

# 帕金森病患者外周神经病变与维生素 B12 水平的相关性

邱峰<sup>1\*</sup>, 吴越<sup>2</sup>, 曹辉<sup>1</sup>, 华平<sup>3</sup>, 张尧<sup>1</sup>, 杜明洋<sup>1</sup>, 姜海波<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属脑科医院脑血管病救治中心, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心, 江苏 南京 210009; <sup>3</sup>南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的: 分析帕金森病患者外周神经病变程度及维生素 B12 水平, 探讨神经病变及体位平衡的相关性。方法: 随机选取 50 例帕金森病患者及 50 例年龄性别相当的健康对照者使用肌电图进行神经功能评估, 检测血清叶酸及维生素 B12 水平, 并通过临床 Tinetti 量表评估平衡功能。结果: 帕金森病患者外周神经功能较对照组明显下降, 叶酸及维生素 B12 水平低于对照组, 维生素 B12 浓度与帕金森病患者周围神经损害程度呈负相关, 帕金森病患者临床平衡能力与外周神经传导速度呈正相关。结论: 帕金森病患者周围神经功能损伤较健康同龄人显著增多, 其原因主要为帕金森病患者体内叶酸、维生素 B12 的缺乏。而外周神经功能病变可导致帕金森病患者体位平衡能力的进一步下降。

**[关键词]** 帕金森病; 外周神经病变; 维生素 B12; 体位平衡

**[中图分类号]** R742.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2017)11-1451-04

doi:10.7655/NYDXBNS20171118

帕金森病是一种慢性进展性中枢神经系统变性疾病, 在 65 岁以上人群中发病率高达 1.7%。帕金森病严重影响患者的日常生活能力, 传统观念认为肌肉僵直和协调问题对患者的平衡能力起主要影响<sup>[1-2]</sup>, 从而忽视了帕金森病患者的另一个重要症状——外周神经病变。外周神经病变, 尤其感觉神经的功能受损可影响人们的平衡功能<sup>[3-4]</sup>。而维生素 B12 是一种由含钴的卟啉类化合物组成的 B 族维生素, 维生素 B12 缺乏和周围神经病变密切相关<sup>[5-6]</sup>。本研究探讨了帕金森病患者神经病变的程度以及血液中维生素 B12 的水平, 并对神经病变与患者体位平衡的相关性做了初步分析。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取 2015 年 1 月—2015 年 12 月就诊于南京医科大学附属脑科医院神经内科的帕金森病门诊和病房的帕金森病患者(帕金森病组)及同期住院的非帕金森病老年人和部分体检中心的健康体检者(对照组)为研究对象。对照组 50 例, 男 33 例, 女 17 例, 平均年龄(64.0±4.8)岁, 帕金森病组 50 例, 男 33 例, 女 17 例, 平均年龄(66.4±8.0)岁; 两组年龄、

性别差异无统计学意义, 具有可比性(表 1)。患者均符合 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诊断标准, 并排除肿瘤、酗酒、糖尿病、甲状腺疾病、4 周内接受过维生素 B 治疗者。病例纳入标准为需完成 Hoehn and Yahr 病程分级评分量表, 并在常规结构像 T1WI 和 T2WI 上排除隐匿性神经系统疾病, 患者无痴呆、糖尿病、关节炎、不稳定心脏病及其他急性病。本研究得到南京医科大学附属脑科医院医学伦理委员会允许, 所有标本的采集及临床检测均获得入组人员的知情同意。

表 1 2 组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组(n=50)	帕金森组(n=50)	P 值
年龄(岁)	64.0±4.8	66.4±8.0	0.082
男性(%)	66	66	1.000
身高(cm)	166.4±7.8	166.1±7.5	0.612
体重(kg)	73.6±15.3	65.4±12.7	0.071
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	28.4±4.6	25.8±4.4	0.068

### 1.2 方法

#### 1.2.1 周围神经功能的评定

25 °C 室温下使用本院肌电图室肌电图检测受试对象的上下肢外周神经功能, 包括尺神经、桡神经、正中神经、胫神经、腓神经、腓肠神经检测。运动神经检测神经传导速度、最大 M 波幅度、F 波潜伏期等; 感觉神经检测感觉神经传导速度、动作电位幅度、潜伏期等。如神经功能检测发现异常, 将重复两次检测, 当两次检测均为异常时选取神经功能评分最好的结果作为最终检测结果。

**[基金项目]** 留学回国人员科研启动基金 [教外司留(2014)1685 号]

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: qiufeng1980@hotmail.com

### 1.2.2 血清维生素 B12 水平的测定

所有受试对象晨起空腹抽取肘静脉血 2 mL, 抗凝离心后, 使用 AXSYM 全自动生化检测仪, 微粒子酶免疫分析法 (MEIA) 检测血清叶酸、维生素 B12 水平。本院血清叶酸正常范围 1.1~20.5 ng/mL, 血清维生素 B12 正常范围 189~883 pg/mL。每次测定均含质量控制样品。

### 1.2.3 临床平衡功能测定

Tinetti 量表包括平衡和步态测试两部分, 满分 28 分。其中平衡测试有 9 个项目, 满分 16 分; 步态测试共有 8 个项目, 满分 12 分。测试一般要 15 min, 如果得分少于 24 分, 表示有平衡功能障碍; 如果少于 15 分, 表示有跌倒的危险性。

### 1.3 统计学方法

采用 PASWP.18 软件包进行统计分析, 定量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间均数比较采用 *t* 检验, 计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 等级相关分析,  $P\leq 0.05$  表示有统计学关联, 相关系数 *r* 越接近 1, 相关性越强。

## 2 结果

### 2.1 帕金森病组的评分情况

帕金森病组大部分为早期帕金森患者 Hoehn & Yahr 评分 (1.4±0.9) 分, 帕金森病综合评分量表 (UPDRS) 总分平均为 (40.9±17.9) 分 (表 2)。

表 2 帕金森病组的评分情况 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

指标	评分
UPDRS I	2.8±2.2
UPDRS II	11.5±7.4
UPDRS III	26.6±10.8
UPDRS 总分	40.9±17.9
Hoehn & Yahr 分级	1.4±0.9

### 2.2 神经功能评估

相比对照组, 帕金森病组胫神经及腓神经运动神经传导速度明显下降 ( $P$  均  $< 0.05$ )。同样的帕金森病组腓肠神经传导速度也显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。感觉神经方面, 帕金森病组的潜伏期延长 ( $P < 0.05$ )。而胫神经、腓神经、腓肠神经的动作电位振幅 M 波没有明显差别 ( $P > 0.05$ , 表 3)。

### 2.3 临床平衡测试结果

在临床平衡测试中, 帕金森病组在 Tinetti 平衡评分中明显低于对照组 ( $P < 0.05$ , 表 4)。

### 2.4 血清叶酸及维生素 B12 水平检测

对照组血清叶酸和维生素 B12 浓度均高于帕金森病组, 差异有统计学意义 (表 5)。

表 3 两组电诊断结果 ( $\bar{x}\pm s$ )

观察指标	对照组 (n=50)	帕金森病组 (n=50)	P 值
腓总神经			
运动神经传导速度 (m/s)	48.4±4.0	42.9±9.4	0.023
M 波波幅 (mV)	4.1±2.3	3.6±1.7	0.395
F 波潜伏期 (ms)	51.3±4.0	51.3±3.5	0.991
胫神经			
运动神经传导速度 (m/s)	48.6±7.7	40.7±10.0	0.008
踝 M 波波幅 (mV)	6.3±2.5	6.1±4.3	0.831
腓窝 M 波波幅 (mV)	3.7±2.4	2.6±2.8	0.200
F 波潜伏期 (ms)	54.1±4.6	57.6±7.9	0.155
腓肠神经			
感觉神经传导速度 (m/s)	46.9±3.9	41.9±4.1	0.013
感觉神经波幅 ( $\mu V$ )	12.5±4.1	14.5±2.4	0.255
潜伏期 (ms)	3.0±0.3	3.4±0.4	0.013

表 4 两组临床平衡测试结果 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组 (n=50)	帕金森病组 (n=50)	P 值
平衡	16.1±0.5	14.0±2.6	0.002
步态	11.2±1.0	9.9±2.0	0.016
总分	27.3±1.1	24.0±4.3	0.003

表 5 两组患者血清叶酸、维生素 B12 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	对照组 (n=50)	帕金森病组 (n=50)	P 值
叶酸 (ng/mL)	11.24±6.32	9.03±3.57	$< 0.05$
维生素 B12 (pg/mL)	538.26±210.27	425.67±144.91	$< 0.01$

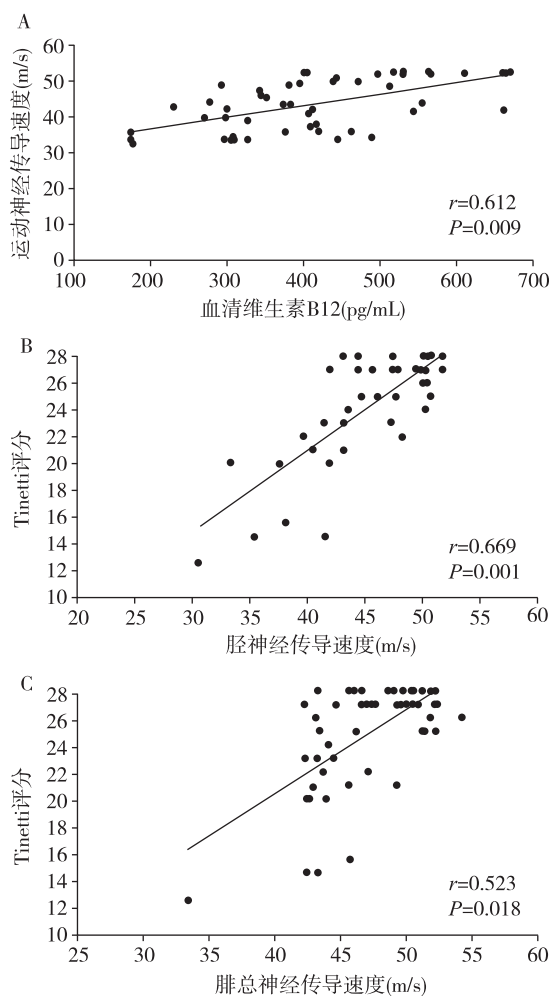
### 2.5 相关性

血清维生素 B12 浓度与帕金森患者周围神经传导速度呈线性正相关 ( $R=0.612$ ), 且相关系数显著 ( $P=0.009$ )。Tinetti 临床平衡测试评分与帕金森病患者中与外周神经 (胫神经及腓总神经) 传导速度呈线性正相关, 且相关系数显著 ( $r=0.669, P=0.001; r=0.523, P=0.018$ , 图 1), 而对照组未见明显相关性。

## 3 讨论

本研究发现, 相比对照组, 帕金森病患者周围神经功能有明显损伤, 且周围神经功能损伤与体位平衡密切相关, 周围神经损伤程度越重, 体位平衡能力越差。

帕金森病患者中神经传导速度及 F 波频率下降与既往 Toth 等<sup>[7]</sup>的研究一致, 该研究也指出相比正常人, 帕金森病患者的腓总神经及胫神经运动神



A: 维生素 B12 浓度与帕金森患者神经传导速度的相关性;  
B: Tinetti 平衡测试评分与胫神经传导速度的相关性; C: Tinetti 平衡测试评分与腓总神经传导速度的相关性。

图 1 各指标间的相关性分析

经传导速度明显下降。本研究中 M 波无明显变化,提示帕金森病组与对照组具有相似的肌肉活性,F 波潜伏期的延长也与前期 Abbruzzese 等<sup>[8]</sup>的研究结果一致,意味着帕金森病患者在脊髓传导通路上存在阻碍,从而使得潜伏期延长,不能排除帕金森病患者亦存在运动神经缺陷,该研究指出帕金森病患者 F 波波幅明显增加,可能是由于其检测的患者本身存在躯体僵直及运动明显异常,从而通过募集额外的运动单位增加了 F 波波幅,而本研究中患者多为早期帕金森患者,Hoehn & Yahr 评分为(1.4±0.9)分,并没有出现明显的躯体僵直。

关于感觉神经功能,本研究中帕金森病患者神经传导速度及潜伏期下降与 Toth 等<sup>[7]</sup>的研究结果一致,Nolano 等<sup>[9]</sup>研究了 18 个帕金森患者,发现腓肠神经传导速度正常,但是其没有检测对照组并进行对比。实际上依据神经传导速度及潜伏期的正常

值,本研究中所有帕金森患者都在正常范围内,仅仅表现为相比对照组明显下降,因此尽管 Nolano 等<sup>[9]</sup>研究中通过活检仅发现帕金森患者感觉受体功能损伤,然而本研究中感觉神经的受损并不能排除。

综上所述,电诊断结果提示帕金森病患者的神经传导速度相比正常同龄人明显下降,这可能是由于帕金森患者中存在潜在的外周神经病变,Toth 通过随机检测 1 000 例帕金森病患者,发现 43% 的帕金森病患者存在外周神经病变。由此可见帕金森病患者不仅仅有中枢神经损伤,其外周神经功能也有影响。神经传导速度下降的可能机制为神经周围髓鞘退化所致<sup>[10]</sup>,而 Nolano 等<sup>[9]</sup>的活检结果也指出帕金森病患者中存在外周神经远端的神经轴突肿胀及脱髓鞘。

前期有研究发现帕金森病患者血清叶酸及维生素 B12 浓度有下降趋势,较易并发肢体远端“手套”及“袜子”样感觉减退或消失、腱反射亢进迟钝、肢体远端麻木、刺痛及烧灼感等各种周围神经病变,其机制可能为神经髓鞘或者轴索中的施万神经细胞受损合并后跟神经节损伤<sup>[11]</sup>,而叶酸作为一种抗氧化剂,其主要作用是防止 DNA 破坏及抑制神经细胞凋亡,从而维持中枢神经系统内环境稳定,叶酸缺乏可造成神经脱髓鞘从而进一步破坏神经细胞功能,叶酸及维生素 B12 的下降可影响血同型半胱氨酸的代谢,而血液中的同型半胱氨酸可影响神经轴索及髓鞘的施万细胞生成,叶酸及维生素 B12 的下降将使血同型半胱氨酸上升,通过介导小胶质细胞,血同型半胱氨酸可激活神经免疫炎症反应,损伤多巴胺能神经元,影响多巴胺转运代谢,使多巴胺能神经元发生变性、凋亡,进一步导致神经元损伤<sup>[12-13]</sup>。本研究中帕金森病患者血清叶酸、维生素 B12 水平明显低于对照组,可以推断在帕金森病患者周围神经病变发生中,叶酸及维生素 B12 的缺乏可能是重要因素之一。

本研究也初步证实了外周神经功能与体位平衡的相关性仅体现在帕金森病患者中,特别是临床 Tinetti 评分与外周神经功能密切相关,而对照组未见。由此可见由于外周神经功能损伤,帕金森病患者可进一步发生体位性反应及识别运动方向能力下降<sup>[14]</sup>。由于外周感觉下降,帕金森病患者不能传输足够的反馈给中枢神经系统以进一步调整体位,这些缺陷会影响受试者在坐、从座椅站起及转身等体位变化过程,而这些都是 Tinetti 评分的主要内容。

综上所述,帕金森病患者出现周围神经功能损

伤可能较健康同龄人显著提高,其原因主要为帕金森患者体内叶酸、维生素 B12 的缺乏,后期将进一步扩大研究样本量深入研究。而外周神经功能病变可导致帕金森病患者体位平衡能力的进一步下降,诱发患者摔倒等情况,有必要对帕金森病患者加强监测,及时补充叶酸,提高维生素 B12 水平,对于帕金森病患者周围神经病变的早期发现及治疗具有重要意义。

## [参考文献]

- [1] Van Den Berg C, Beek PJ, Wagenaar RC, et al. Coordination disorders in patients with Parkinson's disease: a study of paced rhythmic forearm movements[J]. *Exp Brain Res*, 2000, 134(2): 174-186
- [2] Van Emmerik RE, Wagenaar RC, Winogrodzka A, et al. Identification of axial rigidity during locomotion in Parkinson disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1999, 80(2): 186-191
- [3] Qiu F, Cole MH, Davids KW, et al. Enhanced somatosensory information decreases postural sway in older people [J]. *Gait Posture*, 2012, 35(4): 630-635
- [4] Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Support Care Cancer*, 2012, 20(3): 583-589
- [5] Leishear K, Boudreau RM, Studenski SA, et al. Relationship between vitamin B12 and sensory and motor peripheral nerve function in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(6): 1057-1063
- [6] Hin H, Clarke R, Sherliker P, et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study[J]. *Age Ageing*, 2006, 35(4): 416-422
- [7] Toth C, Breithaupt K, Ge S, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(1): 28-36
- [8] Abbruzzese G, Vische M, Ratto S, et al. Assessment of motor neuron excitability in parkinsonian rigidity by the F wave[J]. *J Neurol*, 1985, 232(4): 246-249
- [9] Nolano M, Provitera V, Estraneo A, et al. Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 7): 1903-1911
- [10] Waxman GS. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers[J]. *Muscle and Nerve*, 1980, 3(2): 141-150
- [11] Galeone C, Pelucchi C, Levi F, et al. Folate intake and squamous-cell carcinoma of the oesophagus in Italian and Swiss men[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(3): 521-525
- [12] Quartarone A, Rizzo V, Morgante F. Clinical features of dystonia: apatho-physiological revaluation [J]. *Curr Opin Neurol*, 2013, 21(4): 484-485
- [13] Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, et al. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status[J]. *Neurology*, 2003, 60(7): 1125-1129
- [14] Carpenter MG, Bloem BR. Postural control in Parkinson patients: a proprioceptive problem? [J]. *Experimental Neurology*, 2007, 227(1): 26-30

[收稿日期] 2017-07-08

(上接第 1440 页)

- [14] Apfel SC. Nerve growth factor for the treatment of diabetic neuropathy: what went wrong, what went right, and what does the future hold? [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2002, 50(1): 393-413
- [15] Panni MK, Cooper JD, Sofroniew MV. Ganglioside GM1 potentiates NGF action on axotomized medial septal cholinergic neurons[J]. *Brain Res*, 1998, 812(1/2): 76-80
- [16] Nishio M, Fukumoto S, Furukawa K, et al. Overexpressed GM1 suppresses nerve growth factor (NGF) signals by modulating the intracellular localization of NGF receptors and membrane fluidity in PC12 cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32): 33368-33378
- [17] Huang F, Liu Z, Liu HX, et al. GM1 and NGF modulate Ca<sup>2+</sup> homeostasis and GAP43 mRNA expression in cultured dorsal root ganglion neurons with excitotoxicity induced by glutamate[J]. *Nutr Neurosci*, 2007, 10(3/4): 105-111
- [18] Huang F, Dong X, Zhang L, et al. The neuroprotective effects of NGF combined with GM1 on injured spinal cord neurons *in vitro* [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 79(1): 85-88
- [19] Huang F, Dong X, Zhang X, et al. GM1 and nerve growth factor modulate mitochondrial membrane potential and neurofilament light mRNA expression in cultured dorsal root ganglion and spinal cord neurons during excitotoxic glutamate exposure[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(4): 495-500
- [20] Wang Q, Song YH, Tang Z, et al. Effects of ganglioside GM1 and neural growth factor on neural stem cell proliferation and differentiation [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 15038376

[收稿日期] 2016-11-16