

文章编号:1003-2754(2019)11-0994-04

特发性震颤与帕金森病早期认知功能障碍分析

侯立军¹, 耿荔蓉¹, 胡亚芳¹, 肖 玮¹, 王春芳¹, 尹春琼², 何永静³

摘要: **目的** 通过对特发性震颤(ET)和帕金森病(PD)患者进行认知功能测评及使用药物干预,探讨二者各自在早期认知功能障碍征性,推测产生的机理,为判断预后、制定干预治疗措施提供一种临床策略。**方法** 选择2015年2月~2018年8月曲靖市第二人民医院神经内科住院部和门诊73例ET患者及54例PD患者为观察组,60例健康人群为对照组进行LOTCA测评,观察组在初次评分后给予丁苯酞胶囊口服,90d后再次给予第二次测评。**结果** (1)3组除了定向评估得分无统计学差异($P>0.05$)之外,其余6项亚组得分均有统计学差异($P<0.05$);PD组的思维操作得分最低,与对照组和ET组有明显统计学差异($P=0.002$)。(2)ET和PD组LOTCA各亚组评分对总分贡献值:ET组除了定向之外,各亚组标准化系数 b'_j 在0.372~0.493之间;PD组:思维操作,视运动组织,动作运用,空间知觉的 b'_j 值分别是0.715,0.684,0.621,0.422。(3)丁苯酞干预ET和PD前后LOTCA评分均有统计学差异($P=0.027, P=0.034$)。**结论** ET和PD早期存在不同程度的认知功能下降,其中思维操作得分可以反映出各自认知功能损伤的程度及作为判断痴呆转化的指标。机制可能是不同病理生理条件下,丘脑-额叶皮质生物电传导障碍。ET和PD二者都有向痴呆发展的倾向,早期对二者药物干预,可以改善认知功能,而丁苯酞是一种潜在有效备选药物。

关键词: 特发性震颤; 帕金森病; 丁苯酞

中图分类号:R741.04;R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Characteristics of early cognitive impairment in essential tremor and Parkinson's disease HOU Lijun, YIN Chun-qiong, HE Yongjing, et al. (Department of Neurology, Qujing Second People's Hospital, Qujing 655000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the cognitive function of patients with essential tremor (ET) and Parkinson's disease (PD) and to explore the prognosis of their cognitive dysfunction in early cognitive dysfunction. The development of interventional therapies provides a clinical strategy. **Methods** 73 patients with ET and 54 patients with PD in the Department of Neurology, Qujing second people's Hospital from February 2015 to August 2018 were selected as the observation group and 60 healthy people as the control group. Each person was assessed by the LOTCA II scoring standard. The patients in the observation group were given butylphthalide capsule orally after the first evaluation, and the second evaluation was given again 90 days later. **Results** (1) There were no significant differences in the scores of the three subgroups except the orientation evaluation scores ($P>0.05$). However, there were significant differences in the scores of the other 6 subgroups ($P<0.05$). The PD group had the lowest mental operation scores, compared with the control group and ET. There was a statistically significant difference between the groups ($P=0.002$). (2) ET and PD group LOTCA subgroup scores on the total score contribution value; in addition to orientation, the ET group Standardized regression coefficient (b'_j) between 0.372~0.493; PD group: thinking operation, depending on the operation organization, action The b'_j values of spatial perception were 0.715, 0.684, 0.621, and 0.422. (3) There was a statistically significant difference in the ligation scores of butylphthalide before and after ET and PD ($P=0.027, P=0.034$). **Conclusion** There are different degrees of cognitive decline in ET and PD in early stage. The thinking operation score can reflect the degree of impairment of their respective functions and as an indicator to judge the transformation of dementia. Although the pathophysiology of these two 'movement disorders' are quite distinct, both have downstream effects on thalamo-frontal circuitry which may provide a common pathway for a similar memory phenotype; ET may be a potential central nervous degenerative disease, and both have a tendency to develop into dementia, early drug intervention ET and PD, Can improve cognitive function, and butylphthalide is a potentially effective alternative.

Key words: Essential tremor; Parkinson's disease; Butylphthalide

特发性震颤(essential tremor, ET)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)为临床常见的两种运动障碍疾病,二者有很多类似之处。很多文献对二者之间的临床表现,并发症,影像学,甚至基因多态性进行了大量的鉴别研究,其中帕金森病约17%~59.5%患者伴有轻度认知功能损害(mild cognitive

收稿日期:2019-07-28;修订日期:2019-10-15

基金项目:云南省应用基础研究联合专项基金支持[No. 2018FE-001(-235)]

作者单位:(1. 曲靖市第二人民医院神经内科, 云南 曲靖 655000; 2. 曲靖市第二人民医院检验科, 云南 曲靖 655000; 3. 昆明医科大学附属第二医院烧伤整形科, 云南 昆明 650000)

通讯作者:侯立军, E-mail: 623659776@qq.com

impairment, MCI) 此类患者称为称为帕金森认知功能障碍 (PD-MCI)^[1], 近年来有学者采用简明精神状态检查量表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、日常生活能力量表 (ADL) 等测评发现 ET 患者也存在不同程度的认知功能障碍^[2,3]。临床上 ET 和 PD 认知障碍发生隐匿, 只有在出现比较明显的认知功能下降时才会对患者重视, 此时可能错过最佳干预时机, LOTCA 评分可以在认知功能影响日常生活前筛查出患者的不同程度的认知功能障碍, 以供临床参考。

1 方 法

本研究对象构成观察组的 ET 患者和 PD 患者, 均来自曲靖市第二人民医院神经内科住院部和门诊患者 (2015 年 2 月 ~ 2018 年 8 月), 所有患者符合 2014 年《新编神经病学》特发性震颤和帕金森氏病诊断标准^[4]。排外标准: (1) 各种原因引起继发性震颤综合征, 叠加综合征; (2) 严重性精神疾病患者; (3) 患有不能配合评分和不能的检查的其它疾病。经过筛选共有 73 例 ET 和 54 例 PD 患者入选, 其中包括 7 个 ET 家族的 38 例发病患者。对照组选择我院体检的人群, 患者家属 60 例。

对 3 组用 LOTCA (第二版) 评定。内容包括定

向、视知觉、空间知觉、动作运用、视运动组织、思维操作、注意力 7 个方面, 共 26 项。注意力得分通过计算测验时所用时间和提醒次数来判定。每项最低得分 1 分, 满分 4 ~ 8 分 (除定时定向 8 分制, 思维操作中的前 3 项子项目为 5 分制以外, 余均采用 4 分制评分标准), 总分 119 分。由 3 名经过培训的评定员同时评定同一对象, 其中 1 名评定员负责询问受试对象和执行评定项目的各项操作, 不参与计分, 另外 2 名评定员负责独立评分, 评分结果取平均值。ET 组和 PD 组评分之后给予口服丁苯酞胶囊 (Butylphthalide Soft Capsules, 国药准字 H20050299, 生产企业: 石药集团恩必普药业有限公司) 0.2, 每日 3 次, 90 d 后再次给予二组 LOTCA 评分。

统计学方法: 使用 Spss17.0 统计软件系统进行统计分析, 计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间计量资料比较使用独立样本 t/t' 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 自身前后对照采用配对 t' 检验 (因为方差齐性检验结果 $P < \alpha$, 即两总体方差不齐, 则应用 t' 检验); ET 和 PD 各 LOTCA 各亚组评分对总分影响程度用多元回归分析, 其结果用标准化回归系数 (Standardized regression coefficient) b'_j 表示, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

表 1 3 组对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别			年龄 (岁)	受教育时间 (y)	病程 (m)
	<i>n</i>	男	女			
ET 组	73	35	38	57.2 ± 11.51	8.18 ± 5.13	35.12 ± 12.83
PD 组	54	35	19	63.57 ± 8.85	7.45 ± 4.55	24.44 ± 11.87
对照组	60	29	31	61.87 ± 8.12	9.82 ± 4.52	—
t/χ^2	—	112.7		1.732	1.701	1.385
<i>P</i> 值	—	0.259		0.075	0.091	0.115

表 2 3 组 LOCTCA 亚组评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	定向	视知觉	空间知觉	动作运用	视运动组织	思维操作	注意专注力
ET 组	12.1 ± 1.4	10.2 ± 4.4	7.9 ± 3.8	7.8 ± 4.1	19.8 ± 4.9	22.0 ± 7.2	2.1 ± 1.0
PD 组	12.7 ± 1.9	10.0 ± 4.9	7.1 ± 4.4	8.0 ± 4.7	17.8 ± 5.4	19.2 ± 3.1	2.0 ± 0.7
对照组	14.1 ± 1.9	13.6 ± 2.1	10.1 ± 1.6	11.0 ± 0.8	25.1 ± 2.2	27.1 ± 3.7	3.6 ± 0.3
<i>t'</i> 值	1.289	2.024	2.107	2.209	2.472	3.217	2.099
<i>P</i> 值	0.18	0.042	0.037	0.022	0.029	0.002	0.039

表3 ET与PD各LOTCA亚组对总分贡献值

分组	定向		视知觉		空间知觉		动作运用		视运作组织		思维操作		注意专注力	
	ET	PD	ET	PD	ET	PD	ET	PD	ET	PD	ET	PD	ET	PD
b' _j	0.354	0.398	0.372	0.415	0.401	0.422	0.43	0.621	0.417	0.684	0.493	0.715	0.357	0.398
P	0.124	0.155	0.030	0.024	0.027	0.012	0.011	0.007	0.024	0.027	0.009	0.019	0.031	0.040

表4 丁苯酞治疗观察组前后LOTCA评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	ET	PD
治疗前	83.1 ± 8.7	72.0 ± 17.4
治疗后	92.2 ± 10.3	90.9 ± 15.6
t'值	2.053	2.179
P值	0.027	0.034

2 结果

ET组73例,男35例、女38例,年龄(57.2 ± 11.51)岁,其受教育时间(8.18 ± 5.13)y,病程(35.12 ± 12.83)m。PD组54例,男35例、女19例,年龄(63.57 ± 8.85)岁,其受教育时间(7.45 ± 4.55)y,病程(24.44 ± 11.87)m。对照组60例,男29例、女31例,年龄(61.87 ± 8.12)岁,其受教育时间(9.82 ± 4.52)y。3组的性别比构成,年龄比构成和受教育程度与观察组均无统计学差异($P > 0.05$),ET组和PD组在病程上无明显统计学差异($P > 0.05$)(见表1)。

3组之间除了定向得分无统计学差异($P = 0.180$)之外6项亚组得分均有统计学差异($P < 0.05$);PD组的思维操作得分最低,与对照组和ET组有明显统计学差异($P = 0.002$);在观察组LOTCA各亚组评分对总分贡献值上:ET组除了定向之外($P = 0.124$),各亚组对总分影响程度,b'_j值在0.372~0.493之间;PD组思维操作,视运作组织,动作运用,空间知觉b'_j值分别是0.715 > 0.684 > 0.621 > 0.422,b'_j越大表示对总分贡献值越大,损伤更重。丁苯酞在治疗ET和PD前后LOTCA得分均有统计学差异($P = 0.027, P = 0.034$)。

3 讨论

越来越多的文献支持这样一种观点,即特发性震颤(ET)涉及小脑-丘脑-皮质网络的改变,这可能导致知觉功能和执行缺陷^[5]。本次研究发现,患有ET的人群中,相比那些“执行”需求较少的功能(简单视知觉和空间知觉),需要更多内在组织和结构(视运动组织和思维操作)的功能上有更差的表现,这与在帕金森病(PD)患者身上观察到的情况类似,但PD表现更明显(见表3)。这些发现表明,ET和

PD的额叶执行功能障碍可能会对认知测试的结果产生负面影响,尽管ET与PD两种“运动障碍”的病理生理学非常不同,但殊途同归,它们都对丘脑-额叶皮质生物电传导有下游影响,即认知功能下降。

LOTCA评定中视运动组织方面各项内容涉及的无色方块拼图,碎图复原,画种等,其实现均需视知觉和空间知觉能力、动作运用的共同参与,故可在一定程度上反映个体的视觉、空间能力的整合;思维运作方面各项内容涉及的物品分类、图片排序、几何推理等,在一定程度上反映出个体独立解决实际问题的能力,属于执行功能。本次在运用LOTCA量表评定ET患者认知功能时,除了定向之外的其它各项均存在不同程度的认知障碍($P < 0.05$)见表2。这可能是ET异质性的特点在认知功能上的表现。而PD患者则以思维运作能力损害最为严重,其次为视运动组织能力的下降,再次为知觉能力下降,而定时定向力与ET一样,和对照组无明显统计学差异($P > 0.05$)见表3。

思维是脑的一个整体功能的反应,目前公认主导思维的解剖结构存在于额叶-边缘系统,因此该系统任何一个环节出现问题均影响思维操作得分,本结果显示ET和PD患者均有不同程度的思维操作的障碍($P = 0.002$),而定时定向功能定位于顶叶,尽管早期定向功能保留,但是随着病程的延长,亦可能出现定时定向障碍^[2],因此推测ET和PD的认知功能损伤也是序惯性的,即早期额叶-边缘系统受累,晚期顶叶受损,顶叶受损时痴呆的症状同时出现。

ET和PD患者的认知功能缺陷,被认为依赖于额叶皮质功能完整性^[6],这些发现进一步挑战了ET作为良性和单一症状疾病的传统观点。国外解剖一位老年女性ET患者的尸体发现^[7]小脑中有浦肯野氏(Purkinje)细胞,Bergman胶质细胞增生和梭状的节段性损失,另一个突出的变化是大脑和小脑皮质和海马神经元的含有泛素化的核包涵体。上述个案未在大规模的病理解剖中得到证实。

传统观点认为,帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)多见于疾病进展期,病程10y以上的PD患者极易出现痴呆,而对近年诊断的PD患者进

行随访研究,发现轻度认知损害患者均于 5 y 内进展为痴呆^[8]。而在另在一项平均年龄为 68 岁,平均 ET 发病年龄为 55.8 岁,平均病程为 11.7 年的 ET 患者的研究中发现,ET 患者且没有初始认知障碍的人群 2 y 内出现认知障碍比例为 25%;而 ET 伴有轻度认知障碍的患者在 2 y 期间,痴呆症的年转化率为 8.4%^[9]。本研究结果中 PD 组思维操作得分下降人群比例明显高于 ET 组($P=0.041$),同为皮质下认知障碍的 PD 转化为痴呆的几率大于 ET,推测通过思维操作评分对判断二者痴呆转化率有一定临床意义,同时也提示 ET 可能像 PD 一样为中枢神经变性疾病。

但是上述观点在学术界仍在讨论中,而帕金森病作为中枢神经变性疾病的观点得到广泛共识。

PD-MCI 发病与中脑神经元的退化有关,但 Melief 发现^[10]路易体包涵体和细胞丢失等病理过程还会影响其他几个大脑区域,包括丘脑中央外侧和中央区等;神经元的变性可能带来脑组织的萎缩,Owens^[11]利用功能磁共振数据定量分析其体积、形状和功能相关性。与对照组相比,PD 组双侧尾状核和壳核体积明显减少,尾状核萎缩程度越大,认知功能越差,上述部位神经元变性、萎缩导致的神经-体液调节机制失衡可能是 PD 的认知障碍病理学基础。

丁苯酞作为缺血性脑卒中的药物,在临床中得到普遍应用,对于其改善认知功能的原理研究较少,主要由通过动物模型实验和体外细胞培养推测。表 4 显示丁苯酞可以改善 ET 和 PD 的认知功能($P=0.027$, $P=0.034$)。有学者发现^[12]丁苯酞通过减少氧化应激,抑制细胞凋亡和减少 tau 磷酸化来减轻小鼠 β 淀粉样蛋白诱导的认知障碍,同时可以明显增加痴呆模型小鼠海马中突触素和突触后蛋白 95 的表达,从而实现海马结构突触可塑性的保护作用。亦有学者发现^[13]丁苯酞还通过抑制氧化损伤、神经元凋亡和胶质细胞活化、调节淀粉样 β 蛋白前体,对脑缺血,血管性痴呆及阿尔茨海默病动物模型具有神经保护作用。近期有研究表明口服丁苯酞治疗可逆转 app/ps1 转基因小鼠的记忆损伤,bdnf/trkb/pi3k/akt 可能参与了这一过程^[14],原理可能是丁苯酞通过激活自噬介导的 α -突触核蛋白降解来保护 PC12 细胞免受 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP+)诱导的神经毒性的影响,这意味着它可能是治疗 PD 及认知功能障碍的潜在有效药物。

本研究所使用 LOTCA 评分用于评定认知功能具有良好的效度、信度以及敏感度,是一种对认知功能系统评估手段,可以在认知功能影响日常生活前

筛查出患者的不同程度的认知功能障碍。ET 早期的认知功能常常会被忽略,误认为是年龄相关性的智力减退,因此早期发现,早期干预,对患者提高日常生活能力,判断预后是非常必要的。比较 ET 与 PD 的认知功能特点可以进一步开阔二者非运动症状的诊断治疗思路,在临床中是有益的探索。

致谢:感谢昆明市疾控中心颜芳副主任医师提供统计学分析支持。

[参考文献]

- [1] 韩露,谢元鸿,陈晨,等. 电针治疗对帕金森病大鼠认知功能的保护作用[J]. 中国神经免疫学和神经病杂志,2014,21(5): 323-327.
- [2] 贾蕊,曹红梅,赵松珍,等. 特发性震颤患者认知功能障碍特点的分析[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(5):710-714.
- [3] 侯立军,吕乐春,何永静. 特发性震颤的非运动症状研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(6):597-600.
- [4] 蒋雨平,王坚,蒋雯巍,等. 新编神经病学[M]. 第二版. 上海:上海科学普及出版社,2014. 378-379.
- [5] Lafo JA, Jones JD, Okun MS, et al. Memory similarities between essential tremor and Parkinson's Disease: a final common pathway[J]. Clin Neuropsychol, 2015, 29(7): 985-1001.
- [6] Puertas-Martín V, Villarejo-Galende A, Fernández-Guinea S, et al. A Comparison study of cognitive and neuropsychiatric features of essential tremor and Parkinson's Disease[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY), 2016, 6(12): 431.
- [7] Louis ED, Mazzoni P, Ma KJ, et al. Essential tremor with ubiquitinated intranuclear inclusions and cerebellar degeneration[J]. Clin Neuropathol, 2012, 31(3): 119-126.
- [8] Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson Disease[J]. Neurology, 2015, 85(15): 1276-1282.
- [9] Sinoff G, Badamy S. Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective Study[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov, 2014, 4(4): 227.
- [10] Melief EJ, McKinley JW, Lam JY, et al. Loss of glutamate signaling from the thalamus to dorsal striatum impairs motor function and slows the execution of learned behaviors[J]. Npj Parkinsons Disease, 2018, 4(1): 23.
- [11] Owens-Walton C, Jakabek D, Li X, et al. Striatal changes in Parkinson disease: An investigation of morphology, functional connectivity and their relationship to clinical symptoms[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2018, 275(5): 5-13.
- [12] Lv C, Ma Q, Han B, et al. Long-Term DL-3-n-Butylphthalide Treatment Alleviates Cognitive Impairment Correlate With Improving Synaptic Plasticity in SAMP8 Mice[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10(7): 200.
- [13] Xiang J, Pan J, Chen F, et al. L-3-n-butylphthalide improves cognitive impairment of APP/PS1 mice by BDNF/TrkB/PI3K/AKT pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(7): 1706-1713.
- [14] Liu K, Huang J, Chen R, et al. Protection against neurotoxicity by an autophagic mechanism[J]. Braz J Med Biol Res, 2012, 45(5): 401-407.