

· 论著 ·

脑血流储备参数及血清 miR-331-5p 水平与老年帕金森病患者发生自主神经功能障碍的关系研究

扫描二维码
查看更多张晓杰¹, 艾伟平¹, 赵义凡², 陈素艳³

作者单位: 1.075000河北省张家口市第一医院神经内一科 2.075000河北省张家口市第一医院神经外一科 3.075000河北省张家口市第一医院电生理科

通信作者: 张晓杰, E-mail: zhangdoc8804@163.com

【摘要】 目的 探讨脑血流储备参数、血清miR-331-5p水平与老年帕金森病(PD)患者发生自主神经功能障碍的关系。**方法** 选取2022年3月—2023年6月张家口市第一医院收治的老年PD患者40例为PD组,另纳入同时期在张家口市第一医院体检的健康者40例为对照组。采用多参数心脑血管血流监测系统监测两组脑血流储备参数〔大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉脑血流速度(CBFV)及相位差、增益〕,采用实时聚合酶链反应检测两组血清miR-331-5p水平,采用PD自主神经症状量表(SCOPA-AUT)评估PD组患者自主神经功能障碍发生情况。采用多因素Logistic回归分析探讨老年PD患者发生自主神经功能障碍的影响因素。**结果** PD组大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于对照组,相位差小于对照组,血清miR-331-5p水平高于对照组($P<0.05$)。40例老年PD患者中13例(32.5%)发生自主神经功能障碍。自主神经功能障碍与非自主神经功能障碍者H-Y分期比较,差异有统计学意义($P<0.05$);自主神经功能障碍者皮肤交感反应(SSR)异常发生率高于非自主神经功能障碍者,大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于非自主神经功能障碍者,相位差小于非自主神经功能障碍者,血清miR-331-5p水平高于非自主神经功能障碍者($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,SSR异常、H-Y分期和大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV及相位差、血清miR-331-5p水平是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV及相位差、血清miR-331-5p水平是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素,脑血流储备功能下降、血清miR-331-5p水平升高可增加老年PD患者发生自主神经功能障碍的风险。

【关键词】 帕金森病;自主神经功能障碍;脑血流储备;miR-331-5p**【中图分类号】** R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.050**Relationship between Cerebral Blood Flow Reserve Parameters and Serum miR-331-5p Level and Autonomic Nerve Dysfunction in Elderly Parkinson's Disease Patients**ZHANG Xiaojie¹, AI Weiping¹, ZHAO Yifan², CHEN Suyan³

1.Department of Neurology, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China

2.Department of Neurosurgery, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China

3.Department of Neuroelectrophysiology, the First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: ZHANG Xiaojie, E-mail: zhangdoc8804@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between cerebral blood flow reserve parameters and serum miR-331-5p level and autonomic nerve dysfunction in elderly Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** A total of 40 elderly PD patients admitted to the First Hospital of Zhangjiakou City from March 2022 to June 2023 were selected as the PD group, while 40 healthy examinees from the First Hospital of Zhangjiakou City during the same period were included as the control group. The parameters of cerebral blood flow reserve [cerebral blood flow velocity (CBFV) of middle cerebral artery, posterior cerebral artery and basilar artery, phase difference, gain] of the two groups were monitored by multi-parameter cardio-cerebral blood flow monitoring system. The serum miR-331-5p level of the two groups was detected by real-time polymerase chain reaction. The occurrence of autonomic nerve dysfunction was evaluated by Scale for Outcomes in PD for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT) in the PD group. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of autonomic nerve dysfunction in elderly PD patients. **Results** The middle cerebral artery CBFV, posterior cerebral artery CBFV, basilar artery CBFV in the PD group were slower than those in the control group, phase difference was smaller than that in the control group, and the serum miR-331-5p level was higher than that in the control group ($P<0.05$). Among the 40 elderly PD patients, 13 (32.5%)

had autonomic nerve dysfunction. There was a statistically significant difference in H-Y staging between patients with autonomic nerve dysfunction and patients without autonomic nerve dysfunction ($P < 0.05$). The incidence of sympathetic skin response (SSR) abnormalities in the patients with autonomic nerve dysfunction was higher than that in the patients without autonomic nerve dysfunction, the middle cerebral artery CBFV, posterior cerebral artery CBFV, basilar artery CBFV were slower than those in the patients without autonomic nerve dysfunction, phase difference was smaller than that in the patients without autonomic nerve dysfunction, and the serum miR-331-5p level was higher than that in the patients without autonomic nerve dysfunction ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that SSR abnormalities, H-Y staging, middle cerebral artery CBFV, posterior cerebral artery CBFV, basilar artery CBFV, phase difference and serum miR-331-5p level were the independent influencing factors of autonomic nerve dysfunction in elderly PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Middle cerebral artery CBFV, posterior cerebral artery CBFV, basilar artery CBFV, phase difference and serum miR-331-5p are the independent influencing factors of autonomic nerve dysfunction in elderly PD patients. Decreased cerebral blood flow reserve function and elevated serum miR-331-5p level can increase the risk of autonomic nerve dysfunction in elderly PD patients.

【Key words】 Parkinson's disease; Autonomic nerve dysfunction; Cerebral blood flow reserve; miR-331-5p

近年越来越多的研究发现,除运动症状外,自主神经功能障碍、认知障碍、睡眠障碍等非运动症状在帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者中也十分常见,其甚至早于运动症状出现^[1]。其中自主神经功能障碍贯穿PD始终,可引起消化系统、泌尿系统、心血管系统等多系统功能障碍,严重影响患者的生活质量,同时其也是直接或间接导致患者死亡的重要原因^[2]。目前,临床多采用量表诊断PD患者自主神经功能障碍,主观性较强,且此时患者自主神经功能障碍常已出现较长时间,神经系统损伤较严重,不利于早期防治措施的制定^[3]。因此,寻找可客观评估早期PD患者自主神经功能障碍的指标尤为必要。有研究指出,PD患者脑血流储备功能下降,可造成脑内多种神经递质水平降低,进而影响中枢神经系统功能^[4]。另有研究发现,PD起病隐匿,早期症状不明显,但此时外泌体的表达已出现明显变化^[5]。其中miR-331-5p已被证实在早期PD患者中即呈高表达,且与神经元代谢存在一定关系^[6]。基于上述研究结果,本研究探讨了脑血流储备参数及血清miR-331-5p水平与老年PD患者发生自主神经功能障碍的关系,以期为老年PD患者自主神经功能障碍的评估与防治提供新的思路与干预靶点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2022年3月—2023年6月张家口市第一医院收治的老年PD患者40例为PD组。纳入标准:(1)符合《中国帕金森病治疗指南(第四版)》^[7]中PD的诊断标准;(2)年龄60~80岁;(3)患者和/或家属对本研究知情同意。排除标准:(1)伴有颅脑损伤或脑血管疾病者;(2)存在重要脏器功能障碍者;(3)伴有其他精神或神经障碍性疾病,如抑郁症、精神分裂症、阿尔茨海默病者;(4)存在明显认知障碍,无法完成相关检查者。另纳入同时期在张家口市第一医院进行体

检的健康者40例为对照组。PD组中男22例,女18例;年龄62~77岁,平均(69.6 ± 3.2)岁;受教育程度:初中及以下21例,高中及以上19例。对照组中男20例,女20例;年龄63~77岁,平均(69.8 ± 3.2)岁;受教育程度:初中及以下23例,高中及以上17例。两组性别、年龄及受教育程度比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.201$, $P=0.654$; $t=0.245$, $P=0.807$; $\chi^2=0.202$, $P=0.653$)。本研究获得张家口市第一医院医学伦理委员会审核批准(伦审编号:2022105)。

1.2 临床资料收集

收集对照组与PD组性别、年龄、受教育程度及PD组病程、皮肤交感反应(sympathetic skin response, SSR)异常(SSR波形缺失;上肢SSR起始潜伏期 $>1\,512\text{ ms}$,下肢SSR起始潜伏期 $>2\,230\text{ ms}$;上肢峰-峰波幅 $<184\text{ }\mu\text{V}$,下肢峰-峰波幅 $<364\text{ }\mu\text{V}$ ^[8])情况、H-Y分期、PD家族史、合并症(糖尿病、高血压)。

1.3 脑血流储备参数检测

对照组体检时及PD组入院后次日采用多参数脑血流监测系统(深圳市德力凯医疗设备股份有限公司生产,型号:SD2型)检测脑血流储备参数。检查前24 h避免接触酒精、尼古丁及咖啡因,检查前2 h禁食,PD组患者检查前停药24 h及以上。检查前确保环境安静,室温控制在22~26℃。受试者取仰卧位,平静休息10~15 min后,使用电子血压计(深圳市捷美瑞科技有限公司生产,型号:F1701L)测量受试者右侧上臂肱动脉基线血压值,将2 MHz监护探头用头架固定于受试者双侧颞窗处,并分别在40~65 mm、50~75 mm深度处监测大脑中动脉、大脑后动脉,持续监测5 min;再将2 MHz监护探头用头架固定于受试者枕窗部位,在80~110 mm深度处监测基底动脉,持续监测5 min。采集受试者双侧大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉的脑血流速度(cerebral blood flow velocity, CBFV)及相位

差、增益。

1.4 血清miR-331-5p水平检测

对照组体检时及PD组入院后次日清晨采集空腹肘静脉血10 ml,在4℃温度下1 000 r/min离心15 min(离心半径5 cm),收集上清液。以3 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm),消除细胞碎片,利用TRI试剂分离血浆核糖核酸(ribonucleic acid, RNA);然后添加1 ng总RNA,使用反转录试剂盒(上海联迈生物工程有限公司生产,规格:50次)反向合成染色体RNA(chromosomal RNA, cRNA);采用7900实时聚合酶链反应机、SYBP Green II 核酸染料(上海泽叶生物科技有限公司生产,规格:100 μl)检测血清miR-331-5p。反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性15 s,60℃退火1 min,进行40个循环;GADPH上游引物:5'-GTCAACGGATTG-GTCTGTATT-3',下游引物:5'-AGTCTTCTGG-GTGGCAGTAT-3';miR-331-5p上游引物:5'-AUACCUA-3',下游引物:5'-CGCAACA-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算miR-331-5p相对表达量。

1.5 自主神经功能障碍判定标准

于PD组患者入院后次日清晨采用PD自主神经症状量表(Scale for Outcomes in PD for Autonomic Symptoms, SCOPA-AUT)^[9]评估其自主神经功能障碍发生情况,量表包含6个自主神经系统症状,分别为胃肠道(7个条目)、心血管(3个条目)、体温调节(4个条目)、泌尿(6个条目)、瞳孔活动(1个条目)及性功能(2个条目),共23个条目,每个条目分别计0~3分,0分为从不,1分为有时,2分为时常,3分为频繁,总分69分,评分越高表明患者自主神经功能障碍程度越严重。本研究以患者至少1个自主神经系统症状条目均分≥1分判定为发生自主神经功能障碍。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验;计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验均符合正态分布,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用成组t检验;采用多因素Logistic回归分析探讨老年PD患者发生自主神经功能障碍的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与PD组脑血流储备参数及血清miR-331-5p水平比较

对照组与PD组增益比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PD组大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于对照组,相位差小于对照组,血清miR-331-5p水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 自主神经功能障碍与非自主神经功能障碍者临床资料及脑血流储备参数、血清miR-331-5p水平比较

40例老年PD患者中13例(32.5%)发生自主神经功能障碍。自主神经功能障碍与非自主神经功能障碍者性别、年龄、受教育程度、病程、PD家族史、合并糖尿病患者占比、合并高血压者占比、增益比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);自主神经功能障碍与非自主神经功能障碍者H-Y分期比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);自主神经功能障碍者SSR异常发生率高于非自主神经功能障碍者,大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于非自主神经功能障碍者,相位差小于非自主神经功能障碍者,血清miR-331-5p水平高于非自主神经功能障碍者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 老年PD患者发生自主神经功能障碍影响因素的多因素Logistic回归分析

以老年PD患者是否发生自主神经功能障碍为因变量(赋值:否=0,是=1),以表2中差异有统计学意义的项目〔SSR异常(赋值:否=0,是=1)、H-Y分期(赋值:I期=0,II期=1,III期=2,IV期=3)、大脑中动脉CBFV(实测值)、大脑后动脉CBFV(实测值)、基底动脉CBFV(实测值)、相位差(实测值)、血清miR-331-5p水平(实测值)〕为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,SSR异常、H-Y分期和大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV及相位差、血清miR-331-5p水平是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

自主神经功能障碍是PD发生率最高的非运动症

表1 对照组与PD组脑血流储备参数及血清miR-331-5p水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cerebral blood flow reserve parameters and serum miR-331-5p level between the control group and the PD group

组别	例数	大脑中动脉CBFV (cm/s)	大脑后动脉CBFV (cm/s)	基底动脉CBFV (cm/s)	相位差(°)	增益 ($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$)	血清miR-331-5p
对照组	40	89.26 ± 3.31	53.75 ± 3.25	45.19 ± 3.03	50.83 ± 1.45	0.53 ± 0.09	0.51 ± 0.04
PD组	40	72.48 ± 3.65	45.99 ± 2.83	41.61 ± 2.42	46.79 ± 2.69	0.50 ± 0.11	1.12 ± 0.30
t值		21.528	11.390	5.819	8.356	1.217	12.779
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.227	<0.001

注:PD=帕金森病,CBFV=脑血流速度。

表2 自主神经功能障碍与非自主神经功能障碍者临床资料及脑血流储备参数、血清miR-331-5p水平比较**Table 2** Comparison of clinical information, cerebral blood flow reserve parameters, and serum miR-331-5p levels between patients with autonomic nerve dysfunction and patients without autonomic nerve dysfunction

项目	自主神经功能障碍者 (n=13)	非自主神经功能障碍者 (n=27)	检验统计量值	P值
性别 [n (%)]			0.010 ^a	0.919
男	7/13	15 (55.6)		
女	6/13	12 (44.4)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.3 \pm 3.0	69.2 \pm 3.3	0.994 ^b	0.326
受教育程度 [n (%)]			0.311 ^a	0.577
初中及以下	6/13	15 (55.6)		
高中及以上	7/13	12 (44.4)		
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	4.12 \pm 1.16	3.85 \pm 1.26	0.644 ^b	0.523
SSR异常 [n (%)]			4.569 ^a	0.033
是	9/13	9 (33.3)		
否	4/13	18 (66.7)		
H-Y分期 [n (%)]			2.393 ^c	0.025
I期	2/13	16 (59.3)		
II期	7/13	7 (25.9)		
III期	3/13	3 (11.1)		
IV期	1/13	1 (3.7)		
PD家族史 [n (%)]	1/13	3 (11.1)	0 ^a	1.000
糖尿病 [n (%)]	4/13	6 (22.2)	0.038 ^a	0.845
高血压 [n (%)]	5/13	7 (25.9)	0.195 ^a	0.658
大脑中动脉CBFV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	70.23 \pm 3.19	73.57 \pm 3.40	2.968 ^b	0.005
大脑后动脉CBFV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	44.17 \pm 2.61	46.88 \pm 2.52	3.147 ^b	0.003
基底动脉CBFV ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	40.36 \pm 2.27	42.21 \pm 2.30	2.398 ^b	0.022
相位差 ($\bar{x} \pm s$, °)	45.51 \pm 2.63	47.41 \pm 2.53	2.201 ^b	0.034
增益 ($\bar{x} \pm s$, cm \cdot s ⁻¹ \cdot mmHg ⁻¹)	0.49 \pm 0.10	0.50 \pm 0.11	0.527 ^b	0.601
血清miR-331-5p ($\bar{x} \pm s$)	1.31 \pm 0.34	1.02 \pm 0.23	3.112 ^b	0.004

注: SSR=皮肤交感反应; ^a表示 χ^2 值, ^b表示 t 值, ^c表示 u 值。

状^[10], 有资料显示, 70%~80%的PD患者存在自主神经功能障碍, 且随着社会人口老龄化的不断加剧, PD及PD患者自主神经功能障碍发生率不断攀升, 给医疗体系带来沉重负担^[11]。本研究结果显示, 40例老年PD患者中13例发生了自主神经功能障碍, 自主神经功能障碍发生率达32.5%。因此, 加强对老年PD患者自主神经功能障碍的关注, 寻找与之相关的指标以早期识别自主神经功能障碍并及时进行针对性干预是目前临床治疗老年PD的重点。

脑血流储备指脑内微小动脉在机体动脉血压出现波动时通过舒缩保持脑血流量相对稳定的能力, 其在维持正常脑代谢及中枢神经系统功能方面具有重要作用^[12]。miR-331-5p是外泌体的一种, 具有稳定性好、不易降解等优点, 能穿透血脑屏障并进入外周循环, 故可通过检测血清miR-331-5p水平监测中枢神经系统

表3 老年PD患者发生自主神经功能障碍影响因素的多因素Logistic回归分析**Table 3** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of autonomic nerve dysfunction in elderly PD patients

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
SSR异常	1.504	0.726	4.286	0.038	4.500	1.084 ~ 18.689
H-Y分期 (以I期为参考)						
II期	2.079	0.921	5.098	0.024	8.000	1.316 ~ 48.645
III期	2.079	1.109	3.518	0.061	8.000	0.911 ~ 70.275
IV期	2.079	1.601	1.687	0.194	8.000	0.347 ~ 184.364
大脑中动脉CBFV	-0.341	0.140	5.927	0.015	0.711	0.540 ~ 0.936
大脑后动脉CBFV	-0.441	0.170	6.705	0.010	0.643	0.461 ~ 0.898
基底动脉CBFV	-0.372	0.172	4.695	0.030	0.690	0.493 ~ 0.965
相位差	-0.294	0.147	3.994	0.046	0.745	0.558 ~ 0.994
血清miR-331-5p	4.123	1.634	6.367	0.012	61.737	2.510 ~ 1 518.239

疾病发生情况^[13]。傅曼等^[14]通过比较PD患者与健康人群血浆miR-331-5p水平发现, PD患者血浆miR-331-5p水平更高。本研究比较了健康体检者与PD患者脑血流储备参数与血清miR-331-5p水平, 结果显示, PD组大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于对照组, 相位差小于对照组, 血清miR-331-5p水平高于对照组, 提示脑血流储备及血清miR-331-5p水平与PD有关。同时, 本研究结果显示, 自主神经功能障碍者大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV慢于非自主神经功能障碍者, 相位差小于非自主神经功能障碍者, 血清miR-331-5p水平高于非自主神经功能障碍者, 提示脑血流储备及血清miR-331-5p水平也可能与PD患者发生自主神经功能障碍有关, 但既往相关报道较少, 仍需进一步研究加以明确。

本研究多因素Logistic回归分析结果显示, 大脑中动脉CBFV、大脑后动脉CBFV、基底动脉CBFV、相位差、血清miR-331-5p水平是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素, 与SHIN等^[15]研究结果相似, 说明脑血流储备、血清miR-331-5p水平与PD患者发生自主神经功能障碍相关。分析原因可能为, 大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV可反映脑组织不同部位血流速度, 其值较小时提示PD患者脑组织血流量较小, 可能导致双侧枕叶及顶叶后皮质灌注不足、多巴胺能神经元减少, 从而降低自主神经功能, 增加自主神经功能障碍发生风险^[16]。相位差可反映一段时间内脑血流速度随血压变化而波动的幅度, 其值越大表明脑血流自动调节能力越好。当相位差较小时, 提示脑血流自动调节能力较差, 局部动脉舒缩功能较差, 导致局部毛细血管因血流量变化幅度过大而受损, 从而降低血脑屏障对神经毒性物质的清除能力, 诱发神经系统代谢障碍, 增加炎症递质的合成, 进而加剧神经炎症反

应及其对神经元的损伤^[17]。而神经元的炎症损伤会影响中枢神经自主调节功能,进而增加患者自主神经功能障碍发生风险。miR-331-5p是miRNA家族的重要成员,可介导细胞交流及信息传递,可参与炎症反应、免疫系统变化等多种生物学行为^[18]。正常情况下,血清miR-331-5p可通过释放热休克蛋白来提高神经元的应激能力,减少神经元凋亡,保护神经功能^[19]。但当血清miR-331-5p水平较高时,会促进淀粉样前体蛋白、 α -突触核蛋白等毒性蛋白低聚状态的形成并促使其在神经元之间传播,激活小胶质细胞的吞噬作用,并诱导细胞炎症反应的发生,导致神经元凋亡。而凋亡的神经元又会释放大量突触核蛋白,进一步诱发并扩散神经炎症反应,导致神经系统进一步被破坏,增加自主神经功能障碍的发生风险^[20]。YU等^[21]研究报道,外泌体可参与PD患者多个神经系统萎缩过程,其涉及的机制可能为 α -突触核蛋白在胶质细胞内聚集并介导其凋亡。但miR-331-5p涉及的生物学行为较多,本研究仅发现了其介导的炎症反应与自主神经功能障碍发生的关系,其他相关机制还需大量前瞻性研究探索。

另外,本研究结果还显示,SSR异常、H-Y分期也是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素,分析原因为,SSR属于皮肤出汗系统的一种反射活动,主要由脑与脊髓联合完成,SSR异常提示下丘脑后部及中脑网状结构可能存在异常,神经系统存在一定程度的破坏,患者自主神经功能障碍风险较高^[22]。H-Y分期可反映PD严重程度,H-Y分期越高的患者病情越严重。有研究指出,PD患者病情越严重,其多巴胺能神经元损伤越严重,累及范围越广,故自主神经功能障碍发生风险越高^[23]。

4 结论

综上所述,大脑中动脉、大脑后动脉、基底动脉CBFV及相位差、血清miR-331-5p水平是老年PD患者发生自主神经功能障碍的独立影响因素,脑血流储备功能下降、血清miR-331-5p水平升高可增加老年PD患者发生自主神经功能障碍的风险。但本研究纳入的研究对象较少,且未进一步分析脑血流储备及血清miR-331-5p水平与老年PD患者临床特征的关系。

作者贡献:张晓杰进行文章的构思与设计,论文撰写及修订,统计学处理,负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责、监督管理;张晓杰、艾伟平进行研究的实施与可行性分析;赵义凡、陈素艳进行资料收集、整理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] PFEIFFER R F. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (4): 1464-1479. DOI: 10.1007/

s13311-020-00897-4.

- [2] 董琳瑞, 常青青, 马建军, 等. 帕金森病患者自主神经功能障碍与认知障碍的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26 (12): 1450-1455, 1471. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0697.
- [3] SLAVESCU A, BYRNE L, LAVAN A, et al. Hypotensive unawareness in Parkinson's disease-related autonomic dysfunction [J]. *J Hypertens*, 2023, 41 (2): 362-364. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003329.
- [4] NAKANO Y, HIRANO S, KOJIMA K, et al. Dopaminergic correlates of regional cerebral blood flow in parkinsonian disorders [J]. *Mov Disord*, 2022, 37 (6): 1235-1244. DOI: 10.1002/mds.28981.
- [5] 王艺莹, 李瑞青, 李婧雯, 等. 外泌体介导细胞通讯: 帕金森病的潜在生物标志物分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27 (24): 3883-3891.
- [6] 姜黎梅, 王英, 郭小锋. PARK7、miR-331-5p及抗氧化酶水平与帕金森病呆精神行为症状的相关性 [J]. *贵州医药*, 2021, 45 (9): 1360-1363. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2021.09.005.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200331-00233.
- [8] SARIAHMETOGLU H, SOYSAL A, SEN A, et al. Forehead sympathetic skin responses in determining autonomic involvement in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125 (12): 2436-2440. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.03.024.
- [9] VISSER M, MARINUS J, STIGGELBOUT A M, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT [J]. *Mov Disord*, 2004, 19 (11): 1306-1312. DOI: 10.1002/mds.20153.
- [10] 冯丽荣, 张英菊, 王为民, 等. 帕金森病患者非运动症状的主要表现及其治疗的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (8): 131-135. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.026.
- [11] KULSHRESHTHA D, GANGULY J, JOG M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25 (1): 37-47. DOI: 10.1080/14728214.2020.1729120.
- [12] 房进平, 温齐平, 王艺璇, 等. 早中期帕金森病患者脑铁沉积及血流量改变对运动症状的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22 (6): 386-391. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.002.
- [13] 才昊, 栾梅, 赵德福. 沉默miR-331-5p对帕金森病模型大鼠的干预效果及作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (1): 192-195. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.01.046.
- [14] 傅曼, 许盼, 王娟. 帕金森病患者血浆外泌体miR-331-5p表达水平及意义 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2019, 22 (4): 337-341. DOI: 10.11723/mtgyyx.

(下转第57页)

- among middle-aged individuals predicts cognition: a 10-year follow-up study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314: 27-32.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.015.
- [3] LATTANZI S, CARBONARI L, PAGLIARICCIO G, et al. Predictors of cognitive functioning after carotid revascularization [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 405: 116435.DOI: 10.1016/j.jns.2019.116435.
- [4] 刘向辉. 颈动脉血管超声及头颈CTA在脑梗死并颈动脉狭窄患者血流动力学状态评估中的应用观察 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19 (5): 124-127.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.05.040.
- [5] 范晓媛, 来志超, 林天烨, 等. 颈动脉狭窄患者脑血流动力学改变与白质高信号及临床症状的相关性 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18 (6): 384-394.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2021.06.004.
- [6] LI W T, WITTMANN R A, FARIAS D R, et al. Cognitive profile of mild traumatic brain injury patients requiring acute hospitalization—a UC Davis cognitive screener (UCD-Cog) study [J]. *Brain Inj*, 2022, 36 (1): 59-71.DOI: 10.1080/02699052.2022.2034968.
- [7] LIMA D R, GONÇALVES P D, OMETTO M, et al. The role of neurocognitive functioning, substance use variables and the DSM-5 severity scale in cocaine relapse: a prospective study [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2019, 197: 255-261.DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.013.
- [8] ROUCH L, CESTAC P, SALLERIN B, et al. Pulse wave velocity is associated with greater risk of dementia in mild cognitive impairment patients [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (5): 1109-1116.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11443.
- [9] HEFFERNAN K S, AUGUSTINE J A, LEFFERTS W K, et al. Arterial stiffness and cerebral hemodynamic pulsatility during cognitive engagement in younger and older adults [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 101: 54-62.DOI: 10.1016/j.exger.2017.11.004.
- [10] 龚李艳, 闫如意, 费军, 等. 颈动脉狭窄患者颈动脉支架植入术后脑动脉血流动力学变化及CT灌注成像的应用价值 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (7): 102-105.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.023.
- [11] ZHU S, MIN D Y, ZENG J H, et al. Transplantation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth decreases cognitive impairment from chronic cerebral ischemia by reducing neuronal apoptosis in rats [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 6393075.DOI: 10.1155/2020/6393075.
- [12] LAZAR R M, WADLEY V G, MYERS T, et al. Baseline cognitive impairment in patients with asymptomatic carotid stenosis in the CREST-2 trial [J]. *Stroke*, 2021, 52 (12): 3855-3863.DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032972.
- [13] 胡晨, 董瑞芳, 史方堃. 单侧颈内动脉狭窄患者血清游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素水平变化及其与脑血流灌注、认知功能的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (10): 29-33.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.10.006.
- [14] CHUANG S Y, CHENG H M, MITCHELL G F, et al. Carotid flow velocities and blood pressures are independently associated with cognitive function [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32 (3): 289-297.DOI: 10.1093/ajh/hpy165.
- [15] SURI S, CHIESA S T, ZSOLDOS E, et al. Associations between arterial stiffening and brain structure, perfusion, and cognition in the Whitehall II Imaging Sub-study: a retrospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2020, 17 (12): e1003467.DOI: 10.1371/journal.pmed.1003467.
- (收稿日期: 2023-08-08; 修回日期: 2024-01-17)
(本文编辑: 崔丽红)
-
- (上接第53页)
- [15] SHIN H W, CHUNG S J, LEE S, et al. Dysautonomia is linked to striatal dopamine deficits and regional cerebral perfusion in early Parkinson disease [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45 (8): e342-348.DOI: 10.1097/RLU.00000000000003107.
- [16] 付红江, 张岗, 杨世杰, 等. 早期帕金森病脑灰质核团扩散参数和脑血流量的联合评估 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34 (3): 159-163.DOI: 10.12117/j.ccmi.2023.03.002.
- [17] 王扬, 苏辉, 王宁, 等. 基于动脉自旋标记成像分析帕金森病神经代谢网络拓扑属性的改变 [J]. *放射学实践*, 2023, 38 (4): 382-388.DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.04.003.
- [18] STARHOF C, HEJL A M, HEEGAARD N H H, et al. The biomarker potential of cell-free microRNA from cerebrospinal fluid in Parkinsonian syndromes [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (2): 246-254.DOI: 10.1002/mds.27542.
- [19] WINKLER I, HEISINGER T, HAMMERL M, et al. MicroRNA expression profiles as diagnostic and prognostic biomarkers of perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy [J]. *Neonatology*, 2022, 119 (2): 204-213.DOI: 10.1159/000521356.
- [20] DUTTA S, HORNUNG S, KRUYATIDEE A, et al. α -Synuclein in blood exosomes immunoprecipitated using neuronal and oligodendroglial markers distinguishes Parkinson's disease from multiple system atrophy [J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142 (3): 495-511.DOI: 10.1007/s00401-021-02324-0.
- [21] YU Z W, SHI M, STEWART T, et al. Reduced oligodendrocyte exosome secretion in multiple system atrophy involves SNARE dysfunction [J]. *Brain*, 2020, 143 (6): 1780-1797.DOI: 10.1093/brain/awaa110.
- [22] 张永志, 刘义晗, 王文婷, 等. 帕金森病患者自主神经功能障碍的影响因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39 (6): 386-390.DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.008.
- [23] 陶媚, 王晖, 张力辉. 帕金森病患者心血管自主神经功能障碍的影响因素 [J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42 (8): 1937-1944.DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.023.
- (收稿日期: 2023-08-30; 修回日期: 2024-01-23)
(本文编辑: 陈素芳)