

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ DOPAMIN DỊCH NÃO TUỖ Ở BỆNH NHÂN PARKINSON

Nguyễn Hữu Quang¹, Nhữ Đình Sơn², Hoàng Thị Dung²
Trịnh Văn Quỳnh², Nguyễn Đức Thuận²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ dopamin trong dịch não tủy (DNT) và mối liên quan giữa nồng độ dopamin với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân (BN) Parkinson. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu trên 80 BN được chẩn đoán Parkinson và 40 người không mắc bệnh và/hoặc hội chứng Parkinson, được xét nghiệm nồng độ dopamin DNT bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng 2 lần khối phổ UPLCMS/MS tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ 8/2018 - 02/2021. **Kết quả:** Nồng độ dopamin DNT nhóm bệnh nhỏ hơn nhóm chứng ($20,22 \pm 4,47$ pg/ml so với $31,85 \pm 12,56$ pg/ml). Nồng độ dopamin giảm dần theo mức độ bệnh: Nhẹ: $23,93 \pm 2,83$ pg/ml, vừa: $21,42 \pm 2,37$ pg/ml, nặng: $16,22 \pm 2,21$ pg/ml, rất nặng: $12,35 \pm 1,53$ pg/ml. Nồng độ dopamin giảm dần theo giai đoạn bệnh: Giai đoạn I: $23,97 \pm 2,19$ pg/ml; giai đoạn II: $21,38 \pm 3,27$ pg/ml; giai đoạn III: $18,84 \pm 3,60$ pg/ml; giai đoạn IV: $13,81 \pm 2,37$ pg/ml. Nồng độ dopamin nhóm có trầm cảm nhỏ hơn nhóm không trầm cảm ($17,80 \pm 3,34$ pg/ml so với $24,27 \pm 2,91$ pg/ml). Nồng độ dopamin trung bình nhóm có lo âu nhỏ hơn nhóm không lo âu ($18,00 \pm 3,40$ pg/ml so với $24,35 \pm 3,06$ pg/ml). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. **Kết luận:** Nồng độ dopamin DNT ở BN Parkinson giảm so với nhóm chứng và có mối liên quan giữa nồng độ dopamin với giai đoạn bệnh, mức độ bệnh, chứng trầm cảm và lo âu.

* Từ khóa: Nồng độ dopamin; Bệnh Parkinson; Dịch não tủy.

Study on Cerebrospinal Fluid Dopamine Concentration in Parkinson's Patients

Summary

Objectives: To determine the concentration of dopamine in the cerebrospinal fluid and the relationship between the dopamine concentration and some clinical features in Parkinson's patients. **Subjects and methods:** A cross-sectional and prospective study on 120 patients, divided into 2 groups: patient group includes 80 patients diagnosed with Parkinson's disease; control group of 40 people without Parkinson's disease and Parkinsonism. Cerebrospinal fluid dopamine concentration test was performed by ultrahigh performance liquid chromatography-tandem

¹ Trường Đại học Buôn Ma Thuột

² Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Nguyễn Hữu Quang (huuquangyk10a@gmail.com)

Ngày nhận bài: 01/3/2021

Ngày bài báo được đăng: 19/5/2021

quadrupole mass spectrometry (UPLCMS/MS). **Results:** Cerebrospinal fluid dopamine concentrations in the patient group smaller than that in the control group (20.22 ± 4.47 pg/mL vs. 31.85 ± 12.56 pg/mL). Dopamine concentration decreased gradually according to disease severity: mild: 23.93 ± 2.83 pg/mL, moderate: 21.42 ± 2.37 pg/mL, severe: 16.22 ± 2.21 pg/mL, very severe: 12.35 ± 1.53 pg/mL. Dopamine concentration decreased gradually according to disease stage: stage I: 23.97 ± 2.19 pg/mL, stage II: 21.38 ± 3.27 pg/mL, stage III: 8.84 ± 3.60 pg/mL, stage IV: 13.81 ± 2.37 pg/mL. Dopamine concentration in the group with depression smaller than that in the group without depression (17.80 ± 3.34 pg/mL vs. 24.27 ± 2.91 pg/mL). The average concentration of dopamine in the group with anxiety smaller than that in the group without anxiety (18.00 ± 3.40 pg/mL vs. 24.35 ± 3.06 pg/mL). The difference was statistically significant, with $p < 0.001$. **Conclusion:** Cerebrospinal fluid dopamine concentrations in Parkinson's patients decreased compared with controls, and there was a relationship between dopamine concentration and disease stage, disease severity, depression, and anxiety.

* **Keywords:** Dopamine concentration; Parkinson's disease; Cerebrospinal fluid.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Parkinson là bệnh thoái hóa thần kinh tiến triển nặng dần, ảnh hưởng đến 1% dân số > 60 tuổi. Nguyên nhân gây bệnh Parkinson chưa rõ, các triệu chứng của bệnh là do sự bất thường của hệ ngoại tháp, chủ yếu là hệ thống nhân xám trung ương. Các triệu chứng rối loạn vận động và triệu chứng ngoài vận động của bệnh Parkinson ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sống của người bệnh [1].

Dopamin là chất dẫn truyền thần kinh trong não, tiền chất của nor-adrenalin và adrenalin. Dopamin được tổng hợp của cả hệ thống thần kinh trung ương và ngoại biên, có nhiều tác dụng sinh lý quan trọng, đặc biệt liên quan đến chức năng vận động [4]. Trong bệnh Parkinson, việc mất các tế bào thần kinh hệ dopaminergic ở phần đặc liềm đen làm giảm nồng độ dopamin, đặc biệt khi mất đến 70 - 80%, các tế bào thần kinh này sẽ có biểu hiện triệu chứng rối loạn về vận động [1].

Đánh giá nồng độ dopamin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương và DNT là một trong những phương pháp chẩn đoán bệnh Parkinson. Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ dopamin giảm ở người bệnh Parkinson [2, 3, 4]. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá nồng độ dopamin trong DNT ở người bệnh Parkinson. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Nghiên cứu nồng độ dopamin DNT và mối liên quan giữa nồng độ dopamin với một số đặc điểm lâm sàng ở BN Parkinson.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

120 BN điều trị tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ 8/2018 - 02/2021, chia thành 2 nhóm.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Nhóm bệnh (B): 80 BN được chẩn đoán Parkinson theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Rối loạn vận động và Parkinson Quốc tế năm 2015 (MDS-PD Criteria) [5].

- Nhóm chứng (C): 40 người không mắc bệnh và/hoặc hội chứng Parkinson, tuổi và giới tính tương đương nhóm bệnh, có chỉ định chọc ống sống thắt lưng làm xét nghiệm DNT phục vụ chẩn đoán các bệnh lý thần kinh (Viêm màng não, viêm não, viêm tủy, viêm não - tủy, viêm đa rễ thần kinh, xơ cứng rải rác, hội chứng ép tủy...). Khi có kết quả xét nghiệm sinh hóa và tế bào bình thường, được lựa chọn làm xét nghiệm nhóm chứng.

** Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý nội tiết ảnh hưởng lượng dopamin: Cường giáp, suy giáp, cường tuyến thượng thận, suy tuyến thượng thận.

- Bệnh nhân mắc các bệnh lý cấp tính: Bệnh lý tim mạch, bệnh lý tâm thần (tâm thần phân liệt, rối loạn cảm xúc lưỡng cực).

- Tiền sử nghiện ma túy và hoặc nghiện rượu.

- Bệnh nhân mù chữ hoặc rối loạn chức năng ngôn ngữ (khó đọc, nghe).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Tiến cứu, mô tả cắt ngang có so sánh với nhóm chứng.

** Phương pháp chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện.

** Quy trình tiến hành:* BN được chẩn đoán bệnh Parkinson đồng ý tham gia nghiên cứu được phỏng vấn theo bệnh án nghiên cứu có sẵn, phân tích triệu chứng lâm sàng, đánh giá các thang điểm lâm sàng, lấy DNT xét nghiệm nồng độ dopamin.

** Thang điểm đánh giá lâm sàng:*

- Đánh giá mức độ rối loạn vận động theo thang điểm đánh giá bệnh Parkinson phần III (UPDRS): Bình thường: 0 điểm, nhẹ: 1 - 28 điểm, trung bình: 29 - 56 điểm, nặng: 57 - 83 điểm, rất nặng: 84 - 108 điểm.

- Đánh giá giai đoạn bệnh theo Hoehn và Yahr gồm 5 giai đoạn (từ I - V).

- Chẩn đoán trầm cảm theo tiêu chuẩn ICD-10, đánh giá mức độ trầm cảm theo thang điểm BECK: < 14 điểm: không trầm cảm; 14 - 19 điểm: mức độ nhẹ; 20 - 29 điểm: mức độ vừa; > 29 điểm: mức độ nặng.

- Đánh giá lo âu theo thang lo âu ZUNG: Tổng điểm ≥ 40 được coi là có rối loạn lo âu. Lo âu mức độ nhẹ: 41 - 50 điểm, mức độ vừa: 51 - 60 điểm, mức độ nặng: 61 - 70 điểm, mức độ rất nặng: 71 - 80 điểm.

** Chọc ống sống thắt lưng và xét nghiệm dopamin DNT:* Chọc ống sống thắt lưng theo hướng dẫn quy trình kỹ thuật nội khoa chuyên ngành Thần kinh của Bộ Y tế: lấy 2 ml DNT, bảo quản ở nhiệt độ âm 83°C, sau đó tiến hành xét nghiệm nồng độ dopamin bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng 2 lần khối phổ UPLCMS/MS (Ultrahigh performance liquid chromatography - tandem quadrupole mass spectrometry).

** Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm Stata 14; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

** Đạo đức trong nghiên cứu:* BN được giải thích đầy đủ, tự nguyện tham gia nghiên cứu và đồng ý lấy DNT làm xét nghiệm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm chung.

Đặc điểm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)		
Nhóm tuổi	< 40	2	2,5	1	2,5	> 0,05
	40 - 49	5	6,3	3	7,5	
	50 - 59	16	20,0	12	30,0	
	60 - 69	33	41,3	18	45,0	
	≥ 70	24	30,0	6	15,0	
	Tuổi trung bình	63,6 ± 10		59,6 ± 9,5		
Giới tính	Nam	26	32,5	16	40,0	> 0,05
	Nữ	54	67,5	24	60,0	
Tổng cộng		80	100,0	40	100,0	

Tuổi trung bình nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

2. Nồng độ dopamin dịch não tủy

Bảng 2: Nồng độ dopamin DNT.

Nhóm	Số lượng (n)	Nồng độ dopamin $\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	OR (95%CI)	p
Nhóm bệnh	80	20,22 ± 4,47	19,23 - 21,22	< 0,001
Nhóm chứng	40	31,85 ± 12,56	27,83 - 35,86	

Nồng độ dopamin trung bình nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3. Liên quan giữa nồng độ dopamin và mức độ bệnh, giai đoạn bệnh

Bảng 3: Liên quan giữa nồng độ dopamin và mức độ bệnh.

Mức độ bệnh	Số lượng (n)	Nồng độ dopamin $\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	OR (95%CI)	p
Nhẹ	27	23,93 ± 2,83	22,81 - 25,05	< 0,001
Vừa	26	21,42 ± 2,37	20,47 - 22,38	
Nặng	21	16,22 ± 2,21	15,21 - 17,22	
Rất nặng	6	12,35 ± 1,53	10,74 - 13,96	

Mức độ bệnh càng nặng, nồng độ dopamin càng giảm, kiểm định ANOVA một chiều khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 4: Liên quan giữa nồng độ dopamin và giai đoạn bệnh.

Giai đoạn bệnh	Số lượng (n)	Nồng độ dopamin $\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	OR (95%CI)	p
I	21	23,97 ± 2,19	22,97 - 24,96	< 0,001
II	27	21,38 ± 3,27	20,09 - 22,67	
III	19	18,84 ± 3,60	17,10 - 20,57	
IV	13	13,81 ± 2,37	12,37 - 15,24	
V	0	-	-	

Giai đoạn bệnh càng nặng, nồng độ dopamin càng giảm, kiểm định ANOVA một chiều khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

4. Liên quan giữa nồng độ dopamin và trầm cảm, lo âu

Bảng 5: Liên quan giữa nồng độ dopamin và trầm cảm.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Nồng độ dopamin (pg/ml)	OR (95%CI)	p
Không trầm cảm	30	24,27 ± 2,91	23,18 - 25,35	< 0,001
Có trầm cảm	50	17,80 ± 3,34	16,85 - 18,75	
Mức độ trầm cảm	Nhẹ (1)	22	20,88 ± 0,65	$p_{(1,2)} < 0,001$
	Vừa (2)	11	17,73 ± 1,10	$p_{(1,3)} < 0,001$
	Nặng (3)	17	13,86 ± 1,81	$p_{(2,3)} < 0,001$

Nồng độ dopamin trung bình nhóm trầm cảm nhỏ hơn nhóm không trầm cảm (17,80 ± 3,34 pg/ml so với 24,27 ± 2,91 pg/ml), kiểm định Chi bình phương sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nồng độ dopamin giảm dần từ mức độ nhẹ đến nặng, kiểm định ANOVA lập một chiều khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 6: Liên quan giữa nồng độ dopamin và lo âu.

Đặc điểm	Số lượng (n)	Nồng độ dopamin (pg/ml)	OR (95%CI)	p
Không lo âu	28	24,35 ± 3,06	23,16 - 25,53	< 0,001
Có lo âu	52	18,00 ± 3,40	17,06 - 18,95	
Mức độ lo âu	Nhẹ (1)	24	21,06 ± 0,61	$p_{(1,2)} < 0,05$
	Vừa (2)	9	18,07 ± 0,88	$p_{(1,3)} < 0,001$
	Nặng (3)	10	16,84 ± 0,64	$p_{(1,4)} < 0,001$
	Rất nặng (4)	9	12,53 ± 1,44	$p_{(2,3)} > 0,05$ $p_{(2,4)} < 0,001$ $p_{(3,4)} < 0,01$

Nồng độ dopamin trung bình nhóm có lo âu nhỏ hơn nhóm không lo âu ($18,00 \pm 3,40$ pg/ml so với $24,35 \pm 3,06$ pg/ml), kiểm định Chi bình phương sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo mức độ lo âu, nồng độ dopamin giảm dần từ mức độ nhẹ đến nặng, kiểm định ANOVA lặp một chiều khác biệt như số liệu bảng trên.

BÀN LUẬN

Dopamin (3-hydroxytyramine) là chất dẫn truyền thần kinh catecholamine có liên quan đến một loạt các hoạt động thần kinh, bao gồm: Kiểm soát vận động, nhận thức, học tập, khen thưởng, điều hòa giấc ngủ. Ngoài các hoạt động này và các hệ thống thần kinh trung ương, dopamin còn ảnh hưởng đến nhiều chức năng ngoại biên, bao gồm: Nhu động đường tiêu hóa, giải phóng hormon, điều chỉnh huyết áp và cân bằng natri [4]. Nghiên cứu này tập trung xác định nồng độ dopamin trong DNT và phân tích liên quan giữa nồng độ dopamin với một số đặc điểm lâm sàng. Kết quả:

Nồng độ dopamin nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ($20,22 \pm 4,47$ pg/ml so với $31,85 \pm 12,56$ pg/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Bệnh Parkinson là bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển nặng dần, bản chất là sự mất đi các tế bào thần kinh dopaminergic, dẫn đến giảm nồng độ dopamin, từ đó gây ra các triệu chứng của bệnh. Về mặt sinh hóa có thể định nghĩa bệnh Parkinson là sự thiếu hụt dopamin ở thể vân; khi đã có biểu hiện của các triệu chứng, dopamin có thể giảm tới 70% [1].

Nồng độ dopamin trong DNT giảm dần theo mức độ bệnh và giai đoạn bệnh. Theo chúng tôi, Parkinson là bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển, theo thời gian, mức độ bệnh nặng dần cùng với việc suy giảm số lượng lớn các tế bào thần kinh dopaminergic làm tăng thiếu hụt dopamin [1]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Thị Dung (2014) [2], Nguyễn Đức Thuận và CS (2020) [3]: Nồng độ dopamin huyết tương giảm dần theo mức độ bệnh và giai đoạn bệnh.

Nồng độ dopamin trong DNT nhóm có trầm cảm, lo âu thấp hơn nhóm không trầm cảm, lo âu, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Đặc biệt, nồng độ dopamin trong DNT giảm khi mức độ trầm cảm, lo âu tăng.

Các cơ chế cơ bản của trầm cảm, lo âu trong bệnh Parkinson chưa được hiểu đầy đủ, nhưng một mô hình đa yếu tố dường như thích hợp nhất. Các yếu tố góp phần bao gồm: Yếu tố di truyền, biến cố trong cuộc sống, yếu tố tâm lý xã hội và các yếu tố cụ thể của bệnh; hơn nữa, chẩn đoán bệnh Parkinson có thể dẫn đến trầm cảm phản ứng và lo lắng về diễn biến bệnh, các khuyết tật có thể xảy ra trong tương lai và lo ngại về tương lai [6].

Rối loạn điều hòa hệ dopaminergic gồm mức dopamin hoặc chất chuyển hóa dopamin nhóm trầm cảm giảm so với nhóm không trầm cảm cũng được nhiều tác giả báo cáo [2, 4, 7]; tăng liên kết/nhạy cảm với thụ thể dopamin D2/D3 [8]; giảm hoạt động chất vận chuyển dopamin trong trầm cảm [9]. Liên kết chất vận chuyển dopamin thể vân ở nhóm trầm cảm thấp hơn nhóm không trầm cảm [10]. Phân tích hình ảnh chụp cắt lớp phát xạ

positron cho thấy ở nhóm trầm cảm nặng, mức vận chuyển dopamin thấp hơn tại thể vân so với nhóm chứng [11]. Liên kết chất vận chuyển dopaminergic ở thể vân thấp hơn phản ánh mức độ thoái hóa thần kinh của các neuron dopaminergic ở thể vân nghiêm trọng hơn, dẫn đến lượng dopamin ở thể vân thấp hơn. Ngoài dopamin, các chất dẫn truyền thần kinh khác như noradrenalin, acetylcholin và serotonin cũng có thể có vai trò [12].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 80 BN được chẩn đoán Parkinson và 40 người không mắc bệnh và/hoặc hội chứng Parkinson tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi kết luận:

Nồng độ dopamin DNT ở BN Parkinson giảm so với nhóm chứng và có mối liên quan giữa nồng độ dopamin và giai đoạn bệnh, mức độ bệnh, trầm cảm và lo âu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đức Hình. Bệnh Parkinson. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội 2008.
2. Hoàng Thị Dung. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và định lượng nồng độ dopamin huyết tương ở bệnh nhân Parkinson. Luận văn Thạc sĩ Y học. Học viện Quân y. Hà Nội 2014.
3. Nguyễn Đức Thuận, Lê Văn Quân, Nhữ Đình Sơn. Thay đổi nồng độ dopamin huyết tương trên BN Parkinson. Tạp chí Y Dược học Quân sự 2020; 2:116-121.
4. Matt SM, Gaskill PJ. Where is dopamin and how do immune cells see it?: Dopamin-mediated immune cell function in health and

disease. J Neuroimmune Pharmacol 2020; 15(1):114-164.

5. Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Movement Disorders 2015; 30(12): 1591-1601.

6. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. Pract Neurol 2017; 17(5):359-368.

7. Engström G, Alling C, Blennow K, et al. Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters: Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. European Neuropsychopharmacology 1999; 9(5):399-405.

8. D'haenen HA, Bossuyt A. Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. Biological Psychiatry 1994; 35(2):128-132.

9. Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. Neuroreport 2001; 12(18):4121-4125.

10. Richard IH, Justus AW, Kurlan R. Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. JNP 2001; 13(1):35-41.

11. Pizzagalli DA, Berretta S, Wooten D, et al. Assessment of striatal dopamine transporter binding in individuals with major depressive disorder: In vivo positron emission tomography and postmortem evidence. JAMA Psychiatry 2019; 76(8):854-861.

12. Martens KAE, Lewis SJG. Pathology of behavior in PD: What is known and what is not?. Journal of the Neurological Sciences 2017; 374:9-16.