

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.002

论著·临床

# 帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 表达与认知功能的关系

李敏, 黎玉环, 罗洁, 张俊杰, 郑永强

基金项目: 湖北省卫生健康委员会面上项目(WJ2019M065)

作者单位: 443000 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科

通信作者: 李敏, E-mail: ldtygv@163.com

**【摘要】** 目的 分析帕金森病患者血清内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、内皮素-1(ET-1)表达水平及其与认知功能的关系。方法 选取2019年1月—2021年3月湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科诊治的帕金森病患者103例作为帕金森组,另选取同期医院健康体检者97例为健康对照组。收集受试者临床资料,并采用ELISA法检测受试者血清ESM-1、ET-1水平,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估受试者的认知功能, Pearson法分析帕金森病患者血清ESM-1、ET-1水平与MoCA总分的相关性, Logistic回归分析帕金森病患者发生认知功能障碍的影响因素。结果 2组受试者年龄、受教育年限、体质指数及男性、高血脂、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、家族史比例比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。帕金森组血清ESM-1水平、MoCA量表语言、注意、视空间与执行能力、命名、延迟记忆、抽象思维、定向力及总分均低于健康对照组( $t = 6.382, 15.873, 46.561, 22.847, 30.155, 44.552, 26.094, 8.356, 25.573$ ,  $P$ 均 $< 0.001$ )。血清ET-1水平高于健康对照组( $t = 9.520$ ,  $P < 0.001$ ); Hoehn-Yahr分期III期、IV期、V期帕金森病患者血清ESM-1水平依次降低, 血清ET-1水平依次升高( $F = 18.146, 21.854$ ,  $P$ 均 $< 0.001$ ); 帕金森病患者血清ESM-1水平与MoCA总分呈正相关( $r = 0.416$ ,  $P < 0.001$ ), 血清ET-1水平与MoCA总分呈负相关( $r = -0.358$ ,  $P < 0.001$ ); Logistic回归分析显示, Hoehn-Yahr分期高、帕金森综合评分量表第3部分(UPDRS III)评分高、血清ET-1水平高均是帕金森病患者认知功能障碍的独立危险因素[ $OR(95\% CI) = 1.670(1.232 \sim 2.263), 1.362(1.033 \sim 1.796), 1.813(1.307 \sim 2.515)$ ], 血清ESM-1高为其独立保护因素[ $OR(95\% CI) = 0.624(0.486 \sim 0.802)$ ]。结论 帕金森病患者血清ESM-1表达下降, ET-1表达升高, 二者水平均与MoCA量表评分相关, 是帕金森病患者认知障碍的独立危险因素。

**【关键词】** 帕金森病; 内皮细胞特异性分子-1; 内皮素-1; 认知功能; 相关性; 影响因素**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A

**The relationship between the expression of serum ESM-1, ET-1 and cognitive function in patients with Parkinson's disease** Li Min, Li Yuhuan, Luo Jie, Zhang Junjie, Zheng Yongqiang. Department of Neurology, Yichang Second People's Hospital/the Second People's Hospital of Three Gorges University, Hubei Province, Yichang 443000, China

Corresponding author: Li Min, E-mail: ldtygv@163.com

Funding program: General Project of Hubei Health Commission (WJ2019M065)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression level of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1), endothelin-1 (ET-1) and their relationship with cognitive function in patients with Parkinson's disease. **Methods** From January 2019 to March 2021, 103 patients with Parkinson's disease diagnosed and treated by the Department of Neurology of Yichang Second People's Hospital/Second People's Hospital of Three Gorges University in Hubei Province were selected as the Parkinson's group, and 97 patients with physical examination in hospitals at the same time were selected as the healthy control group. The clinical data of the subjects were collected, and the serum ESM-1 and ET-1 levels of the subjects were detected by ELISA. The cognitive function of the subjects was evaluated by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Pearson's method was used to analyze the correlation between the serum ESM-1 and ET-1 levels of Parkinson's disease patients and the total MoCA score. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive dysfunction in Parkinson's disease patients. **Results** There was no significant difference in age, years of education, body mass index, male, hyperlipidemia, hypertension, diabetes, smoking, drinking and family history between the two groups ( $P > 0.05$ ). The serum ESM-1 level, MoCA scale lan-

guage, attention, visual space and executive ability, naming, delayed memory, abstract thinking, orientation and total score in Parkinson's group were lower than those in the healthy control group ( $t=6.382, 15.873, 46.561, 22.847, 30.155, 44.552, 26.094, 8.356, 25.573, P<0.001$ ), and the serum ET-1 level was higher than that in the healthy control group ( $t=9.520, P<0.001$ ); In Hoehn Yahr stage III, IV and V Parkinson's disease patients, the serum ESM-1 level decreased in turn, and the serum ET-1 level increased in turn ( $F=18.146, 21.854, P<0.001$ ); The serum ESM-1 level in patients with Parkinson's disease was positively correlated with the total MoCA score ( $r=0.416, P<0.001$ ), and the serum ET-1 level was negatively correlated with the total MoCA score ( $r=-0.358, P<0.001$ ); Logistic regression analysis showed that high Hoehn Yahr stage, high UPDRS III score and high serum ET-1 level were independent risk factors for cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease [OR(95% CI)=1.670(1.232-2.263), 1.362(1.033-1.796), 1.813(1.307-2.515)], and high serum ESM-1 was an independent protective factor [OR(95% CI)=0.624(0.486-0.802)]. **Conclusion** The expression of ESM-1 in serum of patients with Parkinson's disease decreased, and the expression of ET-1 increased. Both levels were related to MoCA score, which was an independent risk factor for cognitive impairment in patients with Parkinson's disease.

**【Key words】** Parkinson's disease; Endothelial cell specific molecule-1; Endothelin-1; Cognitive function; Correlation; Influencing factor

帕金森病是一种多因素神经退行性疾病,主要是由于多巴胺能黑质纹状体系统受损导致运动活动恶化,该病随着年龄的增长发病率不断上升<sup>[1-2]</sup>。认知障碍是帕金森病患者最常见、最重要的非运动症状,研究显示,帕金森病患者在注意力及记忆力等认知领域下降速度明显快于同年龄层的无帕金森病者<sup>[3]</sup>。部分帕金森病患者在初诊时已出现轻度认知障碍,随着疾病的不断进展可发展为痴呆,对患者的生活质量造成严重影响<sup>[4]</sup>。内皮素-1(endothelin-1,ET-1)是一种内源性血管收缩肽,通过内皮素受体 A 或 B 发挥作用,ET-1 高表达与认知功能减退有关<sup>[5]</sup>。内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1,ESM-1)具有广泛的生物学活性,在炎症疾病及内皮依赖性病理障碍中发挥作用,被认为是内皮细胞激活的新标志物,其水平与阿尔茨海默病的生理病理过程有关<sup>[6]</sup>。现分析帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 水平及其与认知功能障碍的相关性,旨在为临床治疗提供相关支持,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 3 月湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科诊治的帕金森病患者 103 例作为帕金森组,男 57 例,女 46 例,年龄 62~81(71.08±7.25)岁;病程(4.78±1.52)年;Hoehn-Yahr 分期<sup>[7]</sup>: III 期 36 例,IV 期 44 例,V 期 23 例;帕金森综合评分量表第 3 部分(UPDRS III)评分 18~37(26.90±8.14)分。另选取同期医院健康体检者 97 例为健康对照组,男 51 例,女 46 例,年龄 60~82(68.94±7.62)岁。2 组性别、年龄、受教育年限、体质量指数及高血脂、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、家族史占比比较,差异均无统计学意义

( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准(20181205),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组与帕金森组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between healthy control group and Parkinson's group

项目	健康对照组 (n=97)	帕金森组 (n=103)	$\chi^2/t$ 值	P 值
男/女(例)	51/46	57/46	0.153	0.695
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	68.94±7.62	71.08±7.25	1.084	0.280
受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)	8.57±1.34	8.26±1.18	1.739	0.084
高血脂[例(%)]	9(9.28)	15(14.56)	1.321	0.250
高血压[例(%)]	13(13.40)	16(15.53)	0.183	0.669
糖尿病[例(%)]	28(28.87)	30(29.13)	0.017	0.896
吸烟[例(%)]	17(17.53)	22(21.36)	0.468	0.494
饮酒[例(%)]	8(8.25)	14(13.59)	1.458	0.227
体质量指数( $\bar{x}\pm s$ kg/m <sup>2</sup> )	22.85±3.10	23.37±3.28	1.151	0.251
家族史[例(%)]	2(2.06)	7(6.80)	1.620	0.203

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合“中国帕金森病的诊断标准(2016 版)”相关诊断标准<sup>[8]</sup>; ②临床资料完整; ③可配合本次研究。(2) 排除标准: ①有颅脑外伤史、脑部手术或卒中史者; ②合并恶性肿瘤者; ③合并自身免疫性疾病者; ④合并血液系统疾病者; ⑤合并心、肝、肾重要脏器功能障碍者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 ESM-1、ET-1 水平检测: 2 组受试人员入组时采集空腹肘静脉血 5 ml,低温(4℃)离心收集上层血清,于-70℃冰箱保存待测。采用 ELISA 法检测血清 ESM-1、ET-1 水平,严格按照试剂盒说明书操作,人 ESM-1 ELISA 试剂盒购自上海盖宁生物科技有限公司,人 ET-1 ELISA 试剂盒购自上海远慕生物科技有限公司。

1.3.2 认知功能检测: 采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment scale ,MoCA) 检测受试者的认知功能。MoCA 量表包括 8 个认知域: 语言(3 分)、注意(6 分)、视空间与执行能力(5 分)、命名(3 分)、延迟记忆(5 分)、抽象思维(2 分)、定向力(6 分)及瞬时记忆,其中瞬时记忆不计分。总分 30 分,分值越低表示认知功能越差,≥26 分为认知功能正常。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件处理数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,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,有差异时以 SNK-*q* 检验进行两两比较;计数资料以频数或率(%)描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 法分析血清 ESM-1、ET-1 水平与认知功能的相关性;Logistic 回归分析帕金森病发生认知功能障碍的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 ESM-1、ET-1 水平比较 帕金森组患者血清 ESM-1 水平低于健康对照组,ET-1 水平高于健康对照组(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组与帕金森组血清 ESM-1、ET-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum ESM-1 and ET-1 levels between healthy control group and Parkinson's group

组别	例数	ESM-1(μg/L)	ET-1(ng/L)
健康对照组	97	0.68 ± 0.19	58.31 ± 15.62
帕金森组	103	0.53 ± 0.14	82.17 ± 19.48
<i>t</i> 值		6.382	9.520
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同 Hoehn-Yahr 分期帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 水平比较 Hoehn-Yahr 分期 III 期、IV 期、V 期帕金森病患者血清 ESM-1 水平依次降低(*P* < 0.01),而血清 ET-1 水平依次升高(*P* < 0.01),见表 3。

表 3 不同 Hoehn-Yahr 分期帕金森病患者血清 ESM-1、ET-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum ESM-1 and ET-1 levels in patients with Parkinson's disease at different Hoehn-Yahr stages

分期	例数	ESM-1(μg/L)	ET-1(ng/L)
III 期	36	0.62 ± 0.14	67.97 ± 18.04
IV 期	44	0.52 ± 0.16	83.26 ± 19.85
V 期	23	0.39 ± 0.11	102.31 ± 21.04
<i>F</i> 值		18.146	21.854
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 组 MoCA 评分比较 帕金森组 MoCA 量表中

语言、注意、视空间与执行能力、命名、延迟记忆、抽象思维、定向力及总分均显著低于健康对照组(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 健康对照组与帕金森组 MoCA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of MoCA scores between healthy control group and Parkinson's group

项目	健康对照组 (n=97)	帕金森组 (n=103)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
语言	2.61 ± 0.39	1.87 ± 0.26	15.873	<0.001
注意	5.76 ± 0.24	3.28 ± 0.47	46.561	<0.001
视空间与执行能力	4.55 ± 0.38	3.09 ± 0.51	22.847	<0.001
命名	2.74 ± 0.16	2.12 ± 0.13	30.155	<0.001
延迟记忆	3.95 ± 0.53	1.21 ± 0.32	44.552	<0.001
抽象思维	1.83 ± 0.16	1.22 ± 0.17	26.094	<0.001
定向力	5.58 ± 0.26	5.20 ± 0.37	8.356	<0.001
总分	27.02 ± 2.91	17.99 ± 2.03	25.573	<0.001

2.4 血清 ESM-1、ET-1 水平与认知功能的相关性 Pearson 相关分析显示,帕金森病患者血清 ESM-1 水平与 MoCA 总分呈正相关(*r* = 0.416, *P* < 0.001),血清 ET-1 水平与 MoCA 总分呈负相关(*r* = -0.358, *P* < 0.001)。

2.5 Logistic 回归分析影响帕金森病患者发生认知功能障碍的因素 以是否存在认知功能障碍为因变量,以 Hoehn-Yahr 分期、UPDRS III 评分及血清 ESM-1、ET-1 水平为自变量,Logistic 回归分析显示,Hoehn-Yahr 分期高、UPDRS III 评分高、血清 ET-1 水平高均是帕金森病患者认知功能障碍的独立危险因素(*P* < 0.05),血清 ESM-1 高是其独立保护因素(*P* < 0.01),见表 5。

表 5 影响帕金森病患者认知功能障碍的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multifactor Logistic regression analysis of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
Hoehn-Yahr 分期高	0.513	0.155	10.946	0.001	1.670	1.232 ~ 2.263
UPDRS III 评分高	0.309	0.141	4.801	0.028	1.362	1.033 ~ 1.796
血清 ESM-1 高	-0.472	0.128	13.575	<0.001	0.624	0.486 ~ 0.802
血清 ET-1 高	0.595	0.167	12.693	<0.001	1.813	1.307 ~ 2.515

## 3 讨论

帕金森病发生机制复杂,可受到环境、遗传、炎性反应及氧化应激等因素的影响,但具体机制尚未明确,其主要病理变化是中脑黑质致密部神经元的进行性退化,患者残存神经细胞的多巴胺合成能力下降<sup>[9-10]</sup>。随着人口老龄化,该病发生率不断增加,患者主要表现为运动障碍,在疾病进展过程中,非运动症状如认知障

碍、抑郁等加重,严重影响患者的生活质量。帕金森病主要影响机体的注意力、执行能力、情景学习、记忆及视觉空间能力,研究表明 25%~30% 的患者在疾病发作时即存在认知缺陷,且约 50% 的患者在发病 3~5 年内认知能力显著下降,约 75% 的患者在确诊 10 年内会发展为痴呆,对患者及家庭带来极大的伤害<sup>[11]</sup>。因此,尽早发现并判断患者病情,实施早期干预,对提高患者生活质量、改善认知功能有重要意义。

ET-1 是内皮细胞产生的激素,具有收缩气管、支气管,促进血管平滑肌增殖的作用,且是血管内皮损伤的血清标志物<sup>[12-13]</sup>。血管损伤可导致血小板黏附和聚集性增加,血流速度减缓,从而加重缺氧,导致认知功能下降。研究发现 2 型糖尿病伴认知障碍患者血清 ET-1 水平高于单纯糖尿病患者,ET-1 可通过影响患者血管内皮功能参与认知障碍的疾病进展<sup>[14]</sup>。ET-1 也可作为神经肽参与人体行为调节,通过作用于神经细胞,刺激兴奋性氨基酸释放,引发钙内流导致细胞凋亡,还可通过促进花生四烯酸代谢或加重炎症反应产生大量氧自由基,导致脑损伤加重。研究发现,ET-1 表达升高可导致脑白质及脑皮质损伤<sup>[15-17]</sup>。王雅楠等<sup>[18]</sup>研究表明,认知正常组、认知障碍组缺血性脑小血管病患者血清 ET-1 水平高于对照组,认知障碍组患者血清 ET-1 水平高于认知正常组,血清 ET-1 水平与患者认知功能障碍独立相关。本结果显示,帕金森病患者血清 ET-1 水平较健康对照组高,Hoehn-Yahr 分期Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期患者血清 ET-1 水平依次升高,且患者血清 ET-1 水平与 MoCA 总分呈负相关,ET-1 升高是影响帕金森病患者认知功能障碍的独立危险因素,与王雅楠等<sup>[18]</sup>研究相似,提示血清 ET-1 水平与患者认知功能有关,可能是因为 ET-1 浓度升高,血管受到刺激长时间收缩发生病变,引起血管缺血,导致患者病情加重。

ESM-1 是一种可溶性蛋白聚糖,与人类炎症反应、肿瘤等疾病密切相关,可作为评估多种疾病病情程度的生物学标志物<sup>[19-20]</sup>。ESM-1 表达于内皮细胞,其水平与多种恶性肿瘤的肿瘤分期、疾病严重程度相关<sup>[21-22]</sup>。ESM-1 可能参与内皮细胞依赖的病理生理过程,内皮细胞可维持血液流动状态,参与新生血管形成、代谢调节、调节血管张力及物质交换,影响抗血栓形成及内分泌功能<sup>[23]</sup>。血管内皮功能障碍与认知功能有关,ESM-1 在机体病理生理过程中积极参与内皮细胞与白细胞的相互作用,发挥抗炎、保护血管的作用,其可作为血管内皮功能障碍的潜在标志物<sup>[24]</sup>。任宏<sup>[6]</sup>研究发现,阿尔茨海默病患者血清 ESM-1 水平低于对照组,推测 ESM-1 水平下降导致血管保护、抗炎

作用降低,从而导致患者预后较差。本研究中,帕金森病患者血清 ESM-1 水平低于健康对照组,与任宏<sup>[6]</sup>研究类似,提示 ESM-1 水平可能参与帕金森病发生。进一步研究发现,Hoehn-Yahr 分期Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期患者血清 ESM-1 水平依次降低,其水平与患者 MoCA 总分呈正相关,且血清 ESM-1 升高是帕金森病患者认知功能障碍的独立保护因素,提示血清 ESM-1 水平下降可能引发内皮细胞功能障碍,血管保护功能下降,加剧患者病情进展。

综上所述,帕金森病患者血清 ESM-1 表达下降,ET-1 表达升高,二者水平均与 MoCA 量表评分相关,是帕金森病患者认知障碍的独立危险因素。监测二者水平,可能有助于预测帕金森病患者认知障碍,并且尽早进行对应的治疗,对于提高患者生活质量意义重大。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李敏:研究构思,实施研究过程,论文撰写;黎玉环、罗洁、张俊杰:数据获取,统计分析,论文修改;郑永强:课题设计,论文终审和指导

参考文献

- [1] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91 ( 8 ): 795-808. DOI: 10. 1136/jnnp-2019-322338.
- [2] Pajares M, Rojo AI, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Cells*, 2020, 9 ( 7 ): 1687-1718. DOI: 10. 3390/cells9071687.
- [3] Aarsland D, Creese B, Politis M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13 ( 4 ): 217-231. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2017. 27.
- [4] 彭泽艳,董舒阳,周华东. 脑白质病变与帕金森病伴认知功能障碍发生的相关性[J]. *重庆医学*, 2018, 47 ( 24 ): 3146-3150. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2018. 24. 006. Peng ZY, Dong SY, Zhou HD. Correlation between cerebral white matter lesions and occurrence of Parkinson's disease complicating cognitive impairment [J]. *Chongqing Medicine*, 2018, 47 ( 24 ): 3146-3150. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2018. 24. 006.
- [5] 董彬,薛承景,赵雅宁,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压性脑出血患者血浆内皮素 1 和同型半胱氨酸水平及其对认知功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20 ( 21 ): 2578-2582. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2017. 21. y06. Dong B, Xue CJ, Zhao YN, et al. The changes of plasma endothelin-1 and homocysteine in patients of hypertensive cerebral hemorrhage combined obstructive sleep apnea hypopnea and its effects on cognitive dysfunction [J]. *Chin Gen Prac*, 2017, 20 ( 21 ): 2578-2582. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2017. 21. y06.
- [6] 任宏. 内皮细胞特异性分子-1 水平与阿尔茨海默病患者抑郁的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29 ( 13 ): 80-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2019. 13. 015. Ren H. Association of serum endothelial-specific molecule-1 levels

- with depression in alzheimer's disease[J]. Chin J Mod Med 2019 ,29 ( 13 ) : 80-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2019. 13. 015.
- [7] 白莹莹,张红菊,李中林,等. 伴快速眼动睡眠行为障碍的帕金森患者蓝斑下核与运动脑区功能连接的分析[J]. 中华医学杂志 2019 ,99 ( 13 ) : 993-997. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 13. 007.
- Bai YY ,Zhang HJ ,Li ZL ,et al. Abnormal functional connectivity between sublaterodorsal nucleus and the motor cortex in Parkinson's disease with rapid-eye-movement sleep behavior disorder [J]. Natl Med J China 2019 ,99 ( 13 ) : 993-997. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 13. 007.
- [8] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 13. 007.
- Parkinson Disease and Dyskinesia Group , Neurology Branch , Chinese Medical Association , Major of Parkinson's Disease and Dyskinesia , Neurologist Branch , Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China ( 2016 Edition) [J]. Chin J Neurol ,2016 ,49 ( 4 ) : 268-271. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 13. 007.
- [9] Walter J ,Bolognin S ,Antony PMA ,et al. Neural stem cells of Parkinson's disease patients exhibit aberrant mitochondrial morphology and functionality[J]. Stem Cell Reports 2019 ,12 ( 5 ) : 878-889. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2019. 03. 004.
- [10] Balestrino R ,Schapira AHV. Parkinson disease [J]. Eur J Neurol ,2020 ,27 ( 1 ) : 27-42. DOI: 10. 1111/ene. 14108.
- [11] da Silva FC ,Jop RDR ,de Oliveira LC ,et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: a systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years[J]. PLoS One 2018 ,13 ( 2 ) : e0193113. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0193113.
- [12] Liu T ,Liao XZ ,Zhou MT. Ulinastatin alleviates traumatic brain injury by reducing endothelin-1 [J]. Transl Neurosci 2021 ,12 ( 1 ) : 1-8. DOI: 10. 1515/tnsci-2021-0001.
- [13] Diwakar L ,Gowaikar R ,Chithanathan K ,et al. Endothelin-1 mediated vasoconstriction leads to memory impairment and synaptic dysfunction[J]. Sci Rep 2021 ,11 ( 1 ) : 4868-4880. DOI: 10. 1038/s41598-021-84258-x.
- [14] 戈艳蕾,刘聪辉,李真真,等. 老年 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人血浆 NGAL 及内皮素-1 水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. 实用老年医学 2018 ,32 ( 11 ) : 1068-1069. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-9198. 2018. 11. 020.
- Ge YL ,Liu CH ,Li ZZ ,et al. Correlation between plasma NGAL and endothelin-1 levels and cognitive dysfunction in elderly patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Practical Geriatrics 2018 ,32 ( 11 ) : 1068-1069. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-9198. 2018. 11. 020.
- [15] 吕佩源. 着力提升老龄人群认知障碍与痴呆防控水平[J]. 疑难病杂志 2020 ,19 ( 8 ) : 757-759. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 08. 001.
- [16] 朱晓颖,戈艳蕾,刘聪辉,等. 血清 8-iso-PGF2 $\alpha$  ,ET-1 水平与 OSAHS 患者合并认知功能障碍的相关性[J]. 广东医学 2019 ,40 ( 4 ) : 463-467. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20183651.
- Zhu XY ,Ge YL ,Liu CH ,et al. The correlations between serum 8-iso-PGF2 $\alpha$  and ET-1 levels and cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Guangdong Medical Journal 2019 ,40 ( 4 ) : 463-467. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdx. 20183651.
- [17] 宋娟,李雨珊,吴曦. 定量磁化率成像在帕金森病诊断、评估及手术方面的应用[J]. 中国临床医学 2020 ,27 ( 4 ) : 693-696. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2020. 20190573.
- Song J ,Li YS ,Wu X. Application of quantitative susceptibility mapping in diagnosis ,evaluation and operation of Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine 2020 ,27 ( 4 ) : 693-696. DOI: 10. 12025/j. issn. 1008-6358. 2020. 20190573.
- [18] 王雅楠,范少凯,牛雪芬,等. 缺血性脑小血管病患者一氧化氮、内皮素-1 和尿酸与血管性认知障碍的相关性[J]. 中国煤炭工业医学杂志 2019 ,22 ( 5 ) : 463-468. DOI: 10. 11723/mtgyx1007-9564. 2019. 05. 004.
- Wang YN ,Fan SK ,Niu XF ,et al. Association of nitric oxide , endothelin-1 and uric acid with vascular cognitive impairment in patients with ischemic cerebral small vessel diseases [J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine 2019 ,22 ( 5 ) : 463-468. DOI: 10. 11723/mtgyx1007-9564201905004.
- [19] Wei P ,Zong B ,Liu X ,et al. The relationship between the level of serum ESM-1 and Lp-PLA2 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Clin Transl Sci 2021 ,14 ( 1 ) : 179-183. DOI: 10. 1111/cts. 12838.
- [20] Zhang Y ,Chen P ,Cai S ,et al. Decreased expression of endothelial cell specific molecule-1 in lung tissue in emphysematous mice and stable COPD patients [J]. Iran J Basic Med Sci 2020 ,23 ( 12 ) : 1610-1617. DOI: 10. 22038/ijbms. 2020. 44243. 10384.
- [21] Kim KH ,Lee HH ,Yoon YE ,et al. Clinical validation of serum endocan ( ESM-1) as a potential biomarker in patients with renal cell carcinoma [J]. Oncotarget 2017 ,9 ( 1 ) : 662-667. DOI: 10. 18632/oncotarget. 23087.
- [22] 苗雷,徐瑛,王建民,等. 经颅彩色超声参数在帕金森病诊断中应用价值[J]. 临床军医杂志 2021 ,49 ( 1 ) : 50-51 ,54. DOI: 10. 16680/j. 1671-3826. 2021. 01. 14.
- [23] 权青云,张愉,张贵云,等. 通心络胶囊对血管性认知功能障碍患者血管内皮功能和氧化应激的影响[J]. 疑难病杂志 2018 ,17 ( 2 ) : 129-132. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 02. 006.
- Quan QY ,Zhang Y ,Zhang GY ,et al. Influences of Tongxinluo capsules on vascular endothelial function and oxidative stress in patients with vascular cognitive impairment [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases 2018 ,17 ( 2 ) : 129-132. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2018. 02. 006.
- [24] 刘秋梅,李博. 内皮细胞特异分子-1 与微血管心绞痛的研究进展[J]. 心血管病学进展 2018 ,39 ( 2 ) : 286-290. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2018. 02. 040.
- Liu QM ,Li B. Endothelial cell specific molecule-1 and microvascular angina [J]. Advances in Cardiovascular Diseases 2018 ,39 ( 2 ) : 286-290. DOI: 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2018. 02. 040.

( 收稿日期: 2022 - 07 - 27 )