

帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平表达与认知功能障碍及严重程度的诊断价值研究

郑德泉, 江 华, 林锦标, 韩玉惠, 李清金, 黄 巍, 吴义森

[中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院 (厦门大学附属东南医院), 福建漳州 363000]

摘要: **目的** 探讨帕金森病患者血清神经元 PAS 结构域蛋白 4 (neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4, NPASDP-4)、髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 水平表达与认知功能障碍 (cognitive impairment, CI) 及严重程度的诊断价值研究。**方法** 选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院收治的 138 例帕金森病患者为帕金森病组, 同期该院体检中心的健康体检者 69 例为健康对照组, 并根据是否发生 CI 以及其严重程度进一步将帕金森病患者分为认知功能正常组 ($n=55$)、轻度 CI 组 ($n=51$) 和痴呆组 ($n=32$)。收集受试者一般资料; ELISA 法检测血清 NPASDP-4 和 MBP 水平; 相关性分析采用 Spearman 等级相关或 Pearson 线性相关; 诊断价值分析采用 ROC 曲线; 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归。**结果** 与健康对照组比较, 帕金森病组血清 NPASDP-4 ($6.75 \pm 0.48 \text{ ng/ml}$ vs $2.38 \pm 0.31 \text{ ng/ml}$), MBP ($8.34 \pm 0.65 \mu\text{g/L}$ vs $3.54 \pm 0.42 \mu\text{g/L}$) 水平升高, 差异具有统计学意义 ($t=68.751, 55.761$, 均 $P < 0.05$)。认知功能正常组、轻度 CI 组、痴呆组 H-Y 分期比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.788, P < 0.05$)。UPDRS-III 评分与认知功能正常组 (41.95 ± 10.36 分) 比较, 轻度 CI 组 (47.92 ± 11.63 分)、痴呆组 (50.78 ± 13.69 分) 评分升高, 差异具有统计学意义 ($H=6.672$, 均 $P < 0.05$)。认知功能正常组、轻度 CI 组、痴呆组病程 ($4.28 \pm 0.54, 4.71 \pm 0.58$ 和 5.16 ± 0.63 年) 及血清 NPASDP-4 ($5.89 \pm 0.40, 6.83 \pm 0.55$ 和 $8.12 \pm 0.54 \text{ ng/ml}$), MBP ($6.65 \pm 0.56, 8.94 \pm 0.69$ 和 $10.27 \pm 0.70 \mu\text{g/L}$) 水平依次显著升高 ($H=24.114, 207.950, 355.594$, 均 $P < 0.05$), MMSE 评分 ($28.47 \pm 0.94, 24.51 \pm 1.35$ 和 17.09 ± 2.57 分)、MoCA 评分 ($27.45 \pm 1.03, 20.18 \pm 1.92$ 和 11.75 ± 2.53 分)、GPCOG 总分 ($13.47 \pm 0.69, 10.25 \pm 1.04$ 和 8.97 ± 0.82 分) 依次显著降低 ($H=515.005, 775.933, 327.584$, 均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平均与病程 ($r=0.316, 0.358$)、H-Y 分期 ($r=0.345, 0.384$)、UPDRS-III 评分 ($r=0.371, 0.396$) 呈显著正相关 ($P < 0.05$), 与 MMSE 评分 ($r=-0.468, -0.517$)、MoCA 评分 ($r=-0.504, -0.569$)、GPCOG 总分 ($r=-0.527, -0.538$) 呈显著负相关 (均 $P < 0.05$)。血清 NPASDP-4, MBP 水平及二者联合诊断帕金森病患者 CI 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.850, 0.930 和 0.960, 诊断帕金森病患者 CI 严重程度的 AUC 分别为 0.866, 0.803 和 0.933。H-Y 分期中期 [OR (95%CI): 4.725 (1.742 ~ 12.814)], H-Y 分期晚期 [OR (95%CI): 5.083 (1.919 ~ 13.464)], UPDRS-III 评分 [OR (95%CI): 3.257 (1.464 ~ 7.246)], NPASDP-4 [OR (95%CI): 5.324 (1.516 ~ 18.701)] 和 MBP [OR (95%CI): 5.769 (2.459 ~ 13.533)] 是帕金森病患者 CI 的影响因素 (均 $P < 0.05$); NPASDP-4 [OR (95%CI): 4.768 (2.382 ~ 9.543)], MBP [OR (95%CI): 5.846 (3.141 ~ 10.882)] 是帕金森病患者 CI 严重程度的影响因素 (均 $P < 0.05$)。**结论** 帕金森病患者血清 NPASDP-4 和 MBP 呈高水平, 且均与 CI 及其严重程度密切相关, 可能具有一定的临床诊断价值。

关键词: 认知功能障碍; 帕金森病; 神经元 PAS 结构域蛋白 4; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号: R749.16; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-017-08

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.003

Study on the Diagnostic Value of Serum NPASDP-4 and MBP Level Expression with Cognitive Dysfunction and Severity in Parkinson's Disease Patients

ZHENG Dequan, JIANG Hua, LIN Jinbiao, HAN Yuhui, LI Qingjin, HUANG Wei, WU Yisen

[The 909th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China (Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University), Fujian Zhangzhou 363000, China]

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4 (NPASDP-4) and myelin basic protein (MBP) expression in patients with Parkinson's disease in relation to cognitive impairment (CI) and severity.

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2018J01152)。

作者简介: 郑德泉 (1972-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病、神经变性病、帕金森、癫痫等, E-mail: zdq778899z@163.com。

通讯作者: 吴义森 (1977-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 常见慢病筛查、慢病管理, E-mail: qzzpt68@163.com。

Methods Selected and 138 Parkinson's disease patients admitted to the 909th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army of China as the Parkinson's disease group, and 69 healthy people in the physical examination center of the hospital were in the healthy control group. Patients with Parkinson's disease were divided into normal cognitive function group ($n=55$), mild CI group ($n=51$) and dementia group ($n=32$) according to whether CI occurred and its severity. General data of subjects was collected, the serum levels of NPASDP-4 and MBP were detected by ELISA, correlation analysis was adopted by Spearman rank correlation or Pearson linear correlation, diagnostic value was analyzed by ROC curve, and influencing factors were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of serum NPASDP-4 (6.75 ± 0.48 ng/ml vs 2.38 ± 0.31 ng/ml) and MBP (8.34 ± 0.65 μ g/L vs 3.54 ± 0.42 μ g/L) in the Parkinson's disease group were increased with statistical significance ($t=68.751, 55.761$, all $P<0.05$). There were significant differences in H-Y stage among the normal cognitive function group, mild CI group and dementia group ($\chi^2=7.788, P<0.05$). Compared with the group with normal cognitive function (47.92 ± 11.63 score), the mild CI group (50.78 ± 13.69 score) and the dementia group (41.95 ± 10.36 score) showed an increase in UPDRS-III scores, and the differences were statistically significant ($H=6.672$, all $P<0.05$). In normal cognitive function group, mild CI group and dementia group, the course of disease, and serum NPASDP-4 ($5.89 \pm 0.40, 6.83 \pm 0.55, 8.12 \pm 0.54$ ng/ml) and MBP ($6.65 \pm 0.56, 8.94 \pm 0.69, 10.27 \pm 0.70$ μ g/L) levels were significantly increased ($H=207.950, 355.594$, all $P<0.05$), while MMSE score ($28.47 \pm 0.94, 24.51 \pm 1.35, 17.09 \pm 2.57$ score), MoCA score ($27.45 \pm 1.03, 20.18 \pm 1.92, 11.75 \pm 2.53$ score) and GPCOG total score ($13.47 \pm 0.69, 10.25 \pm 1.04, 8.97 \pm 0.82$ score) were significantly decreased, and the differences were statistically significant ($H=515.005, 775.933, 327.584$, all $P<0.05$), respectively. The serum levels of NPASDP-4 and MBP in Parkinson's disease patients were significantly positively correlated with the course of disease ($r=0.316, 0.358$), H-Y stage ($r=0.345, 0.384$) and UPDRS-III score ($r=0.371, 0.396$), and significantly negatively correlated with MMSE score ($r=-0.468, -0.517$), MoCA score ($r=-0.504, -0.569$) and GPCOG total score ($r=-0.527, -0.538$) (all $P<0.05$), respectively. The areas under the curve (AUC) of the serum levels of NPASDP-4, MBP and their combination in diagnosing of Parkinson's disease were 0.850, 0.930 and 0.960, respectively. The AUC of the serum levels of NPASDP-4 and MBP and their combination in diagnosing the severity of CI in patients with Parkinson's disease were 0.866, 0.803 and 0.933, respectively. H-Y stage metaphase [OR(95%CI): 4.725(1.742 ~ 12.814)], H-Y stage advanced [OR(95%CI): 5.083(1.919 ~ 13.464)], UPDRS-III score [OR(95%CI): 3.257(1.464 ~ 7.246)], NPASDP-4 [OR(95%CI): 5.324(1.516 ~ 18.701)] and MBP [OR(95%CI): 5.769(2.459 ~ 13.533)] were the influential factors for CI in patients with Parkinson's disease (all $P<0.05$). NPASDP-4 [OR(95%CI): 4.768(2.382 ~ 9.543)] and MBP [OR(95%CI): 5.846(3.141 ~ 10.882)] were the influential factors for the severity of CI in patients with Parkinson's disease (all $P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of NPASDP-4 and MBP in patients with Parkinson's disease were high, and they were closely related to CI and its severity, which may have certain clinical diagnostic value.

Keywords: cognitive impairment; Parkinson's disease; neuronal PAS domain protein 4; myelin basic protein

帕金森病 (Parkinson's disease) 作为一种多发于老年群体的神经系统退行性疾病, 发病率随着年龄的增长而升高, 其起病隐匿、进展缓慢, 临床上主要表现为静止性震颤、肌强直、步态障碍等运动症状以及抑郁、睡眠障碍、便秘等非运动症状, 严重影响患者生活质量^[1-2]。认知功能障碍 (cognitive impairment, CI) 是帕金森病最普遍的非运动症状, 若不能及时发现并采取有效措施干预, 大部分患者从轻度 CI 进展为痴呆, 给患者及其家庭带来沉重的负担^[3-4]。因此, 探索能够反映帕金森病 CI 及其严重程度生物标志物, 对于指导早期干预及阻滞疾病进展具有积极意义。据报道, 神经元 PAS 结构域蛋白 4 (neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4, NPAS4 或 NPASDP-4) 与急性脑血管病患者 CI 严重程度呈正相关, 可用于 CI 严重程度的评估^[5]。髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP)

与脑损伤关系密切, 可作为脑损伤的早期诊断指标^[6], 且在神经退行性疾病相关病理蛋白的调节中发挥关键作用^[7]。然而, NPASDP-4 和 MBP 在帕金森病患者 CI 中的作用尚不明确。基于此, 本研究对比分析了不同认知功能的帕金森病患者血清 NPASDP-4 和 MBP 水平, 并评估了其对 CI 及其严重程度的潜在诊断准确性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院 2017 年 1 月 ~ 2021 年 12 月收治的 138 例帕金森病患者为帕金森病组, 年龄 $50 \sim 81$ (63.25 ± 5.84) 岁, 男性 88 例, 女性 50 例; 并根据是否发生 CI 以及其严重程度进一步将帕金森病组患者分为认知功能正常组 ($n=55$ 例)、轻度 CI 组 ($n=51$ 例) 和痴呆组 ($n=32$ 例)。纳入标准:

①帕金森病患者符合《中国帕金森病的诊断标准

(2016版)》^[8], CI发生及其严重程度评估参照国际运动障碍协会(MDS)制订的帕金森病伴轻度CI(I级分类标准)和痴呆的诊断标准^[9];②可完成各项评分量表的评定,临床资料完整;③患者或家属知情同意,且签署知情同意书,研究方案经中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院伦理学委员会审核批准。排除标准:①继发性帕金森病;②并发恶性肿瘤、严重的心肝肾功能不全或心脑血管疾病者;③并发精神疾病、严重抑郁或创伤性脑损伤等影响认知功能的疾病者;④并发多系统萎缩、路易体痴呆或血管性痴呆等疾病者;⑤并发血液系统疾病、免疫系统疾病或急慢性感染性疾病者。另选取同期本院体检中心的健康体检者69例为健康对照组,年龄50~80(62.94 ± 6.05)岁,男性44例,女性25例。两组年龄、性别比较无显著性差异,具有可比性(均 $P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 NPASDP-4试剂盒(南京赛泓瑞生物科技有限公司),MBP ELISA试剂盒(上海名劲生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:采集所有受试者空腹肘静脉血5 ml,留取上层血清置于-80℃保存,备用。采用酶标仪(EPOCH™ Microplate Spectrophotometer, USA)使用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清NPASDP-4和MBP水平,具体操作严格按照ELISA试剂盒说明书执行。

1.3.2 一般资料收集:收集所有受试者性别、年龄、受教育程度、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、基础疾病(糖尿病、高血压)以及帕金森病患者病程、帕金森病评定量表的第三

部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale- III, UPDRS- III)、简易智能精神状态检查量表(Minimental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、Hoehn-Yahr(H-Y)分期、全科医生认知功能评估量表(The General Practitioner Assessment of Cognition, GPCOG)中文版等资料。

1.4 统计学分析 运用SPSS 25.0统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以例数(n)或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;等级资料采用秩和检验。Spearman等级相关或Pearson线性相关分析帕金森病患者血清NPASDP-4, MBP水平与临床指标的相关性;ROC曲线分析血清NPASDP-4, MBP水平对帕金森病患者CI及其严重程度的诊断价值,曲线下面积(area under the curve, AUC)比较采用 Z 检验;多因素Logistic回归分析影响帕金森病患者CI及其严重程度的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与帕金森病组一般资料及血清NPASDP-4, MBP水平比较 见表1。由 t 检验以及 χ^2 检验显示,健康对照组与帕金森病组年龄、性别、受教育程度、BMI以及吸烟、饮酒、糖尿病、高血压患者所占比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与健康对照组比较,帕金森病组血清NPASDP-4和MBP水平升高,差异具有统计学意义($t=68.751, 55.761$, 均 $P=0.001$)。

表1 健康对照组与帕金森病组一般资料及血清NPASDP-4, MBP水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	健康对照组 ($n=69$)	帕金森病组 ($n=138$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	62.94 ± 6.05	63.20 ± 5.84	0.298	0.766
性别				
男	45 (65.22)	88 (63.77)		
女	24 (34.78)	50 (36.23)	0.042	0.837
受教育程度				
初中及以下	29 (42.03)	60 (43.48)		
高中或中专	21 (30.43)	41 (29.71)	0.039	0.980
专科及以上	19 (27.54)	37 (26.81)		
BMI (kg/m^2)	24.03 ± 3.12	24.09 ± 2.98	0.134	0.893
吸烟	15 (21.74)	28 (20.29)	0.059	0.809
饮酒	12 (17.39)	25 (18.12)	0.016	0.898
糖尿病	10 (14.49)	15 (10.87)	0.569	0.451
高血压	14 (20.29)	31 (22.46)	0.128	0.721
NPASDP-4 (ng/ml)	2.38 ± 0.31	6.75 ± 0.48	68.751	0.001
MBP ($\mu\text{g}/\text{L}$)	3.54 ± 0.42	8.34 ± 0.65	55.761	0.001

2.2 认知功能正常组、轻度 CI 组和痴呆组临床指标及血清 NPASDP-4, MBP 水平比较 见表 2。由单因素方差分析、SNK-*q* 检验以及 χ^2 检验显示, 三组间年龄、性别、受教育程度、BMI 以及吸烟、饮酒、糖尿病、高血压患者所占比例比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。三组间 H-Y 分期比较, 差异具有统计学意义 ($\chi^2=7.788, P=0.020$)。与认知功能正常组比较, 轻度 CI 组、痴呆组病程、

UPDRS- III 评分及血清 NPASDP-4, MBP 水平升高; 与轻度 CI 组比较, 痴呆组病程及血清 NPASDP-4, MBP 水平升高(均 $P < 0.05$), 差异具有统计学意义。认知功能正常组、轻度 CI 组、痴呆组 MMSE 评分、MoCA 评分、GPCOG 总分依次显著降低, 差异具有统计学意义 ($H=327.584 \sim 775.933$, 均 $P=0.001$) ,

表 2 认知功能正常组、轻度 CI 组和痴呆组临床指标及血清 NPASDP-4, MBP 水平比较 [($\bar{x} \pm s$) 或 n (%)]

项 目		认知功能正常组 ($n=55$)	轻度 CI 组 ($n=51$)	痴呆组 ($n=32$)	χ^2/H 值	P 值
年龄 / 岁		62.97 \pm 5.69	63.21 \pm 5.92	63.58 \pm 6.05	0.110	0.896
性别	男	36 (65.45)	33 (64.71)	19 (59.38)	0.354	0.838
	女	19 (34.56)	18 (35.29)	13 (40.63)		
受教育程度	初中及以下	21 (38.18)	26 (50.98)	13 (40.63)	2.684	0.612
	高中或中专	16 (29.09)	14 (27.45)	11 (34.38)		
	专科及以上	18 (32.73)	11 (21.57)	8 (25.00)		
BMI/ (kg/m ²)		23.86 \pm 2.87	24.15 \pm 3.04	24.38 \pm 3.17	0.320	0.726
病程 (年)		4.28 \pm 0.54	4.71 \pm 0.58*	5.16 \pm 0.63**	24.114	0.001
吸烟		12 (21.82)	10 (19.61)	6 (18.75)	0.141	0.932
饮酒		10 (18.18)	10 (19.61)	5 (15.63)	0.211	0.900
糖尿病		6 (10.91)	5 (9.80)	4 (7.84)	0.272*	0.941
高血压		14 (25.45)	13 (25.49)	4 (7.84)	2.375	0.305
H-Y 分期 ^[10]	早期	27 (49.09)	18 (35.29)	9 (28.13)	7.788 ^b	0.020
	中期	23 (41.82)	22 (43.14)	12 (37.50)		
	晚期	5 (9.09)	11 (21.57)	11 (34.38)		
UPDRS- III 评分 (分)		41.95 \pm 10.36	47.92 \pm 11.63*	50.78 \pm 13.69*	6.672	0.002
MMSE 评分 (分)		28.47 \pm 0.94	24.51 \pm 1.35*	17.09 \pm 2.57**	515.005	0.001
MoCA 评分 (分)		27.45 \pm 1.03	20.18 \pm 1.92*	11.75 \pm 2.53**	775.933	0.001
GPCOG 总分 (分)		13.47 \pm 0.69	10.25 \pm 1.04*	8.97 \pm 0.82**	327.584	0.001
NPASDP-4/ (ng/ml)		5.89 \pm 0.40	6.83 \pm 0.55*	8.12 \pm 0.54**	207.950	0.001
MBP/ (μ g/L)		6.65 \pm 0.56	8.94 \pm 0.69*	10.27 \pm 0.70**	355.594	0.001

注: * 与认知功能正常组比较, $q=5.426, 9.709, 3.723, 4.815, 18.058, 45.173, 29.295; 55.314, 27.132, 33.153, 11.873, 28.775, 25.883, 35.774$, 均 $P < 0.05$; # 与轻度 CI 组比较, $q=4.895, 29.167, 29.281, 9.297, 16.411, 12.958$, 均 $P < 0.05$; *Fisher 精确检验; ^b 秩和检验。

2.3 帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平与临床指标的相关性 见表 3。Spearman 以及 Pearson 相关性分析显示, 帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平均与病程、H-Y 分期和 UPDRS- III 评分呈显著正相关 (均 $P=0.001$) , 与 MMSE 评分、MoCA 评分、GPCOG 总分呈显著负相关 (均 $P=0.001$) 。

2.4 血清 NPASDP-4, MBP 水平对帕金森病患者 CI 及其严重程度的诊断价值 以认知功能正常的帕金森病患者为阴性样本 ($n=55$) , 以轻度 CI 和痴呆的帕金森病患者为阳性样本 ($n=83$) 绘制 ROC 曲线, 结果显示: 血清 NPASDP-4 和 MBP 水平诊断帕金森病患者 CI 的 AUC 分别为 0.850, 0.930; 而二者联合诊断帕金森病患者 CI 的 AUC 为 0.960,

显著高于血清 NPASDP-4 单独诊断 ($Z=3.149$, $P=0.002$))。见图 1, 表 4。

表 3 帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平与临床指标的相关性

类 别	NPASDP-4		MBP	
	r	P	r	P
病程	0.316	0.001	0.358	0.001
H-Y 分期	0.345	0.001	0.384	0.001
UPDRS- III 评分	0.371	0.001	0.396	0.001
MMSE 评分	-0.468	0.001	-0.517	0.001
MoCA 评分	-0.504	0.001	-0.569	0.001
GPCOG 评分	-0.527	0.001	-0.538	0.001

以轻度CI的帕金森病患者为阴性样本($n=51$),以痴呆的帕金森病患者为阳性样本($n=32$)绘制ROC曲线,结果显示:血清NPASDP-4和MBP水平诊断帕金森病患者CI严重程度的AUC分别为0.866, 0.803;而二者联合诊断帕金森病患者CI严重程度的AUC为0.933,显著高于血清MBP单独诊断($Z=2.253, P=0.024$)。见表5,图2。

2.5 影响帕金森病患者CI及其严重程度的多因素 Logistic 回归分析 以帕金森病患者是否发生CI(包括轻度CI和痴呆)为状态变量(是=1,否=0),表2中差异具有统计学意义的项目病程(实测值)、H-Y分期[以“早期”为参照,哑变量1(中期)=(1, 0),哑变量2(晚期)=(0, 1)]、UPDRS-Ⅲ评分(实测值)、NPASDP-4(< 6.56 ng/ml=0, ≥ 6.56 ng/ml=1)和MBP(< 8.46 μ g/L=0,

≥ 8.46 μ g/L=1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,H-Y分期、UPDRS-Ⅲ评分、NPASDP-4和MBP是帕金森病患者CI的影响因素(均 $P < 0.05$)。见表6。

以发生CI的帕金森病患者是否进展为痴呆为状态变量(是=1,否=0),表2中差异具有统计学意义的项目病程(实测值)、H-Y分期[以“早期”为参照,哑变量1(中期)=(1, 0),哑变量2(晚期)=(0, 1)]、UPDRS-Ⅲ评分(实测值)、NPASDP-4(< 7.46 ng/ml=0, ≥ 7.46 ng/ml=1)和MBP(< 9.26 μ g/L=0, ≥ 9.26 μ g/L=1)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,NPASDP-4和MBP是帕金森病患者CI严重程度的影响因素(均 $P < 0.05$)。见表7。

表4 血清NPASDP-4, MBP水平对帕金森病患者CI的诊断效能

项目	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NPASDP-4	0.850 (0.779 ~ 0.905)	0.535	6.56 ng/ml	80.72	72.73
MBP	0.930 (0.874 ~ 0.967)	0.675	8.46 μ g/L	71.08	96.36
NPASDP-4+MBP	0.960 (0.913 ~ 0.986)	0.771	-	84.34	92.73

表5 血清NPASDP-4, MBP水平对帕金森病患者CI严重程度的诊断效能

项目	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
NPASDP-4	0.866 (0.773 ~ 0.930)	0.659	7.46 ng/ml	87.50	78.43
MBP	0.803 (0.701 ~ 0.882)	0.531	9.26 μ g/L	68.75	84.31
NPASDP-4+MBP	0.933 (0.856 ~ 0.976)	0.738	-	87.50	86.27

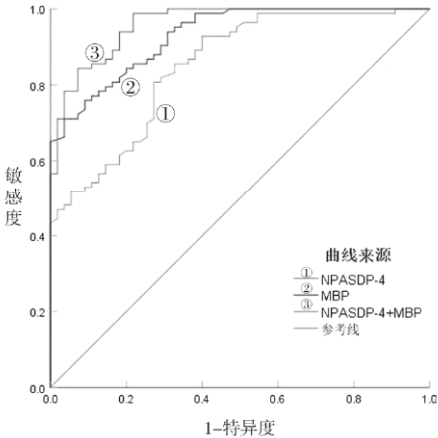


图1 血清NPASDP-4, MBP水平诊断帕金森病患者CI的ROC曲线

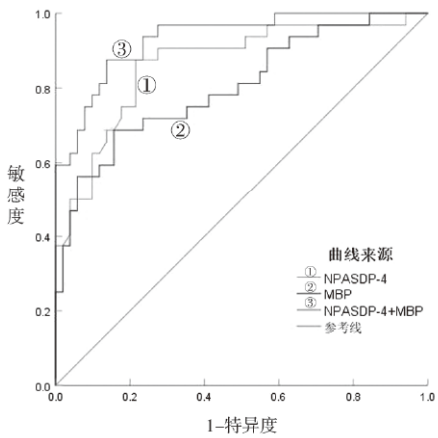


图2 血清NPASDP-4, MBP水平诊断帕金森病患者CI严重程度的ROC曲线

表6 影响帕金森病患者CI的多因素 Logistic 回归分析

类别	β	SE	wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.326	0.314	1.081	0.299	1.386	0.749 ~ 2.565
H-Y分期(中期)	1.553	0.509	9.308	0.002	4.725	1.742 ~ 12.814
H-Y分期(晚期)	1.626	0.497	10.702	0.001	5.083	1.919 ~ 13.464
UPDRS-Ⅲ评分	1.181	0.408	8.376	0.004	3.257	1.464 ~ 7.246
NPASDP-4	1.672	0.641	6.806	0.009	5.324	1.516 ~ 18.701
MBP	1.752	0.435	16.231	0.000	5.769	2.459 ~ 13.533

表 7 影响帕金森病患者 CI 严重程度的多因素 Logistic 回归分析

类别	β	SE	wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.625	0.372	2.826	0.093	1.869	0.901 ~ 3.875
H-Y 分期 (中期)	0.865	0.532	2.641	0.104	2.374	0.837 ~ 6.735
H-Y 分期 (晚期)	0.949	0.641	2.193	0.139	2.584	0.736 ~ 9.077
UPDRS- III 评分	1.224	0.729	2.821	0.093	3.402	0.815 ~ 14.199
NPASDP-4	1.562	0.354	19.468	0.000	4.768	2.382 ~ 9.543
MBP	1.766	0.317	31.027	0.000	5.846	3.141 ~ 10.882

3 讨论

随着全球人口老龄化步伐的加剧,帕金森病发生率呈持续升高趋势,其病因虽然至今尚未完全阐明,但目前研究已证实该病发病与遗传、环境、年龄老化等因素有关,且除运动症状外,神经精神症状和体征在整个病程中亦很常见^[11-12]。帕金森作为第二大神经病变,调节神经功能的生物标记分子同样可能在帕金森病发生及病情进展中扮演着关键角色^[13]。NPASDP-4 作为一种受神经元去极化调节的诱导型转录因子,在神经元去极化上有力表达,并且参与增强抑制来调节神经元对兴奋性传递的神经元放电反应的转录程序,而抑制性神经元的活性升高也诱导 NPASDP-4,促进对相同神经元的激发,进而在许多神经元疾病中发挥重要调节作用^[14-15]。JIAN 等^[16]认为 NPASDP-4 在人和小鼠血肿周围脑组织中上调,并在脑出血建模后约 24h 达到峰值;此外, NPASDP-4 敲低改善了 24h 后脑出血诱导的小鼠神经功能障碍和脑损伤。据报道, NPASDP-4 在急性缺血性脑卒中患者中水平升高,其是急性缺血性脑卒中患者认知障碍的独立危险因素^[17]。研究指出^[18-19], MBP 可作为神经元损伤标志物,其参与调控脑损伤发生发展,当脑组织受损时其释放入血,与脑损伤程度呈正相关。沈华南等^[20]研究发现,脑损伤早产儿的血清 MBP 水平在出生后 24h 明显升高,可作为早产儿脑损伤早期诊断指标。本研究结果显示,帕金森病患者血清 NPASDP-4, MBP 水平均显著高于健康体检者,与上述研究结果类似,提示血清 NPASDP-4, MBP 在帕金森病发病过程中可能发挥重要作用,并推测其可能通过参与调节神经元损伤调控帕金森病患者 CI 发生和病情进展。据此本研究重点探究了 NPASDP-4, MBP 在帕金森病患者 CI 中的临床价值。

目前, CI 困扰着大多数帕金森病患者,尽管帕金森病轻度 CI 和痴呆的临床标准和队列研究取得了重大进展,但其确切的分子和病理基础仍然存在较多的知识空白^[21]。此外,轻度 CI 介于正常与轻度痴呆之间,虽存在与当前年龄和教育程度不相符的认知低下,但并不影响正常的日常生活,容易

被忽视,而目前基于精神障碍诊断与统计手册 (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, DSM-IV) 标准和其它临床诊断标准的诊断方法对于痴呆的诊断耗时且主观,常导致不同的诊断标准得出的诊断结果差别较大^[22]。因此,寻找灵敏、客观的生物标志物,对于帕金森病 CI 的早期诊断、早期干预以及减缓疾病进展至关重要。本研究结果显示,认知功能正常组、轻度 CI 组、痴呆组血清 NPASDP-4, MBP 水平依次显著升高,提示 NPASDP-4, MBP 参与帕金森病患者 CI 发生和病情进展,其血清水平可能是评估帕金森病患者 CI 发生及其严重程度的生物标记物。进一步通过 ROC 曲线分析显示,血清 NPASDP-4, MBP 水平联合诊断帕金森病患者 CI 的 AUC 高于其单独诊断,尤其是 NPASDP-4;二者联合诊断帕金森病患者 CI 严重程度的 AUC 高于其单独诊断,尤其是 MBP。提示 NPASDP-4, MBP 对帕金森病患者 CI 及其严重程度均表现出较高的诊断价值,且二者联合后诊断价值更高,有一定临床参考意义。此外,本研究中 NPASDP-4, MBP 高水平均是帕金森病患者存在 CI 及其进展为痴呆的独立危险因素,表明 NPASDP-4, MBP 高水平可能提示帕金森病患者存在 CI,且更高水平的 NPASDP-4, MBP 可能意味着患者进展为痴呆。据报道, NPASDP-4 可调控与兴奋 - 抑制平衡稳态调节相关基因的激活,具有一定的神经保护功能,且有作为中枢神经系统急慢性疾病治疗靶点的潜力^[23]。而周璇等^[24]研究表明, NPASDP-4 的表达随着认知功能障碍的严重程度升高而降低,这与本研究结果不同,可能是因为认知功能障碍与帕金森病病因、发病机制存在一定差异,或者患者所处疾病阶段不同等导致。

本研究认知功能正常组、轻度 CI 组和痴呆组病程、H-Y 分期、UPDRS- III 评分、MMSE 评分、MoCA 评分、GPCOG 总分亦存在显著差异,与吴晗等^[25]对帕金森患者认知功能障碍的实验研究中结果部分一致。此外,帕金森病患者血清 NPASDP-4 和 MBP 水平均与病程、H-Y 分期、UPDRS- III 评分呈显著正相关,与 MMSE 评分、MoCA 评分、

GPCOG 总分呈显著负相关,这进一步说明血清 NPASDP-4, MBP 有望作为评估帕金森病患者 CI 发生及其进展为痴呆的辅助指标。基于既往研究^[14-18, 23, 26]和本研究结果,推测可能的机制为:帕金森病发生时,脑黑质多巴胺能神经元变性死亡,导致多巴胺能神经递质减少,同时伴随着炎症反应、氧化应激反应以及内质网应激等病理过程,进一步损伤神经元,血液中 MBP 呈高水平;而与此同时,发挥神经保护作用的 NPASDP-4 通过代偿性作用维持着神经元的存活,故其同样表现为高水平;MBP 和 NPASDP-4 大量聚集,但 NPASDP-4 的神经保护作用远低于 MBP 等因子的破坏作用,最终神经元损伤进一步加剧,导致大脑皮层功能以及结构异常,从而学习、记忆能力下降,出现轻度 CI,更严重者进展为痴呆。

综上所述,帕金森病患者血清 NPASDP-4 和 MBP 呈高水平,且均与 CI 及其严重程度密切相关,其有望作为帕金森病患者 CI 及其由轻度 CI 进展为痴呆的辅助诊断指标。但是,本研究尚存在一定局限性:①样本量偏小,且选取医院单一,研究结果可能存在偏差;②未构建完整的临床预测模型进行内部和外部验证;③尽管已尽可能排除年龄、性别等混杂因素的影响,但仍可能存在影响血清 NPASDP-4 和 MBP 水平的因素,这在本研究中未能得到逐一验证;④ NPASDP-4, MBP 的关系以及二者与帕金森病患者 CI 的因果关系尚不明确等等。针对以上存在的不足之处,将在以后的研究中扩大样本量并通过多中心研究进行补充与完善。

参考文献:

- [1] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etio-pathogenesis and treatment[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.
- [2] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [3] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2021, 7(1): 47.
- [4] ZHANG Qiang, ALDRIDGE G M, NARAYANAN N S, et al. Approach to cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4): 1495-1510.
- [5] 周璇, 薛艺东, 郭杰. miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4, NSE, S100 β 蛋白水平对急性脑血管病患者认知障碍的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(9): 540-544.
ZHOU Xuan, XUE Yidong, GUO Jie. Effects of serum levels of microRNAs and neuron PAS domain protein 4, NSE and S100ubeta on cognitive impairment in patients with acute cerebrovascular disease [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2020, 28(9): 540-544.
- [6] 叶艳艳, 吴若雅, 夏雯丽, 等. 血清 S100B 和髓鞘碱性蛋白对早产儿脑损伤的早期诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(3): 575-578.
- [7] YE Yanyan, WU Ruoya, XIA Wenli, et al. Early diagnostic value of serum S100B and myelin basic protein in premature infants with brain injury[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2021, 36(3): 575-578.
- [8] SMIRNOVA E V, RAKITINA T V, ZIGANSHIN R H, et al. Comprehensive atlas of the myelin basic protein interaction landscape[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1628.
- [9] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准 (2016 版) [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
Chinese Medical Association Neurology Branch of Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Chinese Physician Association Neurologist Branch of Parkinson's Disease and Movement Disorders Professional Committee. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition) [J]. Chinese Journal of Neurology, 2016, 49(4): 268-271.
- [10] LITVAN I, GOLDMAN J G, TRÖSTER A I, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. Movement Disorders, 2012, 27(3): 349-356.
- [11] KATAOKA H, SUGIE K. Association between fatigue and Hoehn-Yahr staging in Parkinson's disease: eight-year follow-up study[J]. Neurology International, 2021, 13(2): 224-231.
- [12] WEINTRAUB D, AARSLAND D, CHAUDHURI K R, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges[J]. Lancet Neurolog, 2022, 21(1): 89-102.
- [13] 胡月, 徐俊, 徐耀, 等. 帕金森病认知障碍的体液生物标志物研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 777-779.
HU Yue, XU Jun, XU Yao, et al. Research progress on humoral biomarkers of cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22(7): 777-779.
- [14] 李群英, 甄时建, 何树光, 等. 帕金森病患者治疗期间血清 miR-153, miR-128b 水平表达与非运动症状的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 120-123, 168.
LI Qunying, ZHEN Shijian, HE Shuguang, et al. Research on correlation between expression of serum miR-153, miR-128b levels and non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease during treatment period[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 120-123, 168.
- [15] OPSOMER R, CONTINO S, PERRIN F, et al. Amyloid precursor protein (APP) controls the expression of the transcriptional activator neuronal PAS domain protein 4 (NPAS4) and synaptic GABA release[J]. eNeuro, 2020, 7(3): ENEURO.0322-19.
- [16] 石子璇, 饶维, 姬广辉, 等. Npas4 在小鼠原代神经元体外氧糖剥夺/复氧损伤中的保护作用及其可能机制[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1409-1414.

- onset preeclampsia patients[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2022, 22(1): 87.
- [27] DING Yuzhen, YANG Xiaofeng, HAN Xiaoxue, et al. Ferroptosis-related gene expression in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 927869.
- [28] ZHANG Heng, HE Yue, WANG Jianxia, et al. MiR-30-5p-mediated ferroptosis of trophoblasts is implicated in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Redox Biology, 2020, 29: 101402.
- [29] WANG Yue, ZHENG Lixin, SHANG Wenjing, et al. Wnt/beta-catenin signaling confers ferroptosis resistance by targeting GPX4 in gastric cancer[J]. Cell Death and Differentiation, 2022, 29(11): 2190-2202.
- [30] YANG Xiaofeng, DING Yuzhen, SUN Lu, et al. Ferritin light chain deficiency-induced ferroptosis is involved in preeclampsia pathophysiology by disturbing uterine spiral artery remodelling[J]. Redox Biology, 2022, 58: 102555.
- [31] CHEN Xin, LI Jingbo, KANG Rui, et al. Ferroptosis: machinery and regulation[J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.
- [32] EL-KHALIK S R A, IBRAHIM R R, GHAFAR M T A, et al. Novel insights into the SLC7A11-mediated ferroptosis signaling pathways in preeclampsia patients: identifying pannexin 1 and toll-like receptor 4 as innovative prospective diagnostic biomarkers[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2022, 39(5): 1115-1124.
- 收稿日期: 2023-04-28
修回日期: 2023-11-28

(上接第23页)

- SHI Zixuan, RAO Wei, JI Guanghui, et al. Function and mechanism study of Npas4 in primarily cultured mouse neurons after oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury in vitro[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2021, 37(8): 1409-1414.
- [16] JIAN Dan, QIN Le, GAN Hui, et al. NPAS4 exacerbates pyroptosis via transcriptionally regulating NLRP6 in the acute phase of intracerebral hemorrhage in mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(9): 8320.
- [17] 孟涛, 李成刚, 杨柳, 等. 血清脑源性神经生长因子、神经元 PAS 结构域蛋白 4 和神经元特异性烯醇化酶水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的关系[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(8): 777-780.
- MENG Tao, LI Chenggang, YANG Liu, et al. Relationship between the levels of brain-derived nerve growth factor, neuronal Per-Arnt-Sim domain protein 4, neuron-specific enolase and cognitive disorder in serum of patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2022, 39(8): 777-780.
- [18] 刘俊, 陈琦, 白如君. 血清 IGF-1, NSE, MBP 联合检查对新生儿黄疸脑损伤的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(22): 2447-2450.
- LIU Jun, CHEN Qi, BAI Rujun. Diagnostic value of combined detection of serum IGF-1, NSE and MBP for neonatal jaundice and brain injury[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, 19(22): 2447-2450.
- [19] YANG Xin, SHEN Yu, DING Zhuofeng, et al. Circulating level of myelin basic protein predicts postherpetic neuralgia: a prospective study[J]. Clinical Journal of Pain, 2021, 37(6): 429-436.
- [20] 沈华南, 叶艳艳, 徐良银. 血清 S100B 髓鞘碱性蛋白及动脉血气分析对早产儿脑损伤的早期诊断价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 1988-1991.
- SHEN Huanan, YE Yanyan, XU Liangyin. Analysis on the value of serum S100B, myelin basic protein, and arterial blood gas analysis in early diagnosis of brain injury in premature infants[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2022, 37(11): 1988-1991.
- [21] BRANDÃO P R P, MUNHOZ R P, GRIPPE T C, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a clinical and pathophysiological overview [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2020, 419: 117177.
- [22] SEVERIANO E SOUSA C, FABBRI M, GODINHO C, et al. Clinical diagnostic criteria have a high impact on the frequency of dementia in late-stage Parkinson's disease [J]. Frontiers in Neurology, 2021, 12: 652424.
- [23] FU Jian, GUO Ouyang, ZHEN Zhihang, et al. Essential functions of the transcription factor Npas4 in neural circuit development, plasticity, and diseases [J]. Frontiers Neuroscience, 2020, 14: 603373.
- [24] 周璇, 薛艺东, 郭杰. miRNAs 及血清神经元 PAS 结构域蛋白 4, NSE, S100 β 蛋白水平对急性脑血管病患者认知障碍的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(9): 540-544.
- ZHOU Xuan, XUE Yidong, GUO Jie. Effects of serum levels of microRNAs and neuron PAS domain protein 4, NSE and S100ubeta on cognitive impairment in patients with acute cerebrovascular disease [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2020, 28(9): 540-544.
- [25] 吴晗, 李震, 李则衡, 等. 血清 IGF-1 及 TNF- α 水平与帕金森病患者认知功能障碍的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 545-551.
- WU Han, LI Zhen, LI Zeheng, et al. Correlation between serum levels of IGF and TNF- α and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 545-551.
- [26] 张鹏, 王增亮, 王瑞, 等. 血钙变化通过内质网应激途径加重颅脑外伤患者神经损伤的临床研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(9): 884-887.
- ZHANG Peng, WANG Zengliang, WANG Rui, et al. Clinical study on the changes of serum Calcium aggravate nerve injury in patients with traumatic brain injury through endoplasmic reticulum stress[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2020, 19(9): 884-887.
- 收稿日期: 2023-04-03
修回日期: 2023-12-22