

帕金森病合并快速眼动睡眠行为障碍患者发生 MCI 的危险因素及列线图构建

张晶晶 苏静 郑志勇 刘艳霞

【摘要】 目的 建立帕金森病合并快速眼动睡眠行为障碍(Parkinson's disease REM sleep behavior disorder, PD-RBD)患者轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)的预测模型并进行初步验证。**方法** 回顾性分析新乡医学院第一附属医院 2018 年 12 月 - 2022 年 12 月收治的 PD-RBD 患者 235 例,根据是否合并 MCI 将患者分为 MCI 组(68 例)和非 MCI 组(167 例);收集 2 组患者的人口学特征、病程、Hoehn-Yahr 分期(H-Y 分期)、震颤为主/姿势不稳和步态困难(Tremor dominant/postural instability and gait difficulty, TD/PIGD)分型、14 项汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale-14 item, HAMA-14)评分、17 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale-17 item, HAMD-17)评分等指标;采用 Logistics 回归筛选危险因素,并绘制列线图模型,受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评价模型的区分度和校准度,并进行内部验证。**结果** 单因素和多因素分析显示,性别、PD 病程、H-Y 分级、TD/PIGD 分型、HAMD-17 评分、HAMA-14 评分、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、39 项 PD 问卷(Parkinson's disease questionnaire-39 items, PDQ-39)评分均是 PD-RBD 患者发生 MCI 的最终预测因子;上述模型预测的曲线下面积为 0.879 (95% CI = 0.83 ~ 0.928, $P < 0.001$),同时具有良好的校准度(H-L $\chi^2 = 4.368$, $P = 0.431$)。**结论** 本研究建立的预测模型有助于评估 PD-RBD 患者发生 MCI 的风险,临床价值较好。

【关键词】 帕金森病 快速眼动睡眠行为障碍 认知功能 列线图 轻度认知功能障碍

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)06-0563-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.010

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是老年人群第二大常见的神经退行性疾病,主要以运动症状(包括运动迟缓、静止性震颤、姿势不稳等)和非运动症状(如便秘、认知功能障碍、焦虑和睡眠行为障碍等)^[1]。其中快速眼动睡眠障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)是一种以快速眼动睡眠相关的骨骼肌肌张力失迟缓伴显著的活动和做梦行为为特征的异常睡眠行为。有研究表明,与单纯 PD 相比,PD-RBD 患者进展为认知功能障碍的风险明显升高^[2]。PD 患者合并轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)的患病率随着疾病的进展而上升,加重了患者及其家庭的负担^[3]。因此,早期发现 PD-MCI,甚至在 MCI 向帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)过渡之前及时采取相应措施对于患者的预后和生活质量改善具有

重要的意义。目前研究多关注于单纯 PD-MCI 患者的危险因素,导致 PD-RBD 患者发展为 MCI 的因素研究较少^[4-5],缺乏相应的预测模型。本研究通过 Logistics 回归分析筛选 PD-RBD 患者向 MCI 进展的危险因素,建立相应预测模型并进行初步验证,旨在为临床指导 PD-RBD 患者预防 MCI 提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入标准:(1)所有患者均符合英国脑库 PD 诊断标准^[6],中文版 REM 睡眠行为障碍问卷(RBD screening questionnaire, RBDSQ)评分 ≥ 7 分^[7]。排除标准:(1)器质性脑源性疾病继发的 PD,接受手术和电刺激术治疗者;(2)严重神经和精神性疾病、严重心肺肝肾等功能障碍者;(3)不能配合获得量表评分者。根据上述纳排标准,回顾性收集 2018 年 12 月 - 2022 年 12 月本院收治的 PD-RBD 患者 235 例,其中男 127 例,女 108 例;年龄 48 ~ 86 岁,平均年龄(62.7 \pm 7.8)岁;病程 2 ~ 8 年。本研究通过本院伦理委员审核(EC-023-049),所有患者知情同意。

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(2018020361);新乡医学院第一附属医院青年培育基金项目(QN-2019-B08)

作者单位:453100 河南省新乡医学院第一附属医院神经内科五病区[张晶晶 苏静 郑志勇 刘艳霞(通信作者)]

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过查阅患者的电子病历,收集患者年龄、性别、受教育年限,病程、症状出现时的年龄,合并基础疾病(脑血管病、高血压病、糖尿病、冠心病等)。

1.2.2 运动症状评估 包括 Hoehn-Yahr 分期(HY 分期)为 1~2 期:症状集中在面部、四肢的轻微震颤,可能会出现面部表情减少,患者的日常活动可能开始受到影响,但独立生活不受影响;3 期:出现明显的身体平衡问题,行走出现困难,但大部分患者仍然可以独立进行日常活动;4 期:症状已经明显,无法日常活动如穿衣、吃饭等,但仍可以独自站立或行走;5 期:患者无法自己行走,生活无法自理^[8]。震颤为主/姿势不稳和步态困难(Tremor dominant/postural instability and gait difficulty, TD/PIGD)分型为 TD 型,主要表现为帕静止性震颤;PIGD 型出现行走和平衡困难^[9]。

1.2.3 PD 非运动症状评估 采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估睡眠质量。PSQI 主要评估患者睡眠质量、入睡延迟、睡眠时长、睡眠效率、睡眠障碍、使用助睡眠药物和日间功能障碍等方面,满分 21 分,分数越高,提示患者睡眠越差^[10]。抑郁和焦虑状态采用汉密尔顿 17 项抑郁量表(Hamilton depression scale-17 item, HAMD-17)是评估患者的抑郁状态,HAMD-17 满分 50 分,分数越高,表示抑郁症状越严重^[11];采用汉密尔顿 14 项焦虑量表(Hamilton anxiety scale-14 item, HAMA-14)评估患者的焦虑症状,满分 56 分,得分越高,表示的焦虑严重程度越高^[12]。采用 39 项 PD 问卷(Parkinson's disease questionnaire-39 items, PDQ-39)评估帕金森病对患者生活质量的影响,PDQ-39 满分 156 分,得分越高表示疾病对生活质量的的影响越严重^[13]。

1.2.4 认知功能评估 采用中文版蒙特利尔认知功能评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对患者的认知功能进行评估,MoCA 满分 30 分,≥26 分为正常,18~25 分即为 MCI^[14]。

1.2.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0;符合正态分布的计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数、频数(*n*)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归模型筛选变量 PD-RBD 患者出现 MCI 的影响因素,采用 R 语言 4.04 软件包绘制列线图

模型,采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线评价模型的区分度,绘制校准曲线评价模型的校准度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参与者的特征

235 例 PD-RBD 患者经过认知功能评估后存在 MCI 者 68 例(MCI 组),无 MCI 患者 167 例(非 MCI 组)。单因素分析显示,与非 MCI 组比较,MCI 组男性比例、H-Y 分级 3~5 级比例、PIGD 型比例、PSQI 评分、PDQ39 评分、HAMD-17 评分均升高,PD 病程较长($P < 0.001$);2 组年龄、PD 发病年龄、受教育年限,合并基础疾病均无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 MCI 组和非 MCI 组临床特征比较

指标	MCI 组 (<i>n</i> = 68)	非 MCI 组 (<i>n</i> = 167)	统计值	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.5 ± 7.1	63.4 ± 7.9	0.989	0.320
PD 发病年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.4 ± 5.8	60.6 ± 6.3	1.354	0.177
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5.2 ± 1.7	3.4 ± 0.8	11.030	<0.001
性别[例(%)]			10.502	0.001
男	48(70.6)	79(47.3)		
女	20(29.4)	88(52.7)		
受教育年限($\bar{x} \pm s$, 年)	9.6 ± 2.1	9.3 ± 3.4	0.676	0.499
脑血管病[例(%)]	32(47.1)	71(42.5)	0.404	0.525
高血压病[例(%)]	21(30.1)	52(31.1)	0.001	0.969
糖尿病[例(%)]	29(42.6)	69(41.3)	0.274	0.601
冠心病[例(%)]	18(26.5)	32(19.7)	1.535	0.215
H-Y 分级[例(%)]			7.542	0.006
1~2 级	22(32.3)	87(52.1)		
3~5 级	46(67.7)	80(47.9)		
TD/PIGD 分型[例(%)]			28.197	<0.001
TD 型	23(33.8)	119(71.3)		
PIGD 型	45(66.2)	48(28.7)		
PSQI 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	14.6 ± 3.7	11.3 ± 2.5	7.920	<0.001
PDQ39 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	48.6 ± 7.1	34.1 ± 5.3	17.159	<0.001
HAMD-17 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	14.6 ± 5.3	7.4 ± 2.7	8.014	<0.001
HAMA-14 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	11.8 ± 3.1	9.6 ± 1.9	6.298	<0.001

2.2 预测模型的开发

根据单因素分析选取性别、PD 病程、TD/PIGD 分型、H-Y 分级、HAMD-17、HAMA-14 评分、PSQI 评分、PDQ39 评分等指标纳入多因素 logistics 回归分析,变量赋值见表 2。从多因素因素 Logistics 回归模型中选择的预测因子见表 3。性别、PD 病程、TD/PIGD 分型、H-Y 分级、PSQI 评分、HAMD-17 评分和 HAMA-14 评分、PDQ39 评分均是 PD-RBD

患者发生 MCI 的最终预测因子。将表 3 中差异有统计学意义的指标绘制列线图(图 1)。

表 2 变量赋值情况

变量	赋值
MCI	否 = 0, 是 = 1
性别	女 = 0, 男 = 1
PD 病程	连续型变量
脑血管病	否 = 0, 是 = 1
TD/PIGD 分型	TD 型 = 0, PIGD 型 = 1
H-Y 分级	1~2 级 = 0, 3~5 级 = 1
HAMD-17 评分	连续型变量
HAMA-14 评分	连续型变量
PSQI 评分	连续型变量
PDQ39 评分	连续型变量

表 3 PD-RBD 患者发生 MCI 的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR	OR 95%CI
性别	0.687	0.321	4.580	0.032	1.988	1.060~3.729
PD 病程	1.142	0.318	12.897	0.000	3.133	1.680~5.843
H-Y 分级	0.671	0.208	10.407	0.001	1.956	1.301~2.941
HAMD-17 评分	1.536	0.478	10.326	0.001	4.646	1.821~11.857
HAMA-14 评分	0.936	0.268	12.198	0.000	2.550	1.508~4.311
PSQI 评分	1.353	0.586	5.331	0.021	3.869	1.227~12.202
PDQ39 评分	0.896	0.332	7.283	0.007	2.450	1.278~4.696
TD/PIGD 分型	0.589	0.183	10.359	0.001	1.802	1.259~2.580

2.3 模型评估

根据 Logistics 回归分别建立模型 1(性别、PD

病程、H-Y 分级)、模型 2(性别、PD 病程、H-Y 分级、TD/PIGD 分型、HAMD-17 评分、HAMA-14 评分)、本模型(性别、PD 病程、H-Y 分级、TD/PIGD 分型、HAMD-17 评分、HAMA-14 评分、PSQI 评分、PDQ39 评分)。利用 ROC 评估各模型的预测价值,发现本模型的 AUC 面积大于模型 1 和模型 2,预测性能进一步提升,3 种模型的预测价值见图 2、表 4。进一步通过校准曲线分析发现,本模型具有良好的校准度($H-L \chi^2 = 4.368, P = 0.431$),校准曲线见图 3。

表 4 3 种模型预测 PD-RBD 患者发生 MCI 的临床价值分析

模型	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	Z	P
模型 1	0.796	0.719~0.859	53.33	97.89	2.136	0.033
模型 2	0.853	0.783~0.907	68.89	95.79	0.632	0.527
模型 3	0.879	0.813~0.928	80.00	98.95	-	-

3 讨论

RBD 是一种以骨骼肌肌张力失迟缓伴明显的活动和做梦为特征的异态睡眠,也是帕金森病患者的常见症状,据统计在帕金森病患者中 RBD 的发病率为 33%~48%^[15]。在认知功能方面 PD-RBD 是 1 个相对独特的亚型,与单纯 PD 和 PD-nRBD 患者相比,PD-RBD 的认知功能障碍的患病率更高。据

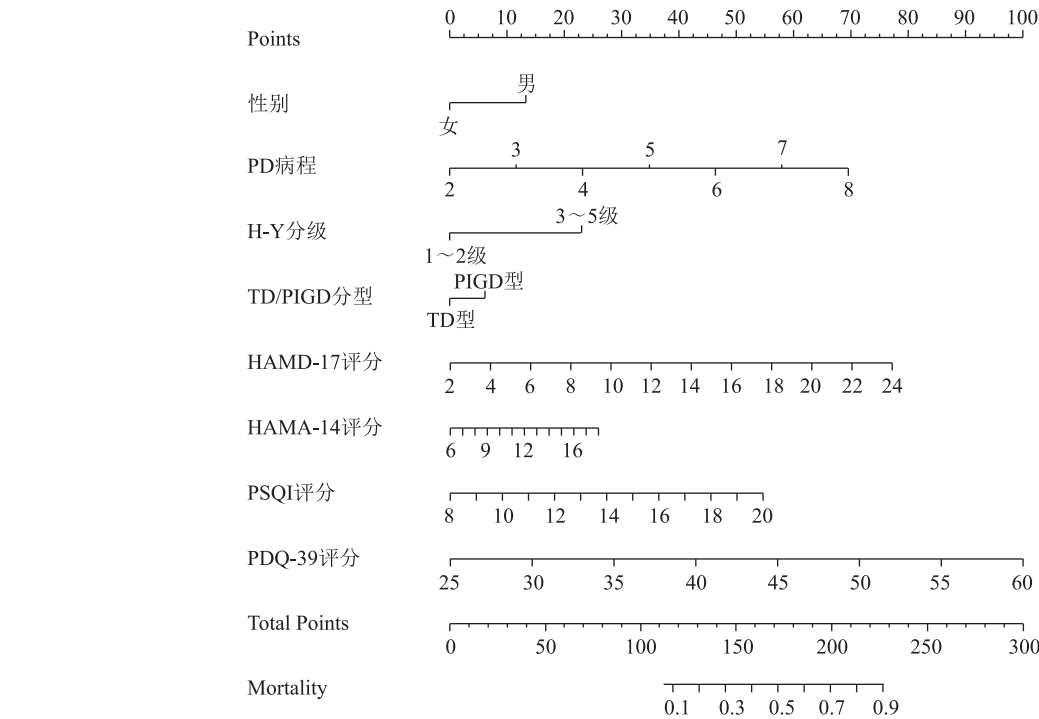


图 1 PD-RBD 患者发生 MCI 的列线图

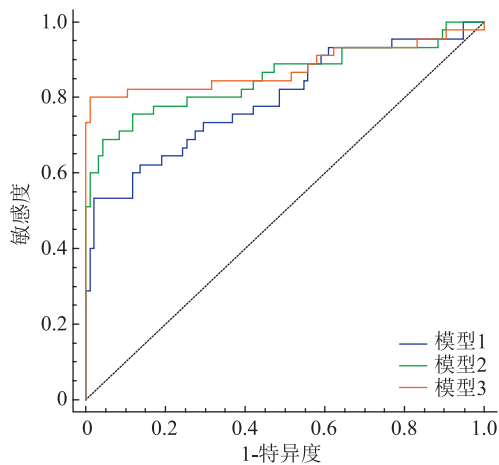


图2 3种模型预测PD-RBD患者发生MCI的ROC曲线

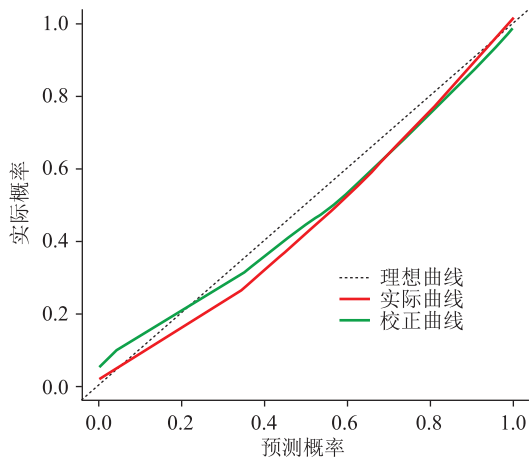


图3 PD-RBD患者发生MCI的校准曲线

报道,PD-RBD 患者在执行功能、注意力、语言学习和记忆以及视空间处理任务方面比PD未合并RBD (Parkinson’s disease without REM sleep behavior disorder, PD-nRBD) 患者表现更差^[16]。然而, Baig 等认为PD-RBD 患者与PD-nRBD 患者在非语言学习和记忆任务中没有明显差异^[17], 这表明PD-RBD 患者具有特定的认知功能模式。部分PD 患者在病程的早期就可能出现轻微的认知功能改变, 然而多数患者在确诊PD 后10 年才可能会发展为PDD。由于时间跨度较长, 目前还没有一项前瞻性研究在足够长的随访时间内明确PD-RBD 患者相关危险因素暴露水平与MCI 的关系。

本研究通过 Logistic 回归分析发现, 性别、PD 病程、TD/PIGD 分型、H-Y 分级、PSQI 评分、PDQ39 评分、HAMD-17 评分和 HAMA-14 评分均是PD-RBD 患者发生MCI 的影响因素。有研究发现, 男性帕金森病患者比女性更可能出现轻度认知

功能障碍, 这可能有是由于雌激素可能对女性大脑具有保护作用, 雌激素可能对多巴胺神经元产生保护作用, 从而降低女性患认知功能障碍的风险^[18-19]。此外, PD 病程和严重程度也是影响帕金森病患者认知功能的重要因素。帕金森病患者的认知功能障碍与病程的持续时间密切相关, 随着病程的延长, 认知功能可能进一步下降, 长期的神经退化和脑部结构的改变可能导致包括记忆、注意力、决策制定和问题解决等一系列复杂的认知功能障碍^[20]。TD/PIGD 分型可以显著影响帕金森病的临床表现、疾病进程和预后; 一般来说, PIGD 型的患者比TD 型病程进展更快, 认知功能下降的可能性也更大。此外, PIGD 型患者更可能发展为PPD, 因而可能需要更早期的干预和更积极的治疗策略^[9]。抑郁和焦虑在PD 患者中非常常见, 并且是该病重要的非运动症状, 它们可能与生活质量下降、病程加重、功能恶化以及认知功能障碍加重等问题有关。此外, 焦虑和抑郁也可能影响药物疗效并增加药物相关并发症的发生风险。

此外, 一些研究发现嗅觉皮质变薄是PD-MCI 患者向痴呆进展的标志, 但机制尚不清楚^[21]。与此同时, 多巴胺转运体的摄取水平在PD 的病理进展中也起着关键作用。由于PD 主要涉及到多巴胺神经元的退行性变, 导致多巴胺水平降低^[22]。因此, 评估多巴胺转运体 (Dopamine transporter, DAT) 水平也有助于确定帕金森病的程度和进展。本研究由于是回顾性研究, 并未纳入血清学和脑脊液的指标进行进一步分析。

本研究有几个局限性。首先, 本研究仅纳入了PD-RBD 患者, 这可能会对本研究造成偏倚; 第二, 由于部分患者未经多导睡眠监测证实RBD, 故本研究采用RBDSQ 问卷作为RBD 的诊断标准, 这可能由于患者的主观因素而对研究结果产生影响; 最后, 本研究的样本量有限。后续将采用前瞻性的随访观察来进一步明确筛选出来的影响因素与MCI 的关系。

综上所述, 本研究开发并初步验证了PD-RBD 患者的发生MCI 的危险因素, 从而有助于深入了解PD-RBD 表型。随着新的疾病改善治疗方法的开发, 识别具有MCI 高风险的PD-RBD 患者的策略可能有助于预防或减缓PD-RBD 患者的MCI 进展。未来的研究需要验证该模型, 并探索预测因子在该模型中的作用。

参 考 文 献

[1] 王伟,曹庆华,孙光玲,等. 脑白质病变与帕金森病患者运动症状及非运动症状的相关性分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(2):237-239.

[2] Oltra J, Campabadal A, Segura B, et al. Disrupted functional connectivity in PD with probable RBD and its cognitive correlates[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):24351.

[3] Kormas C, Zalonis I, Evdokimidis I, et al. The severity of executive dysfunction among different PD-MCI subtypes[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2022, 29(4):546-550.

[4] Devignes Q, Daoudi S, Viard R, et al. Heterogeneity of PD-MCI in candidates to subthalamic deep brain stimulation; associated cortical and subcortical modifications[J]. J Parkinsons Dis, 2022, 12(5):1507-1526.

[5] Goldman JG, Holden S, Ouyang BC, et al. Diagnosing PD-MCI by MDS task force criteria: how many and which neuropsychological tests? [J]. Mov Disord, 2015, 30(3):402-406.

[6] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12):1591-1601.

[7] 扎圣宇,马建芳,陈生弟. 快动眼睡眠行为障碍筛查量表的应用评价[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(3):258-262.

[8] Kataoka H, Sugie K. Association between fatigue and Hoehn-Yahr staging in Parkinson's disease; eight-year follow-up study [J]. Neurol Int, 2021, 13(2):224-231.

[9] Torres-Yaghi Y, Hattori N, Rascol O, et al. Istradefylline effects on tremor dominance (TD) and postural instability and gait difficulty (PIGD) [J]. Clin Park Relat Disord, 2023, 9:100224.

[10] Zitser J, Allen IE, Falgàs N, et al. Pittsburgh sleep quality index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults[J]. PLoS One, 2022, 17(6):e0270095.

[11] Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, et al. Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2023, 80(8):842-847.

[12] Chen X, Zhang TT, Shan XY, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates the cognitive side effects of electroconvulsive therapy in major depression[J]. Front Psychiatry, 2022, 13:1002809.

[13] Neff C, Wang MC, Martel H. Using the PDQ-39 in routine care for Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 53:105-107.

[14] Jia XF, Wang ZH, Huang FF, et al. A comparison of the mini-mental state examination (MMSE) with the montreal cognitive assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1):485.

[15] 张欣,王红,张李娜,等. 伴或不伴快动眼睡眠行为障碍的帕金森病临床特点比较[J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(2):71-74.

[16] Leng B, Sun HR, Li MF, et al. Blood neuroexosomal excitatory amino acid transporter-2 is associated with cognitive decline in Parkinson's disease with RBD [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:952368.

[17] Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: a longitudinal study of severity [J]. Neurology, 2019, 93(7):e675-e687.

[18] Marques A, Pereira B, Figorilli M, et al. Decision making under uncertainty in Parkinson's disease with Rem sleep behavior disorder[J]. Sleep Med, 2022, 90:214-221.

[19] 万志荣,赵静,解金金,等. 女性帕金森病患者剂末现象的临床特征和危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8):461-464, 473.

[20] Chong-Wen W, Sha-Sha L, Xu E. Predictors of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease based on random forest and decision tree[J]. PLoS One, 2022, 17(6):e0269392.

[21] 杨利,王敏,任庆惠,等. 严重嗅觉减退的帕金森病患者内在大脑活动指标的空间和时间一致性改变[J]. 磁共振成像, 2023, 14(10):12-19.

[22] 焦方阳,陶俊,孙金菊,等. 帕金森病脑多巴胺转运体分布、葡萄糖代谢及临床症状评分的相关性[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 38(6):349-355.

(2024-04-29 收稿)

• 消 息 •

2025 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88138803,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。