

帕金森病患者血尿酸、谷胱甘肽水平与认知功能的相关性研究

陶陈娟 李圆 王小川 卢晓东

[摘要] 目的 探讨帕金森病患者血尿酸与血浆谷胱甘肽水平与认知功能的相关性。方法 选取帕金森病患者122例为帕金森病组,行蒙特利尔认知评估量表评分后分为不伴认知障碍组和认知障碍组,同时行帕金森病统一评价量表第3部分(UPDRS III)评分和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分。另选取同期体检者50例为对照组,帕金森病组和对照组均测定空腹静脉血尿酸及血浆谷胱甘肽值。结果 帕金森病组的血尿酸及血浆谷胱甘肽水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=8.23、23.72, P 均 <0.05);帕金森病伴认知障碍组的血尿酸、血浆谷胱甘肽水平低于不伴认知障碍组,差异均有统计学意义(t 分别=6.96、5.89, P 均 <0.05);帕金森病伴认知障碍组病程、UPDRS III评分、HAMD评分均高于不伴认知障碍组,差异均有统计学意义(t 分别=-3.83、-6.59、-3.99, P 均 <0.05);多因素logistic回归分析后显示,病程、UPDRS III评分、血尿酸及血浆谷胱甘肽与患者认知障碍发生关系密切,是危险因素(OR 分别=3.11、3.98、4.60、3.70, P 均 <0.05)。结论 血尿酸及血浆谷胱甘肽水平的降低与帕金森病患者出现认知障碍有关。

[关键词] 帕金森病; 尿酸; 谷胱甘肽; 认知功能

Correlation between levels of serum uric acid and glutathione with cognitive function in patients with parkinson's disease TAO Chenjuan, LI Yuan, WANG Xiaochuan, et al. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015, China

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between levels of serum uric acid (UA) and glutathione (GSH) with cognitive function in patients with parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 122 cases of PD were selected and assessed by the unified PD rating scale part III (UPDRS III), the hamilton depression scale (HAMD) and montreal cognitive assessment (MoCA). According to the score of MoCA, the PD group was divided into two subgroups of PD without cognitive impairment and PD with cognitive impairment. 50 cases of healthy people were selected as the control group. The levels of UA and GSH of all these objects were detected and compared. **Results** The serum levels of UA and GSH in the PD group was significantly lower than those in the control group ($t=8.23, 23.72, P<0.05$). The serum levels of UA and GSH was significantly lower in the PD with cognitive impairment group than those in the PD without cognitive impairment group ($t=6.96, 5.89, P<0.05$). The course of disease, the scores of UPDRS III and HAMD in the PD with cognitive impairment group were higher than those in the PD without cognitive impairment group ($t=-3.83, -6.59, -3.99, P<0.05$). Multiple logistic regression analysis showed that the incidence of PD complicated with cognitive impairment was correlated with the course of disease, the scores of UPDRS III, and the serum levels of uric acid and glutathione ($OR=3.11, 3.98, 4.60, 3.70, P<0.05$). **Conclusion** The decreasing of levels of uric acid and glutathione are risk factors of cognitive impairment in PD patients.

[Key words] parkinson's disease; uric acid; glutathione; cognitive function

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.01.004

作者单位:310015 浙江杭州, 杭州师范大学附属医院
神经内科(陶陈娟、王小川、卢晓东),耳鼻咽喉科(李圆)

帕金森病是一种在中老年人群中较为常见的神经系统变性疾病,临床主要表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直,还常伴发一系列非运动症状,如认知障碍、睡眠障碍、抑郁、自主神经功能紊乱等,

其中以认知障碍相对多见。越来越多的研究表明,帕金森病的发病与多巴胺能神经元的氧化应激及抗氧化功能失调有关,尿酸、谷胱甘肽均具有保护多巴胺神经元的作用^[1-3]。本次研究旨在研究血尿酸、谷胱甘肽水平与帕金森病的关系,进一步探讨帕金森病患者的认知功能与血尿酸、谷胱甘肽水平的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年6月至2016年6月在杭州师范大学附属医院神经内科就诊的122例帕金森病患者作为病例组,其中男性69例、女性53例;年龄56~80岁,平均年龄(68.10±8.10)岁;病程为14个月~7年,平均(3.87±1.91)年;病例组患者均符合英国脑库帕金森病的临床诊断标准^[1]。另选择无血缘关系的年龄相匹配的在本院体检中心体检者作为对照组,其中男性29例、女性21例;平均年龄(67.50±8.90)岁;两组病例的均符合本次研究的入组标准:①蒙特利尔认知评估量表评分>26分;②有独立的行为能力,临床无记忆及认知障碍。排除标准:①有脑出血、脑积水、脑梗死、脑肿瘤等脑器质性病变者;②有其它神经系统疾病或可能引起神经系统病理改变的躯体疾病者;③神经系统检查有阳性体征;④有精神疾病及神经疾病史,痴呆家族史。两组在性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 所有研究对象清晨空腹静脉血10 ml,5 ml放于含EDTA抗凝试管中,4℃下离心获得血浆,放置-80℃冰箱保存备用,采用酶联免疫吸附测定法检测血浆谷胱甘肽;5 ml采用全自动分析仪测定血尿酸。

1.3 调查工具 ①采用蒙特利尔认知评估量表评分对所有帕金森病患者进行认知功能评价,如果受试者受教育年限≤12年,则在测试结果上加1分以校正文化程度的偏倚,蒙特利尔认知评估量表<26分,提示有认知功能损害。②帕金森病统一评价量表第3部分(unified Parkinson's disease rating scale part III,UPDRS III)对所有帕金森病患者进行运动功能评价,评价者为统一培训的神经内科医生,在患者服药前进行。③采用汉密尔顿抑郁量表(the hamilton depression scale,HAMD)进行抑郁情况分析。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析和处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料组间比较采用 t 检验;多因素采用logistic

回归分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 帕金森病组和对照组的血尿酸、血浆谷胱甘肽比较见表1

表1 两组血尿酸、血浆谷胱甘肽的比较

组别	<i>n</i>	尿酸 /mmol/L	谷胱甘肽 / μ mol/L
帕金森病组	122	284.72±38.62*	28.29±9.76*
对照组	50	339.62±41.37	68.48±10.86

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,帕金森病组血尿酸及血浆谷胱甘肽水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=8.23、23.72, P 均<0.05)。

2.2 帕金森病患者认知功能障碍的影响因素单因素分析见表2

表2 帕金森病患者认知功能障碍的影响因素单因素分析

因素	帕金森病不伴认知障碍组(<i>n</i> =65)		帕金森病伴认知障碍组(<i>n</i> =57)	
	障碍组	障碍组	障碍组	障碍组
性别(男/女)	37/28		32/25	
平均年龄/岁	67.15±9.46		69.33±10.03	
发病年龄/岁	65.34±8.96		64.68±5.08	
病程/年	3.41±1.66		4.91±1.19*	
UPDRS III评分/分	17.26±7.60		25.12±7.14*	
HAMD评分/分	10.98±4.98		17.16±6.40*	
血尿酸 /mmol/L	309.15±58.26		256.76±44.76*	
血浆谷胱甘肽 / μ mol/L	35.98±12.36		19.53±7.49*	

注:*,与帕金森病不伴认知障碍组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,帕金森病伴认知障碍组患者的病程、UPDRS III评分、HAMD评分均高于不伴认知障碍组,血尿酸、血浆谷胱甘肽水平明显低于不伴认知障碍组,差异均有统计学意义(t 分别=-3.83、-6.59、-3.99、6.96、5.89, P 均<0.05)。帕金森病不伴认知障碍组和帕金森病伴认知障碍组的性别、年龄、发病年龄两组间差异无统计学意义($\chi^2=0.01$, t 分别=1.23、0.49, P 均>0.05)。

2.3 帕金森病患者认知障碍的影响因素多因素logistic回归分析见表3

表3 帕金森病患者认知功能障碍的影响因素多因素logistic回归分析

变量	<i>B</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>
病程	1.59	2.91	<0.05	3.11
UPDRS III评分	1.78	4.38	<0.05	3.98
HAMD评分	1.04	1.99	>0.05	1.23
血尿酸	-1.95	4.97	<0.05	4.60
血浆谷胱甘肽	-1.62	3.67	<0.05	3.70

由表3可见,帕金森病患者的病程、UPDRS III评分、血尿酸和血浆谷胱甘肽水平为帕金森病伴认知障碍的危险因素(OR 分别=3.11、3.98、4.60、3.70, P 均 <0.05)。

3 讨论

帕金森病是继阿尔茨海默病后人类第二大神经退行性疾病,认知障碍广泛存在于帕金森病患者中,Aarsland^[1]研究表明,每年约有10%的帕金森病患者发展为痴呆。近年来,针对帕金森病合并认知障碍的早期筛查研究已成为研究热点;有研究表明,体重指数、腹围及总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白等生化指标与帕金森病患者认知功能相关^[2],本次研究旨在探索血尿酸、血浆谷胱甘肽与帕金森病患者认知障碍的相关性。

帕金森病的发生和发展与多种因素有关,包括神经炎症、线粒体损伤、氧化应激等,而氧化损伤和线粒体功能障碍的级联反应是导致多巴胺能神经元损伤的重要因素。尿酸是一种重要的生理性的天然抗氧化剂,通过与铁及其他金属物质结合生成稳定的化合物,以及减少硝基类化合物所产生的氧化应激,从而对机体产生保护作用。流行病学及临床研究发现高尿酸人群帕金森病的发病风险降低^[3]。Facheris等^[4]发现尿酸转运蛋白基因SLC2A9的等位基因变异与帕金森病的较早发病有明显的关系,而低尿酸水平与SLC2A9基因变异密切相关。谷胱甘肽也是体内一种有效的抗氧化剂,由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸通过含有活性硫醇基的半胱氨酸残基结合。动物实验发现,谷胱甘肽水平下降会造成大鼠脑中多巴胺神经元功能障碍,且与神经细胞凋亡有关^[5]。尿酸及谷胱甘肽作为两种公认的抗氧化剂,有着密切的关系。PC12细胞是从大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤克隆的细胞株,其生理、生化功能接近于多巴胺神经元。Zhu等^[6]研究发现尿酸可以明显减少6-OH多巴胺诱导的PC12细胞活性反应氧簇的产生,提高谷胱甘肽水平,减轻细胞损伤。本次研究发现帕金森病组的血尿酸及谷胱甘肽水平较对照组明显降低,差异有统计学意义(P 均 <0.05),提示帕金森病患者存在抗氧化能力缺陷,进一步验证了氧化应激机制参与了帕金森病的发病过程。这与Sun等^[7]、Smeyne等^[8]的研究结果是一致的。认知障碍作为帕金森病主要的非运动症状之一,尿酸与其相关性已有相关报道。Moccia等^[9]对69例新诊断的帕金森病患者随访两年,结果显示不伴有非运动症状

的患者尿酸水平明显高于伴有非运动症状的患者,特别是注意力/记忆力、抑郁/焦虑和心血管疾病方面。本次研究采用logistic回归分析发现,帕金森病患者出现认知障碍除与病程长、运动障碍评分高有关外,与血尿酸水平降低有明显相关性(P 均 <0.05),与Moccia等^[9]研究结果一致。Khan等^[10]就血尿酸水平与认知障碍和痴呆的相关性进行了系统回顾和Meta分析发现,帕金森痴呆患者血尿酸水平更低。但Gonzalez-Aramburu等^[11]研究发现血尿酸水平对帕金森病患者是否出现痴呆无影响,这可能与病例选择、痴呆评估方法等多种因素有关,所以尚需进一步的探讨和研究。

关于谷胱甘肽的代谢与认知功能也有相关研究,Torres等^[12]发现阿尔茨海默病患者谷胱甘肽过氧化物酶水平高于对照组,而谷胱甘肽还原酶水平低于对照组。但对于血清谷胱甘肽与帕金森病认知障碍的关系尚不十分明确,本次研究结果显示,帕金森病合并认知障碍患者的谷胱甘肽水平低于不伴认知障碍的帕金森病患者(P 均 <0.05),提示谷胱甘肽降低可能是帕金森病患者出现认知障碍的高危因素,早期监测血谷胱甘肽水平对于预测帕金森病患者的认知预后,尽早采取干预措施也许将有易于延缓帕金森病认知障碍的出现。

综上所述,血尿酸及血浆谷胱甘肽水平的降低与帕金森病患者出现认知障碍有关。鉴于本次研究样本量偏小,今后仍需扩大样本量,且需进一步研究尿酸、谷胱甘肽对不同亚型认知障碍的影响,有助于更深入地了解尿酸、谷胱甘肽可能的作用途径。

参考文献

- 1 Aarsland D. Epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. In: Emre M, ed. Cognitive impairment and dementia in parkinson's disease [M]. UK: Oxford University Press, 2015:5-16.
- 2 Foulds P, Mann DM, Mitchell JD, et al. Parkinson disease: progress towards a molecular biomarker for parkinson disease[J]. Nat Rev Neural, 2010, 6(7):359-361.
- 3 Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis[J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40(1): 73-79.
- 4 Facheris HF, Hicks AA, Minelli C, et al. Variation in the uric acid transporter gene SLC2A9 and its association with AAO of Parkinson's disease[J]. J Mol Neurosci, 2011, 43(3):246-250.

害明显减轻,可能与其清除自由基,抑制脂质过氧化等有关。

细胞凋亡不仅是多细胞体的生命正常过程,也是机体受外源物质侵害时的一种病理性防御反应^[6]。Bax和Bcl-2是一对正负细胞凋亡调节基因,Bax/Bcl-2蛋白的比值决定了细胞接受刺激信号后的存亡,比值下降可以抑制线粒体通透性转换孔开放,减少细胞色素C等物质释放激活caspase级联而引发的凋亡,反之亦然^[7]。本次研究结果显示,急性阿维菌素中毒大鼠脑神经细胞存在明显的凋亡,脑组织中的Bax蛋白的表达增多,而Bcl-2蛋白表达则减少。推测通过上调Bax/Bcl-2蛋白比值,促脑神经细胞发生凋亡可能是阿维菌素中毒引起脑组织损害的重要机制之一。与中毒组相比,治疗组大鼠脑神经细胞凋亡明显减少(P 均 <0.05),表明抑制脑神经细胞凋亡是依达拉奉减轻脑组织损害的重要机制之一。

综上所述,依达拉奉通过调节Bax、Bcl-2蛋白的表达水平,明显地减少阿维菌素中毒后大鼠的脑神经细胞凋亡,减轻脑组织损害;依达拉奉能明显减轻阿维菌素的毒性作用,提早恢复大鼠阿维菌素中毒后的中毒症状。依达拉奉具有对急性阿维菌素中毒大鼠脑组织损害的保护作用为临床阿维菌素患者的治疗提供了用药的理论依据,其作用机制

等需要进一步研究。

参考文献

- 1 李婷,龙虎,温海林,等. 农药阿维菌素毒理学机制及中毒治疗[J]. 医学综述,2010,16(10):1554-1556.
- 2 任锐,李本长,郑晶,等. 阿维菌素对大鼠小脑神经代谢酶影响[J]. 中国公共卫生,2009,25(5):624-628.
- 3 周良生,李术,朱蓓蕾,等. 阿维菌素亚急性中毒致鸽子脑组织细胞凋亡的研究[J]. 东北农业大学学报,2009,40(2):75-78.
- 4 Abigail M,Pratibha D,Jayne M,et al. Characterization of multidrug transporter-mediated efflux of avermectins in human and mouse neuroblastoma cell lines[J]. Toxicol Lett, 2015,235(3): 189-198.
- 5 晏廷念, 谢多英. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对自由基含量的影响[J]. 实用心脑血管病杂志,2008,16(4):31-34
- 6 尹学来,刘冬,李克刚,等. 消癥汤对膀胱肿瘤T24细胞凋亡及相关蛋白Slit2、Bim、Bad的影响[J]. 中医杂志,2016,57(10): 870-873.
- 7 Aikawa R,Komuro I,Yamazaki T,et al. Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through src and ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats[J]. J Clin Invest,1997,100(7): 1813-1821.

(收稿日期 2016-10-18)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第16页)

- 5 Garrido M,Tereshchenko Y,Zhevtsova Z,et al. Glutathione depletion and overproduction both initiate degeneration of nigral dopaminergic neurons[J]. Acta Neuropathol,2011,121(4):475-485.
- 6 Zhu TG,Wang XX,Luo WF,et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action[J]. Neurosci Lett,2012,506(2): 175-179.
- 7 Sun CC,Luo FF,Wei L,et al. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients[J]. Chin Med J,2012,125(4):583-587.
- 8 Smeyne M,Smeyne RJ. Glutathione metabolism and Parkinson's disease[J]. Free Radic Biol Med,2013,62(1):13-25.
- 9 Moccia M,Picillo M,Erro R,et al. Presence and progression of non-motor symptoms in relation to uric acid in de novo Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol,2015,22(1):93-98.
- 10 Khan AA,Quinn TJ,Hewitt J,et al. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta-analysis[J]. Age(Dordr),2016,38(1):16.
- 11 Gonzalez-Aramburu I,Sanchez-Juan P,Sierra M,et al. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord,2014,20(6):637-639.
- 12 Torres LL,Quaglio NB,de Souza GT,et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis,2011,26(1): 59-68.

(收稿日期 2016-11-27)

(本文编辑 蔡华波)