

文章编号:1003-2754(2020)05-0419-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2020.0359

影响帕金森病运动亚型的相关因素分析

赵文婷^{1,2}, 伊新艳³, 张璇²

摘要: **目的** 研究帕金森病步态和姿势异常亚型(Postural instability gait disorder, PIGD)与震颤亚型(Tremor dominant, TD)的临床表现差异以及影响帕金森病亚型的相关因素。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于我院帕金森病专科门诊的 69 例帕金森病患者,分为 PIGD 组和 TD 组进行临床资料采集以及量表评估,量表包括 Hoehn-Yahr 量表(H-Y)、国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)、非运动症状评价量表(NMSS)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、简明智力状态检查(MMSE)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、帕金森病生活质量评价量表(PDQ-39)。将收集的数据进行统计学分析。**结果** 两组患者在发病年龄、病程、服用左旋多巴等效剂量、HAMA、HAMD、MMSE、PDSS、NMSS、PDQ-39 评分的方面差异无统计学意义。在发病年龄、受教育程度、是否患有共病、UPDRS 评分、H-Y 分级、僵硬、运动迟缓、震颤、姿势和步态异常的方面差异有统计学意义。进行下一步相关性分析发现患者发病年龄、共病严重程度、H-Y 分级、UPDRS 评分、运动症状与 PD 亚型有相关性。**结论** 帕金森病患者的发病年龄、共病严重程度、疾病严重程度、运动症状是影响 PIGD 亚型的相关因素。

关键词: 帕金森病; 姿势和步态异常; 运动亚型

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Analysis of related factors affecting motor subtypes of Parkinson's disease ZHAO Wenting, YI Xinyan, ZHANG Xuan. (Department of Surgery, Clinical Medical College of Jining Medical College, Jining 272067, China)

Abstract: **Objective** To investigate the differences between the subtypes of postural instability gait difficulty (PIGD) subtypes, in Parkinson's disease and the subtypes of tremor and the related factors affecting the phenotypes of Parkinson's disease. **Methods** Collect hospital between January 2019 and January 2020 in our hospital nursing of 69 patients with Parkinson's disease, Parkinson's disease is divided into PIGD and TD groups to evaluate clinical data acquisition and scale, scale including Hoehn - Yahr scale, MDS - UPDRS scale, non-motor symptoms scale (NMSS), Parkinson's disease sleep scale (PDSS), Mini-mental State Examination (MMSE) and Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton anxiety scale (HAMA), Parkinson's life quality evaluation scale (PDQ - 39). The collected data were statistically analyzed. **Results** There was no statistically significant difference between the two groups in age of onset, course of disease, equivalent dose of levodopa, HAMA, HAMD, MMSE, PDSS, NMSS and PDQ-39 scores. Differences were statistically significant in age of onset, education, medical comorbidities, UPDRS score, H-Y rating, stiffness, bradykinesia, tremor, and gait abnormalities. The next step of correlation analysis found that patients' age of onset, comorbidity severity, H-Y classification, UPDRS score, and exercise symptoms were correlated with PD subtypes. **Conclusion** The age of onset, the severity of medical comorbidities, disease severity, and motor subtypes of PD patients were related factors affecting the PIGD subtypes.

Key words: Parkinson; PIGD; Motor subtypes

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一个常见的逐渐进展的中老年运动障碍性疾病,其临床症状包括运动迟缓、僵直、姿势不稳等运动症状,以及便秘、焦虑、抑郁、认知减退等非运动症状。并且各种内源性和外源性因素使帕金森病患者临床表现具有显著的异质性。其中步态和姿势异常(PIGD)亚型^[1]进展速度快,致残率高,给帕金森病患者带来

收稿日期:2020-03-19;修订日期:2020-04-25

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC0105900)

作者单位:(1. 济宁医学院临床医学院,山东 济宁 272067;2. 济宁医学院附属医院济宁市第一人民医院,山东 济宁 272011;3. 济宁医学院附属医院,山东省 济宁市 272029)

通讯作者:张璇, E-mail: sdjnzx881@163.com

极大痛苦。因此,本研究针对步态和姿势异常(PIGD)亚型的患者,进行临床分析研究影响其亚型的相关因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2019年1月至2020年1月就诊于我院帕金森病专科门诊的79例帕金森病患者。入选标准:依据中国帕金森病的诊断标准(2016版)^[2]诊断为原发性帕金森病。排除标准:存在严重的认知障碍或精神症状;严重肝肾功能不全等其他脏器衰竭患者。

根据MDS-UPDRS的TD/PIGD评分进行亚型分类^[3],累计MDS-UPDRS项目2.10、3.15a、3.15b、3.16a、3.16b、3.17a、3.17b、3.17c、3.17d、3.17e和3.18的震颤项目平均值除以项目2.12、2.13、3.10、3.11和3.12的轴性项目平均值。如果比值 ≥ 1.15 的患者归类为TD亚型,比值 ≤ 0.90 的患者归类为PIGD亚型,比率在0.90到1.1之间患者归类为不确定^[4]。按照上述方法排除10例不确定亚型,将69例原发性帕金森病患者分为TD组33例,PIGD组36例。

所有入选患者的临床诊断由从事帕金森病专业的主任医师确定,收集临床资料、量表评定均由两位接受特定培训的神经内科医师完成。研究对象均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法 本研究采用统一化的临床问卷量表收集患者的临床资料,并使用相关量表测评患者临床症状严重程度。记录的临床资料包括:性别、发病年龄、受教育程度、病程、家族史、治疗方案、是否患有冠状动脉粥样硬化、糖尿病等其他共病。对患者进行以下量表评估:Hoehn-Yahr量表、MDS-UPDRS量表、非运动症状评价量表(Non-motor symptoms scale, NMSS)、帕金森病睡眠量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)、简明智力状态检查(MMSE)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、帕金森病生活质量评价量表(PDQ-39)。

1.3 统计学方法 使用SPSS 23对数据进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 T 检验,变量相关性分析采用Pearson

相关性分析。偏态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,组间比较采用秩和检验,计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用Kruskal Walli检验,变量相关性分析采用Kendall Rank相关性分析。

2 结果

2.1 帕金森病患者一般临床资料 本研究纳入的69例PD患者,年龄平均为 (62.80 ± 7.82) 岁,男性35例(50.72%),受教育程度以小学(23.19%)为主,病程平均为 (2.98 ± 1.42) y, H-Y分级在1~3级之间,每日服用左旋多巴的等效剂量平均为 (438.06 ± 180.44) mg(见表1)。

PIGD组发病年龄明显高于TD组($P < 0.05$)。对发病年龄与PIGD亚型进行相关分析示点二列相关系数为0.383($P < 0.05$),说明发病年龄与PIGD亚型有低度的相关性。在受教育水平上,TD组明显高于PIGD组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。PIGD亚型患者常伴心脑血管疾病,并且共病严重程度高于TD组($P < 0.05$)。对共病严重程度与PD亚型进行肯德尔相关性分析示两者呈低度的相关性。两组在家族史、病程、服用左旋多巴等效剂量的差异无统计学意义(见表1、表3)。

2.2 PIGD亚型与TD亚型运动症状和非运动症状的比较 PIGD组H-Y分级的中位数为2.5级,四分位间距为2.5级~3级,明显高于TD组($P < 0.001$),并且MDS-UPDRS评分明显高于TD组($P < 0.05$)。并且H-Y分级、UPDRS评分与PIGD亚型均有正相关性,这表明PIGD组患者疾病进展速度越快,病情越重,该患者为PIGD亚型的可能性越大。在MDS-UPDRS第Ⅲ部分、第Ⅳ部分评分,两组间差异无统计学意义,说明两种亚型在早中期的运动症状以及运动波动的总体严重程度相同。但PIGD组运动迟缓($P < 0.05$)、僵直($P < 0.05$)以及姿势与步态($P < 0.001$)评分明显高于TD组,并且上述症状与PIGD亚型呈低度正相关性,说明PIGD亚型主要特点以运动迟缓、僵硬、姿势不稳为主,TD亚型震颤症状更为突出。两组UPDRS-II部分、HAMA、HAMD、MMSE、NMSS、PDSS、PDQ-39量表得分差异无明显统计学意义,说明两组在整体生活能力、焦虑、抑郁、认知、睡眠的方面无明显差异(见表2、表3)。

表 1 PIGD 组和 TD 组的临床资料

项目	PIGD 组($n=36$)	TD 组($n=33$)	P 值
男[$n(\%)$]	14(38.89)	21(63.64)	0.139
发病年龄(岁)	66(62~67)	60(50~64)	0.01
受教育程度[$n(\%)$]			0.003
文盲	7(25.93)	4(14.81)	
小学	11(40.74)	5(15.15)	
初中	3(11.11)	8(29.63)	
高中	5(18.52)	9(27.27)	
有家族史[$n(\%)$]	0(0)	4(12.1)	0.088
病程(y)	3(1~4)	3(2~4)	0.936
左旋多巴等效剂量(mg)	431.922 $\pm$ 192.659	446.774 $\pm$ 166.273	0.787
患有其他疾病[$n(\%)$]			
冠状动脉粥样硬化	20(55.56)	6(18.18)	0.003
肺炎	0(100)	2(6.06)	0.092
脑缺血	10(27.78)	0(100)	0.014
糖尿病	3(8.33)	0(100)	0.226
颈椎病	0(100)	2(6.06)	0.092
共病严重程度[$n(\%)$]			0.007
0	0(0)	5(15.14)	
1	5(13.89)	4(12.12)	
2	17(47.22)	23(69.7)	
3	13(36.11)	2(6.06)	

表 2 PIGD 组和 TD 组运动症状和非运动症状(分)

项目	PIGD 组($n=36$)	TD 组($n=33$)	P 值
HY	2.5(2.5~3)	2(1.5~2.5)	0
UPDRS	65.15 $\pm$ 29.8	48.42 $\pm$ 20.76	0.041
II	12.89 $\pm$ 7.71	10.21 $\pm$ 4.88	0.224
III	36.74 $\pm$ 19.08	28.42 $\pm$ 12.34	0.102
IV	4(0~6)	3(1~3)	0.193
PDQ-39	42.85 $\pm$ 18.23	35.63 $\pm$ 19.51	0.871
NMSS	48.89 $\pm$ 26.52	38 $\pm$ 24.57	0.18
PDSS	87.74 $\pm$ 23.45	95.92 $\pm$ 28.7	0.383
运动症状			
僵硬症状	7.07 $\pm$ 3.42	4.74 $\pm$ 2.73	0.017
运动迟缓症状	17 $\pm$ 7.74	11.47 $\pm$ 5.8	0.012
震颤症状	4(0~6)	8(6~15)	0
姿势与步态异常症状	4(3~8)	2(1~3)	0
非运动症状			
HAMA	19.92 $\pm$ 10.03	16.79 $\pm$ 10.47	0.374
HAMD	14.24 $\pm$ 7.35	11.95 $\pm$ 7.21	0.323
MMSE	22.81 $\pm$ 5.31	23.63 $\pm$ 5.51	0.615

表 3 运动症状与 PD 亚型的相关性

	HY	UPDRS	共病严重程度	发病年龄	僵硬	运动迟缓	震颤	姿势与步态异常
R 值	0.539	0.303	0.316	0.383	0.35	0.369	-0.538	0.621
P 值	0	0.041	0.006	0.009	0.017	0.012	0	0

3 讨论

不同运动亚型常预示患者预后不同。PIGD 亚型进展速度快,姿势不稳与步态障碍突出,需尽早予以左旋多巴治疗。其中冻结步态与较长的病程、运动障碍、快速眼动(REM)睡眠行为障碍、乏力和认知障碍密切相关^[5]。轴性损害使患者体力不足加重,活动明显受限,尤其在家中较狭窄的空间里行走时,极易出现冻结步态,增加跌倒的风险^[6]。因此,轴性损害对 PD 患者整体活动能力和行走能力产生负面影响^[7]。研究表明姿势不稳和步态障碍评分较高的患者更快出现残疾,并且姿势不稳和步态障碍的严重程度是预测 PD 进展的主要因素^[8]。

本研究中两组亚型在非运动症状的差异无统计学意义,但研究显示认知、情感以及步态之间的相互作用会导致姿势和步态障碍的加重^[9]。一项针对具有极轻微震颤症状,姿势不稳与步态障碍症状的小部分重叠患者进行横断面研究,发现虽然 MMSE 和 MOCA 总评分无明显区别,但是 PiGD 患者视空间能力减退^[10]、执行能力下降^[11],并且该领域认知障碍^[12]的严重程度与姿势和步态稳定性有关^[13]。这可能是由于额叶对突触核蛋白非常敏感所较早表现出症状。并且随着病程延长,PIGD 亚型的非运动症状会明显加重^[14]。这可能是脑干去甲肾上腺素能和胆碱能异常^[15]导致 PiGD 亚型非运动症状的负担增加^[16]。目前仅发现 GBA 基因变异可影响 PD 亚型。该基因突变引起 PiGD 患者的葡萄糖脑苷酶活性明显下降,并且通过中断自噬体对胞质的降解过程,导致错折叠的蛋白无法被降解,引起 α -突触核蛋白堆积^[17],引起 PiGD 亚型认知功能和运动症状快速进展。此外,62% TD 亚型患者 5 y 后会出现明显的轴性症状,提示向 PiGD 亚型转变。这可能由于病理改变从脑干的局部病变向更广泛的神经组织发展^[18]。

左旋多巴治疗帕金森病的利弊是有争议的。大多数研究认为左旋多巴能够改善一些运动症状,如震颤和运动迟缓,但同时也会降低姿势和步态稳定性。研究表明高剂量左旋多巴与 PiGD 亚型步态稳定性的恶化相关。在服用大剂量左旋多巴(>750 mg/d)患者中 81% 为 PiGD 亚型。并且与低剂量组

(<750 mg/d)相比,患者在服用大剂量的左旋多巴制剂后步态稳定性明显下降。这可能由于患者的运动感受器已受损,从而导致患者无法控制受益于左旋多巴改善的僵直和运动迟缓,引起姿势和步态稳定性的下降。因此,左旋多巴仅能改善非 PiGD 亚型或者仅需服用小剂量左旋多巴制剂(<750 mg/d)的 PiGD 亚型患者步态稳定性^[19]。

另外,导致 PiGD 亚型姿势和步态稳定性对左旋多巴治疗不敏感,还可能由于 PiGD 亚型患者有严重非多巴胺能损伤。有研究表明脑白质病^[20]分级是 PiGD 运动表型独立相关变量,轴性症状与脑白质疏松症状高度相关性^[21]。脑白质疏松症导致连接基底神经节和额叶通路病变,还通过涉及步态和平衡功能的皮质-皮质下束来影响轴性症状。这可以解释了左旋多巴治疗震颤、僵直和运动迟缓的效果良好(局灶性黑质多巴胺能细胞的丢失),而对轴性症状和言语障碍没有良好的反应。控制与白质病相关的血管危险因素可能对延迟 PD 运动功能损害具有重要意义^[22]。

多巴胺治疗对运动能力改善的降低还与广泛的皮质萎缩^[23]有关。研究发现冻结步态患者的皮质中楔前叶、顶叶和额叶发生明显萎缩。这些患者胆碱能传入神经元和单胺能投射神经元的退化分别引起后皮质和前额叶、颞叶皮质的萎缩。并且纹状体胆碱能神经元和边缘大脑皮质乙酰胆碱转运体表达的减少也参与病理改变。另外,病程延长和年龄相关效应在引起神经病理改变的过程中不同程度地决定了这些皮质萎缩的位置和程度上的差异。综上所述可以解释 PiGD 患者皮质萎缩的独特模式,以及黑质外路易体^[24]和淀粉样蛋白沉积的附加效应^[25]。

发病年龄以及是否患有共病^[26]也是影响 PD 亚型的因素,在晚发性帕金森病中,脑缺血、冠状动脉粥样硬化心脏病或糖尿病病史的患者与无症状患者相比,PIGD 亚型严重程度明显升高。因为高龄和共病是轴性运动的巨大负担。一项队列研究发现,患共病的严重水平是导致患者进展到 H-Y 3 级的独立预测因子,也是姿势和步态稳定性的危险因素。并且通过发病年龄和基线轴性运动负荷水平可以预测 5 y 后姿势不稳的发展程度。因此,姿势

异常可能是一种早期临床特征,是基于潜在的 PD 病理级联反应,正是共病与 PD 病理的协同作用产生了这一症状^[27]。

综上所述,PIGD 亚型突出的姿势和步态异常运动症状,导致摔倒风险的增加,使患者日常生活产生负面影响。并且由于大脑皮质与白质的病理改变致使患者对左旋多巴治疗不敏感。而发病年龄和患有共病对 PIGD 亚型均有影响,因此,今后在研究该人群时联合病理改变,进一步发现并修饰致病危险因素可影响 PD 的亚型。

[参考文献]

- [1] Bohnen NI, Haugen J, Ridder A, et al. Color discrimination errors associate with axial motor impairments in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(6): 864-869.
- [2] 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [3] Stebbins GT, Goetz CG, Burn DJ, et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(5): 668-670.
- [4] Aleksovski D, Miljkovic D, Bravi D, et al. Disease progression in Parkinson subtypes; the PPMI dataset[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(11): 1971-1976.
- [5] Sawada M, Wada-Isoe K, Hanajima R, et al. Clinical features of freezing of gait in Parkinson's disease patients[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(4): e01244.
- [6] Pelicioni PHS, Menant JC, Latt MD, et al. Falls in Parkinson's Disease Subtypes: Risk Factors, Locations and Circumstances[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16: 12.
- [7] Fvd HJ, Johan M, Pablo M-M, et al. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2016, 86: 24.
- [8] Bryant MS, Hou JG, Collins RL, et al. Contribution of axial motor impairment to physical inactivity in parkinson disease[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95(5): 348-354.
- [9] Avanzino L, Lagravinese G, Abbruzzese G, et al. Relationships between gait and emotion in Parkinson's disease: A narrative review[J]. *Gait Posture*, 2018, 65: 57-64.
- [10] Choi SM, Kim BC, Cho BH, et al. Comparison of two motor subtype classifications in de novo Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 54: 74-78.
- [11] Olson M, Lockhart TE, Lieberman A. Motor learning deficits in Parkinson's Disease (PD) and Their Effect on Training Response in Gait and Balance: A Narrative Review[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 62.
- [12] Intzandt B, Beck EN, Silveira CRA. The effects of exercise on cognition and gait in Parkinson's disease: A scoping review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 95: 136-169.
- [13] Kim SM, Kim DH, Yang Y, et al. Gait Patterns in Parkinson's Disease with or without cognitive impairment[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17(2): 57-65.
- [14] Wu Y, Guo XY, Wei QQ, et al. Non-motor symptoms and quality of life in tremor dominant vs postural instability gait disorder Parkinson's disease patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(5): 330-337.
- [15] Bohnen NI, Kanel P, Zhou Z, et al. Cholinergic system changes of falls and freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 538-549.
- [16] 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.
- [17] Davis MY, Johnson CO, Leverenz JB, et al. Association of GBA mutations and the E326K polymorphism with motor and cognitive progression in Parkinson Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(10): 1217-1224.
- [18] 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.
- [19] Pelicioni PHS, Brodie MA, Latt MD, et al. Head and trunk stability during gait before and after levodopa intake in Parkinson's disease subtypes[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 111: 78-85.
- [20] de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 73-83.
- [21] Shen Y, Dong ZF, Pan PL, et al. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(9): 1855-1863.
- [22] Lee SJ, Kim JS, Lee KS, et al. The severity of leukoaraiosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 49(2): 255-259.
- [23] Herb JN, Rane S, Isaacs DA, et al. Cortical implications of advancing age and disease duration in Parkinson's Disease patients with postural instability and gait dysfunction[J]. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6(2): 441-451.
- [24] Cristinad LPA, Boari CD, Pinto SC, et al. Effects of spinal cord stimulation on postural control in Parkinson's disease patients with freezing of gait[J]. *eLife*, 2018, 7.
- [25] Huang X, Ng SY, Chia NS, et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 55: 50-54.
- [26] King LA, Priest KC, Nutt J, et al. Comorbidity and functional mobility in persons with Parkinson disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(11): 2152-2157.
- [27] Kotagal V. Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(6): 473-477.