

• 论 著 •

血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与帕金森病患者认知功能障碍的相关性分析

胡冰凌, 李 波, 赵媛媛

巴中市中心医院神经内科, 四川巴中 636000

摘要:目的 探讨血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与帕金森病患者认知功能障碍的关系。方法 选取 2020 年 2 月至 2022 年 2 月巴中市中心医院收治的 118 例帕金森病患者作为疾病组,另选取同期在该院体检的健康者 106 例作为对照组,所有研究对象均检测血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平,并采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能。根据 MoCA 评分将帕金森病患者分为认知功能障碍组和无认知功能障碍组,对比认知功能障碍组、无认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平,采用 Pearson 法分析血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与帕金森病患者认知功能的相关性,并绘制受试者工作特征曲线分析血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平对帕金森病患者认知功能障碍的评估价值。结果 疾病组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。疾病组中晚期患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分均低于早期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均低于无认知功能障碍组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 分析结果显示,帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均与 MoCA 评分呈正相关($P < 0.05$)。血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平联合评估帕金森病患者认知功能障碍的灵敏度高于单独评估帕金森病患者认知功能障碍的灵敏度($\chi^2 = 7.413, P = 0.006; \chi^2 = 9.714, P = 0.002; \chi^2 = 8.541, P = 0.003$),其曲线下面积(AUC)高于单独评估帕金森病患者认知功能障碍的 AUC($Z = 2.479, P = 0.013; Z = 2.271, P = 0.023; Z = 2.451, P = 0.014$)。结论 不同分期帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平和认知功能存在差异,血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均与帕金森病患者认知功能关系密切,均对帕金森病患者发生认知功能障碍具有评估价值,但三者血清指标联合更有助于临床评估诊断。

关键词:多巴胺; 5-羟色胺; 高香草酸; 帕金森病; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.021

中图法分类号:R742.5

文章编号:1673-4130(2024)03-0373-06

文献标志码:A

Correlation analysis of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid levels and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease

HU Bingling, LI Bo, ZHAO Yuanyuan

Department of Neurology, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China

Abstract: Objective To explore the relationship between the levels of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. **Methods** A total of 118 Parkinson's disease patients admitted to Bazhong Central Hospital from February 2020 to February 2022 were selected as the disease group, and 106 healthy patients who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine and homovanillic acid were measured in all subjects, and the cognitive function was evaluated with Montreal Cognitive Assessment Scale(MoCA). Parkinson's disease patients were divided into cognitive impairment group and non cognitive impairment group according to MoCA score. The serum dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid levels of the cognitive impairment group and the non cognitive impairment group were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum dopamine, 5-hydroxytryptamine and homovanillic acid levels and cognitive function of Parkinson's disease patients, and the receiver operating characteristic curve was drawn to analyze the evaluation value of

作者简介:胡冰凌,女,副主任医师,主要从事神经内科研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231013.1814.002.html>(2023-10-17)

serum dopamine, 5-hydroxytryptamine and homovanillic acid levels on cognitive dysfunction of Parkinson's disease patients. **Results** The levels of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid and MoCA score in the disease group were lower than those in the control group, with statistical significance($P<0.05$). The levels of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid and MoCA score in advanced patients were lower than those in early patients, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The levels of serum dopamine, serotonin and homovanillic acid in the cognitive dysfunction group were lower than those in the non-cognitive dysfunction group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The results of Pearson analysis showed that the levels of serum dopamine, 5-hydroxytryptamine and homovanillic acid in Parkinson's disease patients were positively correlated with MoCA score($P<0.05$). The sensitivity of the combined assessment of serum dopamine, serotonin and homovanillic acid in Parkinson's disease patients was higher than that in Parkinson's disease patients alone($\chi^2=7.413, P=0.006; \chi^2=9.714, P=0.002; \chi^2=8.541, P=0.003$), the area under the curve(AUC) was higher than the AUC for assessing cognitive impairment in Parkinson's disease alone($Z=2.479, P=0.013; Z=2.271, P=0.023; Z=2.451, P=0.014$). **Conclusion** There are differences in serum levels of dopamine, 5-hydroxytryptamine, homovanillic acid and cognitive function among different stages of Parkinson's disease patients. Serum levels of dopamine, 5-hydroxytryptamine, and homovanillic acid are closely related to cognitive function in Parkinson's disease patients, all of which have evaluation value for the occurrence of cognitive dysfunction in Parkinson's disease patients. However, the combination of the three serum indicators is more helpful for clinical evaluation and diagnosis.

Key words: dopamine; 5-hydroxytryptamine; homovanillic acid; Parkinson's disease; cognitive dysfunction

帕金森病是常见的神经系统退行性疾病,近年来发病率呈增长趋势,有研究预估到2030年,我国帕金森病患者人数将占到世界的50%^[1]。帕金森病多发于老年群体,以中脑黑质多巴胺能神经元丧失、纹状体中多巴胺水平降低为特征,不仅伴有肌肉僵直、运动能力下降、麻痹、步态异常等症状表现,还有一部分帕金森病患者出现认知功能障碍,甚至进展为痴呆,严重影响患者生活质量^[2]。因此,临床需重视帕金森病患者认知功能障碍的早期防治。多巴胺是单胺类神经递质,在帕金森病发病机制中起重要作用^[3]。有研究指出,帕金森病患者脑内除了多巴胺代谢失衡之外,5-羟色胺水平减少与帕金森病发病也存在相关性^[4]。高香草酸是人体内儿茶酚胺代谢的主要终末产物,随尿液排出体外,黄鑫等^[5]报道高香草酸降低程度与帕金森病患者严重程度呈正相关。血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均与帕金森病患者发病机制相关^[6-8],但三者水平变化是否与帕金森病患者认知功能障碍相关尚有待研究。基于此,本研究探讨帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平变化,并分析三者与帕金森病患者认知功能障碍的关系,以为临床早期评估、防治帕金森病患者认知功能障碍提供血清学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年2月至2022年2月巴

中市中心医院收治的118例帕金森病患者作为疾病组,另选取同期在本院体检的健康者106例作为对照组。纳入标准:(1)疾病组均符合帕金森病诊断标准^[9],均为原发性帕金森病;(2)对照组均身体健康,否认有脑血管疾病、神经系统疾病史。排除标准:(1)脑血管疾病、外伤等原因导致帕金森病;(2)患多系统萎缩、路易体痴呆等帕金森综合征;(3)合并精神疾病及其他神经疾病;(4)肢体不健全;(5)肝肾功能不全。疾病组男62例,女56例;年龄50~78岁,平均(67.24±5.41)岁;帕金森病病程3个月至5年,平均(2.67±0.43)年;文化程度:初中及以下61例,高中及以上57例;病情分期^[10]:早期62例,中晚期56例。对照组男59例,女47例;年龄51~80岁,平均(68.15±4.73)岁;文化程度:初中及以下51例,高中及以上55例。两组性别、年龄、文化程度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经巴中市中心医院医学伦理委员会批准(批准文号:202001-003),受试者或其家属均对本研究知情,且签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 UV3000 高效液相色谱仪购自岛津仪器有限公司,5600A 电化学检测器购自美国 ESC 公司,多巴胺试剂盒(62-31-7)、5-羟色胺试剂盒(1210-83-9)、高香草酸试剂盒(306-08-1)均购自德国 Sigma Aldrich 公司。

1.3 方法

1.3.1 认知功能障碍判断 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[11]评估疾病组与对照组认知功能,评价内容包括空间与执行功能、命名能力、注意力、语言能力、延迟回忆、抽象能力、定向力共 7 个维度,文化程度在初中及以下,则加 1 分,总分 30 分,MoCA 评分>26 分记为无认知功能障碍,MoCA 评分≤26 分记为认知功能障碍,疾病组患者根据 MoCA 评分分为无认知功能障碍组和认知功能障碍组。

1.3.2 血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平检测 对照组于体检当天、疾病组于停用抗帕金森病药物 3 d 后的次日早晨抽取空腹静脉血 5 mL,采用 UV3000 高效液相色谱仪(色谱柱条件为工作电极 1: 150 mV、工作电极 2:450 mV、工作电极 3:500 mV,流动相为磷酸-磷酸二氢钠缓冲液 90 mmol/L,流速为 0.6 mL/min,柱温恒定 25 ℃)和 5600A 电化学检测器(工作电极为玻碳电极,参比电极为 Ag/AgCl 电极,工作电位 0.55 V),通过高效液相色谱-电化学分析法检测血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 *t* 检验;计数资料以 [*n* (%)]描述,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、

高香草酸水平与 MoCA 评分的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平对帕金森病患者认知功能障碍的评估价值。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分比较 疾病组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分均低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 疾病组不同分期患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分比较 疾病组中晚期患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分均低于早期患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 认知功能障碍组、无认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平比较 疾病组 118 例帕金森病患者中有 51 例发生认知功能障碍,67 例无认知功能障碍,认知功能障碍发生率为 43.22%(51/118)。认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均低于无认知功能障碍组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 两组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	多巴胺(ng/mL)	5-羟色胺(ng/mL)	高香草酸(ng/mL)	MoCA 评分(分)
疾病组	118	0.53±0.11	135.28±7.58	5.31±0.72	25.16±1.23
对照组	106	0.64±0.16	150.45±12.49	6.28±1.24	28.49±1.06
<i>t</i>		6.046	11.112	7.247	21.587
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 疾病组不同分期患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	多巴胺(ng/mL)	5-羟色胺(ng/mL)	高香草酸(ng/mL)	MoCA 评分(分)
早期	62	0.60±0.14	142.62±10.55	5.79±0.83	26.43±1.74
中晚期	56	0.45±0.10	127.15±8.16	4.78±0.76	23.75±1.51
<i>t</i>		6.633	8.840	6.869	8.891
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 认知功能障碍组与无认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	多巴胺	5-羟色胺	高香草酸
认知功能障碍组	51	0.47±0.12	131.34±8.21	4.92±0.76
无认知功能障碍组	67	0.57±0.07	138.28±5.44	5.60±0.53
<i>t</i>		5.674	5.513	5.723
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与 MoCA 评分的 Pearson 分析 经 Pearson 分析结果显示,帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均与 MoCA 评分呈正相关(*P*<0.05)。见表 4、图 1~3。

2.5 分析血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平对帕金森病患者认知功能障碍的评估价值 血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平联合评估帕金森病患者认知功能障碍的灵敏度高于单独评估帕金森病患者认知

功能障碍的灵敏度($\chi^2 = 7.413, P = 0.006; \chi^2 = 9.714, P = 0.002; \chi^2 = 8.541, P = 0.003$),其曲线下面积(AUC)高于单独评估帕金森病患者认知功能障碍的 AUC($Z = 2.479, P = 0.013; Z = 2.271, P = 0.023; Z = 2.451, P = 0.014$),其特异度与单独评估帕金森病患者认知功能障碍的特异度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 4、表 5。

表 4 血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与 MoCA 评分的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
多巴胺	0.513	<0.001
5-羟色胺	0.462	0.005
高香草酸	0.427	0.011

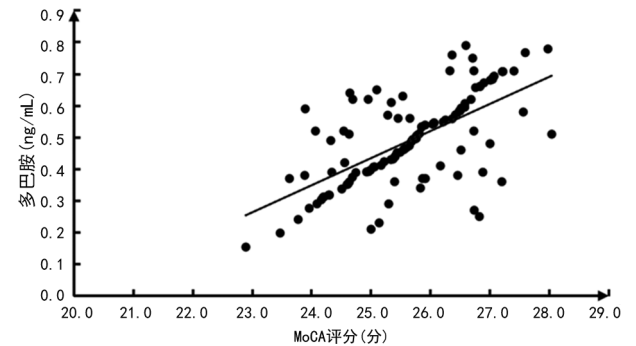


图 1 帕金森病患者血清多巴胺水平与 MoCA 评分的相关性

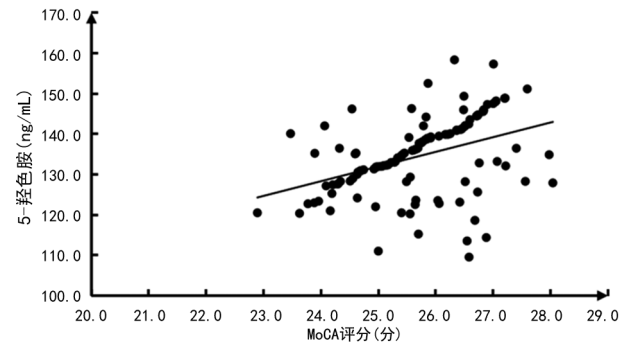


图 2 帕金森病患者血清 5-羟色胺水平与 MoCA 评分的相关性

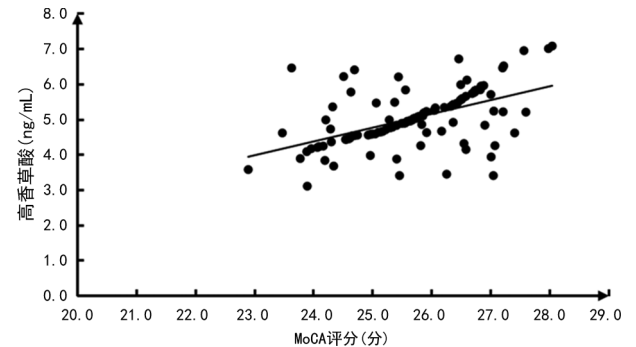


图 3 帕金森病患者血清高香草酸水平与 MoCA 评分的相关性

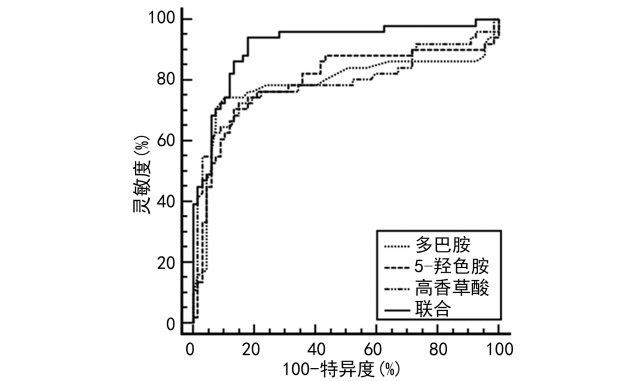


图 4 血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平评估帕金森病患者发生认知功能障碍的 ROC 曲线

表 5 血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平对帕金森病患者认知功能障碍的评估价值

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
多巴胺	0.50 ng/mL	74.51	89.55	0.788	0.703~0.858
5-羟色胺	133.62 ng/mL	70.59	86.57	0.797	0.713~0.865
高香草酸	5.10 ng/mL	72.55	85.07	0.793	0.709~0.862
联合	—	94.12	82.09	0.916	0.851~0.959

注：—表示无数据。

3 讨论

帕金森病属神经系统变性疾病,以运动迟缓、静止性震颤等运动症状为主要特征,部分患者还伴有抑郁、认知功能障碍等非运动症状。认知功能障碍在帕金森病任何阶段均可能发生,若不及时治疗有可能会进展为痴呆,严重影响患者的生命质量^[12]。本研究疾病组 MoCA 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。认知功能障碍的发生率为 43.22%,略低于文献^[13]研究报道结果,可能与个体特质差异有关,但均可证实帕金森病患者认知功能下降,存在较高的认知功能障碍风险。因此,探讨帕金森病患者认知功能障碍相关的血清因子对临床早期评估、防治意义重大。

多巴胺由多巴胺能神经元细胞质内酪氨酸异构脱羧而成,多巴胺能神经元的细胞体分布于黑质,轴突透射于纹状体并释放到突出间隙与受体结合发挥作用^[14],多巴胺能神经元变性缺失导致纹状体处多巴胺水平下降是帕金森病的主要病变特征^[15]。高香草酸是突触间隙的游离多巴胺被单胺氧化酶和乙醛脱氢酶转化为二羟基苯乙酸后进一步代谢生成,高香草酸水平是脑内多巴胺水平变化的间接反映,故帕金森病患者黑质纹状体多巴胺水平下降同时伴有高香草酸水平降低^[16]。5-羟色胺是单胺类神经递质,在纹状体中 5-羟色胺水平仅低于多巴胺。有研究报道,由于帕金森病神经变性继发突触受体丢失而导致 5-羟色

胺下调^[17]。本研究发现,疾病组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均低于对照组,说明帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平异常降低。另外,由于帕金森病患者多巴胺能神经元、纹状体内神经末梢等呈进行性退变,血清中多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平持续性降低,运动和非运动症状严重程度也随病情进展逐渐加重。既往研究指出,帕金森患者分期越晚,认知功能水平越低^[18]。本研究结果显示,疾病组中晚期患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平及 MoCA 评分均低于早期患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明帕金森病患者分期越晚,血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平和认知功能越低。

本研究发现,认知功能障碍组血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均低于无认知功能障碍组,说明帕金森病患者认知功能障碍患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平下降。多巴胺能系统包括黑质-纹状体通路、中脑-皮质通路、中脑边缘通路等,与该系统相关的认知功能包括认知灵活性、动作规划、时间分析/排序、工作记忆抽象表示等^[19],故猜测多巴胺代谢失衡可通过影响相关脑通路导致认知功能障碍。另外,5-羟色胺发出的投射纤维在大脑皮质、皮质下区、小脑等脑区广泛分布,其受体在整个中枢神经系统也分布广泛^[20],5-羟色胺下调可能导致与认知能力相关的前额叶皮质、颞叶回、枕叶皮层等相关脑区失调,进而导致认知功能下降。动物实验表明,黑质纹状体通路损毁后脑内多巴胺、5-羟色胺水平下降是大鼠出现学习、认知能力下降的原因之一,黑质多巴胺缺失越明显,海马神经受损越严重,进而发生认知功能障碍的可能性越高^[21];HORI 等^[22]报道,高香草酸可反映中枢多巴胺水平变化,其水平与注意力、处理能力等认知功能呈负相关,以上研究均证实血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸参与了帕金森病认知功能障碍的发病机制。此外,本研究还发现,帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平均与 MoCA 评分呈正相关,提示三者指标可能有助于评估帕金森病患者认知功能。MoCA 是临床评估帕金森患者认知功能的常用工具,但调查员的先验偏见、假设、主观绝对等影响评估结果^[23]。由病理因素导致的血清学改变往往早于症状,更有助于临床早期评估认知功能障碍风险,故本研究进一步探讨血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平对帕金森病患者认知功能障碍的评估价值。本研究结果显示,血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平联合评估帕金森病患者认知功能障碍的灵敏度高于单独评估帕金森病患者认知功能障碍的灵敏度($\chi^2 = 7.413$, $P = 0.006$; $\chi^2 = 9.714$, $P = 0.002$; $\chi^2 = 8.541$, $P = 0.003$),其 AUC 高于单独评估帕金森病患者认知功能障碍的 AUC($Z = 2.479$, $P = 0.013$; $Z = 2.271$,

$P = 0.023$; $Z = 2.451$, $P = 0.014$),提示血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平联合能提高帕金森病患者认知功能障碍评估效能,更具临床价值。

综上所述,本研究发现帕金森病患者与健康人群相比,血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平和认知功能下降,并且不同分期帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平和认知功能存在差异,对临床评估帕金森病情进展具有一定的参考意义。帕金森病患者血清多巴胺、5-羟色胺、高香草酸水平与认知功能具有相关性,均有助于临床评估帕金森病患者认知功能障碍,三者联合检测能够进一步提高评估价值,能够为临床早期评估帕金森病患者认知功能障碍提供血清学参考依据。但本研究样本来源单一,所得结果可能存在一定偏差,尚需扩大样本量继续进一步研究。

参考文献

- [1] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
- [2] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.
- [3] MAROGIANNI C, SOKRATOUS M, DARDIOTIS E, et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8421.
- [4] HE K J, ZHANG Y T, WEI S Z, et al. Impact of maternal separation on dopamine system and its association with parkinson's disease[J]. Neuromolecular Med, 2020, 22(3): 335-340.
- [5] 黄鑫, 杨增艳, 黎丽, 等. 牡荆苷对 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠行为学、神经递质及脑黑质多巴胺能神经元凋亡的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(6): 23-29.
- [6] 赵晋英, 李艳, 李艳伟. 帕金森病黑质多巴胺神经元易损伤性的内在因素[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(1): 42-48.
- [7] LIU K C, GUO Y, ZHANG J, et al. Activation and blockade of dorsal hippocampal Serotonin6 receptors regulate anxiety-like behaviors in a unilateral 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease[J]. Neurol Res, 2019, 41(9): 791-801.
- [8] GOTO R, KURIHARA M, KAMEYAMA M, et al. Correlations between cerebrospinal fluid homovanillic acid and dopamine transporter SPECT in degenerative parkinsonian syndromes[J]. J Neural Transm (Vienna), 2023, 130(4): 513-520.
- [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.

(下转第 384 页)

meta-analysis[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(8): 2913-2924.

[28] PLINKE C, WALTER K, ALY S, et al. Mycobacterium tuberculosis embB codon 306 mutations confer moderately increased resistance to ethambutol in vitro and in vivo[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 2891-2896.

[29] MAYER C, TAKIFF H. The molecular genetics of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. Microbiol Spectr, 2014, 2(4): MGM2-0009-2013.

[30] BERNARD C, VEZIRIS N, BROSSIER F, et al. Molecular diagnosis of fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(3): 1519-1524.

[31] ZHU C, ZHANG Y, SHEN Y, et al. Molecular characterization of fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Shanghai, China[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012, 73(3): 260-263.

[32] 陈燕梅, 温文沛, 吴惠忠, 等. 2016—2020 年广东省结核病耐药监测结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(7): 685-689.

[33] WEI W, ZHAO Y, ZHANG C, et al. Whole-genome sequencing and transcriptome-characterized in vitro evolution of aminoglycoside resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. Microb Genom, 2023, 9(5): mgen001022.

[34] ZHAO J, WEI W J, YAN H M, et al. Assessing capreomycin resistance on tlyA deficient and point mutation (G695A) Mycobacterium tuberculosis strains using multi-omics analysis[J]. Int J Med Microbiol, 2019, 309(7): 151323.

[35] JNAWALI H N, YOO H, RYOO S, et al. Molecular genetics of Mycobacterium tuberculosis resistant to aminoglycosides and cyclic peptide capreomycin antibiotics in Korea[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2013, 29(6): 975-982.

[36] ROCHA D M G C, VIVEIROS M, SARAIVA M, et al. The neglected contribution of Streptomycin to the tuberculosis drug resistance problem[J]. Genes (Basel), 2021, 12(12): 2003.

[37] ZHANG S, CHEN J, CUI P, et al. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in Mycobacterium tuberculosis[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(9): 2507-2510.

(收稿日期: 2023-07-12 修回日期: 2023-12-01)

(上接第 377 页)

[10] MODESTINO E J, REINHOFER A, BLUM K, et al. Hoehn and Yahr staging of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23(7): 1370-1379.

[11] 徐珊瑚, 林阁, 朱银花, 等. 蒙特利尔认知评估量表在帕金森病伴轻度认知功能障碍患者中的应用研究[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(3): 251-254.

[12] BAIANO C, BARONE P, TROJANO L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. Mov Disord, 2020, 35(1): 45-54.

[13] 于月华, 赵德豪, 丁萍, 等. 帕金森病合并脑白质病变的认知功能障碍患者定量脑电观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(9): 900-903.

[14] LIU Z, CHEUNG H H. Stem cell-based therapies for parkinson disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8060.

[15] 吴林, 张光彩, 周晓晖, 等. 针刺联合西药对肝肾阴虚型帕金森病患者 NT-3、IGF-1、DA 及炎症因子水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(7): 814-819.

[16] KREMER T, TAYLOR K I, SIEBOURG-POLSTER J, et al. Longitudinal analysis of multiple neurotransmitter metabolites in cerebrospinal fluid in early parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2021, 36(8): 1972-1978.

[17] CHO S S, STRAFELLA A P, DUFF-CANNING S, et al. The relationship between serotonin-2a receptor and cognitive functions in nondemented parkinson's disease patients with visual hallucinations[J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 4(5): 698-709.

[18] 廖丹, 许丽. 不同分期老年帕金森病认知功能水平与外周血 γ -氨基丁酸(GABA)及尿酸水平相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(11): 1791-1794.

[19] HIRANO S. Clinical implications for dopaminergic and functional neuroimage research in cognitive symptoms of Parkinson's disease[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 40.

[20] ARMAND S, OZENNE B, SVART N, et al. Brain serotonin transporter is associated with cognitive-affective biases in healthy individuals[J]. Hum Brain Mapp, 2022, 43(13): 4174-4184.

[21] 韩玲娜, 王春雷, 常永丽, 等. 电损毁外侧缰核对帕金森病模型大鼠空间学习记忆功能的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(5): 1108-1115.

[22] HORI H, YOSHIMURA R, KATSUKI A, et al. Blood biomarkers predict the cognitive effects of aripiprazole in patients with acute schizophrenia[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 568.

[23] COEN R F, ROBERTSON D A, KENNY R A, et al. Strengths and limitations of the MoCA for assessing cognitive functioning: findings from a large representative sample of Irish older adults[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2016, 29(1): 18-24.

(收稿日期: 2023-06-10 修回日期: 2023-09-16)