

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.021

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.021>

## 帕金森病认知功能障碍与血糖和脑白质损伤的相关性

胡珍珠<sup>1</sup>, 江健<sup>2</sup>, 曾非<sup>2</sup>, 张荣<sup>1</sup>, 丁轶<sup>1</sup>

(1. 湖北航天医院神经内科, 湖北 孝感 432000; 2. 武汉大学人民医院神经内科, 武汉 430070)

**[摘要]** 目的: 探讨帕金森病(Parkinson's disease, PD)认知功能障碍与血糖以及脑白质损伤的相关性。方法: 选择湖北航天医院和武汉大学人民医院2015年6月至2017年12月收治的86例PD患者作为观察组, 并选取同期来院检查的80例健康人作为对照组, 比较两组的认知功能、脑白质损伤以及血糖水平, 分析PD患者认知功能障碍与血糖以及脑白质损伤的相关性。结果: PD患者的简易智能状态监测(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表和蒙特利尔认知(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表评分与糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平、胆碱能通路病变评分量表(Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, CHIPS)评分以及侧脑室前角、侧脑室旁、额叶评分呈负相关( $P < 0.05$ ), 与餐后2 h血糖(postprandial plasma glucose, PPG)水平无相关性( $P > 0.05$ )。结论: PD认知功能障碍评分与HbA1c, FPG水平以及脑白质损伤程度呈负相关。

**[关键词]** 帕金森病; 认知功能障碍; 血糖; 脑白质损伤

## Correlation of cognitive dysfunction of Parkinson's disease with blood glucose and leukodystrophy

HU Zhenqiong<sup>1</sup>, JIANG Jian<sup>2</sup>, ZENG Fei<sup>2</sup>, ZHANG Rong<sup>1</sup>, DING Yi<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Hubei Aerospace Hospital, Xiaogan Hubei 432000; 2. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the correlation of cognitive impairment in Parkinson's disease with blood glucose and white matter damage. **Methods:** A total of 86 patients with Parkinson's disease who were admitted to our hospital from June 2015 to December 2017 were selected as the observation group, and 80 healthy people who were examined at the same hospital for the same period were selected as the control group, the cognitive function, white matter damage, and blood glucose levels were compared between the two groups, and the correlation between cognitive dysfunction and blood glucose and white matter damage was analyzed in Parkinson's disease patients. **Results:** The Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores of patients with Parkinson's disease were negatively correlated with HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) levels, the Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale (CHIPS) scores, anterolateral occipital horn, lateral ventricle,

收稿日期 (Date of reception): 2018-05-05

通信作者 (Corresponding author): 江健, Email: [jiangjian97@126.com](mailto:jiangjian97@126.com)

基金项目 (Foundation item): 中国航天科工集团医疗卫生科研项目医疗类 (2015-LCYL-012). This work was supported by the China Aerospace Science and Industry Group Medical and Health Research Project Clinical Medical Class (2015-LCYL-012).

frontal lobe scores ( $P < 0.05$ ), and had no correlation with 2 h postprandial plasma glucose (PPG) levels ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** The cognitive impairment scores of Parkinson's diseases are negatively correlated with HbA1c, FPG blood glucose level and the degree of white matter damage.

**Keywords** Parkinson's disease; cognitive dysfunction; blood glucose; white matter damage

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种临床上常见的中枢神经系统退变性疾病, 常见于中老年患者, 由路易小体存在于变性神经元中或中脑存在缺失变性的黑质多巴胺引起<sup>[1]</sup>。临床主要表现为运动迟缓、姿势障碍、肌肉强直以及震颤等运动或非运动症状, 疾病特点具有一定的致残性和进展性<sup>[2]</sup>。调查<sup>[3]</sup>显示: 我国60岁以上的人群患有PD者大约占1.5%, 即我国大约有200万的PD患者, 超越西方大多数国家患病的总和。目前对于PD疾病的发病机制尚未有权威说明, 推测其可能与患者神经系统老化、环境、营养代谢以及遗传等因素有关, 临床上尚未有根治手段, 需要长期给予相关药物维持治疗<sup>[4]</sup>。此外, PD的进一步进展会引发患者认知功能障碍等相关并发症, 对患者本人、家庭以及社会带来沉重的医疗支出以及经济负担。PD认知功能障碍分为轻度和重度, 其中轻度认知功能障碍经过3~5年的发展, 有40%的概率进展为重度认知功能障碍, 即痴呆, 增加患者的病死率及致残率等<sup>[5]</sup>。PD认知功能障碍与患者脑白质损伤具有一定的关系。另外, 随着糖尿病的发病率的升高, 对于两者之间关系的研究也日益增多。本研究拟探讨PD认知功能障碍与血糖以及脑白质损伤的相关性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择湖北航天医院和武汉大学人民医院2015年6月至2017年12月收治的86例PD患者作为观察组, 并选取同期来院检查的80例健康人作为对照组, 其中观察组男52例, 女34例, 年龄52~68 ( $58.27 \pm 2.34$ )岁, 病程1.03~9.24 ( $5.27 \pm 1.38$ )年, 高中及以上者8例, 初中文化者27例, 小学文化者51例; 对照组男46例, 女34例, 年龄51~68 ( $57.24 \pm 2.42$ )岁, 高中及以上者7例, 初中文化者24例, 小学文化者49例。两组在年龄、性别、病程以及文化程度方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

参考英国脑库PD诊断标准<sup>[6]</sup>, 具体如下:

1)直立不稳; 2)静止性震颤; 3)肌肉强直; 4)超过

10年以上的临床病症; 5)左旋多巴引起的严重异动症; 6)左旋多巴至少保持5年的治疗效果; 7)症状出现不对称现象; 8)疾病呈现进展性的特点; 9)单侧起病; 10)排除小脑性眼动异常、小脑性共济失调; 11)排除反复的脑损伤以及脑卒中病史; 12)排除病情出现持续性缓解现象者; 13)排除确切的脑炎病史者; 14)排除长期呈现单侧受累; 15)排除小脑征、锥体束征阳性以及大剂量左旋多巴治疗无效者; 16)患病早期伴有严重的痴呆或者自主神经受累。满足1)~3)中至少1项, 4)~8)中至少3项, 以及9)~16)中所有的项目, 即可诊断为PD。

纳入标准: 年龄50~70岁, 符合上述诊断标准者; 患者及家属同意并积极配合本次研究, 签署知情协议书。排除标准: 合并有严重的意识以及精神障碍者; 合并有严重的心肝肾功能障碍者; 颅脑损伤、脑卒中、脑积水、脑肿瘤等因素引起的痴呆; 依从性差, 中途退出者; 梅毒感染、吸毒以及甲状腺功能减退者; 存在幻觉痴呆者; 可能影响血糖水平的疾病。本研究经湖北航天医院和武汉大学人民医院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗

两组患者治疗前2周均停止精神类相关药物的服用, 并给予多巴丝肼(国药准字H10930198; 上海罗氏制药有限公司)治疗, 第1周125 mg/次, 2次/d; 之后每周增加剂量125 mg/次, 剂量最多不超过1 g/d。

### 1.2.2 观察指标

#### 1.2.2.1 认知功能指标

简易智能状态监测(Mini-Mental State Examination, MMSE)量表<sup>[7]</sup>: 包括视空间、时间定向力、语言、地点定向力、延迟记忆、即刻记忆、计算力以及记忆力等30个题目, 总分30分, 回答错误或者不清楚记0分, 正确记1分。蒙特利尔认知(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表<sup>[8]</sup>: 包括定向力、注意与集中、抽象思维、执行功能、计算、记忆、视结构技能以及语言等8个领域, 11个检查项目, 共30分。日常生活能力评分: 通过Barthel指数进行评定, 满分100分, 分

数越高生活能力越强, 评分<20时, 为极差; 评分21~40时, 为差; 评分41~60分时, 为良; 评分>60时, 为优。优良率=(优+良)/总数×100%。

#### 1.2.2.2 脑白质损伤

对脑白质病变程度采用Scheltens量表评定<sup>[9]</sup>, 通过病变的数目以及大小对幕下区、基底节区以及脑叶白质病变进行评定。其中病灶融合成片记为6分; 损害直径>11 mm的不少于1个, 记为5分; 直径4~10 mm的不少于5个, 记为4分; 直径4~10 mm的不超过5个, 记为3分; 直径<3 mm的不少于5个, 记为2分; 直径<3 mm的不超过5个, 记为1分; 无损害记为0分。侧脑室白质病变包含有侧脑室旁白、后角以及前角白质病变, 其中损害最大垂直距离不少于10 mm者归入其他脑区评分系统; 5~10 mm的记为2分; 不超过5 mm的记为1分; 无损害的记为0分。白质内胆碱能通路病变评分量表(Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, CHIPS)<sup>[10]</sup>: 选择外囊下部(前部、后部)、外囊上部(后部、前部、扣带回)、放射冠(后部、前部、扣带回)以及半卵圆中心(前部、后部)4个层面进行分析, 胆碱能外侧以及内侧的通路被分为10个区域进行评定计分。白质病变累及区域大于50%者为2分; 小于50%者为1分; 正常者为0分。由于胆碱能纤维是向上分散的, 故在某一层面会出现一定的加权系数, 其中外囊下部加权系数为4, 外囊上部为3, 放射冠为2, 半卵圆中心为1。病变区域总得分为加权系数与病变程度得分的乘积, 共100分。

#### 1.2.2.3 血糖水平

抽取两组患者清晨的5 mL空腹静脉血检测糖化血红蛋白(HbA1c)与空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG), 抽取餐后2 h的5 mL静脉血检测餐后2 h血糖(postprandial plasma glucose, PPG)。检测仪器为全自动生化分析仪(AU5800系列, 美国贝克曼库尔特公司)。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.00统计软件进行数据分析, 其中计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行 $t$ 检验; 计数资料以百分比(%)表示, 行卡方检验; 对采用Spearman对PD患者认知功能障碍与血糖以及脑白质损伤的相关性进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组认知功能、脑白质损伤以及血糖水平的比较

与正常对照组相比, 观察组的MMSE和MoCA评分明显降低, HbA1c, FPG, 2 h PPG水平及Scheltens量表评分和CHIPS评分均明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表1)。

### 2.2 PD认知功能障碍与血糖以及脑白质损伤的相关性

PD患者的MMSE和MoCA评分与HbA1c, FPG水平, CHIPS评分以及侧脑室前角、侧脑室旁、额叶评分呈负相关( $P < 0.05$ ), 与2 h PPG水平无相关性( $P > 0.05$ , 表2)。

表1 两组认知功能、脑白质损伤以及血糖水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of cognitive function, white matter injury, and blood glucose level between the 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=80$ )	观察组( $n=86$ )	$t$	$P$
MMSE/分	26.33 ± 3.28	14.16 ± 2.04	28.920	<0.01
MoCA/分	27.36 ± 2.67	15.26 ± 2.13	32.386	<0.01
HbA1c/%	5.75 ± 0.79	6.23 ± 0.86	3.736	<0.001
FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	5.03 ± 1.26	5.41 ± 1.23	1.966	0.026
2 h PPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	7.53 ± 1.49	9.22 ± 3.15	4.365	<0.01
Scheltens量表评分				
侧脑室前角	1.06 ± 0.48	1.53 ± 0.59	5.605	<0.01
侧脑室旁	1.01 ± 0.18	1.29 ± 0.47	4.998	<0.01
额叶	2.61 ± 1.74	3.86 ± 1.46	5.026	<0.01
CHIPS评分	27.36 ± 2.51	40.13 ± 5.28	19.661	<0.01

表2 PD认知功能障碍与血糖和脑白质损伤的相关性

Table 2 Correlation of cognitive dysfunction in PD with blood glucose and brain white matter injury

项目	MMSE		MoCA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HbA1c	-0.781	<0.001	-0.725	<0.001
FPG	-0.426	0.007	-0.458	0.004
2 h PPG	-0.065	0.086	-0.032	0.124
侧脑室前角	-0.935	<0.001	-0.909	<0.001
侧脑室旁	-0.610	<0.001	-0.652	<0.001
额叶	-0.356	0.023	-0.316	0.029
CHIPS评分	-0.610	<0.001	-0.634	<0.001

### 3 讨论

当PD患者的脑白质产生一定损伤时,其皮质-额叶下环路、Livengston环路、Papez通路等相关的内皮下层的白质病变会不同程度引起皮层下以及皮层之间的功能发生中断,从而诱发患者出现与信息处理、执行功能以及注意力等认知功能相关的功能性障碍。有学者<sup>[11]</sup>采取免疫组织化学法对其白质病变进行研究,发现存在于胆碱能通路周边的相关白质病变具有一定的特异性,故通过对相关胆碱能通路损害进行针对性治疗是改善PD患者认知功能障碍的方向之一。另外,乙酰胆碱是一种在胆碱乙酰辅酶的催化下由乙酰辅酶A和胆碱合成的神经递质,是患者胆碱能神经元活跃性的有效反映,存在于基底前脑的胆碱能神经元通过纤维投射产生大量乙酰胆碱(海马以及皮层等相关脑区)<sup>[12]</sup>。PD由胆碱能上行通路受损以及大脑皮质、前脑、海马以及基底病变所致,与N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸受体介导兴奋性神经毒性关系密切。研究<sup>[13]</sup>显示:中枢神经系统中存在的乙酰胆碱与其记忆力关系密切,且PD患者认知功能障碍进展为痴呆的程度与乙酰胆碱的缺乏程度存在一定关系。本研究结果显示:与健康人相比,PD患者的MMSE和MoCA评分相对较低,认知功能障碍较重,可能是由于PD患者脑部血流量相对较少,乙酰辅酶A和胆碱的供应量降低,从而减少神经细胞中的乙酰胆碱量,进而破坏患者皮层下胆碱能通路,引发患者认知功能障碍。在本研究中,CHIPS量表可以针对性地反映患者胆碱能通路的白质病变程度,具有一定的特异性;Scheltens评分对各个脑区的白质病变程度均有一定的映射;

而与健康人相比,PD患者的侧脑室前角、侧脑室旁、额叶评分等Scheltens评分以及CHIPS量表评分均明显较高,胆碱能白质病变程度较高,故其认知功能障碍评分与脑白质损伤程度呈负相关。Djelti等<sup>[14]</sup>提出PD患者血糖水平与其认知功能障碍无显著相关性,本研究结果与其有出入,可能原因是本研究仅对患者1个时点的HbA1c,2 h PPG,FPG水平进行测定,而其相关性需要大量数据样本以及长期随访结果支持,同时给予前瞻性对照研究,才能够对PD患者认知功能障碍与血糖水平的相关性进行准确评估。

综上所述,PD认知功能障碍评分与HbA1c,FPG血糖水平以及脑白质损伤程度呈负相关。

### 参考文献

- Defer GL, Widner H, Marié RM, et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD)[J]. *Mov Disord*, 1999, 14(4): 572-584.
- Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, et al. "Rejuvenation" protects neurons in mouse models of Parkinson's disease.[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1081-1086.
- 闫耀宇, 隋爱民. 非运动症状对帕金森病患者生活质量的影响[J]. *浙江医学*, 2016, 38(10): 725-727.  
YAN Yaoyu, SUI Aimin. Effects of non-exercise symptoms on quality of life of patients with Parkinson's disease [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2016, 38(10): 725-727.
- Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 10(4): 399-406.
- TTissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de

- novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis[J]. *Mov Disord*, 2015, 16(1): 41-46.
6. Nicholson SL, Brotchie JM. 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) and Parkinson's disease—opportunities for novel therapeutics to reduce the problems of levodopa therapy[J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(Suppl 3): 1-6.
  7. 张光妍, 陈文荣, 凌亚兴, 等. 胆碱酯酶抑制剂联合抗精神病药对老年帕金森患者高级认知功能的影响[J]. *白求恩医学杂志*, 2016, 14(6): 718-720.  
ZHANG Guangyan, CHEN Wenrong, LING Yaxing, et al. Effects of cholinesterase inhibitors combined with antipsychotic drugs on advanced cognitive function in elderly patients with Parkinson's disease[J]. *Journal of Bethune Medical Science*, 2016, 14(6): 718-720.
  8. 王艳, 刘卫国, 章文斌, 等. 急性左旋多巴冲击试验对帕金森病患者运动症状的改善特点[J]. *贵州医药*, 2016, 40(7): 763-764.  
WANG Yan, LIU Weiguo, ZHANG Wenbin, et al. Improvement of motor symptoms in patients with Parkinson's disease by acute levodopa shock test[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2016, 40(7): 763-764.
  9. Luo C, Song W, Chen Q, et al. White matter microstructure damage in tremor-dominant Parkinson's disease patients[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(7): 691-698.
  10. Indelicato E, Fanciulli A, Poewe W, et al. Cerebral autoregulation and white matter lesions in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12): 1393-1397.
  11. Veselý B, Antonini A, Rektor I. The contribution of white matter lesions to Parkinson's disease motor and gait symptoms: a critical review of the literature[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(3): 241-250.
  12. Veselý B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: a critical review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(Suppl 1): S166-S170.
  13. Vercruyse S, Leunissen I, Vervoort G, et al. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(4): 567-576.
  14. Djelti F, Dhenain M, Terrien J, et al. Impaired fasting blood glucose is associated to cognitive impairment and cerebral atrophy in middle-aged non-human primates[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 9(1): 173-186.

**本文引用:** 胡珍琼, 江健, 曾非, 张荣, 丁轶. 帕金森病认知功能障碍与血糖和脑白质损伤的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1499-1503. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.021

**Cite this article as:** HU Zhenqiong, JIANG Jian, ZENG Fei, ZHANG Rong, DING Yi. Correlation of cognitive dysfunction of Parkinson's disease with blood glucose and leukodystrophy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(7): 1499-1503. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.021