

· 帕金森病专题 ·

眼球运动联合平衡功能测试对帕金森病和进行性核上性麻痹的鉴别诊断价值

孙卓 钟文 周银平 王含 陈霞

100730 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院临床药理研究中心(孙卓、钟文、周银平), 协和转化医学中心(孙卓、钟文、周银平、王含), 神经内科(王含); 100195 创制药临床 PKPD 研究北京市重点实验室(孙卓、钟文、周银平); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心临床试验中心(陈霞)

通信作者: 王含, Email: wanghanpumch@163.com; 陈霞, Email: connie_6096@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.005

【摘要】目的 观察比较帕金森病(PD)和进行性核上性麻痹(PSP)患者的眼球运动和平衡特点。**方法** 采用横断面调查研究方法, 顺序入组 PD 和 PSP 患者, 对患者进行眼球水平运动和躯体摆动测试, 收集测试结果并比较组间以及与健康对照之间测试结果的差异。**结果** 入组 18 例 PD 患者[男 11 例, 年龄 67(60, 71)岁], 9 例 PSP 患者[男 7 例, 年龄 74(66, 78.5)岁]和 44 名健康人[男 15 名, 年龄 67.5(62, 71)岁]。分层回归分析结果提示, 在控制了年龄和性别的潜在影响后, 眼动指标和躯体摆动指标在健康人和 PD 患者间的差异有统计学意义($P < 0.01$), 眼动指标在健康人和 PSP 患者间的差异有统计学意义($P < 0.01$), 躯体摆动指标在健康人和 PSP 患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$), 眼动指标和躯体摆动指标在 PD 患者和 PSP 患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 眼动和躯体摆动指标相结合或许有助于鉴别 PD 和 PSP。

【关键词】 帕金森综合征; 帕金森病; 进行性核上性麻痹; 眼球运动; 躯体摆动

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673169); 国家“十三五”重大新药创制专项基金资助项目(2017ZX09304031-001); 国家“十三五”重点研发计划项目(2016YFC0105904XHW)

Value of differential diagnosis of the combination of eye movement and body sway examination on Parkinson disease and progressive supranuclear paralysis Sun Zhuo, Zhong Wen, Zhou Yiping, Wang Han, Chen Xia

Clinical Pharmacological Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China(Sun Z, Zhong W, Zhou YP); Union Translational Medical Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China(Sun Z, Zhong W, Zhou YP, Wang H); Neurology Department, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China(Wang H); Beijing Key Laboratory of Clinical PK and PD Investigation for Innovative Drugs, Beijing 100195, China(Sun Z, Zhong W, Zhou YP); Clinical Trial Center, Capital Medical University China National Clinical Research Center for Neurological Disease, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100070, China(Chen X)

Corresponding authors: Wang Han, Email: wanghanpumch@163.com; Chen Xia, Email: connie_6096@126.com

【Abstract】Objective To compare the characteristics of eye movement and body sway of patients with Parkinson disease (PD) and progressive supranuclear palsy (PSP). **Methods** A cross-sectional study was conducted in a sequential group of patients with PD and PSP. The patients were tested for the horizontal movement of the eyeball and the somatic swinging. Collect the results, and compare the differences between PD group, PSP group, and that of the health group. **Results** PD group consisted of 18 PD patients [male: 11, age: 67 (60, 71) years old]. PSP group consisted of 9 patients with PSP [male: 7, age: 74 (66, 78.5) years old]. Healthy group consists of 44 healthy people [male: 15, age: 67.5 (62, 71) years old]. The results of hierarchical regression analysis showed that the difference of eye movement index and somatic swinging index between healthy people and PD patients was statistically significant ($P < 0.01$) after controlling the potential effects of age and sex. The difference of eye movement index between healthy people and PSP patients was statistically

significant ($P < 0.01$). There was no significant difference of the body swinging index between healthy people and PSP patients ($P > 0.05$). There was no statistical significance of either eye movement index or body swinging index between the PD patients and the PSP patients ($P > 0.05$). **Conclusions** The combination of eye movement and body sway examinations might be helpful to identify PSP from PD.

【Key words】 Parkinsonism; Parkinson disease; Progressive supranuclear palsy; Eye movement; Body sway

Fund programs: National Natural Science Foundation Project (81673169); "13th Five-Year" National Major New Drug Projects (2017ZX09304031-001); National "13th Five-Year" Key Research and Development Project (2016YFC0105904XHW)

帕金森综合征是指具有运动迟缓和(或)肌张力增高和(或)震颤表现的运动障碍的总称,包括帕金森病(Parkinson disease, PD)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等,临床表现重叠性强,缺乏特异有效的生物学标志物,早期临床鉴别极其困难。经典的PSP(Richardson syndrome)具有核上性眼球垂直凝视功能障碍,是临床的标志性特征。但是,运动障碍病联盟(MDS)最新颁布的PSP诊断标准^[1]中提出,眼球垂直活动障碍并非变异性PSP(vPSP)的早期特征,也就是说vPSP和PD的早期鉴别仍然十分困难。

研究发现,眼球运动是一种复杂的运动,其神经通路与大脑、小脑和脑干的多个区域有关^[2]。早在1991年Nakamura等^[3]首次发现PD患者眼动速度较健康人慢,此后,眼球运动逐渐成为研究神经退行性疾病的独特窗口^[4]。研究发现,与健康人比较,PD和PSP患者水平方向的眼动速度较慢,反应时间较长,精确度较差^[3-5]。但是,眼球运动障碍尚未引起国内外研究者的足够重视。此外,有研究显示,躯体摆动与神经系统密切相关,受试者服用镇静药后,会加剧躯体摆动^[6-7]。因此,本研究使用眼动和躯体摆动等量化指标,观察PD患者、PSP患者和健康人之间的差异,试图探索帕金森综合征鉴别诊断的新方法或为其诊断鉴别诊断提供有利信息。

一、对象与方法

1. 研究对象: PD患者均符合MDS(2015年)诊

断标准^[8],为临床确诊的PD。PSP患者均符合MDS(2017年)诊断标准^[1]中临床很可能的PSP(probable PSP)。根据入排标准共入组PD患者18例,PSP患者9例,健康人44名。所有患者均无眼部手术史,未服用精神及镇静类药物,排除精神疾病、眼科相关疾病等。健康人无明显神经系统疾病,且无眼部相关疾病及手术史。3组受试者的基线资料见表1。PSP患者的表型包括:经典RS型(PSP-RS)1例,帕金森型(PSP-P)5例,冻结步态型(PSP-PGF)1例,额叶型(PSP-F)1例。

2. 研究方法: 本研究为横断面研究,收集研究对象资料后对其进行眼动和躯体摆动测试。(1)眼动检查使用眼动仪ENG-V600,方法参照既往研究^[6-7]。通过计算机的系统进行评估,生成的参数包括:在每次任务中计算所有有效眼动的峰值速度(degree/s)、潜伏期(即反应时间, s)、准确度(%)、增益(%)的平均值。具体步骤如下:所有患者均在“开”的状态下进行测试。受试者处于暗室中,背靠椅子,头部固定,戴上内置感应器的眼罩,眼睛看向其正前方黑色LED的中心(眼睛到屏幕中心的距离约为100 cm),开始测试后受试者眼球随着红点移动。眼动测试包括:①扫视测试(水平方向, $\pm 20^\circ$):视野中红点从正中开始,在水平方以不同时间间隔出现在左右不同位置,测试共计2 min,重复测量3次以内。②追踪测试(水平方向, $\pm 20^\circ$):测试中红点以匀速先从屏幕正中运动到屏幕左侧,在从屏幕左侧运动到正中偏右,按照上述轨迹,往返于屏幕两侧,共计两分钟,

表1 3组受试者一般资料及疾病相关特征

| 项目 | 健康人(n=44) | PD(n=18) | PSP(n=9) |
|---------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| 男性(例) | 15 | 11 | 7 |
| 年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$] | 67.5(62.0, 71.0) | 67(60.0, 71.0) | 74(66.0, 78.5) |
| 病程[年, $M(P_{25}, P_{75})$] | - | 5.50(4.00, 9.75) | 3.00(2.00, 4.50) |
| MMSE[分, $M(P_{25}, P_{75})$] | - | 27.00(25.00, 29.25) | 27.00(18.50, 27.50) |
| UPDRSIII[$M(P_{25}, P_{75})$] | - | 12.00(7.00, 25.00) | 11.50(9.25, 23.00) |
| H-Y[$M(P_{25}, P_{75})$] | - | 2.0(2.0, 2.5) | 3.0(2.0, 3.0) |

重复测量3次以内。测试时要求受试者尽可能准确地跟踪红点,并避免任何不需要的注视转移。(2) 躯体摆动仪^[6-7]类似于Wright共济失调仪,集成受试者身体摆动时产生的单向通道的振幅,通过加和得到躯体摆动成绩。测试也在“开”的状态下进行。受试者站在测试仪器前120 cm处,闭目,双脚轻微分开,与肩同宽,尽量保持稳定。测试共计2 min,重复测量3次以内。

3. 数据处理: 使用Phoenix 64对眼动和躯体摆动产生数据进行处理。眼动数据处理: 每位受试者测量次数不等(分别为1~3次),且每次测量均包括左、右眼眼动成绩,若受试者眼动测量次数≤2次,需将每次测试的左右眼眼动成绩取平均值纳入分析;若受试者眼动测量次数>2次者,将平均值较好的两次成绩纳入分析(比如眼动峰速度、精确度和增益取数值较大者,反应时间取数值较小者)。躯体摆动数据处理,每位受试者测量1~3次,若测量次数≤2次,则全部纳入分析;若躯体摆动测量次数>2次,将数值较小的两次数值纳入分析。

4. 统计学方法: 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,对连续变量进行正态性检验和方差齐性检验,本研究各连续变量均为非正态分布连续变量,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量用例数(%)表示。采用分层回归分析方法,控制性别和年龄对眼动和躯体摆动影响,比较不同的疾病状态,对各指标成绩的影响, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并使用Phoenix 64制作年龄-眼动、躯体摆动指标散点图,直观显示3组受试者眼动、躯体摆动指标差异。

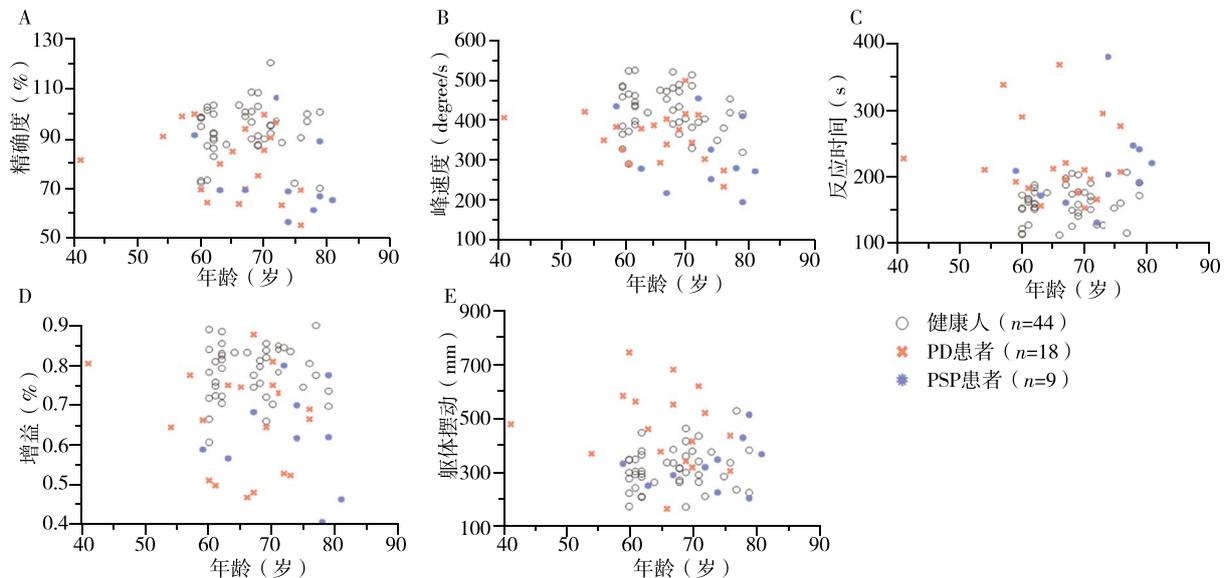
二、结果

见表2,图1。在控制了年龄和性别的潜在影响后,眼动指标和躯体摆动指标在健康人和PD患者间的差异有统计学意义($P < 0.01$),眼动指标在健康人和PSP患者间的差异有统计学意义($P < 0.01$),躯体摆动指标在健康人和PSP患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$),眼动和躯体摆动指标在PD患者和PSP患者间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体不同疾病状态与各测试指标关系,见图1。相同年龄,健康人精确度、峰速度和增益整体高于PD、PSP

表2 分层回归分析结果 [$M(P_{25}, P_{75})$]

| 项目 | 健康人(n=44) | PD(n=18) | PSP(n=9) | Δr^2 ^a | P值 ^a | Δr^2 ^b | P值 ^b | Δr^2 ^c | P值 ^c |
|---------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| 精确度(%) | 95.1(87.9, 100.6) | 80.8(68.3, 94.6) | 69.5(63.5, 87) | 0.201 | 0.001 | 0.274 | 0.001 | 0.082 | 0.777 |
| 峰速度(degree/s) | 425.8(385.8, 472.3) | 363.8(301.1, 408.8) | 281.3(263.4, 399.1) | 0.225 | 0.000 | 0.307 | 0.001 | 0.077 | 0.480 |
| 反应时间(s) | 164.9(152.2, 181.4) | 213.4(186.4, 283.6) | 217(171.4, 248.3) | 0.374 | 0.000 | 0.276 | 0.002 | 0.220 | 0.516 |
| 增益(%) | 0.80(0.73, 0.84) | 0.66(0.52, 0.76) | 0.68(0.52, 0.76) | 0.275 | 0.000 | 0.331 | 0.000 | 0.002 | 0.828 |
| 躯体摆动(mm) | 305.0(265.1, 364.7) | 469.3(349.5, 577.7) | 348.3(271.6, 402.8) | 0.292 | 0.000 | 0.059 | 0.727 | 0.084 | 0.056 |

注: Δr^2 分层回归分析中最终模型中拟合度的变化值; ^a健康人和PD患者比较, ^b健康人和PSP患者比较, ^cPD患者和PSP患者比较



注: A 年龄-精确度散点图; B 年龄-峰速度散点图; C 年龄-反应时间散点图; D 年龄-增益散点图; E 年龄-躯体摆动散点图

图1 年龄-各测试指标散点图

患者,反应时间和躯体摆动整体低于PD和PSP患者。

讨论 本研究发现,与健康人相比,PD和PSP患者的水平精确度较差,水平峰速度较慢,水平反应时间较长,与既往研究^[3-5]结果一致。眼球水平运动障碍目前被认为与患者内侧纵束的损伤^[4]或黑质网状部分的抑制输出^[9]有关。研究者还发现^[4-5],与健康人相比,PD和PSP患者增益较小,与本研究发现PD和PSP患者较健康人水平增益较小的结果也相一致。本研究结果的创新之处在于,入组的PSP患者除了经典的PSP-RS外,还有相当多的vPSP,提示PSP患者除了眼球垂直活动障碍之外,还可以出现明显的水平运动障碍,且可以见于各种类型的PSP。因此,本研究扩充了我们对PSP眼球活动障碍的认识。

躯体摆动检查发现,本组PD患者的躯体摆动成绩明显异常于PSP患者和健康对照。但值得注意的是,本组PD患者的H-Y分级均为3级以下,即临床尚未表现出明显的平衡障碍。而本组的PSP患者多数为H-Y 3级,却没有发现明显的躯体摆动成绩异常。这一观察结果提示,躯体摆动监测所提示的异常与帕金森综合征患者中线受累所致的平衡障碍并不对应。由于既往研究提示PD的功能环路中涉及小脑的参与^[10-11],甚至可能在发病机制和代偿机制中起到重要的作用,而PSP的小脑损害^[1, 12]极为罕见。因此,或许躯体摆动异常更多与小脑的受累有关。这一推测尚需在今后的研究中加以验证。

本研究虽然未见PD和PSP患者的躯体摆动成绩差异有统计学意义,但是从趋势图中可以看出,PSP患者躯体摆动成绩更倾向于健康人。因此,需要扩大样本量深入研究。

综合上述两项检查的结果,可以发现,PD和PSP患者均可出现明显的眼球水平运动异常,包括水平精确度较差,峰速度较慢,反应时间较长,增益较小而躯体摆动在PD患者中表现更为明显。因此,两种指标相结合有助于PD和PSP的鉴别。

本研究虽然采用分层回归分析方法,控制了因人口学信息差异对研究结果的影响,但是,纳入患者人数较少仍是本研究的不足之处,在后续研究中应扩大样本量,进一步证实研究者们在本研究的发现。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为王含、陈霞,研究实施为王含、陈霞、孙卓、周银平;资料收集及论文撰写为孙卓,数据整理及绘制图表为钟文、孙卓;论文修订及审校为王含

参 考 文 献

- [1] Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(6): 853-864. DOI: 10.1002/mds.26987.
- [2] Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(2): 74-85. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.273.
- [3] Nakamura T, Kanayama R, Sano R, et al. Quantitative analysis of ocular movements in Parkinson's disease [J]. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1991, 481: 559-562.
- [4] Gorges M, Maier MN, Roskopf J, et al. Regional microstructural damage and patterns of eye movement impairment: a DTI and video-oculography study in neurodegenerative parkinsonian syndromes [J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 1919-1928. DOI: 10.1007/s00415-017-8579-8.
- [5] Vintonyak O, Gorges M, Müller HP, et al. Patterns of Eye Movement Impairment Correlate with Regional Brain Atrophy in Neurodegenerative Parkinsonism [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(4-5): 117-126. DOI: 10.1159/000454880.
- [6] Chen X, Jacobs G, de Kam M, et al. The central nervous system effects of the partial GABA-A $\alpha 2, 3$ -selective receptor modulator AZD7325 in comparison with lorazepam in healthy males [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(6): 1298-1314. DOI: 10.1111/bcp.12413.
- [7] Chen X, Jacobs G, de Kam ML, et al. AZD6280, a novel partial γ -aminobutyric acid A receptor modulator, demonstrates a pharmacodynamically selective effect profile in healthy male volunteers [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(1): 22-33. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000251.
- [8] Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease [J]. *Cleve Clin J Med*, 2015, 82(9): 563-568. DOI: 10.3949/ccjm.82gr.15004.
- [9] Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(2): 74-85. DOI: 10.1038/nrneuro.2012.273.
- [10] Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 696-709. DOI: 10.1093/brain/aww360.
- [11] Mormina E, Arrigo A, Calamuneri A, et al. Diffusion tensor imaging parameters' changes of cerebellar hemispheres in Parkinson's disease [J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(3): 327-334. DOI: 10.1007/s00234-014-1473-5.
- [12] Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(9): 1312-1318. DOI: 10.1002/mds.22583.

(收稿日期: 2018-03-30)

(本文编辑: 赵金鑫)