

褪黑素与帕金森病患者病情严重程度及睡眠质量的关系分析

王小永¹,任敏¹,沈晓娟²

摘要 目的:分析非酶类抗氧化物褪黑素与帕金森(PD)患者病情严重程度及睡眠质量的关系。方法:PD患者58例纳入PD组,健康体检者60例纳入对照组。收集所有入组者的人口学资料,并进行改良H-Y分级量表(H-Y)评定;采用酶联免疫吸附法检测2组血清褪黑素水平;采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估PD组的睡眠情况;进行相关性分析。结果:PD组患者平均病程(4.52±0.22)年;H-Y分级:1级18例,2级12例,3级11例,4级8例,5级9例。PD组血清褪黑素水平为(92.31±7.19)pg/mL,显著高于对照组的(39.82±5.07)pg/mL($P<0.01$)。Spearman相关分析显示褪黑素水平与H-Y分级呈正相关($r=0.652, P<0.01$)。PD组合并睡眠障碍39例,无睡眠障碍19例。PD组合并睡眠障碍者的血清褪黑素水平为(99.17±6.28)pg/mL,显著高于无睡眠障碍者的(83.31±7.02)pg/mL($P<0.01$)。结论:PD患者血清褪黑素的水平升高,且与病情严重程度正相关;有睡眠障碍的PD患者的血清褪黑素水平升高。

关键词 帕金森病;褪黑素;病程;H-Y分级

中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210308

本文引用格式:王小永,任敏,沈晓娟.褪黑素与帕金森病患者病情严重程度及睡眠质量的关系分析[J].神经损伤与功能重建,2022,17(12):807-808.

作者单位

1. 陕西省宝鸡市中心医院神经内二科 陕西 宝鸡 721008

2. 西安大兴医院神经内二科 西安 710016

收稿日期 2022-02-11

通讯作者 沈晓娟

60638984@qq.com

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种中枢神经系统退行性疾病,多发于老年人^[1],可表现为运动迟缓、肌张力增高、静止性震颤等运动症状,也可表现出睡眠障碍、嗅觉减退、认知功能减退、抑郁等非运动症状,该病具有较高的发病率和致残率^[2,3]。其病理特征为中脑黑质致密部多巴胺能神经元变性丢失及残存神经细胞浆内出现嗜酸性包涵体,纹状体多巴胺含量显著减少,残存神经元分泌的多巴胺含量不足以维持机体所需,从而产生一系列临床症状^[4]。目前研究认为,氧化应激是PD的发病机制之一,很多PD患者体内伴随有自由基含量增加和抗氧化物质减低^[5]。非酶类抗氧化物褪黑素是一种由松果体分泌的神经调节激素,广泛存在于人类和哺乳动物中,具有抑制脂质过氧化反应、清除自由基等多种作用^[6]。褪黑素具有良好的水溶性和脂溶性,可透过各类细胞器、细胞核及血脑屏障^[7]。近年来,褪黑素与PD之间的关系逐渐得到关注^[8,9]。本研究即分析褪黑素和PD病情严重程度和睡眠质量的关系,为探索PD的氧化应激机制及治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年12月我科收治的PD患者58例纳入PD组,选择同期在本院健康体检者60例纳入对照组。2组的性别、年龄、体质量指

数(body mass index,BMI)、受教育年限等差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

纳入标准:PD组患者符合PD的诊断标准^[10];年龄60~85岁;小学及其以上文化程度;入选者或家属自愿参加本研究并签署知情同意书。**排除标准:**帕金森综合征及帕金森叠加综合征;存在可能影响神经内分泌的代谢性疾病、自身免疫性疾病;合并严重的心、肺、肝、肾疾病;药物或酒精依赖;有严重的精神疾病;服用已知会引起褪黑素表达异常的药物。本研究已获得医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有入组者的人口学资料,重点记录PD组患者的病程与病情严重程度,并进行改良H-Y分级量表(modified Hoehn and Yahr stage,H-Y)评定:1级:仅有单侧肢体受累;2级:双侧肢体均受累产生症状,但没有平衡障碍伴随;3级:轻度至中度的双侧肢体症状,无法从后拉测试当中恢复;4级:重度病残,没有外界的帮助下可以独自站立和行走;5级:长期坐轮椅或者卧床。

1.2.2 血清褪黑素检测 收集2组患者晨起空腹静脉血3 mL,采用酶联免疫吸附法检测血清褪黑素含量。检测试剂盒购自德国IBL公司(货号RE54021),酶标仪购自美国Bio RAD公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 睡眠状况评估 采用匹兹堡睡眠质量指数

表1 2组一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	受教育年限/年
对照组	60	33/27	65.70±1.31	22.87±2.01	11.65±1.92
PD组	58	32/26	67.22±2.15	23.76±1.80	10.82±2.83

(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)对2组患者的睡眠情况进行评估,PSQI>16分为睡眠质量差。

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,组间比较采用独立样本均数t检验;采用Spearman相关分析褪黑素与PD病情严重程度之间的相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PD组患者平均病程(4.52±0.22)年;疾病类型:震颤型18例,强制迟缓型12例,混合型28例;H-Y分级:1级18例,2级12例,3级11例,4级8例,5级9例。

PD组血清褪黑素水平为(92.31±7.19)pg/mL,显著高于对照组的(39.82±5.07)pg/mL($P<0.01$)。Spearman相关分析显示褪黑素水平与H-Y分级呈正相关($r=0.652, P<0.01$)。

PD组合并睡眠障碍39例,无睡眠障碍19例。PD组合并睡眠障碍者的血清褪黑素水平为(99.17±6.28)pg/mL,显著高于无睡眠障碍者的(83.31±7.02)pg/mL($P<0.01$)。

3 讨论

PD是常见的神经退行性病变,我国PD患者总人数超过200万,65岁以上老人的患病率超过1.5%^[11]。PD的临床症状主要表现为肌强直、静止性震颤、姿势平衡障碍、运动迟缓等运动症状,也有睡眠障碍、嗅觉减退、认知功能减退、抑郁等非运动症状^[12]。目前认为氧化应激、环境因素、遗传因素等均可能参与PD的发病过程,其中氧化应激诱导的神经元死亡是导致PD的关键因素之一^[13]。褪黑素是由位于第三脑室后壁的松果体分泌的一种神经调节激素,具有防止DNA损伤、保护细胞结构、抗氧化和抑制脂质过氧化反应等作用^[14]。在正常人体内,褪黑素的水平白天呈低水平,夜间呈高水平。但本研究结果显示,PD组的血清褪黑素水平高于对照组($P<0.01$),且褪黑素水平与H-Y分级呈正相关($r=0.652, P<0.01$)。中脑黑质的自身抗氧化物含量较少,小胶质细胞所占的比例比较高,异常激活的小胶质细胞可以产生氧自由基,损伤中脑黑质。而巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞、视网膜、骨髓细胞、星形胶质细胞等多种组织能分泌褪黑素,清除羟自由基、过氧化氢而发挥抗氧化^[15]。因此推测PD患者褪黑素分泌增加是PD发生后的一种应激反应,其代偿性增高有利于清除线粒体内氧自由基聚集,调节炎症反应,减轻对神经元细胞的直接损伤^[17]。

褪黑素对多巴胺能神经元具有保护作用,可减缓黑质神经细胞凋亡,并且具有改善睡眠的作用^[20]。但本研究结果显示,PD组合并睡眠障碍者的血清褪黑素水平为显著高于无睡眠障碍者($r<0.01$)。分析认为,具有睡眠障碍的PD患者中,其日间褪黑素水平高于无睡眠障碍者,这与PD患者睡眠节律紊乱及

白天过度嗜睡有关。后续可进一步完善PD患者夜间血清褪黑素的检测。有针对PD晚期的研究显示,PD患者褪黑素水平增高,采用松果体摘除术、褪黑素拮抗剂和白光治疗能在一定程度上缓解PD患者的部分运动障碍^[18,19]。

综上所述,PD患者血清褪黑素水平的升高病情严重程度和睡眠障碍有关,血清褪黑素可能是PD的一个潜在治疗靶点。本研究样本量偏小,且为单中心,对于机制未进行深入探讨,要得到确切结论,尚需进一步研究。

参考文献

[1] Jimenez JJ, Chale RS, Abad AC, et al. Acute promyelocytic leukemia (APL): a review of the literature[J]. Oncotarget, 2020, 11: 992-1003.

[2] Katoh M. Genomic testing, tumor microenvironment and targeted therapy of Hedgehog-related human cancers[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133: 953-970.

[3] 赵鹏, 张延军, 李荣, 等. 帕金森病合并主观认知功能减退的临床特点[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 19-21.

[4] 杨叔媛, 万赢, 干静, 等. 帕金森病生物节律紊乱的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53: 465-469.

[5] Cai H, Li X, Wang J. Arsenic trioxide in the treatment of platinum-resistant recurrent endometrial cancer: a case report and literature review[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40: 137-138.

[6] Chang HR, Munkhjargal A, Kim MJ, et al. The functional roles of PML nuclear bodies in genome maintenance[J]. Cancers (Basel), 2018, 809: 99-107.

[7] Fu X, Li YS, Zhao J, et al. Will Arsenic Trioxide Benefit Treatment of Solid Tumor by Nano- Encapsulation[J]? Mini Rev Med Chem, 2020, 20: 239-251.

[8] Hoonjan M, Jadhav V, Bhatt P. Arsenic trioxide: insights into its evolution to an anticancer agent[J]. J Biol Inorg Chem, 2018, 23: 313-329.

[9] 陈韦洁, 高欢, 仲喆, 等. 神经内分泌异常与帕金森病的相关性[J]. 医学综述, 2020, 26: 241-245.

[10] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49: 268-271.

[11] 马一闻, 陈超, 毕素贞, 等. 褪黑素基于JAK-STAT通路对MPP+诱导的PC12细胞炎性损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40: 2856-2860.

[12] 韦慧君, 杜孟, 白宏英. 血清褪黑素、谷胱甘肽与帕金森氧化应激的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41: 183-187.

[13] 朱菊花, 黄杰, 蒋伟卿, 等. 帕金森病患者睡眠障碍与褪黑素水平的相关性[J]. 现代医学, 2019, 47: 431-434.

[14] Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2019, 187: 157-162.

[15] Stahl M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60: 3107-3115.

[16] Wang QQ, Jiang Y, Naranmandura H. Therapeutic strategy of arsenic trioxide in the fight against cancers and other diseases[J]. Metallomics, 2020, 12: 326-336.

[17] Sanz MA. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. Clin Transl Oncol, 2019, 133: 1630-1643.

[18] Willis GL, Robertson AD. Recovery from experimental Parkinson's disease in the 1-methyl-4-phenyl 1, 2, 3, 6-tetra hydropyridine hydrochloride treated marmoset with the melatonin analogue ML-23 model[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2005, 80: 9-26.

[19] Singha NK, Srivastava G, Agrawal S, et al. Melatonin as a neuroprotective agent in the rodent models of Parkinson's disease: is it all set to irrefutable clinical translation[J]? Mol Neurobiol, 2012, 45: 186-199.