

# 帕金森病患者血尿酸变化与功能情感障碍及神经递质、细胞因子的相关性

张涛<sup>1</sup> 徐文昱<sup>2</sup> 周素敏<sup>2</sup>

1.瓦房店第三医院神经内科,辽宁瓦房店 116300;2.大连奇加复健医院综合内科,辽宁大连 116000

**[摘要]** 目的 研究帕金森病(PD)患者血尿酸变化与功能情感障碍及神经递质、细胞因子的相关性。方法 选择2016年2月至2020年3月期间在瓦房店第三医院诊断为PD的患者70例作为PD组,同期在我院体检的健康志愿者100例作为对照组,采用帕金森病综合评分量表(UPDRS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评价功能情感障碍,采用全自动生化分析仪检测血尿酸水平,采用酶联免疫吸附试剂盒检测神经递质γ-氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、多巴胺(DA)及细胞因子白细胞介素(IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、脑源性神经生长因子(BDNF)的水平。结果 PD组患者的血尿酸水平为(251.35±37.24)μmol/L,明显低于对照组的(298.12±56.94)μmol/L;PD组患者的UPDRS评分、HAMA评分、HAMD评分及血清GABA、Glu、IL-1β、IL-6、TNF-α水平均明显高于对照组,且与血尿酸水平呈负相关;血清DA、BDNF水平明显低于对照组,且与血尿酸水平呈正相关。结论 帕金森病患者血尿酸的降低能够加重功能情感障碍,并影响神经递质、细胞因子的分泌。

**[关键词]** 帕金森病;尿酸;神经递质;细胞因子

**[中图分类号]** R742.5

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)04-0038-04

## Correlation between changes of serum uric acid and functional affective disorders, neurotransmitters and cytokines in patients with Parkinson's disease

ZHANG Tao<sup>1</sup> XU Wenyu<sup>2</sup> ZHOU Sumin<sup>2</sup>

1.Department of Neurology, Wafangdian Third Hospital in Liaoning Province, Wafangdian 116300, China; 2.Department of Comprehensive Internal Medicine, Dalian Qijia Rehabilitation Hospital, Dalian 116000, China

**[Abstract]** **Objective** To study the relationship between changes in serum uric acid and functional affective disorders, neurotransmitters and cytokines in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 70 patients who were diagnosed with PD in Wafangdian Third Hospital from February 2016 to March 2020 were selected as the PD group. During the same period, a total of 100 healthy volunteers who received physical examination in our hospital were selected as the control group. The Parkinson's disease comprehensive rating scale (UPDRS), Hamilton depression scale (HAMD) and Hamilton anxiety scale (HAMA) were used to evaluate functional and affective disorders. Automatic biochemical analyzer was used to detect blood uric acid level, and enzyme-linked immunosorbent assay kit was used to detect the levels of neurotransmitters γ-aminobutyric acid (GABA), glutamic acid (Glu), dopamine (DA) and cytokines interleukin (IL)-1β, IL-6, tumor necrosis factor -α (TNF-α), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). **Results** The blood uric acid level in the PD group was(251.35±37.24) μmol/L, which was significantly lower than that of (298.12±56.94) μmol/L in the control group; the UPDRS score, HAMA score, HAMD score and serum GABA, Glu, IL-1β, IL-6, and TNF-α levels in the PD group were significantly higher than those in the control group, and were negatively correlated with blood uric acid level. Serum DA and BDNF levels were significantly lower than those in the control group and were positively correlated with blood uric acid level. **Conclusion** The reduction of serum uric acid in the patients with Parkinson's disease can aggravate functional affective disorders and affect the secretion of neurotransmitters and cytokines.

**[Key words]** Parkinson's disease; Uric acid; Neurotransmitters; Cytokines

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以中脑黑质多巴胺能神经元变性、多巴胺递质丢失为主要特征的运动障碍性疾病,患者的临床表现除运动减少、肌张力增高等运动功能障碍外,还会伴发情绪改变、情感

障碍,并对其日常工作、生活造成不利影响<sup>[1]</sup>。目前,炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、线粒体功能障碍等环节均被证实与PD的发生密切相关<sup>[2-4]</sup>,但该病具体的发病机制仍未阐明,临床对其防治也存在较大难度。尿酸

是体内嘌呤代谢的副产物,主要以尿酸盐的形式存在,具有一定的抗炎及抗氧化作用,已有多项研究证实,PD 患者体内的血尿酸水平明显下降<sup>[5-7]</sup>,但 PD 病情发展变化过程中受到血尿酸影响的生物学环节尚未阐明。为明确血尿酸水平变化在 PD 发生及病情发展变化中的作用,本研究具体分析了 PD 患者血尿酸变化与功能情感障碍及神经递质、细胞因子的相关性,旨在阐明血尿酸水平变化对 PD 病情的影响及作用机制,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2016 年 2 月至 2020 年 3 月在我院诊断为 PD 的患者作为 PD 组。纳入标准:①符合《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》<sup>[8]</sup>中 PD 的诊断标准;②首次诊断为 PD。排除标准:①既往有脑外伤、脑梗死<sup>[9]</sup>、脑出血<sup>[10]</sup>病史的患者;②有痛风病史的患者;③合并精神疾病的患者;④合并感染性疾病、自身免疫性疾病的患者。PD 组共纳入 70 例患者,男 32 例,女 38 例;年龄 51~71 岁,平均(62.83±8.23)岁;受教育年限(7.92±0.98)年。另取同期在我院体检的健康志愿者 100 例作为对照组,既往体健,性别、年龄、受教育年限等一般资料与 PD 组相匹配,男 45 例,女 55 例;年龄 54~71 岁,平均(63.12±8.94)岁;受教育年限(7.61±0.94)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经瓦房店第三医院医学伦理委员会批准,取得入组受试者的知情同意。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)
PD 组	70	32/38	62.83±8.23	7.92±0.98
对照组	100	45/55	63.12±8.94	7.61±0.94
$t/\chi^2$ 值		0.758	0.284	0.118
P 值		0.285	0.468	0.509

### 1.2 方法

1.2.1 血清指标检测方法 在含有促凝剂的生化采血管内采集空腹肘静脉血 5~6 mL,静置离心后分离得到血清,采用全自动生化分析仪检测血尿酸水平,采用酶联免疫吸附试剂盒检测  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid,GABA)、谷氨酸(Glutamate,Glu)、多巴胺(Dopamine,DA)、白细胞介素(Interleukin,IL)-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )、脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor,BDNF)的水平。

1.2.2 功能情感障碍评分方法 采用帕金森病综合评分

量表(Unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)<sup>[5]</sup>评价患者的病情,具体包括 UPDRS-I (精神、行为和情绪)、UPDRS-II (日常活动)、UPDRS-III (运动功能),得分越高则病情越重。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)评价患者的情感,得分越高则焦虑和抑郁越严重。

### 1.3 观察指标

血清 GABA、Glu、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平及 UPDRS 评分、HAMA 评分、HAMD 评分。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料用[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计量资料间相关性的分析采用 Pearson 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血尿酸水平比较

PD 组患者血尿酸水平为(251.35±37.24) $\mu\text{mol/L}$ ,明显低于对照组的(298.12±56.94) $\mu\text{mol/L}$ ,差异有统计学意义( $t=15.839,P<0.05$ )。见图 1。

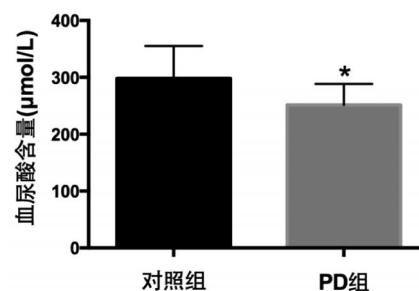


图 1 两组血尿酸水平比较

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

### 2.2 两组 UPDRS 功能评分比较

PD 组患者的 UPDRS-I、UPDRS-II、UPDRS-III 评分均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 UPDRS 功能评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	UPDRS-I	UPDRS-II	UPDRS-III
PD 组	70	2.93±0.52	15.41±2.95	25.19±5.92
对照组	100	0	0	0
$t$ 值		56.418	52.304	42.605
P 值		0.000	0.000	0.000

### 2.3 两组 HAMA、HAMD 评分比较

PD 组患者 HAMA、HAMD 评分均明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 两组 HAMA、HAMD 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	HAMA 评分	HAMD 评分
PD 组	70	22.31±4.95	19.82±3.85
对照组	100	8.61±1.29	9.19±1.41
t 值		26.453	25.317
P 值		0.000	0.000

#### 2.4 两组血清神经递质比较

PD 组患者血清 GABA、Glu 水平均明显高于对照组, DA 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

表4 两组血清神经递质比较( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )

组别	n	GABA	Glu	DA
PD 组	70	89.74±12.85	283.51±42.39	35.14±6.95
对照组	100	52.55±8.14	201.35±29.59	53.58±8.35
t 值		23.085	14.888	15.159
P 值		0.000	0.000	0.000

#### 2.5 两组血清细胞因子比较

PD 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显高于对照组, BDNF 水平明显低于对照组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

表5 两组血清细胞因子比较( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	n	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$	BDNF
PD 组	70	191.85±32.58	18.69±3.49	341.25±54.92	21.39±4.95
对照组	100	74.28±9.95	12.13±1.96	237.84±41.29	32.54±6.46
t 值		33.933	15.616	14.010	12.154
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

#### 2.6 PD 患者血尿酸水平的相关性分析

Pearson 相关性分析显示, PD 患者的血尿酸水平与 UPDRS-I 评分、UPDRS-II 评分、UPDRS-III 评分、HAMA 评分、HAMD 评分及血清 GABA、Glu、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈负相关,  $r$  分别为 -0.294、-0.216、-0.189、-0.332、-0.257、-0.192、-0.308、-0.283、-0.341、-0.266; 与血清 DA、BDNF 水平呈正相关,  $r$  分别为 0.258、0.313。见表 6。

### 3 讨论

PD 的临床症状复杂, 患者可出现运动功能障碍、行为及情绪改变、日常生活受影响等表现, 但引起上述临床表现的机制仍未阐明。血尿酸是近年来新发现的在神经系统中发挥重要调节作用的代谢产物, 本研究结果显示, PD 组患者的血尿酸水平明显低于对照组, 研究结果与朱军等<sup>[5]</sup>及 Lee 等<sup>[6]</sup>、Hemmati-Dinarvand 等<sup>[7]</sup>的研究结果一致, 提示血尿酸的减少与 PD

表6 PD 患者血尿酸水平的相关性分析

指标	r 值	P 值
UPDRS-I 评分	-0.294	0.014
UPDRS-II 评分	-0.216	0.020
UPDRS-III 评分	-0.189	0.025
HAMA 评分	-0.332	0.010
HAMD 评分	-0.257	0.017
GABA	-0.192	0.022
Glu	-0.308	0.012
DA	0.258	0.017
IL-1 $\beta$	-0.283	0.014
IL-6	-0.341	0.007
TNF- $\alpha$	-0.266	0.016
BDNF	0.313	0.011

发病有关。为进一步明确血尿酸减少在 PD 病情发展变化过程中所起的作用, 本研究采用 UPDRS 量表、HAMD 量表、HAMA 量表对 PD 患者的功能情感进行评价, 并以此来反映患者病情的变化, PD 组患者的 UPDRS 评分、HAMD 评分、HAMA 评分均明显高于对照组, 且各项评分均与血尿酸水平呈负相关, 提示 PD 患者存在明显的功能情感障碍, 且血尿酸的减少与障碍程度具有相关关系, 进而提示血尿酸的减少与 PD 病情的发展变化有关。

尿酸是体内重要的氧自由基清除剂, 能够通过抗氧化效应起到细胞保护作用, 血尿酸水平的减少被证实能够在脑梗死、阿尔茨海默等多种疾病中加重神经元的损害<sup>[11-12]</sup>。在 PD 的病理进程中, 中脑黑质多巴胺能神经元受损、DA 递质丢失是造成运动功能障碍的关键环节<sup>[13]</sup>, 本研究对 PD 患者 DA 的分析结果与多巴胺能神经元受损的病理特征吻合, PD 组患者的血清 DA 水平明显低于对照组。进一步分析血尿酸与 DA 水平的相关性可知, PD 患者的血尿酸水平与 DA 水平呈正相关, 提示血尿酸的减少能够加重多巴胺能神经元损害, 并造成 DA 分泌减少。PD 患者除了会出现运动功能障碍外, 还会出现情绪、情感等改变, 抑制性神经递质 GABA 和 Glu 的变化与抑郁情绪的产生密切相关, 本研究结果显示, PD 组的血清 GABA 和 Glu 水平明显高于对照组, 且与血尿酸水平呈负相关, 提示 PD 患者体内血尿酸的减少不仅与 DA 丢失有关, 还能增加 GABA 和 Glu 的分泌, 并引起情绪改变, 这一结果与 HAMA、HAMD 评分的分析结果一致。

PD 病程中多巴胺能神经元的丢失涉及多环节、多因素、多步骤, 其中炎症反应的激活及炎症细胞因子的大量释放能够通过促进神经元的凋亡引起神经元丢失。IL-1 $\beta$ 、IL-6 是具有促炎活性的细胞因子, 能够在神经元局部招募大量炎症细胞, 促进炎症细胞活化后分泌 TNF- $\alpha$ , 通过 TNF- $\alpha$  与神经元表面的受体

结合来诱导神经元凋亡<sup>[14-16]</sup>。BDNF 是具有促进神经元存活、促进轴突生长作用的细胞因子,由神经元和神经胶质细胞分泌,在神经元发生凋亡的过程中分泌减少<sup>[17]</sup>。在本研究中,PD 组患者的血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显高于对照组,且与血尿酸水平呈负相关;BDNF 水平明显低于对照组,且与血尿酸水平呈正相关,提示血尿酸的减少能够激活炎症反应发生,进而通过炎症反应导致神经元凋亡、引起多巴胺能神经元丢失。

综上所述,帕金森病患者血尿酸水平降低且与功能情感障碍及神经递质、细胞因子的分泌相关,血尿酸的降低能够加重功能情感障碍并影响神经递质、细胞因子的分泌;今后可进一步设计动物实验以验证血尿酸的上述作用。

### [参考文献]

- [1] Raza C, Anjum R, Shakeel NUA. Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies[J]. Life Sci, 2019, 1(226): 77-90.
- [2] Khan Z, Ali SA. Oxidative stress-related biomarkers in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Iran J Neurol, 2018, 17(3): 137-144.
- [3] Han X, Sun S, Sun Y, et al. Small molecule-driven NLRP3 inflammation inhibition via interplay between ubiquitination and autophagy: Implications for Parkinson disease[J]. Autophagy, 2019(9): 1-22.
- [4] Callizot N, Combes M, Henriques A, et al. Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0215 277.
- [5] 朱军, 叶新荣, 庄志清, 等. UA、LDL-C 和 TBIL 与老年人群帕金森发病或相关性的关系[J]. 医学临床研究, 2017, 34(5): 991-992.
- [6] Lee HR, Park JH, Han SW, et al. Cognition, olfaction and uric acid in early denovo Parkinson's disease[J]. J Mov Disord, 2018, 11(3): 139-144.
- [7] Hemmati-Dinarvand M, Niknam M, Zununi VS, et al. Serum uric acid and albumin are affected by different variables in Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2019, 40(1): 187-188.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268-271.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.
- [11] Li M, Huang Y, Lin H, et al. Association of uric acid with stenosis of intracranial and extracranial arteries in elderly patients with cerebral infarction[J]. Neurol Sci, 2019, 40(5): 957-961.
- [12] Chouraki V, Preis SR, Yang Q, et al. Association of amine biomarkers with incident dementia and Alzheimer's disease in the Framingham study[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(12): 1327-1336.
- [13] Cartoon J, Ramalingam J. Dopamine dysregulation syndrome in non-Parkinson's disease patients: A systematic review[J]. Australas Psychiatry, 2019(29): 1039 856 219 839 476.
- [14] Karpenko MN, Vasilishina AA, Gromova EA, et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease[J]. Cell Immunol, 2018(327): 77-82.
- [15] Li D, Song X, Huang H, et al. Association of Parkinson's disease-related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor- $\alpha$ [J]. Neurosci Lett, 2018, 14(683): 181-184.
- [16] Rocha NP, Teixeira AL, Scalzo PL, et al. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptors are associated with cognitive performance in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 527-531.
- [17] Jiang L, Zhang H, Wang C, et al. Serum level of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018, 11(88): 168-174.

(收稿日期: 2020-08-04)