

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180963

帕金森病患者血清瘦素水平及其影响因素分析

常 利, 李合华, 宋志秀

新乡医学院第一附属医院神经内科, 新乡 453100

[摘要] **目的:**探讨帕金森病(Parkinson disease, PD)患者血清瘦素水平及其影响因素。**方法:**纳入114例PD患者作为试验组,另选择体检结果正常的健康人55名作为健康对照组。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测所有研究对象的血清瘦素水平,对影响PD患者血清瘦素水平的影响因素进行单因素和logistic多因素回归分析。采用Spearman相关系数分析血清瘦素水平与PD患者病程和疾病严重程度的相关性。**结果:**PD患者血清瘦素水平为 (5.43 ± 1.93) g/L,低于健康对照组($t = -24.606, P < 0.000$)。Logistic多因素及Spearman分析结果显示,PD患者病程($OR = 0.567, r = -1.783, P = 0.002$)、病情严重程度($OR = 0.203, r = -0.422, P = 0.003$)、体质指数($OR = 4.369, r = 0.768, P = 0.000$)与血清瘦素水平相关。**结论:**PD患者血清瘦素水平显著降低,且患者病程越长、病情越严重或BMI越高,瘦素水平越低。

[关键词] 帕金森病;瘦素;相关性**[中图分类号]** R 742.5 **[文献标志码]** A

Analysis of serum leptin level in patients with Parkinson disease and its influence factors

CHANG Li, LI He-hua, SONG Zhi-xiu

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, Henan, China

[Abstract] **Objective:** To explore the level of serum leptin in patients with Parkinson disease (PD) and the related influence factors. **Methods:** A total of 114 patients with PD were enrolled into the experimental group, and 55 healthy individuals were selected as the control group. The serum leptin level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The level of serum leptin and its influencing factors were evaluated by univariate and multivariate logistic analysis. The correlation between serum leptin level and duration and severity of the PD disease were explored by Spearman analysis. **Results:** The serum leptin level in PD group was (5.43 ± 1.93) g/L and lower than that in the control group ($t = -24.606, P < 0.000$). Multivariate logistic analysis and Spearman analysis showed that PD duration ($OR = 0.567, r = -1.783, P = 0.002$), PD severity ($OR = 0.203, -0.422, P = 0.003$), and body mass index (BMI; $OR = 4.369, r = 0.768, P = 0.000$) were correlated with the serum leptin level. **Conclusions:** The serum leptin level is lower in patients with PD, which might be positively correlated with the duration and severity of disease, while negatively correlated with the BMI.

[Key Words] Parkinson disease; leptin; correlation

帕金森病(Parkinson disease, PD)是中老年人中常见的慢性进展性神经系统退行性疾病。PD多以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直和姿势步态异常等为特征^[1]。PD病理改变以中脑黑质致密部多巴胺能神经元变性、坏死、缺失,神经胶质增生和路易小体形成为主^[1-2]。近年来研究认为,PD是由遗传、环境、老年化、免疫-炎症机制和氧化应激等多种因素介导的慢性疾病,但具体发病机制现尚不清楚^[3-5]。

瘦素是由肥胖基因编码的一种相对分子量为16 kDa的蛋白质,主要在脂肪组织中合成,可穿过血脑屏障并广泛分布于中枢神经系统^[6]。研究^[7-8]认为,瘦素在脑内具有神经保护等生理作用,可通过活化多种信号途径抑制多巴胺能神经元的退行性改变,进而对PD起到一定的治疗作用。目前,关于PD患者血清瘦素水平的变化在国内报道较少。本研究探讨了在本院治疗的PD患者的血清瘦素水平及其与PD临床特征的关系,现报告如下。

[收稿日期] 2018-09-02**[接受日期]** 2019-01-16**[基金项目]** 河南省医学科技攻关项目(201602175)。Supported by Henan Medical Science and Technology Key Problem Project(201602175)。**[作者简介]** 常 利,硕士生,主治医师。E-mail: 2649849283@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2017年1月至2018年6月于新乡医学院第一附属医院神经内科住院的PD患者114例(PD组)。其中,男性59例、女性55例,年龄39~57岁,平均(47.71±10.92)岁。将同时期在体检中心体检的健康人55名作为健康对照组,其中男性30名、女25名,年龄38~59岁,平均(45.18±12.54)岁。两组人群年龄和性别差异无统计学意义。PD诊断参考2016年中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制定的标准^[9]。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标及方法 清晨采集研究对象空腹外周静脉血5 mL于抗凝管中,常温下离心收集上层血清后置于-80℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)试剂盒检测所有研究对象血清瘦素水平(每名研究对象设置3个复孔,取平均值)。PD组患者的年龄、性别、体质指数(BMI)、病程、疾病严重程度、分型、是否合并慢性病等数据通过住院系统软件检索获得。病情严重程度采用Honehn-Yahr分级评估:I~II级为早期(轻度),III级为中期(中度),IV~V级为晚期(重度)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素分析采用Spearman相关检验;多因素分析采用logistic分析方法。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 PD组和健康对照组研究对象血清瘦素水平的比较 PD组患者血清瘦素水平为(5.43±1.93)g/L,低于健康对照组[(14.32±2.68)g/L],差异有统计学意义($t=-24.606, P<0.000$)。

2.2 PD患者血清瘦素水平影响因素的单因素分析 结果(表1)显示:PD患者血清瘦素水平在不同BMI、病程和病情严重程度间差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 PD患者血清瘦素水平影响因素的多因素分析 结果(表2)显示:PD患者的BMI、病程、病情严重程度是血清瘦素水平的影响因素($P<0.01$)。PD患者血清瘦素水平与疾病病程($r=-1.783$)、疾病的严重程度($r=-0.422$)负相关,与BMI正相关

($r=0.768$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 PD患者血清瘦素水平影响因素的单因素分析

变 量	<i>n</i>	瘦素 $\rho_B/(g\cdot L^{-1})$	统计值	<i>P</i> 值
性别			-1.581	0.117
男	59	5.23±1.82		
女	55	5.91±2.16		
年龄			-0.823	0.412
≥60岁	83	4.89±0.96		
<60岁	31	5.07±1.23		
BMI			7.255	<0.000
≥28 kg/m ²	45	7.02±2.43		
<28 kg/m ²	69	4.53±1.21		
病程			23.561	0.001
1~5年	24	8.15±2.74		
5~10年	62	5.97±3.10		
≥10年	28	3.34±1.27		
病情严重程度			12.231	0.023
轻度	67	6.24±2.97		
中度	23	5.21±1.36		
重度	24	3.76±2.11		
分型			1.662	0.079
震颤型	38	4.98±1.62		
强直型	27	5.85±2.90		
混合型	49	4.32±2.18		
合并高血压			-1.768	0.080
有	36	5.88±2.87		
无	78	4.96±2.44		
合并糖尿病			1.847	0.067
有	46	5.98±2.68		
无	68	5.02±2.75		
合并血脂异常			1.716	0.089
有	84	6.03±2.08		
无	30	5.29±1.87		

PD:帕金森病;BMI:体质指数

表2 PD患者血清瘦素水平影响因素的多因素分析

因 素	B 值	SE 值	χ^2 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
BMI	1.475	2.431	0.368	4.369(2.876~6.987)	0.000
病程	-0.552	0.197	7.851	0.576(0.162~0.957)	0.002
病情严重程度	-1.595	0.385	17.163	0.203(0.005~0.813)	0.003

PD:帕金森病;BMI:体质指数;95%CI:95%置信区间

3 讨 论

PD并非单因素所致,而是由多种因素如遗传、

环境、免疫-炎症机制和氧化应激等交互作用所致。目前多认为 PD 是在多种因素作用下通过线粒体功能障碍、细胞凋亡等机制导致黑质致密部多巴胺能神经元大量变性和丢失而发病^[10-11]。瘦素是一种具有多种生物学活性的蛋白质,主要的生理功能为抑制食欲和调节机体能量代谢。近年来发现瘦素具有神经保护作用,尤其在神经系统退行性疾病如 PD 的发病机制中具有一定保护作用^[7-8]。

陈立英等^[12]对 34 例 PD 患者采用瘦素治疗 2 周后发现,PD 患者神经功能恢复且未发生明显不良反应。Weng 等^[7]发现,一方面瘦素可逆转 6-羟基多巴导致的多巴胺能神经元退行性改变,同时能使纹状体多巴胺和高香草酸水平上升,进而改善机体的行为学功能;另一方面,瘦素可通过抑制 6-羟基多巴的神经毒性而使 caspase-3 活性降低,使 DNA 片段化和细胞色素 C 的释放减少,进而抑制神经细胞的凋亡。其他文献^[13-14]报道,瘦素也可通过多种信号转导途径增加脑源性神经营养因子的表达,而进一步抑制多巴胺神经元细胞的缺失。Lorefält 等^[15]的研究表明,瘦素缺失会引起小鼠脑多巴胺能神经元中多巴胺储存降低和神经传导能力下降。

线粒体功能障碍也是多巴胺能神经元退行性改变的机制之一。线粒体功能障碍导致大量氧自由基产生并引起氧化应激反应,造成神经元损伤和三磷酸腺苷(ATP)产生减少^[16]。研究^[16-17]发现,瘦素可促进线粒体解偶联蛋白 2(UCP2)的表达,而神经元内的 UCP2 在可通过清除活性氧、促进脂肪酸氧化及抑制丙酮酸代谢来调节线粒体生物能量的合成。上述研究提示,血清瘦素水平降低可能与 PD 发病有关。本研究发现,与健康人相比,PD 患者血清瘦素水平降低($P<0.05$),且 BMI、病程与病情的严重程度是其独立危险因素。

Ozdilek 等^[18]认为,PD 患者血清瘦素水平高于健康人水平;而 Kenangil 等^[19]和 Aziz 等^[20]认为,PD 患者血清瘦素水平与健康人差异无统计学意义。上述研究结果均不同于本研究结果,原因可能为其样本量均较少(约 30 例)。但上述 3 项研究与本研究均发现,PD 患者的血清瘦素水平与 BMI 正相关($P<0.05$)。该结果原因可能为瘦素主要由脂肪组织产生,BMI 相对较高的患者血清瘦素水平也相对较高。此外,Ozdilek 等^[18]发现,血清瘦素水平在女性和年龄较高的 PD 患者中升高,且与年龄正

相关($r=0.388, P=0.013$),这不同于本研究结果。

综上所述,关于 PD 患者血清瘦素水平及其影响因素的研究结果差异较大。但本研究样本量较其他结论不一致的研究大,发现 PD 患者血清瘦素处于较低水平。因此,PD 患者尤其是病程越长或病情越严重的患者,可通过适当增加高脂饮食或口服瘦素制剂提高血清瘦素水平,进而保护神经功能,改善相关临床症状。

参考文献

- [1] LEES A J, HARDY J, REVESZ T. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2009, 373(9680):2055-2066.
- [2] HIRSCH E C, JENNER P, PRZEDBORSKI S. Pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(1):24-30.
- [3] YI Z, DAWSON V L, DAWSON T M. Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7(4):240-250.
- [4] PHANI S, LOIKE J D, PRZEDBORSKI S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (Suppl 1): S207-S209.
- [5] 王刚,崔海伦,刘军,等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(1):19-24.
- [6] ABELLA V, SCOTECE M, CONDE J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(2):100-109.
- [7] WENG Z, SIGNORE A P, GAO Y, et al. Leptin protects against 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic cell death via mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(47):34479-34491.
- [8] KENANGIL G, ÖZDİLEK B. Serum leptin levels and cognition in Parkinson's disease patients[J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2016, 53(3):241-244.
- [9] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
- [10] AL SHAHRANI M, HEALES S, HARGREAVES I, et al. Oxidative stress: mechanistic insights into inherited mitochondrial disorders and Parkinson's disease[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(11). pii: E100.
- [11] NG C H, HANG L, LIM K L. Mitochondrial homeostasis in Parkinson's disease-a triumvirate rule? [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(8):1270-1272.
- [12] 陈立英,姜晔. 瘦素对帕金森病患者神经功能的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(8):152-153,157.
- [13] HIRSCH M A, VAN WEGEN E E H, NEWMAN M A, et al. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic

- factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7:7.
- [14] KIM K W, YONG L W, KO K S, et al. Smoking habits and neuropeptides: adiponectin, brain-derived neurotrophic factor, and leptin levels[J]. *Toxicol Res*, 2014, 30 (2): 91-97.
- [15] LOREFÄLT B, TOSS G, GRANÉRUS A K. Weight loss, body fat mass, and leptin in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(6):885-90.
- [16] BROOKES P S, YOON Y, ROBOTHAM J L, et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(4):C817-C833.
- [17] HO P W, HO J W, LIU H F, et al. Mitochondrial neuronal uncoupling proteins: a target for potential disease-modification in Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2012, 1(1):3.
- [18] OZDILEK B, KENANGIL G. Serum leptin concentrations in Turkish Parkinson's disease population[J]. *Parkinsons Dis*, 2014, 2014:576020.
- [19] KENANGIL G, ÖZDILEK B. Serum leptin levels and cognition in Parkinson's disease patients[J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2016, 53(3):241-244.
- [20] AZIZ N A, PIJL H, FRÖLICH M, et al. Leptin, adiponectin, and resistin secretion and diurnal rhythmicity are unaltered in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26 (4):760-761.
- [本文编辑] 姬静芳

