

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.019

血清 BDNF、IGF-1 及 CysC 水平与帕金森病患者 自主神经功能障碍的关系研究*

刘丽娟 康涛 王卫婵 卫婧雅 杜芳[△]

(空军军医大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710000)

摘要 目的:研究血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子(IGF)-1 及胱抑素 C(CysC)水平与帕金森病(PD)患者自主神经功能障碍的关系。**方法:**188 例 PD 患者根据是否发生自主神经功能障碍分为自主神经功能障碍组(n=63)、非自主神经功能障碍组(n=125)。另选取健康志愿者 140 例为对照组。比较三组 BDNF、IGF-1 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响因素。**结果:**对照组、非自主神经功能障碍组、自主神经功能障碍组 BDNF、IGF-1 水平依次下降,CysC 水平依次升高($P<0.05$)。血清 BDNF、IGF-1 低水平、血清 CysC 高水平、SSR 异常、H-Y 分期 2.5~4 期是 PD 患者自主神经功能障碍的危险因素($P<0.05$)。**结论:**血清 BDNF、IGF-1 低水平及 CysC 高水平促进 PD 患者自主神经功能障碍的发生发展。

关键词:脑源性神经营养因子;胰岛素样生长因子-1;胱抑素 C;帕金森病;自主神经功能障碍

中图分类号:R742.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4268-03

Study on the Relationship between Serum BDNF, IGF-1 and CysC Levels and Autonomic Nerve Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease*

LIU Li-juan, KANG Tao, WANG Wei-chan, WEI Jing-ya, DU Fang[△]

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor (IGF)-1 and cystatin C (CysC) levels and autonomic nerve dysfunction in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** 188 PD patients were divided into autonomic nerve dysfunction group (n=63) and non-autonomic nerve dysfunction group (n=125) according to the occurrence of autonomic nerve dysfunction, and 140 healthy volunteers were selected as the control group. The levels of BDNF and IGF-1 among three groups were compared. The influencing factors was analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results:** The BDNF, IGF-1 levels in control group, non-autonomic nerve dysfunction group and autonomic nerve dysfunction group decreased in turn, and the CysC level increased in turn ($P<0.05$). Low serum BDNF, IGF-1 levels, high serum CysC level, abnormal SSR, and H-Y stage 2.5~4 were risk factors for autonomic dysfunction in PD patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The low serum BDNF, IGF-1 levels and high CysC level promote the occurrence and development of autonomic nerve dysfunction in PD patients.

Key words: Brain-derived neurotrophic factor; Insulin-like growth factor; Cystatin C; Parkinson's disease; Autonomic nerve dysfunction

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

Article ID: 1673-6273(2024)22-4268-03

前言

帕金森病(PD)临床表现为认知障碍、运动障碍、自主神经功能障碍、睡眠障碍等症状,其中自主神经功能障碍贯穿 PD 始终,也是直接或间接导致患者死亡的重要原因^[1,2]。目前,临床多采用量表诊断 PD 患者自主神经功能障碍,主观性较强。

PD 患者自主神经功能障碍发病机制复杂,涉及神经递质、氧化应激、脑神经细胞因子分泌紊乱等^[3]。脑源性神经营养因子(BDNF)与多巴胺能神经元的存活、分化有关,其水平降低可引起癫痫患者自主神经功能障碍^[4]。胰岛素样生长因子(IGF)-1

参与神经生长发育、分化成熟以及神经髓鞘形成,其水平降低与自主神经功能障碍的发生有关^[5]。胱抑素 C(CysC)属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂,CysC 水平与心血管自主神经功能障碍相关^[6]。本研究拟探讨血清 BDNF、IGF-1 及 CysC 水平与 PD 患者自主神经功能障碍的关系,整理如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究获得我院医学伦理委员会审核批准。选取 2020 年 4 月~2023 年 6 月我院收治的 188 例 PD 患者。根据是否发生

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-338)

作者简介:刘丽娟(1982-),女,硕士,主治医师,研究方向:脑神经,E-mail: 15102935245@163.com

△ 通讯作者:杜芳(1972-),女,博士,副主任医师,研究方向:中枢神经系统感染及免疫性疾病、癫痫,E-mail: dufang@fmmu.cn

(收稿日期:2024-05-24 接受日期:2024-06-20)

自主神经功能障碍将 PD 患者分为自主神经功能障碍组 (n=63)、非自主神经功能障碍组 (n=125)^[7]。另选取同时期在我院进行体检的健康志愿者 140 例纳入对照组。纳入标准:(1)符合 PD 诊断标准^[8];(2)临床资料完整;(3)Hoehn-Yahr(H-Y)分期 1~4 期;(4)签署同意书。排除标准:(1)伴有脑部疾病史;(2)合并精神疾病;(3)存在沟通障碍;(4)服用影响自主神经系统药物;(5)合并心肝肾等功能障碍者;(6)继发性 PD。

1.2 方法

收集 PD 组性别、年龄、受教育程度、病程、皮肤交感反应(SSR)异常情况、H-Y 分期、PD 家族史、合并症(糖尿病、高血压)、BDNF、IGF-1 及 CysC 等资料。

1.3 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件。计量资料以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示,两组对比行 t 检验,三组对比行 F 检验。计数资料用 "n(%)" 表示,行 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析影响因素。 $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BDNF、IGF-1 及 CysC 比较

对照组、非自主神经功能障碍组、自主神经功能障碍组 BDNF、IGF-1 水平依次下降,CysC 水平依次升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 BDNF、IGF-1 及 CysC 比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of BDNF, IGF-1 and CysC($\bar{x} \pm s$)

Groups	BDNF(ng/mL)	IGF-1(ng/mL)	CysC(mg/L)
Control group(n=140)	11.67± 1.95	82.03± 6.17	2.18± 0.39
Non-autonomic nerve dysfunction group(n=125)	9.32± 0.96	73.59± 8.79	2.57± 0.66
Autonomic nerve dysfunction group(n=63)	6.66± 0.82	58.85± 9.48	3.97± 0.74
F	16.492	24.508	31.649
P	0.000	0.000	0.000

2.2 单因素分析

PD 患者自主神经功能障碍与 SSR 异常情况、H-Y 分期有

关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 2 Univariate analysis [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Indexes		Autonomic nerve dysfunction group(n=63)	Non-autonomic nerve dysfunction group(n=125)	χ^2/t	P
Gender	Male	35(55.56)	68(54.40)	0.023	0.881
	Female	28(44.44)	57(45.60)		
Age (years old)		67.21± 5.27	66.92± 4.65	0.386	0.700
Education level	Primary school and below	26(41.27)	59(47.20)	0.593	0.743
	Junior high school	23(36.51)	41(32.80)		
	College degree or above	14(22.22)	25(20.00)		
Disease course (years)		7.89± 0.79	7.87± 0.97	0.142	0.888
SSR abnormal condition	Yes	41(65.08)	39(31.20)	19.669	<0.001
	No	22(34.92)	86(68.80)		
H-Y stage	1~2 stage	28(44.40)	78(62.40)	5.491	0.019
	2.5~4 stage	35(55.60)	47(37.60)		
PD family medical history		5(7.94)	12(9.60)	0.141	0.707
Diabetes mellitus		15(23.81)	24(19.20)	0.541	0.462
Hypertension		17(26.98)	28(22.40)	0.484	0.487

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以 "PD 患者是否发生自主神经功能障碍" 为因变量(未发生 =0, 发生 =1),以表 1、表 2 中有统计学差异的因素为自变量,BDNF、IGF-1、CysC 为连续性变量,原值输入。SSR 异常情况赋值:无 =0,有 =1。H-Y 分期赋值:1~2 期 =0,2.5~4 期 =2。将

上述变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示血清 BDNF 低水平 [OR (95%CI):1.436 (1.251~1.568)],IGF-1 低水平 [OR (95%CI):1.571 (1.429~1.664)],CysC 高水平 [OR (95%CI):1.391 (1.287~1.536)],SSR 异常 [OR (95%CI):1.563 (1.473~1.648)],H-Y 分期 2.5~4 期 [OR (95%CI):1.304

(1.219~1.426)]是 PD 患者自主神经功能障碍的危险因素($P < 0.05$)

3 讨论

自主神经功能障碍是常见的 PD 非运动症状,有学者指出自主神经功能障碍可能加快 PD 患者病情进展、缩短患者生存时间^[9]。因此,寻找可有效评估 PD 患者自主神经功能障碍的生物学指标对于改善患者预后尤为必要。

BDNF 是脑内分布最为广泛的神经营养因子,既往研究证实其参与 PD 的发生、发展^[4]。本次研究结果显示,BDNF 低水平可能促进 PD 患者自主神经功能障碍的发生发展。分析原因,PD 产生的病理基础是路易小体引起的多巴胺能神经元丢失,BDNF 不仅可促进多巴胺能神经元的细胞分化,同时可增强其对多巴胺的摄取能力;而 PD 患者体内 BDNF 低水平则提示这一保护机制遭到破坏,从而促使 PD 患者自主神经功能障碍进展^[10]。IGF-1 能修复损伤细胞,其水平升高可能预示 PD 的进展,其水平降低与癫痫患者发生自主神经功能障碍有关^[11]。本次研究结果显示,IGF-1 低水平可能促进 PD 患者自主神经功能障碍的发生发展。分析原因,可能是 IGF-1 作为一种促生长因子,能够促进多巴胺能神经元的存活和增殖,减少细胞凋亡。PD 患者由于 IGF-1 的神经保护能力耗尽,其表达水平降低,导致其对黑质纹状体多巴胺能神经元的保护作用下降,从而导致 PD 患者自主神经功能障碍发生发展^[11]。既往研究证实^[9],CysC 水平与心血管自主神经功能障碍相关。本次研究结果显示,CysC 高水平可能促进 PD 患者自主神经功能障碍的发生发展。分析原因可能是,PD 患者自主神经功能障碍的发病与环境、遗传及神经系统老化等多因素的交互作用有关。

本次研究结果发现,BDNF、IGF-1、CysC 异常表达均可促进 PD 的发生和 PD 患者的病情进展,增加自主神经功能障碍的发生风险。SSR 异常提示下丘脑后部及中脑网状结构可能存在异常,导致神经细胞因子分泌异常,故而 PD 患者自主神经功能障碍风险较高^[12]。H-Y 分期越高的 PD 患者病情越严重,累及范围越广,因此自主神经功能障碍发生风险越高^[13]。

综上所述,血清 BDNF、IGF-1 低水平、CysC 高水平可能促进 PD 患者自主神经功能障碍的发生发展。

参考文献(References)

[1] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021,

397(10291): 2284-2303.

[2] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397.

[3] di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, et al. Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring [J]. Sensors (Basel), 2020, 20(12): 3529.

[4] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1170.

[5] Chen SF, Jou SB, Chen NC, et al. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Associated With Autonomic Dysfunction and Impaired Cerebral Autoregulation in Patients With Epilepsy [J]. Front Neurol, 2018, 9(1): 969.

[6] Yang X, Lin Q, Li X, et al. Cystatin C Is an Important Biomarker for Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chinese Type 2 Diabetic Patients[J]. J Diabetes Res, 2019, 7(3): 1706964.

[7] Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT[J]. Mov Disord, 2004, 19(11): 1306-1312.

[8] 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学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53(12):973-986.

[9] 陆胤,焦玲,刘伟民.帕金森病患者心率变异性、血压变异性及交感神经皮肤反应的临床研究 [J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(6):453-459.

[10] 吴擎,俞鸣,刘红艳.血清 BDNF、Val66 Met 基因多态性和早期帕金森病临床症状的相关性 [J].中风与神经疾病杂志,2022,39(5):425-429.

[11] 许叶,李秋萍,许苗菁,等.血清 IGF-1、IDE、APOE-4 水平在帕金森病中的临床诊断价值研究 [J].国际检验医学杂志,2023,44(5):548-552,560.

[12] 邢歆,朱晓峰.帕金森病睡眠障碍临床分析及 SSR 相关研究[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(10):650-653.

[13] 周弋人,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.

(上接第 4232 页)

[10] Zhou J, Wang Y, Jiang G. Oxycodone versus morphine for cancer pain titration: A systematic review and pharmacoeconomic evaluation [J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0231763.

[11] Nielsen S, Tse WC, Larance B. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 9(9): CD011117.

[12] 孙加晓,苏世昕,郑娟娟,等.羟考酮自控静脉镇痛对肺癌术后患者免疫功能及镇痛效果的影响 [J].福建医科大学学报,2024,58(3):188-192.

[13] Ma J, Bi Y, Zhang Y, et al. Erector spinae plane block for postoperative analgesia in spine surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Spine J, 2021, 30(11): 3137-3149.