

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.015

血浆同型半胱氨酸与帕金森病临床关系的研究 *

张 丽 孙 萍 谷莹丽 刘丽娜 陈团团

(哈尔滨医科大学附属第四医院 神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:探讨帕金森病(PD)患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)的变化及其与 PD 严重程度、运动、认知及抑郁之间的相关性。**方法:**比较 53 例 PD 患者及正常对照组血浆 Hcy 及维生素 B₁₂、叶酸水平。并对血浆 Hcy 与叶酸及维生素 B₁₂ 水平进行相关性分析。采用统一的 Hoehn and Yahr(修正)分期量表(H&Y)、PD 评价量表(UPDRS)运动分量表(UPDRS III)、简易智能精神状态量表(MMSE)、汉密尔顿抑郁量表(HMDS)对 PD 患者进行评分,分析 Hcy 与 PD 患者严重程度、运动、认知功能及抑郁的相关性。**结果:**PD 组及对照组的 Hcy 浓度分别是(16.2± 3.1)、(10.1± 2.6) μmol/L, PD 组血浆 Hcy 明显高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。相关分析示被检者血浆 Hcy 水平与叶酸及维生素 B₁₂ 水平存在负相关。PD 患者 Hcy 水平与 H&Y、UPDRSIII、MMSE、HMDS 评分具有显著性相关(分别为 r=0.483, r=0.525, r=-0.429, r=0.481, P 均 <0.05)。**结论:**PD 患者血浆 Hcy 水平升高,与维生素 B₁₂、叶酸呈负相关。PD 患者 Hcy 水平和疾病严重程度、运动、认知程度、抑郁倾向相关。

关键词: 同型半胱氨酸; 帕金森病; 运动障碍; 认知障碍; 抑郁

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)19-3660-04

Study of Serum Homocysteine Level and Parkinson's Disease *

ZHANG Li, SUN Ping, GU Ying-li, LIU Li-na, CHEN Tuan-tuan

(Department of Neurology, The Forth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the homocysteine (Hcy) levels and disease severity, movement disorders, cognitive status and depression in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** The serum homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ levels of 53 PD patients and normal control were compared. The modified Hoehn and Yahr staging scale (H&Y), Unified Parkinson's disease Rating Scale part III (UPDRSIII), mini-mental state examination (MMSE) and Hamilton Depression Rating Scale (HMDS) was compared between two groups, and the correlation between Hcy levels and disease severity, movement dysfunction, cognitive impairment, depression in patients with PD was analyzed. **Results:** The patients in PD group (16.2± 3.1) μmol/L has significantly higher Hcy levels compared to the control group (10.1± 2.6) μmol/L (P<0.05). Correlation analysis found that the plasma level of Hcy was negatively correlated with the plasma levels of folate and vitamin B₁₂. There was significant correlation between Hcy levels and H&Y, UPDRS III, MMSE, HMDS score in patients with PD (respectively r=0.483, r=0.525, r=-0.429, r=0.481, P<0.05). **Conclusions:** The serum Hcy level in PD patients is elevated and negatively correlated with folate and vitamin B₁₂, and correlated with the disease severity, movement dysfunction, cognitive impairment, depression tendencies of patients.

Key words: Homocysteine; Parkinson disease; Movement disorder; Cognitive status; Depression

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3660-04

前言

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸的代谢产物,生理情况下在体内维持较低水平^[1]。以往研究证实高同型半胱氨酸(High Homocysteine, HHcy)与血管性疾病如动脉粥样硬化、冠心病、脑梗死等关系密切^[2]。近来研究表明, Hcy 与神经变性疾病如阿尔兹海默病、帕金森病(Parkinson's Disease, PD) 等亦可能有关, HHcy 血症可能是这些疾病的危险因素^[3,4]。PD 主要临床表现为运动障碍,如静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常,此外,经常合并非运动症状

如焦虑、抑郁及认知障碍^[5]。HHcy 与老年人的抑郁、认知障碍有关,健康老年人 Hcy 水平可预测认知障碍进展的速度^[6]。本研究比较 PD 病人及健康老年人血浆中 Hcy 水平,并应用统一 Hoehn and Yahr(修正)分期量表(H&Y)、PD 评价量表运动分量表(UPDRS III)、简易精神状态量表(MMSE)、汉密尔顿抑郁量表(HMDS),探讨 Hcy 与 PD 的严重程度、运动障碍、认知障碍及抑郁程度之间的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

* 基金项目:黑龙江省卫生厅基金项目(2007-431)

作者简介:张丽(1972-),女,博士,副主任医师,主要研究方向:脑血管病、帕金森病, E-mail: mail_zhangli@126.com

(收稿日期:2015-01-28 接受日期:2015-02-18)

PD组:2007年9月至2010年3月期间就诊于哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科住院及门诊的PD患者53例,男30例,女23例,年龄49~82岁,平均(65±9)岁。对照组:来自同期在哈尔滨医科大学附属第四医院体检中心就诊者53例,男29例,女24例,年龄50~76岁,平均(64±8)岁。

1.2 入选标准

PD组:符合中华医学会神经学分会运动障碍及帕金森病组制定的帕金森病的诊断标准^[7]。排除脑血管病及脑外伤、药物、脑炎等导致帕金森病综合征和多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮质纹状体变性等帕金森叠加综合征。对照组:符合健康老年人的诊断标准。排除甲状腺、肝功能、肾功能明显减退及代谢性疾病,排除可能影响Hcy及B族维生素代谢因素的疾病,如萎缩性胃炎、胃大部分切除术等。

1.3 方法

1.3.1 Hcy、维生素B₁₂、叶酸检测方法 被检者晨起空腹抽静脉血5 mL于Z血清SEP凝块活化剂抗凝管中,混匀,送我院中心化验室,采用LX20全自动生化分析仪进行测定。血浆叶酸、维生素B₁₂浓度采用放射免疫法测定。

1.3.2 PD病情严重程度评分 采用统一的Hoehn and Yahr(修正)分期量表(H&Y),1级:单侧肢体疾病;1.5级:单侧肢体合并躯干(轴)症状;2级:双侧肢体症状但无平衡障碍;2.5级:轻度双侧肢体症状,能从后拉测试中恢复;3级:轻至中度双侧症状,不能从后拉测试中恢复,姿势不稳,转弯变慢,许多功能受到限制,但能自理;4级:重度病残,不需要帮助仍能站立和行走;5级:坐轮椅或卧床,完全依赖别人帮助。

1.3.3 运动障碍评分 应用统一PD评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)的第三部分运动检查计算运动分量表总分(UPDRS III)。

1.3.4 认知功能检测 采用简易智能精神量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)测试PD患者的认知功能。包括定向力、注意计算、语言理解、即刻记忆、短程记忆、物体命名、言语复述、阅读理解、语言表达及图形描画等共11项,总分30分。分界值:文盲(未受教育)组17分,小学(受教育年限≤6年)组20分,中学或以上(受教育年限>6年)组24分。分界值以下为有知功能缺陷,以上为正常。

1.3.5 抑郁状态评测 采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HMDS)评定抑郁情绪。>8分:存在抑郁情绪;9~20分:可能有抑郁情绪;21~35分:有轻到中度抑郁;>35分:有明确的抑郁。

1.4 统计学方法

采用统计软件SPSS 17.0进行统计分析,Hcy水平及各项评分以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料进行正态性及方差齐性检验。若属于正态性分布及方差齐性,应用单因素方差分析,若整体均数间有统计学意义时,采用S-N-K检验进行组间的两两比较,同时行Pearson相关分析或偏相关分析;若属于非正态性分布或方差不齐,应用秩和检验、Spearman相关分析。 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关系数规定为:≤0.19阴性,0.20-0.39弱,0.40-0.59中度,0.6-0.79强,≥0.80非常强。

2 结果

2.1 临床资料

在全部53例PD患者中,男30例,女23例,年龄49~82岁,平均(65±9)岁。平均患PD时间4.6±3.4年(0.33-12)。H&Y分期1-5级,平均左旋多巴服用剂量383.4 mg/日。具体见表1。对照组:来自同期在哈尔滨医科大学附属第四医院体检中心就诊者53例,男29例,女24例,年龄50~76岁,平均(64±8)岁。

表1 PD患者人口统计学、疾病严重程度、运动、智能、抑郁情况

Table 1 Demographic, disease severity, movement, MMSE and HMDS in PD group

Clinical parameters	Age (years)	Disease duration (years)	daily L-dopa dosage(mg)	H & Y	MMSE	UPDRS III	HMDS
$\bar{x} \pm s$	65±9	4.6±3.4	383.4±225.3	2.54±1.13	22.71±6.26	16.57±3.13	18.57±2.25
Min	43	0.33	125	1	14	6	8
Max	82	12	1500	5	30	27	22

2.2 PD组及对照组Hcy、维生素B₁₂和叶酸的比较

PD组及对照组的Hcy浓度分别是(16.2±3.1)、(10.1±2.6)μmol/L,PD组血浆Hcy明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

血叶酸及维生素B₁₂浓度检测结果:PD组叶酸和维生素B₁₂浓度均低于对照组($P<0.05$ 或 <0.01),差异有统计学意义。见表2。

表2 PD患者与对照组Hcy、维生素B₁₂、叶酸水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of HCY, vitamin B₁₂, folate between PD patients and healthy people

Group	Number	HCY (μmol/L)	vitamin B ₁₂ (pg/mL)	folate (ng/mL)
PD group	53	16.2±3.1 ^a	598±174 ^b	8.9±2.3 ^b
Control group	53	10.1±2.6	736±155	12.1±4.4

Note: Compared with Control group, a $P<0.01$, b $P<0.05$.

2.3 被检测者血浆Hcy水平与叶酸及维生素B₁₂浓度的关系

经相关分析,被检测者血浆Hcy水平分别与叶酸、维生素

B₁₂呈负相关($r=-0.534$, $P<0.01$ 及 $r=-0.498$, $P<0.01$)。

表 3 HCY 与维生素 B₁₂、叶酸水平的相关性Table 3 Correlation between Hcy and vitamin B₁₂, folate

	vitamin B ₁₂	folate
r	-0.534	-0.498
P	<0.01	<0.01

Note: r: correlation coefficient, respectively to HCY.

2.4 Hcy 与 PD 患者严重程度、运动、MMSE、HMDS 评分相关性分析

见图 1-4, PD 患者 Hcy 水平与 H&Y、UPDRS 运动分量表总评分、MMSE 评分、HMDS 评分具有显著性相关 (分别为 $r=0.483, r=0.525, r=-0.429, r=0.481, P$ 均 <0.05)。

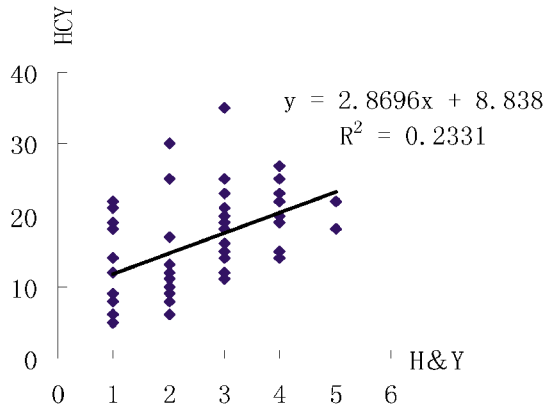


图 1 HCY 与 H&Y 分期相关性

Fig. 1 Correlation between HCY and H&Y

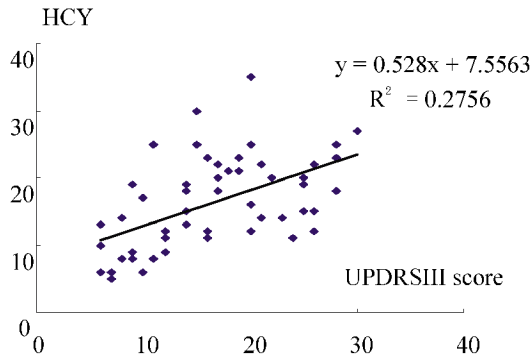


图 2 HCY 与 UPDRSIII 评分相关性

Fig. 2 Correlation between HCY and UPDRSIII score

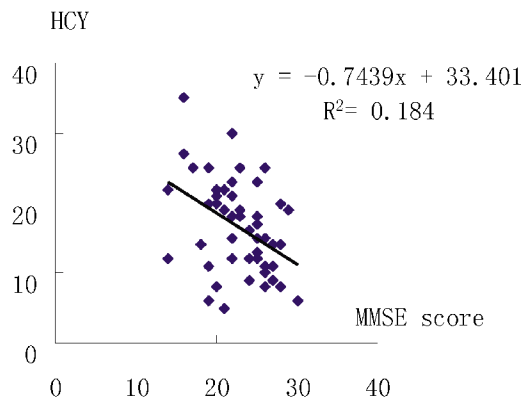


图 3 HCY 与 MMSE 评分相关性

Fig. 3 Correlation between HCY and MMSE score

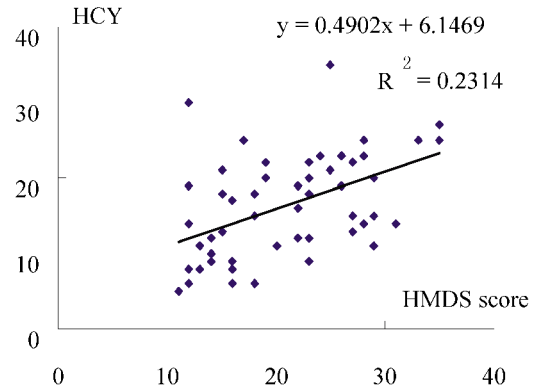


图 4 HCY 与 HMDS 评分的相关性

Fig. 4 Correlation between HCY and HMDS score

3 讨论

Hcy 是蛋氨酸的重要代谢产物,其血浆水平是由遗传和环境因素决定,生理状态下 Hcy 在体内维持较低的水平。Hcy 的代谢途径主要有:(1)在 N5、N10 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 催化作用下甲基化生成蛋氨酸;(2) 在胱硫醚 β 合成酶(Cystathionine-β-synthase, CβS) 催化作用下去甲基化生成半胱氨酸;这两个代谢途径均需要 B 族维生素作为辅助因子^[8]。因此,Hcy 血浆水平与 MTHFR、CβS 基因遗传变异,叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 水平有关。此外,肾功能损害、雌激素缺乏、年龄、性别等,也会影响 HCY 浓度^[9]。已证实 HHcy 与动脉粥样硬化、冠心病、脑梗死等血管性疾病关系密切^[2]。近来研究表明 Hcy 与神经变性疾病如阿尔兹海默病、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)等亦可能有关^[3,4]。

本研究表明,PD 组血浆 Hcy 明显高于对照组,且 Hcy 与 PD 组病人疾病严重程度分级、UPDRS 运动分量表评分呈正相关,表明高 Hcy 可加重 PD 病人的运动障碍。与他人的研究结果相似^[10-12],Duan 等在甲基四氢吡啶 PD 大鼠,局部注射 Hcy 后,PD 大鼠运动功能障碍加重,纹状体多巴胺能神经元标志物丢失。可能与高 Hcy 加剧了黑质多巴胺能神经元损伤,促进纹状体多巴胺的消耗有关,这有待于进一步研究予以验证。

认知障碍是常见的 PD 非运动症状。本研究选用 MMSE 评分量表来评价 PD 患者认知功能。结果表明,PD 患者的认知功能与血浆 Hcy 水平呈负相关,即 PD 患者血浆同型半胱氨酸水平越高,认知功能水平越低。与 Song 等研究结果一致^[13],他们在韩国人中发现 PD 认知障碍组 Hcy 水平明显高于 PD 认知正常组,认知功能下降与 Hcy 高水平显著相关。2010 年 Zoccolella 等^[14]纳入 16 个研究进行荟萃分析,结果认为,高 HCY 是 PD 认知障碍的一个危险因素。Hcy 具有多种内皮细胞及神经元毒性。它可通过损伤血管内皮细胞,促进血管平滑肌细胞增殖,促使血小板受损等作用损伤脑部血管。高 Hcy 的非血管性神经毒性作用则主要通过以下几个途径产生^[15]:损伤神经元导致神经纤维缠结;引发细胞内钙超载的作用;对神经细胞造成氧化损伤;诱导内质网应激蛋白。在 PD 病人,通过上述途径,Hcy 可引起黑质多巴胺能神经元的损伤,促进纹状体多巴胺的消耗,导致前额叶多巴胺耗竭且 Hcy 及其衍生物影响了基

底节 - 丘脑 - 皮质运动环路的神经元活性, 尾状核头和豆状核代谢亦明显降低, 促使多巴胺和去甲肾上腺素水平低下, 加剧认知功能障碍。

本研究显示 PD 患者抑郁评分与 Hcy 水平呈正相关, 即 PD 患者血浆 Hcy 越高抑郁越重。目前研究认为血浆 Hcy 水平在部分精神疾病的病人中有异常增高^[9], Hcy 可能通过以下方面影响抑郁: Hcy 升高影响脑的单胺代谢及甲硫氨酸代谢有关, 使甲硫氨酸(SAM 的前体)降低, 而 SAM 是脑中包括单胺递质在内的许多神经递质和蛋白质在内的甲基供体, 从而加剧抑郁倾向; HHcy 可以使 DNA 受损、P53 水平升高、线粒体膜电位下降、细胞内钙超载及氧化应激增加^[17]; HHcy 使一氧化氮(NO)的生成量及一氧化氮合酶(NOS)活性明显下降, 这可能是 HHcy 加重 PD 抑郁的病理基础^[18]。

本研究还存在以下不足: 未能深入研究服用左旋多巴对于 Hcy 和 PD 临床特点的关系, 患者样本量有限, 病程存在较大异质性, 未来还有待进一步完善相关设计, 进一步深入研究损伤的机制及病理生理过程。

综上所述, 我们的研究结果提示, Hcy 水平与 PD 有一定关系, 并与维生素 B₁₂、叶酸呈负相关。PD 患者 Hcy 水平和疾病严重程度、运动、认知程度、抑郁倾向相关。由于血浆同型半胱氨酸水平受饮食、药物等可干预的因素影响^[19,20], 我们可以通过测定 PD 患者的血浆同型半胱氨酸水平, 对 PD 病人的运动、认知程度、抑郁等临床指标预测评估, 从而对其进行膳食及用药指导等, 使其在一定范围内适当降低血浆同型半胱氨酸水平, 以达到预防或延缓 PD 患者运动障碍、认知程度、抑郁的发生发展, 从而在一定程度上提高帕金森病患者的生活质量。

参考文献(References)

- [1] Wijekoon EP, Brosnan ME, Brosnan JT. Homocysteine metabolism in diabetes[J]. Biochem Soc Trans, 2007, 35(Pt5): 1175-1179
- [2] Debrenci B, Debrenci L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(3): 130-138
- [3] Bialecka M, Robowski P, Honczarenko K, et al. Genetic and environmental factors for hyperhomocysteinemia and its clinical implications in Parkinson's disease [J]. Neurol Neurochir Pol, 2009, 43(3): 272-285
- [4] Ansari R, Mahta A, Mallack E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review[J]. J Clin Neurol, 2014, 10(4):281-288
- [5] Martin-Fernandez JJ, Caries-Dies R, Canizares F, et al. Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. RP Neural, 2010, 50(3): 145-151
- [6] McCaddon A, Hudson P, Davies G, et al. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly [J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2001, 12(5): 309-313
- [7] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森氏病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409
- [8] Mattson M P, Haberman F. Folate acid homocysteine metabolism: therapeutic targets in cardiovascular and neurodegenerative disorders [J]. Curr Med Chem, 2003, 10(19): 1923-1929
- [9] Bhargava S, Tyagi SC. Nutrient regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 387(1-2): 55-61
- [10] Duan W, Ladenheim B, Cutler R G, et al. Dietary related deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease [J]. J Neurochem, 2002, 80(1): 101-110
- [11] Haghdoust-Yazdi H, Sarookhani M, Faraj A, et al. Evaluation of the association between blood homocysteine concentration and the degree of behavioral symptoms in the 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rat[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014, 124(3):297-304
- [12] Zhang L, Yan J, Xu Y, et al. The combination of homocysteine and C-reactive protein predicts the outcomes of Chinese patients with Parkinson's disease and vascular parkinsonism[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e19333
- [13] Song I U, Kim J S, Park I S, et al. Clinical significance of homocysteine (hcy) on dementia in Parkinson's disease (PD)[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 57(3): 288-291
- [14] Zoccollella S, Lamberti SV, Iliceto G, et al. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia [J]. Curr Med Chem, 2010, 17(28): 3253-3261
- [15] Kim G, Kim H, Kim KN, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3): 853-862
- [16] Permoda-Osip A, Kisielewski J, Dorszewska J, et al. Homocysteine and cognitive functions in bipolar depression [J]. Psychiatr Pol, 2014, 48(6): 1117-1126
- [17] Folstein M, Liu T, Peter I, et al. The homocysteine hypothesis of depression[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(6): 861-867
- [18] Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, et al. Serum folate, Vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults [J]. Psychosom Med, 2010, 72(9): 862-873
- [19] Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, et al. Dietary intake of folate, Vitamin B6, Vitamin B₁₂ and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan[J]. Br J Nutr, 2010, 104(5):757-764
- [20] Zhao P, Yang JF, Liu W, et al. Effects of entacapone on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients on levodopa[J]. National Medical Journal of China, 2013, 93(7): 512-515

Movement disorders and Parkinson's disease group of Chinese