

血清超敏C反应蛋白、尿酸及同型半胱氨酸与帕金森患者疲劳程度和认知功能的关系

郭敏 贺冠强 朱海生 李晓蕾 马超

056000 河北省邯郸市中心医院神经内三科

通信作者:朱海生, Email: 1419543720@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.07.010

【摘要】目的 分析血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿酸及同型半胱氨酸(Hcy)与帕金森病患者疲劳程度和认知功能的关系。方法 选取2016年1月—2017年10月在邯郸市中心医院就诊的帕金森病患者120例作为研究组,并选取同期参与体检的健康人50名作为对照组,比较两组的血清hs-CRP、尿酸和Hcy值。研究组按认知功能评分分为亚组A[简易智力状态检查量表(MMSE)≤20分]和亚组B(MMSE>20分),按疲劳量表-14(FS-14)评分分为亚组C(FS-14>8分)和亚组D(FS-14≤8分)。分析研究组患者的血清hs-CRP、尿酸和Hcy值与FS-14和MMSE评分的相关性。**结果** 研究组患者的血清hs-CRP、Hcy值和FS-14评分较对照组明显高,血尿酸值和MMSE评分较对照组明显低,差异均有统计学意义($P<0.05$);亚组A患者的血清hs-CRP和Hcy值比高于亚组B,血尿酸值、MMSE评分和FS-14评分低于亚组B,差异均有统计学意义($P<0.05$);亚组C患者的血尿酸值和FS-14评分低于亚组D,差异均有统计学意义($P<0.05$);研究组患者的血清hs-CRP和Hcy值与MMSE评分呈负相关($r=-0.303$ 、 -0.327 ,均 $P<0.05$),血尿酸值与MMSE评分呈正相关($r=0.294$, $P<0.05$),血尿酸、hs-CRP和Hcy值与FS-14评分没有相关性($P>0.05$)。**结论** 血清hs-CRP、尿酸和同型半胱氨酸水平与帕金森患者的认知功能有关,与疲劳程度没有明显的相关性。

【关键词】 帕金森病; C反应蛋白质; 同型半胱氨酸; 认知; 疲劳程度; 炎症反应

Relationship between serum hs-CRP, uric acid, homocysteine and the degree of fatigue and the cognitive ability of patients with Parkinson disease Guo Min, He Guanqiang, Zhu Haisheng, Li Xiaolei, Ma Chao

Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan 056000, China

Corresponding author: Zhu Haisheng, Email: 1419543720@qq.com

【Abstract】 Objective To analyze the relationship of the serum hs-CRP, uric acid and homocysteine (Hcy) with fatigue degree and cognitive function of patients with Parkinson disease (PD). **Methods** A total of 120 patients with PD who had been diagnosed in Handan Central Hospital from January 2016 to October 2017 were selected as the study group. Another 50 cases with healthy people participated in physical examination were recruited as the control group at the same time. The serum hs-CRP, uric acid and Hcy were compared between the two groups. The study group can be divided into subgroup A with the score of MMSE equal or less than 20, and subgroup B with the score of MMSE over 20. According the Fatigue Scale-14 (FS-14), the study group were divided into subgroup C with the score over 8, and subgroup D with the score equal or less than 8. The correlation of serum hs-CRP, uric acid and Hcy with FS-14 score and MMSE scores of patients were analyzed in the study group. **Results** The serum hs-CRP, Hcy and FS-14 score of the study group were significantly higher than those of the control group. However, the value of uric acid and the score of MMSE of the study group were lower. All the differences were statistically significant ($P<0.05$). The patients in the subgroup A had a higher serum hs-CRP and Hcy, and a lower serum uric acid, MMSE score and FS-14 score than the patients in the subgroup B, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum uric acid value and the score of FS-14 of the subgroup C were both lower than those of the subgroup D, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The level of serum hs-CRP and Hcy were negatively correlated with the score of MMSE ($r=-0.303$, -0.327 ; $P<0.05$). The blood uric acid was positively correlated with the score of MMSE ($r=0.294$, $P<0.05$). There was no correlation between serum hs-CRP, uric acid, Hcy and the score of FS-14 ($P>0.05$). **Conclusions** Serum hs-CRP, uric acid and homocysteine levels were related to cognitive function of PD, but there was no significant correlation with fatigue.

【Key words】 Parkinson disease; C-reactive protein; Homocysteine; Cognition; Degree of fatigue; Inflammatory reaction

近年来,随着我国居民老龄化问题的加重,帕金森病(Parkinson disease, PD)的发病率呈增长趋势。既往调查发现,在乌鲁木齐65~74岁年龄段人群中PD的发病率约为1.9%,在75~84岁年龄段PD的发病率约为3.9%,>85岁年龄段PD的发病率可超过3%^[1]。在我国,直至2012年PD的患病人数约为270万例,>80岁人群患病率103/10万,居于全世界的前列^[2]。PD患者会伴有运动症状和非运动症状,临床对非运动症状的重视程度不足,但其同样影响着患者的生活质量和病情康复,例如疲劳、认知功能障碍、睡眠质量低下和抑郁等。既往文献调查发现,在刚确诊为PD的患者中认知功能障碍的比例为24%^[3]。近年来,人们对PD患者的血清学因子的认识日益深入,提出血液指标可能影响患者的非运动症状,但是目前该方面的研究较少。本研究选取120例PD患者,对血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、尿酸及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与PD患者疲劳程度和认知能力的关系进行探索,现报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象: 随机选取2016年1月—2017年10月在邯郸市中心医院就诊的PD患者120例,将其作为研究组。并选取同期参与体检的健康人50名作为对照组。研究组纳入标准:(1)符合英国脑库帕金森病的诊断标准^[4];(2)年龄>40岁;(3)文化程度为初中及以上,能参与量表评估;(4)简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分<27分,疲劳量表-14(Fatigue Scale-14, FS-14)评分>4分;(5)患者家属需签署知情同意协议。排除标准:(1)存在心、肺、肾等器质性病变者;(2)其他感染性疾病、肿瘤、高尿酸血症者;(3)由于脑外伤、脑梗死等引发的认知功能障碍者;(4)属于继发性PD和其他精神类疾病者;(5)伴有营养不良等其他影响尿酸和Hcy水平的因素者。对照组纳入标准:(1)年龄>40岁;(2)文化程度为初中及以上。

将研究组按认知功能评分分为亚组A(MMSE ≤ 20分, 69例)和亚组B(MMSE > 20分, 51例),按FS-14评分分为亚组C(FS-14 > 8分, 57例)和亚组D(FS-14 ≤ 8分, 63例)。研究组患者年龄为42~75岁,平均(68.93 ± 14.02)岁;男性70例,女性50例;Hoehn-Yahr分级I期42例,II期60例,III期18例。对照组体检者年龄41~81岁,平均(71.02 ± 18.26)岁;男性29例,女性21例。两组研究对象的年龄、性别构成比差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2. 方法: 清晨空腹抽取两组研究对象的静脉血4 ml,将标本以转速3 000 r/min离心15 min,提取上清液,分别测定hs-CRP、尿酸和Hcy值。Hcy以循环酶法测定,正常值为0~20.0 μmol/L;hs-CRP以免疫透射比浊法测定,正常值为0~1 mg/L;尿酸以高效液相色谱法测定,正常值为89~416 μmol/L。研究组研究对象在1周后再次采集静脉血,测定hs-CRP、尿酸和Hcy值,取两次检测值的平均数作为最终结果。

测定研究组患者的MMSE评分和FS-14评分,其中MMSE包含语言能力、定向力、回忆力、记忆力、注意力和计算力5项,分值为0~30分,评分<27分则表示患者存在认知功能障碍。FS-14包含躯体疲劳和脑力疲劳两类共14项,1~8项为躯体疲劳,9~14项为脑力疲劳。最高评分为14分,评分越高则表示患者的疲劳症状越严重。

比较各组的血清hs-CRP、尿酸和Hcy值,分析在研究组中患者的各指标与疲劳程度和认知功能的相关性。

3. 统计学方法: 所有数据均用软件SPSS 22.0统计分析,对hs-CRP值等计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,采用独立样本 t 检验;对性别构成比等计数资料以百分率(%)的形式表示,采用 χ^2 检验;对血清hs-CRP、尿酸及Hcy值与FS-14疲劳评分和认知功能评分的相关性采用Pearson相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

二、结果

1. 两组的血清学指标、认知功能和疲劳状况比较: 见表1。研究组患者的血清hs-CRP、Hcy值和FS-14评分比对照组高,血尿酸值和认知功能评分比对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2. 亚组间的血清hs-CRP、尿酸和Hcy值状况比较: 见表2。亚组A患者的血清hs-CRP和Hcy值明显高于亚组B患者,血尿酸值、MMSE评分和FS-14评分明显低于亚组B患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$);亚组C患者的血尿酸值和FS-14评分明显低于亚组D患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 相关性分析: 见表3。研究组患者的血清hs-CRP和Hcy值与MMSE评分呈负相关($P < 0.05$),血尿酸值与MMSE评分呈正相关($P < 0.05$),血尿酸值、血清hs-CRP和Hcy值与FS-14疲劳评分均没有相关性($P > 0.05$)。

讨论 PD通常伴有因锥体外系异常而引发的运动症状,其多个器官均发生病理改变,同时存在

表1 两组血清学指标、认知功能和疲劳状况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	尿酸(μ mol/L)	Hcy(μ mol/L)	MMSE评分(分)	FS-14评分(分)
研究组	120	5.33 ± 2.81	228.53 ± 46.58	23.36 ± 5.03	19.82 ± 2.15	10.15 ± 3.57
对照组	50	0.82 ± 0.37	313.60 ± 35.90	9.73 ± 1.84	29.15 ± 3.44	2.41 ± 0.84
<i>t</i> 值		12.326	-11.205	19.712	-21.373	15.132
<i>P</i> 值		< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表2 亚组患者的血清学指标、认知功能和疲劳状态的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	尿酸(μ mol/L)	Hcy(μ mol/L)	MMSE评分(分)	FS-14评分(分)
亚组A	69	10.47 ± 2.08	202.17 ± 26.58	25.86 ± 3.23	18.50 ± 1.01	8.86 ± 1.95
亚组B	51	4.29 ± 1.29	258.48 ± 25.41	19.86 ± 3.47	21.34 ± 1.35	11.32 ± 2.11
亚组C	57	6.48 ± 2.43	217.44 ± 27.48	25.17 ± 4.98	19.01 ± 2.32	9.00 ± 2.13
亚组D	63	5.18 ± 2.56	249.36 ± 28.56	22.14 ± 4.52	20.05 ± 2.18	11.64 ± 2.06
<i>t</i> ₁ 值		18.713	11.687	9.746	13.187	6.597
<i>P</i> ₁ 值		< 0.001	< 0.001	0.002	< 0.001	0.010
<i>t</i> ₂ 值		2.846	6.225	3.494	2.531	6.898
<i>P</i> ₂ 值		0.091	0.012	0.061	0.116	0.009

注：*t*₁、*P*₁为亚组A与亚组B比较；*t*₂、*P*₂为亚组C与亚组D比较

表3 研究组患者血清hs-CRP、血尿酸和Hcy值与MMSE和FS-14评分的相关性(*n*=120)

项目	MMSE评分		FS-14评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
hs-CRP	-0.303	0.036	0.195	0.084
血尿酸	0.294	0.048	-0.219	0.067
Hcy	-0.327	0.012	0.208	0.077

神经系统障碍、疲劳等非运动性症状。目前,研究者认为PD的发生是因中脑黑质多巴胺能神经元坏死,致使纹状体内多巴胺神经递质水平降低,但是患者非运动性症状的具体发生机制尚未明确。既往研究发现,帕金森的发生可能与机体的氧化应激反应、兴奋性神经毒性反应和炎性反应有关^[5-6]。本研究选取的尿酸、Hcy和hs-CRP分别反映了上述3种反应的严重程度,其中hs-CRP为敏感度较高的炎性指标,能非特异性地反映机体的炎性程度和神经元损伤,目前对hs-CRP和帕金森非运动症状的研究较少。Qin等^[7]的研究发现,在PD患者体内尿酸含量比健康者明显减少,低尿酸含量会使PD的发病率上升。正常范围内的尿酸能发挥抗氧化作用,提高氧化物歧化酶的催化功能,抑制细胞的氧化应激反应。氧化应激会引起中性粒细胞炎性浸润,导致慢性炎症。Hcy会增强神经元对神经毒性的敏感度,促进黑质多巴胺能神经元破坏,而神经元的损伤程度会进一步加重炎性反应。动物实验发现,给予Hcy能抑制大鼠模型中脑黑质多巴胺能神经元坏

死^[4],可见,尿酸和Hcy代谢异常会加重炎性反应,影响hs-CRP水平。在Braak理论中指出,研究PD患者前期非运动症状的预测指标有助于早期干预治疗,因此本研究对hs-CRP、尿酸和Hcy与非运动症状的关系进行分析。

在本研究的结果中,研究组患者的血清hs-CRP和Hcy值比对照组高,血尿酸值比对照组低,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),由此可知在PD患者机体中会存在炎性反应以及Hcy、尿酸代谢反应异常,这与牛文书^[8]和王守章和刘红军^[9]的研究结果一致。另外,本研究的研究组患者的血清hs-CRP和Hcy值与MMSE评分呈负相关(*P* < 0.05)血尿酸值与MMSE评分呈正相关(*P* < 0.05),血尿酸值、血清hs-CRP和Hcy值与FS-14疲劳评分没有相关性(*P* > 0.05),由此可知血清hs-CRP、尿酸和Hcy水平与帕金森患者的认知功能有关,而与疲劳程度没有明显的关系,炎性因子hs-CRP可能参与PD患者认知功能障碍的发生,而血尿酸和Hcy可能对PD患者的神经元存在保护作用。顾卫霞等^[10]的研究发现,在PD患者血浆中的Hcy含量与神经损害程度呈负相关,和本研究结果一致,分析可能原因是Hcy含量升高时会诱导氧自由基形成,导致N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体被激活,不仅影响记忆神经通路中的神经元之间的信号传导,还会损害神经元的线粒体,加速氧自由基形成。而Annamaki等^[11]的研究发现,PD患者的低

尿酸水平和其认知功能缺损程度呈正相关, Moccia 等^[12]的研究表明血尿酸含量与尾状核、壳核和纹状体多巴胺能损害的严重程度密切相关, 和本研究结果一致, 血尿酸水平能反映患者的认知功能和神经元多巴胺能损害程度, 其原因可能是血尿酸能作用于人体大脑星形胶质细胞 Nrf2, 促使细胞中抗氧化途径被激活, 升高谷胱甘肽的水平, 减缓神经元的坏死^[11]。而 3 种指标与帕金森患者的疲劳症状没有明显关系, 分析可能是患者的疲劳症状和机体的运动功能障碍、抑郁和睡眠障碍等多种因素有关。

综上所述, 血清 hs-CRP、尿酸和 Hcy 水平与帕金森患者的认知功能有关, 与疲劳程度没有明显的相关性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 本文的构思与设计、研究主持与实施、论文撰写为郭敏, 论文数据搜集为贺冠强, 整理与分析为马超, 论文修订为朱海生

参 考 文 献

- [1] 王鲁宁, 张太芳, 王玉玲, 等. 乌鲁木齐市年龄 ≥ 35 岁人群帕金森患病率及相关因素分析[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(3): 278-281, 286. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2013.03.002.
- [2] Ma CL, Li S, Xie JJ, et al. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(2): 123-134. DOI: 10.1007/s00702-013-1092-z.
- [3] Rana AQ, Khondker S, Kabir A, et al. Impact of cognitive dysfunction on drooling in Parkinson's disease[J]. Eur Neurol, 2013, 70(1/2): 42-45. DOI: 10.1159/000348571.
- [4] Chen CS, Tseng YT, Hsu YY, et al. Nrf2-keap1 antioxidant defense and cell survival signaling are upregulated by 17 β -estradiol in homocysteine-treated dopaminergic SH-SY5Y cells[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(3): 232-241. DOI: 10.1159/000342692.
- [5] Dursun E, Gezen-Ak D, Hanağast H, et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease[J]. J Neuroimmunol, 2015, 283: 50-57. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.04.014.
- [6] 董艳娟. 尿酸与帕金森病[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(8): 606-608. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.08.020.
- [7] Dong YJ. Uric acid and Parkinson disease[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(8): 606-608.
- [7] Qin XL, Zhang QS, Sun L, et al. Lower Serum Bilirubin and Uric Acid Concentrations in Patients with Parkinson's Disease in China[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(1): 49-56. DOI: 10.1007/s12013-014-0402-x.
- [8] 牛文书. 老年帕金森患者血清同型半胱氨酸的变化情况及患者认知状况分析[J]. 中国实用医药, 2016, 11(8): 123-124. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.08.089.
- [9] 王守章, 刘红军. 老年帕金森病患者血脂、同型半胱氨酸和尿酸水平的变化[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4778-4779. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.19.038.
- [10] 顾卫霞, 庄志清, 王谟兰, 等. 帕金森患者血清同型半胱氨酸代谢、氧化应激程度与周围神经损害的相关性[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2625-2628. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20160802.002.
- [10] Gu WX, Zhuang ZQ, Wang ML, et al. Correlation of serum homocysteine metabolism and oxidative stress level with peripheral nerve damage in patients with Parkinson's disease[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(21): 2625-2628.
- [11] Annamaki T, Pohja M, Parviainen T, et al. Uric acid and cognition in Parkinson's disease: A follow-up study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(5): 333-337. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.01.013.
- [12] Moccia M, Pappatà S, Erro R, et al. Uric acid relates to dopamine transporter availability in Parkinson's disease[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 131(2): 127-131. DOI: 10.1111/ane.12295.
- [13] Picillo M, Santangelo G, Moccia M, et al. Serum uric acid is associated with apathy in early, drug-naïve Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(4): 371-377. DOI: 10.1007/s00702-015-1502-5.

(收稿日期: 2018-03-16)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家, 方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿, 提高杂志工作效率, 《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿, 请首先在本刊网站在线注册账号, 以该账号登录稿件采编系统投稿, 并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题, 请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部