帕金森病抑郁的相关因素分析

刘 的[1] 王敦敬[1] 张习伦[2] 陆 燕[1] 王 敏[1] 肖成华[1△]

(1 徐州医学院附属医院神经内科 徐州医学院神经病学教研室 江苏 徐州 221000；
2 邳州市东方医院普外科 江苏 徐州 221300)

摘要 目的：探讨抑郁在帕金森病中(Parkinson's disease, PD)的发生率及其影响因素。方法：对确诊的 PD 患者，采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilt depression scale，HAMD)、简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination，MMSE)及 Webster 功能评分量表进行评定，分析抑郁的发生情况和相关影响因素。结果：PD 伴发抑郁者 32 例，抑郁的发生率为 49.2 %，病程、文化程度、Webster 评分、MMSE 评分与帕金森抑郁的发生均有统计学意义($P<0.05$)，年龄、性别、婚姻状况、经济情况与帕金森抑郁的发生均无统计学意义($P>0.05$)。回归分析发现病程和病情严重程度是 PD 患者抑郁的危险因素。结论：PD 患者有较高的抑郁发生率，抑郁的发生可能是社会心理、神经生物学多种因素作用的结果。

关键词 帕金森病 抑郁情绪 相关因素

中图分类号：R742.5 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2012)15-2934-03

A Study of Related Factors of Depression in Parkinson Disease

LIU Di[1], WANG Dun-jing[1], ZHANG Xi-lun[2], LU Yan[1], WANG Min[1], XIAO Cheng-hua[1△]

(1Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Department of Neurology of Xuzhou Medical University, Jiangsu province, Xuzhou, 221000, China；
2 Department of Surgery, Pizhou Eastern Hospital , Jiangsu province, Xuzhou, 221300, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the prevalence of depression in patients with Parkinson's disease and its correlated factors. Methods: For the diagnosed PD patients, evaluated with the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), the mini-mental state examination (MMSE) and the Webster rating scale, analysis of the incidence of depression and related factors. Results: 32 PD patients were associated with depression, and the frequency of depression was 49.2%. There were significant differences in duration of disease, educational level, webster score and MMSE score ($P<0.05$). There were no statistical relationships between age, gender, marital status and economic situation ($P>0.05$). Logistic regression analysis demonstrated that the most important predictive factors for depression were duration of disease and severity of disease. Conclusion: The prevalence of depression was high in PD patients, and may be occur for social psychology, neurobiology result of many factors.

Key words: Parkinson's disease; Depression; Related factors

Chinese Library Classification: R742.5 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)15-2934-03

前言

帕金森病(PD)是一种常见于中老年期慢性进展的神经退行性疾病，临床主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势反射障碍。PD 常伴发许多非运动症状，其中抑郁是帕金森病人最常见的非运动症状之一[1,2]，其发生率国外报道最高达 90 %[3]，抑郁可加重患者的认知功能损害和运动障碍，加速疾病恶化，直接影响患者的生存质量[4,5]，Karlsen[6]等对 PD 患者的健康相关生存质量进行评估，发现最相关的因素依次是抑郁、睡眠障碍以及低独立性，因此有必要对 PD 伴发的抑郁进行研究。本研究对 2010.12～2011.12 在徐州医学院附属医院神经内科住院的 65 例 PD 患者临床资料进行分析，旨在探讨 PD 伴发抑郁的发生情况及相关影响因素，现将结果报道如下。

作者简介：刘的(1984)，女，硕士研究生，主要研究方向：帕金森病的非运动症状，电话：15996964735, E-mail：liudi2010@yahoo.com.cn

△通讯作者：肖成华，E-mail：xiaoch99@163.com

(收稿日期：2012-01-20 接受日期：2012-02-15)

1 材料与方法

1.1 一般资料

以 2010 年 12 月至 2011 年 12 月徐州医学院附属医院神经内科住院的 PD 患者为研究对象，根据是否伴发抑郁分为伴发抑郁(Parkinson's disease with depression，PDD)组和无抑郁(Parkinson's disease no depression，PDND)组。所有患者的诊断均符合 1984 年 10 月全国锥体外系疾病研讨会关于帕金森病和帕金森综合征分类(草案)提出的临床诊断标准[7]，并排除血管性、感染性、药源性等继发性和症状性帕金森综合征及家族遗传性帕金森综合征，且无痴呆、严重言语障碍及人格异常等精神障碍患者。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查 应用自制一般情况调查表对所有患者进行一般情况调查，包括年龄、性别、文化程度、病程、婚姻状况、经济状况等。

1.2.2 抑郁程度评价 应用 HAMD (17 项版本)[8]评定患者的抑郁程度。评分 8～17 分为轻度抑郁，18～24 分为中度抑郁，>24 分为重度抑郁。

1.2.3 病情评价 改良 Webster[9]症状评分评定患者病情严重程度 (共包括 10 项，每项 3 分) 。

1.2.4 患者认知功能的评价 应用 MMSE[10]评价患者的认知功能，满分 30 分。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计处理。计量资料以均数± 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，正态性检验和方差齐性检验后，符合正态性分布且方差齐的变量用 t 检验，计数资料比较采用 X^2 检验。筛选 PDD 的影响因素采用 Logistic 回归分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁是帕金森病常见的伴发症状

共纳入病例 65 例，其中男 37 例 (56.9 %) ，女 28 例 (43.1 %) ，年龄 38-81 岁，平均(59.1 ± 13.2)岁，病程 1 个月 -12 年，平均 (3.4± 2.8) 年。PDND 组有 33 例，PDD 组有 32 例 (49.2 %) ，其中轻度抑郁 27 例 (41.5 %) ，中度抑郁 4 例 (6.1 %) ，重度抑郁 1 例 (1.5 %) 。

2.2 抑郁与病程、文化程度、病情、认知功能等因素相关

对 PDD 组和 PDND 组两组患者的发病年龄、性别、病程、文化程度、婚姻状况、经济情况、临床功能障碍、认知障碍程度等，分别进行 X^2 检验和 t 检验，结果显示两组在文化程度、病程、认知障碍、PD 病情严重程度方面有明显的差别，见表 1 和表 2。

表 1 帕金森抑郁相关因素的 X^2 检验结果

Table 1 Results of X^2 test for related factors of depression in PD

Factors	PDD group	PDND group	X^2	Sig.
Sex			2.595	>0.05
Male	15 (46.9 %)	22 (66.7 %)		
Female	17 (53.1 %)	11 (33.3 %)		
Age			0.418	>0.05
<50 years old	9 (28.1 %)	7 (21.2 %)		
≥ 50 years old	23 (71.9 %)	26 (78.8 %)		
Marital status			0.29	>0.05
Without spouse	6 (18.8 %)	8 (24.2 %)		
With spouse	26 (81.2 %)	25 (75.8 %)		
Educational level			4.203	<0.05
Elementary school and below	12 (37.5 %)	5 (15.2 %)		
High school and above	20 (62.5 %)	28 (84.8 %)		
Economic situation	0.013	>0.05		
Good	15 (46.9 %)	15 (45.4 %)		
General	17 (53.1 %)	18 (54.5 %)		

表 2 帕金森抑郁相关因素的 t 检验结果

Table 2 Results of t test for related factors of depression in PD

Factors	PDD group($\bar{x}\pm s$)	PDND group($\bar{x}\pm s$)	t	Sig.
Duration of disease (year)	3.0± 3.1	4.3± 2.3	-2.036	<0.05
MMSE score	22.0± 4.3	25.1± 3.5	-3.264	<0.01
Webster score	11.0± 3.9	8.3± 4.3	2.678	<0.01

2.3 病程和 PD 严重程度是抑郁的危险因素

将上述单因素分析有意义的 4 个因素即 病程、文化程度、MMSE 评分以及 Webster 评分，以及性别、年龄、经济状况等 7 个因素为自变量，以有无抑郁为因变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析，结果显示病程和 PD 严重程度是抑郁的危险因素，见表 3。

3 讨论

帕金森病可引起各种形式的精神障碍，根据 Aarsland[11]等人随访的研究报告，约 61%的 PD 患者至少出现一种精神障碍症状，临床类型以抑郁状态、幻觉、意识障碍及智能障碍为常见。其中抑郁是帕金森病最常见的伴发症状之一，严重影响 PD

表 3 帕金森抑郁相关因素的 Logistic 回归分析结果

Table 3 Results of Logistic regress ion analysis of related factors of depression in PD

Factors	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% (CI) for EXP(B)
Duration of disease	-1.109	0.394	7.932	0.005	0.330	(0.152,0.714)
Webster	-0.270	0.113	3.744	0.017	0.763	(0.612,0.952)
Constant	1.191	3.619	0.108	0.742		

患者的生活质量和疾病的预后。尽管对 PD 伴发抑郁已有较多研究,但在发生率、相关因素等方面尚存在争议,其发病率从 2.7 %～90 %不等[3]。本研究对 65 例原发 PD 患者进行检查,其中 32 例 (49.2 %) 出现抑郁症状,这与目前较为公认的帕金森病患者抑郁的发病率在 40%-50%[1,2]左右是一致的。

帕金森病伴发抑郁的机制尚未完全明确,多认为是多种因素共同作用的结果。Leentjens 等[12]通过对 100 多例帕金森氏病合并抑郁症患者的临床资料进行分析后认为帕金森病合并抑郁症只是运动障碍所导致的一种精神心理性异常, 但是 Nilsson FM 等[13]对 211245 例生活受损程度相似的 PD、骨关节炎、糖尿病患者的抑郁发生率进行比较,发现 PD 患者抑郁的发生率明显高于其他两组患者,这表明 PD 伴发抑郁不能完全用反应性因素来解释,帕金森病患者抑郁的发生的有其特殊的生物学基础,可能与去甲肾上腺素、多巴胺、5 一羟色胺的功能下降有关[14]。本文从年龄、性别、婚姻状况、经济情况、病程、文化程度、Webster 评分、MMSE 评分等多个因素对 PDD 组和 PDND 组患者进行比较,在单因素分析中,病程长、文化程度低、病情严重、认知功能受损的患者更容易产生抑郁障碍,这与文献报道的研究结果是相一致的[15,16,17]。病程越长,病情越严重,抑郁的发生率越高, 提示随着病情的进展, 影响了去甲肾上腺素能和 5-HT 能神经元及其通路, 单胺类神经递质含量下降[15]。文化程度越高的患者对帕金森本身疾病认识程度及对 PD 症状的不断进展的心理承受能力好,更不容易产生抑郁情绪[18]。而认知功能与抑郁的关系比较复杂,一些报道表明抑郁是 PD 患者认知功能受损的独立危险因素[19],另一些报道表明抑郁的发生与认知功能无关[20],这种差别产生的可能原因为对患者选择的差异及对认知障碍评价标准的不同。进一步的多因素 Logistic 回归分析显示病程、疾病严重程度是帕金森病患者抑郁发生的相关独立危险因素,这也说明了帕金森病患者抑郁的发生有其生物学基础,可能与 PD 有共同的发病机制,即随着 PD 病情的进展,影响了多巴胺能、去甲肾上腺素能、5-HT 能等单胺类神经元及其通路,造成单胺类神经递质含量下降,同时下降的单胺类神经递质也参与抑郁的发病。

综上所诉,帕金森病抑郁是社会心理与生物学因素共同作用的结果,在临床工作中应高度重视帕金森病抑郁,及早诊断,通过有效地控制运动症状减轻帕金森病抑郁的进展,给予适当的心理疏导,必要时进行抗抑郁治疗,从多方面进行综合干预,以提高患者的生活质量,改善疾病预后。

参 考 文 献(References)

[1] Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review [J]. Am J Psychiatry,1992,194(4):443

[2] Slaughter JR, Slaughter KA. Prevalence clinical manifestations, etiology and treatment of depression in Parkinsons disease [J]. Neuropsychiaty clin Neurosci, 2001,13(2):187

[3] Reijnders J.S, Ehrt U, Weber, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2007,23(2):183-189

[4] Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease [J]. Neurol Sci, 2006,248(1-2):151-157

[5] Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000,69(3):308-312

[6] Karlsen KH, Tandberg E, Arsland D, et al. Healthe related quality of life in Parkinson's disease:a prospective longitudinal study [J]. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2000,69(5):584-589

[7] 王新德. 帕金森病及帕金森综合征的诊断标准和鉴别标准[J].中华神经精神科杂志,1985,18(4) :256
Wang Xin-de. Parkinson's disease and Parkinson's syndrome diagnostic and identification of standard [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 1985,18(4) :256

[8] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 166-168
Zhang Ming-yuan. Psychiatric rating scale hand [M]. Chang Sha: Hunan science and technology press, 1998:166-168

[9] WebsterDD. Critical analysis of the disability in Parkinson's disease [J]. Modern Treatment,1986,5(2):257-258

[10] Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. et al. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. Psychiatr Res, 1975,12:189-198

[11] Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999,67(4):492-496

[12] Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, et a1. SSRls in thetreatment of depression in Parkinson's disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2003,18(6):552-554

[13] Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study [J]. Acta Psychiatr Scand, 2002, 106(3) : 202-211

[14] Schiffer RB. Parkinsons disease and depression;evidence for an atypical affective disorder[J]. Am J Psychiatry, 1988,145(5):1020

[15] 赵康仁,马震祥,吴颉言,等.帕金森病患者的抑郁及其相关因素 [J]. 临床神经病学杂志, 2001, 14(1): 33- 34
Zhao Kang-ren, Ma Zheng-xiang, Wu Jie-yan, et a1. Depression in Patients with Parkinson' s Disease and Related Factors [J]. Journal of Clinical Neurology, 2001, 147: 33- 34

[16] Nadeeka N.W. Dissanayaka, Anna Sellbach. Factors associated with depression in Parkinson's disease [J]. Affective Disorder, 2011,132 (1-2):82-88

(下转第 2983 页)

化的关系。但随着研究的不断深入,对于 FGF 家族的调控机制和功能的认识将不再局限于胚胎的发育。目前,FGF 信号通路的相关研究不仅揭示了其与牙齿发育的密切关系,某些研究也已经初步揭示 FGF 信号通路的异常表达与肿瘤的发生密切相关,深入研究该信号通路可能为肿瘤等相关疾病的临床治疗提供新的理论依据,同时对牙齿、毛发的再生性治疗也具有重要意义。

参 考 文 献(References)

[1] 郑莉琴,戴银清,张彦定. 牙齿发育与再生[J]. 组织工程与重建外科杂志, 2007,3(1):1-6
Zheng Li-qin, Dai Yin-qing, Zhang Yan-ding. Tooth development and regeneration [J]. Journal of Tissue Engineering and Reconstructive Surgery, 2007, 3(1):1-6

[2] Masato S.Ota, Mitsushiro Nakatomi, Sachiko Iseki, et al. Sonic Hedgehog and fgf signaling are important for tooth root development [J]. European Cells and Materials, 2007,14(2):45

[3] Ornitz D M, Itoh N. Fibroblast growth factors [J]. Genome Bio l, 2001, 2(3):3005. 1-3005,121

[4] Hacker U, Nybakken K, Perrimon N. Heparan sulphate proteoglycans: the sweet side of development [J]. Nat Revi Mol Cell Biol, 2005,6(7): 530-541

[5] Schlessinger J, Plotnikov A N, Ibrahimi O A, et al. Crystal structure of a ternary FGF-FGFR-heparin complex reveals a dual role for heparin in FGFR binding and dimerization [J]. Mol Cell, 2000,6(3):743-501

[6] Jun Han1, Julie Mayo, Xun Xu, et al. Indirect modulation of Shh signaling by Dlx5 affects the oral-nasal patterning of palate and rescues cleft palate in Msx1-null mice [J]. Development, 2009,136: 4225-4233

[7] William R, Jackmana, Bruce W, Draper b, et al. Stock. Fgf signaling is required for zebrafish tooth development[J]. Developmental Biology, 2004, 274:139-157

[8] P Kettunen, I Thesleff. Expression and function of FGFs-4,-8, and -9 suggest functional redundancy and repetitive use as epithelial signals during tooth morphogenesis [J]. Dev. Dyn, 2004,211:256-268

[9] Paivi Kettunen, Johanna Laurikkala. Associations of FGF-3 and FGF-10 with signaling networks regulating tooth morphogenesis [J]. Development Dynamics, 2000,219:322-332

[10] Harada H, Toyono T, Toyoshima K, et al. FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors [J]. Development, 2002, 129(6): 1533-1541

[11] Finch PW, Rubin JS. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair [J]. Adv Cancer Res, 2004, 91: 69-136

[12] Thimios A. Mitsiadis, Abigail S. Tucker, Cosimo De Bari. A regulatory relationship between Tbx1 and FGF signaling during tooth morphogenesis and ameloblast lineage determination [J]. Developmental Biology,2008,320:39-48

[13] Porntaveetus T, Otsuka-Tanaka Y, Albert Basson M, et al. Expression of fibroblast growth factors (Fgfs) in murine tooth development [J]. J Anat, 2011, 218(5): 534-543

[14] Carlton M Bates. Role of fibroblast growth factor receptor signaling in kidney development [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011 Aug ; 301 (2): F245-251

[15] Björn Behr, Philipp Leucht, Michael T Longaker, et al. Fgf-9 is required for angiogenesis and osteogenesis in long bone repair [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010 Jun 29,107 (26):11853-11858

[16] Ophir D Klein, George Minowada, Renata Peterkova, et al. Sprouty Genes Control Diastema Tooth Development via Bidirectional Antagonism of Epithelial-Mesenchymal FGF Signaling [J]. Dev Cell, 2006 Aug ,11 (2):181-190

[17] Thomas Aberg, Xiu-Ping Wang, Jung-Hwan Kim, et al. Runx2 mediates FGF signaling from epithelium to mesenchyme during tooth morphogenesis [J]. Dev Biol, 2004,270 (1):76-93

[18] M Mandler, A Neubüser. FGF signaling is necessary for the specification of the odontogenic mesenchyme [J]. Dev Biol, 2001,240 (2): 548-559

[19] A Neubüser, H Peters, R Balling, et al. Antagonistic interactions between FGF and BMP signaling pathways: a mechanism for positioning the sites of tooth formation. Cell [J]. 1997,90 (2):247-255

[20] X Nie, K Luukko, P Kettunen. FGF signalling in craniofacial development and developmental disorders [J]. Oral Dis, 2006,12 (2): 102-111

(上接第 2936 页)

[17] Giladi, N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease [J]. Neural Transm, 2000,107(1):59-71

[18] 陆菁菁,龙洁.帕金森病合并抑郁状态的发生率及相关因素分析[J]. 中国实用内科杂志,2005,25(9):839-841
Lu Jing-jing,Long Jie. Incidence and related factors of depression in Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2005,25(9):839-841

[19] Troster AI, Stalp LD, Paolo AM, et al. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression [J]. Arch Neurol, 1995,52(12):1164-1169

[20] Brown GL,Wilson WP,Parkinsonism and depression [J]. South Med, 1972,65:540-545