

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.035

# 血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -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 \*

周弋人 翁礁丹 杨一帆 沈富伟 柳华

(成都市第三人民医院 / 西南交通大学附属医院神经内科 四川 成都 610031)

**摘要 目的:**探讨血清脑源性神经营养因子前体蛋白(pro-BDNF)、 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)、活化T细胞趋化因子(RANTES)水平在不同Hoehn-Yahr(H-Y)分期帕金森病(PD)患者中的变化及与认知功能障碍的关系。**方法:**选取2019年11月~2021年11月成都市第三人民医院收治的92例PD患者,将其按照H-Y分期的差异分作早期组(H-Y分期1~2期)45例以及中晚期组(H-Y分期3~5期)47例,另取我院同期50例健康体检志愿者作为对照组。比较各组血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平,以Spearman相关性分析血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平与PD患者H-Y分期的相关性。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,并据此将所有患者分为认知功能障碍组和无认知功能障碍组,以单因素及多因素Logistic回归分析PD患者认知功能障碍的影响因素。**结果:**早期组和中晚期组的血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平均高于对照组,且中晚期组上述各项指标水平高于早期组( $P<0.05$ )。Spearman相关性分析结果显示,血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平均与PD患者H-Y分期呈正相关( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示,PD患者是否发生认知功能障碍与其年龄、病程、受教育年限以及血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平有关( $P<0.05$ )。进一步多因素Logistic回归分析结果显示,年龄偏大、病程较长以及血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平升高均是PD患者认知功能障碍的危险因素,而受教育年限较长是认知功能障碍的保护因素( $P<0.05$ )。**结论:**血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平在PD患者中异常升高,且与H-Y分期呈正相关,还与患者认知功能障碍密切相关。

**关键词:**帕金森病;认知功能障碍;脑源性神经营养因子前体蛋白; $\alpha$ -突触核蛋白

**中图分类号:**R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)10-1964-05

## Changes of Serum pro-BDNF, $\alpha$ -syn and RANTES Levels in Patients with Different H-Y Stages of Parkinson's Disease and Their Relationship with Cognitive Impairment\*

ZHOU Yi-ren, MIAO Jiao-dan, YANG Yi-fan, SHEN Fu-wei, LIU Hua

(Department of Internal Medicine-Neurology, Chengdu Third People's Hospital/Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu, Sichuan, 610031, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the changes of serum brain-derived neurotrophic factor precursor protein (pro-BDNF),  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) and activated T cell chemokine (RANTES) levels in patients with Parkinson's disease (PD) with different Hoehn-Yahr (H-Y) stages and to analyze their relationship with cognitive impairment. **Methods:** A total of 92 patients with PD who were admitted from November 2019 to November 2021 in the Chengdu Third People's Hospital were selected. According to the difference of different H-Y stages, they were divided into 45 cases in early group (H-Y stage 1~2) and 47 cases in middle and late stage group (H-Y stage 3~5). Another 50 healthy volunteers in our hospital in the same period were taken as the control group. Serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels were compared among all groups, and Spearman correlation analyze was used to analyze serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn, RANTES levels and H-Y stage in patients with PD. Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to evaluate cognitive function, and all patients were divided into cognitive impairment and non cognitive impairment group, the influencing factors of cognitive impairment in patients with PD were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** The serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels in early group and middle and late stage group were higher than those in control group, and the levels of above indexes in middle and late stage group were higher than those in early group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels were positively correlated with the H-Y stage of patients with PD ( $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that the cognitive impairment of patients with PD was related to their age, course of disease, years of education and serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels ( $P<0.05$ ). Further multivariate Logistic regression analysis showed that older age, longer course of disease and increased serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels were all risk factors for cognitive impairment in patients with PD, while longer years of education were protective factors for cognitive impairment ( $P<0.05$ ). **Conclusions:** Serum pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels are abnormally high in patients with PD, and the levels of these indexes increased with the increase of H-Y stage, which is closely related to

\* 基金项目:四川省卫生健康委员会科研项目(19PJ010)

作者简介:周弋人(1975-),女,硕士,副主任医师,从事帕金森病及神经运动障碍疾病方向研究,E-mail: ruomuruoshui55@163.com

(收稿日期:2021-10-15 接受日期:2021-11-10)

the cognitive impairment of patients.

**Key words:** Parkinson's disease; Cognitive impairment; Brain-derived neurotrophic factor precursor protein;  $\alpha$ -synuclein

**Chinese Library Classification(CLC): R742.5 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2022)10-1964-05**

## 前言

帕金森病(PD)是全球范围内较为常见的一种神经系统疾病,主要临床表现有动作迟缓、静止性震颤以及姿势平衡障碍等,且伴有不同程度的神经、感觉、睡眠异常等非运动症状<sup>[1,3]</sup>。随着老龄化进程的加快,PD的发病率逐渐增加,已受到国内外的广泛关注<sup>[4,5]</sup>。迄今为止,临幊上尚无针对PD的特效治疗手段,尽管接受对症治疗后可有效改善临幊症状,但患者仍会遗留不同程度的认知功能损害。脑源性神经营养因子前体蛋白(pro-BDNF)属于脑内源性基因产物之一,于神经中枢系统中大量表达,可对个体学习能力以及记忆力产生直接影响<sup>[6-8]</sup>。 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)是一种主要存在于神经元细胞质的突触前蛋白,其广泛分布于大脑皮质以及基底神经节等处,可能参与了神经元发育、形成以及凋亡等过程<sup>[9,10]</sup>。活化T细胞趋化因子(RANTES)是一种趋化因子,可通过分泌大量炎症因子以及趋化因子,继而对神经元造成损害<sup>[11]</sup>。本文通过研究上述三项血清学指标在不同Hoehn-Yahr(H-Y)分期PD患者中的水平变化及与认知功能障碍的关系,以期为该病的诊治以及认知功能障碍的改善提供参考依据,现作以下报道。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年11月~2021年11月成都市第三人民医陏收治的92例PD患者作为研究对象。其中男性44例,女性48例;年龄50~72岁,平均(62.57±9.34)岁;病程1~10年,平均(5.17±1.13)年。纳入标准:(1)均与《中国帕金森病治疗指南(第三版)》<sup>[12]</sup>中制定的PD诊断标准相符,且经影像学检查确诊;(2)均为原发性PD;(3)入组前4周未服用过可能对相关研究指标水平产生影响的药物。排除标准:(1)既往有脑卒中、阿尔茨海默病以及脑膜炎等疾病史者;(2)因代谢疾病、颅脑外伤以及药物等导致的继发性帕金森综合征者;(3)因药物中毒或(和)抑郁症导致的认知功能障碍者;(4)肝、肾等脏器发生严重功能不全或合并恶性肿瘤者。将其按照H-Y分期<sup>[13]</sup>的差异分作早期组(H-Y分期1~2期)45例以及中晚期组(H-Y分期3~5期)47例。另取我院同期50例健康体检志愿者作为对照组,包

括男性24例,女性26例;年龄48~74岁,平均(62.52±9.39)岁。PD患者与对照组间性别、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可比性佳。入组人员或其家属均了解研究内容,签署知情同意书,本研究方案经成都市第三人民医院伦理委员会审查通过。

### 1.2 方法

(1)血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES检测:采集所有PD患者及对照组受试者清晨空腹外周静脉血3mL,进行10min的离心处理(离心半径8cm,速率为3000r/min),分离血清送检。采用酶联免疫吸附法完成血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平的检测,操作均以试剂盒说明书为准,试剂盒选用上海西塘生物科技有限公司产品。(2)评估认知功能及亚分组:采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)<sup>[14]</sup>对所有PD患者的认知功能进行评估,该量表主要含有8个认知领域的11个检查项目,总分0~30分,得分越低认知功能越差。MoCA总分<26分视为有认知功能障碍, $\geq 26$ 分为认知功能正常,据此将92例PD患者分为认知功能障碍组和无认知功能障碍组。(3)临床资料收集:详细询问病史,查阅病历资料,收集所有PD患者的性别、年龄、病程、受教育年限、吸烟史、饮酒史、合并基础疾病(高血压史、糖尿病史、冠心病史)情况等资料。

### 1.3 统计学方法

使用SPSS24.0软件分析数据。用( $\bar{x}\pm s$ )表示符合正态分布的计量资料,两组间对比开展t检验,多组间对比采用单因素方差分析及LSD-t检验。计数资料以例或率表示,行 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关系数分析血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平与PD患者H-Y分期的相关性。采用单因素及多因素Logistic回归分析PD患者认知功能障碍的影响因素。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 三组血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平对比

早期组和中晚期组的血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平均高于对照组,且中晚期组上述各项血清指标水平高于早期组,三组整体比较和组间两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

表1 三组血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum Pro-BDNF,  $\alpha$ -syn and RANTES levels among the three groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	pro-BDNF(ng/mL)	$\alpha$ -syn( $\mu$ g/L)	RANTES(pg/mL)
Control group	50	125.08±15.28	2.74±0.75	24.11±3.77
Early group	45	301.55±20.84 <sup>#</sup>	4.06±1.01 <sup>#</sup>	30.72±4.35 <sup>#</sup>
Middle and late stage group	47	390.63±18.47 <sup>**</sup>	5.61±1.23 <sup>**</sup>	39.47±5.02 <sup>**</sup>
F	-	24.103	8.345	10.013
P	-	0.000	0.001	0.000

Note: Compared with control group, <sup>#</sup> $P<0.05$ . Compared with early group, <sup>\*\*</sup> $P<0.05$ .

2.2 血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES 水平与 PD 患者 H-Y 分期的关系 RANTES 水平与 PD 患者 H-Y 分期均呈正相关关系 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

Spearman 相关性分析结果显示，血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、

表 2 血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES 水平与 PD 患者 H-Y 分期的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of serum Pro-BDNF,  $\alpha$ -syn RANTES levels and H-Y stage in patients with PD

Relevant indexes	H-Y stage	
	$r_s$	$P$
pro-BDNF	0.523	0.007
$\alpha$ -syn	0.547	0.002
RANTES	0.602	0.000

### 2.3 影响 PD 患者认知功能障碍的单因素分析

92 例 PD 患者中，有 30 例存在认知功能障碍，62 例认知功能正常。单因素分析结果显示，PD 患者是否发生认知功能障

碍与其年龄、病程、受教育年限以及血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES 水平有关 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 3 影响 PD 患者认知功能障碍的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of cognitive impairment in patients with PD

Factors	Cognitive impairment group (n=30)	Non cognitive impairment group(n=62)	$\chi^2/t$	$P$
Gender(male/female)	14/16	30/32	0.024	0.877
Age(years)	65.44±6.03	61.22±9.75	2.117	0.037
Course of disease(years)	6.03±1.24	4.45±1.08	6.265	0.000
Years of education(years)	6.07±0.34	8.02±0.33	26.310	0.000
Smoking history[n(%)]	6(20.00)	13(20.97)	0.012	0.914
Drinking history[n(%)]	6(20.00)	11(17.74)	0.068	0.794
Hypertension history[n(%)]	5(16.67)	10(16.13)	0.004	0.948
Diabetes history[n(%)]	4(13.33)	9(14.52)	0.023	0.879
Coronary heart disease history[n(%)]	3(10.00)	10(16.13)	0.626	0.429
pro-BDNF(pg/mL)	402.38±22.40	332.01±12.53	19.325	0.000
$\alpha$ -syn(μg/L)	5.50±1.12	4.46±0.92	4.729	0.000
RANTES(pg/mL)	38.15±4.77	34.04±3.25	4.855	0.000

### 2.4 影响 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

以 PD 患者认知功能障碍发生与否为因变量，赋值如下：是 =1，否 =0。以年龄、病程、受教育年限以及血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES 水平为自变量，赋值均为原值输入。经多因素

Logistic 回归分析可得：年龄偏大、病程较长以及血清 pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES 水平升高均是 PD 患者认知功能障碍的危险因素，而受教育年限较长是认知功能障碍的保护因素 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 4 影响 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of cognitive impairment in patients with PD

Items	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	$P$
Age	0.423	0.148	5.201	1.845	1.235~4.821	0.012
Course of disease	0.371	0.103	6.234	1.273	1.130~2.746	0.007
Years of education	-0.475	0.205	6.719	0.794	0.623~0.874	0.002
pro-BDNF	0.289	0.173	8.304	1.089	1.022~3.194	0.000
$\alpha$ -syn	0.404	0.125	9.094	1.205	1.048~3.947	0.000
RANTES	0.612	0.149	9.589	1.794	1.240~3.305	0.000

### 3 讨论

迄今为止，有关PD的具体发病机制尚存在一定的争议，目前普遍认为其可能和遗传、衰老、氧化应激、神经因子缺乏以及环境因素等有关，属于多因素共同作用导致的结果<sup>[5-7]</sup>。患者受损部位较为广泛，涵盖前额叶、蓝斑以及脑黑质等，随着病程的不断延长，患者会出现不同程度的认知功能障碍，且有部分患者会进展成PD性痴呆，亦是导致老年痴呆的主要原因之一。目前，临幊上针对PD患者的治疗以对症处理为主，绝大部分患者在发病5~8年后生活基本无法自理，且除运动症状外，还存在嗅觉减退、认知障碍等非运动症状，且以认知障碍最为常见<sup>[8-10]</sup>。相关研究报道显示<sup>[21-22]</sup>，认知功能障碍的发生严重影响了PD患者的生活质量以及疾病预后，亦会给患者家庭以及社会造成沉重的负担，因此，如何有效早期预防认知功能障碍具有重要意义。

本文结果发现，血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平与PD患者H-Y分期密切相关，即随着H-Y分期的增加，上述三项血清学指标水平升高。究其原因，PD患者H-Y分期越高往往反映其肢体受累程度加剧，活动能力明显受限，且黑质多巴胺神经元的丢失程度较明显，海马神经受损严重，继而促使其认知功能受损程度的加重。而pro-BDNF含量过高会引起海马神经功能以及突触可塑性受损，进一步导致大脑记忆功能以及学习功能减退，引起PD病情的加重<sup>[23,24]</sup>。PD患者广泛存在泛素-蛋白酶系统的降解障碍，而 $\alpha$ -syn的降解障碍以及异常聚集会对细胞产生毒性，继而促进神经元的变性坏死以及凋亡<sup>[25,26]</sup>。RANTES主要源自活化的小胶质细胞，且对单核巨噬细胞以及外周T淋巴细胞等均有一定的趋化作用，继而导致细胞免疫损伤，诱发多巴胺能神经元的凋亡，且随着PD的进展以及神经炎症反应的加重，会增加RANTES于外周血中的释放，血清RANTES水平的升高又会导致大量单核巨噬细胞以及淋巴细胞进入炎症反应部位发挥生物学效应，最终形成恶性循环，促进疾病的恶化<sup>[27-28]</sup>。此外，经单因素及多因素Logistic回归分析得出：年龄偏大、病程较长以及血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平升高均是PD患者认知功能障碍的危险因素，而受教育年限较长是认知功能障碍的保护因素。其中韦艳秋等<sup>[29]</sup>人的研究报道显示，PD患者认知功能障碍的影响因素包括年龄、病程以及受教育年限等。这为本研究结果提供了一定佐证，究其原因，PD患者随着年龄的增长，其发生脑萎缩以及动脉硬化等疾病的风险增加，进一步影响其认知功能。而随着病程的延长，患者病情加重，对神经系统的损害程度增加，从而导致认知功能障碍的发生几率增加。而受教育年限较高的患者接受新事物能力相对良好，可通过多种途径获取相关知识，继而可促使神经元细胞长期处于活跃状态，从而有利于预防认知功能障碍的发生<sup>[30]</sup>。然而，相较于上述研究而言，本研究还发现血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平升高均是PD患者认知功能障碍的危险因素，这是本研究的创新之处，可为临床PD患者认知功能的防治提供新的靶点以及思路。分析原因， $\alpha$ -syn的过表达会导致神经元发生变形、坏死，继而引起脑组织形态的改变，最终影响认知功能，同时， $\alpha$ -syn可和脑、脑膜小动脉、动脉壁中的神经炎斑及血管沉积物具有协同作用，并能促进上

述物质的积聚，导致沉积以及纤维化的发生，从而加重神经元损伤，影响认知功能<sup>[31]</sup>。pro-BDNF可能通过和p73NTR受体选择性结合，继而促进黑质神经元的坏死以及海马、前额叶等组织的受损，最终引发一系列运动以及非运动症状<sup>[32]</sup>。RANTES可通过激活炎症反应，继而对神经元细胞产生损害，加剧病情的进展，继而增加认知功能障碍的发生风险<sup>[33]</sup>。

综上所述，PD患者血清pro-BDNF、 $\alpha$ -syn、RANTES水平异常升高，且均与PD患者H-Y分期以及认知功能障碍密切相关，值得临幊关注。

### 参考文献(References)

- [1] Paez AG, Gu C, Rajan S, et al. Differential Changes in Arteriolar Cerebral Blood Volume between Parkinson's Disease Patients with Normal and Impaired Cognition and Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients without Movement Disorder - An Exploratory Study [J]. Tomography, 2020, 6(4): 333-342
- [2] Goldman JG, Sieg E. Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(2): 365-377
- [3] Pourzinal D, Yang JHJ, Byrne GJ, et al. Identifying subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease using cluster analysis[J]. J Neurol, 2020, 267(11): 3213-3222
- [4] Ngo AB, Smith KM. Patient and Clinician Impressions of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease [J]. J Parkinsons Dis, 2020, 10(4): 1695-1698
- [5] Dadar M, Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, et al. White Matter Hyperintensities Mediate Impact of Dysautonomia on Cognition in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord Clin Pract, 2020, 7(6): 639-647
- [6] 许曼玉. 不同形态脑源性神经营养因子与阿尔茨海默病关系研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 1025-1028
- [7] 张露, 李俊敏. 血管性痴呆大鼠海马区pro-BDNF、截短型BDNF、mBDNF的变化及与认知的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(21): 8-12
- [8] 陈甲, 周华东. 脑源性神经营养因子前体的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 103-105
- [9] Savitt D, Jankovic J. Targeting alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Progress Towards the Development of Disease-Modifying Therapeutics[J]. Drugs, 2019, 79(8): 797-810
- [10] Liu J, Liu C, Zhang J, et al. A Self-Assembled alpha-Synuclein Nanoscavenger for Parkinson's Disease [J]. ACS Nano, 2020, 14(2): 1533-1549
- [11] Chandra G, Rangasamy SB, Roy A, et al. Neutralization of RANTES, and Eotaxin Prevents the Loss of Dopaminergic Neurons in a Mouse Model of Parkinson Disease [J]. J Biol Chem, 2016, 291 (29): 15267-15281
- [12] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 1(6): 428-433
- [13] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations[J]. Mov Disord, 2004, 19(9): 1020-1028
- [14] Nasreddine ZS, Phillips NA, 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
- [15] 肖成贤, 董滨, 张爱迪, 等. 血清 $\alpha$ -syn、A $\beta$ 1-42、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
- [16] Periñán MT, Macías-García D, Labrador-Espinosa MÁ, et al. Association of PICALM with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord, 2021, 36(1): 118-123
- [17] Byeon H. Is the Random Forest Algorithm Suitable for Predicting Parkinson's Disease with Mild, Cognitive Impairment out of Parkinson's Disease with Normal Cognition [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(7): 2594-2595
- [18] Knox MG, Adler CH, Shill HA, et al. Neuropathological Findings in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment[J]. Mov Disord, 2020, 35(5): 845-850
- [19] Zhang Q, Aldridge GM, Narayanan NS, et al. Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4): 1495-1510
- [20] Smith CR, Cullen B, Sheridan MP, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is multifactorial: A neuropsychological study[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(6): 500-508
- [21] Ortega V, McDonald KR, Poliakoff E, et al. Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 2(2): 11961-11962
- [22] 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
- [23] Rocha NP, Ferreira JPS, Scalzo PL, et al. Circulating levels of neurotrophic factors are unchanged in patients with Parkinson's disease[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2018, 76(5): 310-315
- [24] Vidal-Martínez G, Vargas-Medrano J, Gil-Tomme C, et al. FTY720/Fingolimod Reduces Synucleinopathy and Improves Gut Motility in A53T Mice: Contributions of pro-brain-derived,neurotrophic factor (pro-bdnf) and mature bdnf[J]. J Biol Chem, 2016, 291(39): 20811-20821
- [25] Du XY, Xie XX, Liu RT. The Role of alpha-Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8645-8646
- [26] Riederer P, Berg D, Casadei N, et al. alpha-Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander[J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, 126(7): 815-840
- [27] 朱瑜龄,牛平.帕金森病患者血清RANTES水平及外周血CD4+CD45RO+T淋巴细胞比例测定及意义 [J].中国医科大学学报, 2014, 43(3): 217-221
- [28] 时鹏,屈洪党.帕金森病患者血清活化T细胞趋化因子和炎症因子水平及其临床意义[J].蚌埠医学院学报, 2016, 41(9): 1132-1135
- [29] 韦艳秋,董珍.帕金森病认知功能障碍的临床特征及危险因素分析[J].中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(6): 609-613
- [30] 张琛,安军.姿势不稳-步态困难型帕金森病患者血清甲状腺激素水平与认知功能障碍的关系[J].山东医药, 2021, 61(27): 61-63
- [31] Sarchione A, Marchand A, Taymans JM, et al. Alpha-Synuclein and Lipids: The Elephant in the Room?[J]. Cells, 2021, 10(9): 2452
- [32] Johnson ME, Lim Y, Senthilkumaran M, et al. Investigation of tyrosine hydroxylase and BDNF in a low-dose rotenone model of Parkinson's disease[J]. J Chem Neuroanat, 2015, 70(11): 33-41
- [33] Ruhanya V, Jacobs GB, Naidoo S, et al. Impact of Plasma IP-10/CXCL10 and RANTES/CCL5 Levels on Neurocognitive Function in HIV Treatment-Naive Patients [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2021, 37(9): 657-665

(上接第 1931 页)

- [17] Hall GK, Mackie FL, Williams H, et al. Prenatal central nervous system anomaly with skeletal dysplasia associated with a de novo interstitial tandem triplication of chromosome 14 [J]. J Obstet Gynaecol, 2017, 37(3): 375-376
- [18] 闫景彬,闫秀梅,杨建享,等.超声检查对妊娠初期胎儿中枢神经系统畸形诊断价值研究[J].中国基层医药, 2019, 26(18): 2182-2185
- [19] 杨续瑞.早孕期超声标准切面用于胎儿中枢神经系统异常筛查的可行性研究[J].中国药物与临床, 2020, 20(21): 3572-3574
- [20] 常慧,韩康,王莉,等.超声系统筛查在孕早期胎儿中枢神经系统先天畸形诊断的价值分析 [J].现代生物医学进展, 2018, 18(13): 2588-2592
- [21] Martins Santana EF, Araujo Júnior E, Tonni G, et al. Acrania-exencephaly-anencephaly sequence phenotypic characterization using two- and three-dimensional ultrasound between 11 and 13 weeks and 6 days of gestation[J]. J Ultrason, 2018, 18(74): 240-246
- [22] 黄弋庭,周莹,尤沛,等.经会阴四维超声成像结合图像降噪技术评估产后盆底功能障碍的价值探讨[J].临床超声医学杂志, 2019, 21(9): 664-667
- [23] 徐立,乔智,郑祖添,等.肝脏超声图像降噪处理的两种方法比较[J].电脑知识与技术, 2019, 15(11): 209-210
- [24] Li Y, Li Y, Chen X, et al. A New Underwater Acoustic Signal Denoising Technique Based on CEEMDAN, Mutual Information, Permutation Entropy, and Wavelet Threshold Denoising [J]. Entropy (Basel), 2018, 20(8): 563
- [25] 蔡腾,纪亚梅.孕早期、孕中期产前超声对胎儿中枢神经系统畸形的筛查价值[J].影像科学与光化学, 2020, 38(6): 1047-1051
- [26] 刘学玲,聂超群,李海琼.探讨超声系统筛查在孕早期胎儿中枢神经系统先天畸形诊断的价值[J].影像研究与医学应用, 2021, 5(13): 38-39
- [27] Yang Y, Wang J, Xu C. Intervertebral Disc Segmentation and Diagnostic Application Based on Wavelet Denoising and AAM Model in Human Spine Image[J]. J Med Syst, 2019, 43(8): 275
- [28] Aravindan TE, Seshasayanan R. Denoising Brain Images with the Aid of Discrete Wavelet Transform and Monarch Butterfly Optimization with Different Noises[J]. J Med Syst, 2018, 42(11): 207