

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.020

肌萎缩侧索硬化患者血清鸢尾素、热休克蛋白 70 检测及其临床意义 *

吴佳羽¹ 钟 翌^{2Δ} 陈 阳¹ 万 琦² 孙世辉² 任佳封² 张丽萍²

(1 中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经内科 江苏 无锡 214000; 2 空军军医大学第二附属医院神经内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨肌萎缩侧索硬化(ALS)患者血清鸢尾素(Irisin)、热休克蛋白 70(HSP70)水平及其临床意义。**方法:**选取 2017 年 1 月-2020 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经内科收治的 ALS 患者 62 例,根据 E1 Escorial 诊断标准分为 ALS 早期组(n=30)和 ALS 晚期组(n=32),另选取同期在我院体检的健康志愿者 58 例为对照组,比较三组血清 Irisin、HSP70 水平,分析 ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平与氧化应激指标、改良后肌萎缩侧索硬化功能(ALSFRS-R)评分、爱丁堡认知行为量表(ECAS)评分和肌电图参数的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Irisin、HSP70 对 ALS 的诊断效能。**结果:**与对照组比较,ALS 早期组、ALS 晚期组患者血清 Irisin、HSP70、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、超氧化物歧化酶(SOD)水平明显降低,且 ALS 晚期组低于 ALS 早期组($P<0.05$)。与对照组比较,ALS 早期组、ALS 晚期组患者血清 8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHDG)、丙二醛(MDA)水平明显升高,且 ALS 晚期组高于 ALS 早期组($P<0.05$);ALS 晚期组 ECAS 评分、ALSFRS-R 评分低于 ALS 早期组($P<0.05$);与 ALS 早期组比较,ALS 晚期组正中神经、尺神经、腓总神经以及胫神经的复合肌肉动作电位(CMAP)水平明显降低($P<0.05$);Pearson 检验结果显示,血清 Irisin、HSP70 水平与血清 8-OHDG、MDA 呈负相关($P<0.05$),与血清 GPX、SOD 水平、ECAS 评分、ALSFRS-R 评分以及正中神经 CMAP、尺神经 CMAP、腓总神经 CMAP、胫神经 CMAP 呈正相关($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,Irisin、HSP70 联合应用时曲线下面积(AUC)(0.95CI)为 0.850(0.722~0.976),诊断效能较高。**结论:**ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平与患者体内氧化应激的过度激活、认知功能及神经功能的损害相关,血清 Irisin、HSP70 有可能成为 ALS 诊断和病情评估的生物标记物之一。

关键词:肌萎缩侧索硬化;鸢尾素;热休克蛋白 70;氧化应激;认知功能;肌电图;诊断

中图分类号:R746.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)23-4501-05

Detection of Serum Irisin and HSP70 in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Clinical Significance*

WU Jia-yu¹, ZHONG Zhao^{2Δ}, CHEN Yang¹, WAN Qi², SUN Shi-hui², REN Jia-feng², ZHANG Li-ping²

(1 Department of Neurology, The 904 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Wuxi, Jiangsu, 214000, China; 2 Department of Internal Medicine-Neurology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the levels of serum Irisin and heat shock protein 70 (HSP70) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and their clinical significance. **Methods:** 62 patients with ALS who were admitted to Neurology Department of The 904 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army from January 2017 to December 2020 were selected, and they were divided into early ALS group (n=30) and late ALS group (n=32) according to E1 Escorial diagnostic criteria. 58 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum Irisin and HSP70 in the three groups were compared, and the correlation between the levels of serum Irisin and HSP70 and oxidative stress indicators, amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-R) score, Edinburgh cognitive and behavioral scale (ECAS) score and electromyogram parameters in patients with ALS were analyzed. The diagnostic efficacy of serum Irisin and HSP70 for ALS was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with the control group, the levels of serum Irisin, HSP70, glutathione peroxidase (GPX) and superoxide dismutase (SOD) in the early ALS group and late ALS group were significantly decreased, and the levels in the late ALS group were lower than those in the early ALS group ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of serum 8-hydroxy-2 deoxyguanosine (8-OHDG) and malonaldehyde (MDA) in the early ALS group and late ALS group were significantly increased, and the levels in the late ALS group were higher than those in the early ALS group ($P<0.05$). The ECAS score and the ALSFRS-R score of the late ALS group was lower than that of the early ALS group ($P<0.05$). Compared with the early ALS group, the levels of compound muscle action potential (CMAP) of median nerve, ulnar nerve, common peroneal nerve and

* 基金项目:陕西省科技计划重点产业创新链项目(2022ZDLSF03-07)

作者简介:吴佳羽(1985-),男,硕士,主治医师,从事脑血管病方向的研究,E-mail: wwjqyy@163.com

Δ 通讯作者:钟翌(1983-),女,硕士,主治医师,从事脑血管病方向的研究,E-mail: 53611430@qq.com

(收稿日期:2022-04-23 接受日期:2022-05-19)

tibial nerve in the late ALS group were significantly lower ($P<0.05$). Pearson test results showed that the levels of serum Irisin and HSP70 were negatively correlated with serum 8-OHdG, MDA ($P<0.05$), and were positively correlated with the levels of serum GPX, SOD, ECAS scores, ALSFRS-R score, median nerve CMAP, ulnar nerve CMAP, common peroneal nerve CMAP and tibial nerve CMAP ($P<0.05$). ROC analysis showed that the ROC-AUC (0.95CI) of Irisin and HSP70 combined application was 0.850 (0.722~0.976), indicated high diagnostic efficiency. **Conclusion:** The levels of serum Irisin and HSP70 in patients with ALS are related to the excessive activation of oxidative stress, cognitive function and neurological impairment in patients in patients. Serum Irisin and HSP70 may become one of the biomarkers for the diagnosis and assessment of ALS.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis; Irisin; Heat shock protein 70; Oxidative stress; Cognitive function; Electromyographic; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R746.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4501-05

前言

肌萎缩侧索硬化(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种因上下运动神经元损害而导致机体出现肌无力、肌萎缩和锥体束征的进行性神经系统变性疾病^[1]。随着研究的深入,越来越多学者发现 ALS 可能是一种以运动系统变为核心的多系统受累的神经变性疾病,认知及行为障碍是 ALS 最常见的非运动症状,会降低患者生活质量、影响其对治疗的依从性、加速疾病进展、增加看护人的负担^[2]。研究显示,氧化应激与运动神经元的丢失和线粒体功能障碍有关并导致,对 ALS 的神经退行性变起决定性作用^[3]。血清鸢尾素(Irisin)是由骨骼肌、脂肪组织分泌的一种肽类激素,血清中 Irisin 参与了调控机体能量代谢,还与肌无力与肌萎缩疾病的发生以及严重程度有关^[4]。热休克蛋白(Heat-shock proteins, HSP)是机体受到氧化应激等因素刺激后而产生的高度保守的伴随细胞蛋白,而热休克蛋白 70 (Heat shock proteins 70, HSP70) 是 HSP 中最重要的一种蛋白质^[5]。有研究发现^[6]HSP70 可以帮助神经元抵抗氧化损伤,辅助蛋白质正确折叠并且发挥神经元保护作用。基于此,本研究进一步分析血清 Irisin 和 HSP70 在 ALS 患者中检测的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月 -2020 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经内科收治的 ALS 患者 62 例,并参照 E1 Escorial 诊断标准^[7]分为 ALS 早期组 30 例、ALS 晚期组 32 例,其中 ALS 早期组男 16 例,女 14 例,年龄 30-73 岁,平均年龄(63.48 ± 9.51)岁,病程 2-63 个月,平均病程为(12.38 ± 5.27)个月,合并糖尿病 2 例,血脂异常 1 例,高血压 3 例;ALS 晚期组男 17 例,女 15 例,年龄 27-74 岁,平均年龄(65.53 ± 8.39)岁,病程 3-60 个月,平均病程为(14.29 ± 4.21)个月,合并糖尿病 4 例,血脂异常 6 例,高血压 4 例。选取同期在我院体检的健康志愿者 58 例为对照组,其中男 31 例,女 27 例,年龄 32-79 岁,平均年龄(65.70 ± 12.31)岁。三组性别比例、平均年龄比较无差异($P>0.05$),本次研究获得中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:^[8] ALS 患者的诊断标准参考《中国肌萎缩侧索

硬化诊断和治疗指南》^[8]; ② 所有受试者临床资料完整,并签署知情同意书。③ ALS 患者根据详细的病史、体格检查以及电生理评估确诊。排除标准:① 其他神经系统或精神疾病,包括脑梗死、脑外伤、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫或抑郁症;② 正在服用其他精神药物治疗者;③ 出现了呼吸衰竭或其他严重疾病,包括心力衰竭和癌症;④ 合并脊髓压迫、多灶性运动神经病、进行性脊肌萎缩症的患者。

1.3 方法

1.3.1 血清 Irisin、HSP70 以及氧化应激指标测定 所有 ALS 患者于入院后次日清晨、健康志愿者于体检当日清晨抽取空腹静脉血 5 mL,置于 EP 管中,转速 3000 r/min,离心 15 min,取上清液置于冰箱(-80℃)中保存。采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 Irisin、HSP70 以及血清 8- 羟基脱氧鸟苷酸(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)水平,硫代巴比妥酸比色法测定血清丙二醛(Malonaldehyde, MDA)水平,黄嘌呤氧化酶法测定血清谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPX)和超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)水平。操作严格按照试剂盒(上海睿铂赛生物科技有限公司)说明书步骤进行。

1.3.2 神经功能评价 采用改良后肌萎缩侧索硬化功能(Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised, ALSFRS-R)^[9]对 ALS 组进行神经功能评价,ALSFRS-R 量表共包括四个部分:3 项延髓功能、3 项上肢运动功能、3 项下肢运动功能、3 项呼吸功能,每项得分 0-4 分,总分为 48 分,评分由两位独立的经专业培训的神经内科医师进行评估。

1.3.3 认知功能评估 采用爱丁堡认知行为量表(Edinburgh cognitive and behavioral scale, ECAS)评估 ALS 患者的认知功能^[10],ECAS 量表包括语言、言语流畅性、执行功能、记忆和视空间五个维度,量表总分为 136 分,前三项为 ALS 特异性功能分数,后两项为 ALS 非特异性功能。

1.3.4 肌电图检测 仪器为丹麦 keypoint 4 型四导肌电诱发电位仪,采用顺向性神经传导检测方法,检测指标包括正中神经、尺神经、腓总神经以及胫神经的复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)。

1.4 统计学方法

用 SPSS23.0 统计软件分析数据。计量资料(均符合正态分布)以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验(或校正 t 检验);用率表示计数资料,采用 χ^2 检验(或校正 χ^2 检验)比较

两组差异;相关性分析采用 Pearson 检验。血清 Irisin、HSP70 对 ALS 诊断效能分析采用受试者工作特征 (Receiver operation characteristic,ROC)曲线进行分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

表 1 血清 Irisin、HSP70 水平、氧化应激指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum Irisin, HSP70, oxidative stress indicators and ALSFRS-R score($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Irisin (ng/mL)	HSP70 (ng/mL)	8-OHDG (ng/L)	MDA (μ mol/L)	GPX (U/mL)	SOD (U/mL)
Control group	58	53.23 $\pm$ 4.78	3.37 $\pm$ 0.55	133.82 $\pm$ 11.03	5.33 $\pm$ 1.21	59.61 $\pm$ 10.74	95.38 $\pm$ 8.97
Early ALS group	30	45.06 $\pm$ 3.02*	2.89 $\pm$ 0.46*	169.46 $\pm$ 9.83*	6.39 $\pm$ 0.98*	47.38 $\pm$ 7.84*	75.49 $\pm$ 7.20*
Late ALS group	32	20.19 $\pm$ 3.21**	1.71 $\pm$ 0.21**	201.31 $\pm$ 15.01**	8.09 $\pm$ 1.17**	35.92 $\pm$ 9.04**	63.17 $\pm$ 9.74**
F		707.109	134.985	339.298	59.828	63.919	148.976
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with the early ALS group, ** $P<0.05$.

2.2 ALS 早期组和 ALS 晚期组认知功能和神经功能比较

ALS 晚期组 ECAS 评分、ALSFRS-R 评分低于 ALS 早期

2.1 血清 Irisin、HSP70 水平、氧化应激指标比较

ALS 晚期组血清 Irisin、HSP70、GPX、SOD 水平低于 ALS 早期组及对照组,且 ALS 早期组低于对照组($P<0.05$);ALS 晚期组血清 8-OHDG 以及 MDA 水平高于 ALS 早期组及对照组,且 ALS 早期组高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 ALS 早期组和 ALS 晚期组认知功能和神经功能比较($\bar{x} \pm s$,分)

Table 2 Comparison of cognitive function and neurological function between early ALS group and late ALS group($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups	n	ECAS score	ALSFRS-R score
Early ALS group	30	88.35 $\pm$ 4.21	42.91 $\pm$ 4.72
Late ALS group	32	83.26 $\pm$ 3.85	21.03 $\pm$ 6.58
t		4.972	14.956
P		0.000	0.000

2.3 两组肌电图参数比较

与 ALS 早期组相比,ALS 晚期组正中神经、尺神经、腓总

神经以及胫神经的 CMAP 明显降低($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组肌电图参数比较($\bar{x} \pm s$,mV)

Table 3 Comparison of electromyogram parameters between the two groups($\bar{x} \pm s$, mV)

Groups	n	Median nerve CMAP	Ulnar nerve CMAP	Common peroneal nerve CMAP	Tibial nerve CMAP
Early ALS group	30	7.84 $\pm$ 1.49	6.32 $\pm$ 1.07	5.45 $\pm$ 0.53	9.04 $\pm$ 1.50
Late ALS group	32	3.11 $\pm$ 1.05	2.53 $\pm$ 0.43	2.61 $\pm$ 0.47	5.96 $\pm$ 0.34
t		14.522	18.514	22.355	11.315
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平与氧化应激指标、ALSFRS-R 评分、ECAS 总评分和肌电图参数的相关性

Pearson 检验结果显示,血清 Irisin、HSP70 水平与血清 8-OHDG、MDA 呈负相关($P<0.05$),与血清 GPX、SOD 水平、ECAS 评分、ALSFRS-R 评分以及正中神经 CMAP、尺神经 CMAP、腓总神经 CMAP、胫神经 CMAP 呈正相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 Irisin、HSP70 对 ALS 的诊断效能

进一步探讨血清 Irisin、HSP70 对 ALS 诊断效能:以 ALS 组为阳性样本($n=62$),以对照组为阴性样本($n=58$),建立 ROC

诊断分析模型。结果显示:两指标单独应用时的 ROC 曲线下面积(AUC)(0.95CI)分别为 0.743(0.552~0.934)、0.731(0.478~0.986),两指标联合应用时:AUC(0.95CI)为 0.850(0.722~0.976),诊断效能更高。结果见表 4,ROC 分析曲线见图 1。

3 讨论

ALS 的发生往往是多种因素共同作用的结果,包括基因突变、氧化应激、兴奋毒性、线粒体异常和免疫炎症反应等^[1]。ALS 是成人运动神经元病中最常见的一种,其发病率为 2/100 000

人,患病率为 5.4/100 000 人^[12],这种疾病往往会导致严重的肌肉萎缩,在没有明确治疗的情况下会发展成进行性残疾。有文献报道 86 例 ALS 患者的平均生存期为(33± 20)个月,最后多数患者因进行性呼吸衰竭而死亡^[13]。除了运动系统受累之外,

多达 50%的 ALS 患者还会合并不同程度的行为或认知损害,认知功能障碍会极大的影响 ALS 患者的治疗依从性,使无创通气等治疗措施无法正常进行,从而导致患者预后不良,生存期往往低于 3 年^[14]。

表 4 ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平与氧化应激指标、ALSFRS-R 评分、ECAS 总评分和肌电图参数的相关性

Table 4 Correlation between the levels of serum Irisin and HSP70 and oxidative stress indicators, ALSFRS-R score, total ECAS score and electromyogram parameters in patients with ALS

Indicators	Serum Irisin		Serum HSP70	
	r	P	r	P
ECAS score	0.194	0.038	0.247	0.026
ALSFRS-R score	0.217	0.029	0.289	0.020
8-OHDG	-0.678	0.000	-0.356	0.005
MDA	-0.538	0.000	-0.378	0.002
GPX	0.629	0.000	0.431	0.000
SOD	0.586	0.000	0.492	0.000
Median nerve CMAP	0.256	0.018	0.338	0.013
Ulnar nerve CMAP	0.261	0.015	0.343	0.009
Common peroneal nerve CMAP	0.246	0.023	0.462	0.000
Tibial nerve CMAP	0.239	0.026	0.515	0.000

表 4 血清 Irisin、HSP70 对 ALS 诊断效能

Table 4 Diagnostic efficacy of serum Irisin and HSP70 for ALS

Indicators	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity(n/N)	Jordan index	Accuracy(n/N)
Irisin	0.743(0.552~0.934)	≤35 ng/mL	0.790(49/62)	0.707(41/58)	0.497	0.750(90/120)
HSP70	0.731(0.478~0.986)	≤2.5 ng/mL	0.710(44/62)	0.759(44/58)	0.469	0.733(88/120)
Irisin+HSP70	0.850(0.722~0.976)	-	0.855(53/62)	0.845(49/58)	0.700	0.850(102/120)

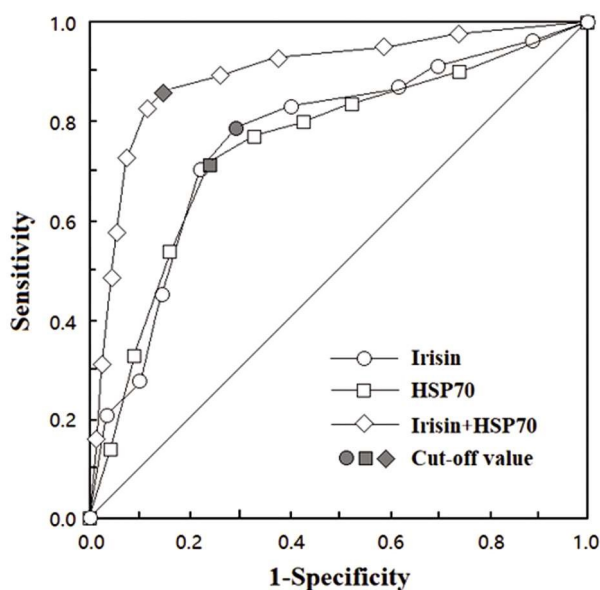


图 1 ROC 分析曲线

Fig.1 ROC analysis curve

氧化应激在运动神经元变性和星形胶质细胞功能障碍中起主要作用。当细胞突触(无论是神经元还是神经胶质细胞)暴

露于过多的氧化应激时,主要兴奋性神经递质谷氨酸与其转蛋白的结合会减少,谷氨酸浓度升高,导致线粒体功能障碍并最终导致 ALS 的发生^[15];此外,氧化应激可以激活神经胶质细胞,从而诱导促炎细胞因子和其他氧化因子的产生,从而导致局灶性的神经元变性过程在整个神经元群体中扩散^[16];氧化应激破坏神经细胞骨架的稳定性,神经丝是体内神经细胞骨架的重要组成部分,在 ALS 患者中经常发现神经丝的异常积累^[17]。

本研究结果说明 ALS 患者体内氧化自由基生成增多并引起 8-OHDG、MDA 等相应下游产物血清水平升高,同时造成了减轻氧化应激程度的 GPX、SOD 等生成不足,提示了氧化应激的过度激活是疾病的发生、发展过程中的重要病理环节。在 ALS 的疾病进展过程中,机体的新陈代谢系统也会发生一系列的变化,机体的能量消耗与摄入比例发生严重偏斜,能量需求与支出严重不平衡,因此患有 ALS 的患者更有可能表现出低体质指数^[18]。

Irisin 是在人体运动过程中由肌肉和脂肪组织释放的一种多肽,Irisin 可能与体重、新陈代谢的调节以及神经系统的发育和功能有关,因此,血清 Irisin 可能在以能量需求与支出不平衡为特点的 ALS 中发挥作用^[19,20]。由于 ALS 患者上下运动神经元发生变性坏死,患者也随之出现以肌萎缩无力为特征的一系列

临床表现。Zhang 等人^[21]发现在细胞模型中 Irisin 可以通过抑制活性氧化物 (Reactive oxygen species, ROS)/p38MAPK/NF κ B 信号通路来降低细胞炎症反应水平,同时还可以促进 Bcl-2、抑制 Bax 和 caspase-3 的表达水平来遏制细胞凋亡,从而发挥细胞保护作用。Li 等人^[22]的实验结果提示 Irisin 可以促进 Akt 和 ERK1/2 信号通路来代偿缺氧导致的神经元损害。脊髓损伤会刺激机体释放保护性因子以及诱导 HSPs 的表达来减缓神经组织的进一步受损。本研究结果发现 ALS 患者血清中 Irisin 水平明显低于对照组,且 ALS 晚期患者的 Irisin 水平更低,可能与 Irisin 在 ALS 患者体内发挥神经保护作用 and 调节机体新陈代谢从而消耗增多有关。

有研究发现 SOD1 基因的突变通过对蛋白质的错误折叠和形成不可溶性的蛋白多聚体,可引起典型的 ALS 疾病表型^[23]。在 SOD1 基因突变的运动神经元中 HSP 表达活性下降,而 HSP70 作为分子伴侣保证了细胞内蛋白质的正确折叠,发挥了参与细胞保护、延长细胞活力的作用^[24]。HSP70 不仅可以抑制细胞凋亡小体的产生,还可以通过降低 ROS 诱发的 DNA 损害来提高脊髓抗氧化应激作用^[25]。本研究结果发现 ALS 晚期组与 ALS 早期组血清 HSP70 水平比较明显下降,进一步提示血清 HSP70 可能在神经进展严重的 ALS 患者体内作为重要的标志物,并且可能具有相似的神经营养保护作用机制。

在临床上评估 ALS 患者运动神经元损伤程度的方式中,肌电图作为一种重要而又简便的方式被广泛应用^[26,27]。本研究结果发现,ALS 晚期组患者相较于 ALS 早期组正中神经、尺神经、腓总神经以及胫神经的 CMAP 水平均明显降低,此结果也提示了 ALS 晚期患者神经元损害更加严重。Pearson 检验结果显示,血清 Irisin、HSP70 水平与血清 8-OHdG、MDA 呈负相关,与血清 GPX、SOD 水平、ECAS 评分、ALSFRS-R 评分以及正中神经 CMAP、尺神经 CMAP、腓总神经 CMAP、胫神经 CMAP 呈正相关。Irisin 可通过维持结构、增强轴突运输以及增加结构和调节蛋白和一氧化氮产生来促进突触可塑性进而改善神经功能。另外 irisin 有可能通过维持细胞氧化还原稳态来诱导神经的营养支持,并通过上调二硫键异构酶和 SOD 对氧化应激作出反应,可用于特异性靶向周围神经病变和神经损伤中缺陷的治疗^[28]。HSP70 与氧化应激指标、认知行为评分及四肢神经复合肌肉动作电位具有相关性,可能为 ALS 的新治疗干预提供基础,成为治疗 ALS 的潜在靶点。

进一步探讨血清 Irisin、HSP70 对 ALS 的诊断效能发现,两指标单独应用的 ROC-AUC(0.95CI)分别为 0.743(0.552~0.934)、0.731(0.478~0.986),都在 0.7 以上,说明其诊断效能较高。两指标的联合应用的 AUC(0.95CI)为 0.850(0.722~0.976),诊断效能更高,提示检测 ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平,可以辅助诊断 ALS 患者。

综上所述,ALS 患者血清 Irisin、HSP70 水平与患者体内氧化应激的过度激活、认知功能及神经功能损害相关,血清 Irisin、HSP70 的测定可以为临床诊断提供一定的参考价值,并可能作为评估 ALS 病情预后的依据。但本研究病例较少,ALS 患者体内介导 Irisin 和 HSP70 表达下调的机制以及具体的作用靶点目前尚未明确,后续需要做进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Bodur M, Toker RT, Başak AN, et al. A rare case of juvenile amyotrophic lateral sclerosis[J]. Turk J Pediatr, 2021, 63(3): 495-499
- [2] 彭小雪, 郭文婷, 马涛, 等. 肌萎缩侧索硬化认知功能及行为障碍的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(9): 562-565
- [3] Cunha-Oliveira T, Montezinho L, Mendes C, et al. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 15(11): 5021694
- [4] Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, et al. Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: A cross-sectional community-based study[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(11): 2266-2273
- [5] Zatzepina OG, Evgen'ev MB, Garbuz DG. Role of a Heat Shock Transcription Factor and the Major Heat Shock Protein Hsp70 in Memory Formation and Neuroprotection[J]. Cells, 2021, 10(7): 1638
- [6] 杨芳芳, 徐小娜, 胡丹, 等. 腺病毒介导的热休克蛋白 70 在神经元和胶质细胞中的抗缺氧研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(11): 681-684, 插 3
- [7] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis [J]. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord, 2000, 1(5): 293-299
- [8] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 531-533
- [9] Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature[J]. Neuroepidemiology, 2013, 41(2): 118-130
- [10] De I, Bak T, Pal S, et al. The Edinburgh cognitive and behavioural ALS Screen (ECAS), 2016
- [11] 邢效如, 袁富玲, 郝雅男, 等. 肌萎缩侧索硬化患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1 α 、VEGF 水平与肌电图特征及病程的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2263-2266, 2234
- [12] Liu MS, Cui LY, Fan DS. Age at onset of amyotrophic lateral sclerosis in China [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2014, 129(3): 163-167
- [13] 乔雷, 李晓光, 刘明生, 等. 肌萎缩侧索硬化自然病程的临床观察 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(9): 674-677
- [14] van der Hulst EJ, Bak TH, Abrahams S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(11): 1208-1215
- [15] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases[J]. Molecules, 2019, 24(8): 1583
- [16] Hemerková P, Vališ M. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Antioxidant Metalloenzymes and Therapeutic Strategies[J]. Biomolecules, 2021, 11(3): 437
- [17] Lee Y, Lee BH, Yip W, et al. Neurofilament Proteins as Prognostic Biomarkers in Neurological Disorders [J]. Curr Pharm Des, 2020, 25(43): 4560-4569
- [18] Barbalho I, Valentim R, Júnior MD, et al. National registry for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review for structuring population registries of motor neuron diseases[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 269

- modulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(1): 13-21
- [25] Düzova H, Nazıroğlu M, iğ B, et al. Noopept Attenuates Diabetes-Mediated Neuropathic Pain and Oxidative Hippocampal Neurotoxicity via Inhibition of TRPV1 Channel in Rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10): 5031-5051
- [26] Fan X M, Ren Y F, Fu X, et al. Gabapentin has Longer-Term Efficacy for the Treatment of Chronic Pelvic Pain in Women: A Systematic Review and Pilot Meta-analysis [J]. *Pain Ther*, 2021, 10 (2): 1673-1689
- [27] Ferreira N, Gonçalves N P, Jan A, et al. Trans-synaptic spreading of alpha-synuclein pathology through sensory afferents leads to sensory nerve degeneration and neuropathic pain [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 31-35
- [28] Filimonova T, Karakulova Y. Tropomyosin receptor kinase B-mediated signaling in integration of neuropathic pain and obesity in diabetic polyneuropathy[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2021, 19: eAO6256
- [29] Rice A S C, Dworkin R H, Finnerup N B, et al. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy[J]. *Pain*, 2021, 162(10): 2578-2589
- [30] Santos D F S, Donahue R R, Laird D E, et al. The PPAR γ agonist pioglitazone produces a female-predominant inhibition of hyperalgesia associated with surgical incision, peripheral nerve injury, and painful diabetic neuropathy[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 205(14): 108907
- [31] Tian J, Song T, Wang H, et al. Intrathecal Injection of SIRT1-modified Human Mesenchymal Stem Cells Alleviates Neuropathic Pain in Rat[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5): 972-980
- [32] Todorovic M S, Frey K, Swarm R A, et al. Prediction of Individual Analgesic Response to Intravenous Lidocaine in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Placebo-controlled, Crossover Trial[J]. *Clin J Pain*, 2021, 38(2): 65-76
- [33] Tsybalyuk O, Gerzanich V, Mumtaz A, et al. SUR1, newly expressed in astrocytes, mediates neuropathic pain in a mouse model of peripheral nerve injury[J]. *Mol Pain*, 2021, 17(14): 6603-6615

(上接第 4505 页)

- [19] Lunetta C, Lizio A, Tremolizzo L, et al. Serum irisin is upregulated in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis and correlates with functional and metabolic status [J]. *J Neurol*, 2018, 265 (12): 3001-3008
- [20] Zhang J, Zhang W. Can irisin be a linker between physical activity and brain function[J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7(4): 253-258
- [21] Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective Effect of Irisin on Atherosclerosis via Suppressing Oxidized Low Density Lipoprotein Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158038
- [22] Li DJ, Li YH, Yuan HB, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia [J]. *Metabolism*, 2017, 68(3): 31-42
- [23] Patel YJ, Payne Smith MD, de Belleruche J, et al. Hsp27 and Hsp70 administered in combination have a potent protective effect against FALS-associated SOD1-mutant-induced cell death in mammalian neuronal cells[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 134(2): 256-274
- [24] 王宇萍, 蒋建东. 热休克蛋白 70 的结构和功能 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2010, 32(2): 305-313
- [25] Ikwegbue PC, Masamba P, Oyinloye BE, et al. Roles of Heat Shock Proteins in Apoptosis, Oxidative Stress, Human Inflammatory Diseases, and Cancer[J]. *Pharmaceuticals(Basel)*, 2017, 11(1): 2
- [26] 洗珊, 邱嘉茗, 谢欢欢, 等. 肌电图对肌萎缩侧索硬化症的早期诊断价值[J]. *现代电生理学杂志*, 2018, 25(1): 3
- [27] 靳婷婷, 胡芳芳, 陈乔依, 等. 肌萎缩侧索硬化症患者针电极肌电图肌肉选择的优化 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2020, 41(6): 831-836
- [28] Momenzadeh S, Zamani S, Dehghan F, et al. Comparative proteome analyses highlight several exercise-like responses of mouse sciatic nerve after IP injection of irisin [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(10): 3263-3278