

帕金森病患者血浆 DYRK1A tau p-tau 水平与认知功能障碍的关联性研究

蔡 倩, 张 杨, 刘 娜, 钱小娟, 杨新玲

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81960243); 新疆维吾尔自治区研究生科研创新基金资助项目(编号:XJ2021G211)

作者单位: 830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院神经内科(蔡倩,刘娜,钱小娟),康复科(张杨); 830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第三附属医院呼吸神经内科(蔡倩); 830000 乌鲁木齐,新疆医科大学(杨新玲)

作者简介: 蔡倩,医学硕士,主治医师,研究方向:帕金森病的诊治。E-mail:gycaiqian@126.com

通信作者: 杨新玲,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:帕金森病的诊治。E-mail:yangxinling2014@163.com



杨新玲,医学博士,教授,主任医师,博/硕士研究生导师,现任新疆医科大学
党委常委、副校长,享受国务院津贴专家,国家卫生健康委改善医疗服务突出贡献
工作者。担任中国医师协会神经内科分会常务委员、中华医学会神经病学分会全
国委员、中国康复医学会慢病康复专业委员会副主任委员、中国医院协会卫生健
康质量认证认可专业委员会常务委员、新疆医学会副会长、中华医学会神经病学
分会帕金森病和运动障碍学组全国委员等。获得新疆维吾尔自治区科学技术进
步二等奖 1 项,中国老年保健医学科技进步二等奖 1 项,荣获“自治区优秀共产
党员”“白求恩式好医生”荣誉称号。连续 3 年被评为新疆医科大学“优秀研究生导
师”。主持国家自然科学基金项目 4 项,地区联合基金重点项目 1 项,国家科技部中央引导地方科技专项 1 项,
省部级和厅局级 6 项。发表 SCI 在内的学术论文 50 余篇。

[摘要] **目的** 探讨帕金森病(PD)患者血浆双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A(DYRK1A)、tau、磷酸化 tau(p-tau)水平与认知功能障碍的关联性以及对认知功能障碍的诊断价值。**方法** 纳入 87 例 PD 患者,收集其一般资料,根据蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评分将其分为认知功能正常组(PD-NC 组,17 例)、轻度认知障碍组(PD-MCI 组,30 例)和痴呆组(PDD 组,40 例)。采用酶联免疫吸附试验法检测研究对象血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平,比较不同认知功能组中血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平的差异,分析这三个指标对 PD 痴呆的诊断效能。**结果** PD-NC 组的血浆 DYRK1A 水平显著低于 PD-MCI 组($P=0.033$)及 PDD 组($P=0.005$),而 PD-MCI 组与 PDD 组比较差异无统计学意义($P=0.468$)。PD-NC 组的血浆 tau 水平显著低于 PDD 组($P=0.006$),但 PD-NC 组与 PD-MCI 组比较以及 PD-MCI 组与 PDD 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三组间 p-tau 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线结果显示 tau 蛋白具有诊断 PD 痴呆的应用价值($AUC=0.658, P=0.012$),其最佳截断值为 175.88 pg/ml,对应的灵敏度为 75.00%,特异度为 55.30%,联合指标 DYRK1A、p-tau 或三指标联合,均可提高诊断效能,其中以 DYRK1A + tau + p-tau 三指标联合的诊断效能最高($AUC=0.688$)。单一指标 DYRK1A、p-tau 未显著出诊断 PD 痴呆的应用价值($P>0.05$)。**结论** 不同认知功能障碍的 PD 患者血浆 DYRK1A、tau 水平存在差异,tau 水平对 PD 痴呆有诊断效能,联合检测可一定程度上提高诊断的敏感性。

[关键词] 帕金森病; 双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A; Tau; 磷酸化 tau; 认知功能障碍
[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)12-1107-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.12.02

A study on the correlation between plasma DYRK1A, tau, p-tau levels and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease Cai Qian, ZHANG Yang, LIU Na, et al. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; Department of Respiratory Neurology, the Third Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between plasma DYRK1A, tau, p-tau levels and cognitive

dysfunction in patients with Parkinson's disease(PD) and their diagnostic value of cognitive dysfunction in PD. **Methods** Eighty-seven patients with PD were included as the research subjects, and their general data were collected. The patients were divided into normal cognitive function group(PD-NC group, 17 cases), mild cognitive impairment group(PD-MCI group, 30 cases) and dementia group(PDD group, 40 cases) according to their different Montreal Cognitive Assessment(MoCA) Scale scores. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of DYRK1A, tau and p-tau in the plasma of the subjects. The differences in the levels of DYRK1A, tau and p-tau were compared among different cognitive function groups, and the diagnostic efficacy of these three indicators for PD dementia was analyzed. **Results** The level of plasma DYRK1A in the PD-NC group was significantly lower than that in the PD-MCI group($P=0.033$) and the PDD group($P=0.005$), but there was no significant difference between the PD-MCI group and the PDD group($P=0.468$). The tau level in the PD-NC group was significantly lower than that in the PDD group($P=0.006$), but there was no significant difference between the PD-NC group and the PD-MCI group as well as between the PD-MCI group and the PDD group($P>0.05$). There was no significant difference in p-tau level among the three groups($P>0.05$). The results of receiver operating characteristic(ROC) curve showed that tau protein had application value in diagnosis of PD dementia[the area under the curve(AUC)=0.658, $P=0.012$], and its optimum cut-off value was 175.88 pg/ml, with a corresponding sensitivity being 75.00% and a specificity being 55.30%. The tau protein combined with DYRK1A or p-tau, or the combination of the three indicators could improve the diagnostic efficacy, among which the combination of the three indicators of DYRK1A + tau + p-tau had the highest diagnostic efficacy(AUC=0.688). The single indicator DYRK1A or p-tau had no significant application value in diagnosis of PD dementia($P>0.05$). **Conclusion** There are significant differences in plasma DYRK1A and tau levels in PD patients with different cognitive dysfunction. Tau levels have diagnostic efficacy for PD dementia, and combined detections can improve the sensitivity of the diagnosis to some extent.

[**Key words**] Parkinson's disease; Dual specificity tyrosine-regulated kinase 1A(DYRK1A); Tau; P-tau; Cognitive dysfunction

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的运动障碍疾病,亦是继阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之后第二常见的神经退行性疾病。PD发病机制未明,研究发现多种机制和途径功能障碍在其中发挥了作用,包括氧化应激、线粒体功能障碍、细胞钙失衡、神经炎症和其他神经递质系统缺陷^[1]。除了运动迟缓(运动缓慢)、肢体僵硬和静息性震颤等主要运动症状特征外,PD还表现出认知障碍等非运动症状,这些症状极大地增加了整体疾病的负担。认知障碍作为PD最重要的非运动表现之一,其在PD患者中的发生率是健康人群的6倍^[2],严重影响了PD患者的生活质量和功能恢复,给PD患者的家庭生活和护理工作造成极大负担,及时发现和诊断PD认知障碍已是当前PD研究工作的重点^[3]。然而,目前仍缺乏针对PD认知障碍的有效生物标志物。研究表明,tau蛋白及磷酸化 tau(p-tau)蛋白与AD、PD的认知功能障碍有关^[4]。双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶1A(dual specificity tyrosine-regulated kinase 1A, DYRK1A),一种作用于多种蛋白底物的磷酸化激酶,可以磷酸化 tau^[5],但DYRK1A与PD认知障碍关系尚未清楚。本研究探讨PD认知功能障碍与血浆DYRK1A、tau、p-tau水平的关系,为及早发现和诊断PD认知障碍提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2020年11月至2021年10月就诊于新疆医科大学第二附属医院的PD患者87例,其中男42例,女45例;年龄34~90(64.23 ± 10.27)岁;病程0.16~41(7.68 ± 7.3)年。本研究经新疆医科大学第二附属医院伦理委员会批准(伦理号20190307-01)。所有研究对象均签署研究知情同意书。纳入标准:(1)由2位经验丰富的神经内科专科医师根据英国PD协会脑库临床诊断标准^[6]对患者作出疾病诊断;(2)患者能提供详实的临床资料并且可配合完成量表评估。排除标准:(1)外伤性、肿瘤性、药源性、血管性及脑积水等所致帕金森综合征患者;(2)患有帕金森叠加综合征;(3)伴有严重器质性疾病如合并肿瘤、自身免疫性疾病及急慢性感染的患者;(4)不配合或者拒绝参加研究。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 收集PD患者的一般资料,主要包括:年龄、性别、病程、发病年龄、吸烟史、饮酒史、家族史、糖尿病史、高血压病史。

1.2.2 PD患者蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表评估 由经过培训的神经内科医师对87例PD患者进行MoCA量表评估,并根据《帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二

版)》^[7],将 MoCA 总分 ≥ 26 分划定为认知功能正常组(PD-NC 组,17 例), ≤ 25 分且 > 20 分为轻度认知障碍组(PD-MCI 组,30 例), ≤ 20 分为痴呆组(PDD 组,40 例)。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平 嘱患者采血前至少禁食 12 h,采血时尽量保持平静,取肘部静脉血量 2 ml,采完血标本后 30 min 内进行标本处理。4 ℃ 条件下以 5 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,于 -80 ℃ 冰箱储存备检。使用江莱生物 ELISA 试剂盒检测血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平,检测方法为双抗体夹心酶联免疫吸附法,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 质量控制 (1)请在 PD 诊治方向经验丰富的神经内科专家参与 PD 患者诊断;(2)由经过培训

的神经内科医务人员对病例进行量表评估,研究者复核填写内容是否有遗漏或者错误;(3)对易出现回忆偏倚的内容(如发病年龄)进行认真询问及记录。

1.3 统计学方法 应用 SPSS Statistics25 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例数(百分率)[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 ROC 曲线来分析研究指标诊断 PD 痴呆的效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 三组患者性别、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压病史、家族史比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 三组一般资料比较 [*n*(%)]

组 别	例数	性别		吸烟		饮酒	
		男	女	是	否	是	否
PD-NC 组	17	8(47.06)	9(52.94)	4(23.53)	13(76.47)	2(11.76)	15(88.24)
PD-MCI 组	30	15(50.00)	15(50.00)	8(26.67)	22(73.33)	6(20.00)	24(80.00)
PDD 组	40	19(47.50)	21(52.50)	8(20.00)	32(80.00)	7(17.50)	33(82.50)
χ^2	-	0.055		0.434		0.519	
<i>P</i>	-	0.973		0.805		0.771	

组 别	例数	糖尿病史		高血压病史		家族史	
		有	无	有	无	有	无
PD-NC 组	17	2(11.76)	15(88.24)	6(35.29)	11(64.71)	0(0.00)	17(100.00)
PD-MCI 组	30	6(20.00)	24(80.00)	11(36.67)	19(63.33)	2(6.67)	28(93.33)
PDD 组	40	9(22.50)	31(77.50)	12(30.00)	28(70.00)	1(2.50)	39(97.50)
χ^2	-	0.881		0.379		1.649	
<i>P</i>	-	0.644		0.827		0.439	

2.2 三组血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平比较 PD-NC 组的血浆 DYRK1A 水平显著低于 PD-MCI 组(*P* = 0.033)及 PDD 组(*P* = 0.005),而 PD-MCI 组与 PDD 组比较差异无统计学意义(*P* = 0.468)。PD-NC 组的血浆 tau 水平显著低于 PDD 组(*P* = 0.006),但 PD-NC 组和 PD-MCI 组比较差异无统计学意义(*P* = 0.174)。PD-MCI 组血浆 tau 水平有低于 PDD 组趋势,但差异无统计学意义(*P* = 0.108)。三组间血浆 p-tau 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 三组血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平比较 [$(\bar{x} \pm s)$,pg/ml]

组 别	例数	DYRK1A	tau	p-tau
PD-NC 组	17	383.40 $\pm$ 9.66	171.15 $\pm$ 2.57	36.89 $\pm$ 1.64
PD-MCI 组	30	410.31 $\pm$ 7.86 *	180.82 $\pm$ 5.05	38.61 $\pm$ 1.64
PDD 组	40	417.51 $\pm$ 6.27 *	189.94 $\pm$ 3.70 *	41.35 $\pm$ 1.65
<i>F</i>	-	4.205	4.130	1.584
<i>P</i>	-	0.018	0.019	0.211

注:与 PD-NC 组比较,* *P* < 0.05

2.3 血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平对 PD 痴呆的诊断效能 将血浆 DYRK1A、tau、p-tau 水平作为检验变量,以有无痴呆作为状态变量进行 ROC 曲线分析,结果显示 tau 蛋白具有诊断 PD 痴呆的应用价值($AUC = 0.658, P = 0.012$),其最佳截断值为 175.88 pg/ml,对应的灵敏度为 75.00%,特异度为 55.30%,联合指标 DYRK1A、p-tau 或三指标联合,均可提高诊断效能,其中以 DYRK1A + tau + p-tau 三指标联合的诊断效能最高($AUC = 0.688$)。单一指标 DYRK1A、p-tau 未显示出诊断 PD 痴呆的应用价值($P > 0.05$)。见表 3,图 1。

表 3 血浆 DYRK1A、tau、p-tau 蛋白水平的 ROC 曲线分析

因素	AUC(95% CI)	P	最佳截断值(pg/ml)	灵敏度(%)	特异度(%)
DYRK1A	0.613 (0.495 ~ 0.732)	0.070	424.58	47.50	74.50
tau	0.658 (0.542 ~ 0.773)	0.012	175.88	75.00	55.30
p-tau	0.596 (0.474 ~ 0.719)	0.123	38.54	78.70	87.00
DYRK1A + tau	0.671 (0.556 ~ 0.785)	0.006	-	37.50	91.50
tau + p-tau	0.687 (0.573 ~ 0.802)	0.003	-	65.00	74.50
DYRK1A + tau + p-tau	0.688 (0.575 ~ 0.801)	0.003	-	77.50	59.60

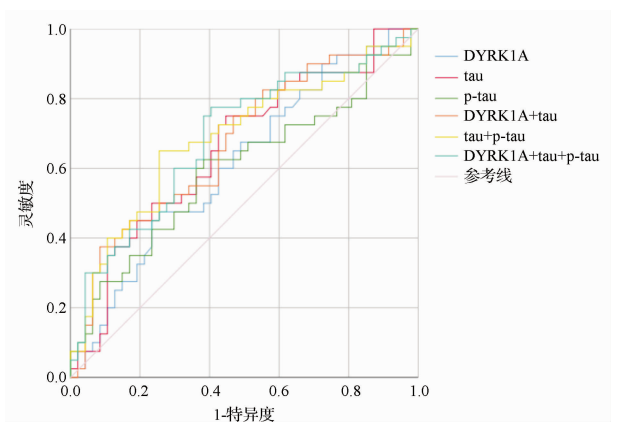


图 1 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 认知功能障碍是 PD 中最普遍的非运动症状之一。在临床日常工作中,PD 认知功能障碍的有效和早期诊断往往很困难且极易被忽略。由于存在显著的运动障碍,PD 患者难以充分意识到,且评估者也容易忽略由认知障碍引起的日常生活问题。研究报道,25.0%~30.0%的 PD 患者在疾病发作后符合 MCI 的诊断^[8]。最近的一项荟萃分析基于 7 053 例没有痴呆的 PD 患者,发现 MCI 的合并患病率达 40.0%^[9]。以社区为基础的研究估计 PD 相关痴呆的患病率为 30.0%~40.0%^[10]。总体而言,PD 患者认知障碍的患病率随着年龄和疾病症状持续时间的增加而升高。

因此,更深入地了解认知衰退的自然过程和识别有效的 PD 相关认知障碍进展标志物对 PDD 的早期诊断和治疗至关重要。

3.2 DYRK1A 是一种编码在人类 21 号染色体上的蛋白激酶,在中脑黑质、纹状体及海马中表达丰富,是 PD 的一个危险因素^[11]。在 297 例中国 PD 患者中检测到 4 个 PD 认知障碍相关基因中的 4 个 SNP,其中 DYRK1A rs8126696T 等位基因与 PD 患者的早期发病年龄有关^[12]。本研究中,尽管血浆 DYRK1A 未显示出对 PD 痴呆的诊断价值,但 DYRK1A 在认知障碍的 PD 患者中明显升高。一项前瞻性研究发现 DYRK1A rs8126696 多态性改变了 α-突触核蛋白相关性痴呆的风险,可能与痴呆病理相关蛋白有相互作用^[13],但其中机制尚不明确,相关的研究较少。有研究显示,AD 患者脑中海马区域 DYRK1A 的表达较正常大脑明显增加,提示 DYRK1A 的过度表达可能是导致 AD 患者认知缺陷的重要因素^[14]。DYRK1A 可以磷酸化 tau 及其转录因子 cAMP 反应元件结合(cyclic-AMP response binding protein, CREB),而 tau 及 CREB 参与学习和记忆的过程^[5]。有报道指出,高达 50% 的 PDD 患者还出现淀粉样蛋白-β 斑块和含有 tau 的神经原纤维缠结^[15],笔者推测 DYRK1A 可能协同 tau 共同参与 PD 的认知功能损害。

3.3 tau 蛋白是一种微管相关蛋白,与微管结合后可维持微管结构的稳定,与 PD、AD 的认知功能密切相关^[16-18]。本研究结果显示,血浆 tau 水平在不同认知功能的 PD 患者中有差异,PDD 组显著高于 PD-NC 组,而 p-tau 未见明显差异。既往研究显示,未治疗的 PD 患者脑脊液总 tau 与 MoCA 得分、执行力、视空间功能有关,而且脑脊液中总 tau、p-tau 181 水平低于正常对照组。将人口预测因素添加到模型后,较高的总 tau 浓度与执行注意力和视觉空间域的损伤之间的关联不再显著,总 tau、p-tau 181 在 PD 中的水平低于对照组,但与 MCI 无关^[18]。这很可能是因为总 tau 水平随着年龄的增长而增加^[19]。研究还报道,重症 PD 且有重度认知功能障碍患者的 tau 蛋白水平显著高于轻中度认知功能障碍组与认知功能正常组^[20],与本研究的结果相似。目前关于 tau、p-tau 与 PD 认知功能的相关研究结果不一,可能与研究的样本量、PD 的病情严重程度等有关,其中的机制目前也尚不明确。在本研究中,tau 对 PD 的痴呆有一定的诊断价值,但联合 DYRK1A 和 p-tau 指标的诊断效能也未见较显著的提高,可能与本研究的样本量不足有关,后续研究仍需扩大样本量进行验证。

尽管过去数十年关于 PD 认知的研究有所增加, 但我们对 PD 认知障碍的认识和治疗远远落后于对其运动症状的重视。尤其是目前没有可逆转 PD 认知能力下降的有效治疗方法, 需要更多学者共同努力以更好地理解 and 认识 PD 的这一复杂特征, 而寻找有效的 PD 认知障碍生物标志物更是重中之重。

参考文献

- [1] Zaman V, Shields DC, Shams R, et al. Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2021,36(5):815-827.
 - [2] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study[J]. *Neurology*, 2001, 56(6):730-736.
 - [3] Chandler JM, Nair R, Biglan K, et al. Characteristics of Parkinson's disease in patients with and without cognitive impairment[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021,11(3):1381-1392.
 - [4] 黄秀清, 赵晓华, 许健, 等. 左旋千金藤碱抑制 Tau 蛋白过度磷酸化改善帕金森病认知症状的相关机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2018,35(5):648-652.
 - [5] Pradeepkiran JA, Munikumar M, Reddy AP, et al. Protective effects of a small molecule inhibitor ligand against hyperphosphorylated tau-induced mitochondrial and synaptic toxicities in Alzheimer disease[J]. *Hum Mol Genet*, 2021,31(2):244-261.
 - [6] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992,55(3):181-184.
 - [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J]. *中华神经科杂志*, 2021,54(8):762-771.
 - [8] Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI[J]. *Mov Disord*, 2011,26(10):1814-1824.
 - [9] Baiano C, Barone P, Trojano L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2020,35(1):45-54.
 - [10] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010,289(1-2):18-22.
 - [11] Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(12):1091-1102.
 - [12] Fan K, Tang BS, Wang YQ, et al. The GBA, DYRK1A and MS4A6A polymorphisms influence the age at onset of Chinese Parkinson patients[J]. *Neurosci Lett*, 2016,621:133-136.
 - [13] Jones EL, Aarsland D, Londres E, et al. A pilot study examining associations between DYRK1A and α -synuclein dementias[J]. *Neurodegener Dis*, 2012,10(1-4):229-231.
 - [14] 王越, 尚俊美, 鲍秀琦, 等. DYRK1A 在阿尔茨海默病中的作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018,32(9):706.
 - [15] Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013,14(9):626-636.
 - [16] Pan L, Li C, Meng L, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022,145(10):3454-3471.
 - [17] Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts[J]. *Lancet Neurol*, 2020,19(5):422-433.
 - [18] Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2020,19(2):157-169.
 - [19] Skogseth RE, Bronnick K, Pereira JB, et al. Associations between cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in early untreated Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2015,5(4):783-792.
 - [20] 杜杰, 魏亮, 赵西, 等. 重症帕金森病患者血浆中 A β 1-42 及 Tau 蛋白水平与认知功能障碍的关系[J]. *中国医药导报*, 2018,15(21):170-173.
- [收稿日期 2022-11-29][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

蔡倩, 张杨, 刘娜, 等. 帕金森病患者血浆 DYRK1A tau p-tau 水平与认知功能障碍的关联性研究[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(12):1107-1111.