

血清脂类指标与帕金森病合并认知障碍的关系研究

陈南耀¹, 蔡毅²

1.海南省海口市第四人民医院神经内科, 海南海口 571100; 2.海南省农垦总局医院, 神经内科, 海口, 570311

摘要:**目的:** 研究血清脂类代谢产物水平与帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者合并认知障碍程度的关系。**方法:** 对 143 名 PD 患者和 50 名健康者对照进行简易精神状态量表 (MMSE) 检查, 并根据 MMSE 评分将其分为正常, 轻度、中度和重度认知障碍。抽血检测其血清甘油三酯 (TG), 总胆固醇 (TC), 高密度脂蛋白 (HDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 水平, 并统计不同认知水平下血清脂质代谢物的变化情况。**结果:** 本研究发现, 和健康对照组相比, PD 组患者血清 LDL-C 水平显著下降 ($t=8.811$, $P<0.01$), TG 水平显著上升 ($t=6.768$, $P<0.01$); 而 TC 与 HDL 水平在两组间比较无显著性差异 ($t=0.998$, 1.496 , $P>0.05$)。此外, 在对 PD 患者按照认知能力进行进一步分型之后发现 LDL-C 水平随着认知障碍的加重而降低, 而其它血脂指标均未出现类似变化趋势。**结论:** PD 患者发病以及进一步合并认知障碍可能与血清 LDL 水平下降有一定的关系。

关键词: 帕金森病; 血清低密度脂蛋白; 认知障碍

脂类代谢异常被认为和多种慢性疾病密切相关, 尤其是神经系统的认知性疾病, 比如阿尔茨海默氏症[1-4]。其中血清低密度脂蛋白 (LDL) 被认为与 PD 的发生逆相关, 有研究表明 PD 患者血清内的 LDL 水平要明显低于正常对照[5], PD 患者体内合成胆固醇的速度也要明显低于正常人[6]。到目前为止, 尽管有报道推测 LDL 水平与 PD 发病相关, 但仍未有报道表明整体的脂类代谢情况异常与否是否与 PD 患者合并认知障碍相关。本研究整体性的监测了甘油三酯 (TG), 总胆固醇 (TC), 高密度脂蛋白 (HDL) 和低密度脂蛋白 (LDL) 水平与 PD 合并认知障碍的关系, 并重点探讨不同认知能力下的 PD 患者, 其血清内低密度脂蛋白水平的改变。

1 对象与方法

1.1 研究对象 PD 患者为 2010 年 1 月至 2013 年 12 月海口市第四人民医院神经内科就诊的录入在数据库中, 具有认知损害症状主诉, 并能按时随访的原发性 PD 患者, 共 143 人。所有患者诊断均符合英国脑库 PD 诊断标准和 2006 年制定的 PD 诊断标准。所有研究对象签署知情同意书。

排除标准: 1 符合 DSM-IV 版痴呆诊断标准; 2 存在晚期、严重或不稳定性其他全

身性疾病而影响神经功能或认知功能评价结果。3 有< 3 个月的急性脑血管病病史。4 有失语、谵妄、意识障碍等影响认知评测的疾病等；5 有严重焦虑、抑郁和精神分裂症。

健康对照组：来海口市第四人民医院做体检的 50 名年龄匹配的健康被试者，均签署知情同意书。使用 MMSE 量表检查未发现认知能力损伤。

1.2 认知功能评测 使用**简易精神状态检查表 MMSE** [7]。MMSE 评测的认知领域包括定向、记忆、计算、语言、视空间、运用及注意等方面，共 30 个条目，总分 30 分；根据不同文化水平有相应的临界值：文盲组 17 分，小学组 20 分，中学组 22 分，大学或以上组 23 分。由 2 名通过严格培训的调查员同时评测，并对两者所得数据进行一致性评价。

1.3 痴呆严重程度分级方法 根据MMSE评分标准进行分级，分数在27-30分为正常，MMSE<27分为认知功能障碍，其中轻度**MMSE**≥21分；中度，**MMSE** 10-20分；重度，**MMSE**≤9分。

1.3 生化检查 所有受试者空腹12小时后抽取静脉血5ml，检测甘油三酯(TG)，总胆固醇(TC)，高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白（LDL）水平，进行对比分析。

1.4 统计学方法 实验数据分析均使用 SPSS 13.0 软件进行统计分析，所有计量资料采用（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，对呈正态分布的两计量数据比较分别用两样本均数 *t* 检验，三组间比较用单因素方差分析（ANOVA），再以 Tamhane’sT2 法（方差不齐）进行两两组间比较。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 患者和健康对照组 MMSE 评分及血清脂类水平比较 本研究发现，和健康对照组相比，PD 组患者血清 LDL-C 水平显著下降（*t*=8.811，*P*<0.01），TG 水平显著上升（*t*=6.768，*P*<0.01）；而 TC 与 HDL 水平在两组间比较差异无统计学意义（*t*=0.998、1.496，*P*>0.05）。结果见表 1。

表 1 PD 患者和健康对照组 MMSE 评分及血清脂类水平比较

组别	例数	年龄	MMES 评分	LDL(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)
----	----	----	---------	-------------	------------	------------	-------------

健康对照组	50						
		71.43±8.33	29.57±3.45	2.52±0.29	1.42±0.17	4.89±0.57	1.41±0.16
PD 组	143	71.44±8.33	26.14±3.11**	1.61±0.19**	2.16±0.26**	4.62±0.54	1.54±0.18
t		0.003	2.430	8.811	6.768	0.998	1.496
P		0.499	0.008	0.000	0.000	0.160	0.068

注：与健康对照组**P*<0.05，***P*<0.01

2.2 不同分型 PD 患者 MMSE 评分及血清脂类水平比较 对 143 例 PD 患者按照认知能力进行分型，其中认知功能正常 81 例，轻度和中度认知障碍分别为 45 例和 17 例，无重度认知障碍患者。三组 LDL-C 和 TG 水平均有显著性差异（*P*<0.01）。进一步对两组之间水平比较，与认知障碍正常组比较，轻度、中度认知障碍组 LDL-C 水平显著下降，TG 水平显著上升，相比较均有显著性差异（*P*<0.01）；轻度、中度认知障碍两组之间比较结果显示，中度认知障碍组 LDL-C 水平显著低于轻度认知障碍组（*P*<0.01），而轻度、中度认知障碍两组之间 TG 水平比较无显著性差异（*P*>0.05）。而 TC、HDL 水平在三组之间比较均无显著性差异（*P*>0.05）。结果见表 2。

表 2 不同分型 PD 患者 MMSE、MoCA 评分及血清脂类水平比较

组别	例数	年龄	MMES 评分	LDL(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)
认知功能正常	81	73.20±8.54	28.83±3.48	1.88±0.22	1.99±0.23	4.54±0.53	1.58±0.18
轻度认知障碍	45	67.20±7.84	25.83±3.01**	1.34±0.16**	2.36±0.28**	4.73±0.55	1.47±0.15
中度认知障碍	17	74.30±8.67	14.11±1.65***	1.03±0.12***	2.46±0.31**	4.68±0.55	1.51±0.16
F		4.142	23.857	22.970	18.721	4.356	4.057
P		0.342	0.000	0.000	0.000	0.391	0.317

注：与认知功能正常组比较**P*<0.05，***P*<0.01；与轻度认知障碍组比较#*P*<0.05，##*P*<0.01

3 讨论

PD的发病与脑内多巴胺能神经原的损伤密切相关[8]，而认知障碍则于脑内海马和皮层锥形神经原的损伤有关。血清脂质代谢稳态直接影响着神经原的健康与功能[9]。研究表明，血清内总甘油三酯的水平可能会直接影响海马区锥体神经原的成熟过程，在脑的发育阶段十分重要。本研究中发现PD患者血清总甘油三酯水平升高，但是其升高趋势并未随认知能力下降而进一步变化。这一结果说明PD患者脑内多巴胺能神经元的丢失，可能与TG水平过高相关，但是TG水平的增加并没有特异性的影响PD患者的认知能力，提示着本研究中患者血清内的TG水平增加可能并没有进一步影响到海马神经元的活性。当然，本研究只探讨了外周循环的指标，更详细的研究应该在脑组织内进行。这是本研究材料方法上的固有缺陷。

总胆固醇水平的改变可以引发认知障碍[10]，这可能有由于改变了脑血管的结构和功能。大量文献都表明，氧化的脂质可以改变血管内皮细胞的功能，进而导致各种继发的脑血管疾病。并且胆固醇是神经原细胞膜上脂筏功能区的重要组成部分，目前阿尔兹海默病（AD）的研究进展认为，高胆固醇会增加脂筏的密度，从而增加细胞膜的刚性，降低神经原的放电频率，并最终会诱导AD的发生[11]。本研究并未发现PD患者血清总胆固醇水平与健康对照相比无统计学上的差异，这一结果提示，帕金森病合并的认知功能减退，有可能是潜在的损伤多巴胺能神经元的致病机制进一步影响到了皮层或海马神经元，也可能是多巴胺能神经元损伤后，释放的化学物质或炎症物质进一步损伤了认知记忆相关的脑区，而这一过程也许与总胆固醇水平无关，即帕金森病合并的认知功能减退，其病理机制也许与阿尔兹海默病的原发性认知损伤不完全一致。

脂蛋白被认为在脂类代谢过程中起到了重要的作用。既往研究多表明高密度脂蛋白是一种相对“好”的脂蛋白，其负责将脂类物质从血液中运输到肝脏中并进行代谢与能量释放。与其相反，低密度脂蛋白被认为将血液中的胆固醇运输到脂肪细胞或其它可以储存脂质的细胞中加以储存，从而增加人的体重以及全身的脂质基础水平。文献表明，过高水平的低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-Cholesterol）可以结合到血管内皮细胞上，并募集巨噬细胞，激活免疫反应，并最终激活一系列的级联反应导致粥样硬化。但是LDL-C过低也可能会和血管性痴呆的发生相关。到目前为止，LDL-C与痴呆的关系还并没有明确的结论。本研究发现，在PD患者中，LDL-C水平普遍发生了下降，这个观察结果符合既有文献的报道[12]。同时发现，随着认知功能的下降，LDL-C出现了进一步的下降。尽管机制仍然不太明确，我们推测低密度脂蛋白含量的下降，可能降低了脑血管内脂类的代谢速度，从而增加了脑血管内的脂质总体水平，并最终通过脂质氧化和氧化应激的方式损伤了神经原，这个结果强烈提示着血清脂质代谢与PD并发的认知障碍有着密切关系。

总之，本研究发现血液内低密度脂蛋白水平的下降，与PD并发的认知障碍具有显著的相关性，这一结果为今后PD合并认知障碍的诊断与预防提供了一定的临床依据与数据基础。

参考文献

- 【1】Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake[J]. J Nutr 2009, 139(2):271–284.
- 【2】Yu Y, Zhou L, Sun M, et al. Xylocoside G reduces amyloid- β induced neurotoxicity by

inhibiting NF- κ B signaling pathway in neuronal cells[J].J Alzheimers Dis. 2012;30(2):263-275.

【3】 Li M, Sun M, Liu Y, et al. Copper downregulates neprilysin activity through modulation of neprilysin degradation[J]. J Alzheimers Dis. 2010,19(1):161-169.

【4】 Sun M, Zhou T, Zhou L, et al. Formononetin protects neurons against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA β PP α [J]. J Alzheimers Dis, 2012,28(4):795-808.

【5】 Bolling BW, McKay DL, Blumberg JB. The phytochemical composition and antioxidant actions of tree nuts[J]. Asia Pac J Clin Nutr,2010,19(1):117-23

【6】 Ballal K, Wilson CR, Harmancey R, et al. Obesogenic high fat western diet induces oxidative stress and apoptosis in rat heart[J]. Mol Cell Biochem,2010,344 (1-2):221–230.

【7】 孙云闯 秦斌. 中文版MoCA和MMSE在诊断遗忘型轻度认知功能障碍中的应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志. 2011.18(2): 91-93.

【8】 蒋萍. 白介素-1 基因与中国人散发性帕金森病的关系[J].实用预防医学, 2010, 17(4): 669-671,628

【9】 马维斌. 低频重复经颅磁刺激在帕金森病康复治疗中的应用研究[J].实用预防医学, 2012,19(4):616-617.

【10】 Huang X, Chen H, Miller WC, et al. Lower LDL cholesterol levels are associated with Parkinson' s disease: a case control study[J].Mov Disord ,2007,22(3):377 – 381.

【11】 Wang H, Sun M, Yang H,et al. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates up-regulation of neprilysin by histone deacetylase-1 under hypoxia condition in neuroblastoma cells [J].J Neurochem, 2014, doi: 10.1111/jnc.12795

【12】 Du G, Lewis MM, Shaffer ML, et al. Serum cholesterol and nigrostriatal R2* values in Parkinson's disease [J]. PLoS One. 2012;7(4):e35397.