

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 17. 003

血清 HDAC3、sFasL 对帕金森病患者发生认知功能障碍的预测价值\*

张 赞<sup>1</sup>,李 燃<sup>1△</sup>,范 磊<sup>1</sup>,宋 婕<sup>1</sup>,龚美晨<sup>1</sup>,曲迎午<sup>2</sup>,岳秉宏<sup>1</sup>,潘妍婷<sup>1</sup>  
河北北方学院附属第一医院:1. 神经内科;2. 医学影像科,河北张家口 075000

**摘 要:**目的 探讨血清组蛋白脱乙酰基酶 3(HDAC3)、可溶性细胞凋亡因子配体(sFasL)对帕金森病(PD)患者发生认知功能障碍(CI)的预测价值。**方法** 选取 2022 年 10 月至 2025 年 2 月该院收治的 154 例 PD 患者作为 PD 组。另选取同期在该院体检的 154 例健康体检者作为对照组。收集所有研究对象基线资料。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 HDAC3、sFasL、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将 PD 患者分为认知功能正常组与 CI 组。采用 Pearson/Spearman 相关分析 PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平与 Hoehn Yahr(H-Y)分期、统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分、MoCA 评分及 IL-6、TNF-α 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生 CI 的影响因素。绘制受试者工作者特征(ROC)曲线分析血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合检测对 PD 患者发生 CI 的预测价值。**结果** PD 组 UPDRS 评分、MoCA 评分均低于对照组,血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF-α 水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。CI 组 51 例,认知功能正常组 103 例。CI 组 H-Y 分期为中晚期患者比例及血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF-α 水平均高于认知功能正常组,UPDRS 评分和 MoCA 评分均低于认知功能正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。Pearson/Spearman 相关分析结果显示,PD 患者血清 HDAC3 水平与 sFasL 水平呈正相关( $P<0.05$ );血清 HDAC3、sFasL 水平与 UPDRS 评分、MoCA 评分均呈负相关( $P<0.05$ ),与 H-Y 分期及 IL-6、TNF-α 水平均呈正相关( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,H-Y 分期为中晚期、IL-6 水平升高、TNF-α 水平升高、HDAC3 水平升高、sFasL 水平升高均为 PD 患者发生 CI 的危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合预测 PD 患者发生 CI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.761、0.785、0.848,二者联合预测的 AUC 大于血清 HDAC3、sFasL 单独预测的 AUC( $Z=2.519、2.543,P<0.05$ )。**结论** PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平均升高,二者均与 CI 发生有关,联合检测血清 HDAC3、sFasL 水平对 PD 患者发生 CI 有一定的预测价值。

**关键词:**帕金森病; 组蛋白脱乙酰基酶 3; 可溶性细胞凋亡因子配体; 认知功能障碍

**中图法分类号:**R742.5;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)17-2318-07

Predictive value of serum HDAC3 and sFasL for cognitive impairment in patients with Parkinson's disease\*

Zhang Yun<sup>1</sup>,Li Ran<sup>1△</sup>,Fan Lei<sup>1</sup>,Song Jie<sup>1</sup>,Gong Meichen<sup>1</sup>,Qu Yingwu<sup>2</sup>,Yue Binghong<sup>1</sup>,Pan Yanting<sup>1</sup>  
1. Department of Neurology;2. Department of Medical Imaging,the First Affiliated Hospital of Hebei North University,Zhangjiakou,Hebei 075000,China

**Abstract: Objective** To investigate the predictive value of serum histone deacetylase 3 (HDAC3) and soluble apoptosis factor ligand (sFasL) for cognitive impairment (CI) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 154 PD patients admitted to the hospital from October 2022 to February 2025 were selected as the PD group. Another 154 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Baseline data of all subjects were collected. The levels of HDAC3,sFasL,interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) in serum of all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score,PD patients were divided into normal cognitive function group and CI group. Pearson/Spearman correla-

\* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20231458)。  
作者简介:张赞,女,主治医师,主要从事帕金森病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:fknpbi@163.com。  
中文引用格式:张赞,李燃,范磊,等. 血清 HDAC3、sFasL 对帕金森病患者发生认知功能障碍的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(17):2318-2324。  
英文引用格式:Zhang Y, Li R, Fan L, et al. Predictive value of serum HDAC3 and sFasL for cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(17): 2318-2324.

tion analysis was used to analyze the correlation of serum HDAC3 and sFasL levels with Hoehn Yahr (H-Y) stage, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score, MoCA score, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in PD patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of CI in PD patients. Receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum HDAC3, sFasL alone and their combination for CI in PD patients. **Results** The UPDRS score and MoCA score of the PD group were lower than those of the control group, and the serum levels of HDAC3, sFasL, IL-6 and TNF- $\alpha$  were higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 51 cases in CI group and 103 cases in normal cognitive function group. Compared with the normal cognitive function group, the CI group had significantly higher proportion of patients with moderate to late H-Y stage and serum levels of HDAC3, sFasL, IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ), and significantly lower UPDRS score and MoCA score ( $P < 0.05$ ). Pearson/Spearman correlation analysis showed that serum HDAC3 level was positively correlated with sFasL level in PD patients ( $P < 0.05$ ). The serum levels of HDAC3 and sFasL were negatively correlated with UPDRS score and MoCA score ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with H-Y stage, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that advanced H-Y stage, increased IL-6, TNF- $\alpha$ , HDAC3 and sFasL levels were risk factors for CI in PD patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum HDAC3, sFasL alone and their combination for predicting CI in PD patients were 0.761, 0.785 and 0.848, respectively. The AUC of combined prediction was greater than serum HDAC3, sFasL single prediction ( $Z = 2.519, 2.543, P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum levels of HDAC3 and sFasL in PD patients are abnormally increased, and both of them are related to the occurrence of CI. The combined detection of serum levels of HDAC3 and sFasL has certain predictive value for CI in PD patients.

**Key words:** Parkinson's disease; histone deacetylase 3; soluble apoptosis factor ligand; cognitive dysfunction

帕金森病(PD)是一种神经退行性疾病,主要病理表现为黑质多巴胺能神经元出现损害,多发于老年群体,其发病率随老龄化加剧逐渐升高,发病较为隐匿,进展缓慢,临床上大多表现为步态障碍、肌强直等运动症状及睡眠障碍等非运动症状,影响患者的生活质量<sup>[1-3]</sup>。认知功能障碍(CI)是PD的最主要的非运动症状,可能在疾病的任何时期发生,而且还会增加进展为痴呆的风险,PD进展为痴呆发病率可占PD患者的25%~30%<sup>[4-5]</sup>。因此,寻找可有效评估PD患者发生CI的指标,对改善患者病情进展尤为关键。组蛋白脱乙酰基酶3(HDAC3)可参与免疫和基质细胞活化增殖,其可通过促进神经元死亡参与PD的进展<sup>[6-7]</sup>。多种神经系统疾病存在细胞凋亡异常,可溶性细胞凋亡因子配体(sFasL)作为膜蛋白因子,可结合细胞凋亡因子介导细胞凋亡途径,还可参与血管性痴呆等疾病的进展<sup>[8-9]</sup>。但目前关于血清HDAC3、sFasL在PD患者发生CI中的报道较少见,基于此,本研究探讨了PD患者血清HDAC3、sFasL水平及二者与CI的关系,以期为临床治疗PD提供相关参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2022年10月至2025年2月本院收治的154例PD患者作为PD组。纳入标准:(1)

符合《帕金森病基层诊疗指南(2019年)》<sup>[10]</sup>中PD诊断标准;(2)伴有运动迟缓、步态障碍等;(3)未进行抗精神病等治疗;(4)首次确诊;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他神经退行性疾病;(2)合并其他脑部疾病;(3)合并重要器官衰竭;(4)合并血液系统疾病;(5)合并免疫功能障碍;(6)合并恶性肿瘤;(7)合并急、慢性感染。另选取同期在本院体检的154例健康体检者作为对照组。所有研究对象或其家属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(202209067)。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 收集所有研究对象基线资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、病程、文化程度、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、高脂血症、Hoehn Yahr(H-Y)分期<sup>[11]</sup>、发病侧、收缩压、舒张压、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)、统一帕金森病评定量表(UPDRS)评分<sup>[12]</sup>、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<sup>[13]</sup>及PD患者临床分型。

**1.2.2 血清HDAC3、sFasL及炎症指标水平检测** 分别采集PD组入组次日、对照组体检当天空腹静脉血5 mL,室温下静置后以3 500 r/min离心10 min(离心半径10 cm),分离上层血清保存于一80℃环境中

备用。采用酶标仪(生产厂家:美国 Molecular Devices 公司,型号:SpectraMax)及酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 HDAC3(生产厂家:武汉菲恩生物科技有限公司;货号:EH4333)、白细胞介素(IL)-6(生产厂家:武汉菲恩生物科技有限公司;货号:EH0201)、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ (生产厂家:武汉菲恩生物科技有限公司;货号:EH0302)、sFasL(生产厂家:上海酶联生物科技有限公司;货号:mlE052)水平。所有操作均按照试剂盒说明书进行。

**1.2.3 CI 评估及分组** PD 患者入院后采用 MoCA<sup>[13]</sup>评估患者的认知功能,总分为 30 分,得分越低表明患者的 CI 程度越严重。将 MoCA 评分 $\geq 26$  分的患者纳入认知功能正常组,MoCA 评分 $< 26$  分的患者纳入 CI 组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数

据处理与统计分析。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/Spearman 相关分析 PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平与 H-Y 分期、UPDRS 评分、MoCA 评分及 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生 CI 的影响因素。绘制受试者工作者特征(ROC)曲线分析血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合检测对 PD 患者发生 CI 的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 PD 组与对照组基线资料比较** PD 组 UPDRS 评分、MoCA 评分均低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 PD 组与对照组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n/n$  或  $n(\%)$ ]

| 组别                  | <i>n</i> | 年龄(岁)            | 男/女   | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 文化程度      |           | 有吸烟史      |
|---------------------|----------|------------------|-------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                     |          |                  |       |                         | 初中及以下     | 高中及以上     |           |
| 对照组                 | 154      | 65.23 $\pm$ 8.42 | 98/56 | 23.24 $\pm$ 3.10        | 62(40.26) | 92(59.74) | 41(26.62) |
| PD 组                | 154      | 65.70 $\pm$ 8.76 | 96/58 | 23.18 $\pm$ 2.99        | 60(38.96) | 94(61.04) | 44(28.57) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | -0.480           | 0.056 | 0.173                   |           | 0.054     | 0.146     |
| <i>P</i>            |          | 0.632            | 0.813 | 0.863                   |           | 0.816     | 0.702     |

| 组别                  | <i>n</i> | 有饮酒史      | H-Y 分期     |           | 合并糖尿病     | 合并高血压     | 合并高脂血症    | 收缩压(mmHg)          |
|---------------------|----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
|                     |          |           | 早期         | 中晚期       |           |           |           |                    |
| 对照组                 | 154      | 38(24.68) | —          | —         | 29(18.83) | 60(38.96) | 37(24.03) | 124.69 $\pm$ 13.64 |
| PD 组                | 154      | 40(25.97) | 102(66.23) | 52(33.77) | 31(20.13) | 64(41.56) | 39(25.32) | 125.84 $\pm$ 13.73 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 0.069     |            | —         | 0.083     | 0.216     | 0.070     | -0.737             |
| <i>P</i>            |          | 0.642     |            | —         | 0.792     | 0.461     | 0.793     | 0.774              |

| 组别                  | <i>n</i> | 舒张压(mmHg)        | TC(mmol/L)      | TG(mmol/L)      | LDL-C(mmol/L)   | HDL-C(mmol/L)   |
|---------------------|----------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 对照组                 | 154      | 80.89 $\pm$ 8.22 | 5.08 $\pm$ 0.41 | 1.24 $\pm$ 0.24 | 2.16 $\pm$ 0.38 | 1.26 $\pm$ 0.21 |
| PD 组                | 154      | 80.87 $\pm$ 8.19 | 5.14 $\pm$ 0.44 | 1.26 $\pm$ 0.29 | 2.19 $\pm$ 0.42 | 1.28 $\pm$ 0.24 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 0.021            | -1.238          | -0.659          | -0.657          | -0.778          |
| <i>P</i>            |          | 0.983            | 0.217           | 0.510           | 0.511           | 0.437           |

| 组别                  | <i>n</i> | 病程(年)           | UPDRS 评分(分)      | MoCA 评分(分)       | 发病侧        |           |
|---------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|------------|-----------|
|                     |          |                 |                  |                  | 单侧         | 双侧        |
| 对照组                 | 154      | —               | 46.51 $\pm$ 5.02 | 28.12 $\pm$ 1.01 | —          | —         |
| PD 组                | 154      | 2.03 $\pm$ 0.52 | 38.31 $\pm$ 4.81 | 25.38 $\pm$ 1.23 | 119(77.27) | 35(22.73) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | —               | 14.636           | 21.365           |            | —         |
| <i>P</i>            |          | —               | $< 0.001$        | $< 0.001$        |            | —         |

注:—表示无数据。

**2.2 PD 组与对照组血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较** PD 组血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 认知功能正常组与 CI 组基线资料比较** CI 组 51 例,认知功能正常组 103 例。CI 组 H-Y 分期为中晚期患者比例高于认知功能正常组,UPDRS 评分和 MoCA 评分均低于认知功能正常组,差异均有统计学

意义( $P<0.05$ )。见表 3。

IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于认知功能正常组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

2.4 认知功能正常组与 CI 组血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较

CI 组血清 HDAC3、sFasL、

表 2 PD 组与对照组血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | HDAC(ng/mL)      | sFasL(pg/mL)       | IL-6(pg/mL)     | TNF- $\alpha$ (pg/mL) |
|----------|----------|------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|
| 对照组      | 154      | 14.26 $\pm$ 2.16 | 129.62 $\pm$ 23.18 | 2.67 $\pm$ 0.27 | 6.43 $\pm$ 1.42       |
| PD 组     | 154      | 17.53 $\pm$ 2.72 | 160.51 $\pm$ 29.43 | 6.11 $\pm$ 1.49 | 11.19 $\pm$ 2.50      |
| <i>t</i> |          | -11.683          | -10.233            | -28.191         | -20.545               |
| <i>P</i> |          | <0.001           | <0.001             | <0.001          | <0.001                |

表 3 认知功能正常组与 CI 组基线资料比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $n/n$  或  $n(\%)$ ]

| 组别                  | <i>n</i> | 年龄(岁)            | 男/女   | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 病程(年)           | 文化程度      |           | 有吸烟史      |
|---------------------|----------|------------------|-------|-------------------------|-----------------|-----------|-----------|-----------|
|                     |          |                  |       |                         |                 | 初中及以下     | 高中及以上     |           |
| 认知功能正常组             | 103      | 65.61 $\pm$ 8.67 | 63/40 | 23.16 $\pm$ 2.96        | 2.02 $\pm$ 0.51 | 40(38.83) | 63(61.17) | 28(27.18) |
| CI 组                | 51       | 65.89 $\pm$ 8.95 | 33/18 | 23.22 $\pm$ 3.05        | 2.06 $\pm$ 0.53 | 20(39.22) | 31(60.78) | 16(31.37) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | -0.187           | 0.182 | -0.117                  | -0.452          |           | 0.002     | 0.293     |
| <i>P</i>            |          | 0.852            | 0.670 | 0.907                   | 0.652           |           | 0.964     | 0.588     |

| 组别                  | <i>n</i> | 有饮酒史      | 合并<br>糖尿病 | 合并<br>高血压 | 合并<br>高脂血症 | H-Y 分期    |           | 临床分型      |                        |
|---------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
|                     |          |           |           |           |            | 早期        | 中晚期       | 震颤型       | 强直-少动型<br>混合型          |
| 认知功能正常组             | 103      | 25(24.27) | 20(19.42) | 42(40.78) | 25(24.27)  | 86(83.50) | 17(16.50) | 51(49.51) | 33(32.04)<br>19(18.45) |
| CI 组                | 51       | 15(29.41) | 11(21.57) | 22(43.14) | 14(27.45)  | 16(31.37) | 35(68.63) | 20(39.22) | 13(25.49)<br>18(35.29) |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 0.469     | 0.098     | 0.078     | 0.182      |           | 41.436    |           | 5.304                  |
| <i>P</i>            |          | 0.494     | 0.754     | 0.780     | 0.669      |           | <0.001    |           | 0.071                  |

| 组别                  | <i>n</i> | 发病侧       |           | 收缩压(mmHg)          | 舒张压(mmHg)        | TC(mmol/L)      |
|---------------------|----------|-----------|-----------|--------------------|------------------|-----------------|
|                     |          | 单侧        | 双侧        |                    |                  |                 |
| 认知功能正常组             | 103      | 83(80.58) | 20(19.42) | 125.67 $\pm$ 13.52 | 80.64 $\pm$ 8.16 | 5.12 $\pm$ 0.43 |
| CI 组                | 51       | 36(70.59) | 15(29.41) | 126.18 $\pm$ 14.16 | 81.32 $\pm$ 8.24 | 5.17 $\pm$ 0.45 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          |           | 1.940     | -0.217             | -0.485           | -0.669          |
| <i>P</i>            |          |           | 0.164     | 0.829              | 0.628            | 0.505           |

| 组别                  | <i>n</i> | TG(mmol/L)      | LDL-C(mmol/L)   | HDL-C(mmol/L)   | UPDRS 评分(分)      | MoCA 评分(分)       |
|---------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| 认知功能正常组             | 103      | 1.26 $\pm$ 0.28 | 2.18 $\pm$ 0.41 | 1.29 $\pm$ 0.23 | 41.35 $\pm$ 5.18 | 27.96 $\pm$ 1.03 |
| CI 组                | 51       | 1.27 $\pm$ 0.31 | 2.20 $\pm$ 0.43 | 1.26 $\pm$ 0.25 | 32.18 $\pm$ 4.05 | 20.16 $\pm$ 1.62 |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | -0.201          | -0.280          | 0.740           | 11.071           | 36.297           |
| <i>P</i>            |          | 0.841           | 0.780           | 0.460           | <0.001           | <0.001           |

表 4 认知功能正常组与 CI 组血清 HDAC3、sFasL、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | HDAC3(ng/mL)     | sFasL(pg/mL)       | IL-6(pg/mL)     | TNF- $\alpha$ (pg/mL) |
|----------|----------|------------------|--------------------|-----------------|-----------------------|
| 认知功能正常组  | 103      | 15.98 $\pm$ 2.28 | 143.26 $\pm$ 26.37 | 4.35 $\pm$ 0.27 | 8.34 $\pm$ 1.86       |
| CI 组     | 51       | 20.65 $\pm$ 3.62 | 195.34 $\pm$ 35.62 | 9.65 $\pm$ 1.49 | 16.95 $\pm$ 3.78      |
| <i>t</i> |          | -9.767           | -10.230            | -35.066         | -18.977               |
| <i>P</i> |          | <0.001           | <0.001             | <0.001          | <0.001                |

2.5 PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平与 H-Y 分期、UPDRS 评分、MoCA 评分及 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的

相关性 Pearson/Spearman 相关分析结果显示,PD 患者血清 HDAC3 水平与 sFasL 水平呈正相关( $P<$

0.05);血清 HDAC3、sFasL 水平与 UPDRS 评分、MoCA 评分均呈负相关( $P<0.05$ ),与 H-Y 分期及 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 5。

表 5     PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平与 H-Y 分期、UPDRS 评分、MoCA 评分及 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的相关性

| 指标            | HDAC3   |        | sFasL   |        |
|---------------|---------|--------|---------|--------|
|               | $r/r_s$ | $P$    | $r/r_s$ | $P$    |
| H-Y 分期        | 0.371   | <0.001 | 0.386   | <0.001 |
| UPDRS 评分      | -0.389  | <0.001 | -0.394  | <0.001 |
| MoCA 评分       | -0.391  | <0.001 | -0.403  | <0.001 |
| IL-6          | 0.411   | <0.001 | 0.424   | <0.001 |
| TNF- $\alpha$ | 0.453   | <0.001 | 0.462   | <0.001 |
| HDAC3         | —       | —      | 0.496   | <0.001 |
| sFasL         | 0.496   | <0.001 | —       | —      |

注:—表示无数据。

**2.6 多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生 CI 的影响因素** 因 UPDRS 评分、MoCA 评分本身是诊断筛查 CI 的指标,故此处不纳入回归分析,以 PD 患者是否发生 CI(是=1,否=0)为因变量,以 H-Y 分期(早期=0,中晚期=1)、HDAC3(以实测值赋值)、sFasL(以实测值赋值)、IL-6(以实测值赋值)、TNF- $\alpha$ (以实测值赋值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,H-Y 分期为中晚期、IL-6 水平升高、TNF- $\alpha$  水平升高、HDAC3 水平升高、sFasL 水平升高均为 PD 患者发生 CI 的危险因素( $P<0.05$ )。为评估 HDAC3、sFasL 单独成模的预测效能(用于后续 ROC

曲线分析),另行拟合仅含 HDAC3、sFasL 的简化模型,结果显示,HDAC3、sFasL 仍与结局相关( $P<0.05$ )。见表 6。

**2.7 血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合检测对 PD 患者发生 CI 的预测价值** 以 PD 患者是否发生 CI(是=1,否=0)为状态变量,以血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合为检验变量,基于 Logistic 回归分析构建联合预测模型,Logit ( $P$ ) = - 10.127 + 1.010 $X_{\text{HDAC3}}$  + 1.103 $X_{\text{sFasL}}$ ,绘制 ROC 曲线进行分析,结果显示,血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合预测 PD 患者发生 CI 的 AUC 分别为 0.761、0.785、0.848,二者联合预测的 AUC 大于血清 HDAC3、sFasL 单独预测的 AUC ( $Z=2.519、2.543, P<0.05$ )。见图 1、表 7。

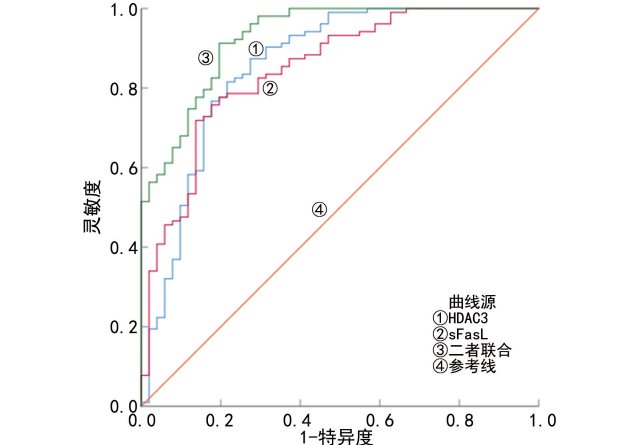


图 1     血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合预测 PD 患者发生 CI 的 ROC 曲线

| 表 6     多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生 CI 的影响因素 |         |       |               |        |       |              |
|--------------------------------------------|---------|-------|---------------|--------|-------|--------------|
| 因素                                         | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$    | OR    | OR 的 95%CI   |
| 模型 1                                       |         |       |               |        |       |              |
| H-Y 分期                                     | 0.976   | 0.413 | 5.585         | 0.018  | 2.654 | 1.181~5.963  |
| IL-6                                       | 1.046   | 0.314 | 11.095        | 0.001  | 2.846 | 1.538~5.266  |
| TNF- $\alpha$                              | 1.107   | 0.345 | 10.294        | 0.001  | 3.025 | 1.538~5.948  |
| HDAC3                                      | 1.145   | 0.351 | 10.639        | 0.001  | 3.142 | 1.579~6.251  |
| sFasL                                      | 1.612   | 0.456 | 12.497        | <0.001 | 5.013 | 2.051~12.253 |
| 常数项                                        | -7.824  | 2.215 | 12.477        | <0.001 | —     | —            |
| 模型 2                                       |         |       |               |        |       |              |
| HDAC3                                      | 1.010   | 0.245 | 16.999        | <0.001 | 2.746 | 1.699~4.439  |
| sFasL                                      | 1.103   | 0.305 | 13.085        | <0.001 | 3.014 | 1.658~5.480  |
| 常数项                                        | -10.127 | 2.051 | 24.378        | <0.001 | —     | —            |

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含 HDAC3、sFasL 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

| 表 7     血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合检测对 PD 患者发生 CI 的预测价值 |       |             |        |        |               |       |        |
|----------------------------------------------------|-------|-------------|--------|--------|---------------|-------|--------|
| 指标                                                 | AUC   | AUC 的 95%CI | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 截断值           | 约登指数  | $P$    |
| HDAC3                                              | 0.761 | 0.668~0.853 | 75.42  | 76.35  | 17.985 ng/mL  | 0.518 | <0.001 |
| sFasL                                              | 0.785 | 0.711~0.859 | 77.63  | 76.21  | 185.164 pg/mL | 0.538 | <0.001 |
| 二者联合                                               | 0.848 | 0.779~0.916 | 82.15  | 75.36  | —             | 0.575 | <0.001 |

注:—表示无数据;二者联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值。

### 3 讨 论

PD 是临床较为常见的脑部疾病,与年龄相关,且发病机制复杂,可能与黑质纹状体多巴胺能病变、神经递质失调等有关,一些患者还可能伴有脑萎缩,会对认知功能产生影响<sup>[14-16]</sup>,还可能伴有情绪和睡眠障碍,严重者可能进展为痴呆,对患者生命健康产生威胁<sup>[17-18]</sup>。PD 患者可能在任何阶段出现 CI,但早期缺乏典型的症状,临床诊断较为困难<sup>[19-20]</sup>。因此,寻找可早期评估 PD 患者发生 CI 的临床指标十分重要。

HDAC 是细胞核、线粒体中蛋白质脱乙酰酶,其化学抑制剂可在多种神经退行性疾病中起保护作用,HDAC 水平异常升高会激活并促进神经元死亡<sup>[21]</sup>。HDAC3 是具有高神经毒性的蛋白质,也是机体能量和葡萄糖代谢的相关因子,上调其表达能介导脑卒中恶化,加重 PD 患者发生 CI 的程度<sup>[22]</sup>。HDAC3 在 PD 患者血清中明显升高,miR-335 通过抑制 HDAC3 来调控核因子(NF)- $\kappa$ B 表达,对炎症因子进行调控并改善患者的炎症反应<sup>[23]</sup>。有研究表明,HDAC3 水平在 PD 患者血清中异常升高与患者病情严重程度有关,可对病情严重程度进行诊断<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,PD 组血清 HDAC3 水平高于对照组,且 CI 组血清 HDAC3 水平高于认知功能正常组,说明其可能参与 PD 的进展,还与 CI 有关。可能是由于其水平升高具有高神经毒性活性,可促进神经炎症与小胶质细胞过度激活,可通过去乙酰化 NF- $\kappa$ B 组蛋白,促进炎症因子转录,加剧神经炎症反应,促进神经元凋亡,从而增加神经功能损伤,加快患者认知功能恶化<sup>[24-25]</sup>。有研究表明,在发生脑卒中后选择抑制 HDAC3 水平能改善患者神经功能,减少梗死面积,抑制 HDAC3 水平进行神经保护与炎性反应减少等有关<sup>[26]</sup>,这与本研究推测 HDAC3 可能的作用机制相似。

sFasL 是调控神经元凋亡的因子,可结合细胞膜上的凋亡因子,诱导细胞凋亡,其在正常状态下可保护器官组织,维持组织细胞稳态,当受到损伤刺激时,sFasL 水平升高,进而激活细胞凋亡通路,造成组织器官异常<sup>[27]</sup>。sFasL 水平也可反映脑神经细胞凋亡情况,机体对主动凋亡有一定限制,当 sFasL 过度表达时会导致出现大范围凋亡,促进血管性痴呆患者神经功能缺损<sup>[28]</sup>。有研究表明,sFasL 水平在急性缺血性脑卒中患者血清中升高,其还与患者血管性痴呆有关,可进行早期预测<sup>[29]</sup>。本研究结果显示,PD 组血清 sFasL 水平高于对照组,且 CI 组血清 sFasL 水平高于认知功能正常组,说明其与 CI 有关。推测可能是因为出现 CI 与其介导的神经凋亡有关,激活 sFasL 并促进表达可诱导神经细胞发生凋亡,促进小胶质细胞活化,释放炎症因子,进一步加重 CI,从而对认知功能产生影响<sup>[29]</sup>。本研究 Pearson/Spearman 相关分析结

果显示,PD 患者血清 HDAC3 水平与 sFasL 水平呈正相关( $P < 0.05$ ),说明二者可能共同参与 CI 的发生,推测可能是 HDAC3 可上调 FasL 凋亡通路,促进 sFasL 释放,sFasL 又可进一步激活炎症反应,反向促进 HDAC3 表达,HDAC3 与 sFasL 可形成正反馈环路,共同加剧神经炎症与细胞凋亡,最终导致认知功能下降。后续将进一步验证。

炎症因子可诱导 PD 多巴胺能神经元凋亡,IL-6、TNF- $\alpha$  会诱导机体发生炎症反应并加重神经损伤,从而破坏血脑屏障,最后发生 CI<sup>[30-31]</sup>。本研究结果显示,PD 组 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,且 CI 组 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均高于认知功能正常组,说明 CI 患者存在炎症异常情况。本研究 Pearson/Spearman 相关分析结果显示,PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平与 UPDRS 评分、MoCA 评分均呈负相关( $P < 0.05$ ),与 H-Y 分期及 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈正相关( $P < 0.05$ )。说明二者可能通过调节炎症因子影响 PD 发生及 CI 进展。本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示,H-Y 分期为中晚期、IL-6 水平升高、TNF- $\alpha$  水平升高、HDAC3 水平升高、sFasL 水平升高均为 PD 患者发生 CI 的危险因素( $P < 0.05$ )。进一步说明其可能与 PD 患者发生 CI 有关。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 HDAC3、sFasL 单独及二者联合预测 PD 患者发生 CI 的 AUC 分别为 0.761、0.785、0.848,二者联合预测的 AUC 大于单独预测的 AUC ( $Z = 2.519, 2.543, P < 0.05$ )。说明 HDAC3、sFasL 联合检测可提高对 PD 患者发生 CI 的评估价值,可为临床医生尽早评估 CI 提供参考。

综上所述,PD 患者血清 HDAC3、sFasL 水平均升高,二者均与 CI 发生有关,联合检测血清 HDAC3、sFasL 水平对 PD 患者发生 CI 有一定的预测价值。本研究选取样本量少,且为单中心研究,可能造成结果偏倚,为探讨血清 HDAC3、sFasL 在 PD 患者发生 CI 中的具体发病机制,后续将扩大样本量、多中心进一步验证,增加基础实验验证相关机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 张赞:设计及实施研究过程,论文撰写,论文修改;李燃、范磊、宋婕、龚美晨:实施研究过程,收集分析数据,论文修改;曲迎午、岳秉宏、潘妍婷:资料整理,病例收集,论文修改。

### 参考文献

- [1] 赵轶,左博,贾佳,等.血清 S100 $\beta$ 、NSE、BDNF 水平与帕金森病合并认知功能障碍的相关性[J].中国临床医学,2023,30(4):652-657.
- [2] 郑德泉,江华,林锦标,等.帕金森病患者血清 NPASDP-4、MBP 水平表达与认知功能障碍及严重程度的诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2024,39(3):17-23.

[3] Cattaneo C, Jost W H. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment[J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(5): 132.

[4] Aarsland D, Batzu L, Halliday G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 47.

[5] Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, et al. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease[J]. BMJ, 2022, 379(1): e068718.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 刘娟, 崔佳. 血管性痴呆病人血清可溶性凋亡相关因子及其配体、脑源性神经营养因子水平变化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(11): 1902-1904.

[9] Xia M Y, Yi M, Guo C Y, et al.  $\beta$ -Asarone regulates microglia polarization to alleviate TBI-induced nerve damage via Fas/FasL signaling axis[J]. Hum Cell, 2024, 38(1): 33.

[10] 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.

[11] Liou H H, Wu C Y, Chiu Y H, et al. Mortality of Parkinson's disease by Hoehn-Yahr stage from community-based and clinic series [keelung community-based integrated screening (KCIS) no. 17][J]. J Eval Clin Pract, 2009, 15(4): 587-591.

[12] 王冰, 徐军, 汤修敏. 帕金森病统一评分量表信度和效度研究[J]. 山东医药, 2009, 49(28): 88-89.

[13] 姜美娟, 陶华英. 蒙特利尔认知评估量表用于血管源性轻度认知功能障碍评估的初步研究[J]. 山东医药, 2011, 51(12): 40-42.

[14] 郭敏, 李佳, 庞旭阳, 等. 血清 Sirt2、3-NT 水平与帕金森病患者氧化应激和认知功能障碍的关系及其对认知功能障碍的预测价值[J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(6): 577-582.

[15] 白雪, 董巧云, 赵丽, 等. 帕金森病患者血清 miR-7 和  $\alpha$ -Syn 表达水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(4): 78-82.

[16] Kulcsarova K, Skorvanek M, Postuma R B, et al. Defining parkinson's disease: past and future[J]. J Parkinsons Dis, 2024, 14(s2): S257-S271.

[17] 孙百花, 王涛, 乔晋. 帕金森病患者伴便秘的临床特征及其对生活质量的影 响[J]. 海南医学, 2021, 32(2): 148-152.

[18] Kay K R, Uc E Y. Real-life consequences of cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. Prog Brain Res, 2022, 269(1): 113-136.

[19] 牛荣荣, 宋世雄, 宋蕾. 帕金森病患者血清 FGF22 和 CX-CL16 水平检测对认知障碍的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(3): 152-156.

[20] Wise A H, Alcalay R N. Genetics of cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. Prog Brain Res, 2022, 269(1): 195-226.

[21] Zhou X M, Qiao B Y. Inhibition of HDAC3 and ATXN3 by miR-25 prevents neuronal loss and ameliorates neurological recovery in cerebral stroke experimental rats[J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 139-149.

[22] 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.

[23] 陈绪才, 王益, 纪雪晴, 等. miRNA-335 通过抑制 HDAC3 改善帕金森病的炎症反应研究[J]. 江苏科技信息, 2022, 39(29): 77-80.

[24] 姚乾坤, 康延海, 周俊, 等. 青少年颞下抑郁患者血清 HDAC3 和 BDNF 检测在认知功能诊断中的临床价值[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(5): 479-483.

[25] Yu X Y, Yu W H, Wu L H, et al. Chitotriosidase attenuates brain inflammation via HDAC3/NF- $\kappa$ B pathway in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. Neurosci Res, 2021, 172: 73-79.

[26] Matheson R, Chida K, Lu H, et al. Neuroprotective effects of selective inhibition of histone deacetylase 3 in experimental stroke[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(5): 1052-1063.

[27] Yuan Y, Zhao S W, Wen S Q, et al. Alpha-lipoic acid attenuates cadmium-and lead-induced neurotoxicity by inhibiting both endoplasmic-reticulum stress and activation of Fas/FasL and mitochondrial apoptotic pathways in rat cerebral cortex [J]. Neurotox Res, 2021, 39(4): 1103-1115.

[28] 张晓红, 祖明立, 杜双霞, 等. 血管性痴呆患者血清 sFas、sFasL 水平与病情程度相关性及对预后的预测价值[J]. 山东医药, 2022, 62(2): 56-59.

[29] 张柏扬, 步婷婷, 王利东. 急性缺血性脑卒中患者血清 miR-132、sFasL 及 IL-1 $\beta$  水平与血管性痴呆的相关性[J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(8): 509-513.

[30] Geng X, Zou Y H, Li S P, et al. MALAT1 mediates  $\alpha$ -Synuclein expression through miR-23b-3p to induce autophagic impairment and the inflammatory response in microglia to promote apoptosis in dopaminergic neuronal cells [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 4477492.

[31] 王坤, 张宸豪, 荣萌萌, 等. 帕金森病患者血清 RANTES、MIP-1 $\alpha$  表达水平变化与炎症因子水平的相关性及对认知功能障碍的预测价值[J]. 卒中与神经疾病, 2024, 31(4): 377-381.