

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.19.029

帕金森病患者血清 klk6、HSP70 检测的临床意义研究*

王镜森¹ 郑智方¹ 屈小莹¹ 杜楠¹ 张尊胜^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221002; 2 徐州医科大学附属医院神经内科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探讨帕金森病(PD)患者血清激肽释放酶 6(klk6)、热休克蛋白 70(HSP70)水平与病情严重程度以及 PD 轻度认知障碍(PD-MCI)的关系。**方法:**选择 2021 年 2 月至 2022 年 2 月徐州医科大学附属医院收治的 165 例 PD 患者(PD 组),根据修订的 Hoehn-Yahr 分级将 PD 患者分为早期组(1.0~2.5 级,59 例)、中期组(3.0 级,65 例)和晚期组(4.0~5.0 级,41 例),根据是否存在 PD-MCI 将 PD 患者分为 PD-MCI 组(66 例)和非 PD-MCI 组(99 例),另选择同期 72 例于我院门诊体检的健康志愿者为对照组。检测血清 klk6、HSP70 水平,比较不同分组血清 klk6、HSP70 水平差异,多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者发生 PD-MCI 的因素。**结果:**PD 组血清 klk6 水平高于对照组($P<0.05$),HSP70 水平低于对照组($P<0.05$),晚期组血清 klk6 水平高于早期组和中期组,且中期组血清 klk6 水平均高于早期组($P<0.05$),晚期组血清 HSP70 水平低于早期组和中期组,且中期组血清 HSP70 水平低于早期组($P<0.05$);PD-MCI 组血清 klk6 水平高于非 PD-MCI 组($P<0.05$),HSP70 水平低于非 PD-MCI 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示年龄偏高、修订的 Hoehn-Yahr 分级晚期、高水平 klk6 是 PD 患者发生 PD-MCI 的危险因素($P<0.05$),高水平 HSP70 是 PD 患者发生 PD-MCI 的保护因素($P<0.05$)。**结论:**PD 患者血清 klk6 水平增高,HSP70 水平降低与修订的 Hoehn-Yahr 分级增加以及 PD-MCI 有关,检测血清 klk6、HSP70 水平有助于评估 PD 病情以及 PD-MCI 风险。

关键词:帕金森病;klk6;HSP70;病情严重程度;认知障碍

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)19-3744-05

Study of Clinical Significance of Serum Klk6 and HSP70 Detection in Patients with Parkinson's Disease*

WANG Jing-sen¹, ZHENG Zhi-fang¹, QU Xiao-ying¹, DU Nan¹, ZHANG Zun-sheng^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China;

2 Department of Internal Medicine-Neurology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum levels of kallikrein 6 (klk6) and heat shock protein 70 (HSP70) in patients with Parkinson's disease (PD) and the severity of the condition, as well as mild cognitive impairment in PD (PD-MCI). **Methods:** 165 patients with PD (PD group) who were admitted to Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from February 2021 to February 2022 were selected, the patients with PD were divided into early stage group (stage 1.0 to 2.5, 59 cases), mid stage group (stage 3.0, 65 cases) and late stage group (stage 4.0 to 5.0, 41 cases) according to the revised Hoehn-Yahr stage, the patients with PD were divided into PD-MCI group (66 cases) and non PD-MCI group (99 cases) based on the presence or absence of PD-MCI, and another 72 healthy volunteers who underwent physical examinations in our outpatient department during the same period were selected as control group. The serum levels of klk6 and HSP70 were detected, the differences of serum levels of klk6 and HSP70 among different groups were compared, and the factors affected the occurrence of PD-MCI in patients with PD was analysed by multivariate Logistic regression. **Results:** Serum klk6 level in PD group was higher than that in control group ($P<0.05$), serum HSP70 level was lower than that in control group ($P<0.05$), serum klk6 level in late stage group was higher than that in early and mid stage groups, and serum klk6 level in mid stage group was higher than that in early stage group ($P<0.05$), serum HSP70 level in late stage group was lower than that in early and mid stage groups. The serum HSP70 level in the mid stage group was lower than that in the early stage group ($P<0.05$). The serum klk6 level in PD-MCI group was higher than that in non-PD-MCI group ($P<0.05$), and the serum HSP70 level in PD-MCI group was lower than that in non-PD-MCI group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age, late modified Hoehn-Yahr grade and high level of klk6 were risk factors for PD-MCI in PD patients ($P<0.05$), and high level of HSP70 was protective factor for PD-MCI in PD patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of serum klk6 level and the decrease of HSP70 level in PD patients are related to the increase of modified Hoehn-Yahr grade and PD-MCI. The detection of serum klk6 and HSP70 levels is helpful to evaluate the disease condition of

* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”资助项目(2015-WSN-064)

作者简介:王镜森(1997-),男,在读硕士研究生,从事帕金森病、神经重症方向的研究,E-mail: m19552151251@163.com

Δ 通讯作者:张尊胜(1964-),男,硕士,主任医师,从事神经重症方向的研究,E-mail: zzs139134@126.com

(收稿日期:2023-05-25 接受日期:2023-06-21)

PD and the risk of PD-MCI.

Key words: Parkinson's disease; klk6; HSP70; Severity of condition; Cognitive impairment

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

Article ID: 1673-6273(2023)19-3744-05

前言

帕金森病(PD)是好发于老年人群的神经退行性疾病,其患病率随年龄的增长而逐渐增加,可导致患者震颤、步态僵硬^[1],此外,PD还可引起嗅觉障碍、便秘、睡眠障碍、认知障碍等非运动症状,其中PD轻度认知障碍(PD-MCI)是常见的非运动症状之一,可能发生在PD病程的任何疾病阶段,以执行和视觉空间障碍为典型表现,增加早期发展为PD痴呆的风险^[2]。由于PD通常在神经元完全退化晚期才被确诊,多数患者由于治疗延误而死亡,因此,需要生物标志物来评估疾病严重程度以及进展,为早期预防和治疗提供依据^[3]。激肽释放酶6(klk6)是一种在神经系统中高度表达的丝氨酸蛋白酶,参与神经损伤后髓鞘再生和修复,其表达异常与阿尔茨海默病等神经退行性疾病有关^[4,5]。热休克蛋白70(HSP70)是一类丰富且普遍表达的具有分子伴侣作用的蛋白,参与蛋白质运输、细胞凋亡等多种生物学过程,对 α -突触核蛋白(α -Syn)突变体介导的神经毒性损伤起保护作用,与神经退行性疾病发生有关^[6,7]。本研究拟检测PD患者血清klk6、HSP70水平,分析其与PD病情以及PD-MCI的关系,旨在为临床PD病情评估和PD-MCI预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2021年2月至2022年2月徐州医科大学附属医院收治的165例PD患者(PD组),男99例,女66例,年龄57~79岁,平均 (64.67 ± 6.06) 岁,受教育年限3~12年,平均 (7.74 ± 2.06) 年,PD病程1~6年,平均 (2.98 ± 0.61) 年。纳入标准:①PD符合《帕金森病基层诊疗指南(2019年)》诊断标准^[8];②临床资料完整;③知情同意且签署同意书。排除标准:①阿尔茨海默、脑卒中等其它中枢神经系统疾病导致的认知障碍;②肝、肾、心、肺等重要器官功能严重障碍;③焦虑、抑郁、双相情感障碍等精神疾病;④药物、外伤或血管性因素继发的PD。另选择同期72例于徐州医科大学附属医院门诊体检的健康志愿者为对照组,男45例,女27例,年龄55~76岁,平均 (64.02 ± 5.79) 岁,受教育年限3~14年,平均 (7.96 ± 2.11) 年。两组年龄、性别、受教育年限比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,本研究已经获得徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 PD严重程度评估 根据修订的Hoehn-Yahr分级^[9]评估PD病情严重程度:0级,无症状;1.0级,单侧患病;1.5级,单侧患病影响躯干中轴肌群,或另一侧可疑受累;2.0级,双侧患病,平衡功能正常;2.5级,双侧患病,姿势反射稍差,但能自我纠正;3.0级,双侧患病,姿势平衡障碍,后拉试验阳性;4.0级,严重残疾,但能独自站立或行走;5.0级,需要轮椅。1.0~2.5级为早期,3.0级为中期,4.0~5.0级为晚期。根据修订的

Hoehn-Yahr分级将PD患者分为早期组、中期组和晚期组。

1.2.2 PD-MCI诊断 PD基础上出现认知功能下降,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估,包括视空间与执行能力、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟记忆、定向8部分共10个条目,总分30分,根据国际运动障碍协会帕金森病轻度认知功能障碍诊断标准,MoCA总分 < 26 分为PD-MCI^[10]。根据是否存在PD-MCI将PD患者分为PD-MCI组和非PD-MCI组。

1.2.3 血清klk6、HSP70检测 PD患者入组次日晨(对照组体检当日晨)采集空腹肘静脉血3 mL注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心(3500 rpm,离心半径10 cm,时间5 min), -80°C 低温冰箱中保存。Multiskan SkyHigh全波长酶标仪(美国赛默飞公司)采用酶联免疫吸附试验测定血清klk6、HSP70水平,klk6试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司,HSP70试剂盒购自上海恒雅生物科技有限公司。

1.3 临床资料收集

收集患者年龄、性别、受教育年限、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、PD家族史、PD病程、左旋多巴用量、修订的Hoehn-Yahr分级、自主神经功能。自主神经功能采用自主神经量表(SCOPA-AUT)评分^[11]评估,该量表包括吞咽困难、流涎、便秘、便溏、大便失禁、憋尿困难、小便失禁等23项条目,各项采用0~3分4级评分法,总分0~69分,分数越高,自主神经功能受损越重。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0进行数据分析,计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,检验方法采用t检验,多组间对比采用单因素方差分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。多因素Logistic回归分析影响PD患者发生PD-MCI的因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 PD组和对照组血清klk6、HSP70水平比较

PD组血清klk6水平高于对照组($P < 0.05$),HSP70水平低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同修订的Hoehn-Yahr分级PD患者血清klk6、HSP70水平比较

根据修订的Hoehn-Yahr分级结果显示,早期组59例,中期组65例,晚期组41例。晚期组血清klk6水平平均高于早期组和中期组($P < 0.05$),中期组血清klk6水平平均高于早期组($P < 0.05$),晚期组HSP70水平低于早期组和中期组,中期组HSP70水平低于早期组($P < 0.05$),见表2。

2.3 PD-MCI组和非PD-MCI组血清klk6、HSP70水平比较

共66例发生PD-MCI,PD-MCI组血清klk6水平高于非PD-MCI组($P < 0.05$),HSP70水平低于非PD-MCI组($P < 0.05$),见表3。

表 1 PD 组和对照组血清 klk6、HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of klk6 and HSP70 between PD group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	klk6($\mu\text{g/L}$)	HSP70(ng/mL)
PD group	165	3.02 $\pm$ 0.69	11.02 $\pm$ 2.41
Control group	72	1.02 $\pm$ 0.21	62.35 $\pm$ 15.09
t		24.087	42.579
P		0.000	0.000

表 2 不同 Hoehn-Yahr 分级 PD 患者血清 klk6、HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of klk6 and HSP70 in patients with PD with different Hoehn-Yahr stage ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	klk6($\mu\text{g/L}$)	HSP70(ng/mL)
Early stage group	59	2.63 $\pm$ 0.12	70.11 $\pm$ 5.32
Mid stage group	65	3.12 $\pm$ 0.35 [°]	65.35 $\pm$ 10.36 [°]
Late stage group	41	3.42 $\pm$ 0.20 ^{° °}	53.65 $\pm$ 4.09 ^{° °}
F		127.578	59.204
P		0.000	0.000

表 3 PD-MCI 组和非 PD-MCI 组血清 klk6、HSP70 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of klk6 and HSP70 between PD-MCI group and non PD-MCI group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	klk6($\mu\text{g/L}$)	HSP70(ng/mL)
PD-MCI group	66	3.36 $\pm$ 0.18	58.42 $\pm$ 6.09
Non PD-MCI group	99	2.79 $\pm$ 0.16	68.24 $\pm$ 8.43
t		21.318	8.148
P		0.000	0.000

2.4 PD 患者发生 PD-MCI 的单因素分析

PD-MCI 组年龄大于非 PD-MCI 组 ($P < 0.05$), PD 病程长于非 PD-MCI 组 ($P < 0.05$), 左旋多巴用量高于非 PD-MCI 组 ($P < 0.05$), 修订的 Hoehn-Yahr 分级晚期比例、SCOPA-AUT 评分高于非 PD-MCI 组 ($P < 0.05$), 两组性别、吸烟史、受教育年限、基础疾病、PD 家族史比较无差异 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.5 PD 患者发生 PD-MCI 的多因素 Logistic 回归分析

以表 3 及表 4 中差异有统计学意义的因素: 修订的 Hoehn-Yahr 分级 (赋值: 0= 早期和中期, 1= 晚期) 及年龄、PD 病程、左旋多巴用量、SCOPA-AUT 评分、klk6、HSP70 (均为连续性变量, 原值输入) 为自变量, 以 PD 患者是否发生 PD-MCI 为因变量 (赋值: 0= 否, 1= 是), 纳入多因素 Logistic 回归方程, 逐步法排除无关变量, 最终结果显示年龄高、修订的 Hoehn-Yahr 分级晚期、高水平 klk6 是 PD 患者发生 PD-MCI 的危险因素 ($P < 0.05$), 高水平 HSP70 是 PD 患者发生 PD-MCI 的保护因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

3 讨论

PD 是第二大常见的中老年中枢神经系统退行性疾病, 发病机制为泛素-蛋白酶体系统异常、线粒体功能失调和氧化应激导致关键蛋白的构象改变和沉积^[12]。PD-MCI 在非痴呆性 PD 患者中较为常见, 是帕金森病的先兆表现, 通常起病隐匿、进展缓慢, 表现为记忆力、注意力、执行功能、语言等多个认知

领域受损^[13]。目前 PD 和 PD-MCI 仍缺乏公认的理想标志物, 主要依赖临床症状、神经心理评估、认知功能评估、影像和脑电图等检查, 联合多种生物学标志物可能有助于提高诊断或预测价值^[14,15]。

klk6 是一种由 KLK6 基因编码的蛋白酶, 主要由少突胶质细胞表达, 在中枢神经系统损伤后髓鞘再生、神经系统修复中起重要作用, 既往报道显示动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者在损伤后 56h 内 klk6 水平显著升高^[16], 激肽释放酶-激肽系统的异常激活参与阿尔茨海默病的发病过程^[17], 老年阿尔茨海默病患者血浆 klk6 水平显著升高, 且随着疾病进展而增高^[18]。本研究发现 PD 患者血清 klk6 水平增高, 晚期组血清 klk6 水平高于中期组和早期组, 高水平 klk6 是 PD 患者发生 PD-MCI 的危险因素, 说明 klk6 参与 PD 的发病过程, 与 PD 严重程度以及认知功能损伤有关。分析原因为 α -Syn 聚集可引起神经炎症, 诱导氧化应激, 引起 PD 黑质部位多巴胺能神经元变性和损伤, 与 PD 发病进展以及认知损伤密切相关^[19,21]。klk6 通过切割基质金属蛋白酶-2 前体和血小板反应蛋白解整合素金属肽酶 19 前体以产生酶活性并以级联方式降解 α -syn, 防止 α -syn 聚集和毒性, 降低少突胶质细胞和星形胶质细胞中 α -syn 水平^[22]。推测 klk6 作为 α -syn 代谢调节剂, klk6 水平升高是对 α -syn 过度升高的代偿反应, 因此在中晚期和 PD-MCI 患者中可观察到血清 klk6 水平升高, klk6 水平升高可提示 PD-MCI 风险增加。

表 4 PD 患者发生 PD-MCI 的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of PD-MCI in patients with PD

Factors	PD-MCI group(n=66)	Non PD-MCI group(n=99)	t/ χ^2	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	68.15 $\pm$ 6.59	62.35 $\pm$ 5.07	6.376	0.000
Gender[n(%)]				
Male	39(59.09)	60(60.61)	0.038	0.846
Female	27(40.91)	39(39.39)		
Education years(years, $\bar{x} \pm s$)	9.32 $\pm$ 1.36	9.35 $\pm$ 2.42	0.091	0.927
Smoking history[n(%)]	35(53.03)	51(51.52)	0.036	0.849
Drinking history[n(%)]	30(45.45)	42(42.42)	0.148	0.701
Underlying disease[n(%)]				
Hypertension	39(59.09)	55(55.56)	0.202	0.653
Diabetes	40(60.61)	58(58.59)	0.067	0.796
Hyperlipidemia	33(50.00)	42(42.42)	0.917	0.338
PD family history[n(%)]	23(34.85)	36(36.36)	0.040	0.842
PD course(years, $\bar{x} \pm s$)	4.21 $\pm$ 1.29	2.16 $\pm$ 0.42	14.705	0.000
Levodopa dosage(mg, $\bar{x} \pm s$)	402.35 $\pm$ 63.97	312.52 $\pm$ 43.85	10.706	0.000
Revised Hoehn-Yahr stage[n(%)]				
Early stage	9(13.64)	50(50.51)	23.614	0.000
Mid stage	36(54.54)	29(29.29)		
Late stage	21(31.82)	20(20.20)		
SCOPA-AUT scores(score, $\bar{x} \pm s$)	18.53 $\pm$ 3.65	11.65 $\pm$ 2.49	14.399	0.000

表 5 PD 患者发生 PD-MCI 的多因素 Logistic 回归方程

Table 5 Multivariate Logistic regression equation for the occurrence of PD-MCI in patients with PD

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	10.532	2.659	15.689	-	0.000
High Age	0.653	0.243	7.221	1.921(1.193~3.093)	0.000
Revised Hoehn-Yahr stage was late stage	1.053	0.423	6.197	2.866(1.251~6.567)	0.000
High level of klk6	0.653	0.295	4.900	1.921(1.078~3.425)	0.013
High level of HSP70	-0.532	0.267	3.970	0.587(0.348~0.991)	0.021

HSP70 是热休克蛋白中结构和功能最保守的蛋白,在缺血、缺氧、惊厥、外伤等各种应激刺激下产生和过表达,反映神经细胞损伤程度^[23]。研究显示 HSP70 可防止应激条件下的蛋白质错误折叠和抑制其聚集,与阿尔茨海默发病有关^[24]。PD 动物模型中可观察到 Hsp70 表达上调,可通过阻止 α -syn 错误折叠、寡聚和聚集预防神经退行性变^[25]。本研究发现 PD 患者血清 HSP70 水平低于对照组,晚期组血清 Hsp70 水平低于中期组和早期组,PD-MCI 组血清 Hsp70 水平低于非 PD-MCI 组,高水平 HSP70 是 PD 患者发生 PD-MCI 的保护因素,表明 Hsp70 与 PD 发病以及认知功能障碍有关。分析原因为:PD 是多种因素导致的脑损伤,HSP70 在脑损伤中应激性升高,通过维持细胞蛋白质功能,清除氧自由基,抑制 α -syn 诱导的早期神经元营养不良,减缓或停止向显性黑质纹状体神经变性的进展,发挥

神经保护作用^[26]。另外,HSP70 被认为是认知能力下降的潜在治疗靶点,在海马、齿状回、丘脑、杏仁核及大脑皮质等认知功能相关区域表达丰富,通过抑制氧化应激和信号通路的异常激活逆转突触和轴突损伤,保护认知功能^[27,28]。因此 HSP 70 水平的降低与 PD 患者认知能力的下降有关。

同时多因素 Logistic 回归分析显示年龄高、修订的 Hoehn-Yahr 分级晚期是 PD-MCI 的危险因素,表明 PD 患者年龄越高,病情越重,PD-MCI 患病风险越高,临床对年龄偏高和晚期 PD 患者应重视认知功能的评估,早期干预以预防 PD-MCI 的发生。

综上,PD 患者血清 klk6、HSP70 水平显著增高,高水平 klk6、HSP70 与 PD 疾病严重程度有关。检测血清 klk6、HSP70 水平有助于评估 PD 病情以及潜在 PD-MCI 风险。

参考文献(References)

- [1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. J Neural Transm (Vienna), 2017, 124(8): 901-905
- [2] Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 47
- [3] Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(5): 585-597
- [4] 刘俐杰, 丁彬彬, 邓飞飞, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者外周血中激肽原和激肽释放酶-6 的比较研究 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2018, 47(2): 218-221
- [5] 朱洁楠, 祖洁, 徐传英, 等. 帕金森病患者血清激肽释放酶 6、 α 突触核蛋白与疾病严重程度的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(5): 335-338
- [6] Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 Chaperone Machinery in Neurodegenerative Diseases [J]. Front Neurosci, 2017, 11(2): 254
- [7] Aghazadeh N, Beilankouhi EAV, Fakhri F, et al. Involvement of heat shock proteins and parkin/ α -synuclein axis in Parkinson's disease[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(11): 11061-11070
- [8] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 帕金森病基层诊疗指南 (2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(1): 5-17
- [9] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality [J]. Neurology, 1967, 17(5): 427-442
- [10] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines[J]. Mov Disord, 2012, 27(3): 349-356
- [11] Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2009, 24(5): 635-646
- [12] Elsworth JD. Parkinson's disease treatment: past, present, and future [J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(5): 785-791
- [13] Orgeta 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): CD011961
- [14] 曾杰, 李楠, 赵江涛, 等. 帕金森病认知功能障碍的相关因素及临床特点分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32): 6360-6365
- [15] Jellinger KA. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: heterogenous mechanisms [J]. J Neural Transm (Vienna), 2013, 120(1): 157-167
- [16] Martinez-Morillo E, Diamandis A, Romaschin AD, et al. Kallikrein 6 as a serum prognostic marker in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45676
- [17] Viel TA, Buck HS. Kallikrein-kinin system mediated inflammation in Alzheimer's disease in vivo[J]. Curr Alzheimer Res, 2011, 8(1): 59-66
- [18] Patra K, Soosaipillai A, Sando SB, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1): 9
- [19] 朱洁楠, 祖洁, 徐传英, 等. 帕金森病患者血清激肽释放酶6、 α 突触核蛋白与疾病严重程度的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(5): 335-338
- [20] Mehra S, Sahay S, Maji SK. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2019, 1867(10): 890-908
- [21] 周戈人, 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, 22(10): 1964-1968
- [22] Kiely AP, Miners JS, Courtney R, et al. Exploring the putative role of kallikrein-6, calpain-1 and cathepsin-D in the proteolytic degradation of α -synuclein in multiple system atrophy [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2019, 45(4): 347-360
- [23] Aridon P, Geraci F, Turturici G, et al. Protective role of heat shock proteins in Parkinson's disease [J]. Neurodegener Dis, 2011, 8(4): 155-168
- [24] Lu RC, Tan MS, Wang H, et al. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease[J]. Biomed Res Int, 2014, 3(2014): 435203
- [25] Chaari A, Hoarau-Véchet J, Ladjimi M. Applying chaperones to protein-misfolding disorders: molecular chaperones against α -synuclein in Parkinson's disease [J]. Int J Biol Macromol, 2013, 35(60): 196-205
- [26] Moloney TC, Hyland R, O'Toole D, et al. Heat shock protein 70 reduces α -synuclein-induced predegenerative neuronal dystrophy in the α -synuclein viral gene transfer rat model of Parkinson's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(1): 50-58
- [27] Mahmoudi J, Hosseini L, Sadigh-Eteghad S, et al. Sericin Alleviates Thermal Stress Induced Anxiety-Like Behavior and Cognitive Impairment Through Regulation of Oxidative Stress, Apoptosis, and Heat-Shock Protein-70 in the Hippocampus [J]. Neurochem Res, 2021, 46(9): 2307-2316
- [28] Son SJ, Lee KS, Chung JH, et al. Increased plasma levels of heat shock protein 70 associated with subsequent clinical conversion to mild cognitive impairment in cognitively healthy elderly [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119180