

• 临床研究 •

早期帕金森病患者时间工作记忆损伤特征及影响因素分析

冯耀耀, 张长国, 李兰兰

【摘要】目的 探讨早期帕金森(PD)患者时间工作记忆损伤特征及其影响因素。**方法** 采用前瞻性研究, 选取湖州市第三人民医院 2022 年 8 月至 2023 年 8 月收治的 PD 患者 60 例, 利用韦氏成人智力量表中的数字广度测试及数字排序测试评估患者时间工作记忆损伤情况。分析临床资料与时间工作记忆损伤的关系。**结果** 有高血压史、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)≥7 分及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)≥8 分患者的时间工作记忆损伤评分低于相应患者(均 $P < 0.05$)。PD 患者时间工作记忆损伤评分与病程、帕金森病综合评定量表-运动功能检查(UPDRS III)评分呈负相关, 与 PD 睡眠量表评分呈正相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析提示, 高血压史、HAMA、HAMD 及 PD 睡眠量表评分是 PD 患者时间工作记忆损伤发生的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 早期 PD 患者时间工作记忆损伤主要与高血压史、HAMA、HAMD 及 PD 睡眠量表评分有关。

【关键词】 帕金森; 早期; 时间工作记忆损伤; 影响因素; 高血压史

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.005

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)11-1418-04

帕金森(Parkinson's disease, PD)在老年人中常见, 包括非运动症状和运动症状, 运动症状主要为运动迟缓、震颤、肌僵直等, 非运动症状表现为精神障碍、认知障碍、嗅觉减退等, 非运动症状既可能与运动症状同时出现, 也可能发生于运动症状之前^[1-2]。PD 非运动症状多为认知障碍, 既往认为进入 PD 晚期, 患者才会出现认知障碍^[3]。而近年来临床诊疗发现, 部分早期 PD 患者虽未出现痴呆, 但已存在认知功能缺损, 首要特征即时间工作记忆损伤, 执行能力下降。时间工作记忆是认知功能中的重要内容, 即工作记忆对听觉、视觉等多种刺激的时间序列表征。本研究探讨早期 PD 患者时间工作记忆损伤特征及其影响因素, 以期为此类患者时间工作记忆损伤的防治提供依据, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究。选取湖州市第三人民医院 2022 年 8 月至 2023 年 8 月收治的 PD 患者 60 例。纳入标准: (1)符合 PD 诊断标准^[4]; (2)

年龄 50 ~ 80 岁; (3)Hoehn-Yahr(H-Y)分期 1 ~ 2.5 期; (4)具备基本读写能力, 能配合调查。排除标准: (1)既往有精神病史、脑外伤史、脑血管病史者; (2)伴有抑郁症状及长期使用相关药物者; (3)患痴呆疾病者; (4)服用成瘾药物者; (5)PD 前已出现认知障碍者。本研究获得湖州市第三人民医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 收集患者性别、年龄、受教育年限、H-Y 分期、病程、吸烟史、饮酒史、PD 睡眠量表评分、帕金森病综合评定量表-运动功能检查(unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS III)评分、糖尿病史、高血压史、汉密尔顿焦虑量表(hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD)及左旋多巴等效日剂量等。

1.3 评估工具

1.3.1 H-Y 分期^[5] 无症状为 0 期; 身体单边/侧受累, 未影响平衡为 1 期; 身体单侧受累, 影响平衡为 1.5 期; 身体双侧受累, 未影响平衡为 2 期; 身体双侧受累, 拉动试验下可恢复平衡为 2.5 期; 平衡受到影响, 但可独立生活为 3 期; 可自行站立、行走, 但独立生活能力受到影响为 4 期; 无他人辅助下, 仅能坐轮椅或者卧床为 5 期。

基金项目: 湖州市科技计划项目(2022GYB52)

作者单位: 313000 浙江省湖州, 湖州市第三人民医院

通信作者: 冯耀耀, Email: zhui996@163.com

1.3.2 UPDRS III评分^[6] 本研究采用UPDRS量表的运动功能部分,包括强直、手运动、步态、静止性震颤、腿部灵活性等内容,分值0~108分,分值越高提示运动功能越差。

1.3.3 PD睡眠量表评分^[7] 该量表包括15项内容,如入睡困难、幻觉、早醒、日间瞌睡等,每项0~10分,总分0~150分,分值越高提示睡眠状况越好。

1.3.4 HAMA量表评分^[8] 该量表用于焦虑程度评估,总分0~64分,<7分提示正常,评分越高提示焦虑越重。

1.3.5 HAMD量表评分^[9] 该量表用于抑郁程度评估,总分0~68分,<8分提示正常,评分越高提示抑郁越重。

1.3.6 时间工作记忆损伤测试 采用韦氏成人智力量表中的数字广度测试^[10]及数字排序测试(adaptive digit ordering test, DOT-A)^[11]评估患者时间工作记忆损伤情况,包括数字顺背测验、倒背测验及排序测验。测验过程中,受试者会听到一系列随机数字(逐渐递增),按每秒1个数字的速度读出。顺背测验即要求受试者按听到的顺序重复数字,倒背测验即按与听到内容相反顺序重复数字,排序测验即按从小至大顺序重复数字。顺背测验12分,倒背测验10

分,排序测验12分,总分34分,评分越高提示时间工作记忆功能越好。

1.4 质量控制 调查人员向受试者发放相关问卷或量表,并简单介绍调查目的、内容及填写方法,要求受试者独立作答。待填写完毕后,调查人员在确保问卷或量表无缺项后回收。本次各问卷或量表均发放到位,其中对照组仅行性别、年龄、受教育年限调查与数字广度测试,PD患者需配合所有项目调查,问卷或量表回收率为100%。

1.5 统计方法 采用SPSS 20.0软件进行处理,计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,多重比较用SNK法;相关性分析采用Pearson线性相关分析;影响因素分析采用多元线性逐步回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD患者时间工作记忆损伤与临床特征的关系 有高血压史、HAMA ≥ 7 分、HAMD ≥ 8 分患者时间工作记忆损伤评分均低于相应患者(均 $P < 0.05$),见表1。

指标	例数	时间工作记忆损伤评分	$t(F)$ 值	P 值	
性别	男	27	20.12±3.79	1.75	> 0.05
	女	33	21.67±3.08		
年龄(岁)	< 65	5	20.01±4.35	(1.27)	> 0.05
	65~74	31	20.47±3.07		
	≥ 75	24	21.83±3.72		
H-Y分期	1~2期	15	20.42±4.76	(0.27)	> 0.05
	2.5~3期	38	21.05±3.99		
	4~5期	7	21.76±3.12		
糖尿病史	无	51	20.84±3.01	0.80	> 0.05
	有	9	21.71±2.90		
高血压史	无	34	23.42±1.04	6.77	< 0.05
	有	26	18.94±3.68		
吸烟史	无	40	20.91±3.41	0.21	> 0.05
	有	20	21.11±3.70		
饮酒史	无	43	21.37±2.69	1.55	> 0.05
	有	17	19.98±4.06		
HAMA评分(分)	< 7	46	21.70±2.11	4.53	< 0.05
	≥ 7	14	18.59±2.67		
HAMD评分(分)	< 8	50	21.52±2.19	5.25	< 0.05
	≥ 8	10	18.24±1.45		

注:HAMA为汉密尔顿焦虑量表,HAMD为汉密尔顿抑郁量表

2.2 PD患者时间工作记忆损伤的相关性分析 PD患者时间工作记忆损伤评分与病程、UPDRS III评分呈负相关,与PD睡眠量表评分呈正相关($P < 0.05$),见表2。

2.3 PD患者时间工作记忆损伤的影响因素分析 将高血压史、HAMA、HAMD、病程、UPDRS III评分、PD睡眠量表评分纳入多元线性回归分析,结果提示高血压史、HAMA、HAMD及PD睡眠量表评分是PD患者时间工作记忆损伤发生的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表3。

3 讨论

近年来临床诊疗发现早期PD患者已出现认知障碍,且随着年龄增长及病程延长,痴呆风险越高^[12]。目前关于PD后认知障碍发生机制尚不明确,有学者认为可能与多种神经递质通路改变有关,如前额叶-神经基底节环路异常可致执行功能受损^[13]。此外,胆碱能递质缺乏可致顶枕叶、颞叶、前额叶大范围皮质区损害,与PD患者认知损害有关。时间工作记忆受损是认知障碍的表现之一,即个体对工作记忆信息的暂时加工与贮存容量下降。时间工作记忆损害对患者日常生活能力、社会交际能力影响较大,且会加重患者家庭与社会负担,必须尽早防治。

时间工作记忆损害是认知功能受损的首要特征,而工作记忆表征涉及多个脑区,早期PD患者时间工作记忆功能受损可能与脑区功能异常相关。本研究通过多元线性回归分析提示,高血压史、

HAMA、HAMD、PD睡眠量表评分是早期PD患者时间工作记忆损害的影响因素。高血压是全球常见病,与认知功能之间存在一定的关联。研究表明舒张压变异与认知障碍发生有关,尤其与视觉/语言测试的识别记忆密切相关,血压变化可能通过影响海马体积,从而降低记忆功能^[14]。PD病程长,患者长期忍受疾病折磨,易产生焦虑、抑郁情绪。研究表明下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能改变与负面情绪患者认知障碍发生有关,具体机制有待进一步明确^[15]。此外,炎症参与了焦虑症、抑郁症发病机制,且炎症可致大脑内神经递质、营养生长因子表达及HPA轴改变,影响个体的学习和记忆功能^[16]。因此,HAMA、HAMD评分亦与时间工作记忆损伤有关。患者睡眠质量越差,则前额皮质血流量减低,而前额皮质对个体行为、执行功能具有调节作用,局部血流不足会影响认知功能。

许利等^[17]研究发现,病程与PD患者的认知障碍有关,而本研究结果提示病程并非时间工作记忆损伤的危险因素,这可能与本次样本量较少及仅纳入早期PD患者有关。徐剑霞等^[18]通过多因素分析提示,受教育年限是PD前驱期轻度认知障碍的独立危险因素。本研究中患者年龄、受教育年限与时间工作记忆损伤无相关性。

综上所述,高血压史、HAMA、HAMD、PD睡眠量表评分是早期PD患者时间工作记忆损害的影响因素,临床需引起重视。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 冯耀耀:实验设计、论文撰写、数据整理、统计学分析;张长国:研究指导、论文修改;李兰兰:采集数据,参与实施研究

参 考 文 献

[1] GOELMAN G, DAN R, RIKI F, et al. Asymmetry of the insula-sensorimotor circuit in Parkinson's disease[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(6): 6267-6280.

表2 PD患者时间工作记忆损伤的相关性分析

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
受教育年限(年)	4.26±1.53	0.16 > 0.05
病程(年)	4.85±1.39	-0.36 < 0.05
UPDRS III评分(分)	24.76±5.11	-0.35 < 0.05
PD睡眠量表评分(分)	90.46±8.56	0.63 < 0.05
左旋多巴等效日剂量(mg/d)	367.35±76.43	0.19 > 0.05

表3 PD患者时间工作记忆损伤的影响因素分析

变量	<i>B</i> 值	标准误	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
高血压史	-1.42	0.31	-0.35	5.16	< 0.05
HAMA评分(分)	-1.19	0.16	-0.21	4.01	< 0.05
HAMD评分(分)	-1.31	0.13	-0.25	4.32	< 0.05
病程(年)	-0.40	0.19	-0.15	1.85	> 0.05
UPDRS III评分(分)	-0.38	0.12	-0.13	1.35	> 0.05
PD睡眠量表评分(分)	1.35	0.16	-0.29	4.52	< 0.05

注:HAMA为汉密尔顿焦虑量表,HAMD为汉密尔顿抑郁量表,UPDRS III为帕金森病综合评定量表-运动功能检查

- [2] NAKHLAM Z, HOLIDAY K A, FILOTEO J V, et al. Informant-reported cognitive decline is associated with objective cognitive performance in Parkinson's disease[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2021, 27(5): 439-449.
- [3] 封霞,李叶,郑昱洁,等.帕金森病认知障碍与海马改变的研究进展[J]. *局解手术学杂志*, 2020, 29(4): 337-341.
- [4] 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. 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.
- [5] 李红胜,宁瑶,李胜兵,等.不同 Hoehn-Yahr 分期帕金森患者 T 细胞亚群 Th9 比例变化及相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(24): 2990-2992.
- [6] SHENG Y C, ZHOU X, YANG S Y, et al. Modelling item scores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III for greater trial efficiency[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(9): 3608-3618.
- [7] 张锦红,彭蓉,杜宇,等.帕金森病睡眠量表中文版在中国西南地区的信效度研究[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(41): 3294-3299.
- [8] 王纯,楚艳民,张亚林,等.汉密尔顿焦虑量表的因素结构研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2011, 21(5): 299-301.
- [9] PANCHERI P, PICARDI A, PASQUINI M, et al. Psychopathological dimensions of depression: A factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients[J]. *J Affect Disord*, 2002, 68(1): 41-47.
- [10] RUCHINSKAS R. A - 08 Wechsler adult intelligence scale-4th edition digit span performance in normals, amnesic mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2018, 33(6): 703-794.
- [11] HOPPE C D, MULLER U D, WERHEID K D, et al. Digit Ordering Test: clinical, psychometric, and experimental evaluation of a verbal working memory test[J]. *Clin Neuropsychol*, 2000, 14(1): 38-55.
- [12] GARCIA A M, OROZCO-ARROYAVE J R. Reply to: "Does Cognitive Impairment Influence Motor Speech Performance in De Novo Parkinson's Disease"[J]. *Move Disord*, 2021, 36(12): 2982-2983.
- [13] CHANDLER J M, NAIR R, BIGLAN K, et al. Characteristics of Parkinson's disease in patients with and without cognitive impairment[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(3): 1381-1392.
- [14] 柳君楠,张宏亮,林欣,等.高血压致认知功能障碍机制进展[J]. *安徽医药*, 2023, 27(6): 1065-1068.
- [15] 吴红依,皮红英,张黎明,等.轻度认知障碍患者焦虑、抑郁情绪与认知的关系研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(30): 4195-4199.
- [16] 赵景州,候园园,李柱.焦虑症与炎症因子的相关性及中医药干预的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14): 2132-2134.
- [17] 许利,巩娟瑜,戴萍.帕金森病认知功能障碍的危险因素分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(7): 118-119.
- [18] 徐剑霞,刘卫国,华平,等.帕金森病前驱期轻度认知功能障碍的临床特点及相关影响因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 1001-1007.

收稿日期:2024-05-31
(本文编辑:孙海儿)