

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.11.012

原发性帕金森病患者经颅黑质超声强回声与中医证候的相关性

李婷¹, 田金洲¹, 秦斌², 周沪方¹, 徐筱青¹, 杜相宜¹, 倪敬年¹, 魏明清¹, 张学凯¹, 时晶^{*}

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100007; 2. 北京医院

[摘要] **目的** 探讨原发性帕金森病的关键中医证候。**方法** 招募的 108 例原发性帕金森病患者中 85 例完成经颅黑质超声检查, 测量黑质强回声区面积 (SN)。应用帕金森病证候量表进行中医证候评分, 将 85 例病例进行中医证候诊断, 辨证为髓减证、阴虚证、肝风证、气虚证、内热证、肾虚证、脾虚证、阳亢证、痰浊证、血虚证、阳虚证、血瘀证、气滞证, 并分为证候阳性组和证候阴性组。比较两组间黑质强回声区异常扩大 (SN+) 病例比例的差异, 应用偏相关及 Spearman 相关分析中医证候与黑质强回声区面积的相关性。**结果** 髓减证患者 SN+ 占 79.7%, 高于非髓减证患者的 36.4% ($P=0.002$); 肾虚证患者 SN+ 占 84.6%, 高于非肾虚证患者的 65.2% ($P=0.042$)。髓减证 ($r=0.276$, $P=0.011$)、肾虚证 ($r=0.279$, $P=0.011$)、痰浊证 ($r=0.277$, $P=0.011$) 证候积分与最大侧黑质强回声区面积 (SN_L) 呈正相关; 髓减证 ($r=0.297$, $P=0.006$)、肾虚证 ($r=0.242$, $P=0.026$) 证候分布与 SN_L 呈正相关。**结论** 髓减证、肾虚证、痰浊证是 PD 的关键证候, 一定程度上反映了原发性帕金森病颅内黑质区的神经病理改变。

[关键词] 帕金森病; 经颅黑质超声; 髓减证; 肾虚证; 痰浊证

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是最常见的导致人类运动障碍的神经变性疾病, 以锥体外系运动障碍为特征, 常见临床表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直及姿势步态异常等。我国 PD 患病率为 190/10 万, 男性高于女性^[1]。PD 诊断多依据临床症状, 具有一定的主观性。近年来经颅超声诊断研究^[1]发现, PD 患者黑质强回声区异常扩大是其特征性改变, 提示相应的病理生理改变, 成为临床辅助诊断工具。经颅超声通过检测黑质区强回声信号面积辅助 PD 早期诊断, 敏感性达到 84.0% ~ 88.2%, 特异性达到 85.0% ~ 94.9%^[2-3]。PD 在中医学中属“颤证”“颤振”“振掉”等范畴, 常见中医证候包括髓减证、肝风证、痰浊证等^[4]。临床治疗多采用平肝熄风、补肾填髓等法。但是, 证候诊断主观性问题严重, 缺乏统一稳定的辨证方法。本研究采用量表评价方法, 选择 PD 专用证候量表, 筛选与原发 PD 特征性黑质强回声相关的

中医证候, 探讨原发性 PD 的关键中医证候, 为选择 PD 中医治疗策略提供证据支持。现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

PD 诊断标准参考英国脑库原发帕金森病临床诊断标准^[5], 即符合以下帕金森综合征诊断标准, 不符合帕金森病排除标准, 符合 3 个或以上帕金森病支持性诊断标准, 即临床诊断为原发性帕金森病。

帕金森综合征诊断标准: 具备运动迟缓并至少具有以下 1 个症状: 1) 肌肉僵硬; 2) 静止性震颤 (4 ~ 6 Hz); 3) 姿势不稳 (非原发性视觉、前庭功能、小脑及本体感觉功能障碍导致)。

帕金森病排除标准: 1) 反复的脑卒中病史, 伴阶梯进展的帕金森症状; 2) 反复的脑损伤史; 3) 明确的脑炎病史; 4) 动眼危象; 5) 症状出现时正在接受神经安定剂治疗; 6) 1 个以上亲属患病; 7) 病情持续缓解; 8) 发病 3 年后仍是严格的单侧受累; 9) 核上性凝视麻痹; 10) 小脑征; 11) 早期即有严重的自主神经受累; 12) 早期即有严重的痴呆, 伴记忆力、语言、行为障碍; 13) 巴宾斯基征阳性; 14) CT 检查可见颅内肿瘤或交

基金项目: 首都卫生发展科研专项基金 (首发 2014-I-4191); 首都临床特色应用研究 (Z141107002515019); 国家自然科学基金 (81573824)

* 通讯作者: shijing87@hotmail.com, (010) 84011920

通性脑积水; 15) 大剂量左旋多巴治疗无效; 16) 四氢吡啶接触史。

帕金森病支持性诊断标准: 1) 单侧起病; 2) 静止性震颤; 3) 疾病逐渐进展; 4) 症状持续不对称, 首发侧较重; 5) 对左旋多巴的治疗反应非常好; 6) 应用左旋多巴导致的严重异动症; 7) 左旋多巴的治疗效果持续 5 年以上; 8) 临床病程 10 年以上; 9) 嗅觉减退; 10) 视幻觉。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 有足够的认知能力配合完成中医证候信息采集及经颅黑质超声检查; 3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 血管性帕金森综合征、进行性核上性麻痹、多系统萎缩、路易体痴呆、皮质基底节变性等其他帕金森综合征或帕金森叠加综合征患者; 2) 颞窗超声透过率差, 不能完成经颅黑质超声信号采集者。

1.4 一般资料

收集 2014 年 10 月至 2017 年 6 月北京中医药大学东直门医院、北京医院门诊及住院的原发性帕金森病患者 108 例。其中 85 例患者完成经颅黑质超声信息采集, 余 23 例患者因声窗透过性差, 未能完成经颅黑质超声信息采集。85 例完成经颅黑质超声检测患者中男性 54 例 (63.5%), 女性 31 例 (36.5%); 年龄 35 ~ 81 岁, 平均年龄 (66.91 ± 9.37) 岁; 病程 8 个月 ~ 29 年, 中位病程时间 5.3 年; 统一帕金森病评定量表 III (UPDRS-III) 得分^[6] 5 ~ 39 分, 平均 (17.61 ± 6.73) 分; 平均 H-Y 分期^[6] 2.5 (2,3) 期。本研究经北京中医药大学东直门医院伦理委员会审查通过 (批件号: ECPJ-BDY-2014-36)。

2 方法

2.1 中医证候信息采集

由经过一致性培训的研究人员采集患者症状、体征及中医四诊信息, 采用课题组基于文献研究及前期研究结果制定的 PD 中医证候诊断量表 (PD-PES-13)^[4] 进行中医证候辨别, 量表共包含 13 项中医单证: 髓减证、肝风证、气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证、内热证、痰浊证、阳亢证、肾虚证、脾虚证、血瘀证、气滞证。每项证候包含 7 个条目, 条目内容包括症状、舌、脉, 每个条目根据其对该证候的贡献度对应不同的分值。将患者症状

及舌脉所对应条目分值相加, 得分即为证候积分。积分 ≥ 7 分则该中医证候诊断成立。

2.2 经颅超声检查

采用 SIEMENS 超声诊断仪 (型号 ACUSON Anteres, SIEMENS 公司), 1.82 MHz 相控阵探头, 设置穿透深度为 15 ~ 18 cm, 动态范围为 23 ~ 29 dB, 图像亮度及时间增益补偿根据图像需要调整。探测方式为在轴面通过两侧耳前颞窗扫描中脑, 在识别出高回声基底池包围的蝶形低回声中脑图像后, 测量中脑面积及中脑区域中的双侧黑质强回声面积 (SN)。计算双侧黑质强回声区面积均值 (SN_A)、最大侧黑质强回声区面积 (SN_L)、黑质强回声区面积均值/中脑面积 (SN_A/M)、最大侧黑质强回声区面积/中脑面积 (SN_L/M)^[7-8]。基于中国人群的 SN 强回声面积用于 PD 诊断研究中将黑质强回声区异常扩大 (SN+) 界定为 SN_L ≥ 0.18 cm²^[8]。本研究中脑及黑质强回声信号采集及面积测定均由同一位不了解患者临床信息的研究者进行。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料服从正态分布时采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不服从正态分布时采用中位数 (四分位数间距) [M (Q25, Q75)] 表示。计数资料以率表示。计量资料两组均服从正态性分布时采用 *t* 检验, 不服从正态性分布时采用非参数检验 (Mann-Whitney U 检验)。率的比较应用 χ^2 检验。以年龄、性别作为控制变量, 对 SN 与中医证候积分进行偏相关分析。根据证候积分诊断中医证候是否成立, 并进行等级资料转换 (X1 = 有, X2 = 无), 对 SN 与中医证候分布进行 Spearman 相关检验。检验的显著性水平设为 $P < 0.05$ 。

3 结果

3.1 85 例原发性帕金森病患者中医证候分布情况

表 1 示, 85 例原发性帕金森病患者中髓减证占比最高 (87.1%); 其次为阴虚证 (78.8%), 肝风证 (74.1%)。

3.2 85 例原发性帕金森病患者各中医证候中 SN+ 分布比较

表 2 示, 髓减证 SN+ 比例 (79.7%) 较非髓减 (36.4%) 高, 肾虚证 SN+ 比例 (84.6%) 较非肾虚证 (65.2%) 高 ($P < 0.05$)。

表 1 85 例原发性帕金森病患者中医证候分布情况 [例 (%)]

中医证候	证候阳性	证候阴性
髓减证	74 (87. 1)	11 (12. 9)
阴虚证	67 (78. 8)	18 (21. 2)
肝风证	63 (74. 1)	22 (25. 9)
气虚证	56 (65. 9)	29 (34. 1)
内热证	46 (54. 1)	39 (45. 9)
肾虚证	39 (45. 9)	46 (54. 1)
脾虚证	39 (45. 9)	46 (54. 1)
阳亢证	38 (44. 7)	47 (55. 3)
痰浊证	38 (44. 7)	47 (55. 3)
血虚证	31 (36. 5)	54 (63. 5)
阳虚证	23 (27. 1)	62 (72. 9)
血瘀证	16 (18. 8)	69 (81. 2)
气滞证	13 (15. 3)	72 (84. 7)

3.3 85 例原发性帕金森病患者各中医证候 SN_L 面积比较

表 3 示, 髓减证 SN_L 面积较非髓减证大, 肾虚

表 3 85 例原发性帕金森病患者各中医证候阳性与阴性 SN_L 比较 [($\bar{x} \pm s$) / M (Q25, Q75)]

证候	证候阳性 (cm ²)	证候阴性 (cm ²)	统计量 (t/Z 值)	P 值
髓减证	0. 31 (0. 23, 0. 41)	0. 17 $\pm$ 0. 17	-2. 73	0. 006
阴虚证	0. 32 (0. 17, 0. 42)	0. 27 $\pm$ 0. 15	-1. 02	0. 309
肝风证	0. 29 (0. 16, 0. 39)	0. 34 $\pm$ 0. 17	-1. 14	0. 257
气虚证	0. 30 (0. 23, 0. 40)	0. 29 $\pm$ 0. 21	-0. 95	0. 344
内热证	0. 27 (0. 17, 0. 40)	0. 32 $\pm$ 0. 19	-0. 33	0. 741
肾虚证	0. 33 (0. 25, 0. 44)	0. 26 $\pm$ 0. 17	-2. 22	0. 026
脾虚证	0. 32 $\pm$ 0. 18	0. 27 (0. 16, 0. 41)	-0. 741	0. 458
阳亢证	0. 31 $\pm$ 0. 18	0. 30 (0. 15, 0. 42)	-0. 146	0. 884
痰浊证	0. 34 $\pm$ 0. 23	0. 28 $\pm$ 0. 15	-1. 313	0. 194
血虚证	0. 32 $\pm$ 0. 16	0. 27 (0. 15, 0. 42)	-0. 836	0. 403
阳虚证	0. 38 $\pm$ 0. 21	0. 28 $\pm$ 0. 18	-1. 678	0. 093
血瘀证	0. 28 $\pm$ 0. 20	0. 30 (0. 21, 0. 41)	-0. 703	0. 482
气滞证	0. 33 $\pm$ 0. 18	0. 30 (0. 17, 0. 39)	-0. 428	0. 669

注: SN_L, 最大侧黑质强回声区面积

表 4 85 例原发性帕金森病患者黑质强回声区面积、中医证候积分情况 [($\bar{x} \pm s$) / M (Q25, Q75)]

证候	例数	SN _A (cm ²)	SN _L (cm ²)	SN _A / M	SN _L / M	中医证候积分 (分)
髓减证	74	0. 20 (0. 13, 0. 31)	0. 31 (0. 23, 0. 41)	0. 04 (0. 02, -0. 06)	0. 05 $\pm$ 0. 03	15. 14 $\pm$ 4. 88
阴虚证	67	0. 19 (0. 12, 0. 31)	0. 32 (0. 17, 0. 42)	0. 03 (0. 02, 0. 06)	0. 05 $\pm$ 0. 03	10. 5 (7. 5, 12)
肝风证	63	0. 19 (0. 08, 0. 30)	0. 29 (0. 16, 0. 39)	0. 03 (0. 01, 0. 05)	0. 05 $\pm$ 0. 03	12 (10, 14)
气虚证	56	0. 19 (0. 13, 0. 29)	0. 30 (0. 23, 0. 40)	0. 03 (0. 02, 0. 05)	0. 05 $\pm$ 0. 03	12 (8, 13. 75)
内热证	46	0. 19 (0. 11, 0. 31)	0. 27 (0. 17, 0. 40)	0. 03 (0. 02, -0. 06)	0. 05 $\pm$ 0. 03	8 (7. 5, 10. 5)
肾虚证	39	0. 19 (0. 13, 0. 34)	0. 33 (0. 25, 0. 44)	0. 03 (0. 025, 0. 06)	0. 06 $\pm$ 0. 03	9 (8, 11)
脾虚证	39	0. 22 $\pm$ 0. 15	0. 32 $\pm$ 0. 18	0. 04 $\pm$ 0. 02	0. 05 $\pm$ 0. 03	9 (7, 10)
阳亢证	38	0. 19 (0. 11, 0. 30)	0. 31 $\pm$ 0. 18	0. 04 $\pm$ 0. 02	0. 05 $\pm$ 0. 03	11. 75 (9. 5, 14. 5)
痰浊证	38	0. 19 (0. 11, 0. 37)	0. 34 $\pm$ 0. 23	0. 04 $\pm$ 0. 03	0. 05 $\pm$ 0. 03	9 (7, 10)
血虚证	31	0. 22 $\pm$ 0. 13	0. 32 $\pm$ 0. 16	0. 04 $\pm$ 0. 02	0. 05 $\pm$ 0. 03	10. 5 (7. 5, 1. 5)
阳虚证	23	0. 27 $\pm$ 0. 18	0. 38 $\pm$ 0. 21	0. 04 $\pm$ 0. 03	0. 06 $\pm$ 0. 03	9. 98 $\pm$ 2. 04
血瘀证	16	0. 20 $\pm$ 0. 16	0. 28 $\pm$ 0. 20	0. 03 $\pm$ 0. 02	0. 04 $\pm$ 0. 03	9 (8. 13, 12. 5)
气滞证	13	0. 24 $\pm$ 0. 19	0. 33 $\pm$ 0. 18	0. 04 $\pm$ 0. 03	0. 05 $\pm$ 0. 02	9 (7, 9)

注: SN_A, 黑质强回声区面积均值; SN_L, 最大侧黑质强回声区面积; SN_A / M, 黑质强回声区面积均值 / 中脑面积; SN_L / M, 最大侧黑质强回声区面积 / 中脑面积

证 SN_L 面积较非肾虚证大 ($P < 0. 05$) 。

表 2 85 例原发性帕金森病患者中各中医证候阳性与阴性中 SN + 占比比较 [占比 (例 / 总例数)]

证候	证候阳性	证候阴性	χ^2 值	P 值
髓减证	79. 7 (59 / 74)	36. 4 (4 / 11)	9. 388	0. 002
阴虚证	74. 6 (50 / 67)	72. 2 (13 / 18)	0. 043	0. 836
肝风证	71. 4 (45 / 63)	81. 8 (18 / 22)	0. 918	0. 338
气虚证	80. 4 (45 / 56)	62. 1 (18 / 29)	3. 331	0. 068
内热证	76. 1 (35 / 46)	71. 8 (29 / 39)	0. 203	0. 653
肾虚证	84. 6 (33 / 39)	65. 2 (30 / 46)	4. 140	0. 042
脾虚证	79. 5 (31 / 39)	69. 6 (32 / 46)	1. 083	0. 298
阳亢证	76. 3 (29 / 38)	72. 3 (34 / 47)	0. 173	0. 677
痰浊证	71. 1 (27 / 38)	76. 6 (36 / 47)	0. 337	0. 562
血虚证	83. 9 (26 / 31)	68. 5 (37 / 54)	2. 420	0. 120
阳虚证	87. 0 (20 / 23)	69. 4 (43 / 62)	2. 709	0. 100
血瘀证	56. 2 (9 / 16)	78. 3 (54 / 69)	3. 280	0. 070
气滞证	76. 9 (10 / 13)	73. 6 (53 / 72)	0. 063	0. 802

注: SN +, 黑质强回声区异常扩大

3.4 85 例原发性帕金森病患者各中医证候黑质强回声区面积、证候积分情况

85 例患者 SN_A 为 0.19 (0.11, 0.31) cm^2 , SN_L 为 0.30 (0.1, 0.41) cm^2 , SN_A/M 值为 0.032 (0.02, 0.05), SN_L/M 值为 (0.05 $\pm$ 0.03)。表 4 示, 不同中医证候黑质强回声区面积、中医证候积分情况。

3.5 85 例原发性帕金森病患者各中医证候分布与黑质强回声面积的相关性

表 5 示, SN_A 、 SN_L 、 SN_A/M 、 SN_L/M 均与髓减证分布呈正相关 ($P < 0.05$); SN_L 、 SN_L/M 均与肾虚证分布呈正相关 ($P < 0.05$)。

表 5 85 例原发性帕金森病患者各中医证候分布与黑质强回声区面积的相关性

证候	统计量	SN_A	SN_L	SN_A/M	SN_L/M
肾虚证	相关系数	0.186	0.242	0.157	0.228
	P 值	0.089	0.026	0.150	0.036
脾虚证	相关系数	0.011	0.081	0.022	0.094
	P 值	0.923	0.462	0.844	0.393
气虚证	相关系数	-0.001	0.103	0.003	0.112
	P 值	0.993	0.347	0.978	0.306
血虚证	相关系数	0.014	0.091	0.025	0.119
	P 值	0.899	0.406	0.821	0.280
阴虚证	相关系数	0.097	0.111	0.092	0.116
	P 值	0.378	0.312	0.405	0.290
阳虚证	相关系数	0.146	0.183	0.139	0.185
	P 值	0.183	0.094	0.205	0.090
髓减证	相关系数	0.296	0.297	0.314	0.319
	P 值	0.006	0.006	0.003	0.003
阳亢证	相关系数	-0.038	0.016	-0.035	0.040
	P 值	0.729	0.885	0.752	0.719
内热证	相关系数	-0.069	-0.036	-0.055	-0.010
	P 值	0.528	0.743	0.618	0.930
痰浊证	相关系数	0.110	0.083	0.072	0.045
	P 值	0.318	0.450	0.511	0.680
血瘀证	相关系数	-0.079	-0.077	-0.072	-0.083
	P 值	0.475	0.485	0.510	0.448
气滞证	相关系数	0.019	0.047	-0.001	0.013
	P 值	0.865	0.672	0.990	0.904
肝风证	相关系数	-0.150	-0.124	-0.146	-0.100
	P 值	0.172	0.259	0.182	0.362

注: SN_A , 黑质强回声区面积均值; SN_L , 最大侧黑质强回声区面积; SN_A/M , 黑质强回声区面积均值/中脑面积; SN_L/M , 最大侧黑质强回声区面积/中脑面积

3.6 85 例原发性帕金森病患者各中医证候积分与黑质强回声区面积的相关性

表 6 示, 以年龄、性别作为控制变量^[8-9], 对黑质强回声区面积与中医证候积分进行偏相关分析。可见 SN_L 、 SN_L/M 均与肾虚证候积分呈正相关 ($P < 0.05$); SN_A 、 SN_L 、 SN_A/M 、 SN_L/M 均与髓

减证候积分呈正相关 ($P < 0.05$); SN_A 、 SN_L 、 SN_A/M 、 SN_L/M 均与痰浊证候积分呈正相关 ($P < 0.05$)。

表 6 85 例原发性帕金森病患者各中医证候积分与黑质强回声区面积的相关性

证候积分	统计量	SN_A	SN_L	SN_A/M	SN_L/M
肾虚证	相关系数	0.203	0.279	0.210	0.295
	P 值	0.066	0.011	0.057	0.007
脾虚证	相关系数	-0.007	0.015	-0.001	0.026
	P 值	0.948	0.896	0.990	0.819
气虚证	相关系数	0.029	0.090	0.027	0.099
	P 值	0.792	0.419	0.806	0.373
血虚证	相关系数	0.067	0.144	0.059	0.156
	P 值	0.547	0.195	0.597	0.159
阴虚证	相关系数	-0.032	0.001	-0.027	0.013
	P 值	0.772	0.993	0.808	0.909
阳虚证	相关系数	0.131	0.188	0.131	0.201
	P 值	0.239	0.089	0.237	0.069
髓减证	相关系数	0.286	0.276	0.305	0.307
	P 值	0.009	0.011	0.005	0.005
阳亢证	相关系数	0.059	0.077	0.029	0.074
	P 值	0.599	0.488	0.793	0.504
内热证	相关系数	-0.029	0.004	0.009	0.058
	P 值	0.794	0.972	0.934	0.603
痰浊证	相关系数	0.304	0.277	0.251	0.229
	P 值	0.005	0.011	0.022	0.037
血瘀证	相关系数	-0.006	-0.020	-0.024	-0.034
	P 值	0.960	0.856	0.829	0.761
气滞证	相关系数	0.011	0.005	-0.025	-0.023
	P 值	0.920	0.966	0.822	0.834
肝风证	相关系数	-0.049	-0.020	-0.041	-0.005
	P 值	0.659	0.858	0.710	0.964

注: SN_A , 黑质强回声区面积均值; SN_L , 最大侧黑质强回声区面积; SN_A/M , 黑质强回声区面积均值/中脑面积; SN_L/M , 最大侧黑质强回声区面积/中脑面积

4 讨论

中医证候是对疾病发展过程中某一阶段生理病理变化的整体反应状态的集中概括^[10], 具有“动态时空”“多维界面”等特征^[11-12], 对疾病的认知及治疗具有重要指导作用。中医古籍对 PD 的认知也多从证起源。明代孙一奎的《赤水玄珠》言:“颤振者, 人病手足摇动, 如抖擞之状, 筋脉约束不住, 而莫能任持, 风之象也”; 明代王肯堂《证治准绳》中提到“颤振也, 振动也, 筋脉约束不住而莫能任持, 风之象也”, 均认为颤振是风证。《灵枢·海论》云“髓海有余则轻劲有力, 自过其度, 髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸眩冒, 目无所视, 懈怠安卧。”《素问·脉要精微论篇》记载:“骨者髓之府, 不能久立, 行则振掉, 骨将惫矣”,

提到髓海不足会出现“行则振掉，脛酸眩冒，懈怠安卧”，这是古人对以行走失稳、震颤为主要表现的 PD 的初步认识。现代研究进一步深入，刘岷等^[13]将 PD 中医证候分为肝肾阴虚证、脾肾两虚证、脾肾阳虚证、气阴两虚证、阴阳两虚等 11 种证候类型。王冬^[14]认为，本病病机属本虚标实，本虚是肝肾亏虚，标实是风、火、痰、瘀，本病多虚多瘀，可单独为患或相互胶着而为病，久则可致筋脉失养。本课题组总结了 PD 常见的中医证候，明确疾病诊断标准，验证了髓减、肝风、阴虚为 PD 常见中医证候^[4,15]，与本研究 PD 患者中医证候分布情况基本一致。但以往研究多以临床表现及患者主观感受与中医证候进行关联分析，缺乏中医证候与客观病理生理指标的关联证据。

Becker 等^[16]研究发现，应用经颅黑质超声检测黑质强回声面积对 PD 的早期诊断具有辅助作用。Gaenslen 等^[17]研究发现经颅黑质超声用于诊断 PD 灵敏度为 90.7%、特异度为 82.4%、阳性预测值为 92.9%，并认为其结果阳性是支持原发性 PD 诊断的重要依据。Kim 等^[18]也发现应用中脑黑质的强回声面积诊断 PD 具有一定的稳定性，且与 PD 病程无关。Zhou 等^[8]通过中国人群队列研究进一步证实了经颅黑质超声对汉族人群诊断原发性 PD 的价值。基础研究发现，引起黑质强回声区异常扩大的病理改变与铁沉积、小胶质细胞活化诱发炎症反应引起多巴胺能神经损伤相关^[19-20]。大脑中过量的铁沉积可能导致氧化应激和神经炎症的级联事件，破坏神经元磷脂膜、蛋白质和核酸，导致神经元的退化和死亡^[20]。

本研究结果提示，原发性 PD 患者黑质强回声区面积异常扩大与髓减证、肾虚证、痰浊证关系密切，髓减证与所有强回声黑质相关指标的各项统计均为阳性结果；而肾虚证、痰浊证表现为与部分指标统计为阳性，因此，原发性 PD 患者黑质强回声区面积异常扩大与髓减证关联证据最充分，提供了髓减证、肾虚证、痰浊证与颅内黑质区病变关联的支持证据。结合以往研究发现，髓减证是 PD 最常见中医证候之一，反映了疾病严重程度^[4]，可以初步认为髓减证是 PD 关键中医证候。肾虚证既是与髓减证并行的 PD 常见中医证候，同时也可以作为髓减证的病因。本研究中尽管肾虚证分布仅占全部病例的 45.9%，但其 SN+ 比例显著高于非肾虚证，提示原发性 PD 患者中肾虚证、髓减证可能存在着相似的生物学基础。一般认为肝风证是 PD 的

主要证候^[4,15]，但本研究并未发现肝风证与黑质强回声的联系，提示肝风证尽管为 PD 常见证候，但在本研究与黑质强回声无关联。肝风证多对应 PD 的震颤、手足摇动、莫能任持等症状。

目前越来越多的研究^[21-22]证实，PD 是 α 突触核蛋白沉积于不同组织在临床上表现的多系统损害，损伤包含运动系统、消化系统、自主神经系统、认知系统等。临床表现的复杂多样为辨证论治带来干扰，尤其是震颤症状的高发生率，往往引导中医辨证为肝风内动是关键证候。震颤是 PD 常见症状却不是特异性症状，良性特发性震颤等发病率高于 PD 的疾病均可出现震颤症状^[23-24]。因此基于本研究结果推测肝风证尽管是 PD 常见证候之一，但并不是 PD 的本质病因，很可能是髓减证、肾虚证基础上的阴虚风动，是原发性 PD 的一个重要表象，其对应了 PD 病情进展过程中与运动损伤相关的病理改变，但并非是颅内核心病理改变，而髓减证和肾虚证是对应了原发性 PD 黑质区病理生理改变的核心证候。这一假设有待肝风证与 PD 其他病理标记物的关联性研究进一步证实。

尽管痰浊证在 PD 患者中并不是最常见的中医证候，本研究中痰浊证分布频率占全部病例的 44.7%，但也有多位学者提出痰浊是 PD 的重要致病因素^[4,25]。在脑内存在中脑-边缘通路和中脑-边缘系统-皮质通路两种多巴胺能通路。中脑-边缘通路起始于腹侧被盖区域和黑质致密区内侧部分的多巴胺神经元。中脑-边缘系统-皮质通路还含有黑质致密区中的多巴胺神经元。这两种神经通路被认为与认知功能有关，通路损伤会降低多巴胺的水平，从而导致多种认知领域的损害，如记忆、注意力和执行^[26]。已有研究^[20]发现与黑质强回声相关的 PD 的认知功能障碍。同时也有学者发现痰浊证与痴呆患者认知损害严重程度存在显著关联^[27-28]。结合本研究结果，提示痰浊证是原发性 PD 的关键中医证候之一，可能对应了原发性 PD 患者黑质区病变中认知相关的特定部分。因此，痰浊证与原发性 PD 认知功能及颅内病变的关系有待进一步研究。

本研究中 23 例患者因声窗透过性差，未能完成黑质超声信息采集，失败率为 21.3%。颞窗的穿透性受年龄、性别、种族等的影响，有研究^[27,29]表明亚洲人中有 15%~30% 的人因颞窗穿透不良而不能检测到黑质，与本研究结果相符。其中老年女性出现颞窗穿透不良较同龄男性患者更为多见，这可能与绝经后雌激素分泌减少有关^[30-31]。

超声检测系统的精确度对成像质量及数据准确性也存在影响,普遍认为能够完成 2.0 ~ 3.5 MHz 下成像的设备可以对小信号进行足够的评估^[29]。考虑到越低 MHz 具有更优的颞骨窗穿透性,本研究采用 1.82 MHz 参数,结合 23 ~ 29 dB 动态范围及时间增益补偿达到更好的图像处理效果。此外,对于有经验的超声医师,经过 1 ~ 3 周的训练可以较好地地完成此项操作。对于没有任何超声经验的临床医师,建议至少需要 4 ~ 8 周的训练以及人员一致性评价后再进行相关操作。且操作过程中需注意超声探头与颞骨的垂直性以及成像的对称性,以达到更一致的数据采集。

本研究以黑质区强回声异常扩大作为原发性 PD 黑质多巴胺能神经元病理损伤的替代指标,发现髓减证、肾虚证、痰浊证是原发性 PD 的关键证候,一定程度上反映了原发性 PD 颅内黑质区的神经病理改变。可能与原发性 PD 黑质区病变存在共同的生物学基础。结合既往研究结果进行逻辑推理,初步提出原发性 PD 证候标记假说。即原发性 PD 核心病位在肾与脑,疾病进展过程与肝、脾功能失调相关。其中肾虚是关键因子,肾虚及髓,髓减脑消,五脏失用;肾虚及脾,脾虚生痰,痰阻神机;肾虚及肝,肝血不足,阴虚阳亢,虚风内动。肾虚髓减标记 PD 颅内黑质区损伤,痰浊标记认知损伤,肝风标记运动损伤。本研究结果为原发性 PD 总体治疗策略的制定提供理论依据,为中医“病-证-症结合”制订个体化治疗方案提供依据,同时为原发性 PD 中医证候的生物学基础研究提供了思路。本研究纳入 PD 病例以 H-Y 分期 2 ~ 3 期为主,4 ~ 5 期病例较少。因此,对于重度 PD 病例,黑质区病变与不同证候的关系仍需继续探索。

参考文献

- [1] MA CL, SU L, XIE JJ, et al. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neural Transm, 2014, 121 (2): 123-124.
- [2] STENC BRADVICA I, MIHALJEVIC I, BUTKOVIC-SOLDI S, et al. Transcranial sonography and the pocket smell test in the differential diagnosis between parkinson's disease and essential tremor [J]. Neurol Sci, 2015, 36 (8): 1403-1410.
- [3] TAO A, CHEN G, DENG Y, et al. Accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra for detection of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45 (3): 628-641.
- [4] 李婷,田金洲,秦斌,等. 帕金森病 100 例中医证候特征分析 [J]. 环球中医药, 2017, 10 (9): 1109-1112.
- [5] LEES AJ, HARDY J, REVESZ T. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2009, 373 (9680): 2055-2066.
- [6] FAHN S, MARSDEN CD, GOLDSTEIN M. Recent developments in Parkinson's disease [M]. Florham Park, NJ: Mac Millan Health Care Information, 1987: 153-163.
- [7] 罗勇. 经颅超声在帕金森病诊断中最佳阈值和诊断价值的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [8] ZHOU HY, SUN Q, TAN YY, et al. Substantia nigra echogenicity correlated with clinical features of Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 24: 28-33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.01.021.
- [9] TOOMSOO T, LIEPELT-SCARFONE I, BERG D, et al. Effect of age on substantia nigra hyper-echogenicity in Parkinson's disease patients and healthy controls [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45 (1): 122-128.
- [10] 王永炎. 完善中医辨证方法体系的建议 [J]. 中医杂志, 2004, 45 (10): 729-731.
- [11] 郭蕾, 王永炎, 张志斌. 关于证候概念的诠释 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26 (2): 5-8.
- [12] 刘保延, 王永炎. 证候、证、症的概念及其关系的研究 [J]. 中医杂志, 2007, 48 (4): 293-298.
- [13] 刘岷, 陈彪. 帕金森病患者中医证候调查 [J]. 中医杂志, 2009, 50 (8): 728-747.
- [14] 王冬. 中西医结合治疗帕金森病 31 例临床观察 [J]. 实用中西医结合临床, 2009, 9 (6): 27-28.
- [15] 靳昭辉, 田金洲, 时晶, 等. 帕金森病中医证候特征研究 [J]. 云南中医学院学报, 2014, 37 (6): 23-26.
- [16] BECKER G, SEUFERT J, BOGDAHN U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography [J]. Neurology, 1995, 45 (1): 182-184.
- [17] GAENSLEN A, UNMUTH B, GODAU J, et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study [J]. The Lancet Neurol, 2008, 7 (5): 417-424.
- [18] KIM JY, KIM ST, JEON SH, et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2007, 22 (13): 1922-1926.
- [19] BERG D, GODAU J, RIEDERER P, et al. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity [J]. J Neural Transm (Vienna), 2010, 117 (11): 1287-1292.
- [20] YU SY, CAO CJ, ZUO LJ, et al. Clinical features and dysfunctions of iron metabolism in Parkinson disease patients with hyperechogenicity in substantia nigra: a cross-sectional study [J]. BMC Neurol, 2018, 18 (1): 9.

- [21] VAN DEN BERGE N, FERREIRA N, GRAM H, et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(4): 535-550.
- [22] BORGHAMMER P. How does parkinson's disease begin? Perspectives on neuroanatomical pathways, prions, and histology [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 48-57.
- [23] ESPAY AJ, LANG AE, ERRO R, et al. Essential pitfalls in "essential" tremor [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(3): 325-331.
- [24] HOPFNER F, DEUSCHL G. Is essential tremor a single entity? [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 71-82.
- [25] 张改, 许玉珉, 张晓阳, 等. 痰热动风型帕金森病临床证犀烛 [J]. *中医临床研究*, 2015, 7(26): 56-57.
- [26] PERON J, VICENTE S, LERAY E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease [J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(2): 406-414.
- [27] 张学凯, 时晶, 倪敬年, 等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(9): 741-744.
- [28] SHI J, TIAN J, LONG Z, et al. The pattern element scale: a brief tool of traditional medical subtyping for dementia [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013; 460562. doi: 10.1155/2013/460562.
- [29] BERG D, GODAU J, WALTER U. Transcranial sonography in movement disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1044-1055.
- [30] GODAU J, WEVERS AK, GAENSLEN A, et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2008, 9(7): 782-789.
- [31] TSAI CF, WU RM, HUANG YW, et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism [J]. *J Neurol*, 2007, 254(4): 501-507.

Correlation Between Transcranial Substantia Nigra Ultrasound Strong Echo and Traditional Chinese Medicine Syndromes in Patients with Primary Parkinson Disease

LI Ting¹, TIAN Jinzhou¹, QIN Bin², ZHOU Hufang¹, XU Xiaoqing¹, DU Xiangyi¹, NI Jingnian¹, WEI Mingqing¹, ZHANG Xuekai¹, SHI Jing¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100007; 2. Beijing Hospital

ABSTRACT Objective To explore the key traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes of primary Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 108 patients with primary Parkinson's disease were recruited and detected by transcranial substantia nigra ultrasound echo (TCS) in 85 patients to measure strong echo area of substantia nigra (SN). The Parkinson's Disease Syndrome Scale was used to give scores TCM syndromes, and 85 cases were diagnosed with TCM syndromes. The syndrome differentiation include syndrome of marrow reduction, syndrome of yin deficiency, syndrome of liver wind, syndrome of *qi* deficiency, syndrome of internal heat, syndrome of kidney deficiency, syndrome of spleen deficiency, syndrome of hyperactivity of yang, syndrome of phlegm turbidity, syndrome of blood deficiency, syndrome of yang deficiency, syndrome of blood stasis, and syndrome of *qi* stagnation, and they were divided into syndrome positive group and syndrome negative group. The difference in the proportion of cases of abnormal enlargement of substantia nigra echo area (SN+) between the 2 groups were compared, and partial correlation and Spearman correlation were used to analyze the correlation between TCM syndromes and the area of substantia nigra echo area. **Results** The SN+ ratio in patients with the marrow reduction (79.7%) was higher than that in the patients with non-marrow reduction (36.4%, $P = 0.002$). The SN+ ratio in patients with kidney deficiency (84.6%) was higher than that in the non-kidney deficiency group (65.2%, $P = 0.042$). Syndrome scores of marrow reduction syndrome ($r = 0.276$, $P = 0.011$), kidney deficiency syndrome ($r = 0.279$, $P = 0.011$), phlegm turbidity syndrome ($r = 0.277$, $P = 0.011$) were positively correlated with the largest substantia nigra echogenic areas (SN_L); the syndrome distribution of the syndrome of marrow reduction ($r = 0.297$, $P = 0.006$) and kidney deficiency syndrome ($r = 0.242$, $P = 0.026$) was positively correlated with SN_L. **Conclusion** The syndrome of marrow reduction, syndrome of kidney deficiency and syndrome of phlegm turbidity are the key syndromes of PD, which to some extent reflect the neuropathological changes in the substantia nigra of PD.

Keywords Parkinson disease; transcranial substantia nigra ultrasound; syndrome of marrow reduction; syndrome of kidney deficiency; syndrome of phlegm turbidity

(收稿日期: 2019-09-19; 修回日期: 2019-12-06)

[编辑: 王利芬]