

• 论 著 •

帕金森病患者血清 miR-124 水平与认知损害、炎症及氧化应激反应的相关性*

罗 丹, 吴继祥, 覃国勇, 陶先明[△]

重庆医科大学附属第一医院大足医院/重庆市大足区人民医院神经内科, 重庆 402360

摘要:目的 探讨不同认知状态下帕金森病(PD)患者血清 miR-124 表达差异以及与炎症和氧化应激反应的关系。方法 选取 2018 年 3 月至 2021 年 9 月在该院治疗的 PD 患者 98 例为 PD 组, 根据国际帕金森病和运动障碍协会工作组现行临床诊断标准分组, 其中轻微认知障碍(PD-MCI)者 33 例(PD-MCI 亚组), 痴呆(PDD)者 26 例(PDD 亚组)。将发生认知障碍的 PD 患者(包括 PD-MCI 和 PDD 患者)纳入 PD-CI 组, 将未发生认知障碍的 PD 患者纳入 PD-NC 组(39 例)。另纳入同期无任何神经和精神疾病史的志愿者 50 例为对照组。检测各组血清 miR-124 水平, 分析血清 miR-124 与 PD 患者认知损害、临床评估量表评分、炎症和氧化应激反应标志物的关系。结果 PD 组血清 miR-124 水平低于对照组($P < 0.05$), 其中 PDD 亚组血清 miR-124 水平低于 PD-MCI 亚组和 PD-NC 组($P < 0.05$)。对于 PD 组患者, 血清 miR-124 水平与 PD 统一评定量表 III (UPDRS-III) 评分、修正 Hoehn&Yahr 分级、老年抑郁量表评分以及过氧化物歧化酶、过氧化氢酶、丙二醛、晚期氧化蛋白产物、三磷酸腺苷、二磷酸腺苷、腺苷脱氨酶、髓过氧化物酶、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤生长因子- α 水平有关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, miR-124 是 PD-CI 发生/进展的独立影响因素($P < 0.05$)。血清 miR-124 用于区分 PDD、PD-MCI 时, 曲线下面积(AUC)为 0.840(95%CI: 0.764~0.916); 用于区分 PD-CI、PD-NC 时, AUC 为 0.844(95%CI: 0.766~0.922)。在多元线性回归模型中, 控制教育年限和 UPDRS-III 评分后, 血清 miR-124 水平对整体认知状态的影响有统计学意义($\beta = 0.134, t = 1.391, P < 0.001$)。结论 血清 miR-124 与 PD 患者认知损害、炎症和氧化应激反应有关, 可能成为 PD-CI 的有效诊断标志物, 并有助于进一步了解 PD-CI 进展的病理生理学机制。

关键词: 帕金森病; 微小核糖核酸-124; 认知损害; 炎症; 氧化应激

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.18.015

中图法分类号: R742.5

文章编号: 1673-4130(2022)18-2249-06

文献标志码: A

Correlation of serum miR-124 level with cognitive impairment and inflammatory/oxidative stress response in patients with Parkinson's disease*

LUO Dan, WU Jixiang, QIN Guoyong, TAO Xianming[△]

Department of Neurology, Dazu Hospital, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University/ Dazu District People's Hospital, Chongqing 402360, China

Abstract: Objective To investigate the expression difference of serum miR-124 in the patients with Parkinson's disease (PD) under different cognitive states and its relationship with inflammatory/oxidative stress response. **Methods** A total of 98 PD patients treated in this hospital from March 2018 to September 2021 were selected as the PD group. According to the current clinical diagnostic criteria of the Working Group of the International Parkinson's Movement Disorders Association, 33 cases were mild cognitive impairment (PD-MCI subgroup) and 26 cases were dementia (PDD subgroup). The PD patients with cognitive impairment (including PD-MCI and PDD) were included into the PD-CI group, and the patients without cognitive impairment were included into the PD-NC group (39 cases). In addition, 50 volunteers without any history of neurological or psychiatric diseases were included as the control group. Serum miR-124 level in each group was detected. The relationship between serum miR-124 level with the cognitive impairment, clinical assessment scale score and markers of inflammation/oxidative stress in PD patients was analyzed. **Results** The level of serum miR-124 in the PD group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), in which the serum miR-124 level in

* 基金项目: 重庆市大足区科技计划项目(DZKJ2020ACC1023)。

作者简介: 罗丹, 女, 主治医师, 主要从事神经内科相关疾病的诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: luo_1123@163.com。

the PDD subgroup was lower than that in the PD-MCI subgroup and PD-NC group ($P < 0.05$). For the PD group, serum miR-124 level was related with the Unified Parkinson Disease Rating Scale 3.0 (UPDRS-III) score, modified Hoehn & Yahr stage, Geriatric Depression Scale score, and the levels of superoxide dismutase, catalase, malondialdehyde, advanced oxidation protein product, adenosine triphosphate, adenosine diphosphate, adenosine deaminase, myeloperoxidase, interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that miR-124 was an independent influencing factor for the occurrence/progression of PD-CI ($P < 0.05$). When serum miR-124 was used to distinguish PDD from PD-MCI, the area under the curve (AUC) was 0.840 (95%CI: 0.764–0.916), and when used to distinguish PD-CI from PD-NC, AUC was 0.844 (95%CI: 0.766–0.922). After controlling for years of education and UPDRS-III score in the multivariable linear regression model, the effect of serum miR-124 level on overall cognitive status was statistically significant ($\beta = 0.134, t = 1.391, P < 0.001$). **Conclusion** Serum miR-124 is associated with the cognitive impairment, inflammation and oxidative stress in PD patients, which may become an effective diagnostic marker of PD-CI and contribute to further understand the pathophysiological mechanism of PD-CI progression.

Key words: Parkinson's disease; miR-124; cognitive impairment; inflammation; oxidative stress

帕金森病(PD)是一种由中脑多巴胺能神经元选择性丢失引起的进行性多系统神经退行性病变,以认知损害为最普遍和最严重的表现^[1]。然而,目前关于认知损害进展[从轻微认知障碍(PD-MCI)进展至痴呆(PDD)]的相关机制尚不明确,这给临床预防和控制该病带来了巨大的困难。微小核糖核酸(miRNA)是内源性非编码短链 RNA 分子,通过抑制或促进其 mRNA 靶标的降解起到转录后调节作用^[2]。miRNA 作为神经退行性疾病的循环生物标志物,正在被学者们积极地研究^[3]。有报道称,一组大脑特异性 miRNA,如 miR-124,在神经发育、突触可塑性、调节记忆和神经退行性疾病相关的蛋白方面发挥着关键作用,其水平异常从而导致认知障碍^[4]。然而目前较少有临床研究调查过 miR-124 在 PD 认知损害进展中的作用。为了探讨这一问题,本研究比较了不同认知状态下 PD 患者血清 miR-124 表达差异以及其与炎症和氧化应激反应的关系,从而为明确 miR-124 在诊断 PD 患者认知损害中的临床意义提供证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 3 月至 2021 年 9 月在本院神经内科治疗的 98 例 PD 患者作为 PD 组,其中男 59 例、女 39 例,年龄 50~80 岁、平均(62.49 \pm 8.39)岁。由 2 名资深的运动障碍专家根据国际帕金森病和运动障碍协会工作组(MDS)现行临床诊断标准^[5]进行诊断。任何有脑卒中、癫痫、脑炎、创伤性脑损伤、恶性肿瘤、心脏事件或严重精神疾病史的患者都被排除。另外纳入同期没有任何神经和精神疾病史的志愿者 50 例作为对照组,其中男 29 例、女 21 例,年龄 51~81 岁、平均(63.75 \pm 6.78)岁。两组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批

通过,所有研究对象家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 患者的临床评估 所有患者都经过至少停药(抗 PD 治疗的相关药物)12 h 后进行临床评估。运动症状采用 PD 统一评定量表 III (UPDRS-III)和修正 Hoehn & Yahr(H & Y)分级进行评定;非运动症状采用 Epworth 嗜睡量表(ESS)、老年抑郁量表(GDS)、Sniffin 嗅觉筛查试验(SSST-12)和快动眼睡眠行为障碍筛查问卷(DSQ)进行评定。

1.2.2 神经心理学评估 所有参与者均接受了简易精神状态检查(MMSE)以进行整体认知评价,并对 5 个特定认知领域进行了综合性神经心理学成套测验。所有参与者在认知评估期间都处于静息状态,以尽量减少对运动症状的影响。将神经心理学测试的原始分数(包括记忆能力、语言能力、执行能力得分)转换为 Z 分[(研究组分数-对照组分数)/对照组分数标准差]。PDD 是根据 MDS 现行临床诊断标准诊断的。PD-MCI 是根据 MDS 2012 年(2 级)标准^[5]定义的,需要在同一认知领域或跨不同领域至少 2 次神经心理测试中出现损伤(低于标准平均值 >1.5 倍标准差)。将发生认知障碍的 PD 患者[包括 26 例 PDD 患者(PDD 亚组)和 33 例 PD-MCI 患者(PD-MCI 亚组)]纳入 PD-CI 组。将未发生认知障碍的患者纳入 PD-NC 组,共 39 例。

1.2.3 miR-124 水平检测 在进行临床和神经心理学评估的当天,收集所有研究对象血清样本。采用 miRNeasy 血清/血浆试剂盒(德国 Qiagen 公司)提取血清 miRNA。用 miRcute miRNA 第 1 链 cDNA 合成试剂盒(德国 Qiagen 公司)进行反转录,然后对 2 μ L 产物进行实时荧光定量 PCR。扩增条件如下:95 $^{\circ}$ C 变性 15 min,95 $^{\circ}$ C 15 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,70 $^{\circ}$ C 34 s,延

伸阶段采集荧光信号,共 40 个循环。PCR 引物(美国 Life Technologies 公司)序列如下:miR-124,正向 5'-GCT AAG GCA CGC GGT G-3',反向 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3';外参 cel-miR-39,5'-GCT TCG GCA GCA CAT ATA CTA AAA T-3'。相对表达水平使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。

1.2.4 血清生化指标检测 从禁食 12 h 的研究对象中采集外周静脉血标本 5 mL。血凝块形成后,3 000 r/min 离心 15 min 分离血清。生化分析在本院实验室进行,测定血清氧化应激反应标志物[超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)]和系统性炎症介质[三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP),以及腺苷脱氨酶(ADA)、髓过氧化物酶(MPO)、NLR 家族含热蛋白结构域蛋白(NLRP)1、NLRP3、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子(TNF)- α]。试剂盒购自上海通蔚实业有限公司。测定 450 nm 处吸光度,计算对应的梯度浓度,绘制标准曲线。

1.3 统计学处理 使用 SPSS26.0 软件处理数据。计数资料以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验或 Fisher's 精确概率法。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较分别进行 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。相关性采用 Spearman 或 Pearson 相关进行分析,采用多元线性回归分析 miR-124 水平对认知领域评分的影响。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析导致 PD 患者认知损害的因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 miR-124 对 PDD 和 PD-MCI 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组和对照组血清生化指标和 miR-124 水平比较 PD 组血清 miR-124、ADA 水平低于对照组, AOPP、ATP、ADP、MPO、NLRP1、NLRP3、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PD 组和对照组血清生化指标和 miR-124 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	miR-124	SOD (U/mL)	CAT (U/L)	MDA (nmol/L)	AOPP (μ mol/L)	ATP [nmol/(min·mL)]	ADP [nmol/(min·mL)]
对照组	50	4.59(3.51,6.03)	5.86(4.82,7.20)	8.00(6.00,11.10)	6.60(4.35,10.93)	36.65(30.90,44.85)	10.15(6.60,15.13)	8.65(6.60,13.88)
PD 组	98	0.54(0.39,0.73)	5.94(5.00,7.50)	8.30(6.00,12.98)	7.00(4.55,14.98)	53.37(33.15,82.93)	14.55(10.88,18.25)	21.57(12.22,27.83)
<i>Z/t</i>		5.551	-0.726	-0.827	-1.853	-2.179	-4.198	-6.402
<i>P</i>		<0.001	0.468	0.408	0.064	0.029	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	ADA (U/L)	MPO (U/L)	NLRP1 (pg/mL)	NLRP3 (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组	50	2.45(2.00,5.63)	1.32(1.08,2.18)	75.00(68.75,83.00)	114.90(83.13,196.23)	3.16(2.13,4.61)	10.55(6.91,18.65)	4.95 \pm 1.81
PD 组	98	2.30(1.60,3.30)	2.04(1.28,4.70)	108.38(92.88,131.18)	118.10(76.53,217.98)	5.85(5.35,7.35)	13.93(8.73,23.18)	6.75 \pm 2.34
<i>Z/t</i>		2.430	-4.180	-7.056	-0.385	-7.667	-2.874	-4.758
<i>P</i>		0.015	<0.001	<0.001	0.700	<0.001	0.004	<0.001

2.2 血清 miR-124 水平与认知损害的关系 PD-CI 患者血清 miR-124 水平低于 PD-NC 患者 [0.45 (0.34,0.62) vs. 0.85 (0.79,0.95), $Z = -6.077$, $P < 0.05$],且 PDD 亚组患者血清 miR-124 水平亦低于 PD-MCI 亚组 [0.46 (0.41,0.66) vs. 0.51 (0.37,0.69), $Z = -2.773$, $P = 0.006$]。Spearman 相关分析结果提示,血清 miR-124 水平和认知损害呈负相关 ($r = -0.598$, $P < 0.001$)。

2.3 血清 miR-124 水平与 PD 组患者临床评估量表评分等的关系 Pearson 相关分析结果提示,血清 miR-124 水平与 PD 组患者 UPDRS-III 评分、H&Y 分级、GDS 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 血清 miR-124 水平与 PD 组患者系统性炎症介质及氧化应激反应标志物的关系 Pearson 相关分析

结果提示,血清 miR-124 水平与 PD 组患者 SOD、CAT、MDA、AOPP、ATP、ADP、ADA、MPO、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均具有相关性 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 血清 miR-124 水平与 PD 组患者临床评估量表评分等的关系

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
UPDRS-III 评分	-0.710	<0.001
H&Y 分级	-0.573	<0.001
ESS 评分	0.074	0.470
GDS 评分	-0.037	<0.001
SSST-12 评分	0.134	0.188
DSQ 评分	-0.176	0.083

表 3 血清 miR-124 水平与 PD 组患者系统性炎症介质和氧化应激反应标志物的关系

变量	<i>r</i>	<i>P</i>
SOD	0.136	0.036
CAT	-0.118	0.029
MDA	0.034	0.047
AOPP	-0.031	0.035
ATP	-0.080	0.033
ADP	-0.035	0.029
ADA	-0.116	0.046
MPO	0.084	0.041
NLRP1	-0.135	0.186
NLRP3	0.042	0.678
IL-1β	-0.064	0.033
IL-6	0.059	0.026
TNF-α	-0.154	0.030

2.5 多因素 Logistic 回归分析导致 PD 患者认知损害的危险因素 为了研究 PD 患者认知损害的危险因素,以是否发生认知损害作为因变量(PD-NC=0, PD-

CI=1); 同样地,为了研究认知损害进展的影响因素,进一步将是否发生 PDD 作为因变量(PD-MCI=0, PDD=1)。经单变量模型筛选患者的临床资料后,只有 H&Y 分级、GDS 评分、血清 miR-124 是 PD-CI 发生和进展的影响因素($P < 0.05$),除此以外,UPDRS-III 评分、血清 IL-6、TNF-α 亦是 PD-CI 发生的影响因素($P < 0.05$);血清 MDA、IL-1β 是 PD-CI 进展的影响因素($P < 0.05$)。将上述变量进一步纳入多因素 Logistic 回归模型,证实血清 miR-124 和 UPDRS-III 评分是 PD-CI 发生的独立影响因素($P < 0.05$);而血清 miR-124 和 MDA 是 PD-CI 进展的影响因素($P < 0.05$)。见表 4、5。

2.6 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,miR-124 在鉴别诊断 PDD、PD-MCI 时,曲线下面积(AUC)为 0.840(95%CI: 0.764~0.916),对应截断值为 0.705,特异度为 100.0%,灵敏度为 69.4%;在鉴别诊断 PD-CI、PD-NC 时,AUC 为 0.844(95%CI: 0.766~0.922),对应截断值为 0.695,特异度为 73.8%,灵敏度为 100.0%。见图 1。

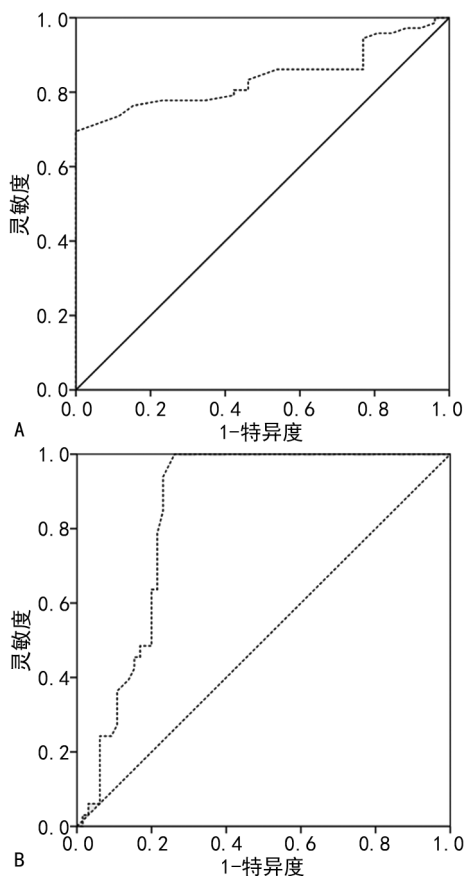
表 4 单因素 Logistic 回归分析导致 PD 患者认知损害的危险因素

项目	PDD vs. PD-MCI		PD-CI vs. PD-NC	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
UPDRS-III 评分	1.042(0.989~1.098)	0.123	1.261(1.145~1.387)	<0.001
H&Y 分级	1.516(1.071~2.147)	0.019	1.670(1.166~2.392)	0.005
GDS 评分	1.234(1.090~1.784)	0.033	1.095(1.015~1.268)	0.020
miR-124	0.028(0.002~0.360)	0.006	0.002(0.001~0.034)	<0.001
年龄	1.057(0.997~1.121)	0.062	1.032(0.979~1.086)	0.250
性别	1.132(0.349~2.158)	0.760	1.460(0.313~1.778)	0.174
SOD	1.139(0.908~1.428)	0.260	1.047(0.835~1.220)	0.640
CAT	0.968(0.903~1.038)	0.357	0.999(0.928~1.065)	0.968
MDA	1.070(1.003~1.143)	0.042	1.014(0.958~1.066)	0.616
AOPP	0.993(0.982~1.003)	0.179	1.005(0.994~1.016)	0.345
ATP	0.964(0.920~1.010)	0.123	0.996(0.949~1.041)	0.855
ADP	1.001(0.976~1.026)	0.929	1.013(0.988~1.038)	0.288
ADA	0.937(0.750~1.170)	0.564	1.029(0.789~1.221)	0.794
MPO	1.092(0.910~1.309)	0.344	0.893(0.709~1.052)	0.199
NLRP1	0.994(0.982~1.006)	0.337	1.001(0.989~1.013)	0.850
NLRP3	1.002(0.998~1.006)	0.255	1.002(0.998~1.005)	0.319
IL-1β	0.826(0.685~0.996)	0.046	1.023(0.934~1.278)	0.188
IL-6	0.984(0.957~1.013)	0.283	1.233(1.087~1.698)	0.036
TNF-α	0.913(0.757~1.102)	0.342	1.077(1.009~1.567)	0.042
ESS 评分	0.972(0.878~1.077)	0.589	1.023(0.923~1.115)	0.637
SSST-12 评分	1.120(0.860~1.460)	0.400	1.046(0.783~1.253)	0.703
DSQ 评分	1.085(0.868~1.356)	0.476	1.102(0.893~1.272)	0.313

表 5 多因素 Logistic 回归分析导致 PD 患者认知损害的危险因素

项目	PDD vs. PD-MCI		PD-CI vs. PD-NC	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
UPDRS-III 评分	—	—	1.270(1.132~1.425)	<0.001
H&Y 分级	1.147(0.748~1.757)	0.530	0.575(0.291~1.139)	0.112
GDS 评分	1.111(0.920~1.225)	0.093	1.009(0.873~1.125)	0.884
miR-124	0.039(0.001~0.981)	0.041	0.027(0.001~0.458)	0.027
MDA	1.114(1.024~1.213)	0.012	—	—
IL-1 β	0.933(0.713~1.019)	0.116	—	—
IL-6	—	—	0.998(0.927~1.580)	0.117
TNF- α	—	—	1.031(0.985~1.431)	0.095

注：—表示无数据。



注：A 为 miR-124 鉴别诊断 PDD、PD-MCI 的 ROC 曲线；B 为 miR-124 鉴别诊断 PD-CI、PD-NC 的 ROC 曲线。

图 1 miR-124 用于鉴别诊断 PDD、PD-MCI、PD-CI、PD-NC 的 ROC 曲线

2.7 多元线性回归分析血清 miR-124 水平与认知领域评分的关系 在多元线性回归模型中控制教育年限和 UPDRS-III 评分后,血清 miR-124 水平对整体认知状态(MMSE 评分)的影响有统计学意义($\beta = 0.134, t = 1.391, P < 0.001$)。在特定认知域中,血清 miR-124 水平对记忆能力 Z 分($\beta = 0.483, t = 1.388, P < 0.001$)、语言能力 Z 分($\beta = 0.354, t = 1.452, P < 0.001$)、执行能力 Z 分($\beta = 0.309, t = 1.326, P < 0.001$)的影响也有统计学意义。

3 讨论

PD 是世界范围内第二大与衰老有关的神经退行性疾病,其发病机制复杂^[6]。而氧化应激反应是贯穿整个老化过程的一个关键因素,在 PD 发病过程中,氧化应激反应是线粒体缺乏和慢性炎症导致的结果,在这个过程中,二者都会产生大量活性氧和活性氮^[7]。这些反应性物质可导致黑质中多巴胺能神经元的死亡,从而形成细胞损伤-神经炎症-过度氧化应激反应的恶性循环。miR-124 是在神经和免疫系统中发挥作用的被人们研究得最深入的 miRNA 之一^[8]。先前有动物实验发现,miR-124 可以抑制 PD 发展过程中的神经炎症,可能是调节 PD 炎性反应的治疗靶点^[9]。而本研究则通过临床样本证实,PD 组患者血清 miR-124 水平显著低于对照组,与认知损伤、炎症和氧化应激反应密切相关($P < 0.05$),而且检测血清 miR-124 对于鉴别诊断 PD-CI 与 PD-NC、PDD 与 PD-MCI 均有较高的效能,有望成为早期诊断或预防 PD-CI 进展的有效生物标志物。

miR-124 是一种脑特异性 miRNA,在大脑和中枢神经系统发育过程中高度表达^[10]。研究表明,miR-124 是外周和中枢神经系统炎症过程中的关键介质,可抑制小胶质细胞/巨噬细胞的激活并减少促炎细胞因子的产生,进而在一定程度上防止多种神经退行性疾病中的神经元损伤^[11]。据报道,miR-124 可以通过调节 MEKK3/NF- κ B 信号通路来抑制 PD 发展中的神经炎症,作为调节 PD 炎性反应的潜在治疗靶点^[8]。miR-124 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的神经元损伤中表达下调,上调 miR-124 可显著促进 PD 患者多巴胺能神经元的自噬相关蛋白表达,在 PD 发展过程中抑制神经炎症。例如, YAO 等^[12]报道 miR-124 通过靶向 NF- κ B 和自噬作用,进而抑制 PD 发展过程中的炎性反应,表明 miR-124 可能是调节 PD 患者炎性反应、有前景的治疗靶点。在 PD 模型小鼠中,miR-124 还参与由钙蛋白酶

1/p25 介导的 CDK5 表达, 体外补充 miR-124 可增加细胞活力并减少钙蛋白酶 1/CDK5 通路的蛋白质表达^[13]。本研究中, 与对照组相比, PD 组患者血清 miR-124 表达水平显著降低, 这与赵利等^[14]研究结果一致。该研究表明, 下调的 miR-124 可通过多种促炎/氧化应激机制促进 PD 的进展和认知功能损害。

PD 的发病机制高度复杂, 但是基于患者的氧化应激反应和从各种实验模型中获得的证据, 研究者们发现了一些主要的细胞和分子机制, 如蛋白毒性、线粒体功能障碍等^[15]。而神经炎症和氧化应激反应在这个过程中发挥着关键作用。它们可能代表了最终导致神经元死亡和退化的损害途径。然而, 将一些氧化应激反应指标如 SOD、CAT、MDA 作为 PD 的标志物是有争议的, 这与个体差异和指标不稳定性有关。本研究发现, miR-124 可作为 PD 患者认知障碍的生物标志物。首先, 本研究阐明了认知障碍的 PD 患者血清 miR-124 水平普遍下调, 特别是 PDD 亚组与 PD-MCI 亚组或 PD-NC 组相比, 下降更明显。此外, miR-124 在鉴别诊断 PDD 和 PD-MCI 方面或 PD-CI 和 PD-NC 方面也有较高的 AUC。在调整了其他混杂因素后, miR-124 与整体认知参数有关 ($P < 0.05$)。与认知障碍的特殊联系, 使 miR-124 有望成为诊断或预测 PD 患者早期认知损害的潜在生物标志物。

综上所述, 本研究证实血清 miR-124 水平与 PD 患者认知损害、神经炎症和氧化应激反应有关, miR-124 可能成为 PD-CI 的有效诊断标志物, 并有助于进一步了解 PD-CI 进展的病理生理学机制。但本研究仍有局限性, 首先, 研究的样本量偏小, 因此, 需要更多的样本来确认这些结果。其次, 本研究采用横断面设计, 不能分析 miR-124 对认知功能的纵向影响, 也不能作出因果推论。miR-124 在 PD 认知障碍发病机制中的作用值得进一步研究。

参考文献

- [1] 易震, 陈晓萍, 华蔚, 等. 帕金森病患者血同型半胱氨酸水平与认知功能、神经损伤、炎症反应的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(24): 2629-2632.
- [2] YANG Y, LI Y, YANG H, et al. Circulating micrornas and long non-coding rnas as potential diagnostic biomarkers for parkinson's disease[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 631553.
- [3] TAFRIHI M, HASHEMINASAB E. MiRNAs: biology,

biogenesis, their web, based tools, and databases[J]. MicroRNA, 2019, 8(1): 4-27.

- [4] MA J, WENG L, WANG Z, et al. MiR-124 induces autophagy: related cell death in cholangiocarcinoma cells through direct targeting of the EZH2-STAT3 signaling axis[J]. Exp Cell Res, 2018, 366(2): 103-113.
- [5] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [6] NIES Y H, MOHAMAD N H, LIM W L, et al. MicroRNA dysregulation in Parkinson's disease: a narrative review[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 660379.
- [7] KHAN Z, ALI S A. Oxidative stress: related biomarkers in Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Iran J Neurol, 2018, 17(3): 137-144.
- [8] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PIPERI C. MiR-124 and Parkinson's disease: a biomarker with therapeutic potential[J]. Pharmacol Res, 2019, 150: 104515.
- [9] YAO L, YE Y, MAO H, et al. MicroRNA-124 regulates the expression of MEKK3 in the inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 13.
- [10] SHI Y, TIAN T, CAI E L, et al. MiR-214 alleviates ischemic stroke: induced neuronal death by targeting dapk1 in mice[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 649982.
- [11] LIU X, FENG Z, DU L, et al. The potential role of microRNA-124 in cerebral ischemia injury[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 120.
- [12] YAO L, ZHU Z, WU J, et al. MicroRNA-124 regulates the expression of p62/p38 and promotes autophagy in the inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease [J]. FASEB J, 2019, 33(7): 8648-8665.
- [13] HAN D, DONG X, ZHENG D, et al. MiR-124 and the underlying therapeutic promise of neurodegenerative disorders[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1555.
- [14] 赵利, 李海燕, 王书霞. 帕金森病人血清 miR-543-3p、miR-124 表达与 IGF-1、BDNF、NGF 水平的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10): 1748-1751.
- [15] KUMARI S, GOYAL V, KUMARAN S S, et al. Quantitative metabolomics of saliva using proton NMR spectroscopy in patients with Parkinson's disease and healthy controls[J]. Neurol Sci, 2020, 41(5): 1201-1210.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-04-28)