

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.037

老年帕金森病患者血清 A β 1-42、EGF 和 Hcy 水平与认知功能障碍及疾病严重程度的关系及其预测价值分析*

张煜¹ 董金霞¹ 李青² 刘玉玉³ 宋美琴¹ 王鹏飞¹ 段洋¹ 娄展¹ 刘熙鹏^{1Δ}

(1 河北北方学院附属第一医院神经内科 河北 张家口 075000; 2 河北医科大学第二医院神经内科 河北 石家庄 050000;

3 河北北方学院附属第一医院功能科 河北 张家口 075000)

摘要 目的:探讨老年帕金森病(PD)患者血清中 β 淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)、表皮生长因子(EGF)和同型半胱氨酸(Hcy)的表达水平,分析其与认知功能障碍及疾病严重程度的关系,并探讨其对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值。**方法:**将 2018 年 10 月~2021 年 10 月在河北北方学院附属第一医院进行治疗的老年 PD 患者 120 例研究对象纳入 PD 组,另选取同期在河北北方学院附属第一医院进行健康体检的 120 例老年健康体检者为对照组。检测 PD 组、对照组血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平,比较各血清指标水平的差异。Spearman 相关性分析法分析血清中 A β 1-42、EGF、Hcy 与简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分的相关性。接收者工作特征曲线(ROC)分析血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值。**结果:**PD 组患者血清 A β 1-42、EGF 水平低于对照组,Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着 PD 分期的加重,老年 PD 患者的 A β 1-42、EGF 水平随之降低,Hcy 水平则随之升高($P<0.05$)。PD 伴认知功能障碍组的 A β 1-42、EGF 水平和 MMSE、MoCA 评分低于 PD 认知功能正常组,Hcy 则高于 PD 认知功能正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,A β 1-42、EGF 水平与 MMSE、MoCA 评分均呈正相关性($P<0.05$),Hcy 水平与 MMSE、MoCA 评分均呈负相关性($P<0.05$)。血清 A β 1-42、EGF、Hcy 单独应用时对老年 PD 患者认知功能障碍均有一定的预测效能,而血清 A β 1-42、EGF、Hcy 联合应用的曲线下面积(AUC)(0.95CI)为 0.841(0.738~0.932),预测效能高于单一指标检测。**结论:**老年 PD 患者血清 A β 1-42、EGF 水平呈低表达,Hcy 水平呈高表达,血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平参与了老年 PD 患者病情的发生、进展过程,且与患者认知功能关联密切。血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平联合检测在预测老年 PD 患者的认知功能障碍方面具有一定的临床价值。

关键词:老年;帕金森病;A β 1-42;EGF;Hcy;认知功能障碍;疾病严重程度;预测价值

中图分类号:R742.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)11-2186-05

Correlation of Serum A β 1-42, EGF and Hcy Levels with Cognitive Dysfunction and Disease Severity in Elderly Patients with Parkinson's Disease and Their Predictive Value*

ZHANG Yu¹, DONG Jin-xia¹, LI Qing², LIU Yu-yu³, SONG Mei-qin¹, WANG Peng-fei¹, DUAN Yang¹,
LOU Zhan¹, LIU Xi-peng^{1Δ}

(1 Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China;

2 Department of Neurology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

3 Department of Function, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression levels of β -amyloid 1-42 (A β 1-42), epidermal growth factor (EGF) and homocysteine (Hcy) in serum of elderly Parkinson's disease (PD) patients, and to analyze their relationship with cognitive dysfunction and disease severity, and to explore its predictive value for cognitive impairment in elderly PD patients. **Methods:** A total of 120 elderly PD patients who were treated in The First Affiliated Hospital of Hebei North University from October 2018 to October 2021 were included in the PD group, and 120 elderly healthy subjects who underwent physical examination in The First Affiliated Hospital of Hebei North University during the same period were selected as the control group. The serum levels of A β 1-42, EGF and Hcy were detected in the PD group and the control group, and the differences in the levels of each serum index were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation of serum A β 1-42, EGF, Hcy with Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of serum A β 1-42, EGF and Hcy levels on cognitive impairment in elderly PD patients. **Results:** Serum A β 1-42 and EGF levels in PD group were lower than

* 基金项目:河北省卫计委医学科学重点研究计划项目(20200519)

作者简介:张煜(1989-),女,硕士研究生,研究方向:神经内科疾病诊治,E-mail: aa15132344566@163.com

Δ 通讯作者:刘熙鹏(1964-),硕士,主任医师,研究方向:神经系统肿瘤和脑血管病,E-mail: 15530396543@163.com

(收稿日期:2021-11-27 接受日期:2021-12-22)

those in control group, and Hcy level was higher than that in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). With the aggravation of PD stage, the levels of A β 1-42 and EGF in elderly PD patients decreased, while the level of Hcy increased ($P<0.05$). The levels of A β 1-42, EGF, MMSE and MoCA in the PD with cognitive impairment group were lower than those in the PD cognitive function normal group, and the Hcy was higher than PD cognitive function normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that A β 1-42 and EGF levels were positively correlated with MMSE and MoCA scores ($P<0.05$), and Hcy levels were negatively correlated with MMSE and MoCA scores ($P<0.05$). Serum A β 1-42, EGF and Hcy alone had certain predictive efficacy for cognitive impairment in elderly PD patients, while the area under the curve (AUC) (0.95CI) of serum A β 1-42, EGF and Hcy combined application was 0.841 (0.738~0.932), the prediction performance was higher than that of single index detection. **Conclusion:** Serum A β 1-42 and EGF levels in elderly PD patients are lowly expressed, while Hcy levels are highly expressed. Serum A β 1-42, EGF and Hcy levels are involved in the occurrence and progression of the disease in elderly PD patients, and are associated with cognitive function of patients close. The combined detection of serum A β 1-42, EGF and Hcy levels has certain clinical value in predicting cognitive dysfunction in elderly PD patients.

Key words: Elderly; Parkinson's disease; A β 1-42; EGF; Hcy; Cognitive dysfunction; Disease severity; Predictive value

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

Article ID: 1673-6273(2022)11-2186-05

前言

帕金森病(PD)是一种临床常见的运动障碍性疾病,多发于老年人群中,随着我国人口老龄化步伐的加剧,且其发病率随着年龄的升高而升高^[1-3]。该病起病隐匿、进展缓慢,患者临床表现为强直、静止性震颤、姿势协调性障碍、步态异常等运动障碍^[4,5]。认知功能障碍是PD非运动症状的主要表现,如未重视和采取临床干预措施,大部分患者将进展为痴呆^[6,7]。临床对于PD患者的相关研究的关注度逐渐提升。但是,目前对于PD的发病机制尚未完全清楚,研究表明,与调节神经功能相关的生物标记蛋白可能参与了PD的发生、发展过程^[8]。因此,本研究通过检测老年PD患者的血清 β 淀粉样蛋白1-42(A β 1-42)、表皮生长因子(EGF)和同型半胱氨酸(Hcy)水平,分析其与认知功能障碍及疾病严重程度的关系,分析其与认知功能障碍及疾病严重程度的关系,并探讨其对老年PD患者认知功能障碍的预测价值,以期为老年PD患者的病情判断和认知功能评估提供参考标志物,并进一步探究老年PD的发病机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年10月~2021年10月在河北北方学院附属第一医院进行治疗的120例老年PD患者为研究对象,将其纳入PD组,其中男性76例、女性44例,患者年龄60~82岁,平均年龄(65.51 ± 6.18)岁,病程1~10年,平均病程(5.81 ± 2.47)年。纳入标准:(1)所有患者经诊断均符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》的诊断标准^[9];(2)患者的精神状态可以完成各项评分量表的评定;(3)患者或其签署知情同意书,研究方案经河北北方学院附属第一医院伦理学委员会批准。排除标准:(1)患者并发严重的精神疾病;(2)合并严重的心肝肾功能不全、恶性肿瘤疾病等;(3)多系统萎缩、进行性核上性麻痹等PD叠加综合征;(4)患者纳入本研究前服用过可能影响A β 1-42、EGF、Hcy等检测结果的精神类药物;(5)有高血压病、糖尿病等基础疾病患者;(6)文化程度较低者或不配合本研究者。另选取同期在河

北北方学院附属第一医院进行健康体检的120例老年健康体检者为对照组,其中男性71例、女性49例,年龄61~80岁,平均年龄(66.62 ± 5.63)岁。纳入标准:(1)无PD、痴呆史;(2)认知功能正常,无临床脑血管事件发生;(3)无高血压病、糖尿病等基础疾病;(4)无全身感染性疾病或恶性肿瘤性疾病。两组受试者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 患者分级标准

将PD组患者按Hoehn-Yahr分级系统(H-Y分级)^[10]分为早期PD组(H-Y分级0~1.5级, $n=40$)、中期PD组(H-Y分级2.0~3.0级, $n=51$)、晚期PD组(分级4.0~5.0级, $n=29$)。按患者认知功能情况分为PD伴认知功能障碍组($n=66$)和PD认知功能正常组($n=54$),认知功能障碍患者为简易智力状态检查量表(MMSE)评分 <27 分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分 <26 分,认知功能正常患者为MMSE评分 ≥ 27 分、MoCA评分 ≥ 26 分。其中MMSE评分量表总分为30分,得分越高表明患者的认知功能越好^[11],MoCA评分量表总分为30分,得分越高表明患者的认知功能越好^[12]。

1.3 血清A β 1-42、EGF、Hcy水平检测

PD组患者在入院后,对照组在体检当日均采集晨起空腹静脉血约3 mL,于抗凝管中,采用高速台式离心机(厂家:上海医用分析仪器厂,型号:TGL-16G)进行离心,3000 rpm离心15 min,分离得到血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对每位受试者的血清A β 1-42、EGF、Hcy等进行检测,相关ELISA诊断试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法

本研究数据应用统计软件SPSS20.0分析。计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用F检验,两两比较采用LSD检验。相关性分析采用Spearman检验。诊断价值分析为接收者工作特征曲线(ROC)分析。检验水准 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组与对照组血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平比较

PD 组患者血清 Aβ1-42、EGF 水平低于对照组, Hcy 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

三组血清中 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平比较差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 随着 PD 分期的加重, 老年 PD 患者的 Aβ1-42、EGF 水平随之降低, Hcy 水平则随之升高($P<0.05$), 见表 2。

2.2 不同分期老年 PD 患者血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平比较

表 1 PD 组与对照组血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Aβ1-42, EGF and Hcy levels between PD group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Aβ1-42(ng/mL)	EGF(ng/L)	Hcy(μmol/L)
PD group	120	1.18± 0.46	721.38± 92.87	18.93± 5.58
Control group	120	1.31± 0.15	1038.67± 101.31	11.62± 3.04
T value	-	2.943	25.290	12.602
P value	-	0.004	0.000	0.000

表 2 不同分期老年 PD 患者血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Aβ1-42, EGF and Hcy levels in elderly PD patients with different stages($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Aβ1-42(ng/mL)	EGF(ng/L)	Hcy(μmol/L)
A: Early PD group	40	1.40± 0.40	820.34± 85.95	15.34± 3.76
B: Intermediate PD group	51	1.17± 0.41 ^a	711.95± 84.04 ^a	19.42± 4.27 ^a
C: Late PD group	29	0.89± 0.36 ^{ab}	601.47± 80.78 ^{ab}	23.02± 4.76 ^{ab}
Overall comparison	F, P	14.041, 0.000	58.055, 0.000	28.247, 0.000
B VS A	LSD-t, P	2.644, 0.009	5.912, 0.000	4.283, 0.000
C VS A	LSD-t, P	5.697, 0.000	11.517, 0.000	8.002, 0.000
C VS B	LSD-t, P	3.053, 0.003	5.605, 0.000	3.719, 0.000

Note: The overall analysis was a one-way ANOVA. Pairwise comparison between groups was LSD-t test or HSD-q test. Compared with the early PD group, ^a $P<0.05$; compared to the intermediate PD group, ^b $P<0.05$.

2.3 有无认知功能障碍老年 PD 患者血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平和 MMSE、MoCA 评分比较

PD 伴认知功能障碍组的 Aβ1-42、EGF 水平和 MMSE、

MoCA 评分低于 PD 认知功能正常组, Hcy 则高于 PD 认知功能正常组, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 见表 3。

表 3 有无认知功能障碍老年 PD 患者血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平和 MMSE、MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum Aβ1-42, EGF, Hcy levels and MMSE and MoCA scores in elderly PD patients with and without cognitive impairment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	MMSE scores	MoCA scores	Aβ1-42(ng/mL)	EGF(ng/L)	Hcy(μmol/L)
PD with cognitive impairment group	66	22.11± 4.32	21.64± 3.52	1.02± 0.44	645.67± 84.93	21.05± 5.12
PD cognitive function normal group	54	27.89± 3.73	28.12± 2.25	1.38± 0.45	813.91± 88.71	16.34± 4.66
T value	-	8.413	12.291	4.414	10.582	5.219
P value	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 老年 PD 患者 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性

经 Spearman 相关性分析显示, Aβ1-42、EGF 水平与

MMSE、MoCA 评分均呈正相关性 ($P<0.05$), Hcy 水平与 MMSE、MoCA 评分均呈负相关性($P<0.05$), 见表 4。

表 4 老年 PD 患者 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性

Table 4 Correlation of Aβ1-42, EGF, Hcy levels with MMSE and MoCA scores in elderly PD patients

Indexes	Aβ1-42(ng/mL)		EGF(ng/L)		Hcy(μmol/L)	
	r_s	P	r_s	P	r_s	P
MMSE scores	0.432	0.000	0.401	0.000	0.337	0.003
MoCA scores	0.369	0.000	0.298	0.002	0.418	0.000

2.5 血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值

进一步探讨血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值,以伴认知功能障碍老年 PD 患者为阳性样本 (n=66),以老年 PD 认知功能正常患者为阴性样本 (n=54),建立 ROC 诊断分析模型。结果显示,血清 A β 1-42、

EGF、Hcy 单独应用时对老年 PD 患者认知功能障碍均有一定的预测效能,其曲线下面积 (AUC)(0.95CI) 分别为 0.677 (0.418~0.941)、0.746(0.571~0.914)、0.714(0.506~0.926)。而血清 A β 1-42、EGF、Hcy 联合应用的 AUC (0.95CI) 为 0.841 (0.738~0.932),预测效能高于单一指标检测。见表 5,图 1。

表 5 血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值

Table 5 Predictive value of serum A β 1-42, EGF and Hcy levels on cognitive impairment in elderly PD patients

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
A β 1-42	0.677(0.418~0.941)	1.20 ng/ml	0.667(44/66)	0.685(37/54)	0.352	0.675(81/120)
EGF	0.746(0.571~0.914)	700 ng/L	0.758(50/66)	0.722(39/54)	0.480	0.742(89/120)
Hcy	0.714(0.506~0.926)	18 μ mol/L	0.712(47/66)	0.741(40/54)	0.453	0.725(87/120)
Joint application	0.841(0.738~0.932)	-	0.848(56/66)	0.815(44/54)	0.663	0.833(100/120)

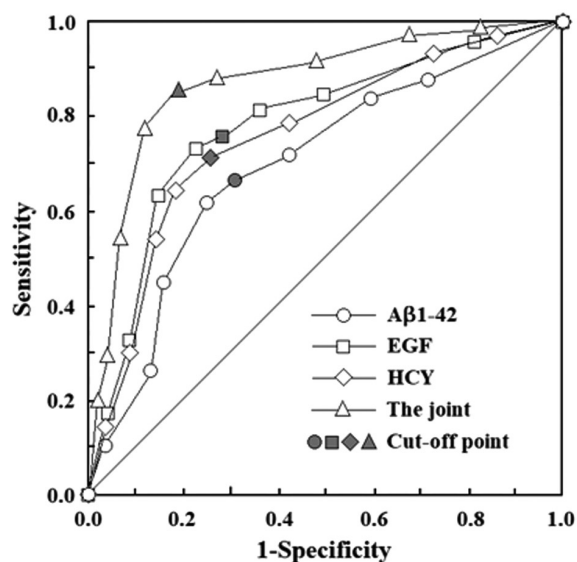


图 1 血清 A β 1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍预测的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum A β 1-42, EGF and Hcy levels for predicting cognitive impairment in elderly PD patients

3 讨论

PD 的病理学基础主要是患者中脑黑质多巴胺(DA)能神经元的变性死亡,黑质纹状体通路的功能退化,纹状体 DA 含量下降以及细胞内路易小体形成等^[13-15]。PD 的发病率和患病率均随年龄的增高而增加,且多在 60 岁以上人群发病,王子裕^[16]等人采用多阶段分层整群随机抽样法,对江西省四市 ≥ 65 岁常驻居民调查结果显示,年龄 ≥ 75 岁是 PD 高危人群的危险因素,这提示 PD 的发病与衰老有关^[17,18]。导致 PD 患者神经功能的病理改变的主要原因仍在进一步探究中,现有的研究表明患者的年龄增长、性别、遗传因素、环境因素、免疫学异常及氧化应激反应等均可能参与多巴胺神经元的衰退^[19,20]。而与 PD 患者神经元功能密切相关的生物标记蛋白类物质在患者病理过程中的作用逐渐被人们发现,临床研究显示,人体内普遍存在的一些生物标记蛋白可能参与了 PD 患者的病情的发生、进

展过程,并与 PD 患者的认知功能存在一定的关联^[21,22]。A β 1-42 是具有神经毒性的淀粉样前体蛋白降解产物,研究表明,帕金森病患者 A β 1-42 水平较正常人显著降低,其参与了 PD 的发生发展,且与认知功能损害有一定关系^[23]。EGF 为低分子量多肽类生长因子,具有多种生物学活性,具有调节细胞生长、分化、增殖的作用^[24];研究表明,血清 EGF 水平不仅与 PD 患者认知障碍的发生、发展有关,且其水平的降低是引起 PD 患者认知功能障碍的高危因素^[25]。Hcy 是蛋氨酸代谢产物,在体内产生过氧化物及氧自由基,可抑制人体血管舒张功能,是目前公认的心脑血管病认知功能损害的危险因素^[26]。

本次研究结果显示,PD 组患者的 A β 1-42、EGF 水平低于对照组,Hcy 水平则显著高于对照组 ($P<0.05$),表明 A β 1-42、EGF、Hcy 均可能参与老年 PD 的发病过程。在 PD 组内,随着 PD 分期的加重,老年 PD 患者的 A β 1-42、EGF 水平进一步降低,Hcy 水平则持续升高 ($P<0.05$),表明 A β 1-42、EGF、Hcy 等指标的变化可以反映老年 PD 患者的病情进展过程、病情严重程度,对于患者的病情严重程度判断有一定的指导作用。在老年 PD 患者有无认知功能障碍的判断中,有认知功能障碍的老年 PD 患者的 A β 1-42、EGF 水平低于无认知功能障碍的老年 PD 患者,Hcy 水平则高于无认知功能障碍的老年 PD 患者,表明 A β 1-42、EGF、Hcy 水平的动态变化可反映患者的认知功能损害。具体作用机制可能为:(1)淀粉样蛋白(A β)的聚集和沉积是导致 PD 的重要因素,A β 1-42 为 β 淀粉样蛋白,其在机体内的聚集和沉积可以诱导机体产生大量的一氧化氮等有毒物质,这些有毒物质导致机体内的细胞膜结构损伤,最终导致患者神经元和神经纤维的坏死。PD 患者的血脑屏障渗透性增强,通透性的改变使得血脑屏障上 A β 1-42 内向转运多于外向转运,脑内 A β 1-42 含量异常增多,大量聚集加重对患者的脑部神经元的损伤,从而导致 PD 患者外周血中 A β 1-42 水平异常降低^[27,28]。当患者脑内海马区的 A β 1-42 大量增加,致使患者的认知功能障碍进一步加重。(2)EGF 为多个氨基酸组成的蛋白多肽类物质,血清 EGF 在 PD 患者多巴胺能神经元变性丢失初期代偿性增加,维持着人体脑多巴胺能神经元细胞的存活,随着 PD 患者病情的进展,EGF 的代偿功能逐渐减弱,体内的 EGF 含量

降低,导致患者中脑多巴胺神经元受到损伤,从而引发认知障碍^[29,30]。(3)Hcy 属于含硫氨基酸,主要参与机体甲基化反应以及能量代谢,人体 Hcy 水平在正常情况下较低,当其在患者体内表达水平的升高后,机体本身的甲基化能力降低,促进过氧化氢和氧自由基的生成,诱导胆碱能神经功能减弱,并导致脑血管的损伤,进而影响患者的认知功能,也是引发 PD 患者痴呆的重要原因^[31,32]。

相关性分析显示, Aβ1-42、EGF 水平与 MMSE、MoCA 评分均呈正相关性 ($P<0.05$), Hcy 水平与 MMSE、MoCA 评分均呈负相关性 ($P<0.05$), Aβ1-42、EGF、Hcy 等均通过体内水平的改变而影响患者的认知功能状态, 因此与患者 MMSE、MoCA 评分存在一定的关联。本研究进一步探讨血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平对老年 PD 患者认知功能障碍的预测价值, 结果显示, 血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 单独应用时对 PD 患者认知功能障碍均有一定的预测效能, 而血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 联合应用的预测效能高于单一指标检测, 表明联合检测血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 有助于预测老年 PD 患者的认知功能障碍。

综上所述, 老年 PD 患者血清 Aβ1-42、EGF 水平呈低表达, Hcy 水平呈高表达, 血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平参与了老年 PD 患者病情的发生、进展过程, 且与患者认知功能关联密切。血清 Aβ1-42、EGF、Hcy 水平联合检测在预测老年 PD 患者的认知功能障碍方面具有一定的临床价值, 值得临床医生关注!

参考文献(References)

- [1] 焦倩, 姜宏. 帕金森病因与发病机制研究现状及其诊治意义[J]. 青岛大学学报(医学版), 2021, 57(2): 159-162
- [2] Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease [J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 337-350
- [3] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397
- [4] 张硕, 高健, 姜立刚. 帕金森患病率及相关因素的流行病学研究现状[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(6): 437-439
- [5] 程农梅, 肖容, 李清均. 帕金森病患者临床特征与生活质量关系的调查研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(24): 4185-4189, 4198
- [6] 池洁珊, 张玉虎. 进展期帕金森病的识别与治疗策略[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(11): 964-968
- [7] 张辉, 王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(15): 1371-1380
- [8] 胡月, 徐俊, 徐耀, 等. 帕金森病认知障碍的体液生物标志物研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 777-779
- [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
- [10] 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
- [11] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696, 706
- [12] 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
- [13] Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 551
- [14] Masato A, Plotegher N, Boassa D, et al. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 35
- [15] 辛陈琦. 帕金森病发病机制与治疗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 646-651
- [16] 王子裕, 胡彬彬, 吕钱坤, 等. 江西省帕金森病高危人群临床特点及其危险因素[J]. 实用临床医学, 2021, 22(2): 59-62, 95
- [17] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303
- [18] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiology, pathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808
- [19] Surmeier DJ. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease[J]. FEBS J, 2018, 285(19): 3657-3668
- [20] de Baat C, van Stiphout MAE, Lobbezoo F, et al. Parkinson's disease: pathogenesis, aetiology, symptoms, diagnostics, and its course[J]. Ned Tijdschr Tandheelkd, 2018, 125(10): 509-515
- [21] 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
- [22] 郭立军, 何正初, 李宜军, 等. α-突触核蛋白、Aβ1-42、EGF 与重症帕金森病患者病情程度及认知功能障碍的关系 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1573-1576, 1584
- [23] 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
- [24] 胡莹莹, 王琦, 陈璞. 表皮生长因子及其作用机制[J]. 哈尔滨师范大学自然科学学报, 2013, 29(3): 91-95
- [25] 窦超. 血清表皮生长因子、胱抑素 C 水平与帕金森病患者认知功能的相关性分析 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2021, 33(2): 151-154
- [26] 詹媛, 张玉萍, 李雷利. 高同型半胱氨酸血症与脑血管疾病相关性的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(3): 506-509
- [27] Ba F, Zhou Y, Zhou J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation protects mice against 6-OHDA-induced Parkinson's disease symptoms by regulating brain amyloid beta(1-42) level[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 458(1-2): 71-78
- [28] 吴奇, 韩东阳, 周莎莎, 等. 帕金森病患者血清中 Aβ1-42 含量与 MTHFR C677T 基因多态性的关联性研究 [J]. 中国临床新医学, 2019, 12(5): 533-536
- [29] Jiang QW, Wang C, Zhou Y, et al. Plasma epidermal growth factor decreased in the early stage of Parkinson's disease [J]. Aging Dis, 2015, 6(3): 168-173
- [30] Kim IS, Koppula S, Park SY, et al. Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Related Gene Expression Changes in a Cellular and Animal Model of Parkinson's Disease [J]. Int J Mol Sci, 2017, 8(2): 430
- [31] Fan X, Zhang L, Li H, et al. Role of homocysteine in the development and progression of Parkinson's disease [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(11): 2332-2338
- [32] Sleeman I, Lawson RA, Yarnall AJ, et al. Urate and Homocysteine: Predicting Motor and Cognitive Changes in Newly Diagnosed Parkinson's Disease[J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(2): 351-359