

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.005

论著·临床

# 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

柴琴琴, 范磊, 刘星亮, 岳秉宏

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20200204)

作者单位: 075000 河北省张家口, 河北北方学院附属第一医院神经内三科

通信作者: 岳秉宏, E-mail: z19803031016@163.com

**【摘要】目的** 探究环状 RNA DLGAP4 (circRNA DLGAP4)、circRNA SAMD4A 表达水平与帕金森病(PD)病情严重程度、认知障碍的关系。**方法** 选取 2019 年 10 月—2022 年 3 月河北北方学院附属第一医院神经内三科诊治的 PD 患者 95 例为 PD 组, 根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将 PD 患者分为认知正常亚组 54 例和认知障碍亚组 41 例; 采用 Hoehn-Yahr(H-Y)分期将 PD 患者分为 1 期亚组 33 例、2~3 期亚组 44 例、4~5 期亚组 18 例; 另选取医院同期体检健康者 95 例为健康对照组。比较各组血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平及 MoCA 评分。Pearson 法分析 PD 患者血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平与 MoCA 评分的相关性, Logistic 回归分析 PD 患者发生认知障碍的影响因素, 受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 对 PD 患者发生认知障碍的诊断价值。**结果** 与健康对照组比较, PD 组患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分降低( $t/P=47.612/<0.001$ 、 $26.821/<0.001$ ), 血清 circRNA SAMD4A 表达水平升高( $t/P=23.461/<0.001$ )。认知障碍亚组 PD 患者年龄、血清 circRNA SAMD4A 表达水平高于认知正常亚组( $t/P=2.515/0.014$ 、 $6.693/<0.001$ ), 受教育年限、血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分低于认知正常亚组( $t/P=5.162/<0.001$ 、 $8.289/<0.001$ 、 $23.017/<0.001$ ); 1 期亚组、2~3 期亚组、4~5 期亚组 PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分依次降低( $F/P=103.287/<0.001$ 、 $230.136/<0.001$ ), 血清 circRNA SAMD4A 表达水平依次升高( $F/P=51.949/<0.001$ ); Pearson 法分析显示, PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平与 MoCA 评分呈正相关( $r/P=0.557/<0.001$ ), 血清 circRNA SAMD4A 表达水平与 MoCA 评分呈负相关( $r/P=-0.598/<0.001$ ); Logistic 回归分析显示, 受教育年限长、血清 circRNA DLGAP4 高是 PD 患者发生认知障碍的保护因素[ $OR(95\% CI)=0.698(0.568\sim0.857)$ 、 $0.580(0.476\sim0.707)$ ], 年龄大、血清 circRNA SAMD4A 高是其危险因素[ $OR(95\% CI)=2.462(1.612\sim3.760)$ 、 $3.836(2.225\sim6.615)$ ]; 血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 及二者联合诊断 PD 患者发生认知障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.791、0.852、0.948, 二者联合诊断的 AUC 优于各自单独诊断( $Z/P=2.950/0.003$ 、 $2.081/0.037$ )。**结论** PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达下调, circRNA SAMD4A 表达上调, 检测血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 水平有助于临床评估 PD 患者病情严重程度, 且二者联合有利于判定患者是否发生认知障碍。

**【关键词】** 帕金森病; 环状 RNA; 病情严重程度; 认知障碍**【中图分类号】** R742.5**【文献标识码】** A

**Correlation between the expression of circRNA DLGAP4 and circRNA SAMD4A in serum and the severity of the disease and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease** Chai Qinqin, Fan Lei, Liu Xingliang, Yue Binghong. Department of Neurology, the First Hospital Affiliated to Hebei North University, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Yue Binghong, E-mail: z19803031016@163.com

Funding program: Hebei Medical Science Research Project Plan (20200204)

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between the expression levels of circular RNA DLGAP4 (circRNA DLGAP4), circRNA SAMD4A and the severity of Parkinson's disease (PD) and cognitive impairment. **Methods** From October 2019 to March 2022, 95 patients with PD diagnosed and treated in the Third Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Hebei North University were selected as the PD group. According to the score of Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), the PD patients were divided into 54 patients with normal cognition and 41 patients with

cognitive impairment; By Hoehn Yahr (H-Y) staging, patients with PD were divided into three subgroups: 33 patients in stage 1 subgroup, 44 patients in stage 2-3 subgroup, and 18 patients in stage 4-5 subgroup; In addition, 95 healthy people in the same period were selected as the healthy control group. Serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A expression levels and MoCA scores were compared in each group. Pearson's method was used to analyze the correlation between the expression level of circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A and MoCA score in the serum of PD patients. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of cognitive impairment in PD patients. Subjects' work characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A for cognitive impairment in PD patients. **Results** Compared with the healthy control group, the expression level of DLGAP4 and MoCA score in serum of patients with PD decreased ( $t/P=47.612/ <0.001$ ,  $26.821/ <0.001$ ), and the expression level of SAMD4A in serum increased ( $t/P=23.461/ <0.001$ ). The age, serum circRNA SAMD4A expression level of PD patients in cognitive impairment subgroup were higher than those in cognitive normal subgroup ( $t/P=2.515/0.014$ ,  $6.693/ <0.001$ ), and the years of education, serum circRNA DLGAP4 expression level and MoCA score were lower than those in cognitive normal subgroup ( $t/P=5.162/ <0.001$ ,  $8.289/ <0.001$ ,  $23.017/ <0.001$ ); The serum circRNA DLGAP4 expression level and MoCA score of PD patients in stage 1 subgroup, stage 2-3 subgroup and stage 4-5 subgroup decreased in turn ( $F/P=103.287/ <0.001$ ,  $230.136/ <0.001$ ), and the serum circRNA SAMD4A expression level increased in turn ( $F/P=51.949/ <0.001$ ); Pearson analysis showed that the expression level of serum circRNA DLGAP4 was positively correlated with MoCA score ( $r/P=0.557/ <0.001$ ), and the expression level of serum circRNA SAMD4A was negatively correlated with MoCA score ( $r/P=-0.598/ <0.001$ ); Logistic regression analysis showed that long years of education and high serum circRNA DLGAP4 were protective factors for cognitive impairment in patients with PD [ $OR(95\% CI)=0.698(0.568-0.857), 0.580(0.476-0.707)$ ], while age and high serum circRNA SAMD4A were risk factors [ $OR(95\% CI)=2.462(1.612-3.760), 3.836(2.225-6.615)$ ]; The area under the curve (AUC) of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A and their combination in the diagnosis of cognitive impairment in PD patients were 0.791, 0.852 and 0.948, respectively. The AUC of their combination was better than that of their individual diagnosis ( $Z/P=2.950/0.003$ ,  $2.081/0.037$ ). **Conclusion** The expression of circRNA DLGAP4 is down regulated and the expression of circRNA SAMD4A is up regulated in the serum of PD patients. The detection of the levels of circRNA DLGAP4 and circRNA SAMD4A in the serum is helpful for clinical evaluation of the severity of PD patients, and the combination of the two is helpful for determining whether patients have cognitive impairment.

**【Key words】** Parkinson's disease; Circular RNA; Disease severity; Cognitive impairment

帕金森病(Parkinson's disease, PD)可表现为运动迟缓、静止性震颤、嗅觉减退、认知障碍等,严重影响患者正常生活<sup>[1-2]</sup>。既往研究发现,PD发生发展与感染、氧化应激、炎症反应、环境、自噬、环状RNA(circular RNA, circRNA)异常表达有关<sup>[3-4]</sup>。circRNA作为一类环状非编码RNA分子,其在PD中表达失调,可作为诊断PD、评估PD严重程度的标志物<sup>[5]</sup>。近期研究显示,环状RNA DLGAP4(circRNA DLGAP4)作为circRNA家族的一员,其在PD中表达下调, circRNA DLGAP4可通过减少线粒体损伤、增强自噬,进而在PD中发挥神经保护作用<sup>[6]</sup>。另外,环状RNA SAMD4A(circRNA SAMD4A)在PD中呈高表达,其可能在PD发生发展中起促进作用<sup>[7]</sup>。基于上述研究,本研究通过测定circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A在PD患者血清中的表达水平,旨在分析其与PD严重程度、认知障碍的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2019年10月—2022年3月河

北北方学院附属第一医院神经内三科收治的PD患者95例为PD组,男53例,女42例,年龄50~75( $63.95 \pm 9.08$ )岁。并选择同期体检健康者95例为健康对照组,男50例,女45例,年龄50~75( $62.37 \pm 8.74$ )岁。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(L2019-147),全部受试对象及其家属均知情同意并签署知情同意书。

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)”<sup>[8]</sup>中PD诊断标准;②初诊PD患者;③临床资料完善。(2)排除标准:①患有阿尔茨海默病、PD叠加综合征、血管性痴呆或其他严重精神疾病史者;②患有急慢性感染性疾病或伴有肝、肾功能不全者;③患有自身免疫性/内分泌代谢疾病、肿瘤者。

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 血清circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A表达水平检测:收集PD患者确诊后24h内及体检健康

者体检当日空腹外周血 5 ml,自然凝集离心留取血清,存于 -80℃ 冰箱待测。解冻血清,使用 Trizol 试剂提取总 RNA;之后,应用反转录试剂盒合成 cDNA(Trizol 试剂及试剂盒均购自上海慧颖生物科技有限公司);最后利用 PCR 试剂盒和 qRT-PCR 仪将 cDNA 扩增,并确定循环阈值(CT)。扩增条件:98℃ 8 min,97℃ 20 s,64℃ 25 s,70℃ 10 s,40 个循环。circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 均以 GAPDH 为内参基因,引物序列见表 1。circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 相对表达量以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算。PCR 仪、PCR 试剂盒及引物购自江苏弘麒生物科技有限公司。

表 1 基因引物序列

Tab. 1 Gene primer sequence

基因	上游引物	下游引物
circRNA DLGAP4	5'-AAGTGAACAAGG-GACGCTGAC-3'	5'-ACTGCTCTGGACTGT-GACTGA-3'
circRNA SAMD4A	5'-ACTGGCAGGA-CAAAAGCATG-3'	5'-CAGGATTTTGGGCAG-CAGTT-3'
GAPDH	5'-GGAGCGAGATCCCTC-CAAAAT-3'	5'-GGCTGTGTGCATACT-TCTCATGG-3'

1.3.2 临床症状评分与分组:对所有 PD 患者进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分<sup>[9]</sup>,根据评估结果将 PD 患者分为认知正常亚组 54 例(MoCA 评分 ≥ 26 分)和认知障碍亚组 41 例(MoCA 评分 < 26 分)。采用 Hoehn-Yahr(H-Y)分期<sup>[10]</sup>评估所有 PD 患者严重程度,将其分为 1 期亚组 33 例、2~3 期亚组 44 例、4~5 期亚组 18 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较行 *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 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;Pearson 法分析 PD 患者血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平与 MoCA 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生认知障碍的影响因素;利用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 对 PD 患者发生认知障碍的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较行 *Z* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平及 MoCA 评分比较 与健康对照组比较,PD 组患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分降

低(*P* < 0.01),血清 circRNA SAMD4A 表达水平升高(*P* < 0.01),见表 2。

表 2 健康对照组、PD 组血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 水平及 MoCA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A levels and MoCA scores between healthy control group and PD group

组别	例数	circRNA DLGAP4	circRNA SAMD4A	MoCA 评分(分)
健康对照组	95	1.00 ± 0.03	1.01 ± 0.02	28.21 ± 0.75
PD 组	95	0.49 ± 0.10	1.95 ± 0.39	25.33 ± 0.73
<i>t</i> 值		47.612	23.461	26.821
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同认知程度 PD 患者临床资料比较 认知障碍亚组 PD 患者年龄、血清 circRNA SAMD4A 表达水平高于认知正常亚组,而受教育年限、血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分均低于认知正常亚组(*P* < 0.05),2 亚组 PD 患者性别、饮酒、吸烟、高血压、糖尿病比例、PD 家族史、PD 临床分型比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 3 认知正常亚组与认知障碍亚组 PD 患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data of PD patients in cognitive normal subgroup and cognitive impairment subgroup

项目	认知正常亚组 (n=54)	认知障碍亚组 (n=41)	<i>t</i> / $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
男/女(例)	29/25	24/17	0.221	0.639
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	61.90 ± 8.52	66.64 ± 9.81	2.515	0.014
饮酒[例(%)]	5(9.26)	6(14.63)	0.658	0.417
吸烟[例(%)]	11(20.37)	7(17.07)	0.165	0.685
高血压[例(%)]	14(25.93)	12(29.27)	0.131	0.717
糖尿病[例(%)]	8(14.81)	5(12.20)	0.135	0.713
受教育年限( $\bar{x} \pm s$ ,年)	10.37 ± 3.46	7.12 ± 2.37	5.162	<0.001
PD 家族史(有/无)	1/53	5/36	2.647	0.104
PD 临床分型				
混合型	30(55.55)	22(53.65)	0.641	0.726
[例(%)] 强直型	9(16.67)	5(12.20)		
震颤型	15(27.78)	14(34.15)		
circRNA DLGAP4( $\bar{x} \pm s$ )	0.57 ± 0.14	0.38 ± 0.05	8.289	<0.001
circRNA SAMD4A( $\bar{x} \pm s$ )	1.71 ± 0.30	2.27 ± 0.51	6.693	<0.001
MoCA 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	26.92 ± 0.51	23.24 ± 1.02	23.017	<0.001

2.3 不同严重程度 PD 患者血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平及 MoCA 评分比较 1 期亚组、2~3 期亚组、4~5 期亚组 PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分依次降低(*P* < 0.01),血清 circRNA SAMD4A 表达水平依次升高(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 不同严重程度 PD 患者血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平及 MoCA 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A expression levels and MoCA scores in patients with PD of different severity

组别	例数	circRNA DLGAP4	circRNA SAMD4A	MoCA 评分(分)
1 期亚组	33	0.67 ± 0.13	1.56 ± 0.31	27.21 ± 0.58
2~3 期亚组	44	0.45 ± 0.09	1.92 ± 0.38	25.28 ± 0.49
4~5 期亚组	18	0.26 ± 0.05	2.74 ± 0.55	22.01 ± 1.57
F 值		103.287	51.949	230.136
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 PD 患者血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平与 MoCA 评分的相关性 Pearson 法分析显示,PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平与 MoCA 评分呈正相关( $r = 0.557, P < 0.001$ ),血清 circRNA SAMD4A 表达水平与 MoCA 评分呈负相关( $r = -0.598, P < 0.001$ )。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 PD 患者发生认知障碍的影响因素 以 PD 患者是否发生认知障碍为因变量(发生=1,不发生=0),以年龄、受教育年限、circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,受教育年限长、血清 circRNA DLGAP4 高是 PD 患者发生认知障碍的保护因素( $P < 0.01$ ),年龄大、血清 circRNA SAMD4A 高是其危险因素( $P < 0.01$ ),见表 5。

表 5 PD 患者发生认知障碍的多因素 Logistic 回归分析  
Tab. 5 Multifactor Logistic regression analysis of cognitive impairment in PD patients

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄大	0.901	0.216	17.399	<0.001	2.462	1.612 ~ 3.760
受教育年限长	-0.396	0.105	11.725	0.001	0.698	0.568 ~ 0.857
血清 circRNA DLGAP4 高	-0.545	0.101	29.088	<0.001	0.580	0.476 ~ 0.707
血清 circRNA SAMD4A 高	1.344	0.278	23.388	<0.001	3.836	2.225 ~ 6.615

2.6 血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 预测 PD 患者发生认知障碍的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 及二者联合诊断 PD 患者发生认知障碍的 AUC 分别为 0.791、0.852、0.948,二者联合诊断的 AUC 优于血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 单独诊断( $Z = 2.950、2.081, P = 0.003、0.037$ ),见图 1、表 6。

### 3 讨论

PD 是一种不可逆、呈进行性加重的神经退行性疾

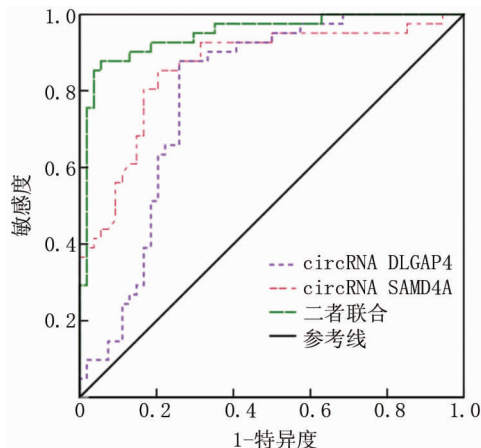


图 1 血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 诊断 PD 患者发生认知障碍的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A in diagnosis of cognitive impairment in PD patients

表 6 血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 对 PD 患者发生认知障碍的诊断价值

Tab. 6 Diagnostic value of serum circRNA DLGAP4, circRNA SAMD4A for cognitive impairment in PD patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
circRNA DLGAP4	0.46	0.791	0.698 ~ 0.884	0.878	0.741	0.619
circRNA SAMD4A	2.03	0.852	0.774 ~ 0.930	0.854	0.796	0.650
二者联合	—	0.948	0.902 ~ 0.993	0.854	0.954	0.808

病,其病程长,通常给予对症治疗,多数患者在 5~8 年后生活几乎不能自理<sup>[10-13]</sup>。因此,寻找与 PD 病理发展相关,且可评估 PD 严重程度的标志物,对及时制定针对性治疗方案,延缓 PD 患者病情尤为重要。

circRNA 结构稳定,能调控微小 RNA 表达,且可参与蛋白质翻译,与亨廷顿病、阿尔茨海默病、癫痫、PD 等神经系统疾病关系密切<sup>[14-16]</sup>。研究发现,circRNA DLGAP4 作为 circRNA 家族的成员之一,其在急性缺血性脑卒中(AIS)中呈低表达,circRNA DLGAP4 可通过抑制神经炎症反应、氧化应激反应,进而减轻脑卒中损伤,circRNA DLGAP4 可作为诊断 AIS、评估 AIS 严重程度的潜在指标<sup>[17]</sup>。另外,Qiu 等<sup>[18]</sup>研究认为,过表达 circRNA DLGAP4 可通过增加神经细胞活力,抑制神经细胞凋亡,降低炎症反应水平,从而缓解神经元损伤。本研究显示,PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达水平较健康者低,与 Feng 等<sup>[6]</sup>研究趋势相符,提示 circRNA DLGAP4 表达水平降低可能与 PD 发生发展密切相关,推测 circRNA DLGAP4 可能通过影响氧化应激、神经炎症反应及神经细胞活力,进而影

响 PD 进程。本研究发现, circRNA DLGAP4 表达水平随 PD 患者病情加重而呈降低趋势, 表明检测血清 circRNA DLGAP4 表达水平有利于临床评估 PD 患者病情, circRNA DLGAP4 有望成为评估 PD 严重程度的血清指标。近期报道显示, circRNA SAMD4A 在心肌梗死中表达水平升高, 可通过促进细胞凋亡、炎症反应进而促进心肌梗死<sup>[19]</sup>。此外, Wang 等<sup>[7]</sup> 研究发现, circRNA SAMD4A 可通过影响自噬, 促进多巴胺能神经元凋亡, 进而促进 PD 病理变化。本研究中 PD 患者血清 circRNA SAMD4A 表达水平较健康者高, 与 Wang 等<sup>[7]</sup> 研究趋势一致, 且 PD 患者病情越严重, 血清 circRNA SAMD4A 表达水平越高, 提示其可能参与 PD 病变过程, 且 circRNA SAMD4A 具有判定 PD 患者疾病严重程度的潜在价值, 分析可能原因, circRNA SAMD4A 可能通过促进多巴胺能神经元凋亡, 影响机体自噬, 从而影响 PD 疾病进展。本研究 ROC 曲线分析发现, 血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 对 PD 患者发生认知障碍有一定诊断价值, 可能是诊断 PD 患者发生认知障碍的潜在指标, 且二者联合诊断可能更有利于临床判定 PD 患者发生认知障碍, 为临床诊治 PD 认知障碍提供新方法。

认知障碍是 PD 患者中较为常见的一种非运动症状, MoCA 评分是评估认知障碍的常用方法, 其操作简便, 易于理解<sup>[20-23]</sup>。本研究显示, PD 患者 MoCA 评分较健康者低, 且 H-Y 分期越高, MoCA 评分越低, 提示 PD 患者存在认知损伤, 且 MoCA 评分可辅助判断 PD 严重程度。另外, 经相关性分析发现, PD 患者 MoCA 评分与血清 circRNA DLGAP4 表达水平呈正相关, 与血清 circRNA SAMD4A 表达水平呈负相关, 提示 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 可能与 PD 患者认知障碍有关。且本研究发现, 发生认知障碍的 PD 患者受教育年限较短, 年龄较大, 血清 circRNA DLGAP4 表达水平、MoCA 评分较低, 血清 circRNA SAMD4A 表达水平较高, 进一步提示血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 表达水平、受教育年限、年龄可能与 PD 患者发生认知障碍关系紧密<sup>[24-26]</sup>。此外, 多因素 Logistic 回归分析发现, 血清 circRNA DLGAP4 表达水平降低、circRNA SAMD4A 表达水平升高、受教育年限较短、年龄较大均可能会增加 PD 患者发生认知障碍的风险, 及时监控血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 等指标水平, 对临床预防 PD 患者发生认知障碍甚是有益。

综上, PD 患者血清 circRNA DLGAP4 表达下调, circRNA SAMD4A 表达上调, 两者表达水平与 PD 严重

程度、认知障碍密切相关, 有望成为临床评估 PD 患者病情、判断 PD 患者是否发生认知障碍的辅助指标。但本研究有一定局限性: 纳入样本较少, 且本研究尚未探究血清 circRNA DLGAP4、circRNA SAMD4A 与 PD 患者预后的关系, 后期将扩大样本, 进行跟踪随访, 展开深入研究。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

柴琴琴: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 进行统计学分析; 范磊: 课题设计, 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 刘星亮、岳秉宏: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改

**参考文献**

- [1] Schirinzi T, Maftei D, Pieri M, et al. Increase of prokineticin-2 in serum of patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36 (4): 1031-1033. DOI: 10.1002/mds.28458.
- [2] Zhu Y, Zhu X, Zhou Y, et al. Reduced serum SIRT1 levels in patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study in China [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42 (5): 1835-1841. DOI: 10.1007/s10072-020-04711-z.
- [3] Xiong M, Qian Q, Liang X, et al. Serum levels of lipocalin-2 in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43 (3): 1755-1759. DOI: 10.1007/s10072-021-05579-3.
- [4] Hanan M, Simchovitz A, Yaron N, et al. A Parkinson's disease circRNAs resource reveals a link between circSLC8A1 and oxidative stress [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (9): e11942. DOI: 10.15252/emmm.201911942.
- [5] Zhong L, Ju K, Chen A, et al. Circulating circRNAs panel acts as a biomarker for the early diagnosis and severity of Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13 (7): 4289-4296. DOI: 10.3389/fnagi.2021.684289.
- [6] Feng Z, Zhang L, Wang S, et al. Circular RNA circDLGAP4 exerts neuroprotective effects via modulating miR-134-5p/CREB pathway in Parkinson's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522 (2): 388-394. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.102.
- [7] Wang W, Lv R, Zhang J, et al. circSAMD4A participates in the apoptosis and autophagy of dopaminergic neurons via the miR-29c-3p-mediated AMPK/mTOR pathway in Parkinson's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24 (1): 540-546. DOI: 10.3892/mmr.2021.12179.
- [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.1006-7876.2016.04.002. Parkinson's Disease and Movement Disorders Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association, Parkinson's disease and dyskinesia major of neurophysicians branch of Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition) [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2016, 49 (4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [9] Smith CR, 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. DOI: 10.1002/gps.5234.

- [10] Kataoka H, Sugie K. Health-related quality of life may predict disease staging in 10 years in Parkinson disease with Hoehn-Yahr Stage III[J]. *Neurol Clin Pract*, 2021, 11 (3): 261-266. DOI: 10.1212/CJP.0000000000000924.
- [11] Yang CG, Cai SM, Liu CY, et al. On the correlation between serum Cystatin C and Parkinson's disease in the Chinese population: a promising biomarker[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2): 349-357. DOI: 10.31083/j.jin2002034.
- [12] 李晓玲, 朱艳霞, 胡丽叶, 等. 津力达颗粒对 2 型糖尿病轻度认知功能障碍患者血管内皮功能及认知功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(8): 765-769. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.003.
- Li XL, Zhu YX, Hu LY, et al. Effect of Jinlida granules on vascular endothelial function and cognitive function in patients with mild cognitive impairment in type 2 diabetes[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(8): 765-769. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.08.003.
- [13] 杨钊, 康文岩, 刘军. 原发性帕金森病患者唾液 DJ-1 蛋白与非运动症状、 $\alpha$ -突触核蛋白的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(6): 423-426. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.009.
- Yang Z, Kang WY, Liu J. Association of salivary DJ-1 concentration and non-motor symptoms,  $\alpha$ -synuclein in primary Parkinson's disease patients[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2020, 37(6): 423-426. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.009.
- [14] Ma N, Zhang W, Wan J. Research progress on circRNA in nervous system diseases[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(8): 687-697. DOI: 10.2174/1567205017666201111114928.
- [15] Ravanidis S, Bougea A, Karampatsi D, et al. Differentially expressed circular RNAs in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(5): 1170-1179. DOI: 10.1002/mds.28467.
- [16] 娄小燕, 王涛, 高琼, 等. 阿尔茨海默病患者环状 RNA 差异表达初步分析[J]. *检验医学*, 2021, 36(11): 1114-1120. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.11.005.
- Lou XY, Wang T, Gao Q, et al. Preliminary analysis of differentially expressed circRNA of patients with Alzheimer's disease[J]. *Laboratory Medicine*, 2021, 36(11): 1114-1120. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.11.005.
- [17] Liu H, Zheng W, Song Z. circDlga4 alleviates cerebral ischaemic injury by binding to AUF1 to suppress oxidative stress and neuroinflammation[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3218-3232. DOI: 10.1007/s12035-022-02796-5.
- [18] Qiu L, He J, Chen H, et al. CircDLGAP4 overexpression relieves oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury by elevating NEGR1 through sponging miR-503-3p[J]. *J Mol Histol*, 2021, 21(11): 368-375. DOI: 10.1007/s10735-021-10036-8.
- [19] Hu X, Ma R, Cao J, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(6): 1776-1784. DOI: 10.1111/jcmm.16093.
- [20] 武冬冬, 杜危, 龙云飞, 等. 帕金森病患者主观认知减退的临床特征及其与情感症状的关系初探[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211221-00907.
- Wu DD, Du W, Long YF, et al. Clinical characteristics of subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease and its relationship with affective symptoms: a preliminary study[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2022, 55(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211221-00907.
- [21] 刘娜, 蒋森, 蔡倩, 等. 血清骨性蛋白与帕金森病患者病情严重程度及认知障碍的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(12): 1095-1098. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2021.0292.
- Liu N, Jiang S, Cai Q, et al. Correlation between serum bone protein and disease severity and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2021, 38(12): 1095-1098. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2021.0292.
- [22] Choe CU, Petersen E, Lezius S, et al. Association of lipid levels with motor and cognitive function and decline in advanced Parkinson's disease in the Mark-PD study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 85(1): 5-10. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.02.007.
- [23] 王巍. 帕金森病患者外周血中免疫炎症因子水平表达及作用机制研究[J]. *临床军医杂志*, 2021, 49(7): 787-788, 790. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.07.26.
- [24] 王玉玲, 高华, 蒋森, 等. Fas/FasL 信号通路在帕金森病大鼠多巴胺能神经元的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(4): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.016.
- Wang YL, Gao H, Jiang S, et al. Correlation between Fas/FasL Signaling Pathway and Dopaminergic Neurons in Rats with Parkinson's Disease[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28(4): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.016.
- [25] 赵佳佳, 木尼热·艾海提, 张宇洁, 等. 帕金森病的生物信息学分析及潜在治疗中药的预测[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(21): 23-27, 封4.
- Zhao JJ, Nimure Aihaiti, Zhang YH, et al. Bioinformatics analysis of Parkinson disease and prediction of potential treatment of traditional Chinese medicine[J]. *China Medical Herald*, 2021, 18(21): 23-27, back cover.
- [26] 刘蕊, 陈丽. 肠道微生物和 Toll 样受体与帕金森病的相关性研究进展[J]. *中国医药*, 2021, 16(12): 1907-1910. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.035.
- Liu R, Chen L. Research progress on the relationship between gut microbes, Toll-like receptors and Parkinson's disease[J]. *China Medicine*, 2021, 16(12): 1907-1910. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.035.

(收稿日期: 2022-06-28)