

帕金森病患者血清 CXC 型趋化因子配体 16、锌 α2 糖蛋白表达与疾病分期、认知障碍相关

刘林芹 田宇
黄冈市中心医院神经内科,湖北黄冈 438000

摘要 目的:探讨帕金森病患者血清 CXC 型趋化因子配体 16(CXCL16)、锌 α2 糖蛋白(ZAG)与疾病分期、认知障碍的关系。方法:选取住院治疗的 118 例帕金森病患者为研究组,根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分级系统将其分为早期组(43 例)、中期组(49 例)及晚期组(26 例),再根据简易智力状态检查评分(MMSE)将研究组分为认知障碍组(72 例)及认知正常组(46 例),另选取同期健康体检者 118 例为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 CXCL16、ZAG 表达水平;采用 Spearman 法分析患者血清 CXCL16、ZAG 水平与疾病分期、认知障碍相关性;运用 Logistic 回归分析影响帕金森病的相关因素。结果:与对照组比较,帕金森病患者血清 CXCL16 水平明显较高,ZAG 水平明显较低(P 均 <0.05);早期组血清 CXCL16 水平显著低于中、晚期组,且中期组低于晚期组,而早期组血清 ZAG 水平显著高于中、晚期组,且中期组高于晚期组(P 均 <0.05);与认知正常组比较,认知障碍组血清 CXCL16 表达水平更高,血清 ZAG 表达水平更低(P 均 <0.05);经 Spearman 等级相关分析显示,血清 CXCL16 与疾病分期、认知障碍呈正相关,血清 ZAG 与疾病分期、认知障碍呈负相关(P 均 <0.05);Logistic 回归分析结果显示,血清 CXCL16、ZAG 是帕金森病的影响因素(P 均 <0.05)。结论:帕金森病患者血清 CXCL16、ZAG 水平与疾病分期、认知障碍紧密联系,且血清 CXCL16、ZAG 是帕金森病的影响因素。

关键词 帕金森病; CXC 型趋化因子配体 16; 锌 α2 糖蛋白; 疾病分期; 认知障碍
中图分类号 R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250310

The serum levels of CXC type chemokine ligand 16 and zinc α2 glycoprotein in patients with Parkinson's disease are related to disease stage and cognitive impairment LIU Lin-qin, TIAN Yu. Department of Neurology, Huanggang Central Hospital, Hubei Huanggang 438000, China
Corresponding author: TIAN Yu, Email: tdfotui21498@163.com

Abstract Objective: To explore the relationship between serum CXC type chemokine ligand 16 (CXCL16) and zinc α2 glycoprotein (ZAG) levels in patients with Parkinson's disease and disease staging and cognitive impairment. Methods: A total of 118 patients with Parkinson's disease who were hospitalized were selected as the study group, and then divided into early group (43 cases), middle group (49 cases) and late group (26 cases) according to different disease stages, and the study group was divided into cognitive impairment group (72 cases) and normal cognitive group (46 cases) according to cognitive status. A total of 118 individuals who underwent health examinations in our hospital during the same period served as the control group. The expression levels of CXCL16 and ZAG in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman method was applied to analyze the correlation between serum CXCL16 and ZAG expression levels, disease stage, and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. Logistic regression was applied to analyze the relevant factors affecting Parkinson's disease. Results: Compared with the control group, the expression level of serum CXCL16 in patients with Parkinson's disease was obviously increased, while the expression level of ZAG was obviously reduced (all $P < 0.05$). The serum CXCL16 level in the early group was significantly lower than that in the middle and late groups, and that in the middle group was lower than that in the late group. The serum ZAG level in the early group was significantly higher than that in the middle and late groups, and that in the middle group was higher than in the late group (all $P < 0.05$). Compared with the normal group, the expression level of CXCL16 increased and ZAG decreased in the cognitive impairment group (all $P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that serum CXCL16 was positively correlated with disease stage and cognitive impairment, while serum ZAG was negatively correlated with disease stage and cognitive impairment (all $P < 0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that serum CXCL16 and ZAG were influencing factors for Parkinson's disease (all $P < 0.05$). Conclusion: The expression levels of serum CXCL16 and ZAG in patients with Parkinson's disease are closely related to disease stage and cognitive impairment, and serum CXCL16 and ZAG are influencing factors for Parkinson's disease.

Key words Parkinson's disease; CXC type chemokine ligand 16; Zinc α2 glycoprotein; Disease staging; Cognitive impairment

帕金森病是一种常见的神经系统疾病,通常多发生于老年群体,特征是运动迟缓和静止时震颤,^[1]。目前帕金森病诊断主要依赖于临床表现,除了少数病例适用基因检测,目前无灵敏生物标志物辅助诊断^[2]。CXC 型趋化因子配体 16(CXC-chemokine ligand 16,CXCL16)是一种趋化细胞因子,在认知障碍受试者的脑脊液中表达水平升高,并与神经轴索损伤有关,表明 CXCL16 在认知功能中扮演着重要角色^[3]。锌 α2 糖蛋白(zinc alpha-2 glycoprotein,ZAG)已被证明存在于大脑中,并在部分神经系统疾病中发挥重要作用,参与癫痫和阿尔茨海默病等疾病的发展进程,可能与帕金森病的发生息息相关^[4,5]。但是,血清 CXCL16、ZAG 在帕金森病患者中的研究作用机制尚不明确。本研究通过检测血清 CXCL16、ZAG 水平变化,分析其与疾病分期、认知障碍的相关性。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 3 月-2023 年 5 月在黄冈市中心医院住院治疗的 118 例帕金森病患者为研究组,年龄 51 ~ 87 岁。根据 Hoehn-Yahr (H-Y) 分级系统^[6]进行疾病分期,H-Y 分级 0 ~ 1.5 为早期帕金森病,2.0 ~ 3.0 为中期帕金森病,4.0 ~ 5.0 为晚期帕金森病,依据不同疾病分期将研究组分为早期组(43 例)、中期组(49 例),晚期组(26 例);简易智力状态检查(mini-mental state examination,MMSE)量表评分^[7]通过时间、记忆力、定向力等 7 个方面进行评定,共 30 分。正常值划分:17 分 < 文盲评估总分 ≤ 20 分,20 分 < 小学评估总分 ≤ 24 分,初中及以上 > 24 分;未达到正常值划分 ≤ 17 分,评定为有不同程度的认知障碍,结合 2 位资深专业医师进行评定,根据以上评分标准和综合评定将研究组分为认知障碍组(72 例)和认知正常组(46 例),另取同期本院健康体检者 118 例为对照组,年龄 50 ~ 86 岁。收集整理受试者的性别、年龄、高血压比例等资料进行比较。研究组:均符合帕金森病相关诊断标准^[8];排除标准:①伴有骨代谢性病症和免疫功能障碍者;②合并其他恶性肿瘤者;③进行过帕金森病药物相关方面的治疗;④伴有其他因素引发的认知障碍者和路易体痴呆者。本研究经医院伦理委员会批准(批号:2023-07125),受试者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:采集研究组入院第 2 天和对照组体检当天空腹静脉血 5 mL,以 3 500 转/min 离心 10 mim

后,取上清液置于 - 80℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清中 CXCL16(上海帛科生物技术有限公司,货号:BKE10127)、ZAG(北京科邦兴业科技有限公司,货号:JL19917)表达水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件,计量资料均符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;多组间采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 snk-q 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析 CXCL16、ZAG 表达水平与疾病分期、认知障碍的关系;Logistic 回归分析帕金森病的影响因素,并采用逐步后退法筛选自变量。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及血清 CXCL16、ZAG 表达水平:与对照组比较,帕金森病患者高中以下比例、血清 CXCL16 明显较高,ZAG 表达水平明显较低(*P* 均 < 0.05),见表 1。2 组性别、年龄、高血压、糖尿病、高血脂比例比较,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05,见附表 1,扫描文前二维码查看全文及附件)。

表 1 2 组一般资料及血清 CXCL16、ZAG 表达水平比较

项目	研究组 (<i>n</i> = 118)	对照组 (<i>n</i> = 118)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
文化程度[例(%)]				
高中及以上	73(61.86)	88(74.58)	4.398	0.036
高中以下	45(38.14)	30(25.42)		
CXCL16 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	2.11 ± 0.42	1.56 ± 0.37	10.674	0.000
ZAG (μg/mL, $\bar{x} \pm s$)	44.43 ± 9.27	55.59 ± 10.32	8.739	0.000

2. 不同疾病分期的帕金森病患者血清 CXCL16、ZAG 表达水平:早期组血清 CXCL16 水平显著低于中、晚期组,且中期组水平低于晚期组;早期组血清 ZAG 水平显著高于中、晚期组,且中期组高于晚期组(*P* 均 < 0.05),见表 2。

表 2 不同疾病分期的帕金森病患者血清 CXCL16、ZAG 水平比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CXCL16(μg/L)	ZAG(μg/mL)
早期组	43	1.35 ± 0.29	54.87 ± 12.24
中期组	49	2.17 ± 0.48 *	42.15 ± 8.32 *
晚期组	26	3.26 ± 0.52 **	31.48 ± 6.13 **
<i>F</i> 值		159.961	50.675
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:与早期组比较,**P* < 0.05;与中期组比较,***P* < 0.05

3. 不同认知状况的帕金森病患者血清 CXCL16、ZAG 表达水平: 认知障碍组血清 CXCL16 表达水平明显高于认知正常组, 血清 ZAG 表达水平明显低于认知正常组(P 均 <0.05), 见表 3。

表 3 不同认知状况的帕金森病患者血清 CXCL16、ZAG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CXCL16 ($\mu\text{g/L}$)	ZAG ($\mu\text{g/mL}$)
认知障碍组	72	2.41 $\pm$ 0.52	41.07 $\pm$ 9.08
认知正常组	46	1.65 $\pm$ 0.26	49.68 $\pm$ 9.57
t 值		9.196	24.030
P 值		0.000	0.000

4. CXCL16、ZAG 表达水平与疾病分期、认知障碍的相关性: 经 Spearman 等级相关分析显示, 血清 CXCL16 与疾病分期、认知障碍呈正相关, 而血清 ZAG 与疾病分期、认知障碍呈负相关(P 均 <0.05), 见表 4。

表 4 CXCL16、ZAG 表达水平与疾病分期、认知障碍的相关性

指标	疾病分期		认知障碍	
	r 值	P 值	r 值	P 值
CXCL16	0.650	0.000	0.632	0.000
ZAG	-0.572	0.000	-0.586	0.000

5. Logistic 回归分析帕金森病的影响因素: 以是否发生帕金森病为因变量(发生 = 1, 未发生 = 0), 以上述表中差异有统计学意义($P <0.05$)的因素, 包括文化程度(高中及以下 = 1, 高中及以上 = 0)、血清 CXCL16(连续变量)、ZAG(连续变量)为自变量(逐步后退法)进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清 CXCL16、ZAG 是帕金森病的影响因素(P 均 <0.05), 见表 5。

讨 论

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病, 仅次于阿尔茨海默病, 病发率增加与人口老龄化有关^[9,10]。帕金森病的主要病变特点为神经元内广泛存在 α -突触核蛋白聚集, 同时中脑黑质中的多巴胺能神经元会出现丧失情况, 且在帕金森病的发生与发展过程中, 环境因素和遗传背景均起着重要作用^[11]。帕金森病被认为是一种主要的运动障碍, 也与睡眠、神经精神障碍、认知功能障碍等非运动特征

有关, 其中认知障碍在帕金森病中病发率最高, 给患者的身心健康造成极大的威胁^[12,13]。本研究 118 例患者中有 72 例(61.02%) 认知障碍者, 与周小燕等^[14] 研究结果相似(56.25%)。

CXCL16 属于 α 趋化因子亚科, 其基因位于染色体 17p13 上, 与其他趋化因子基因分离、同源性较差^[15]。CXCL16 参与动脉粥样硬化、肾纤维化、非酒精性脂肪性肝病的发生、发展^[16]。已有证据表明趋化因子与神经生物学过程之间存在相关性, 可能在中枢神经系统疾病(如脑膜炎、帕金森病)中发挥重要作用^[17]。Yeung 等^[18] 研究报道, CXCL16 常见于大脑内, 已被证明通过调节微型兴奋性突触电流对神经元内谷氨酸能系统介导的兴奋性毒性发挥神经保护作用, 其水平的失调可能导致兴奋性毒性和广泛的神经元损伤。张茗等^[19] 研究发现, 在缺血性脑卒中患者中, 认知障碍组血清 CXCL16 表达水平高于非认知障碍组, 血清 CXCL16 水平与蒙特利尔认知评估基础量表评分[(montreal cognitive assessment, MoCA) <26 分为认知障碍]呈负相关, 提示血清 CXCL16 水平与缺血性脑卒中患者认知障碍密切相关, 血清 CXCL16 水平升高, 发生认知功能障碍风险较大。Li 等^[20] 研究报道, 阿尔茨海默病患者中 CXCL16 mRNA 显著上调。轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者外周血中 CXCL16 mRNA 表达上调, 提示 CXCL16 基因表达水平升高与阿尔茨海默病认知障碍的发生有关, CXCL16 可能参与阿尔茨海默病认知障碍的发生。本研究中, 帕金森病患者血清 CXCL16 水平明显高于健康体检者, 早期组血清 CXCL16 水平显著低于中、晚期组, 且中期组低于晚期组, 表明血清 CXCL16 与疾病分期呈正相关。本研究中, 与认知正常组比较, 帕金森病患者认知障碍组血清 CXCL16 水平明显上升, 且血清 CXCL16 水平与认知障碍呈正相关, 提示血清 CXCL16 水平与帕金森病患者认知障碍密切相关。

在 2004 年 ZAG 首次被鉴定为脂肪因子, 它是一种 40kDa 可溶性蛋白质, 由位于染色体 1q7.22 上的 AZGP1 基因编码, 主要作为脂质动员因子^[21]。ZAG 可能与代谢综合征和胰岛素抵抗有关, 可缓解

表 5 Logistic 回归分析帕金森病的影响因素

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR	95% CI
CXCL16	0.941	0.428	4.836	0.028	2.563	1.108 ~ 5.930
ZAG	-0.761	0.275	7.666	0.006	0.467	0.272 ~ 0.801
文化程度	0.492	0.531	0.857	0.355	1.635	0.577 ~ 4.629

炎症诱导的肥胖患者肝脂肪变性^[22]。有研究证实,ZAG 参与中枢神经系统疾病的发病进展,在脂类代谢、葡萄糖代谢和胰岛素敏感性中发挥重要作用,提示 ZAG 可能参与帕金森病的发展过程^[6,23]。Peng 等^[24]研究发现,在癫痫发作患者中随着 ZAG 水平下降神经元葡萄糖摄取量相应降低,提示神经元葡萄糖摄取抑制可能归因于 ZAG 水平的降低,ZAG 可能是癫痫和癫痫发作中葡萄糖代谢减退的潜在治疗靶点,与帕金森病认知功能障碍有一定关系。本研究中,帕金森病患者血清 ZAG 水平明显低于健康体检者,早期组血清 ZAG 水平显著高于中、晚期组,且中期组高于晚期组,认知障碍组患者血清 ZAG 表达水平明显低于认知正常组,血清 ZAG 与帕金森病患者疾病分期、认知障碍呈负相关,表明血清 ZAG 水平与帕金森患者疾病分期、认知障碍密切相关。本研究发现,血清 ZAG 是帕金森病的影响因素。杜雪冰等^[25]研究发现,癫痫患者血清 ZAG 水平及 MoCA 评分明显低于对照组,且血清 ZAG 水平与 MoCA 评分呈正相关,与本研究结果类似。

帕金森病患者血清 CXCL16 水平显著升高,ZAG 水平显著降低,两者与帕金森病患者疾病分期、认知障碍密切相关,同时也是影响帕金森病发生的相关因素,为帕金森病早期诊断提供可靠的理论依据。但由于 MMSE 的天花板效应可能影响认知功能评定,且血清 CXCL16、ZAG 在帕金森病的具体作用机制仍不清楚,后续将会采用 MoCA 评分和增加大量研究指标进一步探讨。

参 考 文 献

- Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism[J]. Am J Med, 2019,32(7):802-807.
- Jia F,Fellner A,Kumar KR. Monogenic parkinson's disease: genotype phenotype pathophysiology and genetic testing[J]. Genes (Basel), 2022,13(3):471.
- Piehl N,van Olst L,Ramakrishnan A,et al. Cerebrospinal fluid immune dysregulation during healthy brain aging and cognitive impairment[J]. Cell,2022,185(26):5028-5039.
- Sun H,Ma F,Chen W,et al. Adipokine ZAG alters depression-like behavior by regulating oxidative stress in hippocampus[J]. Horm Metab Res,2022,(4):259-267.
- Arena G,Sharma K,Agyeah G,et al. Neurodegeneration and neuroinflammation in parkinson's disease: a self-sustained loop[J]. Curr Neurol Neurosci Rep,2022,22(8):427-440.
- Williams S,Relton SD,Fang H,et al. Supervised classification of bradykinesia in Parkinson's disease from smartphone videos[J]. Artif Intell Med,2020,110(1):101966.
- Chua XY,Choo RWM,Ha NHL,et al. Mapping modified mini-mental state examination (MMSE) scores to dementia stages in a multi-eth-

- nic Asian population[J]. Int Psychogeriatr,2019,31(1):147-151.
- 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专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. 中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- Marogianni C,Sokratous M,Dardiotis E,et al. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease[J]. Int J Mol Sci,2020,21(22):8421.
- 严媛莉,熊永洁,闵喆,等. 不同运动亚型帕金森病患者心脏自主神经调节功能存在差异[J]. 内科急危重症杂志,2023,29(2):133-136,140.
- Von Seggern M,Szarowicz C,Swanson M,et al. Purine molecules in Parkinson's disease: analytical techniques and clinical implications[J]. Neurochem Int,2020,139:104793.
- 薛媛帆,肖燕,周立春,等. 帕金森病前驱期非运动症状的相关研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(9):797-800.
- 宋玲莉,苗原溢. 以癫痫伴横纹肌溶解为首表现的自身免疫性脑炎 1 例[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(3):270-272,281.
- 周小燕,杨丹,张敏,等. 老年帕金森病患者血清 PARK2、GFAP 和 BDNF 表达对疾病分期和认知功能的评估[J]. 中国老年学杂志,2023,43(9):2142-2145.
- Korbecki J,Kojder K,Kapczuk P,et al. The effect of hypoxia on the expression of CXC chemokines and CXC chemokine receptors-a review of literature[J]. Int J Mol Sci,2021,22(2):843.
- Korbecki J,Bajdak-Rusinek K,Kupnicka P,et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. Int J Mol Sci,2021,22(7):3490.
- Nie J,Fang Y,Chen Y,et al. Characteristics of dysregulated proinflammatory cytokines and cognitive dysfunction in late-life depression and amnesic mild cognitive impairment[J]. Front Immunol,2022,12(1):803633.
- Yeung SS,Ho YS,Chang RC. The role of meningeal populations of type II innate lymphoid cells in modulating neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. Exp Mol Med,2021,53(9):1251-1267.
- 张茗,郭翊江,严之红,等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍老年患者血清神经丝轻链蛋白和 CXC 型趋化因子配体 16 水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(5):500-504.
- Li X,Zhang DF,Bi R,et al. Convergent transcriptomic and genomic evidence supporting a dysregulation of CXCL16 and CCL5 in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther,2023,15(1):17.
- Ren Y,Zhao H,Yin C,et al. Adipokines hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13(1):873699.
- Fan G,Dang X,Li Y,et al. Zinc- α 2-glycoprotein promotes browning of white adipose tissue in cold-exposed male mice[J]. Mol Cell Endocrinol,2020,501(1):110669.
- Sahin RB,Kilic FA,Hizli P,et al. Serum zinc-alpha-2 glycoprotein and insulin levels and their correlation with metabolic syndrome in patients with rosacea[J]. J Cosmet Dermatol,2023,22(2):645-650.
- Peng W,Liu X,Tan C,et al. Zinc- α 2-glycoprotein relieved seizure-Induced neuronal glucose uptake impairment via insulin-like growth factor 1 receptor-regulated glucose transporter 3 expression[J]. J Neurochem,2021,157(3):695-709.
- 杜雪冰,陈丽,王钰. 癫痫患者血清锌 α 2 糖蛋白水平与认知功能及血清炎症细胞因子的关系研究[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(12):2023-2028.

附表 1 2 组一般资料及血清 CXCL16、ZAG 表达水平比较

项目	研究组 (n=118)	对照组 (n=118)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	71 (60.17)	70 (59.32)	0.018	0.894
年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	63.18±8.25	63.59±8.52	0.376	0.708
高血压[例(%)]	75 (63.56)	76 (64.41)	0.018	0.892
糖尿病[例(%)]	30 (25.42)	28 (23.73)	0.091	0.762
高血脂[例(%)]	28 (23.73)	26 (22.03)	0.096	0.757
文化程度[例(%)]				
高中及以上	73 (61.86)	88 (74.58)	4.398	0.036
高中以下	45 (38.14)	30 (25.42)		
CXCL16（μg/L， $\bar{x} \pm s$ ）	2.11±0.42	1.56±0.37	10.674	0.000
ZAG（μg/mL， $\bar{x} \pm s$ ）	44.43±9.27	55.59±10.32	8.739	0.000