

·论著·

帕金森病焦虑患者的临床特征研究

万志荣¹,王桂华¹,陈宇¹,张绿明¹,冯涛²

作者单位
1. 航天中心医院神经
内科
北京 100049
2. 首都医科大学附属
北京天坛医院神经病
学中心运动障碍性疾
病科
北京 100070
收稿日期
2019-02-10
通讯作者
冯涛
happyft@sina.com

摘要 目的:分析帕金森病(PD)患者焦虑的临床特征和危险因素。方法:横断面调查PD患者,记录患者性别、起病年龄、病程、初始症状、改良H-Y分级、MDS-UPDRS-III评分、是否伴发不安腿综合征(RLS)、贝克焦虑量表等临床资料,采用多变量Logistic方法分析PD焦虑的影响因素。结果:共收集263例PD患者,合并焦虑65例(24.7%),其中女性占36例。病程越长、H-Y分级和MDS-UPDRS-III评分更高、伴发RLS的患者更易发生焦虑($P<0.05$),与起病年龄、文化程度、初始症状等方面无明显相关性($P>0.05$)。结论:女性、病程更长、运动功能更严重、合并RLS是PD发生焦虑的危险因素。
关键词 帕金森病;焦虑;贝克焦虑量表;女性;不宁腿综合征
中图分类号 R741;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.01.004
万志荣,王桂华,陈宇,等. 帕金森病焦虑患者的临床特征研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(1): 14-16, 54.

Clinical Characteristics of Patients with Parkinson's Disease Combined with Anxiety WAN Zhi-Rong¹, WANG Gui-Hua¹, CHEN Yu¹, ZHANG Lv-ming¹, FENG Tao². 1. Department of Neurology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Dyskinetic Disease, Affiliated Beijing Tiantan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100070, China
Abstract **Objective:** To investigate the clinical characteristics of Parkinson's disease (PD) with anxiety and explore its risk factors. **Methods:** A cross-sectional study of PD patients was carried out in the outpatient department of our hospital and Beijing Tiantan Hospital. The clinical characteristics such as age of onset, disease duration, initial symptoms, modified H-Y stages, MDS-UPDRS-III, combination with restless legs syndrome (RLS), and Becker anxiety scale scores were collected. The incidence and influencing factors of anxiety in PD were analyzed by multivariate logistic method. **Results:** A total of 263 PD patients were included; 65 patients (24.7%) had anxiety, and 36 of these patients were female. Longer course of disease, higher H-Y stages and MDS-UPDRS-III scores, and combination with RLS were positively related with anxiety ($P<0.05$), but there was no significant correlation between anxiety and the age of onset, education level, or initial symptoms ($P>0.05$). **Conclusion:** Being female, longer duration of disease, more severe motor function, and combination with RLS are risk factors for PD with anxiety.
Key words Parkinson's disease; anxiety; Beck Anxiety Inventory; female; restless legs syndrome

帕金森病(Parkinson's disease, PD)临床表现除静止性震颤、运动迟缓等主要的运动障碍外,还伴有多种非运动性症状,如情绪障碍、便秘、体位性低血压、睡眠障碍等^[1]。研究显示,PD患者情绪障碍患病率明显高于正常人群^[1,2],约25%~40%的PD患者伴焦虑症状^[3],可见于PD病程的各个阶段,也可在PD经典运动症状之前作为前驱症状出现,对患者的健康和生活质量造成严重影响。但既往研究多集中在PD并发抑郁方面,对焦虑关注度不多,而且PD的焦虑症状常不典型,往往与运动症状相重叠,因此诊断率更低,故提高对PD焦虑的临床特征识别和危险因素分析具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续收集2016年10月至2018年12月我院及天坛医院帕金森专病门诊、住院的PD患者263例为PD组,我院129例,天坛医院134例,均符合2015年运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)制定的原发性PD的诊断标准^[4]。同时收集性别、年龄、文化程度相匹配的健康对照组82例。全部患者均签署知情同意书并经我院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 人口学资料收集 年龄、发病年龄、病程、性别、受教育程度。

1.2.2 运动和非运动症状 采用世界运动

障碍学会帕金森病综合评量表第三部分(Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale-Ⅲ, MDS-UPDRS-Ⅲ)和改良Hoehn-Yahr分期量表(H-Y分级)评价患者的运动症状。非运动症状:根据2003年美国国际不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)研究组的诊断标准诊断RLS。

1.2.3 问卷调查及量表评分 采用横断面对照研究。采取与患者面对面访谈的形式进行调查,由神经专科医生进行临床资料收集、量表评估。采用贝克焦虑量表(Beck Anxiety Inventory, BAI)评测患者焦虑情况。BAI含21项,采用4级分方法:“1”表示无;“2”表示轻度,无多大烦扰;“3”表示中度,感到不适但尚能忍受;“4”表示重度,只能勉强忍受。以BAI≥45分作为焦虑阳性的判断标准,反映患者1周来的情绪障碍情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验,计数资料以率表示, χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

PD组中,男129例,女134例;年龄31~87岁,平均(60.8±13.3)岁;发病年龄24~85岁,平均(55.2±14.2)岁;高中学历及以上144例;病程(5.64±4.7)年;<50岁发病99例,≥50岁发病164例;改良H-Y分级(2.35±

0.89)分;MDS-UPDRS-Ⅲ评分(30.1±10.4)分,BAI评分(35.7±10.2)分;焦虑65例(24.7%)。健康对照组中,男40例,女42例;年龄38~77岁,平均(57.8±8.7)岁;高中学历及以上46例;BAI评分(25.0±6.1)分;焦虑3例(3.7%)。2组的性别、年龄、文化程度方面差异均无统计学意义($P>0.05$),BAI总分及发生焦虑比例有显著差异($t=80.470, P=0.000; t=18.343, P=0.000$)。

2.2 PD组焦虑患者与非焦虑患者临床特征的比较

焦虑患者与非焦虑患者的年龄、起病年龄、文化程度、初始症状方面差异均无统计学意义($P>0.05$),性别、病程、H-Y分级、MDS-UPDRS-Ⅲ评分、是否合并RLS之间差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 PD组早发病患者及晚发病患者的运动症状及非运动症状评分比较

PD组中,早发病与晚发病患者的MDS-UPDRS-Ⅲ评分、H-Y分级、BAI评分及RLS例数差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.4 PD焦虑症状的影响因素多元回归分析

对PD组焦虑患者临床症状的相关因素进行Logisitcs回归分析,显示BAI评分($P=0.000, OR=0.810$)、伴RLS($P=0.000, OR=0.230$)、病程及运动症状严重程度与PD焦虑发生相关,见表3。

3 讨论

PD伴发情绪障碍的原因比较复杂,多数学者认为与内源性的生物学因素、外源性的心理社会因素均有关^[9]。多巴胺是一种控制情感活动的神经递质,多巴胺

表1 PD患者焦虑患者与非焦虑患者临床资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	起病年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程/(年, $\bar{x}\pm s$)	男/女	高中及以上/[例(%)]
非焦虑患者	198	61.1±13.5	55.9±14.5	5.2±5.1	100/98	108(54.5)
焦虑患者	65	59.8±13.3	52.0±15.1	7.7±5.3	29/36	36(55.4)
t/χ^2 值		0.453	3.378	11.898	4.820	1.933
P 值		0.501	0.067	0.001	0.029	0.166

组别	震颤/[例(%)]	BAI/(分, $\bar{x}\pm s$)	H-Y分级/(分, $\bar{x}\pm s$)	MDS-UPDRS-Ⅲ/(分, $\bar{x}\pm s$)	RLS/[例(%)]
非焦虑患者	102(51.5)	30.8±5.2	2.20±0.83	28.5±9.6	40(20.2)
焦虑患者	35(53.8)	50.7±6.0	2.79±0.94	34.9±11.23	38(58.5)
t/χ^2 值	0.106	659.5	23.522	20.065	39.191
P 值	0.745	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 PD组早发病患者与晚发病患者运动症状及非运动症状的评分比较

组别	例数	MDS-UPDRS-Ⅲ评分/(分, $\bar{x}\pm s$)	H-Y分级/(分, $\bar{x}\pm s$)	BAI/(分, $\bar{x}\pm s$)	RLS/[例(%)]
早发病患者	99	29.2±9.78	1.31±0.47	36.6±10.48	26(26.3)
晚发病患者	164	30.6±10.37	1.35±0.48	35.2±10.01	78(47.6)
t/χ^2 值		1.024	1.125	1.107	0.729
P 值		0.284	0.269	0.268	0.213

表3 PD焦虑的影响因素多元回归分析

变量	β	标准误	95%CI	OR值	P值
性别	-0.626	0.289	0.716~1.865	0.018	0.030
伴RLS	1.715	0.308	1.276~7.246	0.230	0.000
病程	-0.084	0.027	1.490~6.309	0.039	0.002
H-Y 分级	-0.763	0.174	1.215~7.802	0.079	0.000
MDS-UPDRS-Ⅲ	-0.058	0.014	1.103~6.940	0.066	0.000
常量	3.246	0.511	1.326~9.262	133.887	0.000

能神经递质不足可导致脑中5-羟色胺水平下降,引起情感淡漠、快感消失、意志活动减少等变化。

相对PD抑郁,PD焦虑研究相对较少,有关PD焦虑的临床特征和可能的高危因素等方面研究不多。传统观点认为,焦虑是继发于PD运动症状的心理应激反应。近年来人们对PD早期演变过程有诸多新认识,包括Braak病理分级、PD运动前期和临床前期概念的定义及PD前驱期研究标准的确定等研究^[1,4-6],其中焦虑、抑郁症状出现在PD运动症状之前已为共识^[5,6]。病理研究证实,PD亚临床阶段可累及网状结构、中缝核、蓝斑,后期可出现中脑-皮质-边缘叶系统,从而产生不同的神经精神症状,情绪障碍是其中一种^[7,8]。因此,PD焦虑与疾病本身神经病理变化有关。本研究中,PD合并焦虑的发生率是24.7%,健康对照组的焦虑发生率仅为3.7%,远低于PD人群,提醒临床医师应该重点关注PD的情绪障碍发病率情况。另外,不同研究报道PD焦虑发生率存在一定差异,Pfeiffer报道为25%~40%^[3];Cui等^[8]通过对403例PD患者进行横断面调查,焦虑发病率为25.81%,与本研究接近;覃冰雁等^[9]报道173例PD患者,焦虑发病率高达43.35%。原因可能为如下几点:①入组PD患者的性别构成比、年龄、病程、UPDRS-Ⅲ与H-Y分级评分不同:覃冰雁等^[9]研究的焦虑患者男性占60%、平均年龄67.3岁、平均发病年龄63.0岁、平均病程4.1年、平均UPDRS-Ⅲ评分28.0分;Cui等^[8]的研究男性占51.5%、平均年龄65.4岁、平均发病年龄57.9岁、平均病程7.5年、平均MDS-UPDRS-Ⅲ评分37.2分、平均H-Y分级2.3分。本研究焦虑组男性占44.6%、平均年龄59.8岁,发病年龄52.0岁、平均病程7.7年、平均MDS-UPDRS-Ⅲ评分34.9分、平均H-Y分级2.79分。本研究纳入数值与Cui等^[8]的研究相近。②焦虑的临床评测方法不同:Cui等^[8]与覃冰雁等^[9]焦虑的诊断采取的是汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分法,本研究采取的是BAI评分法,更能反应PD患者近1周的焦虑情况。

本研究提示PD组焦虑患者的临床主要特征是病程更长、H-Y分级和MDS-UPDRS-Ⅲ评分更高、RLS发生率更高,说明PD焦虑发生与运动症状及其他非运动症状均有密切的关联。目前有关病程与PD焦虑相关性研究存在不一致,一项荟萃分析表明PD焦虑与病程有关,Cui等^[8]也发现病程越长,焦虑发生率更高,与本研究相同^[10]。但覃冰雁和Leentjens等^[9,11]研究显示PD焦虑与病程无明显相关。诸多研究均提示PD焦虑在H-Y分级、UPDRS-Ⅲ评分方面更高^[3,8,9],说明焦虑患者存在更严重的运动障碍症状,而运动症状严重也加重焦虑、抑郁的发生^[12]。本研究还依据发病年龄^[13],将263例患者分为早发病和晚发病,发现焦虑发生与该亚型并无相关性。本研究还发现PD组焦虑患者合并RLS发生率更高,同以往研究一致^[14,15],分析原因考虑RLS影响PD患者睡眠质量,从而导致患者精神、体力下降,日常生活受到影响,易产生焦虑情绪^[15]。此外PD焦虑更易发生在女性,与Yoon等^[16]的研究相同。

本研究发现,性别、运动障碍严重和RLS均是PD出现焦虑的高危因素,与Cui等^[8]的研究结果略有不同。他们发现女性、抑郁症、快速眼动行为障碍(REM behavior disorder, RBD)、自主神经功能障碍和黑质超声高信号面积是PD发生焦虑的危险因素,而运动障碍严重,睡眠质量差,焦虑是抑郁症患者的危险因素,提示运动障碍严重、病程与PD焦虑发生无预测作用。但笔者认为,随着PD疾病进展,运动症状严重程度加重,脑内多部位及多种神经递质水平降低,有进一步增加焦虑症状严重程度可能^[7,17],另一方面,迁延不愈的病程导致患者日常生活能力、社会功能受损,出现慢性心理应激反应,加重焦虑情绪^[17]。Yoon等^[16]对89例早期PD患者(男47例,女42例)和36例健康对照者进行病例对照研究,发现女性患者BAI得分高于男性,与本研究和Cui的结果相似^[8]。这提示临床上在关注PD运动、非运动症状同时,不要忽视性别的因素。而PD焦虑与发病年龄、文化程度无关,与以往研究一致^[8,9]。

综上所述,PD焦虑临床并不少见,应该引起临床医师的更多关注,尤其对于女性、病程长、运动障碍重、伴RLS的PD患者。但本研究还存在一定的不足,对于非运动症状收集不全,譬如智能评分、抑郁症、PD睡眠评分量表、PD自主神经功能评分^[8,18],我们将在以后研究中完善。

参考文献

[1] 李淑华, 陈海波. 帕金森病非运动症状研究进展及临床意义[J]. 中华 (下转第54页)

研究显示P-selectin水平与水肿带的体积具有相关性,其表达会随水肿的体积增加而增高,因此考虑P-selectin水平与促进水肿形成具有相关性。考虑是因为P-selectin水平会导致血小板活化,而血小板活化后会释放5-羟色胺以及相关生长因子,这些物质会增加血管的渗透性,增加血管收缩,进而加重脑组织水肿程度和缺氧程度^[13]。②血小板活化与炎性介质共同参与炎性反应。P-selectin水平是血小板活化的重要标志,活化的血小板会增加白细胞在炎性部位的聚集,导致炎性反应加重。在这一过程中,P-selectin起到介导白细胞生存和激活血小板的作用,并且能进一步介导白细胞进入脑实质,增加脑组织损伤^[14]。Sato等^[15]研究发现,急性脑出血后的血肿中白细胞水平与P-selectin水平呈正相关,因此认为P-selectin介导活化的血小板在高血压脑出血的疾病发展中起重要作用,是影响患者预后的危险因素。

综上所述,P-selectin表达水平是影响高血压脑出血发病和预后的重要因素,因此对于高血压脑出血的患者应重视P-selectin表达水平检测,同时P-selectin表达水平也能够为评估患者的病情发展提供参考。

参考文献

[1] 钱佳栋, 万默各, 徐德明, 等. 高血压性脑出血预后影响因素 Logistic 回归分析[J]. 浙江预防医学, 2013, 23: 30-31.
[2] 任吉祥, 刘海艳, 赵建军, 等. 脑出血急性期治疗述评[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 11: 1456-1462.
[3] 郭岩, 刘艺, 刘彩丽, 等. 脑出血急性期的血压调控新进展[J]. 中华老

年心脑血管病杂志, 2014, 12: 664-666.
[4] 吴燕, 任明山, 程昭昭, 等. 自发性脑出血急性期血肿扩大相关危险因素[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28: 24-27.
[5] 李凤增, 王永红, 陈辉. 脑出血急性期常规生化指标对脑出血预后的临床价值[J]. 重庆医学, 2014, 40: 2297-2299.
[6] 杨展. 脑出血急性期高龄患者血压对短期预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33: 5470-5471.
[7] 杨敏京, 冯立群, 张茁. 脑出血患者阴离子间隙变化的临床意义分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14: 20-21.
[8] 姬西团, 费舟, 章翔, 等. 高血压脑出血合并二次脑损伤预后因素分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 10: 204-207.
[9] 杨中良, 杨秀云, 郭梅凤, 等. 老年脑出血昏迷患者继发多器官功能障碍综合征的危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15: 835-837.
[10] Radmanesh F, Falcone GJ, Anderson CD, et al. Risk factors for computed tomography angiography spot sign in deep and lobar intracerebral hemorrhage are shared [J]. Stroke, 2014, 45: 1833-1835.
[11] 魏林节, 冯国君, 董红让, 等. 应用 Cox 风险模型预测高原地区高血压脑出血术后影响生存的因素[J]. 西南国防医药, 2013, 23: 187-188.
[12] 王立江, 张吉荣, 韩光良, 等. CT 定位下微创穿刺治疗高血压基底节区脑出血短期疗效分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16: 391-394.
[13] He L, Ma Q, Wang Y, et al. Association of variants in KC-NK17 gene with ischemic stroke and cerebral hemorrhage in a Chinese population [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23: 2322-2327.
[14] Koivunen RJ, SatopJ, Haapaniemi E, et al. Predictors of early mortality in young adults after intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 2014, 45: 2454-2456.
[15] Sato S, Arima H, Hirakawa Y, et al. The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage [J]. Neurology, 2014, 83: 2232-2238.

(本文编辑:王晶)

(上接第16页)

神经科杂志, 2017, 50: 71-74.
[2] Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies [J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 62: 115-124.
[3] Pfeiffer I. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction [M]. 2nd ed. New York: Humana Press, 2013: 17-29.
[4] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2015, 30: 1591-1601.
[5] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24: 197-211.
[6] 陈之春, 刘军. 帕金森病临床与运动前期的识别与诊断[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 486-491.
[7] 王洪权, 王玉敏, 李延峰. 帕金森病精神障碍[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 392-397.
[8] Cui SS, Du JJ, Fu R, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease [J]. BMC Geriatr, 2017, 17: 270-279.
[9] 覃冰雁, 曾丽红, 杨志, 等. 帕金森病伴发抑郁、焦虑状况及其相关因素调查[J]. 四川医学, 2018, 39: 559-562.
[10] Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with

Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20: 708-715.
[11] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: a cross-sectional observational study [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18: 1084-1088.
[12] Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors [J]. Mov disord, 2010, 25: 838-845.
[13] 王志荣, 商梦晴, 冯涛, 等. 早发型与晚发型帕金森病患者临床异质性的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29: 178-181.
[14] 王志荣, 程莉霞, 商梦晴, 等. 帕金森病伴不宁腿综合征的现况调查[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 124-127.
[15] 赵路清, 王鲁宁, 胡凤云, 等. 不宁腿综合征与帕金森病的相关临床研究[J]. 中华内科杂志, 2010, 49: 947-950.
[16] Yoon JE, Kim JS, Jang W, et al. Gender Differences of Nonmotor Symptoms Affecting Quality of Life in Parkinson Disease [J]. Neurodegener Dis, 2017, 17: 276-280.
[17] Pontone GM. Anxiety in Parkinson's: a complex syndrome of non-dopaminergic and dopaminergic etiology [J]. Eur J Neurol, 2017, 24: 541-542.
[18] Reynolds GO, Hanna KK, Neagard S, et al. The Relation of Anxiety and Cognition in Parkinson's Disease [J]. Neuropsychology, 2017, 31: 596-604.

(本文编辑:王晶)