

[17] LI X, ZHANG Z, GAO F, et al. C-myc-targeting PRO-TAC based on a TNA-DNA bivalent binder for combination therapy of triple-negative breast cancer [J]. J Am Chem Soc, 2023, 145(16): 9334-9342.

[18] GAO F Y, LI X T, XU K, et al. C-MYC mediates the crosstalk between breast cancer cells and tumor microenvironment [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 28.

[19] ARASU U T, DEEN A J, PASONEN-SEPPÄNEN S, et al. HAS3-induced extracellular vesicles from melanoma cells stimulate IHH mediated c-Myc upregulation via the hedgehog signaling pathway in target cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(20): 4093-4115.

[20] 蒋中秀, 崔国元, 张晓晔. P65 和 P16 在皮肤恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义 [J]. 现代医学, 2021, 49(2): 157-163.

[21] 陈铨柄, 陈湾湾, 张普, 等. P16 和 P15 在恶性黑色素瘤中的表达及其临床意义 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 157-163.

• 短篇论著 •

145-149.

[22] 黄文镜. BAP1、NF2、p16、CUL1 在恶性间皮瘤中的表达及临床病理意义 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.

[23] WANG F, CHEN G, QUINN M J, et al. Increased CDK4 protein expression predicts a poor prognosis in mucosal melanoma associated with the p16 (INK4a)-CDK4-pRb pathway [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(8): 2819-2825.

[24] 华湘黔, 周建华. 鼻腔鼻窦黏膜黑色素瘤中 CD117, MITF 及 NAT10 的表达及其与临床病理特征、预后的相关性 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1903-1909.

[25] ZHENG J, TAN Y, LIU X, et al. NAT10 regulates mitotic cell fate by acetylating Eg5 to control bipolar spindle assembly and chromosome segregation [J]. Cell Death Differ, 2022, 29(4): 846-860.

(收稿日期: 2025-03-11 修回日期: 2025-07-19)

血浆 BCAA、AAA 水平与帕金森病患者肠道微生物群变化及疾病严重程度的相关性分析^{*}

张 强, 王仕军, 李 婷[△]

内江市中医医院检验科, 四川内江 641000

摘要:目的 探讨血浆支链氨基酸(BCAA)、芳香族氨基酸(AAA)水平与帕金森病(PD)患者肠道微生物群变化及疾病严重程度的相关性。方法 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月该院收治的 139 例 PD 患者作为 PD 组, 选取同期 68 例体检健康者作为对照组。根据 Hoehn-Yahr 分级将 PD 患者进一步分为早期组(42 例)、中期组(58 例)和晚期组(39 例)。检测所有受试者血浆 BCAA、AAA 水平及肠道微生物群。采用 Pearson 或 Spearman 法分析 BCAA、AAA 与 PD 临床特征、病情严重程度及肠道微生物群变化的相关性。结果 PD 组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于对照组($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于对照组($P < 0.05$)。晚期组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 以及脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于中期组和早期组($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于中期组和早期组($P < 0.05$)。PD 患者血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平与 Hoehn-Yahr 分级、PD 病程、链球菌属、乳酸菌属呈负相关($P < 0.05$), 与脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属呈正相关($P < 0.05$)。结论 PD 患者 BCAA、AAA 水平降低, 并与病情加重及肠道微生物群紊乱有关。

关键词:帕金森病; 肠道微生物群; 严重程度; 支链氨基酸; 芳香族氨基酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.018

文章编号:1673-4130(2025)21-2666-06

中图法分类号:R742.5; R446

文献标志码:A

帕金森病(PD)是第二常见神经退行性疾病, 其主要病理特征为黑质多巴胺能神经元丢失及 α -突触核蛋白异常聚集, 导致运动障碍、认知下降、消化功能紊乱及精神症状, 严重影响患者生活质量^[1]。肠道微生物群由细菌、病毒、真菌组成, 产生乙酰胆碱、血清素和多巴胺等神经递质及短链脂肪酸等神经活性分子, 这些分子通过肠-脑轴调节神经功能, 其失衡可破坏肠上皮及血脑屏障, 诱导神经炎症, 促进 PD 进展^[2-3]。

氨基酸代谢紊乱经神经炎症信号传导导致神经退行性疾病的发生, 在 PD 小鼠模型中可检测到血清氨基酸水平降低, 并与疾病进展呈负相关^[4]。支链氨基酸(BCAA)是人体必需氨基酸, 在大脑中充当氮供体, 以维持星形胶质细胞和神经元之间的谷氨酸-谷氨酰胺循环。谷氨酸增加可引起兴奋性毒性和氧化应激, 与 PD 发生和发展密切相关^[5], 而 BCAA 通过激活谷氨酸脱氢酶能促进谷氨酸的分解代谢, 有助于减轻谷氨

* 基金项目: 四川省卫健委 2024 年第一批科技项目(24WSXT051)。

△ 通信作者, E-mail: 398620904@qq.com。

酸的神经毒性作用,在 PD 发病过程中具有保护作用^[6]。芳香族氨基酸 (AAA) 是一类含有芳香环的 α -氨基酸,在脑组织中含量较高,是产生多巴胺的关键底物,而 PD 患者存在多巴胺丢失^[7],因此,AAA 可能与 PD 也有关。目前对于 BCAA、AAA 是否与 PD 患者肠道微生物群变化有关尚不清楚,鉴于此,本研究拟探讨二者与 PD 患者肠道微生物群变化及病情严重程度的关系,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月本院收治的 139 例 PD 患者 (PD 组) 作为研究对象。纳入标准:(1)符合《帕金森病基层诊疗指南 (2019 年)》^[8] 诊断标准;(2)年龄 50 岁以上;(3)接受住院治疗,有详细的临床资料。排除标准:(1)帕金森叠加综合征、特发性震颤、抑郁症;(2)肠穿孔、肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎等肠道疾病;(3)近 1 个月服用益生菌、抗菌药物、抑酸剂等可能影响肠道微生物的药物;(4)高氨基酸或低氨基酸饮食。另选取同期于本院体检中心进行体检的 68 例健康志愿者作为对照组,均经体检证实无消化系统症状或疾病,无神经退行性疾病,并排除高氨基酸或低氨基酸饮食的影响。本研究获得本院伦理委员会批准 (批准号:202103302),并获得所有参与者的书面知情同意。

1.2 方法

1.2.1 PD 严重程度评估 采用修订 Hoehn-Yahr 分级^[9] 分析 PD 病情严重程度, Hoehn-Yahr 分级包括 0.0(无症状)、1.0(单侧患病)、1.5(单侧患病并且影响躯干中轴肌群)、2.0(双侧患病)、2.5(双侧患病,且姿势反射稍差)、3.0(双侧患病,且姿势平衡障碍)、4.0(严重残疾但能行走)、5.0(无法行走,需要辅助) 级,其中 1.0~2.5 级为早期,3.0 级为中期,4.0~5.0 级为晚期。根据 Hoehn-Yahr 分级将 PD 患者分为早期组(42 例)、中期组(58 例)和晚期组(39 例)。

1.2.2 肠道微生物检测 所有受试者均采用无菌粪便收集容器中收集粪便样本,16S rRNA 测序分析肠道微生物群:使用 QIAamp DNA Stool Mini Kit (德国 Qiagen 公司) 粪便样本中提取 DNA, PCR 扩增 16S rRNA 基因的 V3-V4 区。上游引物为 5'-CCTACGGGRSGCAGCAG-3',下游引物为 5'-GGAC-TACVVGCGTATCTAAC-3',上述引物由金开瑞生物技术股份有限公司合成。反应体系:2×KAPA Library Amplification ReadyMix 15 μ L, 上、下向引物 (10 μ mol/L) 2 μ L, 模板 DNA 2 μ L (50 ng), ddH₂O 6 μ L, 共 25 μ L。反应条件:95 °C 预变性 3 min, 98 °C 变性 30 s, 58 °C 退火 15 s, 72 °C 延伸 5 min, 共 40 个循环。从 2% 琼脂糖凝胶中提取扩增子, 使用 Apx-GX-50-AxyPrep DNA 凝胶回收试剂盒 (美国 Axygen 公司) 回收 DNA, Qubit[®] 2.0 荧光定量仪 (美国 Invitrogen 公司) 进行定量分析, 采用 Illumina MiSeq

基因测序分析仪 (美国 Illumina 公司) 进行测序。

1.2.3 血浆 BCAA、AAA 检测 所有受试者均采集空腹 8 h 以上静脉血 3 mL 左右注入肝素试管, 4 °C 离心 (转速 3 000 r/min, 离心半径 10 cm, 时间 5 min) 获得血浆, 储存在 -80 °C 超低温冰箱中待检。采用 L8900 全自动氨基酸分析仪 (日本 HITACHI 公司) 检测血浆 BCAA 和 AAA 水平, BCAA 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸, AAA 包括酪氨酸和苯丙氨酸。

1.3 统计学处理 采用 SPSS29.0 统计学软件 (美国 IBM 公司) 分析数据, 呈正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验; 两组比较采用 t 检验; 分类变量以频数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。应用 Pearson 或 Spearman 分析 BCAA、AAA 与 PD 临床特征、病情严重程度及肠道微生物群变化的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PD 组和对照组基线资料比较 PD 组 PD 家族史比例高于对照组 ($P<0.05$), 两组年龄、性别、受教育年限、吸烟史、饮酒史比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 PD 组和对照组血浆 BCAA 和 AAA 水平及肠道微生物群比较 PD 组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 及脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度均低于对照组 ($P<0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于对照组 ($P<0.05$); 苯丙氨酸、卟啉菌属、草酸杆菌、毛螺菌属、肠球菌属、丁酸弧菌属与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 1 影响 PD 患病的单因素分析 [$\bar{x} \pm s$ 或 n (%)]

项目	PD 组 (n=139)	对照组 (n=68)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	68.67±6.06	68.02±5.79	0.735	0.463
性别				
男	85(61.15)	40(58.82)	0.103	0.748
女	54(38.85)	28(41.18)		
受教育年限(年)	7.74±2.06	7.96±2.11	0.716	0.475
吸烟史	61(43.88)	26(38.24)	0.598	0.439
饮酒史	57(41.01)	24(35.29)	0.626	0.429
合并症				
高血压	68(48.92)	—	—	—
糖尿病	62(44.60)	—	—	—
高脂血症	56(40.29)	—	—	—
PD 家族史				
有	41(29.50)	10(14.71)	5.380	0.020
无	98(70.50)	58(85.29)		
PD 病程(年)	6.92±2.11	—	—	—

注:—表示无数据。

表 2 PD 组和对照组血浆 BCAA、AAA 水平及肠道微生物群比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	亮氨酸	异亮氨酸	缬氨酸	酪氨酸	苯丙氨酸
PD 组	139	1.29 \pm 0.26	0.82 \pm 0.21	2.13 \pm 0.62	11.06 \pm 3.16	1.10 \pm 0.31
对照组	68	1.43 \pm 0.41	1.06 \pm 0.32	2.50 \pm 0.79	13.69 \pm 4.09	1.12 \pm 0.32
F		2.985	6.453	3.675	5.090	0.431
P		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.667
组别	n	链球菌属	乳酸菌属	脱硫弧菌属	氨基酸球菌属	丹毒丝菌属
PD 组	139	0.92 \pm 0.30	0.73 \pm 0.21	0.36 \pm 0.12	0.21 \pm 0.07	0.19 \pm 0.04
对照组	68	0.75 \pm 0.21	0.62 \pm 0.20	0.55 \pm 0.19	0.32 \pm 0.10	0.28 \pm 0.09
F		4.195	3.595	8.758	9.173	9.965
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	n	卟啉菌属	草酸杆菌	毛螺菌属	肠球菌属	丁酸弧菌属
PD 组	139	0.07 \pm 0.02	0.09 \pm 0.03	0.13 \pm 0.03	0.61 \pm 0.21	0.30 \pm 0.08
对照组	68	0.06 \pm 0.02	0.08 \pm 0.02	0.12 \pm 0.04	0.58 \pm 0.23	0.29 \pm 0.09
F		1.689	0.747	1.408	0.935	0.810
P		0.093	0.456	0.161	0.351	0.419

2.3 不同疾病严重程度 PD 患者血浆 BCAA、AAA 水平及肠道微生物群比较 晚期组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平, 脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于中期组和早期组 ($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于中期组和早期组 ($P < 0.05$); 中期组血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和

酪氨酸水平, 脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属丰度低于早期组 ($P < 0.05$), 链球菌属、乳酸菌属丰度高于早期组 ($P < 0.05$); 3 组苯丙氨酸、卟啉菌属、草酸杆菌、毛螺菌属、肠球菌属、丁酸弧菌属比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 不同疾病严重程度 PD 患者血浆 BCAA、AAA 水平及肠道微生物群比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g}/\text{mL}$)

组别	n	亮氨酸	异亮氨酸	缬氨酸	酪氨酸	苯丙氨酸
早期组	42	1.46 \pm 0.09	0.93 \pm 0.06	2.39 \pm 0.21	12.46 \pm 1.02	1.13 \pm 0.30
中期组	58	1.26 \pm 0.10 ^a	0.83 \pm 0.12 ^a	2.11 \pm 0.29 ^a	11.02 \pm 1.51 ^a	1.09 \pm 0.31
晚期组	39	1.15 \pm 0.10 ^{ab}	0.69 \pm 0.05 ^{ab}	1.88 \pm 0.20 ^{ab}	9.61 \pm 1.13 ^{ab}	1.08 \pm 0.29
F		107.687	75.007	44.374	50.555	0.325
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.723
组别	n	链球菌属	乳酸菌属	脱硫弧菌属	氨基酸球菌属	丹毒丝菌属
早期组	42	0.71 \pm 0.11	0.63 \pm 0.11	0.43 \pm 0.06	0.24 \pm 0.02	0.21 \pm 0.02
中期组	58	0.90 \pm 0.28 ^a	0.72 \pm 0.20 ^a	0.35 \pm 0.10 ^a	0.22 \pm 0.06 ^a	0.19 \pm 0.03 ^a
晚期组	39	1.18 \pm 0.04 ^{ab}	0.85 \pm 0.07 ^{ab}	0.30 \pm 0.10 ^{ab}	0.16 \pm 0.03 ^{ab}	0.17 \pm 0.02 ^{ab}
F		61.044	22.664	21.807	37.486	26.555
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	n	卟啉菌属	草酸杆菌	毛螺菌属	肠球菌属	丁酸弧菌属
早期组	42	0.08 \pm 0.02	0.09 \pm 0.03	0.13 \pm 0.03	0.62 \pm 0.21	0.31 \pm 0.10
中期组	58	0.08 \pm 0.02	0.09 \pm 0.02	0.13 \pm 0.04	0.61 \pm 0.20	0.30 \pm 0.08
晚期组	39	0.07 \pm 0.02	0.10 \pm 0.03	0.12 \pm 0.03	0.60 \pm 0.20	0.29 \pm 0.09
F		0.264	2.292	1.176	0.098	0.508
P		0.768	0.105	0.312	0.907	0.603

注: 与早期组比较, ^a $P < 0.05$; 与中期组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.4 PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 与临床特征及疾

病严重程度的相关性

PD 患者血浆亮氨酸、异亮氨酸

酸、缬氨酸和酪氨酸水平与 Hoehn-Yahr 分级、PD 病程呈负相关($P < 0.05$)，与年龄、性别、受教育年限、吸烟史、饮酒史、共病、PD 家族史无关($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 与肠道微生物群

表 4 PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 与临床特征及疾病严重程度的相关性

项目	亮氨酸		异亮氨酸		缬氨酸		酪氨酸		苯丙氨酸	
	<i>r</i>	<i>P</i>								
年龄	0.065	0.562	0.049	0.562	0.041	0.596	0.081	0.468	0.077	0.526
性别	0.013	0.845	0.096	0.415	0.087	0.492	0.079	0.511	0.090	0.429
受教育年限	0.036	0.689	0.051	0.573	0.039	0.651	0.050	0.560	0.069	0.557
吸烟史	0.124	0.296	0.108	0.329	0.152	0.180	0.138	0.232	0.144	0.201
饮酒史	0.153	0.178	0.132	0.251	0.135	0.235	0.125	0.273	0.119	0.302
合并症	-0.193	0.133	-0.151	0.182	-0.173	0.156	-0.165	0.169	-0.183	0.141
PD 家族史	0.201	0.086	0.213	0.081	-0.196	0.096	-0.181	0.106	-0.197	0.128
PD 病程	-0.436	<0.001	-0.411	<0.001	-0.358	0.005	-0.402	<0.001	-0.382	0.002
Hoehn-Yahr 分级	-0.592	<0.001	-0.577	<0.001	-0.508	<0.001	-0.593	<0.001	-0.528	<0.001

表 5 PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 与肠道微生物群的相关性

项目	亮氨酸		异亮氨酸		缬氨酸		酪氨酸		苯丙氨酸	
	<i>r</i>	<i>P</i>								
链球菌属	-0.356	<0.001	-0.421	<0.001	-0.418	<0.001	-0.398	<0.001	0.055	0.110
乳酸菌属	-0.406	<0.001	-0.398	<0.001	-0.428	<0.001	-0.411	<0.001	0.068	0.103
脱硫弧菌属	0.389	<0.001	0.402	<0.001	0.385	<0.001	0.468	<0.001	0.531	<0.001
氨基酸球菌属	0.451	<0.001	0.476	<0.001	0.387	<0.001	0.425	<0.001	0.385	<0.001
丹毒丝菌属	0.428	<0.001	0.413	<0.001	0.382	<0.001	0.316	<0.001	0.391	<0.001
卟啉菌属	0.062	0.109	0.050	0.118	0.059	0.113	0.063	0.106	0.065	0.103
草酸杆菌	0.053	0.116	0.049	0.132	0.042	0.142	0.039	0.169	0.045	0.140
毛螺菌属	0.047	0.135	0.046	0.139	0.041	0.146	0.038	0.171	0.031	0.203
肠球菌属	0.032	0.193	0.036	0.189	0.028	0.251	0.026	0.269	0.021	0.321
丁酸弧菌属	0.029	0.250	0.023	0.319	0.016	0.356	0.013	0.395	0.010	0.452

3 讨 论

有研究表明,促氧/抗氧化状态紊乱、线粒体功能障碍、神经炎症及肠道微生物群的改变等多种因素参与 PD 的发病过程,其中,肠道菌群变化在 PD 发生中的作用日益受到重视,肠道微生物群平衡的破坏可影响肠上皮屏障和血脑屏障的完整性,诱导脑部免疫和炎症反应,加剧神经功能退行性变,进而促进 PD 的发生与进展^[3]。

BCAA 为人体必需氨基酸,能够促进肌肉蛋白合成,刺激胰岛素分泌,增强外周组织对葡萄糖的摄取与利用,参与脂质代谢,并在多种生理过程中作为氮供体以维持机体功能^[10]。BCAA 亦参与神经递质的合成,与神经系统疾病密切相关。本研究发现,PD 患者血浆中亮氨酸、异亮氨酸及缬氨酸水平均低于对照

的相关性。PD 患者血浆亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酪氨酸水平与链球菌属、乳酸菌属丰度呈负相关($P < 0.05$),与脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属呈正相关($P < 0.05$),与卟啉菌属、草酸杆菌、毛螺菌属、肠球菌属、丁酸弧菌属无关($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 与肠道微生物群的相关性

项目	亮氨酸		异亮氨酸		缬氨酸		酪氨酸		苯丙氨酸	
	<i>r</i>	<i>P</i>								
链球菌属	-0.356	<0.001	-0.421	<0.001	-0.418	<0.001	-0.398	<0.001	0.055	0.110
乳酸菌属	-0.406	<0.001	-0.398	<0.001	-0.428	<0.001	-0.411	<0.001	0.068	0.103
脱硫弧菌属	0.389	<0.001	0.402	<0.001	0.385	<0.001	0.468	<0.001	0.531	<0.001
氨基酸球菌属	0.451	<0.001	0.476	<0.001	0.387	<0.001	0.425	<0.001	0.385	<0.001
丹毒丝菌属	0.428	<0.001	0.413	<0.001	0.382	<0.001	0.316	<0.001	0.391	<0.001
卟啉菌属	0.062	0.109	0.050	0.118	0.059	0.113	0.063	0.106	0.065	0.103
草酸杆菌	0.053	0.116	0.049	0.132	0.042	0.142	0.039	0.169	0.045	0.140
毛螺菌属	0.047	0.135	0.046	0.139	0.041	0.146	0.038	0.171	0.031	0.203
肠球菌属	0.032	0.193	0.036	0.189	0.028	0.251	0.026	0.269	0.021	0.321
丁酸弧菌属	0.029	0.250	0.023	0.319	0.016	0.356	0.013	0.395	0.010	0.452

组。张可为等^[11]研究也显示,PD 患者血浆亮氨酸和异亮氨酸水平显著下降,且其缺乏与 PD 的发生存在因果关联。PD 患者血浆 BCAA 水平降低的原因可能为:(1)PD 患者能量代谢增强可能加速 BCAA 的消耗;(2)BCAA 主要来自膳食摄入,而 PD 常伴有胃肠道功能障碍,可能影响 BCAA 的吸收。本研究结果发现,晚期 PD 患者血浆中亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸水平显著低于中期及早期患者,提示 BCAA 缺乏可能与 PD 病情进展相关。谷氨酸是中枢神经系统中最主要的兴奋性神经递质。谷氨酸脱氢酶的缺乏可导致谷氨酸代谢受阻和蓄积,引发钙超负荷、线粒体功能障碍及过量活性氧的产生,最终诱导神经元凋亡,促使神经退行性改变^[12]。BCAA 可激活谷氨酸脱氢酶,调节谷氨酸代谢及谷氨酸能神经传递,从而降低谷氨酸

的神经毒性,发挥神经保护作用^[6]。因此,BCAA 缺乏可能导致脑内谷氨酸过度积聚,增强神经毒性,诱发神经损伤,进而加重 PD 病情。

AAA 是单胺类神经递质合成的前体,其中酪氨酸和苯丙氨酸是多巴胺合成的关键底物。苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶的催化下羟基化生成酪氨酸,后者在酪氨酸羟化酶作用下进一步羟基化生成多巴,即多巴胺的前体^[13-14]。本研究结果发现,PD 患者血浆酪氨酸水平显著低于对照组,且在不同病程分组中,晚期组酪氨酸水平低于中期组和早期组,提示酪氨酸缺乏可能与 PD 的发生及其病情进展密切相关。肖雪洋等^[15]指出,黑质多巴胺能神经元的退行性变和凋亡是 PD 的主要发病机制。多巴胺作为重要的中枢神经递质,主要负责神经元间的信息传递,其缺乏可导致黑质致密部多巴胺能神经元的大量丢失,进而引发 PD 的临床症状。因此,酪氨酸的缺乏可能会导致多巴胺合成减少,从而影响黑质多巴胺能神经元的正常功能,加速其退化过程,最终加重 PD 病情。

本研究结果显示,PD 患者肠道中链球菌属和乳酸菌属的丰度显著升高,且在晚期患者中升高更为明显;而脱硫弧菌属、氨基酸球菌属及丹毒丝菌属的丰度则显著降低,其中晚期组下降更为显著。相关性分析显示,BCAA、AAA 与链球菌属、乳酸菌属丰度呈负相关,表明 BCAA、AAA 水平可能受到链球菌属和乳酸菌属丰度变化的影响,链球菌属和乳酸菌属丰度增加改变了肠道内氨基酸代谢微环境,干扰 BCAA 和 AAA 的合成或分解过程,进而导致其水平改变。既往研究也显示链球菌通过消耗包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸、酪氨酸在内的氨基酸来生长,乳酸菌可产生多种负责氨基酸分解代谢的酶,通过分解氨基酸为菌体生长提供能量^[16],因此链球菌属、乳酸菌属丰度增高可能导致 BCAA、AAA 消耗。脱硫弧菌属、氨基酸球菌属和丹毒丝菌属与 BCAA 或 AAA 呈正相关性。脱硫弧菌是一种硫酸盐还原细菌,表达负责固氮的基因,固氮有助于氨基酸合成^[17],氨基酸球菌可发酵谷氨酸产生 2-羟基戊二酸,可进一步代谢为 2-酮戊二酸,2-酮戊二酸参与 BCAA 的生物合成^[18]。丹毒丝菌是肠道中最常见的厌氧微生物,在营养代谢中起重要作用,丹毒丝菌能调节参与氨基酸代谢的基因,增加循环中氨基酸水平^[19]。因此其丰富降低可能导致 BCAA、AAA 合成减少和血浆 BCAA、AAA 水平降低。以上结果提示 PD 患者患有肠道微生物群失调,菌群失调可能干扰 BCAA 和 AAA 的代谢,并与血浆 BCAA 和 AAA 水平改变有关。肠道微生物群是塑造膳食成分代谢谱的关键因素,肠道菌群衍生代谢物 BCAA 和 AAA 作为肠道菌群与 PD 之间的重要介质,可通过多种机制参与 PD 的发病机制。

综上所述,PD 患者血浆 BCAA 和 AAA 水平降低与肠道微生物群变化及 PD 病情加重有关。本研究

创新性阐释了肠道菌群与宿主代谢之间的关系,提示肠道微生物群通过影响氨基酸代谢参与 PD 发生发展,未来可能通过干预肠道菌群的相关代谢物来治疗 PD,为 PD 治疗提供了新的思路。但也存在局限性:首先,尽管排除高氨基酸或低氨基酸饮食的影响,并采集空腹血浆样本进行分析,但其他饮食特征的影响仍可能存在;其次,不能完全排除抗帕金森病药物对肠道微生物及氨基酸水平的影响;第三,由于氨基酸和肠道微生物群之间复杂的相互作用,很难确定驱动氨基酸和肠道微生物群变化的初始因素。未来仍需探索 PD 患者氨基酸、肠道菌群之间的相互作用。

参考文献

- [1] ELKADY M A, KABEL A M, DAWOOD L M, et al. Targeting the sirtuin-1/PPAR-gamma axis, RAGE/HMGB1/NF- κ B signaling, and the mitochondrial functions by canagliflozin augments the protective effects of levodopa/carbidopa in rotenone-induced Parkinson's disease[J]. Medicina, 2024, 60(10):1682.
- [2] MORAIS L H, SCHREIBER H L, MAZMANIAN S K. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(4):241-255.
- [3] MUÑOZ-PINTO M F, CANDEIAS E, MELO-MARQUES I, et al. Gut-first Parkinson's disease is encoded by gut dysbiome[J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1):78.
- [4] MI N, MA L, LI X, et al. Metabolomic analysis of serum short-chain fatty acid concentrations in a mouse of MPTP-induced Parkinson's disease after dietary supplementation with branched-chain amino acids [J]. Open Med, 2023, 18(1):20230849.
- [5] WANG J, WANG F, MAI D, et al. Molecular mechanisms of glutamate toxicity in Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2020, 14:585584.
- [6] FU Y, WANG Y, REN H, et al. Branched-chain amino acids and the risks of dementia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16:1369493.
- [7] 石强,罗琴,龚亲平,等.重复经颅磁刺激联合“氧-针-康”方案对帕金森病患者运动功能以及血清 C 反应蛋白和血浆多巴胺的影响[J].中国全科医学,2020,23(27):3460-3465.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,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.
- [9] HOEHN M M, Yahr M D. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. Neurology, 1967, 17(5):427-442.
- [10] MCCOLL T J, CLARKE D C. Progress in physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic models of amino acids in humans[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2024, 27(6):465-471.
- [11] 张可为,魏元皓,王婷,等.两样本孟德尔随机化研究血浆

中亮氨酸、异亮氨酸以及缬氨酸跟帕金森病的因果关系[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2023, 57(6): 690-695.

[12] KANDY S K, NIMONKAR M M, DASH S S, et al. Astaxanthin protection against neuronal excitotoxicity via glutamate receptor inhibition and improvement of mitochondrial function[J]. Mar Drugs, 2022, 20(10): 645.

[13] LANGLOIS J, LANGE S, EBELING M, et al. Fenebrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, blocks distinct human microglial signaling pathways[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 276.

[14] HANG Y, CHEN Z, REN J, et al. Causal relationship between metabolites and embolic stroke: based on Mendelian randomization and metabolomics[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1460852.

[15] 肖雪洋, 武治印, 胡琳珍, 等. 帕金森发病机制及其最新治疗策略[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 2021, 43(5): 514-521.

[16] GU X, FAN M, ZHOU Y, et al. Intestinal endogenous • 短篇论著 •

metabolites affect neuroinflammation in 5 × FAD mice by mediating "gut-brain" axis and the intervention with Chinese Medicine[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 222.

[17] SAYAVEDRA L, LI T, BUENO BATISTA M, et al. Desulfovibrio diazotrophicus sp. nov., a sulfate-reducing bacterium from the human gut capable of nitrogen fixation[J]. Environ Microbiol, 2022, 24(10): 4971.

[18] ZHANG M, GAO C, GUO X, et al. Increased glutarate production by blocking the glutaryl-CoA dehydrogenation pathway and a catabolic pathway involving L-2-hydroxyglutarate[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2114.

[19] ZHOU M, WU J, WU L, et al. The utilization of N-acetylgalactosamine and its effect on the metabolism of amino acids in Erysipelotrichaceae strain[J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1): 397.

(收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-07-10)

总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值对颈内动脉闭塞患者预后的预测价值^{*}

赵 鹏¹, 王龙龙^{1△}, 吴肖晓²

1. 商洛市中心医院医学检验科, 陕西商洛 726000; 2. 汉中职业技术学院, 陕西汉中 723000

摘要: 目的 探讨总胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇比值(TC/HDL-C)对颈内动脉闭塞(ICA)患者预后的预测价值。 **方法** 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月商洛市中心医院收治的 ICA 患者 168 例, 出院后随访 1 年, 根据患者的改良 Rankin 评分(mRS)分为预后良好组($n=136$)和预后不良组($n=32$)。采用酶法测量检测 TC、HDL-C 水平并计算 TC/HDL-C。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TC、HDL-C 及 TC/HDL-C 预测颈内动脉闭塞患者预后的效能, 采用多因素 Logistic 回归分析颈内动脉闭塞患者预后的影响因素。 **结果** 预后不良组 TC、TC/HDL-C 高于预后良好组($P<0.05$), HDL-C 低于预后良好组($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 患者 TC、HDL-C 及 TC/HDL-C 预测 ICA 患者预后的曲线下面积(95% CI)分别为 0.789(0.744~0.834)、0.816(0.771~0.866)、0.911(0.861~0.961), TC/HDL-C 预测颈内动脉闭塞患者预后的曲线下面积均高于 TC、HDL-C 单独预测($Z=12.321, 11.097$, 均 $P<0.001$)。预后不良组患者既往卒中史、合并高血压、心房颤动人数占比高于预后良好组($P<0.05$), 口服抗血小板药物、口服他汀人数占比低于预后良好组($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, 心房颤动($OR=2.487, 95\% CI: 1.376~4.495$)、未口服抗血小板药物($OR=2.038, 95\% CI: 1.273~3.262$)、未口服他汀($OR=2.059, 95\% CI: 1.168~3.627$)、TC/HDL-C ≥ 4.04 ($OR=3.808, 95\% CI: 2.046~7.087$)均是 ICA 患者预后的危险因素($P<0.05$)。 **结论** TC/HDL-C 升高与 ICA 患者不良预后密切相关, 其可作为评估患者预后情况的重要指标。

关键词: 动脉闭塞性疾病; 总胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.019

文章编号: 1673-4130(2025)21-2671-06

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

颈内动脉闭塞(ICAD)是一种常见的脑血管疾病, 主要由颈内动脉的粥样硬化斑块形成和血管腔狭窄或闭塞引起^[1]。此疾病的主要病理变化包括脂质沉积、血管平滑肌细胞增生、炎症细胞浸润以及纤维

组织增生, 可共同促进动脉粥样硬化和闭塞的发生^[2]。有研究显示, ICAD 患者常常面临更高的卒中风险, 尤其是缺血性卒中, 这不仅严重影响患者的生活质量, 还可能导致长期残疾甚至死亡^[3]。因此, 对

* 基金项目: 陕西省职业技术教育学会 2022 年度课题(2022SZX505)。

△ 通信作者, E-mail: 562825757@qq.com。