



电子、语音版

·论著·

脑小血管病对帕金森病患者认知和情感障碍的影响

马艳君^{1,3}, 郜立红²

1. 北京市昌平区医院神经内科, 北京 102200
2. 呼伦贝尔市人民医院神经内科, 内蒙古 呼伦贝尔 021000
3. 内蒙古民族大学呼伦贝尔临床医学院, 内蒙古 呼伦贝尔 028000

摘要:目的 探讨脑小血管病对帕金森病(PD)患者认知、情感障碍的影响。方法 选取2021年9月至2022年10月在呼伦贝尔市人民医院神经内科住院及门诊就诊的PD患者131例作为研究对象,其中56例原发性PD患者为PD组,75例原发性PD合并脑小血管病(CSVD)为PD合并CSVD组。对患者的一般资料、相关量表及影像数据进行采集、分析。对比2组患者的认知和情感量表数据之间存在差异,以及脑小血管病的影像学负荷得分及各个类型与患者的认知和情感量表数据之间的相关性。结果 2组高血压病史、糖尿病病史、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇、同型半胱氨酸、体位性低血压及简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MOCA)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、CSVD总负荷得分等指标比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。CSVD总负荷得分与PD合并CSVD组患者的TG呈显著正相关($P=0.044$)。PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与患者的MMSE、MOCA认知得分呈明显负相关($P<0.01$);脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMB)、腔隙(LA)与患者的MMSE认知得分呈明显负相关($P<0.05$);WMH、LA与患者的MOCA认知得分呈明显负相关($P<0.05$)。PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与患者的HAMA、HAMD情绪得分呈明显正相关($P<0.001$)。WMH、周围血管间隙、CMB与患者的HAMA情绪得分呈明显正相关($P<0.05$);LA、CMB与患者的HAMD情绪得分呈明显正相关($P=0.005$)。结论 CSVD总负荷得分可以客观评估CSVD严重程度对PD患者非运动症状的影响,为临床医生监测PD患者病情及后续管理PD患者提供一个新的方向。
[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 54-60]

关键词: 帕金森病;脑小血管病;认知障碍;情感障碍

中图分类号: R742.5

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.009

Influence of cerebral small vessel disease on cognitive and emotional impairment in patients with Parkinson's disease

MA Yanjun^{1,3}, GAO Lihong²

1. Department of Neurology, Beijing Changping District Hospital, Beijing 102200, China
 2. Department of Neurology, Hulunbuir People's Hospital, Hulunbuir, Inner Mongolia 021000, China
 3. Hulunbuir Clinical Medical College, Inner Mongolia MinZu University, Hulunbuir, Inner Mongolia 028000, China
- Corresponding author: GAO Lihong, Email: claire-77@foxmail.com

Abstract: **Objective** To investigate the influence of cerebral small vessel disease (CSVD) on cognitive and emotional impairment in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 131 patients with PD were hospitalized or attended the outpatient service of Department of Neurology, Hulunbuir People's Hospital, from September 2021 to October 2022 were enrolled, among whom there were 56 patients with primary PD (PD group) and 75 patients with primary PD combined with CSVD (PD+CSVD group). The patients were analyzed in terms of general information, scores of related scales, and imaging data, and the two groups were compared in terms of the scores of cognitive and affective scales and the

收稿日期: 2023-09-21; 修回日期: 2024-04-11

作者简介: 马艳君(1994—),女,硕士,研究方向:脑血管病、帕金森病。

通信作者: 郜立红(1959—),女,本科,主任医师,研究方向:脑血管病、睡眠障碍、眩晕和帕金森病。Email: claire-77@foxmail.com。

correlation of the imaging load scores and types of CSVD with the scores of cognitive and affective scales. **Results** There were significant differences between the two groups in history of hypertension, history of diabetes, triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, supine/orthostatic hypotension, Mini-Mental State Examination (MMSE) score, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score, Hamilton Depression Scale (HAMD) score, and CSVD load score ($P<0.05$). For the patients in the PD+CSVD group, CSVD load score was significantly positively correlated with TG ($P=0.044$) and was significantly negatively correlated with MMSE and MOCA cognitive scores ($P<0.01$). White matter hypertensity (WMH), cerebral microbleeds (CMB), and lacunar space (LA) were significantly negatively correlated with MMSE cognitive scores ($P<0.05$), and WMH and LA were significantly negatively correlated with MOCA cognitive scores ($P<0.05$). For the patients in the PD+CSVD group, CSVD load score was significantly positively correlated with HAMA and HAMD emotional scores ($P<0.001$). WMH, peripheral vascular space, and CMB were significantly positively correlated with HAMA emotional scores ($P<0.05$), and LA and CMB were significantly positively correlated with HAMD emotional scores ($P=0.005$). **Conclusions** Total CSVD load score can objectively evaluate the influence of CSVD severity on the non-motor symptoms of PD patients, which provides a new direction for monitoring the condition of PD patients and performing subsequent management among clinicians.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 54–60]

Keywords: Parkinson's disease; cerebral small vessel disease; cognitive impairment; affective disorders

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统退行性疾病^[1],临床症状包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍的运动症状及嗅觉减退、快动眼期睡眠行为异常、便秘和抑郁等非运动症状^[2]。脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现包括近期皮质下小梗死、脑白质高信号(white matter hyper intensity, WMH)、腔隙(lacuna, LA)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)及脑萎缩^[3]。随着神经影像学技术的进步,人们对CSVD的认识逐渐提高,CSVD的诊断率也明显升高^[4]。目前CSVD影像学总负荷得分更适用于评价CSVD^[5]。其中WMH是指脑白质异常信号;LA是指圆形或卵圆形,直径为3~15 mm,分布于皮质下,与脑脊液相同的信号,与穿支动脉供血区陈旧梗死或出血相同的信号;PVS是指包绕血管、沿着血管走行的间隙。间隙中充满液体信号,是环绕在动脉、小动脉、小静脉和静脉周围的脑外液体间隙,自脑表面穿入脑实质而形成;CMB是指在T2梯度回波和其他对磁化效应敏感的序列显示出以下变化:①小圆形或卵圆形、边界清楚、均质性、信号缺失灶;②直径2~5 mm,最大不超过10 mm;③病灶为脑实质围绕;④T2梯度回波序列上显示高光溢出效应;⑤相应部位的T1、T2序列上没有显示出高信号;⑥与其他类似情况相鉴别,如铁或钙沉积、骨头、血管流空等;⑦排除外伤弥漫轴索损伤^[3]。

随着CSVD的负荷得分增加,患者可出现认知、运动、情感障碍及二便障碍等症状^[6]。这与PD的一些症状相似。近年来相关研究也得到了证实,PD与CSVD存在共患病的现象^[7-9]。但对于CSVD是否会加重PD的认知、情

感、运动等症状方面相关研究存在不足,PD与CSVD之间潜在的相互作用机制仍不清楚^[10]。CSVD对PD临床特征的影响方面缺乏更多的临床研究,故本研究旨在探讨CSVD对PD患者的认知、情感的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用观察性病例对照研究的方法。纳入2021年9月至2022年10月在呼伦贝尔市人民医院神经内科住院及门诊就诊的PD患者131例作为研究对象,其中56例原发性PD患者为PD组,75例原发性PD合并CSVD为PD合并CSVD组。2组患者的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、疾病病程具有可比性。

纳入标准:①PD患者和PD合并CSVD的患者的诊断标准符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[11]诊断标准和《中国脑小血管病诊治共识》^[3]中的影像学诊断标准;②能配合完成认知、情感的量表评估的,并能完成头颅MRI检查。

排除标准:①帕金森综合征(血管性、药物性、毒性、感染后)、帕金森叠加综合征(进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、弥漫性Lewy体病、体位性低血压综合征、纹状体黑质变性病、橄榄—桥—小脑萎缩症等)、特发性震颤;②有中度至重度头部创伤、脑积水、脑部手术或脑肿瘤的病史;③心脏起搏器等MRI禁忌;④不能合作或交流。

本研究经呼伦贝尔市人民医院医学伦理委员会批准(2022SYY-12),按照《赫尔辛基宣言》的原则进行。本研究获得了参与者或其最亲近的人的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有研究对象的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、病程、受教育程度、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、血清总胆固醇(cholesterol, CHOL)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-Ch)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-Ch)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、吸烟史、饮酒史、卧立位低血压(嘱患者平卧在检查床上,休息10 min,记录患者血压、心率,随后指导患者采取站立位,采用同一个电子血压计,记录第1、3、5 min共3次的血压、心率,若患者体位改变10 min内舒张压下降 ≥ 10 mmHg和(或)收缩压下降 ≥ 20 mmHg,伴或不伴晕厥、出冷汗、胸闷、恶心、呕吐等症状则视为研究对象有卧立位低血压^[12])。

1.2.2 量表资料收集 由我院神经内科2名经过量表评定培训的医师对所有研究对象的蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)进行当场分数评定。以上均严格依据量表评估规范,若分数存在争议,则经2名医师讨论后达成一致后录入数据。并且评定量表选择的是统一、安静、舒适的场地。

1.2.3 影像学负荷得分及各类型严重程度评定 由经过培训的2名医师对所有研究对象进行头颅MRI扫描、阅片及CSVD(LA、WMH、PVS、CMB)数据采集。在此过程中,如果对影像学评定存在争议,则由2名医生通过讨论最终达成一致。

CSVD总负荷得分评判标准:MRI参数各占1分,即严重的WMH为1分(脑室周围Fazekas量表得分3分或侧脑室周围Fazekas量表得分2~3分);LA为1分(有一个或多个腔隙);CMB为1分(深部或幕下有一个或多个微出血);中至重度基底节区(2~4级)的PVS为1分(半定量评分 >1 ,数量超过10个)^[6]。WMH评分采用Fazekas量表,评估脑室旁WMH和深部WMH总和,脑室旁和深部WMH评分均为0~3分^[13]。

PVS评分选取基底节区及半卵圆中心区PVS最多的层面采用4分制的量表对其进行严重程度分级^[14]。腔隙分为4级:0级(0个);1级(1~3个);2级(4~10个);3级(>10 个)^[15]。采用CMB解剖学评定量表来评价CMB严重程度,分为4个等级:无微出血为0级;1~4个为1级;5~9个为2级;10个及以上为3级^[16]。PVS基底节区半定量评分规则:0分=无;1分 ≤ 10 个;2分=11~20个;3分=21~40个;4分= ≥ 40 个^[14]。

1.2.4 分组标准 按照《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》的诊断标准^[11]和《中国脑小血管病诊治共识》中的影像学诊断标准^[3],将所有患者分为PD组和PD合并CSVD组。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件包进行数据处理和分析。符合正态分布或者近似正态分布的计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。CSVD总负荷得分与患者的认知、情感得分的相关性,采用斯皮尔曼秩相关分析。关联系数以斯皮尔曼等级相关系数 r_s 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较

2组患者的高血压病史、糖尿病病史、TG、HDL-C、HCY、卧立位低血压、CSVD总负荷得分比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而性别、年龄、BMI、病程、受教育程度、冠心病病史、CHOL、LDL-Ch、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 2组患者量表得分比较

2组患者的MMSE、MoCA、HAMA、HAMD等量表得分比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 PD合并CSVD组患者的一般资料与CSVD总负荷得分的相关性分析

PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与患者的TG水平呈显著正相关($P < 0.05$)。PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与患者的高血压病史、糖尿病病史、HDL-Ch、HCY、卧立位低血压无相关性($P > 0.05$)。见表3。

2.4 PD合并CSVD组患者的认知、情感得分与CSVD总负荷得分的相关性分析

PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与MMSE和MoCA得分呈明显负相关($P < 0.001$)。PD合并CSVD组患者的CSVD总负荷得分与HAMA和HAMD得分呈明显正相关($P < 0.001$)。见表4。

2.5 PD合并CSVD组患者的认知、情感得分与CSVD总负荷类型的相关性分析

PD合并CSVD组患者的WMH与MMSE得分呈明显负相关($P = 0.001$);PD合并CSVD组患者的CMB与MMSE得分呈明显负相关($P = 0.039$);PD合并CSVD组患者的LA与MMSE得分呈明显负相关($P < 0.001$)。PD合并CSVD组患者的WMH与MoCA得分呈明显负相关($P < 0.001$);PD合并CSVD组患者的LA与MoCA得分呈明显负相关($P < 0.001$)。PD合并CSVD组患者的PVS与

MMSE得分无相关性($P>0.05$);PD合并CSVD组患者的PVS、CMB与MoCA得分无相关性($P>0.05$)。见表5。

PD合并CSVD组患者的WMH与HAMA得分呈明显正相关($P=0.010$);PD合并CSVD组患者的PVS与HAMA得分呈显著正相关($P=0.046$);PD合并CSVD组患者的CMB与HAMA得分呈明显正相关($P=0.004$)。PD合并CSVD组患者的LA与HAMD得分呈明显正相关($P=0.008$);PD合并CSVD组患者的CMB与HAMD得分呈明显正相关($P=0.001$)。PD合并CSVD组患者的WMH、PVS、LA与HAMD得分无相关性($P>0.05$)。见表6。

表1 2组一般资料比较

项目	PD组($n=56$)	PD合并CSVD组($n=75$)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	67.39 \pm 8.72	70.00 \pm 7.25	-1.870	0.064
性别[$n(\%)$]			1.410	0.235
男	27.00(48.20)	44.00(58.70)		
女	29.00(51.80)	31.00(41.30)		
BMI/(kg/m ²); $(\bar{x}\pm s)$	23.85 \pm 3.49	24.64 \pm 3.98	-1.170	0.243
病程/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	3.00(1.00, 5.00)	3.00(2.00, 6.00)	-1.800	0.072
受教育程度[$n(\%)$]			1.390	0.498
文盲	8.00(14.30)	13.00(17.30)		
小学	11.00(19.60)	20.00(26.70)		
中学或以上	37.00(66.10)	42.00(56.00)		
高血压病史/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 4.00)	3.50(0.00, 15.75)	-3.260	0.001
糖尿病史/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 5.25)	-2.380	0.017
冠心病史/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 3.50)	0.00(0.00, 2.75)	-0.310	0.754
CHOL/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	4.37 \pm 0.89	4.23 \pm 0.86	0.880	0.379
TG/(mmol/L);[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.98(0.80, 1.27)	1.27(0.97, 1.59)	-2.780	0.005
HDL-C/(mmol/L);[$M(P_{25}, P_{75})$]	1.24(1.02, 1.41)	1.07(0.93, 1.27)	-2.280	0.023
LDL-Ch/(mmol/L); $(\bar{x}\pm s)$	2.54 \pm 0.75	2.56 \pm 0.70	-0.130	0.899
HCY/(μ mol/L);[$M(P_{25}, P_{75})$]	11.60(9.65, 16.25)	15.10(11.53, 19.05)	-3.040	0.002
吸烟史/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 10.00)	0.00(0.00, 20.00)	-0.320	0.749
饮酒史/年;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 15.00)	0.00(0.00, 20.00)	-0.595	0.552
体位性低血压[$n(\%)$]	10.00(17.90)	25.00(33.80)	4.110	0.043
CSVD总负荷得分/分;[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00(0.00, 0.00)	2.00(1.00, 3.00)	-7.981	0.001

注:PD=帕金森病;BMI=体重指数;CSVD=脑小血管病;CHOL=总胆固醇;TG=甘油三酯;HDL-Ch=高密度脂蛋白胆固醇;LDL-Ch=低密度脂蛋白胆固醇;HCY=同型半胱氨酸。

表2 2组患者量表得分比较

项目	PD组($n=56$)	PD合并CSVD组($n=75$)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
MMSE/分;[$M(P_{25}, P_{75})$]	22.50(20.00, 24.00)	20.00(17.00, 25.00)	-3.370	0.001
MoCA/分; $(\bar{x}\pm s)$	18.04 \pm 4.07	15.68 \pm 5.51	2.820	0.006
HAMA/分;[$M(P_{25}, P_{75})$]	22.00(20.00, 25.00)	25.00(22.00, 28.00)	-2.480	0.013
HAMD/分;[$M(P_{25}, P_{75})$]	17.00(13.00, 20.00)	20.00(17.00, 24.00)	-3.050	0.002

注:PD=帕金森病;MMSE=简易精神状态量表;MoCA=蒙特利尔认知评估量表;HAMA=汉密尔顿焦虑量表;HAMD=汉密尔顿抑郁量表。

表3 PD合并CSVD组患者的一般资料与CSVD总负荷得分的相关性分析

项目	r_s 值	P 值
高血压病史/年	0.020	0.861
糖尿病史/年	-0.016	0.890
TG/(mmol/L)	0.243	0.044
HDL-Ch/(mmol/L)	0.034	0.781
HCY/(μ mol/L)	0.083	0.500
体位性低血压	-0.134	0.250

注:TC=甘油三酯;HDL-Ch=高密度脂蛋白胆固醇;HCY=同型半胱氨酸。

表4 PD合并CSVD组患者的认知、情感得分与CSVD总负荷得分的相关性分析

项目	r_s 值	P 值
MMSE/分	-0.561	<0.001
MoCA/分	-0.488	<0.001
HAMA/分	0.467	<0.001
HAMD/分	0.402	<0.001

注:MMSE=简易精神状态量表;MoCA=蒙特利尔认知评估量表;HAMA=汉密尔顿焦虑量表;HAMD=汉密尔顿抑郁量表。

表5 PD合并CSVD组患者的认知得分与CSVD总负荷类型的相关性分析

负荷类型	MMSE/分		MoCA/分	
	r_s 值	P值	r_s 值	P值
WMH	-0.383	0.001	-0.380	0.001
PVS	-0.021	0.858	-0.011	0.928
CMB	-0.239	0.039	-0.209	0.072
LA	-0.504	<0.001	-0.469	<0.001

注:MMSE=简易精神状态量表;MoCA=蒙特利尔认知评估量表;WMH=脑白质高信号;PVS=血管周围间隙;CMB=脑微出血;LA=腔隙。

表6 PD合并CSVD组患者的情感得分与CSVD总负荷类型的相关性分析

负荷类型	HAMA/分		HAMD/分	
	r_s 值	P值	r_s 值	P值
WMH	0.276	0.017	0.162	0.165
PVS	0.231	0.046	0.197	0.091
CMB	0.331	0.004	0.371	0.001
LA	0.304	0.008	0.198	0.088

注:HAMA=汉密尔顿焦虑量表;HAMD=汉密尔顿抑郁量表;WMH=脑白质高信号;PVS=血管周围间隙;CMB=脑微出血;LA=腔隙。

3 讨论

既往PD、CSVD的流行病学均提示年龄、性别为其影响因素,而本研究2组患者在性别、年龄、BMI、受教育程度等方面差异无统计学意义。一项韩国的研究表明,血脂、2型糖尿病及BMI并未对PD具有影响^[17]。CSVD患者的危险因素包括高血压、糖尿病、高总胆固醇、高甘油三酯和吸烟^[18]。这也可以解释本研究结果中PD合并CSVD组患者的TG与CSVD总负荷得分呈正相关。有的研究表明吸烟是PD患者的保护性因素,原因是PD患者中触珠蛋白浓度升高,特别是在触珠蛋白Hp-2表型的受试者中,可能是吸烟对PD风险的保护作用的一个促成因素^[19]。但本研究结果中并没有得出这样的结果,导致这样的原因可能是本研究中吸烟为计量资料(吸烟史时间),而非上述论文中的二分类变量。有的研究认为,CSVD的危险因素中高血压的占比很重^[20]。也有研究显示,高血压在CSVD中比脑部大血管病中更常见^[21]。而本研究中,PD合并CSVD患者中高血压与CSVD总负荷得分并没有相关性。

本研究中,PD合并CSVD组患者的MMSE、MoCA得分低于PD组患者,而且CSVD总负荷得分与认知量表得分呈负相关性,由此可以推测CSVD总负荷得分越高,CSVD的严重程度越高。本研究的结果与日本的一项研究结果^[22]相符。有研究显示,CSVD在老年PD患者的认知障碍中起着很重要的作用^[23]。当前PD患者认知能力下降的潜在机制仍不清楚,但可能涉及多种机制^[24]。CSVD造成的脑损伤会破坏脑结构和功能网络,导致

CSVD加重PD患者的认知障碍^[25]。

近年来,人们逐渐重视情绪问题在PD的非运动障碍中的作用。从病理生理学角度来看,PD患者的焦虑和恐慌障碍与蓝斑位点和去甲肾上腺素功能障碍有关,即涉及脑干下部的非多巴胺能系统。从影像学角度来看,可以看出在纹状体区域,包括壳核和尾状核,是PD相关情绪障碍研究最多的部位,目前认为这些区域参与抑郁、焦虑和冷漠的产生^[26]。CSVD会对PD患者的情绪造成影响,如出现焦虑甚至抑郁等临床表现,CSVD和PD之间的相互作用可能存在多种机制,包括多巴胺能和非多巴胺能通路,以及共同的脑网络的中断等^[27]。同时也涉及边缘系统、默认网络和单胺神经递质系统的通路^[28-29]。

考虑到CSVD的类型并不是单一的,脑白质脑损伤可能通过几种机制导致或加剧患者的认知、情绪障碍。首先,任何灰质血管病变,其发病机制可能是脑白质损伤的破坏,脑室周围脑白质损伤可能反映了脑室周围上升丘脑皮质纤维和下降皮质脊髓纤维的损伤,特别是那些从内侧额叶皮质投射到下肢的纤维。这些纤维在进入内囊之前通过侧脑室附近,脑白质病变后可能会干扰长环反射,而长环反射对步态和平衡至关重要。其次,脑白质损伤可能破坏重要的皮质下传入。例如,位于额叶下方和位于脑室周围区域的脑白质损伤可能破坏源自皮质下单胺能核和胆碱能核的投射纤维,更有可能的是,脑白质病变也可能与抑郁症有关^[30]。

本研究中PVS仅与HAMA情绪量表得分呈正相关性,而与认知量表得分无相关性。但也有文献报道,PVS仅与患者的认知障碍有关^[22, 31]。有的研究认为,PVS与深部的脑白质病变及脑室周围的白质病变具有显著相关性^[17]。可以推测PVS也有可能间接影响PD患者的认知功能。

一般来说,CMB的严重程度与PD患者发生痴呆或认知能力下降的风险较高有关。CMB可能会损害出血部位的功能或导致各种非特异性认知能力下降。CMB的脑叶微出血数量与MMSE分数(一般认知功能)、执行功能、处理速度和记忆障碍有关。深部和幕下微出血与运动或精神运动速度及注意力缺陷有关^[32]。产生上述病变的原因是整体的脑血流量减少后,降低了脑细胞的活力,从而导致认知障碍。虽然关于CMB是否会影响PD患者的情绪还缺乏更明确的证据,但有研究表明,在急性脑梗死患者中,CMB的患者HAMD评分要高于未发生CMB的患者^[33]。这提示了CMB会对患者的情绪造成影响。

既往有研究显示,LA可能与PD患者的认知能力恶化有关^[34]。本研究结果与之类似。同时本研究结果也提示,LA与情绪得分呈正相关性。既往研究提示,情感淡漠、抑郁与单纯的腔隙性病变是有关的^[35]。这也可以从侧面证明本研究结果的合理性,同时也推测LA影响情绪

通路与PD影响情绪通路是否相似。这还需要未来更多的前瞻性研究来证实其中的机制。

随着影像技术及设备的不断进步与优化,CSVD被人们逐渐重视起来,尤其是对于阿尔茨海默病、多发性硬化、PD等,而PD的患病率也是随着人口老龄化在逐渐升高,目前关于CSVD对PD的研究相对较少,多是CSVD单一亚型对PD的某一临床症状的研究,但CSVD往往是多种亚型同时发生,所以会对研究结果产生偏倚。本研究虽然样本量不大,但是每一个研究对象都完成了整套的认知、情绪及一些化验指标的检测。而且CSVD总负荷评分整合了4个CSVD的亚型,而非单一亚型,因为CSVD的几种典型表现并不是孤立存在的,因此可以更好代表CSVD的整体性及评估CSVD的严重程度,可以提供更真实客观的依据。

目前CSVD对PD患者症状的影响作用似乎被低估了,这也可以解释在治疗神经变性疾病时,治疗方向都集中在单一病种的药物上,导致疗效较差的原因。虽然,CSVD与PD临床特征之间的机制关系仍不清楚,但通过以往的数据和本研究的结果,推测CSVD和PD疾病之间的相互作用可能导致PD患者的临床症状的加重。因此,管理CSVD对PD患者的生存质量具有重要意义,希望未来的成像分析技术可以在认知功能发生变化之前就能识别CSVD,进而在CSVD疾病的早期阶段预防血管退化,将会改善大脑中的血管重塑,为改善神经退行性和神经炎症性疾病的认知、情绪障碍提供新的目标方向。同时未来还需要更多的基础实验去研究和探索影响PD合并CSVD患者神经系统疾病的认知、情绪障碍的致病机制。

本研究存在几个不足之处:第一,本研究是一项病例对照研究,研究对象都是从本院就诊的患者中选定,没有外部的验证,可能存在就诊机会导致的偏倚。第二,收集的患者大部分对PD药物的依从性尚可,且抗PD类药物更多的是缓解患者的运动症状,考虑到患者可能会因为运动方面的症状好转而使情绪方面有一个更好的状态,因此会对情绪量表测试结果产生偏倚。同时某些抗PD药物会对血脂、同型半胱氨酸产生影响,进而可能会对本研究的结果产生偏倚。第三,研究中所涉及的量表测试,可能会存在患者的回忆偏倚。第四,本研究样本量较小。

参 考 文 献

- [1] CHANG AN, FOX SH. Erratum to: psychosis in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *Drugs*, 2016, 76(13): 1319.
- [2] BALESTRINO R, SCHAPIRA AHV. Parkinson disease[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(1): 27-42.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838-844.
- [4] PANTONI L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [5] STAALS J, MAKIN SDJ, DOUBAL FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1228-1234.
- [6] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.
- [7] 胡文舰, 万赢, 刘振国. 帕金森病伴发脑小血管疾病的临床研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(3): 212-216.
- [8] KIM JH, PARK J, KIM YH, et al. Characterization of cerebral microbleeds in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 377-383.
- [9] FILOTEO JV, REED JD, LITVAN I, et al. Volumetric correlates of cognitive functioning in nondemented patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(3): 360-367.
- [10] 张瀚文, 魏文石. 帕金森病伴认知障碍与脑小血管病的临床研究进展[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(5): 503-507.
- [11] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 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委员会. 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.
- [12] 伍勇, 徐敏芝, 明小星, 等. 直立倾斜试验与卧立位试验对老年高血压患者体位性低血压的检出效果比较[J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2019, 7(3): 135-137.
- [13] FAZEKAS F, CHAWLUK JB, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [14] DOUBAL FN, MACLULLICH AMJ, FERGUSON KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [15] ARAUZ A, MURILLO L, CANTÚ C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases[J]. *Stroke*, 2003, 34(10): 2453-2458.
- [16] GREGOIRE SM, CHAUDHARY UJ, BROWN MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1759-1766.
- [17] PARK KW, HWANG YS, LEE SH, et al. The effect of blood lipids, type 2 diabetes, and body mass index on Parkinson's disease: a Korean Mendelian randomization study[J]. *J Mov Disord*, 2023, 16(1): 79-85.
- [18] SHI Y, GUO L, CHEN YK, et al. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies[J]. *Folia Neuropathol*, 2021, 59(4): 378-385.
- [19] COSTA-MALLEN P, ZABETIAN CP, HU SC, et al. Smoking and haptoglobin phenotype modulate serum ferritin and haptoglobin levels in Parkinson disease[J]. *J Neural Transm*

- (Vienna), 2016, 123(11): 1319-1330.
- [20] CANNISTRARO RJ, BADI M, EIDELMAN BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [21] KHAN U, PORTEOUS L, HASSAN A, et al. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(7): 702-706.
- [22] SHIBATA K, SUGIURA M, NISHIMURA Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182: 58-62.
- [23] SHEN Y, DONG ZF, ZHONG JG, et al. Effect of cerebral small vessel disease on cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(2): 487-495.
- [24] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY GM, et al. Parkinson disease - associated cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47.
- [25] ZANON ZOTIN MC, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2): 246-257.
- [26] WEN MC, CHAN LL, TAN LCS, et al. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(6): 1001-1019.
- [27] WARDLAW JM, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [28] MALEK N, LAWTON MA, SWALLOW DMA, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10): 1518-1526.
- [29] JACOB MA, CAI MF, BERGKAMP M, et al. Cerebral small vessel disease progression increases risk of incident parkinsonism[J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(6): 1130-1141.
- [30] BOHNEN NI, ALBIN RL. White matter lesions in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(4): 229-236.
- [31] PARK YW, SHIN NY, CHUNG SJ, et al. Magnetic resonance imaging - visible perivascular spaces in basal ganglia predict cognitive decline in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1672-1679.
- [32] LEE J, SOHN EH, OH E, et al. Characteristics of cerebral microbleeds[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2018, 17(3): 73-82.
- [33] 王朝刚,王昆,徐晓玉,等. 急性脑梗死伴脑微出血患者的抑郁情况调查[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(3): 521-523.
- [34] CHEN KK, JIN ZH, FANG JP, et al. Lacunes may worsen cognition but not motor function in Parkinson's disease[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(2): e2880.
- [35] ZHANG AJ, YU XJ, WANG M. The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease[J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(3): 257-264.

责任编辑:龚学民