

Association between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease: A Meta Analysis

Yuhan Wang¹, Laixia Zhang², Jinhong Yang³, Yuxiu Liu^{4*}

¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

³Department of Oncology, Weifang People's Hospital, Weifang Shandong

⁴School of Nursing, Weifang Medical University, Weifang Shandong

Email: *18663608162@163.com

Received: Apr. 29th, 2018; accepted: May 17th, 2018; published: May 24th, 2018

Abstract

Objective: To systematically evaluate the difference of serum uric acid between patients with Alzheimer's disease and the general population and to explore the relationship between serum uric acid and Alzheimer's disease. **Methods:** We searched PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP, Wanfang database, traced back to reference documentation and used manual retrieval method, in order to find out case-control study on the level of serum uric acid and Alzheimer's disease. Retrieval time limitation is from inception to August 2017. Two reviewers screened articles, extracted data and evaluated quality independently according to inclusion and exclusion criteria. The analysis of statistical data was performed using stata12.0 software. **Results:** 24 studies were included, with a total of 1378 patients with Alzheimer's disease. The results of Meta analysis were SMD = -0.27, 95%CI (-1.16, -1.28), P < 0.001, indicating that the level of serum uric acid in the case group was lower than that in the control group, and the difference of serum uric acid between the case group and the control group was statistically significant. Subgroup analysis showed that heterogeneity in each study may be due to the measuring method of serum uric acid. Sensitivity analysis showed that the results of each study were stable, and the results of Meta analysis were robust. Results of Begger's and Egger's test were both P > 0.1, suggesting no publication bias. **Conclusion:** The level of serum uric acid in patients with Alzheimer's disease is lower than that of the general population, suggesting that the high level of serum uric acid reduce the risk of Alzheimer's disease relatively.

Keywords

Uric Acid, Alzheimer's Disease, Case Control Study, Meta Analysis

血尿酸与阿尔茨海默病关系的Meta分析

王雨涵¹, 张来霞², 杨金红³, 刘聿秀^{4*}

*通讯作者。

¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊
²潍坊医学院附属医院, 山东 潍坊
³潍坊市人民医院肿瘤科, 山东 潍坊
⁴潍坊医学院护理学院, 山东 潍坊
Email: *18663608162@163.com

收稿日期: 2018年4月29日; 录用日期: 2018年5月17日; 发布日期: 2018年5月24日

摘要

目的: 系统评价血尿酸在阿尔茨海默病患者和一般人群之间的差异, 探讨血尿酸与阿尔茨海默病之间的关系。方法: 计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、CBM、维普、万方数据库, 并辅以参考文献追溯和手工检索方法, 查找有关血尿酸水平与阿尔茨海默病的病例-对照研究的文献, 检索时限均为建库时间至2017年8月。由两位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料和质量评价后, 采用stata12.0软件进行统计量的合并分析。结果: 最终纳入24个研究, 共计1378例阿尔茨海默病患者。Meta分析结果为SMD = -0.27, 95% CI (-1.16, -1.28), P < 0.001, 说明病例组的血尿酸水平低于对照组, 病例组与对照组之间血尿酸的差异有统计学意义。亚组分析显示各个研究的异质性可能来源于尿酸的测定方法。敏感性分析显示各个研究之间的结果较稳定, Meta分析的结果较稳健。经Begger's和Egger's检验, P > 0.1, 提示无发表偏倚。结论: 阿尔茨海默病患者的血尿酸水平较一般人群低, 提示血尿酸水平较高患阿尔茨海默病的风险相对较低, 血尿酸较高是阿尔茨海默病的保护因素。

关键词

尿酸, 阿尔茨海默病, 病例对照研究, Meta分析

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经系统退行性疾病, 是老年痴呆中最常见的类型[1], 主要表现为逐渐加重的认知功能损害和日常生活能力下降。随着人口老龄化的进展, 阿尔茨海默病的发病率明显升高, 严重威胁人们的健康[2]。2015年世界阿尔茨海默病报告显示, 全球大约每3秒就有1例痴呆患者被确诊, 预计2050年全球老年痴呆的人数将由4600万人增加至1.315亿[3]。AD的病理特征包括 β 淀粉样蛋白沉积、老年斑形成、神经元纤维缠结形成以及突触丧失、神经元丢失等。目前, 关于阿尔茨海默病的确切发病机制尚不清楚[4]。近年来, 氧化应激及自由基损伤学说受到研究者的关注, 在一定程度上综合了其他几种假说, 可以认为氧化应激贯穿于AD发生、发展的整个过程。在氧化应激学说中, AD神经病理主要与自由基生成与清除之间的不平衡有关[5]。人体内存在抗氧化剂-促氧化剂尿酸盐氧化还原系统, 血尿酸在一定范围内具有抗氧化特性, 具有清除氧自由基和其他活性自由基的保护作用; 但血尿酸水平过高时, 尿酸变得具有促氧化特性, 便成为致病因素[6]。

在黄德弘[7]、Cervellati [8] [9]的研究中阿尔茨海默病患者血尿酸水平高于对照人群, 而在Cankurtaran [10]、Baldeirasa [11]等的研究中阿尔茨海默病患者的血尿酸水平比对照人群低。所以血清尿酸水平是阿

尔茨海默病的保护因素还是危险因素仍存在争议，考虑到这些研究结果的不一致性，本文通过系统评价血尿酸水平与阿尔茨海默病的关系，为临床预防与治疗提供参考。

2. 材料与方法

一、资料来源和检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CNKI、CBM、维普、万方数据库，并辅以参考文献追溯和手工检索方法。英文检索词包括(uric acid OR urate) AND (Alzheimer's disease)，中文检索词包括尿酸、阿尔茨海默病。文献发表时间为各数据库建库时间至 2017 年 8 月，语种限中英文。

二、文献纳入与排除标准

纳入标准：1) 研究对象为阿尔茨海默病患者和一般人群；2) 研究设计为病例-对照研究；3) AD 诊断标准符合 DSM-IV 或 DSM-III 和(或)NINCDS-ADRDA 标准[3]；4) 暴露因素明确说明实验室中尿酸的检测方法；5) 结局指标提供均数、标准差等指标分析尿酸在病例组和对照组间的差异，或者提供均数、样本量、95%可信区间可通过公式转换得到标准差。排除标准：1) 对照组为患有其它非 AD 类型的老年痴呆的病人；2) 重复研究；3) 数据不可靠或无法提取数据；4) 未明确说明 AD 的诊断标准。

三、文献筛选及资料提取

由两位评价员独立阅读筛选文献，首先阅读文献的题目和摘要，排除部分明显不相关的文献，之后阅读全文提取资料并交叉核对，双方出现分歧时经讨论解决，必要时由第三位研究者进行裁定。资料提取内容包括第一作者，研究所在国家，文献发表年份，病例组和对照组的例数、性别比例(男/女)、年龄(均数 ± 标准差)、尿酸(均数 ± 标准差)、阿尔茨海默病诊断标准。由于纳入的文献中尿酸单位不一致，统一换算成以 mg/dl 为单位，1 mg/dl = 59.52 μmol/l。

四、文献质量评价

采用非随机研究偏倚风险评估方法纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)，对纳入研究的偏倚风险进行评估，从病例组与对照组选择方法、可比性、暴露三方面进行质量评价。NOS 量表共 8 个条目，9 分，将评分 ≥ 6 分的文献纳入研究。

五、统计分析

采用 Excel 软件在数据提取表上进行数据录入。采用 Stata 12.0 软件进行 meta 分析。各研究结果间的异质性采用 χ^2 检验分析，检验水准为 $\alpha = 0.1$ ，并采用 I^2 衡量异质性的程度。当各研究结果间 $P > 0.1$ ， $I^2 < 50\%$ 时，可认为各研究结果间具有同质性时，使用固定效应模型进行分析；当各研究结果 $P \leq 0.1$ ， $I^2 \geq 50\%$ ，说明各研究结果间存在异质性时，则使用随机效应模型进行分析。 $P \leq 0.1$ ， $I^2 \geq 50\%$ 时，根据可能导致异质性的因素(如种族等)进行亚组分析，从而分析异质性的来源。通过逐篇去除文献并观察异质性的变化进行敏感性分析，从而分析异质性的来源。通过 Begger's 和 Egger's 检验分析发表偏倚。

3. 结果

一、文献检索结果

初检出相关文献 2762 篇，经逐层筛选后，最终纳入 24 个病例-对照研究[7]-[30]，共 1378 例阿尔茨海默病患者。其中中文文章 8 篇，英文文章 16 篇。文献筛选流程及结果见图 1。纳入的病例-对照研究在亚洲进行的有 13 篇，其中中国 8 篇、土耳其 2 篇、韩国 1 篇、日本 1 篇、约旦 1 篇；在欧洲进行的有 9 篇，其中意大利 5 篇、德国 2 篇、西班牙 1 篇、葡萄牙 1 篇；在美国进行的有 1 篇；在非洲进行的有 1 篇。纳入研究的基本特征见表 1。

二、纳入研究的质量评价

共纳入 24 篇研究，根据 NOS 量表进行评分，均在 6~9 之间。其中 2 篇 9 分、4 篇 8 分、14 篇 7 分、

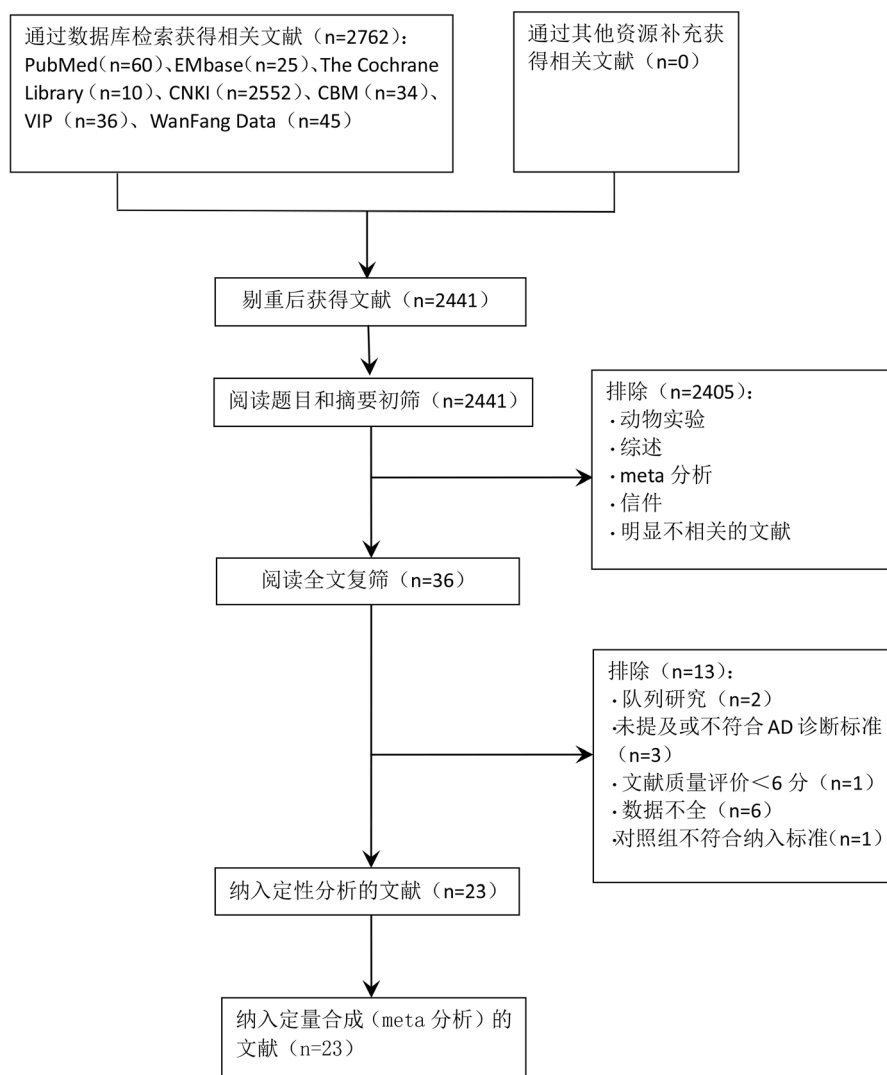


Figure 1. Literature screening process and results
图 1. 文献筛选流程及结果

4 篇 6 分，提示为较高质量的研究，质量评价结果见表 2。

三、血尿酸与阿尔茨海默病 Meta 分析结果

1) 血尿酸与阿尔茨海默病 Meta 分析：结果显示 $SMD = -0.27$, 95% CI (-1.16, -1.28), $P < 0.001$, 采用随机效应模型进行分析。说明阿尔茨海默病病例组的血尿酸水平低于对照组的血尿酸水平，病例组与对照组之间尿酸水平的差异有统计学意义。森林图见图 2。

2) 亚组分析结果：由于 Meta 分析结果所显示的异质性较高($P < 0.001$, $I^2 = 96.6\%$)，需分析异质性的来源。按研究对象所在的不同的大洲分组进行亚组分析，分组后亚组内仍存在较大的异质性，欧洲组($P < 0.001$, $I^2 = 98.3\%$)，但在亚洲组内的异质性有所减小($P < 0.001$, $I^2 = 90.5\%$)。按尿酸测定方法分组，酶法组($P < 0.001$, $I^2 = 98.6\%$)，比色法组($P < 0.001$, $I^2 = 89.7\%$)，HPLC 法组($P = 1.35$, $I^2 = 50\%$)。见图 3、图 4。

3) 敏感性分析：通过逐篇去除文献并观察剩余文献统计量合并后异质性的变化，发现每排除一篇研究后剩余研究合并的 RR 值均在总合并结果的 95% CI 内，说明各项研究结果之间较稳定，meta 分析的结果较稳健。见图 5。

Table 1. The characteristics of the included studies
表 1. 纳入研究的基本特征

作者	发表年份	国家	例数		年龄		性别(男/女)		血尿酸(mg/dl)		尿酸测定方法	AD 诊断标准
			病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	对照组		
黄德弘	2013	China	51	30	79.07 ± 5.52	78.26 ± 4.78	20/31	15/15	5.51 ± 2.04	5.05 ± 1.58	比色法	DSM-IV
王楠	2015	China	96	120	76.4 ± 6.7	77.7 ± 5.7	40/56	56/64	4.68 ± 1.10	5.84 ± 0.97	比色法	NINCDS-AD RDA
商秀丽	2009	China	30	30	—	—	—	—	4.33 ± 0.97	5.71 ± 0.96	比色法	NINCDS-AD RDA
杨嘉辉	2014	China	32	30	72.36 ± 1.38	71.01 ± 1.04	15/17	17/13	4.36 ± 0.34	5.65 ± 0.58	酶法	NINCDS-AD RDA
黄东明	2012	China	80	80	63.24 ± 9.81	62.38 ± 9.93	43/37	41/39	4.24 ± 1.49	5.92 ± 1.07	比色法	NINCDS-AD RDA
吴甜莺	2015	China	63	45	74.52 ± 9.01	73.64 ± 2.65	29/34	21/24	4.58 ± 1.33	5.76 ± 1.40	比色法	NINCDS-AD RDA
孙小康	2013	China	30	30	80.6 ± 6.3	79.9 ± 5.0	15/15	14/16	4.12 ± 1.15	5.23 ± 1.39	—	NINCDS-AD RDA
周颖	2012	China	46	50	70.26 ± 4.54	68.92 ± 5.75	20/26	24/26	3.66 ± 1.14	5.66 ± 1.00	比色法	NINCDS-AD RDA
Cankurtaran	2013	Turkey	143	1553	73.52 ± 6.25	72.45 ± 5.85	51/92	588/965	5.10 ± 1.43	5.51 ± 1.49	—	DSM-IV NINCDS-AD RDA
Carantoni	2000	Italy	24	66	83 ± 7	85 ± 2	6/14	32/34	5 ± 0.5	5 ± 1	—	NINCDS-AD RDA
Kim	2006	Korea	101	101	73.5 ± 8.4	73.2 ± 3.0	41/60	45/56	4.4 ± 1.2	5.1 ± 1.1	比色法	NINCDS-AD RDA
Hatanaka	2015	Japan	72	53	79.4 ± 6.6	83.2 ± 8.9	24/29	22/50	5.01 ± 1.27	5.69 ± 1.68	—	NINCDS-AD RDA
Maesaka	1993	US	18	11	79.2 ± 1.8	76.7 ± 1.6	—	—	4.55 ± 0.34	5.88 ± 0.50	—	NINCDS-DSM-III
Can	2013	Turkey	32	32	76.1 ± 5.6	68.6 ± 6.3	18/14	16/16	4.51 ± 1.03	5.30 ± 1.50	—	NINCDS-AD RDA
Baldeirasa	2008	Portugal	42	37	73.0 ± 1.2	68.4 ± 1.8	21/21	10/27	3.86 ± 0.34	4.54 ± 0.34	比色法	DSM-IV NINCDS-AD RDA
Iuliano	2010	Italy	37	24	76.03 ± 7.9	69.83 ± 6.4	—	—	4.95 ± 1.38	4.82 ± 0.91	—	NINCDS-AD RDA
Polidori	2002	Germany	35	40	85.9 ± 5.5	85.4 ± 4.4	0/35	0/40	3.78 ± 0.69	4.68 ± 1.01	HPLC	NINCDS-AD RDA
Cervellati	2013	Italy	101	99	77.9 ± 5.6	65.7 ± 9.0	—	—	6.20 ± 0.18	5.51 ± 0.30	酶法	NINCDS-AD RDA
Rinaldi	2003	Italy	63	56	76.8 ± 6.9	75.8 ± 7.2	17/46	20/36	3.43 ± 0.87	5.26 ± 1.38	HPLC	NINCDS-AD RDA
Polidori	2004	Germany	63	55	76.8 ± 6.9	75.7 ± 7.3	17/46	19/36	3.43 ± 0.87	5.26 ± 1.39	HPLC	NINCDS-AD RDA
Pulido	2005	Spain	20	22	69 ± 4	61 ± 10	9/11	10/12	4.07 ± 1.18	4.79 ± 1.65	酶法	NINCDS-AD RDA
Al-khateeb	2015	Jordan	41	40	71.50 ± 9.11	68.46 ± 8.13	25/15	25/16	5.05 ± 1.28	5.78 ± 1.70	酶法	NINCDS-AD RDA
Ramdane	2011	Tigeria	69	68	73.1 ± 9.0	72.5 ± 9.7	31/38	34/34	4.45 ± 0.63	4.74 ± 0.67	—	DSM-III NINCDS-AD RDA
Cervellati	2013	Italy	89	48	78.8 ± 0.8	77.8 ± 0.7	—	—	5.78 ± 0.18	5.33 ± 0.29	酶法	NINCDS-AD RDA

Table 2. Quality assessment for included studies
表 2. 纳入研究的质量评价

纳入研究	选择	可比性	暴露	总分
黄德弘, 2013	3	1	3	7
商秀丽, 2009	3	1	3	7
杨嘉辉, 2014	3	1	3	7
黄东明, 2012	3	1	3	7
吴甜莺, 2015	3	1	3	7
王楠, 2015	3	0	3	6
孙小康, 2013	3	1	3	7
周颖, 2012	3	2	3	8
Cankurtaran, 2013	3	2	3	8
Carantoni, 2000	4	2	3	9
Kim, 2006	3	2	3	8
Hatanaka, 2015	3	1	3	7
Maesaka, 1993	3	1	3	7
Can, 2013	2	1	3	6
Baldeirasa, 2008	3	1	3	7
Iuliano, 2010	4	0	3	7
Polidori, 2002	3	1	3	7
Cervellati, 2013	4	0	3	7
Rinaldi, 2003	4	0	3	7
Polidori, 2004	4	2	3	9
Pulido, 2005	3	0	3	6
Al-khateeb, 2015	3	1	3	7
Ramdane, 2011	3	0	3	6
Cervellati, 2013	3	2	3	8

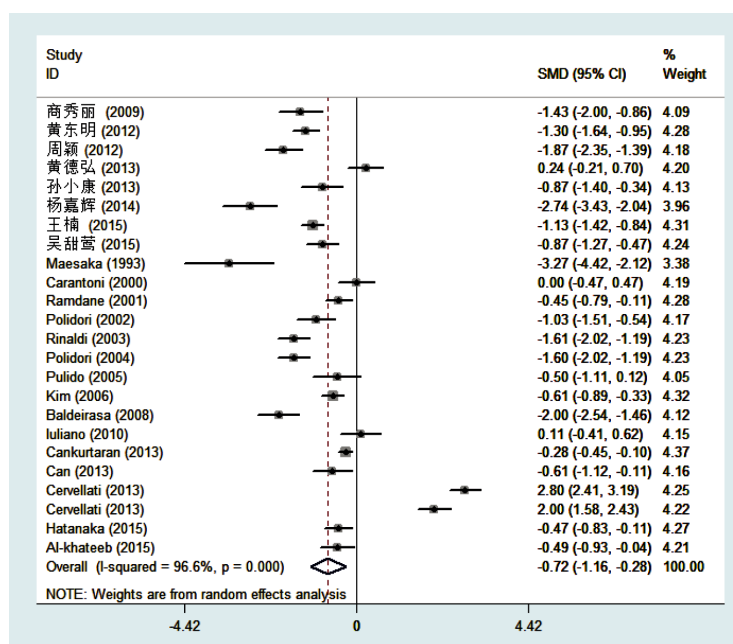


Figure 2. Forest chart of relationship between serum uric acid and Alzheimer's disease

图 2. 血尿酸与阿尔茨海默病关系的森林图

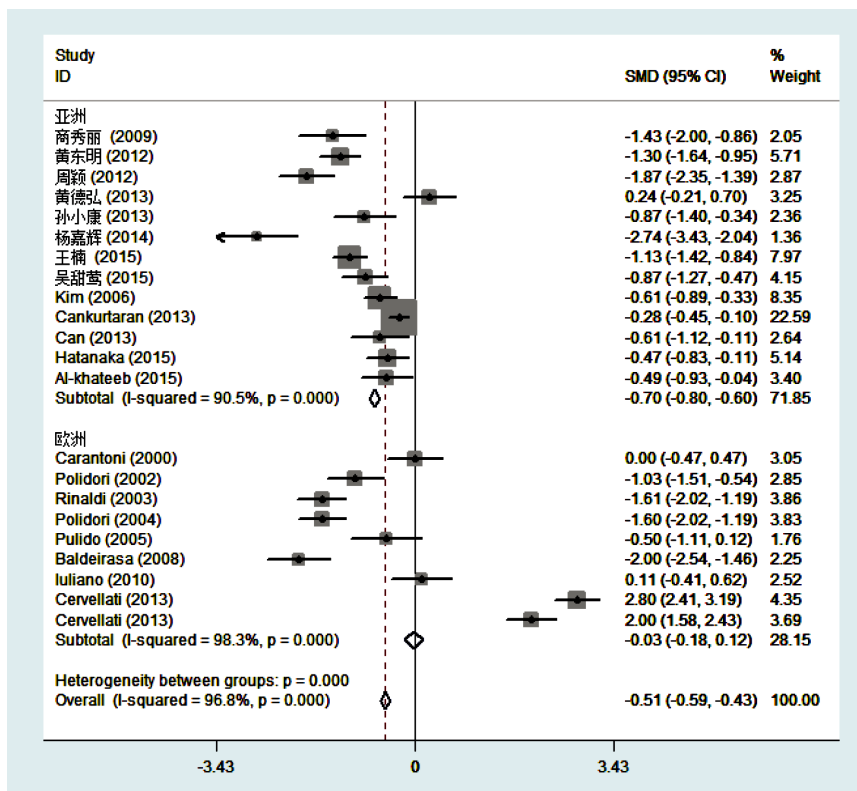


Figure 3. Subgroup analysis (grouped by state)

图 3. 亚组分析(按洲分组)

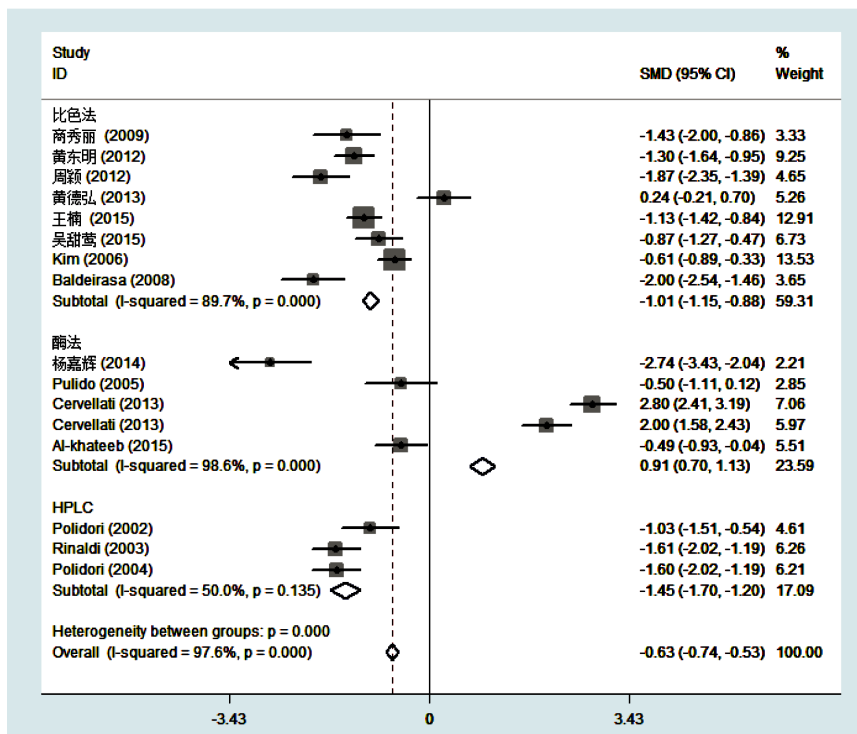


Figure 4. Subgroup analysis (grouped by urate testing method)

图 4. 亚组分析(按尿酸测定方法分组)

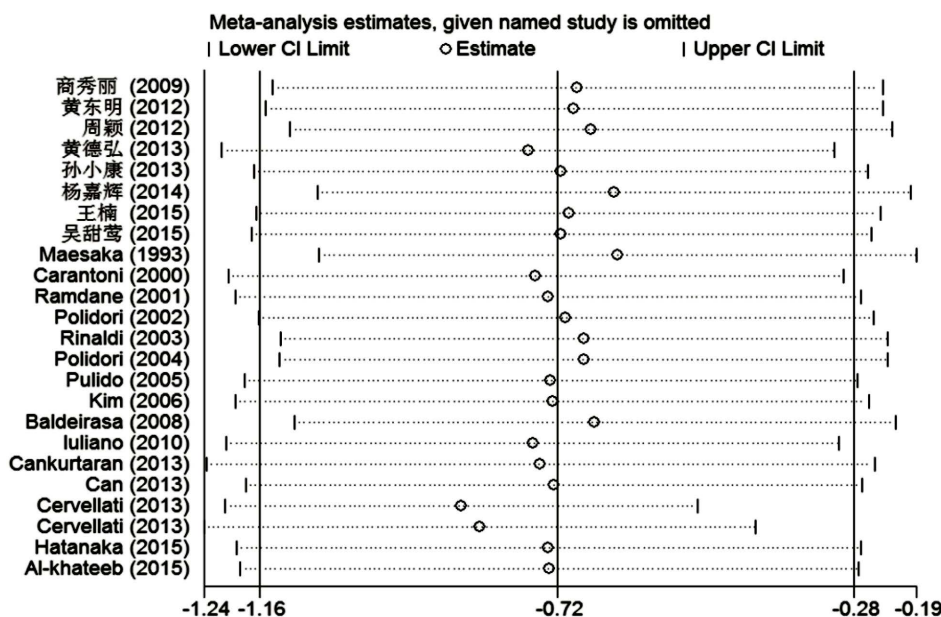


Figure 5. Sensitivity analysis results

图 5. 敏感性分析结果

4) 发表偏倚: 漏斗图显示大致对称, 经 Begger's 检验和 Egger's 检验, 均为 $P > 0.1$, 提示无发表偏倚, 见图 6。

4. 讨论

随着世界范围的人口老龄化, 阿尔茨海默病在对老年人的健康造成威胁的同时, 给社会造成了沉重负担, 逐渐成为不容忽视的公共卫生问题[31]。然而目前批准进入临床的治疗阿尔茨海默病的药物, 如胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等, 只能减缓疾病发展进程, 而无法治愈该疾病[32]。对于具有阿尔茨海默病高危因素的中老年人群, 早期的干预是非常有必要的。通过控制和改变阿尔茨海默病的危险因素可以降低发病风险, 预防老年痴呆的发生, 提高生活质量。目前该方面的研究结论不一, 因此探究阿尔茨海默病危险因素和保护因素显得尤为重要。

本研究对纳入的 24 篇文献进行 Meta 分析, 结果显示病例组的尿酸水平低于对照组的尿酸水平, 病例组与对照组之间尿酸水平的差异有统计学意义, 阿尔茨海默病患者的血尿酸水平较一般人群低, 提示血尿酸水平较高患阿尔茨海默病的风险相对较低。按尿酸测定方法分组进行亚组分析, 在 HPLC 法组内异质性较小, 说明 Meta 分析结果异质性较高的原因可能为尿酸测定方法不同。本研究通过敏感性分析验证了结果稳健性较高, 经 Begger's 检验和 Egger's 检验提示无发表偏倚, 说明 Meta 分析结果较为可靠。

本研究的局限性在于: 由于纳入研究之间采用的尿酸测定方法不同, 可能存在一定程度的测量偏倚; 纳入的研究属于回顾性研究, 导致偏倚的因素较多; 所纳入的一部分病例-对照研究未控制病例组和对照组之间的混杂因素, 如年龄、性别等, 雌激素对肾脏排泄尿酸有促进作用, 绝经后女性血尿酸的升高与雌激素分泌减少有关, 另外, 研究对象为中老年人群, 其合并其他疾病如糖尿病、高血压、脂代谢异常的概率较高, 而研究发现糖尿病、高血压、高胆固醇血症是阿尔茨海默病的危险因素[33], 这些混杂因素的存在可能夸大了尿酸与阿尔茨海默病之间的相关性。

综上所述, 本研究结果说明血尿酸水平较高患阿尔茨海默病的风险相对较低。但还有待于大样本量的研究进一步证实, 血尿酸水平较高是否降低患阿尔茨海默病的风险将成为今后研究的一项重要课题。

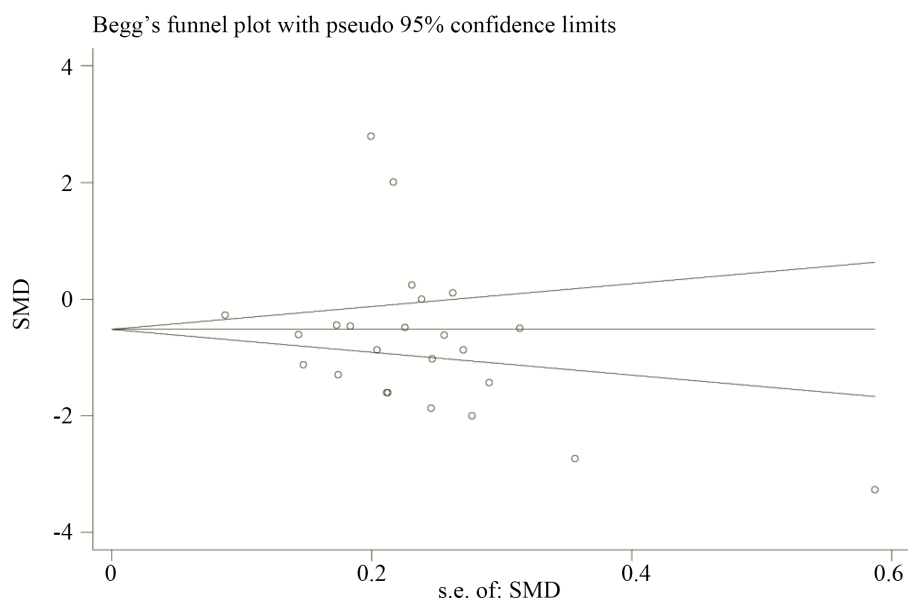


Figure 6. Begg's test
图 6. Begg's 检验

基金项目

山东省教育科学规划课题(YB15081); 潍坊医学院博士基金(021740)。

参考文献

- [1] Sarkar, A., Irwin, M., Singh, A., *et al.* (2016) Alzheimer's Disease: The Silver Tsunami of the 21(st) Century. *Neural Regeneration Research*, **11**, 693-697. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.182680>
- [2] Barnes, D.E. and Yaffe, K. (2011) The Projected Effect of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *The Lancet Neurology*, **10**, 819-828. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70072-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70072-2)
- [3] 袁俊亮, 杨淑娜, 陈宇丹, 等. 2016《中国血管性轻度认知损害诊断指南》解读[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017(19): 108-110.
- [4] Owen, J.B., Sultana, R., Aluise, C.D., *et al.* (2010) Oxidative Modification to LDL Receptor-Related Protein 1 in Hippocampus from Subjects with Alzheimer Disease: Implications for $\text{A}\beta$ Accumulation in AD Brain. *Free Radical Biology & Medicine*, **49**, 1798-1803. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.013>
- [5] Christen, Y. (2001) Oxidative Stress and Alzheimer Disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 621-629. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.621s>
- [6] 杨南竹, 贡相华. 尿酸代谢异常与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(14): 2572-2574.
- [7] 黄德弘, 刘孟渊. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血脂、血糖及尿酸水平的变化[J]. 广东医学, 2013, 34(4): 587-589.
- [8] Cervellati, C., Cremonini, E., Bosi, C., *et al.* (2013) Systemic Oxidative Stress in Older Patients with Mild Cognitive Impairment or Late Onset Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, **10**, 365-372. <https://doi.org/10.2174/1567205011310040003>
- [9] Cervellati, C., Romani, A., Seripa, D., *et al.* (2014) Oxidative Balance, Homocysteine, and Uric Acid Levels in Older Patients with Late Onset Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, **337**, 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.041>
- [10] Cankurtaran, M., Yesil, Y., Kuyumcu, M.E., *et al.* (2013) Altered Levels of Homocysteine and Serum Natural Antioxidants Links Oxidative Damage to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **33**, 1051-1058.
- [11] Baldeiras, H., Santanab, I., Proenc, M.T., *et al.* (2008) Peripheral Oxidative Damage in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **15**, 117-128. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-15110>
- [12] Carantoni, M., Zuliani, G., Munari, M.R., *et al.* (2000) Alzheimer Disease and Vascular Dementia: Relationships with

- Fasting Glucose and Insulin Levels. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **11**, 176-180. <https://doi.org/10.1159/000017232>
- [13] Rinaldi, P., Polidori, M.C., Metastasio, A., *et al.* (2003) Plasma Antioxidants Are Similarly Depleted in Mild Cognitive Impairment and in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **24**, 915-919. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00031-9)
- [14] Pulido, R., Jimenez-Escrig, A., Orensanz, L., *et al.* (2005) Study of Plasma Antioxidant Status in Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*, **12**, 531-535. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01000.x>
- [15] Polidori, M.C., Mattioli, P., Aldred, S., *et al.* (2004) Plasma Antioxidant Status, Immunoglobulin g Oxidation and Lipid Peroxidation in Demented Patients: Relevance to Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **18**, 265-270. <https://doi.org/10.1159/000080027>
- [16] Can, M., Varlibas, F., Guven, B., *et al.* (2013) Ischemia Modified Albumin and Plasma Oxidative Stress Markers in Alzheimer's Disease. *European Neurology*, **69**, 377-380. <https://doi.org/10.1159/000339006>
- [17] Ramdane, S. (2011) Plasma Urate in Patients with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia*, **7**, 153. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.411>
- [18] Kim, T.S., Pae, C.U., Yoon, S.J., *et al.* (2006) Decreased Plasma Antioxidants in Patients with Alzheimer's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **21**, 344-348. <https://doi.org/10.1002/gps.1469>
- [19] Maesaka, J.K., Wolf-Klein, G., Piccione, J.M., *et al.* (1993) Hypouricemia, Abnormal Renal Tubular Urate Transport, and Plasma Natriuretic Factor(s) in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, **41**, 501-506. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1993.tb01885.x>
- [20] Al-Khateeb, E., Althaher, A., Al-Khateeb, M., *et al.* (2015) Relation between Uric Acid and Alzheimer's Disease in Elderly Jordanians. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **44**, 859-865.
- [21] Hatanaka, H., Hanyu, H., Fukasawa, R., *et al.* (2015) Differences in Peripheral Oxidative Stress Markers in Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mixed Dementia Patients. *Geriatrics & Gerontology International*, **15**, 53-58. <https://doi.org/10.1111/ggi.12659>
- [22] Iuliano, L., Monticolo, R., Straface, G., *et al.* (2010) Vitamin E and Enzymatic/Oxidativestress-Driven Oxysterols in Amnesic Mildcognitive Impairment Subtypes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **21**, 1383-1392. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100780>
- [23] Polidori, M.C. and Mecocci, P. (2002) Plasma Susceptibility to Free Radical Induced Antioxidant Consumption and Lipid Peroxidation Is Increased in Very Old Subjects with Alzheimer Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **4**, 517-522. <https://doi.org/10.3233/JAD-2002-4608>
- [24] 商秀丽, 张凤英, 孟令慧, 等. 阿尔茨海默病患者血尿酸水平的检测及意义[J]. 中国医科大学学报, 2009, 38(5): 333-334.
- [25] 孙小康, 潘锋丰, 黄高忠, 等. 阿尔茨海默病患者认知功能与血尿酸水平的关系[J]. 老年医学与保健, 2013, 19(6): 380-382.
- [26] 杨嘉辉. 阿尔茨海默病及血管性痴呆患者血尿酸检验结果分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014(1): 161-162.
- [27] 吴甜莺, 张雄, 郑永克, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和尿酸在认知功能障碍诊断中的意义[J]. 温州医科大学学报, 2015(8): 608-611.
- [28] 黄东明, 吕泽平, 覃少东, 等. 阿尔茨海默病尿酸水平相关性研究[J]. 广西医学, 2012, 34(11): 1483-1485.
- [29] 王楠, 何远宏, 潘双杰, 等. 阿尔茨海默病患者认知功能及血清铜、同型半胱氨酸、尿酸水平、tau 和 A β 1-42 蛋白的检测[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(3): 407-409.
- [30] 周颖, 谭红, 王爱民, 等. 尿酸与阿尔茨海默病患者不同认知功能域的相关研究[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(7): 904-906.
- [31] 张琳琳, 宋宛珊, 王凯, 等. 阿尔茨海默病发病机制及药物治疗研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1200-1208.
- [32] 许桦, 肖世富. 阿尔茨海默病诊断和药物治疗新进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(6): 379-382.
- [33] 刘云, 吴晓球. 老年痴呆症危险因素的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(12): 2349-2352.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org