

帕金森病患者的临床特征及影响运动症状的相关因素^{*}

涂 丽¹, 田锦勇^{2*}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省人民医院 急诊内科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨帕金森病(PD)的临床特征及PD运动症状的影响因素。方法: 收集102例原发性PD患者的一般资料(性别构成、年龄、病程、起病年龄及起病类型), 比较运动症状特征(起病肢体、首发症状、H-Y分级、临床亚型), 比较各运动症状的发生率、不同药物治疗PD患者比例; 采用单因素Logistic回归分析PD运动并发症的影响因素, 多因素Logistic回归分析PD运动并发症的独立危险因素。结果: 男性患者发病率较高(56.86%), 晚发型为主(75.49%), 50.00%的患者以右侧肢体起病, 65.69%的患者以震颤为首发症状, 运动并发症发生率为20.59%, 80.39%的患者选用药物为单用左旋多巴(LD), LD治疗的平均时间为(1.55±1.99)年, 左旋多巴等效剂量(LED)平均值为(250±143.98)mg, 患者病程、H-Y分级、LD、LED用量及联合≥3类药是PD运动并发症的影响因素($P<0.05$), LED是PD症状波动的独立危险因素($P=0.02$)。结论: PD是以震颤为首发症状、运动症状较重、男性患者为主、以右侧肢体为起病侧为特征, LED是症状波动的独立危险因素。

[关键词] 帕金森病; 左旋多巴; 运动症状; 每日左旋多巴等效剂量; 临床特征; 回归分析; 独立危险因素

[中图分类号] R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)02-0187-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.02.012

Clinical Features and Influential Factors of Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease

TU Li¹, TIAN Jinyong²

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Emergency Department of
Internal Medicine, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical features of motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) and the influential factors of motor symptoms of PD, and provide clinical basis for long-term treatment of PD. **Methods:** The clinical data of 102 PD patients were registered by specially trained neurological physicians. The clinical features of PD patients with different courses were compared, including Hoehn-Yahr (H-Y) staging, clinical subtypes and the onset types, and the correlation among motor symptoms, gender, age, course of disease, H-Y stage, LEDD, clinical subtypes and onset types were analyzed, so as to explore the occurrence and the development rule of motor symptoms and motor complications. **Results:** Among 102 cases with PD, the incidence of male patients was higher (56.86%), and the ratio of male and female was 1.31:1. Initial symptoms appeared on the right side in 50% patients. The initial symptom of 65.69% patients was tremor. Motor complications occurred in 20.59%. LEDD was an independent risk factor for symptom fluctuation ($P=0.02$). Levodopa (LD) was chosen in 80.39% of the patients. The mean duration of LD treatment was 1.55 ± 1.99 years, and the mean LEDD was 250 ± 143.98 mg. MAO-B inhibitors and COMT inhibitors were rarely introduced in the patients. Patients without treatment accounted for 1.96%. **Conclusions:** Motor symptoms of PD patients are severe, and the majority are males. The onset side is in the right limbs

*[基金项目] 国家自然科学基金(81560201)

**通信作者 E-mail: tjy8877@163.com

网络出版时间: 2018-02-14 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180214.1220.016.html>

and tremor was the primary symptom. Inflexible movements may be an early symptom of PD. LED is an independent risk factor for symptom fluctuations.

[**Key words**] Parkinson's disease; Levodopa; motor symptoms; Equivalent dose of daily levodopa; clinical characteristics; regression analysis; independent risk factors

帕金森病 (parkinson's disease, PD) 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病^[1], PD 的患病率随着年龄的增长而升高^[2-3]。受到人口老龄化、环境及遗传等诸多因素的影响,我国 PD 患者的人数也在逐年增加,给家庭和社会都带来沉重的负担^[4]。PD 的起病隐匿,早期无特征性症状和体征,但随着病情的进展,临床上可出现四大运动症状^[5-6]。在长期药物治疗过程中,会出现一些如左旋多巴 (levodopa, LD) 类药物导致的运动等药物相关并发症,这些并发症除与药物有关,还可能与 PD 的发病年龄、病程、病情严重程度等其他易感因素有关^[7]。因此,全面了解 PD 患者的临床特征有助于该病的早期诊断及指导长期用药。本文收集 102 例 PD 患者一般情况、病程、H-Y 分级、临床亚型及起病类型资料,分析患者运动症状与性别、年龄、病程、H-Y 分级、不同抗帕金森病药左旋多巴等效剂量(LED)、PD 临床亚型及起病类型的关系,探讨 PD 患者运动症状、运动并发症的发生发展规律。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 12 月~2016 年 12 月就诊的原发性 PD 患者 102 例,所有患者诊断均符合中国 PD 诊断标准(2016 版)^[8],并经头颅 CT 或 MRI 检查,签署知情同意书;排除其他疾病所致的帕金森综合征、帕金森叠加综合征,排除患有严重认知功能障碍,或伴有较严重的全身性疾病患者,排除不能配合检查及问卷调查的合并其他精神疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 一般情况 收集患者一般资料(姓名、性别、年龄、文化程度、发病年龄、病程、起病情况、疾病进展、治疗情况、伴发疾病、实验室检查、影像学检查),使用不同抗帕金森病药物的 LED;LED 参考文献[9]的公式计算得到。

1.2.2 病情评估 采用 PD 统一评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)第 5 部分的 Hoehn-Yahr (H-Y) 分级对 PD 患者进行病情评估,早期为 H-Y 1~2 期,中期为 H-Y 2.5~3

期,晚期为 H-Y 4~5 期。

1.2.3 临床亚型 参考文献[10]的方法,采用 UPDRS-III 运动症状进行评分,将患者分为震颤型、僵直迟缓型和混合型。

1.2.4 起病类型 发病年龄 ≤ 50 岁为早发型 PD,发病年龄 > 50 岁为晚发型 PD^[11]。

1.3 观察指标

记录 102 例 PD 患者一般资料(性别构成、年龄、病程、起病年龄及起病类型)、运动症状特征(起病肢体、首发症状、H-Y 分级、临床亚型),比较各运动症状的发生率、不同药物治疗的 PD 患者比例;采用单因素 Logistic 回归分析 PD 运动并发症的影响因素,采用多因素 Logistic 回归分析 PD 运动并发症的独立危险因素。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料采用百分比(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验;计数资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验。运动并发症的影响因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

102 例 PD 患者,男性 58 例(56.86%),女性 44 例(43.14%),男女比例为 1.32:1;年龄 20~84 岁,平均(62.01 \pm 14.75)岁;病程 0.08~20.5 年,平均(3.52 \pm 3.81)年;平均起病年龄(58.48 \pm 14.81)岁,早发型 25 例(24.51%),晚发型 77 例(75.49%)。

2.2 运动症状特征

50% 的 PD 患者以右侧起病,首发症状中则以震颤最为常见,在临床亚型中混合型的患者达 52.94%,处于疾病早期的患者较多(54.90%),PD 患者临床特待见表 1。运动症状主要以震颤、运动迟缓、或僵直为主,其他还有冻结、跌倒、吞咽困难及言语困难,但所占比例较少。见表 2。

表 1 PD 患者临床特征
Tab. 1 The clinical features of PD patients

特征	构成比(n,%)
起病肢体	
左侧	31(30.4)
右侧	51(50.0)
双侧、口唇、下颌	20(19.6)
首发症状	
震颤	67(65.7)
运动迟缓	28(27.5)
活动不灵活	4(3.9)
其他	3(2.9)
H-Y 分级	
早期	56(54.9)
中期	31(31.4)
晚期	14(13.7)
临床亚型	
震颤型	20(19.6)
僵直迟缓型	28(27.5)
混合型	54(52.9)

表 2 帕金森病患者各运动症状的发生率
Tab. 2 Incidence of motor symptoms in PD patients

运动症状	发生率(n,%)
震颤	81(79.41)
运动迟缓	69(67.65)
僵直	59(57.84)
冻结	3(2.94)
跌倒	4(3.92)
吞咽困难	3(2.94)
言语困难	11(10.78)

2.3 药物治疗

102 例患者确诊 PD 后,选用的药物包括抗胆碱能药物、金刚烷胺、左旋多巴(LD)类药物、多巴

胺受体激动剂(DAs)、单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制剂及儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。80.39% 的患者选用药物为 LD,LD 治疗的平均时间为(1.55 ±1.99)年,LED 平均值为(250 ±143.98)mg;MAO-B 抑制剂、COMT 抑制剂类药物的使用率非常低;有 1.96% 的患者未做治疗。见表 3。

2.4 运动并发症的相关分析

102 例 PD 患者中运动并发症发生率为 20.59%,其中 15.69% 的患者出现症状波动(剂末现象、开关现象),5.88% 患者出现异动症(剂峰异动症、双相异动症、肌张力障碍),0.98% 患者同时并发现状波动及异动症。单因素 Logistic 回归分析发现病程越长($P=0.017$)、H-Y 分级越高($P=0.049$)、LED 用量越大($P=0.001$)、单用 LD($P=0.006$)、联合 ≥3 类药($P=0.009$)的患者越容易发生症状波动(表 4)。多因素分析显示 LED 是症状波动的独立危险因素(表 5),LED 用量越大,发生症状波动的风险越高。

表 3 不同药物治疗 PD 患者比例
Tab. 3 Drug treatment in PD patients

药物	患者比例(n,%)
首次药物	
单用 LD	82(80.4)
单用 DAs	1(0.9)
联合 LD + DAs	14(13.7)
目前用药	
单用 LD	75(73.5)
单用 DAs	0(0.0)
联合 LD + DAs	12(11.8)
联合 ≥3 类药物	11(10.8)
使用抗胆碱药物	18(17.7)
无用药	2(1.9)

表 4 症状波动、异动症的单因素 Logistic 回归分析
Tab. 4 Single factor Logistic regression analysis on symptom fluctuation and dyskinesia

项目	症状波动			异动症		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
性别	1.826	0.584 ~ 5.703	0.300	0.357	0.062 ~ 2.045	0.248
年龄	1.013	0.974 ~ 1.054	0.508	0.972	0.927 ~ 1.020	0.249
病程	4.000	1.277 ~ 12.528	0.017	2.026	0.345 ~ 11.897	0.434
发病年龄	0.969	0.282 ~ 3.329	0.960	0.630	0.108 ~ 3.666	0.607
H-Y 分级	2.001	1.002 ~ 3.998	0.049	2.035	0.720 ~ 5.748	0.180
LED	7.583	2.224 ~ 25.861	0.001	1.171	0.127 ~ 10.792	0.889
单用 LD	0.206	0.067 ~ 0.628	0.006	0.704	0.121 ~ 4.083	0.696
LD + DAs	3.250	0.846 ~ 12.478	0.086	1.545	0.165 ~ 14.473	0.703
联合 ≥3 种药	6.061	1.581 ~ 23.234	0.009	1.720	0.182 ~ 16.232	0.636

表 5 症状波动多因素 *Logistic* 回归分析
Tab.5 Multivariate factor *Logistic* regression
analysis on symptom fluctuation

项目	症状波动		
	OR	95% CI	P
LED	4.836	1.276 ~ 18.322	0.020

3 讨论

本次调查发现 PD 患者男性发病率稍高于女性,比例为 1.32:1,与文献报道一致^[12]。患者起病年龄为(58.48 ± 14.81)岁,比报道起病年龄略晚^[13],但早于荷兰患者平均 65.1 岁^[14],本研究中是以晚发型(>50 岁)为主 75.49%,而早发型占 24.51%明显高于以往的其他研究^[15]。

本次调查还发现 PD 患者以右侧起病为主,单侧起病,进而发展至对侧,但机制尚不明确^[16]。而有研究发现 PD 患者的单侧起病是左侧还是右侧受累似乎是随机的^[17]。PD 的运动症状以“四主征”为主,但有相对次要的运动症状,如精确抓握障碍、手写障碍、语言功能受损及构音障碍等轴性症状,这些次要的运动症状同样需要引起重视。有研究提示 PD 患者轴性症状评分较 UPDRS III 评分更敏感地反映疾病加重趋势^[18]。

本研究中首选药物中最多的是 LD(80.39%),单用 DAs 的患者占 0.98%,早期用药较为单一,这可能与 LD 的疗效较为肯定,价格低廉,已进入医保用药有关。随着病情进展,还是以单用 LD 类为主,联合 3 类以上的抗帕金森病药物使用的患者占 10.78%,接受了抗胆碱能药物的治疗的患者占 17.65%,有 2 例患者未接受药物治疗。同时 MAO-B 抑制剂、COMT 抑制剂类药物的使用率非常低,与这些药物本身价格较贵有关。抗胆碱能药物的使用率也低于其他研究水平^[14],可能因为本研究中患者的平均年龄偏高,且合并有前列腺疾病的患者使用受限有关。

运动并发症是 PD 中晚期常见的症状,其发生不可避免。运动并发症的发生可加重 PD 患者的病情^[19]。研究证实运动并发症的发生率在经 LD 治疗 1 年后约 3%,6 年后约为 41%,9 年后约为 70%^[20]。本研究中运动并发症发生为 20.59%明显低于摩洛哥患者的 42%^[14]。症状波动及异动症的发生率均较低,可能与患者服用 LD 药物的平均时间较短\LED 较小有关。单因素 *Logistic* 回归分析发现病程越长、H-Y 分级越高、LED 用量越大($P=0.001$)、单用 LD、联合 ≥ 3 类药的患者发生越

容易发生症状波动。多因素分析显示 LED 是症状波动的独立危险因素,LED 越大,发生症状波动的风险越高。而单因素 *Logistic* 回归分析中未发现异动症的有关的指标,这与既往的研究结果有所不同,考虑可能与本次研究中患者病情的严重程度(H-Y 分级早中期患者较多)、病程较短、服药单一及服药时间较短有关。上述结论与文献报道一致^[21]。其中发病年龄、病程等属于不可控因素,但 LED 可以调节,应适当控制左旋多巴剂量,延迟左旋多巴使用时机,或使用长半衰期的药物,提供持续多巴胺能刺激(CDS),从而延迟和减少运动并发症的发生^[22]。

综上,PD 患者运动症状较重,男性患者居多,主要以震颤为首发症状,右侧肢体为起病侧。需要重视以肢体活动不灵活或僵硬为首发症状的患者,密切随访,注意辅助检查的结果^[23-24],这些患者有可能逐渐出现 PD 的核心症状。运动并发症不可避免,但应适当控制左旋多巴剂量,延迟和减少运动并发症的发生。

4 参考文献

- [1] DELAU L M, BRETELER. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006,5(6): 525-535.
- [2] ALVES G, FORSAA EB, PEDERSEN K F, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2008, 255 (Suppl 5):18-32.
- [3] ZHANG Z X, ROMAN G C, HONG Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459):595-597.
- [4] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016,16(2):98-101.
- [5] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015,30(12):1591-1601.
- [6] DELIL Ş, BÖLÜKBAŞI F, YENİ N, et al. Re-emergent Tongue Tremor as the Presenting Symptom of Parkinson's Disease[J]. *Balkan Med J*, 2015 Jan,32(1):127-128.
- [7] 冯涛. 解读中国帕金森病治疗指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2010,30(11):986-988.
- [8] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 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.
- [9] DEUSCHL G, SCHADE-BRITTINGER C, KRACK P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2006,355(9):896-908.
- [10] LEWIS S J, FOLTYNIE T, BLACKWELL A D, et al. Het-

- erogeneity of Parkinson disease in the early clinical stages using a data driven approach[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005,76(3):343-348.
- [11] 陈慧敏,李芳菲,冯涛. 早发型帕金森病及其基因研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2015,48(8):729-731.
- [12] IREGRAGUI W, LACHHAB L, RAZINE R, et al. Profile of idiopathic parkinson's disease in Moroccan patients [J]. *Int Arch Med*, 2014,7(1):10.
- [13] MEHANNA R, MOORE S, HOU J G, et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2014,20(5):530-534.
- [14] IREGRAGUI W, LACHHAB L, RAZINE R, et al. Profile of idiopathic parkinson's disease in Moroccan patients [J]. *Int Arch Med*, 2014,7(1):10.
- [15] POST B, SPEELMAN J D, DE HAAN R J, et al. Clinical heterogeneity in newly diagnosed Parkinson's disease [J]. *Journal of Neurology*, 2008,255(5):716-722.
- [16] YUST-KATZ S, TESLER D, TREVES T A, et al. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2008,14(8):633-635.
- [17] DJALDETTI R, ZIV I, MELAMED E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2006,5(9):796-802.
- [18] 王晓,刘卫国,华平,等. 帕金森病运动症状进展分析 [J]. *临床神经病学杂志*, 2016,21(9):46-48.
- [19] WARREN OLANOW C, KIEBURTZ K, RASCOL O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2013,28(8):1064-1071.
- [20] LIU Z G. Understanding and treatment of the motor complications of Parkinson's disease [J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2011,28(12):800-803.
- [21] GAREIA-RUIZ P J, DEL VAL J, FERNANDEZ I M, et al. What factors influence motor complications in Parkinson disease? a 10-year prospective study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2012,35(1):1-5.
- [22] 陈生弟. 帕金森病运动并发症的防治策略 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016,35(4):343-346.
- [23] 马兆雷,焦玲. 帕金森病患者血尿酸水平分析 [J]. *贵阳医学院学报*, 2015,(8):867-869.
- [24] 蔡立君,詹玮,李旭红,等. 3.0T MRI 磁敏感加权成像观察 α -硫辛酸对帕金森病患者黑质的铁螯合作用 [J]. *贵州医科大学学报*, 2016,41(07):821-825.

(2017-12-08 收稿,2018-01-25 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 186 页)

- [2] 张海嵩,徐兆发. 锰致神经毒性中神经递质的改变及其重要意义 [J]. *环境与职业医学*, 2008,25(3):320-321.
- [3] 陈曾曾,王凤,于功昌,等. 行为学改变对锰中毒大鼠模型的判别分析 [J]. *预防医学论坛*, 2017,23(2):85-88.
- [4] 吴飞盈,邓祥发,姜岳明,等. PAS-Na 对染锰大鼠学习记忆及海马神经微丝蛋白表达的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2011,28(1):29-31,34.
- [5] 李乐慧,徐兆发,刘巍,等. 牛磺酸对甲基汞致大鼠脑谷氨酸代谢转运障碍的保护作用 [J]. *实用预防医学*, 2014,21(3):261-263.
- [6] 何以源,耿立敏,陆彩玲,郭松超. 牛磺酸对染锰大鼠学习记忆功能和谷氨酸相关代谢酶影响研究 [J]. *中国职业医学*, 2014,41(01):26-29+41.
- [7] 梁桂强,卿利,张东生,等. 慢性锰染毒对大鼠学习记忆能力及其血浆脑源性神经营养因子含量的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2014,31(10):776-780.
- [8] 邓小强,徐兆发,邓宇,等. 牛磺酸对急性甲基汞致大鼠脑氧化损伤的影响 [J]. *实用预防医学*, 2010,17(1):133-135.
- [9] YE H B, SHI H B, YIN S K. Mechanisms underlying taurine protection against glutamate-induced neurotoxicity [J]. *Can J Neurol Sci*, 2013,40(5):628-634.
- [10] 孙光春,陶成. 牛磺酸对大鼠脑缺血性损伤的保护作用 [J]. *贵阳医学院学报*, 2000,25(4):357-359.
- [11] 陆彩玲,宋凌勇,唐深,胡峰,付强,郭松超. 牛磺酸改善染锰大鼠学习记忆能力的海马蛋白质组学研究 [J]. *营养学报*, 2012,34(06):553-557.
- [12] 陆彩玲,卢海艳,黄玲,刘楠楠,黄世文,韦潇湘,唐深,郭松超. 牛磺酸对亚慢性染锰大鼠基底前脑胆碱能神经细胞的干预研究 [J]. *毒理学杂志*, 2011,25(06):399-402.
- [13] 姚雪婷,郭松超. 牛磺酸对锰致海马神经元损伤影响 [J]. *中国公共卫生*, 2011,27(12):1586-1588.
- [14] 贾克,徐兆发,徐斌. 地卓西平和牛磺酸对染锰大鼠纹状体 Glu-Gln 环路的影响 [J]. *卫生研究*, 2008,37(1):8-10.
- [15] AHMAD M K, KHAN A A, MAHMOOD R. Taurine ameliorates potassium bromate-induced kidney damage in rats [J]. *Amino Acids*, 2013,45(5):1109-1121.
- [16] 杨曦,陆彩玲,郭松超. 牛磺酸对锰中毒大鼠学习记忆的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2010,10(02):128-130.

(2017-11-25 收稿,2018-01-31 修回)

中文编辑: 周 凌; 英文编辑: 苏晓庆