

阿尔茨海默病患者血尿酸水平变化的研究

刘璐, 秦新月

(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

摘要:目的 分析阿尔茨海默病患者血尿酸水平变化,探讨血尿酸在 AD 患者发病机制的作用。方法 收集 2013 年 1 月~2017 年 4 月我科收治的 AD 患者 94 例为 AD 组,同时收集体检中心同年龄段、性别比例构成相似的健康体检人群 127 例为健康对照组。对两组尿酸水平进行检测分析。结果 AD 组血尿酸水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);健康对照组女性血尿酸水平低于男性,差异有统计学意义($P<0.01$);AD 组女性血尿酸水平低于男性,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 血尿酸在 AD 发病机制中起重要作用,与 AD 的发生发展密切相关,血尿酸可能为 AD 的保护因素之一。

关键词:阿尔茨海默病;血尿酸;氧化应激;发病机制;保护因素

中图分类号:R749.16

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.02.033

文章编号:1006-1959(2018)02-0096-03

Study on the Changes of Serum Uric Acid in Alzheimer's Disease Patients

LIU Lu, QIN Xin-yue

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To analyze the changes of serum uric acid in patients with Alzheimer's disease and to explore the role of serum uric acid in the pathogenesis of AD. **Methods** From January 2013 to April 2017, 94 patients with AD in our department were enrolled as AD group, and 127 healthy people with similar sex ratio in the same age group were collected as healthy control group. The two groups of uric acid levels were analyzed. **Results** The level of serum uric acid in AD group was lower than that in healthy control group, the difference was statistically significant ($P<0.01$); The level of serum uric acid in female healthy control group was lower than that in male group, the difference was statistically significant ($P<0.01$). The level of serum uric acid in female AD group was lower than that in male group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum uric acid plays an important role in the pathogenesis of AD and is closely related to the occurrence and development of AD. Serum uric acid may be one of the protective factors of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Blood uric acid; Oxidative stress; Pathogenesis; Protection factors

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是老年人常见的神经系统变性疾病,也是老年人痴呆常见原因之一,发病率随年龄增长逐渐增高。AD 常见病理特征为老年斑、神经元纤维缠结、海马椎体细胞颗粒空泡变性、神经元缺失。目前 AD 的病因及其病理学变化过程尚未完全明确,这导致人们对该疾病认识十分局限。研究表明,氧化应激可能在 AD 的发病机制及病程进展中起重要作用,AD 的起病可能与血浆中一些抗氧化剂,如血尿酸含量减少有一定关系^[1]。血尿酸是嘌呤碱基代谢的产物,是人体中重要的抗氧化剂之一,能通过清除血液中的自由基等方式抗氧化。目前 AD 患者血尿酸水平与正常人相比是否存在差异尚未得到统一认识,研究认为,AD 患者血尿酸水平低于正常人^[2],但同样有研究认为血尿酸水平与 AD 的发生发展无关^[3-4],血尿酸在 AD 的起病经过及病程进展中所起作用也尚未明确。故本文旨在研究 AD 患者血尿酸水平变化,为 AD 的

防治及诊疗提供新的思路 and 方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月~2017 年 4 月我科收治的 94 例 AD 患者为 AD 组,男 51 例,女 43 例,年龄 47~92 岁,平均年龄(73.79 ± 9.34)岁。收集体检中心健康体检人群 127 例为健康对照组,男 70 例,女 57 例,年龄 60~94 岁,平均年龄(71.65 ± 7.80)岁。本研究项目已通过医院伦理委员会审核。两组年龄比例及性别比例差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:AD 组患者符合 AD 的临床诊断标准^[4]。排除标准:①患甲减、痛风等内分泌系统疾病,合并急、慢性感染(如肺炎、尿路感染、乙肝、结核等),②慢性肾功能不全,严重肝功能不全或其他重要脏器功能不全,全身消耗状态,其他中枢神经系统变性疾病;③急性脑梗死、脑梗死后遗症、中枢神经系统感染、头颅外伤等所致的继发性痴呆;④近期服用影响血尿酸水平的药物;⑤患者不同意本次研究/不愿意参加本次研究。

1.3 方法 所有受试者均采集清晨空腹(头天晚 10 点后禁食、禁饮)外周静脉血共 2 ml,使用日立 7600

作者简介:刘璐(1991.12-),女,重庆人,硕士在读,研究方向:神经病学

通讯作者:秦新月(1963.1-),女,重庆人,博士,教授,科主任,研究方向:神经病学

全自动生化分析仪,通过尿酸酶-过氧化物酶耦联法检测血尿酸浓度。

1.4 统计学方法 利用 SPSS22.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行配对样本 t 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 AD组血尿酸水平为(290.55 ± 76.99) $\mu\text{mol/L}$,低于健康对照组的(324.00 ± 57.28) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 两组不同性别血尿酸水平比较 AD组女性血尿酸水平为(307.14 ± 77.98) $\mu\text{mol/L}$,低于男性血尿酸水平(270.88 ± 71.81) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。健康对照组女性血尿酸水平为(285.88 ± 40.83) $\mu\text{mol/L}$,低于男性血尿酸水平(355.04 ± 49.61) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

AD为中枢神经系统变性疾病,病因迄今尚未明确,目前主要有以下假说:氧化应激反应假说、 β 淀粉样蛋白沉积假说、线粒体功能障碍假说等^[6]。氧化应激反应假说:许多研究表明,AD患者体内氧化应激反应较强,其氧化应激反应产物也增多^[7]。因脑组织中含氧量高,抗氧化物质含量相对较少,脑组织为体内最易出现氧化应激反应的器官组织之一。脑组织中的氧化应激反应主要包括脂质的过氧化反应、蛋白质的氧化及DNA/RNA的氧化等。①脂质的过氧化反应:在AD患者中,脂质的过氧化反应明显增强,其主要代谢产物为多种活性醛,如4-羟基壬烯酸、丙二醛、丙烯醛等。在AD患者的海马、内嗅皮层、颞叶皮层、杏仁核、海马旁回、脑脊液及血浆中4-羟基壬烯酸均明显高于正常人;另外,在AD患者海马、梨状叶、颞叶皮层、枕叶皮层及红细胞中能检测到丙二醛含量的升高;除此之外,有文献指出,丙烯醛在海马、海马旁回、杏仁核、颞叶中上部及小脑中也会升高。②蛋白质的氧化:目前常用蛋白羟基及3-硝基酪氨酸浓度作为评估蛋白质氧化反应强弱的指标。AD患者海马、顶叶及颞叶中上部蛋白羟基浓度升高;3-硝基酪氨酸亦在各个脑功能区及脑脊液中明显升高。③DNA/RNA的氧化:DNA/RNA的氧化反应在AD患者中明显增加。DNA的双链结构能被氧化反应所破坏,AD患者海马及大脑皮层中能检测到被破坏的DNA。AD患者体内rRNA和

mRNAs的水平也有所增加。 β 淀粉样蛋白沉积假说:AD的主要病理特征为老年斑、神经纤维缠结和神经元减少。其中老年斑的核心物质为 β 淀粉样蛋白,神经纤维缠结的主要成分也是 β 淀粉样蛋白和过度磷酸化的Tau蛋白。 β 淀粉样蛋白是由淀粉样蛋白前体水解而来,正常情况下,淀粉样蛋白前体被 α -分泌酶及 γ -分泌酶水解为不具有细胞毒性的非淀粉样多肽物质。AD患者中,淀粉样蛋白前体被 β -分泌酶及 γ -分泌酶水解为具有细胞毒性的 β 淀粉样蛋白。 β 淀粉样蛋白可通过以下几方面导致脑组织及神经元细胞损伤、凋亡:①通过破坏细胞膜的完整性引起神经元细胞凋亡;②通过诱发氧化应激反应,产生大量氧自由基,从而导致脑组织损伤;③通过激活小胶质细胞使其分泌多种炎症介质,导致炎症反应的产生,从而损伤神经元细胞。除上述假说之外,线粒体功能障碍也与AD的发生发展密切相关。在AD患者中,线粒体中的一些活性酶,如 α -酮戊二酸、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、细胞色素c氧化酶均有所减少,其中细胞色素c氧化酶可以通过其氧化磷酸化作用减少氧分子。另外 β 淀粉样蛋白在线粒体中堆积导致细胞色素c氧化酶活性降低,从而使线粒体功能障碍。同时,因神经细胞各种生物化学代谢过程十分复杂,其能量需求高,故作为线粒体代谢过程中的副产物,活性氧的产生必不可少。因此,线粒体功能障碍可能导致活性氧产生增多,从而使神经细胞受到损伤。AD的发病机制尚未明确,AD的诊断多依赖于患者家属提供病史及临床症状,缺乏较精确的指标。且现目前尚无治疗AD的特效药物,仅通过一般支持治疗、心理社会治疗、抑制乙酰胆碱降解、调控退化的谷氨酸能神经元的突触活性等手段延缓AD进展,提高患者生活质量。

故而明确AD病因对该疾病的诊疗十分关键,能为诊断依据、早期预防及治疗提供重要的线索。可见,AD的发生发展可能与氧化应激密切相关,而作为人体内重要的抗氧化物质之一的血尿酸,可能与AD的发病发展有着密切的联系。血尿酸为嘌呤代谢产物,能有效减轻体内氧化应激反应,清除血液中的自由基、羟基、过氧化物等^[8]。同时,血尿酸可以增加超氧化物歧化酶活性,减少自由基的产生及减轻氧化损伤^[9]。血尿酸能通过减少活性氧的积累和抑制脂质的过氧化减少大鼠海马神经元细胞的凋亡。血尿酸还能通过其抗氧化作用减轻 β 淀粉样蛋白

对神经元的保护作用,减少细胞凋亡。AD患者血尿酸较同龄健康人群明显降低,认为是氧化应激反应使血尿酸被消耗,导致血尿酸含量减少。另一方面,血尿酸减少也会加快体内氧化应激反应,从而加速疾病发生发展。本文旨在通过研究AD患者与健康人群血尿酸水平的差异,以明确血尿酸与AD的联系。

本次研究结果可见,AD组血尿酸水平低于健康对照组,健康对照组女性血尿酸水平低于男性,AD组女性血尿酸水平低于男性。证实了AD与血尿酸水平的联系,表明AD的发病可能与血尿酸水平降低有关。而女性尿酸低于男性则与激素水平有关。

综上所述,血尿酸在AD发病机制中起重要作用,与AD的发生发展密切相关,血尿酸可能为AD的保护因素之一。但也有研究指出,当AD患者血尿酸高于正常水平时,也会加速患者认知功能减退^[7]。故血尿酸太高或太低均可能加快AD的病程进展,需将其维持在正常水平,从而达到延缓疾病进展,改善患者生活质量的目的,为AD的预防及治疗提供一个新思路。因本研究样本量有限,未对血尿酸水平与病程长短及病情轻重程度的关系进行研究,也未研究适当提升血尿酸水平是否对AD有预防及治疗作用,均有待以后行进一步研究。

参考文献:

- [1]Cervellati C,Romani A,Seripa D,et al.Oxidative balance,homocysteine,and uric acid levels in older patients with Late Onset Alzheimer's Disease or Vascular Dementia [J]. J Neurol Sci, 2014,337(1-2):156-161.
- [2]Al-khateeb E,Althaher A,Al-khateeb M,et al.Relation between uric acid and Alzheimer's disease in elderly Jordanians[J]. J Alzheimers Dis,2015,44(3):859-865.
- [3]Chen X,Guo X,Huang R,et al.Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease:a meta-analysis [J].PLoS One, 2014,9(4):e94084.
- [4]Lai SW,Lin CL,Liao KF.No association between gout and Alzheimer's disease:results of a case-control study in older people in Taiwan [J].Int J Geriatr Psychiatry,2013,28 (11):1205-1206.
- [5]Dubois B,Feldman HH,Jacova C,et al.Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease:the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol,2014,13(6):614-629.
- [6]Liu L,Chan C.The role of inflammasome in Alzheimer's disease[J].Ageing Res Rev,2014(15):6-15.
- [7]Lee JY,Cho E,Seo JW,et al.Alteration of the cerebral zinc pool in a mouse model of Alzheimer's disease [J].J Neuropathol Exp Neurol,2012,71(3):211-222.
- [8]Pasalic D,Marinkovic N,Feher-Turkovic L.Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders-facts and controversies[J].Biochem Med(Zagreb),2012,22(1):63-75.
- [9]Zhu TG,Wang XX,Luo WF,et al.Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action[J].Neurosci Lett,2012,506(2):175-179.
- [10]Wu Y,Zhang D,Pang Z,et al.Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive function among Chinese aged 50-74 years[J].Geriatr Gerontol Int,2013,13(3):672-677.

收稿日期:2017-9-30;修回日期:2017-10-17

编辑/杨倩