

血清表皮生长因子水平与帕金森病患者认知障碍的关系研究

谢勇

【摘要】 目的 探讨血清表皮生长因子 (EGF) 水平与帕金森病 (PD) 患者认知障碍的关系。方法 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月德阳市人民医院收治的 PD 患者 84 例作为观察组, 根据 Hoehn - Yahr (H-Y) 分级量表分为早期组 52 例、中晚期组 32 例; 根据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 分为认知障碍组 53 例与非认知障碍组 31 例。另选取同期于德阳市人民医院体检健康者 40 例作为对照组。分别比较观察组与对照组、早期组与中晚期组受试者血清 EGF 水平、血清脑源性神经生长因子 (BDNF) 水平、MoCA 评分, 比较认知障碍组与非认知障碍组患者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、统一帕金森病评定量表 (UPDRS) - III 评分; 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平、MoCA 评分的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。结果 观察组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。中晚期组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于早期组 ($P < 0.05$)。认知障碍组患者血清 EGF、BDNF 水平低于非认知障碍组 ($P < 0.05$); 两组患者 UPDRS - III 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平、MoCA 评分呈正相关 (r 值分别为 0.754、0.864, $P < 0.05$)。结论 血清 EGF 水平与 PD 患者认知障碍有关。

【关键词】 帕金森病; 认知障碍; 表皮生长因子; 相关性

【中图分类号】 R 742.5 R 741 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.012

谢勇. 血清表皮生长因子水平与帕金森病患者认知障碍的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (8): 49-52. [www.syxnf.net]

XIE Y. Relationship between serum epidermal growth factor level and cognitive disorder in patients with Parkinson's disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (8): 49-52.

Relationship between Serum Epidermal Growth Factor Level and Cognitive Disorder in Patients with Parkinson's Disease

XIE Yong

Department of Neurology, the People's Hospital of Deyang, Deyang 618000, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum epidermal growth factor (EGF) level and cognitive disorder in patients with Parkinson's disease. **Methods** From March 2015 to March 2017 in the People's Hospital of Deyang, a total of 84 patients with Parkinson's disease were selected as observation group, and they were furtherly divided into A1 group (during early stage, $n = 52$) and A2 group (during middle and advanced stage, $n = 32$) according to H-Y Grading Scale, into B1 group (complicated with cognitive disorder, $n = 53$) and B2 group (did not complicated with cognitive disorder, $n = 31$) according to MoCA; meanwhile a total of 40 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Serum levels of EGF and BDNF, and MoCA score were compared between control group and observation group, between A1 group and A2 group, meanwhile serum levels of EGF and BDNF, and UPDRS - III score were compared between B1 group and B2 group; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum EGF level with serum BDNF level and MoCA score in Parkinson's disease patients complicated with cognitive disorder. **Results** Serum levels of EGF and BDNF, and MoCA score of observation group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). Serum levels of EGF and BDNF, and MoCA score of A2 group were statistically significantly lower than those of A1 group ($P < 0.05$). Serum levels of EGF and BDNF of B1 group were statistically significantly lower than those of B2 group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of UPDRS - III score was found between B1 group and B2 group ($P > 0.05$). Pearson correlation analysis results showed, serum EGF level was positively correlated with serum BDNF level ($r = 0.754$) and MoCA score ($r = 0.864$) in Parkinson's disease patients complicated with cognitive disorder ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum EGF level is significantly correlated with cognitive disorder in patients with Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson disease; Cognition disorders; Epidermal growth factor; Correlation

帕金森病 (PD) 临床表现为强直、静止性震颤、姿势协调性障碍、动作缓慢等, 是老年人常见的神经系统变性疾病, 在确诊初期已有约 20% 患者出现轻度认知障碍, 随着病情进展, 多数患者逐渐发展为痴呆。认知障碍是 PD 患者非运动症状的主要表现, 并发认知障碍的 PD 患者发展为痴呆的风险较高^[1]。因此, 早发现、早治疗认知障碍对提高 PD 患者生活质量具有重要意义。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是一种具有广泛作用的神经营养因子, 可促进神经元修复^[2]。表皮生长因子 (EGF) 是由 53 个氨基酸残基组成, 包含 3 个二硫键的多肽, 具有调节细胞生长、分化、增殖的作用。研究表明, 血清 EGF 水平可能与 PD 患者认知障碍的发生、发展有关^[2]。本研究旨在探讨血清 EGF 水平与 PD 患者认知障碍的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月—2017 年 3 月德阳市人民医院收治的 PD 患者 84 例作为观察组, 均符合《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》^[3] 中的 PD 诊断标准。排除标准: (1) 存在脑梗死等影响认知障碍疾病者; (2) 蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分 ≥ 15 分者; (3) 伴有脏器功能不全者; (4) 文化程度较低者。其中男 44 例, 女 40 例; 年龄 57 ~ 84 岁, 平均年龄 (67.7 \pm 9.4) 岁; 病程 6 个月 ~ 12 年; 平均病程 (8.0 \pm 3.2) 年。根据 Hoehn - Yahr (H-Y) 分级量表^[4] 将观察组患者分为早期组 (H-Y 分级 I ~ II 级, $n = 52$)、中晚期组 (H-Y 分级 \geq III 级, $n = 32$); 根据 MoCA 将观察组患者分为认知障碍组 (MoCA 评分 15 ~ 25 分, $n = 53$) 与非认知障碍组 (MoCA 评分 > 25 分, $n = 31$)。另选取同期于德阳市人民医院体检健康者 40 例作为对照组, 其中男 22 例, 女 18 例; 年龄 55 ~ 85 岁, 平均年龄 (67.7 \pm 9.4) 岁。两组受试者性别 ($\chi^2 = 0.138$)、年龄 ($t = 0.275$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经德阳市人民医院医学伦理委员会审核批准, 受试者家属均签署知情同意书。

1.2 观察指标 分别比较观察组与对照组、早期组与中晚期组受试者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、MoCA 评分, 比较认知障碍组与非认知障碍组患者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、统一帕金森病评定量表 (UPDRS) - III 评分, 并分析认知障碍组患者血清 EGF 水平与血清 BDNF 水平和 MoCA 评分的相关性。(1) 分别采集所有受试者清晨空腹静脉血 6 ml, 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 置于 -70 °C 恒温冰箱中待检, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 EGF、BDNF 水平, 严格按照美国 R&D 公司 ELISA 快速检测试剂盒说明书进行操作。(2) 采用 MoCA^[5] 评估所有受试者认知功能, 包括视空间/执行力、命名、记忆力、注意力、语言及抽象能力, 总分 30 分, MoCA 评分 ≥ 26 分为认

知功能正常, MoCA 评分 15 ~ 25 分为轻度认知障碍, MoCA 评分 < 15 分为重度认知障碍。(3) 采用 UPDRS - III 评估观察组患者运动功能, 包括面部表情、静止性震颤、语言表达、手部动作性或姿势性震颤、手轮替动作、手指拍打试验、强直、步态、腿部灵活性、手运动功能、起立、姿势、姿势的稳定性、躯体少动, 共 14 项, 总分 64 分, UPDRS - III 评分越高表明运动功能越好。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平和 MoCA 评分的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组受试者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、MoCA 评分比较 观察组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

表 1 对照组与观察组受试者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum EGF, BDNF level and MoCA score between control group and observation group

组别	例数	EGF (ng/L)	BDNF (μ g/L)	MoCA 评分 (分)
对照组	40	954.33 \pm 65.87	6.89 \pm 1.62	27.4 \pm 4.4
观察组	84	752.77 \pm 57.33	5.15 \pm 1.56	22.8 \pm 3.4
t 值		17.431	5.735	6.458
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: EGF = 表皮生长因子, BDNF = 脑源性神经营养因子, MoCA = 蒙特利尔认知评估量表

2.2 早期组与中晚期组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分比较 中晚期组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于早期组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 早期组与中晚期组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum levels of EGF and BDNF, and MoCA score in Parkinson's disease with different stages

组别	例数	EGF (ng/L)	BDNF (μ g/L)	MoCA 评分 (分)
早期组	52	763.34 \pm 58.68	5.33 \pm 1.45	23.4 \pm 3.3
中晚期组	32	740.34 \pm 53.56	4.76 \pm 1.34	21.0 \pm 3.2
t 值		2.097	2.096	3.878
P 值		0.038	0.038	< 0.001

2.3 认知障碍组与非认知障碍组患者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、UPDRS - III 评分比较 认知障碍组患者血清 EGF 和 BDNF 水平低于非认知障碍组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者 UPDRS - III 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

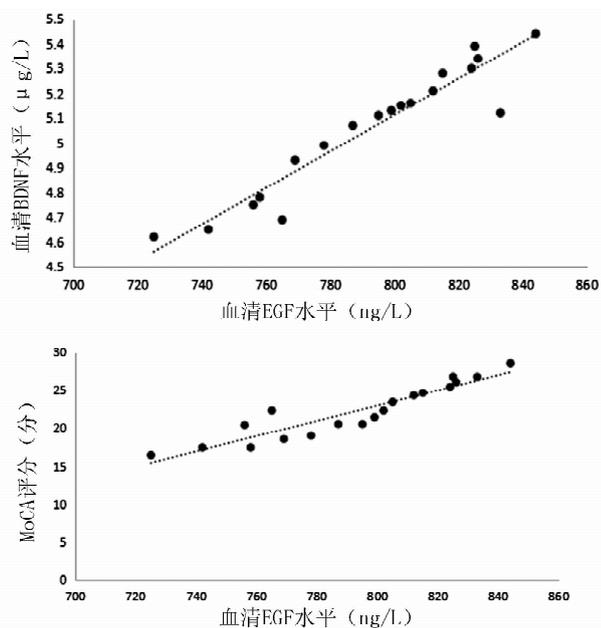
表 3 认知障碍组与非认知障碍组患者血清 EGF 水平、血清 BDNF 水平、UPDRS - III 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum EGF, BDNF level and UPDRS - III score in Parkinson's disease with different MoCA score

组别	例数	EGF (ng/L)	BDNF ($\mu\text{g/L}$)	UPDRS - III 评分(分)
认知障碍组	53	725.34 \pm 53.32	4.61 \pm 1.42	23.5 \pm 4.3
非认知障碍组	31	845.21 \pm 58.59	5.58 \pm 1.65	24.1 \pm 4.4
<i>t</i> 值		11.345	3.372	0.595
<i>P</i> 值		< 0.001	0.001	0.553

注: UPDRS = 统一帕金森病评定量表

2.4 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平和 MoCA 评分的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平、MoCA 评分呈正相关 (r 值分别为 0.754、0.864, $P < 0.05$, 见图 1)。



注: EGF = 表皮生长因子, BDNF = 脑源性神经营养因子, MoCA = 蒙特利尔认知评估量表

图 1 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平、MoCA 评分的相关性

Figure 1 Correlations of serum EGF level with serum BDNF level and MoCA score in Parkinson's disease patients complicated with cognitive disorder

3 讨论

PD 主要病理改变为脑黑质中多巴胺能神经元变性坏死导致黑质纹状体通路功能减退, 尚无确切发病机制, 多数研究认为环境因素、年龄增长、免疫学异常、遗传因素及氧化应激可能参与多巴胺能神经元变性坏死过程^[6]。PD 患者认知障碍主要表现为记忆障碍和思维障碍, 包括记忆缺损、记忆过强、记忆错误、联想过程障碍、抽象概括过程障碍、思维逻辑障碍及妄想等, 可严重影响患者的生活质量。

血清 BDNF 对脑多巴胺能神经元胚胎细胞存活具有维持作用, 可向多巴胺能表型分化, 并促进细胞增长、神经元树突分枝增多等多多巴胺能神经元形态分化, 也可作为认知功能评价指标^[7]。MoCA 是临床常用的认知障碍评估量表, 但 PD 病情较重患者无法完成 MoCA 评分。血清 EGF 是一种生长因子, 其生理活性较强, 可促进细胞增殖和迁移, 近年其在各类疾病的病理生理作用研究逐渐增多。研究表明, 血清 EGF 水平与 PD 患者视空间能力、语言记忆、注意力、执行功能有关^[8-9]。

本研究结果显示, 观察组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于对照组, 分析原因可能为血清 EGF 在 PD 患者多巴胺能神经元变性丢失初期因某种机制而代偿性增加, 起到了代偿性保护作用, 且随着患者病情进展, 代偿功能逐渐减弱, 引发认知障碍^[10]。本研究结果显示, 中晚期组患者血清 EGF、BDNF 水平和 MoCA 评分低于早期组, 提示随着 PD 病情进展, 患者认知障碍越严重; 认知障碍组患者血清 EGF、BDNF 水平低于非认知障碍组, 而两组患者 UPDRS - III 评分间无差异, 与既往研究结果一致^[11-14]。本研究结果还显示, 血清 EGF 水平与 PD 并认知障碍患者血清 BDNF 水平、MoCA 评分呈正相关, 与黄良海等^[15] 研究报道一致。

综上所述, 血清 EGF 水平与 PD 患者认知障碍有关, 具有一定临床参考价值。但本研究样本量较小, 且未探讨 EGF 影响 PD 患者认知功能的具体作用机制, 有待扩大样本量进一步进行深入研究。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 叶心国, 李涛, 李翔, 等. 帕金森病患者血清 EGF 和 BDNF 水平变化与认知障碍的关系 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24 (7): 406 - 409.
- [2] 李振光, 于成勇, 于占彩, 等. 血清表皮生长因子对帕金森病认知功能损害的预测价值 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22 (4): 229 - 232. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2015.04.001.
- [3] 《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》发布 [J]. 中华医学信息导报, 2016, 31 (8): 9.
- [4] 马凯, 李勇杰. 帕金森病改良 Hoehn - Yahr 分级的临床应用

[J]. 首都医科大学学报, 2002, 23 (3): 260 - 261. DOI: 10.3969/j. issn. 1006 - 7795. 2002. 03. 022.

[5] 侯小兵, 张允岭, 高芳, 等. 以蒙特利尔认知评估表 (MoCA) 分析血管源性轻度认知障碍的神经心理学特征 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5 (8): 681 - 684. DOI: 10.3969/j. issn. 1673 - 6613. 2010. 08. 013.

[6] 陈敏, 张家义, 陈丽红, 等. 受试者工作特征曲线评价帕金森病小鼠模型血浆生化指标的变化 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21 (4): 241 - 245. DOI: 10.3969/j. issn. 1006 - 2963. 2014. 04. 004.

[7] LIM N S, SWANSON C R, CHERNG H R, et al. Plasma EGF and cognitive decline in Parkinson's disease and Alzheimer's disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3 (5): 346 - 355. DOI: 10.1002/acn3. 299.

[8] 韩菲, 王洪, 张伟, 等. 血清胰岛素样生长因子-1 与帕金森病关系的研究 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24 (1): 96 - 101.

[9] 黄嵘, 王翀. 帕金森病患者血清一氧化氮、胰岛素样生长因子 1 及 S-100B 蛋白水平关系的研究 [J]. 疑难病杂志, 2014, 13 (1): 40 - 41, 58. DOI: 10.3969/j. issn. 1671 - 6450. 2014. 01. 014.

[10] 谭向红, 宋志彬, 王琤, 等. 帕金森病患者认知功能和平衡障碍关系的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25 (2): 85 - 89.

[11] JIANG Q W, WANG C, ZHOU Y, et al. Plasma epidermal growth factor decreased in the early stage of Parkinson's disease [J]. *Aging Dis*, 2015, 6 (3): 168 - 173. DOI: 10.14336/AD.2014.0925.

[12] 左丽君, 扈杨, 余舒扬, 等. 帕金森病不同运动表型与认知障碍关系及其机制的研究 [J]. 北京医学, 2016, 38 (10): 1003 - 1008. DOI: 10.15932/j.0253 - 9713.2016.10.009.

[13] 朱文明, 王继红, 朱李李, 等. 帕金森病合并抑郁患者血清五羟色胺、肾上腺素及炎症因子水平的变化及其与认知功能障碍的关系 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43 (6): 981 - 984, 988. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2016.06.006.

[14] 梁若冰, 雷晶, 张小宁, 等. 帕金森病患者合并认知功能障碍与血清 Aβ1-42、胱抑素 C、尿酸水平的关系 [J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11 (2): 131 - 134. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2016.02.012.

[15] 黄良海, 钱进军, 巩企霞, 等. 帕金森病伴轻度认知障碍与表皮生长因子水平的相关性分析 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2016, 26 (3): 258 - 260. DOI: 10.13312/j.issn.1671 - 7783.y160009.

(收稿日期: 2017 - 05 - 19; 修回日期: 2017 - 08 - 15)
(本文编辑: 李洁晨)

(上接第 40 页)

[7] 邹美娜, 毕国荣. 可溶性 CD40 配体与心脑血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (4): 5 - 8. DOI: 10.3969/j. issn. 1008 - 5971. 2016. 04. 002.

[8] 王炳银, 刘峰. 2014 EHRA/HRS/APHS 室性心律失常专家共识解读 [J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2014, 2 (4): 253 - 256. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 2095 - 6568. 2014. 4. 006.

[9] 李景莎, 钟敬泉, 齐书英, 等. 孤立性心房颤动的相关危险因素分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6 (2): 187 - 189. DOI: 10.3969/j.1674 - 4055.2014.02.19.

[10] O'NEAL W T, QURESHI W, ZHANG Z M, et al. Bidirectional association between atrial fibrillation and congestive heart failure in the elderly [J]. *J Cardiovasc Med (Haqerstown)*, 2016, 17 (3): 181 - 186. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000289.

[11] SASAKI N, OKUMURA Y, WATANABE I, et al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2014, 39 (3): 241 - 249. DOI: 10.1007/s10840 - 013 - 9867 - 6.

[12] KUSHNIR A, RESTAINO S W, YUZEFPOLSKAYA M. Giant Cell Arteritis as a Cause of Myocarditis and Atrial Fibrillation [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9 (2): e002778. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002778.

[13] 郑黎晖, 姚焰, 吴灵敏, 等. 孤立性心房颤动患者血浆高敏 C 反应蛋白与大内皮素-1 浓度变化及相互的关系 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30 (3): 240 - 243.

[14] GRIGORIADI N E, KARPUNINA N S, VASILEZ L M, et al. New units in the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with CHD and hypertension [J]. *Middle East Journal of Scientific Research*, 2013, 17 (11): 1551 - 1554.

[15] CANPOLAT U, OTO A, YORGUN H, et al. Association of plasma fibronectin level with left atrial electrical and structural remodeling in lone paroxysmal atrial fibrillation: a cross - sectional study [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2015, 43 (3): 259 - 268. DOI: 10.5543/tkda.2015.83893.

[16] ZHENG L H, YAO Y, WU L M, et al. Relationships of High - sensitive C - reactive Protein and P - wave Dispersion in Lone Atrial Fibrillation [J]. *Chin Med J (Enql)*, 2015, 128 (11): 1450 - 1454. DOI: 10.4103/0366 - 6999.157649.

[17] BOZ? ALI E, POLAT V, KUTLU G, et al. Relationship between serum level of CD40 ligand and persistent lone atrial fibrillation [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2016, 44 (5): 389 - 396. DOI: 10.5543/tkda.2016.03061.

[18] 吴甜, 郭韧, 张毕奎, 等. CD40/CD40L 基因及其多态性与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2012, 37 (4): 413 - 418. DOI: 10.3969/j. issn. 1672 - 7347. 2012. 04. 017.

[19] OSMANCIK P, PEROUTKA Z, BUDERA P, et al. Changes in cytokine concentrations following successful ablation of atrial fibrillation [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2010, 21 (4): 278 - 284. DOI: 10.1684/ecn.2010.0216.

[20] LUAN Y, GUO Y, LI S, et al. Interleukin - 18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease [J]. *Europace*, 2010, 12 (12): 1713 - 1718. DOI: 10.1093/europace/euq321.

(收稿日期: 2017 - 05 - 26; 修回日期: 2017 - 08 - 02)
(本文编辑: 谢武英)