

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.04.013

## 血清 PCSK9、AQP4 在帕金森病中的临床意义\*

雷霞,辛立建,刘杰

河北省沧州市人民医院神经内科,河北沧州 061000

**摘要:**目的 探讨血清前蛋白转化酶枯草芽孢杆菌素 9(PCSK9)、水通道蛋白 4(AQP4)在帕金森病(PD)中的临床意义。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 8 月该院收治的 83 例 PD 患者作为研究组,再按照 1:1 比例选取同期在该院体检的 83 例志愿者作为对照组。根据病情将 PD 患者分为早期组和中-晚期组。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象血清 PCSK9、AQP4 水平;采用 PD 统一评分量表(UPDRS)分析 PD 患者的功能障碍情况;采用简易精神状态检查(MMSE)量表评估 PD 患者的精神障碍情况;采用 Pearson 相关分析 PD 患者血清 PCSK9、AQP4 水平之间及二者水平与 UPDRS 评分、MMSE 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析发生 PD 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、AQP4 对 PD 的诊断效能;绘制 ROC 曲线分析血清 PCSK9、AQP4 判别中-晚期 PD 的效能。结果 研究组血清 PCSK9 水平高于对照组( $P<0.05$ ),AQP4 水平低于对照组( $P<0.05$ )。早期组 52 例,中-晚期组 31 例。中-晚期组血清 PCSK9 水平高于早期组( $P<0.05$ ),AQP4 水平低于早期组( $P<0.05$ )。中-晚期组 UPDRS I、II、III 评分均高于早期组( $P<0.05$ ),MMSE 评分低于早期组( $P<0.05$ )。PD 患者血清 PCSK9 水平与 AQP4 水平、MMSE 评分均呈负相关( $P<0.05$ ),与 UPDRS I、II、III 评分均呈正相关( $P<0.05$ );AQP4 水平与 MMSE 评分呈正相关( $P<0.05$ ),与 UPDRS I、II、III 评分均呈负相关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PCSK9 水平升高为发生 PD 的危险因素( $P<0.05$ ),血清 AQP4 水平升高为发生 PD 的保护因素( $P<0.05$ )。血清 PCSK9、AQP4 单独及联合诊断 PD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.816、0.780、0.880,2 项联合诊断的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独诊断的 AUC( $Z=2.705、2.712$ ,均  $P<0.05$ )。血清 PCSK9、AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的 AUC 分别为 0.800、0.764、0.846,2 项联合判别的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独判别的 AUC( $Z=2.678、2.694$ ,均  $P<0.05$ )。结论 PD 患者血清 PCSK9 水平明显升高,AQP4 水平明显降低,2 项指标与功能障碍、精神障碍均有关,2 项联合对 PD 的诊断及分期评估均有一定的临床价值。

**关键词:**帕金森病; 前蛋白转化酶枯草芽孢杆菌素 9; 水通道蛋白 4; 诊断; 功能障碍; 精神障碍

**中图法分类号:**R742.5;R446.1

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2026)04-0511-07

## Clinical significance of serum PCSK9 and AQP4 in Parkinson's disease\*

LEI Xia, XIN Lijian, LIU Jie

Department of Neurology, Cangzhou Municipal People's Hospital,  
Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical significance of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and aquaporin 4 (AQP4) in Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 83 patients with PD admitted and treated in this hospital from August 2021 to August 2024 were selected as the study group, and 83 volunteers who underwent physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group on a ratio 1:1. The PD patients were divided into the early stage group and middle-to-late stage group based on their disease condition. The serum PCSK9 and AQP4 levels in all study subjects were measured by using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the Unified PD Rating Scale (UPDRS) was used to analyze the functional impairments in the PD patients; the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale was used to evaluate the mental disturbance in the PD patients. The Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum PCSK9 and AQP4 levels in the PD patients and their correlation

\* 基金项目:河北省沧州市科技计划自筹经费项目(222106086)。

作者简介:雷霞,女,主治医师,主要从事神经内科常见疾病的研究。

引用格式:雷霞,辛立建,刘杰.血清 PCSK9、AQP4 在帕金森病中的临床意义[J].检验医学与临床,2026,23(4):511-517.

with the UPDRS score and MMSE score. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the PD occurrence. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the diagnostic efficacy of serum PCSK9 and AQP4 for PD. The ROC curves were drawn to analyze the efficacy of serum PCSK9 and AQP4 in distinguishing middle-to-late stage PD. **Results** The serum PCSK9 level in the study group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the AQP4 level was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There were 52 cases in the early stage group and 31 cases in the middle-to-late stage group. The serum PCSK9 level in the middle-to-late stage group was higher than that in the early stage group ( $P < 0.05$ ), the AQP4 level was lower than that in the early stage group ( $P < 0.05$ ). The UPDRS I, II and III scores in the middle-to-late stage group were higher than those in the early stage group ( $P < 0.05$ ), and the MMSE scores were lower than those in the early stage group ( $P < 0.05$ ). The serum PCSK9 level in the PD patients was negatively correlated with the AQP4 level and MMSE scores ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with the UPDRS I, II and III scores ( $P < 0.05$ ); the AQP4 level was positively correlated with the MMSE scores ( $P < 0.05$ ) and negatively correlated with the UPDRS I, II and III scores ( $P < 0.05$ ). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the serum PCSK9 level increase was a risk factor for the PD occurrence ( $P < 0.05$ ), while the serum AQP4 level increase was a protective factor of the PD occurrence ( $P < 0.05$ ). The areas under the curves (AUCs) of serum PCSK9 and AQP4 alone and their combination for diagnosing PD were 0.816, 0.780 and 0.880 respectively, and the AUC of the 2-item combination for diagnosis was greater than that of PCSK9 and AQP4 alone ( $Z = 2.705, 2.712$ ; both  $P < 0.05$ ). The AUCs of serum PCSK9 and AQP4 alone and their combination for discriminating mid-to-late-stage PD were 0.800, 0.764 and 0.846 respectively, and the AUC of the 2-item combination for discrimination was greater than that of PCSK9 and AQP4 alone ( $Z = 2.678, 2.694$ ; both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum PCSK9 level in the PD patients is significantly elevated and the AQP4 level is significantly decreased. The 2-item are correlated to the dysfunction and psychiatric disorder, and the 2-item combination has certain clinical value in the diagnosis and staging evaluation of PD.

**Key words:** Parkinson's disease; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; aquaporin 4; diagnosis; dysfunction; psychological disorders

帕金森病(PD)多发群体为中老年人,运动迟缓、静止性震颤及步态姿势障碍等为临床表现,病情较为严重的患者生活难自理<sup>[1]</sup>。PD的发病主要是大脑黑质纹状体中神经递质多巴胺降低造成,当生产多巴胺的神经细胞发生衰退时,会造成多巴胺水平降低<sup>[2-3]</sup>。PD发病较为隐匿,其早期症状不太明显,因此在早期诊断时易出现漏诊和误诊,确诊时脑内神经损伤已很严重<sup>[4]</sup>。目前尚无根治PD的方法,且当病情发展到中后期时还会增加控制难度,因此在早期进行有效干预可控制病情进展速度<sup>[5-6]</sup>。在临床寻找与PD病情有关的指标尽早评估,可有效改善患者预后。前蛋白转化酶枯草杆菌素9(PCSK9)作为丝氨酸蛋白酶,可调节机体胆固醇水平。研究发现,脑脊液PCSK9水平在阿尔茨海默病(AD)患者中明显升高,其基因多态性还与AD的发生有关<sup>[7]</sup>。水通道蛋白(AQP)4作为跨膜通道蛋白,可参与机体脑实质中水的转运,在星形胶质细胞中广泛表达,其可通过血脑屏障调节水流量,从而参与脑部炎症等进展<sup>[8]</sup>。目前关于血清PCSK9、AQP4在PD中的研究少见报道,本研究旨在

探讨血清PCSK9、AQP4在PD中的临床意义,以期作为临床诊断PD和评估病情提供参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年8月至2024年8月本院收治的83例PD患者作为研究组。纳入标准:(1)符合PD的诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)临床资料齐全;(3)首次确诊。排除标准:(1)创伤、药物等引起的PD;(2)存在脑部外伤史及其他脑部疾病;(3)存在重要脏器衰竭;(4)存在其他神经系统疾病;(5)存在免疫功能障碍;(6)存在恶性肿瘤。再按照1:1比例选取同期在本院体检的83例志愿者作为对照组,要求无PD家族史及无特殊病史,排除标准同研究组。本研究经本院医学伦理委员会批准[K2021-批件-026(5.25)]。所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清PCSK9、AQP4水平检测** 于患者入院当天、对照组于体检当天采集空腹静脉血5 mL,室温下静置30 min后进行离心处理(离心半径10 cm,离心速度3 500 r/min,离心时间10 min),收集上层血

清保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PCSK9、AQP4 水平,试剂盒均购自上海江莱公司,货号分别为 1532989088、1530146055。按照试剂盒说明书进行操作。

**1.2.2 病情分期及功能障碍、精神障碍量表评估** 患者入院后采用 Hoehn-Yahr(H-Y)<sup>[10]</sup> 分级评估病情,依据病情将患者分为早期组(1~2 级)、中-晚期组(2.5~5 级)。

患者入院后由专门经过培训的医师采用 PD 统一评分量表(UPDRS)分析患者的功能障碍情况<sup>[11]</sup>,该量表主要分为 3 个部分,其中 I 部分 0~16 分、II 部分 0~52 分、III 部分 0~56 分,分数越高表明功能障碍越严重。患者入院后由专门经过培训的医师采用简易精神状态检查(MMSE)量表评估精神障碍情况<sup>[12]</sup>,主要包含 5 个方面的内容(定向力、注意力和计算力、语言能力、记忆力、回忆力),总分 30 分,分值越高表明精神障碍越轻。

**1.2.3 基线资料收集** 收集所有研究对象的年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病史、高血压史、冠心病史等信息,以及研究组患者入院时(对照组体检时)总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密

度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关分析 PD 患者血清 PCSK9、AQP4 水平之间及二者水平与 UPDRS 评分、MMSE 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析发生 PD 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、AQP4 对 PD 的诊断效能,绘制 ROC 曲线分析血清 PCSK9、AQP4 判别中-晚期 PD 的效能,采用 DeLong 检验比较曲线下面积(AUC)。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 研究组和对照组基线资料比较** 研究组和对照组年龄、性别、BMI 及有吸烟史、有饮酒史、有糖尿病史、有高血压史、有冠心病史比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );研究组和对照组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 研究组和对照组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ )

组别	n	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	有吸烟史	有饮酒史	有糖尿病史
			男	女				
对照组	83	62.34±6.21	50(60.24)	33(39.76)	23.64±3.66	20(24.10)	18(21.69)	17(20.48)
研究组	83	62.22±6.39	48(57.83)	35(42.17)	23.16±3.27	24(28.92)	20(24.10)	20(24.10)
<i>t</i> / $\chi^2$		0.123	0.100		0.891	0.495	0.137	0.313
<i>P</i>		0.903	0.752		0.374	0.482	0.712	0.576

组别	n	有高血压史	有冠心病史	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	83	49(59.04)	23(27.71)	4.35±1.21	1.50±0.32	3.00±0.60	1.47±0.28
研究组	83	52(62.65)	25(30.12)	4.28±1.17	1.46±0.34	2.91±0.58	1.42±0.25
<i>t</i> / $\chi^2$		0.228	0.117	0.379	0.78	0.983	1.214
<i>P</i>		0.633	0.732	0.705	0.436	0.327	0.227

**2.2 研究组和对照组血清 PCSK9、AQP4 水平比较** 研究组血清 PCSK9 水平高于对照组( $P<0.05$ ),AQP4 水平低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 早期组和中-晚期组基线资料比较** 早期组 52 例,中-晚期组 31 例。2 组病程比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );2 组年龄、性别、BMI 及有吸烟史、有饮酒史、有糖尿病史、有高血压史、有冠心病史比例比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );2 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

**2.4 早期组和中-晚期组血清 PCSK9、AQP4 水平比较** 中-晚期组血清 PCSK9 水平高于早期组( $P<0.05$ ),AQP4 水平低于早期组( $P<0.05$ )。见表 4。

表 2 研究组和对照组血清 PCSK9、AQP4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)

组别	n	PCSK9	AQP4
对照组	83	142.36±16.24	30.68±4.69
研究组	83	171.84±25.37	22.61±3.54
<i>t</i>		-8.916	12.512
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 早期组和中-晚期组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	n	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	病程(月)	有吸烟史	有饮酒史
			男	女				
早期组	52	62.31±6.27	32(61.54)	20(38.46)	23.74±3.72	32.19±3.98	12(23.08)	11(21.15)
中-晚期组	31	62.40±6.11	18(58.06)	13(41.94)	23.46±3.57	63.25±7.63	8(25.81)	7(22.58)
t/χ <sup>2</sup>		-0.844	0.098		0.337	-24.375	0.079	0.023
P		0.401	0.754		0.737	<0.001	0.779	0.879

组别	n	有糖尿病史	有高血压史	有冠心病史	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
早期组	52	10(19.23)	23(44.23)	13(25.00)	4.37±1.22	1.52±0.32	3.03±0.62
中-晚期组	31	7(22.58)	16(51.61)	10(32.26)	4.32±1.18	1.47±0.41	2.96±0.57
t/χ <sup>2</sup>		0.134	0.425	0.511	0.183	0.619	0.512
P		0.715	0.515	0.475	0.855	0.538	0.611

2.5 早期组和中-晚期组 UPDRS 评分和 MMSE 评分比较 中-晚期组 UPDRS I、II、III 评分均高于早期组 ( $P < 0.05$ ), MMSE 评分低于早期组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.6 PD 患者血清 PCSK9、AQP4 水平之间及二者水平与 UPDRS 评分、MMSE 评分的相关性 相关分析结果显示:PD 患者血清 PCSK9 水平与 AQP4 水平、MMSE 评分均呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与 UPDRS I、II、III 评分均呈正相关 ( $P < 0.05$ ); AQP4 水平与

MMSE 评分呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 UPDRS I、II、III 评分均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 4 早期组和中-晚期组血清 PCSK9、AQP4 水平比较( $\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$ )

组别	n	PCSK9	AQP4
早期组	52	159.62±17.12	26.95±4.02
中-晚期组	31	192.34±39.21	15.32±2.73
t		-5.252	14.251
P		<0.001	<0.001

表 5 早期组和中-晚期组 UPDRS 评分和 MMSE 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	UPDRS I 评分	UPDRS II 评分	UPDRS III 评分	MMSE 评分
早期组	52	2.34±0.62	9.67±1.18	19.83±4.13	25.31±3.62
中-晚期组	31	4.35±1.10	20.18±3.26	43.28±10.30	12.69±2.62
t		-10.662	-21.213	-14.610	16.929
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 PD 患者血清 PCSK9、AQP4 水平之间及二者水平与 UPDRS 评分、MMSE 评分的相关性

指标	PCSK9		AQP4	
	r	P	r	P
UPDRS I 评分	0.386	<0.001	-0.372	<0.001
UPDRS II 评分	0.398	<0.001	-0.402	<0.001
UPDRS III 评分	0.369	<0.001	-0.379	<0.001
MMSE 评分	-0.437	<0.001	0.411	<0.001
PCSK9	-	-	-0.521	<0.001
AQP4	-0.521	<0.001	-	-

注: - 表示无数据。

2.7 多因素 Logistic 回归分析发生 PD 的影响因素 以是否发生 PD(是=1, 否=0)为因变量, 以 PCSK9(实测值)、AQP4(实测值)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 血清 PCSK9 水平升高

为发生 PD 的危险因素 ( $P < 0.05$ ), 血清 AQP4 水平升高为发生 PD 的保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 7。

表 7 多因素 Logistic 回归分析发生 PD 的影响因素

因素	β	SE	Waldχ <sup>2</sup>	P	OR	OR 的 95%CI
PCSK9	1.132	0.364	9.672	0.002	3.102	1.520~6.331
AQP4	-1.181	0.315	14.054	<0.001	0.307	0.166~0.569

2.8 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合对 PD 的诊断效能 以是否发生 PD(是=1, 否=0)为状态变量, 以血清 PCSK9、AQP4 单独及联合为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合诊断 PD 的 AUC 分别为 0.816、0.780、0.880, 2 项联合诊断的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独诊断的 AUC ( $Z = 2.705, 2.712$ , 均  $P < 0.05$ )。见表 8 和图 1。

**2.9 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的效能** 以 PD 患者分期(中-晚期=1, 早期=0) 为状态变量, 以血清 PCSK9、AQP4 单独及联合为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 PCSK9、

AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的 AUC 分别为 0.800、0.764、0.846, 2 项联合判别的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独判别的 AUC ( $Z = 2.678, 2.694$ , 均  $P < 0.05$ )。见表 9 和图 2。

表 8 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合对 PD 的诊断效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
PCSK9	0.816	0.750~0.882	77.69	76.39	183.261 ng/mL	0.541	<0.001
AQP4	0.780	0.710~0.849	74.35	75.13	17.426 ng/mL	0.495	<0.001
2 项联合	0.880	0.827~0.934	93.53	74.63	—	0.682	<0.001

注: —表示无数据。

表 9 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的效能

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	P
PCSK9	0.800	0.691~0.908	70.16	79.42	186.134 ng/mL	0.496	<0.001
AQP4	0.764	0.662~0.865	73.12	77.46	17.351 ng/mL	0.507	<0.001
2 项联合	0.846	0.752~0.940	81.26	75.43	—	0.567	<0.001

注: —表示无数据。

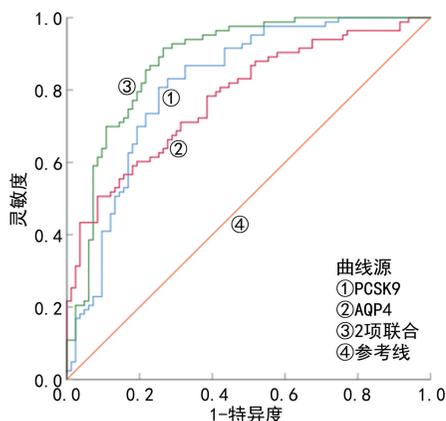


图 1 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合诊断 PD 的 ROC 曲线

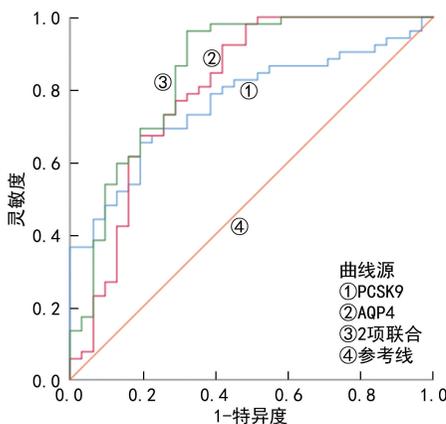


图 2 血清 PCSK9、AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的 ROC 曲线

研究显示, 在早期干预可缓解 PD 患者的疾病进展<sup>[13-14]</sup>。因 PD 发病隐匿, 很难在临床早期诊断, 待患者体内的多巴胺神经元明显降低时才会出现相关症状, 所以大多数患者在出现症状时病情已有所进展<sup>[15-16]</sup>。目前关于 PD 的发病机制尚未明确, 可能与衰老、有毒物质接触等有关; 患者除运动症状外, 常合并情绪障碍及睡眠障碍, 导致生活质量显著下降<sup>[17-18]</sup>。因此在临床寻找与 PD 诊治有关的指标十分重要。

胆固醇是中枢神经系统细胞膜和髓鞘的组成成分, 可参与机体神经元发育、突触发生、受损内膜的维持和修复。PCSK9 是一种前蛋白转化酶家族成员, 作为分子伴侣通过结合并降解低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 调控胆固醇水平, 亦可降解 LDLR 家族成员, 如低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (LRP-1)、极低密度脂蛋白受体 (VLDLR) 等<sup>[19-20]</sup>。在 AD 患者脑脊液中会产生大量的 PCSK9 来降解载脂蛋白 E (ApoE) 等, 减少神经元对胆固醇的摄取吸收, 当神经元胆固醇摄取吸收减少时会造成 tau 蛋白磷酸化异常, 从而出现神经元凋亡<sup>[21]</sup>。血清 PCSK9 水平在 AD 患者血清中升高, 其在降低 LRP-1 造成神经元胆固醇摄取减少时, 还会诱导活化 Toll 样受体 4 通路, 从而分泌炎症因子, 造成神经炎症损伤<sup>[22]</sup>。有研究发现, 血清 PCSK9 水平在 AD 中明显升高, 其与患者认知功能受损有关, 可作为辅助诊断 AD 的指标<sup>[23]</sup>。本研究结果发现, PD 患者血清 PCSK9 水平升高, 且中-晚期组血清 PCSK9 水平显著高于早期组, 说明血清 PCSK9 可能参与 PD 的发生、发展。其机制可能是: PD 患者血脑

### 3 讨论

目前 PD 的治疗主要是采用药物治疗, 但常规疗法只能改善患者的症状, 不能有效阻止病情进展。有

屏障破坏后,外周 PCSK9 进入脑内,通过降解 VLDLR 和 ApoER2 减少神经元胆固醇摄取,导致脑胆固醇稳态失衡;同时 PCSK9 可激活神经炎症通路,进而促进神经退行性变<sup>[24]</sup>。

AQP4 是 AQP 家族的一员,表达于血管周围胶质细胞终足,通过调控脑内水稳态与 K<sup>+</sup> 清除影响神经元兴奋性、突触可塑性和血脑屏障功能,其表达异常可导致神经炎症并参与认知障碍的病理过程<sup>[25-28]</sup>。有研究发现,血清 AQP4 水平在 AD 患者中降低,且与患者的认知功能有关<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,PD 患者血清 AQP4 水平降低,且中-晚期组血清 AQP4 水平显著低于早期组。推测其机制可能是:晚期 PD 患者星形胶质细胞合成 AQP4 能力衰竭,导致 AQP 表达下调,同时长期神经炎症可能加速 AQP4 降解;AQP4 减少导致脑内水稳态失衡,影响代谢废物清除,从而促进病情进展<sup>[30]</sup>。本研究相关性分析结果显示:PD 患者血清 PCSK9 水平与 AQP4 水平呈负相关,说明二者可能通过相互作用来调控 PD 的进展。

本研究还发现,中-晚期组 UPDRS 各评分均显著高于早期组,MMSE 评分显著低于早期组,说明病情严重的 PD 患者存在功能障碍和精神障碍。相关性分析结果显示:PD 患者血清 PCSK9 水平与 MMSE 评分呈负相关,与 UPDRS I、II、III 评分均呈正相关;AQP4 水平与 MMSE 评分呈正相关,与 UPDRS I、II、III 评分均呈负相关。以上结果说明血清 PCSK9、AQP4 与 PD 病情有关。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 PCSK9 水平升高为发生 PD 的危险因素,血清 AQP4 水平升高为发生 PD 的保护因素,说明二者可能与 PD 的发生有关。ROC 曲线分析结果显示,血清 PCSK9、AQP4 单独及联合诊断 PD 的 AUC 分别为 0.816、0.780、0.880,2 项联合诊断的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独诊断的 AUC,说明 2 项联合可提高对 PD 的诊断价值。血清 PCSK9、AQP4 单独及联合判别中-晚期 PD 的 AUC 分别为 0.800、0.764、0.846,2 项联合判别的 AUC 大于 PCSK9、AQP4 单独判别的 AUC,说明 2 项联合可提高对中-晚期 PD 的判别效能。

综上所述,PD 患者血清 PCSK9 水平明显升高,AQP4 水平明显降低,2 项指标与功能障碍、精神障碍均有关,2 项联合对 PD 的诊断及分期评估均有一定的临床价值。但本研究存在不足,样本量较小,且为单中心研究,PCSK9、AQP4 在 PD 中的具体作用机制还需进一步研究,后续需扩大样本量联合多中心进行探索,并增加基础研究进一步验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 雷霞:设计及实施研究过程,论文撰

写,论文修改;辛立建:实施研究过程,收集分析数据、论文修改;刘杰:资料整理,病例收集,论文修改。

## 参考文献

- [1] 韩颖,马丽丽,殷欣,等. 帕金森病患者血清 IL-37 与血浆 IL-6 水平变化及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志,2024,27(8):986-989.
- [2] 陈婷,陈浩,师亮,等. 微小 RNA-124 和 RNA-1976 在帕金森病患者血清中的表达及临床价值[J]. 中华老年医学杂志,2024,43(1):23-28.
- [3] 颜博,李华坚,黄优,等. ox-LDL、MPO、 $\alpha$ -synuclein 在老年帕金森病患者外周血中表达水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志,2022,42(21):5267-5270.
- [4] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
- [5] 章红妍,刘全颖,许梦秋,等. 帕金森病患者血清微小 RNA-128、221 的表达水平变化及其临床意义[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(6):778-781.
- [6] 宋世雄,牛荣荣,宋蕾,等. 血清 HDAC3、CX3CL1 水平与帕金森患者病情严重程度的关系[J]. 检验医学与临床,2024,21(23):3541-3545.
- [7] PAPOTTI B, PALUMBO M, ADORNI M P, et al. Influence of APOE4 genotype on PCSK9-lipids association in cerebrospinal fluid and serum of patients in the Alzheimer's disease continuum [J]. J Alzheimers Dis, 2024, 102(1): 162-172.
- [8] KITCHEN P, SALMAN M M, HALSEY A M, et al. Targeting aquaporin-4 subcellular localization to treat central nervous system edema [J]. Cell, 2020, 181(4): 784-799. e19.
- [9] 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.
- [10] BAHAT G, ERDOGAN T, KARAN M A. At which Hoehn&Yahr stage of Parkinson's disease should the patients be screened for dysphagia? [J]. Clin Nutr, 2020, 39(1): 313.
- [11] 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.

- [12] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696.
- [13] 刘越存, 刘清霞, 刘琦. 血清中 LncRNA NEAT1 和 SP1 与帕金森病患者 H-Y 分级的相关性及其诊断意义[J]. 中华全科医学, 2024, 22(6): 983-986.
- [14] 郝洁, 刘昌佳, 闫昆, 等. 血清 lncRNA GAS5、miR-223-3p 对帕金森病的早期诊断价值及其与病情严重程度相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(12): 1655-1660.
- [15] SONG Z Y, LIU S, LI X Y, et al. Prevalence of Parkinson's disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population-based survey[J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(1): 50-58.
- [16] 许叶, 李秋萍, 许苗菁, 等. 血清 IGF-1、IDE、APOE-4 水平在帕金森病中的临床诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(5): 548-552.
- [17] 阴育红, 金鑫, 王国辉. 滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)和激活 B 细胞在帕金森病患者外周血中的水平及意义[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 725-728.
- [18] 韩星伟, 李明浩, 袁艳, 等. 血清超敏 C 反应蛋白、胰岛素样生长因子 1 水平与帕金森病患者病情严重程度相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(16): 2011-2014.
- [19] HUMMELGAARD S, VILSTRUP J P, GUST-AFSEN C, et al. Targeting PCSK9 to tackle cardiovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2023, 249: 108480.
- [20] SHIN D, KIM S, LEE H, et al. PCSK9 stimulates Syk, PKC $\delta$ , and NF- $\kappa$ B, leading to atherosclerosis progression independently of LDL receptor[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2789.
- [21] BELL A S, WAGNER J, ROSOFF D B, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the central nervous system[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 149: 105155.
- [22] 莎其尔, 哈斯, 乌达木. 阿尔茨海默病患者血清 miR-202-5p、PCSK9 的表达水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2023, 45(21): 2566-2570.
- [23] ABUELEZZ S A, HENDAWY N. HMGB1/RAGE/TLR4 axis and glutamate as novel targets for PCSK9 inhibitor in high fat cholesterol diet induced cognitive impairment and amyloidosis[J]. Life Sci, 2021, 273: 119310.
- [24] VILELLA A, BODRIA M, PAPOTTI B, et al. PCSK9 ablation attenuates A $\beta$  pathology, neuroinflammation and cognitive dysfunctions in 5XFAD mice[J]. Brain Behav Immun, 2024, 115: 517-534.
- [25] 高萍, 易婷, 朱天民, 等. 水通道蛋白 4 参与阿尔茨海默病患者大脑中  $\beta$  淀粉样蛋白清除的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7): 781-782.
- [26] FENG S, WU C Y, ZOU P B, et al. High-intensity interval training ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by regulating astrocyte phenotype-associated AQP4 polarization [J]. Theranostics, 2023, 13(10): 3434-3450.
- [27] MOHAUPT P, VIALARET J, HIRTZ C, et al. Readthrough isoform of aquaporin-4 (AQP4) as a therapeutic target for Alzheimer's disease and other proteinopathies[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 170.
- [28] 岳亚敏, 郭素彦, 杨玉博, 等. 阿尔茨海默病患者血清 miR-320a、AQP4 水平变化及临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(10): 877-881.
- [29] ZHU D D, HUANG Y L, GUO S Y, et al. AQP4 aggravates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy through inhibiting Nav 1. 6-mediated astrocyte autophagy [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(14): e2205862.
- [30] 尚凤伟, 王瑞丽, 李海珍, 等. 血清 AQP4、NFL、BAFF 水平与癫痫患儿认知功能的相关性及其对认知功能损害的评估价值[J]. 海南医学, 2024, 35(10): 1426-1430.

(收稿日期: 2025-02-20 修回日期: 2025-12-15)

(编辑: 陈秋莲 周晓凤)