

网络出版时间: 2019-3-22 16:46 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20190321.1437.031.html>

帕金森病和多系统萎缩患者嗅觉障碍比较的研究

李彬¹, 姜丹¹, 王训²

摘要 了解帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)患者嗅觉功能障碍的表现和特点,并对比两者之间的差异,拟探讨嗅觉检测试验对检测两种疾病嗅觉功能的价值及其鉴别诊断的临床意义。选择46例PD患者、23例MSA患者为研究对象,正常对照组40例;对其分别进行气味感知阈值和气味识别测定。PD组与MSA组及对照组气味感知阈值、气味识别试验比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),PD组气味感知阈值和气味识别与病情严重程度及病程无相关性($P > 0.05$)。嗅觉障碍(OD)存在于大多数PD患者中,PD与MSA嗅觉比较有明显差异,嗅觉功能检测有助于PD与MSA的早期识别。

关键词 帕金森病;多系统萎缩;嗅觉障碍

中图分类号 R 742.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)03-0487-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.03.031

帕金森病(Parkinson's disease, PD)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)都可出现锥体外系症状和自主神经功能障碍等,早期临床容易混淆。嗅觉障碍(olfactory dysfunction, OD)作为近年来帕金森病的研究热点,2015年国际PD与运动障碍协会更将嗅觉减退列为PD的支持诊断写入诊断标准^[1]。该研究通过嗅觉检测试验比较PD、MSA及

正常人之间的嗅觉功能,拟探讨嗅觉检测试验对检测两种疾病嗅觉功能的价值及其鉴别诊断的临床意义。

1 材料与方法

1.1 纳入标准与排除标准 纳入标准:① PD诊断符合中华医学会神经病学分会运动障碍及PD学组制定的PD诊断标准^[2];② MSA诊断符合2008年Gliman et al^[3]修订的第2版MSA诊断标准;③ 正常对照组为嗅觉正常的健康志愿者。排除标准:① 存在影响嗅觉检查的其他神经精神疾病如阿尔茨海默病、精神分裂症等;② 有鼻部手术史、鼻窦炎、鼻息肉等鼻部疾病者;③ 认知功能障碍者,经简易智能状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)测定小学组评分 < 20 分、中学及以上组评分 < 24 分者。

1.2 病例资料 根据纳入与排除标准,收集2014年1月~2018年4月在安徽省第二人民医院神经内科或康复科住院的46例PD和23例MSA患者入组。① PD组:男21例,女25例;年龄47~87(68.69 \pm 10.05)岁;病程0.25~17年,平均(3.52 \pm 3.05)年;PD统一评分量表第三部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III, UPDRS-III)“关”期评分9~54分,平均(27.53 \pm 10.65)分;Hoehn-Yahr分级1~4级,平均(2.32 \pm 0.83)级。② MSA组:男12例,女11例;年龄51~73(61.74 \pm 7.14)岁;病程0.50~8年,平均病程(3.41 \pm 1.72)年;Hoehn-Yahr分级2~4级,平均(2.57 \pm 0.61)级;其中MSA-P型

2018-12-10 接收

基金项目:安徽省卫生厅重点科研课题(编号:09A090)

作者单位:¹安徽省第二人民医院神经内科,合肥 230032

²安徽医科大学第二附属医院神经内科,合肥 230061

作者简介:李彬,男,硕士,副主任医师;

王训,男,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: neurodoc@163.com

degree of the motor unit were investigated. The maximum stress zone of the motor unit is located on the lateral combination and rob, while the maximum stress zone of the spine is located on the interface between the upper, lower endplate and the intervertebral disc. The maximum strain of the motor unit is located on the lumbar spine, and the distribution is associated with that of stress. The application of CBT doesn't change the distribution characteristic of strain and stress of TT. Besides CBT has a positive meaning for controlling the displacement and deformation of the motor unit and make the motor unit more stable. Therefore, the clinical performance of the CBT is better. Similarly, the introduction of cage has the same effect.

Key words biomechanics; cortical bone trajectory; motor unit; cage; motion state

表1 各组受试者一般资料的比较

项目	正常对照组 (n = 40)	PD 组 (n = 46)	MSA 组 (n = 23)	统计量值	P 值
男 [n(%)]	20(50.00)	21(45.65)	12(52.17)	0.309	0.875
女 [n(%)]	20(50.00)	25(54.35)	11(47.83)		
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	64.35 \pm 5.37	68.69 \pm 10.05	61.74 \pm 7.14	4.610	0.102
病程(年 $\bar{x} \pm s$)	-	3.52 \pm 3.05	3.41 \pm 1.72	0.150	0.381
Hoehn-Yahr 分级 ($\bar{x} \pm s$)	-	2.32 \pm 0.83	2.57 \pm 0.61	-1.416	0.162
MMSE 评分 ($\bar{x} \pm s$)	28.03 \pm 1.12	27.57 \pm 1.46	27.70 \pm 1.22	1.391	0.253

14 例,MSA-C 型 9 例。③ 正常对照组:40 例正常对照者均为同期在我院进行体格检查,与 PD 和 MSA 组受试者年龄、性别相匹配的健康志愿者,男 20 例,女 20 例,年龄 50 ~ 72(64.35 \pm 5.37) 岁。PD、MSA 及正常对照组患者性别、年龄、MMSE 评分等一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.3 检查方法

1.3.1 嗅觉检测方法 ① 气味感知阈值测定^[4]:在安静、无异味的环境中用蘸有煤油的棉球让受试者闻 2 次,熟悉其气味;然后遮住受试者眼睛、平静呼吸,棉球置于受试者鼻下 30 cm 处,受试者每呼吸 1 次,棉球向其鼻侧移动 1 cm,直至受试者嗅到煤油气味为止,测鼻尖至棉球的距离(cm)。连续测试 3 次,取其平均值做为评价依据。② 气味识别试验^[4]:选用松节油、香烟、牙膏、樟脑、桂皮为测试物,生理盐水为对照物,分别放在相同的小瓶中,检查时遮住受试者眼睛,并堵住一侧鼻孔,用另一侧鼻孔测试,说明其名称,记录确认的数目。

1.3.2 判断标准 常见的嗅觉障碍包括嗅觉丧失和嗅觉减退,嗅觉减退指受检者辨别 1 种以上、5 种以下测试物;嗅觉丧失指 5 种测试物均不能辨别。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件对多个样本间均数行单因素方差分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同组间均数的两两比较行 t 检验;分类变量以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 χ^2 检验。采用多元线性回归分析法分析年龄、UPDRS-III 得分、Hoehn-Yahr 分级、病程对嗅觉试验得分的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组、MSA 组与正常对照组气味感知阈值测定及气味识别试验结果比较 PD 组与 MSA 组气味感知阈值比较差异有统计学意义($t = -9.045, P < 0.01$),PD 组与正常对照组气味感知阈值比较差异有统计学意义($t = -13.802, P < 0.01$),MSA 组与正常对照组气味感知阈值间差异无统计学意义($t = -1.653, P > 0.05$);PD 组与 MSA 组及正常对照组

嗅觉障碍比较均有统计学意义($\chi^2 = 42.378, P < 0.01$),MSA 组与正常对照组嗅觉障碍差异无统计学意义($\chi^2 = 3.046, P > 0.05$),见表 2。

表2 PD 组、MSA 组和正常对照组嗅觉障碍比较

组别	n	嗅觉丧失		嗅觉减退		嗅觉正常	
		n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
PD	46	4	8.69	33	71.74	9	19.57
MSA	23	0	0	7	30.43	16	69.57
正常对照	40	0	0	5	12.50	35	87.50

2.2 PD 组 Hoehn-Yahr 分级各组气味感知阈值测定及气味识别试验结果比较 PD 组 Hoehn-Yahr 分级各组气味感知阈值与病情严重程度间差异无统计学意义($F = 0.375, P > 0.05$)。PD 组嗅觉障碍与病情严重程度间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.839, P > 0.05$),见表 3。

表3 PD 组 Hoehn-Yahr 分级各组嗅觉障碍比较

分级	n	嗅觉丧失		嗅觉减退		嗅觉正常	
		n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
1 ~ 1.5 级	14	1	7.14	10	71.43	3	21.43
2 ~ 2.5 级	16	2	12.50	10	62.50	4	25.00
3 ~ 4 级	16	1	6.25	13	81.25	2	12.50

2.3 PD 各病程组的气味感知阈值测定及气味识别试验结果比较 PD 组各病程组气味感知阈值与病程间差异无统计学意义($F = 0.453, P > 0.05$)。PD 组嗅觉障碍与疾病病程长短间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.072, P > 0.05$),见表 4。

表4 PD 各病程组嗅觉障碍比较

病程(年)	n	嗅觉丧失		嗅觉减退		嗅觉正常	
		n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
<2	14	1	7.14	10	71.43	3	21.43
2 ~ 5	17	1	5.88	13	76.47	3	17.63
≥ 5	15	2	13.33	10	66.67	3	19.67

2.4 PD 组与 MSA-P 型组气味感知阈值测定及气味识别试验结果比较 两组间的气味感知阈值比较

差异有统计学意义($t = -7.273, P < 0.01$); 两组间气味识别试验间差异有统计学意义($\chi^2 = 10.222, P < 0.01$) ,见表5。

表5 PD组与MSA-P型组嗅觉障碍比较

组别	n	嗅觉丧失		嗅觉减退		嗅觉正常	
		n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
PD	46	4	8.69	33	71.74	9	19.57
MSA-P	14	0	0	5	35.71	9	64.29

2.5 MSA组各亚型间气味感知阈值及气味识别试验结果比较 MSA-P型组与C型组的气味感知阈值间差异无统计学意义($t = -0.271, P > 0.05$); 两组间的气味识别试验间差异无统计学意义($\chi^2 = 0.471, P > 0.05$) ,见表6。

表6 MSA各亚型组嗅觉障碍比较

组别	n	嗅觉丧失		嗅觉减退		嗅觉正常	
		n	构成比(%)	n	构成比(%)	n	构成比(%)
MSA-P	14	0	0	5	35.71	9	64.29
MSA-C	9	0	0	2	22.22	7	77.78

2.6 多元线性回归分析 分别以PD患者气味感知阈值数值、气味识别试验正确个数为应变量,以年龄、UPDRS-III得分、Hoehn-Yahr分级、病程为自变量,分析PD患者嗅觉功能的影响因素。结果:年龄、UPDRS-III得分、Hoehn-Yahr分级、病程对PD患者气味感知阈值数值、气味识别正确数均无影响($P > 0.05$)。

3 讨论

本组PD患者的嗅觉障碍发生率达80.43%, PD嗅觉障碍发生率及嗅觉感知阈值均明显高于正常对照组。Doty et al^[5]研究发现,PD组嗅觉阈值明显高于正常对照组,且嗅觉灵敏度显著低于正常组。Henderson et al^[6]对52例PD患者和53例正常对照者进行了研究,结果表明近70%的患者有嗅觉下降。由此可见PD患者确实存在明显的嗅觉障碍。追问病史本组PD患者中有5例(10.9%)在出现帕金森症状前数年即出现明显嗅觉减退。Ross et al^[7]的一项随访研究显示,嗅觉明显受损至少在诊断为PD的前4年即已出现。说明嗅觉障碍在PD早期诊断甚至发现临床前期PD方面有着重要的价值。

在本组研究中,PD患者的气味感知阈值、气味识别能力与年龄、病程、Hohn-Yahr分期、UPDRS-III评分之间无相关性。这与国内外大部分研究^[5,8-9]

结果一致。但也有研究^[10]认为嗅觉障碍与疾病病程相关。目前多认为治疗PD的药物对PD患者嗅觉障碍没有改善作用^[11],但近期Haehner et al^[12]研究了一组224例PD患者,其中74例接受了雷沙吉兰治疗,其余150例未接受该药物治疗;发现与未接受雷沙吉兰治疗的PD患者相比,接受雷沙吉兰治疗且病程少于8年的PD患者有明显的气味辨别能力,但这种效果在病程较长的患者中不再明显;表明雷沙吉兰对PD的嗅觉功能有积极作用。本研究未讨论药物对PD嗅觉的影响,今后将作进一步探讨。

本组MSA患者的气味感知阈值较正常对照组缩短;气味识别试验中嗅觉障碍发生率高于对照组,但两者比较均无统计学意义。目前对MSA患者的嗅觉功能研究较少,且各研究间有时差异较大,这可能与诊断的正确与否及病例数多少有关。但一般认为MSA患者有轻度嗅觉功能障碍,介于PD患者与正常人之间,PD患者与MSA患者存在明显的嗅觉功能差异^[13-14]。本组MSA患者P型组与C型组的气味感知阈值及气味识别试验间差异无统计学意义,这与Kikuchi et al^[13]的研究相一致。

关于PD的嗅觉障碍可能是由多种因素共同参与的。多巴胺在嗅觉传导中起重要作用,而PD患者的梨状区(参与构成初级嗅皮质)与嗅功能区尤其嗅结节中多巴胺浓度均存在下降;另有研究^[15]显示构成PD的重要病理基础 α -突触核蛋白可异常沉积于患者的嗅觉皮层;这些可能是PD存在嗅觉障碍的重要原因。近年来有研究^[16]表明嗅球内小胶质细胞的激活导致神经免疫炎症反应也参与PD嗅觉障碍。MSA的发病过程中缺乏以上病理生理改变,从而导致与PD形成显著的嗅觉差异。

本实验由于样本量偏少,结果可能有局限性,今后将增大样本量并可行标准化嗅觉试剂以进一步研究。但通过以上分析表明,PD与MSA嗅觉功能是有明显差异的,大多数PD患者存在嗅觉障碍,且早期即可出现。而嗅觉功能检测简单易行,快速经济,对早期鉴别PD与MSA很有帮助。

参考文献

- [1] Postuma R B, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-601.
- [2] 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]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-9.
- [3] Gilman S, Wenning G K, Low P A, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Neurol-

- ogy, 2008, 71(9): 670–6.
- [4] 王黎萍, 黄鉴政, 田国强, 等. 阿尔茨海默病与帕金森病嗅觉障碍的对比研究[J]. 中华神经科杂志 2004, 37(3): 202.
- [5] Doty R L, Deems D A, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration[J]. *Neurology*, 1988, 38(8): 1237–44.
- [6] Henderson J M, Lu Y, Wang S, et al. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7): 956–8.
- [7] Ross G W, Petrovitch H, Abbott R D, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(2): 167–73.
- [8] Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*, 2006, 66(7): 968–75.
- [9] 胡盼盼, 冯果, 陈先文, 等. 嗅觉识别测验在帕金森病患者中的应用[J]. 中华神经科杂志 2016, 49(8): 610–4.
- [10] Siderowf A, Jennings D, Eberly S, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson at-risk syndrome study[J]. *Mov Disord* 2012, 27(3): 406–12.
- [11] Doty R L. Olfactory dysfunction in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(6): 329–39.
- [12] Haehner A, Habersack A, Wienecke M, et al. Early Parkinson's disease patients on rasagiline present with better odor discrimination[J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(11): 1541–6.
- [13] Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test[J]. *Parkinsonism Relat Disord* 2011, 17(9): 698–700.
- [14] Watanabe Y, Suzuki K, Miyamoto T, et al. A card-type odor identification test for Japanese patients with Parkinson's disease and related disorders[J]. *Intern Med*, 2017, 56(21): 2871–8.
- [15] Duda J E. Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1-2): 49–54.
- [16] Lalancette-Hebert M, Phaneuf D, Soucy G, et al. Live imaging of Toll-like receptor 2 response in cerebral ischaemia reveals a role of olfactory bulb microglia as modulators of inflammation[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 940–54.

A comparison of study of olfactory dysfunction in Parkinson's disease patients and multiple system atrophy patients

Li Bin¹, Jiang Dan¹, Wang Xun²

¹Dept of Neurology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230032;

²Dept of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061)

Abstract To comprehend the manifestation and characteristic of olfactory dysfunction in idiopathic Parkinson's disease (PD) patients and multiple system atrophy (MSA) patients and to explore the differences of olfactory dysfunction between them. To explore the value of olfactory detection test in detecting the olfactory function and the clinical significance for differential diagnosis of PD and MSA. 46 patients with PD and 23 patients with MSA were selected as experiment groups. 40 healthy people were selected as control group. All the patients and the control group were detected the odor threshold test and odor identification test. There was significant difference between the groups of PD and the controls in the odor threshold test and odor identification test ($P < 0.01$). There was significant difference between the groups of PD and MSA in the odor threshold test and odor identification test ($P < 0.01$). There was no correlation between the results of odor threshold test and odor identification test and the duration of disease or the serious degree of the disease ($P > 0.05$). Most of PD patients have olfactory dysfunction. There was significant difference between the groups of PD and MSA in olfaction. Olfactory function detection was helpful for early identification of PD and MSA.

Key words Parkinson's disease; multiple system atrophy; olfactory dysfunction