·论 著·

帕金森病患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平与认知功能损害的关联性研究

胡运新 孙永奇 李璇 符镇发 徐炎 成丽娜

【摘要】 **目的** 探讨帕金森病(PD)患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平与认知功能损害的关联性。**方法** 选取广东三九脑科医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 169 例 PD 患者，并根据 Hoehn-Yahr 分级分为 2 组，其中 1~2 级患者纳入轻症组（93 例），3~5 级患者纳入重症组（76 例），采用酶联免疫吸附法测定血清中 sICAM-1、α-Synuclein 水平，比较轻症组和重症组患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平，分析不同认知功能障碍的 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平差异性，分析血清 sICAM-1、α-synuclein 水平与 PD 患者认知功能的相关性，分析 PD 患者认知障碍的危险因素。**结果** 重症组患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平明显高于轻症组（$P<0.05$）。重症组中重度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于轻中度认知功能障碍组和认知功能正常组（$P<0.05$），轻中度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于认知功能正常组（$P<0.05$）。Pearson 相关性分析，sICAM-1、α-Synuclein 水平与 MoCA 评分呈负相关（r=0.547、0.529，$P<0.05$）。*Logistic* 分析结果显示，血清 sICAM-1、α-Synuclein 均是 PD 患者认知障碍的的危险因素（$P<0.05$）。**结论** 血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 病患者的认知功能密切相关，可为临床评估患者的认知功能障碍提供一定的参考依据。

【关键词】 帕金森病；认知功能；可溶性细胞间黏附分子-1；α-突触核蛋白

中图分类号： R742.1 **文献标识码：** A **文章编号：** 1006-351X（2022）04-0224-04

Relationship between serum sICAM-1, α-Synuclein levels and cognitive impairment in patients with Parkinson´s disease

Hu Yunxin , Sun Yongqi , Li Xuan , Fu Zhenfa , Xu Yan , Cheng Linan

Department of Neurology,the Guangdong Sanjiu Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

Corresponding author: Hu Yunxin, Email: drhuyunxin@163.com

[Abstract] Objective To investigate the relationship between the serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** 169 patients with PD admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were selected and divided into two groups according to Hoehn-Yahr classification. Among them, grade 1-2 patients were included in mild group (93 cases), grade 3-5 patients were included in severe group (76 cases). The serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein were determined by ELISA. The serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein were compared between mild group and severe group. The differences of serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein in patients with different cognitive impairment were analyzed. The correlation between serum levels of sICAM-1, α-Synuclein and MOCA score was analyzed. The risk factors of cognitive impairment in patients with PD were analyzed. **Results** The serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein in severe group were significantly higher than those in mild group ($P<0.05$). The serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein in severe cognitive impairment group were higher than those in mild to moderate cognitive impairment group and normal cognitive function group ($P<0.05$). The serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein in mild to moderate cognitive impairment group were higher than those in normal cognitive function group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that sICAM-1 and α-Synuclein levels were negatively correlated with MOCA score (r=0.547, 0.529, $P<0.05$). *Logistic* analysis showed that serum sICAM-1 and α-Synuclein were risk factors of cognitive impairment in patients with PD ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of sICAM-1 and α-Synuclein are

基金项目：2019 年度广东省医学科研基金立项项目（B2019111）

作者单位：510510 广州，广东三九脑科医院神经内科

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

closely related to the cognitive function of patients with PD, which can provide some reference for clinical evaluation of cognitive dysfunction.

[Key words] Parkinson's disease; Cognitive function; Soluble intercellular adhesion molecule-1; α-Synuclein

帕金森病（Parkinson's disease，PD）又称震颤麻痹，是临床中一种常见的神经系统变性疾病[1]。可溶性细胞间黏附分子-1（soluble intercellular adhesion molecule-1，sICAM-1）是黏附分子中的免疫球蛋白超家族中的成员，可有效反应机体炎性反应[2]。研究显示，sICAM-1 可通过和血管内皮细胞上的相关受体特异性结合，而增加炎性细胞和内皮细胞间的黏附作用，促进炎性反应[3]，而炎症反应与 PD 患者的非运动症状间存在密切关系[4]。α-突触核蛋白（α-Synuclein）是一种高度保守的小分子突触前蛋白，研究表明，α-Synuclein 在认知障碍性疾病中发挥重要作用[5-6]。因此，本研究拟探讨 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平与认知功能损害的关联性，以期为 PD 的临床治疗及疗效评估提供一定的参考依据。

资料与方法

1. 临床资料

选取广东三九脑科医院 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 169 例 PD 患者，根据 Hoehn-Yahr 分级分为 2 组，其中 1~2 级患者纳入轻症组（93 例），3~5 级患者纳入重症组（76 例）。

纳入标准：①所有患者存在随意运动的速度减缓、肌肉僵直、静止性震颤、姿势不稳等情况中至少三项，符合 PD 的临床诊断标准；②无意识障碍和表达障碍；③无其他创伤性疾病所致智力障碍；④肝肾功能无异常；⑤所有患者与家属知晓、签署知情同意书，并经医院伦理委员会讨论通过。

排除标准：①伴有严重肝肾功能障碍者；②合并恶性肿瘤疾病者；③合并精神障碍、谵妄、失语等其他影响认知功能者；④因药物或脑创伤等所致的继发性 PD 患者。

2. 检测方法

采集两组患者空腹外周静脉血 4~5ml，经离心处理后，分离上层血清，-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附法测定血清中 sICAM-1、α-Synuclein 水平，血清 sICAM-1 酶联免疫吸附法试剂盒购自上海研谨生物科技有限公司，血清 α-Synuclein 酶联免疫吸附法试剂盒购自南京博研生物科技有限公司，实验步骤严格遵循试剂盒说明书进行操作。

3. 观察指标

①比较 PD 轻症组和重症组的一般资料；②比较轻症组和重症组患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平；③分析不同认知功能障碍的 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平差异性；④分析血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 患者蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评分的相关性；⑤分析 PD 患者认知障碍的危险因素。

4. 统计学方法

采用 SPSS20.0 进行统计分析，计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验或单因素方差分析，计数资料采用 χ^2 检验，*Pearson* 相关性分析血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 患者认知功能的相关性，*Logistic* 分析 PD 患者认知障碍的危险因素，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. PD 轻症组和重症组的一般资料比较（表 1）

表 1 两组一般资料比较

项目	重症组（n=93）	轻症组（n=76）	t/χ^2	P
性别（n，%）			0.027	0.788
男	52（55.91%）	43（56.58%）		
女	41（44.09%）	33（43.42%）		
年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	63.27 ± 11.63	62.53 ± 10.29	1.164	0.259
病程（年，$\bar{x} \pm s$）	8.07 ± 1.77	7.92 ± 1.96	0.673	0.495
文化程度（n，%）			0.827	0.612
小学及以下	24（25.81%）	19（25.00%）		
初中	21（22.58%）	18（23.68%）		
高中 / 中专	37（39.78%）	33（43.42%）		
大专及以上	11（11.83%）	6（7.89%）		
合并症（n，%）			0.039	0.847
糖尿病	19（20.43%）	14（18.42%）		
高血压	21（22.58%）	15（19.74%）		

注：轻症组和重症组患者的性别、年龄、病程、文化程度、合并症等一般资料相比，差异无统计学意义（P>0.05）

2. 轻症组和重症组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平比较（表 2）

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 2 轻症组和重症组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

分组	n	sICAM-1（ug·L^{-1}）	α-Synuclein（ng·mL^{-1}）
重症组	93	3.12 ± 0.86	20.25 ± 3.53
轻症组	76	1.37 ± 0.34	12.63 ± 2.89
t		16.698	15.125
P		0.000	0.000

注：重症组患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平明显高于轻症组，差异有统计学意义（P<0.05）

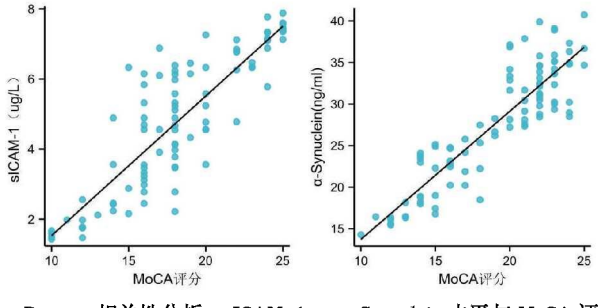
3. 不同认知功能障碍的重症临床表现的 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平比较（表 3）

表 3 不同认知功能障碍的 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

分组	n	sICAM-1（ug·L^{-1}）	α-Synuclein（ng·mL^{-1}）
重度认知功能障碍组	33	3.77 ± 0.97	24.17 ± 4.02
轻中度认知功能障碍组	44	2.98 ± 0.92^{a}	20.32 ± 3.56^{a}
认知功能正常组	16	2.16 ± 0.53^{ab}	11.97 ± 1.49^{ab}
F		27.492	31.647
P		0.000	0.000

注：将重症临床表现的 93 例 PD 患者根据 MoCA 评分分为 3 组，其中 MoCA 评分≤ 15 分者纳入重度认知功能障碍组（33 例），15 分<MoCA 评分 <26 分者纳入轻中度认知功能障碍组（44 例），MoCA 评分≥ 26 分者纳入认知功能正常组（16 例），重度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于轻中度认知功能障碍组和认知功能正常组（P<0.05），轻中度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于认知功能正常组（P<0.05）。与认知功能正常组相比，^{a}P<0.05；与轻中度认知功能障碍组相比，^{b}P<0.05

4. 血清 sICAM-1、α-synuclein 水平与 PD 患者认知功能的相关性（图）



注：Pearson 相关性分析，sICAM-1、α-Synuclein 水平与 MoCA 评分呈正相关（r=0.850、0.847，P<0.05）。

图 血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 患者 MoCA 评分的相关性

5. PD 患者认知障碍的危险因素分析（表 4）

表 4 PD 患者认知障碍的危险因素分析

因素	β	*S.E.*	*Wald*	*P*	*OR*	95% *CI*
sICAM-1	1.215	2.177	1.141	0.002	1.052	0.963-1.952
α-Synuclein	1.026	3.015	1.213	0.007	1.586	1.218-2.161

注：血清 sICAM-1、α-Synuclein 均是 PD 患者认知障碍的的危险因素（P<0.05）

讨 论

sICAM-1 是一种新型的细胞黏附因子，属于免疫球蛋白超家族，其参与慢性炎症过程，可有效反应机体炎性反应[7]。研究发现，正常情况下脑内 sICAM-1 水平很低，当脑部发生病变时 sICAM-1 水平可明显上调，造成大量中性粒细胞聚集于受损部位并释放大量炎性递质，加重神经元及胶质细胞损害[8]。近年来，有学者发现 PD 患者外周血内的炎症因子水平可随着疾病的严重程度变化而发生变化[9-10]，同时也有学者发现，部分抗炎治疗可能缓解 PD 患者脑部神经元的炎症症状[11]。

α-Synuclein 是一种由 140 个氨基酸残基组成的蛋白质，研究显示，高水平的 α-Synuclein 是引起多巴胺能神经元死亡的关键分子，其神经毒性主要是由 α-Synuclein 发生结构变异后产生可溶性低聚物进而引起细胞器损害[12-13]。现在的研究认为，α-Synuclein 在神经元中的潜在功能包括调控多巴胺合成、维护突触池及突触泡稳定等，与 PD 有密切关联[14-15]。

在本研究中，首先分析了 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平与病情严重程度的关联性，结果显示，重症组患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平明显高于轻症组，差异有统计学意义（P<0.05），然后进一步分析了重症 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平与认知功能的关联性，结果显示，重度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于轻中度认知功能障碍组和认知功能正常组（P<0.05），轻中度认知功能障碍组血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平均高于认知功能正常组（P<0.05），提示不同认知功能的 PD 患者血清 sICAM-1 与 α-Synuclein 水平存在明显差异，这与郭立军等[16]研究结果相符合。

本研究进一步分析了血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 患者认知功能的相关性，结果显示，sICAM-1、α-Synuclein 水平与 MoCA 评分呈负相关（P<0.05），同时又分析了 PD 患者认知障碍的危险因素，进一步确认血清 sICAM-1、α-Synuclein 均是 PD 患者认知障碍的的危险因素（P<0.05），这些结果表明血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与 PD 患者的认知功能密切相关，临床治疗过程中监测血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平有助于判断 PD 患者的认知功能障碍程度。

综上所述，血清 sICAM-1、α-Synuclein 水平与

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

PD 患者的认知功能密切相关，可为临床评估患者的认知功能障碍提供一定的参考依据。在 PD 的临床治疗中，可将血清 sICAM-1、α-Synuclein 作为患者认知功能障碍评估的潜在检测指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 胡运新、孙永奇、李璇、符镇发、徐炎、成丽娜：临床资料和整理、撰写论文和审阅及修改

参考文献

[1] Redenek S, Dolan V. The role of pharmacogenomics in personalization of the Parkinson's disease treatment[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21(14):1033-1043.

[2] Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell biology and pathophysiology of α-Synuclein[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(3):a024091.

[3] Chen C, Chen Q, Dong Y, et al. The clinical significance of sICAM-1 in differentiating benign breast lesions from breast cancer[J]. Ann Clin Lab Sci, 2020, 50(5):650-656.

[4] Zhu Y L, Sun M F, Jia X B, et al. Neuroprotective effects of astilbin on MPTP-induced Parkinson's disease mice: glial reaction, α-synuclein expression and oxidative stress[J]. Inter Immunopharmacol, 2019, 66(15):19-27.

[5] 李越，郭向阳．α-突触核蛋白寡聚化在认知障碍中的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志，2021, 42(2):210-214.

[6] Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, et al. Discriminating α-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Nature, 2020, 578(74):3328-3335.

[7] Henderson M X, Covell D J, Chung H Y, et al. Characterization of novel conformation-selective α-synuclein antibodies as potential immunotherapeutic agents for Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2019, 136(99):104712.

[8] Fayyad M, Salim S, Majbour N, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α-synuclein[J]. J Neurochem, 2019, 150(5):626-636.

[9] Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2018, 109(Pt B):249-257.

[10] Silva J, Alves C, Pinteus S, et al. Disclosing the potential of eleganolone for Parkinson's disease therapeutics: Neuroprotective and anti-inflammatory activities[J]. Pharmacol Res, 2021, 17(8):105589.

[11] Perren A, Gelders G, Fenyi A, et al. The structural differences between patient-derived α-synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139(6):977-1000.

[12] Froula J M, Castellana-Cruz M, Anabtawi N M, et al. Defining α-synuclein species responsible for Parkinson's disease phenotypes in mice[J]. J Biol Chem, 2019, 294(27):10392-10406.

[13] Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, et al. Discriminating α-synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Nature, 2020, 578(7794):7-12.

[14] Samanta M, Basellini M J, Valentina F, et al. α-Synuclein oligomers in skin biopsy of idiopathic and monozygotic twin patients with Parkinson's disease[J]. Brain, 2020, 17(9):208-216.

[15] Kim S, Kwon S H, Kam T I, et al. Transneuronal propagation of pathologic α-Synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. Neuron, 2019, 103(4):146-149.

[16] 郭立军，何正初，李宜军，等．α-突触核蛋白，Aβ1-42,EGF 与重症帕金森病患者病情程度及认知功能障碍的关系 [J]. 热带医学杂志，2020, 20(12):1573-1576.

（收稿日期：2021-10-27）

·学习园地·

杂志社版权页声明：

论文授权意见：我们（包括所有作者）同意将本文的使用授权予《脑与神经疾病杂志》社，并对贵刊以电子期刊（包括网络版光盘版）方式使用本文无异议。未经你刊同意，本文的任何部分不得以任何形式转载使用。

本刊已许可中国学术期刊（光盘版）电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文。该社著作权使用费与本刊稿酬一并支付。作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我社上述声明。

《脑与神经疾病杂志》社

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net