

血清尿酸水平与帕金森病认知功能障碍的关系

俱西驰¹, 屈秋民¹, 王伟², 答嵘³, 罗国刚¹, 赵婷婷¹, 宋文峰¹

(¹ 西安交通大学医学院第一附属医院神经内科, 陕西 西安 710061; ² 陕西省人民医院预防保健科, 陕西 西安 710061;

³ 西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 目的:探讨帕金森病患者血清尿酸水平与临床分期、认知功能障碍的关系。方法:收集帕金森病组及对照组各 55 例,测定帕金森病综合评分量表Ⅲ,进行 Hoehn-Yahr 分期、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)测定;两组均测定空腹静脉血清尿酸值,并对结果进行统计学分析。结果:帕金森病组血清尿酸水平明显低于对照组($P < 0.01$);帕金森病组 Hoehn-Yahr 分期各期的血清尿酸水平无等级相关性($r_s = 0.065, P > 0.05$);各期帕金森病患者的血清尿酸水平均低于对照组($P < 0.05$);帕金森病组中有认知功能障碍组和无认知功能障碍组的 MoCA 量表分值相比,差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论:帕金森病患者血清尿酸水平降低是帕金森病的危险因素之一,但不能用来评定疾病严重程度,MoCA 量表可较好地判定帕金森病认知功能障碍。

[关键词] 帕金森病;尿酸;认知功能损害;MoCA 量表

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)01-059-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130112

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二大神经退行性疾病,是一种黑质纹状体系统多巴胺神经功能受损所致多巴胺与乙酰胆碱平衡失调的一种慢性疾病。在 PD 发病机制的研究中,发现在 PD 模型中氧化应激能够导致黑质多巴胺能神经元变性死亡,所以氧化应激已作为 PD 的一个致病机制被提出^[1]。尿酸是人体中重要的抗氧化物质之一,它能清除自由基以及螯合金属离子,减少体内氧化应激的水平^[2]。在以往的临床研究中,简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)对痴呆患者的筛查起到了决定性的作用。但研究者发现,部分 MMSE 得分在正常范围的人群已经出现认知功能下降的症状,蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)是一种较 MMSE 更加灵敏的认知筛查工具^[3]。本研究选择 MoCA 量表对 PD 患者认知功能障碍进行测查,比较了 PD 患者与健康对照者的血清尿酸水平,探讨帕金森病患者血清尿酸水平与临床分期、认知功能障碍的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2008 年 4 月~2011 年 6 月西安交通大学医学院第一附属医院神经内科门诊及病房诊治的 PD 患

者。入选标准:按照 2006 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 PD 诊断标准,无其他全身系统疾病和药物滥用、酗酒等病史。患者及其照料者了解本研究的目的和方法。正常对照来源于西安交通大学医学院第一附属医院体检中心健康检查者中的无其他系统疾病的正常老年人。选择年龄、性别、教育程度等与 PD 组接近者作为正常对照组。

1.2 方法

全部研究对象进行病史询问、查体,进行 MoCA 量表及帕金森病综合评分量表(unified Parkinson disease rating scale, UPDRS)Ⅲ测定,按 Hoehn-Yahr 分期。所有病例组及对照组均采取空腹静脉血 3 ml,送至检验科检测血清尿酸水平。

1.3 统计学方法

所有计量资料的数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS15.0 及 Graphpad prism5 统计分析,两组数据间比较采用 t 检验(Mann-Whitney U test or Student's t test),多组间比较采用秩和检验(Kruskal-Wallis test),相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P \leq 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共入选 PD 患者和正常对照各 55 例,两

组在性别、年龄及受教育年限方面差异无统计学意义(表 1, $P > 0.05$)。

2.2 PD 组与对照组血清尿酸水平

PD 组的血清尿酸水平(271.90 ± 68.14) $\mu\text{mol/L}$, 与对照组(328.36 ± 50.02) $\mu\text{mol/L}$ 相比, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 PD 组与正常对照组一般情况比较

一般情况	PD 组($n = 55$)	对照组($n = 55$)	t 值	P 值
性别(例)				> 0.05
女	24	25		
男	31	30		
年龄(年)	65.75 ± 4.89	66.37 ± 6.98	0.55	> 0.05
教育年限(年)	9.79 ± 1.94	9.71 ± 1.67	0.26	> 0.05

2.3 不同分期 PD 患者血清尿酸水平

PD 组患者按 Hoehn-Yahr 分期分组, IV 期(8 例)与 V 期(2 例)合并后, 各组 PD 患者的血清尿酸水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$, 表 2)。Hoehn-Yahr 分期各期之间的血清尿酸水平相比较分析无等级相关性($r_s = 0.065, P > 0.05$)。

表 2 PD 患者 Hoehn-Yahr 分期各期之间的血清尿酸水平比较

组别	例数	血清尿酸($\mu\text{mol/L}$)
对照组	55	328.36 ± 50.02
PD I 期组	14	$263.22 \pm 68.34^*$
PD II 期组	16	$264.34 \pm 68.99^*$
PD III 期组	15	$277.11 \pm 89.89^*$
PD IV~V 期组	10	$272.70 \pm 60.64^*$

与对照组相比, $*P < 0.001$ 。

2.4 PD 患者中 MoCA 评分比较

PD 组中有认知功能障碍组的 MoCA 评分(16.80 ± 5.19)分, 无认知功能障碍组的 MoCA 评分为(27.88 ± 1.13)分, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。

3 讨论

PD 日益成为公共卫生关注的焦点, 在我国它影响了近 11.7% 的 65 岁以上的老年人。PD 的诊断目前主要依据临床症状和体征, 以及对抗 PD 药物的治疗反应。自 2004 年德国 Braak 等^[4]提出 Braak 病理分级, 使人们认识到 PD 早期可无明显临床症状, 寻找有效且具有特征性的 PD 早期生物学标记物, 对于筛选高危人群、早期明确诊断、及时合理治疗以及评价病情进展和治疗效果均具有重要临床意义。

尿酸是人类嘌呤碱和核酸代谢的最终产物, 也是人体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂。由于氧化应激反应有促进脑内多巴胺能神经元变性的作用, 因此, 当 PD 患者的体内抗氧化系统受损, 如血清尿酸水平降低, 细胞很容易受到自由基和金属离

子的损伤, 引起认知功能障碍^[5-6]。本研究结果发现, PD 患者血清尿酸水平较正常对照组低, 考虑可能与氧化应激反应增强有关。在不同分期的 PD 患者血清尿酸值相比, 差异无统计学意义, 提示血清尿酸值不能作为评定疾病严重程度的指标, 在 PD 早期即可有血清尿酸水平降低。有关氧化应激在 PD 中的重要作用已成为人们研究的焦点。目前减少自由基和抗氧化在 PD 治疗中的作用已受到药物研究者和临床医学家的重视^[7]。随着分子生物学及人类功能基因组学和疾病蛋白质组学研究的进展, 对 PD 和认知功能障碍氧化应激发病机制的研究不断深入, 相信尿酸抗氧化的神经保护性治疗会有所突破。

MoCA 量表是 Ziad 制订的评价轻度认知功能损害的量表, MoCA 量表在国内尚未广泛采用, 但已有关于该量表中文版本评价的相关文献报道^[8]。经国外人群测试, 将 ≥ 26 分定为正常, 教育年限 < 12 年者 25 分以上为正常。PD 患者随着病程进展多有认知功能障碍的出现, 本研究认知功能评定采用 MoCA 量表, 结果发现 PD 患者中有认知功能障碍组与无认知功能障碍组的血清尿酸值相比, 差异有统计学意义。国外研究报道, 尿酸水平降低将会加重 PD 患者认知功能障碍^[9], 与国外报道结果一致。本研究还发现 PD 患者在额叶功能方面受损明显, 颞叶记忆功能损害程度相对较轻, 这与以往的研究结果一致^[10]。

近期国外有研究报道, PD 患者较正常人尿酸消耗增多, 与本实验结果类似, 同时也指出使用左旋多巴治疗的患者尿酸消耗更明显^[11]。我们认为, 血尿酸在认知功能减退的发生机制中起着重要作用, 但在不同类型的疾病中血尿酸发挥的主要作用也不尽相同。在 PD、AD 等退行性疾病中, 相对高的血清尿酸水平可能主要通过抗氧化应激和自由基发挥神经保护作用; 而在正常人群中, 过高的血清尿酸水平可能主要通过引起血管病变起到损害作用。本研究提示在 PD 中, 尿酸可能起着比预想更重要的作用。适当

提高血清尿酸水平可能对认知功能,特别是记忆能力和语言流畅能力有一定水平的提高。由于血清尿酸水平受饮食等可干预因素的影响,我们可以通过测定 PD 患者的血清尿酸水平,对其发生认知功能障碍的风险性进行早期预测评估,进而对其进行膳食指导,在一定范围内适当提高血清尿酸水平,以达到预防或延缓 PD 患者痴呆的发生发展。

[参考文献]

- [1] Onyango IG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(3):589-597
- [2] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease [J]. *Clin Invest*, 2010, 120 (6):1791-1799
- [3] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA; a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4):695-699
- [4] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology [J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1):121-134
- [5] Arthur CR, Morton SL, Dunham LD, et al. Parkinson's disease brain mitochondria have impaired respirasome assembly, age-related increases in distribution of oxidative damage to mtDNA and no differences in heteroplasmic mtDNA mutation abundance [J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4(1):37
- [6] Bueler H. Impaired mitochondrial dynamics and function in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(2):235-246
- [7] Thomas RR, Khan SM, Portell FR, et al. Recombinant human mitochondrial transcription factor A stimulates mitochondrial biogenesis and ATP synthesis, improves motor function after MPTP, reduces oxidative stress and increases survival after endotoxin [J]. *Mitochondrion*, 2011, 11 (1):108-118
- [8] Aarsland G, Zaccai J, Carol BMD. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease [J]. *Mov Disorder*, 2005, 20(6):1255-1263
- [9] Annamaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, et al. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(7):576-578
- [10] Green J, McDonald WM. Cognitive impairments in advanced PD without dementia [J]. *Neurology*, 2002, 59 (9):1320-1324
- [11] Andreadou E, Nikolaou C, Gournaras F, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease; their relationship to treatment and disease duration [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(9):724-728

[收稿日期] 2012-06-25

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》在第三届中国学术期刊评价中被评为"RCCSE 中国核心学术期刊(A)"! 本次共有 6448 种中文学术期刊参与评价, 经过综合评价后得到期刊相应的等级, 共计 1939 种学术期刊进入核心期刊区。