

1A7 * 3, and 1a9 * 22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal Cancer in two prospective studies in Japan[J]. Cancer Sci, 2013, 104 (12): 1662-1669.

1 家族肽 A 基因多态性与伊立替康所致不良反应的相关性研究[J]. 药物不良反应杂志, 2013, 15(3): 136-140.

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-04-22)

[19] 宋丽雪, 王金萍, 高昕, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶

• 综 述 •

尿酸与帕金森病非运动症状关系研究进展

刘 静 综述, 牟春地[△] 审校

(重庆市綦江区人民医院神经内科 401420)

关键词: 尿酸; 帕金森病; 非运动症状; 认知功能障碍

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.060 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)15-2219-03

帕金森病(PD)病理改变主要是黑质和蓝斑色素的神经细胞减少、变性和空泡形成。PD发生的病因可能与环境毒物、神经细胞老化、遗传等多因素作用相关,其具体的发病机制可能与氧化应激、线粒体功能缺陷、蛋白质调控异常等因素有关^[1]。临床表现以经典的四大症状(肌强直、震颤、姿势平衡障碍、运动迟缓)为主要表现,然而除运动症状外,绝大多数患者在病程进展中出现以睡眠相关运动障碍、自主神经症状、嗅觉减退、疼痛、抑郁等非运动症状^[2]。

尿酸(UA)是核酸与嘌呤碱的代谢产物,它可通过清除氧自由基、羟基自由基和抑制自由基损伤DNA等方式保护神经细胞,被广泛认为是一种抗氧化剂。在PD的细胞模型中,发现UA可以减轻氧化应激反应、改善线粒体功能障碍以及减少尾状核和黑质多巴胺(DA)的氧化^[3]。国内外学者研究发现,PD患者的UA可能会影响PD非运动症状及认知功能。本文就近几年关于这方面做系统性阐述。

1 UA参与PD的发病机制

UA的合成是通过黄嘌呤氧化酶的催化作用,先由次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,黄嘌呤再被氧化而成,谷酰胺和1-焦磷酸-5磷酸核糖的量;鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和次黄嘌呤核苷酸对酶的负反馈这两方面共同调节UA的合成,但细胞内1-焦磷酸-5磷酸核糖的水平起主要作用。由于大多数禽类和哺乳动物含有UA酶,UA可以被这个酶分解为尿囊素。但人类由于缺乏UA酶,在血液pH值正常时以离子形式存在,主要通过肾脏排出体外,少部分是通过过氧化物酶降解为尿囊素、二氧化碳或由肠道细菌分解^[4]。国内1项PD动物试验研究发现,小鼠给予1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶后自主活动计数、旋转试验、游泳试验、纹状体DA水平、黑质DA能神经元数目较对照组分别降低约45%、43%、22%、88%、58%;但肌苷预处理组对应指标分别降低约5%、11%、12%、71%、43%,两组对比差异具有统计学意义($P < 0.01$),证实肌苷对PD具有神经保护作用,其机制可能与UA具有清除氧自由基的作用有关^[5]。

近年文献报道UA可能通过以下几种途径参加PD的发病机制:(1)UA可抑制过氧亚硝基阴离子保护神经细胞。(2)

UA还可与铁离子螯合而减少DA能神经元的死亡。(3)UA还可能遗传因素的个体性,影响PD的发病率^[6-7]。

2 UA与PD非运动症状之间关系

PD非运动症状(NMS)的病理改变可能是路易体的形成,主要累及边缘系统、新皮质、其他部位的DA系统及5-羟色胺能、去甲肾上腺素能、胆碱能系统等肽类递质系统,临床表现包括神经精神症状(情感障碍、认知功能下降与痴呆、精神症状)、睡眠障碍、感觉障碍(嗅觉障碍、疼痛)、自主神经功能障碍(便秘、膀胱功能障碍)等。目前诊断NMS尚无统一标准,现仅仅依靠量表测试,虽然它们能对NMS的各症状群分别评定,也能对整体进行评估,但易受主观性及文化程度影响。目前应用比较广泛评估量表包括NMS Quest、URDRS的NMS评分部分、NMS分级量表、PDNMS量表、MMSE量表及MoCA量表^[8]。

国外研究者用NMS问卷评估80例PD患者,排除病程小于2年且无DA药物用药史,并跟踪随访2年,发现UA水平的降低与注意力、记忆力下降具有统计学相关($P < 0.01$)。但PD患者UA水平与抑郁、焦虑、幻觉等其他认知领域的非运动症状无统计学意义^[9]。虽然该研究存在局限性(样本量少、未控制干扰因素等),但提示了UA可能影响PD的非运动症状。

认知功能广义地说就是大脑对外界信息的提取、加工、储存的能力,狭义地说就是对事物的构成、性能与他物的关系、发展的基本规律的把握能力,包括注意、记忆、分析、定向力及执行能力等领域,如果某一个认知域受损,则称为认知功能障碍,它是PD最常见和重要的非运动症状。

1955年,Orowan^[10]发现UA的结构与大脑兴奋剂(咖啡因、可可碱)相似,首次提出体内UA水平的升高可能使人的智能有定性和定量的飞跃;同时,Vogel等^[11]证实UA代谢产物谷氨酸可作为智力迟钝的一种治疗靶点,更进一步支持UA水平的改变可能会影响认知的改变。Sofaer等^[12]对270例未成年人(年龄在0~16岁)研究发现(排除既往有癫痫、行为异常、精神病史的患者),拥有更高智力的儿童的UA水平较高,认为UA可以像其他嘌呤物一样刺激大脑皮质,高级灵长类动物拥有更好的智力可能与较高的UA水平相关。国外学者对40

[△] 通讯作者, E-mail: 564243219@qq.com.

例平均年龄为 60.8 岁的 PD 患者分别测量血 UA 水平,并采用韦氏成人智力量表、执行功能行为评定量表评估认知功能,发现低 UA 水平与认知功能(视空间、视觉重建、执行功能、语言表达、注意力)损害程度呈正相关。3 年后随访发现 PD 患者在认知加工、注意力、视觉记忆和反应时间仍较健康人低^[13-14]。同样,国内学者用 Hoehn-Yahr 量表把 66 例 PD 患者病情分级,并测定空腹 UA,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 PD 患者的认知功能,发现 PD 认知功能障碍组血 UA 水平低于 PD 认知功能正常,认为血 UA 水平减低很可能为 PD 及 PD 认知功能障碍的危险因素之一,但不可以用来评定疾病严重程度^[15]。但国外学者对 343 例 PD 患者采用多维量表分析是否有认知功能障碍,只有 72 例(21%)患者出现认知功能障碍,但有或无认知功能障碍的 PD 患者之间 UA 水平差异无统计学意义($P < 0.05$),认为排除高血压、糖尿病、高胆固醇血症等影响因素,血 UA 水平高低可能对 PD 认知功能改变无影响^[16]。

UA 与 PD 认知功能研究不一致可能的原因是:(1)认知功能与大脑的病理改变关系较大,但目前 UA 对大脑的作用机制尚不清。Vannorsdall 等^[17]对 180 例成年人(20~96 岁)神经心理进行测试,并对血 UA 水平进行检测、完善 MRI 检查,排除年龄、性别、文化程度等干扰因素,发现高 UA 水平人群的工作记忆、非文字记忆、语言流畅度等均较低且 MRI 示脑白质呈现高信号,推断 UA 是通过脑缺血导致认知功能的改变,即使 UA 轻度升高也可能导致大脑结构及功能的改变;但 Schrag 等^[18]经 Meta 分析阿尔茨海默病(AD)和轻度认知功能障碍(MCI)的氧化应激反应:发现 AD 和 MCI 氧化应激时酶促抗氧化无减少,但非酶促抗氧化剂(指的 UA)明显减少,UA 通过减轻氧化应激反应延缓认知功能降低。(2)UA 摄入量可作为身体的营养状态的一种评估标准,低 UA 时蛋白质摄入不足,可能导致认知功能障碍的进展。但 UA 与过氧硝基产物反应时产生的自由基,可能会促进认知功能的减退。这种复杂的作用机制可能产生不同结果^[19]。(3)PD 轻度认知功能障碍诊断标准仍未统一。(4)其他客观的因素,如实验组样本量、病程等。

3 嘌呤食物可能会预防 PD 发生

有较高的脂质及不饱和脂肪酸,其代谢率较其他组织明显高、易发生氧化应激反应。UA 作为一种抗氧化剂能抑制氧化应激反应,增加机体内的 UA 水平可能会减轻大脑氧化应激损伤^[20]。UA 作为嘌呤的代谢产物,适当增加嘌呤类食物可能会降低 PD 的患病率。

大量的文献报道提高 UA 水平可能会降低某些神经系统疾病的发病率或延缓病情进展。例如:Soltau 等^[21]对 190 名多发性硬化(MS)患者及年龄匹配的 58 例对照组检测 UA 水平,研究显示两组 UA 水平差异具有统计学意义($P < 0.001$),提示 MS 患者 UA 水平较健康者低,推测增加 UA 水平可能会延缓 MS 病情的进展。也有学者发现 UA 与 AD 之间存在类似的关系,Kim 等^[22]分别对 101 例 AD 患者及对照组检测 UA 水平,结果发现在排除体质质量指数(BMI)、性别、年龄等影响因素后,AD 患者 UA 水平较对照组明显降低,认为 AD 病理生理与 UA 的氧化应激反应关系较大,UA 水平的变

化可能影响 AD 认知功能。大量证据支持 UA 水平的改变可能会影响 PD、AD、MS 疾病的发病率或病情的进展,增加体内的 UA 水平可能会降低 PD 等疾病的发病率或延缓病情的进展。

国外学者针对 47 406 名男性制作不同的食物谱,部分实验组含类似花生、牛肉等高嘌呤食物,并跟踪随访 14 年。研究发现相继有 248 名诊断为 PD,排除年龄、吸烟等影响因素后发现服用高嘌呤食物的实验组 PD 的患病率相对较低,认为适当食用嘌呤食物,增加血液 UA 水平可能会减低 PD 的患病率^[23]。虽然该实验因随访时间长受多方面干扰因素的影响,研究结果特异性相对较低,但为 PD 的治疗增加了一种可能的治疗方案。虽然大量服用嘌呤食物可能会增加高血压、肾病、痛风等疾病的患病率,但它的代谢产物 UA 作为一种抗氧化剂可以清除大量的自由基及削弱氧化应激反应损伤,从而降低 PD 等疾病的发病率及延缓病情进展。UA 水平的升高可能降低 PD 等疾病患病率,它的降低可能会降低心血管疾病等发病率,以后需在临床试验大量探索嘌呤食物的食用量的范围,既能预防 PD 的发生也能减少各种并发症。

4 结 论

综上所述,UA 水平的改变可能会影响 PD 的非运动症状,尤其在认知功能方面明显。研究表明嘌呤饮食可能会影响 PD 的患病率。虽然目前的研究结果受到样本量、研究方法等因素的影响,但随着基础与临床的深入,两者的关系可能进一步明朗,适当的嘌呤食物可能会预防 PD 的发生。

参考文献

- [1] 袁永胜,张克忠.帕金森病发病机制的研究进展[J].临床神经病学杂志,2013,26(4):313-315.
- [2] 陈秋惠,胡国华,韩艳秋,等.帕金森病非运动症状的临床研究[J].中国老年学杂志,2008,28(9):1829-1830.
- [3] Guerreiro S, Ponceau A, Toulorge D, et al. Protection of midbrain dopaminergic neurons by the end-product of purine metabolism uric acid: potentiation by low-level depolarization[J]. J Neurochem, 2009, 109(4): 1118-1128.
- [4] Klinenberg JR, Goldfinger SE, Seegmiller JE. The effectiveness of the xanthine oxidase inhibitor allopurinol in the treatment of gout[J]. Ann Intern Med, 1965, 62(4): 639-647.
- [5] 姚庆和,高国栋.肌苷对帕金森病小鼠模型的神经保护作用[J].第四军医大学学报,2005,26(2):141-145.
- [6] Radi R. Peroxynitrite, a stealthy biological oxidant[J]. J Biol Chem, 2013, 288(37): 26464-26472.
- [7] Yang Q, Guo CY, Cupples LA, et al. Genome-wide search for genes affecting serum uric acid levels: the Framingham Heart Study[J]. Metabolism, 2005, 54(11): 1435-1441.
- [8] 董青,李焰生.帕金森病非运动症状的研究进展[J].临床神经病学杂志,2008,21(4):310-312.
- [9] Moccia M, Picillo M, Erro R, et al. Presence and progression of non-motor symptoms in relation to uric acid in de novo Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(1):

93-98.

[10] Orowan E. The origin of man[J]. Nather, 1955, 175: 683-684.

[11] Vogel W, Broverman DM, Draguns JG, et al. The role of glutamic acid in cognitive behaviors [J]. Psychological bulletin, 1966, 65(6): 367-382.

[12] Sofaer JA, Emery AE. Genes for super-intelligence[J]. J Med Genet, 1981, 18(6): 410-413.

[13] Annamaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, et al. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14(7): 576-578.

[14] Annamaki T, Pohja M, Parviainen T, et al. Uric acid and cognition in Parkinson's disease: A follow-up study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(5): 333-337.

[15] 余健敏, 潘小平. 帕金森病患者认知功能与尿酸水平的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(5): 715-716.

[16] González-Aramburu I, Sánchez-Juan P, Sierra M, et al. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(6): 637-639.

[17] Vannorsdall TD, Jinnah HA, Gordon B, et al. Cerebral ischemia mediates the effect of serum uric acid on cognitive

function[J]. Stroke, 2008, 39(12): 3418-3420.

[18] Schrag M, Mueller C, Zabel M, et al. Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis [J]. Neurobiol Dis, 2013, 59: 100-110.

[19] Afsar B, Elsurur R, Covic A, et al. Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2011, 34(1): 49-54.

[20] Scott GS, Hooper DC. The role of uric acid in protection against peroxynitrite-mediated pathology[J]. Med Hypotheses, 2001, 56(1): 95-100.

[21] Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, et al. Serum uric acid and multiple sclerosis[J]. Neurol Sci, 2002, 23(4): 183-188.

[22] Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2006, 21(4): 344-348.

[23] Gao X, Chen H, Choi HK, et al. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men[J]. Am J Epidemiol, 2008, 167(7): 831-838.

(收稿日期: 2016-02-02 修回日期: 2016-04-11)

(上接第 2216 页)
允许时可优先使用。

参考文献

[1] Lin SP, Lin PY, Jiang HL, et al. Is serum total bilirubin useful to differentiate cardioembolic stroke from other stroke subtypes[J]. Neurol Res, 2015, 37(8): 727-731.

[2] 梁新明, 张保朝, 付国惠. 关于心源性脑栓塞的临床特征研究[J]. 中外女性健康研究, 2015, 1(1): 143-144.

[3] 杨宁, 张敏, 张月, 等. 依达拉奉对急性心源性脑栓塞患者临床疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 5(1): 111-112.

[4] 李水仙, 郑维红, 庄晓荣, 等. 不同溶栓方法治疗心源性脑栓塞的对比研究[J]. 介入放射学杂志, 2014, 23(10): 843-847.

[5] 林培坚, 周伟坤, 李福祥, 等. 静脉溶栓、单纯动脉溶栓及机械辅助动脉溶栓治疗心源性脑栓塞疗效比较[J]. 临床医学工程, 2015, 22(3): 298-300.

[6] 杨润华, 范贇芝, 张龙海, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(12): 16-19.

[7] 中国卫生部疾病控制司. 中华医学会神经科学会中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 31-32.

[8] 柯来顺, 董闽田, 卢武生, 等. 56 例心源性脑栓塞患者静脉溶栓治疗的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(2): 81-83.

[9] 马娜. 大剂量尿激酶静脉溶栓对心源性脑栓塞患者神经功能的改善作用[J]. 中国医药指南, 2015, 30(30): 171.

[10] 陈业华. 心源性脑栓塞患者静脉溶栓治疗的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(4): 154-155.

[11] 杜平. 注射用尿激酶治疗心源性脑栓塞效果分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(19): 110-112.

[12] 王忠安, 黎开谷, 刘金辉, 等. 经导管选择性脑动脉内介入溶栓治疗急性脑梗死应用分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 12(9): 89-90.

[13] 曾祥俊, 曾国勇. 早期抗凝治疗对伴心房颤动脑栓塞急性期患者风险效益分析[J]. 哈尔滨医药, 2015, 35(6): 463-464.

(收稿日期: 2016-03-18 修回日期: 2016-05-27)

误 差

误差指测量值与真值之差, 也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因, 造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小, 是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小, 是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异, 是不可避免但可减少的。