

文章编号:1003-2754(2020)04-0322-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0331

DTI 技术与血清 α -突触核蛋白用于评估帕金森病认知功能障碍的临床研究

胡仁琳, 肖家平, 李 强, 朱灿敏, 张细六, 胡 琴

摘要: **目的** 通过检测帕金森病患者血清 α -突触核蛋白水平和利用弥散张量技术来评估其脑白质结构改变,探讨帕金森病患者血清 α -突触核蛋白及 DTI 脑白质结构改变与认知功能损害程度之间的关联性。**方法** 共纳入 60 例帕金森病患者,其中认知功能正常组(PD-N)、轻度认知功能障碍组(PD-MCI)和痴呆组(PDD)各 20 例。采用 MMSE 和 MoCA 对患者认知功能进行评估。利用 DTI 技术对受试者不同脑区测定 FA 值。应用 ELISA 测定受试者血清 α -突触核蛋白含量。**结果** PD-MCI 组右颞叶、右后扣带束及胼胝体膝部和 PDD 组左枕叶、左前扣带束及胼胝体压部等脑区白质的 FA 值分别低于 PD-N 组(均 $P < 0.05$),经 Logistic 回归后胼胝体膝部和左侧扣带前束脑白质 FA 值的下降具有特异性。行 Spearman 相关显示:左额叶、右颞叶、左枕叶、左扣带前束、右扣带前束、胼胝体压部 FA 值与 PD 的 MoCA 评分呈负相关(均 $P < 0.05$);PD 患者血清 α -突触核蛋白浓度与帕金森病患者 MoCA 评分呈正相关($P < 0.05$)。**结论** DTI 技术能识别 PD 合并认知功能障碍患者脑部微结构改变,血清 α -突触核蛋白与帕金森病认知功能障碍发生可能具有一定关系。

关键词: 帕金森病; α -突触核蛋白; 认知功能; 弥散张量成像

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The study of diffusion tensor imaging and serum α -synuclein onin evaluating the Parkinson's disease patients with cognitive impairment HU Renlin, XIAO JIAPing, LI Qiang, et al. (Department of Neurology, The Fifth Hospital of Wuhan City, Wuhan 430050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum α -synuclein and white matter structure in Parkinson's disease patients with different status of cognitive impairment, and to explore the relationship between α -synuclein, changes of white matter structure and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Methods** Sixty patients with Parkinson's disease were selected and divided into 3 groups according to their cognitive function: the normal cognitive group (PD-N), mild cognitive impairment group (PD-MCI) and dementia group (PDD). Patients with cognitive impairment were assessed with the MMSE and the MoCA. All cases were scanned with routine MRI sequence and diffusion tensor imaging (DTI) sequence. Fractional anisotropy (FA) were measured. The serum levels of α -synuclein were measured by ELISA. **Results** The FA values of right temporal lobe, right cingulate posterior bundle, the genu of corpus callosum in PD-MCI group were lower than that in PD-N group (all $P < 0.05$), the same findings were found regarding the FA values of left occipital lobe, left cingulate anterior bundle and the splenium of corpus callosum in the PDD group (all $P < 0.05$). Analysis of logistic regression equation revealed that the genu of corpus callosum might be specific for the brain white matter; and so did left cingulate anterior bundle. The Spearman correlation analysis showed that there was a negative correlation between FA values of left frontal lobe and MoCA total score in PD patients, as well as right temporal lobe, left occipital lobe, left cingulate anterior bundle, right cingulate anterior bundle and the splenium of corpus callosum (all $P < 0.05$), positively correlated between serum α -synuclein concentration and MoCA total score in PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Diffusion tensor imaging might be valuable for the diagnosis of cognitive dysfunction in PD; and there might be a certain relationship between serum α -synuclein and cognitive impairment in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; α -synuclein; Cognitive function; Diffusion Tensor Imaging (DTI)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为神经系统常见的运动障碍性疾病,以震颤、僵硬和运动迟缓症状为特征性表现。其运动障碍症状的出现是因位于纹状体的黑质和轴突投影中的多巴胺能神经元细胞体的减少所致^[1]。此外,帕金森病亦可出现轻度认知功能障碍或帕金森痴呆等非运动症状^[2,3]。目前有研究表明阿尔兹海默病的发病与脑白质病变间存在一定的相关性^[4],但有关帕金森病患者认知功能状态与脑白质病变间的关联性尚不明确。磁共振弥散张量成像(DTI)技术能够对脑白质微结构进行

精确的定量测量,有学者认为帕金森病患者的病情进展与脑白质纤维的损伤程度密切相关^[5],且帕金森病合并痴呆较非痴呆的帕金森病患者脑白质受损更严重^[6]。帕金森病的发生发展与 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)的异常聚集密切相关。本文试通过

收稿日期:2019-12-09;修订日期:2020-01-30

基金项目:武汉市卫计委公共卫生科研项目(WG13C21)

作者单位:(武汉市第五医院神经内科,湖北 武汉 430050)

通讯作者:肖家平, E-mail:2742335102@qq.com

测定帕金森病患者的血清 α -突触核蛋白水平和利用弥散张量技术来评估其脑白质结构改变,进一步探讨帕金森病患者血清 α -突触核蛋白及DTI脑白质结构改变与认知功能状态间的关联性。

1 资料与方法

1.1 研究对象与入选标准

1.1.1 帕金森病组(PD组) 筛选2015年1月-2017年12月我院神经内科门诊就诊和/或住院的帕金森病患者,符合标准者共60例,年龄(64.7 ± 6.9)岁,其中男性32例,女性28例。A. 入选标准:参照2013年欧洲神经病学联盟帕金森病诊断指南的诊断标准。(1)运动迟缓;(2)至少具备下列症状中一项:静止性震颤、肌强直、姿势平衡障碍;(3)具备下列3项条件者:病情逐渐加重、左旋多巴治疗有显效、病程4y或以上。B. 排除标准:(1)帕金森综合征(包括:外伤性、血管性、感染性、代谢中毒性、肿瘤性病因所致);(2)合并重要脏器疾病(心脏病、肝肾疾病等);(3)既往曾接受过外科手术治疗的原发性帕金森病患者;(4)合并严重精神疾病者;(5)无法进行核磁共振扫描者;(6)抑郁自评量表标准分 ≥ 50 者。C. 分组:依据帕金森病患者的认知功能状态,将其分为3组:认知功能正常组(PD-N)、轻度认知功能障碍组(PD-MCI)和痴呆组(PDD)各20例。

1.1.2 对照组 选择同时期健康对照20例,性别、年龄及文化背景等资料与帕金森病组相匹配,行简明精神状态量表评分 ≥ 26 分。本研究经武汉市第五医院伦理委员会讨论并批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 本研究采用问卷调查与临床检查相结合的方式,全体患者及健康对照组人员均经知情同意告知,并签字确认。

1.2.1 一般信息调查 主要包含受试者的背景资料,涉及年龄、性别、民族、发病时限、治疗经历及效果等。

1.2.2 采用《统一帕金森病评分量表(UPDRS)》和《帕金森病Hoehn-Yahr(修正)分级量表》对全部帕金森患者进行病情评估。

1.2.3 采用中文版《简易智力状态检查量表(MMSE)》和《蒙特利尔认知评估量表(MoCA)》对受试者进行认知功能评估。MMSE评分标准:未受教育者 >17 分、受教育年限低于6y者 >20 分、受教育年限6y以上者 >24 分为正常。MoCA <26 分,提示存在认知功能受损。全部测试由受试者自己独立完成。

1.2.4 磁共振弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI) 采用GE 3.0 T核磁共振仪对全部受试者行头部核磁共振扫描,常规序列包括T₁WI、T₂WI、FLAIR、DWI、DTI。其中DTI图像在AW 4.4计算机工作stations上运用Functool图像分析软件包进行数据处理,对不同感兴趣脑区(region of interest, ROI)的脑白质神经纤维进行各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值的测量,包括:脑白质(额、

顶、颞、枕叶)、胼胝体膝部、胼胝体压部、前中(后)扣带束等脑区双侧对称部位选取ROI。所有数据由2名具有副主任医师职称的工作人员采取双盲法各测量3次,取其平均值。

1.2.5 所有受试者(帕金森病和对照组)于晨起后空腹状态,经肘正中静脉抽血,用EDTA试管收集静脉血6ml,采集后30min内经高速离心,取上清液存放于 -80°C 冰箱。依照说明书采用ELISA法测定血清 α -突触核蛋白含量,检测试剂盒由上海希美化学有限公司提供。

1.3 统计学分析 本研究采用SPSS 19.0统计学软件(美国IBM公司)对研究数据进行统计学处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。区组间比较先采用方差分析,然后采用SNK- q 检验进行均数间多重比较。计数资料采用%表示,各组间比较选择 χ^2 检验。采用Spearman相关分析各组血清 α -突触核蛋白、认知功能状态和FA值之间的关联性。 $P < 0.05$ 定义为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 不同认知功能状态帕金森患者及对照组一般资料 PD各亚组(PD-N组、PD-MCI组、PDD组)及对照组在年龄和性别分布之间的差异无统计学意义($P > 0.05$);PD各亚组病程年限差异无统计学意义($P > 0.05$);PD患者伴随认知功能障碍加重,其UPDRS评分和Hoehn-Yahr分级呈逐渐加重趋势($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 中晚期帕金森病与早期帕金森病认知功能状态分布情况 中晚期组PDD所占比例显著高于早期组,组间差异具有显著性($P < 0.05$);而中晚期组PD患者认知功能正常者所占比例显著低于早期组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

2.3 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组MoCA和MMSE总分比较 与对照组相比,PD各亚组(PD-N组、PD-MCI组、PDD组)患者MoCA和MMSE评分呈逐渐下降趋势,亚组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。PD患者行MMSE量表检测,评分异常率为40.0%;而采用MoCA量表对PD患者进行认知功能评估,评分异常率为75.0%。在36例MMSE总分正常的PD患者中,采用MoCA评估发现有21例总分异常,占MMSE总分正常PD患者的58.3%。此结果提示在对PD患者进行认知功能筛查时,MoCA量表筛查的敏感性要优于MMSE量表(见表3)。

2.4 不同认知功能状态PD患者和健康对照组脑白质FA值变化 与对照组比较,PDD和PD-MCI组的左额叶白质、右额叶白质及双侧前扣带束白质的FA值下降;PD-M组的左额叶白质和胼胝体膝部的FA值下降;PD-N组的左枕叶白质和左前扣带束的FA值下降,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。PDD组左扣带前束和胼胝体压部白质的FA值低于PD-MCI组、PD-N组和对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。通过比较发现:PD-MCI组右

颞叶、右后扣带束及胼胝体膝部等脑区白质的 FA 值低于 PD-N 组相应区域的 FA 值, PDD 组左枕叶、左前扣带束及胼胝体压部等脑区白质的 FA 值低于 PD-N 组相应区域的 FA 值, 将脑白质区域 FA 值、UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分级结果纳入 Logistic 回归方程, 结果显示胼胝体膝部脑白质、左侧扣带前束脑白质 FA 值的下降具有特异性, 具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。不同区域脑白质 FA 值与 PD 的 MoCA 评分进行 Spearman 相关性分析结果如下: 左额叶 ($r = -0.343, P < 0.05$)、右额叶 ($r = -0.393, P < 0.05$)、左枕叶 ($r = -0.231, P < 0.05$)、左扣带前束 (r

$= -0.396, P < 0.05$)、右扣带前束 ($r = -0.241, P < 0.05$)、胼胝体压部 ($r = -0.236, P < 0.05$) (见表 4)。

2.5 不同认知功能状态 PD 和对照组血清 α -突触核蛋白水平与 MoCA 相关性 与对照组相比, PD 各亚组 (PD-N、PD-MCI、PDD) 患者血清 α -突触核蛋白浓度水平均显著升高 (均 $P < 0.05$), 且亚组间比较均有统计学差异 (均 $P < 0.05$)。PD 各亚组患者血清 α -突触核蛋白浓度与其 MoCA 评分之间存在正相关, PD-N ($r = 0.446, P < 0.05$)、PD-MCI ($r = 0.492, P < 0.05$)、PDD ($r = 0.432, P < 0.05$) (见表 5)。

表 1 不同认知功能状态帕金森患者及对照组一般资料对比

项目	对照组	PD-N	PD-MCI	PDD	P 值
例数	20	20	20	20	
性别					
男	10	11	11	10	>0.05
女	10	9	9	10	
年龄	62.5 ± 5.2	63.7 ± 6.3	64.4 ± 5.8	66.2 ± 6.4	>0.05
病程	/	4.8 ± 2.6	5.3 ± 3.2	6.1 ± 4.8	>0.05
UPDRS 评分	/	31.3 ± 11.2	44.2 ± 14.5 ^Δ	57.4 ± 16.2 ^{*#}	<0.05
Hoehn-Yahr 分级	/	2.3 ± 0.8	2.9 ± 0.8 ^Δ	3.7 ± 0.9 ^{*#}	<0.05

注: PD-MCI 与 PD-N 间比较差异有统计学意义 $\Delta P < 0.05$; PDD 与 PD-N 间比较差异有统计学意义 $* P < 0.05$; PDD 与 PD-MCI 间比较差异有统计学意义 $# P < 0.05$

表 2 中晚期帕金森病与早期之间认知功能状态分布情况的比较

帕金森病分期	例数	PD-N (%)	PD-MCI (%)	PDD (%)
早期	30	15 (50.0)	11 (34.5)	4 (11.3)
中晚期	30	5 (16.7) [*]	9 (30.0)	16 (51.3) [*]

注: 中晚期 PD 与早期 PD 间比较差异有统计学意义 $* P < 0.05$

表 3 不同认知功能状态 PD 患者和对照组 MoCA 总分和 MMSE 总分对比

项目	对照组 (n = 20)	PD-N (n = 20)	PD-MCI (n = 20)	PDD (n = 20)	P 值
MoCA 总分	26.1 ± 2.6	22.2 ± 4.2	19.2 ± 5.1	15.9 ± 5.2	<0.05
MMSE 总分	28.6 ± 1.7	25.3 ± 2.8	24.3 ± 4.8	21.7 ± 5.9	<0.05

表 4 不同认知功能状态 PD 患者和对照组脑白质 FA 值对比

部位	对照组 (n = 20)	PD-N (n = 20)	PD-MCI (n = 20)	PDD (n = 20)	P 值
额叶白质 左	0.522 ± 0.087	0.491 ± 0.051	0.472 ± 0.082	0.449 ± 0.052	<0.05
额叶白质 右	0.496 ± 0.074	0.472 ± 0.103	0.466 ± 0.078	0.453 ± 0.074	>0.05
顶叶白质 左	0.482 ± 0.089	0.474 ± 0.071	0.463 ± 0.077	0.439 ± 0.066	>0.05
顶叶白质 右	0.465 ± 0.078	0.467 ± 0.093	0.456 ± 0.075	0.453 ± 0.077	>0.05
颞叶白质 左	0.513 ± 0.084	0.481 ± 0.071	0.464 ± 0.083	0.445 ± 0.076	>0.05
颞叶白质 右	0.488 ± 0.075	0.462 ± 0.083	0.442 ± 0.068	0.436 ± 0.079	<0.05
枕叶白质 左	0.453 ± 0.094	0.475 ± 0.066	0.438 ± 0.076	0.421 ± 0.077	>0.05
枕叶白质 右	0.474 ± 0.084	0.462 ± 0.087	0.452 ± 0.075	0.433 ± 0.087	>0.05
前扣带束 左	0.536 ± 0.099	0.473 ± 0.088	0.454 ± 0.079	0.431 ± 0.079	<0.05
前扣带束 右	0.466 ± 0.088	0.445 ± 0.076	0.432 ± 0.069	0.413 ± 0.096	<0.05
后扣带束 左	0.454 ± 0.074	0.464 ± 0.086	0.451 ± 0.077	0.472 ± 0.072	>0.05
后扣带束 右	0.484 ± 0.075	0.464 ± 0.082	0.477 ± 0.084	0.463 ± 0.085	>0.05
胼胝体膝部	0.722 ± 0.085	0.715 ± 0.091	0.684 ± 0.089	0.699 ± 0.082	>0.05
胼胝体压部	0.796 ± 0.102	0.764 ± 0.083	0.731 ± 0.092	0.689 ± 0.095	<0.05

表 5 不同认知功能状态 PD 患者和对照组血清 α -突触核蛋白水平与 MoCA 相关性

组别	例数	α -突触核蛋白 (ng/ml)	相关系数 r
对照组	20	7.01 $\pm$ 1.56	
PD-N	20	15.43 $\pm$ 5.64	0.446
PD-MCI	20	19.32 $\pm$ 6.73	0.492
PDD	20	22.26 $\pm$ 8.2	0.432
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

临床上,PD 的进展不仅可表现为运动症状的进展,亦可伴发认知功能损害、睡眠障碍等非运动性症状的进展^[7,8]。PD 认知功能障碍(PD with cognitive impairment,PD-CI)已成为神经科学中研究的热点,其包括轻度认知功能障碍(PD with mild cognitive impairment,PD-MCI)和痴呆(PD with dementia,PDD)。其中 20%~57% 的 PD 患者在其确诊 3~5 y 内出现 PD-MCI,给社会和家庭带来沉重的负担。因此如何更好地研究和早期干预 PD-CI,改善 PDD 患者的生活质量至关重要。有研究表明,PD-CI 可表现为视空间、执行力、注意力、语言功能及记忆力等多个认知域受损。对于 PD-CI 患者,临床上常常使用一些认知量表(如 MoCA、MMSE 及画钟表试验等)来作为诊断的辅助工具。在本研究中,运用 MMSE 与 MoCA 进行对比,MoCA 量表筛查出 36 例 MMSE 总分正常的 PD 患者有 21 例总分异常,提示 PD-CI 进行评估时 MoCA 敏感性要优于 MMSE。

目前已证实大脑的前额叶、前扣带束、后顶叶、部分颞叶及枕叶等重要解剖区域与其认知功能密切相关。PD-CI 患者主要以额叶执行功能与视空间障碍最常见,其次是记忆功能受损,但其发生机制尚不明确,可能与额叶-纹状体、额叶-基底节、额叶-丘脑等通路受损有关。作为一种新型神经影像学技术,DTI 能够准确识别脑白质神经纤维的完整性,为认知功能障碍的诊断提供了重要的参考依据^[9,10]。有研究发现:认知功能障碍与脑区间白质纤维束的完整性密切相关,而后者完整性的破坏则导致了其 FA 值的变化^[11]。FA 值大小在一定程度上可反映髓鞘的完整性和纤维致密性。利用 DTI 技术发现 PDD 患者胼胝体膝部、前中扣带回、额叶、顶叶、颞叶皮质的 FA 值较正常人显著降低^[12],提示在这些重要结构区域中的神经元及其纤维束存在广泛损害。本研究中,PDD 患者其左额叶、右颞叶及双侧前扣带束白质的 FA 值明显下降,PD-MCI 组患者左颞叶和胼胝体膝部的 FA 值下降,经 Logistic 回归分析提示胼胝体膝部脑白质及左侧扣带前束白质可能具有特异性。采用 Spearman 分析显示,PD 患者左额叶、右颞叶、左枕叶、左右扣带前束及胼胝体压部与 MoCA 存在负相关,再次证实这 6 个脑区与 PD-CI 的发病有关。

α -突触核蛋白属于神经元蛋白,它参与神经损

伤与变性的过程,可通过干扰线粒体和内质网间钙离子的交换来破坏细胞内钙离子平衡和抑制受损线粒体的降解^[13];而 α -突触核蛋白的过度堆积会引起线粒体膜电势的改变,会促进细胞内活性氧的过度生成,最终损伤多巴胺能神经元,加速 PD 患者病情的进展。因此,检测血清 α -突触核蛋白具有一定的临床意义。本研究中,PD 各亚组血清 α -突触核蛋白浓度水平均显著高于对照组,其血清 α -突触核蛋白浓度与 MoCA 评分呈正相关,提示 α -突触核蛋白在外周血含量高低在一定程度上可反映 PD 的进展,有望成为 PD 进展的一个重要生物标记物。

综上所述,本研究发现认知功能损害在 PD 患者中发生率较高,MoCA 量表有助于 PD-CI 的筛查,且敏感度较高;利用 DTI 技术可特异性识别胼胝体膝部及左侧扣带前束白质损害,对于 PD-CI 的诊断具有一定价值,血清 α -突触核蛋白可能参与了 PD-CI 的进展过程,后期尚需进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] Cuenca L, Gil-Martinez AL, Cano-Fernandez L, et al. Parkinson's disease: a short story of 200 years[J]. Histol Histopathol, 2019, 34(6): 573-591.
- [2] Kaur R, Mehan S, Singh S. Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management[J]. Neurol Sci, 2019, 40(1): 13-23.
- [3] Gargouri F, Gallea C, Mongin M, et al. Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34(4): 516-525.
- [4] Zheng L, Vinters HV, Mack WJ, et al. Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer's disease on brain atrophy and cognition[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016, 36(1): 204-215.
- [5] Guimares RP, Campos BM, de Rezende TJ, et al. Is diffusion tensor imaging a good biomarker for early Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2018, 626(9): 1-8.
- [6] Bledsoe I, Stebbins GT, Merkitich D, et al. White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease[J]. Neurology, 2018, 91(24): e2244-e2255.
- [7] Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, et al. Motor disorder risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI[J]. Mov Disord, 2019, 34(3): 430-435.
- [8] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord, 2019, 34(2): 180-198.
- [9] Hall JM, Lewis SJG. Neural correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: A review of structural MRI findings[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 144: 1-28.
- [10] Baggio HC, Junque C. Functional MRI in Parkinson's disease cognitive impairment[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 144: 29-58.
- [11] Sisti HM, Geurts M, Gooijers J, et al. Microstructural organization of corpus callosum projections to prefrontal cortex predicts bimanual motor learning[J]. Learn Mem, 2012, 19(8): 351-357.
- [12] Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, et al. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis[J]. Eur Radiol, 2013, 23(7): 1946-1955.
- [13] Shimoto-Nagai M, Hisaka S, Naoi M, et al. Modification of α -synuclein by lipid peroxidation products derived from polyunsaturated fatty acids promotes toxic oligomerization: its relevance to Parkinson disease[J]. J Clin Biochem Nutr, 2018, 62(3): 207-212.