

# 帕金森病合并抑郁患者的氢质子波谱分析的价值

焦琳娜, 章小兵, 宋志彬

南方医科大学附属小榄医院内三科, 广东 中山 528415

**摘要:** **目的** 探讨帕金森病(PD)合并抑郁(dPD)患者的氢质子磁共振波谱( $^1\text{H-MRS}$ )的表现及其意义。**方法** 选取 2010 年 9 月至 2013 年 9 月神经内科收治的 43 例 PD 患者,其中 16 例合并抑郁为 dPD 组,27 例不合并抑郁为 ndPD 组,以及体检科的 26 例健康者作为对照组。对所有受试者均行 $^1\text{H-MRS}$ 检查,用以体外测定受试者首发侧额叶白质区代谢产物肌酸(Cr),胆碱(Cho),N-乙酰天门冬氨酸(NAA)的浓度。**结果** dPD 组较 ndPD 组和健康对照组 Cho 浓度均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );PD 组和 ndPD 组 Cho/Cr 比值较对照组均明显升高( $P$  均  $< 0.01$ ),且 dPD 组 Cho/Cr 比值高于 ndPD 组( $P < 0.01$ )。dPD 组患者 HAMD 评分和 Cho/Cr 比值呈正相关( $R = 0.563$ ,  $P = 0.029$ )。**结论**  $^1\text{H-MRS}$  体外检测的代谢产物特别是 Cho/Cr 比值可以一定程度反映出 dPD 的严重程度,可望为 dPD 患者的早期发现、治疗提供依据。

**关键词:** 帕金森病; 抑郁; 氢质子共振波谱; 肌酸; 胆碱; N-乙酰天门冬氨酸

**中图分类号:** R 742.5 R 749.4<sup>+</sup>1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)01-0087-03

超过 45% 的帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者发展成为抑郁<sup>[1]</sup>,而目前对于帕金森病合并抑郁(depression in Parkinson's disease, dPD)的诊断有一定难度,这是因为 dPD 与 PD 有一部分共同的临床表现。近年来,已经出现关于 dPD 患者神经功能影像方面的相关研究<sup>[2]</sup>,氢质子波谱分析(Hydrogen proton magnetic resonance spectrum,  $^1\text{H-MRS}$ )是一种检测人体内细胞代谢水平的无创的功能性成像方法,可以体外检测各个感兴趣区神经递质的浓度。本研究通过 $^1\text{H-MRS}$ 检测 dPD 患者神经递质浓度,分析其与抑郁的相关性,以期尽早为 dPD 的临床诊断提供较为客观的依据,帮助医生尽早对 dPD 患者进行药物或心理干预,从而提高患者的生活质量。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取我院神经内科 2010 年 9 月至 2013 年 9 月收治的 43 例 PD 患者,其中 16 例合并抑郁者为 dPD 组,27 例不合并抑郁(nondepressed Parkinson disease, ndPD)者为 ndPD 组,同时选取体检科的 26 名健康者作为正常对照组。纳入标准:(1)符合 2009 年中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组制定的 PD 诊断标准<sup>[3]</sup>;(2)应用抗帕金森病药物治疗,未应用抗抑郁药物;(3)有自主行为能力,可配合此项研究;(4)所有受试者知情同意。排

除标准:(1)排除帕金森综合征及帕金森叠加综合征者;(2)排除既往患有抑郁及精神障碍病史者;(3)除脑梗死、脑出血、多发性硬化及其他内科疾病等导致的脑白质变性者。抑郁的诊断根据美国精神病学学会精神疾病的诊断与统计手册 IV(Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV)<sup>[4]</sup>。

**1.2 研究方法** 比较三组受试者一般特征(年龄、性别、受教育年限),及 dPD 组和 ndPD 组患者病程、Hoehn-Yahr(H-Y)病情分级(分值越高病情越重)方面的差异。使用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估两组患者抑郁程度。HAMD 评分标准:HAMD 总分  $< 7$  分为正常,7~17 分为轻度抑郁,18~24 分为中度抑郁, $> 24$  分为重度抑郁。 $^1\text{H-MRS}$  检查采用 Siemens Sonata 1.5T 超导型 MR 成像设备,二维多体素化学位移成像,感兴趣区定义症状首发侧额叶,主要检测指标包括肌酸(Creatin, Cr),胆碱(Choline, Cho),N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 三组受试者一般资料的比较** 三组受试者在性别、年龄、文化程度方面比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );dPD 组患者 PD 病程、H-Y 分级均高于

ndPD 组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 三组受试者首发侧额叶区代谢物浓度比较

$^1\text{H-MRS}$  测定三组患者首发侧额叶区代谢物浓度结果发现,dPD 组较 ndPD 组和健康对照组 Cho 浓度均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ );而 NAA、Cr 浓度在三组之间则无明显差异( $P$  均  $> 0.05$ )。dPD 组和 ndPD 组 Cho/Cr 比值较对照组均

明显升高( $P$  均  $< 0.01$ ),且 dPD 组 Cho/Cr 比值较 ndPD 组升高( $P < 0.01$ ),而 NAA/Cr 比值在三组之间则无明显差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

2.3 dPD 患者首发侧额叶代谢产物与 HAMD 评分的相关性 Pearson 相关分析显示:HAMD 评分与首发侧额叶白质区 Cho/Cr 比值呈正相关( $R = 0.563, P = 0.029$ ),见表 3。

表 1 三组受试者一般资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	受教育年限(年)	病程(年)	H-Y 分级
dPD 组	16	5/11	64.2 ± 11.4	10.14 ± 4.98	6.51 ± 4.36*	3.23 ± 0.88*
ndPD 组	27	13/14	63.7 ± 9.4	11.87 ± 5.15	3.25 ± 3.05	1.97 ± 1.05
对照组	26	12/14	64.1 ± 10.1	11.34 ± 6.38	-	-

注:与 ndPD 组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 三组受试者首发侧额叶代谢物浓度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	NAA(mmol/L)	Cho(mmol/L)	Cr(mmol/L)	NAA/Cr	Cho/Cr
dPD 组	16	345.2 ± 25.3	378.6 ± 29.7 <sup>ab</sup>	326.8 ± 26.9	1.13 ± 0.08	1.84 ± 0.31 <sup>abb</sup>
ndPD 组	27	347.5 ± 38.8	352.7 ± 31.1	322.5 ± 23.2	1.18 ± 0.15	1.22 ± 0.18 <sup>a</sup>
对照组	26	343.4 ± 28.6	347.5 ± 26.2	329.4 ± 27.5	0.91 ± 0.21	0.94 ± 0.13

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 ndPD 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>bb</sup> $P < 0.01$ 。

表 3 dPD 患者首发侧额叶代谢产物与 HAMD 评分的相关性

项目	NAA/Cr	Cho/Cr
HAMD 评分		
R 值	0.228	0.563
P 值	0.142	0.029

## 3 讨论

PD 是一种常见的中老年慢性神经系统变性疾病,抑郁是较为常见的 PD 的非运动症状,可出现在 PD 早期,部分甚至早于运动障碍出现,并伴随整个病程<sup>[5]</sup>,对患者的生活质量产生极大影响。所以,尽早发现 PD 患者合并抑郁,加以药物或心理干预,可改善其抑郁症状,提高生活质量。有文献报道,有 43% 的 PD 患者抑郁症状出现在运动障碍之前<sup>[6]</sup>,其早期诊断率较低,临床上至少有 50% 的 dPD 患者未能早期诊断并应用抗抑郁治疗。dPD 的患者较少有负罪感和自责,常出现严重的焦虑和恐惧、情感淡漠、精神运动迟缓、记忆障碍、悲观、易激惹以及无自杀行为的自杀观念<sup>[7]</sup>。本研究中 PD 伴抑郁与性别、年龄、受教育年限无关,与 PD 病程及 H-Y 分级有关,这与某些研究结果部分一致<sup>[8]</sup>,但有文献报道,dPD 与性别、受教育程度、病程、运动障碍程度及是否用多巴胺受体激动剂有关<sup>[9]</sup>。造成此差异的原因可能是影响 dPD 的因素较多,研究所选取的影响因素不同,这些因素之间互相影响,导致的结果有所不同。

目前认为 dPD 的发病机制主要与多巴胺、5-羟色

胺能神经元以及前额叶 - 边缘系统核团病变有关<sup>[10]</sup>,脑解剖显示 PD 病人死后多巴胺及 5-羟色胺均明显下降。还有观点认为 PD 本身影响了额叶及边缘系统的多巴胺通路,导致多巴胺耗竭,从而导致额叶功能下降,因此产生抑郁。磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是无创检测脑内代谢物浓度的最有效方法,氢质子( $^1\text{H}$ )在组织内含量丰富,具有高核磁感性,所以最常用于 MRS 研究中。 $^1\text{H-MRS}$  可检测与氨基酸、脂类代谢及神经递质有关的多种微量代谢物,主要包括 NAA、Cr、Cho 等,根据这些化学信息的相对浓度或绝对浓度来分析脑组织代谢的变化,从而协助诊断相关疾病或者评估药物治疗效果。本研究发现 PD 患者首发侧额叶区 Cho/Cr 比值升高,表明该类患者神经膜结构组成之一的 Cho 浓度可能出现异常,导致髓鞘鞘磷脂的分解加强,在病灶中心出现大量脱髓鞘现象,轴索严重丢失,这也支持了抑郁发生与其细胞液的 Cho 明显升高有关的假说<sup>[11]</sup>。Cho 是神经递质乙酰胆碱的前体,已被证明是人类情绪发生异常的病理生理基础<sup>[12]</sup>。而 $^1\text{H-MRS}$ 体外测定的 Cho 水平和脑内 Cho 实际浓度之间究竟有何关系至今仍不清楚,有待进一步研究。肌酸/磷酸肌酸是能量代谢过程中的关键物质,其在脑内的总量是恒定的,很多研究把 Cr 作为内在参照物,因为各种病理、生理状态对其浓度影响较小<sup>[13]</sup>。同时,也有研究已将 $^1\text{H-MRS}$ 用于评估抑郁患者的治疗效果<sup>[14]</sup>。本研究中,研究组和对照组中 Cr 的浓度

相比差异均无统计学意义,而 dPD 组的 Cho/Cr 比值与 HAMD 评分之间呈正相关,提示 Cho/Cr 比值可能反映了病情严重程度。因此,通过<sup>1</sup>H-MRS 体外测定 Cho/Cr 比值可能为临床早期诊断及早期治疗 dPD 提供重要的依据。

综上所述,dPD 在 PD 患者中不少见,在还未发现抑郁时,就可能已经出现生活质量的降低,因此,我们应该更加重视 dPD 状态的发生,加强对这类患者的心理健康指导或药物干预;<sup>1</sup>H-MRS 作为近年来的一种新型体内代谢产物检测技术,可以从代谢的角度反映 dPD 患者病情的严重程度,有望为早期诊断及治疗 dPD 提供客观的依据。

#### 参考文献

- [1] Ehrh U, Brönnick K, Leentjens AF, et al. Depressive symptom profile in Parkinson's disease; a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21(3): 252 - 258.
- [2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版) [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428 - 433.
- [3] Wen X, Wu X, Liu J, et al. Abnormal baseline brain activity in non-depressed Parkinson's disease and depressed Parkinson's disease; a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63691.
- [4] Gmitrowicz A, Kucharska A. Developmental disorders in the fourth edition of the American classification; diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV-optional book) [J]. *Psychiatr Pol*, 1994, 28(5): 509 - 521.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经心理学与行为神经病学组. 帕金森病抑郁、焦虑及精神病性障碍的诊断标准及治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(1): 56 - 60.
- [6] Reijnders JS, Ehrh U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(5): 379 - 382.
- [7] Funkiewicz A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behavior in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(6): 834 - 839.
- [8] 张献文, 曾文双, 邓远飞. 帕金森病并发抑郁的研究进展 [J]. *卒中与神经疾病*, 2013, 20(5): 316 - 318.
- [9] 熊念, 孙圣刚. 帕金森病运动并发症发生机制的研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(8): 656 - 662.
- [10] 赵珺, 王洁, 李阳, 等. 帕金森病痴呆发病机制及其影响因素 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(2): 261 - 264.
- [11] Chen LP, Dai HY, Dai ZZ, et al. Anterior cingulate cortex and cerebellar hemisphere neurometabolite changes in depression treatment: A <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68(5): 357 - 364.
- [12] Jia Y, Zhong S, Wang Y, et al. The correlation between biochemical abnormalities in frontal white matter, hippocampus and serum thyroid hormone levels in first-episode patients with major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2015, 15(180): 162 - 169.
- [13] Bladowska J, Kulej D, Biel A, et al. The role of MR imaging in the assessment of clinical outcomes in children with X-Linked adrenoleukodystrophy after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Pol J Radiol*, 2015, 10(80): 181 - 190.
- [14] 谭向红, 兰丽梅, 黄惠君. 重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁疗效的脑功能磁共振评价 [J]. *海南医学*, 2015, 26(12): 1748 - 1750.

收稿日期: 2016-07-21 修回日期: 2016-08-20 编辑: 周永彬