

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.013

论著·临床

血清 lncRNA 牛磺酸上调基因 1、lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 的表达水平在帕金森病患者严重程度及早期诊断中的意义

李金燕,朱可,樊新红,李建瑞,李艳艳,刘晨阳



基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2020D0029)

作者单位:710000 西安,兵器工业总医院神经内科(李金燕、朱可、樊新红、李建瑞),心脑血管重症医学科(李艳艳);

710075 西安高新医院神经内科(刘晨阳)

通信作者:刘晨阳,E-mail:910020350@qq.com

【摘要】目的 探讨血清 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (lncRNA TUG1) 和 lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 (lncRNA MALAT1) 表达水平与帕金森病(PD)严重程度的关系及对早期诊断的意义。方法 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月兵器工业总医院神经内科收治的 PD 患者 120 例作为观察组,根据 Hoehn-Yahr(H-Y)分级将观察组患者分为早期亚组(1~2.5 级)46 例和中晚期亚组(3~5 级)74 例,另外选择同期体检的健康志愿者 110 例为健康对照组。检测各组血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 的表达水平;采用 Spearman 分析两者与 PD 病情严重程度的相关性;比较不同严重程度 PD 患者临床资料的差异;多因素 Logistic 回归分析 PD 患者病情严重程度的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线检测血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 对 PD 患者病情的预测价值。结果 观察组患者血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平高于健康对照组($t/P=15.668/ <0.001$, $60.822/ <0.001$),且中晚期亚组水平高于早期亚组($t/P=6.670/ <0.001$, $17.793/ <0.001$),两者水平与病情严重程度呈显著正相关($r_s/P=0.608/ <0.001$, $0.712/ <0.001$);中晚期亚组患者简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分、帕金森病综合量表评分(UPDRS)均高于早期亚组($t/P=5.116/ <0.001$, $25.014/ <0.001$);MMSE 评分高、UPDRS 评分高、lncRNA TUG1 高、lncRNA MALAT1 高为影响 PD 患者严重程度的独立危险因素[$OR(95\% CI)=1.364(1.125 \sim 1.655)$ 、 $1.812(1.472 \sim 2.311)$ 、 $4.543(1.322 \sim 7.890)$ 、 $5.318(1.773 \sim 9.034)$]。血清 lncRNA TUG1、lncRNA MALAT1 单独及二者联合预测 PD 患者病情严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.770、0.846、0.894,二者联合预测的 AUC 优于其单项检测($Z/P=2.065/0.037$, $3.028/0.026$)。结论 血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平与 PD 发病及病情进展关系密切,检测两种指标水平对于预测 PD 早期发病和病情发展意义重大。

【关键词】 帕金森病; lncRNA 牛磺酸上调基因 1; lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1;严重程度;诊断预测价值

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A

The significance of serum lncRNA taurine upregulated gene 1 and lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 expression levels in the severity and early diagnosis of patients with Parkinson's disease Li Jinyan*, Zhu Ke, Fan Xinhong, Li Jianrui, Li Yanyan, Liu Chenyang. * Department of Neurology, Norinco General Hospital, Shaanxi, Xi'an 710000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Research Project (2020D0029)

Corresponding author: Liu Chenyang, E-mail: 910020350@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression levels of serum lncRNA taurine upregulated gene 1 (lncRNA TUG1) and lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (lncRNA MALAT1) and the severity of Parkinson's disease (PD) and its significance for early diagnosis. Methods One hundred and twenty PD patients admitted to the Department of Neurology, Norinco General Hospital from January 2022 to January 2024 were selected as the observation group. According to Hoehn-Yahr (H-Y) classification, the patients in the observation group were divided into early subgroup (grade I - II) 46 cases and middle-late subgroup (grade III - V) 74 cases. In addition, 110 healthy volun-

teers who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The expression levels of serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 in each group were detected, and the correlation between them and the severity of PD was analyzed by Spearman; the clinical data of PD patients with different severity were compared, multivariate Logistic analysis was used to analyze the influencing factors affecting the severity of PD patients, the predictive value of serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 in PD patients was detected by receiver operating curve (ROC). **Results** The levels of serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 in the observation group were higher than those in the healthy control group ($t/P=15.668/<0.001, 60.822/<0.001$), and the levels in the middle-late subgroup were higher than those in the early subgroup ($t/P=6.670/<0.001, 17.793/<0.001$), the levels of the two were significantly positively correlated with the severity of the disease ($r/P=0.608/<0.001, 0.712/<0.001$); the scores of Mini-Mental State Examination (MMSE) and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in the middle-late subgroup were higher than those in the early subgroup ($t/P=5.116/<0.001, 25.014/<0.001$); High MMSE score, high UPDRS score, high lncRNA TUG1 and high lncRNA MALAT1 were independent risk factors affecting the severity of PD patients [$OR(95\%)CI=1.364(1.125-1.655), 1.812(1.472-2.311), 4.543(1.322-7.890), 5.318(1.773-9.034)$]. The area under curve (AUC) of serum lncRNA TUG1, lncRNA MALAT1 alone and their combination in predicting the severity of PD patients were 0.770, 0.846 and 0.894, respectively. The AUC of combined prediction was better than that of single detection ($Z=2.065, 3.028, P=0.037, 0.026$). **Conclusion** Serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 levels are closely related to the pathogenesis and progression of PD. Combined detection of the two indicators is helpful to predict the early onset of PD, and combined with its changes in serum levels, it is of great significance to determine the development of PD.

[Key words] Parkinson's disease; lncRNA taurine up-regulated gene 1; lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; Degree of severity; Predictive value

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经退行性疾病,严重影响患者生活质量^[1]。据不完全统计,我国 65 岁以上老年人群中帕金森病患病率为 1.7%,预计到 2030 年将达 500 万^[2]。目前,PD 的诊断主要基于临床表现、生化指标或影像学检查,这些方法在诊断早期 PD 方面的表现并不理想。因此寻找更有效的生物标志物对早期 PD 进行诊断和疗效评估具有重要意义。lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (lncRNA taurine upregulated gene 1, lncRNA TUG1) 在成人脑中广泛表达,参与神经系统疾病相关的多个生物过程^[3]。lncRNA 肺腺癌转移相关转录子 1 (lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, lncRNA MALAT1) 在哺乳动物中高度保守,且在正常组织细胞核中具有较高的表达丰度。有研究发现,PD 患者血清 lncRNA MALAT1 表达明显增高^[4-5]。但 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 在 PD 患者病情评估及早期诊断中的价值尚待探讨。因此,本研究主要探讨其与帕金森病患者严重程度和病情发展之间的潜在联系,为未来的治疗策略提供新的靶点和思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月兵器工业总医院神经内科收治的 PD 患者 120 例作为观察组,男 67 例,女 53 例,年龄 52 ~ 78 (63.03 ±

8.03) 岁;体质指数 18 ~ 24 (20.99 ± 1.76) kg/m²;饮酒史 66 例,吸烟史 64 例;家族史 15 例;合并高血压者 21 例,冠心病者 34 例,糖尿病者 30 例,高血脂者 24 例。选择同期体检的健康志愿者 110 例为健康对照组,男 57 例,女 53 例,年龄 49 ~ 80 (62.85 ± 6.91) 岁;体质指数 18 ~ 23 (20.03 ± 2.15) kg/m²。2 组性别、年龄及体质指数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会审核批准 (202404281215000331152),受试者或家属知情同意并签署同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①符合帕金森病的诊断标准^[6];②经磁共振成像、肌电图等检查确诊;③神志清楚,可配合完成各项检测。(2) 排除标准:①特发性震颤、继发性帕金森病或帕金森综合征;②严重颅脑损伤;③合并肿瘤者;④外周和中枢神经系统的感染性、炎性或自身免疫性疾病;⑤严重的全身性疾病,如贫血、肝病、心力衰竭、肺病、慢性肾功能衰竭等;⑥其他神经退行性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 检测:于患者治疗前及健康对照组体检时采取空腹肘静脉血 8 ml,离心留取上清液待测。采用 TRIzol 法提取总核糖核酸,反转录获得互补脱氧核糖核酸,以此为模板进行实时荧光定量聚合酶链式反应,根据试剂盒设置

20 μ l 反应体系,反应条件为:95 $^{\circ}$ C 预变性 3 min;95 $^{\circ}$ C 40 s,58 $^{\circ}$ C 40 s,72 $^{\circ}$ C 55 s,共计 40 个循环,引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成。以 β -actin 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算其相对表达量,见表 1。

表 1 lncRNA TUG1、lncRNA MALAT1 及内参 β -actin 的引物序列

Tab. 1 Primer sequences for lncRNA TUG1, lncRNA MALAT1, and internal reference β -actin

指标	上游引物	下游引物
lncRNA TUG1	5'-CTATACTCAGCTTCA-GTGTT-3'	5'-TACTGTATGGCCACC-ACTCC-3'
lncRNA MALAT1	5'-GAAGATAGGCATTG-AGTGGCT-3'	5'-CTGAAGAGCATTGGA-GATCAGC-3'
β -actin	5'-AGCCCATCCTTCGAG-TACAAA-3'	5'-TCTTGCTGCGATAAC-TGCTGG-3'

1.3.2 PD 患者的严重程度分级:根据 Hoehn-Yahr (H-Y) 分级对患者病情进行评估^[7]。1 级:单侧肢体受累,但不影响轴向功能;1.5 级:单侧肢体受累,伴有轻微身体症状;2 级:双侧肢体受累,但不影响平衡功能;2.5 级:双侧肢体受累,经后拉试验后可恢复平衡;3 级:双侧肢体受累,出现平衡障碍,但具有部分独立能力;4 级:严重残疾,但可站立或行走;5 级:只能卧床或依靠轮椅移动,日常生活依赖别人帮助。其中 1 ~ 2.5 级者为早期亚组共 46 例,3 ~ 5 级者为中晚期亚组共 74 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;单因素及多因素 Logistic 回归分析模型分析 PD 病情严重程度的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 对 PD 疾病进展的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平比较 观察组血清 lncRNA TUG1、MALAT1 表达水平高于健康对照组($P < 0.01$),见表 2。

2.2 PD 患者 2 亚组血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平及其与 PD 严重程度相关性 中晚期亚组 PD 患者血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平高于早期亚组($P < 0.01$),见表 3。Spearman 相关性分析显示,血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平与 H-Y 分级呈正相关($r_s/P = 0.608/ < 0.001$, $0.712/ < 0.001$)。

表 2 健康对照组与观察组血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 levels between healthy control group and observation group

组 别	例数	lncRNA TUG1	lncRNA MALAT1
健康对照组	110	1.08 $\pm$ 0.20	1.21 $\pm$ 0.14
观察组	120	1.65 $\pm$ 0.33	5.23 $\pm$ 0.68
t/P 值		15.668/ < 0.001	60.822/ < 0.001

表 3 早期亚组与中晚期亚组 PD 患者血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum lncRNA TUG1 and lncRNA MALAT1 levels between early and mid to late-stage subgroups of PD patients

组 别	例数	lncRNA TUG1	lncRNA MALAT1
早期亚组	46	1.41 $\pm$ 0.21	3.98 $\pm$ 0.65
中晚期亚组	74	1.80 $\pm$ 0.36	6.01 $\pm$ 0.58
t/P 值		6.670/ < 0.001	17.793/ < 0.001

2.3 2 亚组患者临床资料比较 2 亚组性别、年龄、BMI、饮酒史、吸烟史、病程、合并非运动症状、基础疾病和相关实验室指标间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),中晚期亚组患者 MMSE 和 UPDRS 评分高于早期亚组($P < 0.01$),见表 4。

2.4 影响 PD 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析 以 PD 患者病情严重程度为因变量(赋值:病情中晚期为“1”;否为“0”),以 lncRNA TUG1、lncRNA MALAT1、MMSE 评分和 UPDRS 评分为自变量(连续录入)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:MMSE 评分高、UPDRS 评分高、lncRNA TUG1 高、lncRNA MALAT1 高为影响 PD 患者严重程度的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

2.5 血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平对 PD 患者病情严重程度的预测价值 绘制血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平对 PD 患者病情严重程度的预测价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 lncRNA TUG1、lncRNA MALAT1 单独及二者联合预测 PD 患者病情严重程度的 AUC 分别为 0.770、0.846、0.894,二者联合预测的 AUC 优于其单项检测($Z/P = 2.065/0.037$, $3.028/0.026$),见表 6、图 1。

3 讨 论

PD 是一种常见的神经退行性疾病,在世界上仅次于阿尔茨海默病。随着我国人口的老龄化,PD 的发病率也在不断上升,已成为人口与健康领域的一个重要科学和社会问题^[8]。到目前为止,还没有有效的药物

表 4 早期亚组与中晚期亚组 PD 患者临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between early and late-stage subgroups of PD patients

项 目	早期亚组 (n = 46)	中晚期亚组 (n = 74)	χ^2/t 值	P 值
性别[(例)%]	女	20(43.48)	0.014	0.905
	男	26(56.52)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.26 $\pm$ 6.02	62.89 $\pm$ 5.89	0.332	0.741
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.36 $\pm$ 2.08	20.76 $\pm$ 1.83	1.656	0.100
饮酒史[(例)%]	26(56.52)	40(54.05)	0.070	0.792
吸烟史[(例)%]	21(45.65)	43(58.11)	1.768	0.184
PD 病程($\bar{x} \pm s$, 年)	4.36 $\pm$ 0.78	4.59 $\pm$ 1.02	1.309	0.193
MMSE($\bar{x} \pm s$, 分)	23.27 $\pm$ 3.89	27.09 $\pm$ 4.03	5.116	<0.001
UPDRS($\bar{x} \pm s$, 分)	75.73 $\pm$ 6.09	110.89 $\pm$ 8.23	25.014	<0.001
合并非运动症状[(例)%]	24(52.17)	39(52.70)	0.003	0.955
基础疾病[(例)%]	高血压	12(16.22)	0.220	0.639
	冠心病	20(27.03)	0.162	0.687
	糖尿病	19(25.68)	0.047	0.828
	高血脂	16(21.62)	0.317	0.573
实验室指标($\bar{x} \pm s$)	胆固醇 (mmol/L)	4.27 $\pm$ 0.32	0.606	0.546
	三酰甘油 (mmol/L)	2.58 $\pm$ 0.27	1.320	0.190
	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.17 $\pm$ 0.38	0.310	0.757
	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.25 $\pm$ 0.20	0.729	0.467
	载脂蛋白 A (mg/L)	226.78 $\pm$ 58.20	1.090	0.278
	凝血酶时间(s)	12.09 $\pm$ 2.34	0.554	0.581
	D-二聚体 (mg/L)	0.25 $\pm$ 0.16	0.553	0.581
	PT(s)	30.04 $\pm$ 2.82	1.011	0.314
	APTT(s)	12.10 $\pm$ 1.58	0.426	0.671

注:MMSE. 简易智能精神状态检查量表;UPDRS. 帕金森病综合评分量表;PT. 凝血酶原时间;APTT. 活化部分凝血活酶时间。

表 5 PD 患者病情严重程度的多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the severity of PD patients' condition

变 量	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
MMSE 评分高	0.311	0.099	9.934	0.002	1.364	1.125 ~ 1.655
UPDRS 评分高	0.412	0.385	5.724	0.003	1.812	1.472 ~ 2.311
lncRNA TUG1 高	3.542	1.665	4.527	0.033	4.543	1.322 ~ 7.890
lncRNA MALAT1 高	1.671	0.561	8.889	0.003	5.318	1.773 ~ 9.034

表 6 血清 lncRNA TUG1、lncRNA MALAT1 水平对 PD 患者病情严重程度的预测价值

Tab.6 Serum lncRNA TUG1 The predictive value of lncRNA MALAT1 level for the severity of PD patients' condition

指 标	截断值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA TUG1	1.632	0.770(0.637 ~ 0.873)	0.657	0.850	0.507
lncRNA MALAT1	5.121	0.846(0.723 ~ 0.929)	0.886	0.700	0.586
二者联合		0.894(0.757 ~ 0.948)	0.743	0.951	0.694

治疗 PD,确诊的 PD 患者只能通过药物治疗来缓解病程^[9]。因此,PD 的早期诊断、治疗和预防已成为研究的热点和焦点。

lncRNA TUG1 是一个长约 9.7 kb 的非编码 RNA,最初在牛磺酸处理的小鼠视网膜细胞的基因组筛选中

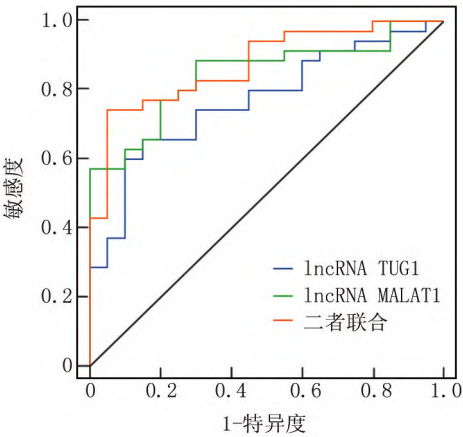


图 1 血清 lncRNA TUG1、MALAT1 水平对 PD 患者病情严重程度的 ROC 曲线分析

Fig.1 ROC curve analysis of serum lncRNA TUG1 and MALAT1 levels on the severity of PD patients' condition

被发现^[10-11],参与调节细胞生长、肿瘤发生、迁移和侵袭等多个生物过程^[12]。在成人脑中,lncRNA TUG1 广泛表达,并与神经系统疾病密切相关^[13]。已有文献指出,亨廷顿病患者的尾状核中 lncRNA TUG1 显著升高^[14]。本研究发现,lncRNA TUG1 在 PD 患者血清中表达水平明显升高,且与病情严重程度呈正相关,与 Cheng 等^[15]研究的结果相一致。其研究还指出,PD 患者血清 lncRNA TUG1 与 UPDRS、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 水平呈正相关,而慢性神经炎症反应是影响 PD 发展的重要因素之一^[16]。这些研究说明随着神经炎症反应水平的加剧,lncRNA TUG1 的表达水平升高,导致病情的严重程度增加。本研究进一步多因素 Logistic 回归分析发现,血清高水平的 lncRNA TUG1 是影响 PD 病情严重程度的独立危险因素,且对疾病严重有一定的预测价值,表明 lncRNA TUG1 参与了 PD 疾病发生与发展,其可作为早期判断 PD 患者病情严重程度的血清标志物。分析其原因,lncRNA TUG1 可能通过影响小胶质细胞的增殖和促炎因子的释放,或通过抑制抗炎作用(干扰调节性 T 细胞等免疫调节细胞的功能等),从而参与 PD 的病理过程^[15-17];其次,lncRNA TUG1 可直接与核因子 κ B 亚单位 p65 结合,调控巨噬细胞的极化,进而影响神经炎症反应的程度,推动 PD 进展^[18]。

lncRNA MALAT1 是一种高度保守的 lncRNA,通过调节单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞的炎症反应参与多种中枢神经系统疾病如 PD、阿尔茨海默病等的发生^[19]。有研究发现,lncRNA MALAT1 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的 PD 小鼠模型和脂多糖/三磷酸腺苷诱导的小胶质细胞模型中高表达,敲低 MALAT1 可抑制核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的表达升高,从而抑制炎症小体的激活和 ROS 的产生^[20],提示 lncRNA MALAT1 可能通过促进神经炎症反应加重 PD 病情。本研究也发现,PD 患者血清 lncRNA MALAT1 表达增高,且与病情严重程度呈正相关。多项研究包括临床 PD 患者和小鼠模型均证实了这一结果^[4]。这可能是由于血清 lncRNA MALAT1 与血清淀粉样蛋白 A3 相互作用,促进了炎症反应因子如 TNF- α 和 IL-6 的释放,不仅加剧了神经炎症反应的水平,还可能进一步影响神经元的正常功能,促进病情的进展^[21-23]。另外 Liu 等^[24]研究发现,lncRNA MALAT1 可作用于 miR-124,促进多巴胺能神经元的凋亡,进而加重 PD 患者的运动及非运动症状。Cai 等^[20]研究还发现,lncRNA MALAT1 可通过增强子募集 zeste 同源物 2 到 Nrf2 的启动子,从而抑制 Nrf2 的表达,促进神经炎症反应。进一步研究发现,lncRNA MALAT1 是影响 PD 疾病进展的危险因素,且对病情严重有一定的预测价值,与德国一项队列研究的结果相一致^[25]。分析其中的原因:lncRNA MALAT1 可能通过触发炎症反应功能障碍,如促进炎症小体活化、促进细胞的凋亡和自噬、影响神经信号的传导等参与 PD 的发病机制。Liu 等^[26]研究发现,lncRNA MALAT1 可促进细胞因子信号转导抑制因子 3 启动子的甲基化来抑制其表达,从而促进 PD 发展。另外,有证据表明,lncRNA MALAT1 可作用于一系列在 PD 发展中起重要作用的微小 RNA (microRNA, miRNA) 如 miR-155、miR-124 等,参与修饰突触核蛋白相关抗原的免疫功能^[27-29],影响中枢小胶质细胞的激活,最终促进神经元的变性或坏死。

本研究还通过 ROC 曲线分析发现,血清 lncRNA TUG1、MALAT1 联合对 PD 疾病程度评估的 AUC 大于两指标单独预测,表明血清 lncRNA TUG1、MALAT1 联合对 PD 患者病情严重程度有较好的预测效能。

4 结 论

综上所述,PD 患者血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 水平升高,且与 PD 患者疾病严重程度显著相关,且两者水平升高对患者病情进展有较高的预测价值,联合检测有助于临床及早制定个体化干预措施以改善患者治疗效果。本研究也存在一定的局限性,为横断面研究,样本量较小,后期还需大样本、多中心的研究,结合基础实验进一步阐明血清 lncRNA TUG1 和 lncRNA MALAT1 调控 PD 病情进展的具体机制,进一步验证并确定其在临床实践中的应用价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李金燕、刘晨阳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;朱可:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;樊新红、李建瑞:实施研究过程,资料搜集整理;李艳艳:进行统计学分析,论文修改

参考文献

- [1] 叶文豪,刘淳博,仲光尚,等. 帕金森病的发病机制与治疗现状[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(1): 124-126, 136. DOI: 10.3969/j. issn. 1001-5817. 2024. 01. 021.
- [2] 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学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma. j. cn113694-20200331-00233.
- [3] Wang H, Liao S, Li H, et al. Long non-coding RNA TUG1 sponges miR-145a-5p to regulate microglial polarization after oxygen-glucose deprivation[J]. Front Mol Neurosci, 2019, 12: 215. DOI: 10.

- 3389/fnmol. 2019. 00215.
- [4] Yang H. LncRNA MALAT1 potentiates inflammation disorder in Parkinson's disease[J]. Int J Immunogenet, 2021, 48(5):419-428. DOI: 10.1111/iji.12549.
- [5] Chen Q, Huang XY, Li RJ. LncRNA MALAT1 / miR-205-5p axis regulates MPP⁺-induced cell apoptosis in MN9D cells by directly targeting LRRK2[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2):563-572.
- [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委员会. 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.
- [7] 陈永平, 商慧芳. 2016 中国帕金森病诊断标准解读[J]. 中国实用内科学杂志, 2017, 37(2):124-126. DOI: 10.19538/j.cnk2017020110.
- [8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.005.
- [9] 陈先文, 王刚, 陈生弟. 帕金森病药物治疗研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(5):542-547. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2024.05.008.
- [10] Bagyinszky E, Giau VV, An SA. Transcriptomics in Alzheimer's disease: Aspects and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10):3517. DOI: 10.3390/ijms21103517.
- [11] Baliou S, Kyriakopoulos AM, Spandidos DA, et al. Role of taurine, its haloamines and its lncRNA TUG1 in both inflammation and cancer progression. On the road to therapeutics(Review)[J]. Int J Oncol, 2020, 57(3):631-664. DOI: 10.3892/ijo.2020.5100.
- [12] Fu C, Chen J, Lu J, et al. Downregulation of TUG1 promotes melanogenesis and UVB-induced melanogenesis[J]. Exp Dermatol, 2019, 28(6):730-733. DOI: 10.1111/exd.13929.
- [13] 安怡, 黄建敏. 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 广西医学, 2022, 44(22):2664-2668. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2022.22.17.
- [14] Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration[J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(2):245-254. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.12.006.
- [15] Cheng J, Duan Y, Zhang F, et al. The role of lncRNA TUG1 in the Parkinson disease and its effect on microglial inflammatory response[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(2):327-334. DOI: 10.1007/s12017-020-08626-y.
- [16] Horvath I, Iashchishyn IA, Moskalenko RA, et al. Co-aggregation of pro-inflammatory S100A9 with α -synuclein in Parkinson's disease: Ex vivo and in vitro studies[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):172. DOI: 10.1186/s12974-018-1210-9.
- [17] Seo J, Jung J, Jang DS, et al. Induction of cell death by betulinic acid through induction of apoptosis and inhibition of autophagic flux in microglia BV-2 cells[J]. Biomol Ther (Seoul), 2017, 25(6):618-624. DOI: 10.4062/biomolther.2016.255.
- [18] 温思露, 李芬, 邓玉琴, 等. miRNA 和 lncRNA 调控巨噬细胞极化在变应性疾病中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(3):266-274. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2023.03.011.
- [19] Mohan S, Hakami MA, Dailah HG, et al. Bridging autoimmunity and epigenetics: The influence of lncRNA MALAT1[J]. Pathol Res Pract, 2024, 254:155041. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155041.
- [20] Cai LJ, Tu L, Huang XM, et al. LncRNA MALAT1 facilitates inflammasome activation via epigenetic suppression of Nrf2 in Parkinson's disease[J]. Mol Brain, 2020, 13(1):130. DOI: 10.1186/s13041-020-00656-8.
- [21] Puthanveetil P, Chen S, Feng B, et al. Long non-coding RNA MALAT1 regulates hyperglycaemia induced inflammatory process in the endothelial cells[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2015, 19(6):1418-1425. DOI: 10.1111/jcmm.12576.
- [22] 王大勇, 张强, 徐斌, 等. 丁苯酞联合美多芭治疗老年帕金森病效果及相关指标变化[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(1):44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.011.
- [23] 纪海涛, 赵颖馨, 于锡巧, 等. 氧化应激环境下 lncRNA MALAT1 对内皮细胞 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(8):92-96. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.214.
- [24] Liu W, Zhang Q, Zhang J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to cell apoptosis by sponging miR-124 in Parkinson disease[J]. Cell Biosci, 2017, 7:19. DOI: 10.1186/s13578-017-0147-5.
- [25] Kraus TFJ, Haider M, Spanner J, et al. Altered long noncoding RNA expression precedes the course of parkinson's disease-a preliminary report[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(4):2869-2877. DOI: 10.1007/s12035-016-9854-x.
- [26] Liu Y, Feng D, Liu F, et al. LncRNA MALAT1 facilitates Parkinson's disease progression by increasing SOCS3 promoter methylation[J]. Gerontology, 2024;11-18. DOI: 10.1159/000541719.
- [27] Thome AD, Harms AS, Volpicelli-Daley LA, et al. microRNA-155 regulates alpha-synuclein-induced inflammatory responses in models of Parkinson disease[J]. J Neurosci, 2016, 36(8):2383-2390. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3900-15.2016.
- [28] 刘畅, 葛静雅, 刘慧群. 芪芍益肾平肝方联合重复经颅磁刺激对帕金森病患者血浆 miR-29 a、miR-137 表达的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(5):797-800, 805. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2021.05.020.
- [29] 侯九毓, 段丛妍, 林维方, 等. microRNAs 在帕金森病发病机制中作用研究进展[J]. 河北医药, 2024, 46(1):112-116. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.01.027.

(收稿日期: 2024-10-31)