DOI:10.16016/j.1000-5404.201504144

论著

帕金森病运动亚型的认知功能障碍特征研究

李 静[1,2],张艳玲[2],胡晓飞[3],瞿 伟[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:临床心理科,全军心理卫生研究中心[1],神经内科[2],放射科[3])

[摘要] **目的** 探讨帕金森病(Parkinson's disease,PD)不同运动亚型之间的认知功能差异。**方法** 选取2012年11月至2014年11月本院神经内科住院和门诊帕金森病患者128例,按照帕金森病统一评定量表第Ⅲ部分(unified parkinson disease rating scale, UPDRS-Ⅲ)运动评分分为震颤(tremor-dominant, TD)组38例,强直-运动不能(akinetic-rigid, AR)组47例,混合(mixed)组43例,分别进行简易精神状态量表(mini-mental sate examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montral cogmitive assessment, MoCA)量表评估,分析各组的认知功能。**结果** 3组患者MMSE总平均分为(26.94±3.26)分,MoCA为(21.37±5.11)分,二者呈正相关($r=0.761$,$P<0.01$)。3组间MMSE总分和各分项评分差异均无统计学意义($P>0.05$);3组间MoCA总分($P=0.012$)、语言分项($P=0.018$)、延迟记忆分项($P=0.003$)有统计学差异,其中mixed组、AR组与TD组比较MoCA总分、语言分项、延迟记忆分项均明显降低($P<0.05$),而AR组与mixed组比较无统计学差异($P>0.05$)。3组患者经MMSE、MoCA量表检出认知障碍发病率有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 帕金森病混合亚型和AR亚型的总体认知功能明显低于TD亚型,其中语言、延迟记忆功能下降更为显著。

[关键词] 帕金森病运动亚型;认知功能障碍;蒙特利尔认知评估量表;简易精神状态量表
[中图法分类号] R741.02;R742.5 [文献标志码] A

Cognitive dysfunction characteristics of Parkinson's disease motor subtypes: report of 128 cases

Li Jing[1,2], Zhang Yanling[2], Hu Xiaofei[3], Qu Wei[1] ([1]Department of Clinical Psychology, [2]Department of Neurology, [3]Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the differences of cognitive dysfunction among different motor subtypes of Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 128 patients with PD were enrolled randomly from November 2012 to November 2014 in inpatient and outpatient of department of neurology our hospital, and divided into tremor-dominant (TD) group ($n=38$), akinetic-rigid (AR) group ($n=47$), and mixed group ($n=43$) according to the Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)-Ⅲ motor scores. The cognitive function of all the patients was assessed with the mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA) scales. **Results** The average scores of MMSE and MoCA of all the patients were 26.94±3.262 and 21.37±5.110, respectively ($r=0.761$, $P<0.01$). MMSE total score and single-item score had no differences among the 3 groups ($P>0.05$). MoCA total score ($P=0.012$), language item ($P=0.018$) and delayed memory item ($P=0.003$) showed statistically significant differences among the 3 groups. Compared with the TD group, the AR group and the mixed group showed decrease in the MoCA total score, language item and delayed memory item ($P<0.05$), and there was no statistical difference between the AR group and the mixed group ($P>0.05$). The incidence of cognitive dysfunction could be screened by MMSE and MoCA scales, and there was statistically significant difference among the 3 groups ($P<0.05$). **Conclusion** The overall cognitive function of the mixed subtype and AR subtype of PD is significantly lower than that of the TD subtype, and the language and delay memory declines are more significant.

[通信作者] 瞿 伟,E-mail:quwei6377@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151016.1043.005.html

[**Key words**] motor subtype of Parkinson's disease; cognitive dysfunction; Montreal cognitive assessmen; mini-mental state examination

Corresponding author: Qu Wei, E-mail: quwei6377@aliyun.com

近年来帕金森病(Parkinson's disease,PD)的非运动症状已经成为研究的热点,其中对认知功能障碍的研究也逐渐深入。在PD早期可表现为轻度认知障碍(PD with mild cognitive impairment,PD-MCI),随着病情的发展会逐步发展为帕金森痴呆(PD with dementia,PDD),其发生率高达80%[1]。目前PDD的发生与发展的机制还不太明确,有报道称年龄是痴呆风险增加的主要因素[2-3],然而,也有研究发现PD认知功能的损害与运动症状和运动亚型有紧密的联系[4-5]。而且PDD在各亚型中的分布有明显的差异,随时间变化认知功能的减退程度在各亚型中也是不同的[6]。这些研究提示帕金森病不同的亚型可能存在不同的发病机制,进而对认知功能产生不同的影响。目前国内对帕金森病运动亚型的研究相对较少,本研究通过对PD患者分型并评估其认知功能,评价帕金森病不同运动亚型认知功能的差异,有助于早期预测认知功能的改变和及时干预。

1 资料与方法

1.1 研究对象

筛选2012年11月至2014年11月本院神经内科住院和门诊PD患者共128例。入选标准:①所有患者符合英国脑库PD诊断标准和我国2006年制定的PD诊断标准[7],②经影像学检查,除老年退行性变外,无特殊异常。排除标准:脑血管病、脑炎、中毒、脑外伤等导致的继发性帕金森综合征;多系统萎缩、进行性核上性麻痹等帕金森叠加综合征;精神疾病及其他严重躯体疾病等;通过汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression rating scale,HAMD)(24项版)排除严重抑郁者(HAMD≥35)。以上所有研究对象自愿签署知情同意书。

1.2 研究工具及方法

1.2.1 一般资料 收集所有入选对象的年龄、性别、受教育年限、发病年龄、病程等。

1.2.2 量表评估与分组

1.2.2.1 认知功能评估 蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)(北京版),如果受试者受教育年限<12年,则测试结果加1分以校正文化偏倚,≥26分为正常,< 26分为认知功能障碍。简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE):文盲≥17分,小学(教育年限≤6年)≥20分,中学或以上(教育年限≥6年)≥24分,分界值以上为正常,以下为认知功能障碍。其中MoCA量表和MMSE量表中重复的部分直接取前一个测试的结果,不再重复测量,以避免疲劳现象。

1.2.2.2 抑郁评估 HAMD量表≥35分为重度抑郁。

1.2.2.3 Hoehn-Yahr(H-Y)分期 采用H-Y分期对PD运动症状的严重程度进行分级评估。0期:无疾病;1期:单侧症状;1.5期:单侧和躯干症状;2期:双侧症状,无平衡障碍;2.5期:轻度双侧症状,后拉试验可恢复平衡;3期:轻到中度双侧症状,某种姿势不稳,独立生活;4期:严重障碍,仍可独行走或站立;5期:无帮助时只能坐轮椅或卧床。

1.2.2.4 帕金森病统一评定量表(unified Parkinson disease rating scale,UPDRS)评估 采用量表第Ⅱ、Ⅲ部分(UPDRS-Ⅱ、UPDRS-Ⅲ)对运动功能和日常生活能力进行评估。

1.2.2.5 分组 根据UPDRS-Ⅲ得分将PD患者分为震颤(tremor-dominant,TD)组,强直-运动不能(akinetic-rigid,AR)组和混合(mixed)组。分组标准[8]:UPDRS-Ⅲ评分分为震颤评分和非震颤评分,震颤评分为第20、21项之和除以7(或平均到每一得分子项),非震颤评分为第22、23、24、25、26、27、31项之和除以15。再用震颤评分除以非震颤评分,所得的值>1.0为震颤组,<0.8为强直-运动不能组,在0.8到1.0之间为混合组。

由于帕金森病存在开关现象,即症状在突然缓解(开期)与加重(关期)间波动,运动症状在关期更为显著。因此所有患者的UPDRS量表评估在患者关期进行,其余量表均在开期进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组样本采用单因素方差分析,不符合正态方差齐性时用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检验,相关分析采用Pearson相关分析,等级资料采用Kruskal-wallis H检验。

2 结果

2.1 3组患者的临床资料比较

3组患者的临床资料比较见表1。H-Y分期1期13例,1.5期7例,2期43例,2.5期36例,3期22例,4期5例,5期2例。3组间H-Y分期差异有统计学意义($P<0.05$),经两两比较,TD组与AR组差异有统计学意义($P<0.05$),TD组与mixed组、mixed组与AR组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 3组帕金森病患者临床资料比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	年龄（岁）	男/女（例）	教育年限（年）	病程（年）	发病年龄（岁）	H-Y分期（期）	UPDRS-Ⅱ（分）	UPDRS-Ⅲ（分）	HAMD（分）
TD组	38	61.95±11.80	17/21	7.78±4.14	4.83±3.86	57.26±13.05	2.05±0.73	15.39±4.20	29.66±14.54	14.74±8.67
AR组	47	63.30±8.67	26/21	8.48±4.50	6.39±4.56	56.83±9.32	2.47±0.73[a]	17.40±6.36	32.62±15.29	17.83±9.55
mixed组	43	63.19±10.20	25/18	8.48±3.66	7.17±5.80	55.98±10.56	2.35±0.75	16.88±6.18	33.88±15.33	17.86±8.64
P		0.805	0.450	0.684	0.091	0.704	0.045	0.263	0.441	0.207

a：$P<0.05$，与TD组比较

表2 3组帕金森病患者MMSE总分和各分项评分比较（分，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	定向	即刻记忆	注意计算力	延迟记忆	命名	复述	阅读	完成指令	表达	视空间能力	MMSE总分
TD组	38	9.58±0.68	2.95±0.23	4.34±1.02	2.34±0.71	2.00±0.00	0.92±0.27	0.89±0.31	2.97±0.16	1.00±0.00	0.82±0.39	27.82±2.10
AR组	47	9.04±1.22	2.91±0.28	4.02±1.26	2.36±0.71	2.00±0.00	0.87±0.34	0.81±0.33	2.85±0.47	0.94±0.25	0.70±0.46	26.55±3.48
mixed组	43	9.26±1.27	2.88±0.39	3.91±1.49	2.12±1.03	2.00±0.00	0.81±0.39	0.93±0.26	2.98±0.15	0.98±0.15	0.70±0.47	26.58±3.75
P		0.060	0.654	0.437	0.314	1.000	0.366	0.201	0.142	0.230	0.402	0.280

表3 3组帕金森病患者MoCA总分和各分项评分比较（分，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	视空间与执行功能	命名	注意	语言	抽象	延迟记忆	定向	MoCA总分
TD组	48	3.37±1.46	2.32±0.96	5.34±0.91	2.34±1.07	1.37±0.75	2.16±1.59	5.71±0.57	23.39±4.28
AR组	47	3.15±1.46	2.26±0.85	5.11±1.31	1.91±0.88[a]	1.13±0.82	1.17±1.49[b]	5.28±1.10	20.68±5.28[a]
mixed组	47	2.91±1.43	2.26±0.85	4.91±1.39	1.72±1.01[b]	1.16±0.84	1.09±1.53[b]	5.51±0.99	20.33±5.18[b]
P	47	0.361	0.940	0.289	0.018	0.355	0.003	0.104	0.012

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与TD组比较

2.2 3组患者的MMSE与MoCA量表评分比较

MMSE总平均分为（26.94±3.26）分，MoCA为（21.37±5.11）分，经Pearson相关分析，两者呈正相关（$r=0.761$，$P<0.01$）。3组间MMSE量表比较结果见表2，MMSE总分和各分项评分差异均无统计学意义（$P>0.05$）；MoCA量表比较结果见表3，其中语言、延迟记忆和MoCA总分差异有统计学意义（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2.3 MMSE与MoCA量表检出认知功能障碍发病情况比较

3组患者中检出认知功能障碍发病情况比较见表4，由两种量表筛查出3组患者中认知功能障碍发病率有显著差异（$P<0.05$）。

表4 3组帕金森病患者中检出认知功能障碍发病情况比较［例（%）］

组别	n	MMSE	MoCA
TD组	38	0	23（60.53）
AR组	47	5（10.64）	38（80.85）
mixed组	43	6（13.95）	36（83.72）
P		0.041	0.031

3 讨论

帕金森病亚型可根据其病程、运动症状、遗传特性等标准来划分。本研究采用国际上普遍使用的以运动症状来分型，根据UPDRS-Ⅲ运动评分将其分为震颤型、强直-运动不能型和混合型。本研究旨在探讨不同运动亚型认知功能状态和损害特征。

本研究使用MoCA量表和MMSE量表作为认知功能筛查工具。这两种量表是目前应用最广泛的认知筛查量表。运动障碍协会把MoCA量表作为PD-MCI诊断筛查量表[9]，而把MMSE表作为PDD筛查量表[10]。这说明二者针对PD认知障碍的程度不同。此外由于其设计差异，两种量表涵盖的认知领域不完全相同，MMSE量表缺乏对执行功能的检测，在PD相关的认知功能筛查中，其敏感性要低于MoCA量表[11-12]。本研究中H-Y分期有121例为早、中期PD患者。基于以上因素，针对本研究MoCA量表的可信度高于MMSE量表。

本研究中MMSE与MoCA量表得分高度相关（$r=0.761$），二者有较好的相关效度，但两种量表组间比较结果却有明显差异。3组间MMSE量表总分与各分项评分差异均无统计学意义，而MoCA量表总分提示TD组高于AR组和mixed组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。这提示TD组的总体认知功能比其余两组更好。一些纵向研究证实，TD亚型相比其他亚型运动症状发展更缓慢，认知功能损害的风险也更低[13]。在Alves等[14]的一项前瞻性研究中发现基线相同且没有PDD的3组亚型患者，随着时间推移，会存在TD型和混合型向AR型转变的风险，混合型可能是TD型和AR型的中间状态，这种转变是单向且不可逆的，而这种转变与认知功能下降高度相关，在持续不变的TD亚型中没有出现PDD。有尸检病理研究表明，帕金森病不同亚型之间纹状体病理变化不同，AR型患者细胞损失最严重的是腹外侧黑质致密部和壳核后部的多

巴胺能丢失,这可能导致抑制谷氨酸的丘脑-皮层通路和减少皮质激活。而TD型患者多巴胺能细胞变性最严重的是内侧黑质致密部,还包括背外侧纹状体和腹内侧丘脑,可能造成丘脑-小脑通路的过度兴奋[15-16]。以上研究提示,帕金森病特定的运动亚型与神经病理相关,那么认知功能可能也会受到相同途径的影响[17],致使TD亚型在整个病程中有更良好的认知功能[18]。

本研究中MoCA量表发现AR组和mixed组的语言、延迟记忆功能受损更严重。语言、延迟记忆功能的损害预示更广泛的神经系统损害。帕金森病的运动症状是由多巴胺能神经元变性、缺失导致,而认知功能与由多巴胺介导的神经递质传递环路相关。有研究发现海马在多巴胺传递中起着重要作用,海马与基底节区、前额叶皮质间存在复杂的神经递质环路[19]。AR组和mixed组的语言、延迟记忆功能损害可能与这一环路的功能障碍密切相关。最新功能磁共振研究发现,非震颤型患者的前额叶皮质和苍白球的活动度是降低的[20]。这进一步证实TD亚型的神经病变程度比其他亚型更轻。

本研究还探讨了帕金森病不同运动亚型中认知功能障碍的发病率。MMSE量表和MoCA量表均发现3组间认知功能障碍发病率有显著差异,但本研究的样本量偏小,针对亚型认知功能障碍发病率的研究还需进一步扩大样本。国外相关研究发现,随着病情的发展TD亚型中认知障碍发病率要显著低于其他亚型,PDD的发病率也更低[14]。

综上所述,帕金森病不同运动亚型的认知功能状态和损害程度不同,TD亚型的认知功能要优于其他亚型,但其神经病理机制还不太明确,随着影像学的发展,功能磁共振可能为我们提供进一步的证据。

参考文献:

[1] Aarsland D, Andersen K, Larsen J P, *et al*. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study[J]. Arch Neurol, 2003, 60(3): 387-392.

[2] Kempster P A, O'Sullivan S S, Holton J L, *et al*. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study[J]. Brain, 2010, 133(Pt 6): 1755-1762.

[3] Levy G, Schupf N, Tang M X, *et al*. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease [J]. Ann Neurol, 2002, 51(6): 722-729.

[4] Flensborg-Damholdt M, Shevlin M, Borghammer P, *et al*. Clinical heterogeneity in Parkinson's disease revisited: a latent profile analysis[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 125(5): 311-318.

[5] Tremblay C, Achim A M, Macoir J, *et al*. The heterogeneity of cognitive symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(11): 1265-1272.

[6] Oh E S, Lee J H, Jeong S H, *et al*. Comparisons of cognitive deterioration rates by dementia subtype[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2011, 53(3): 320-322.

[7] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.

[8] Kang G A, Bronstein J M, Masterman D L, *et al*. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study[J]. Mov Disord, 2005, 20(9): 1133-1142.

[9] Litvan I, Goldman J G, Troster A I, *et al*. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. Mov Disord, 2012, 27(3): 349-356.

[10] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病痴呆的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(9): 635-637.

[11] 邢秋泓, 孙洪吉, 李秋俐, 等. 蒙特利尔认知评估量表在帕金森病认知功能损害筛查中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(8): 792-795.

[12] 邓兵梅, 王丽娟, 彭凯润, 等. MoCA量表在评估帕金森病患者认知功能中的应用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(6): 517-519.

[13] Baumann C R. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(Suppl 1): S90-S92.

[14] Alves G, Larsen J P, Emre M, *et al*. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2006, 21(8): 1123-1130.

[15] Jellinger K A. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? [J]. J Neural Transm Suppl, 1999, 56: 1-29.

[16] Helmich R C, Hallett M, Deuschl G, *et al*. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? [J]. Brain, 2012, 135(Pt 11): 3206-3226.

[17] Reijnders J S, Ehrt U, Lousberg R, *et al*. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(5): 379-382.

[18] Kim S D, Allen N E, Canning C G, *et al*. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management[J]. CNS Drugs, 2013, 27(2): 97-112.

[19] Calabresi P, Castrioto A, Di Filippo M, *et al*. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 811-821.

[20] Prodoehl J, Planetta P J, Kurani A S, *et al*. Differences in brain activation between tremor- and nontremor-dominant Parkinson disease[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(1): 100-106.

(**收稿**:2015-04-26;**修回**:2015-05-26)

(编辑 王小寒)