

· 论 著 ·

PD 患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7)表达与其抑郁、焦虑症状的关系

姜文菊¹,王莉莉²,张美颖²,马 静²

首都医科大学附属北京世纪坛医院:1. 神经内科;2. 神经与精神科,北京 100038

摘 要:目的 分析帕金森病(PD)患者血清血管紧张素(Ang) II、Ang(1-7)、骨桥蛋白(OPN)表达水平及与患者抑郁、焦虑症状的关系。方法 选择该院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 80 例 PD 患者作为观察组,50 例体检健康者作为对照组;检测受试者血清 Ang II、Ang(1-7)、OPN 水平,采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评估患者焦虑及抑郁情况;采用多因素 Logistic 回归分析探讨患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7)表达水平与 PD 患者抑郁、焦虑症状的关系。结果 观察组血清 Ang II、Ang(1-7)和 OPN 水平均低于对照组($P<0.05$)。伴随焦虑和抑郁症状的 PD 患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7)表达水平低于无焦虑和抑郁症状的 PD 患者($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,血清低水平 Ang II、OPN、Ang(1-7)是影响 PD 患者焦虑和抑郁症状的独立危险因素($P<0.05$)。结论 PD 患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7)呈明显低表达状态,也是影响 PD 患者抑郁、焦虑症状的独立危险因素。

关键词:帕金森病; 血管紧张素 II; 骨桥蛋白; 血管紧张素(1-7); 焦虑; 抑郁
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.020 **中图法分类号:**R742.5
文章编号:1673-4130(2022)19-2411-04 **文献标志码:**A

Relationship between the expression of serum Ang II ,OPN and Ang(1-7) in patients with PD and their relationship with depression and anxiety symptoms

JIANG Wenju¹,WANG Lili²,ZHANG Meiyang²,MA Jing²

1. Department of Neurology ;2. Department of Neurology and Psychiatry ,Beijing Shijitan Hospital Affiliated to Capital Medical University ,Beijing 100038 ,China

Abstract: Objective To analyze the expression levels of serum angiotensin(Ang) II ,Ang(1-7) ,osteopontin(OPN) in Parkinson's disease(PD) patients and their relationship with depression and anxiety symptoms. **Methods** A total of 80 patients with PD admitted to the hospital from January 2020 to December 2021 were selected as the observation group ,and 50 healthy people were selected as the control group. The serum levels of Ang II ,Ang(1-7) ,OPN were detected ,the Hamilton Anxiety Scale(HAMA) and the 17-item Hamilton Depression Scale(HAMD-17) were used to assess anxiety and depression of patients. Logistic regression model was used to conduct multi-factor analysis to explore the relationship between serum Ang II ,OPN ,Ang(1-7) expression and depression and anxiety symptoms in PD patients. **Results** The levels of Ang II ,Ang(1-7) and OPN in the observation group were lower than those in the control group($P<0.05$). The serum levels of Ang II ,OPN and Ang(1-7) in PD patients with anxiety and depression were lower than those in PD patients without anxiety and depression($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low serum levels of Ang II ,OPN and Ang(1-7) were independent risk factors for anxiety and depression symptoms in PD patients($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of Ang II ,OPN and Ang(1-7) in PD patients are significantly low ,which are independent risk factors for depression and anxiety in PD patients.

Key words: Parkinson's disease; angiotensin II; osteopontin; angiotensin(1-7); anxiety; depression

帕金森病(PD)是现阶段临床中较为常见的神经变性疾病,主要以进行性黑质致密体内多巴胺能神经元脱失、变性为主要病理特征,神经元内多伴随出现 Lewy 小体^[1]。有研究结果显示,PD 病变并非单独局限于黑质,患者嗅球、自主神经、皮质等也可出现类似病理性改变,并与患者非运动症状等密切相关^[2]。目

前 PD 神经元变性发生和发展的致病性因素尚未完全揭示,线粒体功能障碍、氧化应激、炎性反应等可能起到十分重要的作用^[3]。近年来,有研究结果显示体内肾素-血管紧张素系统具有促炎性反应和促氧化应激作用,血管紧张素(Ang)Ⅱ和 Ang(1-7)是该系统的重要组成部分,可启动或加剧多巴胺能细胞死亡,在 PD 发生和发展过程中扮演重要角色^[4]。骨桥蛋白(OPN)是体内中枢神经系统免疫炎性反应中重要的炎性蛋白质,在多种神经炎症性疾病发生过程中具有重要作用^[5]。但 Ang Ⅱ、Ang(1-7)、OPN 与 PD 患者临床症状的相关性仍鲜有报道,故本研究选择本院收治的 PD 患者作为研究对象,分析 Ang Ⅱ、Ang(1-7)、OPN 与患者抑郁、焦虑症状的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 80 例 PD 患者作为观察组,其中男 48 例、女 32 例,平均年龄(66.29±4.58)岁,平均受教育年限(6.84±2.39)年,平均体质量指数(BMI)为(24.31±1.32)kg/m²,平均统一帕金森病评分量表(UPDRS)Ⅲ评分为(35.43±8.44)分。纳入标准:(1)患者符合 PD 诊断标准^[6];(2)无恶性肿瘤;(3)无免疫性疾病;(4)无酒精药物滥用史或精神疾病。排除标准:(1)合并心脑血管疾病、内分泌疾病;(2)合并骨关节病、阿尔兹海默病等疾病;(3)因脑炎、脑出血等导致的继发性 PD;(4)纹状质变性病、进行性核上性麻痹等;(5)主动申请退出本研究。选择同期 50 例体检健康者作为对照组,其中男 28 例、女 22 例,平均年龄(67.64±5.16)岁,平均受教育年限(6.72±2.16)年,平均 BMI(24.27±1.24)kg/m²,两组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审议并批准,所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 在患者入组后采集空腹静脉血,离心收集血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中 Ang Ⅱ(JL12229,江莱生物)、OPN(EK0482,Scien-cell)、Ang(1-7)(YJ403348,上海一基)水平,并严格遵照试剂盒说明书进行操作和质控。入组后采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和 17 项汉密尔顿抑郁量表

(HAMD-17)评估患者焦虑及抑郁情况,得分越高患者焦虑及抑郁症状越严重,其中 HAMA 评分≥14 分则判定为焦虑,HAMD-17 评分≥17 分则判定为抑郁,所有患者均独立完成相关量表,在患者出现疑问后由专业医护人员向其详细解释。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组受试者 Ang Ⅱ、Ang(1-7)和 OPN 水平比较 观察组血清 Ang Ⅱ、Ang(1-7)和 OPN 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同 HAMA、HAMD-17 评分 PD 患者血清 Ang Ⅱ、Ang(1-7)和 OPN 水平比较 伴随焦虑症状和抑郁症状的 PD 患者血清 Ang Ⅱ、OPN、Ang(1-7)水平低于无焦虑症状和抑郁症状的 PD 患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组 Ang Ⅱ、Ang(1-7)和 OPN 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	Ang Ⅱ(μg/L)	OPN(μg/L)	Ang(1-7)(μg/L)
观察组	80	263.35±27.64	17.34±3.28	269.86±35.52
对照组	50	385.19±31.02	23.65±2.17	385.19±28.61
<i>t</i>		28.415	13.196	35.655
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同 HAMA、HAMD-17 评分 PD 患者血清 Ang Ⅱ、Ang(1-7)和 OPN 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
项目	<i>n</i>	AngⅡ(μg/L)	OPN(μg/L)	Ang(1-7)(μg/L)
HAMA 评分				
≥14 分	29	249.68±20.65	14.29±2.38	242.54±2.37
<14 分	51	254.06±21.59	19.07±2.84	285.39±3.05
HAMD-17 评分				
≥17 分	27	245.33±22.05	14.67±2.36	245.53±2.52
<17 分	53	272.53±20.54	18.70±1.99	282.25±2.86

2.3 Ang Ⅱ、Ang(1-7)、OPN 与 PD 患者抑郁和焦虑的关系 PD 患者血清低水平 Ang Ⅱ、OPN、Ang(1-7)是影响 PD 患者焦虑和抑郁症状的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 Ang Ⅱ、Ang(1-7)、OPN 与 PD 患者抑郁和焦虑的关系						
指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
焦虑						
Ang Ⅱ	0.635	0.239	7.059	0.008	1.887	1.181~3.015
OPN	0.672	0.251	7.168	0.007	1.958	1.197~3.203
Ang(1-7)	0.599	0.267	5.033	0.025	1.820	1.079~3.072

续表 3 Ang II、Ang(1-7)、OPN 与 PD 患者抑郁和焦虑的关系

指标	<i>B</i>	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
抑郁						
Ang II	0.637	0.238	7.163	0.007	1.891	1.186~3.015
OPN	0.618	0.264	5.480	0.019	1.855	1.106~3.113
Ang(1-7)	0.653	0.282	5.362	0.021	1.921	1.105~3.339

3 讨 论

环境因素、线粒体功能障碍、基因、氧化应激、炎症和细胞凋亡均可能导致 PD 的发生和发展^[7]。有研究结果显示,一般情况下免疫反应和炎性反应在 PD 患者体内多巴胺能神经元凋亡过程中扮演着十分重要的角色^[8]。目前研究指出,PD 属于进展性和慢性疾病,且目前临床中尚缺乏有效的治疗方案,PD 的致残率较高,会直接影响患者的正常生活和工作,同时伴随出现的运动功能障碍可能给患者造成巨大的心理负担^[9]。有学者发现,PD 患者多伴随一定的抑郁和焦虑症状,可能与自理能力下降、药物治疗效果不佳、缺少社会支持等因素密切相关^[10]。因此临床中有效且有针对性地分析导致抑郁和焦虑的危险因素,并给予针对性干预有助于减轻患者身心负担,改善患者生活质量,具有十分重要的意义^[11]。

肾素血管紧张素系统是体内重要的调节水盐平衡和血压的系统之一^[12]。肾小球细胞可合成并释放无活性前体血管紧张素原,后被血管紧张素转化酶(ACE)水解后形成有活性的 Ang II,且 ACE2 还可参与调控肾素血管紧张素系统旁路代谢,通过 Ang(1-7)代谢产物参与 G 蛋白偶联受体的多种代谢网络,起到协同激活血管紧张素受体的作用^[13]。肾素血管紧张素系统也是体内重要的触发脑内细胞凋亡的重要因素,动物模型结果显示,肾素血管紧张素系统可有效调节纹状体的多巴胺释放,且 PD 模型采用血管紧张素受体拮抗剂干预可起到减少神经元坏死和升高纹状体多巴胺水平的作用,可与多巴胺系统交互作用,起到抗氧化和抗炎的作用^[14]。OPN 在神经退行性疾病的发生和发展过程中起到十分重要的作用,在大脑黑质中可参与控制胶质细胞介导的神经炎性反应。研究结果证实,OPN 还可参与体内线粒体损伤、细胞凋亡、氧化应激、细胞因子趋化和调控等,PD 与 OPN 多巴胺能神经元丢失密切相关^[15]。注入脂多糖后大鼠脑黑质多巴胺能神经元水平明显降低,且黑质内 OPN 表达水平与巨噬细胞和小胶质细胞活化呈时间依赖性。

本研究结果显示,观察组血清 Ang II、Ang(1-7)和 OPN 水平均低于对照组,伴随焦虑和抑郁症状的 PD 患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7) 水平低于无焦

虑和抑郁症状的 PD 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 Ang II、OPN、Ang(1-7) 水平降低可进一步加重 PD 患者病情,导致患者抑郁和焦虑症状的出现。此外,多因素 Logistic 回归分析结果显示,PD 患者血清低水平 Ang II、OPN、Ang(1-7)是 PD 患者焦虑和抑郁症状的独立危险因素。分析认为,Ang II、Ang(1-7) 水平降低而激发体液中肾素-血管紧张素系统的正反馈作用,促进促炎基因扩增,参与炎性反应,同时 OPN 水平降低,其抗炎、抗凋亡以及诱导活化细胞增殖的能力减弱,因此三者在患者体内发挥的促炎作用增强,抗炎和神经保护作用减弱,增强小胶质细胞炎性反应,加剧体内氧化应激,导致脑内神经元受损程度加重,中枢神经系统受损程度加重,病情恶化导致患者出现抑郁和焦虑等症状。

综上所述,PD 患者血清 Ang II、OPN、Ang(1-7) 呈明显低表达状态,也是影响 PD 患者抑郁、焦虑症状的独立危险因素。但本研究并未对患者进行长期随访,也未对患者治疗前后各指标的变化水平进行检测,有待后续深入分析探讨。

参考文献

[1] RAYMACKERS J M, ANDRADE M, BAEY E, et al. Bright light therapy with a head-mounted device for anxiety, depression, sleepiness and fatigue in patients with Parkinson's disease[J]. Acta Neurol Belg, 2019, 119(4): 607-613.

[2] XU J J, YANG S T, SHA Y, et al. Hyperbaric oxygen treatment for Parkinson's disease with severe depression and anxiety; a case report[J]. Medicine, 2018, 97(9): e0029.

[3] MAKIN I, SAMYN M, DAY J, et al. G109 depression, anxiety and health related quality of life in paediatric non-alcoholic fatty liver disease; under-recognised and under-managed? [J]. Arch Dis Child, 2019, 104(2): 44.

[4] 冯耀耀, 张长国, 陈静, 等. 血清肾素-血管紧张素系统与帕金森病抑郁症状的相关性[J]. 浙江医学, 2018, 40(8): 878-879.

[5] CARTEE A K, SEON C R, LARSON J J, et al. Mo1030-anxiety and depression is not increased in newly diagnosed subjects with celiac disease[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 677.

代检验医学杂志, 2019, 34(5): 4-8.

[7] 詹福寿, 万艳, 宋旭梅, 等. SNP-array 技术联合染色体核型分析在胎儿超声异常产前诊断中的应用[J]. 宁夏医学杂志, 2020, 42(3): 200-203.

[8] 王华铭, 刘新秀, 王文华, 等. 超声联合遗传学检测在胎儿中枢神经系统畸形诊断中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(7): 520-523.

[9] 伊江燕. 产前超声异常胎儿 CNV 检测的临床意义及咨询[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(14): 238-239.

[10] 赵淑慧, 高云鸽, 钱罗蒙, 等. 染色体核型分析联合 BACs-on-Beads 技术在产前诊断中的应用[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(6): 785-788.

[11] GAGLIOTI P, OBERTO M, TODROS T. The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. [J]. Prenatal Diag, 2010, 29(4): 381-388.

[12] BULLEN P J, RANKIN J M, ROBSON S C. Investigation of the epidemiology and prenatal diagnosis of holoprosencephaly in the North of England[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(6): 1256-1262.

[13] SUN L, WU Q, JIANG S W. Prenatal diagnosis of central nervous system anomalies by high-resolution chromosomal microarray analysis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 426379.

[14] SCHUMANN M, HOFMANN A, KRUTZKE S K, et al. Array-based molecular karyotyping in fetuses with isolated brain malformations identifies disease-causing CNVs [J]. J Neurodev Disord, 2016, 8(1): 11.

[15] 陈铎, 侯雅勤, 时盼来, 等. 22q11. 2 微缺失综合征胎儿的产前诊断及家系分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(7): 659-662.

[16] BEATRI C E, ONEDA, ANITA, et al. Microarrays in prenatal diagnosis[J]. Best Pract Res Cl Ob, 2017, 42: 53-63.

[17] REDDY U M, PAGE G P, SAADE G R, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth[J]. N Engl J Med, 2012, 367(23): 2185-2193.

[18] MAYA I, SHARONY R, YACOBSON S, et al. When genotype is not predictive of phenotype: implications for genetic counseling based on 21 594 chromosomal microarray analysis examinations[J]. Genet Med, 2018, 20(1): 128-131.

[19] 杨志亮. 孤独症谱系障碍易感基因相关研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 282-286.

[20] 沈男, 郭锐, 刘毅, 等. 一例 7p22. 3 缺失伴 7p22. 2 及 7q33q36. 3 重复患儿的临床与遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 36(7): 708-711.

[21] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国医师协会医学遗传医师分会. 单基因病胚胎着床前遗传学检测专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(6): 477-485.

[22] 沈学萍, 何平亚, 方嵘, 等. 染色体微阵列分析在中枢神经系统异常胎儿产前诊断中的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(2): 170-173.

(收稿日期: 2022-01-12 修回日期: 2022-05-21)

(上接第 2413 页)

[6] PUN V C, MANJOURIDES J, SUH H H. Association of neighborhood greenness with self-perceived stress, depression and anxiety symptoms in older U. S adults[J]. Environ Health, 2018, 17(1): 39.

[7] 张色, 白洁. 小胶质细胞在帕金森病发生发展中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(4): 379-382.

[8] RAHMANI J, MILAJERDI A, DOROSTY-MOTLAGH A. Association of the alternative healthy eating index (AHEI-2010) with depression, stress and anxiety among iranian military personnel [J]. J R Army Med Corps, 2018, 164(2): 87-91.

[9] DEAN D C, PLANALP E M, WOOTEN W, et al. Association of prenatal maternal depression and anxiety symptoms with infant white matter microstructure[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(10): 973-981.

[10] YOHANNES A M, KAPLAN A, HANANIA N. Anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease: recognition and management[J]. Cleve Clin J Med, 2018, 85(2 Suppl 1): S11-S18.

[11] 黄星星, 韩彦青, 马久红, 等. 脑深部电刺激治疗对帕金森

病患者认知功能、抑郁和焦虑的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(3): 261-265.

[12] IVANOV S R, KIVITE A, ZIEDONIS D, et al. Association of depression and anxiety with cardiovascular comorbidity in a primary care population in Latvia: a cross-sectional study [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 328.

[13] MAGDALENA P J, MARIA J, BEATA M K, et al. Mo1822-increased anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease are not correlated with markers of systemic or mucosal inflammation[J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): 815.

[14] 赵刚, 张丹昱, 刘晓莉, 等. 多巴胺 D2 型受体可能参与运动对帕金森病小鼠皮层-纹状体突触传递及自主活动的调节[J]. 生理学报, 2019, 71(4): 547-554.

[15] DESCHÈNES S S, BURNS R J, SCHMITZ N. Anxiety and depression symptom comorbidity and the risk of heart disease: a prospective community-based cohort study[J]. Psychosom Med, 2020, 82(3): 296-304.

(收稿日期: 2022-01-18 修回日期: 2022-05-29)