

帕金森病伴发疲劳的影响因素分析

冯彩霞, 史平, 乌兰, 马嘉, 杨利清

摘要: **目的** 分析帕金森病(PD)患者疲劳的影响因素及其临床症状特点,为 PD 伴发疲劳的治疗提供参考。**方法** 病例对照研究,选取 2019 年 1 月-2020 年 12 月包头医学院第二附属医院神经内科收治的 155 例 PD 患者,根据疲劳严重程度量表(FSS),PD 无疲劳组(FSS >4 分)59 例,PD 伴发疲劳组(FSS ≤4 分)96 例。采用统一帕金森病评定量表第三部分(MDS-UPDRS Ⅲ)、Hoehn-Yahr(H-Y)分级、汉密尔顿抑郁量表(HAMA)17 项、汉密尔顿焦虑量表(HAMD)14 项、帕金森病睡眠量表(PDSS)中文版、简易精神状态量表等评估患者的运动症状和非运动症状。采用疲劳量表-14(FS-14)对 PD 患者的躯体疲劳、脑力疲劳进行评分。PD 患者依据 MDS-UPDRS Ⅱ~Ⅲ条目计算震颤类项目总分和姿势异常-步态障碍类项目总分。**结果** 与非疲劳组比较,疲劳组患者 MDS-UPDRS Ⅲ、H-Y 评分、HAMA、HAMD、病程均增高,PDSS 降低($P < 0.05$)。MDS-UPDRS Ⅲ评分($OR = 1.105, P = 0.011$)、抑郁($OR = 1.160, P = 0.028$)是疲劳的独立危险因素。脑力疲劳与 HAMD($r_s = 0.792$)正向强相关关系;躯体疲劳与 MDS-UPDRS Ⅲ($r_s = 0.645$)、姿势异常-步态障碍类总分($r_s = 0.659$)、HAMA($r_s = 0.654$)、H-Y 评分($r_s = 0.674$)正向强相关关系,与 PDSS($r_s = -0.674$)负向强相关关系。**结论** 运动症状、抑郁严重的 PD 患者易发生疲劳。姿势异常-步态障碍型、抑郁、睡眠障碍的 PD 患者易发生躯体疲劳,焦虑的 PD 患者易发生脑力疲劳。

关键词: 帕金森病; 疲劳; 量表; 运动症状; 抑郁; 焦虑; 姿势异常-步态障碍

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

Analysis of influencing factors of fatigue in Parkinson's disease FENG Caixia, SHI Ping, WU Lan, et al. (Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, China)

Abstract: **Objective** To analyze the influencing factors and clinical significance of fatigue in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** 155 patients with PD were selected from the Department of Neurology of the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College from January 2019 to December 2020. According to the fatigue severity scale (FSS), 59 patients in the PD non fatigue group (FSS >4 points) and 96 patients in the PD fatigue group (FSS ≤4 points). Unified Parkinson's disease rating scale Part III (MDS-UPDRS Ⅲ), Hoehn-Yahr (H-Y), Hamilton Depression Scale (HAMA) 17, Hamilton Anxiety Scale (HAMD) 14, Parkinson's disease Sleep Scale (PDSS) Chinese version, simple mental state scale and so on. The physical fatigue and mental fatigue of PD patients were scored by fatigue Scale-14 (fs-14). The total scores of tremor items and postural abnormalities gait disorders were calculated according to the items of MDS UPDRS Ⅱ~Ⅲ. **Results** Compared with the non fatigue group, the mds-updrs Ⅲ, H-Y score, HAMA, HAMD and course of disease in the fatigue group were increased, and the PDSS was decreased ($P < 0.05$). Mds-updrs Ⅲ score ($OR = 1.105, P = 0.011$) and depression ($OR = 1.160, P = 0.028$) were independent risk factors for fatigue. Mental fatigue was positively and strongly correlated with HAMD ($r_s = 0.792$); physical fatigue was positively and strongly correlated with mds-updrs Ⅲ ($r_s = 0.645$), total score of postural abnormalities gait disorders ($r_s = 0.659$), HAMA ($r_s = 0.654$) and H-Y score ($r_s = 0.674$), which was positively and strongly correlated with PDSS ($r_s = -0.674$) negative strong correlation. **Conclusion** The incidence rate of fatigue in PD patients is high, and is associated with motor symptoms, sleep disorders, anxiety and depression.

Key words: Parkinson's disease; Fatigue; Gauge; Motor symptoms; Depressed; Anxious; Postural abnormalities-gait disorders

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统退行性疾病,我国 65 岁以上的人群患病率约 1.7%。在 PD 疾病早期就可出现疲劳症状,疲劳使 PD 患者感到痛苦,严重影响患者的生活质量。疲劳可以单独发生,也可与 PD 其他症状伴随发生^[1]。但 PD 伴发疲劳的发病机制尚不

清楚,可能与基底节区结构改变、基因、炎症以及脑

收稿日期:2022-01-25;修订日期:2022-06-28

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY20176);内蒙古自治区自然科学基金项目(2019MS08203)

作者单位:(包头医学院第二附属医院,内蒙古 包头 014030)

通讯作者:史平, E-mail: wzs1121@163.com

内神经递质的改变等有关^[2]。本文旨在探讨 PD 伴发疲劳的影响因素及疲劳症状特点,为 PD 伴发疲劳的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例对照研究,选择 2019 年 1 月到 2020 年 12 月就诊于包头医学院第二附属医院神经内科的 PD 患者 155 例,其中男性 67 例,女性 88 例,年龄(65.05 ± 5.52)岁,范围 52 ~ 78 岁。入选者均符合中国帕金森病 PD 诊断标准 2016 版^[3]。排除标准:(1)有脑深部电刺激手术病史;(2)继发性帕金森综合征;(3)心肺、肝肾、甲状腺功能严重受损者;(4)重度痴呆者。本研究获得包头医学院第二附属医院伦理委员会批准通过,所有研究对象均自愿参加并签署知情同意书。

1.2 方法

3 名神经内科医师对入组的 PD 患者详细询问病史、查体、量表评定。计算患者每日左旋多巴等效剂量(Levodopa equivalent doses, LED)。临床症状评估、所有量表观测值均在“开期”进行。运动症状评估^[4]采用国际帕金森病和运动障碍协会统一帕金森病评定量表第三部分(Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, MDS-UPDRS III)、修订的 Hoehn-Yahr (H-Y) 分级。非运动症状^[4]采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Anxiety, HAMA) 17 项、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Depression, HAMD) 14 项和帕金森病睡眠量表(Parkinson Disease Sleep Scale, PDSS)中文版、简易精神状态检查(Mini Mental State Examination, MMSE)。

1.2.1 PD 运动分型^[5] 临床上常用的 PD 运动分型方法将 PD 患者分为震颤为主型(Tremor-Dominant, TD)、姿势异常-步态障碍型(Postural Instability/Gait Difficulty, PIGD)、混合型。依据 MDS-UPDRS 第二、三部分评分,TD 类项目总分由 MDS-UPDRS 项目 2.10, 3.15a ~ 3.18 各项目得分相加;PIGD 类项目总分由 MDS-UPDRS 项目 2.12, 2.13, 3.10 ~ 3.12 各项目得分相加。TD 类项目总分/PIGD 类项目总分 ≥ 1.15 时,判定为 TD 型;TD 类项目总分/PIGD 类项目总分 ≤ 0.90 时,判定为 PIGD 型;如果得到比率介于 0.90 和 1.15 之间,则将该患者归类为中间型^[5]。

1.2.2 疲劳症状评估 PD 患者的疲劳程度采用疲劳严重度量表(fatigue severity scale, FSS)评

估^[6],9 个条目组成,FSS > 4 分为疲劳组,FSS ≤ 4 分为非疲劳组。疲劳症状的特点采用疲劳量表-14(fatigue scale-14, FS-14)评估。FS-14 由 14 项条目组成,总分 14 分,其中第 1 ~ 8 条目反应躯体疲劳,共 8 分;第 9 ~ 14 条目反应脑力疲劳,共 6 分。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。根据资料是否正态分布采用 Pearson 相关分析或 Spearman 等级相关分析。Logistic 回归分析筛选疲劳的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 伴发疲劳组与无疲劳组临床资料比较 2 组患者年龄、性别、起病年龄、文化程度、LED、MMSE 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组患者病程、H-Y 评分、MDS-UPDRS III、震颤类总分、PIGD 类总分、HAMA、HAMD、PDSS 差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 PD 伴发疲劳的影响因素的二元 Logistic 回归分析 以疲劳为因变量,以一般临床资料中有统计学意义的指标 MDS-UPDRS III、TD 类总分、PIGD 类总分、HAMA、HAMD、PDSS、H-Y 评分为自变量,采用二元 Logistic 回归分析疲劳的影响因素,MDS-UPDRS III、HAMA 是疲劳的独立危险因素(见表 2)。

2.3 PD 患者疲劳的临床特点 96 例 PD 患者 FSS > 4, FSS 平均评分为(5.44 ± 1.19)。PD 伴发疲劳发生率为 61.94% (96/155)。PD 伴发疲劳患者 FS-14 评分总分 10 (8.00 ~ 11.00), 脑力疲劳得分 4.00 (4.00 ~ 5.00), 躯体疲劳得分 5.00 (5.00 ~ 6.00)。FS-14 评分总分与脑力疲劳($r_s = 0.791$)及躯体疲劳($r_s = 0.798$)均呈正向强相关关系。脑力疲劳与焦虑正向强相关关系($r_s = 0.792$);躯体疲劳与 MDS-UPDRS III ($r_s = 0.645$)、PIGD 类总分($r_s = 0.659$)、抑郁($r_s = 0.654$)、H-Y 评分($r_s = 0.674$)正向强相关关系,与 PDSS ($r_s = -0.674$)负向强相关关系。震颤为主型 PD 患者疲劳发生率 54.5% (48/88), PIGD 型 PD 患者疲劳发生率 76.6% (36/47), 混合型 PD 患者疲劳发生率 60.0% (12/20), PIGD 型 PD 患者更易发生疲劳($\chi^2 = 6.355, P = 0.042$)(见表 3)。

表 1 帕金森病伴发疲劳组与无疲劳组临床资料比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

组别	无疲劳组($n=59$)	疲劳组($n=96$)	$t/Z/\chi^2$	P 值
年龄[岁, ($\bar{x} \pm s$)]	64.98 ± 4.75	65.09 ± 5.96	-0.127	0.899
男性[例(%)]	29(49.2%)	38(39.6%)	1.363	0.243
文化				
小学及以下[例(%)]	22(37.3%)	50(52.1%)		
中学[例(%)]	31(52.5%)	38(39.6%)	3.237	0.198
大专及以上[例(%)]	6(10.2%)	8(8.3%)		
起病年龄[岁, ($\bar{x} \pm s$)]	61.22 ± 4.38	60.66 ± 5.18	0.683	0.495
LED(mg/d) [分, ($\bar{x} \pm s$)]	424.57 ± 99.29	453.12 ± 174.38	-1.298	0.196
病程[y, M(Q1, Q3)]	3.0(3.0, 5.0)	4.0(3.0, 6.0)	-2.586	0
H-Y 分级[y, M(Q1, Q3)]	2.0(1.5, 3.0)	3.0(2.0, 3.0)	-3.784	0
MDS-UPDRS Ⅲ [分, ($\bar{x} \pm s$)]	22.64 ± 12.46	41.75 ± 21.12	-7.081	0
震颤类总分[分, ($\bar{x} \pm s$)]	10.30 ± 5.55	14.94 ± 6.56	-4.528	0
PIGD 类总分[分, ($\bar{x} \pm s$)]	6.63 ± 3.63	10.07 ± 4.36	-4.456	0
HAMA [分, ($\bar{x} \pm s$)]	8.69 ± 3.36	13.34 ± 5.24	-6.723	0
HAMD [分, ($\bar{x} \pm s$)]	9.42 ± 4.92	13.68 ± 4.89	-5.253	0
PDSS [分, ($\bar{x} \pm s$)]	78.23 ± 12.62	68.48 ± 15.92	4.334	0
MMSE [分, ($\bar{x} \pm s$)]	25.00(23.00, 26.00)	24.00(23.00, 25.00)	-1.409	0.159

注: H-Y 分级: Hoehn-Yahr 分级; LED: 等效左旋多巴剂量; MDS-UPDRS Ⅲ: 统一帕金森病评定量表第Ⅲ部分; PIGD 类总分: 姿势异常-步态障碍类总分; HAMA: 汉密尔顿抑郁量表; HAMD: 汉密尔顿焦虑量表; PDSS: 帕金森病睡眠量表中文版; MMSE: 简易精神状态检查量表

表 2 帕金森病伴发疲劳的二元 Logistic 回归分析比较

自变量	偏回归系数	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
MDS-UPDRS Ⅲ	0.09	0.035	6.534	1.095	1.021 ~ 1.173	0.011
震颤类总分	0.036	0.057	0.404	0.965	0.863 ~ 1.078	0.525
PIGD 类总分	0.126	0.115	1.211	0.881	0.703 ~ 1.104	0.271
HAMA	0.149	0.068	4.827	1.16	1.016 ~ 1.325	0.028
HAMD	0.043	0.063	0.464	1.044	0.923 ~ 1.180	0.496
PDSS	-0.029	0.022	1.687	1.03	0.985 ~ 1.076	0.184

表 3 帕金森病伴发疲劳与影响因素的相关分析

项目	MDS-UPDRS Ⅲ	震颤类总分	PIGD 类总分	HAMA	HAMD	PDSS	H-Y 评分	病程
脑力疲劳	0.456	0.34	0.504	0.455	0.792	-0.533	0.358	0.353
躯体疲劳	0.647	0.347	0.659	0.654	0.457	-0.674	0.414	0.437
疲劳总分	0.618	0.399	0.648	0.631	0.715	-0.721	0.402	0.433

3 讨论

PD 表现为运动迟缓、肌强直、姿势步态异常、静止性震颤等运动症状外,还表现为疲劳、抑郁、焦虑、认知障碍、睡眠障碍等非运动症状。PD 伴发疲劳是一种严重的身体、精神的虚弱状态,双下肢疲乏沉重、全身耗竭、虚脱的感觉^[7,8]。PD 伴发疲劳分为躯体疲劳和脑力疲劳,躯体疲劳指过度紧张的肌肉出现酸痛的感觉;而脑力疲劳是一种不愿意再作任何活动和懒惰的感觉^[7,8]。一项荟萃分析^[9]结果显示

PD 患者疲劳的患病率为 50%,本研究 PD 伴发疲劳的患病率为 61.94%。

PD 临床症状分运动症状和非运动症状,本文采用 MDS-UPDRS 震颤和僵硬领域的评分结果将患者分为震颤为主型、姿势异常-步态障碍型、混合型。采用相关量表对睡眠、情绪、疲劳等非运动症状进行评估,同时 PD 伴发疲劳的症状特点采用疲劳量表-14 分为躯体疲劳、脑力疲劳,进而分析 PD 患者疲劳的影响因素及疲劳症状特点,为 PD 伴发疲劳的治疗

提供参考。PD 伴发疲劳的机制尚不十分清楚^[10,11]。纹状体-丘脑-皮环路是 PD 患者发生疲劳的重要通路,PD 患者多巴胺能神经递质水平下降,向前额叶、扣带回的投射减弱,对纹状体-皮层环路的驱动作用减弱,抑制了额叶的活动,导致疲劳的发生^[11],同时 PD 伴发疲劳与 5-羟色胺、多巴胺递质失调关系密切^[11]。MDS-UPDRS 是一个定量评估 PD 病情严重程度的量表。疲劳与 UPDRS-III、H-Y 分期^[12]、病程有关,PD 伴发疲劳患者的 UPDRS-III^[7]、H-Y 分期^[7]高于 PD 非疲劳患者^[13,14]。本研究发现 PD 伴发疲劳组患者 MDS-UPDRS III 评分、TD 类总分、PIGD 类总分、H-Y 评分、病程均高于非疲劳组,MDS-UPDRS III 评分($OR = 1.105, P = 0.011$)是疲劳的独立危险因素。Brundin 等发现 PD 患者疲劳与步态姿势异常正相关,疲劳严重程度与步态障碍、姿势不稳正相关^[15]。本研究 PD 患者分为震颤为主型、PIGD 型、混合型,PIGD 型 PD 患者疲劳发生率 76.6% (36/47),PIGD 型 PD 患者更易发生疲劳,且躯体疲劳与姿势异常-步态障碍($r_s = 0.659$)正向强相关。

PD 伴发疲劳是种复杂的综合症状。帕金森病患者下丘脑、中缝核、蓝斑等变性出现单胺类神经递质失调,导致 PD 患者出现非运动症状^[16]。神经影像学研究表明,PD 患者疲劳时纹状体和丘脑、前扣带回、杏仁核、岛叶的 5-羟色胺能标记结合较少^[17],PD 伴发疲劳涉及多个大脑区域,这些区域也影响着人的认知功能、情绪、动机。研究认为睡眠障碍可引起多巴胺能神经元变性 & 多巴胺递质的改变^[18]。边缘系统多巴胺能神经元减少及神经递质的改变与 PD 伴焦虑的发生关系密切^[19]。PD 患者皮质边缘区参与多巴胺调节情绪,其白质减少,可导致抑郁发生^[19]。提示 PD 患者睡眠障碍、焦虑、抑郁与疲劳有着共同的解剖及神经递质变化基础。Siciliano 等^[9]荟萃分析,PD 伴发疲劳患者抑郁、焦虑、淡漠风险增高。本研究发现 PD 患者更易发生抑郁、焦虑、睡眠障碍,且抑郁($OR = 1.160, P = 0.028$)是疲劳的独立危险因素,躯体疲劳 PD 患者更易发生抑郁,抑郁与躯体疲劳($r_s = 0.654$)正向强相关关系;脑力疲劳 PD 患者更易发生焦虑,焦虑与脑力疲劳($r_s = 0.792$)正向强相关关系。

综上,运动症状、抑郁严重的 PD 患者易伴发疲劳。姿势异常-步态障碍型、抑郁、睡眠障碍的 PD 患者易伴发躯体疲劳,焦虑的 PD 患者易伴发脑力疲劳。本研究不足之处样本量较小,属于病例对照研究,未能对患者疲劳进行干预及治疗,需进一步的随机对照研究提供更多的证据。探索 PD 伴发疲劳的

影响因素并对其进行干预,可提高患者的生活质量。

[参考文献]

- [1] Chou KL, Gilman S, Bohnen NI. Association between autonomic dysfunction and fatigue in Parkinson Disease[J]. *Neurol Sci*, 2017, 377: 190-192.
- [2] Kluger BM, Zhao Q, Tanner JJ, et al. Structural brain correlates of fatigue in older adults with and without Parkinson's Disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101730.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会等. 帕金森病基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(1): 5-16.
- [4] 唐晓慧, 黄立宏, 冯小芳, 等. 帕金森病日间嗜睡与冻结步态的相关性分析[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 779-786.
- [5] 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]. *Movement Disorder*, 2013, 28(5): 668-670.
- [6] 王秀秀, 田玉玲, 王芳. 帕金森病伴发疲劳的影响因素及补充维生素 D 的意义[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(1): 89-95.
- [7] 左丽君, 张薇. 帕金森病伴疲劳[J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(4): 438-442.
- [8] 彭双双, 罗永杰. 帕金森病非运动症状对患者日常生活能力的影响[J]. *现代临床医学*, 2022, 48(2): 85-88.
- [9] Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(11): 1712-1723.
- [10] Kotagal V, Szpara A, Albin RL, et al. Fatigue in Parkinson's Disease associates with lower ambulatory diastolic blood pressure[J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(3): 575-581.
- [11] Olivola E, Brusa L, Rocchi C, et al. Does fatigue in Parkinson's Disease correlate with autonomic nervous system dysfunction[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(12): 2169-2174.
- [12] Sun C, Yu W, Zhao Z, et al. Peripheral humoral immune responses associated with the non-motor symptoms of Parkinson's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1057.
- [13] Yu HX, Guo MR, Li G, et al. Association between fatigue and motor progression in Parkinson's Disease in southern Chinese[J]. *Neural Sci*, 2020, 41(1): 161-164.
- [14] 许友清, 任粹萍, 李娟, 等. 帕金森病患者疲劳症状的临床特点及相关因素分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(10): 1589-1593.
- [15] Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson Disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5): 489-492.
- [17] Zhang L, Li T, Ynan Y, et al. Brain metabolic correlates of fatigue in Parkinson's Disease: a PET study[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(4): 330-336.
- [18] Nataliya T, Mubasher A, Qamar T, et al. The nonmotor feature of Parkinson's Disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 132(2): 33-54.
- [19] Carey G, Lopes R, Viard R, et al. Anxiety in Parkinson's Disease is associated with changes in the brain fear circuit[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 80: 89-97.