

• 论 著 •

帕金森病患者血清 LCN2、PROS1 水平变化及其与疾病分期、认知障碍的相关性*

单树崇, 吴召军, 何 清

徐州市第一人民医院神经内科, 江苏徐州 221000

摘要:目的 探讨帕金森病(PD)患者血清脂质运载蛋白 2(LCN2)、蛋白 S 基因(PROs1)水平变化及其与疾病分期、认知障碍的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月该院诊治的 PD 患者 120 例为研究对象(PD 组),参考改良版 Hoehn-Yahr 分级(H-Y 分级),分为早期 PD 组(0~1.5 级, $n=50$),中期 PD 组($>1.5\sim3.0$ 级, $n=39$),晚期 PD 组($>3.0\sim5.0$ 级, $n=31$)。以同期健康体检的 60 例体检健康者为对照组。检测两组血清 LCN2、PROs1 水平。比较不同 PD 疾病分期 PD 患者血清 LCN2、PROs1 水平差异。Spearman 秩相关分析血清 LCN2、PROs1 水平与简易智力状态检查量表(MMSE),蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及 H-Y 分级的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者认知功能障碍的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LCN2、PROs1 水平对 PD 患者认知障碍的评估价值。结果 PD 组血清 LCN2、PROs1 水平分别为(97.47 ± 11.28) $\mu\text{g/L}$ 、(77.52 ± 8.69) $\mu\text{g/L}$,明显高于对照组(40.15 ± 6.22) $\mu\text{g/L}$ 、(32.49 ± 4.37) $\mu\text{g/L}$,差异均有统计学意义($t=36.641, 37.783$, 均 $P<0.05$)。晚期 PD 组血清 LCN2、PROs1 水平高于早期、中期 PD 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。认知障碍组 PD 患者病程、血清 LCN2、PROs1、H-Y 分级均高于认知正常组患者,而 MoCA 评分、MMSE 评分低于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 LCN2、PROs1 水平与 MoCA 评分、MMSE 评分呈负相关($r=-0.634, -0.489$, 均 $P<0.05$),与 H-Y 分级呈正相关($r=0.467, 0.625$, 均 $P<0.05$)。血清 LCN2、PROs1 是影响 PD 患者认知功能障碍的相关危险因素。血清 LCN2、PROs1 单独及联合对 PD 患者认知功能障碍预测的曲线下面积(AUC)为 0.905(95%CI: 0.868~0.955), 0.803(95%CI: 0.764~0.849), 0.836(95%CI: 0.770~0.867), 血清 LCN2、PROs1 联合检测 AUC 明显高于单独检测,差异具有统计学意义($Z=5.558, 4.974$, 均 $P<0.001$)。结论 PD 患者血清 LCN2、PROs1 水平升高,与 PD 疾病分期、认知障碍有关,两者联合检测对 PD 患者认知障碍具有较高的评估价值。

关键词: 帕金森病; 脂质运载蛋白 2; 蛋白 S 基因; 疾病分期; 认知功能障碍

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.09.009

中图法分类号: R742.5

文章编号: 1673-4130(2024)09-1068-06

文献标志码: A

Changes of serum LCN2 and PROs1 levels in Parkinson's disease patients and their correlation with disease staging and cognitive impairment*

SHAN Shuchong, WU Zhaojun, HE Qing

Department of Neurology, the First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum lipocalin-2(LCN2) and protein S gene (PROs1) levels in Parkinson's disease (PD) patients and their correlation with disease staging and cognitive impairment. **Methods** A total of 120 PD patients diagnosed and treated in the hospital from January 2019 to December 2022 were selected as the study objects (PD group). According to the improved Hoehn-Yahr grading (H-Y grading), they were divided into early stage PD group (0-1.5 grades, $n=50$), mid stage PD group ($>1.5-3.0$ grades, $n=39$), and late stage PD group ($>3.0-5.0$ grades, $n=31$). 60 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. Serum levels of LCN2 and PROs1 in both groups were detected. The differences in serum LCN2 and PROs1 levels among PD patients with different stages of PD were compared. The correlation between serum LCN2, PROs1 levels with the scores of the Simplified Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and H-Y grading were analyzed by Spearman rank correlation analysis. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the correlative factors affecting cognitive impairment in PD patients. The evalua-

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目(M2020075)。

作者简介:单树崇,男,副主任医师,主要从事脑血管病、运动障碍与帕金森病方面的研究。

tion value of serum LCN2, PROS1 levels in PD patients with cognitive impairment were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of LCN2 and PROS1 in the PD group were $(97.47 \pm 11.28) \mu\text{g/L}$, $(77.52 \pm 8.69) \mu\text{g/L}$, which were significantly higher than $(40.15 \pm 6.22) \mu\text{g/L}$ and $(32.49 \pm 4.37) \mu\text{g/L}$ in the control group, and the differences were statistically significant ($t = 36.641, 37.783, P < 0.05$). The serum levels of LCN2 and PROS1 in late stage PD group were significantly higher than those in the early stage PD group and mid stage PD group, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The course of disease, serum LCN2, PROS1 and H-Y grading of PD patients in the cognitive impairment group were higher than those in the cognitive normal group, while the MoCA score and MMSE score were lower than those in the cognitive normal group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum LCN2 and PROS1 were negatively correlated with MoCA scores and MMSE scores ($r = -0.634, -0.489, P < 0.05$), and positively correlated with H-Y grading ($r = 0.467, 0.625, P < 0.05$). Serum LCN2 and PROS1 were related risk factors affecting cognitive impairment in PD patients. The area under the curve (AUC) of serum LCN2, PROS1 alone and in combination for predicting cognitive impairment in PD patients was 0.905 (95%CI: 0.868–0.955), 0.803 (95%CI: 0.764–0.849), 0.836 (95%CI: 0.770–0.867). The AUC of combined detection of serum LCN2 and PROS1 was significantly higher than those of single detection, and the differences were statistically significant ($Z = 5.558, 4.974, P < 0.001$). **Conclusion** The increase of serum LCN2 and PROS1 levels in PD patients are related to the disease staging of PD and cognitive impairment. The combined detection of the two has high evaluation value for cognitive impairment of PD patients.

Key words: Parkinson's disease; lipocalin-2; protein S gene; disease staging; cognitive impairment

帕金森病(PD)是常见的神经系统变性疾病,好发于老年人群,病理上主要表现为黑质多巴胺能神经元变性坏死,临床上表现为行动迟缓、静止性震颤等典型运动症状及认知功能障碍、感觉障碍等非运动症状^[1]。认知功能障碍是较为常见的非运动症状,严重影响患者的生活质量^[2]。深入研究影响 PD 患者认知功能障碍发生的因素,对于延缓帕金森痴呆的发生,提高患者生活质量具有重要临床意义。脂质运载蛋白 2 (LCN2)是脂质运载蛋白家族成员,是相对分子质量为 25×10^3 的分泌型糖蛋白,参与调节细胞死亡、细胞迁移及细菌感染等多种生物学过程^[3]。近年来有研究发现,LCN2 能够通过促进小胶质细胞及星形胶质细胞的凋亡,促进阿尔兹海默病等神经退行性疾病认知功能障碍的发生^[4]。蛋白 S 基因(PROS1)编码蛋白是一种维生素 K 依赖性血浆蛋白,是抗凝血酶活性蛋白 C 的辅因子,参与血液凝固的抑制,与恶性肿瘤等疾病关系密切^[5]。近年来有学者利用生物信息学分析发现,PD 患者外周血单个核细胞中 PROS1 表达上调,参与调节 PD 患者体液免疫功能,影响 PD 的疾病进展,是潜在的 PD 生物标志物或治疗靶点^[6]。目前 PD 患者血清 LCN2、PROS1 水平及其与 PD 患者疾病分期和认知障碍的关系尚不清楚。本研究通过检测 PD 患者血清 LCN2、PROS1 水平,探讨两者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月本院诊治的 PD 患者 120 例为研究对象(PD 组)。其中,

男 66 例,女 54 例;年龄 60~89 岁,平均 (70.41 ± 6.72) 岁;合并高血压史 40 例;合并糖尿病史 21 例,合并高血脂史 33 例。纳入标准:(1)PD 诊断符合中华医学会神经病学分会 2016 年制定的《中国帕金森病的诊断标准》^[7];(2)患者及家属对本研究知情同意并签署执勤同意书。排除标准:(1)继发性帕金森综合征或叠加综合征;(2)阿尔兹海默病、血管性痴呆及其他疾病引起的认知功能障碍;(3)合并精神分裂症、抑郁症等严重精神疾病;(4)合并肝肾功能不全、心肺功能衰竭及全身重度感染等严重疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并凝血功能障碍性疾病。另选择同期健康体检的 60 例体检健康者为对照组。其中,男 32 例,女 28 例;年龄 51~87 岁,平均 (68.78 ± 9.15) 岁;合并高血压史 19 例;合并糖尿病史 7 例;合并高血脂史 10 例。两组患者性别、年龄、高血压史、糖尿病史及高血脂史比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 LCN2、PROS1 水平检测 留取 PD 组及对照组清晨空腹静脉血 5 mL,室温静置 1 h,3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 10 cm,分离上层血清。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LCN2、PROS1 水平。人 LCN2 ELISA 试剂盒购自上海优科唯生物公司(货号:YKW-112375)。人蛋白 S PROS1 ELISA 试剂盒购自钰博生物公司(货号:YB73319Hu)。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 PD 严重程度分期及认知功能障碍评估 PD 严重程度分期参考改良版 Hoehn-Yahr 分级表(H-Y 分级)^[8]。H-Y 分级 0~1.5 级的 PD 患者分为早期 PD 组($n=50$), H-Y 分级 >1.5~3.0 级的 PD 患者分为中期 PD 组($n=39$), H-Y 分级 >3.0~5.0 级的 PD 患者分为晚期 PD 组($n=31$)。采用蒙特利尔认知评估(MoCA)^[9]和简易智能精神状态检查量表(MMSE)^[10]对 PD 患者认知功能障碍判断。MoCA 评分内容包括注意力、执行功能、记忆力、语言功能、视结构技能、抽象思维、计算力和定向力共 8 个认知领域,量表评分范围 0~30 分,分数越高,认知功能越好。MMSE 评分内容包括时间及地点定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言、视空间能力共 7 个认知领域,量表总分范围 0~30 分,分数越高,认知功能越好。MoCA 评分 <26 分, MMSE 评分 <27 分的 PD 患者分为认知功能障碍组($n=66$), MoCA 评分 ≥ 26 分, MMSE 评分 ≥ 27 分的 PD 患者分为认知功能正常组($n=54$)。

1.2.3 观察指标 收集所有 PD 患者性别、年龄、教育水平、病程、高血压史、糖尿病史及高血脂病史等一般临床资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。符合正态性分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-Q 检验。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者认知功能障碍的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各指

标对 PD 患者认知功能障碍的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组和对对照组血清 LCN2、PROS1 水平比较 PD 组血清 LCN2、PROS1 水平分别为 $(97.47 \pm 11.28) \mu\text{g/L}$, $(77.52 \pm 8.69) \mu\text{g/L}$, 明显高于对照组 $(40.15 \pm 6.22) \mu\text{g/L}$, $(32.49 \pm 4.37) \mu\text{g/L}$, 差异均有统计学意义($t=36.641, 37.783, P < 0.001$)。

2.2 不同疾病分期 PD 患者血清 LCN2、PROS1 水平比较 单因素方差分析显示,早期、中期及晚期 PD 组患者血清 LCN2、PROS1 水平之间比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),进一步两两比较,晚期 PD 组血清 LCN2、PROS1 水平高于中期 PD 组,中期 PD 组血清 LCN2、PROS1 水平高于早期 PD 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同认知功能 PD 患者临床资料及血清 LCN2、PROS1 水平比较 认知障碍组 PD 患者病程、血清 LCN2、PROS1、H-Y 分级均高于认知正常组患者,而 MoCA 评分、MMSE 评分低于认知正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不同疾病分期 PD 患者血清 LCN2、PROS1 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

分组	n	LCN2	PROS1
早期 PD 组	50	82.59 ± 12.14	60.13 ± 7.26
中期 PD 组	39	98.10 ± 11.17*	78.35 ± 8.79*
晚期 PD 组	31	120.68 ± 13.08*#	104.52 ± 9.20*#
F		28.529	76.104
P		<0.001	<0.001

注:与早期 PD 组比较,* $P < 0.05$;与中期 PD 组比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 不同认知功能 PD 患者临床资料及血清 LCN2、PROS1 水平比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组	认知障碍组($n=66$)	认知正常组($n=54$)	$t/\chi^2/Z$	P
性别(男/女)	36/30	30/24	0.012	0.912
年龄(岁)	70.10 ± 7.17	71.33 ± 6.64	0.966	0.336
教育水平(年)	6.04 ± 3.28	7.05 ± 3.16	1.706	0.091
病程(月)	66.75 ± 13.74	59.28 ± 12.16	3.119	0.002
高血压史	23(34.85)	17(31.48)	0.152	0.697
糖尿病史	12(18.18)	9(16.67)	0.047	0.828
高血脂史	19(28.79)	14(25.93)	0.122	0.727
MoCA(分)	18.86 ± 4.48	26.31 ± 2.85	10.588	<0.001
MMSE 评分(分)	21.16 ± 4.31	27.88 ± 4.05	8.730	<0.001
H-Y 分级	2.5(2.0~3.0)	2.0(1.5~2.5)	1.819	0.014
LCN2($\mu\text{g/L}$)	107.14 ± 11.74	85.65 ± 10.55	10.437	<0.001
PROS1($\mu\text{g/L}$)	90.52 ± 8.14	61.63 ± 9.15	18.290	<0.001

2.4 血清 LCN2、PROS1 水平与 PD 患者认知功能

障碍的相关性 Spearman 相关性分析显示,血清

LCN2、PROS1 水平与 PD 患者 MoCA 评分, MMSE 评分呈负相关, 与 H-Y 分级呈正相关(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 LCN2、PROS1 水平与 PD 患者认知功能障碍的相关性

分组	LCN2		PROS1	
	r	P	r	P
MoCA 评分	-0.489	<0.001	-0.523	<0.001
MMSE 评分	-0.611	<0.001	-0.634	<0.001
H-Y 分级	0.467	<0.001	0.625	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者认知功能障碍的相关因素 以 PD 患者是否发生认知功能障碍为因变量, 以血清 LCN2、PROS1 为自变量, 以病程、MoCA 评分、MMSE 评分、H-Y 分级同时校正, 纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果血清 LCN2、PROS1 是影响 PD 患者认知功能障碍的相关危险因素。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 PD 患者认知功能障碍的相关因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LCN2	0.372	0.132	7.942	<0.001	1.451	1.120~1.879
PROS1	0.366	0.140	6.834	<0.001	1.442	1.096~1.897

2.6 血清 LCN2、PROS1 对 PD 患者认知功能障碍的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 LCN2、PROS1 单独及两者联合检测对 PD 患者认知功能障碍预测的曲线下面积 (AUC) 为 0.803 (95%CI: 0.764~0.849), 0.836 (95%CI: 0.770~0.867), 0.905 (95%CI: 0.868~0.955), 血清 LCN2、PROS1 联合检测 AUC 明显高于单独检测, 差异具有统计学意义 ($Z=5.558, 4.974, P < 0.001$)。两者联合检测的灵敏度为 0.884, 特异度为 0.755。见表 5。

表 5 血清 LCN2、PROS1 对 PD 患者认知功能障碍的预测价值

指标	AUC (95%CI)	约登指数	截断值 ($\mu\text{g/L}$)	灵敏度	特异度
LCN2	0.803(0.764~0.849)	0.554	102.69	0.723	0.831
PROS1	0.836(0.770~0.867)	0.566	86.81	0.754	0.812
两项联合检测	0.905(0.868~0.955)	0.639	—	0.884	0.755

注: —表示无数据。

3 讨论

PD 是老年人群神经系统最常见的疾病之一。PD 患者的症状包括运动症状和非运动症状, 其中认知功能障碍是 PD 典型的非运动症状, 严重影响 PD 患者的功能结局和生活质量, 严重时可导致患者残疾, 甚至死亡。PD 患者认知功能障碍的发生机制尚

不清楚, 可能与线粒体损伤、细胞能量衰竭、氧化应激及 α 突触核蛋白聚集等因素有关^[2]。深入研究 PD 患者认知功能障碍的疾病机制, 寻找能够早期诊断的血清标志物, 对于延缓病情进展, 改善患者临床预后具有重要的临床意义。本研究 120 例 PD 患者中, 伴有认知功能障碍者 66 例, 占 55%, 这与既往学者报道的 PD 患者伴有认知功能障碍发生率 50%~60% 的结果一致^[11-12]。

LCN2 是一种相对分子质量为 25×10^3 的先天性免疫蛋白, 在生理条件下参与铁代谢调控^[13]。近年来有研究发现, 在炎症、多发性硬化及神经退行性疾病中, LCN2 水平上调, 与神经系统损伤有关^[14]。本研究中, PD 患者血清 LCN2 水平升高, 并与 PD 疾病严重程度有关, 提示 LCN2 参与 PD 疾病的发生、发展。PD 中 LCN2 的水平上调与神经系统炎症调节关系密切。有研究表明, PD 中 α -突触核蛋白及促炎性细胞因子的释放能够促进大脑星形胶质细胞中 LCN2 的表达^[15]。LCN2 水平上调进一步诱导促炎性细胞因子的表达, 加重神经元的铁超载, 造成神经元氧化应激损伤, 导致实验动物严重的行为学缺陷^[16]。此外, 相比于 LCN2 野生型, LCN2 基因敲除能够明显抑制海藻酸盐诱导的神经元细胞死亡、血脑屏障破坏和神经炎症^[17]。因此, LCN2 是新的 PD 血清标志物, 其水平升高有助于反映 PD 疾病严重程度。LCN2 主要表达于海马星形胶质细胞中, 其受体主要分布于神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中。本文推测, LCN2 的异常表达可能与 PD 患者认知功能障碍有关。本研究证实, PD 患者血清 LCN2 水平升高与认知功能障碍有关, 是影响 PD 患者认知功能障碍的相关危险因素, 提示 LCN2 是新的评估 PD 患者认知功能障碍的新的血清标志物。有研究发现, 海马神经元中的 LCN2 的水平升高能够通过抑制血红素加氧酶-1 的表达, 促进组织巨噬细胞浸润、神经炎症, 增加血脑屏障通透性, 导致记忆缺陷和认知功能障碍^[18]。此外, 脑缺血动物实验中证实, LCN2 基因缺陷小鼠海马神经元促炎细胞因子产生减少, 海马神经元凋亡减少, 实验动物认知能力得到改善^[19]。

TAM 受体是受体酪氨酸激酶家族的一个亚群, 包括 Tyr3、Axl 和 Mertk 三种受体。PROS1 是 TAM 受体的配体, 在中枢神经系统如蓝斑和脉络丛等组织中表达, 不仅作为凝血因子降解的辅助因子参与抗凝过程, 还参与组织修复、炎症和细胞存活、增殖和迁移等多种生物学过程, 与阿尔兹海默病、多发性硬化及 PD 等神经退行性疾病相关^[20]。本研究中, PD 患者血清 PROS1 水平升高, 这与既往学者在 PD 外周血单个细胞中检测 PROS1 水平上调的结果一致^[6]。此外, 血清 PROS1 水平与 PD 疾病严重程度有关, 提示

PROS1 参与 PD 疾病的发生发展。分析其原因, PD 中小胶质细胞中转录因子核因子红细胞 2 的水平下调导致 TAM 受体中 Axl 和 Mertk 的表达缺失, 不能与 PROS1 结合, 导致 PROS1 水平升高, 而该通路的抑制降低了小胶质细胞的吞噬和炎症清除能力, 加剧了 α 突触核蛋白的沉积, 进而加重神经系统的炎症和神经元损伤, 促进 PD 疾病进展^[21]。近年来, 有学者发现 PROS1 在成年海马神经干细胞和祖细胞中表达, 参与海马神经干细胞和祖细胞的神经元分化调节^[22]。鉴于海马神经元在认知功能的重要作用, 本文推测血清 PROS1 水平可能有助于评估 PD 患者认知功能障碍情况。本研究证实, PD 患者血清 PROS1 水平升高与认知功能障碍有关, 是影响 PD 患者认知功能障碍的相关危险因素, 表明血清 PROS1 水平有助于评估 PD 患者认知功能障碍。本文分析, PROS1 的水平升高提示中枢神经系统 TAM 受体通路功能失调, 导致神经发生和神经元迁移、突触可塑性、髓鞘形成和神经修复等功能障碍, 促进 PD 患者认知功能障碍的发生。有研究报道, PROS1 能够通过 TAM 受体, 激活 Notch1 信号通路, 促进海马神经干细胞的增殖及分化, 但 PROS1 的异常表达上调促进 Bmi-1 的信号传导, 增加海马神经元的神经毒性, 造成海马神经元的损伤, 导致 PD 患者认知功能障碍的发生^[22-23]。本研究结果显示, 血清 LCN2、PROS1 联合检测对 PD 患者认知功能障碍具有较高的预测价值, 联合检测的灵敏度为 0.884, 特异度为 0.755。临床医生可根据血清 LCN2、PROS1 水平, 对 PD 患者认知功能障碍的发生风险进行评估, 积极采取相应治疗措施, 改善 PD 患者认知功能障碍的病情, 提高患者生活质量。

综上所述, PD 患者血清 LCN2、PROS1 水平升高, 两者表达与 PD 疾病严重程度分期及认知功能障碍程度有关。血清 LCN2、PROS1 升高是影响 PD 患者认知功能障碍的相关危险因素, 血清 LCN2、PROS1 联合检测对 PD 患者认知功能障碍具有较高的预测价值。但本研究未能前瞻性研究血清 LCN2、PROS1 对 PD 患者认知功能障碍发生的影响, 有待后续进行更全面的研究, 为临床早期诊治提供新方向。

参考文献

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5):385-397.
- [2] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):47.
- [3] JABERI S A, COHEN A, D'SOUZA C, et al. Lipocalin-2: structure, function, distribution and role in metabolic disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142(8):1120-1129.
- [4] NAGASE T, TOHDA C. Skeletal muscle atrophy-induced hemopexin accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6):2199-2210.
- [5] MAIMON A, LEVI-YAHID V, BEN-MEIR K, et al. Myeloid cell-derived PROS1 inhibits tumor metastasis by regulating inflammatory and immune responses via IL-10[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(10):457-468.
- [6] XING N, DONG Z, WU Q, et al. Identification and validation of key molecules associated with humoral immune modulation in Parkinson's disease based on bioinformatics[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(7):9486-9495.
- [7] 陈永平, 商慧芳. 2016 中国帕金森病诊断标准解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(2):124-126.
- [8] LIOU H H, WU C Y, CHIU Y H, et al. Mortality of Parkinson's disease by Hoehn-Yahr stage from community-based and clinic series [Keelung Community-based Integrated Screening (KCIS) no. 17][J]. *J Eval Clin Pract*, 2009, 15(4):587-591.
- [9] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BEDIRIAN V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4):695-699.
- [10] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- [11] 刘晓玲, 卫锐, 赵丰丽. 帕金森病患者血清 Lp-PLA2、S100 β 、sCD40L 水平变化及与疾病分期、认知障碍的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(23):2487-2491.
- [12] 王小玲, 张霞, 程秋凤, 等. 老年帕金森病患者血清 EGF、CysC、A β _(1~42) 表达变化及其与疾病分期、认知障碍的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(11):2737-2740.
- [13] DUFROSINE B, VALENTINUZZI S, BIBBO S, et al. Iron dyshomeostasis in COVID-19: biomarkers reveal a functional link to 5-Lipoxygenase activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1):15.
- [14] LIU R, WANG J, CHEN Y, et al. NOX activation in reactive astrocytes regulates astrocytic LCN2 expression and neurodegeneration[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4):371-380.
- [15] CUI J, YUAN Y, WANG J, et al. Desferrioxamine ameliorates lipopolysaccharide-induced lipocalin-2 upregulation via autophagy activation in primary astrocytes[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4):2052-2067.
- [16] CHIA W J, TAN F C, ONG W Y, et al. Expression and localisation of brain-type organic cation transporter (BOCT/24p3R/LCN2R) in the normal rat hippocampus and after kainate-induced excitotoxicity[J]. *Neurochem Int*, 2015, 87:43-59.

- national institutes of health stroke scale scores; subanalysis of the RESCUE-Japan registry 2[J]. *Stroke*, 2020, 51(5):1458-1463.
- [19] FERRO J M, CANHÃO P, STAM J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT)[J]. *Stroke*, 2004, 35(3):664-670.
- [20] HLAPOČIĆ I, SOMBORAC-BAČURA A, POPOVIĆ-GRLE S, et al. Platelet indices in stable chronic obstructive pulmonary disease—association with inflammatory markers, comorbidities and therapy[J]. *Biochem Med*, 2020, 30(1):10701.
- [21] CHEN S, DONG Z, CHENG M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):187.
- [22] CUI L, LU P, LI S, et al. Relationship among homocysteine, inflammation and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1):3607-3616.
- [23] PANAHIAN N, HUANG T, MAINES M D. Enhanced neuronal expression of the oxidoreductase—biliverdin reductase—after permanent focal cerebral ischemia[J]. *Brain research*, 1999, 850(1/2):1-13.
- [24] TULSULKAR J, WARD A, SHAH Z A. HO1 and wnt expression is independently regulated in female mice brains following permanent ischemic brain injury[J]. *Brain Res*, 2017, 1662(1):1-6.
- [25] ZHONG P, WU D, YE X, et al. Association of circulating total bilirubin level with ischemic stroke: a systemic review and meta-analysis of observational evidence[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(14):335.
- [26] TANG L, HUANG C, FENG Y. Serum total bilirubin concentration is associated with carotid atherosclerosis in patients with prehypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(7):682-686.
- [27] TAN Q, LIU L, HUANG Y, et al. Relationship between change in serum uric acid and ischemic stroke in chinese hypertensive patients[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1):717128.
- [28] ALIENA-VALERO A, BAIXAULI-MARTÍN J, CAS-TELLÓ-RUIZ M, et al. Effect of uric acid in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(4):707-722.
- [29] LARSSON S C, TRAYLOR M, MARKUS H S. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4):495-501.
- [30] SHENG X, DU H, TANG Y. Decreased serum total bilirubin level predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1):1977-1982.
- [31] ZHANG M, WANG Y, WANG K, et al. Association between uric acid and the prognosis of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(11):3016-3023.
- [32] 张丽, 李富慧, 许鹏飞. 老年急性缺血性脑卒中患者脂蛋白、总胆红素、尿酸与其他因素的相关性分析[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(31):86-87.
- [33] 张振帅, 周欣, 鲁海琴. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸水平与青年缺血性卒中相关性[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(5):648-651.
- [34] 杜鹃, 马骁, 赖娅莉, 等. 尿酸、胆红素和同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中的关系分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(8):1271-1274.

(收稿日期:2023-09-18 修回日期:2023-12-28)

(上接第 1072 页)

- [17] SHIN H J, JEONG E A, LEE J Y, et al. Lipocalin-2 deficiency reduces oxidative stress and neuroinflammation and results in attenuation of kainic acid-induced hippocampal cell death[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(1):259-266.
- [18] JEONG E A, LEE J, SHIN H J, et al. Tonicity-responsive enhancer-binding protein promotes diabetic neuroinflammation and cognitive impairment via upregulation of lipocalin-2[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):278-286.
- [19] KIM J H, KO P W, LEE H W, et al. Astrocyte-derived lipocalin-2 mediates hippocampal damage and cognitive deficits in experimental models of vascular dementia[J]. *Glia*, 2017, 65(9):1471-1490.
- [20] TONDO G, PERANI D, COMI C. TAM receptor pathways at the crossroads of neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Dis Markers*, 2019, 20(9):2387-2394.
- [21] AMOROSO R, MACCALLINI C, BELLEZZA I. Activators of Nrf2 to counteract neurodegenerative diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3):1114-1123.
- [22] ZELENTOVA K, TALMI Z, ABOUD-JARROUS G, et al. Protein s regulates neural stem cell quiescence and neurogenesis[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(3):679-693.
- [23] ZELENTOVA K, TALMI Z, ABOUD-JARROUS G, et al. Protein s negatively regulates neural stem cell self-renewal through bmi-1 signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(8):124-131.

(收稿日期:2023-09-26 修回日期:2023-12-28)