

帕金森病的认知功能改变

汤慈美 王新德

80 年代以来有关帕金森病 (PD) 认知功能改变方面的报道逐渐增多。现综述如下:

一、视空间能力的改变

PD 患者即使在疾病的早期其智力是正常的也可能出现视空间知觉的改变,这已为许多研究所证实。有人提出视空间功能应包含三方面的内容:刺激物在空间中相对位置的评定;将一些物体综合到一个统一的空间框架中的能力以及与空间概念有关的心理操作的执行能力等。

有人认为 PD 患者存在视空间方面的缺陷比 PD 时其他认知改变的可能性大。Hovestadt 等^[1]报告 PD 患者棒方向测验受损者最多,人面再认受损者次之,线方向测验受损者较少。空间知觉障碍的严重性与年龄、病程、智力或 PD 的严重性之间无相关。作者认为棒方向测验对 PD 是敏感的,在疾病的早期就能出现。Levin 等^[2]根据病程将患者分为三组:1~4 年为早期组,5~10 年为中期组,大于 10 年为晚期组。结果发现早期患者无论有无痴呆均对人面再认有高度选择性的下降。人面再认、视觉组织测验等随病程而下降,与有无痴呆关系不大。无痴呆患者线方向、包埋图测验保存较好。有痴呆的中期帕金森病患者线方向、视觉组织和包埋图测验有困难。有痴呆的晚期患者在所有视空间功能上均有损害。此研究说明 PD 时视空间能力确有下降,而有些视空间能力的下降与病程、痴呆是彼此相关的。

汤慈美等^[3,4]用形状辨别、线方向、棒框测验等测查视空间知觉,结果发现形状辨别受损最明显,棒框次之,线方向测验少部分患者有障碍。作者还发现有

53.6% 的 PD 患者对图形辨别有不同程度的障碍。未发现图形辨别障碍与年龄、病期、病程有关,但与文化水平有关。汤慈美等^[5]发现 PD 患者在拟空间综合能力方面的障碍并不如视空间知觉障碍那样明显,与视空间知觉测验成绩也无明显相关,而与各项智力测验成绩却有明显相关。因此,PD 患者拟空间综合能力稍有下降可能是由于智力减退所致。

二、记忆力的改变

陈蓓等^[6]用韦氏记忆量表 (WMS) 测验,发现 PD 组得分显著下降。得分等于或低于划界分 (79 分) 者占 65.4%。Cooper 等^[7]用 WMS 对早期未用药的 PD 患者进行测验,发现记忆商显著低于对照组。大部分研究发现对长时记忆 PD 患者是保存的,但在记忆过去事件的内容和发生时期之间存在着分离现象,即保持对事件内容的记忆,却不清事件发生时期的前后。说明对日期的记忆能力有选择性缺陷。在有痴呆的 PD 患者中,长时记忆也严重受损^[8]。在短时记忆的研究中又发现 PD 患者的即刻回忆受损,但在延迟回忆时未见明显缺陷。为此,Sagar 等^[9]应用词时间次序测验测查了 PD 患者,并与 Alzheimer 病 (AD) 患者与正常被试进行对照。结果发现,AD 组在任何间隔无论内容再认或新近辨别均比对照组差。PD 组在短刺激间隔时内容再认差于对照组,但在较长间隔后再认,则内容再认并不差于对照组。这与以前发现的 PD 患者即刻回忆受损,而延迟回忆正常是一致的。作者认为这可能反映了临床上的心理迟缓现象。Pillon 等^[10]报道 PD 患者在语词记忆相对保存的情况下,视空间定位的记忆严重受损。工作记忆是在进行复杂认知任务时提供临时贮存所必须信息的脑的系统。早期 PD 患者视觉空间的工作记忆选择性受损,而视觉物体在工作记忆相

对未受损^[11,12]。

三、智力的改变

PD 时智力有改变这已为许多研究所证实。但在早期的 PD 患者中则智力不一定有改变。如 Cooper 等^[7]用韦氏力量表 (WAIS) 测查轻度的尚未治疗的 PD 患者,智商均在正常范围。随着疾病的进展逐渐出现智力减退的现象。在早期研究中一般均用 WAIS 测查智力,有的研究发现仅操作智商 (PIQ) 减退。一般 PIQ 的下降比语言智商 (VIQ) 的下降更显著。由于 PD 时存在运动障碍不可避免地会给 PIQ 的成绩带来一定的影响。因此,检查结果往往难于准确地反映 PD 患者的智力状况。汤慈美等^[3]用简易智能状态检查 (MMSE)、WAIS 的语言分测验中的一些测验和瑞文推理测验测查智力。这些测验均无时间限制,仅有极少量的运动反应。结果发现,所有测查项目的成绩 PD 组均显著差于对照组。根据瑞文推理测验结果说明 PD 组中仍有少数患者智力达良好等级。智力水平与患者的病期及文化水平有一定关系,智力缺陷者均为文化水平较低的患者。Hayashi 等^[13]在 6 年的随访研究中,发现随着运动功能障碍的加重,P300 潜伏期延长,智力减退。

四、痴呆

一般认为痴呆最常见于老年 PD 患者。PD 患者的痴呆发生率约为 12%~30%^[14]。Mayeux 等^[15]通过将近 5 年的随访,发现痴呆的发生率为 69/1 000 随访人年。随着年龄的增加痴呆的发生率也增加,到 85 岁时 PD 患者发生痴呆的危险大约为 65%。Gatt 等^[16]对 PD 患者发生痴呆的危险因素进行了分析,发现占第一位的是受教育的水平,受教育少的人易患痴呆;其次为运动障碍的严重性;第三为年龄。Nussbaum 等^[17]对 250 例 PD 患者随访了 5 年,发现有或无痴呆

作者单位:100101 北京,中国科学院心理研究所(汤慈美);北京医院(王新德)

的 PD 组之间的死亡率未见显著差异,但高龄和认知功能的恶化与死亡率的增加有联系。

五、与语言有关的能力的改变

PD 患者的语言过程和对语言的理解一般是保存的。Cooper 等^[7]曾对早期未用药的 PD 患者进行了一系列语言功能的测查,发现理解和命名完全正常,但词语流畅性有轻度障碍,PD 组产生的词较少。作者认为词语流畅性的障碍更可能是与自我产生活动方面的缺陷和运动功能受损有关。

王新德等^[18]对 PD 患者进行了镜像书写的研究,发现 PD 患者镜像书写的发生率高,程度也较重。他们也发现 PD 镜像书写组与无镜像书写组之间的智力有显著性差异,说明 PD 时镜像书写的发生可能与智力有关。

六、与额叶有关的功能的改变

1. 顺序、时间次序和新近辨别方面的缺陷:近年来对额叶功能研究较多,发现了一些额叶病变时的认知障碍,其中之一就是对顺序、时间次序和新近辨别方面有障碍。Sagar 等^[19]研究了 PD 患者在顺序、时间次序和新近辨别方面的能力,发现与回忆内容相比较,PD 患者在回忆事件的日期时是受损的。在另一研究中,他们给被试看一系列词或图画。通过不同的时间间隔要求被试或是作新近辨别或是对内容进行再认。PD 患者在作新近辨别时有障碍,而再认未受影响。一般认为再认记忆与颞叶和间脑有关,而新近辨别则依赖于额叶功能,据此 Sagar 等提出 PD 患者在日期分辨和时间辨别上的障碍是由于额叶或它们的投射联系的病理所致。

2. 执行计划性操作的损害:额叶病变患者在执行有计划性的操作上常有缺陷。伦敦塔测验常用于测查计划性操作。Owen 等^[19]用伦敦塔测验测查 PD 患者,结果显示早期未用药的 PD 患者对此测验的操作是正常的。已开始用药但临床症状较轻(一、二期)的患者,则要花较多的时间去思考,以做出第一步的移动,但后面的移动并不慢,在操作的准确性上无明显损害。临床症状较严重的(三、四期)用药的患者则除了思考时间

长以外,操作的准确性也受损。Owen 等发现尽管额叶病变患者和用药的 PD 患者在进行本测验时均受损,但两者的表现是有所不同的。在起始思考时间,即第一步移动以前的计划时间,用药的 PD 患者均延长,而额叶病变患者无影响。在第一步以后的思考时间额叶病变患者延长,而 PD 患者未受影响。额叶病变患者操作的准确性减少,而 PD 患者仅是症状严重的才明显受损。作者认为作业操作的不同方面可能与神经环路内各独立成分的功能有关。如计划的准确性和效率可能主要由在额叶本身内的机制来调节,而思考速度可能由源于皮质下分布到前额皮质或尾核的神经递质系统来调节。

3. 定势转换能力的损害:常用威斯康星卡片分类测验(WCST)来测查定势转换能力。PD 患者在 WCST 中有显著障碍,轻度未治疗的 PD 患者虽无智力异常,但在做 WCST 时可发生较多的坚持性错误。Lichter 等^[20]应用颜色匹配反转作业测查 PD 患者,在这测验中要求被试对红色目标按压一侧的按钮,而对绿色目标按压另一侧的按钮,根据这要求做反应若干次后,背景的颜色改变,这是一信号,要求被试反转刺激颜色和反应侧间的原来的关系。结果是在反转相对患者反应的准确性受损。

七、帕金森病时认知改变的机制

目前对 PD 患者的认知障碍尚缺乏一致的神经病理学解释。一般认为基底节在认知中有作用,其基础可能是与额纹状体环路的破坏有关。虽然 PD 的病理改变主要在皮质下结构,但基底节和额叶之间的皮质-皮质下多巴胺(DA)环路也受损,因此,PD 时的一些认知缺陷也可能是由于皮质-皮质下 DA 环路的破坏所致。最近对 PD 患者的额叶功能异常较注意,一般也都认为这与额叶和纹状体之间有紧密的解剖联系,纹状体内的 DA 耗竭导致前额叶内 DA 的耗竭所致,并为一些研究所证实^[21]。

PD 时也存在非 DA 能的神经化学缺陷,这可能对 PD 患者的情绪和一些认知的病理性改变起作用。由于非 DA 能系统也受累,因此,在认知、情绪和运动

缺陷之间可能存在分离现象。如 5-羟色胺代谢的改变可能是 PD 患者抑郁的基础,而与运动障碍无关。抗胆碱能制剂已经证明可使 PD 患者的记忆减退,尽管它可改善患者的运动障碍。

许多研究者发现 PD 患者的基底节的脑血流是增加的,但在大脑皮质中的发现却有不同。有人发现全脑血流减少,有人则发现额叶血流减少,还有人发现颞、顶部血流和葡萄糖代谢的减少,另有人发现有抑郁症状的 PD 患者额叶底部葡萄糖代谢减少。有报道 PD 患者的全脑、半球或局部脑血流量均减少,但脑血流量或血流量减少的程度与神经心理测验成绩之间未发现有明显相关。

八、药物治疗与帕金森病时认知改变的关系

在探讨 PD 认知改变的机制时往往会考虑到 PD 的一些认知改变是否与所应用的药物有关。另外为了探讨 PD 的认知改变是否与 DA 能系统功能受累有关。因此,一些作者重点研究了新诊断的尚未用药的 PD 患者的认知改变及用药前、后的认知改变。Portin 等^[22]报道未治疗的帕金森病患者语言和智商、视觉和运动知觉、记忆以及对额叶功能敏感的测验均受损。有人认为应用 L-dopa 对改善与额叶功能有关的操作有作用。还有研究发现与学习记忆有关的测验在用 L-dopa 后受损^[23]。但也有结果不一致的报道。

参 考 文 献

- 1 Hovestadt A, de Jong G, Meerwaldt JD, et al. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology*, 1987, 37: 485-487.
- 2 Levin BE, Llabre MM, Reisman S, et al. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 1991, 41: 365-369.
- 3 汤慈美, 刘颖. 帕金森病患者的智力和视空间知觉障碍. *中华老年医学杂志*, 1993, 12: 200-204.
- 4 汤慈美, 刘颖. 帕金森病人的图形辨别障碍. *心理学报*, 1993, 25: 258-263.
- 5 汤慈美, 刘颖. 帕金森病患者的拟空间综合能力. *中国临床心理学杂志*, 1995, 3: 65-67.
- 6 陈蓓, 刘剑立, 王跃心, 等. 震颤麻痹与智能障碍. *中国神经精神疾病杂志*, 1990, 16: 171-173.
- 7 Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, et al.

- Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*, 1991, 114: 2095-2122.
- 8 Lепlow B, Dierks C, Hermann P, et al. Remote memory in Parkinson's disease and senile dementia. *Neuropsychologia*, 1997, 35: 547-557.
- 9 Sagar HJ, Sullivan EV, Gabrieli JDE, et al. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's Disease. *Brain*, 1988, 111: 525-539.
- 10 Pillon B, Ertle S, Deweer B, et al. Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 1996, 34: 77-85.
- 11 Postle BR, Jonides J, Smith EE, et al. Spatial, but not object delayed response is impaired in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 1997, 11: 171-179.
- 12 Postle BR, Locascio JJ, Corkin S, et al. The time course of spatial and object learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 1997, 35: 1413-1422.
- 13 Hayashi R, Hanyu N, Tamaru F. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a 6 year follow-up study. *Parkinsonism Related Disorders*, 1998, 4: 81-85.
- 14 Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, et al. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1996, 53: 538-542.
- 15 Mayeux R, Chen J, Mirabello E, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, 1990, 40: 1513-1517.
- 16 Gatt SL, Hubble JP, Lyons K, et al. Risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. *Neuroepidemiology*, 1996, 15: 20-25.
- 17 Nussbaum M, Treves TA, Inzelberg R, et al. Survival in Parkinson's disease: the effect of dementia. *Parkinsonism Related Disorders*, 1998, 4: 179-181.
- 18 王新德, 蔡晓杰. 帕金森病患者镜像书写研究. *中华神经精神科杂志*, 1995, 28: 83-86.
- 19 Owen AM, James M, Leigh PN, et al. Frontal striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 1992, 115: 1727-1751.
- 20 Lichter DG, Corbett AJ, Fitzgibbon GM, et al. Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1988, 45: 854-860.
- 21 Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurology*, 1997, 244: 2-8.
- 22 Portin RI, Koivusalo A, Laihinen AO, et al. Cognitive deficits, motor disability and duration of illness in early Parkinson's disease. *J Clin & Exper. Neuropsychol*, 1989, 11: 396-399.
- 23 Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. "Frontal" cognitive function in patients with Parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*, 1988, 111: 299-321.

(收稿: 1999-05-31)

(本文编辑: 陈秀华)

· 论著摘要 ·

急性脑梗死患者淋巴细胞膜 CD29 表达与临床

薛慎伍 潘继军 张象温 李云峰 王树才

细胞表面粘附分子(CAMS)及其介导的细胞与细胞、细胞与细胞外基质(ECM)的粘附机制在急性脑梗死(ACI)形成中的作用,已引起人们极大的关注。目前,淋巴细胞膜整合素 β_1 -链 CD29 含量改变与 ACI 形成的关系尚未见报道。现将 60 例 ACI 患者血浆中淋巴细胞膜 CD29 含量检测结果报道如下。

资料:按 1995 年全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准诊断 ACI。ACI 组 60 例,均为男性,平均年龄 68 (60~82)岁。对照组为 24 名性别、年龄相匹配的健康人。按照病情程度又分为重症组(意识障碍,肢体完全瘫痪)34 例,平均年龄 66 (64~82)岁;轻症组(无意识障碍,肢体部分瘫痪)26 例,平均年龄 69 (60~78)岁。按病程长短又分为 1~6 小时组 24 例,平均年龄 69 岁;72 小时内 19 例,平均年龄 66 岁; > 96 小时

17 例,平均年龄 68 岁。均排除了血液系统、肿瘤及感染等疾病。

方法:(1)特殊试剂:异硫氰酸荧光素(FITC)标记单克隆抗体、CD29(鼠抗人 FITC)及免疫阳性对照抗体(羊抗鼠 IgG1-FITC);(2)淋巴细胞制备:患者入院后次日晨取静脉血 2 ml,肝素抗凝,1 500 r/min 离心,15 分钟,提取淋巴细胞层。再用 PBS 清洗 2 遍,弃上清液备用;(3)免疫标记:对照管加 CD29,再加 IgG1-FITC 羊抗鼠单抗 20 ul/L,室温避光反应 30 分钟,1 500 r/min,离心 15 分钟;实验管加 CD29-FITC 20 ul/L,室温避光 30 分钟,1 500 r/min,离心 15 分钟。PBS 清洗 1 次;(4)流式细胞仪检测:光源 488 nm 的氩离子激光,上机前将变异系数调整在 2% 以内,收集 10^4 个细胞,用美国 BD 公司 Macintosh 650 计算机处理数据。

结果:ACI 组 CD29 含量为 $(49 \pm 23)\%$,显著高于对照组的 $(11 \pm 5)\%$,差异有显著意义 ($P < 0.01$)。重症组 CD29

含量为 $(57 \pm 24)\%$,高于轻症组的 $(41 \pm 22)\%$,差异有显著意义 ($P < 0.05$)。ACI 发病 6 小时内的患者 CD29 含量为 $(58 \pm 25)\%$,显著高于发病 96 小时以上患者的 $(41 \pm 23)\%$,差异有显著意义 ($P < 0.05$)。

讨论:CD29 是整合素 β_1 -链纤维蛋白受体(CP α),具有介导细胞粘附的作用,这种糖蛋白复合物有广泛的细胞反应性。本组结果表明,ACI 患者 CD29 含量显著高于正常对照组,重症组和 ACI 早期 CD29 含量增高显著。提示:(1)CD29 含量异常增高参与了脑梗死形成的过程;(2)CD29 含量高低与病情程度有关;(3)CD29 增高可列入早期诊断 ACI 的主要参考指标之一;(4)对 CD29 增高者给予适当的干预,有利于降低 ACI 的发病率,改善患者的预后。

(收稿: 1999-02-24 修回: 1999-05-06)

(本文编辑: 李文慧)

作者单位: 250031 济南军区总医院神经内科