

不同运动分型帕金森病的血尿酸水平分析

仲玲玲, 宋亚颀, 孙晓阳, 田向阳, 于 亮*

(南京医科大学附属淮安第一医院神经内科, 江苏 淮安 223300)

[摘要] 目的: 探讨血尿酸(uric acid, UA)水平、血尿酸肌酐比(uric acid/creatinine ratios, UA/Cr)与帕金森病(Parkinson's disease, PD)运动分型及病情的相关性。方法: 将 2014—2015 年本院住院的 PD 患者 77 例为实验组, 另 77 例性别、年龄匹配的健康体检者为对照组, 比较两组 UA 及 UA/Cr 水平的差异。将实验组依照统一帕金森病评定量表(UPDRS)分为两组, 其中以震颤为主型(tremor dominant, TD)26 例, 姿势异常步态障碍为主型(postural instability gait difficulty, PIGD)51 例, 比较两组 UA 及 UA/Cr 水平的差异。结果: 实验组 UA 及 UA/Cr 显著低于对照组($P < 0.000 1$), PIGD 组 UA 及 UA/Cr 显著低于 TD 组。结论: UA 及 UA/Cr 是 PD 的危险因素, 同时也可作为其区分运动分型的生物学指标。

[关键词] 帕金森氏病; 震颤为主型; 姿势异常步态障碍为主型; 尿酸; 尿酸/肌酐

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)12-1507-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20161226

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹, 其典型 4 大特征: 表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常。根据其发病年龄, 临床特征可分为震颤为主型(tremor dominant, TD)及姿势异常步态障碍为主型(postural instability gait difficulty, PIGD), 之前的研究表明 TD 型患者有良好预后及较高的生活质量^[1-2]。PIGD 运动功能区灰质萎缩较 TD 明显, 单光子发射计算机断层成像(SPECT)发现 PIGD 的脑血流灌注在前扣带回和视觉皮质显著减少^[3-4]。尿酸(uric acid, UA)既是铁螯合剂也是抗氧化剂, 它可清除氧自由基、过氧亚硝基阴离子及羟基自由基, 抑制 DNA 损伤, 保护神经细胞, 进而延缓神经退行性疾病进展^[5]。本研究旨在探讨 PD 与健康对照及 PD 不同运动分型的 UA、尿酸/肌酐比(uric acid/creatinine ratios, UA/Cr)。

1 对象和方法

1.1 对象

77 例 PD 患者均来自本院神经内科住院病例, 由 2 位高年资医生, 严格按照英国伦敦脑库 PD 诊断标准(UK PD Brain Bank Criteria)进行诊断, 均排除确诊 PD。排除标准: 化学药物、创伤、脑血管病及其他病因所致的 PD 并进一步排除合并肾功能不全、肿瘤、痛风、素食者, 排除服用影响 UA 水平的药物如利尿剂、抗精神病药物, 排除近 3 个月患卒中、

心肌梗死、外科手术。另 77 例性别、年龄匹配的健康体检者为对照组, 排除标准同 PD 组, 同时除外确诊的神经系统疾病。两组性别、年龄无统计学差异, 所有研究对象均为本地居民, 饮食结构与生活习惯相似, 所有受试者签署知情同意书。PD 组男 41 例, 女 36 例, 年龄 43~79 岁, 平均(69.29 ± 1.02)岁, 病程 0.5~8 年。入组标准为: 所有 PD 患者停药 12 h 后予以 UPDRS 评分, 分为震颤评分和非震颤评分两部分, 若患者震颤评分 \geq 非震颤评分的 2 倍, 则该患者被归为 TD, 共 26 例; 反之, 若患者非震颤评分 \geq 震颤评分的 2 倍则归为 PIGD 组^[1]。按 Hoehn&Yahr(H-Y)分级, 其中 1~1.5 级归为轻度, 2~2.5 级为中度, 3~5 级为重度^[6]。

1.2 方法

所有受试对象均采用早晨空腹抽取肘正中静脉血 4 mL, 应用日本日立公司 RL7 600 公司全自动生化分析仪测定血 UA。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, Graphpad6.0 软件作图, 计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两两比较采用 t 检验, 多因素分析应用 Logistic 回归, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般情况

PD 组 77 例, 健康对照组 77 例, 其中 TD 组 26 例, 男 15 例, 女 11 例。轻中度组 37 例, 重度组 40 例。

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK20141254)

*通信作者(Corresponding author), Email: yuliangha@163.com

PD 组 UA (285.90 ± 11.04) $\mu\text{mol/L}$ 与健康对照组 UA (353.50 ± 7.36) $\mu\text{mol/L}$ 差异有统计学意义 ($t=5.09, P < 0.001$), PD 组 UA/Cr 低于健康对照组 UA/Cr ($t=5.67, P < 0.001$), 健康对照组及 PD 组男性 UA 高于女性 UA, 且男性 UA/Cr 高于女性(表 1)。

2.2 不同运动分型及不同 H-Y 分级 PD 组 UA 及 UA/Cr

PIGD 组 UA 低于 TD 组 ($t=4.63, P < 0.001$), PIGD 组 UA/Cr 低于 TD 组 ($t=7.32, P < 0.001$)。但 TD 组 UA 与对照组 UA 相比差异无统计学意义 ($t=$

$0.255, P=0.80$), UA/Cr 与对照组相比亦无统计学差异 ($t=0.96, P=0.34$)。就疾病严重程度而言, 重度组 H-Y(3~5 级) UA 低于轻中度组 ($t=7.08, P < 0.001$), UA/Cr 也显著低于轻中度组 ($t=8.22, P < 0.001$)。

2.3 应用 Logistic 回归分析病情相关预后因素

结果发现 UA (OR: 0.97, 95%CI: 0.95~0.99), UA/Cr (OR: 0.15, 95%CI: 0.04~0.53) 与 PD 疾病严重程度相关 ($P < 0.05$), 多巴胺剂量 (OR: 2.49, 95%CI: 0.05~113.74), 病程 (OR: 0.99, 95%CI: 0.96~1.02) 与 PD 疾病严重程度无相关。

表 1 研究对象临床资料对比情况

观察指标	健康对照组(n=77)	PD 组(n=77)	TD 组(n=26)	PIGD 组(n=51)
男 [n(%)]	42(54.55)	41(53.24)	15(57.70)	26(50.98)
年龄(岁)	68.27 \pm 0.80	69.29 \pm 1.02	68.73 \pm 1.431	69.57 \pm 1.364
UA ($\mu\text{mol/L}$)	353.50 \pm 7.36	285.90 \pm 11.04*	349.50 \pm 15.84	253.50 \pm 12.40#
男	390.20 \pm 8.13 Δ	328.40 \pm 13.34* Δ	376.20 \pm 16.77	300.80 \pm 16.58#
女	309.40 \pm 8.13	237.50 \pm 14.46*	313.00 \pm 26.73	204.20 \pm 12.54#
UA/Cr	5.49 \pm 0.09	4.53 \pm 0.14*	5.66 \pm 0.18	3.96 \pm 0.14#
男	5.83 \pm 0.12 Δ	4.93 \pm 0.19* Δ	5.90 \pm 0.24	4.37 \pm 0.20#
女	5.08 \pm 0.09	4.08 \pm 0.19*	5.35 \pm 0.25	3.52 \pm 0.16#

与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与女性比较, $\Delta P < 0.05$; 与 TD 组比较, # $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明, 氧化应激导致 PD 多巴胺能神经元凋亡, 有文献报道 UA 在 PD 的发病机制中通过清除自由基抑制氧化应激, 降低 PD 多巴胺能神经元凋亡, 进而延缓 PD 患者运动症状进展, 但近年研究发现 UA 亦与 PD 非运动症状相关^[7-10]。因此本研究通过比较 PD 患者、健康对照组 UA 及 UA/Cr 变化及不同病期的 UA 及 UA/Cr 变化, 为 PD 的早期诊断及临床评估提供新思路。研究结果发现: ① PD 患者尿酸水平及 UA/Cr 值均低于与其年龄、性别相配对的健康对照组。② PD 组男性尿酸水平高于女性尿酸水平, 这与 Shen 等^[11]研究一致。③ 本研究国内首次应用血清 UA/Cr 研究 PD 不同病期之间的差异, 可以降低由性别及肾功能不同对结果的干扰, PD 组血清 UA/Cr 显著低于性别与其配对的健康对照组, 病情轻中度组尿酸及 UA/Cr 值高于重度组。这与 Praween 等^[12]研究吻合。这项结果表明尿酸对 PD 病情进展有保护作用, 同时血清 UA/Cr 在评估 PD 患者病情中较 UA 更好。

PD 震颤的病因及病理生理机制至今仍不明确^[13-14]。光镜下病理研究发现 TD 患者黑质致密带腹外侧部及脑桥蓝斑神经元变性丢失无 PIGD 型严重, 同时 TD 患者皮质中有较少的 Lewy 小体形成^[15]。

功能影像研究显示 PD 患者纹状体腹侧部多巴胺及葡萄糖代谢降低, 尤其在 PIGD 患者中, 随着病情进展, 在尾状核、豆状核处更明显^[16]。这项研究也与本研究相一致, PIGD 较 TD 有更严重的运动功能障碍。静止性震颤往往对多巴胺治疗不敏感, 但脑深部电刺激对 TD 震颤治疗有效, 特别是丘脑底核靶点对震颤疗效显著。证明 PD 患者静止性震颤起源于小脑-丘脑-皮质环路而不是基底神经节^[17]。一些学者认为静止性震颤是 PD 患者对运动迟缓的代偿, 因此间接证明 TD 患者存在神经保护物质^[14, 17]。本研究发现, TD 组血 UA 及 UA/Cr 值显著高于 PIGD 组, 显示 UA 可区分其临床运动亚型, 同时血 UA 可延缓 PD 运动症状进展。

综上所述, UA 对疾病的发病及进展有潜在保护作用。目前的研究表明血清 UA 水平和血清 UA/Cr 的监测与调控可能为 PD 的早期诊治、病情评估及区分不同运动分型提供新思路。然而还需要更多的研究来验证这些结果。

[参考文献]

- [1] Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(4): 499-504
- [2] Lolekha P, Kulkantrakorn K. Non-motor symptoms in Thai Parkinson's disease patients: prevalence, manifestation and health related quality of life [J]. Neurol Asia, 2014, 19

- (2): 163-170
- [3] Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes[J]. *Neurology*, 2013, 80(16): 1476-1484
- [4] Mito Y, Yoshida K, Yabe I, et al. Brain SPECT analysis by 3D-SSP and phenotype of Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2006, 241 (1- 2): 67-72
- [5] 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
- [6] Kocer A, Oktay AB. Nintendo Wii assessment of Hoehn and Yahr score with Parkinson's disease tremor [J]. *Technol Health Care*, 2016, 24(2): 185-191
- [7] Sampat R, Young S, Rosen A, et al. Potential mechanisms for low uric acid in Parkinson disease[J]. *Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(4): 365-370
- [8] Guerrero S, Ponceu A, Toulorge D, et al. Protection of mid-brain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid; potentiation by low-level depolarization[J]. *Neurochem*, 2009, 109(4): 1118-1128
- [9] Moccia M, Picillo M, Erro R, et al. Is serum uric acid related to non-motor symptoms in de-novo Parkinson's disease patients? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 (7): 772-775
- [10] 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
- [11] Shen L, Ji HF. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease; evidence from meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(11): e003620
- [12] Lolekha P, Wongwan P, Kulkantrakorn K. Association between serum uric acid and motor subtypes of Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(8): 1264-1267
- [13] Rana AQ, Saleh M. Relationship between resting and action tremors in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci Rural Pract*. 2016, 7(2): 232-237
- [14] Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, et al. Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism[J]. *Curr Opin Neurol*, 2009, 22(4): 387-393
- [15] Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, et al. A clinicopathological study of subtypes in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt11): 2947-2957
- [16] Eggers C, Schwartz F, Pedrosa DJ, et al. Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96629
- [17] Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor; a tale of two circuits? [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt11): 3206-3226
- [收稿日期] 2016-02-03

(上接第 1425 页)

- cancer cell migration and invasion by epigenetically activating MMP9 transcription[J]. *Oncogene*, 2015, 34(44): 5570-5581
- [9] 王朝霞, 束永前, 王 腾, 等. 塞来昔布对肺癌细胞的增殖抑制、环氧酶-2 表达的影响和化疗敏感性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(5): 337-342
- [10] 周永芳. 与肺癌密切相关的细胞信号传导通路研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 27(6): 563-565
- [11] Nam HJ, Deursen JM. Cyclin B2 and p53 control proper timing of centrosome separation[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16 (6): 538-549
- [12] Albulescu R. Elevated cyclin B2 expression in invasive breast carcinoma is associated with unfavorable clinical outcome[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 1
- [13] Salsi V, Caretti G, Wasner M, et al. Interactions between p300 and multiple NF-Y trimers govern cyclin B2 promoter function [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (9): 6642-6650
- [14] 刘文丹, 谭 丽, 熊喜峰, 等. 慢病毒介导的 RNA 干扰 HMGA2 基因表达对 HL-60 细胞增殖及细胞周期素 B2、A2 表达的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(6): 448-452
- [15] Gurbuz I, Ferralli J, Roloff T, et al. SAP domain-dependent of a distinct gene set indicative of poor prognosis in breast cancer patients[J]. *Mol Cancer*, 2014, 5(13): 22
- [16] Fan Z, Hao C, Li M, et al. MKL1 is an epigenetic modulator of TGF- β induced fibrogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(9): 1219-1228
- [17] Lei H, Wu D, Wang JY, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting RhoA/MRTF-A pathway and inhibiting myofibroblast differentiation [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110 (4): 35
- [18] Ishikawa M, Nishijima N, Shiota J, et al. Involvement of the serum response factor coactivator megakaryoblastic leukemia (MKL) in the activin-regulated dendritic complexity of rat cortical neurons[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (43): 32734-32743
- [收稿日期] 2016-05-30