

• 临床研究 •

帕金森患者血液 Hcy、A_β1-42 表达及与认知功能的相关性分析

于成勇, 侯丽艳, 李颖博, 林荣海, 于永鹏

(威海市中心医院检验科, 山东威海 264400)

摘要:目的 探索帕金森(PD)患者血液同型半胱氨酸(Hcy)、淀粉样蛋白 1-42(A_β1-42)表达及与认知功能的相关性。方法 选择 2014 年 6 月至 2016 年 3 月该院收治的 150 例 PD 患者为观察组, 另选取同期健康体检者 100 例为对照组, 比较两组患者 Hcy、A_β1-42 水平, 并且就观察组中不同病情分期及不同认知水平患者的 Hcy、A_β1-42 水平进行比较, 分析血清 Hcy、A_β1-42 认知功能的相关性。结果 观察组 Hcy 水平高于对照组, A_β1-42 水平低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)；不同病情分期 PD 患者 Hcy 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 但各组间 A_β1-42 水平比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)；不同认知水平组间 Hcy 水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 组间 A_β1-42 比较差异不具有统计学意义($P > 0.05$)；PD 患者血清 Hcy 水平与 UPDRS 评分呈正相关(r 分别为 0.73、0.78、0.76, $P < 0.05$), 与 MoCA、MMSE 水平呈负相关(r 分别为 -0.81、-0.75, $P < 0.05$)；A_β1-42 水平与上述指标不具有相关性($P > 0.05$)。结论 Hcy、A_β1-42 水平能够反映 PD 患者病情进程和认知功能损害的程度, 两者联合检测有望成为 PD 诊断的新生物学指标。

关键词:帕金森病； 同型半胱氨酸； 淀粉样蛋白 1-42； 认知功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.044

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)24-3469-02

帕金森病(PD)属于神经退行性病变, 主要发生于中老年人群, PD 的发病与生活环境、遗传和受教育程度等相关^[1]。近年来, PD 发病率逐年升高, 但目前尚未明确其发病机制。PD 严重者会出现记忆力减退、认知功能障碍等症状, 对患者生活质量造成严重影响^[2-3]。调查显示, PD 患者是健康人发生痴呆概率的 6 倍, 早期诊断 PD 并治疗能够减缓认知障碍和痴呆的发生。目前已有多项检查手段检测 PD 患者及其认知功能, 但均存在一些弊端, 找到一种花费低、易于展开的检测方法就显得尤为重要。同型半胱氨酸(Hcy)是目前公认的心脑血管病、认知损害、痴呆的危险因素, 与认知损害程度呈正相关^[4]。淀粉样蛋白 1-42(A_β1-42)水平与帕金森病的诊断相关^[5]。目前国内关于血清 Hcy、A_β1-42 与 PD 相关性的研究较少, 本研究旨在通过检测 PD 患者血清 Hcy、A_β1-42 水平, 分析两者水平与 PD 认知功能损害的关系, 探讨血清 Hcy、A_β1-42 水平在帕金森诊断中的意义, 以期为 PD 患者诊断提供新的生物学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月至 2016 年 3 月期间本院收治的 150 例 PD 患者为观察组, 所有患者均符合 2016 年中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组制定的诊断标准, 患者年龄 60~81 周岁, 平均年龄(69.7±4.3)岁, 男 87 例, 女 63 例, 体质量指数(23.1±3.1)kg/m², 病程(3.2±0.5)年, 尿素氨(321.6±28.4)mmol/L。根据 Hoehn-Yahr 将 PD 患者分为 3 期, 早期 44 例, 中期 46 例, 晚期 60 例。同时选取同期体检健康者 100 例为对照组, 年龄 62~80 周岁, 平均年龄(68.5±3.8)岁, 男 51 例, 女 49 例, 体质量指数(22.9±3.2)kg/m², 尿素氨(317.6±29.3)mmol/L。观察组和对照组患者在年龄、性别、体质量指数、尿素氨等一般资料方面无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)观察组患者符合 PD 诊断标准;(2)对照组患者均为健康体检者;(3)所有患者无心、肝、肾等重要器官障碍;(4)所有患者知情并同意本研究方案。排除标准:(1)脑血管所致 PD;(2)合并有免疫疾病和精神疾病者;(3)患有阿尔茨海默病等其他类型痴呆者;(4)不配合本研究者。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 患者就诊后测量身高、体重、血压, 同

时记录性别、年龄、病程、体质量指数等一般资料, 同时由神经内科医师完成 PD 统一评分量表^[6](UPDRS), 进行第 I、II、III 部分评分(精神、行为和情绪, 日常生活活动, 运动检查), 结合 Hoehn-Yahr 分析收集详细资料。

1.3.2 认知功能评定 接受医师测验时患者应处于安静状态, 认知功能检查采用中文版本蒙特利尔认知评估量表^[7](MoCA)和简易版精神状态检查表(MMSE)。MoCA 评测包括命名、记忆、语言等 8 个部分, 总计 30 分, 小于 26 分时提示有认知功能障碍。MMSE 评测包括定向力、注意力、回忆等 10 个部分, 总计 30 分, 根据受教育程度的不同制定痴呆评分标准, 文盲≤17 分, 小学≤20 分, 中学及以上≤24 分。根据 PD 合并轻度认知功能障碍(MCI)的诊断标准, 同时考虑 MMSE 和 MoCA 量表评分, 将观察组患者分为三个亚组, PD 不伴随认知障碍(PD-NCI)亚组: MoCA≥26 分且 MMSE 评分正常; PD-MCI 亚组: MoCA<26 且 MMSE 评分正常; 帕金森痴呆(PPD)亚组: MMSE 评分低于正常值。

1.3.3 血清 Hcy、A_β1-42 水平检测 两组患者取空腹 12 h 外周静脉血 5 mL, 使用 EDTA 抗凝处理静置 30 min, 在 3 000 r/min 下离心 5 min, 在 -70 ℃ 冰箱内保存血浆待检。采用酶联免疫吸附试验检测血清 A_β1-42 水平, 试剂盒购自上海华大基因科技有限公司; 采用循环酶法/乳酸脱氢酶法检测血清 HCY 水平, 试剂盒购自浙江东瓯诊断产品有限公司, 所有检测操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS20.0 统计软件进行分析, 计数资料以百分率(%)形式表示, 统计分析采用 χ^2 检验; 计量资料的采用表示, 统计分析采用 t 检验。三组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK(q)检验; 而血清 Hcy、A_β1-42 水平与认知功能评分的关系采用 Spearman 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 Hcy、A_β1-42 水平比较 观察组血清 Hcy 水平[(23.68±2.29) μmol/L]高于对照组[(16.47±2.14) μmol/L], A_β1-42 水平[(1.01±0.45) ng/mL]低于对照组[(1.21±0.43) ng/mL], 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同病情分期 PD 患者 Hcy、A_β1-42 水平比较 三组间血清 Hcy 水平差异具有统计学意义($P < 0.05$); 晚期组患者血清 Hcy 水平最高, 中期组血清 Hcy 水平高于早期组, 差异具有

统计学意义($P < 0.05$)；不同分期PD患者 $\text{A}\beta 1-42$ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.3 观察组不同认知亚组间Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平比较 PD-NCI亚组、PD-MCI亚组、PDD组Hcy水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)；三个亚组血清 $\text{A}\beta 1-42$ 差异统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 两组患者Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	$\text{A}\beta 1-42$ (ng/mL)
早期组	44	18.61±2.21	1.03±0.45
中期组	46	20.78±2.52	1.01±0.43
晚期组	60	25.53±2.61	1.02±0.44
F		8.31	0.23
P		<0.05	>0.05

表2 不同病情分期PD患者Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	$\text{A}\beta 1-42$ (ng/mL)
PD-NCI亚组	43	24.23±3.12	1.05±0.48
PD-MCI亚组	77	20.17±2.91	1.04±0.49
PDD亚组	30	16.48±2.07	0.97±0.45
F		72.21	0.57
P		0	0.58

2.4 血清Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平与UPDRS、MoCA、MMSE评分相关性 Spearman相关性分析显示，PD患者血清Hcy水平与UPDRS评分呈正相关(r 分别为0.73、0.78、0.76, $P < 0.05$)，与MoCA、MMSE水平呈负相关(r 分别为-0.81、-0.75, $P < 0.05$)； $\text{A}\beta 1-42$ 水平与上述指标不具有相关性($P > 0.05$)。

3 讨论

PD是常见的中老年神经系统退行性疾病，由多种因素共同诱发，患者可能存在认知功能损害，PD病情晚期，认知功能损害发生率高达40%^[8-9]。目前PD伴随认知功能障碍的发病机理尚未明确^[10]。研究表明，血清Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平在神经系统疾病产生和发展过程中有重要作用。

Hcy是体内蛋氨酸分解过程中产生的中间代谢产物^[11]，普遍认为其与脑血管导致的痴呆和阿尔茨海默病有密切关系，但与PD患者认知障碍是否存在关系仍在研究中^[12]。目前相关结果显示，PD患者通常存在高Hcy血症，其Hcy水平显著高于健康人群，高Hcy水平易导致神经损伤。本研究结果表明，PD患者按病情分期分为早期组、中期组、晚期组，晚期组血清Hcy水平高于其他两组，中期组Hcy水平高于早期组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；检测PD-NCI、PD-MCI、PDD不同认知水平PD患者的Hcy水平发现，血清Hcy水平随着认知功能障碍增加而上升；Spearman相关性分析显示PD患者Hcy水平与UPDRS评分正相关，与MoCA、MMSE评分负相关；说明血清Hcy水平与认知功能障碍及PD病情密切相关，其机制可能为：Hcy水平升高导致动脉粥样硬化，加剧认知障碍；Hcy引起神经衰亡，导致认知损害；Hcy影响神经传导功能等^[13]。

正常情况下，脑内 $\text{A}\beta$ 的生成和降解处于平衡状态^[14]，编码 $\text{A}\beta$ 的基因发生突变或其他原因会导致 β 分泌酶活性显著增高，此时 $\text{A}\beta$ 产生 $\text{A}\beta 1-40$ 及 $\text{A}\beta 1-42$ 两种形式， $\text{A}\beta 1-42$ 含量较少，但其神经毒性强且易聚集^[15]，导致蛋白质和膜性结构损伤，引起神经元坏死，以此参与PD的进程。本文研究表明，观

察组 $\text{A}\beta 1-42$ 水平显著低于对照组，其原因可能为 $\text{A}\beta 1-42$ 引起脑屏障渗透性增强，患者脑内 $\text{A}\beta 1-42$ 含量增加，形成集聚。不同病情分期PD患者 $\text{A}\beta 1-42$ 水平无显著差异，尚需进一步研究。相关性分析显示其与UPDRS评分、MoCA、MMSE评分无相关关系，可能样本量较小，后续需扩大样本进一步研究。

综上所述，Hcy、 $\text{A}\beta 1-42$ 水平与PD病情发展密切相关，Hcy能够反映病情严重程度和认知功能损害程度，二者联合检测有可能成为诊断PD及评价其严重程度的新生物学指标。

参考文献

- [1] 邹永明,王鲁宁.帕金森病非运动症状的研究进展[J].中华老年医学杂志,2014,33(9):1032-1036.
- [2] Buddhala C, Campbell MC, Perlmuter JS, et al. Correlation between decreased CSF α -synuclein and $\text{A}\beta$ in Parkinson disease[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1):476-484.
- [3] 刘平,张宝和,连士杰,等.老年帕金森病患者血清同型半胱氨酸及血尿酸水平与认知功能障碍的相关性[J].中国临床保健杂志,2015,18(3):225-227.
- [4] 董燕燕,陈光亮.高同型半胱氨酸血症危害及致病机制研究进展[J].中国药理学通报,2014,30(9):1205-1208.
- [5] 武一,吉尚戎,蒋伍玲,等. β 淀粉样蛋白1-40和1-42的聚集性质比较[J].电子显微学报,2003,22(1):21-25.
- [6] 徐珊瑚,林阁,朱银花,等.蒙特利尔认知评估量表在帕金森病伴轻度认知功能障碍患者中的应用研究[J].中国康复医学杂志,2015,30(3):251-254.
- [7] 陈敏,孙涛,陈艳红,等.不同Hoehn-Yahr分级帕金森病患者血浆 α -共核蛋白的研究[J].卒中与神经疾病,2015,22(6):323-326.
- [8] 刘婷婷,宋立友,李宏岩,等.帕金森病伴认知功能障碍与血尿酸、同型半胱氨酸相关性的研究进展[J].国际老年医学杂志,2014,35(6):276-279.
- [9] Factor SA, Scullin MK, Sollinger AB, et al. Cognitive correlates of hallucinations and delusions in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2014, 347(1/2):316-321.
- [10] 李会琪,王海过,何剑波,等.同型半胱氨酸与帕金森病认知损害的相关性研究[J].陕西医学杂志,2016,45(10):1346-1348.
- [11] 叶心国,李翔,李涛,等.伴认知功能损害的帕金森病患者血浆同型半胱氨酸变化及意义[J].中国医师进修杂志,2016,39(7):631-634.
- [12] 刘浩,张念平,赵燕,等.帕金森病发病机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2015(11):1230-1232.
- [13] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine(Hcy) levels May contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. J Mol Neuropathol, 2015, 56(3):553-561.
- [14] 胡智萍,王肖丽,张振龙,等.不同衬底上生物膜与 $\text{A}\beta$ 蛋白的相互作用的研究[J].光散射学报,2016,28(2):168-174.
- [15] Tang SS, Hong H, Chen L, et al. Involvement of cysteinyl leukotriene receptor 1 in $\text{A}\beta 1-42$ -induced neurotoxicity in vitro and in vivo[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(3):590-599.