

经颅超声检测帕金森病患者黑质回声的变化与临床症状关系的研究

曹辰杰 余舒扬 左丽君 李辰 扈杨 王方 陈泽颀 张巍

【摘要】 目的 采用经颅超声(TCS)技术检测帕金森病患者黑质(SN)回声的变化及其与运动症状(MS)及非运动症状(NMS)的关系。**方法** (1)收集2012年1月至2012年12月就诊于北京天坛医院神经内科的122例帕金森病患者和46名年龄、性别相当的健康对照者,记录人口学资料。(2)采用经颅超声技术检测帕金森病患者SN回声强度、面积及高回声面积/中脑面积(S/M)比值,将SN回声强度I、II级为正常(PDSN-组),≥III级为异常(PDSN+组)。(3)采用Hoehn-Yahr分期、帕金森病统一评定量表第III部分(UPDRSIII)于开期评价MS。(4)采用以下量表评价NMS:非运动症状筛查量表(NMSQ)、简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)、爱泼沃斯思睡量表(ESS)、帕金森病自主神经症状量表(SCOPA-AUT)、疲劳量表(FS-14)及不宁腿综合征严重程度评定量表(RLSRS)。(5)分析帕金森病患者SN回声的变化与MS及NMS的关系。**结果** (1)122例帕金森病患者SN回声I~V级分别为0、31、57、32及2例,SN+组91例(74.6%),SN-组31例(25.4%);40例对照者(6例因颞窗条件不佳而无法探测)分别为11、26、3、0及0例,SN+组3例(7.5%),SN-组37例(92.5%),帕金森病组SN高回声的发生率明显高于正常对照组($P<0.05$);帕金森病组SN不同回声级别患者高回声面积、高回声面积/中脑面积比值均具有显著差异($P<0.05$)。(2)男性PDSN+的发生率明显高于女性(70.33% vs. 29.67%, $P<0.05$),PDSN+组年龄及发病年龄均明显高于PDSN-组[(62.0±9.6)岁 vs. (54.3±11.1)岁, (57.9±11.0)岁 vs. (51.1±10.9)岁, $P<0.05$]。(3)PDSN+组H-Y分期明显高于PDSN-组[(2.06±0.77)期 vs. (1.68±0.63)期, $P<0.05$];UPDRSIII震颤评分明显高于PDSN-组[(2(1~5)分 vs. 4(2~8)分, $P<0.05$];PDSN+组91例患者中的72例(79.1%)起病侧别位于高回声的对侧(单侧SN出现高回声)或更大面积高回声的对侧(双侧SN出现高回声),19例(20.9%)起病侧别位于高回声的同侧(单侧SN出现高回声)或更大面积高回声的同侧(双侧SN出现高回声)。(4)PDSN+组MoCA评分明显低于PDSN-组[(20.1±5.4)分 vs. (22.7±5.8)分, $P<0.05$],伴发轻度认知障碍的发生率明显高于PDSN-组(63.74% vs. 32.26%, $P<0.05$);PDSN+组SCOPA-AUT评分明显高于PDSN-组[(36.8±9.0)分 vs. (33.5±7.7)分, $P<0.05$];两组其他NMS的发生率及评分均无显著差异($P>0.05$)。**结论** 采用经颅超声技术检测帕金森病患者SN高回声的发生率高,SN回声强度、高回声面积及S/M比值均可反映SN回声的变化;男性、年龄及发病年龄大的帕金森病患者SN高回声的发生率更高;帕金森病伴SN高回声患者起病多在高回声对侧,H-Y分期更重,震颤明显,轻度认知功能障碍及自主神经症状明显。

【关键词】 帕金森病; 超声检查,多普勒,经颅; 黑质; 运动症状; 非运动症状

An study on the relationship between the change of echogenicity in substantia nigra by transcranial sonography and clinical features in patients with Parkinson's disease CAO Chen-jie, YU Shu-yang, ZUO Li-jun, LI Chen, HU Yang, WANG Fang, CHEN Ze-jie, ZHANG Wei. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: ttyyzw@163.com

【Abstract】 Objective To detect the echogenicity of substantia nigra (SN) by transcranial sonography

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.15.029

基金项目:国家重点基础研究发展计划资助项目(2011CB504100);国家自然科学基金项目(81071015);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(2009-3-26);首都临床特色应用研究(Z12110700100000, Z121107001012161);首都医科大学基础-临床科研合作基金(10JL49)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科(曹辰杰、余舒扬、左丽君、扈杨、王方、陈泽颀、张巍),超声科(李辰)

通讯作者:张巍, Email:ttyyzw@163.com

(TCS) and investigate its relationships with motor symptoms (MS) and non-motor symptoms (NMS) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** (1) 122 PD patients in Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital and 46 age and gender-matched healthy individuals were recruited from January 2012 to December 2012. (2) Echogenicity and hyperechogenicity area of SN and ratio of hyper-SN over ipsilateral midbrain (S/M) were detected by TCS; PD patients with echogenicity of grade I - II and grade III-IV were included in PDSN- and PDSN+ groups, respectively. (3) MS was evaluated by Hoehn-Yahr Stage and Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III), and NMS was assessed by Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), Mini-Mental Status Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD), Pittsburgh Sleep Quality Index Scale (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Scale For Outcomes in PD For Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT), Fatigue Scale-14 (FS-14) and Restless Legs Syndrome Severity Rating Scale (RLSRS). (4) The relationships between echogenicity of SN and MS and NMS were analyzed. **Results** (1) In 122 PD patients, there were 0, 31, 57, 32 and 2 case(s) for grade I - V of SN echogenicity, respectively, and 91 cases(74.6%) and 31 cases(25.4%) were in SN- and SN+ groups, respectively; In 40 cases normal subjects (6 cases were not detected due to poor temporal window condition), there were 11, 26, 3, 0 and 0 case(s) for grade I - V of SN echogenicity, respectively, and 3 cases(7.5%) and 31 case(92.5%) were in SN+ and SN- groups, respectively; the incidence of SN hyperechogenicity in PD group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$); The hyperechogenicity area of SN and S/M ratio in PD patients with different grade of echogenicity were all significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). (2) The incidence of PDSN (+) in male was significantly higher than that of female ($P < 0.05$). The age and age onset of PDSN+ group were notably older than that of PDSN- group, (62.0 ± 9.6) years vs. (54.3 ± 11.1) years, (57.9 ± 11.0) years vs. (51.1 ± 10.9) years, $P < 0.05$. (3) H-Y stage in PDSN+ group was prominently severe compare with PDSN- group, (2.06 ± 0.77) stage vs. (1.68 ± 0.63) stage, $P < 0.05$, and tremor score of UPDRS III in PDSN+ group was significantly higher than that in PDSN- group ($P < 0.05$); Onset side in 72 out of 92 cases (79.1%) in PDSN+ group was in the opposite side of SN hyperechogenicity or the side with larger area of SN hyperechogenicity if both sides involved, 19 cases (20.9%) was in the same side with SN hyperechogenicity or the side with larger area of SN hyperechogenicity if both sides involved. (4) MoCA score in PDSN+ group was significantly declined compared with SN- group, (20.1 ± 5.4) points vs. (22.7 ± 5.8) points, $P < 0.05$, the incidences of PD with mild cognitive impairment in PDSN+ group were remarkably higher than that in PDSN- group, 63.74% vs. 32.26%, $P < 0.05$; SCOPA-AUT score in PDSN+ group was significantly higher than that in PDSN- group, (36.8 ± 9.0) points vs. (33.5 ± 7.7) points, $P < 0.05$; The incidences and scores of other NMS in two groups were not different ($P > 0.05$). **Conclusions** PD patients have high incidences of SN hyperechogenicity detected by TCS. Echogenicity, hyperechogenicity area of SN and S/M ratio all reflect SN echogenicity; factors relating higher incidences of SN hyperechogenicity in PD patients include male, older age and older onset age; PD patients present the onset symptoms in the opposite side of SN hyperechogenicity, show a higher H-Y stage, severer tremor and significantly impaired cognitive and autonomic functions.

【Key words】 Parkinson disease; Ultrasonography, Doppler, transcranial; Substantia nigra; Motor symptoms; Non-motor symptoms

帕金森病 (Parkinson disease) 是常见的神经变性疾病, 随着人口老龄化进程的日益加快, 帕金森病的发病率日益增高。以前认为帕金森病的主要病理特征为中脑黑质 (substantia nigra, SN) 多巴胺能神经元变性、脱失, 纹状体多巴胺含量减少, 导致患者出现静止性震颤、肌强直、运动迟缓及步态姿势异常等运动症状 (motor symptoms, MS)。近年研究发现, 帕金森病患者还存在诸多非运动症状 (non-motor symptoms, NMS), 包括自主神经功能障碍、感觉异常、睡眠紊乱及神经精神症状等。经颅超声 (transcranial sonography, TCS) 是一种新型、非侵入性神经影像技

术, 由德国 Becker 等于 1995 年首次用于帕金森病研究, 发现帕金森病患者 SN 回声明显增强, 后来的研究证实这一结果^[1-6], 国内陈静等^[7]发现晚发性帕金森病组和正常组 SN 高回声的分级具有显著差异。虽然目前国内外关于经颅超声与帕金森病的研究并不少见, 但多数研究样本量偏小, 评价方法不同, 导致结论不一致^[8]; 而且, 近年来国外学者采用经颅超声研究帕金森病的 NMS 未得出一致结论, 有的尚在观察和随访之中。本研究采用多种 MS 及 NMS 量表对帕金森病患者的临床症状进行全面评估, 研究 SN 回声与临床症状, 包括 MS 和 NMS 之间的关系, 以期对帕金森病的早期诊断提供线索。

资料与方法

一、一般资料

帕金森病患者入选标准符合1992年英国帕金森病脑库原发性帕金森病的诊断标准,具体包括:帕金森病综合征的诊断标准:(1)运动迟缓(随意运动、进行性语言和重复动作幅度变小);(2)至少符合下列表现之一:肌强直、4~6 Hz 静止性震颤及姿势不稳(并非由视觉、前庭功能、小脑或本体感觉障碍引起)。

帕金森病的排除诊断标准:反复卒中史导致帕金森病样症状阶梯性加重;反复头部外伤史;动眼危象;明确的脑炎病史;症状出现前有镇静药物治疗史;患病亲属超过1人;症状持续缓解;3年后仍表现为严格的单侧症状;核上性凝视麻痹;小脑症状;早期出现严重的自主神经功能障碍;早期出现严重的痴呆、记忆、语言和行为异常;Babinski征阳性;头CT检查发现小脑肿瘤或交通性脑积水;大剂量左旋多巴治疗无反应(排除吸收不良);1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶接触史。

帕金森病诊断确立的支持诊断标准(确诊帕金森病需满足3条或以上):单侧起病;存在静止性震颤;进行性病程;症状长期不对称,起病一侧症状最明显;对左旋多巴反应良好(70%~100%);出现左旋多巴诱导的舞蹈症;对左旋多巴有反应持续5年或以上;临床病程达10年或以上。

连续选取2012年1月至2012年12月就诊于北京天坛医院神经内科符合上述标准的患者,将可配合完成经颅超声检测的122例患者纳为研究对象,记录人口学资料,包括性别、发病年龄、病程及起病侧别等。男79例(64.75%),女43例(35.25%);年龄34~84岁,平均(60.0±10.5)岁;病程6个月至33年,平均2.0(1~5)年。

正常对照者入组标准:(1)无脑炎、脑膜炎、脑血管病及脑肿瘤等颅内疾病;(2)无颅脑外伤及手术史;(3)无帕金森病、继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征、遗传变性性帕金森综合征、特发性震颤及抑郁症等;(4)无各种原因导致的认知障碍及痴呆;(5)无构音障碍及精神疾病等影响情感表达;6.无全身无感染性疾病。连续收集2012年1月至2013年1月在我院进行体检者的46例健康者为对照组,其中男28例(60.87%),女18例(39.13%),年龄40~80岁,平均年龄(61.5±8.5)岁,性别与年龄构成与帕金森病组相当。

二、方法

1. 采用经颅超声技术检测SN回声:(1)仪器设

备:采用Philips iU22超声诊断仪,配备S5-1 MHz相控阵探头,设置穿透深度为14~16 cm,动态范围为45~55 dB,图像亮度及时间增益补偿可根据需要调整。

(2)扫描方法:检查者分别将探头紧贴于受试者的两侧颞窗进行轴向扫描,倾斜、旋转探头,获取不同平面颅内结构的二维超声图像。在扫描的过程中,沿眶听线轴向扫描中脑水平横断面,中脑位于图像的中间部位。正常情况下,蝴蝶状的中脑除中线部位的中脑干中缝核和导水管呈高回声外,其余部分表现为相对均质的低回声,周围环绕的脚间池为高回声。

(3)评判标准:采用Bartova等^[9]的标准为判定依据,将SN回声强度分为5级:I级:SN呈均匀分布的低回声,与脑干回声相同;II级:SN呈散在点状、细线状稍强回声,较脑干回声稍高;III级:SN呈斑片状中等强度回声,较中脑周围脑池回声低;IV级:SN呈斑片状增强回声,与中脑周围脑池回声相同;V级:SN呈斑片状增强回声,较中脑周围脑池回声高。将SN回声强度I、II级判定为正常,将≥III级判定为异常。当SN回声强度≥III级时计算SN高回声的面积、双侧SN高回声总面积/中脑总面积(ratio of hyper-SN over ipsilateral midbrain, S/M)的比值。对于少数仅有一侧颞窗条件好的受试者,从该侧获取图像进行两侧SN回声信号的评定,取两侧回声中较高的等级作为该受试者的SN回声等级。如果两侧颞窗透声均不充分而无法评定SN回声信号为检测失败。

2. 评估MS:(1)Hoehn-Yahr(H-Y分期):评估帕金森病患者病情的严重程度。(2)统一帕金森病量表第三部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRSIII):于开期评测患者UPDRSIII总分,并对MS各分项进行评测:①震颤:计算UPDRSIII第20a、20b、20c、20d、20e、21a和21b项评分;②肌强直:计算UPDRSIII第22a、22b、22c、22d和22e项评分;③运动迟缓:计算UPDRSIII第23a、23b、24a、24b、25a、25b、26a、26b和31项评分;④姿势平衡:计算UPDRSIII第27、28、29和30项评分。

3. 评估NMS:(1)帕金森病非运动症状问卷(Non-motor Symptom Questionnaire, NMSQ):对帕金森病患者的NMS进行筛查,统计NMS的个数。(2)汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)24项版本:评估患者的抑郁情况,总分<8分为无抑郁;≥8分为抑郁;8~16分为轻度抑郁,17~23分为中度抑郁,≥24分为重度抑郁。(3)汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)14项版本:评估患者的焦虑情况;≤7分为没有焦虑,≥14

分肯定有焦虑, ≥ 21 分肯定有明显焦虑, 总分 ≥ 29 分可能为严重焦虑。(4)蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)北京版: 评估患者的认知功能, 包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向 8 个部分; 如果受试者受教育年限小于 12 年, 则在测试结果上加 1 分, ≥ 26 分为正常, < 26 分可能存在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)。(5)简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE): 评估患者的认知功能, 包括时间定向力、地点定向力、表达、注意力和计算力、记忆力、语言及图形复制 7 个部分; 按不同文化程度进行评定, 文盲者(未受教育) < 17 分、小学学历者(教育年限 ≤ 6 年) < 20 分、中学及以上学历者(教育年限 > 6 年) < 24 分可能存在痴呆。(6)匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI): 评估患者的睡眠质量, 包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能障碍 7 类因子, 总分为 21 分, 分值越高表示睡眠质量越差; $PSQI > 5$ 分为存在睡眠障碍。(7)爱泼沃斯思睡量表(Epworth Sleeping Scale, ESS): 评估患者的日间思睡程度; 总分在 0~24 分之间, > 6 分为瞌睡, > 10 分为非常瞌睡, > 16 分为有危险性的瞌睡。(8)帕金森病自主神经症状量表(The Scale For Outcomes in PD For Autonomic Symptoms, SCOPA-AUT): 评估患者的自主神经症状, 包括消化功能、排尿功能、心血管功能、体温调节功能、瞳孔调节功能和性功能; 按照症状出现频率的高低评分, 总分为 69 分, 分值越高表示自主神经的功能障碍越严重。(9)疲劳量表(Fatigue Scale-14, FS-14): 筛选和评估患者疲劳及其严重程度, 包括躯体疲劳和脑力疲劳两方面, 1~8 项反映躯体疲劳, 9~14 项反映脑力疲劳, 总分为 14 分, 分值越高表示疲劳的程度越严重, 总分 > 4 分为存在疲劳。(10)疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS): 评估患者的主观疲劳, 共 9 项, 每项 1~7 分, 由“非常不同意”逐渐过渡为“非常同意”, 分数越高反映疲劳程度越重。(11)不宁腿综合征严重程度评定量表(Restless Leg Syndrome Rating Scale, RLSRS): 评定帕金森病患者不宁腿综合征, 根据症状的严重程度、发生频率及持续时间进行评分, 分值越高表示 RLS 越严重。

三、统计学分析

资料采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理。计量资料结果符合正态分布时采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布时采用中位数四分位间距表示; 对三组计量资料的比较符合正态分布且方差齐性时采用方

差分析, 不符合正态分布或方差不齐时采用秩和检验; 计数资料的比较采用卡方检验, 等级资料的比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、采用经颅超声法检测 SN 回声的变化

1. SN 回声强度: Bartova 等^[9]将 SN 回声强度分为 5 级, 级别越高表明回声强度越强, 并将 SN 回声强度 I、II 级定义为正常(SN-), \geq III 级定义为异常(SN+) (图 1), 这是目前采用经颅超声法检测 SN 回声广泛应用的判定标准之一。

本研究采用经颅超声技术检测 122 例帕金森病患者及 46 例正常对照者的 SN 回声, 结果见表 1。PDSN-组 31 例(25.4%), PDSN+组 91 例(74.6%); 正常对照 SN-组 37 例(92.5%), 正常对照 SN+组 3 例(7.5%), 帕金森病患者 SN 回声增强的发生率明显高于正常对照者($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 帕金森病患者和正常对照者 SN 回声各级别发生情况的比较[例, (%)]

组别	例数	SN-		SN+		
		I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
正常对照	40	11 (27.5)	26 (65.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
帕金森病组	122	0 (0.0)	31 (25.4)	57 (46.7)	32 (26.2)	2 (1.6)

2. PDSN-组及 PDSN+组 SN 高回声面积及 S/M 的比较: PDSN+组 III~V 级间的高回声面积及 S/M 比值具有显著差异(均 $P < 0.01$, 表 2), 结果显示 SN 回声级别越高, 高回声面积及 S/M 比值越大, 表明回声强度级别、高回声面积及 S/M 比值均可反应 SN 回声强度的情况, 即 Bartova 的回声强度分级法、Berg 等^[10]的面积评测法以及 Huang 等^[11]的 S/M 评测法在反应帕金森病患者 SN 回声方面具有一致性。

表 2 PDSN+组各级别回声患者 SN 高回声面积及 S/M 值的比较($\bar{x} \pm s$)

级别	高回声面积(cm^2)	S/M(%)
III 级	0.41 \pm 0.18	10.04 \pm 3.74
IV 级	0.45 \pm 0.19	10.55 \pm 4.05
V 级	1.00 \pm 0.85	19.45 \pm 0.21
P 值	0.000	0.004

二、SN 回声与帕金森病患者人口学特征的关系

122 例帕金森病患者中男 79 例(70.5%), 女 43 例(35.2%); 年龄 34~84 岁, 平均(60.0 \pm 10.5)岁; 起病年龄 29~81 岁, 平均(56.1 \pm 11.3)岁; 病程 6

表3 PDSN-组和PDSN+组人口学特征的比较

组别	男 [例, (%)]	女 [例, (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度[例, (%)]			发病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程[年, 中位数 (四分位间距)]
				小学及以下	中学	大专及以上		
PDSN-组	15(48.38%)	16(51.61%)	54.3±11.1	8(25.80%)	18(58.07%)	5(16.13%)	51.1±10.9	2(1~4)
PDSN+组	64(70.33%)	27(29.67%)	62.0±9.6	22(24.18%)	48(52.75%)	21(23.08)	57.9±11.0	2(1~5)
P值	0.028		0.002		0.550		0.006	0.919

表4 PDSN-组和SN+组UPDRSIII总分及各运动症状分项的评分

组别	震颤[分, 中位数 (四分位间距)]	肌强直[分, 中位数 (四分位间距)]	运动迟缓[分, 中位数 (四分位间距)]	姿势步态异常[分, 中位数 (四分位间距)]	UPDRSIII总分 (分, $\bar{x} \pm s$)
PDSN-组	2(1~5)	3(1~6)	10(7~13)	4(1~6)	21.6±11.8
PDSN+组	4(2~8)	4(2~8)	9(5~12)	4(2~5)	24.1±13.6
P值	0.004	0.194	0.291	0.955	0.467

个月至33年[中位数=2.0(1~5年)]; 小学及以下、中学、大专及以上文化程度分别为30例(24.6%)、66例(54.1%)及26例(21.3%)。PDSN+组和PDSN-组人口学资料见表3。

由表3可见, 男性PDSN+的发生率明显高于女性($P < 0.05$), SN+组年龄及发病年龄明显高于PDSN-组($P < 0.01$); 两组在病程及文化程度上无显著差异($P > 0.05$)。上述结果表明男性、高龄及发病年龄晚是帕金森病患者出现SN高回声的危险因素, SN高回声与病程及文化程度无关。

三、SN回声与运动功能的关系

1. SN高回声帕金森病患者的起病侧别: 在PDSN+组91例帕金森病患者中, 72例(79.1%)起病侧别位于单侧SN高回声的对侧或双侧中脑SN高回声面积更大侧的对侧, 19例(20.9%)起病侧别位于单侧SN高回声的同侧或双侧SN高回声面积更大侧的同侧。

2. 疾病严重程度: 以Hoehn-Yahr分期评价帕金森病患者病情的严重程度, 结果发现PDSN+组H-Y分期明显高于PDSN-组[(2.06±0.77)期 vs. (1.68±0.63)期, $P < 0.05$], 表明帕金森病患者SN高回声与病情的严重程度有关。

3. 运动症状: 以UPDRSIII评分评价患者的运动症状, 结果发现两组UPDRSIII总分无显著差异(表4)。进一步测评UPDRSIII中震颤、肌强直、运动迟缓及姿势平衡各分项, 发现PDSN+组震颤评分显著高于PDSN-组(表4), 表明SN高回声者震颤更加严重。

4. SN高回声与运动症状侧别的关系: 经颅超声检测发现PDSN+组91例患者中的32例(35.2%)SN高回声(≥III级)出现在MS显著侧(UPDRSIII评分更高)的对侧, 6例(6.6%)出现在临床症状显著侧的同侧, 53例(58.2%)出现在双侧中脑, 但患者MS在高回声

面积更大侧的对侧更重(UPDRSIII评分更高)。

四、SN回声与NMS的关系

1. NMS的个数: PDSN-组NMS个数为(10.1±5.7)个, PDSN+组为(10.6±6.2)个, 两组无显著差异($P > 0.05$), 表明SN回声与帕金森病患者NMS的个数无关。

2. 认知功能: 采用MMSE及MoCA量表对PDSN-组和PDSN+组患者的认知功能进行评价(表5)。根据帕金森病伴痴呆(PD with dementia, PDD)^[11]及伴轻度认知功能障碍(PD with mild cognitive impairment, PD-MCI)的诊断标准^[12], 结合MMSE及MoCA评分将帕金森病患者分为PDD组(MMSE评分低于正常值)、PD-MCI组(MMSE评分正常, 且MoCA < 26分)和帕金森病不伴认知障碍(PD with no cognitive impairment, PD-NCI)组(MMSE评分正常, 且MoCA ≥ 26分)。PDSN-组和PDSN+组的PD-NCI、PD-MCI及PDD的发生率见表6, MoCA各认知领域的评分见表7。

由表5可见PDSN+组MoCA评分明显低于PDSN-组($P < 0.05$), 两组MMSE评分无显著差异($P > 0.05$)。

由表6可见, PDSN+组PD-MCI的发生率明显高于PDSN-组($P < 0.05$)。

由表7可见, PDSN+组的PD-MCI以命名和延迟记忆受损为主($P < 0.05$)。

表5 PDSN-组和PDSN+组MMSE和MoCA量表评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	MMSE	MoCA
PDSN-组	25.4±4.7	22.7±5.8
PDSN+组	26.4±3.8	20.1±5.4
P值	0.484	0.047

表7 PDSN-组和 PDSN+组 MoCA 各认知领域评分的比较

组别	视空间与执行能力 [分, 中位数(四分位 间距)]	命名[分, 中位 数(四分位间 距)]	延迟记忆[分, 中位数(四分位 间距)]	注意力与计算力 [分, 中位数(四 分位间距)]	语言[分, 中位 数(四分位间 距)]	抽象思维[分, 中位数(四分位 间距)]	定向力[分, 中位 数(四分位间距)]	MoCA 总分 (分, $\bar{x} \pm s$)
PDSN-组	3(2~5)	3(3~3)	3(0~4)	6(4.5~6)	2(2~3)	1(1~2)	6(6~6)	22.7±5.8
PDSN+组	3(2~4)	3(2~3)	3(0~3)	6(4~6)	2(2~3)	1(1~2)	6(5~6)	20.1±5.4
P 值	0.992	0.045	0.038	0.067	0.953	0.408	0.709	0.047

表8 PDSN-组和 PDSN+组 SCOPA-AUT 各自主神经症状评分的比较

组别	消化功能[分, 中位 数(四分位间距)]	排尿功能[分, 中位 数(四分位间距)]	心血管功能[分, 中位 数(四分位间距)]	体温调节功能 (分, $\bar{x} \pm s$)	瞳孔调节功能[分, 中位 数(四分位间距)]	性功能 (分, $\bar{x} \pm s$)	SCOPA-AUT 总分 (分, $\bar{x} \pm s$)
PDSN-组	8(7~10)	7(6~9)	3.5(3~4)	5.7±1.8	1(1~2)	3.0±1.5	33.5±7.7
PDSN+组	10(9~11)	10(8~13)	4(3~6)	6.5±2.2	1(1~2)	4.0±2.0	36.8±9.0
P 值	0.001	0.000	0.067	0.116	0.047	0.175	0.044

表6 PDSN-组和 PDSN+组 PD-NCI、PD-MCI 及 PDD 发生率的比较[例, (%)]

组别	PD-NCI	PD-MCI	PDD
PDSN-组	18(58.06)	10(32.26)	3(9.68)
PDSN+组	28(30.77)	58(63.74)	5(5.50)
P 值	0.031		

表11 PDSN-组和 PDSN+组不同程度焦虑情绪 发生率的比较[例, (%)]

组别	无焦虑	肯定有 焦虑	肯定有明 显焦虑	严重焦虑
PDSN-组	22(70.97)	2(6.45)	4(12.90)	3(9.68)
PDSN+组	58(63.74)	23(25.27)	5(5.49)	5(5.49)
P 值	0.812			

3. 自主神经功能: PDSN+组 SCOPA-AUT 评分 [(36.8±9.0)分]明显高于 PDSN-组[(33.5±7.7)分, $P<0.05$], 表明存在 SN 高回声的帕金森病患者自主神经功能障碍更严重。PDSN-组和 PDSN+组 SCOPA-AUT 各自主神经症状评分见表 8。

由表 8 可见, PDSN+组消化、泌尿及瞳孔调节功能评分显著高于 PDSN-组 ($P<0.05$), 表明 PDSN+组上述自主神经功能紊乱严重。

4. 情绪障碍: PDSN-组和 PDSN+组 HAMD 评分(表 9)及各程度抑郁的发生率(表 10)及 HAMA 评分(表 9)及各程度焦虑的发生率(表 11)均无显著差异 ($P>0.05$), 表明 SN 高回声与帕金森病患者伴发的情绪障碍无关。

表9 PDSN-组和 PDSN+组 HAMD 及 HAMA 量表评分的比较[分, 中位数(四分位间距)]

组别	HAMD	HAMA
PDSN-组	10(3~16)	8(4~18)
PDSN+组	10(5~17)	11(5~17)
P 值	0.538	0.623

表10 PDSN-组和 PDSN+组不同程度抑郁情绪发生率的比较[例, (%)]

组别	无抑郁	可能轻度 抑郁	可能中度 抑郁	严重抑郁
PDSN-组	14(45.16)	14(45.16)	3(9.68)	0(0.00)
PDSN+组	36(39.56)	37(40.66)	16(17.58)	2(2.20)
P 值	0.332			

5. 睡眠障碍: PDSN-组和 PDSN+组 PSQI 和 ESS 评分(表 12)及发生率(表 13)均无显著差异 ($P>0.05$), 表明 SN 高回声与帕金森病患者伴发睡眠障碍无关。

6. 疲劳: PDSN-组和 PDSN+组 FS-14 和 FSS 量表的评分(表 14)和疲劳发生率(表 15)无显著差异 ($P>0.05$), 表明 SN 高回声与帕金森病患者伴发的疲劳无关。

表12 PDSN-组和 PDSN+组 PSQI 及 ESS 量表评分的比较 [分, 中位数(四分位间)]

组别	PSQI	ESS
PDSN-组	6(2~12)	6(3~9)
PDSN+组	5(2~7)	4(2~8)
P 值	0.446	0.829

表13 PDSN-组和 PDSN+组睡眠障碍发生情况的比较 [例, (%)]

组别	无睡眠障碍	有睡眠障碍
PDSN-组	15(48.39)	16(51.61)
PDSN+组	45(49.45)	46(50.55)
P 值	0.919	

表14 PDSN-组和 PDSN+组 FS-14 及 FSS 量表评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	FS-14	FSS
PDSN-组	8.6±4.4	36.2±15.7
PDSN+组	8.2±3.8	39.6±16.5
P 值	0.565	0.307

表 15 PDSN-组和 PDSN+组疲劳发生情况的比较
[例, (%)]

组别	无疲劳症状	有疲劳症状
PDSN-组	8 (25.81)	23 (74.19)
PDSN+组	21 (23.08)	70 (76.92)
<i>P</i> 值	0.759	

7. 不宁腿综合征: PDSN-组和 PDSN+组不宁腿综合征的发生率(表 16)无显著差异($P>0.05$), 表明 SN 高回声与帕金森病患者伴发的不宁腿综合征无关。

表 16 PDSN-组和 PDSN+组不宁腿综合征发生情况的比较 [例, (%)]

组别	无不宁腿综合征	有不宁腿综合征
PDSN-组	20 (64.52)	11 (35.48)
PDSN+组	64 (70.33)	27 (29.67)
<i>P</i> 值	0.494	

讨 论

采用经颅超声研究^[1-6]发现约 3%~9%的正常人 SN 存在高回声, 本研究观察到 7.5%的正常对照者 SN 表现为高回声, 在上述范围之内。Behnke 等^[13]发现 SN 回声随年龄而增强, 70~79 岁组 SN 高回声的比率为 15%, 86~95 岁组为 25%。Hallgren 等^[14]在尸解研究中发现正常人脑铁含量在 30 岁左右时达到相对恒定水平, 60 岁以后开始慢速蓄积, 目前倾向于认为 SN 回声随年龄而增强可能与脑铁随年龄增加而过量沉积有关。

Becker 等^[15]于 1995 年首次发现帕金森病患者 SN 存在高回声, 之后的研究证实这一现象, 并发现经颅超声具有较高的特异性和敏感性^[15]。本研究入组的 122 例帕金森病患者 SN 高回声的发生率为 74.6%, 与以往报道的结果相符。本研究采用强度分级法判定 SN 回声强度。此外, 还采用 Berg 的 SN 高回声面积评测法, 一项前瞻性研究以 SN 高回声 $\geq 0.20 \text{ cm}^2$ 作为判定指标, 发现经颅超声诊断帕金森病的灵敏度为 97.7%, 特异度为 83.4%, 阳性预测值为 92.9%, 分类准确率为 88.3%^[16]。台湾学者 Huang 等^[1]采用 S/M 比值评测法对包括健康者、早发性及晚发性帕金森病患者在内的 282 例亚洲人进行研究, 发现 S/M 比 SN 高回声面积法更敏感, 判定界值为 ≥ 0.07 , 约 92.5%的晚发性帕金森病患者和 57.5%的早发性帕金森病患者的 S/M ≥ 0.07 。本研究发现 SN 回声级别越高, SN 高回声面积以及 S/M 值越大, SN 回声强度级别、SN 高回声面积及 S/M 值均可反映 SN 高回声的情况, 表明 Bartova

的回声强度分级法、Berg 的面积判定法及 Huang 的 S/M 判定法在反映帕金森病患者 SN 高回声方面具有一致性。

帕金森病患者 SN 回声与人口学资料的关系尚不十分确定。我们对 PDSN+组及 PDSN-组的人口学资料进行比较, 首先发现男性帕金森病患者 SN+的发生率明显高于女性患者, 部分女性帕金森病患者因颞窗条件不佳而未能检测成功, 可能导致了 SN 高回声组男性明显多于女性, 今后将增加样本量继续研究。其次, 我们发现 PDSN+组年龄较 PDSN-组显著增高, 患者年龄越大、SN 高回声的机制作用的时间就越长、SN 高回声的可能性就越大。最后, 我们发现 PDSN+组的发病年龄较 PDSN-组显著增高, 对此尚存争议, Berg 等^[17]发现帕金森病患者发病年龄越早, SN 回声越强, 但也有研究发现 SN 高回声与发病年龄无关^[18]。

本研究未发现 PDSN+组和 PDSN-组的病程存在差异, 与以往的报道相一致^[18]。我们前期采用核磁共振敏感加权成像技术检测 60 例帕金森病患者的脑铁沉积, 发现 SN 的校正相位值(CP 值, 与铁沉积呈负相关)与病程无关。Berg 等^[19]发现其随访的 27 例帕金森病患者发病后 5 年内 SN 高回声的面积没有改变, 但 5 年后发现 SN 回声与病程相关, 本组患者病程尚短(平均为 2 年), 有待于进一步随访 SN 回声随着病程延长后的演变。

本研究采用 H-Y 分期和 UPDRSIII对帕金森病患者的 MS 进行评估, 发现 PDSN+组 H-Y 分期明显高于 PDSN-组, 表明 PDSN+组病情严重程度明显重于 PDSN-组。然而, 两组 UPDRSIII总分无显著差异, 可能由于本组帕金森病患者病情轻的相对多, H-Y 分期平均在 2 期, 对药物的疗效较好, 于开期评测 UPDRS III无显著差异, 但药物治疗并不能改善 MS 所累及的范围(单侧或双侧, 是否累及平衡功能), 即不影响 H-Y 分期的差异。有研究发现帕金森病患者 SN 铁蛋白水平显著升高, 过多的铁蛋白可释放出铁离子, 损伤多巴胺能神经元, 导致多巴胺耗竭, 使 MS 加重, 并可造成 SN 回声强度与 MS 的严重程度相关。

虽然两组 UPDRSIII总分无显著差异, 但进一步对 UPDRSIII中的震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍的亚项进行评测发现 PDSN+组震颤评分显著高于 PDSN-组。国外研究 SN 高回声与运动皮层兴奋性的关系^[20], 纳入 SN+及 SN-正常志愿者各 10 名, 对其第一皮层运动区进行经颅磁刺激, 记录皮层兴奋性及抑制性数据, 发现在施加单通道磁脉冲时 SN+与 SN-组 SN 高回声同侧的运动皮层兴奋性无差异, 但施加双通道脉冲后 SN+组高回声同侧运动皮层兴奋

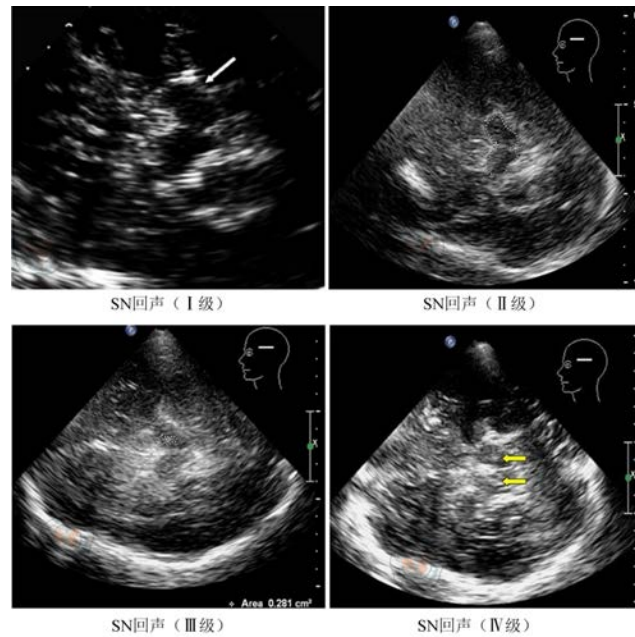


图1 经颅超声显示SN回声强度 I~IV 级

性范围明显大于 SN 一组,提示 SN+组运动皮层的抑制能力较 SN 一组明显降低;在帕金森病患者也发现其运动皮层的抑制能力减低,因而更易产生震颤。Berg 等^[10]在 330 例高龄(56~70 岁)患者中评价 SN 回声与 MS 的关系,发现在临床症状显著侧的对侧,SN 回声增强和面积增大出现的频率更高,本研究结果支持这一结论。

Braak 病理分期为认识帕金森病患者多种多样的 NMS 提供了依据,有的 NMS 甚至出现在 MS 之前,如我们前期研究发现^[21],MS 之前出现的 NMS 按照发生率的高低依次为失眠、抑郁、味/嗅觉障碍、焦虑、便秘、疲劳、疼痛、尿频及不宁腿综合征;有的出现在 MS 之后,如认知障碍及精神症状等。经颅超声检测 SN 回声可作为帕金森病早期筛查手段之一,以上哪些 NMS 会与 SN 高回声同时存在?其共同存在是否可为帕金森病的早期诊断提供更多的线索?目前国内外有关经颅超声检测 SN 回声与帕金森病的 NMS 的研究较少。

帕金森病患者早期可出现自主神经功能障碍,包括消化、泌尿、心血管、体温调节及性功能障碍等。依据 Braak 病理分期,以 α -突触核蛋白为主要成分的路易小体首先出现于低位脑干,如延髓迷走神经背核^[22],使帕金森病患者可以早期出现自主神经症状,随着病理变化向上发展累及 SN 时,患者才出现 MS,因此,自主神经症状可以较早出现。本研究采用 SCOPA-AUT 量表评估患者的自主神经功能,发现 PDSN+组 SCOPA-AUT 评分明显高于 PDSN 一组,其中消化、泌尿及瞳孔调节功能的评分明显高于 PDSN 一组。由于

上述症状在帕金森病早期即可出现^[23],SCOPA-AUT 量表的高分值结合 SN 高回声可能对帕金森病的诊断起一定的提示作用。

认知功能障碍是帕金森病患者常见的 NMS,每年约有 10% 的患者发展为痴呆,是正常老年人群的 6 倍,最终超过 80% 的帕金森病患者发展为痴呆^[24],严重降低患者的生活质量,给家庭及社会带来沉重的负担^[25]。本研究采用 MMSE 及 MoCA 量表评估帕金森病患者的认知功能,发现两组 MMSE 评分无显著差异,但 PDSN+组 MoCA 评分明显低于 PDSN 一组。进一步研究发现,PDSN+组 MCI 的发生率明显高于 PDSN 一组,以命名和延迟记忆明显受损。MoCA 量表对检测 MCI 更为敏感,而 MMSE 常作为评价痴呆的常用工具,两个量表评分结果的不一致表明 SN 高回声可能提示帕金森病患者出现 MCI,但在 MCI 向 PDD 转化的过程中发挥的作用较小。SN 高回声与认知障碍的关系可能与多巴胺能系统有关,目前认为中脑-边缘系统和边缘系统-皮质系统多巴胺能神经通路参与认知功能,帕金森病时上述两条通路的损伤使多巴胺减少,引起认知功能受损^[26]。铁在 SN 沉积导致多巴胺能神经元进行性变性死亡、纹状体多巴胺减少,故“多巴胺能通路受损”可能为认知障碍与 SN 高回声共同的通路及发病机制。

本研究根据帕金森病患者临床量表的评分未发现 SN 高回声与焦虑、抑郁、睡眠障碍、疲劳以及不宁腿综合征有关,考虑单纯依靠临床量表不能最终诊断帕金森病的 NMS,有的 NMS 需要客观检查的支持,如 RBD 的诊断必备多导睡眠监测的异常结果。因此,我

们今后将采用经颅超声结合多种辅助检查深入研究帕金森病的 NMS。

采用经颅超声技术检测帕金森病患者 SN 高回声的发生率高, SN 回声强度、高回声面积及 S/M 比值均可反映 SN 回声的变化; 男性、年龄及发病年龄大的帕金森病患者 SN 高回声的发生率更高; 帕金森病伴 SN 高回声患者起病多在高回声对侧, H-Y 分期更高, 震颤更重, 轻度认知功能障碍及自主神经症状更明显。

参 考 文 献

- [1] Huang YW, Jeng JS, Tsai CF, et al. Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22: 550-555.
- [2] Tsai CF, Wu RM, Huang YW, et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *Neurol*, 2007, 254: 501-507.
- [3] Walter U, Wittstock M, Benecke R, et al. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *Transm*, 2002, 109: 191-196.
- [4] Kim JY, Kim ST, Jeon SH, et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22: 1922-1926.
- [5] Stockner H, Sojer M, K KS, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord*, 2007, 22: 414-417.
- [6] Doepp F, Plotkin M, Siegel L, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord*, 2008, 23: 405-410.
- [7] 陈静, 孙相如, 黄一宁. 晚发型帕金森病经颅黑质超声的表现. *中风与神经疾病杂志*, 2009, 26: 343-346.
- [8] Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 2001, 248: 684-689.
- [9] Bartova P, Skoloudik D, Bar M, et al. Transcranial sonography in movement disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008, 152: 251-258.
- [10] Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 1999, 53: 1026-1031.
- [11] Emre, M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22: 1689-1707.
- [12] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Mov Disorder Society Task Force guideline. *Mov Disord*, 2012, 27: 349-356.
- [13] Behnke S, Double KL, Duma S, et al. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage*, 2007, 34: 1054-1059.
- [14] Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *Neurochem*, 1958, 3: 41-51. [PubMed - OLDMEDLINE]
- [15] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 1995, 45: 182-184.
- [16] Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 417-424.
- [17] Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol*, 2001, 248: 684-689.
- [18] Behnke S, Berg D, Naumann M, et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 423-425.
- [19] Berg D, Merz B, Reiners K, et al. Five years follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disorder*, 2005, 20: 383-385.
- [20] Weise D, Lorenz R, Schliesser M, et al. Substantia nigra echogenicity: A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24: 1669-1675.
- [21] 高俊华, 闫兆芬, 孙莉, 等. 帕金森病患者非运动症状的临床研究. *中国全科医学*, 2010, 13: 2576-2580.
- [22] Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 69: 333-341.
- [23] Muller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, et al. Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild. *Mov Disorders*, 2011, 26: 65-72.
- [24] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol*, 2003, 60: 387-392.
- [25] Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Parkinson's Disease and Dementia: Frequency, Profile and Associated Care Giver Stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 36-42.
- [26] Péron J, Vicente S, Leray E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2009, 47: 406-414.

(收稿日期: 2013-07-15)

(本文编辑: 戚红丹)