

帕金森病脑白质结构改变与非运动症状的关系及相关危险因素分析



鞠强国,周仁华,徐建红,沈 骏,王继生,袁 颖,姜 宇

摘要:目的 研究帕金森病脑白质结构改变与非运动症状的关系,并分析其相关危险因素。方法 纳入我院 62 例明确诊断的帕金森病患者,使用非运动症状问卷(NMSQ)评定病人的非运动症状。磁共振弥散张量成像检测脑白质微结构,用部分各向异性(FA 值)对脑白质的结构的改变进行描述。分析影响帕金森病非运动症状相关的脑区白质损伤。运用多元线性回归模型分析影响帕金森病脑白质结构改变的影响因素。结果 帕金森病患者各项非运动症状主要是近期记忆困难或遗忘 82.26%,兴趣减退 70.97%,便秘 67.74%,入睡困难 58.06%;Spearman 相关系数分析提示左侧额叶、右侧额叶、两侧前扣带束和胼胝体压部 FA 值同非运动症状评分呈正比($P < 0.05$)。病程、UPDRS-3 运动评分和 H-Y 分期是白质改变的危险因素。结论 脑白质结构的部分改变可能是造成帕金森病非运动症状的重要原因,为临床诊断和治疗提供参考。

关键词:帕金森病;脑白质结构改变;非运动症状;认知功能损害

中图分类号:R742.5 R256.46 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.06.038

随着对帕金森病患者运动症状的研究和治疗的进展,对病人运动症状的发病机制和治疗已经得到充分的认识^[1]。随着运动症状的控制部分病人的主诉发生变化,神经精神症状、自主神经症状、睡眠障碍、感觉障碍等非运动症状逐渐被重视,有研究显示这些非运动症状在疾病的发展过程中占有重要地位,其对生活质量的影响并不亚于运动症状,给家庭和社会带来了沉重的负担^[2-3]。非运动症状已和运动症状一起成为帕金森病治疗不可缺少的一部分。记忆力下降、心慌、睡眠障碍、疼痛等非运动症状,逐渐演变为语言能力、判断、计算、推理及定向能力的进行性恶化,同时伴随着行为异常、日常生活能力下降和人格改变^[4-5]。已有研究表明原发白质疾病包括轴突、髓鞘化、少突胶质细胞、血管性病变、星形胶质细胞炎症反应性增生等都与认知、心慌、睡眠障碍、精神行为异常、焦虑、疼痛等非运动症状相关^[5-6]。本研究通过探讨帕金森病脑白质结构改变与非运动症状的关系,并分析其相关危险因素,为临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2014 年 3 月—2016 年 7 月在我院神经内科住院以及门诊就诊的帕金森病患者 62 例。所有病例均符合帕金森病的临床诊断标准(中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组,2006)^[7]。诊断标准主要表现为运动迟缓;至少符合下述症状中的一项:静止性震颤;肌强直;姿势平衡障碍。符合下

列中的 3 项以上:静止性震颤;单侧起病;症状不对称,起病侧受累更重;病情逐渐进展;左旋多巴治疗疗效明显。其中男 34 例,女 28 例;发病年龄(52.0 ± 4.5)岁;病程(8.00 ± 0.32)年。

1.2 磁共振弥散张量成像 使用 GE Signal 3.0T 磁共振仪对帕金森病患者进行脑磁共振成像(MRI)常规平扫和弥散张量成像采集,扫描参数:快速梯度回波序列 T1WI,分辨率为 $1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm} \times 1.0 \text{ mm}$,磁共振弥散张量成像:DTI 序列共采集 700 层,共 16 个方向,像素 $3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm} \times 3.0 \text{ mm}$ 。图像采集后进行后处理,脑白质微结构的检测包括额叶、顶叶、颞叶、枕叶深部白质、脑室旁白质和基底节白质等感兴趣区的部分,用部分各向异性(FA 值)对脑白质的结构的改变进行描述。FA 值是 DTI 最常用来描述各向异性弥散特征参数之一,人体组织中的长纤维的存在亦使得质子的弥散在各个方向上不完全相同,一般说来,沿着长纤维走行弥散的质子要明显快于垂直其方向弥散的质子。这就是所谓的各向异性,从而引出弥散张量成像。DTI 是在磁共振扩散加权成像(DWI)基础上,在 6~55 个线性方向上施加射频脉冲,多采用单次 SE-EPI 序列,每个方向上均使用相同的较大 b 值,计算各个方向上的弥散张量而成像。其改变可反映神经纤维及髓鞘结构的完整性及损伤情况。如果脑组织由于血管病变、炎症或变性导致神经元或轴突丢失和损伤,就会出现部分各向异性 FA 值下降^[8]。

1.3 运动功能和疾病分级评定 使用 UPDRS-3 运动评分量表和 H-Y 分期量表评估帕金森病人的运动能力和疾病进程。运动评分量表包括:语言表达;面部表情;静止性震颤;手部动作;强直;手指拍打实验;手的运动功能;轮替动作;腿部灵活性;从有扶手的椅子上坐起;姿势;步态;姿势的稳定性等,所得分数越高,运

作者单位 江苏省泰州市第四人民医院(江苏泰州 225300)

引用信息 鞠强国,周仁华,徐建红,等.帕金森病脑白质结构改变与非运动症状的关系及相关危险因素分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(6):936-938.

动损害越严重。H-Y 分期量表分期:无症状期;单侧疾病期;单侧躯干受累期;双侧疾病,无平衡障碍期;轻微双侧疾病,后拉实验可恢复期;轻中度双侧疾病,某种姿势不稳,独立生活期;严重残疾,仍可独自行走或站立期;无帮助时只能坐轮椅或卧床期。

1.4 非运动症状评定 采用帕金森非运动症状调查问卷(NMSQ),6 个方面总分 30 分,分别为:①胃肠消化功能障碍 7 个问题;②自主神经症状 8 个问题;③神经精神相关症状 7 个问题;④睡眠障碍 5 个问题;⑤感觉障碍 1 个问题;⑥其他 2 个问题。回答是为 1 分,否为 0 分。

1.5 统计学处理 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。相关分析采用多因素 Logistic 或 Spearman 线性回归分析非运动症状评分与各感兴趣脑区 FA 值之间的相关性和相关危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人各项非运动症状的发生情况(见表 1)

表 1 帕金森病人各项非运动症状的发生情况

非运动症状项目	例数	发病率(%)
流涎	8	12.90
嗅觉减退	11	17.74
吞咽困难	12	19.35
恶心或呕吐	9	14.52
便秘	42	67.74
大便失禁	2	3.23
排便未尽感觉	12	19.35
尿急	37	59.68
尿频	21	33.87
不明原因的疼痛	15	24.19
不明原因的体重减轻	26	41.94
近期记忆困难或遗忘	51	82.26
兴趣减退	44	70.97
幻听或幻视	11	17.74
难以集中精力	26	41.94
悲哀或情绪低落	12	19.35
焦虑和恐慌	21	33.87
性欲减退或增强	17	27.42
性生活困难	14	22.58
直立性低血压	12	19.35
摔倒	6	9.68
白天睡眠过多	26	41.94
入睡困难	36	58.06
有生动或可怕的梦境	14	22.58
说梦话或梦中舞动	8	12.90
不宁腿	17	27.42
腿部水肿	27	43.55
多汗	24	38.71
复视	8	12.90
不必要的担心	18	29.03

2.2 病人各项非运动症状与感兴趣脑区 FA 值相关性

分析 Spearman 相关分析提示左侧额叶、颞叶、两侧前扣带束和胼胝体压部 FA 值与非运动症状评分呈正相关($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 非运动症状与感兴趣脑区 FA 值相关性分析

兴趣脑区	FA 值	NMSQ 评分(分)	r 值	P
左额叶白质	7.21±4.24	21.00±2.46	0.62	<0.05
右额叶白质	1.03±0.14	21.00±2.46	0.20	>0.05
左顶叶白质	1.23±0.22	21.00±2.46	0.21	>0.05
右顶叶白质	1.31±0.24	21.00±2.46	0.33	>0.05
左颞叶白质	6.20±0.23	21.00±2.46	0.72	<0.05
右颞叶白质	3.64±0.49	21.00±2.46	0.64	<0.05
左枕叶白质	1.24±0.62	21.00±2.46	0.02	>0.05
右枕叶白质	1.08±0.22	21.00±2.46	0.12	>0.05
左前扣带束	5.61±3.39	21.00±2.46	0.73	<0.05
右前扣带束	4.58±2.39	21.00±2.46	0.69	<0.05
左后扣带束	4.33±1.28	21.00±2.46	0.68	<0.05
右后扣带束	5.50±1.16	21.00±2.46	0.72	<0.05
胼胝体压部	4.50±0.24	21.00±2.46	0.58	<0.05
胼胝体膝部	0.91±0.22	21.00±2.46	0.32	>0.05
左锥体束(中脑)	1.90±0.53	21.00±2.46	0.13	>0.05
右锥体束(中脑)	1.74±0.49	21.00±2.46	0.16	>0.05
左锥体束(内囊)	1.74±0.41	21.00±2.46	0.25	>0.05
右锥体束(内囊)	1.28±0.32	21.00±2.46	0.23	>0.05
左侧上纵束	1.61±0.39	21.00±2.46	0.22	>0.05
右侧上纵束	1.58±0.39	21.00±2.46	0.02	>0.05

2.3 病人白质改变的危险因素分析 运用多元线性回归模型对帕金森病人白质改变的危险因素分析发现,病程、UPDRS-3 运动评分和 H-Y 分期是白质改变的危险因素。详见表 3。

表 3 帕金森病人白质改变的危险因素分析

影响因素	变量	回归系数	t 值	P
年龄	X1	0.13	0.31	>0.05
病程	X2	2.14	2.94	<0.05
H-Y 分期	X3	2.08	1.99	<0.05
UPDRS-3	X4	1.98	2.58	<0.05
高血压	X5	0.50	0.90	>0.05
高血脂	X6	0.34	0.64	>0.05
糖尿病	X7	0.43	0.22	>0.05

3 讨论

帕金森病是常见的主要以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常为主要临床表现的老年性中枢神经系统变性疾病,主要病理改变是黑质纹状体多巴胺能神经元缺失和路易小体形成^[1]。本研究结果显示,帕金森病人各项非运动症状主要是近期记忆困

难或遗忘(82.26%)、兴趣减退(70.97%)、便秘(67.74%)、入睡困难(58.06%)等非运动症状。这些功能受到额颞叶皮质系统、边缘系统、自主神经系统等支配,在这些系统中广泛分布着多巴胺能系统和胆碱能系统^[9]。认为帕金森病非运动症状是由多巴胺能系统功能障碍导致的。

使用 NMSQ 量表评定帕金森病病人的非运动症状,同时进行磁共振弥散张量成像检测,并计算额叶、顶叶、颞叶、枕叶深部白质、脑室旁白质和基底节白质等感兴趣区的 FA 值。Spearman 相关分析提示左侧额叶、颞叶、两侧前扣带束和胼胝体压部 FA 值同非运动症状评分成正比($P < 0.05$)。这些感兴趣脑区主要受边缘叶和中脑皮质下核团支配。大量研究表明散发性帕金森病病人在左侧额下回、左侧扣带上回、左侧岛叶存在灰质密度下降,然而在帕金森病的病理部位即皮质基底节丘脑通路部位并未发现明显的灰质密度变化,这可能与另外一条多巴胺通路中脑边缘系统通路有关^[10]。白质区域包括额叶皮质系统、边缘系统、自主神经系统,均有白质信号增强,可能与一些帕金森病的非运动症状,如智能障碍、情绪低落及自主神经功能紊乱等有关。有研究显示,有痴呆症状的帕金森病病人额叶、颞叶、顶叶及边缘系统白质密度减低比无痴呆症状的帕金森病病人显著并且轻度认知功能障碍帕金森病病人这些脑区的白质密度明显减低,且大脑前部白质减低水平较后部明显^[8];以上结果表明帕金森病病人的非运动症状是额叶、颞叶、扣带前束和胼胝体压部白质损伤的结果。脑白质的完整性是保障神经传导正常运转的基础,脑白质微结构改变破坏了神经纤维的完整性,从而影响了帕金森病病人的认知功能,DTI 能够较好地反映脑白质的完整性,为帕金森病的早期诊断提供了依据。

本研究发现帕金森病运动评分、H-Y 分期、病程及入组年龄与非运动症状呈正相关^[11-12]。本研究利用磁共振弥散张量成像技术对脑白质微结构改变同帕金森病认知功能的损害的关系进行了初步探讨,运用多元线性回归模型对帕金森病病人白质改变的危险因素进

行分析,发现病程、UPDRS-3 运动评分和 H-Y 分期是白质改变的危险因素。认为帕金森病的运动症状和非运动症状或许在某些方面存在着共同的发病机制和病理生理基础,分别影响大脑白质和灰质。对于可干预因素如评分、病程、分期等危险因素进行干预可以减少非运动症状的发生。

参考文献:

- [1] KALIA L V, LANG A E. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9996):896-912.
- [2] MARTINEZ-FERNANDEZ R, SCHMITT E, MARTINEZ-MARTIN P, et al. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: a review on nonmotor fluctuations [J]. *Mov Disord*, 2016, 31 (8):1080-1094.
- [3] DELGADO-ALVARADO M, GAGO B, NAVALPOTRO-GOMEZ I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6):861-881.
- [4] NOYCE A J, BESTWICK J P, SILVEIRA-MORIYAMA L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6):893-901.
- [5] 吴恒超, 张瑛, 李焰生. 伴白质病变的抑郁症状的临床特征分析 [J]. *上海精神医学*, 2010, 9(5):271-274.
- [6] 丁镜波. 314 例脑白质病变患者 MRI 影像学及临床特点的回溯性分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2014(8):873-875.
- [7] 陈生弟. 中国帕金森病治疗指南(第三版) [C]. 南昌: 江西省第七次中西医结合神经科学学术交流会, 2015.
- [8] 邓兵梅, 刘雁, 杨红军, 等. 非痴呆早期帕金森病患者脑白质微结构的改变 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(1):57-60.
- [9] SCHAPIRA A H, OLANOW C W, GREENAMYRE J T, et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives [J]. *Lancet*, 2014, 384(9942): 545-555.
- [10] 王莉. 脑白质疏松对帕金森病患者认知功能的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.
- [11] ROSA-GRILLO M, QAMAR M A, EVANS A, et al. The efficacy of apomorphine - A non-motor perspective [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 33(Suppl 1):S28-S35.
- [12] CHAHINE L M, AMARA A W, VIDENOVIC A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015 [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 35:1-5.

(收稿日期: 2017-12-29)

(本文编辑 王丽)