文章编号:1000-5404(2014)18-1945-04

论著

帕金森病临床特征与血脂和血尿酸水平的相关性分析

钟 玲,雷 朋,鲁凤娇,陈亚兰,彭国光 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科)

[摘要] **目的** 探讨帕金森病(Parkinson's disease,PD)患者临床特征与血脂和血尿酸水平的相关性,研究其与PD患者发病风险以及病情进展预测之间的关系。**方法** 回顾性统计分析我院130例PD住院患者与135例非PD人群的血脂、血尿酸水平的差异性,并比较不同PD临床类型间血脂和血尿酸有无差异性,同时分析PD患者H-Y分级、病程、发病年龄及每日左旋多巴等效剂量(LEDD)与血脂、血尿酸水平的相关性。**结果** PD组与对照组相比,血尿酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及载脂蛋白A1/高密度脂蛋白值具有统计学差异($P<0.05$);PD临床亚组中,震颤型与混合型中的低密度脂蛋白水平比较具有统计学差异($P<0.05$),强直迟缓型与震颤型的载脂蛋白A1/高密度脂蛋白值比较具有统计学差异($P<0.05$);载脂蛋白A1/高密度脂蛋白值与PD患者H-Y分级呈负相关($P<0.05$),而与病程、发病年龄及LEDD无相关性($P>0.05$),血尿酸、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白与H-Y分级、病程、发病年龄及LEDD均无相关性($P>0.05$)。**结论** 低血脂和血尿酸水平可能是PD发病的风险因素;载脂蛋白A1/高密度脂蛋白值越低,则PD患者病情越重;PD不同临床类型间低密度脂蛋白及载脂蛋白A1/高密度脂蛋白存在差异。多巴胺能药物替代治疗帕金森病时,不影响患者血脂、血尿酸水平。

[关键词] 血脂;尿酸;帕金森病;临床特征
[中图法分类号] R195.1;R446.11;R742.5 [文献标志码] A

Correlation of Parkinson's clinical features with serological levels of lipids and uric acid

Zhong Ling, Lei Peng, Lu Fengjiao, Chen Yalan, Peng Guoguang (Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the correlation of Parkinson's clinical features, such as severity, course, age at onset of Parkinson's disease (PD), and L-dopa equivalent daily dose(LEDD) with serological levels of lipids and uric acid. **Methods** Retrospectively analysis of the differences of serologic levels of lipids and uric acid between 130 PD patients and 135 non-PD controls admitted in our department from October 2011 to October 2013 was performed. The difference of the serologic levels of lipids and uric acid among different subclinical types were compared. We also analyzed the correlation between the levels of lipids and uric acid and H-Y stage, course, age at onset and LEDD of PD patients. **Results** Compared with the controls, the serological levels of uric acid, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) and ApoA1/high-density lipoprotein (HDL) had statistical differences ($P<0.05$). The level of LDL cholesterol had differences between the tremor type and the equivalent type ($P<0.05$). The level of ApoA1/HDL had differences between the rigidity-bradykinesia type and the tremor type ($P<0.05$). Serum ApoA1/HDL was negatively correlated to PD H-Y stage. No more correlation was observed between other serological markers and PD clinic features. **Conclusion** Lower levels of serologic lipids and uric acid may be the risk factors of PD. Lower ApoA1/HDL level links with higher severity of PD. The levels of ApoA1/HDL and LDL in different subclinical types of PD were different. Dopamine replacement therapy doesn't affect the level of lipid and uric acid.

[**Key words**] serological lipid; uric acid; Parkinson's disease; clinical features

Corresponding author: Peng Guoguang, E-mail: penwan233@sina.com

[通信作者] 彭国光,E-mail:penwan233@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140710.1523.015.html(2014-07-10)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经变性疾病,其主要临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势平衡障碍等[1]。PD病理改变主要为黑质纹状体内多巴胺能神经元变性脱失,临床症状出现前其已脱失约50%以上,随着疾病病情加重,神经元脱失更明显。PD的确切病因尚不清楚,结合目前研究,可能与α-突触核蛋白聚集、氧化应激、线粒体功能障碍等多因素密切相关[2]。目前在离体实验已显示α-突触核蛋白与细胞膜上富含胆固醇及鞘脂的区域即脂筏(lipid rafts)紧密相关,α-突触核蛋白的聚集可能受脂肪酸的调节[3]。同时临床研究也发现他汀类药物对于PD可能有保护作用,故血脂水平可能与PD相关[4]。同时有研究发现尿酸(uric acid,UA)具有抗氧化作用[2],血UA水平与PD发病风险密切相关。目前国内外关于PD的临床特征与血脂、血UA的研究相对较少,且结论不一。因此本研究通过回顾性分析PD患者与非PD人群的血脂及血尿酸水平的差异性,分析讨论PD临床特征与血脂、血UA的相互关系,研究血脂、血UA水平与PD患者发病风险因素以及病情进展预测之间的关系,并旨在为临床指导PD患者的饮食结构提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续收集2011年10月至2013年10月于我院神经内科住院部就诊的PD患者共130例,通过问卷形式收集患者的人口学资料(年龄、性别、身高体质量、既往史等)及现病史(PD发病年龄、病程、临床类型、服药史、H-Y分级等)。所有入选病例符合英国PD协会脑库临床诊断标准,并排除最近服用降脂药物或降UA药物,胃肠道及肝、胆、肾疾病患者。130例PD患者中男女比例为1.13∶1,强直迟缓型44例(33.8%),震颤型28例(21.5%),混合型58例(44.6%),年龄(65.93±10.40)岁,起病年龄(61.43±10.83)岁,病程(4.5±4.1)年,平均H-Y分级2.28级,平均每日左旋多巴等效剂量(LEDD)为37.5 mg。同时收集年龄、性别及体质量指数与PD病例组相匹配的非PD人群135例,其中男性65例,女性70例,年龄(63.74±9.83)岁。所有非PD人群为颈椎病患者,未服用降脂药物或降UA药物,无胃肠道及肝、胆、肾疾病。

1.2 研究方法

所有PD患者组及对照组于清晨抽取空腹静脉血,应用全自动生化分析仪检测血脂,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白A1(ApoA1)及血UA水平,同时计算ApoA1/HDL值。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件,PD组与对照组的血清学数据差异性分析采用独立样本t检验,多组间比较行单因素方差分析;血清学数据与PD临床特征(H-Y分级、病程、发病年龄及LEDD)的关系行Spearman相关性分析。

2 结果

2.1 PD组与对照组及PD不同临床类型间血UA、血脂水平差异性分析

如表1所示,PD组UA、TC、TG、LDL及ApoA1/HDL值水平均明显低于对照组($P<0.01$),而PD组HDL及ApoA1水平与对照组比较无统计学差异($P>0.05$)。如表2所示,PD临床亚组中,震颤型与混合型的LDL水平比较有统计学差异($P<0.05$),强直迟缓型与震颤型的ApoA1/HDL值比较有统计学差异($P<0.05$)。

2.2 PD患者临床特征与血UA、血脂水平的Spearman相关性分析

如表3所示,PD患者ApoA1/HDL值与H-Y分级呈线性负相关($P<0.05$),而与病程、发病年龄及LEDD无相关性($P>0.05$)。PD患者UA、TC、TG、LDL与H-Y分级、病程、发病年龄及LEDD均无相关性($P>0.05$)。

表1 PD组与对照组血尿酸、血脂水平的差异性分析($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UA(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoA1/HDL
PD组	130	280.27±62.09[a]	4.41±0.75[a]	1.16±0.52[a]	1.43±0.40	2.49±0.60[a]	1.30±0.28	0.94±0.15[a]
对照组	135	314.10±78.12	4.75±0.83	1.51±0.82	1.35±0.37	2.81±0.71	1.31±0.27	1.00±0.17

a:$P<0.01$,与对照组比较

表2 PD患者不同临床类型间血尿酸、血脂水平的差异性分析($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UA(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	ApoA1(g/L)	ApoA1/HDL
强直迟缓型	44	288.27±72.80	4.46±0.74	1.06±0.47	1.48±0.45	2.49±0.60	1.31±0.32	0.91±0.15[a]
震颤型	28	294.70±66.55	4.53±0.72	1.37±0.70	1.33±0.41	2.71±0.61	1.26±0.26	0.99±0.17
混合型	58	267.26±47.89	4.32±0.77	1.13±0.43	1.44±0.35	2.37±0.58[a]	1.31±0.26	0.93±0.13

a:$P<0.05$,与震颤组比较

表3 PD患者临床特征与血UA、血脂水平的Spearman相关性分析（r）

临床特征	UA	TC	TG	LDL	ApoA1/HDL
H-Y分级	-0.118	0.009	-0.051	-0.11	-0.179[a]
病程	0.012	0.058	-0.018	0.056	-0.095
发病年龄	0.002	-0.047	-0.003	-0.070	-0.118
LEDD	-0.021	0.017	-0.037	-0.047	-0.038

a：$P<0.05$

3 讨论

本研究发现，PD患者ApoA1/HDL值水平较非PD人群低，且ApoA1/HDL值与PD患者H-Y分级呈负相关，表明ApoA1/HDL值越低，PD患者病情越重，ApoA1/HDL值可用以衡量PD患者的病情严重程度。而PD患者TC、TG、LDL以及血UA水平均较非PD人群明显偏低，但与PD患者H-Y分级、病程及起病年龄均无相关性，表明TC、TG、LDL及血UA水平可能是PD发病的危险因素，但不能作为判断PD患者病情严重程度、预测发病年龄的指标。PD患者血脂、血UA水平与LEDD无相关性，说明多巴胺能药物替代治疗帕金森病时不影响血脂、血UA水平。PD不同临床类型之间，震颤型与混合型的LDL水平及强直迟缓型与震颤型的ApoA1/HDL值有统计学差异，说明不同临床类型间LDL及ApoA1/HDL值存在差异。

目前研究主要认为氧化应激、α-突触核蛋白聚集、神经炎症、线粒体功能障碍等各种原因导致黑质多巴胺能神经元变性脱失，从而导致PD的发生。ApoA1是HDL的主要成分，通过促进HDL与卵磷脂胆固醇酰基转移酶的结合而逆转胆固醇。最新研究利用^{123}Iβ-CIT SPECT多巴胺转运体（DAT）显像技术发现血浆ApoA1水平与DAT再摄取程度显著相关，ApoA1水平越低，DAT缺乏越严重[5]。在PD高危人群中，低水平的血浆ApoA1与多巴胺能神经系统完整性的缺乏相关，多巴胺能神经系统完整性越高的人群，其ApoA1水平与正常对照组的水平相似。该研究还发现ApoA1水平越低，PD的起病年龄越早。故该研究认为血浆ApoA1可能是PD发病风险的一个标记物。目前同时也有研究认为高水平的ApoA1/HDL值可能阻止动脉粥样硬化[6]，且高水平的ApoA1/HDL值对PD有保护作用[7]。本研究结果显示ApoA1/HDL值与PD患者H-Y分级呈负相关，与上述结论相符。但本研究未发现ApoA1水平与PD患者H-Y分级、发病年龄的相关性，可能与研究病例样本量少，且研究技术简单有关。

脑是人体中胆固醇含量最丰富的器官，胆固醇稳态的改变可能影响神经细胞膜及突触的结构与功能。许多编码大脑脂质代谢或转运的先天性基因缺陷可以导致神经变性[8]。已在PD患者额叶皮层脂质筏中观察到许多脂质成分的改变（包括增加的饱和脂肪/多不饱和脂肪酸比例、明显水平下降的脑苷脂及硫糖脂）[9]。而改变脂质筏脂质成分可能导致脂质筏相关蛋白功能缺陷及异常信号转导，从而导致神经变性疾病的发生。最近有体外实验表明使用降脂药物改变胆固醇的含量可以减少α-突触核蛋白的水平[10]。同时目前也有研究显示ApoEε2等位基因与PD高患病率呈正相关，而ApoEε2等位基因与低水平LDL相关[11]。故TC及LDL水平可能与PD发病相关。鹿特丹研究中对6 465名荷兰人进行了9.4年的长期随访，发现有87人患PD，且高水平的血清TC与女性患PD的低发病风险显著相关，研究认为血清TC的水平与抗氧化物辅酶Q10的关系可能与PD病因中的氧化应激有关[12]。最近的一项包括124名PD患者及112名对照者的病例对照研究显示，血清TC水平在PD组与对照组中没有明显差异，但是使用降脂药物的人群发生PD的概率偏低，在调整年龄、性别、吸烟状况后OR值为0.36（95% CI：0.19～0.68），而且该研究指出LDL水平越低，PD发病率越高，但是PD组与对照组的HDL水平无明显差异[13]。这与本研究结果类似。夏威夷一项研究中对8 006名日本裔美国男性进行了长达26年的随访研究，发现LDL水平与PD发病风险呈负相关[14]。日本最近一项病例对照研究显示，PD男性和女性患者TC及LDL水平显著下降，血TC与LDL水平与PD女性患者的病情呈反比[15]。本研究中仅发现PD患者的TC、TG及LDL水平均显著低于对照组，且PD不同临床类型之间，震颤型与混合型的LDL水平及强直迟缓型与震颤型的ApoA1/HDL值均有差异，说明TC、TG、LDL、ApoA1/HDL水平均可能是PD发病的危险因素，脂质代谢可能参与了PD的发病过程。

UA是潜在的内源性抗氧化剂，其可清除导致PD氧化损伤的自由基及过氧化亚硝酸盐。研究发现UA对神经细胞具有抗氧化作用[16]，且血UA水平与PD患者认知功能也呈负相关[17]。已有研究发现基线血

UA水平与PD男性患者统一帕金森病评分量表得分的改变呈反比,同时基线高血UA水平与PD男性患者纹状体^{123}Iβ-CIT的减少呈反比[18]。日本最近的一项病例对照研究发现血UA水平与PD男性及女性患者的病程、H-Y分级均呈反比[15]。本研究发现PD患者血UA水平明显低于对照组,但与H-Y分级、病程无相关性,需进一步扩大样本量以证实。

PD是一种常见的神经系统渐进性变性疾病,其患病率正逐渐增高。随着病程的增加,PD运动症状及非运动症状逐渐加重而致患者长期卧床,给患者及其家庭生活质量带来严重影响。研究血UA及脂质水平与PD的关系,可以指导中老年人群的饮食,减少PD的发病,或延缓疾病的进展。结合国内外研究及本研究结果,我们建议中老年人群可以适当增加肉类及海鲜等食物来适当增加血UA水平,从而减少PD的发病风险。考虑到PD患者血TC、TG及LDL水平均较非PD人群偏低,故低血脂水平对于PD患者不利,中老年人不应过分追求低血脂水平。因此,服用降脂药物如他汀类对于PD患者是否具有保护作用尚有待于进一步研究。故我们仍需进一步行大样本、前瞻性病例对照研究来明确血脂、血UA与PD之间的关系,从而明确血UA、血脂是否可作为PD发病的血清学标志物。

参考文献:

[1] Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome[J]. Ann N Y Acad Sci, 2003, 991: 1-14.

[2] Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2003, 53(Suppl 3): S26-S36.

[3] Fortin D L, Troyer M D, Nakamura K, *et al*. Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein[J]. J Neurosci, 2004, 24(30): 6715-6723.

[4] Gao X, Simon K C, Schwarzschild M A, *et al*. Prospective study of statin use and risk of Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2012, 69(3): 380-384.

[5] Qiang J K, Wong Y C, Siderowf A, *et al*. Plasma apolipoprotein A1 as a biomarker for Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2013, 74(1): 119-127.

[6] Pekkanen J, Linn S, Heiss G, *et al*. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 1990, 322(24): 1700-1707.

[7] Xu Q, Park Y, Huang X, *et al*. Physical activities and future risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2010, 75(4): 341-348.

[8] Sonnino S, Aureli M, Grassi S, *et al*. Lipid Rafts in Neurodegeneration and Neuroprotection[J]. Mol Neurobiol, 2013, [Epub ahead of print].

[9] Fabelo N, Martin V, Santpere G, *et al*. Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease[J]. Mol Med, 2011, 17(9/10): 1107-1118.

[10] Bar-On P, Rockenstein E, Adame A, *et al*. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl-beta-cyclodextrin in models of alpha-synucleinopathy[J]. J Neurochem, 2006, 98(4): 1032-1045.

[11] Huang X, Chen P C, Poole C. APOE-ε2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease[J]. Neurology, 2004, 62(12): 2198-2202.

[12] de-Lau L M, Koudstaal P J, Hofman A, *et al*. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 2006, 164(10): 998-1002.

[13] Huang X, Chen H, Miller W C, *et al*. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(3): 377-381.

[14] Grandinetti A, Morens D M, Reed D, *et al*. Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease[J]. Am J Epidemiol, 1994, 139(12): 1129-1138.

[15] Ikeda K, Nakamura Y, Kiyozuka T, *et al*. Serological profiles of urate, paraoxonase-1, ferritin and lipid in Parkinson's disease: changes linked to disease progression[J]. Neurodegener Dis, 2011, 8(4): 252-258.

[16] Duan W, Ladenheim B, Culter R G, *et al*. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2002, 80(1): 101-110.

[17] Rinaldi P, Polidori M C, Metastasio A, *et al*. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(7): 915-919.

[18] Schwarzschild M A, Schwid S R, Marek K, *et al*. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2008, 65(6): 716-723.

(**收稿**:2014-03-10;**修回**:2014-04-29)

(编辑 王小寒)