

帕金森病患者血清同型半胱氨酸、脑源性神经营养因子、 α -突触核蛋白水平与脑白质病变的关系研究

徐平¹, 祝小燕¹, 周帅¹, 李根辉¹, 于明²

1. 江苏省扬中市人民医院, 江苏 扬中 212299; 2. 江苏大学附属医院, 江苏 镇江 212000

【摘要】目的 探讨帕金森病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、脑源性神经营养因子(BDNF)、 α -突触核蛋白(α -Syn)水平与脑白质病变的关系。**方法** 选取扬中市人民医院 2022 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 104 例帕金森病患者为观察组,并选取同期健康体检者 60 例为对照组,收集两组临床资料并测定血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平;依据脑白质病变分级将观察组患者分正常组、轻度病变组、中度病变组及重度病变组,比较四组临床资料以及上述指标,并采用多因素 Logistic 回归分析帕金森病患者脑白质病变的影响因素、受试者工作特征曲线(ROC)分析生化指标对脑白质病变的预测价值。**结果** 观察组血清 Hcy、 α -Syn 水平高于对照组,BDNF 水平低于对照组($P<0.05$);轻度病变、中度病变及重度病变组患者年龄、病程、Hoehn-Yahr(HY)分级、统一帕金森病评定量表(UPDRS)-III 评分、Hcy、 α -Syn 水平高(大)于正常组,BDNF 水平低于正常组($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,Hcy、BDNF、 α -Syn 水平为帕金森病患者脑白质病变的影响因素($P<0.05$);结果显示 α -Syn 水平诊断帕金森病患者脑白质病变的 AUC 值最高为 0.949,敏感度、特异度分别为 82.69%、96.67%;其次为 BDNF(0.829);且 α -Syn 诊断 AUC 值明显高于 BDNF、Hcy 诊断($Z=2.832, 4.991, P<0.05$)。**结论** Hcy、 α -Syn 升高是帕金森病患者脑白质病变的独立危险因素,BDNF 升高是其保护因素,且 Hcy、 α -Syn、BDNF 可作为帕金森病患者是否发生脑白质病变的生物标志物。

【关键词】 帕金森病;脑白质病变;同型半胱氨酸;脑源性神经营养因子; α -突触核蛋白

【中图分类号】 R742.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0071-04

Study on the relationship between the levels of serum homocysteine, brain-derived neurotrophic factor and α -synuclein and the leukodystrophy in patients with Parkinson's disease XU Ping¹, ZHU Xiao-yan¹, ZHOU Shuai¹, LI Gen-hui¹, YU Ming² 1. Yangzhong People's Hospital, Yangzhong 212299, China; 2. The Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

【Corresponding author】 YU Ming

【Abstract】Objective To explore the relationship between the levels of serum homocysteine (Hcy), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and α -synuclein (α -Syn) and the leukodystrophy in patients with Parkinson's disease. **Methods** One hundred and four patients with Parkinson's disease admitted to our hospital from June 2022 to June 2023 were selected as an observation group. Meanwhile, 60 healthy individuals who received physical examinations in the same time were selected as a control group. Clinical data of both groups were collected. Serum levels of Hcy, BDNF and α -Syn were measured. According to the severity of leukodystrophy, the patients in the observation group were further divided into a normal group, a mild lesion group, a moderate lesion group, and a severe lesion group. Clinical data and above-mentioned indicators of the four groups were compared. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the influencing factors of leukodystrophy in patients with Parkinson's disease. The predictive value of biochemical indicators for leukodystrophy was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The levels of serum Hcy and α -Syn were higher while BDNF level was lower in the observation group than those in the control group ($P<0.05$). Patient age, course of disease, Hoehn-Yahr (HY) stages, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-III scores, Hcy and α -Syn levels in the mild lesion group, the moderate lesion group and the severe lesion group were higher/larger than those in the normal group, while BDNF level was lower than that of the normal group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis found that the levels of Hcy, BDNF and α -Syn were influencing factors of leukodystrophy in patients with Parkinson's disease ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of α -Syn level for diagnosing leukodystrophy in patients with Parkinson's disease was the largest (0.949). Its sensitivity and specificity were 82.69% and 96.67%, respectively. The second was BDNF (0.829). The AUC of α -Syn was significantly larger than that of BDNF or Hcy ($Z=2.832, 4.991, P<0.05$). **Conclusions** Elevated Hcy and α -Syn are independent risk factors for leukodystrophy in patients with Parkinson's disease, while elevated BDNF is a protective factor. Hcy, α -Syn and BDNF can serve as biomarkers for leukodystrophy in patients with Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson's disease; Leukodystrophy; Homocysteine; Brain-derived neurotrophic factor; α -synuclein

帕金森病属于中老年群体常见神经系统退行

性疾病,其病情复杂、进展缓慢,大部分患者在接受治疗后病情仍无法得到有效控制^[1]。既往研究发现^[2],相较于同龄健康人群,帕金森病患者存在更多的脑白质病变表现。当前临床研究认为,脑白质病变属于一种脑小血管病变,临床可用过影像学手

【基金项目】江苏省卫生健康委员会科研基金资助项目(编号: ZD2022062)

【通讯作者】于明

段诊断鉴别,但目前有关其发病机制及病因尚不明确^[3]。有研究指出^[4,5],脑白质病变患者病变情况与患者运动障碍及认知功能障碍症状有关,脑白质病变是导致老年人发生帕金森病的危险因素。因此针对帕金森病患者脑白质病变的相关研究是临床关注的重点。同型半胱氨酸(Hcy)可引起患者多巴胺(DA)神经元的死亡以及血管内皮损伤,进而引发脑小血管疾病^[6]。脑源性神经营养因子(BDNF)在人体中可促进神经细胞修复,发挥保护神经元的作用^[7]。 α -突触核蛋白(α -Syn)主要存在于突触前末端的酸性蛋白,是死亡伴路易体的主要成分,而帕金森病的发生与死亡伴路易体或脑中黑质 DA 能神经元变性有关^[8]。故上述指标可能与帕金森病患者脑白质病变存在关联,而目前国内针对帕金森病患者脑白质病变与 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平的相关研究有限,且鲜有研究分析上述指标在帕金森病患者脑白质病变中的价值。本研究选取帕金森病患者与同期健康体检者为研究对象,分析上述指标与帕金森病患者脑白质病变的关系,旨在为临床早期诊断干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 6 月至 2023 年 6 月扬中市人民医院收治的 104 例帕金森病患者(观察组)。纳入标准:①年龄>18 岁;②符合帕金森病诊断标准^[9]且经临床神经内科医师诊断;③依从性良好;④临床资料完整。排除标准:①合并心、肝、肾等脏器功能障碍者;②合并继发性帕金森综合征\帕金森叠加综合征者;③合并精神疾病者;④入组前服用影响本研究检验指标药物者。选取同期健康体检者 60 例作为对照组。本研究经本院医学伦理委

员会审批,且所有研究对象或家属均知情同意。

1.2 方法 ①资料收集:患者入院后由研究人员查阅电子病历,收集临床资料,包括人口学资料、病史、吸烟、饮酒史及实验室指标水平,帕金森患者额外收集病程、Hoehn-Yahr(HY)分级、统一帕金森病评定量表(UPDRS-Ⅲ)评分等资料。②脑白质病变诊断:入院后患者接受 MRI 头部扫描,序列包括 DWI、T1WI、T2WI 及 FLAIR,并由两名高资历放射科医师进行判断,统一意见。采用改良 Fazekas 分级^[10]脑白质视觉模拟评分量表于 FLAIR 序列上应用,将脑白质病变分为 0~3 级(正常~重度病变),分级标准见参考文献^[10]。统计患者脑白质病变情况,并依据诊断结果将观察组患者分为正常组(24 例)、轻度病变组(39 例)、中度病变组(25 例)、重度病变组(16 例)。③血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 指标检测:患者入院后,采集空腹肘静脉血 6 ml,离心取血清,采用酶联免疫吸附吸附法检测血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平,操作严格按照说明书,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;采用 ROC 曲线分析 Hcy、BDNF、 α -Syn 对帕金森病患者脑白质病变的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 观察组血清 Hcy、 α -Syn 水平高于对照组,BDNF 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

项目	观察组(<i>n</i> =104)	对照组(<i>n</i> =60)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	68.16±8.33	67.92±8.65	<i>t</i> =0.175	0.861
性别[<i>n</i> (%)]	男	42(40.38)	$\chi^2=0.333$	0.564
	女	62(59.62)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]	12(11.54)	8(13.33)	$\chi^2=0.115$	0.735
高血压[<i>n</i> (%)]	28(26.92)	17(28.33)	$\chi^2=0.038$	0.845
冠心病[<i>n</i> (%)]	13(25.96)	9(15.00)	$\chi^2=0.205$	0.651
吸烟史[<i>n</i> (%)]	20(19.23)	11(18.33)	$\chi^2=0.020$	0.888
饮酒史[<i>n</i> (%)]	14(13.46)	9(15.00)	$\chi^2=0.075$	0.785
Hcy(μmol/L)	14.56±3.76	11.47±3.01	<i>t</i> =5.437	<0.001
BDNF(μg/L)	4.42±0.58	6.79±2.01	<i>t</i> =11.261	<0.001
α -Syn(μg/L)	12.34±3.53	7.09±1.56	<i>t</i> =10.911	<0.001

2.2 观察组不同脑白质病变分级的临床资料比较 轻度病变组、中度病变组、重度病变组患者年龄、病程、HY 分级、UPDRS-Ⅲ评分、Hcy、 α -Syn 水平

高于正常组,BDNF 水平低于正常组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 观察组不同脑白质病变分级的临床资料比较

项目	正常组(<i>n</i> =24)	轻度病变组(<i>n</i> =39)	中度病变组(<i>n</i> =25)	重度病变组(<i>n</i> =16)	统计量	<i>P</i>
年龄(岁)	62.16±9.13	68.12±8.84	70.58±6.75	71.89±6.31	<i>F</i> =0.175	0.861
性别[<i>n</i> (%)]	男	10(41.67)	14(35.90)	11(44.00)	$\chi^2=0.554$	0.907
	女	14(58.33)	25(64.10)	14(56.00)		
糖尿病[<i>n</i> (%)]	3(12.50)	4(10.26)	2(8.00)	3(18.75)	$\chi^2=1.206$	0.751
高血压[<i>n</i> (%)]	7(29.17)	8(20.51)	8(32.00)	5(31.25)	$\chi^2=1.356$	0.716
冠心病[<i>n</i> (%)]	3(12.50)	2(5.13)	4(16.00)	4(25.00)	$\chi^2=4.503$	0.212
吸烟史[<i>n</i> (%)]	5(20.83)	6(15.38)	4(16.00)	5(31.25)	$\chi^2=2.067$	0.559
饮酒史[<i>n</i> (%)]	5(20.83)	3(7.69)	3(12.00)	3(18.75)	$\chi^2=2.664$	0.446
病程(年)	3.24±0.82	4.36±1.21	4.68±1.53	6.42±2.10	<i>F</i> =29.408	<0.001
HY 分级(级)	1.71±0.52	2.19±0.71	2.45±0.61	2.91±0.74	<i>F</i> =10.322	<0.001
UPDRS-III 评分(分)	13.24±3.58	16.52±4.82	17.33±3.89	19.55±3.43	<i>F</i> =12.781	<0.001
Hcy(μmol/L)	11.44±2.96	12.58±4.02	15.61±3.17	21.03±5.29	<i>F</i> =25.381	<0.001
BDNF(μg/L)	6.13±0.87	5.72±0.76	4.86±0.72	4.15±0.28	<i>F</i> =36.443	<0.001
α-Syn(μg/L)	9.06±1.52	15.44±5.56	19.40±6.49	22.35±6.81	<i>F</i> =22.162	<0.001

2.3 帕金森病患者脑白质病变的影响因素分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示, Hcy、BDNF、

α-Syn 为帕金森病脑白质病变的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 帕金森病患者脑白质病变影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
Hcy	0.491	0.091	29.113	<0.001	1.634	1.367~1.953
BDNF	-1.159	0.161	51.822	<0.001	0.314	0.229~0.430
α-Syn	1.428	0.582	6.020	0.015	4.170	1.333~13.049

2.4 血清 Hcy、BDNF、α-Syn 水平对帕金森病患者

脑白质病变的诊断效能 α-Syn 水平诊断帕金森病患者脑白质病变的 AUC 值最高为 0.949, 敏感度、特异度分别为 82.69%、96.67%; 其次为 BDNF

(0.829); 且 α-Syn 诊断 AUC 值明显高于 BDNF、Hcy 诊断($Z=2.832、4.991, P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 4 血清 Hcy、BDNF、α-Syn 水平对帕金森病患者脑白质病变的诊断效能

指标	AUC	<i>Z</i>	<i>P</i>	约登指数	cut-off	敏感度(%)	特异度(%)
Hcy	0.744(0.671~0.809)	6.230	<0.001	0.360	>14.647	50.96	85.00
BDNF	0.829(0.763~0.884)	8.157	<0.001	0.667	≤5.628	100.00	66.67
α-Syn	0.949(0.903~0.977)	27.050	<0.001	0.794	>9.749	82.69	96.67

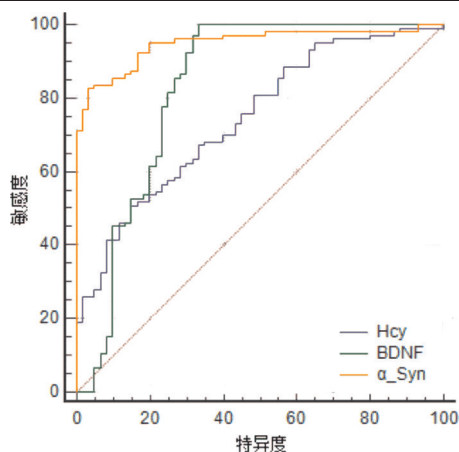


图 1 Hcy、BDNF、α-Syn 水平诊断帕金森病患者脑白质病变的 ROC 曲线图

3 讨论

研究表明^[11,12], 帕金森病主要病理变化在于黑质 DA 能神经元退化或死亡伴路易体形成, 造成黑质-纹状体通路受损, 尾状核和壳核区的脑中黑质 DA 能神经元数量下降。近年来研究显示^[13], 帕金森病患者多数存在脑白质病变现象, 而脑白质病变者其皮质额叶下环路、纹状体环路等相关功能可出现障碍, 导致帕金森病患者步态异常、失去平衡或认知减退, 严重影响患者生活质量。因此帕金森病与脑白质病变的研究具有重要意义, 而目前研究关于两者之间的机制尚不明确。

体内 Hcy 通过活化胞膜上离子通道, 诱导 Ca^{2+}

内流,从而加速神经细胞的氧化应激,造成神经细胞的损害^[14]。既往研究显示^[15],血中高浓度 Hcy 为帕金森病患者的危险因素。本研究结果显示,正常对照患者血清 Hcy 水平明显低于帕金森病患者;另在帕金森病患者的比较中发现,随着帕金森患者脑白质病变程度加重,Hcy 水平随之升高;且在回归分析中显示,Hcy 升高为脑白质病变的危险因素,与既往研究相符;分析上述原因,笔者认为 Hcy 升高导致脑白质病变加重的机制可能与对氧化应激的促进,增加淀粉样蛋白累积有关。BDNF 在人体主要以二聚体的形式存在于体内,可存在受损神经元再生修复,抑制神经细胞退行性病变^[16]。研究指出^[17],在患者脑组织受损时,脑中 BDNF 可通过血脑屏障进入血循环,因此血清中 BDNF 可反映脑组织中 BDNF 水平。BDNF 的表达水平升高,代表受损神经元的修复激活。本研究结果显示,正常对照患者血清 BDNF 水平高于帕金森病患者,且随着脑白质病变程度的加重,BDNF 水平相应降低,且回归分析显示,BDNF 升高为脑白质病变的保护因素。 α -Syn 在体内磷酸化可形成寡聚体或多聚体,进而组成脑内死亡伴路易体,阻碍黑质纹状体通路导致帕金森发生;同时 α -Syn 能通过 Toll 样受体 4 激活受体神经元周边的小胶质细胞,导致过氧化物、NO 等毒性物质的释放,加剧黑质 DA 能神经元损伤^[18,19]。本研究结果显示,正常对照患者 α -Syn 水平低于帕金森患者,且随着患者脑白质病变的加重, α -Syn 水平随之呈现升高趋势;回归分析显示 α -Syn 水平升高为帕金森患者脑白质病变的危险因素。基于以上研究结果可发现,血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平与帕金森病患者脑白质病变的发生具有显著相关性,因此笔者考虑可将上述指标运用于帕金森病患者脑白质病变的诊断中,对上述指标进行 ROC 分析发现,血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平诊断帕金森病患者脑白质病变的 AUC 值分别为 0.744、0.829、0.949,上述指标均具有一定诊断效能,其中 α -Syn 诊断效能及特异度最优,BDNF 的诊断敏感度最高。

综上所述,帕金森病患者的脑白质病变与 Hcy、 α -Syn 升高有关,BDNF 升高是其保护因素;且血清 Hcy、BDNF、 α -Syn 水平对帕金森病患者脑白质病变具有一定预测价值,可用于临床辅助诊断,可为帕金森病患者早期诊断治疗提供参考。

【参考文献】

[1] 刘川,李环,王大伟. 霍山石斛多糖对帕金森病模型小鼠脑组织

- 氧化应激和炎症反应的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023,49(1):110-115.
- [2] 吕小涵,成斯琪,陈杏雨,等. 脑白质病变与帕金森病[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2022,31(4):320-325.
- [3] 申煜. 偏头痛脑白质病变的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(4):189-192.
- [4] 张绿明,万志荣,韩旭,等. 血管性帕金森综合征与帕金森病影像学脑白质病变及"燕尾征"改变的差异[J]. 临床神经病学杂志,2020,33(5):371-374.
- [5] 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.
- [6] 李明旭,黄超娟,张伟,等. 同型半胱氨酸对小动脉硬化型脑小血管病患者的脑灌注和认知功能的影响[J]. 中华神经科杂志,2023,56(11):1244-1253.
- [7] 都业铭,张云巧,王宗琦,等. 重症抑郁障碍患者躯体症状与脑源性神经营养因子和炎症因子的相关性研究[J]. 中国全科医学,2023,26(12):1463-1471.
- [8] 孙胜男,肖琪,范丽珊,等. α -突触核蛋白与帕金森病的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(8):1201-1205.
- [9] 刘凤春,孟茜,宋晓萌,等. 基于互动达标理论的八段锦运动在帕金森病人中的应用[J]. 护理研究,2023,37(18):3388-3391.
- [10] 王琳,赵小媛,江俊莹,等. 脑白质高信号而非脑小血管病总体负担与急性缺血性卒中患者转归相关[J]. 国际脑血管病杂志,2020,28(6):420-425.
- [11] 时凯旋,王晓京,侯莉娟. 目标导向-习惯化控制:从环路、功能到运动康复帕金森病的神经可塑性机制[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(1):178-185.
- [12] 陈苗,张岗,王文佳,等. 合成 MRI 联合 VBM 脑分区在早期帕金森病诊断中的应用[J]. 磁共振成像,2023,14(10):20-25.
- [13] 凌冰冰,鲁毅,赵卫,等. 早期帕金森病脑白质特征的扩散张量成像基于纤维束追踪空间统计分析[J]. 中国医学影像学杂志,2015,23(8):567-572.
- [14] 张煜,董金霞,李青,等. 老年帕金森病患者血清 $A\beta$ 1-42、EGF 和 Hcy 水平与认知功能障碍及疾病严重程度的关系及其预测价值分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(11):2186-2190.
- [15] 张家和,柯开富,施建生,等. 尿酸、CysC 及 Hcy 与老年帕金森病患者病程及疾病严重程度相关性分析[J]. 中国医药导报,2022,19(5):82-85.
- [16] 陈柏希,王婉仪,詹翠京,等. 血管性帕金森综合征与帕金森病的临床特征及脑白质高信号差异性研究[J]. 中国卒中杂志,2023,18(8):858-866.
- [17] 秦维,王妹妹,吴海珠. 血清 BDNF 与颅脑损伤患者病情及预后的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(6):721-724.
- [18] 车环宇,赵凌志,倪雪,等. Alpha-synuclein 自身抗体用作帕金森病抗体治疗的探索研究[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(23):2911-2915.
- [19] 王一帆,田甜,闫伟广,等. miR-7 和 miR-153 抑制 α -syn 表达在百草枯诱导多巴胺能神经元损伤中的作用机制[J]. 毒理学杂志,2021,35(2):152-158.

(收稿日期:2024-01-17;修回日期:2024-03-21)

(本文编辑:林 赞)