DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0275 **文章编号** 1671-8852(2025)07-0900-06

阿尔茨海默病患者睡眠与神经心理因素的相关性

李俐娟 王琴棋 周冰凌 杨 青 吴 潇 徐金梅 王 婧 梅俊华 邵 卫
武汉市第一医院神经内科 湖北 武汉 430022

摘要 目的：研究阿尔茨海默病（AD）患者的睡眠与神经心理因素的相关性。方法：采用简易智力状态检查量表（MMSE）、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、匹茨堡睡眠质量指数量表（PSQI）、患者健康问卷-9（PHQ-9）以及多导睡眠监测（PSG）共5种临床手段对30例AD患者进行睡眠质量和神经心理状况评估，分析其相关性。结果：（1）MMSE和MoCA量表总分均提示患者在中度认知障碍的范围内；PHQ-9总分为（7.00±7.75）分，表示患者可能有轻度抑郁症状；PSQI总分为（7.56±4.53）分，患者存在睡眠障碍；（2）AD患者在MMSE及MoCA量表的各维度与PSQI各维度均无显著相关性。在PHQ-9量表中进食障碍、精神运动迟缓以及PHQ-9总分与PSQI中的日间功能障碍呈显著相关性（$P<0.05$）。结论：本研究表明AD患者的睡眠障碍与抑郁状态相关，可通过改善患者的睡眠质量以缓解其抑郁状态。

关键词 阿尔茨海默病；睡眠质量；抑郁状态
中图分类号 R459.9
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Correlation between sleep and neuropsychological factors in patients with Alzheimer´s disease

LI Lijuan, WANG Qinqi, ZHOU Bingling, YANG Qing, WU Xiao, XU Jinmei, WANG Jing, MEI Junhua, SHAO Wei
Dept. of Neurology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430022, Hubei, China

Abstract

Objective: To study the correlation between sleep and neuropsychological factors in patients with Alzheimer′s disease (AD). **Methods:** Mini-mental status examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), patient health questionnaire-9 (PHQ-9), and polysomnography (PSG) were used to evaluate the sleep quality and neuropsychological status of 30 AD patients. Their correlation was analyzed. **Results:** (1) The total scores of MMSE and MoCA indicated that the patients were within the range of moderate cognitive impairment; the total score of PHQ-9 was 7.00±7.75, indicating mild depressive symptoms; the total PSQI score was 7.56±4.53, with sleep disturbance. (2) There was no significant correlation between the dimensions of MMSE, MoCA, and PSQI in AD patients. In the PHQ-9 scale, eating disorder, psychomotor de-

课题来源：湖北省中医药管理局科研项目（编号：ZY2023M027）；湖北省中医药管理局项目（编号：ZY2023F057）；武汉市卫生健康委员会研究项目（编号：WX21B17）
作者简介：李俐娟，女，1979—，医学硕士，主治医师，主要从事阿尔茨海默病等各种类型痴呆的临床诊治；E-mail：2379276820@qq.com；王琴棋，女，1997—，医学硕士，主要从事神经退行性疾病的基础研究，E-mail：13545641579@163.com。李俐娟、王琴棋为本文共同第一作者
通信作者：梅俊华，女，1979—，医学硕士，副主任医师，主要从事睡眠障碍、神经心理疾病、脑炎等疾病的临床诊疗及基础研究。E-mail：18995635558xiaomeijh@163.com

lay, and total score were significantly correlated with daytime dysfunction on PSQI ($P<0.05$). **Conclusion:** This study shows that sleep disturbance is associated with depressive states, and the depressive state of AD patients can be alleviated by improving their quality of sleep.

Key Words　Alzheimer's Disease; Sleep Quality; Depressive State

随着社会老龄化发展，2050年全球痴呆症患者人数预计增至1.39亿[1]。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是痴呆症的主要病因[2]。近年来，AD的诊治取得了显著进展，但治愈方法仍未找到。因此，探寻可以预防或延缓AD进程的方法亦十分重要。

抑郁和睡眠障碍是痴呆症的主要风险因素[3]。AD患者情绪处理区和神经回路的退行性变可引起抑郁，而抑郁也会加重睡眠障碍[4-5]。睡眠障碍、抑郁等社会心理因素是诊断AD的重要参考指标。有研究[6]表明基于多领域生活方式的干预可降低有风险个体的认知障碍风险。目前关于AD患者的睡眠障碍与抑郁状态的相关性研究较少，且先前的研究多通过患者自诉睡眠时的异常状态进行分析。本文通过对照研究的方法调查和分析AD患者睡眠障碍与抑郁状态的相关性，以期进一步了解AD患者睡眠障碍及抑郁状态之间的关系，为AD的诊治及预防提供一定依据。

1　对象与方法

1.1　研究对象　本研究遵循《赫尔辛基宣言》，通过了武汉市第一医院医学伦理委员会审批。本研究选取2020年8月至2023年12月在武汉市第一医院神经内科诊断为AD患者作为研究对象。入组标准依照美国国家衰老研究院-阿尔茨海默协会（National Institute of Aging-Alzheimer's Association，NIA-AA）发布的AD诊断标准（2018年版）[7]，基于生物标志物——β-淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）沉积（A）、病理性Tau蛋白沉积（T）和神经变性（N）的ATN（amyloid/tau/neurodegeneration）诊断。其中，仅有A证据的被称为"AD病理改变"，同时存在A与T生物标志物证据时才被定义为AD，N仅作为判断AD病理进展或严重程度的辅助指标。采集患者脑脊液送往广州欧蒙未一医学检验实验室行酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测。β-淀粉样蛋白（1-42）<550 pg•mL^{-1}提示淀粉样病变；Aβ（1-42）/Aβ（1-40）≤0.1为阳性；磷酸化Tau蛋白（181）>61 pg•mL^{-1}提示神经纤维缠结；总Tau蛋白<290 pg•mL^{-1}为正常，290～452 pg•mL^{-1}可疑，>452 pg•mL^{-1}提示神经细胞死亡。排除标准：非AD性痴呆（包括血管性痴呆、路易体痴呆等）；有毒物质和药物造成的认知能力下降；既往明确诊断的精神分裂、躁狂症，或正在服用相关药物者以及不能完成量表测试者。最终，30例AD患者纳入AD组，其中男性11例，女性19例，年龄（63.70±6.53）岁；对照组选取30例同年龄组正常志愿者，其中男性13例，女性17例，年龄（59.00±5.44）岁。AD组与对照组性别、年龄、文化程度无明显差异，具有一定可比性（$P>0.05$）。详见表1。

表1　AD患者的一般情况

项目	AD组	正常组	t/χ^2	P
年龄/岁	63.70±6.53	59.00±5.44	1.476	0.162
性别/例			2.000	0.157
男	11	13		
女	19	17		
文化程度/例			6.000	0.199
文盲	3	2		
小学	5	7		
初中及以上	22	21		
Aβ(1-42)/pg•mL^{-1}	499.60±299.16	897.32±10.42	3.112	0.080
Aβ(1-42)/Aβ(1-40)	0.06±0.02	0.13±0.01	6.797	<0.001
磷酸化Tau蛋白/pg•mL^{-1}	125.00±53.17	46.04±12.28	−4.501	0.010
总Tau蛋白/pg•mL^{-1}	702.86±332.12	213.67±41.30	−4.599	0.010

1.2　方法

1.2.1　神经心理评估　由受过专业训练并经一致性测试合格的两名神经科医师完成，测试时规定统一指导语。受试者需认真准确填写测评内容，低文化程度且理解量表困难者在医护人员指导协助下完成测试。

简易智力状态检查量表（mini-mental status examination，MMSE）[8]主要用于痴呆筛查或智力相关的检查。该量表包括定向力，记忆力，注意力，回忆能力及语言能力5个维度。共30个条目，总分为30

分,每项回答正确计1分,回答错误或不知道计0分。测验成绩与文化水平密切相关,其中<27分存在认知功能障碍;21～26分为轻度认知障碍;10～20分为中度认知障碍;0～9分为重度认知障碍。

蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)[8]包括视空间及执行功能、命名、注意、语言、抽象思维、延迟回忆、定向力7个认知领域,总分范围为0～30分,受教育年限小于等于12年,总分加1分;评分18～25分为轻度认知障碍,10～17分为中度认知障碍,<10分为重度认知障碍。

患者健康问卷-9(patient health questionnaire-9,PHQ-9)[9]为测评抑郁情绪严重程度的量表,共10项条目,包括9项症状量表和1项功能总评。症状量表分别评定:兴趣减退、情绪低落、睡眠障碍、疲劳感、进食障碍、自卑感、注意集中困难、精神运动迟缓、自杀征兆。量表为0～3的Likert 4级评分,总分范围为0～27分,评分越高,抑郁程度越严重。

1.2.2 睡眠质量评估 采用匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)[10]和多导睡眠监测(Polysomnography,PSG)评估睡眠质量。PSQI主要针对被测试者近1个月的睡眠质量,共包括9个大条目,其中条目5细分为a～j的10个条目,因此共18个条目。18个条目组成了A～G的7个成分,分别是:A睡眠质量,B睡眠潜伏期(入睡时间),C睡眠时间,D睡眠效率,E睡眠紊乱,F催眠药物,G日间功能障碍。PSQI评分细则如下:每个成分按0～3的Likert 4级计分,累积各成分得分为PSQI总分,总分>7分则存在睡眠障碍。此外,60例患者均采用澳大利亚康迪greal系列多导睡眠监测仪记录患者12 h的睡眠过程。按标准记录12 h脑电图,眼电图,下额肌电图,心电图,血氧饱和度,口鼻气流,热敏,胸式呼吸、腹式呼吸、腿部肌电、打鼾及体位姿势变化。记录生理参数包括(1)睡眠总时长:从开始记录到结束记录处于睡眠状态时间的总和;(2)睡眠效率:监测时总睡眠时间与总卧床时间之间的百分比值;(3)入睡潜伏期:从关灯到第一次睡眠分期记录的时间;(4)觉醒时间:从入睡到睡眠结束期间觉醒时间总和;(5)觉醒次数:从入睡到睡眠结束期间清醒的次数;(6)睡眠结构:记录N1,N2,N3,REM期百分比;(7)睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI):每小时睡眠时间内呼吸暂停加低通气的次数。

1.3 统计学方法 应用SPSS26.0软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以频数或百分比表示;组间比较采用χ^2检验;采用Pearson相关分析疾病感知、睡眠质量、精神心理状态的相关性。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD患者与对照组的认知状态 AD患者MMSE和MoCA测试总分分别为(11.91±9.12)和(9.18±7.88)分,均在中度认知障碍的范围内。MMSE中,AD患者除即刻记忆外各维度均与对照组比较存在显著差异;MoCA中,AD患者除命名外其余各维度均与对照组比较存在显著差异(图1)。

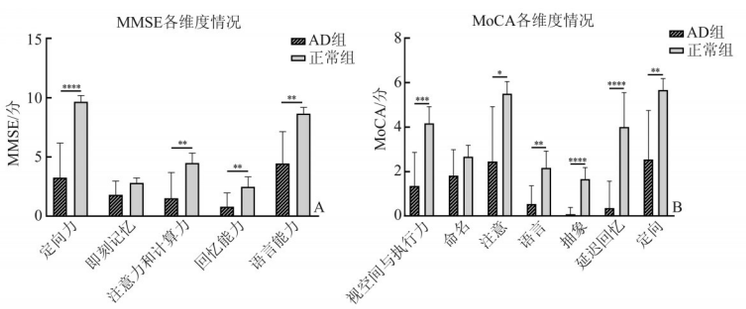


图1 两组患者在MMSE和MoCA量表上各维度情况

$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$,$^{****}P<0.0001$

2.2 AD患者与对照组睡眠状况、抑郁状态的差异 AD患者的PSQI得分为(7.56±4.53)分,其中日间功能障碍维度和PSQI总分与对照组存在显著差异,提示睡眠质量一般,符合痴呆患者夜间睡眠破坏,日间过度睡眠的睡眠特点。但AD患者在PSG监测上各维度与对照组相比无明显差异。此外,AD患者在PHQ-9测试中,进食障碍、精神运动迟缓以及总分与对照组比较存在显著差异,且PHQ-9总分为(7.00±7.75)分,表示其可能有轻度抑郁症状(表2)。

2.3 AD患者认知情况、抑郁症状与睡眠的相关性

表 2　两组患者在PSQI、PHQ-9量表及PSG各指标的比较

检查项目	AD组(n=30)	正常组(n=30)	t	P
PSQI总分/分	7.56±4.53	2.50±1.64	2.594	0.022
睡眠质量/分	1.22±0.97	0.83±0.41	0.519	0.613
睡眠潜伏期/分	0.78±1.09	1.67±0.52	1.275	0.225
睡眠时间/分	1.22±1.30	0.00±0.00	1.721	0.109
睡眠效率/分	1.22±0.67	0.17±0.41	1.904	0.079
睡眠障碍/分	0.56±1.13	0.67±0.52	1.719	0.109
催眠药物/分	1.00±0.71	0.00±0.00	1.918	0.077
日间功能障碍/分	1.56±0.88	0.17±0.41	2.905	0.012
PSG各指标				
睡眠总时长/min	400.25±114.97	427.67±44.69	0.556	0.586
睡眠效率/%	69.75±19.33	82.03±7.27	1.486	0.157
入睡潜伏期/min	43.72±71.36	18.00±15.34	1.113	0.286
觉醒时间/min	136.54±82.65	67.33±34.35	1.945	0.070
觉醒次数/次	23.08±12.11	23.67±15.59	0.088	0.931
N1/%	15.62±10.54	13.32±5.88	0.492	0.629
N2/%	58.23±16.38	57.02±11.28	0.163	0.873
N3/%	15.50±16.04	11.23±7.56	0.606	0.554
REM/%	30.63±57.12	21.00±3.82	0.512	0.616
AHI	18.34±13.04	18.43±9.55	2.014	0.065
PHQ-9总分/分	7.00±7.75	0.67±1.21	2.409	0.041
丧失兴趣/分	0.89±1.27	0.17±0.41	1.334	0.205
情绪低落/分	0.78±1.09	0.00±0.00	1.721	0.109
睡眠障碍/分	0.67±0.71	0.17±0.41	1.556	0.144
疲乏/分	1.11±1.27	0.17±0.41	1.744	0.105
进食障碍/分	1.00±1.12	0.00±0.00	2.163	0.050
自卑/分	0.33±1.00	0.00±0.00	0.806	0.435
难以集中注意力/分	1.11±1.17	0.17±0.41	1.887	0.082
精神运动迟缓/分	1.11±1.17	0.00±0.00	2.304	0.039
自杀征兆/分	0.00±0.00	0.00±0.00	—	—

结果显示，AD患者的MMSE和MoCA得分与PSQI的各项维度呈正相关，但无统计学意义（P>0.05）；PHQ-9量表中，进食障碍、精神运动迟缓以及PHQ-9总分与PSQI中的日间功能障碍维度呈显著正相关（P<0.05）（表3）。

3　讨论

AD是一种影响大脑皮层和海马的广泛区域的进行性神经退行性疾病。AD患者的症状因人而异，但睡眠障碍、抑郁状态普遍存在于AD患者中且会随着病情进展进一步加重[11]。

AD患者普遍存在认知障碍。本研究中MMSE及MoCA总分均低于对照组，为中度认知障碍范围内。MMSE评分中定向力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力维度与对照组的差异显著；MoCA评分中视空间与执行能力、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向维度与对照组的差异显著。此次入组的AD患者经脑脊液检测提示均存在Aβ及过度磷酸化的Tau增多，AD的两种组织病理学标志物是细胞外Aβ斑块以及由异常聚集、过度磷酸化的Tau组成的神经元中的神经丝。睡眠不足会促进Aβ的积累，可能引发早期认知能力下降并进展为AD[12]；慢波睡眠的减少可能会减少大脑对Aβ的清除[13]；有淀粉样蛋白病理改变且认知正常的人睡眠效率比无淀粉样蛋白病理改变的人更低。睡眠效率和质量的变化似乎先于AD患者的认知能力下降，并与认知功能障碍和AD的病理进展并行[14]。这提示随着年龄增长，健康的睡眠在保持大脑健康方面发挥着重要作用，并可能在AD的预防中发挥关键作用。本研究中AD患者在PSQI中日间功能障碍维度和PSQI总分与对照组相比差异显著，提示AD患者存在明显的睡眠障碍，且AD患者比认知正常的老年人更频繁出现睡眠问题。然而，本研究中作为睡眠质量检验金标准的PSG在两组上的差异不显著；而且PSQI的差异虽显著，但MMSE和MoCA量表中有统计学意义的维度与其无显著相关，这可能与我们选取的对照组中部分对象也存在一定程度的睡眠障碍，且AD患者的睡眠障碍多以白天活动时常感到疲劳、没有精神、难以保持完全清醒、完成事情有困难等有关。

相关分析提示在PHQ-9量表中，AD患者在进食障碍、精神运动迟缓维度及PHQ-9总分与对照组相比存在显著差异；进一步相关性分析表明AD患者的抑郁症状与日间功能障碍和PSQI总分之间存在显著正相关，这表明改善抑郁症状和睡眠障碍可成为延缓AD发病或降低其风险的潜在途径。研究[15]表明AD患者普遍存在睡眠障碍和抑郁症状，这些症状间的重叠突出了仔细评估患者症状间的

表 3　患者在MMSE、MoCA、PHQ-9量表上有差异的维度与睡眠的相关性分析（相关系数：r）

变量	MMSE					MoCA						PHQ-9		
	定向力	注意力和计算力	回忆能力	语言能力	MMSE总分	视空间与执行力	注意	语言	延迟回忆	定向	MoCA总分	进食障碍	精神运动迟缓	PHQ-9总分
日间功能障碍	0.706	0.977	0.957	0.926	0.825	0.904	0.877	0.881	0.133	0.641	0.616	0.017	0.013	0.012
PSQI总分	0.791	0.942	0.602	0.658	0.690	0.653	0.659	0.518	0.345	0.972	0.881	0.063	0.187	0.142

关系和潜在原因的必要性。AD患者大脑的某些区域,如海马、额叶、前扣带和后扣带、脑岛和杏仁核往往会出现特别严重的萎缩。这些萎缩的区域与情绪表达和情绪调节有关,从而导致AD患者的神经精神症状[16]。在AD的早期阶段,抑郁可能作为对AD的心理反应和应对困难而出现[4]。下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)一直是抑郁症的研究焦点[17]。重度抑郁中与下丘脑轴变化相关的最一致的生物学发现之一是血浆皮质醇的增加。值得注意的是HPA轴的改变也与认知功能受损有关[18]。AD动物模型研究[19-20]表明,以HPA轴过度激活导致皮质醇分泌增加为特征的应激会导致丘脑、下丘脑和前额叶皮质等大脑区域Aβ沉积增加。成人早期抑郁是AD发生的危险因素,皮质醇水平与AD和抑郁症患者的认知能力下降存在显著相关[21]。睡眠障碍和抑郁症状间存在着潜在的相互关联,抑郁和AD的病理生理学间的关联也已经得到了很好的证实[22]。

本研究仍存在局限性,样本量较少,在后期研究中应扩大样本量,并更加严格筛选正常对照组对象,以求得到更完善的数据。该研究仅揭示了AD患者睡眠障碍以及抑郁状态之间的相关性,并未进行干预治疗,在后期的临床工作中会重点观察改善AD患者睡眠质量能否改善AD患者的抑郁状态。

参考文献

[1] 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement,2023,19(4):1598-1695.

[2] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: A review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6518.

[3] 李亚杰, 王梅杰, 崔晓敏, 等. 2020年*Lancet*委员会《痴呆预防、干预和护理》指南解读[J]. 护理学杂志, 2021, 36(16): 39-43.
LI Y J, WANG M J, CUI X M, et al. Interpretation of guidelines for dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. J Nurs Sci, 2021, 36(16): 39-43.

[4] BOTTO R, CALLAI N, CERMELLI A, et al. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: A systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline[J]. Neurol Sci, 2022, 43(7): 4107-4124.

[5] ENDOMBA F T, TCHEBEGNA P Y, CHIABI E, et al. Epidemiology of insomnia disorder in older persons according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Geriatr Med, 2023, 14(6): 1261-1272.

[6] EMERT S E, TAYLOR D J, GARTENBERG D, et al. A non-pharmacological multi-modal therapy to improve sleep and cognition and reduce mild cognitive impairment risk: Design and methodology of a randomized clinical trial[J]. Contemp Clin Trials, 2023, 132: 107275.

[7] JACK C R, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562.

[8] JIA X F, WANG Z H, HUANG F F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: A cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 485.

[9] NEGERI Z F, LEVIS B, SUN Y, et al. Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 for screening to detect major depression: Updated systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. BMJ, 2021, 375: n2183.

[10] ZITSER J, ALLEN I E, FALGÀS N, et al. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults[J]. PLoS One, 2022, 17(6): e0270095.

[11] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. The Lancet, 2020, 396(10248):413-446.

[12] MANDER B A, WINER J R, JAGUST W J, et al. Sleep: A novel mechanistic pathway, biomarker, and treatment target in the pathology of Alzheimer's disease?[J]. Trends Neurosci, 2016, 39(8): 552-566.

[13] PÉREZ-CARBONELL L, IRANZO A. Sleep-related changes prior to cognitive dysfunction[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023, 23(4): 177-183.

[14] WANG C, HOLTZMAN D M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: Role of amyloid, tau, and other factors[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(1): 104-120.

[15] WEINTRAUB D, IRWIN D. Diagnosis and treatment of cognitive and neuropsychiatric symptoms in parkinson disease and dementia with lewy bodies[J]. Continuum, 2022, 28(5): 1314-1332.

[16] GOODWIN G J, MOELLER S, NGUYEN A, et al. Network analysis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 135.

[17] MCCARRON R M, SHAPIRO B, RAWLES J, et al. Depression[J]. Ann Intern Med, 2021: AITC202105180.

[18] MIKULSKA J, JUSZCZYK G, GAWROŃSKA-GRZYWACZ M, et al. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: New therapeutic

strategies based on its participation[J]. Brain Sci, 2021, 11(10): 1298.

[19] BROSENS N, SAMOUIL D, STOLKER S, et al. Early life stress enhances cognitive decline and alters synapse function and interneuron numbers in young male APP/PS1 mice[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 96(3): 1097-1113.

[20] JUSTICE N J, HUANG L W, TIAN J B, et al. Post-traumatic stress disorder-like induction elevates β-amyloid levels, which directly activates corticotropin-releasing factor neurons to exacerbate stress responses[J]. J Neurosci, 2015, 35(6): 2612-2623.

[21] KJELVIK G, ROKSTAD A M M, STUEBS J, et al. Public knowledge about dementia risk reduction in Norway[J]. BMC Public Health, 2022, 22(1): 2046.

[22] AMIDFAR M, GARCEZ M L, KIM YK. The shared molecular mechanisms underlying aging of the brain, major depressive disorder, and Alzheimer′s disease: The role of circadian rhythm disturbances[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2023, 123: 110721.

（2024-04-16 收稿）
编辑　袁　靓

（上接第 856 页）

[9] 陈龙江, 汤志刚 . 长链非编码 RNA 介导的分子调控机制在胰腺癌中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(10): 2085-2089.
CHEN L J, TANG Z G. Research progress of molecular mechanism mediated by long noncoding RNA in pancreatic cancer[J]. Chin J Exp Surg, 2021, 38(10): 2085-2089.

[10] 郭晨博, 毛玉宁, 张延英, 等 . 长链非编码 RNA 在胰腺癌吉西他滨耐药研究中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 131-136.
GUO C B, MAO Y N, ZHANG Y Y, et al. Role of long noncoding RNAs in gemcitabine resistance of pancreatic cancer[J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 131-136.

[11] 央茂, 冯佳毅, 刘颖斌 . 胰腺癌化疗中吉西他滨耐药机制研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(2): 225-229.
YANG M, FENG J Y, LIU Y B. Advances in the mechanism of gemcitabine resistance in pancreatic cancer chemotherapy[J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42(2): 225-229.

[12] ZHOU C F, YI C H, YI Y X, et al. LncRNA PVT1 promotes gemcitabine resistance of pancreatic cancer via activating Wnt/β-catenin and autophagy pathway through modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 118.

[13] CARNIE L E, LAMARCA A, VAUGHAN K, et al. Prospective observational study of prevalence, assessment and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in patients with inoperable pancreatic malignancy (PANcreatic cancer Dietary Assessment (*PanDA*): A study protocol[J]. BMJ Open, 2021, 11(5): e042067.

[14] 王智刚, 杨睿, 彭敏劼, 等 . 外泌体微小 RNAs 介导的胰腺癌耐药机制研究进展[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(4): 471-478.
WANG Z G, YANG R, PENG M J, et al. Research advances of exosome miRNA-mediated drug-resistance in pancreatic cancer[J]. Chin J Dig Surg, 2021, 20(4): 471-478.

[15] 徐彪铭, 左朝晖 . 外泌体作为药物载体在胰腺癌化学治疗中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(2): 268-274.
XU B M, ZUO C H. Effect of exosomes as drug carriers in chemotherapy of pancreatic cancer[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2023, 48(2): 268-274.

（2023-09-18 收稿）
编辑　沈建国