

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 14. 019

血清 sNogo-B、CX3CL1 联合检测评估帕金森病
患者发生认知功能障碍的价值*

景 瑞,赵 浩[△],张子豪

陕西省宝鸡市人民医院神经内科,陕西宝鸡 721000

摘 要:目的 探讨血清可溶性神经轴突生长抑制剂(sNogo)-B、C-X3-C 基序趋化因子配体 1(CX3CL1)联合检测评估帕金森病(PD)患者发生认知功能障碍(CI)的价值。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2022 年 12 月该院收治的 PD 患者 235 例为 PD 组,同期 65 例体检健康者为对照组,根据 CI 程度将 PD 患者分为 PD 痴呆(PDD)组、PD-轻度认知功能障碍(MCI)组、正常认知功能(NCI)组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 sNogo-B、CX3CL1 水平。采用 Spearman 相关分析血清 sNogo-B、CX3CL1 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、PD-CRS 评分的相关性,采用多元有序 Logistic 回归分析 PD 患者发生 CI 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sNogo-B、CX3CL1 单独及联合评估 PD 患者发生 CI 的价值。**结果** 与对照组比较,PD 组血清 sNogo-B 水平降低,血清 CX3CL1 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。235 例 PD 患者中,PDD 51 例、PD-MCI 106 例、NCI 78 例。PDD 组血清 sNogo-B 水平低于 PD-MCI 组、NCI 组,血清 CX3CL1 水平高于 PD-MCI 组、NCI 组,PD-MCI 组血清 sNogo-B 水平低于 NCI 组,血清 CX3CL1 水平高于 NCI 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。血清 sNogo-B 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈负相关,与 PD-CRS 评分呈正相关($P<0.05$);血清 CX3CL1 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈正相关($P<0.05$),与 PD-CRS 评分呈负相关($P<0.05$)。病程 ≥ 5 年、Hoehn-Yahr 分级 ≥ 3 级、UPDRS-Ⅲ评分 ≥ 45 分、血清 CX3CL1 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立危险因素($P<0.05$),sNogo-B 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立保护因素($P<0.05$)。血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估 PD 患者发生 CI 的曲线下面积为 0.851,大于血清 sNogo-B、CX3CL1 单独评估的 0.779、0.781($P<0.05$)。**结论** 血清 sNogo-B 水平降低和 CX3CL1 水平升高与 PD 患者发生 CI 密切相关,血清 sNogo-B、CX3CL1 联合检测评估 PD 患者发生 CI 的价值较高。

关键词:帕金森病; 可溶性神经轴突生长抑制剂-B; C-X3-C 基序趋化因子配体 1; 认知功能障碍
中图法分类号:R741.04;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)14-1969-06

The value of combined detection of serum sNogo-B and CX3CL1 in
assessing cognitive impairment in Parkinson's disease patients*

JING Rui,ZHAO Hao[△],ZHANG Zihao

Department of Neurology,Baoji People's Hospital,Baoji,Shaanxi 721000,China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of serum solubility Nogo (sNogo)-B and C-X3-C motif chemokine ligand 1 (CX3CL1) in evaluating cognitive impairment(CI) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 235 PD patients (PD group) admitted to Baoji People's Hospital from January 2019 to December 2022 and 65 healthy controls (control group) during the same period were included. Based on the degree of CI, PD patients were divided into the Parkinson's disease dementia (PDD) group, PD-mild cognitive impairment (MCI) group and normal cognitive function (NCI) group. Serum levels of sNogo-B and CX3CL1 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between serum sNogo-B, CX3CL1 levels and Hoehn-Yahr stage, UPDRS-Ⅲ score, PD-CRS score in PD patients. Multivariate ordinal Logistic regression was used to analyze the effecting factors for CI in PD patients, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the value of serum sNogo-B and CX3CL1 alone and in combination in assessing CI in PD patients. **Results** Compared to the control group, serum sNogo-B level was significantly lower and serum

* 基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2020E012)。
作者简介:景瑞,女,主治医师,主要从事脑血管病、帕金森病、眩晕、头痛等神经系统疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:hydzhao@163.com。

CX3CL1 level was significantly higher in the PD group ($P < 0.05$). Among the 235 PD patients, 51 cases were PDD, 106 cases were PD-MCI, and 78 cases were NCI. The serum sNogo-B level in the PDD group was lower than that in the PD-MCI group and NCI group, while the CX3CL1 level was higher than that in the PD-MCI group and NCI group. The serum sNogo-B level in the PD-MCI group was lower than that in the NCI group, and the serum CX3CL1 level was higher than that in the NCI group, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum sNogo-B level was negatively correlated with Hoehn-Yahr stage and UPDRS-III score, and positively correlated with PD-CRS score in PD patients ($P < 0.05$). Serum CX3CL1 level was positively correlated with Hoehn-Yahr stage and UPDRS-III score ($P < 0.05$), and negatively correlated with PD-CRS score ($P < 0.05$). Disease duration ≥ 5 years, Hoehn-Yahr stage ≥ 3 , UPDRS-III score ≥ 45 , and elevated serum CX3CL1 level were independent risk factors for CI in PD patients ($P < 0.05$), while elevated sNogo-B level was independent protective factor ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined assessment using serum sNogo-B and CX3CL1 of CI in PD patients was 0.851, which was larger than that of sNogo-B (0.779) or CX3CL1 (0.781) alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease in serum sNogo-B level and the increase in CX3CL1 level are closely related to CI in PD patients. The combined detection of serum sNogo-B and CX3CL1 has high value in evaluating CI in PD patients.

Key words: Parkinson's disease; solubility Nogo-B; C-X3-C motif chemokine ligand 1; cognitive impairment

帕金森病(PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,据统计,我国 ≥ 65 岁人群中,约1.86%患有PD,随着人口老龄化加剧,PD的患病率升高,社会经济负担将进一步增加^[1]。PD主要特征包括黑质多巴胺能神经元进行性退变及 α -突触核蛋白错误折叠/聚集,主要表现为肌肉强直、静止性震颤和运动迟缓等运动症状^[2]。除运动症状外,认知功能障碍(CI)作为PD患者最常见的非运动症状之一,严重影响其生活质量^[3]。早期预测和干预PD患者发生CI显得尤为重要。现有研究表明,神经轴突变性和神经炎症与PD患者发生CI密切相关^[4-5]。神经轴突生长抑制剂(Nogo)-B作为一种调节轴突生长的跨膜蛋白,其可溶性亚型——可溶性神经轴突生长抑制剂-B(sNogo-B)可在血清中被检测到,已有报道显示PD患者血清sNogo-B水平降低^[6-7]。此外,C-X3-C基序趋化因子配体1(CX3CL1)作为一种趋化因子配体,可通过结合其受体调控神经炎症^[8]。既往研究显示,PD小鼠模型中CX3CL1水平降低^[9]。然而,血清sNogo-B、CX3CL1水平与PD患者发生CI的关系尚未明确。本研究旨在探讨血清sNogo-B和CX3CL1水平对PD患者发生CI的评估价值,为PD患者发生CI早期筛查和干预提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年12月本院收治的PD患者235例为PD组,符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[10]诊断标准。PD组中男140例,女95例;年龄45~85岁,平均 (64.69 ± 5.25) 岁;体质指数 $20.22 \sim 29.13 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.79 \pm 2.37) \text{ kg/m}^2$;病程1~12年,平均 $5.00(2.00, 6.00)$ 年;教育年限3~16年,平均 $8.00(5.00, 11.00)$ 年。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)临床资料完整。排除

标准:(1)存在严重心脏、肝脏、肾脏、肺脏等重要器官功能损伤;(2)曾有过脑中毒、脑卒中、颅脑损伤史,或患有血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆、阿尔茨海默病等其他神经系统疾病史;(3)曾接受过脑部手术;(4)妊娠期及哺乳期女性;(5)合并系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病;(6)正在使用影响认知功能的药物,如抗胆碱能药物。另选择同期65例在本院体检健康者纳入对照组,其中男38例,女27例;年龄40~82岁,平均 (64.42 ± 5.03) 岁;体质指数 $21.72 \sim 28.53 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.42 \pm 2.23) \text{ kg/m}^2$;教育年限3~16年,平均 $8.00(5.00, 11.00)$ 年。2组年龄、性别、体质指数和教育年限比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究已获得本院医学伦理委员会的批准(宝人医伦受20191521号)。

1.2 方法

1.2.1 血清sNogo-B、CX3CL1水平检测 收集入院次日PD患者和体检时对照组3 mL空腹静脉血,以 $1\,500 \times g$ 离心(离心半径15 cm)10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试验试剂盒(南京卡米洛生物工程有限公司,批号:2H-KMLJh312330、2H-KMLJh310112)检测sNogo-B、CX3CL1水平。

1.2.2 资料收集 收集PD患者病程、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、高血压史等临床资料。

1.2.3 评估患者病情 采用24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)^[11]评估患者抑郁情况,共24个项目,分值0~96分,得分越高表示抑郁越严重;采用14项汉密尔顿焦虑量表(HAMA-14)^[12]评估患者焦虑情况,共14个项目,分值0~56分,得分越高表示焦虑越严重;采用修订的Hoehn-Yahr分级^[13]评估帕金森病严重程度,分为1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0

续表 2 不同 CI 程度 PD 患者临床资料和血清 sNogo-B、CX3CL1 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]					
组别	n	UPDRS-Ⅲ评分(分)	PD-CRS 评分(分)	sNogo-B(pg/mL)	CX3CL1(pg/mL)
PDD 组	51	30.00(24.00,36.00) ^{ab}	59.00(52.00,65.00) ^{ab}	82.69±21.25 ^{ab}	1 669.48±305.07 ^{ab}
PD-MCI 组	106	23.00(20.00,26.00) ^a	78.00(76.00,80.00) ^a	100.04±23.61 ^a	1 356.83±306.14 ^a
NCI 组	78	18.00(12.75,26.00)	95.00(88.00,108.00)	121.55±22.25	1 071.10±328.62
$\chi^2/F/H$		38.304	40.126	47.186	56.869
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NCI 组比较,^a $P<0.05$;与 PD-MCI 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 sNogo-B、CX3CL1 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分、PD-CRS 评分的相关性 相关分析结果显示,血清 sNogo-B 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈负相关($P<0.05$),与 PD-CRS 评分呈正相关($P<0.05$);血清 CX3CL1 水平与 PD 患者 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-Ⅲ评分呈正相关($P<0.05$),与 PD-CRS 评分呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

指标	sNogo-B		CX3CL1	
	r_s	P	r_s	P
Hoehn-Yahr 分级	-0.572	<0.001	0.567	<0.001
UPDRS-Ⅲ评分	-0.643	<0.001	0.653	<0.001
PD-CRS 评分	0.697	<0.001	-0.708	<0.001

2.4 PD 患者发生 CI 影响因素的多元有序 Logistic 回归分析 以 PD 患者发生 CI(NCI=1,PD-MCI=2,PDD=3)为因变量,病程(≥ 5 年=1,<5 年=0)、Hoehn-Yahr 分级(≥ 3 级=1,<3 级=0)、UPDRS-Ⅲ评分(≥ 45 分=1,<45 分=0)、sNogo-B(原值录入)、CX3CL1(原值录入)为自变量(因 PD-CRS 评分为 CI 判定依据,故不纳入分析),进行多元有序 Logistic 回归分析,平行线检验通过,结果显示病程 ≥ 5 年、Hoehn-Yahr 分级 ≥ 3 级、UPDRS-Ⅲ评分 ≥ 45 分、CX3CL1 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立危险因

素($P<0.05$),sNogo-B 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 sNogo-B、CX3CL1 单独及联合评估 PD 患者发生 CI 的价值 以 PD 组、MCI 组为阳性样本,NCI 组为阴性样本,通过 Logistic 回归拟合血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估概率[$\text{Ln}(P/1-P)=1.135-0.040X_{\text{sNogo-B}}+0.003X_{\text{CX3CL1}}$]。绘制血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估 PD 患者发生 CI 的 ROC 曲线,结果显示,血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估 PD 患者发生 CI 的 AUC 为 0.851,大于血清 sNogo-B、CX3CL1 单独评估的 AUC($Z=2.640、3.375,P=0.008、0.001$)。见表 5 和图 1。

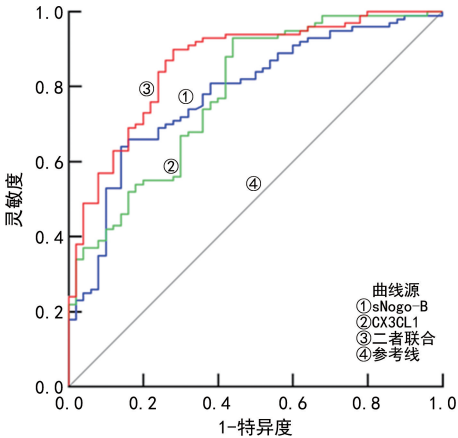


图 1 血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估 PD 患者发生 CI 的 ROC 曲线

表 4 PD 患者发生 CI 影响因素的多元有序 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常量 1	2.447	0.985	6.170	0.013	—	—
常量 2	2.092	0.955	4.796	0.029	—	—
病程	0.007	0.317	6.015	0.014	1.007	1.169~4.047
Hoehn-Yahr 分级	1.161	0.325	12.730	<0.001	3.193	1.687~6.044
UPDRS-Ⅲ评分	0.712	0.301	5.580	0.018	2.038	1.129~3.680
sNogo-B	-0.040	0.007	34.957	<0.001	0.961	0.948~0.973
CX3CL1	0.003	0.000	47.196	<0.001	1.003	1.002~1.004

注:—为无数据。

表 5 血清 sNogo-B、CX3CL1 单独及联合评估 PD 患者发生 CI 的价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	P	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
sNogo-B	0.779	0.728~0.855	<0.001	104.21 pg/mL	68.09	83.08	0.512
CX3CL1	0.781	0.730~0.827	<0.001	1 252.55 pg/mL	93.19	56.92	0.502
二者联合	0.851	0.805~0.889	<0.001	0.50	89.36	72.31	0.617

3 讨 论

PD 是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见神经系统退行性疾病^[10]。在 PD 中,CI 是一种常见的非运动症状表现,超过 30% 的新诊断 PD 患者被诊断为 PD-MCI,并随着病程的延长而逐渐进展为 PDD,10 年病程的 PD 患者 PDD 发病率可达 75%,严重影响了患者的生活质量和社会功能^[15]。目前尚无公认的 PD 患者发生 CI 诊断金标准,临床主要依靠 PD-CRS 等量表评估 PD 患者发生 CI,虽然全面,但耗时长,且受语言文化、受试者状态、测试环境等因素影响,灵敏度与特异度较低,易延误患者治疗^[15]。近年来有许多关于 PD 患者发生 CI 的生物标志物得以研究,包括血液检测指标、脑脊液检测指标,其中典型的生物标志物是人 α 突触核蛋白(α -Syn),但由于各种体液和组织中存在 α -Syn 及多种变体,导致其评估价值尚存在争议^[16]。Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分虽然能通过病情程度与运动功能一定程度上反映 PD 患者发生 CI 风险,但价值较低。因此,还需探索其他相关血液标志物。

轴突变性是 PD 的重要病理变化之一,轴突作为神经元信号传导的重要效应器,轴突变性引起的轴突破坏和脱失可阻断神经元信号传导,引起 PD 相关症状并导致 CI^[4]。Nogo 是新近发现的中枢神经系统髓鞘中对轴突再生具有抑制作用的蛋白,目前已发现 Nogo-A、Nogo-B、Nogo-C 3 种同源异构体,不同于 Nogo-A 强烈的轴突生长抑制作用,Nogo-B 虽然具有一定的轴突生长抑制作用,但同时还能结合 Nogo-B 受体(NgBR)调控组织损伤后修复^[17]。既往研究发现,NgBR 在感觉神经元的细胞体和轴突中高度表达,施万细胞表达的 Nogo-B 与 NgBR 相互作用反而能促进轴突分支生长^[18]。而敲低 NgBR 影响 Nogo-B/NgBR 信号传导可导致小鼠胚胎发育过程中的脑脉管系统缺陷,激活 Nogo-B/NgBR 信号有助于协调脑血管系统发育^[19]。这些研究提示 Nogo-B 似乎在神经系统中发挥保护作用。NgBR 由 NUS1 基因编码,GUO 等^[20]通过全外显子组测序发现 NUS1 是 PD 的新型候选基因,NUS1 基因缺失可导致果蝇的运动功能、多巴胺水平及多巴胺能神经元的数量降低,并诱导果蝇脑凋亡。sNogo-B 作为反映 Nogo-B 表达状态的可溶性形式,有报道指出检测血清 sNogo-B 水平有助于预测 PD 发生^[7]。然而关于 sNogo-B 与 PD 患者发生 CI 的关系尚未可知。本研究结果显示,PD 患者血清 sNogo-B 水平降低,与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈负相关,与 PD-CRS 评分呈正相关,sNogo-B 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立保护因素,说明血清 sNogo-B 水平升高能降低 PD 患者发生 CI 风险。究其原因,PD 患者 Nogo-B 水平升高,其通过结合 NgBR 促进破坏和脱失的轴突修复,从而降低 PD 患者发生 CI 风险^[18-19]。此外,内质网应激引起

的 α -Syn 错误折叠和变性聚集被认为是 PD 发生、发展的核心机制之一^[21]。新近研究发现 Nogo-B 是一种新型的内质网蛋白,其下调可导致内质网应激^[22]。由此推测,sNogo-B 水平升高可能改善内质网功能以促进 α -Syn 清除,通过降低 α -Syn 错误折叠/聚集引起神经毒性作用,从而改善 PD 患者发生 CI。

PD 过程中 α -Syn 错误折叠/聚集能过度活化神经胶质细胞,激活炎症信号通路导致神经细胞炎症反应和凋亡,促进 CI 发生、发展^[5]。CX3CL1 是趋化因子 C-X3-C 亚家族唯一成员,在神经系统中广泛表达,能结合其唯一受体——C-X3-C 基序趋化因子受体 1 (CX3CR1)严格调控神经胶质细胞的激活,以抑制神经炎症反应^[23]。如 CX3CL1 在大脑中动脉闭塞/再灌注小鼠神经系统中下调,补充 CX3CL1 能抑制 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体,抑制神经炎症反应和胶质细胞焦亡^[24];上调 CX3CL1 和 CX3CR1 表达能减弱小胶质细胞活化和神经炎症,抑制蛛网膜下腔出血后脑损伤^[25]。PD 大鼠模型中,上调 CX3CL1 及其受体 CX3CR1 表达也能抑制 PD 大鼠小胶质细胞活化和相关炎症细胞因子产生^[26]。因此推测 CX3CL1 可能影响 PD 患者发生 CI。本研究结果显示,PD 患者血清 CX3CL1 水平升高,与 Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈正相关,与 PD-CRS 评分呈负相关,CX3CL1 水平升高为 PD 患者发生 CI 的独立危险因素,说明血清 CX3CL1 水平升高会增加 PD 患者发生 CI 的风险。这与 GUPTA 等^[27]报道 PD 患者血清 CX3CL1 水平升高的结果一致,但与 CX3CL1 的抑制神经炎症作用机制相悖。考虑这种差异可能是血清 CX3CL1 水平升高为机体应对 PD 患者神经炎症反应的一种代偿反应,即机体通过上调 CX3CL1 表达调控神经胶质细胞活化,以抑制神经炎症发展,故血清 CX3CL1 水平升高间接反映 PD 患者神经炎症更严重,发生 CI 风险更高。

本研究结果还显示,病程 ≥ 5 年、Hoehn-Yahr 分级 ≥ 3 级、UPDRS-III 评分 ≥ 45 分的 PD 患者发生 CI 风险更高,分析原因:病程越长的 PD 患者往往伴有更严重的神经系统损伤,Hoehn-Yahr 分级及 UPDRS-III 评分增加也反映出 PD 患者病情更严重,因此发生 CI 风险更高。ROC 曲线分析结果显示,血清 sNogo-B、CX3CL1 水平评估 PD 患者发生 CI 的 AUC 为 0.779、0.781,血清 sNogo-B、CX3CL1 联合评估的 AUC 为 0.851,大于血清 sNogo-B、CX3CL1 单独评估的 AUC。这提示血清 sNogo-B、CX3CL1 水平有助于评估 PD 患者发生 CI 风险,同时联合检测血清 sNogo-B、CX3CL1 水平能更准确地评估 PD 患者发生 CI。

综上所述,血清 sNogo-B 水平升高是 PD 患者发生 CI 的独立保护因素,CX3CL1 水平升高是 PD 患者发生 CI 的独立危险因素,血清 sNogo-B、CX3CL1 联

合检测对 PD 患者发生 CI 有较高的评估价值。但本研究为单中心研究,样本量较小,结果还需更大样本量研究证实。

参考文献

- [1] SONG Z Y, LIU S, LI X Y, et al. Prevalence of Parkinson's disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population-based survey[J]. *Neuroepidemiology*, 2022, 56(1): 50-58.
- [2] 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学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.
- [3] 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学组. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020 版)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(1): 1-12.
- [4] LIN J Q, VAN TARTWIJK F W, HOLT C E. axonal mRNA translation in neurological disorders[J]. *RNA Biol*, 2021, 18(7): 936-961.
- [5] DONG C X, YONG C, YANG X, et al. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 73.
- [6] HERNANDEZ D I, PAN J, RICCIARDI C A, et al. Overexpression of circulating soluble Nogo-B improves diabetic kidney disease by protecting the vasculature[J]. *Diabetes*, 2019, 68(9): 1841-1852.
- [7] LIANG H M, GUO W Y, HE H H, et al. Decreased soluble Nogo-B in serum as a promising biomarker for Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 894454.
- [8] 杨茜茜, 崔吉正. 趋化因子 CX3CL1 和受体 CX3CR1 在中枢神经系统疾病中的进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(4): 416-421.
- [9] WANG L, LIU Y, YAN S X, et al. Disease Progression-Dependent expression of CD200R1 and CX3CR1 in mouse models of Parkinson's disease[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 254-268.
- [10] 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.
- [11] HAMILTON M. A rating scale for depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62.
- [12] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating[J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [13] 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.
- [14] FERNÁNDEZ-BOBADILLA R, MARTÍNEZ-HORTA S, MARÍN-LAHOZ J, et al. Development and validation of an alternative version of the Parkinson's disease-cognitive rating scale (PD-CRS)[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 43: 73-77.
- [15] 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学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 762-771.
- [16] DEĞIRMENCI Y, ANGELOPOULOU E, GEORGAKOPOULOU V E, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: an updated overview focusing on emerging pharmaceutical treatment approaches[J]. *Medicina (Kauņas)*, 2023, 59(10): 1756.
- [17] 俞秋华, 张晓膺. Nogo-B 与相关性疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(23): 4582-4587.
- [18] ECKHARTER C, JUNKER N, WINTER L, et al. Schwann cell expressed Nogo-B modulates axonal branching of adult sensory neurons through the Nogo-B receptor NgBR[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 454.
- [19] RANA U, LIU Z, KUMAR S N, et al. Nogo-B receptor deficiency causes cerebral vasculature defects during embryonic development in mice[J]. *Dev Biol*, 2016, 410(2): 190-201.
- [20] GUO J F, ZHANG L, LI K, et al. Coding mutations in NUS1 contribute to Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(45): 11567-11572.
- [21] 全水悦, 鲍丽妮, 申东方, 等. α -突触核蛋白通过诱发内质网应激促进帕金森病的进展[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(4): 312-318.
- [22] ZHANG R, TANG B S, GUO J F. Research advances on neurite outgrowth inhibitor B receptor[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7697-7705.
- [23] 李宁, 王应. CX3CL1-CX3CR1 轴参与小胶质细胞、神经元及其交互的调控[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(1): 38-45.
- [24] GE Y Y, WANG L, WANG C C, et al. CX3CL1 inhibits NLRP3 inflammasome-induced microglial pyroptosis and improves neuronal function in mice with experimentally-induced ischemic stroke[J]. *Life Sci*, 2022, 300: 120564.
- [25] CHEN X, JIANG M, LI H Y, et al. CX3CL1/CX3CR1 axis attenuates early brain injury via promoting the delivery of exosomal microRNA-124 from neuron to microglia after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 209.
- [26] CHEN Y C, ZHU G Y, LIU D F, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation suppresses neuroinflammation by Fractalkine pathway in Parkinson's disease rat model[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 90: 16-25.
- [27] GUPTA M, PALIWAL V K, BABU G N. Serum fractalkine and 3-nitrotyrosine levels correlate with disease severity in Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(1): 209-217.