

帕金森病非运动症状与纹状体囊泡单胺转运蛋白 2 密度的相关性

申婉晴 史新冲 张冰 何巧 罗淦华 易畅 张祥松

中山大学附属第一医院核医学科, 广州 510080

通信作者: 张祥松, Email: zhxiangs@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨帕金森病(PD)患者非运动症状(NMSs)和纹状体部位的囊泡单胺转运蛋白 2(VMAT2)密度之间的相关性。方法 2018 年 12 月至 2019 年 12 月从中山大学附属第一医院共前瞻性招募 29 名健康受试者[男 16 名,女 13 名,年龄(48.8±14.2)岁]和 67 例 PD 患者,PD 患者包括 31 例改良 Hoehn-Yahr(mH-Y) II 期患者[男 16 例,女 15 例,年龄(53.4±8.5)岁],36 例 mH-Y III 期患者[男 19 例,女 17 例,年龄(63.1±8.2)岁]。所有受试者均行¹⁸F-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪[¹⁸F-FP-(+)-DTBZ,¹⁸F-AV133]PET/CT 检查,以枕叶皮质为参照区,测定纹状体各亚区的特异性摄取比值(SURs)。PD 患者的 NMSs 通过临床量表进行评估。组间参数比较采用两独立样本 *t* 检验、单因素方差分析(最小显著差异 *t* 检验),最后通过 Pearson 相关分析和多元逐步回归分析来评估纹状体 SURs 与临床 NMSs 之间的相关性。结果 NMSs 统计结果发现,改良 mH-Y II、III 期 PD 患者之间抑郁[(3.51±1.34)与(11.36±3.87)分]、焦虑[(2.35±1.45)与(6.00±3.32)分]、睡眠障碍(132.90±12.26)与(110.34±19.69)分]及生活质量[(7.58±3.37)与(24.01±10.15)分]评分差异有统计学意义(*t*值:-10.573~5.439,均 *P*<0.05),但 2 组间认知评分差异无统计学意义(*t*=1.067,*P*>0.05)。健康受试者纹状体 SURs 为 1.28±0.22,mH-Y II 期与 III 期患者纹状体 SURs 分别为 0.65±0.16 和 0.31±0.14,3 组间差异有统计学意义(*F*=83.11,*P*<0.05),mH-Y II 期与 III 期两两比较差异也有统计学意义(*t*=9.116,*P*<0.05)。除认知评分外,PD 患者 NMSs 其余评分均与纹状体 SURs 相关(*r*值:-0.647~-0.426,均 *P*<0.05)。回归分析结果表明,总纹状体 SURs 是预测帕金森病睡眠量表(PDSS)及 PD 非运动症状量表(NMSS)评分的最佳变量(*R*²值:0.234、0.378,均 *P*<0.001),对侧尾状核 SURs 是预测汉密尔顿抑郁评定量表(HAMD)评分(*R*²=0.402,*P*<0.001)的最佳变量,对侧壳核的 SURs 是预测汉密尔顿焦虑评定量表(HAMA)评分(*R*²=0.204,*P*<0.001)的最佳变量。结论 PD 患者纹状体 VMAT2 减少与 NMSs 之间具有相关性,提示多巴胺供应减少可能在 PD 发展过程中发挥了重要作用。

【关键词】 帕金森病;囊泡单胺转运蛋白类;纹状体;氟放射性同位素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,发射型计算机

基金项目:广东省重点领域研发计划(2018B030337001)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200618-00223

Correlation between striatal vesicular monoamine transporter 2 and the non-motor symptoms in Parkinson's disease

Shen Wanqing, Shi Xinchong, Zhang Bing, He Qiao, Luo Ganhua, Yi Chang, Zhang Xiangsong

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Zhang Xiangsong, Email: zhxiangs@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the relationship between vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) density in the striatum and the non-motor symptoms(NMSs) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** From December 2018 to December 2019, 29 normal controls (16 males, 13 females, age: (48.8±14.2) years), 31 patients with PD at the Hoehn-Yahr (mH-Y) II stage (16 males, 15 females, age: (53.4±8.5) years) and 36 patients with PD at mH-Y III stage (19 males, 17 females, age: (63.1±8.2) years) in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were prospectively enrolled in this study. All subjects underwent ¹⁸F-fluoropropyl-(+)-dihydrotetrabenazine (¹⁸F-FP-(+)-DTBZ, ¹⁸F-AV133) PET/CT imaging, then the specific uptake ratios (SURs) of striatal subregions were measured with the occipital cortex as the reference background region. The clinical data, laboratory data and imaging results were collected. The NMSs of each patient were evaluated with Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Montreal Cognitive

Assessment (MoCA), Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) and Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). The independent-sample *t* test and one-way analysis of variance (the least significant difference *t* test) were used to compare data differences. Finally, the association of the striatal SURs with the clinical symptom scores were evaluated with Pearson correlation analysis and multivariable stepwise regression analysis. **Results** Significant differences were found in depression (3.51 ± 1.34 vs 11.36 ± 3.87), anxiety (2.35 ± 1.45 vs 6.00 ± 3.32), sleep disorder (132.90 ± 12.26 vs 110.34 ± 19.69) and life quality (7.58 ± 3.37 vs 24.01 ± 10.15) scores between the mH-Y stage II and the stage III patients (*t* values: from -10.573 to 5.439 , all $P < 0.05$), while cognitive scores did not differ significantly between the 2 PD groups ($t = 1.067$, $P > 0.05$). Compared with healthy control group (1.28 ± 0.22), the PD groups displayed a more marked decrease of SURs in the bilateral putamen and in the caudate nucleus (0.65 ± 0.16 and 0.31 ± 0.14 ; $F = 83.11$, $P < 0.05$), and the SURs of patients at stage II were higher than those of the patients at stage III ($t = 9.116$, $P < 0.05$). NMSs scores of PD patients, with the exception of cognition scores, were correlated with striatal SURs (*r* values: from -0.647 to -0.426 , all $P < 0.05$). Regression analysis showed that total striatum SURs was the best predictor of PDSS and NMSS scores (R^2 values: 0.234, 0.378, both $P < 0.001$), while contralateral caudate nucleus SURs were best predictor of HAMD scores ($R^2 = 0.402$, $P < 0.001$). The SURs of contralateral putamen were best variables for predicting HAMA scores ($R^2 = 0.204$, $P < 0.001$). **Conclusion** The correlation between the decreased striatal VMAT2 and a broad spectrum of NMSs in patients with PD is established, suggesting that the defect in dopamine supply may be an early abnormality promoting mechanisms leading to the development of NMSs in PD.

【Key words】 Parkinson disease; Vesicular monoamine transport proteins; Corpus striatum; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Guangdong Provincial Scientific Key R&D Program (2018B030337001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200618-00223

大部分帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 病例是原因不明的散发病例, 仅有 5%~10% 的病例具有遗传基础^[1]。静止性震颤、肌强直、运动迟缓及姿势平衡障碍等运动症状是 PD 的主要临床表现, 也是 PD 诊断的主要依据。PD 的非运动症状 (non-motor symptoms, NMSs) 包括抑郁、焦虑、嗅觉减退、认知障碍、自主神经紊乱和睡眠障碍等^[2]。越来越多的证据表明, NMSs 不仅是对非运动症状的反映, 还是与特定神经病理学相关的临床特征^[3-4]。但是相对于运动症状, 临床医护工作者对 NMSs 的识别率仍处于低水平, 改善 NMSs 的有效方法不多。

分子显像是目前研究 PD 发病机制的重要工具。借助于新型分子探针, PET 显像可以无创探测多巴胺传递通路的各个环节^[5-6]。囊泡单胺转运蛋白 2 (vesicular monoamine transporter 2, VMAT2) 负责将多巴胺从细胞质泵入突触小泡, 可以作为黑质细胞数量的客观标志物, 因此靶向 VMAT2 的¹⁸F-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪 [¹⁸F-fluoropropyl-(+)-dihydrotrabenazine, ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ, ¹⁸F-AV133] 有望成为诊断和评估 PD 的新型显像剂^[7]。在 PD 的早期阶段, 纹状体¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 摄取比值明显下降, 并且显像剂摄取比值下降与 PD 分期、疾病持续时间和运动症状评分之间存在显著联系^[8-9]。有文献报道 PD 患者经过纹状体脑深部电刺激治疗后, 抑郁和运动症状改善均同 VMAT2 以及葡萄糖代谢显像改变相关, 这提示 PD 患者的

NMSs 与纹状体 VMAT2 密度可能存在一定的关联^[10]。动物实验也表明 VMAT2 密度与嗅觉功能存在一定的关联^[11]。本研究利用¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 探索 PD 患者纹状体部位 VMAT2 的分布和 NMSs 之间的相关性, 以期阐明黑质多巴胺能系统在 NMSs 发生中所起的作用。

资料与方法

1. 研究对象。2018 年 12 月至 2019 年 12 月从广州中山大学附属第一医院神经内科门诊前瞻性招募健康受试者和 PD 患者。根据英国脑库 PD 临床诊断标准, 经神经科确诊且改良 Hoehn-Yahr (mH-Y) 分期不低于 2.0 的 PD 患者被招募用于本研究。进行 MRI 以排除患有脑损伤、感染等病变的患者。

最终纳入 29 名健康受试者 [男 16 名, 女 13 名, 年龄 (48.8 ± 14.2) 岁] 和 67 例 PD 患者 [31 例 mH-Y II 期患者, 男 16 例, 女 15 例, 年龄 (53.4 ± 8.5 岁); 36 例 mH-Y III 期患者, 男 19 例, 女 17 例, 年龄 (63.1 ± 8.2 岁)] 进行¹⁸F-FP-(+)-DTBZ PET/CT 显像。所有受试者均接受神经系统检查和统一帕金森病评定量表 (unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS) 评估。由专门研究运动障碍的神经科医师进行评估, 评估时患者均处于停药状态至少 12 h。

本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会批准 (批件号: 伦审 [2019] 050 号)。所有参与者在纳入研究之前均签署知情同意书, 研究人员对患者及其监护人讲解了研究目的和详细的显像过程。

2. 运动症状和 NMSs 评估。所有评估均在停用药物期间进行。将 UPDRS-III 用于评估 PD 患者的运动功能。使用汉密尔顿焦虑评定量表 (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) 和汉密尔顿抑郁评定量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) 分别评估焦虑和抑郁的严重程度^[10]; 使用帕金森病睡眠量表 (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS) 评估睡眠障碍; 使用蒙特利尔认知评估表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评估认知障碍。此外, 使用帕金森病生活质量问卷 (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire, PDQL) 和 PD 非运动症状量表 (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS) 评估生活质量和总体 NMSs。

HAMA 量表由 14 项组成, ≥ 14 分或更高 (总分 56) 表示临床焦虑状态。HAMD 量表由 17 项组成, 旨在测量个体抑郁症状的频率和强度, 常规临床截止分数范围从 14 到 20 (总分 68)。PDSS 是一个包含 15 个问题的问卷, 分数越高代表睡眠障碍越少 (总分 150)。MoCA 是轻度认知功能障碍的快速筛查工具, ≥ 27 分 (总分 30) 被认为是正常的。PDQL 量表是一个 37 项的自我评价问卷, 分数越低表示生活质量越好 (总分 185)。NMSS 是 30 个由临床医师主导的关于 NMSs 的频率和严重程度的访谈, 分数 < 10 分表示轻度 NMSs (总分 120)。

3. 数据采集。¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 由本院自制, 采用比利时 IBA 公司 Cyclone (R) 10/5 回旋加速器合成药物, 产品放化纯 $> 95\%$ 。在接受静脉注射 (370 ± 15) MBq ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 后, 受试者在安静无光线刺激的房间休息, 90 min 后行 PET/CT (荷兰 Philip Gemini GXL 16 型) 显像。以专用的头部扫描程序进行显像。PET 显像以三维模式进行, 扫描视野直径 250 mm, 10 min/床位, 采集 1 个床位。图像采用逻辑回归-最大行处理似然算法 (logistic regression-row action maximum likelihood algorithm, LOR-RAMLA) 迭代重建, 使用低剂量 CT 衰减校正后得到分辨率为 $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$ 的脑部 PET 图像。另外, 用德国 Siemens 3.0 T Magnetom TIM Trio MR 仪获得 T₁ 加权成像 (weighted imaging, WI) 和 T₂ WI。

4. 图像分析。用医学图像处理分析 (medical image processing, analysis, and visualization, MIPAV) 软件 7.4.0 对所有图像数据处理和分析。首先将每个受试者的 PET 图像配准到相应的 MRI 图像, 然后将其 MRI 图像空间归一化到蒙特利尔神经病学研究所 (Montreal Neurologic Institute, MNI) MRI 模板, 然后

将空间归一化参数应用于 PET 图像, 获得标准化的 PET 图像。使用 MRI 模板确定感兴趣区, 提取每个感兴趣区的摄取平均值。为了分析 NMSs 与黑质变性之间的特定关系, 本研究将纹状体分为壳核和尾状核。以枕叶皮质作为参考区域, 计算特异性摄取比值 (specific uptake ratios, SURs), 即 (目标摄取-参考摄取)/参考摄取。在 PD 患者中, 肢体起病侧的对侧大脑区域统一规定为对侧脑区, 与肢体起病侧同侧的大脑区域规定为同侧脑区。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 21.0 软件行统计分析。符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 组间比较使用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较用单因素方差分析及最小显著差异 *t* 检验。组间性别例数构成差异采用 χ^2 检验。用 Pearson 相关分析评估各亚组 SURs 与临床评估评分之间的关系。最后, 采用多元逐步回归分析确定与 NMSs 最相关的变量。 $P < 0.05$ 表示差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 组间临床资料及运动症状比较。健康受试者、PD mH-Y II 期患者、PD mH-Y III 期患者在年龄和性别分布方面差异无统计学意义 ($F = 0.741$, $\chi^2 = 0.763$, 均 $P > 0.05$)。mH-Y II、III 期患者间的疾病持续时间、UPDRS-III、肌强直、运动不能和姿态不稳定/步态不稳 (posture instability/gait disturbance, PI/GD) 评分差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 震颤评分差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 具体见表 1。

2. PD 患者 NMSs 统计分析。PD mH-Y II、III 患者 NMSs 评分如表 2 所示。2 组间的 HAMD、HAMA、PDSS、PDQL 和 NMSS 评分差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); MoCA 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 显像结果。表 3 显示了 PD mH-Y II、III 期患者和健康受试者的 ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 的各区域 SURs。PD 患者起病侧和对侧的 ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 的 SURs 不同, 并且从背侧到腹侧逐渐减少。与健康受试者相比, PD 患者的双侧壳核和尾状核 SURs 摄取减少 (均 $P < 0.05$)。II 期患者的双侧壳核和尾状核 SURs 明显高于 III 期患者的双侧壳核和尾状核 SURs ($P < 0.05$)。典型病例显像图见图 1。

4. 相关分析及回归分析结果。67 例 PD 患者纹状体 SURs 与临床运动症状和 NMSs 评分之间存在多重相关性 (表 4)。然而, 纹状体 SURs 与震颤评分和认知评分之间没有相关性 (均 $P > 0.05$)。PD 患者的运动评分 (UPDRS-III 评分) 与 HAMD 和 NMSS

表 1 2 组 PD 患者的疾病持续时间及运动症状比较结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	疾病持续时间 (年)	运动症状评分(分)				
			UPDRS-III	肌强直	运动迟缓	PI/GD	静止性震颤
mH-Y Ⅱ期患者	31	3.4±2.3	20.52±5.40	7.00±1.95	12.12±3.55	1.97±1.23	5.16±4.39
mH-Y Ⅲ期患者	36	5.0±1.9	37.33±10.45	9.50±2.24	19.50±5.85	5.33±2.45	3.55±3.07
<i>t</i> 值		-8.873 ^a	-7.957 ^a	-4.757 ^a	-6.048 ^a	-6.829 ^a	1.728

注: mH-Y 分期即改良 Hoehn-Yahr 分期, PD 为帕金森病, PI/GD 为姿态不稳定/步态不稳, UPDRS-III 为统一帕金森病评定量表的第三部分; ^a*P*<0.05

表 2 2 组 PD 患者非运动症状评分比较结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	非运动症状评分(分)					
		HAMD	HAMA	MoCA	PDSS	PDQL	NMSS
mH-Y Ⅱ期患者	31	3.51±1.34	2.35±1.45	25.87±4.11	132.90±12.26	7.58±3.37	13.61±8.50
mH-Y Ⅲ期患者	36	11.36±3.87	6.00±3.32	24.97±2.60	110.34±19.69	24.01±10.15	46.08±32.28
<i>t</i> 值		-10.573 ^a	-5.586 ^a	1.067	5.439 ^a	-9.214 ^a	-7.413 ^a

注: HAMA 为汉密尔顿焦虑评定量表, HAMD 为汉密尔顿抑郁评定量表, MoCA 为蒙特利尔认知评估表, NMSS 为非运动症状量表, PDQL 为帕金森病生活质量问卷, PDSS 为帕金森病睡眠量表; ^a*P*<0.05

表 3 各组受试者纹状体不同区域的¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 特异性摄取比值(SURs)比较结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	不同区域 SURs				
		对侧壳核	对侧尾状核	同侧壳核	同侧尾状核	纹状体
健康受试者	29	1.58±0.27	0.98±0.21	1.58±0.27	0.98±0.21	1.28±0.22
mH-Y Ⅱ期患者	31	0.72±0.21	0.75±0.24	0.46±0.13	0.67±0.21	0.65±0.16
mH-Y Ⅲ期患者	36	0.30±0.14	0.42±0.20	0.20±0.09	0.34±0.18	0.31±0.14
<i>F</i> 值		91.61	37.18	91.57	49.27	83.11
<i>t</i> 值 ^a		9.571	6.057	9.569	7.019	9.116

注: 患者为 PD 患者, ¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 为 ¹⁸F-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪; 3 组间比较, 全部区域 SURs 差异均有统计学意义(均 *P*<0.05); ^amH-Y Ⅱ期、Ⅲ期患者组间比较, 均 *P*<0.05

评分有相关性(*r* 值: -0.667、0.500, 均 *P*<0.001)。另外, UPDRS-III 评分也与 HAMA(*r* = -0.260, *P*<0.05)、PDQL(*r* = -0.635, *P*<0.001)、PDSS(*r* = -0.525, *P*<0.001) 评分相关, 而与 MoCA 评分(*r* = -0.241, *P*>0.05) 无关。

纹状体亚区的 SURs 随着疾病的发展而减少, 而且伴随着运动症状和 NMSs 同步加重, 因此使用回归分析来确定预测 NMSs 的变量, 结果发现整个纹状体的 SURs 是 PDSS 评分($R^2 = 0.234, P < 0.001$) 和 NMSS 评分($R^2 = 0.378, P < 0.001$) 的最佳预测变量, 对侧尾状核 SURs 为 HAMD 的最佳预测变量($R^2 = 0.402, P < 0.001$), 对侧壳核的 SURs 为 HAMA 的最佳预测变量($R^2 = 0.204, P < 0.001$)。

讨 论

PD 运动症状和 NMSs 都严重影响患者生活质量, 部分 NMSs 甚至出现在运动症状之前, 并且随着病情的发展, 几乎所有 PD 患者都会出现不同程度的 NMSs。有研究表明, NMSs 对患者生活质量的影响比运动症状更严重, 甚至加重 PD 患者的运动症状和生活障碍^[12], 而 NMSs 在临床实践中往往被低

估或被忽视^[13]。因此, 加大对 PD NMSs 的重视程度, 积极采取有效的治疗对提高患者生活质量有重要意义。目前治疗 PD 的最常用方法, 如多巴胺替代疗法, 对 NMSs 可能有一定益处。

VMAT2 是位于突触前膜内囊泡膜上的由 321 个氨基酸组成的转运蛋白, 属于质子泵依赖的 12 个跨膜域的膜蛋白, 其功能是转运单胺递质(多巴胺或 5-羟色胺)进入囊泡内, 以免胞质中过多的单胺递质氧化造成继发的细胞损害。研究发现在 PD 的病理发展过程中, 纹状体 VMAT2 密度和黑质神经元的数量有关^[14-15], 本研究也观察到纹状体¹⁸F-DTBZ SURs 的降低与 NMSs 评分之间密切相关, 这些都说明纹状体可能参与 NMSs 的进展。

Braak 等^[16]认为脑干中的非多巴胺能细胞在 NMSs 发展中发挥着重要作用, 并认为黑质受累只是 PD 病情发展更重的一个阶段。另一方面, 来自腹侧被盖区并投射至边缘系统和伏隔核的中脑边缘通路的介入, 也被认为对认知和情绪障碍有重要影响。先前的多巴胺转运蛋白(dopamine transporter,

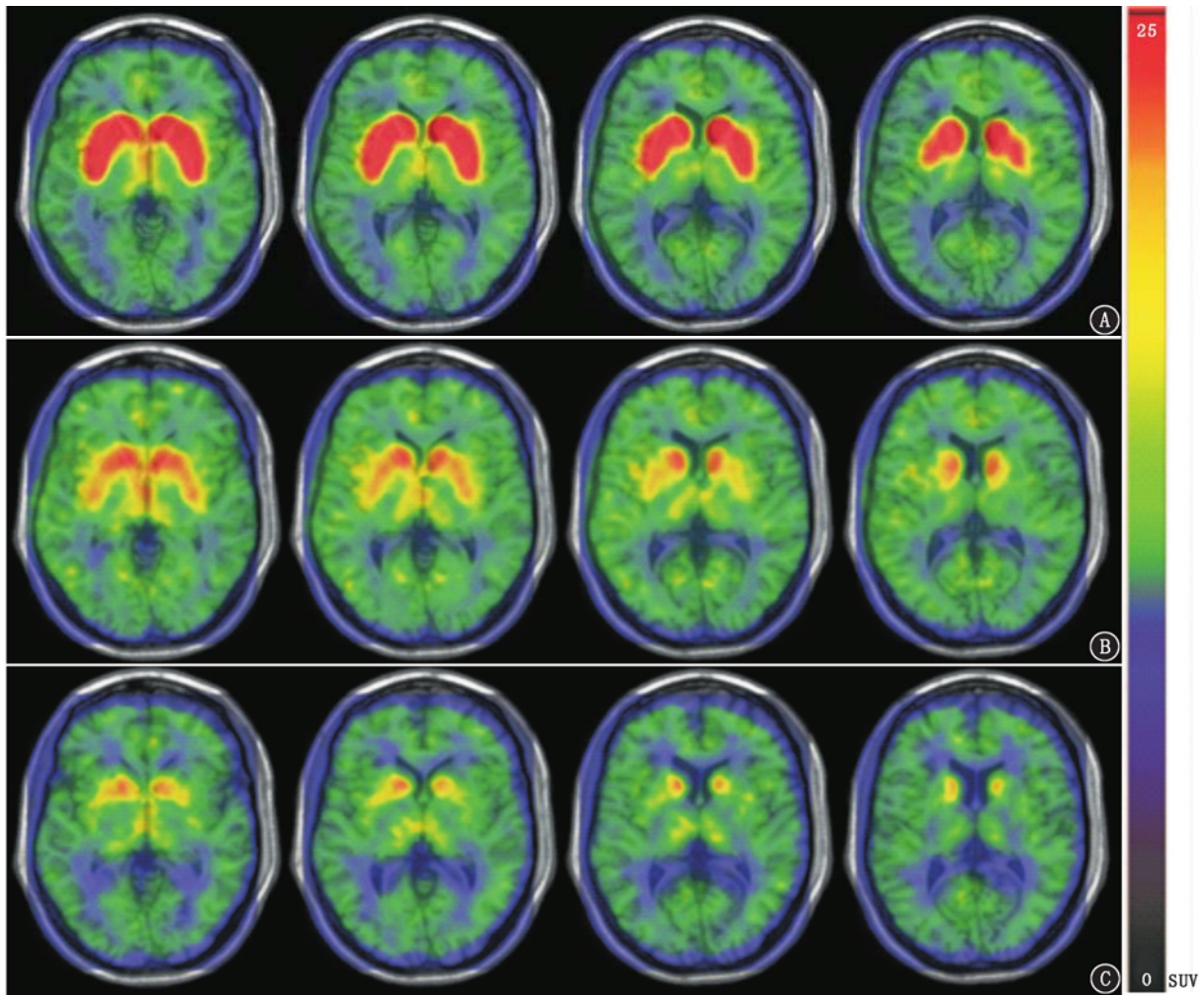


图 1 健康对照和帕金森病(PD)患者¹⁸F-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪 [¹⁸F-FP-(+)-DTBZ] PET 显像图(SUV 为标准摄取值)。与健康对照组(A)相比,PD 改良 Hoehn-Yahr(mH-Y) II 期患者(B)双侧壳核摄取明显减少,而 PD mH-Y III 期患者(C)壳核、尾状核均表现为摄取明显减少

表 4 67 例帕金森病患者纹状体不同区域¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 特异性摄取比值和临床症状间的相关系数

区域	UPDRS-III 评分	肌强直 评分	运动不能 评分	PI/GD 评分	静止性 震颤评分	HAMD 评分	HAMA 评分	MoCA 评分	PDQL 评分	PDSS 评分	NMSS 评分
对侧壳核	-0.548 ^a	-0.450 ^a	-0.447 ^a	-0.568 ^b	0.233	-0.634 ^a	-0.398 ^a	0.011	-0.607 ^a	-0.486 ^a	-0.606 ^a
对侧尾状核	-0.516 ^a	-0.434 ^a	-0.444 ^b	-0.521 ^a	0.233	-0.538 ^a	-0.368 ^c	0.103	-0.468 ^b	-0.431 ^a	-0.551 ^a
同侧壳核	-0.528 ^a	-0.428 ^a	-0.428 ^a	-0.537 ^a	0.017	-0.662 ^a	-0.457 ^a	0.058	-0.602 ^a	-0.478 ^a	-0.588 ^a
同侧尾状核	-0.538 ^a	-0.446 ^a	-0.486 ^a	-0.559 ^a	0.224	-0.577 ^a	-0.373 ^a	0.190	-0.517 ^c	-0.477 ^a	-0.565 ^a
纹状体	-0.578 ^a	-0.478 ^a	-0.491 ^a	-0.594 ^a	0.161	-0.647 ^a	-0.426 ^a	0.098	-0.590 ^a	-0.505 ^a	-0.625 ^a

注:¹⁸F-FP-(+)-DTBZ 为 ¹⁸F-氟丙基-(+)-二氢丁苯那嗪,HAMA 为汉密尔顿焦虑评定量表,HAMD 为汉密尔顿抑郁评定量表,MoCA 为蒙特利尔认知评估表,NMSS 为非运动症状量表,PDQL 为帕金森病生活质量问卷,PDSS 为帕金森病睡眠量表,PI/GD 为姿态不稳定/步态不稳,UPDRS-III 为统一帕金森病评定量表的第三部分;^a $P < 0.001$,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

DAT) 显像研究也证实,PD 患者的抑郁和焦虑与边缘系统中多巴胺和去甲肾上腺素神经支配的特定缺失有关^[17]。

最近,有研究人员发现中缝核中 5-羟色胺能细胞的退化可能促进抑郁症的发展。选择性 5-羟色胺摄取抑制剂可以用于 PD 患者抑郁症状的治疗。

然而,过往的研究并没有足够的证据能确定选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗 PD 患者的有效性和安全性^[18]。本研究发现,纹状体¹⁸F-FP-(+)-DTBZ SURs 与抑郁、焦虑严重程度间存在强相关性,表明纹状体多巴胺缺乏可能在神经精神疾病的发展中起重要作用。这一观点也得到临床观察的支持,比如抑郁

和焦虑症状在停药期间会发生恶化,优化多巴胺能治疗从而缩短停药时间可以改善 NMSs 等^[19-20]。

近年的研究进一步强调了纹状体在神经精神疾病发展中的作用^[21],Picillo 等^[22]发现 PD 患者同侧尾状核 DAT 密度与焦虑严重程度之间存在密切关系。然而,在上述研究中用¹²³I-2-β-碳甲氧-3-β-(4-碘苯基)托品[2-β-carbomethoxy-3-β-(4-iodophenyl) tropane, β-CIT]显像未发现抑郁评分与纹状体 DAT 密度相关。先前的研究表明,焦虑和抑郁不仅在 PD 患者中普遍存在,而且还同时存在并具有相似的决定因素,提示其存在共同的病理生理机制^[23]。本研究发现,HAMA 和 HAMD 评分均与纹状体的 VMAT2 密度相关。有研究报道,从 6 例 PD 患者和 4 例对照者尸解的纹状体中分离出多巴胺储存囊泡,并测量了囊泡储存的几个指标,发现多巴胺的摄取值和 VMAT2 选择性标记³H-二氢丁苯那嗪的结合在 PD 中分别降低 87%~90% 和 71%~80%,研究者推断多巴胺的存储缺陷是由于 VMAT2 蛋白本身缺陷引起的^[24],这种 VMAT2 缺陷可能是导致 PD 纹状体多巴胺神经元死亡的原因。动物实验研究也证实了该假说^[25]。研究还发现,患者的尾状核和壳核经 VMAT2 的多巴胺摄取值分别下降了 53% 和 55%^[25],这和本研究的影像学及摄取比值的结果一致。目前纹状体在神经精神障碍发生发展中的机制尚未完全阐明。

PD 认知功能障碍起病隐匿,包括 PD 轻度认知损害和 PD 痴呆,亦可见视空间能力、记忆力和言语功能等认知域的损害^[12]。本研究只招募了中期的 PD 患者,其中绝大部分认知功能正常,相关分析示 MoCA 评分与纹状体 VMAT2 密度之间并没有相关性。由于认知功能下降通常出现于 PD 晚期患者,因此还需要进一步的临床研究来探讨认知功能下降与纹状体 VMAT2 之间的确切关系。目前认为认知功能障碍可能与神经病理改变或神经化学异常有关,其中有关 α-突触核蛋白和路易小体是 PD 认知功能障碍起病研究的热点^[26]。PD 中期患者在临床工作中较为常见并且 NMSs 表现更为充分,能承受一定的耐受时间,基于这个考虑,本项目招募了中期患者作为研究对象。

本研究也存在一些局限性。首先,病例中缺少 mH-Y I 期 PD 和更晚期(mH-Y 分期> III 期)患者,本研究也未能对早期患者发展到晚期患者进行连续的动态观察。大量研究报道,某些 NMSs 可能早于运动症状的出现,因此未来要纳入所有阶段的患者,

并进一步扩大样本量,以验证本研究的结果。其次,对于健康对照组中整个纹状体摄取比的确切范围,需要进一步确认。鉴于每个受试患者发病前的摄取比正常值未知,所以很难估计每个患者的下降百分比。此外,仍有待利用 PD 动物模型及对应的免疫组织化学分析以验证本研究所得出的结论,从而为改善 PD 患者的生活质量、为有效治疗 PD 奠定理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Masato A, Plotegher N, Boassa D, et al. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 35. DOI:10.1186/s13024-019-0332-6.
- [2] Garcia-Ruiz PJ, Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review--from the past[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 338(1-2): 30-33. DOI:10.1016/j.jns.2014.01.002.
- [3] Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem [J]. *Neurol Clin*, 2013, 31(3 Suppl): S1-16. DOI:10.1016/j.necl.2013.04.013.
- [4] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 Suppl 1: S119-122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
- [5] Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 8. DOI: 10.1186/s40035-017-0076-6.
- [6] Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: new imaging frontiers[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(2): 181-192. DOI:10.1002/mds.26907.
- [7] Li J, Chen P, Bao Y, et al. PET imaging of vesicular monoamine transporter 2 in early diabetic retinopathy using [¹⁸F]FP-(+)-DTBZ [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(5): 1161-1169. DOI:10.1007/s11307-019-01443-1.
- [8] Hsiao IT, Weng YH, Hsieh CJ, et al. Correlation of Parkinson disease severity and ¹⁸F-DTBZ positron emission tomography[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(6): 758-766. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.290.
- [9] Lin SC, Lin KJ, Hsiao IT, et al. *In vivo* detection of monoaminergic degeneration in early Parkinson disease by ¹⁸F-9-fluoropropyl-(+)-dihydrotrabenzazine PET[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 73-79. DOI:10.2967/jnumed.113.121897.
- [10] Smith GS, Mills KA, Pontone GM, et al. Effect of STN DBS on vesicular monoamine transporter 2 and glucose metabolism in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 235-241. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.006.
- [11] Jiang S, Berger S, Hu Y, et al. Alterations of the motor and olfactory functions related to Parkinson's disease in transgenic mice with a VMAT2-deficiency in dopaminergic neurons[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 356. DOI:10.3389/fnins.2020.00356.
- [12] Papakostas GI, Fava M, Baer L, et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: efficacy results from a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(12): 1251-1258. DOI:10.1176/appi.ajp.2015.14101251.
- [13] Shamim EA, Chu J, Scheider LH, et al. Extreme task specificity in writer's cramp [J]. Mov Disord, 2011, 26(11): 2107-2109. DOI:10.1002/mds.23827.
- [14] Blesa J, Juri C, Collantes M, et al. Progression of dopaminergic depletion in a model of MPTP-induced Parkinsonism in non-human primates. An ^{18}F -DOPA and ^{11}C -DTBZ PET study [J]. Neurobiol Dis, 2010, 38(3): 456-463. DOI:10.1016/j.nbd.2010.03.006.
- [15] Blesa J, Pifl C, Sánchez-González MA, et al. The nigrostriatal system in the presymptomatic and symptomatic stages in the MPTP monkey model: a PET, histological and biochemical study [J]. Neurobiol Dis, 2012, 48(1): 79-91. DOI:10.1016/j.nbd.2012.05.018.
- [16] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211. DOI:10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
- [17] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system [J]. Brain, 2005, 128(Pt 6): 1314-1322. DOI:10.1093/brain/awh445.
- [18] Moonen AJ, Wijers A, Leentjens AF, et al. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(6): 644-646. DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.02.025.
- [19] Yapici Eser H, Bora HA, Kuruoğlu A. Depression and Parkinson disease: prevalence, temporal relationship, and determinants [J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(2): 499-503. DOI:10.3906/sag-1603-101.
- [20] Goodarzi Z, Ismail Z. A practical approach to detection and treatment of depression in Parkinson disease and dementia [J]. Neurol Clin Pract, 2017, 7(2): 128-140. DOI:10.1212/CPJ.0000000000000351.
- [21] Lohr KM, Miller GW. VMAT2 and Parkinson's disease: harnessing the dopamine vesicle [J]. Expert Rev Neurother, 2014, 14(10): 1115-1117. DOI:10.1586/14737175.2014.960399.
- [22] Picillo M, Santangelo G, Erro R, et al. Association between dopaminergic dysfunction and anxiety in de novo Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 37: 106-110. DOI:10.1016/j.parkreldis.2017.02.010.
- [23] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Onset and evolution of anxiety in Parkinson's disease [J]. Eur J Neurol, 2017, 24(2): 404-411. DOI:10.1111/ene.13217.
- [24] Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(12): 1128-1139. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70293-5.
- [25] Pifl C, Rajput A, Reither H, et al. Is Parkinson's disease a vesicular dopamine storage disorder? Evidence from a study in isolated synaptic vesicles of human and nonhuman primate striatum [J]. J Neurosci, 2014, 34(24): 8210-8218. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5456-13.2014.
- [26] Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. ^{18}F -FDG PET in Parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment [J]. J Nucl Med, 2017, 58(12): 1888-1898. DOI:10.2967/jnumed.116.186403.

(收稿日期:2020-06-08)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷

CI(confidence interval), 可信区间

CT(computed tomography), 计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation), 变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸

HAV(hepatitis A virus), 甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin), 血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen), 乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus), 乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus), 丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging), 磁共振成像

PCR(polymerase chain reaction), 聚合酶链反应

PET(positron emission tomography), 正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count), 血小板计数

RBC(red blood cells), 红细胞

RNA(ribonucleic acid), 核糖核酸

SPECT(single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机体层摄影术

WBC(white blood cells), 白细胞

WHO(World Health Organization), 世界卫生组织

本刊编辑部