

# 帕金森病患者抑郁症状与自主神经功能相关性研究

邬莎 章晓英 陈洁芳 王郑 施晓宏 格桑梅朵 迟淑梅

**摘要 目的** 明确帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者抑郁症状(PD depression, PDD)与自主神经功能之间的关系,揭示自主神经系统在PDD抑郁发作中的可能作用。**方法** 对2018年1月~2021年6月的住院PD患者进行24h HRV检测,比较三角指数(triangular index, TRIIDX)、平均正常R-R间期标准差(standard derivation of all NN intervals, SDNN)、平均5min内正常R-R间期标准差(standard derivation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments, SDANN)、所有R-R间期指数的标准差(standard derivation of all NN intervals index, SDNNIDX)、全程相邻R-R间期差的均方根(square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals, rMSSD)以及差值大于50ms相邻R-R间期占R-R间期总数的百分比(percentage difference between adjacent NN intervals that are greater than 50ms, pNN50)与抑郁症状之间的相关性。**结果** 经过对PDD和PD组间比较发现,两组间HAMD-24评分比较,差异有统计学意义,其余一般资料比较,差异均无统计学意义,HRV测量发现两组间TRIIDX、SDNN、SDANN、SDNNIDX、rMSSD、pNN50比较,差异均无统计学意义。而夜间TRIIDX、SDNN、SDANN、SDNNIDX、rMSSD、pNN50与PDD抑郁症状评分之间呈明显正相关,其余时间段HRV检测指标则未发现明显相关性。**结论** 自主神经的功能异常可能参与PDD患者抑郁发作过程,并有可能成为PD患者抑郁研究的一个潜在的靶点。

**关键词** 帕金森病 抑郁 自主神经系统 心率变异性

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.023

**Relationship between Parkinson's Disease Patient's Depressive Symptoms and Their Autonomic Function.** WU Sha, ZHANG Xiaoying, CHEN Jiefang, et al. Department of Neurology, Hangzhou Seventh People's Hospital, Zhejiang 310013, China

**Abstract Objective** To identify the relationship between autonomic function and PDD patient's depressive symptoms, and uncover the probability function of autonomic system in PD paroxysm. **Methods** Exam The inpatient PD patients 24H HRV between January 2018 and June 2021 was studied and the relationship between triangular index(TRIIDX), standard derivation of all NN intervals(SDNN), standard derivation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments(SDANN), standard derivation of all NN intervals index(SDNNIDX), square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals(rMSSD), percentage difference between adjacent NN intervals that are greater than 50ms(pNN50) and depressive symptom was compared. **Results** Between the PD and PDD groups, we did not find any results except HANMD-24. There were no differences in HRV between the two groups. But night time TRIIDX, SDNN, SDANN, SDNNIDX, rMSSD, pNN50 all showed significant correlation with depressive symptom. **Conclusion** The autonomic system may be involved in the process of the onset of PD depression, and this maybe a potential study target in PDD patients.

**Key words** Parkinson's disease; Depression; Autonomic nervous system; Heart rate variability

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种有复杂临床表现的神经系统疾病,既往研究认为PD主要以运动症状为主要特征,病理上主要表现为路易体增多、聚集及黑质多巴胺能神经元丧失<sup>[1]</sup>。然而,随着研究的进展,PD非运动症状越来越受到研究者的重视。抑郁症是PD非运动症状中的一个常见症状<sup>[2]</sup>。文献报道抑郁症症状在PD患者中的发生率约为

35%,但是由于与躯体症状重叠,抑郁症状常被人们所忽视,因此PD患者抑郁症状较少被患者及医生所重视<sup>[3]</sup>。心率变异性(heart rate variability, HRV)是检测自主神经功能的一项无创、简单、可重复的方法,被广泛地应用于自主神经的检测中。因此本研究选取有抑郁症状PD患者,观察其抑郁症状与其HRV的相关性,观察自主神经功能改变在合并抑郁的PD患者(PD depression, PDD)中的表现。

## 材料与方法

**1. 一般资料:** 收集2018年1月~2021年6月入住杭州市第七人民医院神经内科PD患者,可独立完

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2021430544)

作者单位:310013 杭州市第七人民医院

通信作者:迟淑梅,副主任医师,电子信箱:csm801109@163.com

成本实验所需神经内科、心理学及自主神经功能评测的患者,签署知情同意书,了解本实验目的及意义,自愿参与。本实验经杭州市第七人民医院医学伦理学委员会审批[伦理审批号:(2021年)伦审第(040)号]。纳入标准:①符合《中国帕金森病诊断标准2016版》诊断标准<sup>[4]</sup>;②意识清,可无障碍交流;③无精神及器质性病及遗传性疾病病史;④无严重的智能损害;⑤可独立完成本实验所需的测评。

2.24h 动态心率检测:所有被试人员在检测当日及前一日48h内禁烟、禁酒、禁咖啡、茶叶及剧烈运动,保持日常行为。于检查日清晨8时至次日8时佩戴Holter检测记录24h心率情况。

3. 自主神经评定指标:HRV检测包含全程、日间及夜间HRV时域检测指标,包含三角指数(triangular index,TRIIDX)、平均正常R-R间期标准差(standard derivation of all NN intervals,SDNN)、平均5min内正常R-R间期标准差(standard derivation of the averages of NN intervals in all 5-minute segments,SDANN)、所有R-R间期指数的标准差(standard derivation of all NN intervals index,SDNNIDX)、全程相

邻R-R间期差的均方根(square root of the mean of the sum of the square of differences between adjacent NN intervals,rMSSD)以及差值大于50ms相邻R-R间期占R-R间期总数的百分比(percentage difference between adjacent NN intervals that are greater than 50ms,pNN50)。全程HRV收集当日8时至次日8时数据,日间HRV收集13~17时HRV数据,夜间HRV收集23时至次日5时HRV数据。

4. 统计学方法:采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行统计分析,数据正态性检验使用K-S检验,因本实验数据经K-S检验均符合或近似符合正态分布特征,故组间比较使用t检验,相关性分析使用Pearson相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料:共收集到符合实验要求被试54例,根据汉密尔顿24项抑郁量表(HAMD-24)评分将其分为PD不合并抑郁组(PD组,34例)及PD合并抑郁组(PDD组,20例)。被试组间HAMD-24评分比较,差异有统计学意义(P<0.05),其余差异均无统计学意义,详见表1。

表1 PD组及PDD组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	PD组(n=34)	PDD组(n=20)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	63.18±6.99	65.20±9.30	-0.642	0.526
性别(男性/女性)	34(14/20)	20(6/14)	1.185	0.178
受教育年限(年)	5.29±4.45	5.60±5.70	-0.155	0.878
H-Y分级	2.24±0.83	2.10±0.88	0.401	0.692
UPDRS评分	24.06±10.24	30.50±13.59	-1.398	0.174
HAMD-24评分	4.18±1.88	21.30±6.07	-10.899	<0.001
HAMA评分	15.76±3.75	16.40±5.19	-0.369	0.715
等效左旋多巴(mg)	416.17±126.77	472.50±174.08	-0.971	0.341

H-Y.Hoehn-Yahr分级;UPDRS.帕金森病综合评分量表;HAMD-24.汉密尔顿24项抑郁量表;HAMA.汉密尔顿焦虑量表

2. PD与PDD组间夜间HRV时域差异及与抑郁症状评分相关性:分析发现两组被试HRV比较,差异无统计学意义,PDD组HAMD-24评分与PDD患者

夜间HRV呈明显正相关,详见表2。HAMA评分与HRV之间未发现明显相关性。

表2 两组间夜间HRV差异及与抑郁症状相关性( $\bar{x} \pm s$ )

项目	PD组(n=34)	PDD组(n=20)	组间t	组间P	Pearson r	Pearson P
TRIIDX	15.8±3.6	14.0±5.7	1.036	0.310	0.824	0.023
SDNN	63.6±9.5	63.0±25.2	0.096	0.924	0.826	0.022
SDANN	52.9±17.1	47.3±23.7	0.710	0.484	0.814	0.026
SDNNIDX	37.0±10.6	36.1±12.0	0.202	0.841	0.768	0.044
rMSSD	32.1±11.3	25.7±11.8	1.391	0.177	0.874	0.010
pNN50(%)	4.712±2.843	4.022±3.974	0.526	0.604	0.828	0.021

## 讨 论

自 1817 年 James Parkinson 描述 PD 后, 长久以来认为 PD 是一种以震颤、强直和运动迟缓等运动特征为主的进行性神经退行性疾病, 且发生率逐年上升<sup>[5]</sup>。一项全球性研究发现 2016 年诊断 PD 患者约 610 万, 较 1990 年提高了 2.4 倍<sup>[6]</sup>。随着研究深入, PD 非运动症状越来越受到研究者及临床医师的重视。PD 非运动症状包括认知功能减退、精神障碍、睡眠障碍、自主神经功能异常等, 且 PD 非运动症状可以先于 PD 运动症状出现在疾病的任何阶段<sup>[7]</sup>。

抑郁是 PD 常见的合并症, 并且可能早于运动症状发生<sup>[8]</sup>。它不仅与 PD 精神神经症状相关, 而且与 PD 晚期的痴呆也明显相关, 从而影响 PD 患者的认知功能和生活质量<sup>[9]</sup>。自主神经功能与抑郁症症状之间存在明显的相关性, 不合并 PD 的单纯抑郁症患者情绪失调、心理灵活性降低、社会交往减少与自主神经功能降低相关, 并且这些是与前额叶功能降低相关<sup>[10]</sup>。自主神经功能异常也是 PD 非运动症状中的重要的一项, 自主神经功能异常降低 PD 患者生活质量并提高病死率<sup>[11,12]</sup>。自主神经功能异常引起胃肠道功能异常, 这会影响 PD 患者服药药物动力学效果, 导致 PD 患者运动症状加重, 而神经性的体位性低血压会导致 PD 患者晕厥、摔倒和骨折。自主神经与 PD 患者的抑郁症状之间的关系也需要人们重视。

HRV 测量连续心跳之间间隔 (R – R 间期) 的变化, 从而反映自主神经功能, 时域分析是一种常用的 HRV 分析方法, 并且可应用于 PD 的诊断及其亚型分类中<sup>[13]</sup>。本实验结果表明, 虽然 PD 与 PDD 两组间 HRV 各项指标比较, 差异均无统计学意义, 然而夜间 HRV 指标与抑郁症状呈明显正相关, 而与 PDD 患者焦虑症状之间无明显相关性, 这表明 PDD 患者自主神经功能有可能与抑郁症状存在相关性。HRV 时域分析常用的数据 SDNN、SDANN、SDNNIDX, 它们分别表示记录周期内所有窦性心搏间期 (R – R 间期) 的标准差、5min R – R 间期平均值的标准差以及 24h 内连续 5min R – R 间期标准差平均数, 它们代表了交感、副交感神经总的张力及两者之间的平衡性, 同时 SDANN 还可以预测全因死亡率<sup>[14]</sup>。pNN50 为相邻心搏间期差值大于 50ms 的心搏数占全部心搏数的百分比, 它常用来反映副交感神经张力; rMSSD 为全程心搏间期差值的均方根, 也常常用来反映副交感神经张力。

TRIHDIX 为测量周期内所有心搏间期的总数除以 R – R 间期直方图的高度, 常用来评估一定时间内心

率总的变异程度, 是预测心房颤动心血管病死率的独立因素, 还可以预测全因死亡率<sup>[15]</sup>。综上所述, PDD 患者夜间 HRV 与抑郁症状之间存在明显的相关性, 这表明自主神经功能异常可能参与 PDD 患者发病过程, 并与 PD 患者抑郁症状相关。这一结果也与楼跃等<sup>[16]</sup>的结果相类似, 其研究不同运动类型的早期 PD 患者的非运动症状, 并认为自主神经功能异常与抑郁相关, 并可加重 PD 症状。值得注意的是, 虽然笔者研究发现 PDD 与单纯抑郁症患者抑郁症状均与 HRV 存在相关性, 但两者可能存在不同的病理机制, 对于单纯的抑郁症患者, 常认为前额叶皮质(尤其是前额叶背外侧皮质)及其相连接的脑区活动及这些脑区之间的功能脑网络连接活性减低是其主要的精神病理基础, 其并不存在多巴胺能神经元以及黑质纹状体系统的功能异常, 因此 PDD 与 HRV 之间的机制尚需进一步阐明<sup>[17,18]</sup>。

同时笔者研究发现, 全天及日间 HRV 同样的时域分析指标与抑郁症状之间则并未发现明确的相关性, 笔者认为这有可能是因为夜间被试的状态相对稳定, 而日间被试 HRV 则会受到日常活动的影响, 虽然已经要求被试避免烟酒、茶叶、剧烈运动等有可能会影响 HRV 检测的情况, 但是如进食、日常交流、运动等日常活动依然会影响 HRV 测量, 而被试之间日间活动规律的差异也是一个不可忽视的因素<sup>[19]</sup>。而夜间 HRV 则处于相对稳定的阶段, 因此夜间 HRV 指标更容易得到显著性结果, 全天及日间 HRV 与 PDD 抑郁症状之间的关系尚需进一步研究, 这可能需要今后开展多中心、大样本量的研究予以阐明。

综上所述, 夜间自主神经功能与 PDD 抑郁症状之间呈明显正相关, 这表明自主神经可能参与 PDD 患者抑郁发作的过程, 而自主神经功能异常也可能成为 PDD 缓解抑郁症状的一个潜在的研究靶点。

## 参考文献

- Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson disease [J]. Am Fam Physician, 2020, 102(11): 679–691
- Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease [J]. Pract Neurol, 2017, 17(5): 359–368
- Schrag A, Taddei RN. Depression and anxiety in Parkinson's disease [J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 133: 623–655
- 刘军. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(4): 268–271
- Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 337–350

(下转第 118 页)

- besity (Silver Spring), 2013, 21(1): 210–216
- 16 Horosz E, Bomba – Opon DA, Szymanska M, et al. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(3): 350–356
- 17 Chen D, Xia G, Xu P, et al. Peripartum serum leptin and soluble leptin receptor levels in women with gestational diabetes [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010, 89(12): 1595–1599
- 18 Tepper BJ, Kim YK, Shete V, et al. Serum retinol – binding protein 4 (RBP4) and retinol in a cohort of borderline obese women with and without gestational diabetes [J]. Clin Biochem, 2010, 43(3): 320–323
- 19 Bugatto F, Quintero – Prado R, Visiedo FM, et al. The influence of lipid and proinflammatory status on maternal uterine blood flow in women with late onset gestational diabetes [J]. Reprod Sci, 2018, 25(6): 837–843
- 20 Li SM, Wang WF, Zhou LH, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and postpartum [J]. Endocrine, 2015, 48(2): 519–527
- 21 López – Tinoco C, Roca M, Fernández – Deudero A, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late – onset gestational diabetes mellitus [J]. Cytokine, 2012, 58(1): 14–19
- 22 Yilmaz O, Kucuk M, Ilgin A, et al. Assessment of insulin sensitivity/ resistance and their relations with leptin concentrations and anthropometric measures in a pregnant population with and without gestational diabetes mellitus [J]. J Diabetes Complications, 2010, 24(2): 109–114
- 23 Pfau D, Stepan H, Kratzsch J, et al. Circulating levels of the adipokine chemerin in gestational diabetes mellitus [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 74(1): 56–61
- 24 Xu T, Dainelli L, Yu K, et al. The short – term health and economic burden of gestational diabetes mellitus in China: a modelling study [J]. BMJ Open, 2017, 7: e018893
- 25 穆光宗. 当代青年的“恐育”心理和生育观 [J]. 人民论坛, 2020, 22: 120–122
- 26 Pérez – Pérez A, Toro A, Vilariño – García T, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2): 716–727
- 27 Pérez – Pérez A, Guadix P, Maymó J, et al. Insulin and leptin signaling in placenta from gestational diabetic subjects [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(1): 62–69
- 28 赵海峰, 范鸣玥, 桑文淑, 等. 瘦素水平预测妊娠期糖尿病的临床价值 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11): 2466–2468
- 29 Bozkurt L, Göbl CS, Baumgartner – Parzer S, et al. Adiponectin and leptin at early pregnancy: association to actual glucose disposal and risk for GDM – A prospective cohort study [J]. Int J Endocrinol, 2018, 2018: 5463762
- 30 Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre – eclampsia [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(1): 2–11
- 31 Alwash SM, McIntyre HD, Mamun A. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a systematic review and meta – analysis [J]. Obes Res Clin Pract, 2021, 15(5): 425–430
- 32 Yan B, Yu Y, Lin M, et al. High, but stable, trend in the prevalence of gestational diabetes mellitus: a population – based study in Xiamen, China [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(5): 1358–1364
- 33 Vilariño – García T, Pérez – Pérez A, Dietrich V, et al. Increased expression of aquaporin 9 in trophoblast from gestational diabetic patients [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(8): 535–539

(收稿日期: 2022–02–25)

(修回日期: 2022–03–10)

(上接第 112 页)

- 6 GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 939–953
- 7 Hayes MT. Parkinson's disease and parkinsonism [J]. Am J Med, 2019, 132(7): 802–807
- 8 Assogna F, Pellicano C, Savini C, et al. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(4): 277–287
- 9 金丽莹, 苏闻, 金莹, 等. 帕金森病抑郁及其对生活质量的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(7): 510–514
- 10 Sgoifo A, Carnevali L, Alfonso Mde L, et al. Autonomic dysfunction and heart rate variability in depression [J]. Stress, 2015, 18(3): 343–352
- 11 Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non – motor features of Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(7): 435–450
- 12 Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies [J]. Mov Disord, 2018, 33(3): 372–390
- 13 陈菊萍, 秦丽娜, 韩漾, 等. 心率变异性对原发性震颤和早期震颤型帕金森病的诊断价值 [J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(4): 293–296
- 14 Geovanini GR, Vasques ER, de Oliveira Alvim R, et al. Age and sex differences in heart rate variability and vagal specific patterns – baependi heart study [J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 71
- 15 Hämmeler P, Eick C, Blum S, et al. Swiss – AF study investigators. Heart rate variability triangular index as a predictor of cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation [J]. Am Heart Assoc, 2020, 9(15): e016075
- 16 楼跃, 乔松, 王晏雯, 等. 不同运动亚型早期帕金森病的非运动症状研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 1487–1493
- 17 Madison A, Kiecolt – Glaser JK. Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human – bacteria interactions at the core of psycho-neuroimmunology and nutrition [J]. Curr Opin Behav Sci, 2019, 28: 105–110
- 18 Zhang A, Yang C, Li G, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and amygdala is related to depression status in major depressive disorder [J]. Affect Disord, 2020, 274: 897–902
- 19 Gronwald T, Hoos O. Correlation properties of heart rate variability during endurance exercise: a systematic review [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2020, 25(1): e12697

(收稿日期: 2022–01–06)

(修回日期: 2022–02–14)