

血清 IGF-1 及 TNF- α 水平与帕金森病患者认知功能障碍的相关性

吴 晗 李 震 李则衡 祖 洁 徐传英 崔桂云

徐州医科大学附属医院, 江苏 徐州 221006

通信作者: 崔桂云

【摘要】 目的 探讨血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平与帕金森病 (PD) 认知功能障碍的相关性, 以期为帕金森病认知功能障碍寻找可能的生物标志物。方法 选取 2019-12—2021-06 在徐州医科大学附属医院帕金森中心就诊的帕金森病患者 108 例 (PD 组), 收集其一般资料并完善 H-Y 分级、MMSE、MoCA 及 UPDRS-III 评估, 根据国际运动障碍协会 (MDS) 的诊断标准将帕金森病组分为 PD 伴认知正常组 (PD-NC)、PD 伴轻度认知障碍组 (PD-MCI) 及 PD 伴痴呆组 (PDD), PD-MCI 组及 PDD 组定义为 PD 伴认知功能障碍组 (PD-CI), 选取同期健康体检者 68 例为健康对照组 (HC 组), 分析 IGF-1、TNF- α 与 MoCA 得分、UPDRS-III 得分、病程、受教育年限等指标有无相关性。采用二元 Logistic 回归分析寻找帕金森病患者发生认知功能障碍的影响因素, 绘制 ROC 曲线分析血清 IGF-1 诊断帕金森病患者发生认知障碍的价值。结果 PD 组与 HC 组间一般资料比较差异无统计学意义, PD 组血清 TNF- α 显著升高, IGF-1 显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。PD 组内各亚组间血清 TNF- α 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 各亚组间 IGF-1 水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。PD 患者血清 IGF-1 与 MMSE、MoCA 呈正相关 ($P < 0.05$), 校正后相关性仍显著 ($P < 0.001$), IGF-1 水平与 TNF- α 水平呈负相关 ($r = -0.591, P < 0.001$), 但 TNF- α 与 MMSE、MoCA 评分等无显著相关性 ($P > 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示, 低水平的 IGF-1 可能是 PD 合并认知功能障碍的危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 血清 IGF-1 诊断 PD 合并认知功能障碍的 AUC 为 0.711, $P < 0.05$, 阈值为 111.50 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 70.9%, 特异度为 69.0%。结论 帕金森病患者血清 IGF-1 水平与认知功能障碍相关, 且低水平的 IGF-1 是 PD 患者发生认知功能障碍的危险因素。帕金森病患者血清 TNF- α 水平与认知障碍严重程度无关。血清 IGF-1 可能是 PD 患者认知功能障碍的生物标志物。

【关键词】 帕金森病; 认知功能障碍; 胰岛素样生长因子-1; 肿瘤坏死因子- α ; 炎症

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 05-0545-07

基金项目: 江苏省科技厅青年基金项目 (编号: BK20180991)

Correlation between serum levels of IGF and TNF- α and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

WU Han, LI Zhen, LI Zeheng, ZU Jie, XU Chuanying, CUI Guiyun

The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China

Corresponding author: CUI Guiyun

【Abstract】 **Objective** To study Analysis of the Correlation between serum IGF-1, TNF- α and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. **Methods** One hundred and eight patients with PD admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from December 2019 to June 2021 were selected as the PD group, in addition, 68 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period

DOI: 10.12083/SYSJ.220241

收稿日期 2022-03-02 本文编辑 夏保军

本文引用信息: 吴晗, 李震, 李则衡, 祖洁, 徐传英, 崔桂云. 血清 IGF-1 及 TNF- α 水平与帕金森病患者认知功能障碍的相关性 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 545-551. DOI: 10.12083/SYSJ.220241

Reference information: WU Han, LI Zhen, LI Zeheng, ZU Jie, XU Chuanying, CUI Guiyun. Correlation between serum levels of IGF and TNF- α and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 545-551. DOI: 10.12083/SYSJ.220241

were selected as the control group. All PD patients were assessed for severity of cognitive impairment using MMSE, MoCA scores and for severity of motor impairment using Hoehn-Yahr stage and UPDRS III scores. The PD group was divided into PD-NC, PD-MCI and PDD based on the diagnostic criteria for MDS. The PD-MCI and PDD groups were defined as the PD-CI group. Bivariate correlations were evaluated in order to assess correlations between IGF-1, TNF- α , MoCA, MMSE, UPDRS III scores, disease duration and years of education. Binary Logistic regression analysis was used to find the influencing factors for the occurrence of cognitive impairment in PD patients, and ROC curve was drawn to analyze the value of serum IGF-1 in diagnosing the occurrence of cognitive impairment in PD patients. **Results** There were no significant differences in age, gender, years of education, BMI, smoking, drinking, or hypertension between the PD and HC groups ($P>0.05$), and serum TNF- α was significantly higher and IGF-1 was significantly lower ($P<0.001$). There were significant differences in IGF-1 levels among the subgroups in PD patients ($P<0.001$), and no significant differences in serum TNF- α ($P>0.05$). Serum IGF-1 was positively correlated with MMSE and MoCA in PD patients ($P<0.05$). After adjusting, the above associations remained significant ($P<0.001$). IGF-1 and TNF- α were negatively correlated ($r=-0.591$, $P<0.001$), but there was no correlation between TNF- α and MMSE or MoCA scores ($P>0.05$). Binary Logistic regression was used to analyze the risk factors of cognitive impairment in PD patients. The results showed that longer disease duration, shorter years of education, and low levels of IGF-1 may be risk factors ($P<0.05$). The ROC curve showed that the AUC of serum IGF-1 for the diagnosis of PD with cognitive impairment was 0.711 ($P<0.05$), and the threshold value was 111.50 $\mu\text{g/L}$, corresponding to a sensitivity of 70.9% and a specificity of 69.0%. **Conclusion** Serum level of IGF-1 is associated with cognitive impairment in PD patients, and low level of IGF-1 is a risk factor for the development of cognitive impairment in patients with PD. Serum TNF- α level did not correlate with cognitive impairment severity. Serum IGF-1 may be a biomarker for cognitive impairment in PD.

【Key words】 Parkinson's disease; Cognitive impairment; Insulin-like growth factor-1; Tumor necrosis factor- α ; Inflammation

认知功能障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者最常见和最重要的非运动症状之一。有力的证据表明,与未患帕金森病的年龄相匹配的对照组相比,PD患者在许多认知领域表现出更快的衰退^[1]。46%的PD患者在确诊10 a后会发展成痴呆,而20 a后更是达到惊人的83%^[2]。认知功能障碍严重影响病人的生活质量,造成极大的社会负担^[3]。

PD伴认知功能障碍的发病机制仍不明确,有证据表明PD伴认知功能障碍可能涉及神经营养因子缺乏、炎症等多种退行性变化和机制^[4]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是由活化的巨噬细胞产生的一种促炎因子,是炎症反应的代表性标志物,与帕金森病的关系密切^[5]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)作为神经营养因子之一,已被证明具有神经保护和神经增殖作用,可能通过包括抑制炎症反应在内的多种途径延缓多巴胺能神经元变性、保护多巴胺能神经元并促进神经再生,在神经元的存活和分化中发挥重要作用,并与多种神经退行性疾病有关^[6]。然而,IGF-1与胰岛素同源^[7],糖尿病患者胰岛素分泌受损或胰岛素抵抗可导致肝脏产生的IGF-1减少,并影响血清IGF-1水平^[8]。糖尿病作为老年人最常见的疾病之一,可能会影响纳入研究PD患者的血清IGF-1水平,既往文献报道往往忽略了糖尿病对血清IGF-1水平的影响。

目前国内外IGF-1、TNF- α 与PD伴认知功能障碍的研究较少,且结论不一致。因此,本研究在排除糖

尿病这一混杂因素的基础上,通过比较PD患者与健康人群血清IGF-1与TNF- α 水平,探讨血清IGF-1、TNF- α 与PD患者认知功能障碍的相关性,以期为PD伴认知功能障碍患者寻找可能的生物标记物和诊治思路。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取2019-12—2021-06徐州医科大学附属医院神经内科收治的108例原发性PD患者为PD组,另选取同期于我院体检中心体检的健康体检者68例为对照组。本研究经院伦理委员会审核通过(编号:XYFY2021-KL016-01),且所有受试者均了解研究内容,并自愿签署知情同意书。

1.1.1 PD组入选标准:纳入标准:(1)均符合2015年国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)制定的PD诊断标准;(2)受教育年限 ≥ 6 a。排除标准:(1)脑外伤、药物因素引发的继发性PD患者;(2)合并严重肝、肾疾病或心、脑血管疾病者;(3)失语、谵妄、严重抑郁、精神障碍等影响认知功能的疾病患者;(4)合并甲状旁腺功能亢进或恶性肿瘤者;(5)AD、血管性痴呆、路易体痴呆等其他类型痴呆患者;(6)合并糖尿病、肢端肥大症、巨人症等疾病者;(7)多系统萎缩、进行性核上性麻痹、路易体痴呆等非典型帕金森综合征患者;(8)近期使用激素类药物等影响免疫功能者。根据MDS制定的PD伴轻度认知障碍(PD with mild cognitive impairment, PD-MCI)(采用 I

级分类标准)及PD伴痴呆(PD with dementia, PDD)的诊断标准,将PD病人进一步分为PD伴认知正常组(PD with normal cognition, PD-NC)、PD-MCI及PDD组。PD-MCI组及PDD组定义为PD伴认知功能障碍组(PD with cognitive impairment, PD-CI)。

1.1.2 HC组入组标准:同期健康体检者,受教育年限 ≥ 6 年,排除有神经系统退行性疾病及急慢性炎症、糖尿病、风湿免疫疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、严重肝肾功能损害者,以及近期使用激素类药物等影响免疫功能者。

1.2 研究方法 收集研究纳入的所有受试者的人口学资料,包括年龄、性别、身高、体质量、受教育年限、既往病史、家族史。PD患者还收集病程、临床症状、体征、是否可自行服药等资料,并完善统一帕金森病评定量表的第三部分(unified Parkinson disease rating scale III, UPDRS-III)、简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、MoCA蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)及H-Y分期等评估。所有受试者均于晨起、空腹时采集肘静脉血5 mL,留取上清液置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$

冰箱保存、待测。采用ELISA法检测所有受试者血清标本的IGF-1及TNF- α 水平,检测试剂盒均由上海江莱生物公司提供。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据的统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组之间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的资料采用中位数(M)和四分位数间距(Q_{25}, Q_{75})表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用率($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson或Spearman相关系数。采用二元Logistic回归分析寻找帕金森病患者发生认知功能障碍的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD组与HC组临床资料比较 PD组患者108例,HC组68例,2组年龄、性别、受教育年限、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组相比,PD组血清TNF- α 显著升高,IGF-1显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表1、图1~2。

表1 HC组与PD组一般资料及血清IGF-1、TNF- α 水平比较

Table 1 Comparison of clinical data and serum IGF-1 and TNF- α levels between HC group and PD group

项目	HC组($n=68$)	PD组($n=108$)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	63.68 \pm 7.50	65.80 \pm 8.15	-1.732	0.085
性别(男/女)	39/29	60/48	0.055	0.815
受教育年限/a	9(9, 12)	9(6, 12)	-1.306	0.192
BMI/(kg/m^2)	24.10 \pm 3.17	24.39 \pm 2.99	-0.617	0.538
吸烟[$n(\%)$]	14(20.59)	18(16.67)	0.431	0.511
饮酒[$n(\%)$]	12(17.65)	14(12.96)	0.727	0.394
高血压[$n(\%)$]	16(23.53)	29(26.85)	0.242	0.623
IGF-1/($\mu\text{g}/\text{L}$)	129.21 \pm 21.12	107.54 \pm 16.48	7.192	<0.001
TNF- α /(ng/L)	36.78 \pm 9.62	54.05 \pm 9.44	-11.685	<0.001

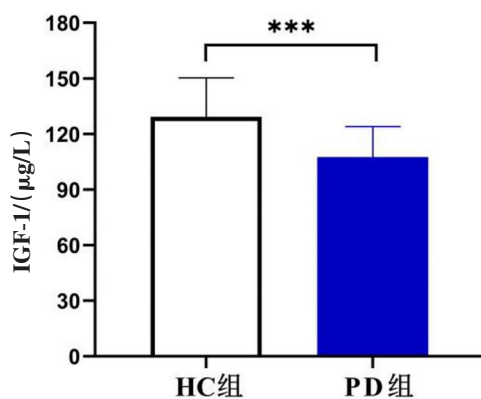


图1 HC组与PD组IGF-1水平比较,*** $P < 0.001$

Figure 1 Comparison of serum IGF-1 levels between HC group and PD group, *** $P < 0.001$

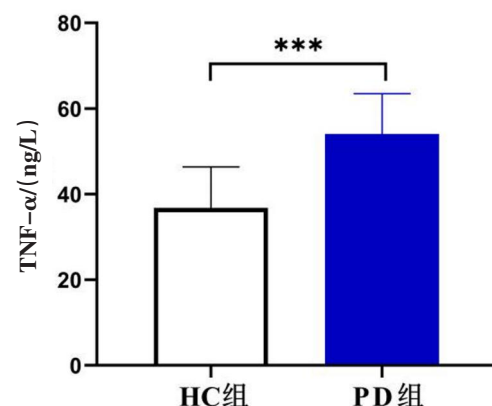


图2 HC组与PD组TNF- α 水平比较,*** $P < 0.001$

Figure 2 Comparison of serum TNF- α levels between HC group and PD group, *** $P < 0.001$

2.2 PD-NC、PD-MCI、PDD 组间资料比较 PD-NC、PD-MCI、PDD 组间年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、TNF- α 和 UPDRS-III 评分(关期)差异均无统计学意义($P>0.05$),受教育年限、MMSE 评分、MoCA 评分、IGF-1 显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 3~4。

表 2 PD-NC、PD-MCI、PDD 组临床特征及血清 IGF-1、TNF- α 水平比较

Table 2 Comparison of clinical data and serum IGF-1 and TNF- α levels between PD-NC, PD-MCI and PDD group

因素	PD-NC 组(n=29)	PD-MCI 组(n=53)	PDD 组(n=26)	F/ χ^2 值	P 值
年龄/岁	64.59 \pm 7.04	65.77 \pm 7.92	67.19 \pm 9.73	0.697	0.500
性别(男/女)	19/10	27/26	14/12	1.653	0.438
受教育年限/a	10.0(9.0, 15.0)	9.0(6.0, 12.0)*	8.0(6.0, 9.0)**	11.403	0.003
BMI/(kg/m ²)	24.06 \pm 2.31	24.66 \pm 2.66	24.22 \pm 4.15	0.436	0.648
吸烟[n(%)]	6(20.69)	9(16.98)	3(11.54)	0.832	0.706
饮酒[n(%)]	3(10.34)	7(13.21)	4(15.38)	0.393	0.932
高血压[n(%)]	7(24.14)	15(28.30)	7(26.92)	0.189	0.959
病程/a	4.0(2.0, 5.0)	6.0(4.5, 9.0)**	6.0(5.0, 10.0)***	17.392	<0.001
H-Y 分期	2.5(2.0, 3.0)	3.0(2.5, 3.0)	3.0(2.5, 4.0)*	6.486	0.039
UPDRS-III 评分(关期)/分	41.41 \pm 12.99	48.19 \pm 18.12	50.27 \pm 16.96	2.275	0.108
MMSE 评分/分	28.17 \pm 1.20	25.25 \pm 2.17***	16.81 \pm 3.88*** $\Delta\Delta\Delta$	153.221	<0.001
MoCA 评分/分	26.97 \pm 1.09	20.32 \pm 3.13***	11.38 \pm 2.59*** $\Delta\Delta\Delta$	246.895	<0.001
IGF-1/(μ g/L)	116.62 \pm 16.59	106.59 \pm 16.87*	99.33 \pm 9.76*** Δ	8.851	<0.001
TNF- α /(ng/L)	52.01 \pm 6.98	54.56 \pm 10.29	55.29 \pm 9.98	0.978	0.379

注:与 PD-NC 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与 PD-MCI 组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta\Delta P<0.001$

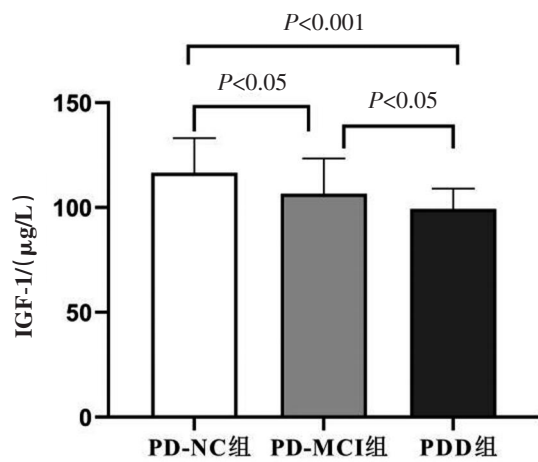


图 3 PD 组内各亚组间 IGF-1 水平比较

Figure 3 Comparison of IGF-1 levels between PD-NC, PD-MCI and PDD group

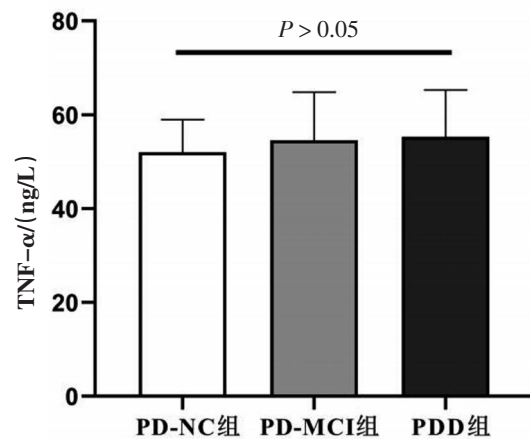


图 4 PD 组内各亚组间 TNF- α 水平比较

Figure 4 Comparison of TNF- α levels between PD-NC, PD-MCI and PDD group

2.3 PD 患者血清 IGF-1、TNF- α 与临床指标的相关性分析 PD 患者血清 IGF-1 与 MMSE、MoCA 评分呈正相关($P<0.05$)。校正年龄、BMI、受教育年限后,上述相关性仍具有统计学意义($P<0.001$),IGF-1 水平与病程呈负相关($r=-0.212, P<0.05$)。IGF-1 水平与 TNF- α 水平呈负相关($r=-0.591, P<0.001$),TNF- α 与病程、H-Y 分期及 UPDRS-III、MMSE、MoCA 评分无显著相关性($P>0.05$)。在调整年龄、BMI、受教育年限后,其相关性仍不显著($P>0.05$)。见表 3、图 5~7。

2.4 PD 患者发生认知功能障碍影响因素的 Logistic 回归分析 以是否存在认知障碍为因变量(是=1,没有=0),先将各指标进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示,病程、受教育年限、H-Y 分级、UPDRS-III 评分、IGF-1 是 PD 合并认知功能障碍的影响因素($P<0.05$)。将上述差异有统计学意义的变量行多因素 logistic 逐步回归分析显示,病程较长、受教育年限、IGF-1 降低可能是 PD 合并认知功能障碍的危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 IGF-1 诊断 PD 合并认知功能障碍的 ROC 曲线 绘制血清 IGF-1 诊断 PD 合并认知功能障碍的 ROC 曲线,结果显示,血清 IGF-1 诊断 PD 合并认知功能障碍的 AUC 为 0.711, 95% CI 0.596~0.827, $P=0.001$ 。血清 IGF-1 诊断 PD 合并认知功能障碍的阈

值为 111.50 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为 70.9%, 特异度为 69.0%, 见图 8。

3 讨论

认知功能障碍在 PD 患者中的发病率是健康人

表 3 PD 组 IGF-1、TNF- α 与临床指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of IGF-1 and TNF- α with clinical data in the PD group

变量	IGF-1		IGF-1 (年龄、BMI、受教育年限 adjusted)		TNF- α		TNF- α (年龄、BMI、受教育年限 adjusted)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.129	0.184	-	-	-0.105	0.279	-	-
受教育年限	0.030	0.756	-	-	-0.072	0.461	-	-
BMI	0.064	0.509	-	-	-0.062	0.526	-	-
病程	-0.183	0.057	-0.212	0.030	0.006	0.950	0.037	0.710
H-Y 分期	-0.137	0.158	-0.129	0.190	0.022	0.825	0.011	0.913
UPDRS-III 评分	-0.119	0.220	-0.149	0.128	0.113	0.244	0.138	0.161
MMSE 评分	0.307	0.001	0.337	<0.001	-0.044	0.654	-0.067	0.499
MoCA 评分	0.357	<0.001	0.386	<0.001	-0.022	0.822	-0.039	0.692
TNF- α	-0.552	<0.001	-0.540	<0.001	-	-	-	-

表 4 血清 IGF-1 水平与 PD 患者认知功能障碍相关性的二元 Logistic 回归分析

Table 4 Binary Logistic regression analysis of the association between serum IGF-1 levels and cognitive impairment in PD

项目	单因素 Logistic 回归		多因素 Logistic 回归	
	OR (95% CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
年龄/岁	1.025 (0.973, 1.081)	0.350	-	-
性别(男/女)	1.761 (0.728, 4.262)	0.210	-	-
BMI/(kg/m^2)	1.054 (0.911, 1.220)	0.479	-	-
病程/a	1.315 (1.101, 1.571)	0.003	1.275 (1.051, 1.547)	0.014
受教育年限/a	0.795 (0.692, 0.913)	0.001	0.799 (0.683, 0.933)	0.005
H-Y 分级	2.060 (1.061, 4.000)	0.033	-	-
UPDRS-III 评分	1.029 (1.001, 1.058)	0.044	-	-
IGF-1/($\mu\text{g}/\text{L}$)	0.950 (0.922, 0.979)	0.001	0.951 (0.920, 0.982)	0.003
TNF- α /(ng/L)	1.033 (0.986, 1.083)	0.175	-	-

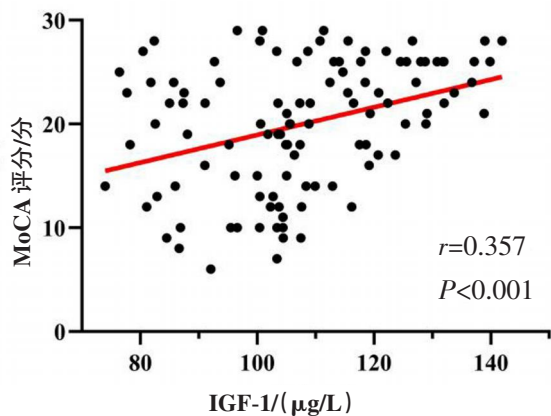


图 5 血清 IGF-1 水平与 MoCA 得分的相关性散点图
Figure 5 Scatter plot of correlation between serum IGF-1 level and MoCA scores in patients with PD

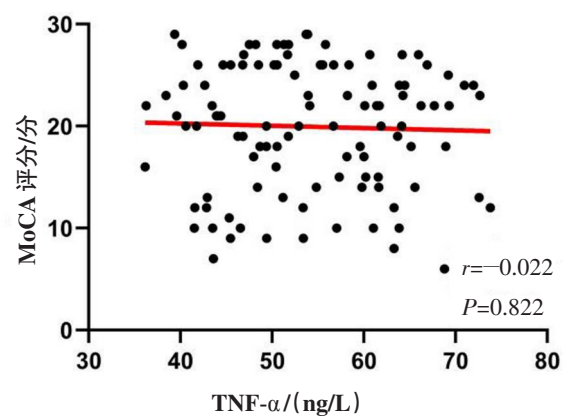


图 6 血清 TNF- α 水平与 MoCA 得分的相关性散点图
Figure 6 Scatter plot of correlation between serum TNF- α level and MoCA scores in patients with PD

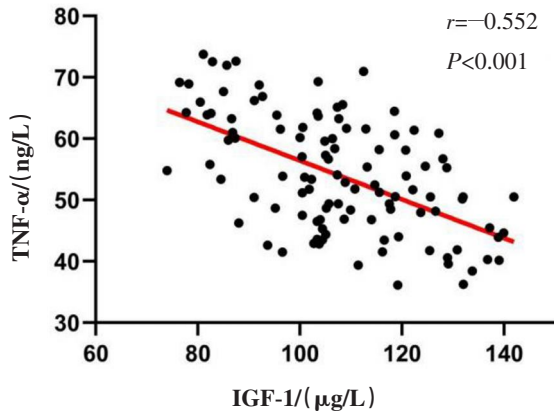


图7 血清 IGF-1 水平与 TNF-α 水平的相关性分析

Figure 7 Scatter plot of correlation between serum TNF-α level and TNF-α level in patients with PD

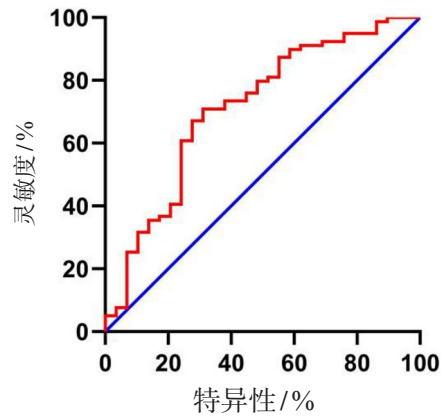


图8 血清 IGF-1 诊断 PD-CI 的 ROC 曲线

Figure 8 The ROC curve of serum IGF-1 for the diagnosis of PD-CI

群的6倍,是PD最重要的非运动症状之一,也是疾病自然病程中不可避免的一部分^[9]。认知障碍严重影响病人的生活质量和功能。然而,目前PD患者认知障碍症状的治疗手段较少^[10]。倘若可以尽早地诊断PD患者的认知功能障碍,予以合理的药物调整、症状管理和改变生活方式等多方面的指导,有助于患者维持良好的生活质量^[11]。然而,目前对于PD认知功能障碍的诊断主要依赖于患者及护理人员提供的病史以及认知测试,缺乏临床适用的辅助检查。因此,寻找客观的、灵敏的生物标志物和可能的治疗手段对于PD认知功能障碍的早期诊断和干预、减缓疾病进展、提高患者生活质量非常重要。

神经营养因子对中枢神经系统在神经元生长、存活和迁移中发挥重要作用,近年来神经退行性疾病中神经营养因子的研究热度越来越高。IGF-1作为其中之一,其已被证实对PD具有一定保护作用^[12],IGF-1预处理可以恢复多巴胺能神经损伤时伴随的突触核蛋白的变化,抑制多巴胺能神经元的自噬并发挥抗凋亡作用,而条件性敲除多巴胺神经元衍生的IGF-1会导致中脑的多巴胺含量减少及小鼠的运动功能障碍。本研究发现,PD组患者血清IGF-1水平显著低于HC组,提示IGF-1可能与PD的发病有关。然而,GODAU等^[13]研究发现,早期PD患者的IGF-1水平较健康对照组升高,但长期治疗的PD患者的病程和血清IGF-1水平呈负相关,故推测研究结论的不同可能与病程有关。

本试验在比较PD各亚组间血清IGF-1的平均水平时发现,各组血清IGF-1水平不同,进一步行相关性分析显示,血清IGF-1与MMSE及MoCA得分呈正相关,在调整了年龄、BMI及受教育年限等因素后其相关性仍显著,提示IGF-1水平可能与PD患者的认知功

能障碍有关。单因素 Logistic 及多因素 Logistic 回归分析显示,低水平的血清 IGF-1 可能是 PD 合并认知功能障碍的危险因素。与 PICILLO 及蔡卫卫等^[14-15]国内外多名学者的多项研究结论一致。脑内 IGF-1 作为 GSK3β 的主要抑制剂,其下游的 PI3K/Akt/GSK3β 信号传导在 tau、Aβ 和 α-突触核蛋白的神经元存活和病理聚集发挥重要作用。可能与以下几个机制有关:(1)GSK3β 水平升高,导致 α-突触核蛋白和 Aβ 过表达,并导致 tau 蛋白过度磷酸化,异常蛋白的积累会扰乱突触功能,阻碍轴突运输,影响神经营养功能,三者的协同增强最终通过触发凋亡信号导致神经元死亡^[16];(2)IGF-1 通过 GSK3β 调节 Ser9 的磷酸化或去磷酸化,维持 LTP 和 LTD 的平衡^[17],进而影响 PD 患者的学习和记忆形成;(3)活化的 GSK3β 通过激活胶质细胞,上调 NF-κB 通路产生促炎细胞因子^[18],同时减少抗炎因子,促炎和抗炎失衡将不断加重 PD 病理;(4)尽管 GSK3β 蛋白主要存在于细胞质,但仍有少量 GSK3β 存在于患者的线粒体和细胞核中,活化的 GSK3β 对线粒体功能产生负面影响,提高 caspase-3 和 caspase-9 的表达,并最终诱导神经元凋亡。

与其他神经退行性疾病一样,在过去十年中,人们对炎症系统在 PD 发病机制中所起作用的认识急剧增加,炎症已从一种神经退行性过程可能产生的次要效应转变成发病机制中的最重要组成部分之一。本研究中 PD 组血清 TNF-α 平均水平较 HC 组显著升高,表明炎症可能参与了 PD 的发生,TNF-α 可能成为 PD 的标志物之一,与 KOUCHAKI 等^[19]的临床研究结论一致。其机制可能为 α-突触核蛋白在小胶质细胞和星形胶质细胞的异常沉积可将胶质细胞活化,导致 TNF-α 等促炎因子释放,与多巴胺能神经元表达的特

定受体结合,并激活促凋亡程序,加重PD患者的病理变化。然而,本研究PD-NC、PD-MCI及PDD的血清TNF- α 的水平比较发现,3组间血清TNF- α 水平无显著差异,且相关性分析显示TNF- α 与PD患者的MMSE及MoCA得分无显著相关性,在调整了年龄、BMI及受教育年限等因素后其相关性仍不显著,提示在本研究条件下血清TNF- α 水平与PD患者的认知功能障碍不相关,其不能作为评估PD患者认知功能障碍严重程度的标志物。TNF- α 等炎性细胞因子可能更多地参与了PD这一疾病的起始,而与认知障碍严重程度的关系较小。TNF- α 等炎性因子在PD患者认知功能障碍的发生发展中所扮演的角色和作用有待进一步探索。此外,本研究发现帕金森病患者血清IGF-1水平与TNF- α 水平呈显著负相关,在调整了年龄、BMI和受教育年限后,二者的关系仍显著。YUAN等^[22]使用MPTP诱导小鼠胶质细胞炎性反应,通过RT-PCR检测发现小鼠黑质区炎性因子TNF- α 、IL-1 β 等mRNA的表达上调,而侧脑室给予IGF-1可引起上述mRNA的降低,IGF-1与TNF- α 的相关性存在理论依据,猜测IGF-1通过PI3K/Akt信号传导负调控GSK3 β ,而活化的GSK3 β 可通过激活胶质细胞、上调NF- κ B通路,参与神经炎症进程,产生TNF- α 等促炎细胞因子,故二者具有一定相关性。

目前国内外鲜有血清IGF-1与PD-CI相关研究的报道。本研究通过绘制ROC曲线发现,PD-CI患者血清IGF-1水平高于PD-NC组,血清IGF-1诊断PD合并认知功能障碍的AUC为0.711, $P<0.05$ 。血清IGF-1诊断PD合并认知功能障碍的阈值为111.50 μ g/L,灵敏度为70.9%,特异度为69.0%,即血清IGF-1对PD-CI诊断具有一定的实用价值,当患者血清IGF-1水平低于最佳截断值时,有助于判定PD患者存在认知功能障碍。

本研究主要不足之处在于:总体上样本量偏小,为单中心研究,且横断面研究不能阐明血清IGF-1、TNF- α 与认知功能障碍间的因果关系。有待今后进一步扩大样本量进行研究,并通过基础实验及前瞻性研究进一步探索血清IGF-1及炎症与帕金森患者认知功能障碍的机制。

4 参考文献

- [1] WEINTRAUB D, CASPELL-GARCIA C, SIMUNI T, et al. Neuropsychiatric symptoms and cognitive abilities over the initial quinquennium of Parkinson disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(4):449-461.
- [2] WILLIAMS-GRAY C H, MASON S L, EVANS J R, et al. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11):1258-1264.
- [3] KAY K R, UC E Y. Real-life consequences of cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Prog Brain Res*, 2022, 269(1):113-136.
- [4] GONZALEZ-LATAPI P, BAYRAM E, LITVAN I, et al. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2021, 11(5):74.
- [5] PIRI H, SHARIFI S, NIGJEH S, et al. Dopaminergic neuronal death in the substantia nigra associates with change in serum levels of TNF- α and IL-1 β ; evidence from early experimental model of Parkinson's disease[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(6):544-553.
- [6] SUZUKI K, SUZUKI S, ISHII Y, et al. Serum insulin-like growth factor-1 levels in neurodegenerative diseases[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(6):563-567.
- [7] MANCUSO E, MANNINO G C, FATTA C D, et al. Insulin-like growth factor-1 is a negative modulator of glucagon secretion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31):51719-51732.
- [8] ALEIDI S M, SHAYEB E, BZOUR J, et al. Serum level of insulin-like growth factor-1 in type 2 diabetic patients: impact of obesity[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2019, 39(1). DOI: 10.1515/hmbci-2019.0015.
- [9] AUSTGEN G, MARSH L. Cognitive dysfunction and neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease[J]. *Prog Brain Res*, 2022, 269(1):59-90.
- [10] SUN C, ARMSTRONG M J. Treatment of Parkinson's Disease with Cognitive Impairment: Current Approaches and Future Directions[J]. *Behav Sci (Basel)*, 2021, 11(4):54.
- [11] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):47.
- [12] PRISTERÀ A, BLOMELEY C, LOPES E, et al. Dopamine neuron-derived IGF-1 controls dopamine neuron firing, skill learning, and exploration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(9):3817-3826.
- [13] GODAU J, HERFURTH M, KATTNER B, et al. Increased serum insulin-like growth factor 1 in early idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(5):536-538.
- [14] PICILLO M, PIVONELLO R, SANTANGELO G, et al. Serum IGF-1 is associated with cognitive functions in early, drug-naïve Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10):e0186508.
- [15] 蔡卫卫, 许晓辉, 刘超, 等. 血清 α -突触核蛋白及类胰岛素1号增长因子水平与帕金森病患者认知功能的相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(12):1048-1053.
- [16] YUAN Y H, YAN W F, SUN J D, et al. The molecular mechanism of rotenone-induced α -synuclein aggregation: emphasizing the role of the calcium/GSK3 β pathway[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(2):163-171.
- [17] HOOPER C, MARKEVICH V, PLATTNER F, et al. Glycogen synthase kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(1):81-86.
- [18] ZHANG H, WANG W, FANG H, et al. GSK-3 β inhibition attenuates CLP-induced liver injury by reducing inflammation and hepatic cell apoptosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:629507.
- [19] KOUCHAKI E, KAKHAKI R D, TAMTAJI O R, et al. Increased serum levels of TNF- α and decreased serum levels of IL-27 in patients with Parkinson disease and their correlation with disease severity[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 166:76-79.
- [20] YUAN L J, ZHANG M, CHEN S, et al. Anti-inflammatory effect of IGF-1 is mediated by IGF-1R cross talk with GPER in MPTP/MPP(+)-induced astrocyte activation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519:111053.