



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

阿尔茨海默病患者血浆鸟氨酸浓度与认知功能的相关性及其对认知功能下降的诊断价值

夏盈峰, 伊弘元, 金博茹, 桑绍明, 潘晓黎, 费国强, 程小芹

引用本文:

夏盈峰, 伊弘元, 金博茹, 桑绍明, 潘晓黎, 费国强, 程小芹. 阿尔茨海默病患者血浆鸟氨酸浓度与认知功能的相关性及其对认知功能下降的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 209-05-1.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20222309>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

抑郁和焦虑与老年认知障碍患者认知水平的相关性分析

Correlation of depression and anxiety and cognitive function in elderly patients with cognitive impairment

中国临床医学. 2022, 29(4): 536-543 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20220042>

肝局灶性结节增生患者血浆miR-21的表达及鉴别诊断价值

Expression of plasma miR-21 in patients with focal nodular hyperplasia and its value in differential diagnosis

中国临床医学. 2021, 28(3): 358-363 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210532>

术前轻度认知功能障碍对早期术后认知功能障碍的预测价值

Predictive value of preoperative mild cognitive impairment for early postoperative cognitive dysfunction

中国临床医学. 2022, 29(1): 58-63 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20211094>

复合自主神经症状评分-31在糖尿病心血管自主神经病变中的诊断价值

Composite autonomic symptom score-31 for the diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy

中国临床医学. 2020, 27(2): 229-234 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191956>

全身麻醉和蛛网膜下腔阻滞对老年患者下肢骨科手术后认知功能障碍发生率的影响

Effects of general anesthesia and subarachnoid block on the incidence of cognitive impairment after lower extremity orthopedic surgery in elderly patients

中国临床医学. 2022, 29(2): 206-212 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2022.20212209>

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2023.20222309

· 专题报道 ·

阿尔茨海默病患者血浆鸟氨酸浓度与认知功能的相关性及其对认知功能下降的诊断价值

夏盈峰¹, 伊弘元¹, 金博茹¹, 桑绍明¹, 潘晓黎¹, 费国强^{1,2}, 程小芹^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院厦门医院神经内科, 厦门 361015

引用本文 夏盈峰, 伊弘元, 金博茹, 等. 阿尔茨海默病患者血浆鸟氨酸浓度与认知功能的相关性及其对认知功能下降的诊断价值[J]. 中国临床医学, 2023, 30(2): 209-214. XIA Y F, YI H Y, JIN B R, et al. Correlation between plasma ornithine concentration and cognitive function in patients with Alzheimer disease and its diagnostic value in cognitive impairment[J]. Chin J Clin Med, 2023, 30(2): 209-214.

[摘要] **目的** 探讨阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 患者外周血鸟氨酸浓度的变化, 分析其与简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 量表的相关性以及其对认知功能下降的诊断价值。**方法** 收集 2020 年 10 月至 2022 年 1 月就诊于复旦大学附属中山医院的 26 例经 ¹⁸F-AV45 PET 确诊的 AD 患者 (AD 组) 及 30 例社区同龄健康受试者 (对照组) 外周血样本, 使用试剂盒对血浆鸟氨酸浓度进行测定。采用 Pearson 相关性分析评价血浆鸟氨酸浓度与 MMSE 评分的相关性; 采用多元线性回归方程建立血浆鸟氨酸浓度、年龄、性别对 MMSE 评分影响的预测模型; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血浆鸟氨酸浓度对认知功能下降的诊断价值。**结果** AD 组平均血浆鸟氨酸浓度为 (458.55±17.90) μmol/L, 显著低于对照组 [(640.21±36.48) μmol/L, $P<0.001$]。Pearson 相关性分析显示血浆鸟氨酸浓度与 MMSE 评分正相关 ($r=0.437\ 9$, $P=0.000\ 7$), 多元回归分析显示血浆鸟氨酸浓度是 MMSE 评分的影响因素 ($\beta=0.202$, $P=0.001$)。ROC 曲线显示血浆鸟氨酸浓度诊断认知功能下降的最佳临界值为 557.58 μmol/L, 灵敏度为 70%, 特异度为 88.5%。**结论** AD 患者血浆鸟氨酸浓度显著低于健康受试者, 且与 MMSE 评分正相关, 鸟氨酸浓度下降是 MMSE 评分降低的危险因素; 血浆鸟氨酸浓度有助于诊断 AD 患者认知功能下降。

[关键词] 阿尔茨海默病; 外周血; 血浆鸟氨酸测定; 诊断标志物**[中图分类号]** R 734.2 **[文献标志码]** A

Correlation between plasma ornithine concentration and cognitive function in patients with Alzheimer disease and its diagnostic value in cognitive impairment

XIA Ying-feng¹, YI Hong-yuan¹, JIN Bo-ru¹, SANG Shao-ming¹, PAN Xiao-li¹, FEI Guo-qiang^{1,2}, CHENG Xiao-qin^{1*}

1. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen 361015, Fujian, China

[Abstract] **Objective** To explore the changes of ornithine concentration in peripheral blood of patients with Alzheimer disease (AD), and to analyze the correlation between ornithine concentration and Mini-Mental State Examination (MMSE) score, and its diagnostic value in cognitive impairment. **Methods** Peripheral blood samples of 26 AD patients (AD group) with positive images of ¹⁸F-AV45 positron emission tomography (PET) from Zhongshan Hospital, Fudan University and 30 healthy controls (control group) from community were collected from October 2020 to January 2022, and the plasma ornithine concentration was determined by the ornithine kit. The correlation between plasma ornithine concentration and MMSE score was evaluated by Pearson correlation analysis. Multiple linear regression model was established to analyze the effect of plasma ornithine concentration, age and sex on MMSE score. The diagnostic effect of plasma ornithine concentration on cognitive impairment was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The average ornithine concentration was (458.55±17.90) μmol/L in AD group and

[收稿日期] 2022-12-30 **[接受日期]** 2023-03-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82171408, 82171411), 上海市市级科技重大专项 (S2021-071). Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82171408, 82171411) and Shanghai Municipal Science and Technology Major Project (S2021-071).

[作者简介] 夏盈峰, 博士生, 主治医师. E-mail: yxia0124@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: cheng.xiaoqin@zs-hospital.sh.cn

(640.21±36.48) μmol/L in control group. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.001$). Pearson correlation analysis showed that there was a positive linear correlation between plasma ornithine concentration and MMSE ($r=0.4379$, $P=0.0007$). Multivariate regression analysis showed that the plasma ornithine concentration had an significantly effect on MMSE score ($\beta=0.202$, $P=0.001$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of plasma ornithine concentration for cognitive impairment was 557.58 μmol/L, the sensitivity was 70.0% and the selectivity was 88.5%. **Conclusions** The plasma ornithine concentration in AD patients is lower than that in healthy controls, which is positively correlated with MMSE score. In addition, plasma ornithine concentration has a certain diagnostic value in evaluating the cognitive impairment.

[Key Words] Alzheimer disease; peripheral blood; plasma ornithine assay; diagnostic marker

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 又称老年性痴呆, 是最常见的神经退行性疾病。研究表明, 脑内糖、脂、氨基酸等代谢障碍是 AD 早期的显著特征之一, 且在疾病出现临床症状之前 10~20 年已经发生^[1]。近年来, 关于 AD 氨基酸代谢相关研究发现, 在 AD 动物模型、AD 人脑组织及脑脊液中, 精氨酸合成代谢通路、尿素循环关键氨基酸与对照组相比差异有统计学意义^[2-3]。精氨酸由瓜氨酸、谷氨酸、脯氨酸等氨基酸在精氨酸琥珀酸合成酶和精氨酸琥珀酸裂解酶的作用下合成, 而后在精氨酸酶催化下水解形成尿素和鸟氨酸, 鸟氨酸进一步在鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (ornithine transcarbamylase, OTC) 催化作用下生成瓜氨酸, 从而维持尿素循环^[4]。研究^[5]显示, AD 患者的大脑中存在 OTC 高表达。对法国北部人群的关联研究表明, 位于 OTC 基因启动子中的 2 个 SNP 位点 rs5963409 和 rs5963411 与 AD 的发生风险密切相关^[6]。Jęčko 等^[7]发现, 在 β -淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 处理的 PC12 细胞中尿素循环关键基因表达下调, 且转染 Swedish 突变淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 基因的细胞模型中瓜氨酸、鸟氨酸和精氨酸含量出现显著升高。Vemula 等^[8]和 Mein 等^[9]发现, 携带人 Tau-P301S 突变的 PS19 小鼠脑组织 L-鸟氨酸和多胺水平升高, 并随着年龄的增长而增加。Knox 等^[10]在使用东莨菪碱处理的大鼠急性记忆损伤模型中发现 DG 区的 NOS 活性降低、精氨酸酶活性增加、L-鸟氨酸和腐胺水平增加。Hansmann 等^[6]、Liu 等^[11]、Kan 等^[12]在人类 AD 大脑样本中发现精氨酸酶 mRNA 的表达和酶活性增加, 与精氨酸酶活性增加相一致的是 AD 患者额叶皮质的 L-精氨酸和 L-鸟氨酸水平显著降低。AD 体液样本相

关研究亦发现, AD 患者外周血鸟氨酸水平存在差异, Prior 等^[13]通过对已发表数据再分析, 证实 AD 患者血液中鸟氨酸浓度降低。另外一项针对散发性 AD 患者外周血、脑脊液及尿液代谢组学的研究^[14]显示, AD 患者血浆及尿液中鸟氨酸含量比同年龄对照组高 26.8%, 而其他非必需氨基酸的含量均未见明显改变。

由此可见, 无论是在 AD 的细胞模型、模式动物还是 AD 患者中均发现了精氨酸代谢通路改变。鸟氨酸作为该通路中的关键分子在脑组织或外周体液中均检测出与对照组存在差异。然而, 目前鸟氨酸水平在 AD 患者外周血中的变化情况尚存在争议, 其对 AD 的诊断价值也缺乏相关研究。因此, 本研究比较 26 例 AD 患者和 30 例同龄健康受试者外周血中的鸟氨酸浓度, 探讨其与 MMSE 评分的相关性, 并建立鸟氨酸浓度对认知功能下降的诊断作用模型, 旨在进一步明确鸟氨酸在 AD 中的作用, 为 AD 的诊断研究及病理机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择 2020 年 10 月至 2022 年 1 月就诊于复旦大学附属中山医院的 26 例 AD 患者和 30 例来自同一社区的同龄健康受试者。AD 组纳入标准: (1) 年龄 50~90 周岁, 性别不限, 小学或以上文化程度, 有能力完成方案规定的认知能力测定和其他测试; (2) 按照《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南》^[4]临床诊断为 AD; (3) 完善 ¹⁸F-AV45 PET 检查, 排除无脑内 A β 异常沉积患者。AD 组排除标准: 其他原因导致的痴呆, 如血管性痴呆、中枢神经系统感染 (如艾滋病、梅毒等)、克-雅氏病等。所有受试者均提供 4 mL 血液以检测外周血鸟氨酸浓度, 并进行简易精神状

态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 量表鉴别认知功能。MMSE 判定认知功能下降的标准为: 大学文化程度 MMSE 总分<24 分; 中学 (包含中专) 文化程度 MMSE 总分<22 分; 小学文化程度 MMSE 总分<17 分。AD 病情轻重程度通过临床痴呆程度量表 (CDR) 评分进行评估。本研究遵循《赫尔辛基宣言》和中国临床试验相关研究规范进行, 并获得复旦大学附属中山医院伦理委员会审核批准 (SK2020-107)。所有受试者均签署书面知情同意书。

1.2 外周血鸟氨酸浓度测定 使用肝素抗凝管收集受试者 4 mL 外周血, 在 4℃条件下 3 000×g 离心 10 min (Eppendorf 5810R), 分离获得血浆并于 -80℃冻存。待所有受试者血液样本收集完成后, 采用鸟氨酸试剂盒 (K939-100, BioVision 公司) 对其进行检测。采用 10 kD MWCO 超滤管 (Abcam #1997) 在 4℃条件下 10 000×g 离心 20 min (Eppendorf 5424R) 去除血浆蛋白及杂质。收集过滤后溶液, 取 5 mL 样品按照试剂盒说明书依次制备成待测样品及背景去除样品, 使用试剂盒中鸟氨酸标准品制备标准曲线样品, 每个样品 3 个复孔。将待测样品、背景去除样品及标准曲线样品分别与反应液混合, 37℃孵育 30 min, 而后荧光酶标仪测定 (Ex/Em 535/587 nm), 获得数值。使用待测样品值减去背景样品值, 随后通过标准曲线计算出对应样品的鸟氨酸浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, Prism 8.4.3 进行绘图。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验进行比较; 计数资料以 $n (%)$ 表示, 采用 χ^2 检验进行比较。AD 组与对照组外周血鸟氨酸浓度经正态性分析后采用独立样本 t 检验。采用散点图和 Pearson 相关分析评价血浆鸟氨酸浓度与 MMSE 评分的相关性。采用多元线性回归方程建立血浆鸟氨酸浓度、年龄及性别对 MMSE 评分影响的预测模型。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和曲线下面积 (area under curve, AUC) 评价血浆鸟氨酸浓度对认知功能下降的诊断价值。

2 结果

2.1 基线资料 本研究共纳入 56 例受试者。结果 (表 1) 显示: AD 组共 26 例患者, 男性 7 例, 女性 19 例, 男女比例为 1 : 2.71; 对照组共 30 例健康受试者, 男性 10 例, 女性 20 例, 男女比例为 1 : 2。AD 组年龄 (67.62 ± 7.87) 岁, 对照组年龄 (64.27 ± 6.35) 岁。受教育程度 AD 组小学 7 例 (26.9%), 初中及以上 19 例 (73.1%); 对照组小学 15 例 (50%), 初中及以上 15 例 (50%)。两组受试者的年龄、性别、受教育程度, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。AD 组 CDR 评分为 (1.31 ± 0.84) 分; AD 组 MMSE 评分为 (13.77 ± 6.21) 分, 显著低于对照组 [(28.50 ± 1.59) 分, $P < 0.001$]。

表 1 受试者基线资料对比

指标	AD 组 ($n=26$)	对照组 ($n=30$)	合计 ($n=56$)	P 值
年龄/岁	67.62 ± 7.87	64.27 ± 6.35	65.82 ± 7.23	0.089
性别				0.603
男/女	7/19	10/20	17/39	
男:女	1 : 2.71	1 : 2	1 : 2.29	
受教育程度 $n (%)$				
小学	7(26.9)	15(50.0)	22(39.3)	0.078
初中及以上	19(73.1)	15(50.0)	34(60.7)	
MMSE 评分	13.77 ± 6.21	28.50 ± 1.59	21.66 ± 8.59	<0.001
CDR 评分	1.31 ± 0.84	—	—	—

MMSE: 简易精神状态检查; CDR: 临床痴呆程度量表。

2.2 外周血鸟氨酸浓度 结果 (图 1A) 显示: AD 组鸟氨酸浓度为 (458.55 ± 17.90) $\mu\text{mol/L}$, 对照组鸟氨酸浓度为 (640.21 ± 36.48) $\mu\text{mol/L}$, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。为进一步明确性

别对鸟氨酸浓度的影响, 按受试者性别进行了亚组分析。结果 (图 1A) 显示: 男性 AD 患者鸟氨酸浓度为 (452.76 ± 43.81) $\mu\text{mol/L}$, 显著低于健康男性受试者 [(589.95 ± 31.58) $\mu\text{mol/L}$, $P = 0.019 6$];

女性AD患者鸟氨酸浓度为 (460.68 ± 19.29) $\mu\text{mol/L}$, 显著低于健康女性受试者 $[(665.34 \pm 52.06) \mu\text{mol/L}, P < 0.001]$ 。同组内不同性别比较

(图1B)显示: AD组和对照组中男性、女性血浆鸟氨酸浓度差异无统计学意义。

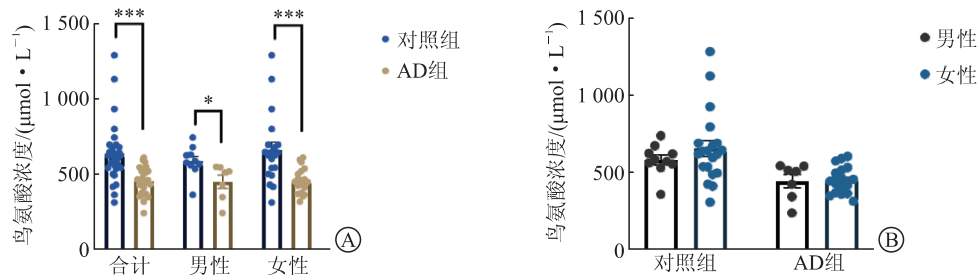


图1 受试者血浆鸟氨酸浓度比较

A:所有受试者、不同性别受试者中AD组与对照组血浆鸟氨酸浓度比较;B:AD组和对照组同组内不同性别受试者血浆鸟氨酸浓度比较。 $P < 0.05$, $***P < 0.001$ 。

2.3 血浆鸟氨酸浓度与MMSE评分相关性分析 Pearson相关分析结果(图2)显示: 血浆鸟氨酸浓度与MMSE评分之间存在正相关($r = 0.4379$, $P = 0.0007$)。

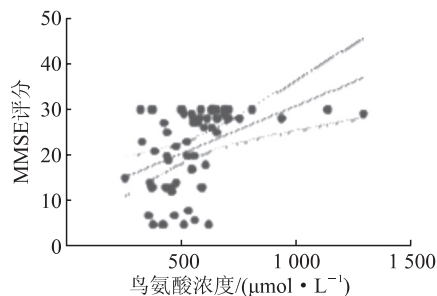


图2 血浆鸟氨酸浓度与MMSE评分散点图及线性回归拟合曲线

为进一步明确年龄、性别、鸟氨酸浓度对MMSE评分的影响,采用多元线性回归分析,结果(表2)显示: 血浆鸟氨酸浓度下降是MMSE评分降低的危险因素($\beta = 0.202$, $P = 0.001$)。

表2 鸟氨酸浓度、年龄、性别对MMSE评分影响的多元线性回归分析

变量	β	95%CI	t 值	P 值
鸟氨酸	0.202	0.008~0.033	3.384	0.001
年龄	-0.074	-0.381~0.233	-0.483	0.631
性别	2.978	-1.617~7.572	1.300	0.199

2.4 血浆鸟氨酸浓度对认知功能下降的诊断价值 为进一步探讨血浆鸟氨酸浓度对认知功能的诊断价值,采用MMSE评分定义受试者的认知功能(“认知功能正常”和“认知功能下降”)。

以血浆鸟氨酸水平对受试者认知功能绘制ROC曲线,结果(图3)显示: 血浆鸟氨酸诊断认知功能下降的曲线下面积(AUC)为0.837(95%CI 0.729~0.944, $P < 0.001$)。计算得到约登指数最大值为0.585,对应鸟氨酸浓度诊断最佳临界值为 $557.58 \mu\text{mol/L}$,灵敏度为70%(95%CI 52.12%~83.34%),特异度为88.46%(95%CI 71.02%~96.00%)。

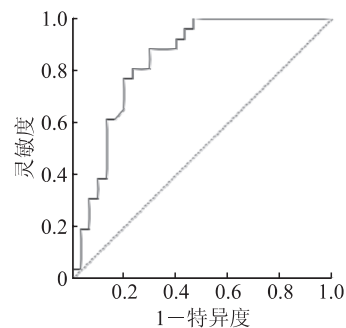


图3 外周血鸟氨酸浓度对认知功能下降诊断的ROC曲线分析

3 讨论

随着人口老龄化的加剧,AD的发病率逐年上升,给患者家庭及社会带来沉重的负担^[16-17]。目前,对于AD的早期诊断及治疗仍缺乏有效的手段。近年来,越来越多的研究表明,在AD的发病早期脑内的物质代谢紊乱已经出现,如脑葡萄糖代谢、氨基酸代谢等^[1-2]。精氨酸代谢及尿素循环在维持生物体正常功能中发挥重要作用,多项

研究指出在AD患者、AD模式动物及外周体液中均发现有精氨酸代谢通路及尿素循环关键基因改变^[7, 11, 18], 但研究结果尚不一致。因此, 本研究通过收集AD患者及健康受试者外周血, 检测精氨酸代谢及尿素循环过程中关键分子鸟氨酸水平。

结果显示, 与同年龄段健康受试者相比, AD患者血浆鸟氨酸浓度更低; 相关性分析及多元线性回归分析显示, 血浆鸟氨酸浓度与MMSE评分(认知功能量表)存在正相关; 鸟氨酸浓度对MMSE评分的ROC曲线结果显示, 血浆鸟氨酸浓度诊断认知功能下降的灵敏度为70%, 特异度为88.46%。本研究结果与之前针对AD患者外周血分析的结果一致。

一项针对衰老的研究^[19]发现, 血浆鸟氨酸浓度可以作为预测轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)转化为AD的生物标志物之一。另一项研究^[20]表明, 血浆鸟氨酸浓度与其他生物标志物(如Tau和A β 42)联合使用可以提高对AD的诊断准确性。虽然多项研究均证实AD患者及AD模式动物中均存在鸟氨酸代谢改变, 其发生机制尚不完全清楚, 推测可能与AD患者脑精氨酸-鸟氨酸代谢紊乱相关^[21-22]。有研究发现, 正常星形胶质细胞具有非循环尿素代谢, 而A β 处理的星形胶质细胞会发生尿素循环, 基因沉默星形细胞鸟氨酸脱羧酶-1(ornithine decarboxylase-1, ODC1)可促进鸟氨酸到腐胺的转化, 促进尿素循环并消除异常腐胺及其有毒副产物氨、H₂O₂及其最终产物 γ -氨基丁酸(GABA), 以恢复AD患者反应性星形胶质细胞增生和记忆障碍^[23]。本研究提示鸟氨酸下降可能与AD疾病病程及严重程度存在相关性, 但是尚无其他研究支持, 进一步可对AD患者行Tau病理变化评估和Braak分期, 探讨鸟氨酸与AD疾病进程的相关性。此外, 本研究结果显示, 鸟氨酸浓度测定可能对认知功能下降具有一定的诊断价值, 然而, 鉴于AD疾病的复杂性, 单一的生物标志物尚不能作为AD诊断的金标准^[24], 后期研究可将鸟氨酸浓度与ATN(A β -Tau-Neurodegeneration)标志物联合作为AD的诊断标志物, 评估其诊断价值。

本研究存在一定局限性。首先, 本研究共纳

入26例AD患者和30例同年龄健康受试者, 样本量较小, 不能准确反映鸟氨酸水平与AD的关系; 其次, 本研究未纳入其他神经退行性疾病如帕金森病、额颞叶痴呆、肌萎缩侧索硬化等进行平行研究, 对于鸟氨酸浓度的诊断特异性尚需进一步研究验证; 最后, 本研究鸟氨酸浓度测定通过实验室试剂盒检测, 尚不能满足临床诊断试剂盒检测要求。后期可通过扩大样本量、优化检测方法、联合其他AD特异性指标等方法进一步优化研究方案, 为AD的早期诊断提供更确切的依据。

综上所述, AD患者外周血鸟氨酸浓度显著低于健康受试者, 且与患者年龄、性别无关。AD患者外周血鸟氨酸浓度与MMSE评分正相关, 鸟氨酸水平越低, MMSE评分越低, 患者认知功能越差。此外, 鸟氨酸浓度对认知功能下降具有一定的诊断价值。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] CHEN Z L, YUAN Z Q, YANG S C, et al. Brain energy metabolism: astrocytes in neurodegenerative diseases[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(1): 24-36.
- [2] POLIS B, SAMSON A O. Role of the metabolism of branched-chain amino acids in the development of Alzheimer's disease and other metabolic disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1460-1470.
- [3] VIRARKAR M, ALAPPAT L, BRADFORD P G, et al. L-arginine and nitric oxide in CNS function and neurodegenerative diseases[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2013, 53(11): 1157-1167.
- [4] COUCHET M, BREUILLARD C, CORNE C, et al. Ornithine transcarbamylase - from structure to metabolism: an update[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 748249.
- [5] BENSEMAIN F, HOT D, FERREIRA S, et al. Evidence for induction of the ornithine transcarbamylase expression in Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(1): 106-116.
- [6] HANSMANNEL F, LENDON C, PASQUIER F, et al. Is the ornithine transcarbamylase gene a genetic determinant of Alzheimer's disease?[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 449(1): 76-80.
- [7] JEŚKO H, LUKIW W J, WILKANIEC A, et al. Altered expression of urea cycle enzymes in amyloid- β protein

- precursor overexpressing PC12 cells and in sporadic Alzheimer's disease brain[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1): 279-291.
- [8] VEMULA P, JING Y, ZHANG H, et al. Altered brain arginine metabolism in a mouse model of tauopathy[J]. *Amino Acids*, 2019, 51(3): 513-528.
- [9] MEIN H, JING Y, AHMAD F, et al. Altered brain arginine metabolism and polyamine system in a P301S tauopathy mouse model: a time-course study[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6039.
- [10] KNOX L T, JING Y, FLEETE M S, et al. Scopolamine impairs behavioural function and arginine metabolism in the rat dentate gyrus[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(8): 1452-1462.
- [11] LIU P, FLEETE M S, JING Y, et al. Altered arginine metabolism in Alzheimer's disease brains[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(9): 1992-2003.
- [12] KAN M J, LEE J E, WILSON J G, et al. Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(15): 5969-5982.
- [13] PRIOR R L, CRIM M C, CASTANEDA C, et al. Conditions altering plasma concentrations of urea cycle and other amino acids in elderly human subjects[J]. *J Am Coll Nutr*, 1996, 15(3): 237-247.
- [14] FONTEH A N, HARRINGTON R J, TSAI A, et al. Free amino acid and dipeptide changes in the body fluids from Alzheimer's disease subjects[J]. *Amino Acids*, 2007, 32(2): 213-224.
- [15] 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. Chinese dementia and Cognitive impairment Writing Group, Professional Committee on Cognitive impairment Diseases of Neurology Branch of Chinese Physicians Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China in 2018 (II): guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(13): 971-977.
- [16] 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.
- REN R J, YIN P, WANG Z H, et al. China Alzheimer disease report 2021[J]. *J Diagn Concepts & Pract*, 2021, 20(4): 317-337.
- [17] Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327-406.
- [18] SHAW L M, KORECKA M, FIGURSKI M, et al. Detection of Alzheimer disease pathology in patients using biochemical biomarkers: prospects and challenges for use in clinical practice[J]. *J Appl Lab Med*, 2020, 5(1): 183-193.
- [19] WANG G, ZHOU Y, HUANG F J, et al. Plasma metabolite profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Proteome Res*, 2014, 13(5): 2649-2658.
- [20] SIMONSEN A H, HERUKKA S K, ANDREASEN N, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(3): 274-284.
- [21] KAISER E, SCHOENKNECHT P, KASSNER S, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of functionally important amino acids and metabolic compounds in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7(4): 251-259.
- [22] KOSENKO E, FELIPO V, MONTOLIU C, et al. Effects of acute hyperammonemia *in vivo* on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria[J]. *Metab Brain Dis*, 1997, 12(1): 69-82.
- [23] JU Y H, BHALLA M, HYEON S J, et al. Astrocytic urea cycle detoxifies A β -derived ammonia while impairing memory in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(8): 1104-1120.e8.
- [24] 武晓丹, 战 莹, 许欣茹, 等. 阿尔茨海默病脑脊液标志物与淀粉样蛋白PET诊断相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(2): 117-121. WU X D, ZHAN Y, XU X R, et al. Correlation between cerebrospinal fluid markers and amyloid PET in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Clin J Med Off*, 2022, 50(2): 117-121.

[本文编辑] 殷 悦, 贾泽军