·论　　著·

血清 CysC、α-Syn 联合 MRI 对帕金森病病情评估及诊断的意义*

吕晨光[1]，路　凯[1]，王　丽[2]，李振玲[2]

1. 河北省沧州中西医结合医院核医学科，河北沧州 061000；2. 唐山中心医院超声诊断科，河北唐山 063000

摘　要：目的　探讨血清胱抑素 C(CysC)、α-突触核蛋白(α-Syn)联合磁共振成像(MRI)对帕金森病(PD)病情评估及诊断的意义。**方法**　将 2019 年 4 月至 2021 年 4 月于河北省沧州中西医结合医院(下称该院)治疗的 PD 患者 87 例纳入研究作为 PD 组。根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分期，将 PD 患者分为Ⅰ～Ⅱ期 13 例，Ⅲ～Ⅳ期 45 例，Ⅴ期 29 例。另外，选取同期于该院进行体检的健康志愿者 87 例作为对照组。比较各组血清 CysC、α-Syn 水平，分析血清 CysC、α-Syn 联合 MRI 对 PD 的诊断效能。**结果**　PD 组血清 CysC、α-Syn 水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；血清 CysC、α-Syn 水平随着 H-Y 分期递增升高($P<0.05$)。PD 组 MRI 各相位值与对照组比较，黑质致密带、苍白球、壳核、尾状核相位值均降低($P<0.05$)；不同 H-Y 分期的 PD 患者黑质致密带、苍白球、壳核相位值比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。CysC、α-Syn 单独诊断 PD 的 AUC 分别为 0.786、0.767，灵敏度分别为 58.62%、64.37%，特异度分别为 88.51%、87.36%；与 MRI、血清 CysC、α-Syn 单独诊断相比，三项联合诊断 PD 的灵敏度和准确度较高同，差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　血清 CysC、α-Syn 联合 MRI 对 PD 诊断效能较高，能为评估 PD 病情严重程度和早期诊断提供依据。

关键词：胱抑素 C；　α-突触核蛋白；　磁共振成像；　帕金森病；　诊断价值；　病情评估

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.009　　**中图法分类号：**R446.11；R742.5

文章编号：1673-4130(2024)05-0554-05　　**文献标志码：**A

Significance of serum CysC, α-Syn combined with MRI in the evaluation and diagnosis of Parkinson's disease*

LYU Chenguang[1], *LU Kai*[1], *WANG Li*[2], *LI Zhenling*[2]

1. *Department of Nuclear Medicine, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei* 061000, *China*; 2. *Department of Ultrasound Diagnosis, Tangshan Central Hospital, Tangshan, Hebei* 063000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the significance of serum cystatin C (CysC) and α-synuclein (α-Syn) combined with magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation and diagnosis of Parkinson's disease (PD). **Methods**　A total of 87 patients with PD who were treated in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from April 2019 to April 2021 were enrolled in the study as the PD group. According to Hoehn-Yahr (H-Y) scale, PD patients were divided into 13 cases of stage Ⅰ－Ⅱ, 45 cases of stage Ⅲ－Ⅳ, and 29 cases of stage Ⅴ. In addition, 87 healthy volunteers who underwent physical examination in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were enrolled as the control group. The levels of serum CysC and α-Syn were compared among all groups, and the diagnostic efficacy of serum CysC and α-Syn combined with MRI for PD was analyzed. **Results**　Serum CysC and α-Syn levels in PD group were higher than those in control group ($P<0.05$). Serum CysC and α-Syn levels increased with the increase of Hoehn-Yahr stage ($P<0.05$). Compared with the control group, the phase values of substantia nigra, globus pallidum, putamen and caudate nucleus in PD group decreased ($P<0.05$). In PD patients with different Hoehn-Yahr stage, there were statistically significant differences in the phase values of dense band of substantia nigra, pallidum and putamen ($P<0.05$). The AUCs of CysC and α-Syn were 0.786 and 0.767, the sensitivity values were 58.62% and 64.37%, and the specificity values were 88.51% and 87.36%, respectively. Compared with MRI, serum CysC and α-Syn alone, the sensitivity and accuracy of the combined diagnosis of PD were higher ($P<0.05$). **Conclusion**　Serum CysC and α-Syn combined with MRI have high diagnostic effi-

*　**基金项目：**河北省医学科学研究课题计划项目(20231843)。

作者简介：吕晨光，男，主治医师，主要从事影像诊断学的相关研究。

cacy for PD, and can provide reference for evaluating the severity of PD and early diagnosis.

Key words: cystatin C; α-synaptic nucleoprotein; MRI; Parkinson's disease; diagnostic value; disease assessment

帕金森病(PD)是老年群体中常见的神经退行性疾病，预计随着人口老龄化程度加重，其患病率会逐年增加[1]。以运动症状为特征的 PD 患者表现出运动迟缓和弯腰姿势，非运动症状与神经行为、认知及自主神经功能障碍有关[2]。胱抑素 C(CysC)属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂，与多种神经系统疾病密切相关，参与 PD 发病过程[3]。PD 主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的病理损伤或退化，以及含有突触核蛋白(α-Syn)的路易小体的形成，因此 α-Syn 在 PD 的发病过程中发挥重要作用[4]。磁共振成像(MRI)是检查 PD 的常用手段，可通过检测不同部位脑组织铁沉积量判断患者是否发生 PD[5-6]。本研究通过对 87 例 PD 患者进行回顾性分析，探究血清 CysC、α-Syn 及 MRI 联合在 PD 病情评估及诊断中的应用，以期为该病的诊断和治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　将 2019 年 4 月至 2021 年 4 月于河北省沧州中西医结合医院(下称本院)治疗的 PD 患者 87 例纳入研究作为 PD 组，其中男 49 例、女 38 例，年龄 40～81 岁，平均(62.76±8.24)岁。纳入标准：符合 PD 相关诊断标准[7]。排除标准：(1)伴有颅内感染、脑外伤及智力严重障碍，(2)合并心、肝、肾功能不全，(3)脑梗死，(4)继发性 PD，(5)无法配合 MRI 检查。根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分期[8]，将纳入研究的 PD 患者分为Ⅰ～Ⅱ期 13 例，Ⅲ～Ⅳ期 45 例，Ⅴ期 29 例，H-Y 分期越高，病情越严重。另外，选取同期于本院进行体检的健康志愿者 87 例作为对照组，其中男 46 例、女 41 例，年龄 40～82 岁，平均(63.12±8.35)岁。纳入标准：(1)无 PD 或 PD 相关疾病及脑部相关性疾病，(2)一般资料齐全。对照组与 PD 组性别、年龄、体质量指数(BMI)等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。纳入研究者或直系亲属均对本研究知情同意并签署知情同意书。该研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2　仪器与试剂　MRI 仪购于美国 GE 公司，型号为 1.5T HDxt MR；全自动多功能酶联免疫分析仪购于美国雅培公司，型号为 i2000SR；全自动生化分析仪购于济南欧莱博技术有限公司，型号为博科 BK-200。CysC 酶联免疫吸附法(ELISA)检测试剂盒购于上海臻科生物有限公司(货号：ZK-0074)；α-Syn ELISA 检测试剂盒购于上海臻科生物有限公司(货号：ZK-2069)。

1.3　方法

1.3.1　血清 CysC、α-Syn 水平及血脂参数检测　所有患者于入院第 2 天清晨 6:00－10:00 采集空腹静脉血 4 mL，离心后取上层血清，置于－80 ℃保存待测。采用全自动多功能酶联免疫分析仪检测 CysC、α-Syn 水平，严格按照试剂盒说明书进行操作。人血清 CysC、α-Syn ELISA 试剂盒性能：最低检测浓度＜1.0 pmol/L，准确度＞0.99，不与其他可溶性结构类似物有交叉反应，板内、板间变异系数＜15%。采用全自动生化分析仪检测血脂参数：甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、载脂蛋白 B(ApoB)水平。

1.3.2　MRI 检查　采用 MRI 对患者进行检查，相关参数设置：TE 为 20.0 ms，TR 为 35.0 ms，带宽为 41.67 Hz，层厚为 2.0 mm，激发角度为 15°，矩阵为 448×448，视野为 24 mm，间距为 0。测定黑质网状带、黑质致密带、苍白球等椎体外系核团的相位值。

1.4　统计学处理　采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理。所有计量资料均符合正态分布且方差齐性，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较采用 SNK-q 检验。计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kappa 法分析 MRI、血清 CysC、α-Syn 诊断 PD 与临床诊断(金标准)的一致性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CysC、α-Syn 对 PD 的诊断效能；四格表法分析 MRI 联合血清 CysC、α-Syn 对 PD 的诊断价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组一般资料及血脂参数比较　PD 组与对照组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史及血脂参数比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 1。

表 1　两组一般资料及血脂参数比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	PD 组(n=87)	对照组(n=87)	t/χ^2	P
性别				
男	49(56.32)	46(52.87)	0.209	0.648
女	38(43.68)	41(47.13)		
年龄(岁)	62.76±8.24	63.12±8.35	0.286	0.775
BMI(kg/m^2)	24.76±4.11	24.53±4.14	0.368	0.714
吸烟史	53(60.92)	48(55.17)	0.590	0.442
饮酒史	51(58.62)	54(62.07)	0.216	0.642
TG(mmol/L)	2.31±0.69	2.12±0.64	1.883	0.061

续表 1　两组一般资料及血脂参数比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	PD 组（n=87）	对照组（n=87）	t/χ^2	P
HDL-C(mmol/L)	1.35±0.32	1.32±0.29	0.648	0.518
LDL-C(mmol/L)	3.86±1.06	3.69±1.02	1.078	0.283
TC(mmol/L)	5.56±1.41	5.18±1.29	0.814	0.417
ApoA1(mmol/L)	1.24±0.08	1.23±0.07	0.877	0.381
ApoB(mmol/L)	0.81±0.26	0.78±0.24	0.791	0.430

2.2　血清 CysC、α-Syn 水平比较　PD 组血清 CysC、α-Syn 水平均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。PD 患者血清 CysC、α-Syn 水平随着 H-Y 分期的增加而升高，组间两两比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 2　两组血清 CysC、α-Syn 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

分组	n	CysC(mg/L)	α-Syn(μg/L)
PD 组	87	2.46±0.81	12.64±4.02
对照组	87	1.54±0.47	8.43±2.43
t		9.163	8.360
P		<0.001	<0.001

2.3　MRI 检查结果　PD 组黑质致密带、苍白球、壳核、尾状核相位值均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。不同 H-Y 分的 PD 患者黑质致密带、苍白球、壳核相位值比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；随着 H-Y 分期的增加，PD 患者黑质致密带、苍白球、壳核相位值逐渐下降（$P<0.05$），见表 5。

2.4　血清 CysC、α-Syn 对 PD 的诊断价值　ROC 曲线分析显示，CysC、α-Syn 诊断 PD 的 AUC 分别为 0.786（95% *CI*：0.718～0.845）、0.767（95% *CI*：0.697～0.828），约登指数分别为 0.471、0.517，最佳截断值分别为 2.04 mg/L、10.72 μg/L，灵敏度分别为 58.62%、64.37%，特异度分别为 88.51%、87.36%，见图 1。

表 3　不同 H-Y 分期 PD 患者血清 CysC、α-Syn 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

H-Y 分期	n	CysC(mg/L)	α-Syn(μg/L)
Ⅰ～Ⅱ期	13	1.63±0.48	8.31±2.44
Ⅲ～Ⅳ期	45	2.35±0.71^{a}	12.07±3.61^{a}
Ⅴ期	29	3.01±0.96^{ab}	15.47±4.57^{ab}
F		15.122	16.758
P		<0.001	<0.001

注：与Ⅰ～Ⅱ期比较，$^{a}P<0.05$；与Ⅲ～Ⅳ期比较，$^{b}P<0.05$。

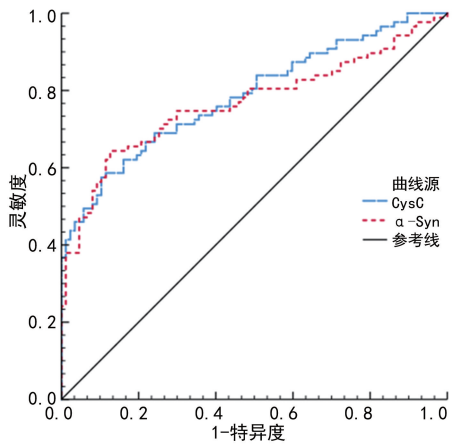


图 1　血清 CysC、α-Syn 诊断 PD 的 ROC 曲线

表 4　两组核团相位值比较（$\bar{x}\pm s$）

分组	n	黑质网状带	黑质致密带	苍白球	壳核	红核	尾状核
PD 组	87	−0.42±0.13	0.04±0.01	−0.25±0.08	−0.40±0.13	−0.11±0.03	0.06±0.02
对照组	87	−0.45±0.15	0.08±0.02	−0.18±0.06	−0.21±0.06	−0.12±0.04	0.05±0.01
t		1.410	16.685	6.529	12.378	1.865	4.171
P		0.160	<0.001	<0.001	<0.001	0.064	<0.001

表 5　不同 H-Y 分期 PD 患者核团相位值比较（$\bar{x}\pm s$）

H-Y 分期	n	黑质网状带	黑质致密带	苍白球	壳核	红核	尾状核
Ⅰ～Ⅱ期	13	−0.44±0.10	0.06±0.02	−0.16±0.05	−0.21±0.06	−0.11±0.03	0.05±0.01
Ⅲ～Ⅳ期	45	−0.45±0.11	0.05±0.01^{a}	−0.24±0.06^{a}	−0.40±0.10^{a}	−0.12±0.04	0.04±0.01^{a}
Ⅴ期	29	−0.44±0.10	−0.01±0.00^{ab}	−0.31±0.01^{ab}	−0.57±0.12^{ab}	0.11±0.03	0.05±0.01^{b}
F		0.098	162.091	47.016	58.652	0.858	10.862
P		0.160	<0.001	<0.001	<0.001	0.428	<0.001

注：与Ⅰ～Ⅱ期比较，$^{a}P<0.05$；与Ⅲ～Ⅳ期比较，$^{b}P<0.05$。

2.5　MRI、血清 CysC、α-Syn 诊断 PD 与临床诊断的一致性　以临床诊断为金标准。血清 CysC 水平<

2.04 mg/L 为阴性；血清 α-Syn 水平＜10.72 μg/L 为阴性；MRI：黑质致密带＜0.07、苍白球＜－0.21、壳核＜－0.31，满足以上任一条件判定为阳性，其余为阴性。CysC、α-Syn、MRI 诊断 PD 与金标准的一致性分析显示，Kappa 值分别为 0.471、0.517、0.506，三项联合诊断 PD 与金标准的一致性较高（Kappa 值为 0.690，P＜0.001），见表 6。

表 6　MRI、血清 CysC、α-Syn 及三项联合对 PD 的诊断结果（n）

项目	n	临床诊断		Kappa 值	P
		阳性（n＝87）	阴性（n＝87）		
CysC					
阳性	61	51	10	0.471	＜0.001
阴性	113	36	77		
α-Syn					
阳性	67	56	11	0.517	＜0.001
阴性	107	31	76		
MRI					
阳性	82	63	19	0.517	＜0.001
阴性	92	24	68		
三项联合					
阳性	98	79	19	0.690	＜0.001
阴性	76	8	68		

2.6　MRI 联合血清 CysC、α-Syn 评估 PD 的价值　与 MRI、血清 CysC、α-Syn 单独诊断相比，三项联合诊断 PD 的灵敏度和准确度较高，差异有统计学意义（P＜0.05），见表 8。

表 8　各检测方法对 PD 的诊断效能比较[%（n/n）]

诊断方式	灵敏度	特异度	准确度
MRI	72.41(63/87)*	78.16(68/87)	75.29(131/174)*
CysC	58.62(51/87)*	88.51(77/87)	73.56(128/174)*
α-Syn	64.37(56/87)*	87.36(76/87)	75.86(132/174)*
三项联合	90.80(79/87)	78.16(68/87)	84.48(147/174)

注：与三项联合诊断比较，* P＜0.05。

3　讨　论

PD 的发病与环境、遗传及神经系统老化等多因素的交互作用有关，其中氧化应激和脂质过氧化在 PD 发病过程中至关重要[9]。CysC 广泛存在于哺乳动物体液和组织中，与细胞增殖及分化、肿瘤、炎症反应以及神经系统退行性疾病有密切联系。张家和等[10]发现，血清 CysC 与老年 PD 患者病程及疾病严重程度呈正相关，可用于评估疾病严重程度，对控制病情发展有重要作用。IMARISIO 等[11]的研究结果显示，PD 患者血清 CysC 水平高于对照组，CysC 高水平的患者在 2 年的随访期间疾病发展更快。邹瑜等[12]报道，血清 CysC 在早期 PD 患者体内水平升高，随着患者睡眠障碍严重程度增加而升高。本研究结果显示，PD 组血清 CysC 水平显著高于对照组，这与上述研究一致。血清 CysC 水平随着 H-Y 分期递增呈上升趋势。ROC 曲线分析显示，血清 CysC 对 PD 具有一定的诊断价值。与以往报道不同的是，本研究除了检测 CysC 在 PD 患者体内的表达水平，还探讨了 CysC 对 PD 的诊断价值，这为寻找早期诊断 PD 的生物标志物提供了新的思路。本研究结果提示，CysC 可作为早期诊断 PD 的生物标志物，在评估 PD 病情严重程度方面具有重要意义。CysC 在神经元细胞受损时大量表达，阻止有害物的刺激，保护机体免受损害，随着 PD 病程延长，机体内蛋白酶活性增加，促进血清 CysC 分泌增加。分析原因，PD 疾病进展时，多巴胺神经元受到损害，机体发生氧化应激和脂质过氧化反应，颅内组织蛋白酶持续表达，激活 CysC 蛋白酶抑制剂活性，使其大量表达[13]。

神经元突触蛋白路易体的形成是 PD 发病的主要病理特征，α-Syn 是存在于神经元中的突触蛋白，过度表达与基因突变对神经元细胞具有毒副作用，这种毒性可导致多巴胺能神经元细胞发生凋亡[14]。研究显示，α-Syn 与 PD 发病有关。周弋人等[15]的研究结果显示，PD 患者血清 α-Syn 水平高于健康对照组且与 H-Y 分期呈正相关。肖成贤等[16]发现，血清 α-Syn 在 PD 患者体内呈高水平，晚期患者水平高于早期患者，而且与认知功能损害密切相关。本研究在此基础上进一步进行了验证，结果显示 PD 组患者血清 α-Syn 水平显著高于对照组，这与周弋人等[15]、肖成贤等[16]研究一致。血清 α-Syn 随着 H-Y 分期递增呈上升趋势。以往研究只是针对 α-Syn 在 PD 患者体内表达量进行分析，未进一步探讨 α-Syn 对早期 PD 的诊断价值，因此本研究进一步进行了 ROC 曲线分析。结果显示，血清 α-Syn 对 PD 具有一定的诊断价值，提示 α-Syn 在早期诊断 PD、评估病情严重程度方面具有重要意义。分析原因，α-Syn 在功能上与铁和脂质的代谢有关，铁和脂质代谢紊乱，可导致基低节区和脑中大量沉积，诱发神经元凋亡，引起 PD 发生[17]。另外，α-Syn 过表达导致线粒体呼吸链复合物Ⅰ水平与活性降低，导致氧化应激反应的发生，促进 PD 的发生[18]。

临床上常用的影像学检查主要包括计算机断层摄影术（CT）、MRI、正电子发射断层显像（PET）等，其实 MRI 检查的精准度更高。MRI 通过对颅内铁沉积的半定量分布情况进行分析，以及利用不同脑组织的磁敏感性差异产生的图像进行对比，对 PD 的早期诊断意义重大[19]。MRI 可通过计算相位值反映铁沉积情况，相位值越高，代表铁沉积量越多[20]。唐苏丹

等[6]发现，黑质、苍白球铁沉积量随着 PD 疾病进展呈上升趋势，与疾病严重程度有关。本研究结果显示，PD 患者黑质致密带、苍白球、壳核的相位值与对照组比较显著下降，且随着 H-Y 分期增加而呈下降趋势，这与唐苏丹等[6]研究结果一致。这提示，采用 MRI 对 PD 早期诊断及评估疾病进展程度具有一定的价值。但是黑质致密带、苍白球、壳核等组织的铁沉积量在该疾病发展过程中是否稳定，还有待进一步验证，由于 MRI 检查结果会受患者个人情况、诊断方向和医生经验等多种因素的影响，因此单纯采用 MRI 诊断早期 PD 具有一定局限性，因此需要联合血清学指标提高诊断效能。复习国内外文献，未见血清 CysC、α-Syn 联合 MRI 对 PD 的诊断价值研究，因此本研究将血清 CysC、α-Syn 和 MRI 三项进行联合，分析其对 PD 的诊断价值。结果显示，三者联合诊断 PD 的灵敏度、准确度较高，提示三项联合可提高对 PD 的诊断效能。

综上所述，血清 CysC、α-Syn 对 PD 具有一定的诊断效能，联合 MRI 后，诊断效能进一步提高，三者均能评估 PD 病情严重程度，为临床早期诊断及治疗提供依据。本研究的局限性：纳入样本量偏少，可能影响 MRI 检查结果的判读；本研究只关注了 6 个脑区，可能存在分析不全面问题。后期将加大样本量，扩大脑区组织种类，进行更深层次的研究。

参考文献

[1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson′s disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397.

[2] 杜煜，马宇，卢柳西，等. 微小 RNA-7 在帕金森病患者血清中的表达及其临床意义[J]. 临床神经病学杂志，2020，33(6)：421-424.

[3] 马婷婷，胡鸿炜，林慧怡，等. 帕金森病人血清胱抑素 C 水平、尿酸变化与病情分期、认知障碍、运动功能的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报，2022，8(47)：1043-1047.

[4] 钱小娟，蒋森，蔡倩，等. 可溶性淋巴细胞活化基因-3、α-突触核蛋白水平对帕金森病诊断效能的临床研究[J]. 临床神经病学杂志，2022，3(35)：161-165.

[5] THOMAS G E C, LEYLAND L A, SCHRAG A E, et al. Brain iron deposition is linked with cognitive severity in Parkinson′s disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(4): 418-425.

[6] 唐苏丹，向春红，陈杭，等. 磁敏感加权成像在帕金森病诊断及 Hoehn-Yahr 分级中应用的 Meta 分析[J]. 实用放射学杂志，2021，37(2)：191-195.

[7] 刘军. 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.

[8] KATAOKA H, SUGIE K. Association between fatigue and Hoehn-Yahr staging in Parkinson′s disease: eight-year follow-up study[J]. Neurol Int, 2021, 13(2): 224-231.

[9] 樊慧杰，李艳荣，柴智，等. FSD-C10 抑制 MPTP 诱导的帕金森病小鼠氧化应激及炎性反应研究[J]. 中国现代应用药学，2022，39(3)：294-299.

[10] 张家和，柯开富，施建生，等. 血尿酸、CysC 及 Hcy 与老年帕金森病患者病程及疾病严重程度相关性分析[J]. 中国医药导报，2022，19(5)：82-85.

[11] IMARISIO A, PILOTTO A, GARRAFA E, et al. Plasma cystatin C correlates with plasma NfL levels and predicts disease progression in Parkinson′s disease[J]. Neurodegener Dis, 2021, 21(5/6): 109-116.

[12] 邹瑜，钟纯正，郭春宣，等. 胱抑素 C 与同型半胱氨酸在早期帕金森病患者血清中的水平及与睡眠障碍的关系[J]. 脑与神经疾病杂志，2020，28(2)：96-100.

[13] DONG X, ZHENG D, NAO J. Measurement of serum cystatin C: a valuable tool for evaluating dyskinesia in Parkinson′s disease[J]. Neurosci Lell, 2019, 705(2): 172-176.

[14] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α-Synuclein misfolding and aggregation: implications in Parkinson′s disease pathogenesis[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2019, 1867(10): 890-908.

[15] 周弋人，缪礁丹，杨一帆，等. 血清 pro-BDNF、α-Syn、RANTES 水平在不同 H-Y 分期帕金森病患者中的变化及与认知功能障碍的关系[J]. 现代生物医学进展，2022，10(22)：1964-1968.

[16] 肖成贤，董滨，张爱迪，等. 血清 α-Syn，Aβ1-42，SSA 在帕金森病患者中的表达及与认知功能损害的关系[J]. 现代生物医学进展，2021，21(14)：2787-2791.

[17] MAHONEY-SANCHEZ L, BOUCHAOUI H, AYTON S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson′s disease[J]. Prog Neurobiol, 2021, 196: 101890.

[18] CHOI M L, CHAPPARD A, SINGH B P, et al. Pathological structural conversion of α-synuclein at the mitochondria induces neuronal toxicity[J]. Nat Neurosci, 2022, 25(9): 1134-1148.

[19] ALVES M, PITA LOBO P, AZEVEDO KAUPPILA L, et al. Neuroimaging cerebrovascular biomarkers in Parkinson′s disease[J]. Neuroradiol J, 2022, 35(4): 490-496.

[20] SHAH V, ALUGOLU R, ARORA A, et al. 3T MRI-SWI based volumetric analysis of the subthalamic and red nuclei in advanced Parkinson′s disease[J]. J Neurosurg Sci, 2023, 67(1): 108-112.

(收稿日期：2023-08-27　修回日期：2023-12-16)