

· 临床研究 ·

血清胱抑素C与帕金森病伴随抑郁症状的相关性研究

周穗云,李 杰,王文云,余 银,陈 峰,汤武装,洪 雨*

江苏大学附属宜兴医院神经内科,江苏 宜兴 214200

[摘要] 目的:研究血清胱抑素C与帕金森病伴随抑郁症状的相关性。方法:检测87例帕金森病患者的血清胱抑素C水平,其中50例为帕金森病(PD组),37例为帕金森病伴随抑郁症状患者(抑郁组),以43例健康人作为对照组,采用SPSS25.0软件对数据结果进行统计分析。结果:PD组血清胱抑素C水平为(0.88±0.21)mg/L,抑郁组为(1.04±0.16)mg/L,对照组为(0.62±0.13)mg/L,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步对抑郁组患者行一元线性回归分析,提示血清胱抑素C水平与年龄($P=0.011$)、肌酐($P=0.012$)、尿素($P < 0.001$)、Hoehn-Yahr分期(H&Y分期)($P=0.005$)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression sale, HAMD)评分($P < 0.001$)相关,与性别、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血糖等指标无相关性。多元线性回归分析结果显示肌酐、H&Y分期、HAMD评分是帕金森病合并抑郁患者血清胱抑素C变化的相关因素。结论:血清胱抑素C与帕金森病伴随抑郁症状存在相关性,且与抑郁的严重程度相关。

[关键词] 血清胱抑素C;帕金森病;抑郁

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)11-1700-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20201124

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统变性疾病,其发病率仅次于阿尔兹海默病。据统计,亚洲地区PD的发病率高达1.5~22.0/10万^[1],65岁以上中国老年人的患病率为17/10万,PD的临床表现主要分为运动症状与非运动症状两大类,前者主要包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍;后者则体现在精神障碍、神经营养性症状、睡眠障碍、认知障碍等^[2]。抑郁是PD常见的非运动症状,据报道10%~45%的PD患者存在严重的抑郁^[3]。有研究表明,PD与血清胱抑素C可能存在一定关系^[4-6],然而,PD伴随抑郁症状的患者血清胱抑素C的变化未见报道,本研究旨在初步探讨血清胱抑素C与PD伴随抑郁症状的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2016年7月—2018年12月在宜兴市人民医院经临床确诊的PD患者作为研究对象。病例纳

入标准:符合2016年中国PD诊断标准和英国脑库诊断标准,排除患有感染性疾病、帕金森叠加综合征(包括多系统萎缩、进行性核上性麻痹等)、继发性PD(药物性、血管性等)、脑血管病、脑积水、脑外伤、严重心肺肾功能不全、既往有精神疾病史、自身免疫性疾病和肿瘤等疾病;健康对照组来自于同一时段在宜兴市人民医院体检的健康人。用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression sale, HAMD)评估PD患者抑郁情况,HAMD量表包括17个条目,总分76分,轻度抑郁为评分>7~17分,中度抑郁为>17~24分,重度抑郁为>24分,抑郁严重程度与分值呈正相关。将HAMD>7分的患者纳入PD伴随抑郁症状组(抑郁组),将HAMD<7分的患者纳入PD组。最后入组情况:PD组50例,其中男35例,女15例,年龄(68.86±7.29)岁;抑郁组37例,其中男24例,女13例,年龄(66.16±10.47)岁;对照组43例,其中男26例,女17例,年龄(65.35±8.46)岁。用Hoehn-Yahr分期(H&Y分期)评估患者病情进展的严重程度,H&Y分期:<2为早期,2~<3为中期,≥3为晚期。本研究经宜兴市人民医院伦理委员会审核批准,所有受试者均需签署知情同意书。

1.2 方法

入组患者及对照组人群禁食10 h后于次日清

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81701302);无锡市卫健委青年基金项目(Q201764、Q201625);无锡市医学青年人才项目(QNRC083);江苏大学临床医学科技发展基金(JLY20180067)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:staff1727@yxph.com

晨7:00—8:00抽取静脉血5 mL,以EDTA抗凝管保存。离心后取上清,用于检测血清胱抑素C、肌酐、尿素、尿酸、胆固醇、甘油三酯、糖化血红蛋白、血糖、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇,采用日本Olympus的全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学方法

采用SPSS25.0软件对数据进行统计分析。对血清胱抑素C等连续型变量采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对性别比例等分类变量用百分率表示。符合正态分布的计量资料(如肌酐、血尿酸水平等)采用方差分析,非正态计量资料(如H&Y分期)采取秩和检验,计数资料(如性别比例)采用卡方检验,使用一元线性回归分析血清胱抑素C与其他变量之间的关系。以血清胱抑素C水平作为研究的因变量,建立多元线性回归分析,分析血清胱抑素C与相关变量之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD组、抑郁组以及对照组间一般资料的比较

对PD组、抑郁组、对照组的年龄、性别以及生

化指标进行比较,结果提示3组在年龄、性别比例、肌酐、尿素、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血糖差异均无统计学意义;同时,PD组与抑郁组在H&Y分期、病程方面差异也无统计学意义(表1)。

2.2 PD组、抑郁组及对照组的血清胱抑素C水平比较

PD组、抑郁组、对照组的血清胱抑素C水平的差异存在统计学意义。进一步行两组间对比,提示PD组与抑郁组之间($P < 0.001$)、PD组与对照组之间($P < 0.001$)、抑郁组与对照组之间($P < 0.001$)患者血清胱抑素C水平差异均存在统计学意义,表现为抑郁组患者的血清胱抑素C水平最高,PD组其次,对照组最低(表1)。

2.3 血清胱抑素C与一般资料、生化指标及临床资料之间的一元线性回归分析

对抑郁组采用一元线性回归分析,结果提示血清胱抑素C与年龄、肌酐、尿素、H&Y分期、HAMD评分之间存在相关性,而与性别、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆

表1 PD组、抑郁组、对照组之间一般资料及生化指标的比较

项目	PD组(n=50)	抑郁组(n=37)	对照组(n=43)	P值
年龄(岁)	68.86 ± 7.29	66.16 ± 10.47	65.35 ± 8.45	0.125
男性[n(%)]	35(70.0)	24(64.9)	26(60.5)	0.493
肌酐(mmol/L)	68.41 ± 12.96	64.97 ± 12.57	71.27 ± 20.55	0.209
尿素(mmol/L)	5.37 ± 1.45	5.34 ± 1.63	5.28 ± 1.92	0.971
尿酸(mmol/L)	309.54 ± 72.07	280.24 ± 62.50	315.81 ± 82.63	0.073
总胆固醇(mmol/L)	4.67 ± 0.89	4.47 ± 0.97	5.07 ± 1.10	0.349
甘油三酯(mmol/L)	1.39 ± 1.10	1.22 ± 0.63	1.51 ± 0.86	0.127
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.67 ± 0.69	2.71 ± 0.83	2.93 ± 0.70	0.217
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.30 ± 0.41	1.38 ± 0.76	1.16 ± 0.33	0.148
血糖(mmol/L)	5.56 ± 1.38	5.10 ± 0.64	5.28 ± 2.72	0.489
血清胱抑素C(mmol/L)	0.88 ± 0.21*	1.04 ± 0.16**	0.62 ± 0.13	<0.001
H&Y分期	2.08 ± 0.79	2.89 ± 2.31	—	0.459
病程(年)	4.34 ± 3.55	3.14 ± 3.20	—	0.534

与对照组比较,* $P < 0.05$;与PD组比较,** $P < 0.05$ 。

固醇、血糖无相关性(表2)。

2.4 抑郁组患者血清胱抑素C与相关变量之间的多元线性回归分析

在抑郁组中将血清胱抑素C作为因变量行多元线性回归分析,结果提示,肌酐、H&Y分期、HAMD评分是影响血清胱抑素C水平变化的危险因素(表3)。

3 讨论

血清胱抑素是一种存在于有核细胞中的半胱

氨酸蛋白酶抑制剂,是由CST3基因编码的120个氨基酸组成的13 kDa蛋白^[7]。由于胱抑素C在肾小球中自由过滤,并在近端小管中代谢和吸收,且肾小管不分泌胱抑素C,所以胱抑素C被认为是肾小球滤过的敏感和特异的生物标志物之一,是反映肾小球滤过功能的理想标志物^[8]。胱抑素C广泛存在于人体的各组织中,在血液、脑脊液、唾液等体液中均有发现,以脑脊液中含量最高。据报道,脑脊液中胱抑素C的水平较血液高5倍以上^[9]。因为胱抑素

表2 血清胱抑素C与临床各指标的一元线性回归

变量	B值	SE	95% CI	P值
年龄	0.060	0.002	0.01~0.08	0.011
性别	0.010	0.012	-0.014~0.034	0.419
肌酐	0.005	0.002	0.001~0.004	0.012
尿素	0.057	0.014	0.028~0.085	<0.001
尿酸	0.000	0.000	0~0.001	0.499
甘油三酯	-0.047	0.043	-0.135~0.040	0.278
总胆固醇	-0.017	0.028	-0.074~0.041	0.561
高密度脂蛋白胆固醇	-0.054	0.035	-0.126~0.018	0.137
低密度脂蛋白胆固醇	-0.020	0.033	-0.087~0.048	0.555
血糖	-0.047	0.043	-0.133~0.040	0.279
H&Y分期	0.023	0.008	0.007~0.039	0.005
HAMD评分	0.014	0.003	0.008~0.020	<0.001

表3 抑郁组患者血清胱抑素C与临床各指标的多元线性回归分析

变量	B值	SE	95% CI	P值
年龄	0.001	0.001	-0.001~0.004	0.312
肌酐	0.005	0.002	0.001~0.008	0.011
尿素	0.007	0.006	-0.005~0.019	0.266
H&Y分期	0.038	0.012	0.014~0.061	0.003
HAMD评分	0.010	0.004	0.002~0.018	0.002

C参与神经细胞的变性,是一个炎症因子指标,所以血清胱抑素C在神经系统疾病诊断中有重要价值。

目前PD的发病机制尚不明确,多项研究表明PD的发病与神经炎症、氧化应激、自噬等机制相关^[10-11]。近年来发现,胱抑素C不仅是反映肾功能的良好指标,也是神经系统炎症指标之一。胱抑素C与多种神经系统疾病相关,如脑血管疾病^[12]、阿尔茨海默病^[13]、癫痫^[14]等。有研究表明,将大鼠脑内的胱抑素C基因敲除后,小胶质细胞的激活被明显抑制,而小胶质细胞的激活是PD发病的重要机制,由此认为胱抑素C与PD的发病相关^[6]。目前有多项研究结果显示,PD患者的血清胱抑素C浓度高于正常对照组,考虑与PD患者的炎症反应相关,这与本研究的结果一致。

抑郁是PD常见的非运动症状,也是非运动症状发生的影响因素^[15],不仅影响患者情绪,还可加速认知功能恶化,降低生活质量。PD伴随抑郁的发生机制尚不清楚,目前认为与神经细胞形态功能改变、神经炎症、下丘脑-垂体-肾上腺轴失调及神经递质的改变等机制相关。胱抑素C在PD伴随抑郁的患者中明显增高,考虑原因:①血清胱抑素C作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,与细胞外基质重构有

关,能够影响中性粒细胞的迁移,参与炎症过程,这可能损害脑5-羟色胺系统的功能,刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活^[16],从而导致神经系统炎症及抑郁的产生;②有研究表明,胱抑素C可在血管壁和老年斑块中表达,并被认为能够促进淀粉样蛋白的合成,引起神经元损伤,促进多巴胺神经元变性^[17]。H&Y分期是反映PD严重程度的指标之一,本研究发现,H&Y分期是影响PD伴随抑郁患者血清胱抑素C水平的重要影响因素,提示胱抑素C与PD的严重程度相关。HAMD评分是目前评价PD伴随抑郁准确度较高的量表之一,本研究结果显示,在PD伴随抑郁的患者中,抑郁评分越高,胱抑素C水平越高,提示胱抑素C与PD患者的抑郁程度呈正相关。

综上,本研究探讨了PD患者血清胱抑素C水平与伴随抑郁症状的相关性,结果表明PD患者血清胱抑素C水平明显升高,而伴随抑郁的PD患者血清胱抑素C水平升高更加明显。血清胱抑素C不仅能作为一个评价肾功能的指标,同时也有望成为神经炎症的标志物之一。

[参考文献]

- [1] WIRDEFELDT K, ADAMI H O, COLE P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence[J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 26(Suppl 1): S1-S58
- [2] DE VIRGILIO A, GRECO A, FABBRINI G, et al. Parkinson's disease: autoimmunity and neuroinflammation[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10): 1005-1011
- [3] GALTS C P C, BETTIO L E B, JEWETT D C, et al. Depression in neurodegenerative diseases: common mechanisms and current treatment options[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102: 56-84

- [4] CHEN W W, CHENG X, ZHANG X, et al. The expression features of serum cystatin C and homocysteine of Parkinson's disease with mild cognitive dysfunction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(16):2957-2963
- [5] DUTTA G, BARBER D S, ZHANG P, et al. Involvement of dopaminergic neuronal cystatin C in neuronal injury-induced microglial activation and neurotoxicity [J]. *J Neurochem*, 2012, 122(4):752-763
- [6] TEIXEIRA F G, CARVALHO M M, PANCHALINGAM K M, et al. Impact of the secretome of human mesenchymal stem cells on brain structure and animal behavior in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2):634-646
- [7] PASALA S, CARMODY J B. How to use serum creatinine, cystatin C and GFR. *Archives of disease in childhood* [J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2017, 102(1):37-43
- [8] 梁凯,万辛,瞿卫,等.核医学肾动态显像与血清胱抑素C评价肾积水患者肾功能的应用价值[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2016,36(2):197-200
- [9] DONG X, ZHENG D, NAO J. Measurement of serum cystatin C: a valuable tool for evaluating dyskinesia in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 705:172-176
- [10] CAGGIU E, ARRU G, HOSSEINI S, et al. Inflammation, infectious triggers, and Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:122
- [11] CAMACHO-SOTO A, GROSS A, SEARLES NIELSEN S, et al. Inflammatory bowel disease and risk of Parkinson's disease in medicare beneficiaries [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 50:23-28
- [12] ZHANG Y, SUN L. Cystatin C in cerebrovascular disorders [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(4):406-414
- [13] MATHEWS P M, LEVY E. Cystatin C in aging and in Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 32:38-50
- [14] OKUNEVA O, LI Z, KORBER I, et al. Brain inflammation is accompanied by peripheral inflammation in Cstb (-/-) mice, a model for progressive myoclonus epilepsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):298
- [15] 曹雯燕,刘晓光,马灿灿,等.不同运动表型帕金森病患者非运动症状的相关因素研究[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2019,39(12):1764-1768
- [16] YALCIN S, ULAS T, EREN M A, et al. Relationship between oxidative stress parameters and cystatin C levels in patients with severe preeclampsia [J]. *Medicina(Kaunas)*, 2013, 49(3):118-123
- [17] BECKER A, FASSBENDER K, OERTEL W H, et al. A punch in the gut - intestinal inflammation links environmental factors to neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60:43-45
- [收稿日期] 2019-06-20

(上接第1699页)

- 1995, 270(9):4632-4639
- [2] 苏宇清,吴国光,魏天莉,等.中国汉族人群FUT2基因385位点突变与Lewis表型的相关性[J].*临床输血与检验*,2004,6(2):81-83
- [3] 许先国,朱发明,洪小珍,等.中国浙江人群中Lewis血型相关的FUT3基因多态性初步研究[J].*中国实验血液学杂志*,2006,14(3):601-604
- [4] 张焯,刘素芳,张磊,等.Lewis血型系统抗体的研究[J].*北京医学*,2015,37(6):592-593
- [5] MISEVIC G. Lewis (Le) blood group system phenotypes and genotypes [J]. *APJBG*, 2019, 3(2):1-8
- [6] 吴秋梦,王秋实,何燕京,等.Lewis血型系统抗体在备血患者中检出情况分析[J].*中国输血杂志*,2017,30(1):70-72
- [7] 李慧,徐焕铭,张毅,等.输血前患者不规则抗体筛查及鉴定结果分析[J].*中国实验血液学杂志*,2015,23(3):861-865
- [8] 李秀文,芦慧霞,李凤龙,等.4200例输血前患者不规则抗体检验结果的分析[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*,2015,35(12):1835-1836
- [9] 王保捷,丁梅,赵东,等.FUT2基因座4个新变异等位基因的分析[J].*中国法医学杂志*,2002,17(3):141-146
- [10] BARTON S J, MURRAY R, LILLYCROP K A, et al. FUT2 gene variants and reported respiratory and gastrointestinal illnesses during infancy [J]. *J Infect Dis*, 2019, 219(5):836-843
- [11] PAYNE D C, CURRIER R L, STAAT M A, et al. Epidemiologic association between FUT2 secretor status and severe rotavirus gastroenteritis in children in the United States [J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(11):1040-1045
- [12] KAMBHAMPATI A, PAYNE D C, COSTANTINI V, et al. Host genetic susceptibility to enteric viruses: a systematic review and metaanalysis [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(1):11-18
- [13] ARSLANOGLU S, MORO G E, SCHMITT J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestation and infections during the first two years of life [J]. *J Nutr*, 2008, 138(6):1091-1095
- [收稿日期] 2020-07-02