基础研究 文章编号:0253-3626(2010)04-0561-03

促脑血管疾病危险因素与帕金森病相关性研究

高 洁[1],王法祥[1],李志伟[2],彭国光[1]

(1.重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016;2.重庆医科大学附属永川医院神经内科,永川 402160)

【摘 要】目的:探讨促脑血管疾病的一些常见危险因素与帕金森病(Parkinson's disease,PD)之间的关系。方法:对在重庆医科大学附属第一医院就诊的 PD 患者及健康体检者抽血检测血糖、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)及同型半胱氨酸(Homocysteic acid,Hcy),同时行颈动脉彩超了解颈总动脉内膜中层厚度(Intima-media thickness of carotid artery, IMT),对 PD 患者进行帕金森病统一评定量表(Unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)评分。对 PD 组和对照组检查结果进行统计学分析,并将可能与 PD 发病有关的因素纳入相关分析。结果:PD 组血糖水平高于对照组($P<0.05$);Hcy 水平高于对照组($P<0.01$);PD 组 LDL-C 水平低于对照组($P<0.05$);IMT 值小于对照组($P<0.001$)。Spearman 相关分析显示 Hcy 与 PD 发病呈正相关,LDL-C、IMT 与 PD 发病呈负相关,血糖与 PD 发病无明显相关性。结论:本实验结果提示高 Hcy 是 PD 发病的危险因素;实验证实 PD 病人 LDL-C、IMT 明显低于对照组,提示患动脉粥样硬化的几率相对较小。

【关键词】帕金森病;颈动脉内膜中层厚度;血糖;低密度脂蛋白胆固醇;同型半胱氨酸;相关性

【中国图书分类法分类号】R742.5 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-07-06

Relationship between Parkinson's disease and risk factors of cerebrovascular disease

GAO Jie, et al

(*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship between some common risk factors of the cerebralvascular diseases and PD. *Methods*: Case-control study was carried out. Blood glucose, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and homocysteic acid (Hcy) levels were detected by routine methods. The intima-media thickness (IMT) of carotid artery was measured by color Doppler ultrasound. The PD patients were graded by Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). *Results*: The blood glucose and Hcy in PD patients were higher than that in control group, and the LDL-C , IMT of carotid artery in PD were lower than that in control group .The Hcy was positively related to risk of PD, while IMT of carotid artery and LDL-C were negatively related to risk of PD by Spearman analysis. *Conclusion*: The Hcy level is a risk factor of PD. The LDL-C and IMT of carotid artery in PD patients were lower than that in control group, which suggests that the probability of PD patients who suffer from atherosclerosis is small.

【Key words】Parkinson's disease; IMT; Blood glucose; LDL-C; Hcy; Relationship

近年来,关于帕金森病(Parkinson's disease,PD)与一些脑血管病危险因素之间关系的研究逐渐增多。目前已知高同型半胱氨酸(Homocysteic acid,Hcy)血症、高血糖、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol,LDL-c)增高、动脉粥样硬化等是脑血管病发病的高危因素。有研究显示 PD 患者的一系列危险因素可能会促进心脑血管疾病的发展,但也有一些是保护性的因素[1]。反之,促脑血管疾病的一些危险因素是否也会影响 PD 的发生发展?本实验第一次在中国西南地区对 PD 患者以及健康体检者进行相关对比研究,旨在探讨中国西南地区 PD 的发病与一些脑血管疾病危险因素之间是否存在相关性。现将初步结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 实验对象

本实验病例均为 2008 年 9 月至 2009 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院神经内科就诊的 PD 患者及在体检中心就诊的健康体检者。其中 PD 组 120 例,男 70 例,女 50 例。PD 的诊断依据 2006 年中华医学会神经病学分会运动障碍及 PD 学组所制定的 PD 的诊断标准[2],并排除脑炎、中毒、药物、脑血管病及外伤等所致的 PD 综合症。对照组 120 例,男

作者介绍:高 洁(1984-),女,硕士,研究方向:帕金森病发病机制。

通讯作者:彭国光,男,教授,E-mail:penwan233@sina.com。

66 例，女 54 例，排除 PD。

1.2 方法

1.2.1 基础情况调查 所有患者进行基本情况问卷调查，包括性别、年龄、家族史、生活习惯、服药史（包括降血脂药物）等。PD 组询问相关病史，并进行 PD 统一评定量表（Unified Parkinson's disease rating scale，UPDRS）评分，了解病情严重程度。PD 患者的诊断由神经内科主任医师确定。在本实验中，所有患者均否认家族史。

1.2.2 实验数据采集 所有被检查者均晨起空腹肘静脉采血，用真空肝素抗凝管收集，分别送至检验科检测血糖、LDL-C 及中心实验室检测 Hcy（采用高效液相色谱法），行颈动脉彩超了解颈动脉内膜中层厚度（Intima-media thickness of carotid artery，IMT）。

1.3 统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS13.0 软件行单因素方差分析，均数间比较采用独立样本 t 检验，相关分析采用 Spearman 相关分析模型。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义，$P<0.01$ 表示具有明显差异。

2 结 果

2.1 PD 组与对照组的基本情况

PD 组共 120 例，男 70 例，女 50 例。其中 55~60 岁共 46 例，61~65 岁共 18 例，66~70 岁共 32 例，71~75 岁共 24 例。平均年龄 64.44 岁。对照组共 120 例，男 66 例，女 54 例。其中 55~60 岁共 48 例，61~65 岁共 18 例，66~70 岁共 22 例，71~75 岁共 32 例。平均年龄 64.17 岁。见表 1。

2.2 PD 组与对照组各项检查结果

PD 组与对照组血糖、LDL-C、Hcy 水平及 IMT 统计分析结果见表 2。PD 组与对照组颈总动脉彩超显示 IMT 对照见图 1。

2.3 Spearman 相关分析

Hcy 水平与 PD 病情呈显著正相关（$r=0.935$，$P<0.01$），LDL-C 水平与 PD 病情（$r=-0.996$，$P<0.01$）、IMT 与 PD 病情呈显著负相关（$r=-0.758$，$P<0.01$）。血糖与 PD 病情之间无显著相关性（$r=0.323$，$P<0.05$）。

3 讨 论

高 Hcy 可增加脑卒中发生的危险性。同时，也是阿尔茨海默病（Alzheimer disease，AD）和痴呆的独立危险因子，可通过对脑血管的损伤或其直接的神经毒性机制引起认知功能的损害。研究显示高 Hcy 不仅与 PD 的发病机制有关，还与病情的发展和严重程度有关[3]。Hcy 可促使自由基和过氧化氢生成，氧自由基增多可以引起脂质过氧化，破坏生物膜，激活核转录因子 -κB 促进凋亡。细胞内氧化还原状态的改变，使体内活性氧类物质不能及时清除，导致氧化应激，黑质受损产生 PD 症状[4]。体外研究中的发现也证实 Hcy 可以导致

表 1 PD 组与对照组年龄对照

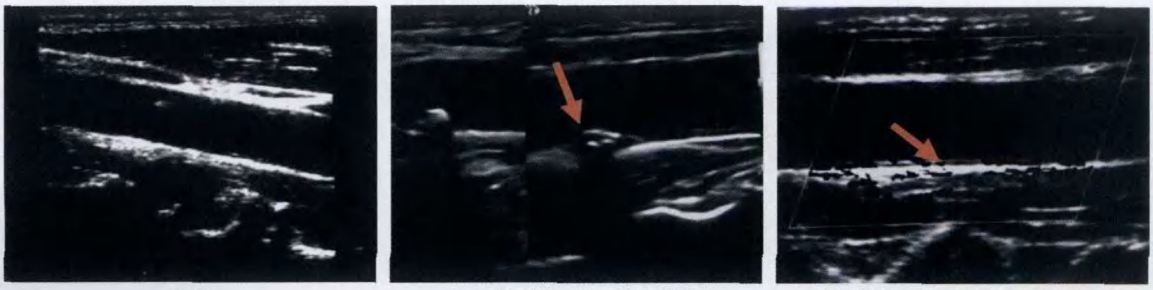
	55~60 岁	61~65 岁	66~70 岁	71~75 岁	总计	平均年龄
PD 组	46	18	32	24	120	64.44 ± 6.54
对照组	48	18	22	32	120	64.17 ± 6.81
总计	94	36	54	56	240	

注：两组年龄差异无统计学意义（$P>0.05$）

表 2 PD 组与对照组 Hcy、血糖、LDL-C、IMT 结果比较（$\bar{x} \pm s$）

	帕金森组（n=120）	对照组（n=120）
Hcy（μmol/L）	13.65 ± 6.30**	10.67 ± 2.96
血糖（mmol/L）	6.57 ± 2.28*	5.46 ± 1.60
LDL-C（mmol/L）	2.77 ± 0.66*	4.07 ± 2.38
IMT（mm）	0.84 ± 0.19**	1.09 ± 0.26

注：* 表示 $P<0.05$，** 表示 $P<0.01$，均为与对照组相比较



A. 正常 B. 动脉斑块形成（箭头所指） C. 内膜增厚，未形成斑块（箭头所指）

图 1 PD 组与对照组颈动脉彩超图片

中脑多巴胺能神经元枯竭。但是在现有数据基础上,高 Hcy 血症有助于促进 PD 发病的机制尚不能肯定。且研究显示 PD 患者使用左旋多巴治疗后会导致 Hcy 水平的进一步升高[5,6]。在本实验中,病例的选择包含有患病多年,曾经左旋多巴治疗的病例。结果显示 Hcy 水平与 PD 的发病呈正相关。左旋多巴的使用对 Hcy 水平的影响也许会导致实验结果出现偏差,接下来的后续试验中,应注意病人的选择,排除药物治疗的干扰。

老年人 2 型糖尿病引起的慢性并发症,包括糖尿病性神经病变、中风、AD 等。然而对于糖尿病和 PD 之间的关系却知之甚少。Hu 等[7]对 51 552 名年龄在 25~74 岁的未患 PD 的芬兰人进行长达 18 年随访,其中 324 名男性和 309 名女性发展成为 PD。进一步调整体重指数、收缩压、甘油三酯、教育、闲暇时间体力活动、吸烟、饮酒、咖啡和茶的摄入,结果发现这些因素对 PD 的影响是轻微的。有超过半数的 PD 患者存在糖耐量异常。尽管对高血糖和 PD 关系的机制知之甚少,但还是有一些假说被提出。动物和体外的研究表明,胰岛素参与了调节大脑多巴胺能神经元的活性。胰岛素和多巴胺之间可能存在相互作用,多巴胺的减少是 PD 病的重要病理表现。因此,胰岛素调节障碍和活性变化与 PD 的病理生理机制以及临床症状相关。最近的一项研究则提出蛋白质的错误折叠是神经退行性疾病(尤其是 PD)和 2 型糖尿病发展共同的核心机制[8]。在本实验中,帕金森组的空腹血糖值要高于对照组,且具有统计学意义,但进一步 Spearman 相关分析显示空腹血糖与 PD 不具有显著相关性,与国外的研究结果基本符合。

LDL-C 增高容易导致脑血管疾病的发生。近两年来关于 PD 与 LDL-C 之间关系的研究结果差异很大。Huang 等的研究显示 LDL-C 水平与 PD 发病呈负相关,随着 LDL-C 自≥140 mg/dl 降至 <80 mg/dl,PD 的发病率则从 9/万人年升至 38.5/万人年[9,10]。王鲁宁[11]的研究未能显示 LDL-C 与 PD 之间有确切的关系。而史惠青[4]研究发现 PD 组的 LDL-C 高于对照组。本实验结果显示 PD 组的 LDL-C 水平低于对照组,且差别具有统计学意义。研究结果会存在差别,原因可能在于,PD 在一般人群中的发病率较低,很难进行大规模的前瞻性研究,因此大多数的研究样本量都相对较小。虽然目前对于 LDL-C 浓度变化的定量标准尚未达成一致,并有可能导致分类错误,但这种错误应该是随机的,且完全有可能低估了 LDL-C 与 PD 发病风险之间的关系[10]。

IMT 是已知的动脉粥样硬化的标志之一。对 43 名 PD 患者和 86 名对照组的研究发现,PD 患者的 IMT 组明显小于对照组[(0.79 ± 0.18)mm vs (0.91 ± 0.23) mm,$P<0.05$],结果表明 PD 患者患动脉粥样硬化的风险较低[12]。本实验的研究也证实,PD 患者的 IMT 明显小于对照组,且差异具有显著的统计学意义。LDL-C 浓度是 IMT 变化的独立危险因素,降低 LDL-C 水平可以使 IMT 值有所降低,二者呈正相关[13,14]。在本实验中,PD 患者 LDL-C 水平及 IMT 厚度均低于对照组,实验结果可以得到合理解释。

综上,实验证实 PD 和血糖、Hcy、LDL-C、IMT 等脑血管疾病危险因素存在较为密切的关系。更大样本量的实验及药物干预实验是非常必要的,进一步探索 PD 与促脑血管病危险因素之间的关系对于提高老年人的生存质量有着不容忽视的作用。

参 考 文 献

[1] Nanhoe-Mahabier W, de Laat K F, Visser J E, et al. Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease[J]. Nat Rev Neurol, 2009, 5(10): 533-541.

[2] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.

[3] O'Suilleabhain P E, Sung V, Hernandez C, et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations[J]. Arch Neurol, 2004, 61(6): 865-868.

[4] 史蕙青, 张博爱, 贾延劼, 等. 血浆同型半胱氨酸的水平与帕金森病之间的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(6): 48-49.

[5] Zoccolella S, Dell'aquila C, Specchio LM, et al. Elevatd Homocysteine Levels in Parkinson's Disease: Is there Anything Besides L-Dope Treatment[J]. Curr Med Chem, 2009, 24(8): 1034-1037.

[6] Yuan R Y, Sheu J J, Yu J M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase palymorphisms an plasma homocysteine in levodopa-treated and non-treated Parkinson's disease patients[J]. J Neurol Sci, 2009, 287(1-2): 64-68.

[7] Hu G, Jousilahti P, Bidel S, et al. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 842-847.

[8] Bedrood S, Jayasinghe S, Sieburth D, et al. Annexin A5 directly interacts with amyloidogenic proteins and reduces their toxicity[J]. Biochemistry, 2009, 48(44): 10568-10576.

[9] Huang X, Abbott R D, Petrovitch H, et al. Low LDL cholesterol and increased risk of Parkinson's disease: prospective results from Honolulu-Asia Aging Study[J]. Mov Disord, 2008, 23(7): 1013-1018.

[10] 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.

[11] 陈 彤, 王鲁宁, 王振福, 等. 低密度脂蛋白胆固醇水平与帕金森病的关系[J]. 解放军保健医学杂志, 2008, 10(1): 11-13.

[12] Lee J M, Park K W, Seo W K, et al. Carotid intima-media thickness in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(16): 2446-2449.

[13] Norata G D, Raselli S, Grigore L, et al. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells[J]. Atherosclerosis, 2009, 206(2): 556-562.

[14] Howard B V, Roman M J, Devereux R B, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial[J]. JAMA, 2008, 299(14): 1678-1689.

(责任编辑:关蕴良)