

不同病程的帕金森病患者血清 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平变化及其临床意义

张宁 张冠群 刘焕

【摘要】 目的 探究不同病程的帕金森病患者血清 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平变化及其临床意义。**方法** 收集 2016 年 6 月 - 2018 年 5 月来本院治疗的 PD 患者 150 例为观察组,选取 150 例健康志愿者为对照组,测定观察组与对照组血清中的 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平。**结果** 观察组和对照组的 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平存在显著性差异($P < 0.05$),与对照组比较,观察组的 YKL-40 水平明显升高($P < 0.05$),A β 1-42 水平显著降低($P < 0.05$),虽然 BDNF 水平有降低趋势,但无明显差异($P > 0.05$)。早期患者的血清 YKL-40 水平明显低于中晚期患者($P < 0.05$)。Spearman 秩和相关分析显示,血清 YKL-40 水平与 PD 患者病程呈正相关($r_s = 0.01, P < 0.05$)。**结论** PD 患者血清中的 YKL-40 水平明显升高,A β 1-42 水平显著降低,且早期 PD 患者的血清 YKL-40 水平明显低于中晚期 PD 患者,血清 YKL-40 水平可能有助于判断 PD 患者的病程。

【关键词】 β -淀粉样蛋白 1-42 人软骨糖蛋白 40 脑源性神经营养因子 帕金森病

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)06-0737-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.023

帕金森病(PD)是一种常发生在中老年的发展缓慢的神经退变性病变。近几十年来我国的帕金森病总患病的人数逐年增加,约有 90% 以上的 PD 患者年龄在 50 岁以上^[1]。PD 患者的早期表现常为震颤、动作缓慢或失灵、语言、写字、精神障碍等症状,通常从发病到确诊约为 3 年。目前,对于 PD 的诊断主要是通过观察患者的特殊临床症状,对于 PD 的治疗常应进行综合治疗如药物、理疗、生活护理等^[2-3]。临床上对于 PD 的药物治疗常采用抗胆碱能、抗组织胺、左旋多巴等药物。PD 患者的发病时间较长,目前在治疗方面上也多为改善患者的临床表现,但还不能达到治愈的效果。目前,对于帕金森病的发病原因至今不明确^[4]。有文献报道,通过检测患者脑内的 β -淀粉样蛋白 1-42(A β 1-42)、人软骨糖蛋白 40(YKL-40)及脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平有利于 PD 的诊断^[5-7]。本研究旨在了解不同病程的帕金森病患者血清 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平变化及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 6 月 - 2018 年 5 月来本院就诊的

神经内科帕金森病患者共 150 例作为研究对象。以上患者的诊断标准均应符合英国脑库(UKPD)的标准。纳入标准:①能够独立完成研究实验内容;②没有 PD 史;③本研究经院伦理委员会的批准,并且研究前患者和家属均签署知情同意书。排除标准:①先前有 PD 综合征患者;②有严重的器官功能障碍患者;③有血管、免疫、肿瘤等疾病的患者。

1.2 血清 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平检测和帕金森病综合评分量表(UPDRS)评分

所有 PD 患者于早晨空腹进行静脉抽血 5 mL,在 4℃ 下以 3500 r/min 进行离心 15 min,将血清在 -70℃ 冰箱中进行保存备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)对血清中 A β 1-42、YKL-40、BDNF 水平进行检测,使用时严格按照武汉默沙克生物科技有限公司提供的试剂盒说明书进行操作。

帕金森病综合评分量表(UPDRS):是在 PD 患者安静缓和的状态下由专业的神经内科医务人员进行评分。UPDRS 主要包括 6 部分,本研究主要选择前四部分。①第 1 部分是精神、活动和情绪评分,用来判断 PD 患者的这三方面的功能障碍;第 2 部分是日常活动评分,用来判断其日常生活能力;第 3 部分是运动功能评分,用来判断其运动功能。上述各部分均分为 5 个级别,等级越高说明患者症状越重;②第 4 部分是 Hoehn-Yahr 分级,用来判断患者的疾病进展程度。用 HY 分级 < 3 级表示是疾病的早

期,用 HY 分级≥3 级表示是疾病的中晚期。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 20.0 软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;PD 患者血清 YKL-40 水平与 PD 患者病程的关系采用 Spearman 秩和相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者的血清 Aβ1-42、YKL-40、BDNF 水平比较

与对照组比较,观察组的 YKL-40 水平显著升高($P < 0.05$),Aβ1-42 水平显著降低($P < 0.05$),虽然 BDNF 水平有降低趋势但不显著($P > 0.05$) (表 1)。

表 1 2 组患者血清 Aβ1-42、YKL-40、BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (<i>n</i>)	Aβ1-42	YKL-40 (μg/μL)	BDNF (μg/μL)
对照组	75	1.27 ± 0.48	3.31 ± 0.82	6.78 ± 3.91
观察组	75	0.94 ± 0.32*	4.23 ± 1.31*	5.54 ± 4.21

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 不同病程 PD 患者血清中 Aβ1-42、YKL-40、BDNF 水平比较

早期患者的血清 YKL-40 水平明显低于中晚期患者($P < 0.05$),但早期患者的血清 Aβ1-42、BDNF 水平与中晚期患者比较无明显差异($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 不同病程的 PD 患者的 Aβ1-42、YKL-40、BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

不同病程患者	例数 (<i>n</i>)	Aβ1-42	YKL-40 (μg/μL)	BDNF (μg/μL)
早期患者	50	1.02 ± 0.50	3.34 ± 0.79	4.82 ± 3.68
中晚期患者	100	0.98 ± 0.47	4.43 ± 1.54*	5.21 ± 3.72

注:与早期患者比较,* $P < 0.05$

2.3 Spearman 秩和相关分析

Spearman 秩和相关分析显示,PD 患者血清 YKL-40 水平与 PD 患者的病程呈正相关($r_s = 0.01, P < 0.05$)。

3 讨 论

淀粉样前体蛋白(APP)是 β-淀粉样蛋白(Aβ)的前体蛋白。当处于生理状态时脑内 Aβ 是处于生成和降解状态的动态平衡,通过 β-分泌酶可产生胰岛素降解酶和脑啡肽酶这两种酶。如果编码 APP

的基因突然产生了突变,或者一些原因使得 β-分泌酶的活性突然增高时,此时 β-分泌酶和 γ-分泌酶会将 APP 进行切割产生 Aβ,生成 Aβ1-40 和 Aβ1-42 两种蛋白;与 Aβ1-40 比较,虽然 Aβ1-42 水平较低,但是它更容易聚集,并且它的神毒性较强^[8-10]。PD 患者的病理特点是中脑黑质致密部多巴胺能神经元发生变性缺失,而 Aβ 能够使多巴胺能神经元处于进行性变性状态,能够显著改变多巴胺能神经元的形态,该特征是呈剂量依赖性的。YKL-40 是处在 1q32 染色上,它可以对类壳质酶蛋白物进行编码,在一些炎性反应疾病中 YKL-40 表达会增加。有文献报道,在阿尔茨海默病的发病中 YKL-40 起到重要作用^[11-12]。目前,由于 PD 的发病原因多样,到现在还不甚清楚,临床上对 PD 进行诊断时,常通过观察患者的临床表现,目前还没有特异性的生化指标进行诊断。BDNF 能够使中脑内的多巴胺能神经元生存,并且还可以对多巴胺能神经元进行形态分化,例如使细胞增大,使神经元树突的分枝增加等^[13-14]。本研究结果发现,与对照组比较,观察组的 YKL-40 水平显著升高($P < 0.05$),Aβ1-42 水平显著降低($P < 0.05$),虽然 BDNF 水平有降低趋势但不显著($P > 0.05$)。由于 Aβ1-42 可使血脑屏障的渗透性增大,从而更好的与损伤的蛋白进行接触,使屏障上的 Aβ1-42 内向进行转运的次数比外向转运的多,此时患者脑内的 Aβ1-42 水平显著增加,不断积累产生聚集沉积。由此可得出 YKL-40 水平可能与 PD 患者炎性反应发生的过程有关联。通过以上结果可以得出,BDNF 水平的高低与 PD 疾病的轻重程度无关。

本研究结果显示,早期患者的血清 YKL-40 水平明显低于中晚期患者($P < 0.05$);Spearman 秩和相关分析显示血清 YKL-40 水平与 PD 患者病程呈正相关。目前常依据患者在临床上所表现出的症状严重程度,按照 HY 分级方法将 PD 的病程分为早期及中晚期两个阶段。本研究结果表明,中晚期患者的 Aβ1-42 水平与早期患者比较有所降低,但是两者比较差异不显著,无统计学意义。有研究报道,在 PD 晚期患者的皮质和海马中 Aβ 和 α-突触核蛋白会发生异常聚集现象,随着 PD 病程的不断发展,低聚性的 Aβ 会对血脑屏障产生损伤,使得内向转运次数增加,脑脊液中可溶性的 Aβ 水平降低,血清中的 Aβ1-42 水平也降低^[15]。