



·论著·

帕金森病患者血清 CysC、Hcy 水平及其对伴发脑白质病变的评估作用

苏楠, 郭雅聪, 胡耀凯, 马娜, 刘小双, 李海霞
濮阳市人民医院神经内科, 河南 濮阳 457000

摘要:目的 探讨帕金森病患者血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)水平及其对伴发脑白质病变的评估作用。方法 回顾性分析 2017 年 12 月至 2019 年 12 月该院收治的 124 例帕金森病患者(研究组)和 115 例在该院进行体检的健康志愿者(对照组)的资料。结果 研究组血清 CysC、Hcy 水平分别为(1.37±0.25)mg/L、(0.89±0.14)μmol/L, 均高于对照组的(20.54±3.21)mg/L、(14.89±2.18)μmol/L, 差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者中有 35 例伴发脑白质病变, 发生率为 28.23%; 研究组中伴发脑白质病变者的血清 CysC、Hcy 水平分别为(1.58±0.29)mg/L、(23.32±3.58)μmol/L, 高于无伴发脑白质病变者的(1.29±0.22)mg/L、(19.45±3.12)μmol/L, 差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄、帕金森病程、高血压病、糖尿病、血清 CysC、Hcy 均是研究组伴发脑白质病变的危险因素($P<0.05$)。血清 CysC、Hcy 水平评估伴发脑白质病变的 Cut-off 值分别为 1.25 mg/L、21.02 μmol/L, 二者联合评估帕金森病伴发脑白质病变的灵敏度、AUC 分别为 100.00%、0.953, 均高于单独指标评估($P<0.05$)。结论 帕金森病患者血清 CysC、Hcy 水平偏高, 伴发脑白质病变的风险高; 血清 CysC、Hcy 与年龄、帕金森病程、高血压病、糖尿病等均是其影响因素; 血清 CysC、Hcy 水平联合评估帕金森病伴发脑白质病变的效能高。[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 511-515.]

关键词: 帕金森病; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 脑白质病变

中图分类号: R742.5

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.003

Serum levels of cystatin C and homocysteine in patients with Parkinson's disease and their role in evaluating white matter lesions

SU Nan, GUO Ya-Cong, HU Yao-Kai, MA Na, LIU Xiao-Shuan, LI Hai-Xia

Department of Neurology, Puyang People's Hospital, Puyang, Henan 457000, China

Corresponding author: GUO Ya-Cong

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of cystatin C (CysC) and homocysteine (Hcy) in patients with Parkinson's disease (PD) and their role in evaluating white matter lesions. **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of 124 PD patients who were admitted to our hospital from December 2017 to December 2019 (study group) and 115 healthy volunteers who underwent physical examination in our hospital during the same period of time (control group). **Results** Compared with the control group, the study group had significantly higher serum levels of CysC (1.37±0.25 mg/L vs 0.89±0.14 mg/L, $P<0.05$) and Hcy (20.54±3.21 μmol/L vs 14.89±2.18 μmol/L, $P<0.05$). In the study group, 35 patients had white matter lesions, with an incidence rate of 28.23%, and compared with the patients without white matter lesions, the patients with white matter lesions had significantly higher serum levels of CysC (1.58±0.29 mg/L vs 1.29±0.22 mg/L, $P<0.05$) and Hcy (23.32±3.58 μmol/L vs 19.45±3.12 μmol/L, $P<0.05$). Age, the course of PD, hypertension, diabetes, serum CysC, and Hcy were all independent risk factors for PD with white matter lesions ($P<0.05$). Serum levels of CysC and Hcy had cut-off values of 1.25 mg/L and 21.02 μmol/L, respectively, in evaluating white matter lesions, and the combination of CysC and Hcy had a sensitivity of 100.00% and an area under the ROC curve (AUC) of 0.953 in evaluating

收稿日期: 2021-05-14; 修回日期: 2021-10-15

作者简介: 苏楠(1987—), 女, 主治医师, 神经内科疾病的研究。

通信作者: 郭雅聪(1966—), 男, 主任医师, 神经内科疾病的研究。

PD with white matter lesions, which were significantly higher than the sensitivity and AUC of each index alone ($P<0.05$).

Conclusions Patients with PD have relatively high serum levels of CysC and Hcy and a high risk of white matter lesions. Serum CysC and Hcy, age, the course of PD, hypertension, and diabetes are related influencing factors, and the combination of serum CysC and Hcy has high performance in evaluating PD with white matter lesions.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 511–515.]

Keywords: Parkinson's disease; cystatin C; homocysteine; cerebral white matter lesions

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统退行性疾病,我国65岁以上人群发病率为1.70%,80岁以上老年人患病率为2.65%^[1]。脑白质病变又称脑白质疏松,是一种脑小血管病变,也属于老年群体常见疾病^[2]。两种疾病有相互交叉的共同症状,如姿势步态异常、运动迟缓、记忆力障碍等。有研究显示,帕金森病患者伴发脑白质病变的发生率高达30%~55%^[3]。帕金森病伴发脑白质病变会加重患者的病情,加速患者认知功能障碍,对患者的身体健康和生活质量产生负面影响。临床通常采用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查帕金森病患者是否伴发脑白质病变,但MRI扫描时间较长,步骤复杂^[4]。胱抑素C(cystatin C, CysC)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,有研究显示血清CysC水平能够评估脑白质病变的严重程度^[5]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,与健康人群脑小血管疾病有关,有研究显示高Hcy水平与脑白质病变有密切的联系^[6]。基于此,本研究探讨帕金森病患者的血清CysC、Hcy水平及其对伴发脑白质病变的评估作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年12月至2019年12月濮阳市人民医院神经内科收治的124例帕金森病患者(研究组)的临床资料;另回顾性分析同期在医院进行体检的115例健康志愿者(对照组)的资料。

纳入标准:①研究组患者符合帕金森病诊断标准^[7];②对照组均为招募的健康志愿者;③所有受试者均有完整的资料。

排除标准:①家族遗传性帕金森病患者;②心、肝、肾、肺等器官严重衰竭者;③先天性认知功能障碍者;④脑卒中、脑外伤及脑肿瘤患者;⑤合并其他影响认知功能障碍的神经系统类疾病者;⑥伴发除脑白质病变外的其它疾病者,如抑郁、认知功能障碍等;⑦自身免疫性疾病患者;⑧糖尿病肾病患者;⑨幽门螺杆菌感染者等。

研究组:男67例,女57例;年龄60~85岁,平均(64.93±5.31)岁;体质指数16.53~27.41 kg/m²,平均(22.03±2.29)kg/m²;吸烟史39例;饮酒史43例;帕金森病病程2~15年,平均(5.69±1.07)年;合并高血压病59例、糖尿病47例、冠心病50例;临床表型(震颤84例、步态异常25例、疼痛22例、僵硬运动18例、运动迟缓27例)。

对照组:男62例,女53例;年龄60~84岁,平均(65.06±5.29)岁;体质指数18~25 kg/m²,平均(21.88±2.15)kg/m²。

2组在性别、年龄、体质指数等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

本研究通过医院医学伦理委员会批准(审批号:202002-005)。

1.2 研究方法

1.2.1 血清CysC、Hcy水平 研究组患者在入院检查时抽取静脉血3 mL,对照组为健康志愿者体检时抽取静脉血的剩余样本。血样在4℃下离心5 min,4 000 r/min,分离血清。采用酶联免疫吸附法测定患者血清CysC、Hcy水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 脑白质病变诊断 使用飞利浦Achieva 3.0 T磁共振成像系统对患者进行头颅评估。脑白质病变表现为T2WI、FLAIR图像上白质内边界不清、形态不规则呈斑片状或片状病变的高信号区,T1WI图像上无信号或弱的低信号区。根据MRI检查结果,将帕金森病患者分为伴发脑白质病变者和无伴发脑白质病变者。

1.3 观察指标

比较研究组与对照组血清CysC、Hcy水平。比较帕金森病患者中伴发脑白质病变者和无伴发脑白质病变者血清CysC、Hcy水平。分析血清CysC、Hcy水平与帕金森病患者伴发脑白质病变的关系。分析血清CysC、Hcy水平对帕金森病患者伴发脑白质病变的评估作用。上述任何一项指标评估帕金森病伴发脑白质病变为阳性,即判定为联合评估帕金森病伴发脑白质病变。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据统计学处理。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例和百分比 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析帕金森病伴发脑白质病变的因素。使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清CysC、Hcy水平对帕金森病患者伴发脑白质病变的评估作用,计算曲线下面积(area under curve, AUC)、灵敏度和特异度,计算约登指数,以最大约登指数时的评分作为Cut-off值,各参数AUC比较采用非参数秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 CysC、Hcy 水平比较

研究组患者的血清 CysC、Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 研究组与对照组血清 CysC、Hcy 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CysC/(mg/L)	Hcy/(μ mol/L)
研究组	124	1.37 \pm 0.25	20.54 \pm 3.21
对照组	115	0.89 \pm 0.14	14.89 \pm 2.18
<i>t</i> 值		18.121	15.796
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 伴发脑白质病变者和无伴发脑白质病变者血清 CysC、Hcy 水平比较

124例帕金森病患者中,经MRI影像学检查发现35例(28.23%)患者伴发脑白质病变。伴发脑白质病变者的血清 CysC、Hcy 水平高于无伴发脑白质病变者,差异有统

计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 伴发脑白质病变者与无伴发脑白质病变者血清 CysC、Hcy 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CysC/(mg/L)	Hcy/(μ mol/L)
伴发脑白质病变者	35	1.58 \pm 0.29	23.32 \pm 3.58
无伴发脑白质病变者	89	1.29 \pm 0.22	19.45 \pm 3.12
<i>t</i> 值		6.017	5.960
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.3 帕金森病伴发脑白质病变的单因素分析

帕金森病患者中伴发脑白质病变者与无伴发脑白质病变者性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史和冠心病占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。年龄、帕金森病病程、高血压病占比、糖尿病占比、血清 CysC 水平、Hcy 水平均高于无伴发脑白质病变者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 帕金森病患者伴发脑白质病变与否可能因素分析

因素	伴发脑白质病变者($n=35$)	无伴发脑白质病变者($n=89$)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别[$n(\%)$]			0.001	0.972
男	19(54.3)	48(53.9)		
女	16(45.7)	41(46.1)		
年龄(岁)	68.27 \pm 5.43	63.62 \pm 5.16	4.451	0.000
体质量指数/(kg/m^2);($\bar{x}\pm s$)	21.88 \pm 2.27	22.09 \pm 2.31	0.458	0.648
吸烟史[$n(\%)$]	12(34.3)	27(30.3)	0.182	0.670
饮酒史[$n(\%)$]	13(37.1)	30(33.7)	0.131	0.718
帕金森病病程/年;($\bar{x}\pm s$)	6.45 \pm 1.12	5.39 \pm 1.04	4.998	0.000
高血压病[$n(\%)$]	23(65.7)	36(40.5)	6.429	0.011
糖尿病[$n(\%)$]	19(54.3)	28(31.5)	5.561	0.018
冠心病[$n(\%)$]	16(45.7)	34(38.2)	0.589	0.443
血清 CysC 水平/(mg/L);($\bar{x}\pm s$)	1.58 \pm 0.29	1.29 \pm 0.22	6.017	0.000
血清 Hcy 水平/(μ mol/L);($\bar{x}\pm s$)	23.32 \pm 3.58	19.45 \pm 3.12	5.960	0.000

2.4 帕金森病伴发脑白质病变的多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果示,年龄、帕金森病病程、合并高血压病、糖尿病、血清 CysC、Hcy 水平均是帕金森病患者伴发脑白质病变的危险因素($P<0.05$)。见表4。

表4 帕金森病伴发脑白质病变多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	<i>Sb</i> 值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
年龄	1.242	0.393	9.988	0.007	3.463	2.266~4.838
帕金森病病程	1.563	0.471	11.012	0.003	4.773	3.037~6.834
高血压病	1.429	0.553	6.678	0.018	4.175	2.584~6.459
糖尿病	1.294	0.487	7.060	0.013	3.647	2.046~5.877
血清 CysC 水平	1.768	0.506	12.209	0.001	5.859	4.006~8.024
血清 Hcy 水平	1.804	0.469	14.795	0.000	6.074	4.563~9.108

2.5 血清 CysC、Hcy 水平对帕金森病患者伴发脑白质病变的评估作用

血清 CysC、Hcy 水平评估帕金森病患者伴发脑白质病变的 Cut-off 值分别为 1.25 mg/L、21.02 μ mol/L,二者联合评估帕金森病患者伴发脑白质病变的灵敏度为 100.00%,高于单独指标评估($\chi^2=7.778$, $P=0.005$; $\chi^2=9.032$, $P=0.003$),二者联合评估帕金森病患者伴发脑白质病变的特异度与单独评估对比差异无统计学意义($\chi^2=0.000$, $P=1.000$; $\chi^2=0.083$, $P=0.773$),二者联合评估的灵敏度及 AUC 均高于单独评估($Z=4.590$, $P=0.000$; $Z=3.639$, $P=0.001$)。见表5。

表5 血清 CysC、Hcy 评估帕金森病患者伴发脑白质病变的价值

指标	Cut-off 值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
CysC	1.25 mg/L	80.00%(28/35)	92.13%(82/89)	0.839	0.763~0.899
Hcy	21.02 μ mol/L	77.14%(27/35)	93.26%(83/89)	0.876	0.805~0.928
二者联合	-	100.00%(35/35)	92.13%(82/89)	0.953	0.900~0.983

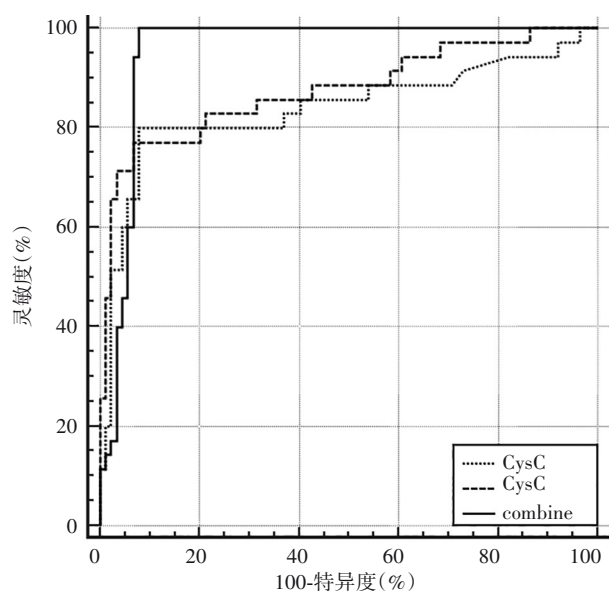


图1 血清 CysC、Hcy 水平评估帕金森病患者伴发脑白质病变的价值

3 讨论

帕金森病和脑白质病变的发病群体相近,两种疾病伴发的风险很高,主要表现为认知功能和运动功能障碍^[8]。采用MRI检查帕金森病患者是否伴发脑白质病变,可以有效预测帕金森病患者认知功能状态变化的情况,但磁共振成像扫描时间较长,步骤繁琐,需要患者积极配合,存在一定的局限性^[9]。

本研究帕金森病患者血清 CysC、Hcy 水平高于健康志愿者,且帕金森病患者中伴发脑白质病变者的血清 CysC、Hcy 水平更高,伴发脑白质病变的发生率为 28.23%,表明帕金森病患者血清 CysC、Hcy 水平偏高,伴发脑白质病变者的更高,且伴发脑白质病变的发生率高,风险大。相关研究显示,低 B-脂蛋白水平、高 Hcy、CysC 水平可能与帕金森病的发生发展有关,是独立危险因素^[10]。血清 CysC 是反映肾小球滤过功能的指标,可参与脑血管疾病的诸多病理生理过程,与脑血管疾病的发生发展密切相关^[11]。血清 CysC 可穿过血脑屏障,与内皮细胞结合,激活炎症反应,造成脑小血管损伤,导致血脑屏障渗透性破坏更严重,进而会引发脑白质病变^[12]。陆冰等^[13]研究显示,血清 CysC 水平是脑白质疏松症严重程度的独立危险因素,与认知功能障碍有关。Hcy 是一种与半胱氨酸同系的含硫氨基酸,Hcy 含量升高对脑血管内皮细胞有毒性作用,不仅造成血管收缩舒张功能紊乱,同时也

会引起脑白质病变、脑内血流低灌注或卒中等^[14]。正常情况下机体血清 Hcy 浓度较低,因各种因素引起的 Hcy 浓度升高,可能会引发脑白质病变,造成认知功能障碍^[15]。范常锋等^[16]研究显示年龄、Hcy、血肌酐是脑白质病变的独立危险因素,高血压伴高水平 Hcy,易引发脑白质病变。本研究发现血清 CysC、Hcy 均是帕金森病患者伴发脑白质病变的危险因素,与上述报道结果相符,表明血清 CysC、Hcy 与脑白质病变的发生发展存在一定关系。本研究进一步通过 ROC 分析发现,血清 CysC、Hcy 对帕金森病伴发脑白质病变均具有一定程度的评估作用,且二者联合的评估价值更佳。血清 CysC 和 Hcy 均与脑白质病变的发生有关,二者协同评估帕金森病伴发脑白质病变能够提高评估脑白质病变的灵敏度和特异度。许昕等^[17]研究发现血清 CysC、Hcy 与颅内血管动脉硬化狭窄程度呈正相关性,CysC 和 Hcy 联合检测可预测缺血性脑血管病颅内血管病变的程度。本研究与上述报道结果相近,表明血清 CysC、Hcy 对帕金森病患者伴发脑白质病变具有评估作用。

此外,本研究关于帕金森病伴发脑白质病变的危险因素分析还发现年龄、帕金森病病程、合并高血压病、糖尿病均是危险因素,与既往报道^[18]结果一致。随着年龄的增长,帕金森病病程的增加,帕金森病发生率升高,病情加重,也增加了脑血管病变的风险,脑白质病变的发生率也逐渐增加。长期高血压会引起黑质纹状体中多巴胺能神经元受损,多巴胺水平降低,出现脑血流紊乱,帕金森病病情的严重程度增加,也会引起脑血管病变,破坏脑白质完整性,进而引发脑白质病变。但也有报道^[3]显示帕金森病可能与伴发脑白质病变无关,可能与治疗方案、临床疗效、患者治疗依从性等差异有关,因此本研究未将帕金森病程纳入 ROC 分析。因此,临床治疗时应动态监测上述危险因素,及时采取措施。

综上,帕金森病患者的血清 CysC、Hcy 水平偏高,伴发脑白质病变的风险高,且帕金森病患者伴发脑白质病变者的血清 CysC、Hcy 水平更高,年龄、帕金森病病程、合并高血压病、糖尿病、血清 CysC、Hcy 水平均是影响脑白质病变的因素。血清 CysC、Hcy 水平均可评估帕金森病伴发脑白质病变,且二者联合的评估价值更高。建议加强帕金森病患者上述指标的监控,通过检测血清 CysC、Hcy 水平提早进行干预治疗,以降低伴发脑白质病变的发生率。

参 考 文 献

- [1] 王丹,梁铁生. 帕金森病患者神经递质网络与乙酰胆碱代谢的关系[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(2): 269-272.
- [2] HAINSWORTH AH. White matter lesions in cerebral small vessel disease: underperfusion or leaky vessels? [J]. Neurology, 2019, 92(15): 687-688.
- [3] 马欣昕,陈海波,李淑华,等. 帕金森病患者脑白质病变的半定量评估及其影响因素研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(9): 995-1000.
- [4] 刘淑华,李福明. 超声联合MRI评估颈动脉斑块易损性的二维超声回声分级与脑白质病变的关系[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(12): 1983-1986.
- [5] 孙岩,董艳华,张彩晓,等. 血清胱抑素C水平与脑白质病变的关系的研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(6): 522-525.
- [6] SHEN Y, DONG ZF, PAN PL, et al. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes[J]. Neurol Sci, 2019, 40(9): 1855-1863.
- [7] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 帕金森病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(1): 18-26.
- [8] PARNETTI L, GAETANI L, EUSEBI P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(6): 573-586.
- [9] 丁磊,隋赫,李志歧. MRI在神经胶质瘤诊断及预后评估中的应用进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2019, 27(2): 151-155.
- [10] LI J, GU CZ, ZHU M, et al. Correlations between blood lipid, serum cystatin C, and homocysteine levels in patients with Parkinson's disease[J]. Psychogeriatrics, 2020, 20(2): 180-188.
- [11] DONG XY, NAO JF. Cystatin C as an index of acute cerebral infarction recurrence: one-year follow-up study[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(1): 36-41.
- [12] HIRAO K, YAMASHITA F, TSUGAWA A, et al. Association of serum cystatin C with white matter abnormalities in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. Geriatr Gerontol Int, 2019, 19(10): 1036-1040.
- [13] 陆冰,刘洲,王俊贤,等. 不同分级脑白质疏松症患者血清胱抑素C水平的临床意义[J]. 浙江医学, 2018, 40(10): 1091-1093, 1098.
- [14] LARSSON SC, TRAYLOR M, MARKUS HS. Homocysteine and small vessel stroke: a mendelian randomization analysis[J]. Ann Neurol, 2019, 85(4): 495-501.
- [15] SUN HY, QU QM. Hypermethylation of ERa-A gene and high serum homocysteine level are correlated with cognitive impairment in white matter hyperintensity patients[J]. QJM, 2019, 112(5): 351-354.
- [16] 范常锋,李霞,赵亚锋,等. 脑白质病变病人相关危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8): 1251-1253.
- [17] 许昕,丁新苑,方传勤. 血清胱抑素C和同型半胱氨酸对缺血性脑血管病颅内血管病变的预测价值[J]. 安徽医学, 2018, 39(5): 548-552.
- [18] 彭泽艳,董舒阳,陶永,等. 高血压对帕金森病伴脑白质病变患者运动功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3): 286-289.

责任编辑:龚学民