

血清胱抑素 C、血脂与帕金森病合并认知障碍的相关研究

刘璇,雷晶,马建华,董闽慧

摘要 目的:探究帕金森病(PD)合并认知障碍患者的血脂、血清胱抑素 C(CysC)水平的变化及其与患者认知障碍的相关性。**方法:**PD 患者和健康体检者各 200 例分别纳入 PD 组和对照组,PD 组患者根据蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分分为 PD 正常认知(PD-NC)亚组 69 例、PD 轻度认知障碍(PD-MCI)亚组 67 例和 PD 痴呆(PDD)亚组 64 例。检测所有患者血脂、血清 CysC 水平,并分析以上指标与认知水平的关系。**结果:**PD 组血清 CysC、甘油三酯(TG)高于对照组($P<0.05$),胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、ApoA1 低于对照组($P<0.05$)。PD-NC 亚组、PD-MCI 亚组及 PDD 亚组的 TC、LDL、CysC 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。PD 组 TC、LDL、CysC 水平均与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论:**PD 患者 TC、LDL、CysC 水平可能与认知功能损害有关。

关键词 帕金森病;认知障碍;血清胱抑素 C;血脂

中图分类号 R741;R741.02;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20191594

本文引用格式:刘璇,雷晶,马建华,董闽慧.血清胱抑素 C、血脂与帕金森病合并认知障碍的相关研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(4):237-239.

作者单位

新疆医科大学第一附属医院神经内科

乌鲁木齐 830000

基金项目

新疆维吾尔自治区高技术研究发展基金(NO.201417101)

收稿日期

2020-02-17

通讯作者

马建华

mjh9191@163.

com

帕金森病(Parkinson disease, PD)是中枢神经系统变性疾病,除运动症状外,还会出现认知障碍、嗅觉减退、精神障碍等非运动症状^[1]。PD 合并轻度认知障碍(Parkinson disease- mild cognitive impairment, PD-MCI)是 PD 中晚期常见的非运动症状,约 80%的 PD 患者会进展为帕金森病痴呆(dementia in PD, PDD)^[2]。近年研究^[3,4]发现,PD-MCI 患者合并血脂异常、血清胱抑素 C(Cystatin C, CysC)水平的升高,提示 PD-MCI 可能与上述指标相关,但目前的相关研究较少。本研究通过测定 PD 患者的血脂、血清 CysC 及认知功能,探讨 PD 患者认知障碍与其血脂、血清 CysC 水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在我院神经内科就诊的 PD 患者 200 例纳入 PD 组,其中男 113 例,女 87 例,平均年龄(63.05 ± 10.46)岁;均符合英国脑库 PD 诊断标准。排除标准:帕金森综合征和帕金森叠加综合征;阿尔茨海默病、血管性痴呆等其他类型痴呆,严重的其他全身性疾病等导致的认知障碍;严重焦虑、抑郁和精神分裂症等精神疾病;糖尿病、甲状腺疾病等代谢疾病;心、肝、肾功能不全,全身重度感染等严重疾病。选取同时期在我院体检的健康体检者 200 例纳入对照组,其中男 98 例,女 102 例,平均年龄(61.79 ± 8.52)岁。纳入标准:无 PD 和 PD 家族史;体检均正常。排除标准:同 PD 组。2 组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。所有入组者或其家属均为自愿并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评定及亚组分 采用蒙特利尔认知评价量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)评估认知功能。评分标准: ≥ 26 分为 PD 认知正常(Parkinson disease normal cognition, PD-NC),21~25 分为 PD-MCI, <21 分为 PDD。受教育年限 ≤ 12 年者,MoCA 评分上加 1 分以校正。根据 MoCA 评分将 PD 组患者分为 PD-NC 亚组 69 例、PD-MCI 亚组 67 例和 PDD 亚组 64 例。

1.2.2 生化检查 所有被检测者于清晨空腹抽取外周静脉血 5 mL,由新疆医科大学第一附属医院检验科检测血脂、血清 CysC 水平。我院提供的全自动生化分析仪设备具有可溯源性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 法; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组与对照组血脂、血清 CysC 比较

PD 组甘油三酯(triglyceride, TG)、CysC 水平显著高于对照组($P<0.05$),总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、载脂蛋白 A(apolipoprotein A, Apo A)1 水平低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 PD 组不同认知水平患者血脂、血清 CysC 比较

PD 组 3 个亚组的 TC、LDL、CysC 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。与 PD-NC 亚组相比,PD-MCI 亚组、PDD 亚组 CysC 水平显著增高,PDD 亚组的

TC、LDL水平均增高(均 $P<0.05$),而PD-MCI亚组与PDD亚组间以上指标差异无统计学意义($P>0.05$);3亚组的TG、HDL、ApoA1、ApoB水平差异无统计学意义,见表2。

2.3 PD组MoCA评分及相关认知域与血脂、血清CysC的相关分析

PD组TC水平与MoCA评分、视空间与执行功能、注意力、语言、抽象思维呈负相关($P<0.05$),LDL水平与MoCA评分、注意力、语言、抽象思维呈负相关($P<0.05$),CysC水平与MoCA评分、视空间与执行功能、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆呈负相关($P<0.05$);其他血脂指标与MoCA评分及相关认知域指标无相关性,见表3。

3 讨论

PD的病理改变之一是路易小体形成,由 α -突触核蛋白组成。 α -突触核蛋白与 β 淀粉蛋白(amyloid β , A β)的相互作用导致认知受损可能是PD-MCI发生的病理学基础^[5]。同时氧化应激的增加和氧自由基的产生,促使多巴胺能神经元死亡^[6]。但PD的发病机制复杂,本研究探讨PD患者认知障碍与其血脂、血清CysC水平的相关性。

徐珊珊等^[7]发现高血脂对认知障碍有一定影响。Smith C C等^[8]发现血中TC水平增高可导致脑中出现类似于阿尔茨海默病的A β 沉积。还有研究表明,高LDL水平与体内氧化应激呈正相关,导致多巴胺能神经元变性死亡,从而引起PD认知障碍^[8]。

以上研究均表明高水平TC、LDL可能与PD认知障碍有关。本研究结果也显示PD不同认知水平的3亚组间的TC、LDL水平有统计学差异($P<0.05$),且随着认知障碍程度加重,TC、LDL水平逐渐升高。推测TC、LDL的增高可能与PD患者认知损害的严重程度有一定的相关性。脑内胆固醇代谢产物为24S-羟基TC,透过血脑屏障后再经LDL转运至肝脏。当TC水平升高时,大脑及血清中的24S-羟基TC水平及LDL也会随之升高,导致神经元细胞中毒;较高LDL水平还与体内氧化应激呈正相关,可加重神经元变性坏死^[10]。

研究发现PD黑质神经元和路易小体内出现APOE基因表达^[11],其中ApoE2基因具有降低LDL的作用^[12]。线粒体的电子载体辅酶Q₁₀水平的降低会影响线粒体呼吸链功能,导致多巴胺能神经元变性死亡。胆固醇是人体循环中辅酶Q₁₀的主要载体,这提示胆固醇可能参与PD的发病过程^[13]。Mata等^[14]发现APOE ϵ 4等位基因表达会损害PD患者语言、执行功能、记忆等。而国内外研究均提示APOE ϵ 4与TC、LDL水平升高相关^[15,16]。这提示PD认知障碍患者可能存在TC、LDL水平升高。本研究结果也显示PD组TC、LDL水平均与MoCA评分、注意力、语言、抽象思维呈负相关($P<0.05$)。但本研究同时发现,PD患者的TC、LDL水平低于对照组。考虑出现上述问题的主要原因可能是两者讨论对象不同,因此血脂对其的影响及机制也有所差异,但确切的机制还需进一步探索。

CysC与AD、多发性硬化、PD等多种神经系统疾病有密切

表1 PD组与对照组血脂、血清CysC水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	ApoA1/ (g/L)	ApoB/ (g/L)	CysC/ (mmol/L)
对照组	200	0.99±0.33	4.57±0.80	1.26±0.20	2.92±0.17	1.39±0.14	1.35±0.46	0.81±0.14
PD组	200	1.33±0.91 ^①	4.25±0.81 ^①	1.27±0.32	2.78±0.68 ^①	1.28±0.24 ^①	0.87±0.23	0.95±0.23 ^①

注:与对照组比较,^① $P<0.05$

表2 PD组不同认知水平患者血脂、血清CysC水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	LDL/ (mmol/L)	ApoA1/ (g/L)	ApoB/ (g/L)	CysC/ (mmol/L)
PD-NC亚组	69	1.19±0.64	4.03±0.84	1.32±0.36	2.59±0.73	1.30±0.21	0.84±0.26	0.85±0.19
PD-MCI亚组	67	1.29±0.62	4.23±0.81	1.23±0.29	2.78±0.63	1.25±0.23	0.87±0.22	0.99±0.21 ^①
PDD亚组	64	1.51±0.60	4.52±0.71 ^①	1.26±0.31	2.90±0.60 ^①	1.29±0.28	0.92±0.19	1.02±0.26 ^①

注:与PD-NC亚组比较,^① $P<0.05$

表3 PD组MoCA评分及相关认知域与血脂、血清CysC的相关分析

指标	TC/(mmol/L)		LDL/(mmol/L)		CysC/(mmol/L)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
MoCA评分	-0.208	0.003	-0.210	0.003	-0.283	0.000
视空间与执行功能	-0.149	0.035	-	-	-0.262	0.000
命名	-	-	-	-	-	-
注意力	-0.174	0.014	-0.143	0.044	-0.186	0.008
语言	-0.176	0.012	-0.171	0.016	-0.146	0.039
抽象思维	-0.236	0.001	-0.199	0.005	-0.264	0.000
延迟回忆	-	-	-	-	-0.286	0.000
定向	-	-	-	-	-	-

关系。本研究表明,PD患者血清 CysC 水平高于对照组($P<0.05$),其中PD-NC组、PD-MCI组及PDD 3亚组间 CysC 水平差异有统计学意义($P<0.05$),且随着认知障碍程度加重,CysC 水平逐渐升高。这与CHEN等^[17]研究结果相符。在本研究中,PD患者的 CysC 水平与MoCA评分、视空间与执行功能、注意力、语言、抽象思维、延迟回忆均呈负相关($P<0.05$),即血清 CysC 水平表达增多可能与认知损害的发生有关。但是近些年关于 CysC 水平增高是促进神经变性还是神经保护再生仍然有争议。有研究认为高水平的 CysC 可能通过抑制半胱氨酸蛋白酶、诱导自噬和诱导急性和慢性神经退行性变条件下的增殖等途径发挥保护作用^[18]。但也有研究认为,血清 CysC 水平表达升高可能与轻度认知损害的发生密切相关,甚至认为是其独立危险因素^[19,20]。而Slinin Y等^[21]在随访10年的临床研究中发现 CysC 水平与认知障碍风险之间存在U型关联,认为高和低 CysC 水平都可能与认知功能低下有关。期待后续扩大样本量、增加随访加以补充。

综上所述,PD患者中TC、LDL、CysC水平可能与认知功能损害有关,并且TC、LDL、CysC水平增高可在一定程度上反映PD患者认知损害的程度,有一定评估认知障碍严重程度的价值。

参考文献

[1] Jellinger K A. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122: 1429-1440.
 [2] Hely M A, Reid W G, Adena M A, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. Mov Disord, 2008, 23: 837-844.
 [3] 陈南耀, 蔡毅. 血清脂类指标与帕金森病合并认知障碍的关系研究[J]. 实用预防医学, 2014, 21: 1269-1271.
 [4] 陈伟巍, 王敏. ApoA-I、MDA、Cys-C和血流动力学指标与帕金森病认知功能的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26: 620-624.
 [5] McMillan C T, Wolk D A. Presence of cerebral amyloid modulates phenotype and pattern of neurodegeneration in early Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87: 1112-1122.
 [6] Das N R, Sharma S S. Cognitive Impairment Associated with Parkinson's Disease: Role of Mitochondria[J]. Curr Neuroparmacol, 2016, 14: 584-592.

[7] 徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 等. 阿尔兹海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 647-649.
 [8] Smith C C, Betteridge D J. Plasma beta-amyloid (A beta) 40 concentration, lipid status and age in humans[J]. Neurosci Lett, 2004, 367: 48-50.
 [9] Zelzer S, Fuchs N, Almer G, et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412: 1345-1349.
 [10] 林岩, 李焰生. 他汀类药物与痴呆[J]. 国外医学(脑血管疾病分册), 2005, 13: 689-693.
 [11] Wilhelmus M M, Bol J G, Van Haastert E S, et al. Apolipoprotein E and LRP1 Increase Early in Parkinson's Disease Pathogenesis[J]. Am J Pathol, 2011, 179: 2152-2156.
 [12] CT J, J W, MB L. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31: 1916-1926.
 [13] 王扬扬, 史长河, 吴峥嵘, 等. 帕金森病患者血脂表达情况的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 207-209.
 [14] Mata I F, Leverenz J B, Weintraub D, et al. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease[J]. JAMA Neurol, 2014, 71: 1405-1412.
 [15] Chaudhary R, Likidilid A, Peerapatdit T, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 36.
 [16] 刘国栋, 王桦, 汪琦, 等. APOE基因多态性与血脂异常相关性分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2017, 38: 267-270.
 [17] 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: 2957-2963.
 [18] Hu W D, Chen J, Mao C J, et al. Elevated Cystatin C Levels Are Associated with Cognitive Impairment and Progression of Parkinson Disease[J]. Cogn Behav Neurol, 2016, 29: 144-149.
 [19] 宋彬彬, 段智慧, 张雅敏. 普拉克索对帕金森病患者血清胱抑素C、抗氧化指标及脑源性神经生长因子水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36: 70-72.
 [20] 马灿灿, 陈蓓蓓, 徐俊, 等. 血清胱抑素C对初诊帕金森病患者轻度认知损害的早期诊断价值[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15: 638-644.
 [21] Slinin Y, Peters K W, Ishani A, et al. Cystatin C and cognitive impairment 10 years later in older women[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015, 70: 771-778.

(本文编辑:唐颖馨)