

# 人软骨糖蛋白 39 与帕金森病相关性研究

杨新新 许可 崔桂云 张尊胜 花放 沈霞 项洁 张扬 张沈阳

**【摘要】 目的** 探讨人软骨糖蛋白 39(YKL-40)在帕金森病诊断中的临床价值。**方法** 酶联免疫吸附试验检测 63 例帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平,统一帕金森病评价量表(UPDRS)和 Hoehn-Yahr 分期评价患者日常生活活动能力、运动功能和病情严重程度,Spearman 秩相关分析比较 YKL-40 表达水平与帕金森病之关联性,受试者工作特征(ROC)曲线评价 YKL-40 诊断帕金森病敏感性和特异性。**结果** 帕金森病组患者血清 YKL-40 表达水平 $[(3.72 \pm 0.10) \text{ ng/ml}]$ 高于对照组 $[(2.92 \pm 0.18) \text{ ng/ml}]$ 且差异有统计学意义( $t = 4.141, P = 0.000$ )。血清 YKL-40 表达水平与 UPDRS 评分( $r_s = 0.872, P = 0.000$ )和 Hoehn-Yahr 分期( $r_s = 0.704, P = 0.000$ )均呈正相关。ROC 曲线显示 YKL-40 诊断帕金森病之灵敏度为 95.26%、特异度 73.34%。**结论** 血清 YKL-40 表达变化与帕金森病病情严重程度有关,可以作为诊断帕金森病的实验室参考指标之一。

**【关键词】** 帕金森病; 糖蛋白类

## Study on the correlation between YKL-40 and Parkinson's disease

YANG Xin-xin<sup>1</sup>, XU Ke<sup>1</sup>, CUI Gui-yun<sup>1</sup>, ZHANG Zun-sheng<sup>1</sup>, HUA Fang<sup>1</sup>, SHEN Xia<sup>1</sup>, XIANG Jie<sup>2</sup>, ZHANG Yang<sup>3</sup>, ZHANG Shen-yang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Rehabilitation, <sup>3</sup>Department of Intensive Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221006, Jiangsu, China

Corresponding author: YANG Xin-xin (Email: neurologyang@126.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the value of YKL-40 in diagnosing Parkinson's disease (PD). **Methods** Blood samples of 63 PD patients and 60 healthy controls were collected in this study. YKL-40 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn-Yahr (H-Y) stage were used to assess the ability of daily life, motor function and disease severity of PD patients. Then the correlation between YKL-40 and motor symptoms of PD was analyzed by Spearman's rank correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate the sensitivity and specificity of YKL-40 in diagnosing PD. **Results** The YKL-40 levels in PD patients were  $(3.72 \pm 0.10) \text{ ng/ml}$ , which was significantly higher than that in healthy controls  $[(2.92 \pm 0.18) \text{ ng/ml}; t = 4.141, P = 0.000]$ . Spearman analysis indicated that there was positive correlation between YKL-40 and UPDRS scores ( $r_s = 0.872, P = 0.000$ ), and between YKL-40 and H-Y stage ( $r_s = 0.704, P = 0.000$ ). ROC curve indicated that the sensitivity and specificity of YKL-40 in diagnosing PD was 95.26% and 73.34%, respectively. **Conclusions** There was a correlation between YKL-40 and the severity of PD, so YKL-40 can be used as a biomarker in diagnosing PD.

**【Key words】** Parkinson disease; Glycoproteins

This study was supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81301077).

帕金森病(PD)是以老年人好发的神经变性疾病

病,发病率仅次于阿尔茨海默病(AD)<sup>[1]</sup>。临床主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常<sup>[2-3]</sup>,其发病机制尚不十分清楚,与老龄化、环境、毒素[如 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)]、基因突变等因素有关,发病机制涉及氧化应激、炎症、细胞凋亡等<sup>[4-5]</sup>。近年研究发现,帕金森病与炎症反应关系密切,多种炎症因子如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等均参与帕金森病的

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.12.014

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81301077)

作者单位:221006 徐州医学院附属医院神经内科(杨新新、许可、崔桂云、张尊胜、花放、沈霞、张沈阳),康复科(项洁),重症医学科(张扬)

通讯作者:杨新新(Email:neurologyang@126.com)

发生与发展过程<sup>[6]</sup>。人软骨糖蛋白 39(YKL-40)是一种炎性标志物,在炎症部位的巨噬细胞中大量表达,可促进细胞趋化、黏附、迁移,参与急慢性炎症反应过程。YKL-40参与多种炎症的发生如骨关节炎、肿瘤、心脑血管病等<sup>[7-10]</sup>,但其与帕金森病的关系尚不十分清楚,本研究通过测定帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平,分析其与统一帕金森病评价量表(UPDRS)和 Hoehn-Yahr 分期间的相关性,同时采用受试者工作特征(ROC)曲线评价 YKL-40 诊断帕金森病的敏感性和特异性,以期探讨其能否成为帕金森病诊断的实验室参考指标。

## 资料与方法

### 一、研究对象

1. 病例选择 (1)帕金森病诊断符合英国帕金森病脑库标准,即在运动迟缓的基础上存在肌强直、静止性震颤、姿势步态异常中的至少一项,并排除帕金森综合征和帕金森叠加综合征。(2)排除心脑血管疾病、骨关节病、系统性内分泌疾病、自身免疫性疾病、肿瘤,以及有酒精或药物滥用史患者,以防止其他疾病对 YKL-40 表达水平的干扰。

2. 一般资料 (1)帕金森病组:研究对象为 2012 年 6 月-2013 年 11 月在徐州医学院附属医院门诊就诊或住院治疗且诊断明确的 63 例帕金森病患者,男性 35 例,女性 28 例;年龄 45~82 岁,平均(59.63±5.81)岁;病程 0.50~11 年,平均(4.48±2.45)年;多巴丝肼(美多芭)等效口服剂量 375~1150 mg/d,平均(481.24±393.51) mg/d。(2)正常对照组:选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共 60 例,男性 34 例,女性 26 例;年龄 44~81 岁,平均(57.68±5.26)岁。两组受试者性别( $\chi^2=0.020$ ,  $P=0.888$ )、年龄( $t=1.950$ ,  $P=0.054$ )比较,差异无统计学意义,均衡可比。

### 二、研究方法

1. 神经心理学测验 (1)UPDRS 评分:帕金森病组患者仅行日常生活活动能力(UPDRS II)和运动功能(UPDRS III)评价,评分越高、表明病情越严重。(2)Hoehn-Yahr 分期:共分为 1~5 期,级别越高、病情越严重。1 期,仅单侧肢体受累;2 期,双侧肢体或中线均受累,但无平衡功能障碍;3 期,双侧肢体受累且出现平衡功能障碍;4 期,病情严重者丧失活动能力,但仍可行走和站立;5 期,除非得到他人帮

助否则只能卧床或坐轮椅。

2. 实验室检测 所有受试者均清晨空腹采集肘静脉血 3 ml,置负压采血管中,4℃环境下以离心半径 8 cm、转速 3000 r/min 高速离心 10 min,留取血浆置 -80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 YKL-40 表达水平,检测试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据的处理与分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,行两独立样本的  $t$  检验;YKL-40 表达水平与 UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分期间的相关性行 Spearman 秩相关分析;采用 ROC 曲线评价 YKL-40 诊断帕金森病的敏感性与特异性。以  $P\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、血清 YKL-40 表达变化

ELISA 法检测结果显示,与正常对照组相比,帕金森病组患者血清 YKL-40 表达水平升高[(3.72±0.10) ng/ml 对 (2.92±0.18) ng/ml],组间差异有统计学意义( $t=4.141$ ,  $P=0.000$ );其中男性帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平[(3.66±0.59) ng/ml]与女性患者[(3.77±0.71) ng/ml]之间差异无统计学意义( $t=0.645$ ,  $P=0.522$ )。

二、血清 YKL-40 表达变化与帕金森病严重程度的相关性分析

1. YKL-40 表达水平与 UPDRS 评分的相关性分析 随着 UPDRS 评分的增加,帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平逐渐升高,并与 UPDRS 评分呈正相关( $r_s=0.872$ ,  $P=0.000$ ),提示血清 YKL-40 表达变化可以反映帕金森病之病情严重程度。

2. YKL-40 表达水平与 Hoehn-Yahr 分期的相关性分析 帕金森病患者平均 Hoehn-Yahr 分期为(2.24±0.97)期,且随着 Hoehn-Yahr 分期的增加,其血清 YKL-40 表达水平逐渐升高,二者之间呈正相关( $r_s=0.704$ ,  $P=0.000$ )。

### 三、YKL-40 诊断帕金森病的敏感性与特异性

为检验 YKL-40 对帕金森病的诊断价值,将血清 YKL-40 作为预测因子,绘制 ROC 曲线,结果显示,曲线下面积为 0.86±0.03(95%CI:0.790~0.919,  $P=0.000$ ;图 1),其诊断灵敏度和特异度分别为

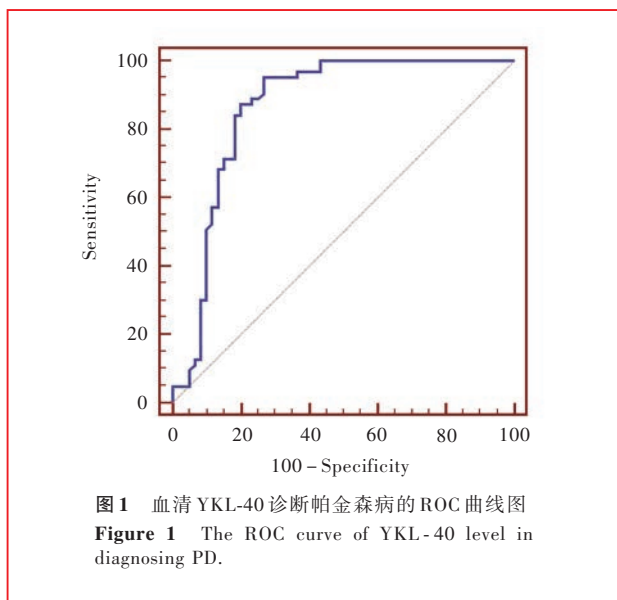


图1 血清 YKL-40 诊断帕金森病的 ROC 曲线图  
Figure 1 The ROC curve of YKL-40 level in diagnosing PD.

95.26%和 73.34%。提示血清 YKL-40 可以作为诊断帕金森病的实验室参考指标之一。

## 讨 论

YKL-40 最早发现于非泌乳期牛的乳汁中,是一条由多肽链构成的糖蛋白,因其氨基末端(N末端)起始的 3 个氨基酸分别为酪氨酸(Y)、赖氨酸(K)和亮氨酸(L)且相对分子质量为  $40 \times 10^3$  而得名<sup>[9]</sup>,其编码基因壳质酶 3 类似物位于第 1 号染色体 q31-q32 之高度保守区域,包含 10 个外显子并编码 383 个氨基酸。YKL-40 可由多种细胞分泌如巨噬细胞、中性粒细胞等,作为一种参与急慢性炎症的因子可参与多种疾病的发生如缺血性卒中,但其与帕金森病的关系尚不清楚。

目前,帕金森病的诊断主要根据临床表现和体格检查,而影像学检查(CT、MRI、PET)仅为辅助手段,主要起排除诊断作用。换言之,迄今为止帕金森病尚无特异性检查手段,特别是血清学指标。帕金森病涉及多种病理学机制,其中炎症反应在发病过程中起重要作用。动物实验证实,非甾体抗炎药(NSAID)能减少神经毒素如 6-羟多巴胺(6-OHDA)引起的中脑多巴胺能神经元损伤<sup>[11]</sup>;临床研究也发现,非甾体类抗炎药对帕金森病患者有益<sup>[12]</sup>。流行病学调查资料显示,代谢性疾病和全身炎症性疾病可增加帕金森病之发病风险,在老龄化和帕金森病进程中,由于神经血管结构改变、神经胶质细胞形态异常而使血-脑屏障功能受损、通透性增加,使正常状态下不能透过血-脑屏障的有毒物质如白细胞

介素、肿瘤坏死因子等透过血-脑屏障而致神经元损伤<sup>[12]</sup>,提示炎症参与了帕金森病的发生与发展。由于帕金森病的发病过程涉及炎症机制,而 YKL-40 与多种中枢神经系统疾病有关,因此我们对帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平进行测定,以期探讨其与帕金森病之间的关联性。结果显示,帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平明显升高,但与性别无明显关联性。既往研究表明,帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平较正常对照组稍下降,但差异无统计学意义,而帕金森病患者脑脊液 YKL-40 表达水平较正常对照组明显下降<sup>[13]</sup>,与本研究结果不尽一致。我们推测可能是由于两项研究所纳入的病例存在差异,其中以病程差异最为显著,也可能炎症反应在帕金森者的不同病程阶段表现不一,尚待进一步研究加以证实。

UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分期是临床常用的帕金森病评价量表,能够反映病情进展程度。为进一步探讨血清 YKL-40 表达变化与帕金森病的关联性,我们对帕金森病患者血清 YKL-40 表达水平与 UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分期进行相关性分析。结果显示,血清 YKL-40 表达水平与帕金森病患者 UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分期均呈正相关;而且血清 YKL-40 诊断帕金森病的敏感性和特异性均较好。由此可见,YKL-40 表达变化与帕金森病患者的病情严重程度有一定关联性,可能成为诊断帕金森病的血清学标志物之一。

## 参 考 文 献

- [1] Xiong N, Sun SG. The potential mechanisms for motor complications of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:656-662. [熊念, 孙圣刚. 帕金森病运动并发症发生机制的研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:656-662.]
- [2] Lu F, Chen CS, Liu J, Hao HY, Shao M. Study on gambling impulse in patients with Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:712-714. [陆菲, 陈楚霜, 刘静, 郝宏莹, 邵明. 帕金森病患者赌博冲动发生情况调查与分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:712-714.]
- [3] Sun Q, Chen W, Chen SD. Biomarkers in the early diagnosis of Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:667-672. [孙倩, 陈伟, 陈生弟. 帕金森病早期诊断的生物标志物. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:667-672.]
- [4] Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiol Dis*, 2013, 51:35-42.
- [5] Foltynie T, Kahan J. Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment. *J Neurol*, 2013, 260:1433-1440.
- [6] More SV, Kumar H, Kim IS, Song SY, Choi DK. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis

- of Parkinson's disease. *Mediators Inflamm*, 2013:ID952375.
- [7] Pan JJ, Ge YS, Xu GL, Li JS, Ying WD, Ma JL, Yu JH, Liu WB, Ren WH, Zhang CH. The expression of YKL-40 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance. *Zhonghua Gan Dan Wai Ke Za Zhi*, 2013, 19:433-437. [潘晶晶, 葛勇胜, 许戈良, 李建生, 英卫东, 马金良, 余继海, 刘文斌, 任维华, 张传海. 人类软骨糖蛋白 39 在肝癌中的表达及临床意义. *中华肝胆外科杂志*, 2013, 19:433-437.]
- [8] Diao YY, Lü QZ, Yang CS, Wei D. Association between serum YKL-40 levels and endothelial function in hypertensive patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 41:121-125. [刁盈盈, 吕迁洲, 杨昌生, 魏多. 高血压患者血清人软骨糖蛋白水平变化及其与内皮功能的相关性研究. *中华心血管病杂志*, 2013, 41:121-125.]
- [9] Yang LP, Zhang GH, Wang S, Wang BB. A study of carotid atherosclerotic plaque and serum levels of YKL-40 and ox-LDL in patients with cerebral infarction. *Zhongguo Yi Shi Za Zhi*, 2013, 15:449-452. [杨丽萍, 张国华, 王珊, 王斌斌. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血清 YKL-40、ox-LDL 水平的相关性. *中国医师杂志*, 2013, 15:449-452.]
- [10] Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40: an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8:61.
- [11] Thakur P, Nehru B. Anti-inflammatory properties rather than anti-oxidant capability is the major mechanism of neuroprotection by sodium salicylate in a chronic rotenone model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2013, 231:420-431.
- [12] Zhang L, Dong JD, Lu M, Zhang YD. Developing research of inflammation response in Parkinson's disease. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2013, 21:223-227. [张丽, 董靖德, 鲁明, 张颖冬. 炎症反应在帕金森病中的研究进展. *中国临床神经科学*, 2013, 21:223-227.]
- [13] Olsson B, Constantinescu R, Holmberg B, Andreassen N, Blennow K, Zetterberg H. The glial marker YKL-40 is decreased in synucleinopathies. *Mov Disord*, 2013, 28:1882-1885.
- (收稿日期:2014-09-10)

· 读者·作者·编者·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名. 刊名, 年, 卷:起页-止页。

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:127-136. [高山. 经颅多普勒超声十年进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页。

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252. [Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名//专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:析出文献起页-止页。

举例:[3] 吕传真. 肌肉疾病//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径。

举例:[4] 陈彪. 帕金森 [M/CD]/贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005.

[5] Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role [J/OL]. *Am J Nurs*, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[6] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer [M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息, 会议地点, 年份. 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页。

举例:[7] 中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编, 北戴河, 2002. 北京:中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.