

# 血尿酸、血脂水平与帕金森病临床关系研究

蒋凯丽, 钟平

(安徽医科大学附属宿州医院神经内科, 安徽 宿州 234000)

**摘要:**目的 探讨血尿酸(BUA)、血脂水平与帕金森病(PD)的相关性。方法 选取2021年7月-2023年7月安徽医科大学附属宿州医院神经内科住院及门诊 $\geq 45$ 岁的PD患者96例作为PD组,另选取100例相同年龄组的健康体检人员作为对照组,比较PD组与对照组外周血TC、TG、HDL-C、LDL-C、BUA、ApoA、ApoB水平,并采用二元多因素Logistic回归分析BUA及血脂水平与PD患病风险的关系。结果 PD组TG、HDL-C、BUA、ApoA水平均低于对照组( $P < 0.05$ )。二元多因素Logistic回归分析显示,BUA、TG、HDL-C、ApoA是PD的保护性因素,年龄为危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析显示,BUA曲线下面积为0.611,灵敏度为54.20%,特异度为63.00%;TG曲线下面积为0.685,灵敏度为84.40%,特异度为44.00%;HDL-C曲线下面积为0.632,灵敏度为46.90%,特异度为75.00%;ApoA曲线下面积为0.646,灵敏度为41.70%,特异度为83.00%;年龄曲线下面积为0.672,灵敏度为80.20%,特异度为54.00%。结论 PD患者BUA及血脂较正常对照组减低,且BUA、TG、HDL-C、ApoA、年龄与PD发病密切相关。

**关键词:** 帕金森病;血尿酸;血脂

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.13.015

文章编号:1006-1959(2024)13-0080-05

## Study on the Clinical Relationship Between Serum Uric Acid, Blood Lipid Levels and Parkinson's Disease

JIANG Kai-li, ZHONG Ping

(Department of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between blood uric acid (BUA), blood lipid levels and Parkinson's disease (PD). **Methods** From July 2021 to July 2023, 96 PD patients aged  $\geq 45$  years in the Department of Neurology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University were selected as PD group, and 100 healthy people in the same age group were selected as control group. The levels of TC, TG, HDL-C, LDL-C, BUA, ApoA and ApoB in peripheral blood of PD group and control group were compared, and the relationship between BUA and blood lipid levels and the risk of PD was analyzed by binary multivariate Logistic regression. **Results** The levels of TG, HDL-C, BUA, ApoA in the PD group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Binary multivariate Logistic regression analysis showed that BUA, TG, HDL-C and ApoA were protective factors for PD, and age was a risk factor ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the BUA curve was 0.611, the sensitivity was 54.20%, and the specificity was 63.00%; the area under the TG curve was 0.685, the sensitivity was 84.40%, and the specificity was 44.00%; the area under the curve of HDL-C was 0.632, the sensitivity was 46.90%, and the specificity was 75.00%; the area under the curve of ApoA was 0.646, the sensitivity was 41.70%, and the specificity was 83.00%; the area under the age curve was 0.672, the sensitivity was 80.20%, and the specificity was 54.00%. **Conclusion** BUA and blood lipid in PD patients are lower than those in normal control group, while BUA, TG, HDL-C, ApoA and age are closely related to the pathogenesis of PD.

**Key words:** Parkinson's disease; Blood uric acid; Blood lipid

帕金森病(Parkinson's disease, PD)也称为震颤麻痹,是一种多因素导致的进行性神经退行性变疾病<sup>[1]</sup>,中脑黑质多巴胺能神经元(多为中脑腹外侧层的多巴胺能神经元)的变性缺失,损害纹状体信号传

导通路,导致黑质纹状体功能不全引起的年龄相关性神经退行性变疾病<sup>[2]</sup>,发病率仅次于阿尔茨海默病<sup>[3]</sup>。该疾病核心症状包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直,同时可伴有步态和姿势反射异常等运动症状,及嗅觉减退、便秘、泌尿系功能障碍、快速眼动睡眠行为障碍、直立性眩晕或低血压、焦虑抑郁等非运动症状<sup>[4]</sup>。目前认为该病的发生、发展与年龄进展、环境因素、基因突变相关,其病理机制主要涉及 $\alpha$ -突触核蛋白异常聚集、氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群失调、神经炎症发生等<sup>[5]</sup>。目前治疗方法旨在补充多巴胺或增强多巴胺受体功能,早期积

基金项目:2022年安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2022b106)

作者简介:蒋凯丽(1998.10-),女,安徽灵璧县人,硕士研究生,住院医师,主要从事神经内科帕金森病方向研究

通讯作者:钟平(1966.3-),男,安徽无为县人,硕士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事帕金森病、脑血管病、癫痫等方面研究

极的生活方式(如体育锻炼)、健康饮食(如地中海)及保持高血清尿酸(uric acid, UA)、服用非甾体抗炎药、钙通道阻滞剂等均可降低 PD 发病风险<sup>[6]</sup>。氧化应激作为 PD 病理机制尤为重要的一环,与体内各种生物活动密切相关,由于多巴胺能神经元易受到氧化应激的影响,氧化应激长期存在极易导致神经元细胞凋亡,进而使得 PD 临床症状出现<sup>[7]</sup>。UA 是自然界一种重要的抗氧化剂,是体内嘌呤代谢的产物,存在于血液和脑组织中,具有抗氧化、清除氧自由基的作用<sup>[8]</sup>。UA 与吞咽困难、焦虑、抑郁、冷漠、认知功能障碍等非运动症状相关,在 PD 患者中,低 UA 水平患者脑容量的减少更为明显<sup>[9]</sup>。脂质代谢与线粒体功能稳定、膜磷脂生成等密切相关,是 PD 发病的病理因素之一<sup>[10]</sup>。本研究通过比较 PD 患者及健康人群外周血 UA、血脂水平,探究其与 PD 的相关性及意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月-2023 年 7 月安徽医科大学附属宿州医院神经内科住院及门诊≥45 岁的 PD 患者 96 例为 PD 组,其中男 50 例,女 46 例;年龄 45~89 岁,平均年龄(69.41±9.68)岁。PD 组纳入标准:年龄≥45 岁;临床诊断符合国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)2015 年 PD 临床诊断标准。排除标准:药源性、多巴胺药物无效、多次脑卒中病史、反复外伤史及服用抗精神药物者。另选取 100 名相同年龄的健康体检人员作为对照组,其中男 49 例,女 51 例;年龄 44~89 岁,平均年龄(63.00±11.19)岁。两组年龄、性别比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 收集研究对象姓名、性别、年龄等一般资料。取清晨空腹肘静脉血 4~6 ml,测定血尿酸(blood uric acid, BUA)水平、甘油三酯(triacylglycerol,

TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterin, LDL-C)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterin, HDL-C)及载脂蛋白 A(apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验或非参数统计检验;计数资料采用( $n$ )表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。影响 PD 发病的相关因素予以二元 Logistic 回归分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义,并绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积和截断值,判断各指标辅助诊断 PD 的特异度和敏感度。

2 结果

2.1 两组血脂比较 PD 组 TG、HDL-C 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),而两组 TC、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 两组 ApoA、ApoB、BUA 比较 PD 组 BUA、ApoA 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),而两组 ApoB 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 影响 PD 发病的二元多因素 Logistic 回归分析 将是否罹患 PD 作为因变量,将 TC、TG、LDL-C、HDL-C、ApoA、ApoB、BUA 作为自变量进行二元多因素 Logistic 回归分析,结果显示 BUA、TG、HDL-C、ApoA 是 PD 的保护性因素,年龄为危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,BUA 曲线下面积为 0.611,灵敏度为 54.20%,特异度为 63.00%;TG 曲线下面积为 0.685,灵敏度为 84.40%,特异度为 44.00%;HDL-C 曲线下面积为 0.632,灵敏度为 46.90%,特异度为 75.00%;ApoA 曲线下面积为 0.646,灵敏度为 41.70%,特异度为 83.00%;年龄曲线下面积为 0.672,灵敏度为 80.20%,特异度为 54.00%,见图 1。

表 1 两组血脂指标比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

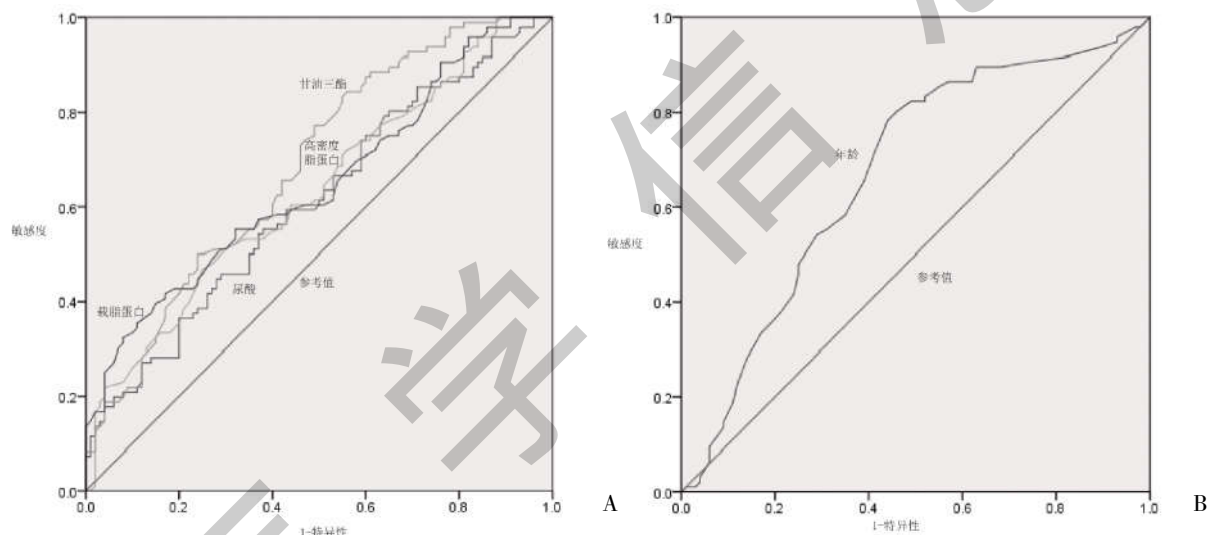
组别	<i>n</i>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
PD 组	96	4.40±1.07	1.05±0.45	2.71±0.98	1.23±0.26
对照组	100	4.66±1.29	1.68±1.34	2.66±0.81	1.37±0.33
<i>t</i>		-1.571	-4.419	0.321	-3.409
<i>P</i>		0.118	0.000	0.748	0.001

表 2 两组 ApoA、ApoB、BUA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	ApoA(g/L)	ApoB(g/L)	BUA( $\mu$ mol/L)
PD 组	96	1.33 $\pm$ 0.26	0.82 $\pm$ 0.25	276.15 $\pm$ 82.19
对照组	100	1.51 $\pm$ 0.39	0.85 $\pm$ 0.24	312.87 $\pm$ 86.36
<i>t</i>		-3.749	-0.788	-3.046
<i>P</i>		0.000	0.431	0.003

表 3 影响帕金森病发病的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	OR	<i>P</i>	95%CI
BUA	-0.006	0.994	0.015	0.988~0.999
TG	-1.424	0.241	0.000	0.112~0.518
HDL-C	-1.732	0.177	0.026	0.039~0.812
ApoA	-1.911	0.148	0.031	0.026~0.838
年龄	0.051	1.052	0.002	1.018~1.087



注:A:血脂及尿酸 ROC 曲线图;B:年龄 ROC 曲线图。

图 1 ROC 曲线图

### 3 讨论

细胞内正常生物活动产生的游离活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导细胞内氧化损伤,当内源性抗氧化剂不足时,ROS 大量聚集引起氧化应激,导致多巴胺神经元变性和(或)死亡<sup>[8]</sup>。多巴胺代谢是一种强氧化代谢,产生大量 ROS,除此以外黑质内高水平钙离子和(或)铁离子异常聚集、线粒体功能障碍及神经炎症均可引起氧化应激反应发生<sup>[11]</sup>。与此同时,ROS 会破坏线粒体 DNA 或电子传递链成分,导致 ROS 产生进一步增加,或与线粒体通透性过渡孔相互作用释放凋亡因子,并与内质网相互作用以引起  $\text{Ca}^{2+}$  失调,亦可正反馈引

起  $\alpha$ -突触核蛋白等蛋白质在神经元内异常积累<sup>[12]</sup>。UA 与痛风、代谢综合征、高血压等疾病相关,较低的 BUA 水平与 PD 运动障碍及非运动症状的严重程度显著相关<sup>[13]</sup>。

有研究表明<sup>[14,15]</sup>,UA 具有与维生素 C(抗坏血酸)相似的抗氧化特性,因此提出 UA 可能是人体内重要的抗氧化剂,有清除自由基,保护神经元作用。低尿酸血症可能导致与 PD 相关的神经退行性变,并引起非运动症状出现<sup>[16]</sup>。然而 UA 不能通过血脑屏障,脑脊液中 UA 水平只有 BUA 的 5%~6%,提示脑组织并没有长期暴露于 BUA 环境。此外,有研究<sup>[17]</sup>并不支持 UA 是人体内最重要抗氧化剂的假说,其

认为 UA 生理状态下抗氧化能力弱于胆红素,而抗坏血酸是人血浆中最有效的抗氧化剂。也有学者提出<sup>[18]</sup>,低尿酸血症可能为 PD 导致的结果,并非致病危险因素。UA 不仅可以作为抗氧化剂保护神经,也能够直接或间接参与脂代谢、炎症反应等过程产生氧自由基,诱导周围神经损害,其在体内参与氧化应激的机制较为复杂,具体机制尚不清晰<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,PD 组 BUA 水平低于对照组( $P<0.05$ ),支持 UA 可能为 PD 保护性因素的观点。该结果可能原因为:UA 的神经保护作用强于损伤作用;UA 在人体内抗氧化作用较强;BUA 影响因素众多,本研究并未完全排除,可能囊括未知因素;BUA 可能以另一种形式穿过血脑屏障存在于颅内,该物质与 BUA 呈正相关。因此,需进一步进行脑脊液检查,探究脑脊液中 UA 水平与 BUA 的相关性。

脂代谢对于突触信号传递和胞内溶酶体信号传递至关重要,而大脑是人体内第二大富含脂肪的器官,PD 作为一种“蛋白介导的脂质病”<sup>[19]</sup>,已明确的风险基因,如富亮氨酸重复激酶(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)、胆固醇调节元件结合转录因子 1(sterol regulatory element binding transcription factor 1, SREBF1)、甘油二酰基激酶(diacylglycerol kinase theta, DGKQ)等均与脂质相关的,这些基因通过影响细胞内磷脂、鞘脂和甘油脂代谢通路,以及氧化磷酸化和胰岛素抵抗通路,引起脂质异常改变,从而影响信号传递及维持细胞膜完整性等过程<sup>[20]</sup>。

胆固醇是存在于动物组织中的甾醇,在维持神经元发育和大脑功能等方面发挥着至关重要的作用,约 25% 的 TC 存在于大脑中,仅有约 5% 以酯化胆固醇形式存在,这些胆固醇能够维持细胞膜的完整性和流动性,参与信号转导及各种脑功能的 raft 蛋白功能调节。胆固醇无法通过血脑屏障,在胚胎发育过程中,大脑内胆固醇主要由星形胶质细胞、少突胶质细胞内质网中的乙酸盐以从头合成方式合成,而成人缺乏从头合成酶,因此胆固醇合成依赖于脂蛋白结合,由 CYP46A1、CYP27A1 等酶将胆固醇分别转化为相应羟基胆固醇,再穿过血脑屏障,参与多巴胺合成及氧化应激引起的  $\alpha$ -突触核蛋白聚集等过程,诱导细胞凋亡,阻断突触后信号通路并导致神经退行性变<sup>[21]</sup>。 $\alpha$  突触蛋白本身是一种重要的脂结合蛋白,与 Apo 具有高度的序列同源性,并通过其 N-末端区域与脂质结合发挥作用,在胆固醇作用

下加快  $\alpha$ -突触核蛋白聚集,并与膜脂相互作用,最终导致细胞膜破裂<sup>[22]</sup>。胆固醇代谢则依赖于 ApoA、LDL-C 受体相关蛋白及氧化甾醇的细胞外排。随着年龄增长,大脑中酯化胆固醇水平下降,只有在髓鞘形成过程中出现短暂增加。胆固醇在阿尔茨海默病及亨廷顿病这两种神经退行性变疾病中的作用已明确,但在 PD 中的作用尚不清晰<sup>[21]</sup>。人脑中 HDL 具有运输和维持神经元胆固醇作用<sup>[23]</sup>,同时 HDL-C 可能是辅酶 Q10 标记物,具有清除毒害物质,保护神经作用<sup>[18]</sup>。然而 HDL 的含量亦与年龄、性别、生活方式相关<sup>[24]</sup>。ApoA 在脑外合成由 HDL 运输穿过血脑屏障,具有参与胆固醇的逆转运作用,并与 C 反应蛋白呈反比,提示与炎症相关<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,PD 组 TG、HDL-C 水平均低于对照组( $P<0.05$ ),而两组 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );PD 组 BUA、ApoA 水平均低于对照组( $P<0.05$ );二元多因素 Logistic 回归分析,结果显示 BUA、TG、HDL-C、ApoA 是 PD 的保护性因素,年龄为危险因素( $P<0.05$ );ROC 曲线分析显示,UA 曲线下面积为 0.611,灵敏度为 54.20%,特异度为 63.00%;TG 曲线下面积为 0.685,灵敏度为 84.40%,特异度为 44.00%;HDL-C 曲线下面积为 0.632,灵敏度为 46.90%,特异度为 75.00%;ApoA 曲线下面积为 0.646,灵敏度为 41.70%,特异度为 83.00%;年龄曲线下面积为 0.672,灵敏度为 80.20%,特异度为 54.00%。分析原因可能为:本研究数据样本量不足;TC 影响因素众多,如药物服用、年龄、体重等,但本研究并未完全排除。如 TC 可能在  $>55$  岁患者中无显著相关性<sup>[25]</sup>;TC 包含物质众多,并非均为 PD 保护性因素;TC 与 PD 相关性并不十分明确,脂蛋白结合的胆固醇难以穿过血脑屏障,不能排除反向因果可能<sup>[26]</sup>。而 TG 的 ROC 曲线下面积为 0.685,诊断效果并不十分理想,考虑原因可能为患者服用药物影响研究结果;外周血液因子影响因素众多;血液因子可能受到年龄及病程的影响。

综上所述,TG、HDL-C、ApoA、BUA 均为 PD 发病的保护因素,年龄为 PD 危险因素。目前 PD 病情诊断仍多依赖于运动症状的表现,但很多患者在核心症状出现前的数年甚至数十年已经出现病情的进展,且临床医生对于患者临床表现及多巴胺负荷试验结果的判断带有主观性,而客观的影像学诊断如 DAT 功能显像并没有临床普及,因此外周血指标的

客观数值可以帮助临床发现PD危险因素的存在,并予以干预。PD与血脂、BUA之间的关系机制尚不明确,体内机制复杂,故需要大样本、多中心的临床研究进一步探究。

#### 参考文献:

- [1] Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
- [2] Ye H, Robak LA, Yu M, et al. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome [J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 95-121.
- [3] Cabreira V, Massano J. Parkinson's Disease: Clinical Review and Update [J]. Acta Med Port, 2019, 32(10): 661-670.
- [4] Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's Disease: A new clinical state of the art [J]. Ageing Res Rev, 2023, 84: 101834.
- [5] Ruoqing J. Parkinson's disease: Pathology and treatment [J]. AIP Conf Proc, 2022, 2589(1): 020003.
- [6] Rajan S, Kaas B. Parkinson's Disease: Risk Factor Modification and Prevention [J]. Semin Neurol, 2022, 42(5): 626-638.
- [7] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. The Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [8] Chang KH, Chen CM. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease [J]. Antioxidants, 2020, 9(7): 597-627.
- [9] Shi X, Zheng J, Ma J, et al. Low serum uric acid levels are associated with the nonmotor symptoms and brain gray matter volume in Parkinson's disease [J]. Neurological Sciences, 2021, 43(3): 1747-1754.
- [10] Fais M, Dore A, Galioto M, et al. Parkinson's Disease-Related Genes and Lipid Alteration [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7630-7642.
- [11] Dionísio PA, Amaral JD, Rodrigues CMP. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2021, 67: 101263.
- [12] Ganguly U, Singh S, Pal S, et al. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 702639.
- [13] Dănău A, Dumitrescu L, Lefter A, et al. Serum Uric Acid Levels in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Electronic Medical Record Database Study from a Tertiary Referral Centre in Romania [J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(2): 245-255.
- [14] Seifār F, Dinasarapu AR, Jinnah HA. Uric Acid in Parkinson's Disease: What Is the Connection? [J]. Mov Disord, 2022, 37(11): 2173-2183.
- [15] Lawton M, Baig F, Toulson G, et al. Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: The Oxford discovery cohort [J]. Mov Disord, 2020, 35(2): 279-287.
- [16] Grazyńska A, Adamczewska K, Antoniuk S, et al. The Influence of Serum Uric Acid Level on Non-Motor Symptoms Occurrence and Severity in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonisms - A Systematic Review [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9): 972-984.
- [17] Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86(16): 6377-6781.
- [18] Koros C, Simitsi AM, Papagiannakis N, et al. Serum Uric Acid as a Putative Biomarker in Prodromal Parkinson's Disease: Longitudinal Data from the PPMI Study [J]. J Parkinsons Dis, 2023, 13(5): 811-818.
- [19] Fanning S, Selkoe D, Dettmer U. Parkinson's disease: proteinopathy or lipidopathy? [J]. NPJ Parkinsons Dis, 2020, 6: 3-11.
- [20] Galper J, Dean NJ, Pickford R, et al. Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with Parkinson's disease [J]. Brain, 2022, 145(10): 3472-3487.
- [21] Pingale TD, Gupta GL. Novel therapeutic approaches for Parkinson's disease by targeting brain cholesterol homeostasis [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(7): 862-873.
- [22] García-Sanz P, M F G Aerts J, Moratalla R. The Role of Cholesterol in  $\alpha$ -Synuclein and Lewy Body Pathology in GBA1 Parkinson's Disease [J]. Mov Disord, 2021, 36(5): 1070-1085.
- [23] Turri M, Marchi C, Adorni MP, et al. Emerging role of HDL in brain cholesterol metabolism and neurodegenerative disorders [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2022, 1867(5): 159123.
- [24] Cho KH. The Current Status of Research on High-Density Lipoproteins (HDL): A Paradigm Shift from HDL Quantity to HDL Quality and HDL Functionality [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3967-3986.
- [25] Hu G. Total cholesterol and the risk of Parkinson's disease: a review for some new findings [J]. Parkinsons Dis, 2010, 2010: 836962.
- [26] Jiang Z, Xu X, Gu X, et al. Effects of Higher Serum Lipid Levels on the Risk of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Front Neurol, 2020, 11: 597-607.

收稿日期: 2023-10-07; 修回日期: 2023-11-16

编辑/杜帆