

帕金森病患者轻度认知损害与胰岛素抵抗的相关性

鲍娟, 谈跃, 曹海, 赵晓红, 王曦, 张媛媛, 赵青

(昆明医科大学第二附属医院干疗三科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 研究胰岛素抵抗与帕金森病患者轻度认知功能障碍 (PD-MCI) 的关系, 以期早期发现帕金森病患者的认知损害并进行干预. **方法** 入选 2013 年 8 月至 2015 年 2 月昆明医科大学第二附属医院住院的 94 例帕金森病患者, 经 HOMA 稳态模型评估分为胰岛素抵抗组 43 例与非胰岛素抵抗组 51 例. 胰岛素敏感指数测定胰岛素抵抗程度. 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评估患者认知功能, Zung 氏抑郁自评量表 (SDS) 评估患者抑郁情况. **结果** 胰岛素抵抗组 PD-MCI 的发生 (61.5%) 显著高于非胰岛素抵抗组 (29.6%); PD-MCI 患者中有 72.2% 存在胰岛素抵抗, 明显高于 PD-MCI 患者 (29.3%); 轻度胰岛素抵抗组 PD-MCI 发生率 (55.2%) 明显低于重度胰岛素抵抗组 (81.5%); 与非胰岛素抵抗组相比, 胰岛素抵抗组 MoCA 评分显著减少, SDS 评分显著增加, 尤以重度胰岛素抵抗组明显. Logistic 分析显示胰岛素抵抗是 PD-MCI 的独立影响因素之一. **结论** 胰岛素抵抗可能是帕金森病患者发生轻度认知损害的危险因素, 改善胰岛素抵抗情况可能有助于降低患者认知功能损害及抑郁的发生.

[关键词] 帕金森病; 轻度认知损害; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 12-0047-05

The Relationship between Mild Cognitive Impairment and Insulin Resistance in Parkinson's Disease

BAO Juan, TAN Yue, CAO Hai, ZHAO Xiao-hong, WANG Xi, ZHANG Yuan-yuan, ZHAO Qing
(Dept. of Geratology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between mild cognitive impairment and insulin resistance (IR) in Parkinson's disease (PD-MCI), and to provide a new way to diagnose and treat PD-MCI in the early stage. **Methods** 94 patients with Parkinson's disease in our hospital were included from August 2013 to February 2015. All the patients were divided into insulin resistance group (43 cases) and non-insulin resistance group (51 cases) by homeostasis model assessment. Insulin sensitivity index, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Self-rating Depression Scale (SDS) were used to estimate the severity of IR, patients' cognitive function and depression degree, respectively. **Results** The incidence of PD-MCI in IR group (61.5%) was significantly higher than that in non-IR group (29.6%). There was 72.2% of patients with PD-MCI suffered IR and the rate was much higher than that of patients with non PD-MCI (29.3%). The incidence of PD-MCI in mild IR group (55.2%) was significantly lower than that in severe IR group (81.5%). Compared with the non-IR group, the score of MoCA in IR group was much lower, and the score of SDS was higher, especially in severe IR group. Logistic analysis showed that IR was one of the independent risk factor for PD-MCI. **Conclusion** IR may be the risk factor for PD-MCI. The improvement of the degree of IR may help to decrease the development of cognitive impairment and depression.

[Key words] Parkinson's disease; Mild cognitive impairment; Insulin resistance

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 (2011FBZ36)

[作者简介] 鲍娟 (1979~), 女, 云南曲靖市人, 医学博士, 讲师, 主要从事脑血管病与痴呆研究工作.

[通讯作者] 谈跃. E-mail: 973468279@qq.com

目前已普遍认为帕金森病 (parkinson's Disease, PD) 的非运动症状对患者的影响与运动症状同样重要. 非运动症状包括认知功能损害, 情感障碍、精神症状、睡眠障碍和自律功能障碍等^[1]. PD 患者早期即可出现认知功能的缺损, 帕金森病轻度认知损害 (mild cognitive impairment in Parkinson's disease, PD-MCI) 可能是帕金森病人最终发展为帕金森痴呆的高危因素. 早期诊断 PD-MCI 并对其进行干预, 有利于改善患者的预后^[2]. 目前大多数研究均表明高龄, 发病年龄较晚, 病程长, 幻觉以及抑郁等均为 PD-MCI 的危险因素^[3], 但对于糖代谢功能异常与 PD-MCI 发生风险之间的关系还待进一步研究. 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是引起糖代谢异常的主要原因之一, 本研通过探讨 IR 与 PD-MCI 发生风险间的关系, 为 PD-MCI 的防治以及预后改善提供思路.

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 8 月至 2015 年 2 月期间在昆明医科大学第二附属医院干疗三科住院 PD 患者共 94 例, 其中男性 60 例, 女性 34 例, 年龄 59~84 岁, 平均(71.4 ± 11.2)岁, 病程 3~20 a. 诊断均符合中华医学会神经病学分会运动障碍及 PD 学组制定的帕金森病诊断标准^[4], 所有患者为自愿参加本研究, 并表示如实回答问题, 积极配合完成问卷调查.

排除标准: (1) 帕金森综合征, 帕金森叠加综合征, 帕金森病痴呆, 重度抑郁患者; (2) 阿尔茨海默病, 血管性痴呆等其他引起痴呆的疾病. (3) 药物性、毒物性、外伤性、脑炎、脑血管意外、酒精滥用等其他原因引起的认知功能障碍患者; (4) 明确存在有精神疾病、精神障碍者、不能配合完成体格检查及问卷调查的患者; (5) 有其他严重的心、肝、肾功能不全可能影响其认知功能者.

1.2 研究方法

1.2.1 一般情况的评定 采集 94 例帕金森病患者的基本情况 (性别, 年龄, 病程长短, 受教育程度, 身高、体重、既往史等).

所有患者晨空腹静脉血进行胰岛素 (fast insulin, FINS)、血糖 (fast plasma glucose, FPG), 血脂、肝、肾功等测定, 餐后 2 h 血糖测定; 均进行头颅 CT 及 MRI 影像学检查, 血、尿常规、心电图、胸片等辅助检查.

1.2.2 HOMA 稳态模型分组^[5] HOMA 稳态模型

(Homeostasis model assessment): 是目前广泛应用于临床评价糖尿病人胰岛素抵抗水平与胰岛 β 细胞功能的常用指标.

$$\text{胰岛素抵抗指数} = \frac{\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}}{22.5}$$

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{FINS} \times \text{FPG}}{22.5}$$

$$\text{HOMA-IS} (\beta \text{ 细胞功能指数}) = \frac{\text{空腹胰岛素} \times 20}{\text{空腹血糖} - 3.5}$$

$$\text{HOMA-IS} = \frac{\text{FINS} \times 20}{\text{FPG} - 3.5}$$

用调查人群的上 1/4 百分位数 HOMA-IR > 2.8 为胰岛素抵抗的诊断标准. 按 HOMA-IR > 2.8 将入组患者分为胰岛素抵抗组 43 例与非胰岛素抵抗组 51 例.

1.2.3 胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 测定^[6] 采用我国李光伟教授提出的根据空腹胰岛素 (FINS) 和空腹血糖 (FPG) 计算 ISI.

$$\text{ISI} = \frac{\ln 1}{\text{FPG} \times \text{FINS}}$$

ISI 越低, 表示胰岛素抵抗越严重. 43 例胰岛素抵抗患者分为重度胰岛素抵抗 14 例 (ISI ≤ -4.1800), 轻度胰岛素抵抗 29 例 (ISI > -4.1800).

1.2.4 认知功能损害的评定 采用蒙特利尔认知评价量表 (montreal cognitive assessment, MoCA)^[7] 中文版北京量表评定认知功能, 总分 30 分. MOCA ≥ 26 分: 无认知损害 (non-cognitive impairment in Parkinson's disease PD-MCI); 21~26 分: PD-MCI; <21 分: 痴呆.

1.2.5 患者抑郁评测状态的评定 研究对象抑郁状态的评定, 排除重度抑郁患者: 使用 Zung 氏抑郁自评量表^[8] (self-rating depression scale, SDS). 其含有 20 个项目, 分为 4 级评分的自评量表. 我国以 SDS 标准分 ≥ 53 分为有抑郁症状, 53~62 分为轻度抑郁, 63~72 分为中度抑郁, ≥72 分为重度抑郁.

1.3 统计学方法

应用 SPSS 统计学软件进行资料的统计学处理, 正态计量资料的数据以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态计量资料对数转化后如果成正态分布, 则进行数据转化, 以其几何均数代表其平均水平. 正态计量资料两组间比较采用 *t* 检验, 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 帕金森病认知功能障碍发生的危险因素, 各变量间相关分析采用单因素相关分析及多因素非条件 Logistic 回归分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 帕金森患者胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组的基线资料比较

2 组间的各项一般情况比较, 除糖尿病患病差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1.

2.2 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组轻度认知损害发生率的比较

胰岛素抵抗组 43 例中 PD-MCI 26 例 (61.5%), PD-NCI 17 例 (39.5%), 非胰岛素抵抗组 51 例中有 PD-MCI 10 例 (29.6%), PD-NCI 41 例 (80.4%), 胰岛素抵抗组 PD-MCI 的发生显著高于非胰岛素抵抗组, 而无轻度认知损害低于非胰岛素抵抗组 ($P < 0.05$), 见表 2.

2.3 PD-NCI 与 PD-MCI 患者中胰岛素抵抗出现率的比较

PD-MCI 患者中有 72.2% 存在胰岛素抵抗, 明显高于 PD-NCI 患者的 29.3%, 而 PD-NCI 患者中无胰岛素抵抗者 (70.7%) 显著高于 PD-MCI 患者 (29.35%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3.

2.4 胰岛素抵抗程度与帕金森病认知功能障碍的关系

轻度和重度胰岛素抵抗的 PD-MCI 发生率比较结果显示, 轻度胰岛素抵抗组 PD-MCI 发生率 55.2% 明显低于重度胰岛素抵抗组 81.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4.

2.5 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组 MoCA 评分、SDS 评分比较

与帕金森病非胰岛素抵抗组相比, 胰岛素抵抗组 MoCA 评分显著减少, SDS 评分显著增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 尤以重度胰岛素抵抗组明显 ($P < 0.05$), 见表 5. 表明随着胰岛素抵抗程度的增加, 患者的 MoCA 评分就越低, 认知损害越严重, 同时抑郁程度越重.

2.6 PD-MCI 相关危险因素的 Logistic 分析

PD-MCI 与其相关因素的 Logistic 分析, 以轻度认知损害作为因变量 y , 其相关危险因素高血压、糖尿病、高脂血症、IR、SDS、吸烟、饮酒、病程分别定义为协变量. 进入的变量为病程, 胰岛素抵抗, SDS 抑郁评分, 见表 6. 即 PD 患者的病程越长、抑郁程度越重、胰岛素抵抗越严重, 越容易发生轻度认知损害, 胰岛素抵抗是 PD 患者发生认知功能损害的独立影响因素之一.

表 1 帕金森患者胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组的一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the clinical data between insulin resistance group and non-insulin resistance group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	胰岛素抵抗组 (n = 43)	非胰岛素抵抗组 (n = 51)
性别 (男/女)	25/18	28/23
年龄 (岁)	71.561 ± 7.434	69.313 ± 5.842
教育年限 (a)	4.692 ± 2.583	5.182 ± 2.781
糖尿病 [n (%)]	18(41.8)**	7(13.7)
高血压 [n (%)]	24(55.8)	31(60.8)
甘油三酯 (mmol/L)	2.541 ± 1.718	2.494 ± 0.652
总胆固醇 (mmol/L)	4.353 ± 0.627	4.418 ± 0.255
吸烟 [n (%)]	32 (74.4)	29(56.9)
饮酒 [n (%)]	28 (65.1)	23(45.1)
病程 (a)	13.669 ± 6.508	12.755 ± 5.839
SDS	67.078 ± 11.523	65.348 ± 10.621
空腹胰岛素 (mmol/L)	14.325 ± 5.271	13.658 ± 6.107

与非胰岛素抵抗组比较, ** $P < 0.01$.

表 2 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组轻度认知损害发生率的比较 (%)

Tab. 2 Comparison of the incidence of MCI between insulin resistance group and non-insulin resistance group (%)

项 目	胰岛素抵抗组 (n = 43)		非胰岛素抵抗组 (n = 51)	
	n	百分比 (%)	n	百分比 (%)
PD-NCI	17	39.5*	41	80.4
PD-MCI	26	61.5*	10	29.6

与非胰岛素抵抗组比较, * $P < 0.05$.

表 3 PD-NCI 与 PD-MCI 患者胰岛素抵抗出现率的比较 (%)

Tab. 3 Comparison of the incidence of insulin resistance between PD-NCI and PD-MCI groups (%)

项 目	PD-NCI (n = 58)		PD-MCI (n = 36)	
	n	百分比 (%)	n	百分比 (%)
胰岛素抵抗	17	29.3*	26	72.2
非胰岛素抵抗	41	70.7*	10	27.8

与 PD-NCI 组比较, * $P < 0.05$.

表 4 轻度胰岛素抵抗组与重度胰岛素抵抗组轻度认知损害的比较 (%)

Tab. 4 Comparison of the incidence of MCI between mild insulin resistance group and severe insulin resistance group (%)

项 目	轻度胰岛素抵抗 (n = 29)		重度胰岛素抵抗 (n = 14)	
	n	百分比 (%)	n	百分比 (%)
PD-NCI	13	44.8	4	28.5*
PD-MCI	16	55.2	10	81.5*

与轻度胰岛素抵抗组比较, * $P < 0.05$.

表 5 胰岛素抵抗组与非胰岛素抵抗组 MoCA、SDS 比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 5 Comparison of scores of MoCA and SDS between insulin resistance group and non-insulin resistance group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	胰岛素抵抗组 (n = 43)		非胰岛素抵抗组 (n = 51)
	轻度抵抗 (n = 29)	重度抵抗 (n = 14)	
MoCA	23.512 ± 0.473	21.373 ± 0.711 [△]	26.714 ± 0.479 [*]
SDS	62.482 ± 0.609	67.227 ± 1.028 [△]	55.421 ± 0.555 [*]

与胰岛素抵抗组比较, * $P < 0.05$; 与轻度胰岛素抵抗组比较, [△] $P < 0.05$.

表 6 PD-MCI 相关危险因素的 Logistic 分析

Tab. 6 Logistic analysis of the risk factors for PD-MCI

变 量	B	S.E	Wals	df	P	Exp (B)	95%CI
病程	0.892	0.403	4.252	1	0.041 [*]	2.181	1.025 ~ 5.073
胰岛素抵抗	1.369	0.402	11.63	1	0.001 [*]	3.943	1.672 ~ 8.583
SDS 评分	1.037	0.378	7.432	1	0.006 [*]	2.701	1.237 ~ 6.114
常量	-1.439	0.419	11.39	1	0.001 [*]	0.235	

* $P < 0.05$.

3 讨论

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是一种常见于中老年的中枢神经变性疾病, 临床上以静止性震颤, 运动迟缓, 肌强直和姿势步态障碍为主要特征, 我国 65 岁以上的人群患病率为 1 000/10 万^[9], 在未来 10 ~ 20 a 中, 其发病率将会增长一倍以上^[10], 严重地影响中老年患者的健康. 随着 PD 不断进展, 许多非运动症状也随之出现, 根据 Asrslan^[11]等人的随访的研究报告, 大约有 60% 的帕金森病患者会出现至少一种非运动性症状, 包括认知功能损害、抑郁状态、幻觉、意识障碍等, 其中认知功能损害是最常见的伴发症状之一, 认知功能减退发生率国外报道最高可达 80%^[12]. 认知功能损害可加重患者的抑郁和运动障碍, 加速疾病的恶化, 直接影响患者的生存质量^[13]. 帕金森病伴发轻度认知损害的机制尚未完全明确, 多认为是多种因素共同作用的结果, 大多数研究认为帕金森合并轻度认知损害可能与年龄、发病病程、教育程度有关^[14]. 近年来研究^[15]发现, 糖尿病与认知功能障碍及痴呆的关系密切, Bosco 等^[16]研究发现, 帕金森认知障碍组较认知功能正常组糖耐量减低, 而认知障碍组的空腹血糖、餐后 2 h 血糖均较认知正常组高, 但目前对于糖代谢紊乱与帕金森病认知障碍之间的关系研究仍较少.

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是胰岛素的外周靶组织 (主要为骨骼肌、肝脏和脂肪组织) 对内源性或外源性胰岛素的敏感性和反应性降低,

导致生理剂量的胰岛素产生低于正常的生理效应. 胰岛素是种重要的神经调质, 参与多种神经生物学进程, 尤其是能量稳态和认知过程, 胰岛素信号传导障碍与老化、代谢异常和神经退行性疾病可能相关. 本研究采用 HOMA-IR 反映患者血糖代谢, HOMA-IR ≥ 2.8 作为胰岛素抵抗的诊断标准, 胰岛素敏感指数对胰岛素抵抗程度进行分级, 采用蒙特利尔认知评价量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 评测患者认知功能状态, 同时评测患者的抑郁情况. 研究结果表明, 胰岛素抵抗组轻度认知损害的发生率显著高于非胰岛素抵抗组, 其中以重度胰岛素抵抗组更为明显, 并且随着胰岛素抵抗程度的增加, 患者的 MoCA 评分就越低, 认知损害越严重, 同时抑郁程度越重. 且有轻度认知功能障碍的 PD 患者中也检出了更高的胰岛素抵抗发生率. 同时, 本研究还进行了 PD-MCI 相关因素的 Logistic 分析, 结果表明 PD 患者的病程越长、抑郁程度越重、胰岛素抵抗越严重, 越容易发生轻度认知损害, 胰岛素抵抗是 PD 患者发生认知功能损害的独立影响因素之一. 目前对于 IR 在帕金森发病中的具体作用机制尚不完全清楚. 但是近有研究发现^[17]在帕金森的脑病变损害过程中胰岛素、胰岛素样生长因子 (insulin-like growthfactor1/2, IGF1/2) 及其受体 IGF1/2 的表达均下调, 同时 Plastino 等^[18]发现使用胰岛素治疗后可明显减缓认知功能损害进程, 调节大脑功能, IR 可能通过影响胰岛素及其相关信号通路进而对帕金森患者认知功能产生损害作用.

在临床工作中笔者应重视胰岛素抵抗对帕金森

患者认知功能损害的影响, 尤其伴发糖尿病的 PD 患者更易存在胰岛素抵抗. 本研究非前瞻性研究, 样本量小, 还需进行多中心、大样本、前瞻性研究证实 PD-MCI 与胰岛素抵抗的关系及其机制, 以期对引起 PD-MCI 的因素进行积极干预, 从而改善帕金森患者预后.

[参考文献]

- [1] HUGHES T A, ROSS H F, MINDHAM R H, et al. Mortality in parkinson's disease and its association with dementia and depression [J]. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(2):118 - 123.
- [2] 莫颖敏, 韩敏. 轻度认知功能障碍早期诊断与治疗进展[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(9):895 - 898.
- [3] HOBSON P, MEARA J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with parkinson's disease in the United Kingdom [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1 043 - 1 049.
- [4] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断 [J]. *中国临床神经科学*, 2006, 39(6): 408.
- [5] MATTEWS D R, HOSKER J P, RUDENSKI A S, et al. Homeostasis model assessment; insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28:412 - 419.
- [6] 李光伟, 潘孝仁, LILLIOJA S, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指标 [J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(10): 656 - 660.
- [7] 邓兵梅, 王丽娟, 彭凯润, 等. MoCA 量表在评估帕金森病患者认知功能中的应用 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(6): 517 - 519.
- [8] 李俊福, 于艳萍. 青年期和老年期抑郁症患者抑郁自评量表的对照研究 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2012, 20(4): 628 - 630.
- [9] 张颖冬. 帕金森病痴呆的表现特点与临床诊断 [J]. *内科理论与实践*, 2009, 4(4) 251 - 255.
- [10] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, et al. Projected number of People with parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. *Neurology*, 2007, 68(5):384 - 386.
- [11] AARSLAND D, LARSEN J P, LIM N G, et al. Range of neuropsychiatric disturbance in patients with Parkinson disease [J]. *Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67 (4):492 - 496.
- [12] ASRSLANG D, ZACCAI J, BRAYNE C. Systematic review of prevalence studies of dementia in parkinson disease [J]. *Mov-Disord*, 2005, 20:1255 - 1263.
- [13] FOFFAFT P, AMAR G, RAOUX N, et al. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 1999, 89: 171 - 187.
- [14] GREEN J, MCDONALD W M, VITEK J L, et al. Cognitive impairments in advanced PD without dementia [J]. *Neurology*, 2002, 59(9):1 320 - 1 324.
- [15] GOTZ J, HTNER L M, LIM Y A. Common features between diabetes mellitus and Alzheimers disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66:1 321.
- [16] BOSCO D, PLASTINO M, CRISTIANO D, et al. Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinsons disease [J]. *Neurol Sci*, 2012, 315:39.
- [17] TONG M, DONG M, MONTE S M. Brain insulin-like growth factor and neuro trophin resistance in parkinsons disease and dementia with Lewy bodies: potential role of manganese neurotoxicity [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(3):585 - 599.
- [18] PLASTINO M, FAVA A, PIRRITANO D, et al. Effects of insulin therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2 [J]. *Neurol Sci*, 2010, 288(1-2): 112 - 116.

(2015-08-06 收稿)