

帕金森病患者血清 miR-497-5p, FGF2 和 BDNF 表达水平与认知功能障碍的相关性

程伟宁, 黄 荣, 张 锐, 谭登云 (武汉市新洲区人民医院神经内科, 武汉 430400)

摘要: 目的 探究血清微小 RNA (micro RNA, miR)-497-5p, 成纤维细胞生长因子-2 (FGF2)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平与帕金森病 (PD) 患者认知功能障碍的关系。方法 选取 2022 年 4 月~2024 年 4 月武汉市新洲区人民医院治疗的 PD 患者 86 例 (研究组) 与健康体检者 60 例 (对照组), 采用实时荧光聚合酶链反应 (RT-qPCR) 测定血清 miR-497-5p 水平, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 FGF2, BDNF 水平; Spearman 分析血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 水平与蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 的相关性; Logistic 分析影响 PD 患者并发认知功能障碍的因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断价值。结果 研究组血清 miR-497-5p (2.73 ± 0.67) 表达水平与对照组 (1.04 ± 0.34) 相比显著升高, 研究组 FGF2 (1.94 ± 0.45 ng/ml)、BDNF (8.31 ± 2.44 ng/ml) 表达水平与对照组相比 (2.71 ± 0.69 ng/ml, 12.81 ± 3.07 ng/ml) 显著降低, 差异具有统计学意义 ($t=17.977, 8.161, 9.850$, 均 $P<0.05$)。血清 miR-497-5p 与 MoCA 评分呈负相关 ($r=-0.331, P<0.05$), FGF2, BDNF 水平与 MoCA 评分呈正相关 ($r=0.404, 0.361$, 均 $P<0.05$)。认知功能障碍组病程、miR-497-5p 水平显著高于认知功能正常组, FGF2, BDNF 水平、MoCA 评分显著低于认知功能正常组, 差异具有统计学意义 ($t=2.350 \sim 11.792$, 均 $P<0.05$)。PD 患者病程、血清 miR-497-5p 是 PD 患者认知功能障碍的危险因素 (Wald $\chi^2=4.712, 5.704$, 均 $P<0.05$); MoCA 评分、血清 FGF2, BDNF 是 PD 患者认知功能障碍的保护因素 (Wald $\chi^2=4.499, 5.556, 5.217$, 均 $P<0.05$)。血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 三者联合对 PD 患者并发认知功能障碍的 AUC (95%CI), 敏感度高于单独诊断; 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 三者联合对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断效果优于单独诊断, 差异具有统计学意义 ($Z=2.279, 2.236, 2.123$, 均 $P<0.05$)。结论 血清 miR-497-5p 升高、FGF2, BDNF 水平降低会使 PD 患者并发认知功能障碍的风险增加, 三者联合对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断价值较好。

关键词: 帕金森病; 微小核糖核酸-497-5p; 成纤维细胞生长因子-2; 脑源性神经营养因子; 认知功能障碍
中图分类号: R744.8 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 04-121-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.04.021

Correlation between Serum miR-497-5p, FGF2 and BDNF Expression Levels with Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease Patients

CHENG Weining, HUANG Rong, ZHANG Rui, TAN Dengyun (Department of Neurology, Wuhan Xinzhou District People's Hospital, Wuhan 430400, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum levels of micro RNA (miR)-497-5p, fibroblast growth factor-2 (FGF2) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF), with cognitive dysfunction in Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** From April 2022 to April 2024, 86 PD patients (study group) treated in Wuhan Xinzhou District People's Hospital and 60 healthy individuals (control group) who underwent physical examination in Wuhan Xinzhou District People's Hospital were selected. Serum miR-497-5p levels were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR), and serum FGF2 and BDNF levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman was applied to analyze the correlation between serum miR-497-5p, FGF2, BDNF levels and montreal cognitive assessment (MoCA score). Logistic analysis was applied to analyze the factors influencing cognitive dysfunction in PD patients. Receiver operating characteristic (ROC) was applied to analyze the diagnostic value of serum miR-497-5p, FGF2 and BDNF for cognitive dysfunction in PD patients. **Results** The serum miR-497-5p (2.73 ± 0.67) expression level in the study group was obviously increased than that in the control group (1.04 ± 0.34), while the expression levels of FGF2 (1.94 ± 0.45 ng/ml) and BDNF (8.31 ± 2.44 ng/ml) were obviously reduced than those in the control group (2.71 ± 0.69 ng/ml, 12.81 ± 3.07 ng/ml), with significant differences ($t=17.977, 8.161, 9.850$, all $P<0.05$). Serum miR-497-5p was negatively correlated with MoCA score ($r=-0.331, P<0.05$), while FGF2 and BDNF levels were positively correlated with MoCA score ($r=0.404, 0.361$, all $P<0.05$). Cognitive

基金项目: 湖北省卫生健康科研项目 (WJ2022M053)。

作者简介: 程伟宁 (1975-) 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病及帕金森病, E-mail: chengwn066@163.com。

dysfunction group had significantly higher disease duration, FGF2, BDNF levels, and MoCA scores than the cognitively normal group. The course of disease and miR-497-5p levels in the cognitive dysfunction group were obviously higher than that in the normal cognitive function group, FGF2, BDNF levels, and MoCA scores in the cognitive dysfunction group were obviously lower than that in the normal cognitive function group ($t=2.350 \sim 11.792$, all $P<0.05$). The course of disease and serum miR-497-5p were risk factors for cognitive dysfunction in PD patients (Wald $\chi^2=4.712, 5.704$, all $P<0.05$), while MoCA score, serum FGF2, and BDNF were protective factors for cognitive dysfunction in PD patients (Wald $\chi^2=4.499, 5.556, 5.217$, all $P<0.05$). The AUC and sensitivity of the combination of serum miR-497-5p, FGF2, and BDNF in PD patients with cognitive impairment were higher than those of individual diagnosis. The diagnostic effect of the combination of miR-497-5p, FGF2, and BDNF in PD patients with cognitive dysfunction was better than that of individual diagnosis, and the differences were statistically significant ($Z=2.279, 2.236, 2.123$, all $P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum miR-497-5p level and decreased FGF2 and BDNF levels can increase the risk of cognitive dysfunction in PD patients, and the combination of the three has good diagnostic value for cognitive dysfunction in PD patients.

Keywords: Parkinson's disease; miR-497-5p; fibroblast growth factor-2; brain derived neurotrophic factor; cognitive dysfunction

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 多发于老年群体的神经系统变性疾病, 患者多巴胺能神经元发生变性导致出现运动迟缓、肌肉僵直等运动症状以及睡眠障碍、焦虑、神经功能障碍、认知功能障碍等非运动症状^[1-2]。研究发现 PD 患者出现认知功能障碍的机率较高, 患者感知、记忆、思维受到不同程度的影响, 未及时干预会导致疾病发展为痴呆的风险增加, 给患者及家庭带来不良影响^[3]。由于并发认知功能障碍的 PD 患者临床表现较为复杂, 因此早期较难辨别, 而早期进行诊断干预可有效延缓患者病情发展^[4], 因此寻找可用于诊断 PD 并发认知功能障碍患者的标志物有重要意义。

微小 RNA (microRNA, miR) 可调控多种信号通路参与细胞生长、凋亡等过程, 其中 miR-497-5p 参与调控神经细胞的凋亡过程, 与神经细胞损伤有关, 参与调控 PD 在内的各种神经退行性疾病^[5], 成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 对脑内多巴胺系统的发育和维稳具有重要作用, 并且参与多种信号通路对神经元产生影响^[6], 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 存在于中枢神经系统, 可参与多种信号通路调控神经细胞凋亡、氧化应激、神经炎症等过程, 与神经系统变性疾病密切相关^[7], 由此可见, miR-497-5p, FGF2, BDNF 在多种神经疾病的发生发展过程中发挥着重要作用, 目前临床上针对 PD 患者认知功能障碍早期诊断的相关研究较少, 因此本研究探究血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 与 PD 患者认知功能障碍的关系, 为 PD 患者认知功能障碍临床诊断提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2022 年 4 月 ~ 2024 年 4 月武汉市新洲区人民医院治疗的 PD 患者 86 例 (研究组), 男性 44 例, 女性 42 例, 年龄 58 ~ 73 (65.94 ± 5.97) 岁;

选择同期体检的健康人 60 例 (对照组), 男性 32 例, 女性 28 例, 年龄 56 ~ 74 (65.37 ± 6.18) 岁。根据蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分^[8]将研究组分为认知功能障碍组 (MoCA 评分 < 26 分, $n=51$) 与认知功能正常组 (MoCA 评分 ≥ 26 分, $n=35$)。纳入标准: ①符合 PD 诊断标准^[9]; ②患者签署知情同意书; ③临床资料完整。排除标准: ①合并其它精神疾病; ②合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、肝肾功能障碍; ③继发性 PD; ④不能完成量表检查; ⑤既往服用影响认知功能的药物。本研究经过伦理委员会审批 (伦理学批号: XZYLL-2022001)。

1.2 仪器与试剂 TRIzol 试剂 (15596026CN, Thermo 公司), 逆转录试剂盒 (K1691, Thermo 公司), Talent 荧光定量检测试剂盒 (FP209, 北京天根有限公司), 实时荧光定量 PCR 仪 (7500 型号, ABI 公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集: 收集研究对象性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、年龄、受教育水平、病程、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、吸烟、饮酒情况。
1.3.2 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 水平测定: 采集研究对象空腹静脉血 5ml, 4 000 r/min 离心 8min 得到上层血清储存于 -20℃ 低温下待测; 血清 miR-497-5p 水平采用实时荧光聚合酶链反应 (RT-qPCR) 进行测定, 提取得到总 RNA, 经逆转录得到 cDNA, 进行 PCR 扩增, 取上下游引物各 0.4 μl, Premix 5 μl, cDNA 2 μl, ddH₂O 补齐 10 μl, 预变性条件为 90℃ 25s, 变性条件 90℃ 7s, 55℃ 50s, 进行 30 个循环, 以 U6 为内参, 2^{-ΔΔCt} 法计算得到 miR-497-5p 表达水平, miR-497-5p 上游引物: 5'-CCTTCAGCAGCACACTGTGG-3', 下游引物: 5'-CAGTGCAGGGTCCGAGGTAT-3'; U6 上游引物: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACACA-3', 下游引物: 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。血清

FGF2, BDNF水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定。

1.4 统计学分析 数据采用SPSS 25分析,计数资料以n(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验。Spearman分析血清miR-497-5p, FGF2, BDNF水平与MoCA评分的相关性; Logistic分析影响PD患者并发认知功能障碍的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清miR-497-5p, FGF2和BDNF对PD患者并发认知功能障碍的诊断价值, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清miR-497-5p, FGF2, BDNF水平比较 见表1。与对照组相比,研究组血清miR-497-5p表达水平显著升高, FGF2, BDNF表达水平显著降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.2 认知功能障碍组血清miR-497-5p, FGF2, BDNF水平与MoCA评分的相关性分析 通过Spearman

分析认知功能障碍组血清miR-497-5p与MoCA评分呈负相关($r=-0.331, P<0.05$), FGF2, BDNF水平与MoCA评分呈正相关($r=0.404, 0.361, 均P<0.05$)。

表1 研究组与对照组患者血清miR-497-5p, FGF2, BDNF水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	研究组(n=86)	对照组(n=60)	t值	P值
miR-497-5p	2.73±0.67	1.04±0.34	17.977	<0.001
FGF2 (ng/ml)	1.94±0.45	2.71±0.69	8.161	<0.001
BDNF (ng/ml)	8.31±2.44	12.81±3.07	9.850	<0.001

2.3 认知功能障碍组与认知功能正常组临床资料对比 见表2。认知功能障碍组与认知功能正常组性别、BMI, 年龄、受教育水平、高血压史、高脂血症史、糖尿病史、吸烟、饮酒情况比较, 差异无统计学意义(均 $P>0.05$); 认知功能障碍组病程、血清miR-497-5p表达水平显著高于认知功能正常组, FGF2, BDNF水平、MoCA评分显著低于认知功能正常组, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 认知功能障碍组与认知功能正常组临床资料 [$\bar{x}\pm s, n(%)$]

项目	n	认知功能障碍组(n=51)	认知功能正常组(n=35)	χ^2/t 值	P值	
性别	男	44	28 (54.90)	16 (45.71)	0.701	0.402
	女	42	23 (45.10)	19 (54.29)		
BMI (kg/m ²)			24.86±1.74	24.71±1.98	0.371	0.711
年龄(岁)			66.04±5.84	65.80±5.69	0.189	0.850
受教育水平(年)	≤6	49	29 (56.86)	20 (57.14)	0.001	0.979
	>6	37	22 (43.14)	15 (42.86)		
病程(年)			5.41±1.38	4.74±1.17	2.350	0.021
高血压史	有	31	19 (37.25)	12 (34.29)	0.079	0.778
	无	55	32 (62.75)	23 (65.71)		
高脂血症史	有	14	8 (15.69)	6 (17.14)	0.032	0.857
	无	72	43 (84.31)	29 (82.86)		
糖尿病史	有	25	16 (31.37)	9 (25.71)	0.322	0.570
	无	61	35 (68.63)	26 (74.29)		
吸烟	有	22	14 (27.45)	8 (22.86)	0.230	0.631
	无	64	37 (72.55)	27 (77.14)		
饮酒	有	18	11 (21.57)	7 (20.00)	0.031	0.861
	无	68	40 (78.43)	28 (80.00)		
MoCA评分(分)			19.84±3.91	28.14±1.71	11.792	<0.001
miR-497-5p			3.04±0.54	2.28±0.46	6.801	<0.001
FGF2 (ng/ml)			1.68±0.43	2.32±0.49	6.405	<0.001
BDNF (ng/ml)			6.61±2.37	10.79±2.52	7.831	<0.001

2.4 影响PD患者认知功能障碍的因素分析 以

PD患者是否并发认知功能障碍为因变量, 以病程、

MoCA 评分、血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 为自变量进行多因素分析, 结果见表 3。可知 PD 患者病程、血清 miR-497-5p 水平是 PD 患者认知功能

障碍的危险因素, MoCA 评分、血清 FGF2, BDNF 水平是 PD 患者认知功能障碍的保护因素, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 3 影响 PD 患者认知功能障碍 Logistic 多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
病程	0.638	0.294	4.712	0.030	1.893	1.064 ~ 3.368
MoCA 评分	-0.819	0.386	4.499	0.034	0.441	0.207 ~ 0.940
miR-497-5p	0.924	0.387	5.704	0.017	2.520	1.180 ~ 5.380
FGF2	-0.559	0.237	5.556	0.018	0.572	0.359 ~ 0.910
BDNF	-0.263	0.115	5.217	0.022	0.769	0.614 ~ 0.963

2.5 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断价值 见表 4 和图 1。血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 联合诊断 PD 患者并发认知功能障碍的 AUC (95%CI), 敏感度高

于单独诊断; 三者联合对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断效果优于单独诊断, 差异具有统计学意义 ($Z=2.279, 2.236, 2.123$, 均 $P < 0.05$)。

表 4 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 对 PD 患者并发认知功能障碍的诊断价值

因素	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
miR-497-5p	0.804	2.53	0.708-0.901	80.39	85.71	0.661
FGF2	0.805	2.09 ng/ml	0.707-0.902	78.43	82.86	0.613
BDNF	0.825	9.13 ng/ml	0.736-0.914	82.35	80.00	0.624
三者联合	0.922	-	0.868-0.975	94.12	77.14	0.713

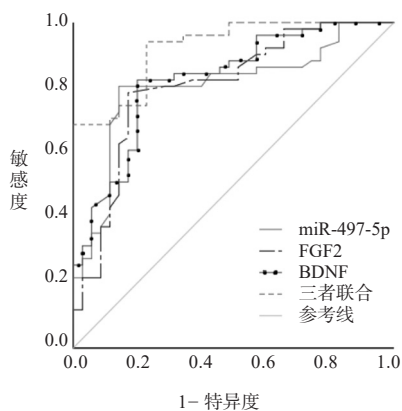


图 1 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 诊断 PD 患者并发认知功能障碍的 ROC 曲线

3 讨论

神经系统变性疾病 PD 的发病率仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 居于第二位, 年龄、遗传、环境等多种因素皆影响 PD 的发生, PD 患者会出现运动症状和非运动症状, 其中非运动症状中认知功能障碍的发病率较高, 对患者正常生活造成严重影响^[10-11]。PD 患者认知功能障碍可出现在疾病早期, 较为隐匿, 并且随着病情发展可能导致患者痴呆, 影响患者生活质量的同时也给患者家庭带来沉重负担^[12]。研究发现血清 miR-497-

5p, FGF2, BDNF 与多种神经疾病的发生发展有关, 因此本研究探究帕金森患者血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 水平与认知功能障碍的关系, 为 PD 患者认知功能障碍的诊断提供参考。

多位学者研究发现 miR-497-5p 与神经损伤有关, 研究发现使用氯胺酮诱导 PC12 细胞凋亡后, BDNF 和 LINC00641 下降而 miR-497-5p 上升, 氯胺酮诱导的神经损伤与 LINC00641/miR-497-5p/BDNF 信号通路有关^[13], SUN 等^[14] 研究发现使用局部麻醉剂使神经元产生神经毒性, 随着局部麻醉剂浓度升高, miR-497-5p 水平上调, 神经细胞活性降低、凋亡率增加、氧化应激损伤程度加重。本研究中并发认知功能障碍的 PD 患者血清 miR-497-5p 表达水平升高, 提示血清 miR-497-5p 升高增加 PD 患者发生认知功能障碍的风险。分析原因, miR-497-5p 能够负靶向 BDNF, BDNF 能够抑制 PC12 细胞的凋亡过程以及氧化应激损伤, miR-497-5p 抑制 BDNF/TrkB/PI3K/Akt 等多种信号通路, 与缺血性脑卒中神经元损伤有关, 使缺血性脑卒中神经元损伤加重^[15]。此外, 有研究发现 miR-497-5p 可以靶向 FGF2, 通过调控 FGF2 调节 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP) 处理的神经母细胞瘤细胞凋亡过程, 沉默 miR-497-5p 表达使神经母细胞瘤

(neuroblastoma) 细胞凋亡过程被抑制, 运动迟缓的症状得到改善, PD 病情得到缓解^[5]。此外, 本研究发现 miR-497-5p 表达水平对 PD 患者并发认知功能障碍有一定诊断价值。

本研究中 FGF2 表达水平在认知功能障碍的 PD 患者体内降低, 分析原因, FGF2 与神经保护机制有关, FGF2 通过提高 EZH2 表达使 HES1 下调, FGF2/EZH2 轴对创伤性脑损伤的神经保护具有调节作用, FGF2 表达水平上调, 脑损伤程度得到改善, 神经元凋亡和自噬减少^[16]。研究发现在抑郁症生物疗法中高频重复经颅磁刺激能够改变星形胶质细胞功能, FGF2 的表达增加, FGF2/FGFR1/p-ERK 信号通路激活从而抑制了神经细胞凋亡过程, 星形胶质细胞的减少被逆转, 改善了抑郁情况^[17], 据报道, 星形胶质细胞中 FGF2 的下调与谷氨酸能突触生成的减少密切相关, FGF2 能够提高神经胶质蛋白 1 的表达, 改善空间记忆、焦虑、抑郁的情况, 使神经恢复。此外, 研究发现 FGF2 提高了神经纤毛蛋白 1 的表达, 将离子型谷氨酸受体 1/2 转移至突触后致密区, 使空间记忆能力以及抑郁行为得到改善, 改善海马的功能^[18]。因此 FGF2 表达水平升高有助于 PD 患者认知功能的改善。

本研究中并发认知功能障碍的 PD 患者 BDNF 表达水平降低, 提示 BDNF 上调有利于 PD 患者认知功能恢复。BDNF 是神经营养因子, 与神经细胞的修复、神经元存活密切相关^[19], 据报道, 卒中后认知功能障碍患者治疗后血清 BDNF 提高、认知功能提高、日常活动能力得到改善, 炎症因子 IL-6 表达水平下降, 并且随着治疗时间的延长, 血清 BDNF 升高, BDNF 对神经细胞的修复发挥重要作用^[20]。多项研究表明 BDNF 水平升高有助于认知功能的改善, 闫桂柳等^[21]研究发现正常大鼠与脑卒中大鼠海马星形胶质细胞中 BDNF 表达水平与脑卒中后抑郁大鼠相比明显升高, BDNF 表达水平降低与发生抑郁有关, 其水平升高能够使海马神经恢复, 高源等^[22]研究发现记忆认知能力较差、刻板行为严重的大鼠海马组织中 BDNF 水平明显较低, 治疗后精神分裂症模型大鼠海马组织中 BDNF 水平升高, 刻板行为得到改善, 记忆功能、认知功能得到提高。此外, 已有研究证实 miR-497-5p 与 FGF2 和 BDNF 互为靶向调控关系, 共同参与调控神经疾病的进展^[5,13-14]。故推测 miR-497-5p 可通过调控 FGF2 和 BDNF 共同干预 PD 患者并发认知功能障碍的发展。

综上, 血清 miR-497-5p 升高, FGF2 和 BDNF 水平降低使 PD 患者并发认知功能障碍的风险增加, 血清 miR-497-5p, FGF2, BDNF 三者联合对 PD 患

者并发认知功能障碍的诊断效果优于单独诊断, 对 PD 患者认知功能障碍的临床诊断有一定意义。

参考文献:

- [1] PAJARES M, I ROJO A, MANDA G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1687.
- [2] 郑德泉, 江华, 林锦标, 等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(3): 17-23, 59.
- [3] ZHENG D Q, JIANG H, LIN J B, et al. Study on the diagnostic value of serum NPASDP-4 and MBP level expression with cognitive dysfunction and severity in Parkinson's disease patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(3): 17-23, 59.
- [4] GOLDMAN J G, SIEG E. Cognitive impairment and dementia in parkinson disease[J]. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2020, 36(2): 365-377.
- [5] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *the Lancet Neurology*, 2021, 20(5): 385-397.
- [6] ZHU W J, ZHANG H, GAO J, et al. Silencing of miR-497-5p inhibits cell apoptosis and promotes autophagy in Parkinson's disease by upregulation of FGF2[J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(11): 2302-2312.
- [7] ILIEVA M, NIELSEN T T, MICHEL T, et al. FGF2 and dual agonist of NCAM and FGF receptor 1, Enreptin, rescue neurite outgrowth loss in hippocampal neurons expressing mutated huntingtin proteins[J]. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2019, 126(11): 1493-1500.
- [8] 岳刘平, 孙永康, 徐方飏, 等. 基于 BDNF/TrkB 信号通路探讨中药调控阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(20): 274-282.
- [9] YUE L P, SUN Y K, XU F B, et al. Regulation of Alzheimer's disease by chinese medicine based on BDNF/TrkB signaling pathway: a review [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(20): 274-282.
- [10] CIESIELSKA N, SOKOŁOWSKI R, MAZUR E, et al. Is the Montreal cognitive assessment (MoCA) test better suited than the Mini-mental state examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? meta-analysis[J]. *Psychiatria Polska*, 2016, 50(5): 1039-1052.
- [11] 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专业. 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.
- [12] Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's Disease and Movement Disorder Section of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition) [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2016, 49(4): 268-271.
- [13] RAJAN S, KAAS B. Parkinson's disease: risk factor modification and prevention[J]. *Seminars in Neurology*, 2022, 42(5): 626-638.

- [11] 马春潮, 朱晓冬. 帕金森病认知障碍 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(9): 769-774.
MA C C, ZHU X D. Parkinson's disease with cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2019, 39(9): 769-774.
- [12] 张美美, 张玉梅. 帕金森痴呆标志物研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(12): 1342-1344.
ZHANG M M, ZHANG Y M. Advances in Parkinson's dementia marker research[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22(12): 1342-1344.
- [13] CHEN Q X, YAN J J, XIE W J, et al. LncRNA LINC00641 sponges miR-497-5p to ameliorate neural injury induced by anesthesia via up-regulating BDNF [J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2020, 13: 95.
- [14] SUN L J, YUAN R. LncRNA SNHG12 ameliorates bupivacaine-induced neurotoxicity by sponging miR-497-5p to upregulate NLRX1 [J]. Human & Experimental Toxicology, 2022, 41: 9603271221089001.
- [15] GONG C Y, HE X N, LI G L, et al. MiR-497-5p promoted neuronal injury in ischemic stroke by inhibiting the BDNF/TrkB/PI3K/Akt pathway [J]. General Physiology and Biophysics, 2024, 43(2): 175-183.
- [16] WANG Z Y, WANG Z Y, WANG A Q, et al. The neuroprotective mechanism of sevoflurane in rats with traumatic brain injury via FGF2[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 51.
- [17] YAN J N, ZHANG F P, NIU L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation mitigates depression-like behaviors in CUMS-induced rats via FGF2/FGFR1/p-ERK signaling pathway [J]. Brain Research Bulletin, 2022, 183: 94-103.
- [18] CHOI G E, CHAE C W, PARK M R, et al. Prenatal glucocorticoid exposure selectively impairs neuroigin 1-dependent neurogenesis by suppressing astrocytic FGF2-neuronal FGFR1 axis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, 79(6): 294.
- [19] 高嘉璐, 王鑫, 宋甜甜, 等. 脑源性神经营养因子在阿尔茨海默病治疗中进展 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5889-5892.
GAO J L, WANG X, SONG T T, et al. Advances in brain-derived neurotrophic factor in the treatment of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(23): 5889-5892.
- [20] 苏利梅, 李德瑜, 陈小芳, 等. 岭南头皮针对气虚血瘀型卒中后认知功能障碍患者 BDNF, IL-6 及认知功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(12): 219-223.
SU L M, LI D Y, CHEN X F, et al. Effects of Lingnan scalp on serum brain-derived neurotrophic factor, interleukin-6 and cognitive function in patients with post-stroke cognitive impairment of qi deficiency and blood stasis type [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2024, 42(12): 219-223.
- [21] 闫桂柳, 郭旺, 杨雪萍, 等. 脑卒中后抑郁大鼠海马星形胶质细胞脑源性神经营养因子及其受体的表达变化 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(4): 425-428.
YAN G L, GUO W, YANG X P, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in hippocampal astrocytes of post-stroke depression rats[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2023, 25(4): 425-428.
- [22] 高源, 朱金华, 张媛, 等. 温胆汤对精神分裂症模型大鼠海马组织 BDNF, CaMK II 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 8-12.
GAO Y, ZHU J H, ZHANG Y, et al. Effects of Wendan decoction on BDNF and CaM K II expression in hippocampus of Schizophrenia model rats[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2021, 37(4): 8-12.

收稿日期: 2024-06-11

修回日期: 2024-08-12

(上接第 120 页)

- [11] MARQUARDT R M, TRAN D N, LESSEY B A, et al. Epigenetic dysregulation in endometriosis: implications for pathophysiology and therapeutics [J]. Endocrine Reviews, 2023, 44(6): 1074-1095.
- [12] YAN Ke, BIAN Jiarong, HE Liang, et al. Effects of KLF11 on vascular smooth muscle cells and its underlying mechanisms in intracranial aneurysm[J]. Biochemical Genetics, 2024, 62(6): 4837-4850.
- [13] HU Poyi, DU Yifan, XU Ying, et al. The role of transcription factors in the pathogenesis and therapeutic targeting of vascular diseases [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024, 11: 1384294.
- [14] DE LORENZO S B, VRIEZE A M, JOHNSON R A, et al. KLF11 deficiency enhances chemokine generation and fibrosis in murine unilateral ureteral obstruction[J]. PLoS One, 2022, 17(4): e0266454.
- [15] TAN Deli, WANG Song, ZHANG Peng, et al. LncRNA SNHG12 decreases non-small cell lung cancer cell sensitivity to cisplatin by repressing miR-525-5p and promoting XIAP[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2023, 53(1): 64.
- [16] LU Ping, XIAO Shihui, CHEN Shaoze, et al. LncRNA SNHG12 downregulates RAGE to attenuate hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cells[J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2021, 85(4): 866-873.
- [17] FENG Wenxian, LIANG Hao, LIU Dan, et al. The SNHG12/microRNA-15b-5p/MYLK axis regulates vascular smooth muscle cell phenotype to affect intracranial aneurysm formation [J]. Microvascular Research, 2024, 152: 104643.
- [18] SUN Yao, ZHAO Jintao, CHI Baojin, et al. Long noncoding RNA SNHG12 promotes vascular smooth muscle cell proliferation and migration via regulating miR-199a-5p/HIF-1 α [J]. Cell Biology International, 2020, 44(8): 1714-1726.
- [19] QIAN Wei, ZHENG Zeqi, NIE Jungang, et al. LncRNA SNHG12 alleviates hypertensive vascular endothelial injury through miR-25-3p/SIRT6 pathway[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2021, 110(4): 651-661.

收稿日期: 2024-07-30

修回日期: 2024-08-28