

西安市帕金森病患者认知障碍特征调查

王锐利 屈秋民 曹红梅 折满 乔晋 郭峰

【摘要】目的 研究西安市帕金森病(PD)患者认知功能障碍特征及其影响因素。**方法** 采用连续入组的方法,对2007年1—4月在西安市7家综合医院神经内科就诊的PD患者,应用简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MOCA)评定整体认知功能,Fuld物体记忆测验评价延迟记忆,快速词汇测验评价语言流畅性,数字广度试验评价注意功能,积木试验评价视空间功能。**结果** 共入选PD患者100例,其中男52例,女48例;年龄43~86(65.6±17.1)岁。以MMSE作为判断有无认知障碍的标准,16%的PD患者存在认知障碍;以MOCA作为判断有无认知障碍的标准,83%的PD患者存在认知障碍。PD患者MMSE或MOCA亚项评分下降幅度最大,低分率较高的认知域为计算力、短时记忆、视空间功能、抽象能力、注意和语言流畅性。logistic逐步回归分析发现与PD认知障碍相关的因素有文化程度($P=0.000$)、发病年龄($P=0.039$)和性别($P=0.018$)。**结论** PD常合并认知障碍,且以计算、短时记忆、视空间、抽象、注意和语言流畅性障碍为主。高龄发病、低文化程度和女性PD患者更容易发生认知功能障碍。

【关键词】 帕金森病; 认知功能障碍

Study on the status of cognition among Parkinson's disease patients in Xi'an WANG Rui-li, QU Qiu-min, CAO Hong-mei, ZHE Xiao, QIAO Jin, GUO Feng. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: QU Qiu-min, Email: quqiumin@medmail.com.cn

This work was supported by a grant from the Technology Research and Development Program of Xi'an [No. SF08011(6)] and the Technology Research and Development Program of Shaanxi (No.2004k14-G7)

【Abstract】 Objective To study the characteristics and influencing factors of cognition on patients with Parkinson's disease (PD) in Xi'an in order to provide evidence for early recognition and treatment of cognitive impairment on PD patients. **Methods** Clinically defined PD patients from 7 hospitals in Xi'an from Jan. to Apr. 2007 were assessed with mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MOCA) for whole cognitive function. Furthermore, Fuld object memory test (FOM) was used to assess delayed memory while rapid verbal retrieve (RVR) was used to assess language fluency. Digit span subtest was used to assess attention and building blocks was used to assess visual space function respectively. **Results** 100 PD patients were recruited, including 52 men and 48 women, from 43 to 86 years old (65.6±17.1). MMSE scores was used as the standard for Recognition, PD with cognitive impairment accounted for 16%. According to MOCA scores, with PD cognitive disturbances accounted for 83%. Ability for calculation, short-term memory, visual space function, abstract capability, attention and language fluency dysfunction were main cognitive disturbances of PD. Analysis from single factor logistic regression showed that education, age of onset and gender were closely related to the occurrence of cognitive impairment on PD patients. **Conclusion** Cognitive impairment was common in PD. Ability of calculation, short-term memory, visual space function, abstract capability, attention and language fluency dysfunction were main cognitive disturbances of PD. Cognitive impairment of PD was more likely to occur with low degree of education, late onset of PD, and being female.

【Key words】 Parkinson's disease; Cognitive impairment

帕金森病(PD)是常见的神经系统变性疾病,以静止性震颤、肌强直、少动和姿势障碍等运动障碍为主要特征。随着对该病认识的逐渐深入,近年发

现PD患者还存在认知障碍、自主神经功能紊乱等复杂的非运动症状。这些非运动症状不仅会加重PD的运动障碍,甚至成为影响患者生活质量的主要因素^[1]。随着PD治疗方法的进步,目前对于PD运动症状的控制已取得显著疗效,但是我国临床医师对于PD的非运动症状,尤其认知障碍认识不足,对其检查方法及临床特征缺乏系统研究。为此,我们对西安市7家综合医院神经内科就诊的PD患者,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.03.022

基金项目:西安市科学技术计划项目[SF08011(6)];陕西省科技攻关项目(2004k14-G7)

作者单位:710061 西安交通大学医学院第一附属医院神经内科

第一作者现工作单位:西安交通大学医学院第二附属医院干部一病区

通信作者:屈秋民,Email:quqiumin@medmail.com.cn

应用多种神经心理量表进行认知功能评定,以研究西安市PD患者认知障碍特征及其影响因素,为临床早期识别和治疗PD患者伴发的认知障碍提供依据。

资料与方法

1. 研究对象:采用连续入组的方法,对2007年1—4月在西安市7家综合医院神经内科就诊的PD患者全部纳入在内。PD诊断参照“英国脑库临床确诊PD”的标准,即缓慢起病,进行性加重的静止性震颤、肌强直、动作减少三个症状、体征中至少存在两项,且单侧起病,左右侧症状不对称,抗PD治疗反应良好。除外血管性、药物性及其他原因引起的继发性帕金森综合征和帕金森叠加综合征。全部患者自愿参加本调查研究,矫正视力和听力基本正常,能配合检查。

2. 一般资料的收集:采用面对面问卷调查法,向受试者及其家属了解一般资料、系统疾病、家族史和PD病史,进行全身体格检查和神经系统检查,根据Hoehn & Yahr分级判断病情轻重。记录PD治疗用药时间、药物名称、持续时间和每日剂量及用药依从性等。痴呆诊断参照美国精神疾病诊断统计手册第四版(DMS-IV)的诊断标准,由2名神经内科主任医师独立做出。

3. 神经心理量表测量:①简易精神状态量表(MMSE):满分30分。文盲 ≤ 17 分,小学 ≤ 20 分,初中及以上 ≤ 24 分,提示有认知功能障碍。②蒙特利尔认知评估(MOCA):满分30分。 ≤ 25 分,提示有认知功能障碍。③Fuld物体记忆测试(FOM):满分20分。 ≤ 11 分,提示有近记忆障碍。④快速词汇测验(RVR):文盲 ≤ 15 分,小学 ≤ 20 分,初中及以上 ≤ 25 分,提示语言流畅性障碍。⑤WISC积木测验:满分120分。文盲 ≤ 10 分,小学 ≤ 15 分,初中及以上 ≤ 20 分,提示视空间功能障碍。⑥WAIS数字广度测验:满分为22分。文盲 ≤ 5 分,小学 ≤ 6 分,初中及以上 ≤ 7 分,提示注意功能障碍。

4. 统计学分析:所有资料输入计算机,应用SPSS 13.0统计软件包建立数据库。各量表及其亚项得分与正常值比较采用两个独立样本 t 检验;均数间多重比较,先经Levene方差齐性检验,方差齐者采用LSD法,方差不齐者采用Welch方差分析及Dunnett'T3多重比较;计数资料采用Fisher精确概率法检验;多因素分析采用logistic逐步回归分析。检验水准选择 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般资料:本研究共入选PD患者100例,无

排除或不配合调查的病例。其中男52例,女48例,男女比例为1.1:1.0;年龄43~86(65.6 ± 17.1)岁;独居者5例(5%),与他人居住者95例(95%);文盲6例(6%),小学文化程度21例(21%),初中及以上文化程度73例(73%);PD病程0.2~27.8(4.4 ± 9.4)年。调查时Hoehn & Yahr分级:I级27例(27%)、II级55例(55%)、III级10例(10%)、IV级5例(5%)、V级3例(3%)。伴有痴呆17例(17%),不伴有痴呆83例(83%)。

2. PD患者总体认知功能变化:全部患者进行MMSE、MOCA评定,以评价其总体认知功能,结果见表1。

表1 PD患者MMSE、MOCA评分

文化程度	例数	MMSE		MOCA	
		评分 ($\bar{x} \pm s$)	低于分界 值例数(%)	评分 ($\bar{x} \pm s$)	低于分界 值例数(%)
文盲	6	18.00 \pm 2.45	2(33)	11.33 \pm 2.07	6(100)
小学	21	23.05 \pm 4.73	6(29)	15.52 \pm 5.08	21(100)
初中及以上	73	27.19 \pm 2.61	8(11)	21.89 \pm 5.12	56(77)
合计	100	26.77 \pm 4.06	16(16)	19.92 \pm 5.99	83(83)

从表1可见,以MMSE作为有无认知障碍的标准时,16%的PD患者存在认知功能障碍;以MOCA作为有无认知障碍的标准时,83%的PD患者存在认知功能障碍。

不同文化程度间MMSE评分比较,初中及以上组明显高于文盲组($t=8.318, P<0.01$)和小学组($t=5.241, P<0.01$),小学组明显高于文盲组($t=2.496, P<0.05$)。不同文化程度间MOCA评分比较,初中及以上组明显高于文盲组($t=4.990, P<0.01$)和小学组($t=5.029, P<0.01$),小学组明显高于文盲组($t=1.954, P<0.05$)。评分低于MMSE和MOCA分界值的患者比例不同文化程度间差异无统计学意义(Fisher精确概率法, $\chi^2=0.318, 0.512, P>0.05$)。提示文化程度低者认知障碍较重,但不同文化程度间PD认知障碍发生率无明显差异。

3. PD患者认知功能亚项变化:为了解PD患者哪些认知功能受累明显,分别计算MMSE和MOCA各亚项评分,并与各亚项总分进行单样本 t 检验,结果见表2、3。

从表2看出,在MMSE亚项中,PD患者定向力、计算力、注意力、记忆功能、语言功能及视空间功能等评分均显著低于相应亚项总分,提示PD患者存在广泛的认知功能障碍。亚项评分低于亚项总分例数最多、较亚项总分下降幅度最大的三项认知域为计算力、短时记忆和注意力。

从表3可见,PD患者MOCA各亚项评分均显著

低于相应亚项总分($P < 0.01$)。PD 患者 MOCA 各亚项评分下降幅度前三位为:语言流畅性、短时记忆以及抽象能力;较亚项总分下降幅度最大的三项认知域为:短时记忆、语言流畅性和视空间功能。

表 2 PD 患者 MMSE 亚项评分

MMSE 亚项	总分	亚项评分 ($\bar{x} \pm s$)	t 值	较亚项总分 下降幅度 (%)	低于亚项 总分的例数 (%)
定向力	10	9.16 ± 1.32	-6.346*	8.40	38(38)
即刻记忆	3	2.85 ± 0.46	-3.276*	5.00	12(12)
短时记忆	3	2.33 ± 0.85	-7.850*	22.33	48(48)
计算力	5	3.61 ± 1.61	-8.648*	27.80	57(57)
语言功能	5	4.65 ± 0.72	-4.888*	7.00	26(26)
注意力	4	3.18 ± 1.03	-7.971*	20.50	52(52)

注: * $P < 0.01$

表 3 PD 患者 MOCA 亚项评分

MOCA 亚项	总分	亚项评分 ($\bar{x} \pm s$)	t 值	较亚项总分 下降幅度 (%)	低于亚项 总分的例数 (%)
视空间功能	5	2.90 ± 1.60	-13.136*	42.00	79(79)
命名	3	2.36 ± 0.75	-8.583*	21.33	50(50)
注意力	6	4.63 ± 1.47	-9.333*	22.83	65(65)
语言复述	2	1.20 ± 0.83	-9.653*	40.00	54(54)
语言流畅性	1	0.10 ± 0.30	-29.850*	90.00	90(90)
抽象能力	2	1.14 ± 0.84	-10.225*	43.00	57(57)
短时记忆	5	1.48 ± 1.73	-20.393*	70.40	92(92)
定向能力	6	5.36 ± 1.07	-5.989*	10.67	32(32)

注: * $P < 0.01$

由于 MMSE 和 MOCA 反映某些认知域的项目较少,为了准确评估 PD 患者不同认知域的变化,以 RVR 评价语言流畅性、WISC 评价空间构象功能、WAIS 评价注意功能、FOM 评价延迟记忆,进一步了了解 PD 患者重要认知域的变化,结果见表 4。

表 4 PD 患者 RVR、WISC、WAIS 以及 FOM 评分

项目	RVR	WISC	WAIS	FOM
文盲				
评分($\bar{x} \pm s$)	25.0 ± 3.5	12.2 ± 14.5	7.33 ± 1.97	14.5 ± 3.0
低于分界值例数(%)	0	4(66.7)	2(33.3)	1(16.7)
小学				
评分($\bar{x} \pm s$)	29.5 ± 6.9	20.4 ± 12.0	8.57 ± 1.81	14.6 ± 3.3
低于分界值例数(%)	3(14.3)	8(38.1)	2(9.5)	3(14.3)
初中及以上				
评分($\bar{x} \pm s$)	37.0 ± 10.0	29.5 ± 13.9	11.41 ± 2.09	15.7 ± 2.9
低于分界值例数(%)	7(9.6)	17(23.3)	0	7(9.6)
合计				
低于分界值例数(%)	10(10)	29(29)	4(4)	11(11)

从表 4 看出,PD 患者评分低于分界值比例最高者为 WISC(29%),提示 PD 患者空间构象功能受损最常见,而语言流畅性、注意以及延迟记忆受损相对较少。不同文化程度间 RVR、WISC、WAIS 评分差异有统计学意义($F = -3.183, -2.709, -5.651, P < 0.01$),而 FOM 评分的差异无统计学意义($F = 1.450, P > 0.05$),提示空间构象功能、语言流畅性、注意力与文化程度有关,而延迟记忆障碍与文化程度无

关。不同文化程度间 RVR、WISC、WAIS、FOM 评分低于分界值比例的差异无统计学意义(Fisher 精确概率法, $\chi^2 = 0.329, 0.848, 0.758, 0.257, P > 0.05$)。

4. PD 认知障碍的分布特征:为了解 PD 认知障碍的分布特征,比较了不同年龄段 MMSE 和 MOCA 评分及其低分率,结果见表 5。

表 5 不同年龄段 MMSE 和 MOCA 分布

年龄 (岁)	例 数	MMSE		MOCA			
		评分 ($\bar{x} \pm s$)	低于分 界值的 例数(%)	评分 ($\bar{x} \pm s$)	低于分 界值的 例数(%)		
40 ~	4	27.50 ± 1.73	0	8.33	23.00 ± 3.92	3(75.0)	23.33
50 ~	20	26.30 ± 3.95	2(10.0)	12.33	20.30 ± 6.81	16(80.0)	32.33
60 ~	37	26.62 ± 3.26	6(16.2)	11.27	21.65 ± 5.03	29(78.4)	27.83
70 ~	37	24.65 ± 4.64	7(18.9)	17.83	17.89 ± 5.93	33(89.2)	40.37
80 ~	2	22.00 ± 7.07	1(50.0)	26.67	15.50 ± 10.61	2(100.0)	48.33

从表 5 看出,高年龄段 PD 患者,MMSE 和 MOCA 低分率高,且评分下降幅度亦较大,提示年龄可能是影响 PD 认知功能的重要因素。

5. 影响 PD 认知功能障碍的因素:为了解影响 PD 认知功能障碍的因素,以低于 MMSE 和 MOCA 分界值为自变量,以各种可能影响 PD 认知功能的因素为因变量,进行 logistic 逐步回归分析。结果发现文化程度是影响 MMSE 低分率的主要因素,文化程度、性别、发病年龄是影响 MOCA 低分率的主要因素,而病程、首发症状与 MMSE、MOCA 低分率无关(表 6)。

表 6 MMSE 评分和 MOCA 评分相关因素的 logistic 回归分析

变量	MMSE 评分			MOCA 评分		
	β	Wald χ^2 值	P 值	β	Wald χ^2 值	P 值
文化程度	0.2975	7.54	0.007	0.7686	58.12	0.000
年龄	0.0155	2.39	0.125	0.0140	3.76	0.055
发病年龄	0.0167	1.28	0.260	0.0149	4.36	0.039
病程	0.0324	1.10	0.298	0.0407	0.62	0.433
首发症状	0.4805	0.00	0.925	0.4286	1.55	0.217
性别	0.7189	0.03	0.863	0.5461	5.75	0.018

讨 论

认知功能障碍是 PD 非运动症状的主要表现之一^[2,3]。本研究应用多种神经心理量表,对来自西安市 7 家综合医院神经内科的 PD 患者进行全面认知功能评价,结果发现 PD 患者存在广泛认知功能障碍,尤其以计算、短时记忆、视空间功能、抽象能力、注意和语言流畅性损害为主。

不同研究报道的 PD 认知功能障碍发生率差异较大^[4-6]。其原因除了与病例来源、样本构成有关外,还与所用的认知功能评价量表和认知功能障碍的判断标准有很大关系。本研究以 MMSE 作为判

断认知功能障碍的标准,PD 患者认知功能障碍发生率为 16%;如以 MOCA 作为判断认知功能障碍的标准,则 83% 的 PD 患者存在认知功能障碍,两种量表筛查 PD 认知障碍的发生率相差 5 倍以上,说明筛查工具显著影响 PD 患者认知损害的检出率^[9]。但无论以 MMSE 或 MOCA 作为筛查工具,均提示 PD 患者认知功能障碍发生率较高。由于本研究采用随机化的原则抽取了西安市不同等级、不同地域的综合医院,而且采用连续竞争入组的方法,将研究期间各医院就诊的 PD 患者全部纳入,因此,研究结果基本反映了西安市 PD 患者认知功能现状。

应用 MMSE 和 MOCA 评价认知功能,PD 患者认知障碍发生率差异较大,可能与以下因素有关:①MMSE 和 MOCA 所侧重的认知域不同。MMSE 以筛查 Alzheimer 病为目的,检测记忆功能、皮层功能的项目较多,而反映皮层下执行功能的项目较少。MOCA 正好相反,反映执行功能的项目较多。有研究认为 PD 的认知功能障碍以执行功能损害为主^[10]。因此,应用 MOCA 很容易发现 PD 患者存在的认知障碍,而 MMSE 对于发现执行功能障碍不太敏感,以致筛查阳性率较低。②MMSE 和 MOCA 适用的社会文化背景不同。MMSE 所采用的问题均是我国人群比较熟悉的问题,受试者容易理解和完成,而 MOCA 直接从英文翻译而来,有些题目比较生涩,受试者理解和完成相对困难,导致 MOCA 的得分相对较低,筛查的阳性率偏高。③目前采用的 MMSE 和 MOCA 分界值标准筛查认知功能障碍的特异性和敏感性不同。MMSE 在我国已经广泛应用,并制订了不同文化程度的分界值标准,临床实践证明,目前的分界值标准具有较好的灵敏度和特异性;而 MOCA 引入我国时间较短,目前借用国外的分界值标准(≥ 26 分为正常),是否适合我国实际还有待于评定。本研究中,小学及文盲 PD 患者 MOCA 得分无一例高于目前的分界值,提示 MOCA 的分界值标准也应考虑文化程度的影响。

如前所述,PD 的认知障碍以执行功能障碍为主^[10,11]。本研究发现,PD 患者记忆、视空间功能、语言、注意、计算、定向力等评分均低于正常值标准,提示 PD 影响多个认知域。分析各认知功能亚项受累的频率及其得分降低程度,发现 PD 患者短时记忆、计算、绘图、结尾连线、抽象能力和语言流畅性受损更加明显,而即刻记忆、定向受损相对较轻。由于计算、视空间、语言流畅性、抽象能力均属于执行功能,因此,证明 PD 认知减退以执行功能障碍为主。

研究显示^[12-14],影响 PD 认知功能障碍的因素有高龄、高龄发生运动症状、早期发生左旋多巴相关的意识模糊和精神症状、语言和轴突受累、严重的运动症状(尤其少动)、抑郁、吸烟等。本研究通过 logistic 回归分析发现高龄发病者、文化程度低者 PD 认知障碍发生率高,与文献报道基本一致^[15,16]。研究中发现女性 PD 认知障碍高于男性,可能与女性痴呆发病率、患病率高,男性和女性文化程度存在差异有关,但需进一步研究证明。未发现认知功能障碍与 PD 首发症状的关系,可能与本研究中以静止性震颤为首发症状者较多(75%),而以少动为首发症状者较少(16%)有关。

(感谢第四军医大学西京医院神经内科赵钢,西安市中医医院神经内科林海,中国西电集团职工医院神经内科何剑波,西安市电力中心医院神经内科王杰,西安市中心医院神经内科王新来,西安医学院附属医院神经内科宋春霞等医生在病例入组方面给予帮助;感谢北京协和医院神经科张振馨教授在调查设计中给予的帮助)

参 考 文 献

- [1] Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001, 16(3):507-510.
- [2] Chai B, Zhang XY, Long J. An analysis of the cognitive impairment and its correlative factors in Parkinson disease. *Beijing Med J*, 2000, 22(4):198-201. (in Chinese) 柴滨, 张小英, 龙洁. 帕金森病患者认知功能障碍及其相关因素分析. *北京医学*, 2000, 22(4):198-201.
- [3] Cai XJ, Li SH, Wang XD, et al. The cognitive deficits in Parkinson's disease and rehabilitation therapy. *Mod Rehabil*, 2000, 4(2):166-167.
- [4] Aarsland D, Eandherg E, Iaxsen JP, et al. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1996, 53(6):538-542.
- [5] Huher SJ, Shuttie-Worth EC, Freidenber DT. Neuropsychological differences between the dementia of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1999, 46(12):1287-1291.
- [6] Ebmeier KP, Clader SA, Crawford JR, et al. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology*, 1990, 40(8):1222-1224.
- [7] Marder K, Tang MX, Cote L, et al. The frequency and associated risk factor in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1995, 52(6):695-701.
- [8] Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S, et al. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology*, 1995, 45(4):705-708.
- [9] Peavy GM, Salmon D, Bear PI, et al. Detection of mild cognitive deficits in Parkinson's disease patients with the WAIS-R NI. *J Int Neuropsychol Soc*, 2001, 7(5):535-543.
- [10] Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, 1982, 32(2):133-137.
- [11] Qiao J, Qu QM, Yang JB, et al. Study on cognition in patients with Parkinson's disease. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2002, 28(1):43-44. (in Chinese) 乔晋, 屈秋民, 杨剑波, 等. 帕金森病患者的智能障碍研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2002, 28(1):43-44.
- [12] Hayashi R, Hanyu N, Tamaru F. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a 6 year follow-up study. *Parkinsonism Related Disorders*, 1998, 4:81-85.
- [13] Locascio JJ, Corkin S, Growdon JH. Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2003, 25(1):94-109.
- [14] Katzen HL, Levin BE, Labrec ML. Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 1998, 4(3):285-290.
- [15] Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 11:S23-29.
- [16] Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet*, 2003, 2:229-237.

(收稿日期:2009-08-25)

(本文编辑:张林东)