

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.16.011

文章编号: 1005-8982 (2023) 16-0060-06

临床研究·论著

帕金森病患者脑白质病变程度与血浆神经轴突导向因子1的相关性*

尤一萍¹, 浦梦佳¹, 师亚晨²

(南京医科大学附属无锡人民医院 1. 神经内科, 2. 神经介入科, 江苏 无锡 214194)

摘要: **目的** 探讨帕金森病(PD)患者脑蛋白质病变程度与血浆神经轴突导向因子1(Netrin-1)的相关性。**方法** 选取2018年1月—2021年12月在南京医科大学附属无锡人民医院治疗的PD患者100例(PD组)。另取同期该院健康体检者100例作为对照组。比较两组血浆Netrin-1水平,分析不同脑白质病变程度PD患者血浆Netrin-1、H-Y分级、UPDRS-III评分和MMSE评分。**结果** PD组血浆Netrin-1低于对照组($P < 0.05$)。PD组H-Y分级、UPDRS-III评分和MMSE评分中重度患者高于正常或轻度患者($P < 0.05$)。中重度PD患者H-Y分级、UPDRS-III评分高于正常或轻度患者($P < 0.05$),血浆Netrin-1、MMSE评分低于正常或轻度患者($P < 0.05$)。血浆Netrin-1水平与脑白质病变程度($r_s = -0.574, P = 0.003$)、UPDRS-III评分($r = -0.379, P = 0.012$)呈负相关,与MMSE评分呈正相关($r = 0.377, P = 0.010$),与H-Y分级无相关性($r = 0.110, P = 0.223$)。血浆Netrin-1水平诊断中重度脑白质病变的截断值为123.67 ng/L, ROC曲线下面积为0.856(95% CI: 0.785, 0.928),敏感性和特异性分别为81.60%(95% CI: 0.725, 0.892)和78.40%(95% CI: 0.703, 0.885)。**结论** PD患者血浆Netrin-1水平明显降低,与患者脑白质病变程度呈负相关,在诊断脑白质病变程度方面有一定应用价值。

关键词: 帕金森病; 脑蛋白质; 血浆; 神经轴突导向因子1

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

Correlation between the severity of cerebral white matter lesion and the plasma level of netrin-1 in patients with PD*

You Yi-ping¹, Pu Meng-jia¹, Shi Ya-chen²

(1. Department of Neurology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214194, China; 2. Department of Neurointervention, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214194, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the severity of cerebral white matter lesion and the plasma level of netrin-1 in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A hundred of PD patients who were treated in our hospital from January 2018 to December 2021 were selected (PD group), and 100 healthy people undergoing health checkup in our hospital during the same period were included as the control group. The plasma level of netrin-1 was compared between the two groups, and the plasma level of netrin-1, the stage on Hoehn and Yahr Scale, the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-III score and the Mini-Mental State Examination (MMSE) score of PD patients with different severity of white matter lesions were analyzed. **Results** The plasma level of netrin-1 in the PD group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The stage on Hoehn and Yahr Scale and the UPDRS-III score of moderate to severe patients in the PD group were higher than those of normal or

收稿日期: 2023-03-28

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20201139); 无锡市卫生计生委科研项目(No: Q201741)

mild patients ($P < 0.05$). The plasma level of netrin-1 and the MMSE score of moderate to severe patients in the PD group were lower than those of normal or mild patients ($P < 0.05$). The plasma level of netrin-1 was negatively correlated with the severity of white matter lesions ($r_s = -0.574, P = 0.003$) and the UPDRS III score ($r_s = -0.379, P = 0.012$), and was positively correlated with the MMSE score ($r = 0.377, P = 0.010$), but was not correlated with the stage on Hoehn and Yahr Scale ($r_s = 0.110, P = 0.223$). The cut-off value of the plasma level of netrin-1 for diagnosing moderate to severe white matter lesions was 123.67 ng/L, with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.856 (95% CI: 0.785, 0.928), a sensitivity of 81.60% (95% CI: 0.725, 0.892), and a specificity of 78.40% (95% CI: 0.703, 0.885), respectively. **Conclusions** The plasma level of netrin-1 is significantly decreased in PD patients, and is negatively correlated with the severity of white matter lesions. Thus, it is of value in diagnosing the severity of white matter lesions in PD patients.

Keywords: Parkinson's disease; brain protein; plasma; netrin-1

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是临床近年来发病较高的神经系统疾病, 其主要临床特征是黑质致密部多巴胺能神经元发生退行性改变^[1]。研究发现, PD 患者脑白质病变 (white matter lesions, WML) 的发生概率较同龄健康者明显高^[2]。WML 是老年人发生 PD 的危险因素, 且与患者预后密切相关^[3]。既往神经影像研究显示, WML 和腔隙性梗死等缺血性改变是 PD 的主要病理改变, 并由此认为 WML 是脑小血管损伤的结果^[4]。但是也有部分合并 WML 的 PD 患者存在脑血管外的危险因素^[5]。因此, 仅依靠影像学确定 PD 患者 WML 的发生有一定局限性。

研究发现, 黑质多巴胺能神经元轴突损伤发生得较早, 阐明其机制有利于为 PD 的诊疗提供新思路^[6]。神经轴突导向因子 (Netrin-1) 对轴突的导向生长起到吸引、排斥的双重调节作用^[7]。其在多巴胺能神经网络的发育过程中发挥了重要作用,

且其水平还可反映多巴胺能神经元的损伤程度^[8]。目前关于 PD 患者血清 Netrin-1 水平与 WML 严重程度相关性的研究较少。基于上述研究背景, 本研究探讨 PD 患者脑蛋白质病变程度与血浆 Netrin-1 的相关性, 以期为临床诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2021 年 12 月在南京医科大学附属无锡人民医院治疗的 PD 患者 100 例 (PD 组)。另取同期本院健康体检者 100 例作为对照组。两组性别构成、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、高血压患病率、糖尿病患病率、学历构成比较, 经 t 或 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P < 0.05$), 具有可比性 (见表 1)。本研究获得医院伦理委员会批准, 患者及家属均知情同意。

表 1 PD 组与对照组一般资料比较 ($n=100$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	学历 例(%)	
						高中及以上	高中以下
PD 组	65/35	68.87 \pm 9.11	22.18 \pm 2.14	34(34.0)	21(21.0)	19(19.0)	81(81.0)
对照组	63/37	69.02 \pm 9.04	22.12 \pm 2.21	31(31.0)	19(19.0)	20(20.0)	80(80.0)
χ^2/t 值	0.087	-0.117	0.195	0.205	0.125	0.032	
P 值	0.768	0.907	0.846	0.651	0.724	0.858	

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ① PD 诊断符合 2016 年中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制订的相关标准^[9]; ② 接受 MRI 检查; ③ 能配合完成相关量表评估工作。

1.2.2 排除标准 ① 因中毒等其他因素引起的继

发性帕金森综合征; ② 帕金森叠加综合征; ③ 合并肝肾功能障碍、恶性肿瘤、血液系统疾病等严重疾病; ④ 焦虑、抑郁等精神疾病。

1.3 MRI 检查

采用德国 3.0 T 西门子磁共振仪检查患者头部, 行头颅 MRI 扫描。在自旋回波序列下分别进行以

下扫描: T_1 加权成像 (T_1 weighted imaging, T_1 WI)、 T_2 加权图像 (T_2 weighted images, T_2 WI)、序列与常规液体衰减反转恢复 (T_2 weighted fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 轴位、 T_1 WI 矢状位。 T_1 WI: 重复时间 (repetition time, TR) 450 ms, 回波时间 (time of echo, TE) 15 ms; T_2 WI: TR 4 000 ms, TE 120 ms。先由一位资质较高的放射科医生对所获图像进行分析, 再由另一名医师复核, 统一两位医师的意见。

WML 诊断标准: 在排除留空信号的情况下, 在 T_2 WI、FLAIR 图像中脑室旁及大脑深部区域呈现为高信号斑块状或片状病变。

脑白质病变采用 Fazekas 分级^[10]: 0 级为正常, 1 级为轻度异常, 2 级为中度异常, 3 级为重度异常。本研究 PD 患者中, 正常患者 27 例, 轻度异常 22 例, 中度异常 31 例, 重度异常 20 例。

1.4 量表评分

收集患者一般资料, 病情严重程度使用 H-Y 分级法来评估。情绪、日常生活能力及运动症状情况使用帕金森病评分量表第 3 部分 (parkinson's disease scale part III, UPDRS-III) 评分, 认知功能评估采用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE)^[11-12]。

1.5 实验室检查

采血前禁食 12 h, 采集患者 3 mL 静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min, 留取血浆待测。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 Netrin-1 水平, 试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。

使用 AU5800 全自动生化分析仪检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 仪器购自

美国 Beckman Coulter 公司。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 软件。计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 或 Spearman 法; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组与对照组血浆 Netrin-1 水平比较

PD 组与对照组血浆 Netrin-1 水平分别为 (120.27 ± 31.92) 和 (330.56 ± 44.82) ng/L, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -38.217, P = 0.000$); PD 组血浆 Netrin-1 低于对照组。

2.2 PD 组不同脑白质病变程度患者临床资料、血浆 Netrin-1 水平比较

PD 组中、重度与正常、轻度患者血浆 Netrin-1 比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 中、重度 PD 患者血浆 Netrin-1 低于正常、轻度患者 ($P < 0.05$)。PD 组中、重度与正常、轻度患者 H-Y 分级、UPDRS-III 评分和 MMSE 评分比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 中、重度 PD 患者 H-Y 分级、UPDRS-III 评分高于正常、轻度患者, MMSE 评分低于正常、轻度患者。见表 2。

2.3 血浆 Netrin-1 水平与各指标的相关性

血浆 Netrin-1 水平与 H-Y 分级无相关性 ($r = 0.110, P = 0.223$)。血浆 Netrin-1 水平与 UPDRS-III 评分 ($r = -0.379, P = 0.012$)、脑白质病变程度 ($r_s = -0.574, P = 0.003$) 呈负相关, 与 MMSE 评分呈正相关 ($r = 0.377, P = 0.010$)。见图 1。

表 2 PD 组不同脑白质病变程度患者临床资料、实验室指标比较

组别	n	男/女/ 例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 例(%)	糖尿病 例(%)	学历 例(%)		血浆 Netrin-1/ (ng/L, $\bar{x} \pm s$)
							高中及以上	高中以下	
正常、轻度组	49	33/16	67.78 \pm 9.03	22.25 \pm 2.03	16(32.65)	9(18.37)	8(16.33)	41(83.67)	133.28 \pm 20.45
中、重度组	51	32/19	69.92 \pm 9.18	22.11 \pm 2.14	18(35.29)	12(23.53)	11(21.57)	40(78.43)	107.77 \pm 22.24
χ^2/t 值		0.233	-1.175	0.335	0.078	0.401		0.446	5.964
P 值		0.630	0.243	0.738	0.780	0.526		0.504	0.000

续表 2

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	H-Y 分级 ($\bar{x} \pm s$)	UPDRS-III 评分 ($\bar{x} \pm s$)	MMSE 评分 ($\bar{x} \pm s$)
正常、轻度组	4.20 ± 1.09	1.27 ± 0.32	2.43 ± 0.56	2.64 ± 0.71	1.90 ± 0.34	14.80 ± 2.04	22.60 ± 3.21
中、重度组	4.03 ± 1.14	1.21 ± 0.35	2.35 ± 0.53	2.70 ± 0.66	2.60 ± 0.30	18.40 ± 2.30	19.40 ± 3.35
χ^2/t 值	0.762	0.894	0.734	-0.438	-10.928	-8.268	4.874
P 值	0.448	0.374	0.465	0.662	0.000	0.000	0.000

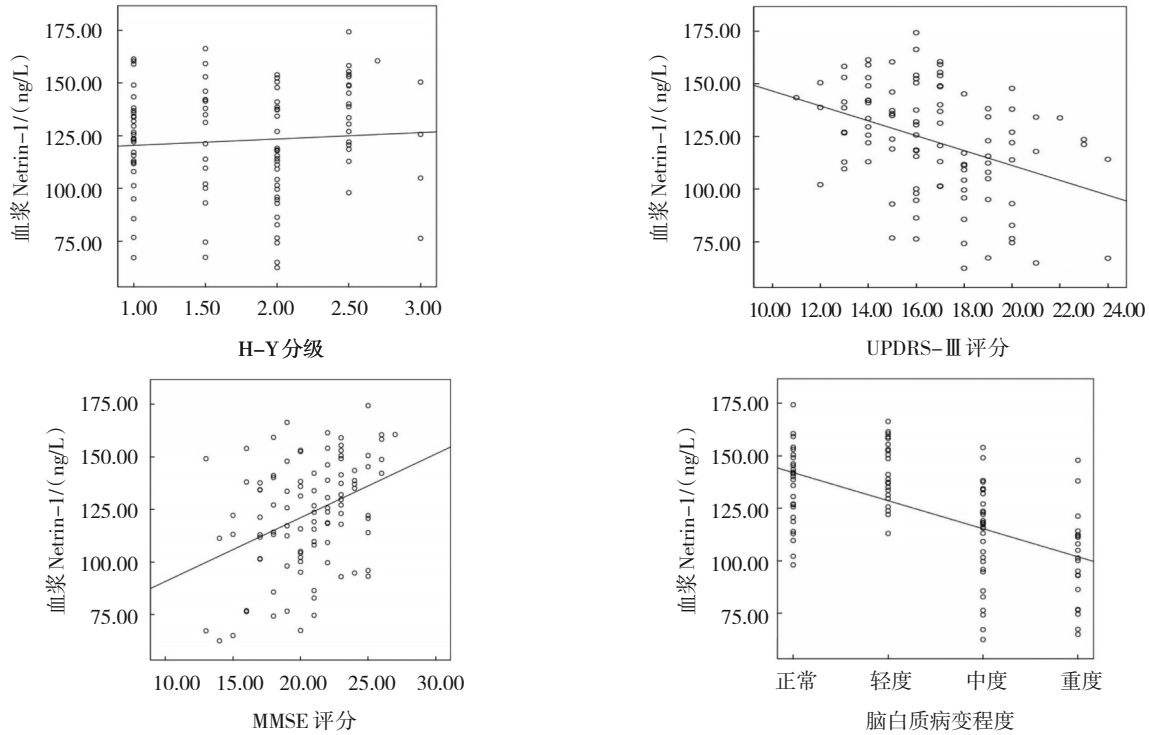


图 1 血浆 Netrin-1 水平与脑白质病变程度、各量表评分的相关性

2.4 血浆 Netrin-1 诊断中、重度脑白质病变的价值

血浆 Netrin-1 水平诊断中、重度脑白质病变的截断值为 123.67 ng/L, ROC 曲线下面积为 0.856 (95% CI: 0.785, 0.928), 敏感性和特异性分别为 81.60% (95% CI: 0.725, 0.892) 和 78.40% (95% CI: 0.703, 0.885)。见图 2。

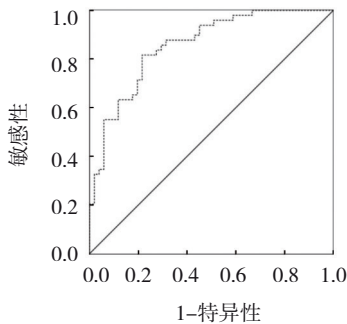


图 2 血浆 Netrin-1 水平诊断中、重度脑白质病变的 ROC 曲线

3 讨论

黑质致密部多巴胺能神经元缺失及纹状体多巴胺神经递质减少是 PD 的主要病理改变,也是 PD 患者发生运动障碍的作用机制^[13]。Netrin-1 参与神经的发育过程,在多巴胺神经网络体系的构建中担当重要角色,但其如何参与 PD 患者 WML 进程并没有准确结论。近年来,有研究对比了 PD 患者及正常者黑质部 Netrin-1 蛋白水平,发现前者低于后者^[14]。Netrin-1 水平不足会引发黑质致密部多巴胺能神经元凋亡和运动障碍。也有研究发现,注射重组 Netrin-1 蛋白于纹状体可以达到修复多巴胺神经元的作用,具有神经保护作用^[15]。

本研究在以往研究的基础上,分析了血浆 Netrin-1 水平在 PD 患者中的变化及其与 PD 患者 WML 程度的关系。结果发现,PD 组血浆 Netrin-1 水

平显著低于对照组,PD组中、重度患者血浆 Netrin-1 明显低于轻度、正常患者。提示血浆 Netrin-1 可用于临床诊断PD,并能评估患者WML程度。近年来有研究发现,可溶性轴突导向因子参与PD的发生、发展,轴突导向因子属于脑内的一种神经炎症反应的抑制性始动因子;当其沉默时,易引发星形胶质细胞继发激活,促进一系列炎症反应,其中 Netrin-1 的作用逐渐被临床关注,其可对多巴胺神经元起到保护作用^[16]。本研究进一步发现,血浆 Netrin-1 水平诊断中重度脑白质病变的效能较好,其水平降低是加重WML病变程度的危险因素。有关PD患者WML与运动障碍的关系尚不明确,有研究认为WML程度加重可对PD患者的运动症状产生不良影响,分析是WML的发生可对局部神经网络及长联合纤维产生损害,进而影响患者步态,甚至加重异常步态程度^[17]。也有研究显示,WML对PD患者的运动症状并无影响。本研究尝试寻找一种中间指标探究PD患者运动障碍甚至是认知障碍的发生机制^[18]。

本研究结果显示,血浆 Netrin-1 水平与WML程度、UPDRS-III评分呈负相关,而与MMSE评分呈正相关。血浆 Netrin-1 水平与H-Y分级无相关性,提示血浆 Netrin-1 水平变化主要与PD患者认知功能及运动症状密切相关。Netrin-1 在机体各种组织结构中均有存在,在机体成熟期尤其是成年患者的脑黑质中呈高表达,参与多巴胺的发育和成熟,并对神经元的结构及功能起到保护作用。以往研究显示,Netrin-1 可介导细胞黏附、轴突引导等过程。但当其表达量不足时,可诱导经典的Caspase依赖性细胞凋亡,引发一系列病变。结合本研究结果,PD患者体内存在着Netrin-1失调,其水平降低会促进一些靶基因的细胞发生凋亡,造成多巴胺能神经元死亡,加速WML进程。

本研究结果表明,PD患者血浆 Netrin-1 水平与H-Y分级无相关性,但与运动和情绪认知症状有一定关系。PD患者脑内多巴胺能神经元受损可能成为一种代偿机制,只有Netrin-1充足时才能在一定程度上挽救脑内神经损伤程度。因此,可以从通过增加外周血 Netrin-1 补充多巴胺能神经元这一思路找寻治疗方法。

有研究认为,血脂可通过修复神经功能及对抗氧化应激过程来改善WML^[19];另有文献报道血脂水

平与WML严重程度无密切联系^[20]。本研究结果显示,WML严重程度不同的患者,其血脂水平无差异。对该问题还需要扩大样本量进一步研究。

本研究结果表明,PD患者血浆 Netrin-1 水平显著降低,且与PD患者脑白质病变程度有关。血浆 Netrin-1 水平可作为非侵入性的预测指标,用于PD患者并发WML的辅助评价。但是本研究还存在不足之处,本研究未发现血浆 Netrin-1 水平与外周自主神经神经症状的相关性,还需要进一步探究。

综上所述,PD患者血浆 Netrin-1 水平明显降低,与患者脑白质病变程度呈负相关,在诊断脑白质病变程度方面有一定应用价值。

参 考 文 献 :

- [1] CHEN C, MOSSMAN E, MALKO P, et al. Astrocytic changes in mitochondrial oxidative phosphorylation protein levels in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(2): 302-314.
- [2] SHARMA T, KAUR D, GREWAL A K, et al. Therapies modulating insulin resistance in Parkinson's disease: a cross talk[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 749: 135754.
- [3] 王金芳,石庆丽,陈红燕,等. 脑白质病变患者脑结构网络小世界属性与认知功能障碍关系的弥散张量成像研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2021, 27(7): 780-784.
- [4] 韩佳琦,王伟. 成年人脑白质病变的分类和临床特点综述[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(27): 3510-3517.
- [5] 石庆丽,李越秀,王金芳,等. 脑白质病变伴不同程度认知障碍患者静息态脑网络功能连接与执行功能的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2022, 31(3): 220-228.
- [6] 王倩,郑春玲,张艳华,等. 缺血性脑白质病变患者认知功能障碍危险因素分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2021, 56(3): 385-389.
- [7] FANG E, FARTARIA M J, ANN C N, et al. Clinical correlates of white matter lesions in Parkinson's disease using automated multimodal segmentation measures[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 427: 117518.
- [8] GREY M T, MITTEROVÁ K, GAJDOŠ M, et al. Differential spatial distribution of white matter lesions in Parkinson's and Alzheimer's diseases and cognitive sequelae[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2022, 129(8): 1023-1030.
- [9] 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.
- [10] 赵秀鑫,任惠. 帕金森病与炎症相关的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1): 52-56.
- [11] AL-BACHARI S, NAISH J H, PARKER G J M, et al. Blood-brain barrier leakage is increased in Parkinson's disease[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 593026.

- [12] 杨光, 徐陈陈, 王佳炜, 等. 帕金森病患者血清同型半胱氨酸及血脂水平与脑白质病变的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1451-1454.
- [13] 马欣昕, 陈海波, 李淑华, 等. 帕金森病患者脑白质病变的半定量评估及其影响因素研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(9): 995-1000.
- [14] 华焯, 赵基凤, 范益, 等. 血浆神经轴突导向因子 1 表达水平与帕金森病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(2): 176-179.
- [15] XU S S, LEE W L, PERERA T, et al. Can brain signals and anatomy refine contact choice for deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(12): 1338-1341.
- [16] GOUDA N A, ELKAMHAWY A, CHO J. Emerging therapeutic strategies for Parkinson's disease and future prospects: a 2021 update[J]. Biomedicine, 2022, 10(2): 371.
- [17] 黄广苏, 覃彬, 陆菲, 等. 脑白质病变的严重程度与帕金森病患者脑源性神经营养因子和肿瘤坏死因子 α 的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(11): 1173-1177.
- [18] WANG K, SHI Y Q, LIU W, et al. Taurine improves neuron injuries and cognitive impairment in a mouse Parkinson's disease model through inhibition of microglial activation[J]. Neurotoxicology, 2021, 83: 129-136.
- [19] PINGALE T, GUPTA G L. Current and emerging therapeutic targets for Parkinson's disease[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 13-27.
- [20] GALPER J, DEAN N J, PICKFORD R, et al. Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease[J]. Brain, 2022, 145(10): 3472-3487.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 尤一萍, 浦梦佳, 师亚晨. 帕金森病患者脑白质病变程度与血浆神经轴突导向因子 1 的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 60-65.

Cite this article as: YOU Y P, PU M J, SHI Y C. Correlation between the severity of cerebral white matter lesion and the plasma level of netrin-1 in patients with PD[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(16): 60-65.