

文章编号:1003-2754(2021)04-0330-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2021.0085

阿尔茨海默病血代谢指标及生物标志物的相关性研究

吴旱淋, 吕心怡, 汤其强

摘要: **目的** 探讨阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者血代谢指标变化及与疾病发生发展的关系,寻找其与脑脊液生物标志物的相关性。**方法** 纳入2018年9月-2020年7月诊断为AD的病例66例,以及同时期年龄性别无差异的正常对照36例,检测所有受试者血清代谢指标水平;测定并比较患者脑脊液tau蛋白、淀粉样蛋白(Amyloid, A β)水平,与代谢指标进行相关性分析。**结果** AD组的同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol-C, HDL-C)、叶酸和维生素B12(Vitamin B12, VitB12)与对照组有明显差异($P < 0.05$);多因素回归分析校正后显示HDL-C、VitB12与AD的发生明显相关;HCY、HDL-C、叶酸和VitB12水平与认知评分的Pearson相关性分析有明显意义($P < 0.05$);AD组患者脑脊液tau蛋白水平显著高于对照组,A β 42浓度明显低于对照组;代谢差异指标与其进行Pearson相关性分析中显示HDL-C与tau蛋白水平呈正相关,VitB12水平与A β 42之间存在正相关($P < 0.05$)。**结论** 本研究表明,AD患者认知损害程度与HCY及HDL-C水平呈正相关,叶酸和VitB12水平与AD认知障碍严重程度呈负相关,或为AD的保护性因素。

关键词: 阿尔茨海默病; 同型半胱氨酸; 叶酸; 高密度脂蛋白胆固醇; 生物标志物

中图分类号:R749.1

文献标识码:A

Study on the correlation between blood metabolic indexes and biomarkers in Alzheimer's disease WU Hanlin, LY Xinyi, TANG Qiqiang, et al. (Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the blood metabolic indexes and the occurrence and development of Alzheimer's disease (AD) and to find the correlation with cerebrospinal fluid biomarkers. **Methods** A total of 66 patients diagnosed with AD from September 2018 to July 2020 and 36 normal controls with no difference in age and gender were enrolled in this study. The levels of serum metabolic indexes were detected in all subjects. The levels of tau protein and amyloid protein (A β) in cerebrospinal fluid were measured and compared, and the correlation between tau protein and metabolic indexes was analyzed. **Results** The levels of homocysteine (Hcy), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), folic acid and Vitamin B12 (VitB12) in AD group were significantly different from those in control group ($P < 0.05$); after adjustment of multivariate regression analysis, HDL-C and VitB12 were significantly correlated with the occurrence of AD; the levels of HCY, HDL-C, folic acid and VitB12 were significantly correlated with cognitive score in Pearson correlation analysis ($P < 0.05$). The level of tau protein in cerebrospinal fluid was significantly higher than that in the control group, and the concentration of A β 42 was significantly lower than that in the control group. Pearson correlation analysis showed that HDL-C was positively correlated with tau protein level, and VitB12 was positively correlated with A β 42 ($P < 0.05$). **Conclusion** This study shows that the degree of cognitive impairment in AD patients is positively correlated with HCY and HDL-C levels, and the levels of folic acid and VitB12 are negatively correlated with the severity of cognitive impairment in AD patients. Which may be protective factors of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Homocysteine; Folic acid; High density lipoprotein cholesterol; Biomarkers

阿尔茨海默病是导致认知障碍的最常见神经退行性疾病,主要特征是记忆力等认知和执行功能的减退,伴随情感和和行为逐步障碍^[1]。据报道,AD的发病率达到全世界的4%,60岁以上的人群中AD的发病率上升到4.02%^[2,3]。随着全球人口老龄化加剧,AD成为各界关注的重大问题。但是AD目前的病理生理机制尚未明确^[4],目前影响较广的有 β -

淀粉样蛋白(A β)瀑布理论和tau蛋白学说。近年

收稿日期:2020-08-13;修订日期:2020-11-30

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81573807)

作者单位:(安徽医科大学附属省立医院神经内科,安徽合肥230001)

通讯作者:汤其强, E-mail: tqq1995@126.com

来也有学者提出神经氧化应激等多种假说,氧化应激假说的生物学基础主要是体内代谢环境的变化;另,AD最常见的遗传危险因素,载脂蛋白E4基因型,与脂质运输和代谢有关^[5],因此,代谢指标水平变化在衰老和认知障碍中的研究意义重大。

为了早期精确识别AD,2018年美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会(NIAAA)在2011年诊断标准上提出了一个新的研究框架,侧重于用在体生物标记物诊断AD,包括淀粉样蛋白沉积、病理性tau和神经退行性变[AT(N)],主要用于观察研究^[6]。目前国内的研究中,多数是对AD患者进行临床诊断,没有考虑生物标记物在诊断中的作用,诊断的精确性有待考究;在此背景下,本研究结合AD患者脑脊液生物标记物tau蛋白和淀粉样蛋白水平,探讨血液中代谢等指标与认知功能损害的关系,一方面是寻找血代谢指标与疾病发生发展的影响因素;另一方面,人体内的代谢条件可以通过临床干预进行调节,从而预防疾病的发生,延缓疾病的进展,改善患者预后。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 病例组:收集2018年9月-2020年7月于安徽省立医院神经内科诊断为AD的患者,入组标准为:年龄50~80岁;主诉有认知功能下降,并由其家属或陪同者等知情人证实;符合美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会(NIAAA-2011)关于AD核心临床标准及2018年研究框架的典型患者^[7]。排除标准:排除血管性认知障碍;其他病因导致的认知障碍(如中枢神经系统创伤、头颅外伤、癫痫、意识障碍、恶性肿瘤、感染、代谢性疾病等);严重精神心理疾病病史如抑郁、焦虑、精神疾病等;严重听力障碍、视力障碍、配合程度差;严重的偏侧忽视,阅读障碍;肢体运动障碍不能完成神经心理测评。对照组:收集同期住院年龄性别无差异患者,无认知功能下降主诉,同时经专业认知测评师评估认知功能正常者。排除标准:排除影响认知功能相关疾病,同AD组。所有受试者均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 收集所有受试者详细的病史资料,其中包括性别、年龄、文化程度等一般情况;个人史、神经精神及其他系统疾病史;用药史;脑脊液指标、头部影像学等检查结果排除相关疾病。

1.2.2 神经心理学测试 完善简易精神状态量表(Mini Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)、抑郁自评量表(self rating Depression

Scale, SDS)、焦虑自评量表(self rating Anxiety Scale, SAS)、痴呆严重程度评分(clinical dementia rating scale, CDR)等评估。

1.2.3 所有受试者均于清晨空腹红色普通采血管采集静脉血,室温静置30 min, 2000 g, 10 min(水平转子离心),取上清;使用德国西门子生化分析仪检测肝肾功能、血脂、HCY、叶酸、VitB12等代谢指标。

1.2.4 脑脊液留取、储存及tau蛋白、淀粉样蛋白测定 所有受试者均由有经验的腰穿操作者进行腰椎穿刺检查,穿刺间隙首选L4/5间隙,穿刺不成功者在L3/4间隙进行,确认脑脊液外观清亮后将其留取至PP管,并分别行脑脊液常规、生化、涂片等检查,留取最后一管2 ml拟作为AD标志物检测。腰穿结束后3 h内完成离心(2000 rpm, 10 min),分装至200 μ l离心管内,于负80度冰箱冷冻保存;脑脊液A β 42、40、T-tau和P-tau181均采用INNOTEST试剂盒使用酶联免疫吸附进行检测,检测由一名经验丰富的操作者在不知受试者诊断情况下独立进行,所有标本均通过二次重复检测,按照标准检测步骤分别进行加样、抗体孵育、显色,最后经酶标仪测定吸光值。将测定数据转换后采用非线性四参数曲线方法对脑脊液A β 42、40、P-tau和P-tau181进行取值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对所得数据进行统计学分析,计量资料中符合正态分布的采用独立样本t检验,用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用Mann-Whitney U检验,用中位数(四分位数间距)表示;分类资料用百分比表示,用卡方检验;相关分析用Pearson分析;回归分析主要为多因素的二元Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 AD组共66例,其中男性27例,平均年龄(62.61 \pm 7.46)岁;对照组36例,其中男性18例,平均年龄(60.36 \pm 7.48)岁。结果显示两组年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒史没有明显差异;两组肝肾功能结果无明显差异;代谢指标中HDL-C、HCY、叶酸、VitB12均存在显著差异;AD组的MMSE、MoCA评分显著高于对照组($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 AD影响因素的多因素回归分析 多因素二元Logistics回归分析显示,矫正混杂因素后, VitB12被发现与AD的发病呈负相关,可能为AD的保护性因素;HDL-C被发现与AD的发病呈正相关,有可能是AD的危险因素(见表2)。

2.3 差异代谢指标与认知损害的相关性分析
 HCY、叶酸、VitB12 和 HDL-C 与认知评分之间的相关性分析显示,HCY 与 HDL-C 与 MMSE、MOCA 评分呈负相关,与 CDR 评分呈正相关;叶酸和 VitB12 与 MMSE、MOCA 评分呈正相关,CDR 评分呈负相关(见表 3)。

2.4 两组脑脊液经典生物标记物比较及与代

谢差异指标相关性分析 发现 AD 组 tau 蛋白和 Aβ 水平与对照组对比,AD 组的 tau 蛋白显著高于对照组,Aβ42 显著低于对照组 ($P < 0.05$) (见表 4);其次,将两组对比有差异的代谢指标与 tau 蛋白、Aβ 进行 Pearson 相关性分析,发现 HDL-C 与患者脑脊液 T-tau 和 P-tau 均有明显正相关,维生素 B12 与 Aβ42 之间存在明显正相关($P < 0.05$) (见表 5)。

表 1 两组临床资料比较

指标	对照组	AD 组	T/卡方值	P 值
年龄(岁)	[54,66]	[56,69]	-1.451	0.15
男性(%)	50	40.91	0.781	0.377
吸烟史(%)	19.44	15.15	0.309	0.578
饮酒史(%)	8.33	16.67	1.366	0.242
BMI(kg/m ²)	24.35 ± 3.48	23.44 ± 4.19	1.083	0.281
文化程度(y)	8.25 ± 4.19	7.35 ± 4.81	0.945	0.347
高血压病史(%)	19.44	30.3	1.411	0.235
糖尿病病史(%)	8.33	10.61	0.136	0.712
ALT(IU/L)	[14,30.75]	[11,22]	1.671	0.098
AST(IU/L)	[18,24.75]	[17,28.5]	-0.948	0.346
肌酐(μmol/L)	52.81 ± 10.65	55.05 ± 11.36	-0.971	0.334
尿素氮(mmol/L)	[4.875,6.7]	[4.53,6.3]	1.089	0.279
尿酸(μmol/L)	281.84 ± 88.34	294.40 ± 80.67	-0.724	0.471
胱抑素 C	[0.74,0.99]	[0.775,1.055]	-1.647	0.103
血糖(mmol/L)	5.45 ± 1.91	5.00 ± 1.32	1.398	0.165
TC(mmol/L)	4.69 ± 1.01	4.95 ± 1.07	-1.086	0.28
TG(mmol/L)	1.51 ± 1.14	1.45 ± 1.28	0.196	0.845
HDL-C(mmol/L)	1.15 ± 0.3 ^a	1.28 ± 0.29	-2.002	0.048 [*]
LDL-C(mmol/L)	[2.20,3.23]	[2.36,3.20]	-0.863	0.391
脂蛋白 a	255.08 ± 177.14	282.20 ± 307.23	-0.499	0.619
HCY(μmol/L)	[9.25,11.75]	[9.43,13.88]	-1.999	0.049 [*]
叶酸(ng/ml)	12.51 ± 4.82	10.14 ± 3.67	2.268	0.029 [*]
VitB12(pg/ml)	397.78 ± 164.66	310.72 ± 128.98	2.551	0.013 [*]
MMSE	[27,29]	[12,22]	11.017	0.000 ^{***}
MoCA	23.75 ± 3.39	11.95 ± 6.64	11.873	0.000 ^{***}
CDR	0	1.02 ± 0.64	-12.8	0.000 ^{***}

备注: BMI; body mass index, 身体质量指数; ALT; alanine aminotransferase 谷丙转氨酶; AST; aspartate aminotransferase, 谷草转氨酶; TC; total cholesterol 总胆固醇; TG; total triglyceride, 总甘油三酯; LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇。* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$

表 2 各指标对 AD 的多因素二元 Logistics 回归分析

指标	B	S. E.	Wald	P 值	Exp(B) 的置信区间
HCY	0.092	0.112	0.67	0.413	0.88 1.367
叶酸	-0.091	0.079	1.339	0.247	0.782 1.065
VitB12 ^a	-0.006	0.003	4.563	0.033	0.989 1
HDL-C ^b	2.83	1.277	4.911	0.027	1.387 207.19

注: a. VitB12 与 AD 的发病呈负相关; b. HDL-C 与 AD 的发病呈正相关

表 3 同型半胱氨酸、叶酸、VitB12 和 HDL-C 与认知评分的相关性分析

指标		同型半胱氨酸	叶酸	维生素 B12	HDL-C
MMSE	R	-0.318 **	0.254 *	0.329 **	-0.333 **
	P	0.003	0.019	0.002	0.001
MoCA	R	-0.303 *	0.300 *	0.306 *	-0.338 **
	P	0.005	0.005	0.005	0.001
CDR	R	0.317 **	-0.270 *	-0.299 *	0.297 **
	P	0.003	0.012	0.006	0.004

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$

表 4 两组脑脊液经典生物标记物比较

脑脊液指标	对照组	AD 组	T/卡方值	P 值
T-tau (pg/ml)	189.82 ± 58.84	477.22 ± 381.33	-5.771	0.000 ***
P-tau (pg/ml)	45.59 ± 10.55	70.77 ± 34.47	-5.298	0.000 ***
Aβ40 (pg/ml)	8118.45 ± 3333.92	8047.06 ± 3816.02	0.093	0.926
Aβ42 (pg/ml)	462.21 ± 182.99	374.07 ± 201.49	2.152	0.034 *
Aβ42/40	0.14 ± 0.23	0.07 ± 0.09	1.815	0.077

注: AD 组的 tau 蛋白高于对照组, Aβ42 低于对照组; T-tau: 总 tau 蛋白, P-tau: 磷酸化 tau 蛋白。* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

表 5 各指标与脑脊液 tau、Aβ 的相关性分析

指标		Hcy	叶酸	VitB12	HDL-C
T-tau	R	0.185	-0.151	-0.124	0.313 **
	P	0.099	0.179	0.273	0.004
P-tau	R	0.152	-0.155	-0.135	0.298 *
	P	0.176	0.166	0.232	0.006
Aβ42	R	-0.003	0.125	0.235 *	-0.148
	P	0.981	0.268	0.036	0.176
Aβ42/40	R	0.054	-0.027	-0.011	-0.154
	P	0.632	0.811	0.923	0.158

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.005$

3 讨论

关于阿尔茨海默病患者血液中脂质等代谢指标水平已有较多研究,但部分研究结果存在争议^[8];且部分研究无病理学支持^[9]。本研究严格按照 2018 年 NIAAA 最新提出的 ATN 研究框架^[6],纳入的患者均符合 AD 病理性改变,AD 组的脑脊液 tau 蛋白水平及 Aβ42 的蛋白水平与认知正常组存在显著差异。旨在探讨 AD 患者血清中代谢指标与患病及认知损害的关系,并进一步探寻 AD 患者代谢指标与部分脑脊液病理生理改变间的关系。

同型半胱氨酸是由人体的自然蛋白质甲硫氨酸代谢而来,正常人体 Hcy 的含量很少。美国一项经典的前瞻性研究表明,高同型半胱氨酸(HHCY)可能是老年性痴呆的一种可变危险因素^[10]。后期也有学者证实了高循环总 Hcy 水平与全因性痴呆的

风险增高有关^[11]。但是也存在部分研究显示 Hcy 水平与 AD 无明显相关^[8]。本组 AD 患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,与国内外大多数研究一致。且 Hcy 与患者的认知评分显著正相关,Hcy 水平越高,认知损害越重。Hcy 可以通过高活性巯基自动氧化和抑制细胞的抗氧化来诱导氧化应激过程,从而引起脑细胞的氧化应激损伤,导致神经元损伤和血脑屏障(BBB)通透性^[12]。既往多数研究认为叶酸和维生素缺乏影响认知功能的机制是通过影响 Hcy 的代谢。本研究发现 AD 患者的叶酸和 VitB12 的浓度明显低于正常对照组,且多因素回归分析发现 VitB12 与 AD 患病风险呈明显负相关,VitB12 可以作为 AD 的独立保护性因素。且与认知损害评分的相关性分析发现,叶酸和 VitB12 水平越低,认知损害越重。Shazia 等的研究指出 VitB12 的替代疗

法可进一步改善患者认知功能^[13], Yoshitomi 等发现叶酸可以通过在 HCY 诱导的细胞毒性中发挥保护作用^[14], 本研究同样证实了叶酸和 VitB12 水平(尤其是 VitB12)与 AD 的患病风险和疾病严重程度相关。在与脑脊液生物标记物的相关性研究中发现, VitB12 越低, A β 42 也越低, 说明 VitB12 可能参与 AD 患者脑内 A β 斑块沉积, 需要进一步动物及细胞实验验证。

本研究还发现 AD 组的 HDL-C 明显高于对照组。既往研究表明, 血脂异常升高(尤其是 LDL-C), 具有血管和神经毒性作用, 并与 AD 的发病机制有关; 关于 HDL-C 与 AD 的相关性有意义的研究较少^[15], 有的研究发现胆固醇水平与 AD 无关或不成线性相关^[16]。在本研究中, 血 TC、TG、LDL-C、脂蛋白 a 在 AD 组和正常对照组无明显差异, HDL-C 水平明显高于对照组, 明显增加了 AD 的患病风险; 与认知评分的相关性分析提示, 高 HDL-C 与认知损害程度相关, 加重了 AD 进展。虽然 HDL-C 被证实是血管的保护因素, 但也有研究者发现低胆固醇水平有可能损伤血管^[17], 同时, 胆固醇是正常神经元功能必需的, 低胆固醇水平可能导致相关脑区神经元损害并出现认知障碍^[18], 而 HDL-C 在胆固醇代谢中起搬运和促进代谢的作用。进一步与脑脊液病理标记物相关性分析发现, HDL-C 与脑脊液 P-tau 蛋白正相关, 提示胆固醇代谢可能通过参与调解氧化应激等机制参与了 AD 患者脑内 tau 蛋白的异常磷酸化过程, 从而影响认知, 后期应进一步扩大样本量及完善基础实验验证。

综合以上, 本研究初步发现, AD 患者具有较高的 HCY 和 HDL-C 水平, 且 HCY 及 HDL-C 水平越高, 认知损害越重; AD 患者的叶酸和维生素 B12 水平较低, 且低水平的叶酸和维生素 B12 同样加重患者的认知损害, 维生素 B12 缺乏可能是 AD 发生发展的独立危险因素; 在临床实践中, 可以通过降低同型半胱氨酸水平, 补充叶酸和维生素 B12, 从而促进 AD 患者预后改善, 延缓认知功能减退及预防性减少患病风险。同时本研究发现脂质代谢可能参与了 AD 的脑内磷酸化 tau 蛋白的病理发展过程。由于本研究样本量较少, 在下一步研究中, 我们将进一步扩大样本量, 并结合基础实验进一步探讨脂质代谢在阿尔茨海默病发生发展中的作用。

[参考文献]

- [1] Liu Yang, Zhong Xin, Shen Jijia, et al. Elevated serum TC and LDL-C levels in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis study[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146554.
- [2] Niu H, Alvarez-alvarez I, Guillen-Grima F, et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis[J]. *Neurologia*, 2017, 32(8): 523-532.
- [3] Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3): 1157-1166.
- [4] Wang C, Shou Y, Pan J, et al. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A β metabolism[J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22(7): 453-463.
- [5] Chew Hannah, Solomon Victoria A, Fonteh. Alfred N. involvement of lipids in Alzheimer's disease pathology and potential therapies[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 598.
- [6] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [7] 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.
- [8] 杨帆, 徐书雯, 黄越冬, 等. 阿尔茨海默和血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸水平的差异[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(19): 3228-3230.
- [9] QIN Ruomeng, LUO Caimei, LI Mengchun, et al. Predictive value of MoCA item scores in cognitive disorders[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2020, 37(6): 494-497.
- [10] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(7): 476-483.
- [11] Chen Sanmei, Honda Takanori, Ohara Tomoyuki, et al. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan[J]. *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2020, 91: 540-546.
- [12] Tawfik A, Samra YA, Elsherbiny NM, et al. Implication of hyperhomocysteinemia in blood retinal barrier (BRB) dysfunction[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1119.
- [13] Jatoi S, Hafeez A, Riaz SU, et al. Low vitamin B12 levels: An underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia[J]. *Cureus*, 2020, 12(2): e6976.
- [14] Yoshitomi Ren, Nakayama Kai, Yamashita Shuya, et al. Plasma homocysteine concentration is associated with the expression level of folate receptor 3[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 10283.
- [15] Saiz-Vazquez O, Puente-Martinez A, Ubillos-Landa S, et al. Cholesterol and Alzheimer's disease risk: A meta-meta-analysis[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(6): 386.
- [16] Marcum ZA, Walker R, Bobb JF, et al. Serum cholesterol and incident Alzheimer's disease: findings from the adult changes in thought study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(12): 2344-2352.
- [17] Iribarren C, Jacobs DR, Sadler M, et al. Low total serum cholesterol and intracerebral hemorrhagic stroke: is the association confined to elderly men? The Kaiser Permanente Medical Care Program[J]. *Stroke*, 1996, 27(11): 1993-1998.
- [18] Beydoun MA, Beason-Held LL, Kitner-Triolo MH, et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2011, 65(11): 949-957.