

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.23.022

帕金森病患者血清 AGEs 水平与认知障碍的关系

王 煜,胡晓辉[△],李 婷,崔 鑫,马小雯
西安市红会医院神经内科,陕西西安 710038

摘要:**目的** 探讨帕金森病(PD)患者血清晚期糖基化终末产物(AGEs)水平与认知障碍的关系。**方法** 选取2020年3月至2022年3月该院收治的92例PD患者,按照简易精神状态检测量表(MMSE)评分标准将其分为认知障碍组(<27分)和认知正常组(≥27分),另选取50例同期在该院体检的健康体检者作为正常对照(NC)组。采用酶联免疫吸附试验检测血清AGEs水平。比较3组血清AGEs水平,采用Pearson相关分析PD患者血清AGEs与MMSE评分的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清AGEs对PD患者认知障碍的预测价值,采用多因素Logistic回归分析PD患者认知障碍的危险因素。**结果** 92例PD患者分为认知障碍组42例,认知正常组50例。认知障碍组和认知正常组血清AGEs水平高于NC组,且认知障碍组血清AGEs水平高于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NC组MMSE中时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、视空间、语言评分高于认知正常组,且认知正常组高于认知障碍组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。认知障碍组患者病程长于认知正常组,文化程度低于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关分析结果显示,PD患者血清AGEs与MMSE中时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、视空间、语言评分呈负相关($r=-0.672、-0.648、-0.705、-0.465、-0.568、-0.767、-0.667,P<0.05$)。血清AGEs预测老年PD患者认知功能障碍的曲线下面积(AUC)为0.832(95%CI:0.793~0.871)。AGEs≥14.01 μg/mg·L⁻¹、病程≥3年、文化程度低于或为初中是PD患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。**结论** PD患者血清AGEs水平升高,伴认知功能障碍的PD患者血清AGEs水平更高,血清AGEs水平与认知功能障碍相关,有望作为PD认知功能障碍的预测指标。

关键词: 帕金森病; 晚期糖基化终产物; 认知功能
中图法分类号: R447 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)23-3510-04

Relationship between serum AGEs level and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

WANG Yu, HU Xiaohui[△], LI Ting, CUI Xin, MA Xiaowen

Department of Neurology, Xi'an Honghui Hospital, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum advanced glycation end products (AGEs) and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 92 PD patients admitted to this hospital from March 2020 to March 2022 were selected, and they were divided into a cognitive impairment group (<27 points) and a normal cognitive group (≥27 points) according to the Mini-mental State Examination (MMSE) scoring standard. Fifty healthy physical examination subjects underment physical examination in this hospital were selected as a normal control (NC) group. Serum AGEs levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of serum AGEs in the 3 groups were compared, and the Pearson correlation was used to analyze the relationship between serum AGEs and MMSE scores in PD patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum AGEs on cognitive impairment in PD patients. Multivariate Logistic regression analysis to analyze the risk factors of cognitive impairment in PD patients. **Results** A total of 92 PD patients were divided into cognitive impairment group (42 cases) and normal cognitive group (50 cases). The serum levels of AGEs in the cognitive impairment group and the normal cognitive group were higher than those in the NC group, and the serum AGEs level in the cognitive impairment group was higher than those in the cognitive normal group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The scores of temporal orientation, immediate memory, place orientation, attention and computation, delayed memory, visuospatial and language in MMSE in NC group were higher than those in normal cognitive group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The course of disease in the cognitive impairment group was higher than that in the normal cognitive

group, and the educational level was lower than that in the normal cognitive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum AGEs in PD patients were negatively correlated with temporal orientation, immediate memory, place orientation, attention and computation, delayed memory, visuospatial and language scores in MMSE ($r = -0.672, -0.648, -0.705, -0.465, -0.568, -0.767, -0.667, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum AGEs for predicting cognitive impairment in PD patients was 0.832 (95% CI: 0.793 - 0.871). AGEs $\geq 14.01 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, course of disease ≥ 3 years, and lower education level than or for junior high school were risk factors for cognitive impairment in PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of AGEs in elderly PD patients are elevated, and serum AGEs levels in elderly PD patients with cognitive impairment are higher. Serum AGEs levels are associated with cognitive impairment, and may be used as a predictor of cognitive impairment in PD.

Key words: Parkinson's disease; advanced glycation end products; cognitive function

帕金森病(PD)为慢性中枢神经退行性疾病,好发于老年人群。PD 主要症状为运动功能障碍、自主神经紊乱、认知功能障碍等^[1]。超过 80% 的 PD 患者伴认知功能障碍,其中 30% 会发展为痴呆,严重影响患者正常生活^[2]。所以寻求生物标志物预测 PD 患者认知功能障碍利于临床防治。晚期糖基化终末产物(AGEs)是由蛋白质、脂类、核酸的游离氨基与还原糖的羰基之间发生非酶反应而形成的化合物,可经机体内部形成,也可从饮食中获取。随年龄增大,人体组织、体液中的 AGEs 水平升高,并和其他蛋白质交联,损伤其正常功能^[3]。马宗艳等^[4]研究证实,AGEs 与阿尔茨海默症(AD)、PD 等神经退行性疾病的发病机制有关,但与 PD 患者认知功能障碍相关性的研究较少。本研究将观察 PD 患者血清 AGEs 水平及其与认知功能障碍的关系,以为临床诊疗提供参考。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月本院收治的 92 例 PD 患者作为研究对象,根据简易精神状态检测量表(MMSE)评分标准^[5]将其分为认知障碍组(< 27 分)和认知正常组(≥ 27 分),另选取 50 例同期健康体检者作为正常对照(NC)组。PD 患者中男 53 例,女 39 例;年龄 50~85 岁,平均(74.36 $\pm$ 6.74)岁;平均体质指数(BMI)为(27.21 $\pm$ 2.11) kg/m^2 ;病程 1~4 年,平均(3.06 $\pm$ 0.35)年;文化程度:小学及以下 22 例,初中 21 例,中专 29 例,大专及以上 20 例。NC 组男 29 例,女 21 例;年龄 60~95 岁,平均(73.04 $\pm$ 6.35)岁;文化程度:小学及以下 12 例,初中 14 例,中专 14 例,大专及以上 10 例。3 组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《帕金森病基层诊疗指南(2019 年)》^[5]中 PD 的诊断标准,Hoehn-Yahr 分级为 I~IV 期;(2)符合中华医学会运动障碍协会制订的帕金森病-轻度认知功能障碍(MCI)诊断标准^[6];(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)多巴胺治疗有效。排除标准:(1)合并严重心、肝、肺、肾疾病者;(2)合并恶性肿瘤、甲状腺疾病、代谢性疾病者;(3)有出血性、缺血性脑血

管病史,AD 等神经系统疾病者;(4)其他影响认知功能的中枢神经损伤疾病者;(5)近期服用过影响血清 AGEs 水平的药物者。本研究患者及家属知情同意且经医院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法 PD 患者于入院第 2 天,NC 组于体检当天抽取清晨空腹静脉血 3 mL,放置于冰上,1 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 AGEs 水平,试剂盒购自美国 Usclife 公司,严格按照试剂盒说明书操作。评估所有研究对象的 MMSE 评分:包括时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、视空间、语言等 7 个方面,回答正确计 1 分,错误或不知道计 0 分,总分为 30 分。MMSE 评分 27~30 分为正常, < 27 分为认知功能障碍, $< 20 \sim 27$ 分为轻度认知功能障碍, $< 10 \sim 20$ 分为中度认知功能障碍,0~10 分为重度认知功能障碍。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。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,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 PD 患者血清 AGEs 与 MMSE 评分的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 AGEs 对 PD 患者认知功能障碍的预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者认知功能障碍的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 AGEs 水平比较 92 例 PD 患者分为认知障碍组 42 例,认知正常组 50 例。3 组血清 AGEs 水平比较,差异有统计学意义($F = 256.922, P < 0.05$)。认知障碍组血清 AGEs 水平[(16.43 $\pm$ 2.37) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$]和认知正常组[(11.97 $\pm$ 1.53) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$]血清 AGEs 水平高于 NC 组[(8.32 $\pm$ 1.11) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$],且认知障碍组高于认知正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 3 组 MMSE 评分比较 NC 组 MMSE 中时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延

迟记忆、视空间、语言评分高于认知正常组和认知障碍组,且认知正常组高于认知障碍组,差异均有统计

学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组 MMSE 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	即刻记忆	时间定向力	地点定向力	注意力及计算力	延迟记忆	语言	视空间
认知障碍组	42	0.54±0.11 ^{ab}	1.51±0.25 ^{ab}	2.86±0.18 ^{ab}	2.28±0.34 ^{ab}	2.34±0.36 ^{ab}	6.97±1.19 ^{ab}	0.37±0.09 ^{ab}
认知正常组	50	2.75±0.31 ^a	4.51±1.08 ^a	4.12±1.25 ^a	4.36±1.27 ^a	2.80±0.47 ^a	7.59±1.14 ^a	0.83±0.11 ^a
NC 组	50	2.98±0.47	4.86±1.33	4.37±1.48	4.88±1.58	2.93±0.71	7.80±1.18	0.97±0.21
<i>F</i>		698.972	143.013	21.880	56.895	16.421	6.095	198.153
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与认知正常组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 PD 患者血清 AGEs 与 MMSE 各项评分的相关性 Pearson 相关分析显示,PD 患者血清 AGEs 与 MMSE 评分中时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、视空间、语言评分呈负相关($r=-0.672$ 、 -0.648 、 -0.705 、 -0.465 、 -0.568 、 -0.767 、 -0.667 , $P<0.05$)。

2.4 血清 AGEs 对 PD 患者认知功能障碍的预测效

能 血清 AGEs 预测 PD 患者认知功能障碍的曲线下面积(AUC)为 0.832(95%CI:0.793~0.871),灵敏度为 87.8%,特异度为 84.2%,最佳截断值为 14.01 $\rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,见图 1。

2.5 认知障碍组和认知正常组的一般资料比较 认知障碍组病程长于认知正常组,文化程度低于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 认知障碍组和认知正常组的一般资料比较(n/n 或 $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	病程(年)	文化程度($\leq$ 小学/初中/中专/ $\geq$ 大专)
认知障碍组	42	25/17	74.15±6.82	27.58±2.54	3.33±0.47	14/9/15/4
认知正常组	50	28/22	73.82±6.61	26.91±1.64	2.64±0.22	8/12/14/16
$\chi^2/t/Z$		0.116	0.235	1.525	12.066	8.669
<i>P</i>		0.773	0.814	0.130	<0.001	0.034

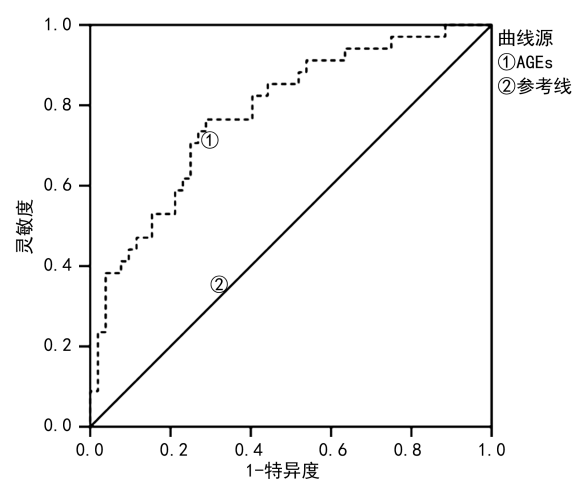


图 1 血清 AGEs 预测老年 PD 患者认知功能障碍的 ROC 曲线

2.6 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析 将 PD 患者认知功能障碍作为因变量(有认知功能障碍=1,无认知功能障碍=0),将病程(≥ 3 年=1, <3 年=0),文化程度(低于或为初中=1,高于或为中专=0),AGEs($\geq 14.01 \rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ =1, $<14.01 \rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ =0)作为自变量进行多因素 Logistic 回归

分析,结果显示血清 AGEs $\geq 14.01 \rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、病程 ≥ 3 年、文化程度低于初中是 PD 患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 老年 PD 患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
病程 ≥ 3 年	1.675	14.641	<0.001	5.33(3.06~9.29)
文化程度低于或为初中	0.927	15.287	<0.001	2.53(1.59~4.01)
AGEs $\geq 14.01 \rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	0.882	14.381	<0.001	2.42(1.36~4.28)

3 讨 论

PD 为慢性进展性神经系统退变性疾病,病理特征为细胞内蛋白质包涵体积累、黑质、多巴胺能神经元变性缺失。该病主要表现为运动功能障碍,还可发生认知功能、精神行为等非运动功能障碍,甚至导致残疾^[7-8]。所以寻找辅助诊断 PD 认知功能障碍相关生物标志物对早期识别、干预痴呆高危人群有益。

本研究结果显示,92 例 PD 患者认知障碍率为 45.65%,认知障碍组病程长于认知正常组,文化程度低于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示病程、文化程度与 PD 认知功能障碍有关。既往研

究显示,我国 30%~60% PD 患者会发生不同程度的认知功能障碍,与本研究结果相符^[9]。同时与陈红霞等^[10]发现文化程度低是发生轻度认知功能障碍的危险因素的研究结果一致,具体发病机制有待进一步分析。

本研究发现,NC 组 MMSE 中时间定向力、即刻记忆、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、视空间、语言评分高于认知正常组,且认知正常组高于认知障碍组,差异均有统计学意义($P<0.05$);认知障碍组、认知正常组血清 AGEs 水平高于 NC 组,认知障碍组高于认知正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示血清 AGEs 水平与 PD 患者认知功能障碍有关。有研究发现,糖尿病认知功能障碍患者 AGEs 水平高于非认知功能障碍患者,且高于 NC 者,与本研究结果一致^[11]。糖尿病和 AD 等痴呆疾病的共同病理基础为免疫炎症、氧化应激、胰岛素信号传导途径异常、AGEs 水平上升等^[12]。分析因为晚期糖基化终产物(RAGE)是 AGEs 的受体,质膜上 AGEs、RAGE 相互作用,会触发神经元、内皮细胞等炎症反应、氧化应激和凋亡的下游信号。糖苷氧化、氧化应激均属 PD 致病因素,AGEs 交联导致蛋白质沉积,加快 α -突触核蛋白聚集、路易小体形成。而认知功能障碍患者脑内多巴胺能神经元损伤,纹状体多巴胺去神经支配或多巴胺能神经功能障碍,继发性抑制颞叶皮层、丘脑、中脑、海马等部位神经递质合成及分泌,导致 PD 患者认知功能损害严重程度加重^[13]。

PD 患者血清 AGEs 与 MMSE 评分中即刻记忆、时间定向力、地点定向力、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间评分呈负相关($r=-0.648$ 、 -0.672 、 -0.705 、 -0.465 、 -0.568 、 -0.667 、 -0.767 , $P<0.05$)。同时 ROC 曲线分析结果显示,血清 AGEs 预测 PD 患者认知功能障碍的 AUC 为 0.832(95%CI: 0.793~0.871),多因素 Logistic 回归分析显示 AGEs ≥ 14.01 $\rho/\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、病程 ≥ 3 年、文化程度低于或为初中是 PD 患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$),提示血清 AGEs 水平可作为 PD 认知功能障碍的预测、评估病情指标,诊断价值高。大脑为代谢活跃器官,能量代谢与糖氧化有关,脑组织活性糖水平增长可促进糖化修饰^[14]。过多毒性 AGEs 蓄积参与认知功能损害过程,原因为 AGEs 可修饰 tau 蛋白、 β -淀粉样蛋白;且有直接细胞毒性,可导致神经元细胞凋亡;AGEs 与 RAGE 结合影响细胞功能,生成自由基,促进氧化应激,还会损伤血管内皮,导致血管内皮形态及细胞骨架变化,提高血管通透性并沉积在血管壁老化蛋白上,导致血管硬化^[15]。

综上所述,PD 患者血清 AGEs 水平升高,伴认知功能障碍的 PD 患者血清 AGEs 水平更高,血清

AGEs 水平有望作为 PD 认知障碍的预测指标。

参考文献

- [1] SEZGIN M, BILGIC B, TINAZ S, et al. Parkinson's disease dementia and lewy body disease[J]. Semin Neurol, 2019, 39(2): 274-282.
- [2] WOLTERS A F, VAN DE WEIJER S C F, LEENTJENS A F G, et al. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: a meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 5(62): 16-27.
- [3] 张询, 袁彩霞, 林园园, 等. 晚期糖基化终末产物 AGEs 通过牙周膜成纤维细胞的 TLR4 途径促进牙周炎症[J]. 口腔医学研究, 2020, 36(11): 1007-1011.
- [4] 马宗艳, 蔡宏斌, 裴丽娟, 等. 血清晚期糖基化终末产物和可溶性晚期糖基化终末产物受体与阿尔茨海默病及血管性痴呆关系的研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(1): 55-59.
- [5] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 帕金森病基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(1): 5-17.
- [6] 邹海强, 马敬红. 帕金森病轻度认知功能障碍的诊断标准: 运动障碍协会工作组指南[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(19): 6013-6017.
- [7] 陈红, 郭太林. 老年帕金森病患者血清同型半胱氨酸及尿酸水平与认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(3): 443-445.
- [8] 赵娜, 李博, 胡松涛. 老年高血压患者血清 AGEs 水平及其与认知功能障碍的相关性分析[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(4): 74-77.
- [9] 陈建明, 黄鹂丽, 宋小娜, 等. 血清 DEC1、HMGB1 及 Ang II 水平与帕金森病认知功能障碍及预后的相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(3): 537-539.
- [10] 陈红霞, 邱晓雪, 李世文, 等. 轻度血管性认知障碍影响因素分析[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(9): 877-881.
- [11] DYBJER E, ENGSTRÖM G, HELMER C, et al. Incretin hormones, insulin, glucagon and advanced glycation end products in relation to cognitive function in older people with and without diabetes, a population-based study[J]. Diabet Med, 2020, 37(7): 1157-1166.
- [12] 徐珊珊, 李俊发, 赵丽. 糖尿病与阿尔茨海默病的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 4(2): 190-194.
- [13] 黄碧霞, 郭少勇. 老年帕金森病患者血清同型半胱氨酸及尿酸水平与认知功能障碍的相关性分析[J]. 当代医学, 2019, 25(2): 100-102.
- [14] 陈星平, 陈婷, 孙加节, 等. 甜菜碱对单胃动物能量代谢的作用机制与应用[J]. 饲料工业, 2019, 40(13): 19-24.
- [15] 张雅琴, 张召锋, 杨娇, 等. 晚期糖基化终末产物与神经退行性疾病的相关性[J]. 中国食物与营养, 2020, 26(5): 80-85.