

• 论 著 •

帕金森病患者血清 proNGF、SIRT1 水平与认知功能障碍的关系研究*

高 聚, 王佳君, 夏雪彬, 肖展翅
黄冈市中心医院神经内科, 湖北黄冈 438000

摘要:目的 探讨帕金森病(PD)患者血清神经生长因子前体(proNGF)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1)水平与认知功能障碍的关系。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月该院神经内科收治的 PD 患者 112 例(PD 组),另选取同期该院 70 例体检健康志愿者(对照组),根据认知功能将 PD 患者分为 PD 痴呆(PDD)组(24 例)、PD 轻度认知功能障碍(PD-MCI)组(51 例)、正常认知组(37 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 proNGF、SIRT1 水平。通过多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者认知功能障碍的因素,采用受试者工作特征曲线分析血清 proNGF、SIRT1 水平对 PD 患者认知功能障碍的预测价值。结果 与对照组比较,PD 组血清 proNGF 水平升高,SIRT1 水平降低($P<0.05$)。正常认知组、PD-MCI 组、PDD 组血清 proNGF 水平依次升高,SIRT1 水平依次降低($P<0.05$)。病程延长、Hoehn-Yahr 分级增加、帕金森病统一评分量表-III 评分增加、proNGF 水平升高为 PD 患者认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$),SIRT1 水平升高为其独立保护因素($P<0.05$)。血清 proNGF、SIRT1 水平联合预测 PD 患者认知功能障碍的曲线下面积为 0.884,大于血清 proNGF、SIRT1 单独预测的 0.787、0.779($P<0.05$)。结论 PD 患者血清 proNGF 水平升高和 SIRT1 水平降低与认知功能障碍密切相关,血清 proNGF、SIRT1 水平联合检测对 PD 患者认知功能障碍的预测价值较高。

关键词:帕金森病; 神经生长因子前体; 沉默信息调节因子 2 相关酶 1; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.011 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2873-06 文献标志码:A

Relationship between serum proNGF and SIRT1 levels and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease*

GAO Ju, WANG Jiajun, XIA Xuebin, XIAO Zhanchi

Department of Neurology, Huanggang Central Hospital, Huanggang, Hubei 438000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum pro-nerve growth factor (proNGF), silent information regulator factor 2-related enzyme 1 (SIRT1) levels and cognitive dysfunction in Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** A total of 112 PD patients admitted to the Department of Neurology in the hospital from January 2022 to January 2023 (PD group) were selected, and another 70 healthy volunteers for physical examination during the same period in the hospital (control group) were selected. The PD patients were divided into the PD dementia (PDD) group (24 cases), the PD-mild cognitive impairment (PD-MCI) group (51 cases), and the normal cognition group (37 cases) according to the cognitive function. Serum proNGF and SIRT1 levels were measured by enzyme linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression was used to analyze the factors influencing the cognitive dysfunction in PD patients, and receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum proNGF and SIRT1 levels on cognitive dysfunction in PD patients. **Results** Compared with the control group, serum proNGF level was increased and SIRT1 level was decreased in the PD group ($P<0.05$). Serum proNGF levels were sequentially increased and SIRT1 levels were sequentially decreased in the normal cognition group, PD-MCI group, and PDD group ($P<0.05$). Prolonged disease duration, increased Hoehn-Yahr classification, increased unified Parkinson's disease rating scale-III score, and elevated proNGF level were independent risk factors for cognitive dysfunction in patients with PD ($P<0.05$), and elevated SIRT1 was an independent protective factor ($P<0.05$). The area under the curve of the combined prediction of serum proNGF and SIRT1 for cognitive dys-

* 基金项目:湖北省中央引导地方科技发展专项(2022BCE047)。

作者简介:高聚,男,副主任医师,主要从事帕金森病方向的研究。

function in PD patients levels was 0.884, which was greater than 0.787 and 0.779 predicted by serum proNGF and SIRT1 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum proNGF levels and reduced SIRT1 levels in PD patients are closely associated with cognitive dysfunction, and the combination of serum proNGF and SIRT1 levels has a high predictive value for cognitive dysfunction in PD patients.

Key words: Parkinson's disease; pro-nerve growth factor; silent information regulator factor 2-related enzyme 1; cognitive dysfunction

帕金森病(PD)是中老年人群常见的一种以肌强直、静止性震颤、运动迟缓为主要运动症状的神经系统退行性疾病,我国 65 岁人群 PD 患病率为 1.86%,随着人口老龄化的持续进展,预计 2030 年我国将有 500 万例 PD 患者^[1-2]。认知功能障碍是 PD 最常见和最重要的非运动症状之一,包括 PD 轻度认知功能障碍(PD-MCI)和 PD 痴呆(PDD),可发生于 PD 任何阶段,与 PD 患者生活质量下降密切相关^[3]。早期预测 PD 患者认知功能障碍尤为重要。研究表明,神经炎症、氧化应激及细胞凋亡在 PD 合并认知功能障碍中发挥重要作用^[4-5]。神经生长因子前体(proNGF)是神经生长因子(NGF)的主要形式,能结合其受体诱导神经炎症和凋亡^[6]。有研究报道,proNGF 在 PD 小鼠脑中表达上调^[7]。沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)是一种具有抗神经炎症、氧化、抗凋亡作用的组蛋白去乙酰化酶^[8]。据报道,PD 患者血清 SIRT1 水平降低^[9]。然而关于 PD 患者血清 proNGF、SIRT1 水平与认知功能障碍的关系尚不清楚。本研究通过检测 PD 患者血清 proNGF、SIRT1 水平,探讨其与 PD 患者认知功能障碍的关系及预测价值,旨在为指导临床早期防止 PD 患者认知功能障碍提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月本院神经内科收治的 PD 患者 112 例作为 PD 组,年龄 46~83 岁,平均(64.77±5.71)岁;体质指数 17.54~29.00 kg/m²,平均(23.53±2.46)kg/m²;病程 1~13 年,平均 4.00(2.00,6.00)年;受教育年限 3~16 年,平均 7.00(5.00,10.00)年。另选取同期本院 70 例体检健康志愿者作为对照组,年龄 41~77 岁,平均(64.12±5.52)岁;体质指数 18.24~27.80 kg/m²,平均(23.41±1.77)kg/m²;受教育年限 3~16 年,平均 7.00(5.00,10.00)年。两组年龄、性别、体质指数、受教育年限比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)资料完整;(3)PD 符合《帕金森病基层诊疗指南(2019 年)》^[10]诊断标准。排除标准:(1)心肝肾肺等重要脏器功能严重损害;(2)既往存在脑中毒、脑卒中、颅脑损伤等脑疾病或血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆、阿尔茨海默病等其他神经疾病;(3)既往有脑病手

术史;(4)妊娠期及哺乳期女性;(5)合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病;(6)服用抗胆碱能等影响认知的药物。本研究经本院伦理委员会批准。所有受试者家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 proNGF、SIRT1 水平检测 分别采集 PD 组入院次日和对照组体检时空腹静脉血 3 mL,1 500×g 离心(15 cm 半径)10 min,取上层血清用上海钦诚生物科技有限公司提供的 proNGF、SIRT1 酶联免疫吸附试验试剂盒(编号:QC13824-A、QC13764-A)检测血清 proNGF、SIRT1 水平。

1.2.2 资料收集 收集 PD 患者性别、年龄、体质指数、病程、受教育年限、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、修订的 Hoehn-Yahr 分级^[11](分为 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0 级,分级越高则病情越严重)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD,24 项目版本,分值 0~96 分,得分越高表示抑郁越严重)^[12]、汉密尔顿焦虑量表(HAMA,14 项目版本,分值 0~56 分,得分越高表示焦虑越严重)^[13]、帕金森病统一评分量表(UPDRS)-Ⅲ评分(包括 14 个项目,分值 0~56 分,得分越高表示运动功能越差)^[14]、左旋多巴每日等效剂量(LED)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA,包括 11 个项目,分值 0~30 分,得分越低表示认知障碍越严重)^[15]等资料。

1.3 认知功能障碍分组 PD 患者入院后根据《中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020 版)》^[3]和《帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)》^[16]分为正常认知组(37 例,MoCA 评分>25 分)、PD-MCI 组(51 例,MoCA 评分 21~25 分)、PDD 组(24 例,PD 发病后缓慢进展的认知功能障碍,且足以影响药物服用、家庭财务管理、社交等日常生活能力,MoCA 评分<21 分)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者认知功能障碍的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 proNGF、SIRT1 水平对 PD 患者认知功能障碍的预测价值,DeLong 检验比较血清

proNGF、SIRT1 水平单独与联合预测的曲线下面积 (AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PD 组与对照组血清 proNGF、SIRT1 水平 PD 组血清 proNGF 水平高于对照组 ($P<0.05$), SIRT1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 PD 组与对照组血清 proNGF、SIRT1 水平
[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	proNGF(pg/mL)	SIRT1(ng/mL)
PD 组	112	106.92±4.29	0.39(0.24,0.52)
对照组	70	96.39±6.55	0.64(0.51,0.80)
<i>t/Z</i>		11.939	−6.897
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同认知功能障碍 PD 患者血清 proNGF、

SIRT1 水平 PDD 组病程长于 PD-MCI 组、正常认知组, Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、proNGF 水平高于 PD-MCI 组、正常认知组 ($P<0.05$), MoCA 评分、SIRT1 水平低于 PD-MCI 组、正常认知组 ($P<0.05$); PD-MCI 组病程长于正常认知组, proNGF 水平高于正常认知组 ($P<0.05$), MoCA 评分、SIRT1 水平低于正常认知组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析 以出现认知功能障碍(是/否=1/0)为因变量, 表 2 中差异有统计学意义的项目(病程、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、proNGF、SIRT1)为自变量。结果显示, 病程延长、Hoehn-Yahr 分级增加、UPDRS-Ⅲ评分增加、proNGF 水平升高为 PD 患者认知功能障碍的独立危险因素 ($P<0.05$), SIRT1 水平升高为独立保护因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 proNGF、SIRT1 水平在不同认知功能障碍 PD 患者中比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	PDD 组(<i>n</i> =24)	PD-MCI 组(<i>n</i> =51)	正常认知组(<i>n</i> =37)	$\chi^2/F/H$	<i>P</i>
性别					
男	10(41.67)	31(60.78)	26(70.27)	4.991	0.082
女	14(58.33)	20(39.22)	11(29.73)		
年龄(岁)	64.67±5.34	64.94±6.14	64.60±5.46	0.044	0.957
体质量指数(kg/m ²)	23.33±2.60	23.86±2.49	23.19±2.32	0.899	0.410
病程(年)	6.00(5.00,7.00) ^{ab}	4.00(3.00,6.00) ^a	3.00(2.00,4.00)	15.549	<0.001
教育年限(年)	7.50(3.25,10.75)	7.00(5.00,10.00)	8.00(5.50,11.50)	1.980	0.372
吸烟	3(12.50)	5(9.80)	5(13.51)	0.311	0.856
饮酒	2(8.33)	5(9.80)	6(16.22)	1.178	0.555
高血压	7(29.17)	12(23.53)	7(18.92)	0.863	0.650
糖尿病	1(4.17)	2(3.92)	2(5.41)	0.117	0.943
Hoehn-Yahr 分级(级)	3.00(2.00,4.00) ^a	2.00(2.00,3.00) ^a	2.00(1.25,3.00)	7.538	0.023
HAMD 评分(分)	17.08±4.43	15.08±5.30	16.35±5.29	1.435	0.243
HAMA 评分(分)	12.50±5.99	13.20±4.64	12.81±5.95	0.147	0.864
UPDRS-Ⅲ评分(分)	41.38±12.09 ^a	29.22±9.86 ^a	25.57±14.23	13.426	<0.001
LEDD(mg)	434.00(317.00,633.00)	418.00(394.00,452.00)	554.00(391.00,757.50)	5.174	0.075
MoCA 评分(分)	14.00(11.25,16.75) ^{ab}	23.00(22.00,24.00) ^a	27.00(26.00,28.00)	89.845	<0.001
proNGF(pg/mL)	111.55±2.33 ^{ab}	106.83±2.80 ^a	104.03±4.42	36.915	<0.001
SIRT1(ng/mL)	0.17(0.09,0.35) ^{ab}	0.39(0.25,0.46) ^a	0.54(0.39,0.69)	36.339	<0.001

注:与正常认知组比较,^a $P<0.05$;与 PD-MCI 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
病程延长	0.417	0.159	6.871	0.009	1.517	1.111~2.073
Hoehn-Yahr 分级增加	0.124	0.044	7.850	0.005	1.132	1.038~1.235
UPDRS-Ⅲ评分增加	0.043	0.020	4.720	0.030	1.044	1.004~1.084
proNGF 水平升高	0.234	0.078	9.109	0.003	1.264	1.086~1.472
SIRT1 水平升高	−0.061	0.018	9.927	0.002	0.941	0.908~0.975

2.4 血清 proNGF、SIRT1 水平对 PD 患者认知功能障碍的预测价值 以 Logistic 回归拟合血清 proNGF、SIRT1 水平联合预测概率 $\ln(P/1-P) = -21.787 + 0.230 \times \text{proNGF} - 0.058 \times \text{SIRT1}$ 。结果

显示,血清 proNGF、SIRT1 水平联合预测 PD 患者认知功能障碍的 AUC 为 0.884,大于血清 proNGF、SIRT1 单独预测的 0.787、0.779 ($Z = 2.552, 2.821, P = 0.011, 0.005$)。见表 4。

表 4 血清 proNGF、SIRT1 水平对 PD 患者认知功能障碍的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
proNGF	0.787	0.699~0.859	<0.001	105.00 pg/mL	89.33	59.46	0.488
SIRT1	0.779	0.691~0.852	<0.001	0.48 ng/mL	84.00	64.86	0.489
二者联合	0.884	0.809~0.936	<0.001	0.64	82.67	81.08	0.638

3 讨 论

PD 是患病率仅次于阿尔兹海默病,排名第 2 位常见的神经系统退行性疾病,以路易小体形成(α 突触核蛋白错误折叠和聚集)和黑质多巴胺能神经元进行性退变为特征病理改变^[10]。认知功能障碍是 PD 非运动症状常见表现,新诊断 PD 患者超过 30% 为 PD-MCI,且随着病程的延长而进展,39%~50% 的 PD-MCI 患者于 5 年进展为 PDD,10、20 年病程的 PD 患者 PDD 发病率分别达 75%、83%,严重影响患者的生活质量和社会功能^[3,16]。脑脊液 α 突触核蛋白、β-淀粉样蛋白水平或基因多态性等与 PD 患者认知功能障碍相关,但其准确度等尚存在争议^[17]。因此,有必要做进一步研究发现相关血液标志物。

神经炎症、氧化应激和神经细胞凋亡是认知功能障碍发生发展的核心机制^[4-5]。NGF 是一种由淋巴细胞、肥大细胞、巨噬细胞等释放的神经营养因子,在神经组织损伤后表达迅速上调,通过结合其受体“原肌球蛋白受体激酶 A(TrkA)”发挥抑制神经毒性、降低炎症/氧化损伤、抑制神经元凋亡、促进神经修复等神经保护作用^[18]。proNGF 是 NGF 的前体形式,能在基质金属蛋白酶作用下裂解为 NGF,以发挥神经保护作用;同时 proNGF 还具有独立于 NGF 外的作用,能以高亲和力结合 p75 神经营养因子受体(p75NTR),并与分选蛋白(SORT1)形成复合体,激活 c-Jun 氨基末端激酶信号通路,发挥促炎症和促凋亡作用^[6]。由于 proNGF 与 p75NTR 的亲合力明显高于 TrkA,使得 proNGF 与 NGF 在神经损伤过程中发挥截然相反的作用,如降低 proNGF/p75NTR/SORT1 通路活性,上调 NGF/TrkA 通路活性,能显著改善大脑中动脉闭塞大鼠神经炎症,并抑制神经细胞凋亡^[19]。上调 NGF 和下调 proNGF 能促进多发性硬化症大鼠髓鞘再生和髓鞘修复^[20]。CHO 等^[7]研究发现,proNGF 在多巴胺能神经毒素诱导的 PD 小鼠神经组织中高表达,抑制 proNGF 能保护多巴胺能神经元。本研究结果显示,PD 患者血清 proNGF 水平升高,正常认知组、PD-MCI 组、PDD 组血清 proNGF 水平依次升高,

proNGF 水平升高是 PD 患者认知功能障碍的独立危险因素,这说明血清 proNGF 水平升高会增加 PD 患者认知功能障碍风险。其原因可能是,血清 proNGF 水平升高能结合 p75NTR 和 SORT1 形成 proNGF-p75NTR-SORT1 复合体,促进神经炎症反应和神经细胞凋亡,同时血清 proNGF 水平升高也反映 NGF 水平降低,抑制了 NGF/TrkA 通路介导的神经保护作用,进而导致 PD 患者认知功能障碍风险增加^[7]。有研究也显示,促进 proNGF 向 NGF 转化能改善 PD 小鼠神经元丢失和运动功能障碍^[21]。

SIRT1 是一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性酶,能通过调节多种信号通路或基因发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用,在多种神经系统疾病中发挥保护作用^[22]。如上调 SIRT1 能抑制核因子-κB 信号通路,减少炎症因子和活性氧过量产生,进而减轻缺氧复氧所致的神经元损伤^[23];上调 SIRT1 能抑制高迁移率族蛋白 B1/核因子-κB 信号通路,抑制神经元炎症和氧化应激,改善缺血缺氧所致的神经元损伤^[24]。邢瑶平等^[25]研究报道,SIRT1 在多巴胺能神经毒素诱导的 PD 小鼠神经组织中低表达,上调 SIRT1 能抑制 Toll 样受体 4 信号通路,减缓 PD 神经炎症反应。KUMAR 等^[26]研究报道,上调 SIRT1 能抑制 PD 模型细胞氧化应激和凋亡。本研究结果显示,PD 患者血清 SIRT1 水平降低,与既往报道结果一致^[27]。本研究结果还显示,正常认知组、PD-MCI 组、PDD 组血清 SIRT1 水平依次降低,SIRT1 水平升高是 PD 患者认知功能障碍的独立保护因素,这说明血清 SIRT1 水平升高能降低 PD 患者认知功能障碍风险。其原因可能是,SIRT1 能抑制高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4/核因子-κB 信号通路,减少炎症因子和活性氧过量产生,抑制 PD 患者神经元炎症反应、氧化应激及其诱导的凋亡,改善神经功能而降低认知功能障碍风险;SIRT1 能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1α,抑制多巴胺能神经元线粒体破坏,减少 PD 患者多巴胺能神经元丢失,促进神经元修复,进而降低认知功能障碍风险^[27]。

本研究结果还显示,病程延长、Hoehn-Yahr 分级增加、UPDRS-Ⅲ评分增加也会增加 PD 患者认知功能障碍风险,考虑原因可能是病程越长的 PD 患者神经损伤更严重, Hoehn-Yahr 分级和 UPDRS-Ⅲ评分越高也说明 PD 患者病情更严重,因此,发生认知功能障碍风险更高。ROC 曲线结果显示,血清 proNGF、SIRT1 水平预测 PD 患者认知功能障碍的 AUC 为 0.787、0.779,血清 proNGF、SIRT1 水平联合预测的 AUC 为 0.884,大于血清 proNGF、SIRT1 单独预测的 AUC。说明检测血清 proNGF、SIRT1 水平有助于预测 PD 患者认知功能障碍,同时检测血清 proNGF、SIRT1 水平能更准确地预测 PD 患者认知功能障碍风险。

综上所述,PD 患者血清 proNGF 水平升高, SIRT1 水平降低,二者与认知功能障碍程度有关,是认知功能的独立影响因素,血清 proNGF、SIRT1 水平联合预测 PD 患者认知功能障碍的价值较高。但本研究为单中心研究,样本量较小,结果还需更大样本量、多中心研究证实。

参考文献

- [1] 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学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53(12):973-986.
- [2] SONG Z, LIU S, LI X, et al. Prevalence of Parkinson's disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population-based survey[J]. Neuroepidemiology, 2022,56(1):50-58.
- [3] 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学组.中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J].中国神经精神疾病杂志,2021,47(1):1-12.
- [4] CHAKRABARTI S, BISAGLIA M. Oxidative stress and neuroinflammation in Parkinson's disease: the role of dopamine oxidation products [J]. Antioxidants (Basel), 2023,12(4):955.
- [5] XU D C, CHEN Y, XU Y, et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):73.
- [6] BRUNO F, ABONDIO P, MONTESANTO A, et al. The nerve growth factor receptor (NGFR/p75NTR): a major player in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(4):3200.
- [7] CHO H, KANG K. Effects of environmental enrichment on neurotrophins in an MPTP-induced Parkinson's disease animal model: a randomized trial[J]. Biol Res Nurs, 2020,22(4):506-513.
- [8] 商庆慧,胡静芸,李照润,等. SIRT1 介导神经保护作用的

研究进展[J]. 生命的化学, 2021,41(5):931-937.

- [9] LI Y, ZHANG C, XU W, et al. Serum Sirtuin1 level decreases in Parkinson's disease and vascular parkinsonism: a prospective observational study[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2023,22(25):107595.
- [10] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.帕金森病基层诊疗指南(2019 年)[J].中华全科医师杂志,2020,19(1):5-17.
- [11] KIKUCHI A, BABA T, HASEGAWA T, et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011,17(9):698-700.
- [12] HAMILTON M. A rating scale for depression[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960,23(1):56-62.
- [13] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating[J]. Br J Med Psychol, 1959,32(1):50-55.
- [14] ZHOU H Y, SUN Q, TAN Y Y, et al. Substantia nigra echogenicity correlated with clinical features of Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 3 (24):28-33.
- [15] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005,53(4):695-699.
- [16] 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学组,中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学组.帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J].中华神经科杂志,2021,54(8):762-771.
- [17] 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.
- [18] 胡晓蕊,康传依,王晓红,等.鼠神经生长因子改善认知障碍的研究进展[J].医学综述,2022,28(13):2510-2515.
- [19] FAHNESTOCK M, SHEKARI A. ProNGF and neurodegeneration in Alzheimer's disease [J]. Front Neurosci, 2019,2(13):129.
- [20] POMIERNY B, KRZYŻANOWSKA W, JURCZYK J, et al. The slow-releasing and mitochondria-targeted hydrogen sulfide (H₂S) delivery molecule AP39 induces brain tolerance to ischemia[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):7816.
- [21] LUO D, ZHAO J, CHENG Y, et al. N-propargyl caffeamide (PACA) ameliorates dopaminergic neuronal loss and motor dysfunctions in MPTP mouse model of Parkinson's disease and in MPP-induced neurons via promoting the conversion of proNGF to NGF[J]. Mol Neurobiol, 2018,55(3):2258-2267.
- [22] DINICOLANTONIO J J, MCCARTY M F, O'KEEFE J H. Nutraceutical activation of Sirt1: a review[J]. Open Heart, 2022,9(2):e002171.
- [23] ZHENG Y, LI L, CHEN B, et al. Chlo-(下转第 2882 页)

• 论 著 •

热性惊厥患儿外周血 NLR、LDH 水平与病情发作情况及脑损伤的关系研究*

赵 乐¹, 孙 杰², 冯 晔²

山西省儿童医院(山西省妇幼保健院):1. 院前急救;2. 感染性疾病科, 山西太原 030000

摘要:目的 分析热性惊厥(FC)患儿中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)水平与病情发作和脑损伤的关系。方法 选取 2021 年 4 月至 2023 年 8 月该院就诊的 134 例 FC 患儿为观察组,另选取该院同期 134 例呼吸道感染但不伴 FC 的患儿为对照组,FC 患儿根据惊厥发作情况分为轻度组(惊厥发作次数 <2 次且持续时间 <10 min, 79 例)与重度组(惊厥发作次数 ≥ 2 次或持续时间 ≥ 10 min, 55 例)。对比两组 NLR、LDH 水平,采用 Pearson 相关性分析 FC 患儿 NLR、LDH 水平与惊厥发作情况的相关性;根据是否存在脑损伤,观察组再分为脑损伤组(38 例)与无脑损伤组(96 例),使用单因素、多因素 Logistic 回归分析影响患儿发生脑损伤的因素。结果 与对照组相比,观察组 NLR、LDH 水平更高($P<0.05$);与轻度组相比,重度组 NLR、LDH 水平更高($P<0.05$)。FC 患儿 NLR、LDH 水平与惊厥持续时间、惊厥发作次数呈正相关($P<0.05$)。与无脑损伤组相比,脑损伤组惊厥发作次数 ≥ 2 次,惊厥持续时间 ≥ 10 min 的患儿占比较大,NLR、LDH 水平较高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,惊厥发作次数、惊厥持续时间及 NLR、LDH 水平均为影响 FC 患儿脑损伤的独立危险因素($P<0.05$)。结论 FC 患儿外周血 NLR、LDH 水平更高,NLR、LDH 水平与惊厥发作情况呈正相关,惊厥发作次数、惊厥持续时间及 NLR、LDH 水平均为 FC 患儿出现脑损伤的危险因素。

关键词:热性惊厥; 中性粒细胞与淋巴细胞比率; 乳酸脱氢酶; 癫痫发作; 脑损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.012

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2878-05

文献标志码:A

Relationship between peripheral blood NLR and LDH level with seizures and brain damage in children with febrile convulsions*

ZHAO Le¹, SUN Jie², FENG Xuan²

1. Department of Pre-Hospital Emergency; 2. Department of Infectious Diseases, Shanxi Provincial Children's Hospital (Shanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital), Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and lactate dehydrogenase (LDH) level with seizures and brain damage in children with febrile convulsions (FC). **Methods** A total of 134 children with FC in the hospital from April 2021 to August 2023 were selected as observation group. Another 134 children with respiratory tract infections but without FC from the same period in the hospital were selected as the control group. FC children were further classified into mild group (frequency <2 times and duration <10 min, 79 cases) and severe group (frequency ≥ 2 times or duration ≥ 10 min, 55 cases) according to the severity of seizures. NLR and LDH level between two groups were compared, Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between NLR, LDH level in FC children and seizures. FC children were re-divided into brain damage group (38 cases) and non-brain damage group (96 cases) according to the presence or absence of brain damage. Univariate and multivariate Logistic analysis were used to investigate the factors influencing the brain damage in children. **Results** NLR and LDH level were notably elevated in the observation group compared with the control group ($P<0.05$), and the NLR and LDH level were higher in the severe group compared with the mild group ($P<0.05$). NLR and LDH level in children with FC were positively correlated with the duration and frequency of seizures ($P<$

* 基金项目: 山西省基础研究计划项目(202203021221289)。

作者简介: 赵乐, 女, 副主任医师, 主要从事新生儿内科相关疾病、儿内科急诊急救方向的研究。