

• 临床研究 •

# 血管紧张素及其转化酶与帕金森病患者认知障碍与运动障碍的关系

钱青<sup>1,2</sup>, 王庆广<sup>2</sup>, 李现文<sup>1\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学护理学院, 江苏 南京 211166; <sup>2</sup>江阴市人民医院神经内科, 江苏 无锡 214432

**[摘要]** 目的: 探讨血管紧张素[包括血管紧张素(angiotensin, Ang) I、Ang II、Ang1-7]及其转化酶[血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、ACE2]与帕金森病(Parkinson's disease, PD)认知障碍及运动障碍之间的关联。方法: 收集2023年9月1日—2024年6月1日在江阴市人民医院诊断为PD的患者200例, 通过采集病史、利用蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)、简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)等量表以及国际运动障碍协会PD评分量表等, 对患者进行认知功能和运动功能的评估。使用酶联免疫吸附实验检测患者血清样本的ACE、ACE2、Ang I、Ang II、Ang1-7等指标水平, 并利用随机森林模型进行PD认知及运动障碍的预测分析。结果: 基于ACE、Ang I、Ang II、Ang1-7及年龄等指标构建的PD认知障碍预测模型在验证集上的准确度为0.847, 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)为0.909。基于ACE、Ang I和Ang1-7构建的PD运动障碍预测模型在验证集上的AUC为0.618。不论是否伴有认知障碍, 早期与晚期运动障碍患者的ACE、Ang I、Ang II和Ang1-7水平差异均有统计学意义。结论: ACE和Ang I, 在PD认知和运动障碍中的差异性表明其在PD病程进展中可能扮演关键角色。随机森林模型在预测PD认知障碍方面表现良好, 有助于早期识别认知功能障碍的PD患者。

**[关键词]** 血管紧张素; 帕金森病; 认知障碍; 运动障碍**[中图分类号]** R742.5; R749.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2025)02-218-09**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240690

## Correlation between angiotensin with its converting enzyme and disorders of cognition and motor in patients with Parkinson's disease

QIAN Qing<sup>1,2</sup>, WANG Qingguang<sup>2</sup>, LI Xianwen<sup>1\*</sup><sup>1</sup>School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; <sup>2</sup>Department of Neurology, Jiangyin People's Hospital, Wuxi 214432, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation between angiotensin[including angiotensin(Ang) I, Ang II and Ang 1-7] with its converting enzyme[including angiotensin converting enzyme(ACE) and ACE2] and cognitive and motor impairments in Parkinson's disease(PD). **Methods:** Two hundred patients diagnosed with PD at Jiangyin People's Hospital between september 1, 2023 and June 1, 2024 were included. We evaluated cognitive and motor functions of patients by collecting medical history, assessed cognitive function by using Montreal cognitive assessment (MoCA), mini-mental state examination (MMSE) and other scales, and assessed motor symptoms by using the International Movement Disorders Association Parkinson's Disease Score scale. Serum samples were collected. ACE, ACE2, Ang I, Ang II, Ang1-7 and other indicators were detected by enzyme linked immunosorbent assay method, and PD cognitive and motor disorders were predicted by a random forest model. **Results:** The predictive model of PD cognitive impairment was constructed based on ACE, Ang I, Ang II, Ang1-7 and age, and the accuracy of the validation set was 0.847, the area under receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.909. Based on the ACE, Ang I and Ang1-7, the prediction model of PD dyskinesia was built, and the AUC value of validation set was 0.618. Patients with early versus late dyskinesia showed statistically significant differences in ACE, Ang I, Ang II, and Ang1-7 levels regardless of the presence or absence of cognitive impairment. **Conclusion:** The

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委员会研究课题(Z2020028); 教育部人文社会科学研究青年基金项目(22YJCZH089)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: xwli0201@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0003-1935-2391)

differences of ACE and Ang I levels in PD cognitive and motor disorders suggest that those indicators may play key roles in the progression of PD disease. The random forest model performed well in predicting PD cognitive impairment and was helpful in early identification of PD patients with cognitive dysfunction.

[Key words] angiotensin; Parkinson's disease; cognitive impairment; dyskinesia

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(02): 218-226]

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是人类第二大神经退行性疾病,全球65岁以上人群中患病率超过1%,总计约700万患者,预计2030年将增至900万<sup>[1-2]</sup>。PD的主要临床特征包括运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势不稳等,这些症状常用于临床诊断。然而,在PD的前驱期,患者可能出现抑郁、焦虑、嗅觉丧失、睡眠障碍等非运动症状。这些非运动症状的监测对于早期识别PD高危人群具有重要意义,因为它们通常出现在运动症状之前,能够为早期干预提供宝贵的时间窗口<sup>[3]</sup>。除了运动症状,PD患者还常伴随认知功能障碍,这种认知障碍范围从轻度认知障碍(Parkinson's disease-mild cognitive impairment, PD-MCI)到严重的痴呆(Parkinson's disease-dementia, PDD),对患者的生活质量和独立生活能力造成显著影响<sup>[4-6]</sup>。

研究表明,认知功能障碍的严重程度与PD病情的进展密切相关,且这些认知问题常被认为是病程中的一个重要组成部分。然而,目前关于PD认知障碍的发病机制尚未完全明了,尤其是认知障碍与运动症状之间的联系和相互作用机制仍需进一步深入研究。近年来,研究发现脑内独立的肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)与PD发病机制密切相关<sup>[7-10]</sup>。其中,RAS的经典通路通过血管紧张素(angiotensin, Ang) II介导其作用,而新近发现的血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2/Ang1-7/Mas旁路则通过Ang1-7发挥保护性作用。研究表明,ACE2/Ang1-7/Mas旁路可能对抗Ang II的有害效应,提供神经保护,减轻炎症和氧化应激,从而在PD的发病机制中具有潜在的调控作用。

本研究旨在深入探索RAS与PD之间的关联,特别是其对PD认知功能障碍的影响。本研究通过探究血管紧张素(包括Ang I、Ang II、Ang1-7)及其转化酶(ACE、ACE2)与PD认知障碍及运动障碍之间的关联,揭示RAS如何在PD患者中影响认知和运动功能,为PD的早期识别、预防及治疗提供新的

生物学证据和临床策略。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

以2023年9月1日—2024年6月1日在江阴市人民医院神经内科门诊和住院部诊断为PD的200例患者为研究对象。

PD纳入标准:①符合英国脑库的PD诊断标准,起病缓慢;至少2条支持标准(即必须具备运动迟缓和至少存在静止性震颤或肌强直2项症状的1项,上述症状必须显而易见);左旋多巴试验阳性;不存在绝对排除标准。②所有入组患者都已接受PD药物治疗<sup>[11]</sup>。

PD-MCI诊断及入组标准:①符合英国脑库PD诊断标准;②在已确诊为PD的前提下,由患者或知情人发现,或由临床医师观察到隐匿性认知功能下降;③认知功能损害的程度还未达到影响其日常生活的独立性;④认知域(执行功能、工作记忆及注意力、视空间、语言及记忆力)测试出现两项及以上测试的异常。

PDD诊断及入组标准:①符合英国脑库PD诊断标准;②在出现痴呆之前确诊PD,且症状持续缓慢进展;③认知功能较发病前明显下降,且认知障碍严重影响患者独立生活能力;④1个以上认知域发生损害;⑤根据教育水平调整简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)诊断界值:小学以下 $\leq 22$ 分、小学 $\leq 23$ 分、中学及以上 $\leq 26$ 分<sup>[12]</sup>。

排除标准:①脑血管病、药物等引起的帕金森综合征及帕金森叠加综合征;②最近1个月使用过ACE抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类降压药、消炎止痛类药物、抑制交感神经兴奋类药物或抗生素、抗抑郁药;③精神发育迟滞、精神病史,或者近3个月有服用精神药物史;④合并甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、系统性红斑狼疮等内分泌疾病;⑤合并恶性肿瘤、贫血、严重感染等全身性疾病;⑥有酗酒、吸毒史,

长期应用糖皮质激素等影响认知功能的药物。

文献报道,15%~20%的PD患者在接受药物干预之前就出现了不同程度的认知功能障碍<sup>[13]</sup>。根据横断面研究定性变量的样本量计算方法<sup>[14]</sup>,假设检验水准 $\alpha$ 为0.05,则 $U_{1-\alpha/2}=1.96$ ,假设PD患者有50%的概率出现认知功能障碍(即 $p_0=0.5$ ),若规定调查误差 $d$ 为 $p_0$ 的0.2倍,则所需的最小样本量为: $n=U_{1-\alpha/2}^2 p_0(1-p_0)/d^2=1.96^2 \times 0.5 \times (1-0.5)/(0.2 \times 0.5)^2=96$ 。本研究共纳入样本200例,满足最小样本量的要求。本研究已经得到江阴市人民医院伦理委员会批准[2023伦审研第(83)号],纳入的患者或家属均知情同意,且本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

## 1.2 方法

### 1.2.1 一般情况调查

病史采集:收集患者的基本资料(年龄、性别、教育程度),病史(包括高血压、糖尿病、吸烟和饮酒史等),以及并发症情况。

### 1.2.2 认知功能评估

使用以下工具进行认知功能的综合评估。蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA):此量表是一个对轻度认知功能异常进行快速筛查的评定工具,涵盖多个认知领域,包括记忆、语言、注意与集中、执行功能、视空间能力、抽象思维、计算和定向力等,特别适用于筛查轻度认知功能异常。MoCA评分范围为0~30分,分数低于26分通常提示认知障碍<sup>[15]</sup>。MMSE是一种广泛使用的评估老年人智力状态及认知损害程度的工具,涵盖语言、时间和地点定向力、即刻记忆和延迟记忆、注意力及计算力、视空间等领域。MMSE总分为30分,27~30分为正常, $\leq 27$ 分为认知功能障碍<sup>[16]</sup>。数字广度测试(digit span test, DST):反映瞬间记忆力和注意力,包括顺背数字和倒背数字两个部分,用以评估工作记忆的能力<sup>[17]</sup>;言语流畅性测试(verbal fluency test, VFT):主要评估语言输出和执行功能,要求受试者在限定时间内尽可能多地说出特定类别的词汇<sup>[18]</sup>;逻辑记忆功能测验(logical memory function test, LMT):评估记忆功能,特别是故事记忆的能力,通过讲述然后回忆故事的细节来进行评估<sup>[19]</sup>。

### 1.2.3 运动症状测评

使用新版的国际运动障碍协会帕金森病评分量表[Movement Disorders Association(MDS)-UPDRS第3部分]<sup>[20]</sup>和Hoehn-Yahr(H-Y)分级<sup>[21]</sup>标准评估PD患者的运动症状及严重程度。根据H-Y分级进行病情分期:1级为出现单侧肢体疾病;1.5级为单

侧肢体疾病合并躯体症状;2级为双侧肢体患病,但平衡功能未受损;2.5级为双侧疾病,后拉测试后可恢复;3级为2级症状+后拉测试不能恢复;4级为重度病残和日常活动需辅助;5级为依赖轮椅或者卧床。临床上将1级、1.5级视为PD早期,2级、2.5级视为PD中期,3级、4级、5级视为PD晚期<sup>[21]</sup>。

### 1.2.4 血清指标检测

采集所有患者空腹状态下静脉血2 mL,离心1 000 g 15 min,置于-20 ℃冰箱中保存待测。使用酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中的ACE、ACE2、Ang I、Ang II、Ang1-7等指标。

### 1.3 统计学方法

本研究采用R软件(版本4.3.2)进行数据处理和分析。通过单样本Kolmogorov-Smirnov检验评估数据正态性。正态分布数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,并用Student's *t*检验或ANOVA比较;非正态数据以中位数及四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表述,用Mann-Whitney秩和或Kruskal-Wallis检验进行分析。定性数据使用Pearson Chi-Square检验。采用随机森林方法分别建立PD认知障碍和PD运动障碍的预测模型,纳入Student's *t*检验、ANOVA或卡方检验中具有统计学意义的变量。将数据按照相应比例随机分为两组,其中70%用于训练集,剩下的30%用于验证集,对训练集构建随机森林模型,之后在验证集中进行预测。为了去除数据量纲及单位的影响,对连续型变量数据进行了Z-score标准化处理(mean=0, SD=1)。采用十折交叉验证的方法对模型参数进行了调整,最终将最优的模型参数应用到验证集中进行预测,并计算最终模型预测的准确度及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PD认知障碍的基线资料分析

本研究共纳入200例PD患者,分为无认知损害(non-cognitive impairment, NCI)的PD-NCI组69例(34.5%)、PD-MCI组73例(36.5%)和PDD组58例(29.0%)。对各组患者的基本资料如年龄、性别、文化程度、病程等进行了详细比较(表1)。

年龄方面,PDD组的平均年龄显著高于PD-NCI组( $P=0.031$ ),表明年龄可能是认知障碍加重的一个因素。但PD-MCI组与PDD组,PD-NCI组与PD-MCI

组年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。其他社会人口学变量如性别、教育程度、体重指数(body mass index, BMI)、病程、高血压病史、高血压用药史、糖尿病史、糖尿病并发症、吸烟史、饮酒史、慢性心脏病、脑梗死史、脑出血史、颈动脉斑块在各组间的差异均无统计学意义(表1,  $P > 0.05$ )。不同量表和评分都表现出组间差异,表明诊断标准和量表评判标准的一致性。

## 2.2 PD认知障碍的RAS指标比较

单因素方差分析结果显示,3组研究对象在ACE、Ang I、Ang II和Ang1-7水平上的差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ),而ACE2水平上差异无统计学意义(表2)。多重比较结果进一步揭示:PD-NCI组ACE水平低于PDD组,差异有统计学意义;PD-NCI组Ang I水平高于PD-MCI组和PDD组,PD-MCI组高于PDD组,3组差异均具有统计学意义;PD-NCI组Ang II水平低于PD-MCI、PDD组,差异有统计学意义;PD-NCI组Ang1-7水平高于PD-MCI组、PDD组,差异有统计学意义;其他组间差异均无统计学意义。此外,RAS相关分子及年龄的Pearson相关性分析并未发现这些变量之间的相关性。

## 2.3 PD认知障碍预测模型性能评估

将200例患者分为两组,第1组为PD-NCI组69例,第2组为PD-MCI组73例和PDD组58例。使用随机森林方法,将表1和表2中差异有统计学意义的变量纳入模型,即ACE、Ang I、Ang II、Ang1-7及年龄,之后构建了PD认知障碍预测模型。该模型由随机抽取的70% PD患者组成的训练集构建,并在剩余30% PD患者组成的验证集上进行测试。对模型的贡献值由大到小依次为Ang I、Ang1-7、ACE、Ang II和年龄。通过十折交叉验证,发现在 $mtry=2$ 时,模型的准确度最高。之后将最优的模型参数应用到验证集中进行预测,发现该模型在验证集中的准确度为0.847, AUC为0.909(95%CI:0.822~0.996),表明其在预测PD认知障碍方面具有较好的性能(图1)。

## 2.4 不同运动障碍RAS指标差异及预测模型效果

依据H-Y分级标准对PD患者运动症状严重程度进行分级,1~2.5级者为早中期组,3~5级者为晚期组。将200例PD患者据此分组后,运动障碍早中期组135例(67.5%),运动障碍晚期组65例(32.5%)。对两组RAS指标水平进行比较,ACE、Ang I和Ang1-7差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组间ACE2和Ang II差异无统计学意义(表3)。将

病例随机分为两组,其中70%用于训练集,剩下的30%用于验证集,使用随机森林方法构建PD运动障碍预测模型,通过十折交叉验证,发现在 $mtry=6$ 时,模型在验证集的准确度最高(0.610), AUC值为0.618,显示预测性能一般。

## 2.5 PD认知障碍与运动障碍患者RAS指标的比较

根据患者有无PD认知障碍与运动障碍分成4组,包括运动障碍早期且无认知障碍组62例、运动障碍中晚期且无认知障碍组57例、运动障碍早期且有认知障碍组7例以及运动障碍晚期且有认知障碍组74例,探讨4组RAS指标差异是否有统计学意义。并对各组的ACE、Ang I、Ang II和Ang1-7水平进行了比较分析。

对各组间进行两两比较及Bonferroni多重校正后,结果显示:运动障碍早期且无认知障碍组与运动障碍晚期且有认知障碍组在ACE水平上存在显著差异;Ang I在各组间均存在显著差异,提示与PD病程进展相关;Ang II在运动障碍早期且无认知障碍组与运动障碍中晚期且无认知障碍组、运动障碍中晚期且无认知障碍组与运动障碍早期且有认知障碍组间存在显著差异;Ang1-7在运动障碍早期且无认知障碍组与运动障碍中晚期且无认知障碍组、运动障碍早期且无认知障碍组与运动障碍晚期且有认知障碍组间存在显著差异(图2)。

## 3 讨论

PD是一种以运动障碍和认知功能障碍为主要特征的神经退行性疾病。本研究通过详细分析不同PD患者群体中RAS指标的表达水平,揭示了RAS在PD中的潜在作用和其病理机制的复杂性。

尽管年龄、性别、病程和文化程度等因素在以往研究中已被证实与PD认知功能障碍相关<sup>[13-15]</sup>。然而,本研究结果显示,除年龄外,其他因素与认知功能障碍之间无明显关联,强调了年龄作为PD进展的一个关键因素。年龄的增长可能与神经退行性加速和认知功能进一步衰退有关。特别是老年PD患者认知功能障碍的风险明显高于年轻患者,这可能与老年人脑内炎症水平更高、神经元修复能力减弱等多种因素有关。

研究表明,超过40%的早期PD患者存在轻度认知功能障碍<sup>[22]</sup>,随着病情进展,约80%的PD患者最终会进展为痴呆<sup>[23]</sup>。在我国汉族人群中,高达29.1%的PD患者合并轻度认知功能障碍<sup>[24]</sup>,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会带来严重的负

表1 不同认知障碍组间的基本资料及生物标志物水平比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics and biomarker levels among different cognitive impairment groups

Index	PD-NCI(n=69)	PD-MCI(n=73)	PDD(n=58)	F/t	P
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	69.22 ± 11.92	70.33 ± 12.03	74.01 ± 8.52*	3.09	0.049
Sex[n(%)]				2.74	0.251
Male	36(52.2)	48(65.8)	35(60.3)		
Female	33(47.8)	25(34.2)	23(39.7)		
Education[n(%)]				7.09	0.313
Primary	47(68.1)	47(64.4)	47(81.0)		
Junior	15(21.7)	18(24.7)	8(13.8)		
Senior	5(7.2)	7(9.6)	1(1.7)		
Bachelor	2(2.9)	1(1.4)	2(3.4)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.07 ± 1.72	23.53 ± 2.03	23.63 ± 2.20	1.44	0.243
Disease course(years, $\bar{x} \pm s$ )	5.96 ± 0.81	5.98 ± 0.76	6.04 ± 0.71	0.19	0.834
Hypertension[n(%)]				4.59	0.102
No	11(15.9)	10(13.7)	16(27.6)		
Yes	58(84.1)	63(86.3)	42(72.4)		
Medication for hypertension[n(%)]				4.35	0.114
No	16(23.2)	20(27.4)	23(39.7)		
Yes	53(76.8)	53(72.6)	35(60.3)		
Diabetes[n(%)]				5.85	0.052
No	34(49.3)	50(68.5)	37(63.8)		
Yes	35(50.7)	23(31.5)	21(36.2)		
Diabetic complication[n(%)]				1.23	0.542
No	50(72.5)	52(71.2)	46(79.3)		
Yes	19(27.5)	21(28.8)	12(20.7)		
Smoking[n(%)]				0.02	0.992
No	58(84.1)	62(84.9)	49(84.5)		
Yes	11(15.9)	11(15.1)	9(15.5)		
Drinking[n(%)]				0.25	0.882
No	64(92.8)	66(90.4)	53(91.4)		
Yes	5(7.2)	7(9.6)	5(8.6)		
Chronic heart disease[n(%)]				0.65	0.723
No	62(89.9)	68(93.2)	52(89.7)		
Yes	7(10.1)	5(6.8)	6(10.3)		
Cerebral infarction[n(%)]				3.07	0.221
No	44(63.8)	53(72.6)	45(77.6)		
Yes	25(36.2)	20(27.4)	13(22.4)		
Cerebral hemorrhage[n(%)]				5.10	0.084
No	64(92.8)	71(97.3)	58(100.0)		
Yes	5(7.2)	2(2.7)	0(0)		
Carotid plaque[n(%)]				0.53	0.772
No	53(76.8)	53(72.6)	45(77.6)		
Yes	16(23.2)	20(27.4)	13(22.4)		
MoCA[n(%)]				191.50	<0.001
<26	0(0)	2(2.7)	0(0)		
≥26	69(100.0)	71(97.3)	58(100.0)		
MMSE[n(%)]				187.02	<0.001
≤27	3(4.3)	0(0)	0(0)		
>27	66(95.7)	73(100.0)	58(100.0)		
DST( $\bar{x} \pm s$ )	17.99 ± 1.42	16.34 ± 2.34*	9.91 ± 2.81*	225.80	<0.001
VFT( $\bar{x} \pm s$ )	20.75 ± 2.98	16.89 ± 2.50*	10.67 ± 3.79*	169.80	<0.001
LMT( $\bar{x} \pm s$ )	18.26 ± 1.52	16.15 ± 2.45*	10.17 ± 2.95*	197.70	<0.001
Motion check score( $\bar{x} \pm s$ )	13.09 ± 3.65	19.27 ± 5.56*	29.36 ± 11.46*	78.07	<0.001

Compared with PD-NCI group, \*P < 0.05.

表2 不同认知障碍组的RAS指标比较

Table 2 Comparison of RAS indicators among different cognitive impairment groups (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

Index	PD-NCI( <i>n</i> =69)	PD-MCI( <i>n</i> =73)	PDD( <i>n</i> =58)	<i>F</i>	<i>P</i>
ACE	123.09 ± 6.97	124.79 ± 5.53	126.01 ± 4.25*	4.151	0.017
ACE2	12.17 ± 0.63	12.09 ± 1.23	12.11 ± 0.92	0.109	0.897
Ang I	1 232.59 ± 67.08	1 157.86 ± 52.88**	1 119.37 ± 75.23***	50.900	<0.001
Ang II	252.73 ± 26.66	269.77 ± 34.86*	266.17 ± 27.56*	6.160	0.003
Ang1-7	277.11 ± 31.32	247.85 ± 31.02**	244.18 ± 23.58**	25.600	<0.001

Compared with the PD-NCI group, \**P* < 0.05 and \*\*\**P* < 0.01; compared with the PD-MCI group, \*\**P* < 0.05.

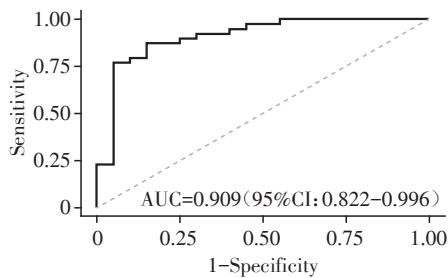


图1 PD认知障碍预测模型的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of the predictive model for cognitive impairment in PD

担。因此,早期识别和及时治疗PD患者的认知功能障碍显得尤为重要。本研究所建立的随机森林模型能有效预测PD患者认知功能障碍的风险,有助于早期识别受影响的患者。这一预测模型的应用不仅可以帮助临床医生制定更有效的治疗方案,还能为患者及其家属提供更好的预后指导。

神经炎症被广泛认为是PD病理过程的关键环节<sup>[25-26]</sup>。研究表明,RAS的经典炎症途径(例如通过ACE和Ang II)可能加剧PD中的神经元损伤和疾病进展<sup>[27]</sup>。本研究结果与此一致,不同认知障碍组PD

表3 不同运动障碍组的RAS指标比较

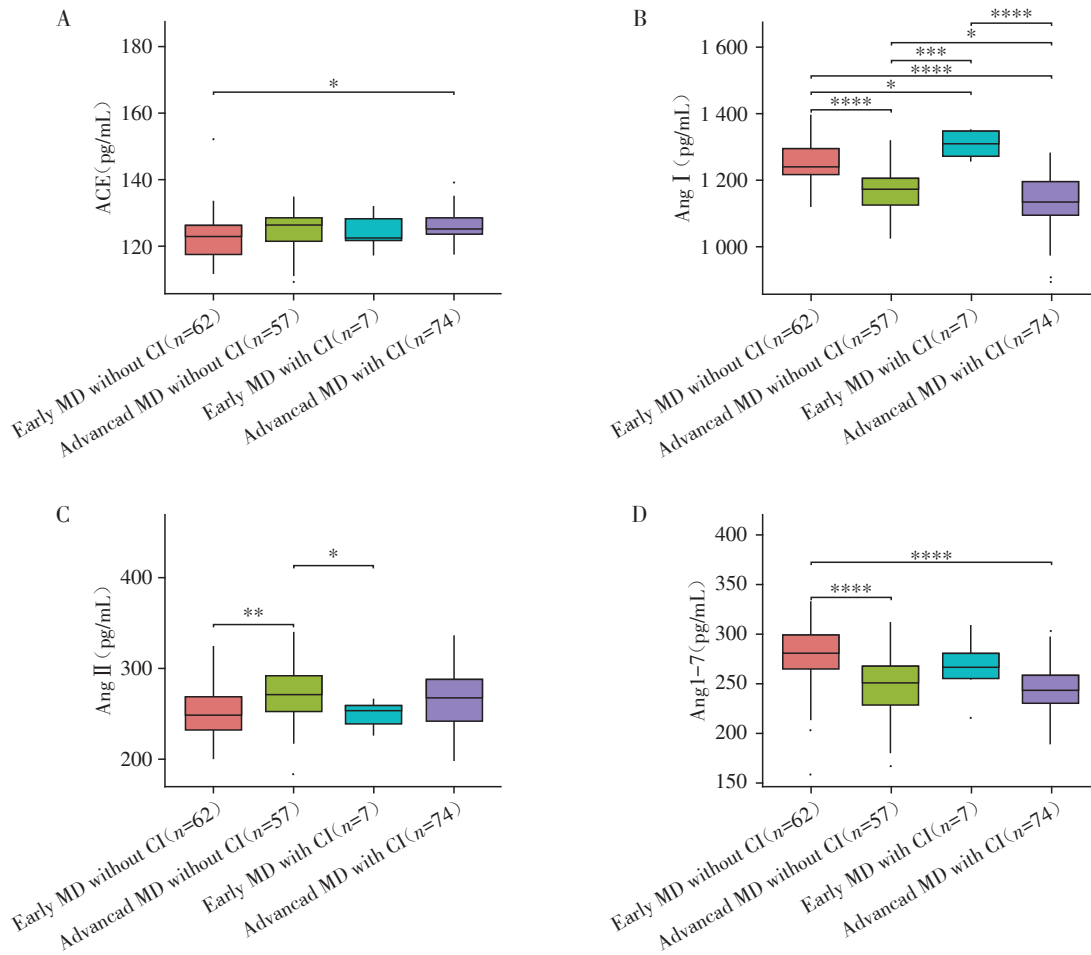
Table 3 Comparison of RAS indicators between different motor dysfunction groups (pg/mL)

Index	Early and middle movement disorder group( <i>n</i> =135)	Later movement disorder group( <i>n</i> =65)	<i>T/U</i>	<i>P</i>
ACE( $\bar{x} \pm s$ )	124.044 ± 6.428	125.619 ± 4.259	-2.059	0.041
ACE2( $\bar{x} \pm s$ )	12.104 ± 1.007	12.165 ± 0.866	-0.441	0.660
Ang I [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	1 192.4(1 128.5, 1 230.5)	1 139.8(1 088.2, 1 190.9)	30.955	<0.001
Ang II ( $\bar{x} \pm s$ )	263.110 ± 30.556	262.305 ± 31.911	0.170	0.866
Ang1-7( $\bar{x} \pm s$ )	261.577 ± 34.833	247.129 ± 24.826	169.912	<0.001

患者组间ACE和Ang II的差异可能反映了这一途径在不同病程阶段的作用差异。特别是在疾病的早期阶段,ACE和Ang II的水平可能相对较低,但随着疾病进展,这些炎症因子的表达显著增加,从而导致更严重的神经元损伤和认知功能障碍。此外,Ang1-7及其通过Mas受体激活的保护性抗炎路径,在抵抗PD相关病理过程中扮演着重要角色<sup>[28]</sup>,不同认知障碍组PD患者Ang1-7水平的显著差异可能与疾病严重程度及认知、运动功能损害的不同表现形式相关<sup>[29]</sup>。本研究发现,认知和运动功能保留较好的患者Ang1-7水平较高,这提示Ang1-7/Mas受体途径可能具有神经保护作用,能够减缓PD进展。由于RAS在PD中的作用机制复杂,作为潜在的治疗靶点为PD治疗提供了新视角。研究指出,作为Ang1-7的主要受体,Mas可参与机体的神经保护,其机制可能是抑制Ang II/AT1-R/NADPH通路的活性,

减少活性氧产生。此外,Ang1-7可以通过增加多巴胺含量、抗炎、抗氧化来保护神经细胞,具体机制包括Ang1-7与Mas结合上调Mas下游靶点(p-PI3K/p-Akt/p-CREB/BDNF)以及抑制纹状体AT-1R/MAPKp38/NF-κB p65/NADPH通路<sup>[30]</sup>。因此,针对Ang II的调控和增强Ang1-7/Mas受体途径的激活,可能为PD患者提供更全面的治疗选择<sup>[31-32]</sup>。具体来说,通过使用ACE抑制剂或Ang II受体阻滞剂,可以减少Ang II的有害效应,而通过提高Ang1-7水平或直接激活Mas受体,则可以增强其神经保护作用<sup>[33]</sup>。结合这些治疗策略有望在减轻PD症状、延缓疾病进展方面发挥显著效果。

PD患者的运动障碍同样是病情评估和治疗的重要方面。本研究通过分析不同运动障碍严重程度PD患者的RAS指标,发现ACE、Ang I和Ang1-7在早期和中晚期运动障碍组间存在显著差异,提示这些标



A: The differences of the ACE levels among four groups. B: The differences of the Ang I levels among four groups. C: The differences of the Ang II levels among four groups. D: The differences of the Ang 1-7 levels among four groups. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.005$ , and \*\*\*\* $P < 0.001$ . MD: movement disorders; CI: cognitive impairment.

图2 各组对象的RAS指标比较

Figure 2 Comparison of RAS indicators among different groups

志物在PD运动症状中的潜在作用。这一发现为进一步探索RAS在PD运动障碍中的机制提供了基础。

本研究的创新之处在于论证了Ang及ACE在PD认知障碍和运动障碍患者中的表达差异及相互作用。然而,本研究仍存在以下不足:①本研究中纳入的样本量相对较少,后续研究可以通过纳入更多病例来论证本研究的结果;②作为神经退行性疾病,年龄是PD最重要的因素,同一年龄PD患者发病时间可能不一样,本研究未将发病时间作为协变量纳入分析可能导致相应的偏倚;③本研究未深入探讨RAS相关指标之间可能存在的相互作用,可能会放大或者缩小某些分子的效应。

综上所述,本研究的发现强调了RAS在PD中的复杂作用,尤其是其对疾病进程中神经炎症、神经保护和认知功能障碍方面的潜在影响。未来研究应进一步探索RAS相关指标作为PD疾病进程和

临床表现的生物标志物的潜力,以及作为治疗靶点的可能性。通过深入了解这些生物途径,可以更好地开发针对PD的早期识别、预防及治疗策略,为患者提供更有效的治疗方案和更高的生活质量。

**利益冲突声明:**

所有作者声明无利益冲突。

**Conflict of Interests:**

All authors declare no conflict of interest.

**作者贡献声明:**

钱青和李现文设计研究计划,钱青和王庆广实施研究计划,收集数据并进行数据分析。钱青撰写初稿,李现文修改文稿。

**Author's Contributions:**

QIAN Qing and LI Xianwen designed this study. QIAN Qing and WANG Qingguang carried out the study, collected the data and performed the data analysis. QIAN Qing wrote the draft manuscript. LI Xianwen revised the manuscript.

[参考文献]

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–480
- [2] RAJALINGAM R, FASANO A. Punding in Parkinson's disease: an update[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2023, 10(7): 1035–1047
- [3] 曹雯燕, 刘晓光, 马灿灿, 等. 不同运动表型帕金森病患者非运动症状的相关因素研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(12): 1764–1768  
CAO W Y, LIU X G, MA C C, et al. Study on related factors of non-motor symptoms in patients with different motor phenotypes of Parkinson's disease[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2019, 39(12): 1764–1768
- [4] JELLINGER K A. Dementia with lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(4): 615–650
- [5] YANG S, PARK J H, LU H C. Axonal energy metabolism, and the effects in aging and neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 49
- [6] GRAYSON M. Parkinson's disease[J]. *Nature*, 2016, 538(7626): S1
- [7] PEREZ-LLORET S, OTERO-LOSADA M, TOBLLI J E, et al. Renin-angiotensin system as a potential target for new therapeutic approaches in Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(10): 1163–1173
- [8] BILD W, VASINCU A, RUSU R N, et al. Impact of the renin-angiotensin system on the pathogeny and pharmacotherapeutics of neurodegenerative diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1429
- [9] JIANG T, XUE L J, YANG Y, et al. AVE0991, a nonpeptide analogue of Ang-(1-7), attenuates aging-related neuroinflammation[J]. *Aging*, 2018, 10(4): 645–657
- [10] JACKSON L, ELDAHSHAN W, FAGAN S C, et al. Within the brain: the renin angiotensin system[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3): 876
- [11] 蔡苻, 韦存胜, 顾小花, 等. Addenbrooke改良认知评估量表在帕金森病患者认知障碍的价值初探[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(10): 1422–1425  
CAI X, WEI C S, GU X H, et al. Preliminary study on application of the Addenbrooke's cognitive examination-revised to assessment of cognition in Parkinson's disease[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2013, 33(10): 1422–1425
- [12] 魏霞霞, 郝志梅, 陈玲, 等. 简版CSI-D与MMSE在我国中老年人痴呆筛查中的应用效果比较研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(31): 3866–3871  
WEI X X, HAO Z M, CHEN L, et al. Comparison of the brief CSI-D and MMSE scales in screening for dementia in middle-aged and elderly Chinese people[J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(31): 3866–3871
- [13] AARSLAND D, BRØNNICK K, LARSEN J P, et al. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: the Norwegian ParkWest study[J]. *Neurology*, 2009, 72(13): 1121–1126
- [14] 万霞, 刘建平. 临床研究中的样本量估算:(2)观察性研究[J]. *中医杂志*, 2007, 48(7): 599–601  
WAN X, LIU J P. Sample size estimation in clinical studies: observational studies[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 48(7): 599–601
- [15] BIUNDO R, WEIS L, BOSTANTJOPOULOU S, et al. MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: a multicenter 1-year follow-up study[J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(4): 431–438
- [16] LU Y R, CHANG S F, LIOU H H. Combining the AD8 and MMSE for community-based dementia screening[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 194: 112482
- [17] GROGAN J P, KNIGHT L E, SMITH L, et al. Effects of Parkinson's disease and dopamine on digit span measures of working memory[J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(12): 3443–3450
- [18] GALTIER I, NIETO A, LORENZO J N, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: clustering and switching analyses in verbal fluency test[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017, 23(6): 511–520
- [19] EHGOETZ MARTENS K A, SZETO J Y Y, MULLER A J, et al. Cognitive function in Parkinson's disease patients with and without anxiety[J]. *Neurol Res Int*, 2016, 2016: 6254092
- [20] MARTÍNEZ-MARTÍN P, RODRÍGUEZ-BLÁZQUEZ C, MARIO ALVAREZ, et al. Parkinson's disease severity levels and MDS-unified Parkinson's disease rating scale[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(1): 50–54
- [21] PAUL K C, CHUANG Y H, SHIH I F, et al. The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(1): 58–66
- [22] MEIRA B, FERNANDES M, SALAVISA M, et al. Obstructive sleep apnea and other vascular risk factors' impact on non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(6): 785–798
- [23] MARINUS J, ZHU K D, MARRAS C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Lan-*

- cet Neurol, 2018, 17(6): 559-568
- [24] MOLLENHAUER B, ZIMMERMANN J, SIXEL-DÖRING F, et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort(DeNoPa)[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(1): 67-77
- [25] YARNALL A J, BREEN D P, DUNCAN G W, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident parkinson disease: the ICICLE-PD study[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 308-316
- [26] HELY M A, REID W G, ADENA M A, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 837-844
- [27] WANG Y Q, TANG B S, YAN X X, et al. A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(6): 981-985
- [28] JURCAU A, ANDRONIE-CIOARA F L, NISTOR-CSEPPENTO D C, et al. The involvement of neuroinflammation in the onset and progression of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14582
- [29] 孙志芳, 罗美玲, 孙维震, 等. 帕金森病轻度认知障碍患者脑代谢与脑网络改变研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(4): 599-603
- SUN Z F, LUO M L, SUN W Z, et al. Research progress of brain metabolism and brain network changes in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2024, 39(4): 599-603
- [30] 贺诗佳, 孙玲, 张树山. 脑内肾素-血管紧张素系统在帕金森病发病机制中的作用研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(3): 34-38
- HE S J, SUN L, ZHANG S S. Study on the role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Journal of Medical Information*, 2021, 34(3): 34-38
- [31] GROTEMEYER A, MCFLEDER R L, WU J, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease - putative pathomechanisms and targets for disease-modification[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 878771
- [32] SARAVI B, LI Z, LANG C N, et al. The tissue renin-angiotensin system and its role in the pathogenesis of major human diseases: quo vadis?[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 650
- [33] KUEPER J K, SPEECHLEY M, LINGUM N R, et al. Motor function and incident dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2017, 46(5): 729-738

[收稿日期] 2024-07-06

(本文编辑: 陈汐敏)