

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.021

帕金森病患者唾液中 α -syn、DJ-1、HO-1、AChE 水平变化及其辅助诊断价值

雷 蕾,王文哲[△]

陕西省延安大学咸阳医院神经内科,陕西咸阳 712000

摘 要:目的 分析帕金森病患者唾液中 α -突触核蛋白(α -syn)、DJ-1、血红素加氧酶-1(HO-1)、乙酰胆碱酯酶(AChE)水平变化及其辅助诊断价值。方法 选取 2021 年 8 月至 2022 年 8 月该院收治的帕金森病患者 96 例作为帕金森病组,另选取同期在该院体检的健康人群 80 例作为健康对照组。根据蒙特利尔认知量表(MoCA)评分将帕金森病患者分为合并认知障碍组和无认知障碍组,采集所有受检者的唾液标本,采用酶联免疫吸附试验检测 HO-1、 α -syn、DJ-1 水平,酶比色法检测 AChE 水平,比较各组受检者的唾液指标水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 α -syn、DJ-1、HO-1、AChE 指标单独及联合诊断帕金森病的效能。结果 帕金森病组患者唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于健康对照组,AChE 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。合并认知障碍组患者唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于无认知障碍组,AChE 水平高于无认知障碍组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, α -syn、DJ-1、HO-1、AChE 单独检测诊断帕金森病的曲线下面积(AUC)分别为 0.723、0.781、0.816、0.671,4 项指标联合检测诊断帕金森病的 AUC 为 0.876。结论 帕金森病患者唾液中 α -syn、DJ-1、HO-1、AChE 水平呈明显异常,且与患者认知功能改变相关,4 项指标在辅助诊断帕金森病方面具有一定价值。

关键词:帕金森病; 唾液; α -突触核蛋白; DJ-1; 血红素加氧酶-1; 乙酰胆碱酯酶

中图法分类号:R742.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)23-3506-04

Changes of α -syn, DJ-1, HO-1 and AChE levels in saliva of patients with Parkinson's disease and their auxiliary diagnostic value

LEI Lei, WANG Wenzhe[△]

Department of Neurology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To analyze the changes of α -synuclein (α -syn), DJ-1, heme oxygenase-1 (HO-1) and acetylcholinesterase (AChE) levels in saliva of patients with Parkinson's disease and their auxiliary diagnostic value. **Methods** A total of 96 patients with Parkinson's disease admitted to this hospital from August 2021 to August 2022 were selected as the Parkinson's disease group, and 80 healthy people who underwent physical examination in this hospital were selected as the healthy control group during the same period. According to Montreal Cognitive Scale (MoCA) score, patients with Parkinson's disease were divided into cognitive impairment group and non-cognitive impairment group. Saliva samples were collected from all subjects, and the levels of HO-1, α -syn and DJ-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. AChE level was detected by enzyme colorimetry. The salivary index levels of the subjects were compared, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of α -syn, DJ-1, HO-1 and AChE indexes in the diagnosis of Parkinson's disease. **Results** The levels of α -syn, DJ-1 and HO-1 in saliva of Parkinson's disease group were lower than those of healthy control group, and the level of AChE in saliva of Parkinson's disease group was higher than that of healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of α -syn, DJ-1 and HO-1 in saliva of cognitive impairment group were lower than those of non-cognitive impairment group, and the level of AChE of cognitive impairment group was higher than that of non-cognitive impairment group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of α -syn, DJ-1, HO-1 and AChE in the diagnosis of Parkinson's disease was 0.723, 0.781, 0.816 and 0.671, respectively. The AUC of combined detection of the 4 indi-

cators in the diagnosis of Parkinson's disease was 0. 876. **Conclusion** The levels of α -syn, DJ-1, HO-1 and AchE in saliva of patients with Parkinson's disease are significantly abnormal, which are related to the changes of cognitive function. The 4 indicators have certain value in the auxiliary diagnosis of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; saliva; α -synuclein; DJ-1; heme oxygenase-1; acetylcholinesterase

帕金森病, 又称震颤麻痹, 是一种常见的中老年神经系统变性疾病, 主要表现为静止性或运动性手、头及嘴的不自主运动, 以及自主神经功能紊乱症状, 多见于 65 岁以上人群^[1]。目前临床治疗帕金森病的主要原则为对症治疗, 但由于帕金森病为不可逆、进行性疾病, 目前临床尚无治愈方法, 因此早期诊断并给予及时干预有助于延缓帕金森病的发展, 对改善患者预后尤为重要^[2]。目前帕金森病的诊断基于临床病史、症状和体征的回顾、神经系统检查, 以及排除其他疾病诊断, 但仍有超过 45% 的帕金森病患者在疾病早期可能被误诊^[3]。唾液检测是一种新兴的、热门的医学检查方法, 具有取材方便、成本低廉等多种优势, 有助于神经系统疾病的辅助诊断与早期预警。既往研究发现, 帕金森病患者唾液中 α -突触核蛋白(α -syn)、DJ-1 水平呈明显异常, 可能介导帕金森病的发生及发展^[4]。血红素加氧酶-1(HO-1)是氧化应激敏感指标, 其水平的升高反映脑黑质存在氧化应激情况^[5]。乙酰胆碱酯酶(AchE)水平由 β 受体调控, 其水平与交感神经活性密切相关, 可能参与机体自主神经病变^[6]。本研究旨在分析帕金森病患者唾液中 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 水平变化及其辅助诊断价值。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2022 年 8 月本院收治的帕金森病患者 96 例作为帕金森病组, 另选取同期于本院健康查体中心查体的健康人群 80 例作为健康对照组。帕金森病组男 46 例, 女 50 例; 平均年龄(61. 08 $\pm$ 9. 45)岁。健康对照组男 36 例, 女 44 例; 平均年龄(60. 52 $\pm$ 6. 85)岁。纳入标准:(1)符合临床关于帕金森的诊断标准^[7];(2)年龄为 45~75

岁。排除标准:(1)诊断为继发性帕金森病;(2)合并重要器官严重功能障碍;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并认知功能减退疾病;(5)合并其他神经系统疾病;(6)合并内分泌系统疾病。两组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义($P>0. 05$), 具有可比性。帕金森病患者根据蒙特利尔认知量表(MoCA)评分分为合并认知障碍组(MoCA 评分 <26 分)和无认知障碍组(MoCA 评分 ≥ 26 分)。所有患者及家属知情同意并签署知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会批准同意(WYKQ21524)。

1.2 方法 采用被动流口水法采集两组受检者唾液标本, 采集前禁食 1 h、禁酒 12 h, 唾液标本在 4 $^{\circ}$ C 环境下以 2 600 r/min 离心 15 min, 取上清液放入-80 $^{\circ}$ C 冰箱中冷冻保存。采用 Uranus AE275 全自动酶联免疫分析仪(酶联免疫吸附试验)检测所有受检者唾液中 HO-1、 α -syn、DJ-1 水平, 采用酶比色法检测所有受检者唾液中 AchE 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20. 0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 指标辅助诊断帕金森病的效能。以 $P<0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 健康对照组和帕金森病组唾液指标水平比较 帕金森病患者唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于健康对照组, AchE 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义($P<0. 05$)。见表 1。

表 1 健康对照组和帕金森病组唾液指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	α -syn(pg/mL)	DJ-1(ng/mL)	HO-1(ng/mL)	AchE(U/mg)
健康对照组	80	1 352. 06 $\pm$ 65. 85	8. 45 $\pm$ 2. 15	7. 42 $\pm$ 0. 45	0. 08 $\pm$ 0. 03
帕金森病组	96	1 154. 13 $\pm$ 69. 52	6. 09 $\pm$ 1. 84	4. 19 $\pm$ 0. 52	0. 13 $\pm$ 0. 05
<i>t</i>		19. 262	7. 847	14. 395	-7. 843
<i>P</i>		$<0. 001$	$<0. 001$	$<0. 001$	$<0. 001$

2.2 合并认知障碍组和无认知障碍组唾液指标水平比较 合并认知障碍组有 32 例, 无认知障碍组有 64

例。合并认知障碍组患者唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于无认知障碍组，AChE 水平高于无认知障碍组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 唾液指标单独及联合检测诊断帕金森病的效

能 α -syn、DJ-1、HO-1、AChE 单独检测诊断帕金森病的曲线下面积(AUC)分别为 0.723、0.781、0.816、0.671，4 项指标联合诊断帕金森病的 AUC 为 0.876。见表 3、图 1。

表 2 合并认知障碍组和无认知障碍组唾液指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	α -syn(pg/mL)	DJ-1(ng/mL)	HO-1(ng/mL)	AChE(U/mg)
合并认知障碍组	32	959.84±20.33	5.03±0.45	6.85±0.46	0.15±0.04
无认知障碍组	64	1 215.56±34.16	7.15±0.85	8.55±0.41	0.11±0.03
<i>t</i>		−38.975	−13.191	−17.679	5.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 唾液指标单独及联合检测诊断帕金森病的效能

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度	特异度	最佳截断值	约登指数
α -syn	0.723	0.648~0.799	0.007	78.13	62.50	1 207.10 pg/mL	0.406
DJ-1	0.781	0.714~0.849	0.003	67.71	78.75	6.88 ng/mL	0.465
HO-1	0.816	0.752~0.879	<0.001	82.29	67.50	4.46 ng/mL	0.498
AChE	0.671	0.593~0.750	0.016	40.61	85.50	0.10 U/mL	0.261
4 项联合	0.876	0.825~0.927	<0.001	76.67	86.25	—	0.629

注：—表示无数据。

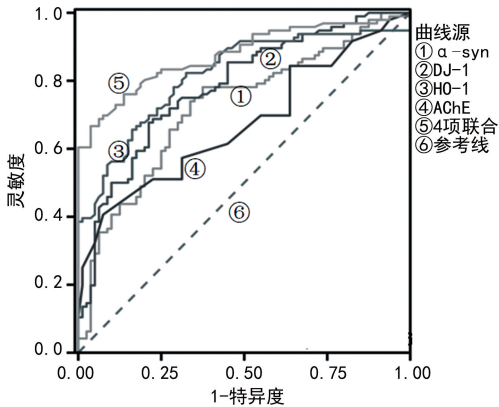


图 1 唾液指标单独及联合检测诊断帕金森病的 ROC 曲线

3 讨 论

帕金森病是常见的慢性进展性疾病，早期多无明显表现，随着病情发展逐渐出现肢体震颤、肌肉僵直等症状，严重影响患者日常生活。由于其发病机制尚未完全明确，目前临床上针对不同类型帕金森病的治疗方案也各不相同。近年来 65 岁以上人群的帕金森病发病率为 1.7%，且呈年轻化趋势发展，严重影响患者的生活质量^[8]。帕金森病的病因尚未明确，目前的研究倾向于该疾病的发生与年龄增长、遗传及环境等综合因素有关。临床尚无完全根治的方法，因此早期诊断并给予干预有助于减轻患者症状、改善患者生活质量。

目前临床诊断帕金森病的主要方式为影像学技术，可有效反应疾病进展及可能出现的治疗并发症，

但影像学技术存在辐射暴露、成本高等缺点，同时影像学技术无法作为筛查手段，因此寻找一种早期辅助诊断帕金森病的方式至关重要。唾液标本检查相对于其他检查方式，具有无创、易收集、可重复检测等优点，可作为筛查帕金森病的手段。DJ-1 是氧化应激传感器和抗氧化剂，主要表达于丘脑、脑黑质及海马等神经元，可通过介导 NRF2、p53 等多种基因发挥抵抗氧化应激作用^[9]。有研究表明，在帕金森病中 DJ-1 可通过多种机制保护多巴胺能神经元^[10]。 α -syn 属于突触核蛋白家族成员之一，可在脑黑质、大脑皮质及海马等部位中表达，可调节神经元细胞膜稳定性，参与线粒体功能障碍。有研究表明，在帕金森病患者血液和脑脊液中可检测到路易体，而其主要成分为聚集的 α -syn^[11]，这提示 α -syn 参与了帕金森病患者内环境的改变，与吉家日等^[12]研究结果相符，该研究认为血清 α -syn 可能是帕金森病患者伴抑郁状态的生物标志物之一，同时血清 α -syn 水平升高与运动功能损害有关。HO-1 可介导清除自由基及生成 CO 及铁离子参与抑制氧化应激，减轻线粒体损伤，具有一定神经元细胞保护作用。已有研究通过动物实验证实，上调 HO-1 水平在帕金森病患者中具有神经保护作用，可能成为潜在的治疗靶标^[13]。AChE 是由胆碱酯酶分解生成的神经递质，可参与记忆的形成，当胆碱能神经损伤时可表现为其水平升高。本研究结果显示，帕金森病组唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于健康对照

组, AchE 水平高于健康对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 可能参与了帕金森病的发生和发展, 监测各指标水平对评估帕金森病发生及发展有一定临床价值。

近年来, 帕金森病的非运动性症状已得到国内外广泛的关注和重视, 认知障碍是非运动性症状的主要类型, 包括帕金森病轻度认知障碍和帕金森病痴呆, 这是影响患者生活质量, 加速疾病进展和增加家庭、社会经济负担的重要原因。临床研究报道 α -syn 可以促进 tau 蛋白毒性低聚体的产生, 引起纤维状淀粉样蛋白的形成, 导致淀粉样斑块形成并参与认知障碍^[14]。有研究认为, AchE 和多巴胺之间存在平衡, 这种平衡是运动控制的主要特点。帕金森病的病理学中多巴胺缺乏可触动力学中平衡的严重倾斜, 导致运动和认知障碍的产生, 以及胆碱能系统失衡^[15]。本研究结果显示, 合并认知障碍组患者唾液 α -syn、DJ-1、HO-1 水平低于无认知障碍组, AchE 水平高于无认知障碍组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 可能参与帕金森患者认知功能障碍的发生。本研究的 ROC 曲线分析结果显示, α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 4 项指标联合诊断帕金森病的 AUC 为 0.876。提示 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 可作为辅助诊断帕金森病的有效指标, 有助于早期辅助诊断帕金森病, 帮助医师指导治疗方案及给予有效干预手段, 但辅助诊断的灵敏度和特异度相对较低, 尚有提升的空间。

综上所述, 帕金森病患者唾液中 α -syn、DJ-1、HO-1、AchE 水平呈明显异常, 与患者认知功能改变存在一定相关性, 4 项指标联合辅助诊断的效能最高。唾液检测也存在一个很大的劣势, 即尚缺乏特异性的、标准化的方法, 使用唾液来辅助诊断帕金森病可能还需要进一步的探索和研究, 目前的结果还无法大规模在临床上使用, 未来将扩大实验对象及延长研究时间再次进行深入探究。

参考文献

- [1] BLEOM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [2] ELSWORTH I J D. Parkinson's disease treatment: past, present, and future [J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(5): 785-791.
- [3] 何倩, 杨靖, 刘晓静, 等. 帕金森病患者皮肤神经磷酸化 α -

- 突触核蛋白研究 [J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(3): 204-209.
- [4] 杨钊, 康文岩, 刘军. 原发性帕金森病患者唾液 DJ-1 蛋白与非运动症状、 α -突触核蛋白的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6): 423-426.
- [5] FIGURA M, FRIEDMAN A. In search of Parkinson's disease biomarkers is the answer in our mouths: a systematic review of the literature on salivary biomarkers of Parkinson's disease [J]. Neurol Neurochir Pol, 2020, 54(1): 14-20.
- [6] 刘屹, 全书严, 丁莉, 等. 盐酸多奈哌齐治疗单认知域损害型及多认知域损害型帕金森病伴轻度认知功能障碍临床疗效对比观察 [J]. 山东医药, 2020, 60(9): 18-21.
- [7] POSTUMA R B, BERG D, ADLER C H, et al. The new definition and diagnostic criteria of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(6): 546-548.
- [8] VIJARATNARM N, SIMUNI T, BANDMANN O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 559-572.
- [9] 谢甲钰, 王丹凤, 陈文锋. 基因集富集分析探讨帕金森病和癌症致病基因 DJ-1 的潜在功能 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(11): 5278-5285.
- [10] DOLGACHEVA L P, BEREZHNOV A V, FEDOTOVA E I, et al. Role of DJ-1 in the mechanism of pathogenesis of Parkinson's disease [J]. J Bioenerg Biomembr, 2019, 51(3): 175-188.
- [11] FAYYAD M, SALIM S, MAJBOUR N, et al. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein [J]. J Neurochem, 2019, 150(5): 626-636.
- [12] 吉家日, 孙恒聪, 林道冠, 等. 血清 α -突触核蛋白水平与帕金森病抑郁患者抑郁状态及运动障碍严重程度的相关性研究 [J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(5): 542-549.
- [13] LU Q, GOUDA N A, QUAN G, et al. Novel cudraiso flavone J derivatives as potent neuroprotective agents for the treatment of Parkinson's disease via the activation of Nrf2/HO-1 signaling [J]. Eur J Med Chem, 2022, 242: 114692.
- [14] PAN L, LI C, MENG L, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease [J]. Brain, 2022, 145(10): 3454-3471.
- [15] BOHNEN N I, KANEL P, ZHOU Z, et al. Cholinergic system changes of falls and freezing of gait in Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2019, 85(4): 538-549.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-09-10)