

帕金森病患者血清 MIF、BDNF 及尿 AD7c-NTP 表达水平与认知功能损伤的相关性*

侯俊霞¹ 叶林峰¹ 欧鲤娴¹ 黄良彬¹ 叶作东² 黄维英³

(福建医科大学附属宁德市医院 1. 神经内科; 2. 检验科; 3. 药学室, 福建 宁德 352100)

【摘要】 目的 研究帕金森病患者血清巨噬细胞游走抑制因子(MIF)、脑源性神经营养因子(BDNF)及尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)表达水平与认知功能损伤的相关性。方法 选择 2018 年 2 月~2020 年 2 月在我院门诊就诊和住院收治的帕金森病患者 115 例为研究组, 同期选择正常健康者 118 例为对照组, 比较两组患者一般资料及血清 MIF、BDNF 及尿 AD7c-NTP 水平。采用简易精神状态量表(MMSE)对研究组患者认知功能进行评估, 根据结果分为轻度、中度、重度认知功能损伤组, 并比较各组患者脑区平均弥散率(MD)、各向异性分数(FA)值定量范围及血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平。结果 研究组患者 MMSE 评分显著低于对照组($P < 0.05$); 研究组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平高于对照组, 血清 BDNF 水平低于对照组, 均差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者 FA、MD 值水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 重度组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平显著高于中度组、轻度组($P < 0.05$), 血清 BDNF 水平低于中度组、轻度组($P < 0.05$); 中度组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平显著高于轻度组($P < 0.05$), 血清 BDNF 水平低于轻度组($P < 0.05$)。患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平与认知功能受损呈正相关, 与血清 BDNF 水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。结论 帕金森病患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平与认知功能受损呈正相关, 与血清 BDNF 水平呈负相关, 患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平越高, 血清 BDNF 水平越低, 患者认知功能受损越严重。可作为判断帕金森病患者认知功能受损程度的重要指标, 为临床提供参考依据。

【关键词】 帕金森病; 血清 MIF; BDNF; 尿 AD7c-NTP; 认知功能损伤

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.021

Correlation between serum MIF, BDNF and urine AD7C-NTP expression levels and cognitive impairment in patients with Parkinson's dementia

HOU Junxia¹, YE Linfeng¹, OU Lixian¹, HUANG Genbin¹, YE Zuodong², HUANG Weiyong³

(1. Department of Neurology, Ningde Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Ningde 352100, Fujian, China;

2. Department of Laboratory, Ningde Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Ningde 352100, Fujian, China;

3. Department of Pharmacy, Ningde Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Ningde 352100, Fujian, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between serum migration inhibitory factor (MIF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and urine Alzheimer-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) expression levels and cognitive impairment in patients with Parkinson's dementia. **Methods** From February 2018 to February 2020, 115 inpatients and outpatients with Parkinson's dementia in Ningde Hospital Affiliated to Fujian Medical University were enrolled as study group, meanwhile, another 118 healthy individual were enrolled as control group. Study group was further divided into three subgroups according to Mini-Mental State Examination (MMSE) scores, mild group, moderate group and severe group. Then the comparison of clinical data, fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) in each region of interests, serum MIF, BDNF and urine AD7c-NTP levels was carried out within groups and subgroups. **Results** MMSE score of study group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). Serum MIF and urine AD7c-NTP levels of study group were higher than those of control group, and serum BDNF level was lower than that of control group ($P < 0.05$). FA and MD values showed significant difference among three subgroups ($P < 0.05$). Serum MIF level and urine AD7c-NTP levels among three subgroups were the highest in severe group, followed by mod-

erate group and mild group, with significant difference ($P < 0.05$). Serum BDNF level among three subgroups was the lowest in severe group, followed by moderate group and mild group, with significant difference ($P < 0.05$). Serum MIF level and urine AD7c-NTP levels were positively correlated with degrees of cognitive impairment ($P < 0.05$), and serum BDNF level was negatively correlated with degrees of cognitive impairment ($P < 0.05$). **Conclusion** Degrees of cognitive impairment in patients with Parkinson's dementia are positively correlated with serum MIF and urine AD7c-NTP levels, and negatively correlated with serum BDNF level, so patients with elevated serum MIF and urine AD7c-NTP levels as well as decreased serum BDNF level suffer a more severe cognitive impairment, thus the three can be used as important indicators to judge the cognitive impairment in patients with Parkinson's dementia, and provide a reference for the clinical treatment.

【Key words】 Parkinson's disease; Serum MIF; BDNF; Urine AD7c-NTP; Cognitive impairment

帕金森是一种常见的神经退行性疾病,多发于老年患者,其发病率随年龄增长而上升^[1]。研究报道,有 80% 患者并发认知功能障碍,且有 30% 患者发展为帕金森痴呆^[2]。有研究发现,帕金森患者痴呆发生除与认知功能受损相关外,还与血清炎症因子有关^[3]。血清巨噬细胞游走抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)为慢、急性炎症标记物,在帕金森疾病中具有促发作用。脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)是一种脑部重要的神经营养因子,大量研究表明,其不仅具有修复脑缺血损伤作用,还在学习与记忆方面发挥重要作用^[4]。另有研究发现,认知功能障碍患者尿液中尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(Alzheimer's disease associated neurofilament protein, AD7c-NTP)水平与正常人群比较有明显升高,并认为其水平与患者病情程度有关^[5]。MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 均与认知关系密切,但血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平与帕金森病患者认知功能损伤是否有关至今鲜有报道。本研究旨在探讨血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平与帕金森病患者认知功能损伤的关系,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 2 月~2020 年 2 月在我院门诊就诊和住院收治的帕金森病患者 115 例为研究组,同期选择正常健康者 118 例为对照组。纳入标准:①符合中国实用内科杂志(2017)《2016 中国帕金森病诊断标准解读》中相关帕金森诊断标准^[6]。②运动功能下降、姿势不稳、肌肉僵直、震颤 4-6Hz。③经治疗持续 5 年以上者。④年龄 ≥ 60 岁。⑤纳入研究前给予认知功能障碍有关治疗。⑥无任何磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)检查禁忌症者。⑦经医学伦理会批准,患者及家属知晓本研究意图,签署同意书。排除标准:①合并其他神经系统疾病,如脑血管疾病、阿尔兹海默症等。②精神障碍者。③严重恶性疾病者。④受教育年限 < 9 年者。

1.2 方法 检测血清 MIF,采集所有受试者肘空腹

静脉血 5mL,置入非抗凝管中,室温内静置,3000r/min 离心 15min,离心半径 16cm,取其血清,保存于 -80°C 冰箱中备用,采用酶联免疫吸附法检测血清 MIF(试剂盒购于杭州联科生物技术有限公司,生存批号 2017103081)。检测尿 AD7c-NTP,取所有受试者清晨空腹中段尿液 20 mL,采用酶联免疫吸附法检测尿 AD7c-NTP(试剂盒购于上海机纯实业有限公司,生存批号 J2017091412),严格按照试剂说明书完成操作。检测 BDNF,取所有受试者清晨 10 时左右 1 小时空腹静脉血 4mL,分离血液得上清物,保存于 -80°C 条件下备用。采用酶联免疫吸附法测定 BDNF 水平(试剂盒购于森贝伽(南京)生物公司生存批号 J2017050712),按照试剂说明书进行血清 BDNF 水平检测。采用简易精神状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)^[7]对研究组患者认知功能进行评估,内容包括:注意与集中、记忆、执行能力、语言、视结构、计算等 8 个领域,11 个项目。总分 30 分,22-25 分为轻度认知受损、11-21 分为中度认知受损、 < 11 分为重度认知受损。收集所有受试者一般资料及 MMSE 评分结果,一般资料包括性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒等。

1.3 磁共振图像采集 采用 MRI 扫描机(1.5T,飞利浦)8 通道矩阵头线圈对研究组患者进行磁共振图像采集。扫描序列:常规 T1WI T2 Flair、T2 FSE、DWI 及 DTI 序列。DTI 图像用单次激发自旋回波平面成像技术,扫描参数:TR/TE:8500/96ms,翻转角: 90° ,FOV:24.0cm \times 24.0cm,矩阵:256 \times 256,层厚:5.0mm,层距:0.0mm,层数:32。弥散敏感系数 $b = 1000\text{s}/\text{mm}^2$ 。再采用 SPM 12 工具包处理 DTI 图像的头动矫正。用 Diffusion Toolkit 软件按照插值流线追踪算法对处理后图像重建、全脑纤维束追踪(终止条件 $\text{FA} > 0.15$,追踪角 $< 35^{\circ}$)后,得到每位患者全脑纤维束图像、平均弥散率(mean diffusion, MD)和各向异性分数(fractional anisotropy, FA)。按照 Anatomical Automatic Labeling 模板,选择左、右侧海马、后扣带回、海马旁回、额中回、颞中回为感兴趣区

(Region of Interest, ROI), 计算各 ROI 内 FA、MD 均值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 计量资料比较采用 F 检验, 非正态分布计量资料采用秩和检验, 以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料比较采用卡方(χ^2)或 Fisher 确切概率法检验。Pearson 相关分析认知损伤程度与血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平相关性及相关脑区 FA、MD 均值与患者认知损伤程度相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组受试者性别、年龄、受教育年限、BMI、吸烟、饮酒等基础资料比较无显著差异($P > 0.05$), 研究组患者 MMSE 评分显著低于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 研究组与对照组一般资料 [$n, n(\times 10^{-2})$]

Table 1 General data of study group and control group

项目	研究组 ($n=115$)	对照组 ($n=118$)	t/χ^2	P
性别			0.703	0.402
男	56(48.70)	51(43.22)		
女	59(51.30)	67(56.78)		
年龄(岁)	64.68±5.78	65.26±4.87	0.829	0.408
受教育年限(年)	12.94±4.23	12.36±3.61	1.127	0.261
BMI(kg/m ²)	21.97±1.48	22.21±1.64	1.172	0.243
吸烟	46(40.00)	45(38.14)	0.085	0.771
饮酒	48(41.74)	55(46.61)	0.560	0.454
糖尿病史	16(13.91)	15(12.71)	0.073	0.787
MMSE 评分(分)	25.12±2.87	28.45±1.91	10.451	<0.001

2.2 研究组与对照组血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平比较 研究组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平高于对照组, 血清 BDNF 水平低于对照组, 均差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 轻、中、重度组患者血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平比较 115 例帕金森病患者根据认知受损程度将患者分为轻度认知受损组 69 例, 中度认知受损组 40 例, 重度认知受损组 6 例。3 组患者血清 MIF、BDNF、及尿 AD7c-NTP 水平差异有统计学意义, 重度组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平显著高

表 2 研究组与对照组血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平比较

Table 2 Comparison of serum MIF, BDNF and urine AD7C NTP levels between study group and control group

分组	n	MIF ($\mu\text{mol/L}$)	BDNF (ng/mL)	尿 AD7c-NTP (ng/mL)
研究组	115	35.64±5.12	9.32±2.87	4.74±1.55
对照组	118	22.31±2.28	13.50±2.73	1.23±1.07
t		25.781	11.393	20.160
P		<0.001	<0.001	<0.001

于中度组、轻度组($P < 0.05$), 血清 BDNF 水平低于中度组、轻度组($P < 0.05$); 中度组患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平显著高于轻度组($P < 0.05$), 血清 BDNF 水平低于轻度组($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 轻、中、重度组患者血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum MIF, BDNF and urine AD7C NTP levels among mild, moderate and severe groups

认知功能 损伤程度	n	MIF ($\mu\text{mol/L}$)	BDNF (ng/mL)	尿 AD7c-NTP (ng/mL)
轻度组	69	32.54±3.14	11.23±2.10	2.82±1.70
中度组	40	39.67±3.24	7.32±2.33	4.03±1.58
重度组	6	45.74±3.28	4.96±3.03	5.50±1.01
F		94.821	52.242	12.271
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 不同认知功能损伤程度患者脑区 FA、MD 值定量范围 3 组患者 FA、MD 值水平差异有统计学意义($P < 0.05$); 两两比较, FA 值中, 轻度组患者左右侧海马、左侧后扣带回、左右侧额中回、左右侧颞中回、左侧海马旁回高于中度组、重度组患者, 右侧后扣带回、右侧海马旁回低于中度组、重度组患者($P < 0.05$); 中度组患者左右侧海马、左侧后扣带回、左右侧额中回、左右侧颞中回、左侧海马旁回高于重度组患者, 右侧后扣带回、右侧海马旁回低于重度组患者($P < 0.05$)。MD 水平中, 轻度组患者右侧海马、左右侧后扣带回、左右侧额中回、左侧颞中回高于中度组、重度组患者, 左侧海马、右侧颞中回、左右侧海马旁回低于中度组、重度组患者($P < 0.05$); 中度组患者右侧海马、左右侧后扣带回、左右侧额中回、左侧颞中回高于重度组患者, 左侧海马、右侧颞中回、左右侧海马旁回低于重度组患者($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 不同认知功能损伤程度患者脑区 FA、MD 值定量范围 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 FA and MD values in each region of interests among patients with different degrees of cognitive impairment

脑区	位置	轻度组($n=69$)		中度组($n=40$)		重度组($n=6$)	
		FA 值	MD 值	FA 值	MD 值	FA 值	MD 值
海马	左侧	0.252±0.033	0.0014±0.0002	0.210±0.027 ^①	0.0019±0.0002 ^①	0.187±0.023 ^{①②}	0.0024±0.0002 ^{①②}
	右侧	0.328±0.053	0.0011±0.0002	0.317±0.049 ^①	0.0007±0.0002 ^①	0.308±0.044 ^{①②}	0.0004±0.0001 ^{①②}
后扣带回	左侧	0.290±0.050	0.0012±0.0001	0.271±0.048 ^①	0.0010±0.0001 ^①	0.259±0.045 ^{①②}	0.0008±0.0001 ^{①②}
	右侧	0.405±0.053	0.0012±0.0002	0.443±0.051 ^①	0.0008±0.0002 ^①	0.481±0.054 ^{①②}	0.0005±0.0002 ^{①②}
额中回	左侧	0.198±0.025	0.0014±0.0004	0.181±0.023 ^①	0.0011±0.0004 ^①	0.170±0.021 ^{①②}	0.0007±0.0003 ^{①②}
	右侧	0.157±0.037	0.0012±0.0005	0.143±0.034 ^①	0.0010±0.0004 ^①	0.134±0.031 ^{①②}	0.0008±0.0004 ^{①②}
颞中回	左侧	0.202±0.013	0.0012±0.0001	0.196±0.012 ^①	0.0009±0.0001 ^①	0.187±0.011 ^{①②}	0.0007±0.0001 ^{①②}
	右侧	0.173±0.012	0.0011±0.0001	0.166±0.011 ^①	0.0014±0.0001 ^①	0.160±0.010 ^{①②}	0.0017±0.0001 ^{①②}
海马旁回	左侧	0.241±0.021	0.0018±0.0002	0.236±0.022 ^①	0.0022±0.0002 ^①	0.231±0.021 ^{①②}	0.0026±0.0002 ^{①②}
	右侧	0.236±0.035	0.0012±0.0002	0.289±0.034 ^①	0.0016±0.0002 ^①	0.312±0.032 ^{①②}	0.0019±0.0002 ^{①②}

注: 与轻度组患者同值比较, ① $P < 0.05$; 与中度组患者同值比较, ② $P < 0.05$

2.5 患者脑区 FA 值、MD 值与认知功能受损的相关性 FA 值与患者左右侧海马、左侧后扣带回、左右侧额中回、左右侧颞中回、左侧海马旁回呈负相关,与右侧后扣带回、海马旁回呈正相关;MD 值与患者右侧海马、左右侧后扣带回、左右侧额中回、左侧颞中回呈负相关,与左侧海马、右侧颞中回、左右侧海马旁回呈正相关(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 5 患者脑区 FA 值、MD 值与认知功能受损的相关性

Table 5 Correlation between FA, MD values and cognitive impairment

脑区	FA 值与认知功能受损		MD 值与认知功能受损	
	r	P	r	P
海马				
左侧	-0.745	<0.001	0.746	<0.001
右侧	-0.723	<0.001	-0.540	<0.001
后扣带回				
左侧	-0.727	<0.001	-0.407	<0.001
右侧	0.509	<0.001	-0.453	<0.001
额中回				
左侧	-0.610	<0.001	-0.778	<0.001
右侧	-0.525	<0.001	-0.876	<0.001
颞中回				
左侧	-0.558	<0.001	-0.852	<0.001
右侧	-0.685	<0.001	0.512	<0.001
海马旁回				
左侧	-0.713	<0.001	0.721	<0.001
右侧	0.591	<0.001	0.739	<0.001

2.6 患者血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 与认知功能受损的相关性 患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平与认知功能受损呈正相关,与血清 BDNF 水平呈负相关(均 $P < 0.05$),见表 6。

表 6 患者血清 MIF、BDNF、尿 AD7c-NTP 与认知功能受损的相关性

Table 6 Correlation between serum MIF, BDNF, urine AD7C NTP and cognitive impairment

指标	认知功能受损	
	r	P
MIF	0.858	<0.001
BDNF	-0.842	<0.001
尿 AD7c-NTP	0.580	<0.001

3 讨论

帕金森患者常见非运动致残性表现包括认知功能受损。本研究对不同认知功能损伤程度的帕金森患者相关脑区 DTI 弥散参数 FA、MD 值的大小进行定量明确,结果显示患者相关脑区内弥散参数与其认知功能障碍程度具有相关性,且左侧海马、左侧海马旁回、右侧后扣带回、右侧额中回、双侧颞中回中 DTI 弥散微结构变化的认知功能评分存在显著相关性,特别是左侧海马。随后对患者脑区 FA 值、MD 值与认

知功能受损的相关性进行分析,结果显示,FA 值与患者左右侧海马、左侧后扣带回、左右侧额中回、左右侧颞中回、左侧海马旁回呈负相关,与右侧后扣带回、海马旁回呈正相关;MD 值与患者右侧海马、左右侧后扣带回、左右侧额中回、左侧颞中回呈负相关,与左侧海马、右侧颞中回、左右侧海马旁回呈正相关;表明 FA、MD 值均与患者认知功能障碍程度显著相关,可为患者病情影像诊断提供参考量化指标。与郭志伟等^[7]研究相似。

有不少研究提出,可从帕金森患者认知功能受损的相关生物标记物进行识别早期痴呆高危人群,并予相关临床干预^[8]。目前有关帕金森病患者认知功能障碍研究,已从生物化学、遗传学等方面进行探讨,但对于临床与病理学上帕金森病患者的认知功能受损有异质^[9]。而提高检测帕金森病患者的认知功能受损的灵敏、特异性,需对不同生物标记物进行研究^[10]。为此,分析帕金森病患者与认知功能受损相关的生物学标记物是目前临床研究重点,旨在于为帕金森患者的早期病情评估提供参考依据。

帕金森以黑质致密部多巴胺神经元脱失或进行性变形为生理病理学特征。有学者发现,免疫及炎症机制参与多巴胺神经病变缺失过程^[11]。MIF 为血清急慢性炎症标记物,在有炎症反应患者中血清 MIF 水平明显上升,且判断急慢性炎症反应程度方面较 C 反应蛋白更为敏感。有学者对帕金森病痴呆患者进行研究,发现血清 MIF 水平升高,对炎症反应进行干预发现能改善患者的运动功能障碍^[12]。有研究对痴呆患者进行深入分析发现,患者上游神经免疫激活^[13]。早前有研究对中枢神经系统进行研究发现,小胶质细胞存在于炎症性神经疾病、缺血性疾病、变性疾病及变性神经细胞周围^[14]。有研究进行体外实验表明,小胶质细胞可利用释放细胞因子而达到抑制神经发生的作用,并揭示小胶质细胞在神经退行性病变过程中对神经的调节作用^[15]。而小胶质细胞活化过度能致使大脑细胞死亡,从而导致血清 MIF 水平升高,且血清 MIF 释放有调节性,可活化氨基末端激酶通路介导小胶质细胞受损,还参与小胶质细胞分泌下游的促炎因子表达,导致神经受损^[16]。另有研究发现,血清 MIF 可对细胞外信号调节激酶信号通路进行阻断,降低小胶质细胞保护性,增加神经受损,还表明小胶质受损程度与炎症反应与症状严重程度有关^[17]。对帕金森病患者神经炎症进行研究发现,脑内小胶质细胞参与、介导的神经免疫导致神经细胞受损,出现认知功能障碍^[18]。

研究还发现,认知功能障碍患者尿液中可检测出 AD7c-NTP 表达水平选择性上升,且上升高度与患者神经退变有关^[19]。AD7c-NTP 属于神经丝蛋白家族成员之一,其定位表达在神经细胞轴突上。有研究将阿尔兹海默症认知功能障碍患者与正常人群尿 AD7c-NTP 水平比较,结果显示,伴认知功能障碍患者其水平明显高于正常人群,与本研究帕金森伴认知功能障碍患者相似^[20]。帕金森认知功能障碍者 AD7c-NTP 表达水平上升可能与其介导神经退变中细胞凋亡级联反应有关,脑组织中 AD7c-NTP 免疫反应发生在退行性神经元与营养不良轴突、神经纤维网等磷酸化 Tau 蛋白阳性区域,可能与 Tau 蛋白积累过程有关,从而发生神经元纤维缠结。

另有研究发现,对健康老年人群检测血清 BDNF 水平,结果表明认知功能更佳人群其血清 BDNF 水平更佳,可能与血清内高 BDNF 发挥更佳神经保护性有关^[21]。另有学者对早期老年痴呆患者进行探讨,表明血清 BDNF 水平是随患者病情进展,逐渐降低^[22]。本研究与上述结果相似,表明血清 BDNF 水平与认知功能密切相关。大量研究表明,当神经元受到损害时,BDNF 与其受体相结,利用抗氧化、抗凋亡等机制延长神经元生存时间,从而发挥其保护性^[23]。近年来,随着研究深入还发现,血清 BDNF 除具有修复患者脑损伤作用外,同时还在人体记忆与学习中发挥重要作用^[24]。基础研究指出,BDNF 在人体记忆的形成、强化中发挥重要作用,BDNF mRNA 表达想着上升,并其高亲和力受体因子活性显著增加^[25]。

本研究结果表明,血清 MIF、BDNF 及尿 AD7c-NTP 水平与帕金森病患者认知功能有关。对其相关性进行分析发现,患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平越高,血清 BDNF 水平越低,患者认知功能受损越严重。本研究存在不足之处,如单中心研究,需扩大中心证实本结果。研究展望:在所有影响人类认知功能的疾病中,帕金森病是一类可防可干预的疾病,在早期及时采取措施可防止病情进展。临床工作中,若帕金森患者在发病初期就得到及时准确的诊断,将有助于对其进行充分的临床干预及预防,从而改善患者认知功能损害,提高患者的生活和生存质量。

4 结论

帕金森病患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平与认知功能受损呈正相关,与血清 BDNF 水平呈负相关,患者血清 MIF、尿 AD7c-NTP 水平越高,血清 BDNF 水平越低,患者认知功能受损越严重。可作为判断帕金森病患者认知功能受损程度的重要指标,为临床提供参考依据。

【参考文献】

- [1] SUO X, LEI D, CHENG L, *et al.* Multidelay multiparametric arterial spin labeling perfusion MRI and mild cognitive impairment in early stage Parkinson's disease[J]. *Hum Bra Map*, 2019,40(4):1317-1327.
- [2] 张雪玲,王黎明,陈念东,等. 血管性认知功能障碍与 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、维生素 B12 及叶酸的相关性研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2018,25(1):71-74.
- [3] 江晓珍,邓葵,花美玲,等. 巨噬细胞移动抑制因子影响胶质瘤细胞迁移、凋亡的机制[J]. *中华病理学杂志*, 2019,48(2):108-111.
- [4] 张晓红,康梅娟. 温胆益脑汤联合左旋多巴对老年帕金森患者认知功能及血清脑源性神经营养因子水平的影响[J]. *陕西中医*, 2019,40(2):178-181.
- [5] 周丽华,徐武华,王玉周,等. 尿 AD7C-NTP 检测对轻度认知功能障碍诊断价值的 Meta 分析[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(5):87-90.
- [6] 陈永平,商慧芳. 2016 中国帕金森病诊断标准解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2017,37(2):124-126.
- [7] 郭志伟,陈华平,母其文,等. 轻度认知功能障碍弥散参数定量范围及与认知损伤程度的关系[J]. *西部医学*, 2018,30(4):594-598.
- [8] 刘娜,刘屹,全书严,等. 帕金森病患者轻度认知功能障碍与血清同型半胱氨酸水平的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2018, 27(8):700-705.
- [9] PIERZCHLI Ń SKA A, BIAŁECKA M, KURZAWSKI M, *et al.* The impact of Apolipoprotein E alleles on cognitive performance in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018,52(4):477-482.
- [10] PIETERS L E, BAKKER P R, VAN HARTEN P N. Asymmetric Drug-Induced Parkinsonism and Psychopathology: A Prospective Naturalistic Study in Long-Stay Psychiatric Patients[J]. *Front Psychiatry*, 2018,5(9):18.
- [11] SHEN T, PU J, LAI H Y, *et al.* Genetic analysis of ATP13A2, PLA2G6 and FBXO7 in a cohort of Chinese patients with early-onset Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):14028.
- [12] ZAMFIRESCU A, AURELIAN S M, MIRSU-PAUN A, *et al.* 132Effects Of Diuretics On Cognitive Functions In Pstients Diagnosed With Dementia[J]. *A Agng*, 2019,48(1):i38-i38.
- [13] 段维维,杨韦,唐小伟. 男性缺陷型与非缺陷型精神分裂症患者血清胶质源性神经营养因子水平及其与认知功能的相关分析[J]. *临床精神医学杂志*, 2019,29(4):232-236.
- [14] 翟瑞雪,汤其强. 血清胆红素和尿酸浓度与轻度认知障碍的相关性研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2019,32(4):241-244.
- [15] ANNA K, BEATRICE G KU, MICHAEL B. A Meta-Analysis of Inhibitory-Control Deficits in Patients Diagnosed With Alzheimer's Dementia[J]. *neur*, 2018,32(5):615-633.
- [16] QIAO C, LI S, LU H, *et al.* Laminar Flow Attenuates Macrophage Migration Inhibitory Factor Expression in Endothelial Cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2360.
- [17] TRIVEDI-PARMAR V, JORGENSEN W L. Advances and Insights for Small Molecule Inhibition of Macrophage Migration Inhibitory Factor[J]. *J Med Chem*, 2018,61(18):8104-8119.

mally invasive esophagectomy provides significant survival advantage compared with open or hybrid esophagectomy for patients with cancers of the esophagus and gastroesophageal junction[J]. J Am Coll Surg, 2015, 220(4):672-679.

[18] BIERE S S, VAN BERGE HENEGOUWEN M I, MAAS K W, *et al.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(9829):1887-1892.

[19] NOSHIRO H, IWASAKI H, KOBAYASHI K, *et al.* Lymphadenectomy along the left recurrent laryngeal nerve by a minimally invasive esophagectomy in the prone position for thoracic esophageal cancer[J]. Surg Endosc, 2010, 24(12):2965-2973.

[20] LU Y, DAI W, ZONG Z, *et al.* Bronchial Blocker Versus Left Double-Lumen Endotracheal Tube for One-Lung Ventilation in Right Video-Assisted Thoracoscopic Surgery[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018, 32(1):297-301.

[21] 贺文泉, 李勇帅, 张序昊, 等. 支气管封堵导管在胸腹腔镜联合食管癌根治术中的应用[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(17):1579-1583.

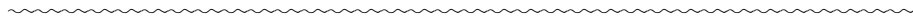
[22] BONAVINA L, LAFACE L, ABATE E, *et al.* Comparison of ventilation and cardiovascular parameters between prone thoracoscopic and Ivor Lewis esophagectomy[J]. Updates Surg, 2012, 64(2):81-85.

[23] 刘梦斌, 余潇, 熊章荣, 等. 单肺或双肺通气对人工气胸下行胸腹腔镜食管癌根治术患者肺内分流率及氧合的影响[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(24):2629-2633.

[24] KOYANAGI K, OZAWA S, TACHIMORI Y. Minimally invasive esophagectomy performed with the patient in a prone position: a systematic review[J]. Surg Today, 2016, 46(3):275-284.

[25] LIN M, SHEN Y, FENG M, *et al.* Minimally invasive esophagectomy: Chinese experiences[J]. J Vis Surg, 2016, 2:134.

(收稿日期: 2020-11-10; 修回日期: 2021-03-30; 编辑: 张翰林)



(上接第 1669 页)

[18] TEUSCHL Y, IHLE-HANSEN H, MATZ K, *et al.* Multidomain intervention for the prevention of cognitive decline after stroke -a pooled patient-level data analysis[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(9):1182-1188.

[19] CASTAÑEDA-MORENO V A, DE LA CRUZ-MOSSO U, TORRES-CARRILLO N, *et al.* MIF functional polymorphisms (-794 C>T 5-8 and -173 G>C) are associated with MIF serum levels, severity and progression in male multiple sclerosis from western Mexican population[J]. J Neuroimmunol, 2018, 320:117-124.

[20] 赵楠, 吴银侠, 贾婷, 等. 阳性与阴性症状精神分裂症患者尿 AD7c-NTP 水平差异及相关因素研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 11(10):901-905.

[21] 俱西驰, 王伟, 屈秋民, 等. 血清 BDNF 水平与帕金森病抑郁的

相关性[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(10):691-693.

[22] 张彬彬, 候宇, 娄伟. 普拉克索联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效及对血清 BDNF 5-HT NE 的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(8):1297-1301.

[23] 吴小杨, 黄良彬, 沈沸. 腔隙性脑梗死伴脑白质病患者血清 miR-206、BDNF 水平与认知功能受损的关系[J]. 现代医学, 2019, 47(1):4-8.

[24] 张宁, 张冠群, 刘焕. 不同病程的帕金森病患者血清 Aβ1-42、YKL-40、BDNF 水平变化及其临床意义[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(6):737-738+749.

[25] 余青龙, 任娟, 周奇卿. 血清 SAA、BDNF、ALP 水平与脑卒中后并发血管性认知功能障碍的关系[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5):565-568.

(收稿日期: 2020-09-18; 修回日期: 2021-01-22; 编辑: 张翰林)