

• 临床研究 •

帕金森病患者外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平及临床意义

徐雯, 冯耀耀, 张长国, 杨薇

【摘要】目的 探讨帕金森病(PD)患者外周血铁指标、载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值(ApoA1/HDL)和同型半胱氨酸(Hcy)水平及临床意义。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2024 年 5 月在湖州市第三人民医院治疗的 PD 患者 86 例作为观察组,另选同期健康体检者 86 例作为对照组,比较两组及观察组不同临床特征患者间外周血铁指标(血清铁、铁蛋白、转铁蛋白)、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平差异,以及血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 与患者疾病严重程度、认知功能障碍的关系。**结果** 观察组转铁蛋白和 Hcy 水平均高于对照组,铁蛋白和 ApoA1/HDL 均低于对照组(均 $P < 0.05$);观察组中重度患者转铁蛋白和 Hcy 均高于轻度患者,铁蛋白和 ApoA1/HDL 均低于轻度患者(均 $P < 0.05$);观察组有认知功能障碍患者 Hcy 高于无认知功能障碍患者, ApoA1/HDL 低于无认知功能障碍患者(均 $P < 0.05$)。转铁蛋白、Hcy 与 Hoehn-Yahr 分期呈正相关($P < 0.05$),铁蛋白、ApoA1/HDL 与 Hoehn-Yahr 分期呈负相关($P < 0.05$);Hcy 与 MMSE 评分呈负相关($P < 0.05$), ApoA1/HDL 与 MMSE 评分呈正相关($P < 0.05$)。ApoA1/HDL 和 Hcy 水平预测认知功能障碍的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为 0.890 和 0.736 (均 $P < 0.05$)。**结论** PD 患者外周血转铁蛋白和 Hcy 水平升高,铁蛋白和 ApoA1/HDL 水平降低。ApoA1/HDL、Hcy 与疾病严重程度、认知功能障碍存在相关性,在预测认知功能障碍上有一定应用价值;转铁蛋白、铁蛋白与疾病严重程度有关。

【关键词】 帕金森病;血清铁;铁蛋白;转铁蛋白;载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值;同型半胱氨酸
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.011

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)12-1583-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性中枢神经系统退行性疾病,其主要临床表现为运动功能障碍,包括静止性震颤、肌僵直、运动迟缓和姿势平衡障碍^[1]。PD 核心病理有中脑黑质致密部多巴胺能神经元变化及路易小体出现^[2]。社会老龄化使 PD 发病率上升,早期症状不明显且无特定确诊方法,易致患者错过最佳治疗时机,故探究发病因素与检测指标极为关键^[3]。载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值(ApoA1/HDL)可指示脂质转运效率,且该比值异常与老年 PD 患者认知障碍有关^[3-5]。同型半胱氨酸(Hcy)是含硫氨基酸,其浓度的增加与多种神经退行性疾病的发病机制相关联,其中包括 PD^[6]。血液异常基因活动可致 PD 患者外周血铁代谢异常。本研究探讨 PD 患者外周血铁指标(血清铁、铁蛋白、

转铁蛋白)、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平,并分析其在发病中的作用与临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2024 年 5 月在湖州市第三人民医院治疗的 PD 患者 86 例作为观察组,纳入标准:(1)符合 2016 版中国 PD 的诊断标准^[7];(2)依从性高,能配合检查。排除标准:(1)帕金森综合征及帕金森叠加综合征者;(2)恶性肿瘤、肝肾功能障碍等其他严重疾病者;(3)其他运动障碍疾病、阿茨兹海默症等其他精神、神经疾病者;(4)近 3 个月有服用影响铁代谢、血脂及 Hcy 水平药物者。同时选取健康体检者 86 例作为对照组。两组性别、年龄、体质量指数及受教育年限差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

基金项目: 湖州市科技计划项目(2022GYB52)

作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州市第三人民医院

通信作者: 徐雯, Email: sweetmosquito@163.com

1.2 实验室指标检查 采集研究对象空腹静脉血 5 ml,采用酶联免疫吸附法检测 Hcy、铁蛋白及转铁蛋白水平,采用色谱法检测血清铁,通过雅培 C16000 全自动生化分析仪测得 ApoA1 及 HDL 水平,随后计算 ApoA1/HDL。

1.3 评估标准 疾病严重程度评估采用 Hoehn-Yahr 分期^[8],其中 1~2 期为轻度,2.5~3 期为中度,4~5 期为重度。认知功能评估采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)^[9],总分 30 分,分数越低,表明患者认知功能受损越严重,其中受教育年限 1~6 年、7~9 年、≥10 年患者认知功能障碍标准:MMSE 评分≤20 分、≤24 分和<26 分。

1.4 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差表示,计数资料用频数(百分比)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 相关分析;预测效能分析采用受试者工作特征(ROC)曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平比较 观察组转铁蛋白和 Hcy 明显高于对照组(均 $P < 0.05$),而铁蛋白和 ApoA1/HDL 明显低于对照组(均 $P < 0.05$),两组血清铁差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 观察组不同临床特征患者外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平比较 观察组不同性别、年龄患者血清铁、铁蛋白、转铁蛋白、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);中重

度患者转铁蛋白和 Hcy 高于轻度患者(均 $P < 0.05$),而铁蛋白和 ApoA1/HDL 低于轻度患者(均 $P < 0.05$);有认知功能障碍患者 Hcy 高于无认知功能障碍患者($P < 0.05$),ApoA1/HDL 低于无认知功能障碍患者($P < 0.05$),见表 3。

2.3 外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平与 Hoehn-Yahr 分期、MMSE 评分的相关性 转铁蛋白、Hcy 与 Hoehn-Yahr 分期呈正相关($P < 0.05$),而铁蛋白、ApoA1/HDL 与 Hoehn-Yahr 分期呈负相关($P < 0.05$);Hcy 与 MMSE 评分呈负相关($P < 0.05$),而 ApoA1/HDL 与 MMSE 评分呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

2.4 ApoA1/HDL 和 Hcy 水平预测认知功能障碍的价值 ApoA1/HDL 和 Hcy 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.890 和 0.736 (均 $P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

目前,全球已有超过 400 万 PD 患者,随着我国老年人口的不断增加,预计到 2050 年,全球 PD 患者数量将达到 1 500 万,其中我国占比将超过 50%^[10]。PD 作为一种神经退行性疾病,发病较为隐匿且进展缓慢,随着疾病进展,将影响患者生活质量。

铁蛋白主要承担着铁储存的功能。通常情形下,血清铁水平一旦升高,就会推动铁蛋白含量上升;与此同时,脑组织中的铁蛋白含量也会随之升高。转铁蛋白作为铁输送的主要介质,可有效调控游离铁浓度,并且是铁从外围系统通过血脑屏障转移到中央神经系统的关键运输蛋白^[11]。然而,铁离子异常

表 1 观察组和对照组一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	受教育年限 (年)
		男	女			
观察组	86	51(59.30)	35(40.70)	66.7±9.2	22.28±2.03	11.50±1.87
对照组	86	55(63.95)	31(36.05)	67.1±9.0	22.50±1.96	11.12±1.95
<i>t</i> (χ^2)值		(0.39)		0.32	0.72	1.30
<i>P</i> 值		> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 观察组和对照组外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平比较

组别	例数	血清铁(mol/L)	铁蛋白(ng/ml)	转铁蛋白(g/L)	ApoA1/HDL	Hcy(mol/L)
观察组	86	16.10±4.42	163.41±44.95	4.40±0.22	0.92±0.19	16.65±3.65
对照组	86	17.21±5.03	230.54±65.55	2.76±0.30	1.14±0.16	11.41±4.00
<i>t</i> 值		1.54	7.83	40.88	8.21	8.97
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:ApoA1/HDL 为载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值,Hcy 为同型半胱氨酸

表 3 观察组不同临床特征患者外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平比较

临床特征	例数	血清铁(mol/L)	铁蛋白(ng/ml)	转铁蛋白(g/L)	ApoA1/HDL	Hcy(mol/L)
性别						
男	51	16.03±4.12	162.78±52.28	4.42±0.43	0.91±0.18	17.03±3.82
女	35	16.20±4.06	165.56±55.51	4.33±0.38	0.93±0.17	16.10±3.61
<i>t</i> 值		0.19	0.24	1.00	0.52	1.13
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
年龄						
< 60 岁	40	16.21±4.60	164.94±55.50	4.45±0.52	0.93±0.19	16.82±3.72
≥60 岁	46	16.00±4.46	163.06±53.81	4.31±0.50	0.91±0.16	16.50±3.80
<i>t</i> 值		0.22	0.16	0.36	0.53	0.39
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
严重程度						
轻度	62	16.08±4.33	192.89±50.78	4.30±0.40	0.98±0.15	15.57±2.94
中重度	24	16.15±4.27	151.64±60.18	4.53±0.43	0.77±0.11	19.44±3.03
<i>t</i> 值		0.07	3.21	2.34	6.23	5.43
<i>P</i> 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
认知功能障碍						
有	32	16.18±3.89	164.54±54.43	4.41±0.51	0.81±0.10	18.04±3.08
无	54	16.05±4.02	163.13±56.60	4.47±0.44	0.99±0.12	15.83±3.11
<i>t</i> 值		0.15	0.23	0.58	7.14	3.20
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

注: ApoA1/HDL 为载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值, Hcy 为同型半胱氨酸

沉积能够引发 Fenton 化学反应,促进过氧化氢迅速解离,进而产生大量的羟基自由基,这一过程可能导致神经元凋亡。同时,铁离子积累可能促进 α -突触核蛋白(α -synuclein)的异常聚集^[12]。越来越多研究表明,PD的发病机制与黑质致密部及其他特定脑区铁离子超载紧密相关^[13]。Hcy 具有神经毒性,其高水平表达可能诱发氧化应激和炎症反应,破坏神经髓鞘和神经元,从而导致神经功能障碍,表现为运动障碍症状的加重。此外, Hcy 水平升高还可能干扰多巴胺等神经递质的生物合成与代谢过程,鉴于PD的

发病与黑质中多巴胺能神经元的退化有关, Hcy 对多巴胺代谢的干扰可能加剧 PD 的运动症状^[14]。PD 的发病机制主要与壳核和尾状核背侧区域的多巴胺能神经元退化相关,这种神经元的损失导致前额叶皮层与纹状体回路的功能紊乱,进而引发患者在执行功能、记忆和注意力等认知领域出现障碍。既往研究表明,患者血浆中脂质成分与脑血管病变之间存在密切联系,其中 ApoA1/HDL 能在一定程度上反映脑血管损伤的程度。ApoA1 作为 HDL 的核心蛋白成分,对于维持体内胆固醇稳态具有至关重要的作用,它促进胆固醇的逆向转运,防止脂质在组织中的沉积,并促进胆固醇从外周组织转运至肝脏;同时, ApoA1 还具有抗氧化和抗炎的生物学功能^[15]。本研究结果显示,观察组转铁蛋白和 Hcy 明显高于对照组,而铁蛋白和 ApoA1/HDL 明显低于对照组。

本研究在不同临床特征患者中发现,中重度患者转铁蛋白和 Hcy 高于轻度患者,而铁蛋白和 ApoA1/HDL 低于轻度患者;有认知功能障碍患者

表 4 外周血铁指标、ApoA1/HDL 和 Hcy 水平与 Hoehn-Yahr 分期、MMSE 评分相关性

指标	Hoehn-Yahr 分期		MMSE 评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
血清铁	-0.087	> 0.05	0.101	> 0.05
铁蛋白	-0.441	< 0.05	0.154	> 0.05
转铁蛋白	0.387	< 0.05	-0.102	> 0.05
ApoA1/HDL	-0.392	< 0.05	0.415	< 0.05
Hcy	0.468	< 0.05	-0.406	< 0.05

注: ApoA1/HDL 为载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值, Hcy 为同型半胱氨酸, MMSE 为简易智能精神状态检查量表

表 5 ApoA1/HDL 和 Hcy 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线参数

组别	曲线下面积(95%CI)	<i>P</i> 值	截断值	灵敏性(%)	特异性(%)
ApoA1/HDL	0.890(0.821 ~ 0.959)	< 0.05	0.95	90.60	72.20
Hcy	0.736(0.623 ~ 0.848)	< 0.05	17.54 mol/L	62.50	79.60

注: ApoA1/HDL 为载脂蛋白 A1 与高密度脂蛋白胆固醇比值, Hcy 为同型半胱氨酸

Hcy 高于无认知功能障碍患者, ApoA1/HDL 低于无认知功能障碍患者。这说明上述指标与 PD 疾病严重程度及认知障碍的发生存在密切相关性。近期研究显示, 铁离子沉积不仅局限于传统观点中的黑质纹状体通路; 而且在前运动皮质、额叶前区、岛叶皮质、小脑及脑桥等脑区亦有广泛分布, 这些区域的铁离子积累与 PD 患者表现出的多种非运动症状相关, 包括情感淡漠和认知功能障碍等^[16]。Hcy 水平升高能够导致神经髓鞘损伤, 触发神经炎症反应和氧化应激, 影响海马及额叶等与认知功能密切相关的脑区, 进而降低记忆和认知效能。此外, Hcy 通过干预多巴胺和 5-羟色胺等神经递质的生物合成与代谢过程, 进一步损害患者的认知功能, 尤其是在工作记忆和注意力控制方面^[17]。杨一帆等^[18]研究指出, PD 患者外周血 ApoA1/HDL 较健康对照组低, 且具有认知障碍的 PD 患者该比值较认知功能正常的 PD 患者更低, 这表明 ApoA1/HDL 是影响 PD 患者认知障碍发生的一个重要因素, 反映了 ApoA1/HDL 在调节 PD 患者认知功能及疾病进展中的关键作用。

本研究发现, 转铁蛋白和 Hcy 水平与 Hoehn-Yahr 分期正相关, 铁蛋白和 ApoA1/HDL 与之呈负相关, 这提示这些生化指标与疾病严重程度的潜在关联。此外, Hcy 与 MMSE 评分呈负相关, 而 ApoA1/HDL 与 MMSE 评分呈正相关, 这进一步表明了这些血液生化指标与认知功能的相关性。ROC 曲线显示, ApoA1/HDL 和 Hcy 水平在预测 PD 患者认知功能障碍方面具有较高的诊断效能。

综上所述, ApoA1/HDL、Hcy 与 PD 患者疾病严重程度、认知功能障碍存在相关性, 在预测认知功能障碍方面有一定应用价值, 而转铁蛋白、铁蛋白仅与疾病严重程度有关。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐雯: 实验操作、论文撰写; 徐雯、冯耀耀: 数据整理、统计学分析; 张长国、杨薇、冯耀耀: 研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 刘春风, 毛成洁. 帕金森病非运动症状的识别与处理[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(10): 1071-1082.

- [2] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [3] 蒋爽, 阿卜杜热合曼·阿卜力米提, 邵华, 等. 早、中晚期帕金森病患者脑铁沉积与微观结构变化特点及相关性研究[J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(6): 912-916.
- [4] 史靖, 胡军, 罗开亮, 等. 帕金森病患者 ApoA-1 水平与 UPDRS 评分、MMSE 评分及脑白质微结构改变的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(3): 422-425.
- [5] CHOE C U, PETERSEN E, LEZIUS S, et al. Association of lipid levels with motor and cognitive function and decline in advanced Parkinson's disease in the Mark-PD study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 85: 5-10.
- [6] BAI J H, ZHENG Y L, YU Y P. Urinary kynurenine as a biomarker for Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(2): 697-703.
- [7] 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. 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.
- [8] CERAVOLO R, COSSU G, BANDETTINI DI POGGIO M, et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10): 1391-1397.
- [9] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(6): 694-696, 706.
- [10] 吴月容, 谷有全. 帕金森病的诊断新进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(3): 374-376, 380.
- [11] 贺晓琴, 黄文琴, 王燕萍. 帕金森病患者血清胱抑素 C、转铁蛋白及抗氧化酶水平与认知功能损伤的相关性[J]. *广州医科大学学报*, 2022, 50(4): 71-74.
- [12] 张利杰, 逯冉冉, 郝梦蝶, 等. α -突触核蛋白在帕金森病铁死亡中作用的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(16): 4084-4087.
- [13] 宋佳熙, 靳玮, 吕佩源. 铁沉积与帕金森病[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2023, 32(3): 272-277.
- [14] 李燕云, 陈雪萍, 田佩佩, 等. 血清 A β 1-42、P-Tau181 和 Hcy 与帕金森病患者睡眠障碍的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(11): 1483-1487.
- [15] 李建军, 李明霞, 葛芳芳. 帕金森病患者 ApoA-1、ET-1 与认知功能的相关性分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(3): 166-169.
- [16] CHEN Q Q, CHEN Y T, ZHANG Y, et al. Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 23.
- [17] 骆图南, 余小骊. 老年帕金森病患者血浆 Hcy、25-(OH)-D、叶酸水平检测及其与认知功能的关系[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2021, 61(6): 36-39, 45.
- [18] 杨一帆, 高峰, 柳华, 等. 老年帕金森病患者外周血 ApoA1/HDL、尿酸水平与认知功能的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(13): 2474-2478.

收稿日期: 2024-09-14

(本文编辑: 孙海儿)