.245$), CI 组 Apelin 水平比 NCI 组和 CI 组明显升高($P=0.000$; $P=0.021$)。三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)在各组之间没有显著

差异(表 2)。

2.3 CSVD 患者的 FT3、Apelin 水平与 MoCA 评分之间的相关性

相关性分析显示, CSVD 患者中, FT3 与 MoCA 呈正相关($r=0.269$, $P=0.013$), 但相关性极弱, r 值未达 0.3; 而 Apelin 与 MoCA 呈弱负相关($r=-0.318$, $P=0.003$), 见图 1。进一步线性回归分析显示, FT3 与 MoCA 呈线性关系(线性回归方程 $y=24.266+0.324x$), Apelin 与 MoCA 呈线性关系(线性回归方程 $y=26.766-0.012x$)。

2.4 FT3、Apelin 是 CSVD 并发 CI 的危险因素

本课题组使用了多因素 logistic 回归分析来检验这 2 种生物标志物和 CSVD 之间的关联。在对潜在影响因素(年龄、受教育年限)进行校正后, 结果显示相对较低水平的 FT3 ($OR=0.697$, $P=0.043$) 和较高水平的 Apelin ($OR=1.018$, $P=0.002$) 是 CSVD 患者出现 CI 的显著独立危险因素, 见表 3。年龄、受教育年限这 2 个变量的预测值见表 3。

表 1 各组一般资料比较($\bar{x} \pm s$; n , %)

参数	HC 组($n=30$)	NCI 组($n=46$)	CI 组($n=39$)	F/χ^2 值	P 值
年龄/岁	62.40 \pm 7.81	59.17 \pm 9.04	64.56 \pm 11.27 ^b	3.412	0.036
男性	14(46.7)	23(50.0)	25(64.1)	2.547	0.280
教育程度/年	11.42 \pm 4.35	11.91 \pm 4.20	8.23 \pm 3.47 ^b	9.872	0.000
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.89 \pm 1.11	23.92 \pm 1.08	23.86 \pm 0.95	0.040	0.960
高血压	5(16.6)	9(19.5)	8(20.5)	0.172	0.918
糖尿病	4(13.4)	7(15.2)	10(25.6)	2.127	0.345
高脂血症	8(26.7)	19(41.3)	15(38.4)	1.774	0.412
吸烟	7(23.3)	11(23.9)	15(38.4)	2.754	0.252
饮酒	6(20.0)	9(19.5)	5(12.8)	0.861	0.650
TCH/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	4.05 \pm 1.59	4.64 \pm 1.44	4.95 \pm 1.63	2.914	0.058
HDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.23 \pm 0.41	1.22 \pm 0.26	1.24 \pm 0.30	0.060	0.942
LDL/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.07 \pm 1.08	2.87 \pm 1.61 ^a	2.84 \pm 1.34 ^a	3.457	0.035
GH/%	5.83 \pm 1.59	6.35 \pm 2.76	6.88 \pm 2.80	1.475	0.233
UA/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	301.89 \pm 84.19	329.76 \pm 87.89	325.74 \pm 94.97	0.960	0.386
WBC/($\times 10^9$ 个 $\cdot \text{L}^{-1}$)	4.22 \pm 2.19	4.27 \pm 2.07	4.65 \pm 2.03	0.476	0.623
CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	3.92 \pm 3.11	4.95 \pm 4.01	5.65 \pm 4.54	1.589	0.209

注: TCH, 总胆固醇; HDL, 高密度脂蛋白胆固醇; LDL, 低密度脂蛋白; GH, 糖化血红蛋白; UA, 尿酸; WBC, 白细胞; CRP, 超敏 C 反应蛋白; a: 与 HC 组比较, $P < 0.05$; b: 与 NCI 比较, $P < 0.05$

表 2 各组 Apelin、TH 水平比较($\bar{x} \pm s$, $M_d(P_{25}, P_{75})$)

参数	HC 组($n=30$)	NCI 组($n=46$)	CI 组($n=39$)	F/Z 值	P 值
T3/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.48 \pm 0.56	1.36 \pm 0.51	1.23 \pm 0.66	1.615	0.203
FT3/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.14 \pm 1.12	4.80 \pm 1.65	4.11 \pm 1.51 ^{a, b}	4.488	0.013
T4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	108.83 \pm 53.22	109.67 \pm 42.71	110.10 \pm 41.24	0.007	0.993
FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	19.11 \pm 7.78	18.02 \pm 6.04	18.46 \pm 5.84	0.258	0.773
Apelin($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	53.80(44.00, 60.40)	70.50(39.80, 83.20) ^a	96.90(55.50, 142.90) ^{a, b}	17.440	0.000

注: a, 与 HC 组比较, $P < 0.05$; b: 与 NCI 比较, $P < 0.05$

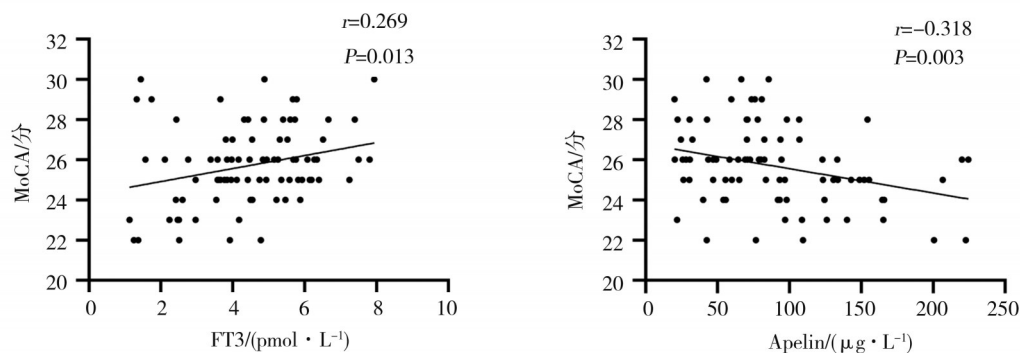


图1 CSVD患者的FT3、Apelin水平与MOCA评分之间的相关性

表3 CSVD并发CI相关变量的logistic回归分析

参数	OR	B	95%CI	P值
年龄	1.048	0.046	0.995~1.103	0.076
受教育年限	0.749	-0.289	0.643~0.873	0.000
FT3	0.697	-0.361	0.492~0.988	0.043
Apelin	1.018	0.018	1.006~1.029	0.002

2.5 ROC曲线分析FT3、Apelin在区分CSVCI中的价值

通过构建ROC曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。本课题组评估了FT3、Apelin在区分CSVD患者CI和NC中的价值和准确性。FT3和Apelin用于鉴别CI与NCI的AUC分别为0.628和0.683,而FT3与Apelin联合使AUC增加到0.688。约登指数分别为1.279、1.402和1.424。Apelin单独检测CI的敏感度为0.641,特异度为0.761;结合FT3后,敏感度、特异度分别为0.641、0.783(表4)。

表4 ROC曲线分析FT3、Apelin在区分CSVCI中的价值

参数	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	P值
FT3	0.628	0.509~0.748	4.809	0.587	0.692	0.043
Apelin	0.683	0.565~0.800	83.050	0.641	0.761	0.004
联合	0.688	0.571~0.805		0.641	0.783	0.003

3 讨论

CSVD主要由脑小血管疾病引起,以广泛的脑白质病变以及深部灰质和白质多发腔隙性梗死为特征,特别是额前回背外侧、额叶眶部和前扣带回与纹状体、苍白球、丘脑腹内侧核和丘脑背侧核之间环路阻断,最终导致信息处理速度减慢、注意力及执行功能降低^[6]。CSVD是导致血管性认知障碍的重要原因,属于早期病变,是目前唯一可以预防的痴呆,可通过对脑血管疾病的干预而使病情延缓,一旦发展成血管性痴呆的终末阶段是不可逆的,所以CSVCI的重点应在早期识别或预测,并对

此类患者及时干预。然而,CSVCI的危险因素除了高血压、高脂血症、糖尿病等之外,目前尚缺乏可靠的量化预测指标。

甲状腺激素在中枢神经系统的发生发展和正常功能的维持中起重要作用,并与高级智能关系密切。Bolaris S等^[7]证明,在大鼠大脑皮质突触上存在特异性T3结合部位,提示T3与突触功能有关。Salazar P等^[8]的研究表明,T3、T4参与神经元细胞的分化及神经胶质细胞的发育和形成。Gan EH等^[9]纳入642例研究对象,结果显示FT3下降的受试者中,5年内发生认知障碍的风险明显增加,提示低FT3与CI可能存在连锁关系。近年来,甲状腺素与血管性痴呆的关系亦受到重视。Ichibangase A等^[10]发现,虽然T3、T4水平无明显差异,但老年痴呆组的血清FT3水平明显低于正常老人组。进一步亚组分析显示,血管性痴呆组的FT3水平明显低于阿尔茨海默病组,而受试者痴呆量表评分与FT3水平显著相关,且相对特异于血管性痴呆。本研究结果显示,与HC组、NCI组相比,CI组的血清FT3水平显著下降。同时,在CSVD患者中,低FT3水平与认知功能受损及CI患病风险密切相关。上述结果提示,在甲状腺激素中,低FT3可以作为反映认知功能减退的一个标志,甲状腺轴的功能状态及甲状腺激素水平可能为CSVD出现认知障碍的影响因素之一。

脑动脉、冠状动脉等血管组织存在Apelin结合位点,在Apelin结合孤独G蛋白耦联受体后,可发挥舒张血管、正性肌力、免疫调节等作用^[11]。腔隙性脑梗死患者血清Apelin高于健康对照人群,且随着神经缺损程度的加重,血清Apelin水平逐渐升高^[12]。Yildiz Z等^[13]报道,血管性痴呆患者亦存在血清Apelin水平升高,提示Apelin可能参与了认知损害的进

展。本课题组在检测 CSVD 伴发 CI 患者血清 Apelin 水平后也观察到类似趋势。同时,本课题组还发现,较高的 Apelin 水平是 CSVD 患者出现认知障碍的独立危险因素之一,这强烈表明较高的 Apelin 水平可能与 CSVCI 相关。然而,有研究将 Apelin 注射到血管性痴呆大鼠模型侧脑室中后发现,Apelin 可通过降低凋亡蛋白 caspase-3、caspase-9 水平抑制神经细胞凋亡,并呈现出认知功能保护作用^[14]。Walsh J 等^[15]分析,CSVD 患者血清 Apelin 升高的原因可能是:①Apelin 升高是机体对认知损害的一个应激性、适应性机制,以促进认知功能恢复,减轻认知功能进一步损害;②CSVD 患者血脑屏障通透性增加,神经系统中升高的 Apelin 通过血脑屏障到达外周循环,从而引起血清 Apelin 升高。

本课题组的结果显示 FT3 和 Apelin 是 CSVD 患者出现认知障碍的独立预测因子。此外,本课题组还试图进一步确定 FT3 和 Apelin 是否具有足够的辨别能力来区分 CSVD 患者是否出现认知障碍。ROC 曲线分析显示,FT3 和 Apelin 的 AUC 分别为 0.628 和 0.683,两者在鉴别 CSVD 患者 CI 和 NCI 方面均具有可接受的敏感性和特异性,且 Apelin 的鉴别准确性优于 FT3。该结果表明,可考虑将 FT3 和 Apelin 作为 CSVD 受试者出现认知障碍的早期筛查工具。此外,在 ROC 分析中,FT3 和 Apelin 联合使用的 AUC 为 0.688,敏感度为 0.641,特异度为 0.783,高于单独使用 FT3 和 Apelin,这强烈提示两者联合使用对 CSVD 合并 CI 患者诊断的准确性优于单独使用任何一个变量。

综上所述,本研究结果表明 FT3 降低和 Apelin 升高与 CSVCI 密切相关。由于本研究为回顾性研究,本课题组不能排除 CSVCI 患者是否仅仅是伴随产生较少的 FT3 和较多的 Apelin 的可能性。然而,该研究为此后的纵向研究提供了依据,以进一步明确 FT3 和 Apelin 是否在 CSVCI 的发病机制中发挥关键作用。

参 考 文 献

- [1] Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 828–837.
- [2] Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, et al. EFNS–ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(9): 1159–1179.
- [3] Dyer SM, Laver K, Pond CD, et al. Clinical practice guidelines and principles of care for people with dementia in Australia[J]. *Aust Fam Physician*, 2016, 45(12): 884–889.
- [4] Zeng XJ, Yu SP, Zhang LK, et al. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(11): 1773–1783.
- [5] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672–2713.
- [6] Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, et al. Cerebral small vessel disease: a review[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(3): 349–356.
- [7] Bolaris S, Constantinou C, Valcana T, et al. Pentylentetrazole-induced convulsions affect cellular and molecular parameters of the mechanism of action of triiodothyronine in adult rat brain[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(6): 894–902.
- [8] Salazar P, Cisternas P, Martinez M, et al. Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the central nervous system[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2952–2963.
- [9] Gan EH, Jagger C, Yadegarfar ME, et al. Changes in serum thyroid function predict cognitive decline in the very old: longitudinal findings from the Newcastle 85+ study[J]. *Thyroid*, 2021, 31(8): 1182–1191.
- [10] Ichibangase A, Nishikawa M, Iwasaka T, et al. Relation between thyroid and cardiac functions and the geriatric rating scale[J]. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81(6): 491–498.
- [11] Kinjo T, Higashi H, Uno K, et al. Apelin/apelin receptor system: molecular characteristics, physiological roles, and prospects as a target for disease prevention and pharmacotherapy[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(2): 210–219.
- [12] 董国良, 郑建臣, 王玉华, 等. 腔隙性脑梗死患者血清 Chemerin、Vaspin 和 Apelin 水平的变化及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(6): 510–514.
- [13] Dong GL, Jia JC, Wang YH, et al. Serum levels of Chemerin, Vaspin and Apelin in patients with lacunar infarction and their significance[J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2020, 23(6): 510–514.
- [14] Yildiz Z, Eren N, Orcun A, et al. Serum apelin-13 levels and total oxidant/antioxidant status of patients with Alzheimer's disease[J]. *Aging Med (Milton)*, 2021, 4(3): 201–205.
- [15] Wang DX, Wang YL, Shan MY, et al. Apelin receptor homodimer inhibits apoptosis in vascular dementia[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 407(1): 112739.
- [16] Walsh J, Tozer DJ, Sari HS, et al. Microglial activation and blood-brain barrier permeability in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2021, 144(5): 1361–1371.

(责任编辑:冉明会)