

·论著·

血尿酸水平与初诊帕金森病轻度认知功能障碍相关性研究

李晓鹏¹, 赵鹏², 钱进²

作者单位

1. 河南大学第一附属医院神经内科

河南 开封 475000

2. 大连医科大学附属医院神经内科

辽宁 大连 116000

收稿日期

2017-09-26

通讯作者

钱进

jinqian1206@163.

com

摘要 目的:探讨血尿酸(UA)水平与初诊帕金森病(PD)患者轻度认知功能障碍的相关性。**方法:**选取在我院第一次就诊并未进行任何抗PD治疗的80例PD患者为PD组,随机选取同期我院体检的70例体检者为对照组。测定所有个体晨空腹血UA及肌酐(SCr)浓度;根据Hoehn-Yahr分级(H-Y分级)及帕金森病轻度认知功能障碍(PD-MCI)诊断标准将PD组分为不同亚组。**结果:**2组的血UA、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)值比较差异有统计学意义($P<0.05$)。PD-MCI亚组、PD-NCI亚组的UA浓度低于对照组,PD-MCI亚组的UA浓度低于PD-NCI亚组(均 $P<0.05$)。对于男性或女性个体,PD-MCI亚组、PD-NCI亚组的UA浓度低于对照组,PD-MCI亚组的UA浓度低于PD-NCI亚组(均 $P<0.05$)。PD-MCI组中,PD早期亚组、中期亚组的MoCA值低于对照组,PD早期亚组MoCA值高于中期亚组(均 $P<0.05$);PD早期亚组、中期亚组UA浓度低于对照组(均 $P<0.05$)。UA浓度与PD患者MoCA量表的命名能力具有正相关性,与其余认知领域无明显相关性。**结论:**血UA浓度的降低可能是PD的发生及其认知功能下降的机制之一。

关键词 尿酸;帕金森病;轻度认知功能障碍;肌酐

中图分类号 R741;R741.02;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.11.002

Study on Correlation between Serum Uric Acid Level and Mild Cognitive Dysfunction in Newly Diagnosed Parkinson's Disease LI Xiao-peng¹, ZHAO Peng², QIAN Jin². 1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Henan 475000, China; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116000, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between uric acid (UA) level and mild cognitive dysfunction in newly diagnosed patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** Eighty patients diagnosed with PD who had not yet undergone any treatment were selected as the PD group. At the same time, 70 individuals receiving routine examinations were randomly selected as the control group. Fasted levels of serum UA and creatinine (SCr) were measured in all individuals. Patients in the PD group were subdivided according to Hoehn-Yahr stage (H-Y stage) and mild cognitive impairment (PD-MCI) diagnostic criteria. **Results:** There was a significant difference between the serum UA and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) values of the two groups ($P<0.05$). The mild cognitive impairment (PD-MCI) subgroup and no cognitive impairment (PD-NCI) subgroup both showed lower serum UA levels compared to the control group, and the PD-MCI subgroup showed lower UA levels than the PD-NCI subgroup (all $P<0.05$). For either male or female individuals, UA levels in both PD-MCI and PD-NCI subgroups were lower than those in the control group, and UA levels in the PD-MCI subgroup were lower than those in the PD-NCI subgroup (all $P<0.05$). For PD-MCI patients, MoCA scores in the early and middle subgroups were lower than those in the control group, and MoCA scores in the early subgroup were higher than those in the middle subgroup (all $P<0.05$). UA levels in early and middle subgroups were lower than those in the control group (both $P<0.05$). There was a positive correlation between UA level and naming ability of MoCA in PD patients, and there was not a significant correlation with other cognitive fields. **Conclusion:** The decrease of UA level may be one of the mechanisms for the occurrence of PD and decline of cognitive function.

Key words uric acid; Parkinson's disease; mild cognitive impairment; creatinine

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是神经疾患中继阿尔茨海默病后第二位常见的神经系统变性疾病,目前PD认知功能下降这一非运动症状越来越受到神经科医师的重视。尿酸(uric acid, UA)是一种重要的天然抗氧化剂,近年来国内外研究提示UA在PD的发病和进展中发挥重要作用,血UA水

平与PD的患病风险及病程进展存在显著相关^[1,2]。然而,PD患者伴认知水平下降的具体原因及相关机制仍不清楚,血UA浓度与PD认知水平下降的相关性研究还处于起始阶段。本文旨在通过测定初诊PD患者的血UA浓度并评估其认知功能水平,来探究血UA水平与PD患者认知功能障碍的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例组 收集2014年11月至2017年1月间在我科因运动迟缓或震颤等相关症状第一次就诊并未进行任何抗PD治疗的初诊PD患者125例,入院后遵循PD治疗指南给予10 d左右的多巴胺受体激动剂(普拉克索)或复方左旋多巴(商品名美多芭)等个体化治疗,并进行统一帕金森病评估量表(unified PD rating scale, UPDRS)评分及头部3.0T磁共振扫描,其中3例因听力明显减退或拒绝配合等情况无法进行UPDRS评估。根据英国脑库制定的PD诊断标准,最终临床确诊PD患者112例,血管性帕金森综合征患者4例,多系统萎缩患者2例,原发性震颤患者4例。纳入标准:①Hoehn-Yahr分级(H-Y分级) ≤ 3.0 级;②无痴呆临床表现,简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 $>$ 相应文化程度对应的痴呆标准评分。排除标准:正在服用影响血UA水平的药物,如利尿剂、阿司匹林、乙胺丁醇、莫西沙星;患有高血压、严重的心肺疾病、肾功能不全、恶性肿瘤、精神疾病;患有阿尔茨海默病、血管性痴呆、正常颅压性脑积水等引起认知功能减退的疾病。将符合纳入、排除标准的PD患者80例作为PD组。

1.1.2 对照组 随机选取同期与PD组年龄、性别、受教育年限匹配的于我院体检中心的体检者70例为对照组。纳入标准:无认知障碍临床表现,蒙特利尔认知评估量表(Motreal cognitive assessment, MoCA)(中文版)总分 ≥ 26 分,无PD家族史并且神经系统检查无阳性体征,体育锻炼及饮食结构(用近3 d的饮食及体育锻炼的回忆作出大致评价)与PD组相似。排除标准同PD组。另外,2组的民族构成、居住地比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有受试者同意参加该研究并签署知情同意书。

1.1.3 样本量估计 按照病例对照研究样本量估计简便公式: $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, δ 为均值差值, σ 为总体方差, $k=0.9$, 估计样本量为: $n=80$, $kn=70$ 。

1.2 方法

1.2.1 血UA及肌酐(Serum creatinine, SCr)的测定 采集所有受试者清晨空腹肘正中静脉血液4 mL,测定血UA及SCr的浓度;我院提供的全自动生化分析仪设备具有可溯源性。

1.2.2 采用H-Y分级将PD患者分组 H-Y分级1~2级为PD早期, H-Y分级2.5~3级为PD中期, H-Y分级4~5级为PD晚期。本研究仅纳入H-Y分级 ≤ 3.0 级的

患者,据此标准将PD组分为早期亚组和中期亚组。其中,早期亚组46例,男24例,女22例;中期亚组34例,男19例,女15例。

1.2.3 依据认知功能情况将PD患者分组 通过MoCA量表对受试者的认知功能情况进行评估,测试内容有视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向八个方面。量表满分30分,得分 ≥ 26 分为认知功能正常,得分 < 26 分为存在认知功能障碍,若个体的受教育年限 ≤ 12 年,总分加1分作为最终评分结果。

PD的认知功能障碍分为PD轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, PD-MCI)和PD痴呆二种类型,本研究不涉及PD痴呆患者。采用Litvan等^[9]提出的PD-MCI诊断标准将PD患者分为无认知功能障碍亚组(no cognitive impairment, PD-NCI)及PD-MCI组。其中,PD-NCI亚组48例,男26例,女22例;PD-MCI组32例,男17例,女15例。

1.3 统计学处理

使用SPSS 17.0软件分析数据,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,二组间比较采用 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析,相关分析应用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

对照组,男35例,女35例;年龄(64.3 ± 8.0)岁;受教育年限(9.2 ± 3.9)年;血UA(340.0 ± 41.7) $\mu\text{mol/L}$,血Scr(62.3 ± 21.9) $\mu\text{mol/L}$;MoCA(27.8 ± 1.1)分,体质量指数(body mass index, BMI)(22.1 ± 4.1) kg/m^2 ;PD组,男43例,女37例;年龄(65.7 ± 6.9)岁;受教育年限(8.9 ± 2.9)年;血UA(280.3 ± 40.6) $\mu\text{mol/L}$,血Scr(70.7 ± 20.1) $\mu\text{mol/L}$;MoCA(25.1 ± 2.7)分, BMI(23.2 ± 2.9) kg/m^2 。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$);血UA浓度、MoCA值相比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 PD-MCI亚组、PD-NCI亚组及对照组UA及SCr浓度比较

3组的SCr浓度相比较,差异无统计学意义($P>0.05$);PD-MCI亚组、PD-NCI亚组的血UA浓度均低于对照组,PD-MCI亚组的血UA浓度低于PD-NCI亚组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

2.3 PD-MCI亚组、PD-NCI亚组及对照组男性、女性UA浓度比较

PD-MCI亚组、PD-NCI亚组的女性血UA浓度均

低于对照组,PD-MCI亚组的女性血UA浓度低于PD-NCI亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PD-MCI亚组、PD-NCI亚组的男性血UA浓度均低于对照组,PD-MCI亚组的男性血UA浓度低于PD-NCI亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PD-MCI亚组、PD-NCI亚组、对照组各组之间男性和女性的血UA浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 PD-MCI组、PD-NCI组、对照组血UA及Scr浓度的比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UA	Scr
对照组	70	340.0 \pm 41.7	62.3 \pm 21.9
男	35	344.0 \pm 42.4	/
女	35	335.0 \pm 42.8	/
PD-NCI亚组	48	293.7 \pm 37.5 ^①	68.3 \pm 21.2
男	26	300.0 \pm 43.5 ^①	/
女	22	283.6 \pm 27.9 ^①	/
PD-MCI亚组	32	260.3 \pm 37.2 ^{①②}	71.4 \pm 20.9
男	17	267.9 \pm 32.4 ^{①②}	/
女	15	251.6 \pm 41.5 ^{①②}	/

注:与对照组比较,^① $P<0.05$;与PD-NCI亚组比较,^② $P<0.05$

2.4 PD早期亚组、中期亚组、对照组的UA浓度及MoCA值比较

PD早期亚组、中期亚组的MoCA分值均低于对照组,中期亚组的MoCA分值低于早期亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PD早期亚组、中期亚组的UA浓度均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PD早期亚组、中期亚组的血UA浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 PD早、中期亚组MoCA分值、血UA浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA分值/分	UA/($\mu\text{mol/L}$)
对照组	70	27.8 \pm 1.1	340.0 \pm 41.7
PD早期亚组	13	24.6 \pm 1.6 ^①	267.9 \pm 23.8 ^①
PD中期亚组	19	21.7 \pm 2.7 ^{①②}	257.5 \pm 43.3 ^①

注:与对照组比较,^① $P<0.05$;与PD早期亚组比较,^② $P<0.05$

2.5 PD患者UA浓度与MoCA量表各认知领域相关性分析

在控制年龄、性别、教育年限、BMI等变量后行Pearson相关性分析,结果显示血UA浓度与MoCA量表中的命名能力具有正相关性,与其它认知领域无明显相关性,见表3。

表3 血UA与MoCA各认知领域相关性分析

检测项目	分值	得分	r值	P值
命名能力	0~3	2.33 \pm 0.68	0.325	0.011
注意能力	0~6	4.36 \pm 1.00	0.076	0.561
语言通畅能力	0~3	2.30 \pm 0.74	0.149	0.253
抽象概括能力	0~2	1.56 \pm 0.50	0.132	0.310
延迟回忆	0~5	3.55 \pm 0.95	0.088	0.500
定向能力	0~6	4.23 \pm 0.78	0.076	0.610
视空间与执行功能	0~5	2.60 \pm 1.36	0.172	0.184

3 讨论

本研究对血UA水平与PD-MCI关系进行初步探索。因为使用了“纳入研究的PD患者均是初诊并未进行任何抗PD治疗”这一限制因素,导致H-Y分级 ≥ 4.0 级及PD痴呆患者的样本数量较少,故本文仅将H-Y分级 ≤ 3.0 级并且无痴呆表现的PD患者作为PD组。

本研究发现PD患者较健康个体的血UA水平低,并且伴MCI的PD患者较认知功能正常PD患者的血UA水平会进一步降低。各组间Scr浓度比较差异无统计学意义可除外肾功能异常带来的偏倚。这与以往国内外大部分研究的结论一致^[4-6]。其原因可能是:氧化应激是PD发病机制之一,多巴胺的氧化代谢可产生一些活性氧及有利于氧化应激的条件,PD患者具有较少的抗氧化防御,使其易受到来自细胞代谢和氧化应激期间形成的活性氧自由基及活性氮自由基的损伤^[7]。UA是一种天然抗氧化剂,UA的这种抗氧化性质可能是干扰包括PD在内的神经退行性疾病的主要病理生理机制之一^[8]。血UA浓度的降低可导致机体抗氧化能力减弱,当体内自由基浓度过高以至于超过UA等抗氧化物质的承载能力时会引起相应的神经细胞变性、坏死,进而导致PD发生及其认知功能下降。然而有一部分研究却得到不同的结论,González-Aramburu等^[9]在对西班牙北部的343例PD患者的一项研究显示,在调整年龄、疾病持续时间、心血管病等危险因素后得出PD伴不同程度认知水平下降患者与无认知水平下降患者的血UA水平相比较无明显差异的结论。笔者考虑造成不同研究结果的可能原因有研究的样本量过小、PD-MCI的诊断标准目前尚未完全统一、相关量表自身的局限性、患者文化程度差异、易受主观性影响等。在以后的研究中还需完善上述不足来进一步明确血UA与PD认知功能障碍的关系。

目前关于血UA水平与女性PD个体认知水平减退的研究仍未得出相同的结论。国外部分研究发现在女性中未观察到血UA水平和PD患病风险、疾病进展

及认知功能障碍之间的关联^[10-12],国内外亦有部分学者证实女性个体的血UA水平与PD认知功能障碍有相关性^[13,14]。本研究倾向于后者,本研究结果说明,“PD患者较健康个体的血UA水平低,并且PD-MCI患者较认知功能正常PD患者的血UA水平会进一步降低”这一结论对男女患者均适用。另外,本研究纳入的PD组及对照组中PD-MCI的男女患者之间、无认知功能障碍的男女患者之间及健康男女个体之间血UA水平相比较均无明显差异。这与多数研究结论并不一致^[14,15]。其原因可能是本研究纳入的女性个体年龄多在60岁之后,均已绝经,缺少雌激素保护,血UA水平会升高以致与男性个体的血UA水平相当或是本研究纳入的样本量偏少导致结果产生偏倚。

本研究发现对PD-MCI患者来说,PD中期患者较早期患者认知功能评分低,这可能提示PD伴认知功能障碍的患者随着病情的进展,其认知功能水平会逐渐下降。本研究还发现PD-MCI患者的血UA水平较对照组低,但所处不同分期患者的血UA水平无明显差异。这可能提示PD伴认知功能障碍的患者血UA水平虽较对照组低,但随着病情的进展并不会有明显改变。另外,从血UA浓度与PD患者MoCA量表各认知领域相关性分析可以看出,命名能力与血UA水平呈正相关($P<0.05$),这与何月等的结果并不一致^[16],国内外关于此类相关性分析的研究较少,仍需进一步探索。

本研究尽可能除外一些对结果有干扰的因素。一方面,所选择的研究对象不包括影响血UA水平和认知功能评分个体,比如上文所说的服用利尿剂、阿司匹林及有精神疾病的患者。另一方面,有研究发现饮食习惯和体育锻炼会对血UA水平产生一定影响^[10,17]。考虑到该因素,本研究的受试者均为长期生活在大连地区的居民,PD组与对照组饮食结构及体育锻炼相似,二组间BMI具有可比性,从而减少不同生活习惯带来的偏倚。最后,有研究显示抗PD药物如复方左旋多巴可能通过阻止其肾脏排泄来提高血UA浓度进而影响血UA水平^[17,18]。本研究仅研究初诊PD且未进行相关治疗患者可除外左旋多巴等药物对血UA水平的影响,但这种做法会导致观察组所纳入个体的数量偏少。

本研究还存在不足之处。首先,由于机体血UA浓度不是固定不变的,仅测量一次血UA浓度的做法可能导致偏倚,可多次测量血UA浓度来减少误差。其次,PD-MCI诊断标准尚未完全统一,本研究用的MoCA量表、MMSE量表可能不是评估PD认知功能障碍最佳量表。另外,由于少数患者对于抗PD药物欠敏

感,有时需延长住院日或随访观察抗PD药物是否有效来进一步明确PD诊断,从而减少误诊率,加大样本量。最后,目前神经科医师仍不能完全准确识别原发性震颤及其他非典型帕金森综合征患者,对PD患者的诊断具有较高的误诊率,特别是在疾病早期更为常见。如果将来能对PD患者进行病理诊断,必定能带来更加令人信服的结果。

基于目前的结论,可建议PD患者行高嘌呤饮食提高血UA水平来改善认知功能障碍,但需警惕高嘌呤饮食导致痛风、心血管疾病的发病风险,在将来的研究中可探索既能改善PD认知功能障碍又不至于导致并发症的具体血UA水平。

参考文献

- [1] Kachroo A, Schwarzschild MA. Allopurinol reduces levels of urate and dopamine but not dopaminergic neurons in a dual pesticide model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2014, 14: 103-109.
- [2] Scheperjansa F, Pekkonena E, Kaakkolaa S, et al. Linking Smoking, Coffee, Urate, and Parkinson's Disease - A Role for Gut Microbiota?[J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5: 255-262.
- [3] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. *Mov Disord*, 2012, 27: 349-356.
- [4] 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: 772-775.
- [5] Annanmaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, et al. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14: 576-578.
- [6] 王晓君, 罗蔚锋, 王丽君. 帕金森病患者认知功能与尿酸及相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89: 1633-1635.
- [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: 49-56.
- [8] Alonso A, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect?[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2010, 12: 149-155.
- [9] González-Aramburu I, Sánchez-Juan P, Sierra M, et al. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20: 637-639.
- [10] Jesús S, Pérez I, Cáceres-Redondo MT, et al. Low serum uric acid concentration in Parkinson's disease in southern Spain[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 208-210.
- [11] Jain S, Ton TG, Boudreau RM, et al. The risk of Parkinson disease associated with urate in a community-based cohort of older adults[J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 36: 223-229.
- [12] O'Reilly EJ, Gao X, Weisskopf MG, et al. Plasma Urate and Parkinson's Disease in Women[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 172: 666-670.
- [13] Shen C, Guo Y, Luo W, et al. Serum urate and the risk of Parkinson's disease: results from a meta-analysis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40: 73-79.
- [14] 张玉虎, 甘蓉, 聂坤, 等. 帕金森病认知障碍与血尿酸水平的相关性分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40: 216-219.
- [15] Sun CC, Luo FF, Wei L, et al. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125:583-587.
- [16] 何月, 彭巧玲, 周国庆. 帕金森病患者血尿酸水平与认知功能的相关性研究[J]. *川北医学院学报*, 2016, 31: 214-216.
- [17] Schlesinger I, Schlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease[J]. *Movement disorders*. 2008, 23: 1653-1657.
- [18] Vieru E, Köksal A, Mutluay B, et al. The relation of serum uric acid levels with L-Dopa treatment and progression in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37: 743-747.