

综合防控 9 年后贵州燃煤型砷中毒患者肝损害情况分析*

邹忠兰^{1,2}, 王庆陵^{1,2}, 王 祺^{1,2}, 李成贵^{1,2}, 张爱华^{1,2,*}

(1. 贵州医科大学 环境污染与疾病监控教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 公共卫生学院 卫生毒理学教研室, 贵州 贵阳 550025)

[摘要] 目的: 追踪调查贵州雨樟燃煤型砷中毒患者肝损害情况, 分析综合防控 9 年后砷中毒患者肝生化指标随病情的改变情况。方法: 以贵州雨樟燃煤型砷中毒病区为调查点, 按《地方性砷中毒诊断标准》(WS/T 211—2001) 确定 362 例砷暴露者, 按皮肤损伤程度分为病区非病人组 ($n = 81$) 和砷中毒组 ($n = 281$), 砷中毒组再分为轻度砷中毒组 ($n = 97$)、中度砷中毒组 ($n = 100$) 及重度砷中毒组 ($n = 84$); 以相邻生活习惯和经济条件与病区人群相近的 63 名非砷暴露者居民为对照组, 采用生物化学法检测调查对象清晨空腹血清中血清总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、前白蛋白 (PA)、胆碱酯酶 (CHE)、碱性磷酸酶 (ALP)、谷氨酰胺转移酶 (γ -GT)、总胆汁酸 (TBA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平及 A/G 值, 并计算其超标率。结果: 与对照组比较, 病区非病人组 ALB 含量显著降低 ($P < 0.05$), 砷中毒组 ALB、TP 含量和 A/G 显著降低 ($P < 0.05$), TBA、ALP 和 γ -GT 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与病区非病人组比较, 砷中毒组 ALB、TP 含量和 A/G 显著降低 ($P < 0.05$), TBA 和 ALP 含量显著升高 ($P < 0.05$); PA、CHE、AST、ALT 活性在各组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 病区非病人组及轻、中、重度砷中毒组 ALB 含量显著降低 ($P < 0.05$), 轻、中、重度砷中毒组 TP 含量和 A/G 显著降低, TBA 和 ALP 含量显著升高 ($P < 0.05$), γ -GT 在中、重度砷中毒组显著升高 ($P < 0.05$); 与病区非病人组比较, 各砷中毒组 ALB 含量和 A/G 显著降低, TBA 含量显著升高 ($P < 0.05$), 中、重度砷中毒组 TP 含量显著降低 ($P < 0.05$), 重度砷中毒组 ALP 含量显著升高 ($P < 0.05$); 病区非病人组血清 TP、CHE、AST、ALT、ALP 和 γ -GT 超标率高于对照组, 砷中毒患者血清 TP、ALB、A/G、ALP、TBA、 γ -GT、PA 和 AST 超标率高于对照组。结论: 综合防控 9 年后, 贵州燃煤型砷中毒病区的非砷中毒病人肝功能有所好转, 但砷中毒患者部分指标仍超过临床正常参考范围。

[关键词] 燃煤污染; 砷中毒; 肝损害; 生化指标; 综合防控; 贵州

[中图分类号] R599.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)10-1163-06

DOI: 10. 19367/j. cnki. 1000-2707. 2018. 10. 009

Liver Damage in Patients with Coal-burning Arsenism in Guizhou after 9 Years of Comprehensive Prevention and Control

ZOU Zhonglan^{1,2}, WANG Qingling^{1,2}, WANG Qi^{1,2}, LI Chenggui^{1,2}, ZHANG Aihua^{1,2}

(1. Key Laboratory of Ministry of Education for Environmental Pollution and Disease Monitoring, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Department of Health Toxicology, School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the liver damage in patients with Coal-burning arsenic poisoning of Yuzhang in Guizhou and analyze the changes of liver biochemical indexes in patients with arsenic poisoning after 9 years of comprehensive prevention and control. **Methods:** Coal-burning arsenism area in Yuzhang of Guizhou was selected for investigation. According to the Diagnostic Criteria for Endemic Arsenism (WS/T 211 – 2001), 362 cases of arsenic exposure were selected and divided into the non-patient group ($n = 81$) and the arsenism group ($n = 281$) due to the degree of skin injury. The arsenic poisoning group was subdivided into mild arsenism group ($n = 97$), moderate arsenism group ($n =$

*[基金项目] 国家自然科学基金重点资助项目 (81430077, 81730089)

** 通信作者 E-mail: aihuagzykd@163. com

网络出版时间: 2018 – 10 – 10 网络出版地址: <http://kns. cnki. net/kcms/detail/52. 1164. R. 20181010. 2224. 013. html>

100) and severe arsenism group ($n = 84$). The control group of 63 non-arsenic exposed residents whose living habits and economic conditions was similar to those in the endemic area. Serum total protein (TP), albumin (ALB), prealbumin (PA), cholinesterase (CHE), alkaline phosphatase (ALP), glutamine transferase (γ -GT) and total bile acid (TBA), alanine aminotransferase (ALT), the level of aspartate aminotransferase (aAST) and A/G value were detected in subjects fasting serum of the morning by biochemical method, and the exceeding standard rate was calculated. **Results:** Compared with the control group, the ALB content in the non-patient group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the contents of ALB, TP and A/G were decreased significantly in arsenic poisoning group ($P < 0.05$); the contents of TBA, ALP and γ -GT were increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the non-patient group, the content of ALB, TP and A/G were decreased significantly in arsenic poisoning group ($P < 0.05$), and the contents of TBA and ALP were increased significantly ($P < 0.05$). There was no significant difference in activity of PA, CHE, AST and ALT among different groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the ALB content in non-patient, mild, moderate and severe arsenism group was decreased significantly ($P < 0.05$). The contents of TP and A/G were significantly decreased, and the contents of TBA and ALP were significantly increased in mild, moderate and severe arsenic poisoning groups ($P < 0.05$). γ -GT was increased significantly in moderate and severe arsenic poisoning groups ($P < 0.05$). Compared with the non-patient group, the ALB content and A/G in the arsenism group were decreased significantly, and TBA content was increased significantly ($P < 0.05$). The content of TP in moderate and severe arsenism group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the content of ALP in severe arsenism group was significantly increased ($P < 0.05$). The exceeding standard rates of serum TP, CHE, AST, ALT, ALP, TBA and γ -GT in non-patient group were higher than those in control group. The rates of TP, ALB, A/G, ALP, TBA, γ -GT, PA and AST in patients with arsenism were higher than those in the control group. **Conclusion:** After 9 years of comprehensive prevention and control, the liver function of non-arsenism patients in coal-burning arsenism areas in Guizhou is improved, but some indexes of arsenic poisoning patients are still beyond the normal reference range of clinical practice.

[**Key words**] coal pollution; arsenism; liver lesion; biochemical indexes; comprehensive control; Guizhou

燃煤污染型地方性砷中毒(简称燃煤型砷中毒)是我国特有的一种地方病类型,主要分布于贵州和陕西两省,病区砷暴露者除有典型的皮肤病症状外,尚普遍存在呼吸系统、消化系统、免疫系统及心脑血管系统的损害^[1-2]。1992年,我国将砷中毒正式纳入地方病管理,砷中毒的防控工作得到了充分的重视。2005年在中央补助地方公共卫生专项资金地方病防治项目的支持下,贵州省落实了以健康教育为基础、禁采高砷煤和改良炉灶为主的综合防控措施,燃煤型砷中毒病区总体处于控制状态,病区人群地砷病防治知识知晓率达到90%以上,改良炉灶正确使用率为100%,病区砷暴露量和新发病例均显著降低^[3-4]。肝脏作为机体主要的毒物代谢器官,是砷主要的蓄积部位和发挥毒作用的重要靶器官之一^[5]。课题组既往发现贵州雨樟燃煤型砷中毒病区患者存在不同程度肝损害^[6],为了解综合防控后该病区砷中毒患者肝损害改变情

况,本研究追踪检测了同病区砷中毒患者血清中10项肝生化指标,分析在采取综合防控措施9年后砷中毒肝损害改变情况,为砷中毒患者肝脏损害的动态监测和针对性防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象、主要仪器及试剂

1.1.1 研究对象及分组 2014年以贵州省黔东南州雨樟为调查点,在健康体检基础上,依据《地方性砷中毒诊断标准》(WS/T 211—2001)^[7],经临床复查确定362例砷暴露者,其中男176例、女186例,平均(47.99 ± 8.30)岁;按皮肤损伤程度^[7]分为病区非病人组($n = 81$)和砷中毒组($n = 281$),砷中毒组再分为轻度砷中毒组($n = 97$)、中度砷中毒组($n = 100$)及重度砷中毒组($n = 84$);同时以相邻非病区村、生活习惯和经济条件与病区人群相近的

63 名非砷暴露居民为对照组 (男 21 例,女 42 例),平均(45.95 ± 7.91)岁;以上研究对象均排除既往有职业暴露史、肝损害药物接触史、病毒性肝炎史及长期接触 X 射线史等。本研究通过贵州医科大学伦理委员会的审核和研究对象的知情同意。

1.1.2 主要仪器和试剂 仪器为 AU400 全自动生化分析仪(日本 OLYMPUS 公司),主要试剂有血清总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白(prealbumin, PA)、胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷氨酰胺转移酶(γ -glutamyltransferase, γ -GT)、总胆汁酸(total biliary acid, TBA)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.2 方法

1.2.1 血清肝生化指标含量检测 取研究对象清晨空腹静脉血 2 mL,分离血清,采用双缩脲法检测 TP、溴甲酚绿比色法检测 ALB、免疫透射比浊法检测 PA、酶循环法检测 TBA、速率法检测 CHE、ALP、 γ -GT、ALT、AST,按照说明书进行操作。

1.2.2 超标率判断标准 依据《临床常用生化检验标准》(WS/T 404 - 2012)^[8] 参考范围:TP 65 ~

85 g/L,ALB 40 ~ 55 g/L,A/G 1.2 ~ 2.4,CHE 5 ~ 12 U/mL,PA 200 ~ 400 mg/L,TBA 0 ~ 20 μ mol/L,ALP 40 ~ 125 U/L, γ -GT 10 ~ 60 U/L,AST 15 ~ 40 U/L及 ALT 9 ~ 50 U/L,以前述标准判断超标率。

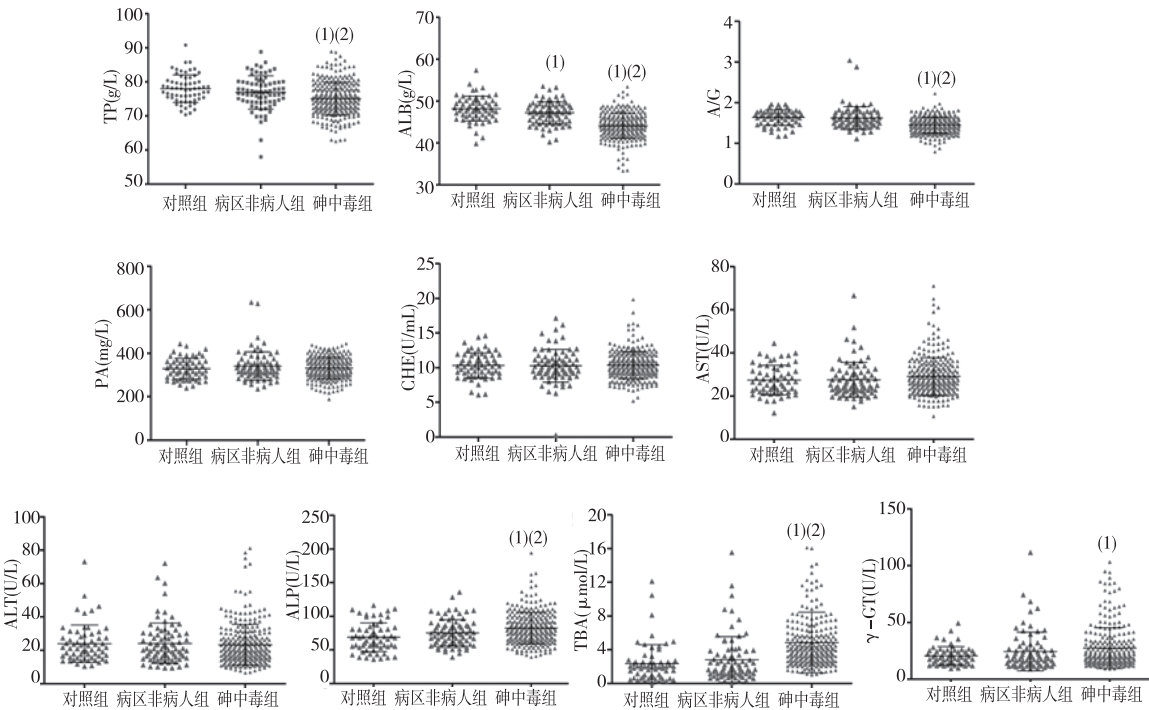
1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对实验数据进行分析,肝生化指标为正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,肝生化指标超标率为计数资料采用百分率(%)表示;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 和 Dunnett-*t* 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 血清肝生化指标

与对照组比较,病区非病人组 ALB 含量显著降低($P < 0.05$),砷中毒组 ALB、TP 含量和 A/G 均显著降低($P < 0.05$),TBA、ALP 和 γ -GT 含量显著升高($P < 0.05$);与病区非病人组比较,砷中毒组 ALB、TP 含量和 A/G 显著降低($P < 0.05$),TBA 和 ALP 含量显著升高($P < 0.05$);PA、CHE、AST、ALT 活性在各组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。



(¹)与对照组比较, $P < 0.05$; (²)与病区非病人比较, $P < 0.05$

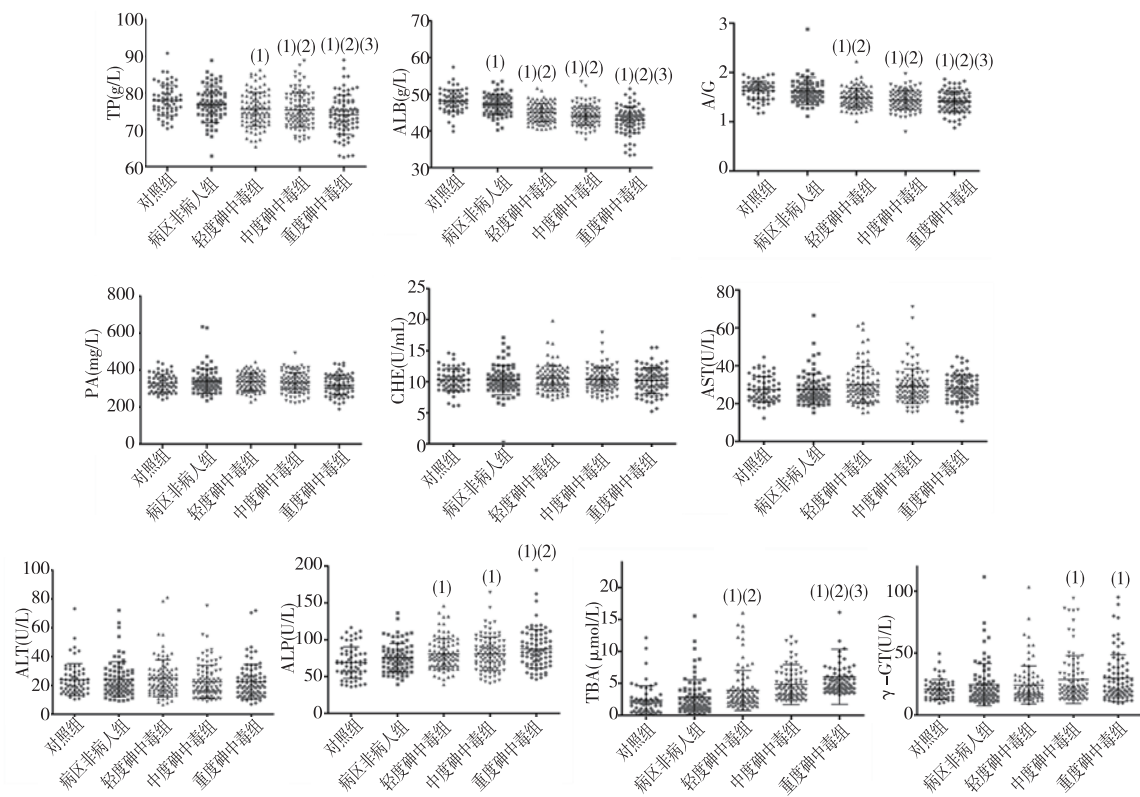
图 1 各组 10 项血清肝生化指标检测结果

Fig. 1 The results of 10 serum biochemical indexes of liver

2.2 血清肝生化指标与砷中毒病情

与对照组比较,病区非病人组、轻、中、重度砷中毒组 ALB 含量显著降低($P < 0.05$),轻、中、重度砷中毒组 TP 含量和 A/G 显著降低($P < 0.05$),TBA 和 ALP 含量显著升高($P < 0.05$), γ -GT 在中、重度砷中毒组显著升高($P < 0.05$);与病区非病人组比较,各砷中毒组 ALB 含量和 A/G 显著降低(P

< 0.05),TBA 含量显著升高,中、重度砷中毒组 TP 含量显著降低($P < 0.05$),重度砷中毒组 ALP 含量显著升高($P < 0.05$);与轻度砷中毒组比较,重度砷中毒组 ALB、TP 含量和 A/G 均显著降低($P < 0.05$),中、重度砷中毒组 TBA 含量显著升高($P < 0.05$),见图 2。



(¹)与对照组比较, $P < 0.05$; (²)与病区非病人组比较, $P < 0.05$; (³)与轻度砷中毒组比较, $P < 0.05$

图 2 各组肝生化指标与砷中毒病情

Fig. 2 Liver biochemical indexes and arsenic poisoning condition

2.3 血清肝生化指标超标率

结果显示,病区非病人组血清 TP、CHE、AST、ALT、ALP 和 γ -GT 超标率高于对照组,砷中毒患者血清 TP、ALB、A/G、ALP、TBA、 γ -GT、PA 和 AST 超标率高于对照组。见表 1。

3 讨论

慢性砷中毒是涉及全身多器官、多系统损害的复杂性全身性疾病。国内外研究显示长期砷暴露会对机体肝脏产生不良影响,包括血清生化和酶学指标异常改变,此外病理检查可见肝细胞及细胞器的肿胀,肝细胞点状坏死或灶状坏死,汇管区炎性

表 1 各组血清肝生化指标超标率

Tab. 1 The exceeding standard rate of serum biochemical index of study object liver

指标	超标率 (n, %)		
	对照组 (n = 63)	病区非病人组 (n = 81)	砷中毒组 (n = 281)
TP	0(0.00)	2(2.47)	4(1.42)
ALB	1(1.58)	0(0.00)	20(7.11)
A/G	2(3.17)	1(1.23)	17(6.05)
PA	0(0.00)	0(0.00)	1(0.35)
CHE	0(0.00)	1(1.23)	0(0.00)
AST	1(1.58)	6(7.41)	27(9.61)
ALT	2(3.17)	4(4.94)	9(3.20)
ALP	3(4.76)	5(6.17)	28(9.96)
TBA	2(3.17)	3(3.70)	17(6.05)
γ -GT	1(1.58)	5(6.17)	23(8.18)

细胞浸润,并有可能发展为器质性损伤^[9-11],而现行的地方性砷中毒临床诊断和分度标准主要以皮肤病变为依据,且缺少地方性砷中毒肝损害较为特异敏感的诊断标志物和公认的诊断标准,使得砷中毒肝损害未得到高度重视。血清肝功能检查作为临床上反映肝脏损害的辅助检查项目,对多种肝脏疾病具有重要的临床意义,目前越来越多的血清肝生化指标被发现可以不同程度反映地方性砷中毒肝损害程度。

肝脏是多种蛋白和酶合成的重要场所,所以肝损害可引起蛋白浓度和酶活性改变,因此,临床上常通过检测血清中肝生化指标的变化来间接反映肝脏的机能状态。研究表明 ALB 由肝细胞合成,通过肝静脉进入循环,当肝细胞变性坏死可导致 ALB 合成明显降低^[12]。TBA 是胆固醇在肝脏分解代谢的重要产物,能同时反应肝脏摄取、合成及分泌功能,在判断肝细胞损害中有较高的灵敏度^[13]。ALP 和 γ -GT 均由肝细胞合成而分泌入血,通常作为胆汁标记酶应用于临床^[14]。AST 和 ALT 在肝脏中含量丰富,肝细胞损害引起细胞膜通透性增加时,血清中含量升高,为临床上应用广泛的反映肝细胞损伤的生化指标^[15]。课题组前期调研发现,病区非病人(长期生活在砷中毒病区,但无特征性皮肤损害,尚达不到地方性砷中毒诊断标准者)多项终点效应指标出现异常改变^[16]。本研究发现,病区非病人除 ALB 外其余指标与对照人群相比差异均无统计学意义;进一步分析其肝生化指标超标率,发现 TP、AST、ALT、ALP 和 γ -GT 超标率高于对照组,其中 AST、ALP 和 γ -GT 超标率相对较高,分别为 7.41%、6.17%、6.17%,说明病区非病人中人群肝生化指标超过临床正常参考范围,提示在该病区无皮肤损害人群中存在肝功能异常,应重视砷致肝损害的早期危害,加强此部分人群的健康监护。血清 ALB、TP、A/G 及 TBA、ALP、 γ -GT 是反应砷致肝脏合成功能障碍和肝细胞损害较敏感的指标,人群研究结果表明其在砷中毒患者中均有不同程度的异常改变^[17-19]。课题组前期调研发现,燃煤型砷中毒患者血清 TP、ALB 显著低于对照人群,TBA 和 γ -GT 在中度及重度组明显升高^[6,18]。本次研究发现上述 6 项指标与对照人群相比差异仍存在统计学意义,轻、中、重度砷中毒组 TP、ALB 含量和 A/G 显著降低,TBA 和 ALP 含量显著升高, γ -GT 在中、重度砷中毒组显著升高,进一步分析砷中毒患者肝生化指标超标率发现 ALB、A/G、ALP、

AST、TBA 和 γ -GT 在砷中毒患者中超标率高于对照组,分别为 7.11%、6.05%、9.96%、9.61%、6.05%、8.18%,提示病区砷中毒人群中仍有部分患者存在肝损害,加强对此部分患者肝功能的动态监测,并对其采取针对性防治措施,对延缓或减轻其病情有一定临床价值。另外,TBA、ALP、 γ -GT 不仅随病情加重逐渐升高,且超标率在对照组、病区非病人组和砷中毒组呈逐渐升高趋势,提示此 3 个指标在砷致肝损害的辅助诊断中有积极意义。

综上,贵州省燃煤型砷中毒病区综合防控后,病区非病人肝功能有所好转,但砷中毒患者部分指标仍超过临床正常参考范围,提示以皮肤损害为诊断依据的燃煤型砷中毒患者,其肝脏等其他脏器损害对健康的影响不容忽视。加强病区砷中毒人群的全面健康动态监测并施以针对性治疗,对防止多器官慢性损害或减轻病情有重要意义。

4 参考文献

- [1] 孙殿军,申红梅,高彦辉,等.我国重点地方病“十二五”回顾与“十三五”展望[J].中华地方病学杂志,2017,36(1):4-6.
- [2] 张爱华,王大朋.重视地方性砷中毒机制假说间相互作用,提升机制研究及其转化应用价值[J].中华地方病学杂志,2016,35(1):1-3.
- [3] 赵丽军,于光前,孙殿军.燃煤污染型地氟病、地砷病重点病区综合防治项目总结报告[C]//中华医学会地方病学会全国地方性氟,2009.
- [4] 安冬.重视燃煤污染型地方性砷中毒的防治管理[J].中华地方病学杂志,2015,34(1):1-2.
- [5] 刘洋,吴君.砷在肝脏中的代谢及其生化指标影响的研究进展[J].世界华人消化杂志,2009,17(34):3524-3529.
- [6] 杨太平,张爱华,李军,等.燃煤污染型砷中毒与肝损害关系[J].中国公共卫生,2009,25(9):1140-1141.
- [7] 中华人民共和国卫生部,《地方性砷中毒诊断标准》(WS/T 211-2001)[S].北京:中国标准出版社,2001.
- [8] 中华人民共和国卫生部,《临床常用生化检验标准》(WS/T 404-2012)[S].北京:中国标准出版社,2012.
- [9] DALAL B, NAYAK K, GANGOPADHYAY P K, et al. Identification of indicators of arsenic induced hepatic damage in human[J]. Internet Journal of Toxicology, 2010, 7(1): 771-777.
- [10] 姚茂琳,张爱华,于春,等.银杏叶片对高砷煤烘玉米

- 粉致大鼠肝损害的干预作用[J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(5):333-337.
- [11] MONDAL R, BISWAS S, CHATTERJEE A, et al. Protection against arsenic-induced hematological and hepatic anomalies by supplementation of vitamin C and vitamin E in adult male rats[J]. Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology, 2016, 27(6):643-652.
- [12] 刘雄伟, 吴泽, 邱衍博, 等. ALB、TBIL、TBA 联合检测在肝硬化及病毒性肝炎中诊断价值[J]. 临床医学, 2015, 35(10):27-28.
- [13] 陈铁军, 唐云强, 唐辉, 等. 胆碱酯酶和胆汁酸检测在肝脏疾病诊断中的临床价值[J]. 医技影像, 2016, (6):173-175.
- [14] 罗蓉, 王伟, 李卓成, 等. 12 项肝酶学指标对肝病诊断的临床价值研究[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(12):936-940.
- [15] 雷玮, 王丹丹. 肝损伤血清标志物研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2):252-256.
- [16] 张爱华. 中国燃煤污染型地方性砷中毒研究现状与展望[J]. 环境与健康展望, 2005, 113(4):2.
- [17] 杨碧云, 李虎宜, 王凉梅. 燃煤型砷中毒患者肝组织 B 超及血清 TP、ALB 以及 CHE 的变化情况[J]. 中国地方病防治杂志, 2015, 30(4):274.
- [18] 赵转地, 张爱华, 洪峰, 等. 燃煤型砷中毒患者血清总蛋白、白蛋白和胆碱酯酶的变化[J]. 贵阳医学院学报, 2006, 31(2):95-97.
- [19] NANDANA D, SOMNATH P, DEBMITA C. Arsenic exposure through drinking water increases the risk of liver and cardiovascular diseases in the population of West Bengal, India[J]. BMC Public Health, 2012, 12:1-9.
- (2018-07-15 收稿, 2018-09-21 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍
-
- (上接第 1158 页)
- [9] 初可嘉, 王海慧, 吴迪, 等. 燃煤污染型氟中毒仔鼠成釉细胞损伤模型的建立[J]. 中华地方病学杂志, 2016, 35(2):105-109.
- [10] 黄长青. 地方性氟中毒的临床表现及与放射学改变关系的对比分析[C]. 中华医学会地方病学分会全国氟砷中毒学术会议, 2005.
- [11] 邱志伟, 刘艳洁, 官志忠. 细胞外信号调节蛋白激酶 5 在慢性氟中毒大鼠脑组织中的表达及其与大鼠记忆力改变的关系[J]. 中华地方病学杂志, 2016, 35(2):94-98.
- [12] SCARPUUA R C. 7lnnscriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function[J]. Physiol Rev, 2008, 88:611-638.
- [13] SCARPUUA R C. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator[J]. Ann NY Acad sci, 2008, 1147:321-334.
- [14] TRITOS N A, MASTAITIS J W, KOKKOTOU E G, et al. Characterization of the peroxisome proliferator activated receptor coactivator 1 alpha (PGC 1alpha) expression in the murine brain[J]. Brain Res, 2003, 961(2):255-260.
- [15] GUBEUINI P, PICCONI B, DI FILIPPO M, et al. Downstream mechanisms triggered by mitochondrial dysfunction in the basal ganglia: From experimental models to neurodegenerative diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802:151-161.
- [16] EBRAHIM A S, KO L, YEN S. Reduced expression of peroxisome-proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α enhances α -synuclein oligomerization and down regulates AKT/GSK3 β signaling pathway in human neuronal cells that inducibly express α -synuclein[J]. Neuroscience Letters, 2010, 473(2):120-125.
- [17] HSU L J, SAGARA Y, ARROYO A, et al. α -Synuclein promotes mitochondrial deficit and oxidative stress[J]. American Journal of Pathology, 2000, 157(2):401-410.
- [18] QIN W, HAROUTUNIAN V, KATSEL P, et al. PGC-1 α expression decreases in the Alzheimer disease brain as a function of dementia[J]. Archives of Neurology, 2009, 66(3):352.
- (2018-07-03 收稿, 2018-09-18 修回)
中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 赵 毅