

· 临床研究 ·

不同运动表型帕金森病患者非运动症状的相关因素研究

曹雯燕¹, 刘晓光², 马灿灿³, 陈应柱³, 任晓梅⁴, 张洪英⁵, 徐 耀^{3*}¹苏北人民医院神经电生理室, ²神经外科, ³神经内科, 江苏 扬州 225000; ⁴仪征市人民医院神经内科, 江苏 仪征 211400; ⁵苏北人民医院医学影像科, 江苏 扬州 225000

[摘要] **目的:**研究不同运动表型帕金森病(parkinson's disease, PD)患者非运动症状发生率及严重程度的差异,并进一步研究差异的影响因素。**方法:**对2016年10月—2018年4月就诊于苏北人民医院门诊及病房住院的诊断原发性PD 91例进行各项非运动量表及运动量表的评定,包括非运动症状问卷(NMSQ)、自主神经症状量表(SCOPA-AUT)、汉密尔顿抑郁量表(HDRS)、匹茨堡睡眠质量指数(PSQI)、蒙特利尔认知评估(MoCA)和简易精神状态量表(MMSE),通过帕金森病评分量表(UPDRS) II、III部分的评分分为震颤型(TD)22例,姿势步态异常型(PIGD)53例,不确定分型16例,分析比较TD组及PIGD组患者各项非运动量表得分的差异及该差异产生的影响因素。**结果:**两组患者年龄、性别、病程、MMSE、HDRS、FSS、PSQI评分无统计学差异($P > 0.05$),教育水平($P=0.031$)、平均发病年龄($P=0.038$)、H-Y分级($P=0.011$)、UPDRS-III总分($P=0.011$)、SCOPA-AUT评分($P=0.019$)、NMSQ评分($P=0.009$)有统计学差异,进一步分析MoCA评分、NMSQ评分、SCOPA-AUT评分的影响因素,发现教育水平及UPDRS-III总分是MoCA评分的影响因素, P 值分别为 <0.001 、 0.003 ;HDRS得分及H-Y分级是SCOPA-AUT评分的影响因素, P 值分别为 <0.001 、 0.044 ;年龄、HDRS得分、FSS得分及UPDRS-III总分是NMSQ得分的影响因素, P 值分别为 0.031 、 <0.001 、 0.008 、 0.005 。**结论:**本研究分析发现年龄、抑郁情绪、疲劳障碍及运动症状的严重程度是非运动症状发生的影响因素,抑郁情绪及H-Y分级是自主神经症状发生的影响因素,教育水平及运动症状的严重程度是认知损害的影响因素。

[关键词] 帕金森病;运动表型;非运动症状**[中图分类号]** R742.5**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)12-1764-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20191213

Study on related factors of non - motor symptoms in patients with different motor phenotypes of Parkinson's disease

Cao Wenyan¹, Liu Xiaoguang², Ma Cancan³, Chen Yingzhu³, Ren Xiaomei⁴, Zhang Hongying⁵, Xu Yao^{3*}¹Department of Neuroelectrophysiology, ²Department of Neurosurgical, ³Department of Neurology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000; ⁴Department of Neurology, Yizheng People's Hospital, Yizheng 211400; ⁵Department of Medical Image, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to compare differences in the incidence and severity of non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD) patients with different motor phenotypes, and to further study the influencing factors. **Methods:** From October 2016 to April 2018, 91 patients were diagnosed as primary PD in Jiangsu Subei People's Hospital were included in this research. PD patients were administrated with non-motor scales and motor scales, including non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQ), Autonomic Symptom Scale (SCOPA-AUT), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), MoCA, and Mini-Mental State Scale (MMSE), the unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) II and III, according to UPDRS II and III score, all patient were divided in to 12 cases of tremor type (TD), 53 cases of postural instability and gait difficulty (PIGD) and 16 cases uncertain type, the differences of scores in the non-motor scales between the TD group and PIGD group were compared, and the influencing factors of the differences were further analyzed. **Results:** There were no significant differences in age, gender, duration of disease, MMSE, HDRS, FSS, and PSQI scores between the two groups ($P > 0.05$), education level ($P=0.031$), age of onset ($P=0.038$),

[基金项目] 扬州市科技局社会发展面上项目(YZ2016077);国家自然科学基金面上项目(81471642);江苏省“六大人才”高峰培养资助(WSW-246)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 286617428@qq.com

and H-Y grade ($P=0.011$), UPDRS-III total score ($P=0.011$), SCOPA-AUT score ($P=0.019$), NMSQ score ($P=0.009$) were statistically different. And the influencing factors of the MoCA score, NMSQ score and SCOPA-AUT score was further analyzed, the education level and UPDRS-III total score were the influencing factors of MoCA score, P value was <0.001 , 0.003 , respectively; HDRS score and H-Y scale are the influencing factors of SCOPA-AUT score, P value was <0.001 and 0.044 ; Age, HDRS score, FSS score and UPDRS-III total score are the influencing factors of NMSQ score, P value was 0.031 , <0.001 , 0.008 , 0.005 , respectively. **Conclusion:** The age, severity of depression, fatigue and motor symptoms are influencing factors of non-motor symptoms, the occurrence of depression and H-Y scale are the influencing factors of the occurrence of autonomic nervous symptoms, and the level of education and the severity of motor symptoms are the influencing factors of the cognitive impairment.

[Key words] Parkinson's disease; motor phenotype; non-motor symptoms

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(12): 1764-1768]

帕金森病(parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人群的运动障碍性疾病,主要的运动症状包括行动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势步态异常四主征。根据其流行病学报道,该疾病随年龄增长发生率增高,其在60岁以上人群中发生率为1%^[1]。近年来,PD患者的非运动症状(non-motor symptom, NMS)逐渐得到临床工作者的重视^[2-3],其常见的NMS包括:自主神经系统症状、疼痛、情绪障碍、嗅觉减退、睡眠障碍、认知功能障碍等。临床上的PD患者有不同的亚型,根据运动症状表现的不同,由统一的帕金森病评分量表(unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS)评分进行分型可分为震颤型(tremor-dominant, TD)和姿势步态异常型(postural instability and gait difficulty, PIGD)。有研究发现,PIGD患者预后较TD组差:PIGD组患者中轴损害更严重,非运动症状问卷(NMSQ)评定显示NMS发生也更多^[4],生活质量较TD组下降更明显^[5]。这些运动障碍及多种NMS的发生使PD患者生活质量下降,对患者本人及其照料者的生活造成严重负担。所以对PD深入研究很有必要。本文旨在研究不同运动表型PD患者NMS发生率及严重程度的差异,并进一步研究其影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2016年10月—2018年4月就诊于苏北人民医院门诊及病房住院的PD患者91例,均符合2015年国际运动障碍协会(MDS)公布的修订版的最新诊断标准^[6]。本研究经本院伦理委员会批准,经患者知情同意。

1.2 方法

收集上述对象的人口学资料,包括年龄、性别、

受教育程度、病程、起病年龄。并对上述对象进行量表评定,包括:UPDRS;NMSQ(无计0分,有计1分,最高30分);自主神经症状量表(SCOPA-AUT)[分为没有、很少(<1 次/周)、有时(1~2次/周)、经常(超过3次/周)4个等级,分别计0、1、2、3分,最高63分];汉密尔顿抑郁量表-24(Hamilton depression scale, HDRS)(分数越高,病情越重。 <8 分表示没有抑郁);匹茨堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表(≥ 7 分表示存在睡眠障碍);疲劳严重程度量表(FSS)(>4 分表示有疲劳);蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA),简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)。

根据Jankovic等^[7]提出的标准:依据UPDRS II和III计算平均震颤评分和姿势步态异常评分,震颤评分与姿势步态异常评分的比值 ≥ 1.5 定义为TD表型, ≤ 1 定义为PIGD表型,比值介于1.0~1.5之间的定义为不确定型。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0对数据进行统计学分析:计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布组间比较使用独立 t 检验,偏态分布资料以中位数(四分位间距)表示,使用秩和检验,计数资料使用卡方检验。采用多元线性回归分析组间比较有影响的因素。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TD组和PIGD组人口学资料、各项运动及NMS评分的比较

本研究91例PD患者入组,根据分组标准,TD型22例,PIGD型53例,不确定分型16例。TD型和PIGD型PD患者相关基线资料、各项运动及NMS评

分比较见表1。两组在年龄、性别、病程上无统计学差异($P > 0.05$),教育水平存在差异。同时,PIGD型患者平均发病年龄较TD型更大($P=0.038$),H-Y分级更高($P=0.011$),运动功能受损更严重(UPDRS-III总分, $P=0.011$)。TD组MMSE评分(25.63 ± 4.05)分,PIGD组(23.91 ± 5.03)分,组间比较无统计学差异($P=0.157$),但较MMSE更敏感的MoCA评分组间比较差异有统计学意义($P=0.013$),TD组平均(21.90 ± 4.35)分,PIGD组平均(18.54 ± 5.92)分,PIGD组认知功能损害更明显。考虑两组患者教育水平存在显著差异,会影响认知功能,将教育水平引入协变量再次分析后得出MoCA评分,TD组平均得分(20.51 ± 1.10)分,PIGD组平均得分(19.12 ± 0.69)分,PIGD组有认知损害更严重的趋势,但两组比较无统计学差异($P=0.301$),两种表型患者PSQI评分虽然组间比较均无统计学差异($P > 0.05$),但PIGD组睡眠障碍评分均高于TD组,提示PIGD组较TD组有睡眠障碍更加严重的趋势。PIGD组患者NMSQ评分($P=0.009$)及SCOPA-AUT评分($P=0.019$)均高于TD组,即PIGD组NMS发生率更高,自主神经系统症状更严重。FSS评分及疲劳发生率两组无统计学差异。

2.2 不同表型PD患者发生非运动症状的影响因素

分别以MoCA、SCOPA-AUT、NMSQ为因变量,以各项基线资料及运动、非运动评分为自变量进行单因素分析,得出有统计学差异的变量使用多元线性回归进行多因素分析(前进法)。

2.2.1 MoCA得分影响因素的分析

单因素分析,教育水平、H-Y分级、PSQI得分、UPDRS-III总分有统计学差异,进行多因素分析,尽管教育水平很大程度上影响着MoCA评分($P < 0.001$),但在排除教育水平混杂因素后,UPDRS-III总分依然可以显著影响MoCA评分($P=0.003$,表2)。

2.2.2 SCOPA-AUT得分影响因素的分析

单因素分析,H-Y分级、HDRS得分、FSS得分、PSQI得分、UPDRS-III总分有统计学差异,进行多因素分析,HDRS得分及H-Y分级,显著影响SCOPA-

表1 两组PD患者人口学资料及各项非运动评分的结果

Table 1 Demographic data and results of non-motor scores of two groups of PD patients

项目	TD组 n=22	PIGD组 n=53	P值
年龄(岁)	60.455 ± 10.54	64.34 ± 10.02	0.137
男[n(%)]	13(59.09)	31(58.49)	0.962
教育水平[n(%)]			0.031
文盲	1(4.50)	14(26.42)	
小学	5(22.70)	18(33.96)	
初中	11(50.00)	12(22.64)	
高中	2(9.09)	7(13.21)	
大学	3(13.64)	2(3.77)	
发病年龄(年)	54.00(12.00)	60.00(12.50)	0.038
病程(月)	36.00(40.50)	38.00(33.00)	0.789
H-Y分级	1.50(1.00)	2.00(1.25)	0.011
UPDRS-III总分(分)	23.68 ± 15.00	35.36 ± 12.21	0.011
MMSE(分)	25.63 ± 4.05	23.91 ± 5.03	0.157
MoCA(分)	21.90 ± 4.35	18.54 ± 5.92	0.013
HDRS(分)	7.00(9.00)	10.00(14.00)	0.174
抑郁[n(%)]	12(54.5)	28(52.8)	0.773
FSS(分)	1.94(1.00)	1.67(1.00)	0.792
疲劳例(%)	1(4.5)	10(18.9)	0.110
PSQI(分)	8.52 ± 8.82	10.62 ± 4.95	0.106
睡眠障碍[n(%)]	14(63.6)	38(71.7)	0.418
NMSQ(分)	6.55 ± 4.96	9.87 ± 4.59	0.009
SCOPA-AUT(分)	10.57 ± 8.31	15.90 ± 8.69	0.019

AUT得分(表3)。

2.2.3 NMSQ得分影响因素的分析

单因素分析,年龄、病程、H-Y分级、HDRS得分、FSS得分、PSQI得分、UPDRS-III总分有统计学差异,进行多因素分析,年龄、HDRS得分、FSS得分及UPDRS-III总分显著影响NMSQ得分(表4)。

3 讨论

近年来,国内对不同运动分型PD患者NMS的研究大多数使用NMSQ量表^[4,8],该量表要求患者回答近1个月是否存在所问非运动症状,较为简略,评价的指标为NMS的发生率,和本研究结果一致,

表2 MoCA得分影响因素的研究

Table 2 The study of the influencing factors of MoCA score

因素	单因素分析			多因素分析		
	回归系数	t值	P值	回归系数	t值	P值
教育水平	2.831	5.405	<0.001	2.610	4.821	<0.001
H-Y分级	-1.726	-2.069	0.043	0.307	0.304	0.762
PSQI得分	-0.323	-2.282	0.026	-0.087	-0.662	0.508
UPDRS-III总分	-0.167	-3.610	0.001	-0.134	-2.098	0.003

表3 SCOPA-AUT得分影响因素的研究

Table 3 The study of the influencing factors of SCOPA-AUT score

因素	单因素分析			多因素分析		
	回归系数	t值	P值	回归系数	t值	P值
H-Y 分级	3.899	2.871	0.005	1.572	1.047	0.044
HDRS 得分	0.539	6.433	<0.001	0.459	3.893	<0.001
FSS 得分	0.246	3.014	0.004	0.019	0.209	0.914
PSQI 得分	0.749	3.725	<0.001	-0.091	-0.393	0.846
UPDRS-III 总分	0.301	4.026	<0.001	0.071	0.785	0.478

表4 NMSQ得分影响因素的研究

Table 4 The study of the influencing factors of NMSQ score

因素	单因素分析			多因素分析		
	回归系数	t值	P值	回归系数	t值	P值
年龄	0.017	2.115	0.038	0.068	1.534	0.031
病程	0.033	1.994	0.050	0.019	1.515	0.114
H-Y 分级	2.706	3.741	<0.001	0.115	0.152	0.624
HDRS 得分	0.372	7.993	<0.001	0.224	3.523	<0.001
FSS 得分	0.178	4.013	<0.001	0.099	2.223	0.008
PSQI 得分	0.544	5.359	<0.001	0.023	0.191	0.963
UPDRS-III 总分	0.221	5.521	<0.001	0.095	2.067	0.005

PIGD 型患者 NMS 发生率更高^[4,9]。除此之外,本研究还使用有针对性的量表对患者不同 NMS 进行评估,比较其严重程度差异。

关于震颤型及僵直型 PD 患者,其发生的病理生理学特点可能存在差异,有研究发现,僵直型 PD 患者蓝斑区、黑质内侧、黑质外侧及中缝背侧核处神经元丢失较震颤型患者更加明显,同时伴有黑质神经胶质细胞增生及神经轴索营养不良^[10]。同时,TD 型及 PIGD 型在 MRI 上的表现也存在差异:PIGD 患者的灰质萎缩,尤其是额部脑回的萎缩,更加明显^[11],而额部中央前回是主要的运动功能区,这可能是 PIGD 组中轴损害更严重的原因。本研究结果也发现 PIGD 组 H-Y 分级及 UPDRS-III 部分总分较 TD 组更高。同时,额区也是认知功能发展的相关脑区,PIGD 患者额部脑回更严重的萎缩可能也在某种程度上解释了 PIGD 型患者认知功能较 TD 型患者损害更明显,正如一项持续 5 年的前瞻性研究证实了这一现象^[12]。也有学者提出 PIGD 型和 TD 型患者在粗略分组上大多数认知评估没有显著差异,只有更严格地筛选患者(若 PIGD 评分>4 或 TD 评分<3 分,则从 TD 组剔除;同样若 TD 评分>4 分或 PIGD 评分<3 分,则从 PIGD 组剔除),才会出现 P-PIGD 亚组命名和视觉空间组成评分更差^[13]。国内也有报道发

现震颤组及姿势步态异常组患者 MMSE 及 MoCA 总分并没有差异,而仅仅在 MoCA 评估量表的注意力得分上 PIGD 组更低^[5]。本研究结果显示,PIGD 组有认知损害的趋势,且运动障碍更明显,认为损害更严重。默认模式网络(DMN)与认知过程高度相关,故有研究对 21 例认知未受损的早期药物初治患者僵直型 PD 患者和 21 例与之匹配的健康对照人群进行静息 MRI 扫描,尽管两组人群在认知功能及脑灰质体积上无统计学差别,但僵直型 PD 患者 DMN 后部功能连接较健康对照组已经有所下降,而 DMN 前部功能明显增加。同时,前部的功能连接值增加与认知评分成负相关。该现象表明在认知障碍的临床证据出现之前,僵直型 PD 患者 DMN 早期功能已发生改变^[14]。

关于 PD 患者的自主神经系统症状,有研究结果显示所有 PD 患者出现至少 1 项自主神经症状的占 98.3%,可见自主神经功能异常困扰着绝大多数 PD 患者,对其生活造成不良影响^[15]。本研究发现 PIGD 组患者 SCOPA-AUT 评分更高,即自主神经症状更严重,多因素线性回归发现其与抑郁情绪及 H-Y 分级有关,抑郁障碍本身引起的躯体症状多表现为自主神经系统症状,而与 H-Y 分级成正相关提示帕金森病晚期患者自主神经症状严重。

虽然临床上常见PD患者运动表征常有不同,也总将其进行分型,但是也有学者提出它们只是疾病不同的阶段^[16]。挪威一项研究发现,在研究初期将患者分为TD型、不确定型和PIGD型,随访8年后,之前43例TD型患者已减少至5例,总计TD组的31例已转为PIGD型,6例已经转为不确定型,且伴随认知功能的下降。另一方面,92例最初被分类为PIGD型的患者有7例在8年内转换为不确定或TD型^[17]。5年的随访研究也发现38%的参与者在5年后仍被认为是TD型,而其余的则表现出显著的轴向症状,表明其有转为PIGD亚型的倾向^[12]。

综上所述,临床上PD患者总是表现出不同的运动表型,生活质量较震颤型患者下降明显,但多项随访研究也提出可能这两种表型本身代表疾病的不同病程阶段,中轴损害及姿势步态僵直等特征代表疾病的更晚期,症状更重。期待随着样本量的增加,随访时间的延长,可以发现更多的证据表明TD型与PIGD型的关系。

[参考文献]

- [1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8): 901-905
- [2] Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, et al. Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2019 26(7): 979-985
- [3] 朱琳, 张佳敏, 张慧, 等. 帕金森病患者结肠黏膜磷酸化 α -突触核蛋白的检测及其临床意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(8): 1095-1101
- [4] Zhong LL, Song YQ, Cao H, et al. The non-motor symptoms of Parkinson's disease of different motor types in early stage [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(24): 5745-5750
- [5] 左丽君, 扈杨, 余舒扬, 等. 帕金森病不同运动表型与认知障碍关系及其机制的研究[J]. *北京医学*, 2016, 38(10): 1003-1008
- [6] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601
- [7] Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group [J]. *Neurology*, 1990, 40(10): 1529-1534
- [8] 李珺, 金森, 郑霄云, 等. 帕金森病患者非运动症状的影响因素分析以及与运动症状的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(6): 618-621
- [9] Deng X, Xiao B, Li HH, et al. Sexual dysfunction is associated with postural instability gait difficulty subtype of Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2015, 262(11): 2433-2439
- [10] Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1991, 50(6): 743-755
- [11] Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, et al. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes [J]. *Neurology*, 2013, 80(16): 1476-1484
- [12] Arie L, Herman T, Shema-Shiratzky S, et al. Do cognition and other non-motor symptoms decline similarly among patients with Parkinson's disease motor subtypes? Findings from a 5-year prospective study [J]. *J Neurol*, 2017, 264(10): 2149-2157
- [13] Herman T, Weiss A, Brozgol M, et al. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(8): 1115-1124
- [14] Hou Y, Luo C, Yang J, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired drug-naive patients with rigidity-dominant Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2017, 264(1): 152-160
- [15] 李蒙燕, 郑浩, 陈浩博. 帕金森病异质性与自主神经症状关联分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(23): 14-18
- [16] Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(7): 957-961
- [17] Guido A, Jan Petter L, Murat E, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 21(8): 1123-1130

[收稿日期] 2018-09-23