

帕金森病患者血清和脑脊液褪黑素水平变化及其临床意义*

武琪^a, 陈亮^b, 张宝华^c

(安康市中医医院 a. 急诊科; b. 神经内科; c. 质控科, 陕西安康 725000)

摘要:目的 探讨帕金森病(parkinson's, PD)患者血清和脑脊液褪黑素(melatonin, MLT)水平的变化及其临床意义。方法 选择2016年1~12月于安康市中医医院治疗的63例PD患者作为PD组, 选择同期非神经系统疾病患者60例作为对照组。采用ELISA法检测所有患者血清和脑脊液MLT水平。结果 对照组患者血清和脑脊液MLT均与年龄呈负相关($r=-0.190, P=0.041$; $r=-0.208, P=0.017$)。PD组患者血清和脑脊液MLT分别为 87.3 ± 9.2 pg/ml和 338.7 ± 58.6 pg/ml, 对照组分别为 49.5 ± 4.4 pg/ml和 232.8 ± 39.7 pg/ml, 两组患者血清和脑脊液MLT水平差异均具有统计学意义($t=28.802, P=0.000$; $t=11.682, P=0.000$)。PD组患者血清和脑脊液MLT水平均与病程($r=0.207, P=0.004$; $r=0.145, P=0.013$), UPDRS II评分($r=0.187, P=0.013$; $r=0.192, P=0.007$), UPDRS III评分($r=0.156, P=0.033$; $r=0.196, P=0.018$)以及H-Y分级($r=0.206, P=0.019$; $r=0.294, P=0.004$)呈正相关。结论 PD患者血清和脑脊液MLT均显著升高, 且与患者病程及严重程度呈正相关关系。

关键词: 帕金森病; 褪黑素; 血清; 脑脊液

中图分类号: R745; R446.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)05-090-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.024

Changes and Clinical Significance of Melatonin in Blood and Cerebrospinal Fluid of Patients with Parkinson's Disease

WU Qi^a, CHEN Liang^b, ZHANG Bao-hua^c

(a. Department of Emergency; b. Department of Neurology; c. Department of Medicine Quality Control, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of melatonin (MLT) in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of Parkinson's disease (PD) patient and its clinical significance. **Methods** 63 PD patients from January 2016 to December 2016 were recruited to participate in the study as PD group. 60 patients without nervous system disease were randomly selected in their hospital in the same period of time as the control group. The concentrations of MLT in blood and CSF samples were measured and analyzed. **Results** The serum and CSF levels of MLT in control group was significantly positively related to age ($r=-0.190, P=0.041$; $r=-0.208, P=0.017$). The serum and CSF levels of MLT in PD group were significantly higher than those in control group (87.3 ± 9.2 pg/ml vs 49.5 ± 4.4 pg/ml, $t=28.802, P=0.000$; 338.7 ± 58.6 pg/ml vs 232.8 ± 39.7 pg/ml, $t=11.682, P=0.000$). The serum and CSF levels of MLT in PD group both were positively correlated with disease course ($r=0.207, P=0.004$; $r=0.145, P=0.013$), UPDRS II ($r=0.187, P=0.013$; $r=0.192, P=0.007$), UPDRS III ($r=0.156, P=0.033$; $r=0.196, P=0.018$) and H-Y classification ($r=0.206, P=0.019$; $r=0.294, P=0.004$). **Conclusion** MLT in blood and CSF of PD patients increased significantly. And they both positively correlated with disease course and severity.

Keywords: parkinson's disease; melatonin; serum; cerebrospinal fluid

帕金森病(parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹,是一种常见于中老年的神经变性疾病,有流行病学统计结果显示我国 ≥ 65 岁人群中PD患病率约为1.7%,且随着年龄增加而升高^[1]。PD临床症状以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征,至疾病晚期可能伴随全身僵硬、活动困难,严重影响患者生活质量,威胁患者生命健康。PD发病的具体机制十分复杂,目前认为

PD是由遗传、免疫、炎症、兴奋性毒性及细胞凋亡等多因素共同交互作用所致^[2]。氧化应激在PD发病中的作用是近年来该领域研究的新热点^[3,4]。褪黑素(melatonin, MLT)又称松果体素,是一种由松果体分泌的神经调节激素,因具有抗氧化、消除氧自由基等作用,在PD的发病机制研究中广受关注,相继有基础研究发现血清或脑脊液中MLT水平与PD发病及病情严重程度相关,还有研究发现

* 作者简介:武琪(1975—),男,主治医师,研究方向:急诊神经内科, E-mail: wuqi197510@126.com。

通讯作者:张宝华(1977—), E-mail: akszyyy@163.com。

给予PD动物模型MLT治疗可改善神经功能缺损^[5~7]。但目前关于PD患者血清和脑脊液中MLT水平的研究鲜有报道。本研究比较PD患者与健康人血清和脑脊液MLT水平,并分析不同MLT水平的临床意义,为临床提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2016年1~12月于安康市中医医院治疗的PD患者纳入PD组。纳入标准:①年龄 ≥ 40 岁, < 80 岁;②PD诊断符合2006年中华医学会神经病学分会制定的诊断标准^[8]。排除标准:①明确诊断为脑血管病、脑炎、外伤或药物所致的帕金森综合征或帕金森叠加综合征;②并发脑卒中、癫痫、颅内肿瘤等其他中枢神经疾病或精神疾病;③并发严重心、肺、肝、肾疾病;④药物或酒精依赖;⑤经常从事夜间工作。本研究PD组共纳入63例患者,其中男性34例,女性29例,平均年龄 65.8 ± 8.4 岁,病程3~68个月,平均31个月。另选择60例需要腰椎穿刺蛛网膜下腔麻醉的患者作为对照组,对照组需满足:①性别、年龄与PD组匹配;②排除各种中枢神经系统疾病和精神疾病,以及可能影响神经内分泌的代谢性疾病、自身免疫性疾病的患者。本研究对照组共纳入60例患者,其中男性28例,女性32例,平均年龄 63.4 ± 6.8 岁。PD组与对照组比较,两组患者性别($\chi^2 = 0.655, P = 0.418$)、年龄($t = 1.703, P = 0.107$)差异均无统计学意义。本研究经过我院伦理委员会批准,所有入组人员均充分知情同意。

1.2 试剂与仪器 褪黑激素ELISA检测试剂盒购自德国IBL公司(货号RE54021),酶标仪和自动洗板机购自美国Bio Rad公司,离心机和八道移液器均购自德国Eppendorf公司。

1.3 方法

1.3.1 血清及脑脊液MLT水平检测:采集患者清晨空腹外周血3 ml,装入EDTA抗凝试管,3 000 r/min离心10 min,收集上清液 -80°C 冻存备用。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清MLT水平,严格按照产品说明书操作。采集脑脊液标本3 ml,采用上述相同方法检测脑脊液中MLT水平。所有血液和脑脊液样本均在早8时~晚20时日间采集,并均由我院检验科完成检测。

1.3.2 病情严重程度评估:所有PD组患者均经专科医师采用以下两种标准评估病情严重程度:①采用改良Hoehn-Yahr分期(H-Y分期)评估PD患者临床病情发展程度;②采用统一帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)的第I, II, III部分分别对PD患者精神、

行为、情绪、日常生活活动和运动功能进行评估。

1.4 统计学分析 采用SPSS19.0统计软件分析处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料结果以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。MLT与年龄、体重指数、以及UPDRS I, UPDRS II和UPDRS III评分的相关性分析,采用Pearson相关分析法;MLT与病程、H-Y分级的相关性分析,采用Spearman相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组血清与脑脊液MLT水平与性别、年龄和体重指数的关系 对照组男性血清MLT水平为 50.5 ± 4.8 pg/ml,女性为 48.7 ± 4.2 pg/ml,两组比较差异无统计学意义($t = 1.556, P = 0.138$);男性脑脊液MLT水平为 237.5 ± 41.3 pg/ml,女性为 228.6 ± 38.4 pg/ml,两组比较差异无统计学意义($t = 0.866, P = 0.399$)。Pearson相关分析显示血清MLT和脑脊液MLT均与对照组患者年龄呈负相关关系($r = -0.190, P = 0.041$; $r = -0.208, P = 0.017$)。Pearson相关分析显示血清MLT和脑脊液MLT与对照组患者体重指数均无明显相关性($r = 0.132, P = 0.129$; $r = 0.122, P = 0.205$)。

2.2 两组患者血清及脑脊液MLT水平比较

PD组患者血清和脑脊液MLT水平分别为 87.3 ± 9.2 pg/ml和 338.7 ± 58.6 pg/ml,均显著高于对照组 49.5 ± 4.4 pg/ml和 232.8 ± 39.7 pg/ml,差异均有统计学意义($t = 28.802, P = 0.000$; $t = 11.682, P = 0.000$)。

2.3 MLT水平与PD病程的关系 见表1。按照不同病程将PD组患者分组,采用Spearman相关分析结果显示血清和脑脊液MLT均与PD患者病程呈正相关关系($r = 0.207, P = 0.004$; $r = 0.145, P = 0.013$)。

表1 MLT水平与PD病程的关系(pg/ml)

项 目	≤ 24 个月($n=15$)	25~48个月($n=30$)	> 48 个月($n=18$)
血清MLT	81.3 ± 8.5	87.1 ± 9.1	92.6 ± 9.7
脑脊液MLT	307.3 ± 51.7	336.8 ± 54.5	368.0 ± 63.8

2.4 MLT水平与PD病情严重程度的关系 见表2。Pearson相关分析结果显示血清和脑脊液MLT水平与UPDRS II, UPDRS III评分均呈正相关关系,与UPDRS I无明显相关性;Spearman相关分析结果显示血清及脑脊液MLT水平与H-Y分级均呈正相关关系。

表2 MLT水平与PD病情严重程度的关系

项 目	血清 MLT		脑脊液 MLT	
	r	P	r	P
UPDRS I	0.117	0.062	0.138	0.077
UPDRS II	0.187	0.013	0.192	0.007
UPDRS III	0.156	0.033	0.196	0.018
H-Y 分级	0.206	0.019	0.294	0.004

3 讨论 目前研究认为帕金森病的主要病理改变在于黑质多巴胺能神经元进行性变性坏死,进而导致投射至纹状体的多巴胺减少,出现各种临床症状^[1]。现阶段PD的治疗仍以多巴胺替代治疗为首选,尚无可有效阻止PD进展的好方法,这需要对导致黑质多巴胺能神经元变性的具体机制进行深入研究。近年来,不断有研究发现氧化应激、氧自由基损伤导致神经元凋亡在PD发病中具有关键作用,而MLT因具有抗氧化、祛除氧自由基等作用广受关注^[4~7]。有离体细胞学研究结果显示MLT对多巴胺能神经元具有保护作用,可抑制黑质细胞凋亡^[7],并且相继有载体试验发现MLT在由1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢嘧啶(MPTP)、6-OHDA、甲基苯丙胺和鱼藤酮构建的动物PD模型中具有显著神经保护作用^[5,9]。

MLT发挥抗PD的可能机制主要在于:①清除自由基,MLT具有强祛除氧自由基的作用,可有效清除MPTP引起的线粒体内氧自由基聚集,减轻对神经元细胞的直接损伤^[9];②抗凋亡,MLT可通过c-Jun-N末端酶信号通路等多条途径发挥抗凋亡作用^[10];③神经营养作用,有动物试验显示MLT可增加动物模型胶质性神经元细胞释放神经营养因子^[5,9];④调节炎症反应,MLT在多种神经疾病中可根据病情发挥抑制或促进炎症作用^[11],但目前尚无法说明MLT在PD患者炎症反应中的具体作用。然而,相对于上述离体细胞学研究和动物模型研究结果,临床中采用MLT替代治疗的疗效却并不明显,甚至有研究发现MLT可能加重患者运动障碍^[11]。提示MLT抗氧化作用可能仅是机体代偿功能的表现,MLT自身并不能阻止PD患者多巴胺能神经元的进行性变性坏死。

本研究观察对照组健康成年人血清和脑脊液MLT与性别、年龄及体重指数的关系,结果与既往研究基本相符^[5,6],显示血清和脑脊液MLT均与健康成年人年龄呈负相关关系,与性别和体重指数无明显相关性,再次表明MLT减少可能是老年神经退行性疾病发病的重要因素。既往关于PD患者体内MLT变化的研究相对较少,且主要观察血清MLT水平变化,PD患者脑脊液MLT水平变化

的研究更为罕见,Lin等^[12]观察PD组患者血清MLT水平均明显高于对照组,本研究按照性别、年龄和体重指数进行分层,比较PD患者和对照组血清和脑脊液MLT浓度,结果显示PD组患者血清和脑脊液MLT水平均显著高于对照组,与Lin等研究相符。该结果一定程度上解释了为什么MLT替代治疗对于PD患者疗效不佳,原因在于PD患者MLT水平并非降低,而是升高。本研究还进一步分析血清和脑脊液MLT与病程及病情严重程度的关系,结果显示血清和脑脊液MLT水平与病程长短、UPDRS II,UPDRS III评分及H-Y分级均呈正相关关系,但目前血清和脑脊液MLT水平上升和病情程度加重两者谁为始动因素目前尚不清楚,是MLT水平升高加剧PD患者病情进展,还是随着PD疾病进展,MLT不断升高以代偿不断增加的氧化应激,需要后续研究验证。

总而言之,PD患者血清和脑脊液MLT均显著升高,且与患者病程及严重程度均呈正相关关系。

参考文献:

- [1] 张晓艺,毛成洁,陈 怡,等.帕金森病伴疼痛患者临床特征及认知功能研究[J].中华内科杂志,2014,53(1):27-30.
Zhang XY, Mao CJ, Chen Y, et al. The clinical characteristics and cognitive function of Parkinson's disease patients associated with pain[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2014, 53(1): 27-30.
- [2] Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease[J]. Lancet, 1998, 386(9996): 896-912.
- [3] Niranjana R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the Pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes[J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(1): 28-38.
- [4] Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2013, 62(5): 803-819.
- [5] Yildirim FB, Ozsoy O, Tanriover G, et al. Mechanism of the beneficial effect of melatonin in experimental Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2014, 79(52): 1-11.
- [6] Breen DP, Nombela C, Vuono R, et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(7): 1062-1066.
- [7] 孟 涛,郑志斌,伍 兵,等.6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠眼内褪黑素受体的变化[J].神经解剖学杂志,2015,31(4):403-408.
Meng T, Zheng ZH, Wu B, et al. Changes of melatonin receptors in both eyes of 6-hydroxydopamine-in-

- duced hemiparkinsonism rats[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2015, 31(4): 403-408.
- [8] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 409-412.
- Parkinson Disease and Movement Disorders Groups of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Treatment guideline for Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Neurology, 2006, 39(6): 409-412.
- [9] Lin L, Meng T, Liu T, et al. Increased melatonin may play dual roles in the striata of a 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease[J]. Life Sci, 2013, 92(4/5): 311-316.
- [10] Espino J, Rodríguez AB, Pariente JA. The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction[J]. J Pineal Res, 2013, 54(4): 442-452.
- [11] Singhal NK, Srivastava G, Agrawal S, et al. Melatonin as a neuroprotective agent in the rodent models of parkinson's disease: is it all set to irrefutable clinical translation? [J]. Mol Neurobiol, 2012, 45(1): 186-199.
- [12] Lin L, Du Y, Yuan S, et al. Serum melatonin is an alternative index of Parkinson's disease severity[J]. Brain Res, 2014, 1547: 43-48.
- 收稿日期: 2017-08-17 修回日期: 2017-09-05
-
- (上接 89 页)
- (2015)[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2015, 30(17): 1304-1308.
- [5] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S children[J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 835-845.
- [6] Harris M, Clark J, Coote N, et al. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children; update 2011[J]. Thorax, 2011, 66(Suppl 2): ii1-ii23.
- [7] 马志超, 黄白丽, 阮和球, 等. 降钙素原联合呼吸道病原体抗体检测在小儿肺炎的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 144-145, 148.
- Ma ZC, Huang BL, Ruan HQ, et al. Diagnosis value of PCT combined with respiratory pathogen detection in pneumonia in children[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 144-145, 148.
- [8] 徐祖龙, 董苏荣, 张亚明. WBC, CRP 和 ESR 联合检测在肺炎支原体肺炎中的意义[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 153-155, 158.
- Xu ZL, Dong SR, Zhang YM. Significance of combining with WBC, CRP and ESR detection in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(1): 153-155, 158.
- [9] Ye Q, Xu XJ, Shao WX, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in children is a risk factor for developing allergic diseases[J]. Scientific World Journal, 2014, 2014(6, articlez): 986527.
- [10] 任勇, 李楠, 苏红梅, 等. 支原体肺炎患儿 TNF- α , IL-6 及 IL-10 的变化及其临床意义探讨[J]. 当代医学, 2015, 21(2): 89-90.
- Ren Y, Li N, Su HM, et al. Levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Contemporary Medicine, 2015, 21(2): 89-90.
- [11] Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis [J]. Lancet, 2012, 379(9828): 1835-1846.
- [12] 庞焕香, 乔红梅, 成焕吉, 等. 支原体肺炎患儿肺泡灌洗液中 TNF- α , IL-6, IL-10 水平检测及意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(10): 808-810.
- Pang HX, Qiao HM, Cheng HJ, et al. Levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2011, 13(10): 808-810.
- [13] 董西华, 周霞, 周立平, 等. 丙肝患者血清 HCV RNA 与 TNF- α 之间的关系及其与肝损伤程度相关性的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 21-23, 27.
- Dong XH, Zhou X, Zhou LP, et al. Study of the relationship between HCV-RNA and TNF- α in serum and their relevance with degree of liver injury in HCV infectors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(6): 21-23, 27.
- [14] Bui TT, Piao CH, Kim SM, et al. Citrus tachibana leaves ethanol extract alleviates airway inflammation by the modulation of Th1/Th2 imbalance via inhibiting NF- κ B signaling and histamine secretion in a mouse model of allergic asthma[J]. J Med Food, 2017, 20(7): 676-684.
- [15] Dorronsoro A, Ferrin I, Salcedo JM, et al. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF- α -mediated activation of NF- κ B [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(2): 480-488.
- [16] Gómez-SanMiguel AB, Villanúa MA, Martín AI, et al. D-TRP(8)- γ MSH prevents the effects of endotoxin in rat skeletal muscle cells through TNF α /NF-RB signalling pathway[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155645.
- 收稿日期: 2017-07-05 修回日期: 2017-07-30