

唾液 α -突触核蛋白(SNCA)与嗅觉评估在帕金森病早期筛查中的应用研究

尚天明, 毕开湘(宝鸡市康复医院精神科, 陕西宝鸡 721000)

摘要: **目的** 研究唾液 α -突触核蛋白(α -synuclein, SNCA)与嗅觉评估在帕金森病(parkinson's disease, PD)早期筛查中的应用。**方法** 选取宝鸡市康复医院2018年2月~2020年2月45例PD患者为观察组,另选取同期45例体检健康者为对照组。比较两组的16种气味识别(SS-16)评分和唾液SNCA。参照改良H-Y临床分级量表,将观察组45例PD患者进一步分为早、中和晚期,分别比较不同分期患者的SS-16评分和唾液SNCA。探究PD病情发展程度与SS-16评分和唾液SNCA的关系,采用受试者工作曲线(ROC)分析SS-16评分与唾液SNCA在PD早筛中的价值。**结果** 观察组的SS-16评分为 8.51 ± 3.79 分,嗅觉障碍共34例,嗅觉障碍率为75.56%,唾液SNCA为 $1\,272.13 \pm 38.52$ pg/ml。对照组的SS-16评分为 11.04 ± 3.96 分,嗅觉障碍11例,嗅觉障碍率为24.44%,唾液SNCA为 $1\,235.16 \pm 23.46$ pg/ml。两组的SS-16评分($t=3.096$)、嗅觉障碍率($\chi^2=23.511$)和唾液SNCA($t=5.499$)差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。不同程度PD患者SS-16评分($H=7.456$)和唾液SNCA($F=5.130$)差异有统计学意义($P<0.05$)。经Spearman秩相关分析显示PD病情发展程度与SS-16评分呈显著负相关关系($r=-0.351$, $P=0.000$),其与唾液SNCA呈显著正相关关系($r=0.426$, $P=0.000$)。ROC分析结果显示SS-16评分和唾液SNCA联合检测概率判断早期PD的AUC为0.807,显著高于SS-16评分($P<0.05$)和唾液SNCA($P<0.05$)单项检测。**结论** SS-16评分和唾液SNCA与PD发生发展密切相关,联合检测SS-16评分和唾液SNCA有助于PD的早期筛查。

关键词: 嗅觉评估; 唾液 α -突触核蛋白; 帕金森病; 早期筛查

中图分类号: R744.6; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)06-095-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.023

Application Research of Olfactory Assessment and Salivary SNCA in Early Screening of Parkinson's Disease

SHANG Tian-ming, BI Kai-xiang(Department of Psychiatry, Baoji Rehabilitation Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: Objective To investigate the application of α -synuclein (SNCA) and olfactory assessment in early screening for Parkinson's Disease (PD). **Methods** A total of 45 PD patients in Baoji Rehabilitation Hospital from February 2018 to February 2020 were selected as the observation group, and 45 healthy patients in the same period were selected as the control group. Sixteen odor recognition (SS-16) scores and salivary SNCA were compared between the two groups. Referring to the modified H-Y clinical scale, 45 PD patients in the observation group were further divided into early stage, middle stage and late stage, and SS-16 score and salivary SNCA of patients with different stages were compared respectively. Explore the relationship between PD disease progression and SS-16 score and salivary SNCA, and analyzed the value of SS-16 score and salivary SNCA in PD early screening using receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The SS-16 score of the observation group was 8.51 ± 3.79 points, 34 patients had olfaction disorder, the olfaction disorder rate was 75.56%, and the salivary SNCA was $1\,272.13 \pm 38.52$ pg/ml. In the control group, the SS-16 score was 11.04 ± 3.96 points, the smell disorder rate was 24.44% in 11 cases, and the salivary SNCA was $1\,235.16 \pm 23.46$ pg/ml. There were statistically significant differences in SS-16 score ($t=3.096$), olfactory disorder rate ($\chi^2=23.511$) and salivary SNCA ($t=5.499$) between the two groups (all $P<0.05$). There were statistically significant differences between SS-16 ($H=7.456$) score and salivary SNCA ($F=5.130$) in PD patients of different degrees (all $P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that PD disease progression was negatively correlated with SS-16 score ($r=-0.351$, $P=0.000$), and positively correlated with salivary SNCA ($r=0.426$, $P=0.000$). The results of ROC analysis showed that the AUC of SS-16 score and saliva SNCA combined detection probability to judge early PD was 0.807, which was significantly higher than SS-16 score ($P<0.05$) and saliva SNCA ($P<0.05$). **Conclusion** SS-16 score and salivary SNCA were closely related to the occurrence and development of PD. Combined detection of SS-16 score and salivary SNCA is helpful for early screening of PD.

Keywords: olfactory assessment; salivary α -SNCA; Parkinson's disease; early screening

作者简介: 尚天明(1981-),男,本科,主治医师,研究方向:精神病学, E-mail:baojishangtianm@163.com。

通讯作者: 毕开湘(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:精神病学, E-mail:121131142@qq.com。

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是目前国内最常见的锥体外系疾病, 研究发现 PD 的患病率会随年龄的增长而升高^[1], 并且超过 90% 的 PD 患者病情进展较慢。临床上常用左旋多巴胺类药物进行治疗, 但近年来有报道指出长期应用左旋多巴胺类药物不仅副作用显著, 而且可发生药效衰减效应, 最终可使患者出现肌强直和全身僵硬的临床表现^[2-3]。早期识别并进行单胺氧化酶抑制剂干预治疗可有效推迟左旋多巴胺的应用时间, 部分患者还可达到阻断病情进展的效果^[4]。因此 PD 的早期识别对指导临床具有重要作用。 α -突触核蛋白 (α -synuclein, SNCA) 是路易氏小体的主要蛋白质成分, 既往有报道显示 SNCA 突变与 PD 关系密切^[5-6], 但较少以唾液为检测标本。另外, 嗅觉缺陷是 PD 早期非运动特征表现。因而, 本研究探讨嗅觉评估和唾液 SNCA 在 PD 早期筛查中的作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取我院 2018 年 2 月~2020 年 2 月共 45 例 PD 患者作为观察组, 另选取同期 45 例体检健康者为对照组。其中观察组中男性 29 例, 女性 16 例; 平均年龄 58.84 ± 13.36 岁; 体重指数 $22.78 \pm 1.65 \text{ kg/m}^2$ 。对照组中男性 32 例, 女性 13 例; 平均年龄 58.22 ± 14.09 岁; 体重指数 $22.05 \pm 1.71 \text{ kg/m}^2$ 。根据改良 H-Y 临床分级量表^[9], 将观察组 45 例 PD 患者分为早期 (1, 2 级)、中期 (3 级) 和晚期 (4, 5 级)。两组的一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经由我院伦理委员会批准通过, 所有受试者自愿参加且均签署知情同意书。

入选标准: ①参照国际运动障碍疾病协会帕金森病诊断新标准 (2015 年版) 诊断为 PD 者^[7]; ②病例资料完整且自愿参加本研究者; ③无严重心、肺等基础性疾病。

排除标准: ①精神障碍、重度抑郁、先天性智力发育不全者; ②视力、听力障碍、鼻和鼻窦病变者; ③近期急性上呼吸道感染者。

1.2 仪器与试剂 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 SNCA 蛋白水平, 检测试剂盒由南京卡米洛生物工程有限公司提供。

1.3 方法 嗅觉评估方法: 采用嗅觉评估工具 Sniffin' Sticks 方法中的 16 种气味识别 (SS-16) 进行评估。具体如下: 选取酱油、鸡精、橙子、大蒜、米饭、香蕉、柠檬、绿茶、咖啡、巧克力、桂皮、玫瑰、草莓、黄油、香水及海藻 16 种常见气味。检测时让受试者充分闻嗅后记录识别结果, 每间隔 4 周进行 1 次检测, 共 3 次。计分 0~16 分, 以 16 种气味识别 (SS-16) 评分 ≤ 10 分为有嗅觉障碍^[8]。

唾液 SNCA 的检测方法: 检测前受试者禁食

2h, 清晨用生理盐水漱口, 刺激唾液分泌, 收集 3ml 唾液并置于离心管中, 将唾液标本离心除菌后冷冻保存。采用 ELISA 法检测 SNCA 的表达水平, 具体操作按试剂盒说明书严格进行。

1.4 统计学分析 选用 SPSS22.0 统计学软件处理和分析数据。对于符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对于不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK 检验。计数资料以 ($n/\%$) 表示, 相关性分析采用 pearson 或 Spearman 秩相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SS-16 评分、嗅觉障碍率和唾液 SNCA 的比较 观察组嗅觉障碍共 34 例, 嗅觉障碍率为 75.56%。对照组嗅觉障碍 11 例, 嗅觉障碍率为 24.44%。两组嗅觉障碍率差异具有统计学意义 ($\chi^2=23.511, P < 0.05$)。两组唾液 SNCA ($1272.13 \pm 38.52 \text{ pg/ml}$ vs $1235.16 \pm 23.46 \text{ pg/ml}$) 和 SS-16 评分水平 (8.51 ± 3.79 分 vs 11.04 ± 3.96 分) 差异均具有统计学意义 ($t=5.499, 3.096, P < 0.05$)。

2.2 不同程度 PD 患者 SS-16 评分和唾液 SNCA 的比较 见表 1。不同程度 PD 患者的 SS-16 评分和唾液 SNCA 差异具有统计学意义 ($H=7.456, F=5.130, P < 0.05$)。经 Spearman 秩相关分析, PD 病情发展程度与 SS-16 评分呈显著负相关关系 ($r=-0.351, P=0.000$), 与唾液 SNCA 呈显著正相关关系 ($r=0.426, P=0.000$)。

表 1 不同程度 PD 患者 SS-16 评分和唾液 SNCA 的比较

指标	早期	中期	晚期
SS-16 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$ 分]	10 (7, 13)	9 (6, 13)	7 (4, 11)
唾液 SNCA ($\bar{x} \pm s$ pg/ml)	1260.22 ± 20.17	1274.51 ± 16.69	1281.36 ± 18.03

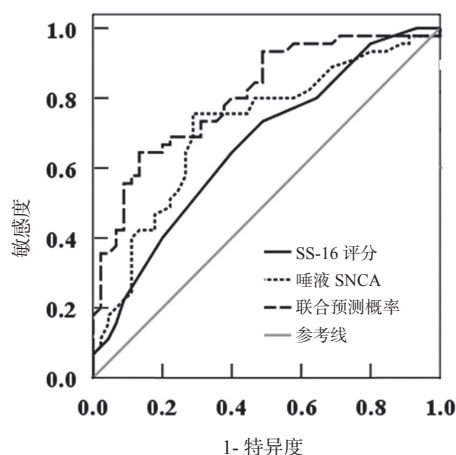


图 1 SS-16 评分和唾液 SNCA 判断早期 PD 的 ROC 分析

2.3 SS-16 评分与唾液 SNCA 在 PD 早筛中的价值以 SS-16 评分和唾液 SNCA 为检验变量,以是否为早期 PD 为状态变量绘制 ROC 曲线,见图 1。结果显示 SS-16 评分和唾液 SNCA 对 PD 的早期判断具有一定的应用价值 ($P<0.05$)。进一步对 SS-16 评分

和唾液 SNCA 进行二分类 Logistic 回归分析,见表 2。ROC 分析结果发现两者联合预测概率判断早期 PD 的 AUC 为 0.807,显著高于 SS-16 评分和唾液 SNCA 单项检测的 AUC 值。

表 2 SS-16 评分和唾液 SNCA 判断早期 PD 的 Logistic 回归分析

检验变量	AUC	SE	P	95%CI	敏感度	特异度	截断值
SS-16 评分	0.664	0.057	0.007	0.553-0.776	0.733	0.511	8.500
唾液 SNCA	0.716	0.055	0.000	0.608-0.824	0.800	0.533	1 267.500
联合预测概率	0.807	0.046	0.000	0.717-0.896	0.844	0.676	-

3 讨论

PD 是病程较长的神经退行性疾病,PD 的早期识别和防治对改善患者预后具有重要意义。已有研究证实 PD 存在较长的前驱阶段,此阶段因神经细胞变性逆行,导致鼻腔上皮和嗅球细胞功能异常^[10],患者临床表现为嗅觉障碍等非运动症状。罗懿等^[11]报道嗅觉障碍可被认为是 PD 的早期预警筛查项目。另外,周立等^[12]还提出嗅觉障碍不仅是 PD 的首发症状,其严重程度与 PD 病情呈显著相关性,此与本文结果一致。本文探讨了 SS-16 评分对 PD 诊断的临床价值,结果显示其判断 PD 风险的 AUC 为 0.664,提示 SS-16 可作为早期 PD 的辅助筛查项目,但单项检测的价值有限。PD 患者嗅觉障碍仅反映嗅脑病理改变,而与黑质多巴胺神经元功能损伤无关^[13],这是造成 SS-16 评分诊断早期 PD 特异度较低的重要原因。

对于处于非运动症状的 PD 患者,大多已伴有临床生物学标记物的异常,因而有学者认为联合检测非运动症状和生物标记物有助于提高 PD 阳性检出率^[14]。由 SNCA 基因编码组成的路易小体是 PD 重要的病理标记物,SNCA 不仅可通过激活小胶质细胞,成为 PD 的始发因子,还可能成为 SNCA 基因变异和 PD 易感性的诱因^[15]。既往有报道显示脑脊液 SNCA 与 Hoehn-Yahr 分级相关,对 PD 和阿尔茨海默病鉴别诊断也有辅助作用,但临床也有研究认为脑脊液 SNCA 在健康志愿者与 PD 患者间无显著差异^[16-17],且受标本取材限制,脑脊液 SNCA 检测在临床应用难以推广。而外周血作为目前临床实验室常用检测标本,因其易受红细胞污染,PD 患者外周血 SNCA 仍存在争议^[18]。本研究选用唾液作为实验标本,不仅因唾液标本具有无创、简便易收集特点,且最近有研究证明分泌唾液的下颌下腺是 PD 早期的受累靶器官^[19-20]。本研究采用 ELISA 法进行检测,结果发现唾液 SNCA 与 PD 病情程度呈显著相关性,且唾液 SNCA 诊断 PD 的 AUC 为 0.716,提示唾液 SNCA 有可能成为 PD 早期筛查的潜在生物标记物。

本研究联合应用 SS-16 评分和唾液 SNCA,结果显示其 AUC 达 0.807,显著高于 SS-16 评分与唾液 SNCA 单项检测的 AUC 值,说明生物标记物与非运动症状联合筛查模式有助于提高 PD 的敏感度和特异度。

参考文献:

- [1] 王姝,莫英绪,彭芳,等.广西北海地区帕金森病患病率与饮食因素的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(4):417-418.
WANG Shu, MO Yingxu, PENG Fang, et al. Correlation between the prevalence of Parkinson's disease and dietary factors in Beihai Guangxi[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2018,20(4):417-418.
- [2] CHEN Tongkai, LIU Wei, XIONG Sha, et al. Nanoparticles mediating the sustained puerarin release facilitate improved brain delivery to treat Parkinson's disease[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(48):45276-45289.
- [3] 李迎,刘婷婷,胡盼盼,等.多巴胺能药物对早期帕金森病患者决策认知功能的影响[J].临床神经病学杂志,2019,32(3):206-209.
LI Ying, LIU Tingting, HU Panpan, et al. The effects of dopaminergic medication on cognitive function of decision-making in patients with early stage Parkinson's disease[J]. Journal of Clinical Neurology, 2019,32(3):206-209.
- [4] 杨丽娟,牛晓珊,何晓燕,等.多巴胺受体激动剂普拉克索和单胺氧化酶 B 抑制剂司来吉兰治疗早期帕金森综合征的疗效对比[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2017,7(1):5-9.
YANG Lijuan, NIU Xiaoshan, HE Xiaoyan, et al. The therapeutic effects comparison of Parkinson's syndrome in the early stage treated by dopamine agonist pramipexole and monoamine oxidase B inhibitor selegiline[J]. Chinese Journal of Brain Diseases and Rehabilitation(Electronic Edition), 2017,7(1):5-9.
- [5] EUSEBI P, GIANNANDREA D, BISCETTI L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Movement Disorders, 2017, 32(10): 1389-1400.
- [6] 张照婷,伏兵,葛中林,等.连云港地区帕金森病患者非运动症状与 SNCA 基因多态性的相关性研究[J].神经损伤与功能重建,2019,14(10):529-530.

(下转第 110 页)