

帕金森病认知障碍与血尿酸水平的相关性分析

张玉虎 甘蓉 聂坤 王丽敏 赵洁皓 黄智恒 张雄 万鑫 王丽娟

广东省人民医院(广东省医学科学院)神经内科、广东省神经科学研究所,广东省广州市 510080

摘要:目的 测定帕金森病(PD)患者血尿酸浓度,并探讨血尿酸水平与PD认知障碍的关系。方法 选择87例PD患者 and 81例健康对照,应用简易精神状态量表(MMSE)、韦氏智力量表(Wechsler Intelligence Scale)、韦氏记忆量表(Wechsler Memory Scale)对PD患者行认知功能评定,应用统一帕金森病评定量表(UPDRS)第三部分行运动功能评定,应用Hoehn-Yahr(H-Y)分级行PD病情严重程度评定,并测定血尿酸浓度。比较PD组和对照组血尿酸水平的差异,比较PD不同病情严重程度间血尿酸浓度的差异,分析各项神经心理分测验与血尿酸的关系。结果 PD组血尿酸浓度显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。H-Y < 3组和H-Y ≥ 3 组间浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。线性回归分析发现PD患者尿酸与各项神经心理测试无明显相关性($P > 0.05$)。结论 血尿酸浓度降低与PD可能有关,与PD认知障碍可能无关。

关键词: 帕金森病; 认知功能; 尿酸; 氧化应激; 生物标记; 发病机制

Association between serum uric acid level and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease

ZHANG Yu-Hu, GAN Rong, NIE Kun, WANG Li-Min, ZHAO Jie-Hao, HUANG Zhi-Heng, ZHANG Xiong, WAN Xin, WANG Li-Juan.
Department of Neurology, Guangdong General Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Guangdong Neuroscience Institute, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: WANG Li-Juan, E-mail: wljgd68@163.com

Abstract: Objective To measure the serum uric acid concentration in patients with Parkinson's disease (PD) and examine the relationship between serum uric acid level and cognitive impairment in PD patients. **Methods** Eighty-seven PD patients and 81 control subjects were recruited. Their cognitive functions were evaluated using the Mini-Mental State Examination, Wechsler Intelligence Scale, and Wechsler Memory Scale; the motor aspects of the disease were assessed using section III of the Unified Parkinson Disease Rating Scale, and the severity of the disease was determined using the Hoehn-Yahr (H-Y) scale. Serum uric acid concentration was measured and then was compared between PD patients and controls and between the patients with different H-Y stages of PD. Linear regression analysis was employed to analyze the correlation between serum uric acid level and neuropsychological performance. **Results** Serum uric acid level was significantly lower in the PD patients than in the controls ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum uric acid level between patients with H-Y stage < 3 PD and those with H-Y stage ≥ 3 PD ($P > 0.05$). The multiple linear regression analysis revealed no correlation between serum uric acid level and neuropsychological performance ($P > 0.05$). **Conclusions** Decrease in serum uric acid level may be associated with PD, but it may not be associated with cognitive impairment in PD patients.

Key words: Parkinson's disease; cognitive function; uric acid; oxidative stress; biological marker; pathogenesis

基金项目:国家自然科学基金(30801219; 30870863);广东省科技计划项目(2011B080701087)

收稿日期:2013-04-22;修回日期:2013-06-26

作者简介:张玉虎(1974-),男,神经内科一区主任,副主任医师,博士,硕士生导师,主要从事帕金森病的临床和基础研究。E-mail: yhzhangsd@yahoo.com.cn。

通讯作者:王丽娟(1963-),女,神经内科主任,所长,主任医师,博士生导师,博士,主要从事神经变性病和脑血管病的临床和基础研究。E-mail: wljgd68@163.com。

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 认知功能障碍是 PD 较常见的非运动症状。PD 认知障碍包括轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, PD-MCI) 和痴呆 (PD dementia, PDD) 两种类型。横断面研究显示, PD-MCI 患病率约为 26.7%; 而 PD-MCI 患者容易进展为 PDD^[1]。目前, PD 认知障碍的发生原因和机制尚不清楚。

国内外研究显示, 血尿酸水平降低可能是 PD 发生的风险因子^[2, 3]。但血尿酸水平是否与 PD 认知障碍的发生有关, 目前还不清楚。本研究旨在通过全面检测 PD 患者的认知功能水平、测定血尿酸水平, 分析 PD 认知障碍与血尿酸水平的可能关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 10 月至 2011 年 7 月在广东省人民医院神经内科门诊及住院 PD 患者 87 例, 男性 46 例, 女性 41 例, 平均年龄 (61.18 ± 12.27) 岁; 平均教育年限为 (9.56 ± 5.16) 年。PD 的诊断依据英国 PD 协会脑库诊断标准。

排除标准: ①符合阿尔茨海默病、血管性痴呆、额颞叶痴呆等其他类型痴呆的诊断标准; ②符合其他原因引起的帕金森综合征及帕金森叠加综合征、其他神经系统变性疾病; ③符合由心脏、肺、肝脏、肾脏、血液系统、内分泌系统等导致的认知障碍的系统性疾病或影响铁代谢的疾病; ④有失语、谵妄、意识障碍等影响认知功能评估的疾病; ⑤有严重焦虑、抑郁和精神分裂症等心理疾病; ⑥使用利尿剂或降低尿酸的药物等。

同时收集 81 名健康体检者作为对照组, 男性 40 例, 女性 41 例, 平均年龄 (64.06 ± 7.33) 岁, 平均教育年限为 (9.03 ± 5.53) 年。所有研究对象均为本地区居民, 饮食结构及生活习惯相似。

1.2 研究方法

1.2.1 运动评估 PD 患者采用统一帕金森病评定量表 (United Parkinson's Disease Rate Scale, UPDRS) 第三部分进行运动功能评分和 Hoehn-Yahr 分级, H-Y < 3 级为早期病人, H-Y ≥ 3 级为中晚期病人。

1.2.2 神经心理评估 应用简易精神状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评估总体认知功能。韦氏智力量表 (Wechsler Intelligence Scale) 分测验: 数字广度 (digit span) 评估注意力功能; 相

似性 (similarities)、图形排列 (picture arrangement) 评估执行功能; 积木测试 (block design test) 评估视空间功能。韦氏记忆量表 (Wechsler Memory Scale) 分测验: 视觉再认 (verbal paired associates)、视觉再生 (visual reproduction)、理解记忆 (logical memory) 评估记忆功能。应用汉密尔顿抑郁量表评定抑郁。

1.2.3 血尿酸测定 所有受试对象均采用早晨空腹抽取肘正中静脉血 4 ml, 应用 BECKMAN DXC800 全自动生化分析仪测定血尿酸。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件, 数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 三组间比较采用单因素方差分析; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 相关关系用直线相关分析; 以各项神经心理测试作为因变量, 年龄、性别、教育年限、病程、尿酸为自变量进行线性回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组和对照组一般临床资料及尿酸水平比较

两组在性别、年龄、教育年限和 MMSE 评分等临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组在尿酸水平比较, PD 组的尿酸水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般临床资料和尿酸水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | PD 组 ($n=87$) | 对照组 ($n=81$) |
|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| 性别 (男/女) | 46/41 | 40/41 |
| 年龄 (年) | 61.18 ± 12.27 | 64.06 ± 7.33 |
| 教育年限 (年) | 9.56 ± 5.16 | 9.03 ± 5.53 |
| 尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) | $320.63 \pm 105.74^*$ | 426.17 ± 82.45 |
| 病程 (年) | 2.62 ± 2.21 | — — — |
| UPDRS 评分 | 33.41 ± 14.52 | — — — |
| H-Y 分级 | 2.25 ± 0.82 | — — — |
| MMSE | 26.20 ± 3.05 | 26.31 ± 2.29 |

注: * 为与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 H-Y < 3 组、H-Y ≥ 3 组和对照组一般临床资料及尿酸水平比较

H-Y < 3 组和 H-Y ≥ 3 组尿酸水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。但 H-Y < 3 组和 H-Y ≥ 3 组间尿酸水平差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。与 H-Y ≥ 3 组相比, H-Y < 3 组的教育年限明显较长、病程较短、UPDRS 及 H-Y 分级评分明显偏少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表2 三组间一般临床资料及尿酸水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | H-Y <3 组 (n=64) | H-Y ≥3 组 (n=23) | 对照组 (n=81) |
|------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 年龄(年) | 59.92 ± 12.04 | 64.69 ± 12.49 | 64.06 ± 7.33 |
| 性别(男/女) | 34/30 | 12/11 | 40/41 |
| 教育年限(年) | 10.44 ± 4.66 * | 7.00 ± 5.78 | 9.03 ± 5.53 |
| 尿酸(μmol/L) | 315.82 ± 101.28 # | 334.00 ± 118.68 # | 426.17 ± 82.45 |
| 病程(年) | 2.31 ± 2.02 * | 3.45 ± 2.54 | - - - |
| UPDRS 评分 | 28.85 ± 10.19 * | 44.92 ± 17.49 | - - - |
| H-Y 分级 | 1.88 ± 0.55 * | 3.26 ± 0.54 | - - - |

注: # 为与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); * 为与 H-Y ≥3 组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 PD 组与对照组不同性别尿酸比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 男性 | | 女性 | |
|------------|---------------------|----------------|------------------|----------------|
| | PD 组(n=46) | 对照组(n=40) | PD 组(n=41) | 对照组(n=41) |
| 尿酸(μmol/L) | 362.63 ± 115.31 * # | 470.55 ± 81.69 | 273.51 ± 69.13 # | 382.87 ± 56.55 |

注: # 为与对照组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$); * 为与女性组相比, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 尿酸与认知功能相关分析

| 神经心理测试 | 与血尿酸 Pearson 相关系数 | P 值 |
|--------|-------------------|-------|
| 总体认知 | | |
| MMSE | 0.105 | 0.197 |
| 记忆功能 | | |
| 视觉再认 | -0.002 | 0.494 |
| 视觉再生 | 0.130 | 0.142 |
| 理解记忆 | 0.147 | 0.112 |
| 执行功能 | | |
| 相似性 | 0.162 | 0.090 |
| 图片排列 | 0.112 | 0.177 |
| 视空间功能 | | |
| 积木试验 | 0.128 | 0.146 |
| 注意力功能 | | |
| 数字广度 | 0.008 | 0.475 |

2.5 线性回归

以各项神经心理测试作为因变量, 性别、年龄、教育年限、病程、H-Y 分级、尿酸作为自变量进行线性回归, 发现尿酸水平与各项神经心理测试结果无关。

3 讨论

尿酸作为一种天然抗氧化剂, 通过清除过氧化物、羟自由基、单线态氧, 通过防止超氧化物歧化酶降解, 通过阻止硝基过氧化物等多种途径, 可清除血液中 60% 的氧自由基。因此血尿酸水平降低导致机体抗氧化应激水平下降, 从而导致细胞损伤^[4]。血尿酸水平降低与多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、视神经炎等多种神经系统疾病可能有关^[4]。

研究发现, 氧化应激损伤与 PD 的发生发展有

2.3 不同性别之间血尿酸水平的变化

PD 患者男性、女性组的尿酸水平较对照组明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。PD 组内及对照组内男性尿酸均较女性高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 血尿酸水平与认知功能相关分析

PD 患者尿酸水平与各项神经心理测试无明显相关性(见表 4)。

关^[5]。流行病学研究显示, 较低的血尿酸水平可能增加 PD 发病的风险, 而升高血尿酸水平可能降低 PD 发病风险, 甚至减慢病情的进展^[6-8]。本研究发现, PD 患者血尿酸水平明显低于对照组, 但与病情轻重无关, 与既往研究结果一致。一般情况下, 男性尿酸水平高于女性^[9]; 本研究发现, PD 患者男性、女性组的尿酸水平均较对照组明显降低。本研究结果再次证实, 血尿酸水平降低有可能作为 PD 发病的一个生物标记物^[8]。

PD 不仅表现出运动症状, 还包括认知障碍等多种非运动症状。Annanmaki 等^[10]最早对尿酸与 PD 认知障碍的关系进行了研究, 线性回归分析发现血尿酸水平降低与 PD 患者执行功能(主要是填图测验和相似性)障碍有关。而本研究应用线性回归分析发现 PD 患者血尿酸水平与各项神经心理测试无明显相关性。造成结果不一致的原因可能包括: ①血尿酸与认知功能的关系还不清楚, 既往研究发现血尿酸水平降低与阿尔茨海默病^[11]和血管性痴呆^[12]发病相关, 而 Schretlen 等^[13]对 96 例健康老年人进行研究发现, 血尿酸水平轻度升高与认知功能下降有关, 与 Annanmaki 等^[10]及本研究结果均不同。②PD 认知障碍包括帕金森病轻度认知障碍(PD-MCI)和痴呆(PDD), 而 PD-MCI 尚缺乏诊断标准, 目前均是通过一系列神经心理量表对特定的认知功能项目进行评定。本研究应用的神经心理量表与 Annanmaki 等^[10]有所不同, 如本研究应用韦氏智力量表分测验相似性、图形排列评估执行功能, 而 Annanmaki 等^[10]应用执行功能障碍综合征

行为评估量表 (Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, BADS) 分测验评估执行功能。③样本数不同, 我们共入组了 87 例 PD 患者, 而 Annanmaki 等^[10] 仅纳入了 40 例 PD 患者。④本研究的对照组未能进行神经心理量表评定, 而 Annanmaki 等^[10] 的研究未设对照组。

血尿酸水平降低与 PD 发病、疾病进展可能有关, 所以升高血尿酸水平是治疗 PD 的潜在方法。升高血尿酸水平的方法包括增加果糖类、嘌呤类食物的摄入及服用尿酸的前体肌苷等药物。但尿酸水平升高可能会增加发生高血压、冠心病、卒中、痛风和泌尿系结石的风险, 因此, 目前并不推荐常规使用升高血尿酸水平的方法治疗 PD。

本研究对尿酸与 PD 认知障碍的关系进行了初步探索, 进一步的研究将完善相关的神经心理量表、扩大样本量, 同时需对对照组进行相同的神经心理测试, 以期明确尿酸水平降低与 PD 认知障碍的关系。

参 考 文 献

- [1] Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*, 2011, 26 (10): 1814-1824.
- [2] Annanmaki T, Muuronen A, Murros K. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22 (8): 1133-1137.
- [3] 王丽君, 罗蔚锋, 王恒会, 等. 帕金森病患者血尿酸水平. *中华神经科杂志*, 2008, 41 (3): 157-158.
- [4] Kutzin MK, Firestein BL. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324 (1): 1-7.
- [5] Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*, 2005, 58: 495-505.
- [6] Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 2007, 166 (5): 561-567.
- [7] Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 2008, 65 (6): 716-723.
- [8] Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al. Urate predicts rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2009, 66 (12): 1460-1468.
- [9] Nan H, Qiao Q, Dong Y, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China. *J Rheumatol*, 2006, 33: 1346-1350.
- [10] Annanmaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, et al. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14: 576-578.
- [11] Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21 (4): 344-348.
- [12] Polidori MC, Mattioli P, Aldred S, et al. Plasma antioxidant status, immunoglobulin g oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 18 (3-4): 265-270.
- [13] Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology*, 2007, 21 (1): 136-140.