

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.022

血清 HDAC3、CX3CL1 水平与帕金森患者病情严重程度的关系*

宋世雄¹, 牛荣荣¹, 宋 蕾¹, 王 琰^{2△}

1. 河北省邯郸市中医院脑病一科, 河北邯郸 056000; 2. 河北省邯郸市第一医院脑病一科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨帕金森(PD)患者血清中组蛋白脱乙酰基酶 3(HDAC3)、CX3 趋化因子配体 1(CX3CL1)与病情严重程度的关系。方法 选取 2020 年 9 月至 2023 年 9 月在邯郸市中医院就诊的 73 例 PD 患者作为 PD 组,另选取同期在邯郸市中医院体检的 77 例健康者作为对照组。采用修订 Hoehn-Yahr(H-Y)分期及帕金森统一评分量表第 3 部分(UPDRS-Ⅲ)评估 PD 患者的严重程度,并根据 H-Y 分期将 PD 患者分为早期组、中期组和晚期组;采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 PD 患者的认知功能;采用酶联免疫吸附试验检测研究对象血清 HDAC3、CX3CL1 水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 HDAC3、CX3CL1 对晚期 PD 的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者病情严重程度的影响因素;采用 Spearman 相关分析 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ、MoCA 评分及病程的相关性。结果 PD 组患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平显著高于对照组($P<0.05$)。73 例 PD 患者中,早期组 27 例,中期组 25 例,晚期组 21 例;不同 PD 分期组患者年龄、性别、体质指数及有吸烟史、有饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、合并高脂血症比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);MoCA 评分为早期组 $>$ 中期组 $>$ 晚期组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);病程、UPDRS-Ⅲ评分及血清 HDAC3、CX3CL1 水平为早期组 $<$ 中期组 $<$ 晚期组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ评分和病程呈正相关($P<0.05$),与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)。血清 HDAC3、CX3CL1 单独及联合预测晚期 PD 的曲线下面积分别为 0.805(95%CI:0.682~0.929)、0.843(95%CI:0.736~0.950)、0.894(95%CI:0.849~0.997),灵敏度分别为 71.43%、66.67%、80.95%;多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HDAC3、CX3CL1 升高是 PD 患者病情进展至晚期的危险因素($P<0.05$)。结论 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平升高与 PD 患者病情严重程度密切相关,且对病情严重程度有一定的诊断价值。

关键词:帕金森病; 组蛋白脱乙酰基酶 3; CX3 趋化因子配体 1; 病情严重程度; 病程

中图法分类号:R742.5;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3541-05

Relationship analysis of serum HDAC3, CX3CL1 levels
with severity of Parkinson's disease*

SONG Shixiong¹, NIU Rongrong¹, SONG Lei¹, WANG Yan^{2△}

1. First Department of Brain Disease, Handan Traditional Chinese Medicine Hospital, Handan, Hebei 056000, China; 2. First Department of Brain Disease, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of serum histone deacetylase 3 (HDAC3) and CX3 chemokine ligand 1 (CX3CL1) levels in Parkinson's disease (PD) patients with the severity of the disease. **Methods** Seventy-three PD patients who attended Handan Traditional Chinese Medicine Hospital from September 2020 to September 2023 were selected as the PD group, and 77 healthy individuals who underwent physical examination in Handan Traditional Chinese Medicine Hospital during the same period were selected as the control group. The severity of PD patients was assessed by the Revised Hoehn-Yahr (H-Y) classification and the Unified Parkinson's Rating Scale Part 3 (UPDRS-Ⅲ), and the PD patients were divided into early stage group, middle stage group and late stage group according to H-Y classification; the cognitive function of PD patients was assessed by the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA); the enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum HDAC3, CX3CL1 levels of all subjects; receiver operating characteristic curves were applied to analyze the predictive value of serum HDAC3 and CX3CL1 on the late stage of PD; multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors affecting the severity of PD; Spearman's correlation was applied to analyze the correlation of serum HDAC3, CX3CL1 levels with UPDRS-Ⅲ, MoCA scores and disease duration in PD patients. **Results** Serum HDAC3 and CX3CL1 levels in the PD group were

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目任务合同书(2018393)。

作者简介:宋世雄,男,副主任中医师,主要从事中西医结合脑病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:j91zny@163.com。

significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Among 73 PD patients, 27 cases were in the early stage group, 25 cases in the middle stage group and 21 cases in the late stage group; there were no statistically obvious differences in age, gender, body mass index and proportions of patients with smoking history, drinking history, hypertension, diabetes mellitus and hyperlipidemia among three PD stage groups ($P > 0.05$); the MoCA score of patients in the early stage group $>$ the middle stage group $>$ the late stage group, and comparisons between any two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$); disease duration, UPDRS-III score and serum HDAC3, CX3CL1 levels of patients in the early stage group $<$ middle stage group $<$ late stage group, and comparisons between any two groups showed statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson's correlation analysis results showed that the serum levels of HDAC3 and CX3CL1 in PD patients were positively correlated with UPDRS-III score and disease duration ($P < 0.05$), but negatively correlated with MoCA score ($P < 0.05$); The area under the curves of serum HDAC3 and CX3CL1, alone or in combination, for predicting late stage of PD was 0.805 (95% CI: 0.682–0.929), 0.843 (95% CI: 0.736–0.950) and 0.894 (95% CI: 0.849–0.997), respectively, with sensitivity of 71.43%, 66.67% and 80.95%, respectively; multivariate Logistic regression results showed that elevated levels of serum HDAC3 and CX3CL1 were risk factors for the late stage of PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevated levels of serum HDAC3 and CX3CL1 in PD patients are closely related to the severity of PD, and the above two indicators have a certain diagnostic value for the assessment of disease severity.

Key words: Parkinson's disease; histone deacetylase 3; CX3 chemokine ligand 1; severity of disease; disease duration

帕金森病(PD)是中枢神经系统中最常见的疾病之一,也是第二常见的神经退行性疾病,主要与运动功能下降和记忆障碍相关,影响全球超数百万人^[1]。PD的特点是运动功能逐渐减退,随后出现运动缓慢、姿势反射丧失、肌肉僵硬和静止性震颤,对日常生活影响较大^[2]。通过寻找PD标志物,及时评估患者病情,积极采取对症干预,可使PD进展延缓,但目前尚未寻找到理想标志物。组蛋白脱乙酰基酶3(HDAC3)是一种表观遗传调节因子,与炎症过程有关,包括免疫和基质细胞的活化、存活和增殖,它可以通过多种机制促进神经元细胞的死亡,并能参与PD的发生^[3-4]。CX3趋化因子配体1(CX3CL1)是CX3C趋化因子家族的成员,在神经元中以形成及富集表达,CX3CL1及其受体CX3CR1在调节PD及其他神经系统疾病的炎症反应中起重要作用^[5]。然而,关于血清HDAC3、CX3CL1与帕金森病患者病情严重程度之间的关系尚不清楚。因此,在本研究中,通过测定PD患者血清中HDAC3和CX3CL1水平,分析其与病情严重程度的相关性,以期PD患者病情严重程度的评估提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年9月至2023年9月在邯郸市中医院就诊的73例PD患者作为PD组,其中男39例,女34例;年龄54~80岁,平均(68.01±5.29)岁;平均体质指数(BMI)为(22.15±3.24) kg/m²;有吸烟史29例(39.73%);有饮酒史31例(42.47%);合并高血压29例(39.73%);合并糖尿病8例(10.96%);合并高血脂10例(13.70%);平均病程(7.15±2.01)年。另选取同期在邯郸市中医院体检的77例健康者作为对照组,其中男37例,女40例;年龄54~78岁,平均(66.53±5.81)岁;平均BMI

为(22.52±3.19) kg/m²;有吸烟史32例(41.56%);有饮酒史35例(45.45%);合并高血压27例(35.06%);合并糖尿病9例(11.69%);合并高血脂11例(14.29%)。两组研究对象性别、年龄、BMI及有吸烟史、饮酒史和基础疾病比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。PD组纳入标准:(1)符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[6]中PD的相关诊断标准;(2)随诊资料完整。对照组纳入标准:(1)体检正常;(2)无PD家族史。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并代谢功能异常者;(3)合并精神疾病者;(4)因其他原因导致表达障碍者。所有研究对象及其家属均知晓此项研究内容,且自愿签署知情同意书。本研究通过邯郸市中医院医学伦理委员会批准(审批号:2020-071946)。

1.2 方法

1.2.1 血清HDAC3、CX3CL1水平检测 PD患者入组后、对照组于体检当天采集空腹静脉血5 mL,离心后取上清液,置于-80℃环境中保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清HDAC3、CX3CL1水平;HDAC3试剂盒购自美国Biomatik公司,CX3CL1试剂盒购自艾博抗(上海)贸易有限公司,所有实验操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用iMark吸收光酶标仪(伯乐生命医学产品上海有限公司)检测450 nm处吸光度,并将此数值带入标准曲线计算血清HDAC3、CX3CL1水平。

1.2.2 PD患者病情严重程度分级 采用修订Hoehn-Yahr(H-Y)分期及帕金森统一评分量表第3部分(UPDRS-III)评分^[7]评估PD患者的严重程度,H-Y分期与UPDRS-III评分越高说明患者运动功能受损越严重。H-Y分期将帕金森病分为0~5期5个阶段,其中1~2级为早期组,2.5~3级为中期组,4~5

级为晚期组。UPDRS 量表总分 199 分,包括 4 个部分,分别为(1)精神、行为、情绪,(2)日常生活,(3)运动,(4)并发症,本研究主要评定第 3 部分,即运动症状,包括言语、面部表情、强直、静止性震颤、手部运动性或姿势性震颤、手运动、手指拍打试验、腿部灵活性、轮替动作、起立、步态、姿势、姿势稳定性、躯体少动,评分 4~76 分。

1.2.3 PD 患者认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 PD 患者的认知功能,包括记忆、语言、视空间与执行能力等项目^[8],MoCA 评分越低,则提示患者认知功能越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC3、CX3CL1 对晚期 PD 的预测价值;采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者病情严重程度的影响因素;采用 Pearson 相关分析 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ、MoCA 评分及病程的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PD 组与对照组血清 HDAC3、CX3CL1 水平比

较 PD 组患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PD 组与对照组血清 HDAC3、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	HDAC3	CX3CL1
对照组	77	14.05±3.06	0.51±0.18
PD 组	73	18.45±4.11	0.72±0.17
<i>t</i>		-7.463	-7.337
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同 PD 分期组患者基线资料比较 PD 组患者平均 H-Y 分级为(2.72±0.49)级,其中早期组 27 例,中期组 25 例,晚期组 21 例。不同分期组患者年龄、性别、BMI 及有吸烟史、有饮酒史、合并高血压、合并糖尿病、合并高血脂患者比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);不同分期 PD 患者病程、MoCA 评分和 UPDRS-Ⅲ评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);MoCA 评分为早期组>中期组>晚期组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);病程、UPDRS-Ⅲ评分为早期组<中期组<晚期组,且任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同 PD 分期组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	早期组(<i>n</i> =27)	中期组(<i>n</i> =25)	晚期组(<i>n</i> =21)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	68.13±4.12	67.59±3.25	68.35±3.39	0.274	0.762
性别				0.380	0.827
男	14(51.85)	13(52.00)	12(57.14)		
女	13(48.15)	12(48.00)	9(42.86)		
BMI(kg/m ²)	22.06±3.49	22.02±3.23	22.43±3.04	0.106	0.899
有吸烟史	9(33.33)	10(40.00)	10(47.627)	0.901	0.637
有饮酒史	10(37.04)	12(48.00)	9(42.86)	0.640	0.726
合并高血压	10(37.04)	10(40.00)	9(42.86)	0.168	0.919
合并糖尿病	4(14.81)	3(12.00)	1(4.76)	0.448	0.799
合并高血脂	5(18.52)	3(12.00)	2(9.52)	0.260	0.878
病程(年)	5.83±1.62	7.26±2.17 ^①	8.72±2.33 ^②	11.968	<0.001
MoCA 评分(分)	26.07±1.09	24.28±0.79 ^①	22.57±1.01 ^②	77.004	<0.001
UPDRS-Ⅲ评分(分)	31.22±4.98	34.64±4.36 ^①	37.90±5.12 ^②	11.438	<0.001

注:与早期组比较,^① $P < 0.05$;与中期组比较,^② $P < 0.05$ 。

2.3 不同分期 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平比较 不同分期 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中期组和晚期组患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平高于早期组,且晚期组患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平高于中期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ、MoCA 评分及病程的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ评分和病程呈正相关($P < 0.05$),与 MoCA 评分呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 HDAC3、CX3CL1 对晚期 PD 的预测效能

以血清 HDAC3、CX3CL1 单独及联合预测概率值为检验变量,以 PD 患者病情严重程度(晚期=1,早期、中期=0)为状态变量绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 HDAC3 单独预测晚期 PD 的曲线下面积(AUC)为 0.805,最佳截断值为 18.65 ng/mL,灵敏度为 71.43%,特异度为 80.77%;血清 CX3CL1 单独预测晚期 PD 的 AUC 为 0.843,最佳截断值为 0.79 ng/mL,灵敏度为 66.67%,特异度为 94.23%;血清 HDAC3、CX3CL1 联合预测的 AUC 为 0.894,灵敏度为 80.95%,特异度为 90.38%。见图 1、表 5。

表 3 不同分期 PD 患者血清 HDAC3、CX3CL1 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)			
组别	n	HDAC3	CX3CL1
早期组	27	16.21±3.19	0.61±0.12
中期组	25	18.28±3.85 ^①	0.70±0.15 ^①
晚期组	21	21.54±3.61 ^{①②}	0.89±0.13 ^{①②}
F		13.377	26.366
P		<0.001	<0.001

注:与早期组比较,^① $P<0.05$;与中期组比较,^② $P<0.05$ 。

表 4 血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ、MoCA 评分及病程的相关性分析				
指标	HDAC3		CX3CL1	
	r	P	r	P
UPDRS-Ⅲ评分	0.368	<0.001	0.372	<0.001
MoCA 评分	-0.396	<0.001	-0.401	<0.001
病程	0.457	<0.001	-0.424	<0.001

2.6 影响 PD 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析 根据“结果 2.4”可知血清 HDAC3、CX3CL1 水平与 UPDRS-Ⅲ评分、MoCA 评分及病程存在相关性,进一步通过多元线性回归验证后,血清

PDCD4 和 GDF11 水平与 UPDRS-Ⅲ、MoCA 评分及病程均存在共线性(自变量间容忍度=0.076、0.085、0.092、0.071、0.055、0.084,且 $VIF=13.158$ 、11.765、10.869、14.085、18.182、11.905)。故以 PD 患者病情严重程度是否为晚期(是=1;否=0)为因变量,以 HDAC3(实测值)、CX3CL1(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 HDAC3、CX3CL1 升高是 PD 患者病情进展至晚期的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

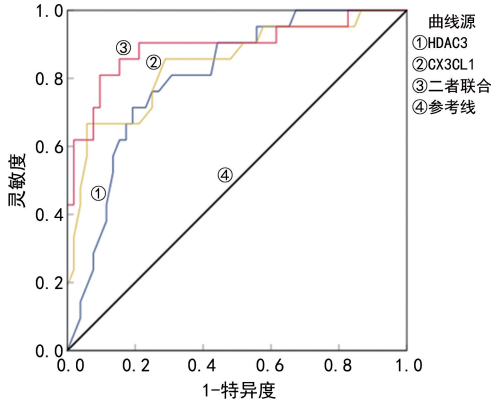


图 1 血清 HDAC3、CX3CL1 单独及联合预测晚期 PD 的 ROC 曲线

表 5 血清 HDAC3、CX3CL1 单独及联合检测对晚期 PD 的预测价值							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
HDAC3	0.805	0.682~0.929	71.43	80.77	18.65 ng/mL	0.522	<0.05
CX3CL1	0.843	0.736~0.950	66.67	94.23	0.79 ng/mL	0.609	<0.05
二者联合	0.894	0.849~0.997	80.95	90.38	—	0.713	<0.05

注:—表示无数据。

表 6 影响 PD 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
HDAC3	0.768	0.227	11.454	2.156	1.382~3.364	<0.001
CX3CL1	0.738	0.249	8.776	2.091	1.284~3.406	0.003

3 讨论

PD 是第二常见的神经退行性疾病,预计其下一代患病率将翻倍^[9]。由于 PD 的临床特征与其他神经退行性疾病重叠,且目前仍无法通过诊断测试或生物标志物进行早期确诊,即使在临床上病情明显时,临床诊断的准确性仍然不理想^[10]。考虑到准确诊断患者病情可改善疾病并确定个体化治疗方法的重要性,寻找合适的诊断方法变得更加迫切。

血清 HDAC3 水平在与记忆和学习有关的大脑区域中最高,大量实验证据表明各种神经退行性疾病模型中的 HDAC3 水平升高,HDAC3 抑制剂的治疗潜力已在 MPTP 诱导啮齿动物神经毒性中得到了验证^[11]。大脑中的 HDAC3 抑制与自由基清除剂、热休克蛋白和抗凋亡 Bcl-2 家族成员的转录增加有关,这些转录可能有助于在 MPTP 暴露后保护多巴胺能

神经元^[12]。姚洁等^[13]报道了 HDAC3 在脑卒中后并发血管性认知功能障碍中表达失调,另一项研究发现,HDAC3 抑制剂可以抑制多种神经退行性疾病的变性并改善行为表现,使用 HDAC3 抑制剂可有效缓解 PD 严重程度^[14]。在本次研究中发现 PD 组患者血清 HDAC3 水平显著高于对照组,且 HDAC3 水平随着病情分期升高而升高,提示 HDAC3 水平与 PD 的发生密切相关,并对 PD 的病情评估具有一定的临床价值。UPDRS-Ⅲ评分和 MoCA 评分是评估 PD 患者病情及认知功能的重要指标,UPDRS-Ⅲ评分越高说明患者运动功能受损越严重,MoCA 评分越低,则患者认知功能越差^[7-8]。本研究发现,PD 患者血清 HDAC3 水平与 UPDRS-Ⅲ评分呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关,进一步证明了血清 HDAC3 与 PD 患者的病情及认知功能有关。且本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 HDAC3 预测晚期 PD 患者的 AUC 为 0.805,提示其对晚期 PD 患者具有一定的预测价值。

神经炎症是导致 PD 发生和发展的关键因素之一。当神经元损伤激活神经元免疫系统时,神经胶质细胞和炎症细胞因子参与引发神经炎症^[15]。急性和

慢性神经炎症的转变增加了炎症诱导的多巴胺能神经元损伤的敏感性,形成了恶性循环,从而推动病情发展^[16]。有研究表明,炎症生物标志物,包括细胞因子和趋化因子,可用于帮助诊断 PD^[17]。CX3CL1 是神经元产生的一种独特的趋化因子,其与唯一受体 CX3CR1 结合来调节细胞黏附性和趋化性^[18]。另外,有研究发现 CX3CL1/CX3CR1 通路可以通过控制神经系统疾病过程中促炎性细胞因子的释放和突触可塑性来介导小胶质细胞的激活,小胶质细胞活化会进一步加重神经炎症^[19]。本研究发现 PD 组患者血清 CX3CL1 水平显著高于对照组,且随着病情分期升高而升高,这一结果与既往临床研究结果一致^[20],提示血清 CX3CL1 参与 PD 的发生过程,并与 PD 患者病情严重程度密切相关,推测血清 CX3CL1 可能通过调节激活小胶质细胞,加重神经炎症,进一步加重 PD 患者病情严重程度。本研究还发现血清 CX3CL1 水平与 PD 患者 UPDRS-III 评分呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关,提示血清 CX3CL1 水平与患者病情及认知功能有关。且本研究通过 ROC 曲线分析发现血清 CX3CL1 预测晚期 PD 患者的 AUC 为 0.843,提示 CX3CL1 对 PD 病情严重程度有一定的预测价值。

另外,本研究进一步通过多因素 Logistic 回归分析结果表明,患者血清 HDAC3 与 CX3CL1 水平升高是 PD 病程进展至晚期的危险因素,且血清 HDAC3 与 CX3CL1 联合预测 PD 病情严重程度的 AUC 优于二者单独预测,提示血清 HDAC3 与 CX3CL1 对 PD 病情严重程度具有一定的预测价值,二者可作为预测晚期 PD 患者的潜在生物标志物。

综上所述,PD 组患者血清 HDAC3 与 CX3CL1 水平与病情严重程度密切相关,具有临床应用价值,本研究的不足之处在于样本量较少,因此,本研究后续将继续扩大样本量对本研究结果进行验证。

参考文献

- [1] 秦文玉,王爱平.帕金森病病人自我管理效能问卷的编制及信效度检验[J].护理研究,2021,35(2):240-245.
- [2] 柴琴琴,范磊,刘星亮,等.帕金森病患者血清 circRNA DLGAP4 和 circRNA SAMD4A 表达与病情严重程度及认知障碍相关性研究[J].疑难病杂志,2022,21(10):1024-1029.
- [3] 李雁翔,常虹,王延民,等.急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(5):437-441.
- [4] HAN K A,SHIN W H,JUNG S,et al. Leucine-rich repeat kinase 2 exacerbates neuronal cytotoxicity through phosphorylation of histone deacetylase 3 and histone deacetylation[J]. Hum Mol Genet,2017,26(1):1-18.
- [5] 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.

- [6] 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.
- [7] 汤湘江,雒晓东.帕金森病中医生生存质量量表的初步评价[J].广州中医药大学学报,2018,35(6):966-971.
- [8] SMITH C R,CAVANAGH J,SHERIDAN M,et al. Factor structure of the montreal cognitive assessment in Parkinson disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry,2020,35(2):188-194.
- [9] SCHAPIRA A H V,CHAUDHURI K R,JENNER P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci,2017,18(7):435-450.
- [10] TOLOSA E,GARRIDO A,SCHOLZ S W,et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol,2021,20(5):385-397.
- [11] HE R Y,LIU B H,GENG B X,et al. The role of HDAC3 and its inhibitors in regulation of oxidative stress and chronic diseases[J]. Cell Death Discov,2023,9(1):131.
- [12] GU H P,WU X F,GONG Y T,et al. RGFP966 exerts neuroprotective effect via HDAC3/Nrf2 pathway after surgical brain injury in rats[J]. Heliyon,2023,9(7):e18160.
- [13] 姚洁,朱倩,褚丽芳,等.脑卒中后并发血管性认知功能障碍与血清 PTEN、HDAC3 水平的关系及危险因素[J].疑难病杂志,2022,21(10):1030-1034.
- [14] DENG S Y,HU Q W,ZHANG H,et al. HDAC3 inhibition upregulates PD-L1 expression in B-cell lymphomas and augments the efficacy of anti-PD-L1 therapy[J]. Mol Cancer Ther,2019,18(5):900-908.
- [15] 夏志宏,袁彩蓉,张媛媛.鼠神经生长因子联合美多巴治疗老年帕金森病的疗效及对脑神经递质、神经营养因子、炎症因子的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(23):2504-2508.
- [16] 方芳,丁健青.小胶质细胞异常激活在帕金森病发病中的作用及潜在临床应用[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(2):153-156.
- [17] LIU T W,CHEN C M,CHANG K H. Biomarker of neuroinflammation in parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(8):4148.
- [18] SUBBARAYAN M S,JOLY-AMADO A,BICKFORD P C,et al. CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Pharmacol Ther,2022,231:107989.
- [19] MECCA C,GIAMBANCO I,DONATO R,et al. The role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 axes[J]. Int J Mol Sci,2018,19(1):318-323.
- [20] BLAUTH K,ZHANG X,CHOPRA M,et al. The role of fractalkine (CX3CL1) in regulation of CD4(+) cell migration to the central nervous system in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. Clin Immunol,2015,157(2):121-132.