

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SEROTONIN HUYẾT TƯƠNG VỚI TRIỆU CHỨNG LO ÂU, SUY GIẢM NHẬN THỨC Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Trịnh Văn Quỳnh¹, Nguyễn Đức Thuận¹, Lê Tài Thế³, Lê Văn Quân¹, Nguyễn Việt Nam²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mối tương quan về nồng độ serotonin huyết tương với triệu chứng lo âu, suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, trên 45 bệnh nhân Parkinson (nhóm bệnh) cùng 40 người khỏe mạnh (nhóm chứng). **Kết quả:** Nhóm bệnh có 91,1% từ 50 tuổi trở lên, trong đó có 42,2% từ 60-69 tuổi. Tuổi trung bình nhóm bệnh ($63,98 \pm 9,84$ tuổi) và nhóm chứng ($61,77 \pm 9,53$ tuổi) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin huyết tương ở nhóm bệnh ($154,20 \pm 16,49$ ng/ml) so với nhóm chứng ($184,05 \pm 7,92$ ng/ml). Có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân có lo âu ($143,45 \pm 21,61$ ng/ml); có suy giảm nhận thức ($145,74 \pm 20,68$ ng/ml) lần lượt so với nhóm không lo âu ($158,57 \pm 11,19$ ng/ml); không có suy giảm nhận thức ($158,87 \pm 11,60$ ng/ml). Nồng độ serotonin huyết tương trung bình có mối tương quan thuận hệ số tương quan $r = 0,559$ với điểm suy giảm nhận thức. **Kết luận:** Nghiên cứu chỉ ra bằng chứng về sự biến đổi nồng độ serotonin huyết tương theo triệu chứng lo âu, suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson.

Từ khóa: Parkinson; serotonin; lo âu; suy giảm nhận thức.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Parkinson là bệnh thường gặp thuộc nhóm bệnh thoái hóa tiến triển mạn tính của hệ ngoại tháp, đứng hàng thứ 2 sau Alzheimer, bệnh thường gặp ở người cao tuổi tỷ lệ 1-2% người trên 65 tuổi [1]. Đặc trưng bởi các triệu chứng lâm sàng kinh điển như run, cứng đơ, giảm động, bất ổn tư thế. Các triệu chứng ngoài vận động như rối loạn giấc ngủ, trầm cảm, suy giảm nhận thức... cũng xuất hiện thường xuyên, ảnh hưởng lớn đến

chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân Parkinson. Mặc dù đặc điểm bệnh lý quan trọng của Parkinson là quá trình thoái hóa tiến triển của tế bào thần kinh hệ thống dopaminergic, các hệ thống khác như serotonergic cũng bị ảnh hưởng nhiều [2]. Trong những năm trở lại đây từ những nghiên cứu của cấu trúc, chức năng, chuyển hóa của não mà người ta ghi nhận được những thay đổi hệ serotonergic, sự thay đổi này chậm hơn so với hệ dopaminergic và sự thay đổi đó có liên quan đến phát triển của các triệu chứng ngoài vận động.

Trong phạm vi hẹp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đặc điểm nồng độ serotonin huyết tương và mối liên quan với các triệu chứng ngoài vận động cụ thể là rối loạn lo âu và suy giảm nhận thức. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Xác định mối liên quan nồng độ serotonin huyết tương*

¹ Bệnh viện Quân y 103

² Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108

³ Viện 69, Bộ tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh

* Tác giả thực hiện chính

Trịnh Văn Quỳnh

* Tác giả chịu trách nhiệm khoa học

Nguyễn Đức Thuận

Email: thuanneuro82@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 2/9/2020

Ngày phản biện: 10/9/2020

Ngày chấp nhận đăng: 22/9/2020

với triệu chứng rối loạn lo âu và suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

85 bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: Nhóm bệnh (45 bệnh nhân bị bệnh Parkinson, được khám và điều trị tại Khoa Nội Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103) và nhóm chứng (40 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới với nhóm bệnh).

* **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Nhóm bệnh được chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của Hội Ngân hàng Não và Parkinson Vương quốc Anh [3]. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu. Nhóm chứng là những bệnh nhân không mắc bệnh có ảnh hưởng đến nồng độ serotonin huyết tương.

* **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh Parkinson mà không hoàn thành được các test kiểm tra như không biết chữ hoặc rối loạn chức năng ngôn ngữ như đọc, nghe.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Phương pháp: Lựa chọn đối tượng theo tiêu chuẩn nghiên cứu. Đánh giá lo âu theo thang điểm Zung. Đánh giá suy giảm nhận thức theo thang điểm MMSE.

* Thu thập mẫu: Trước khi lấy mẫu cho bệnh nhân dùng thuốc điều trị Parkinson hoặc các thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ serotonin ít nhất 8-12 giờ.

* Định lượng nồng độ serotonin trong huyết tương bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu ứng dụng Sinh Y Dược học – Học viện Quân Y. Xét nghiệm được làm một lần khi bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán và chẩn đoán loại trừ. Giá trị bình thường nồng độ serotonin huyết tương là khoảng 65 - 250 ng/ml.

2.3. Phân tích số liệu

Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 22.0 và phần mềm Excel để tính các thống số thực nghiệm: Số trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn.

Các trị số được trình bày dưới dạng số trung bình ($\bar{X}$), độ lệch chuẩn (SD), kiểm định sự khác biệt thống kê bằng test Student (T-test) với độ tin cậy 95%.

Tương quan Pearson giữa các trị số và được biểu thị bằng hệ số tương quan (r).

+ Phân tích đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

+ Phân tích mối liên quan giữa nồng độ serotonin huyết tương với triệu chứng rối loạn lo âu, nhận thức ở bệnh nhân Parkinson.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng

Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu phân bố ở lứa tuổi từ 50 trở lên chiếm 91,1% trong đó lứa tuổi từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,2%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $63,98 \pm 9,84$ tuổi; nhóm chứng là $61,77 \pm 9,53$ tuổi (bảng 3.1).

Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Shi-Shuang Cui và cộng sự tuổi trung bình là $59,7 \pm 9,7$ tuổi [4], Trương Thị Thu Hương cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là $69,1 \pm 8,9$ tuổi [5].

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ serotonin huyết tương và triệu chứng rối loạn lo âu, suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson

Nồng độ serotonin trung bình ở nhóm bệnh là $154,20 \pm 16,49$ ng/ml thấp hơn nhóm chứng $184,05 \pm 7,92$ ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.2).

Theo nghiên cứu của Zuo L J và cộng sự cho thấy nồng độ serotonin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson ($217,323$ ng/ml) giảm đáng kể so với nhóm chứng ($415,812$ ng/ml) với $p < 0,001$ [6]. Như vậy kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cũng tương tự so với các tác giả serotonin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson. khi cho rằng có sự giảm đáng kể nồng độ

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	n=45	Tỷ lệ (%)	n=40	Tỷ lệ (%)
< 40	1	2,2	0	0
40 – 49	3	6,7	3	7,5
50 – 59	9	20,0	11	27,5
60 – 69	19	42,2	18	45,0
≥ 70	13	28,9	8	20,0
Cộng	45	100	40	100
Tuổi trung bình	63,98±9,84		61,77±9,53	
p	p>0,05			

Bảng 3.2. Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
Số lượng (n)	45	40	p<0,05
Nồng độ serotonin (ng/ml)	154,20±16,49	184,05±7,92	

Bảng 3.3. Nồng độ serotonin ở nhóm BN có lo âu và không lo âu

Nhóm	Nhóm bệnh (n=45)	
	Có lo âu	Không lo âu
Số lượng (n)	13	32
Nồng độ serotonin (ng/ml)	143,45±21,61	158,57±11,19
p	p<0,05	

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nồng độ serotonin huyết tương ở nhóm bệnh nhân bị bệnh Parkinson có lo âu là 143,45±21,61ng/ml thấp hơn so với bệnh nhân Parkinson không có lo âu là 158,57±11,19ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ (bảng 3.3). Rối loạn lo âu là triệu chứng ngoài vận động thường gặp ở bệnh nhân Parkinson, ảnh hưởng đến 60% bệnh nhân mắc bệnh Parkinson [7], có thể xuất hiện ở tất cả các giai đoạn nhưng thường xuất hiện giai đoạn muộn hoặc mức độ nặng của bệnh, tuy nhiên cũng có thể xuất hiện giai đoạn đầu, giai đoạn sớm của bệnh [8]. Bệnh nhân Parkinson có lo âu thường là

những bệnh nhân mức độ nặng, giai đoạn muộn nên số lượng các tế bào thần kinh hệ serotonergic sẽ giảm nhiều, do đó nồng độ serotonin thường giảm so với bệnh nhân Parkinson không có lo âu.

Theo nghiên cứu của M. Joling cho rằng lo âu là một triệu chứng thần kinh phổ biến ở bệnh nhân Parkinson, cơ chế còn chưa rõ ràng, nhưng những rối loạn của hệ serotonergic có liên quan đến sinh lý bệnh của nó. Họ nghiên cứu về 123I-FP-CIT, một chất liên kết với chất vận chuyển serotonin tiền synap cho thấy mức độ lo âu cao hơn ở bệnh nhân Parkinson liên quan đến sự thấp hơn 123I-FP-CIT ở đồi thị, góp phần thoái hóa hệ serotonergic với lo âu ở

bệnh nhân Parkinson [9].

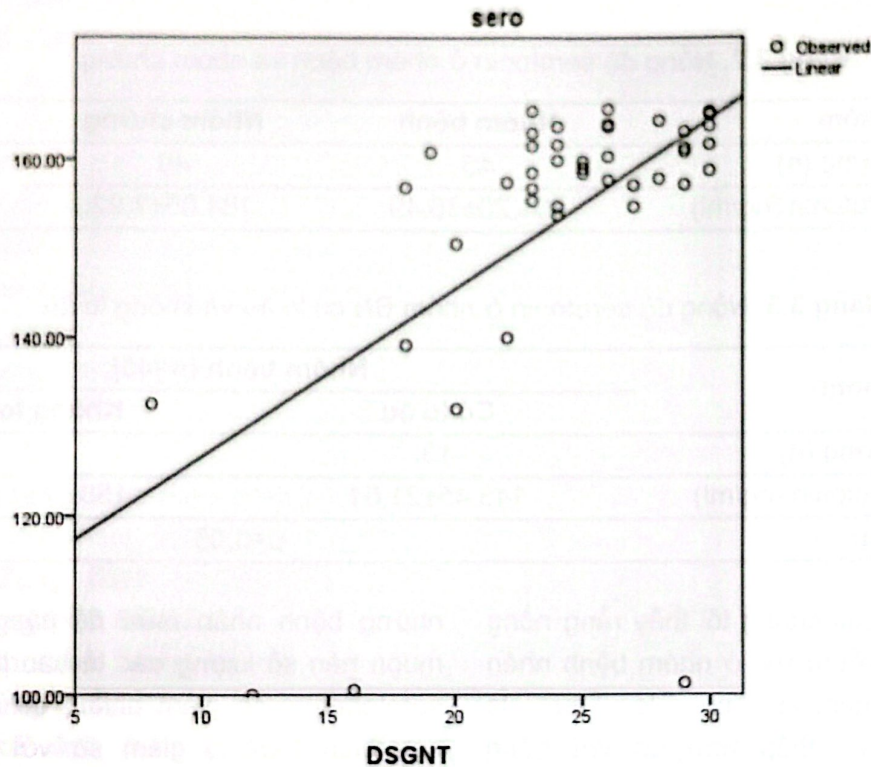
Theo nghiên cứu của S. Thobois và cộng sự nghiên cứu hình ảnh giải phẫu và chuyển hóa cho thấy sự bất thường lan rộng trong các hệ thống nhân xám như hệ limbic, thể vân

có liên quan đến sinh lý bệnh của loạn lo âu ở bệnh nhân Parkinson, đồng thời cũng kháng định tổn thương hệ serotonergic có vai trò quan trọng liên quan đến đặc điểm của rối loạn lo âu [10].

Bảng 3.4. Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh nhân có SGNT và không SGNT

Nhóm	Số lượng (n)	Nồng độ serotonin (ng/ml)	p
Không SGNT	29	158,87±11,60	p<0,05
Có SGNT	16	145,74±20,68	

SGNT: Suy giảm nhận thức



Hình 3.1. Tương quan giữa nồng độ serotonin và điểm SGNT theo thang MMSE

Phương trình tương quan: $y = 107,85 + 1,89x$, $r = 0,559$, $p < 0,05$

Nồng độ serotonin ở nhóm bệnh nhân không suy giảm nhận thức là $158,87 \pm 11,60$ ng/ml và nhóm suy giảm nhận thức là $145,74 \pm 20,68$ ng/ml, như vậy nghiên cứu của chúng tôi có sự giảm đáng kể nồng độ

serotonin huyết thanh ở bệnh nhân Parkinson có suy giảm nhận thức và không suy giảm nhận thức, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.4).

Tác giả A.A. Shutov và cộng sự nghiên cứu hàm lượng serotonin trong tiểu cầu ở 51

bệnh nhân mắc bệnh Parkinson và so sánh mức độ nặng của các triệu chứng ngoài vận động như trầm cảm, lo lắng và suy giảm nhận thức. Mức trung bình của serotonin tiểu cầu là $166,8 \pm 111,1 \text{ ng/ml}$ ở bệnh nhân parkinson thấp hơn đáng kể ($p = 0,027$) so với nhóm chứng ($562,7 \pm 111,1 \text{ ng/ml}$). Mức serotonin của tiểu cầu trong máu ngoại vi có tương quan nghịch với mức độ suy giảm nhận thức và mức độ lo lắng và trầm cảm [11].

Hệ thống thần kinh liên quan đến nhận thức đó là vỏ não và dưới vỏ. Sự suy giảm nhận thức ở bệnh nhân Parkinson nguyên nhân chính do sự tổn thương các tế bào thần kinh hệ dopaminergic ở liềm đen. Bên cạnh đó có sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh khác đặc biệt là serotonin.

Tác giả G.S. Smith và cộng sự nghiên cứu 28 người tham gia bị suy giảm nhận thức nhẹ ($66,6 \pm 6,9$ tuổi, 16 nam) và 28 người khỏe mạnh, nhận thức bình thường, tương đồng về tuổi (tuổi $66,2 \pm 7,1$, 15 nam) đưa ra kết luận rằng: Nồng độ chất vận chuyển serotonin ở nhóm có suy giảm nhận thức nhẹ thấp hơn so với nhóm không suy giảm nhận thức và cho rằng hệ thống serotonin có thể là đích quan trọng trong điều trị và phòng ngừa suy giảm nhận thức.

Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân cao tuổi cao (trên 90% bệnh nhân trên 50 tuổi), do đó có thể thoái hóa các tế bào thần kinh dẫn đến sự suy giảm các chất dẫn truyền thần kinh chi phối cho hoạt động nhận thức. Do vậy có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin ở bệnh nhân Parkinson có suy giảm nhận thức so với bệnh nhân Parkinson không có suy giảm nhận thức.

Phương trình tương quan: $y = 107,85 + 1,89x$ (y : Nồng độ serotonin huyết tương, x : Điểm SGNT). Giữa điểm SGNT và nồng độ serotonin có mối tương quan thuận mức độ khá chặt với hệ số tương quan $r = 0,559$. Từ

đó ta thấy điểm SGNT càng cao thì nồng độ serotonin huyết tương càng tăng (hình 3.1).

Tương tự, càng các giai đoạn sau của bệnh, mức độ bệnh nặng các tế bào thần kinh không những thuộc hệ dopaminergic mà các tế bào thần kinh thuộc hệ serotonergic cũng bị suy giảm do đó nồng độ serotonin càng giảm, mức độ suy giảm nhận thức nặng dần. Kết hợp với sự lão hóa của người cao tuổi cũng làm cho nồng độ serotonin càng giảm, suy giảm nhận thức càng tăng lên.

5. KẾT LUẬN

- Có sự giảm đáng kể nồng độ serotonin trung bình ở nhóm bệnh nhân Parkinson có lo âu; có suy giảm nhận thức lần lượt so với nhóm bệnh nhân Parkinson không có lo âu; không có suy giảm nhận thức.
- Nồng độ serotonin huyết tương có mối tương quan thuận với điểm suy giảm nhận thức.

Lời cảm ơn

Chúng tôi chân thành cảm ơn Bộ môn – Khoa Nội thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 và Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chuquilin-Arista F, Alvarez-Avellon T, and Menendez-Gonzalez M**, Prevalence of Depression and Anxiety in Parkinson Disease and Impact on Quality of Life: A Community-Based Study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019: 891988719874130.
2. **O'Callaghan C, Lewis SJG**, Cognition in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*, 2017. 133: 557-583.
3. **Sveinbjornsdottir S**, The clinical

- symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2016. 139 Suppl 1: 318-324.
4. **Cui SS, et al.**, Serum soluble lymphocyte activation gene-3 as a diagnostic biomarker in Parkinson's disease: A pilot multicenter study. *Mov Disord*, 2019. 34(1): 138-141.
5. **Trương Thị Thu Hương**, Nghiên cứu rối loạn nhận thức ở bệnh nhân Parkinson, in *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học y Hà Nội*. 2006, Đại học y Hà Nội: Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học y Hà Nội.
6. **Zuo LJ, et al.**, Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease. *Sci Rep*, 2016. 6(1): 19.
7. **Schapira AHV, Chaudhuri KR, and Jenner P**, Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*, 2017. 18(7): 435-450.
8. **Kano O, et al.**, Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011. 2011: 143547.
9. **Joling M, et al.**, Serotonin transporter binding and anxiety symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(1): 89-94.
10. **Thobois S, et al.**, Imaging the Etiology of Apathy, Anxiety, and Depression in Parkinson's Disease: Implication for Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017. 17(10): 76.
11. **Shutov AA, Dondova AI**, [Involvement of serotonergic system in the pathogenesis of non-motor symptoms of Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2008. 108(11): 67-71.

SUMMARY**STUDYING ON RELATIONSHIPS BETWEEN CONCENTRATIONS OF PLASMA SEROTONIN AND THE ANXIETY SYMPTOM, THE COGNITIVE DECLINE SYMPTOM IN PATIENTS WITH PD**

Trinh Van Quynh¹, Nguyen Duc Thuan¹, Le Tai The¹, Le Van Quan¹, Nguyen Viet Nam²

¹ Military Hospital 103

² 108 Military Central Hospital

³ Hospital 69

Objective: Investigating the relationships between concentrations of plasma serotonin and the anxiety symptom, the cognitive decline symptom in patients with PD. **Methods:** A prospective, cross-sectional study, 45 patients with Parkinson's disease and 40 without Parkinson's disease. **Results:** Almost patients in PD group were over 50 years old with 91.1%, in which from 60 to 69 years old was 42.2%. The mean age of the patient's group was 63.98 ± 9.84 years old; the control group was 61.77 ± 9.53 years old. There was no significant difference between the two groups with $p > 0.05$. The level of serotonin in plasma in the patient with parkinson group (154.20 ± 1.49 ng/ml) was decreased significantly compared to the level of serotonin in plasma in the patient without parkinson group (184.05 ± 7.92 ng/ml). The level of serotonin in plasma in the anxiety group (143.45 ± 21.61 ng/ml) and cognitive impairment group (145.74 ± 20.68 ng/ml) was decreased significantly compared to that in the non-anxiety group (158.57 ± 11.19 ng/ml) and non-cognitive impairment group (158.87 ± 11.60 ng/ml). there was a positive correlation between the level of serotonin and the score of cognitive impairment with correlated coefficients $r = 0.559$. **Conclusion:** the present study provided new evidence of relationships between concentrations of plasma serotonin and the anxiety symptom, the cognitive decline symptom in patients with PD

Key words: Parkinson's disease; the level of serotonin; anxiety; cognitive decline.