

文章编号:1003-2754(2024)02-0152-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2024.0029

# 吉林市区帕金森病非运动症状的临床对照研究

张贺, 张硕, 姜立刚

**摘要:** **目的** 通过对吉林市区帕金森非运动症状的调查,探索常见非运动症状类型及治疗方案,为吉林市区帕金森患者的流行病学调查及有效诊疗方案提供科学依据。**方法** 收集北华大学附属医院、吉林医药学院附属医院神经内科住院及门诊帕金森病患者共90例,以概率均等原则随机分到观察组和对照组中。应用统一的调查问卷对患者进行分类调查,选取最常见的2种非运动症状(焦虑、便秘)。给予观察组患者美多巴联合普拉克索治疗。对照组中帕金森病焦虑症状患者给予美多巴联合盐酸舍曲林治疗;帕金森病便秘患者给予美多巴联合乳果糖及莫沙必利治疗。两组均在治疗前后评估非运动症状量表。对所有的数据进行整理分析。**结果** 在给予对症治疗后,应用美多巴联合普拉克索治疗6个月后非运动症状焦虑、便秘均较前改善,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 美多巴联合普拉克索治疗能有效改善患者运动症状及部分非运动症状,尽可能地延缓PD疾病进展。

**关键词:** 帕金森病; 非运动症状; 焦虑; 便秘; NMSE; UPDRS

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

**A controlled clinical study of non-motor symptoms of Parkinson disease in urban areas of Jilin Province** ZHANG He, ZHANG Shuo, JIANG Ligang. (Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jilin Medical University, Jilin 132000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the non-motor symptoms of Parkinson disease in urban areas of Jilin Province, and explore the common types of non-motor symptoms and treatment plans, and to provide a scientific basis for researching the epidemiology and treatment of Parkinson disease in urban areas of Jilin Province. **Methods** We enrolled 90 patients with Parkinson's disease at the outpatient and inpatient departments of neurology of the Affiliated Hospital of Beihua University and the Affiliated Hospital of Jilin Medical University. They were randomly assigned into observation group and control group. A questionnaire was used to survey the two most common non-motor symptoms (anxiety and constipation). The observation group was treated with Madopar combined with pramipexole, while in the control group, patients with anxiety received Madopar combined with sertraline hydrochloride, and those with constipation were given Madopar combined with lactulose and mosapride. The two groups were evaluated using non-motor symptom scales before and after treatment. Statistical analyses were performed. **Results** Anxiety and constipation were significantly resolved after 6 months of treatment with Madopar combined with pramipexole, and there were significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Madopar combined with pramipexole can effectively improve the motor symptoms and some non-motor symptoms of patients with Parkinson disease, delaying the progression of this disease as much as possible.

**Key words:** Parkinson disease; Non-motor symptom; Anxiety; Constipation; NMSE; UPDRS

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种以运动迟缓和震颤为特征的进行性神经退行性疾病。除目前被临床证实的运动症状外,PD患者通常还会出现诸如感觉障碍(疼痛等)、睡眠障碍(日间过度睡眠等)、自主神经功能异常及精神异常(抑郁、躁狂及情感障碍)等症状,统称为非运动症状(non-motor symptoms, NMS)。它的病理改变包括神经系统广泛区域各种神经递质的减少和蛋白质聚集物的沉积,而不仅仅是路易体的生成。遗传基因易感性、神经元老化及环境因素等相互作用,改变了机体内细胞代谢的进程,因此PD病因的复杂性随之带来的就是其早期诊断面临更严峻的挑战,且在疾病后期各种症状药物控制效果不理想。其中,患者出现的异质性非

运动症状可能使他们的生活质量受到更大的影响。目前随着对帕金森病非运动症状不断了解,我们已经观察和掌握了广泛多样的NMS症状群资料,并且根据不同的非运动症状的模式描述了各种表型。许多NMS是非特异性的,PD患者可能同时患有多种不同的非运动症状,在晚期PD中变得更加突出,常见

收稿日期:2023-10-25;修订日期:2024-01-12

基金项目:吉林省教育厅“十三五”科技项目(JJKH20200459KJ);吉林省中医药管理局中风与神经退行性疾病中西医结合重点研究室项目(2022-Z-70);吉林市科技局科技创新发展医疗卫生指导性项目(20230406106)

作者单位:(吉林医药学院附属医院神经内科,吉林 吉林 132000)

通信作者:姜立刚, E-mail:784057398@qq.com

的NMS包括感觉障碍、认知障碍、情绪相关症状(如抑郁症状、焦虑、冷漠)、睡眠障碍、疲劳以及自主神经功能障碍。这些症状的发生频率和严重程度多数随着疾病的进展而增加<sup>[1]</sup>。目前针对PD患者的非运动症状临床上多给予对症处理,有研究表明,PD患者应用普拉克索联合美多芭治疗,可以使部分非运动症状得到改善,为PD患者的诊疗提供了更多选择,也极大地减轻了PD患者的经济负担<sup>[2]</sup>。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究设计类型为临床病例对照研究。收集2020年1月—2023年12月在吉林医药学院附属医院神经内科、北华大学附属医院神经内科帕金森病专病门诊及病房共90例患者。

1.2 纳入标准 (1)确诊帕金森病及帕金森病非运动症状:参考国际运动障碍疾病协会推出的帕金森病临床诊断新标准<sup>[3]</sup>及中华医学会神经病学分会、帕金森病及运动障碍学组的制定的中国帕金森病诊断标准(2016版)<sup>[4]</sup>;帕金森病综合评分量表(UPDRS)<sup>[5]</sup>;非运动症状评价量表(NMSS)<sup>[6]</sup>;汉密尔顿焦虑量表(HAMA)<sup>[7]</sup>;便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)<sup>[8]</sup>。(2)吉林市常住居民,符合原发性帕金森病诊断标准。(3)患者知情本次的研究内容,并签署同意书。

1.3 排除标准 (1)患者符合中国帕金森病排除标准(2016版);(2)非典型性帕金森病或继发性帕金森综合征;(3)伴严重精神症状或疾病而影响参与试验;(4)伴有严重的全身性疾病。

## 1.4 研究方法

1.4.1 收集入组病例信息 将90例符合条件的人组帕金森病患者随机分为2组,即病例组和对照组,应用统一的调查问卷对病例组及对照组根据非运动症状进行分类调查,选取2种非运动症状,包括焦虑、便秘。评估患者用药前后6个月情况评估非运动症状的严重程度,其中采用的非运动症状调查问卷包括:帕金森病综合评分量表(UPDRS),非运动症状评价量表(NMSS),汉密尔顿焦虑量表(HAMA),便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)。在6个月的调查时间内定期回访患者及参与调查的人员。

1.4.2 非运动症状指标评测 (1)非运动症状:应用帕金森病综合评分量表(UPDRS)<sup>[9]</sup>初步评估非运动症状,筛选出患有(焦虑、便秘)的患者记入该项研究。(2)非运动症状严重程度:应用NMSS量

表<sup>[10]</sup>。①焦虑:应用HAMA量表按照无症状、轻微、中等、较重及严重5个等级区分为0~4分,评估两组患者在治疗前后6个月焦虑评分。②便秘:应用PAC-QOL量表按照由没有便秘到严重便秘记为0~4分各项之和记为患者便秘的严重程度,评估治疗前后6个月的评分。

1.4.3 用药方案 观察组给予观察患者多巴丝肼片(美多芭)(生产厂家:上海罗氏制药有限公司,批准文号:国药准字H10930198,规格:左旋多巴0.1g、苄丝肼25mg)进行治疗,0.125g/次,3次/d,根据患者病情控制情况逐渐增量,每周增加0.125g/d,连续服用4周,但最大剂量不超过1g/d<sup>[11]</sup>。盐酸普拉克索片(恩悉)(生产企业:石药集团欧意药业有限公司,批准文号:国药准字H20193413,规格C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S·2HCl·H<sub>2</sub>O计0.25mg)进行治疗,0.375mg/次,3次/d,根据症状改善程度、治疗进展及患者耐受剂量,进行用药剂量的调整,每周增加0.75mg/d,剂量稳定后给予维持用药,连续服用4周。但最大剂量不超过4.5mg/d。对照组给予对照组患者与观察组相同剂量的美多芭,其中焦虑患者联合盐酸舍曲林片50mg/d,然后根据药效逐渐加量,每次50mg,最大不超过200mg/d;便秘患者给予联合莫沙必利5mg/次,口服,日3次及乳果糖30ml/次,口服。两组均连续治疗6个月,再次评估上述量表。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件对所有数据进行相应分析、处理,其中计数资料应用例数与百分数(%)进行记录,组间资料差异用 $\chi^2$ 检验;所有计量资料应用Shapiro-Wilk法进行正态性检验,若大部分结果>0.05,即认为符合正态分布,计量资料应用( $\bar{x}\pm s$ )进行描述,对于两组间的比较:采用独立样本 $t$ 检验进行分析,组内治疗前后比较:采用配对样本 $t$ 检验分析。

## 2 结果

2.1 观察组及治疗组治疗前后非运动症状评分(NMSS评分)比较 观察组及治疗组患者治疗前NMSS评分总体差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后观察组及治疗组差异有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组评分明显低于对照组的评分。观察组及治疗组治疗前后的评分差异认为均有统计学意义( $P<0.05$ ),且两组评分均明显下降(见表1)。

表1 观察组与对照组临床治疗前后NMSS评分比较

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	34.733±15.495	31.311±12.406	2.125	0.039
观察组	34.044±18.525	25.578±13.248	5.281	<0.001
t值	0.191	2.119		
P值	0.849	0.037		

2.2 观察组及治疗组在治疗前后的帕金森综合评分量表(UPDRS)评分比较 两组组间比较:观察组及治疗组在治疗前UPDRS评分所有差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),在治疗后两组评分差异有统计学的意义( $P<0.05$ ),而且观察组评分明显低于对照组评分。观察组及治疗组组内治疗前后评分比较:在治疗前后评分差异均有统计学的意义( $P<0.05$ ),且两组评分均明显下降(见表2)。

表2 比较观察组与对照组治疗前后帕金森综合评分量表UPDRS评分

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	34.467±16.667	30.844±15.430	3.390	0.001
观察组	29.467±13.402	19.467±10.922	7.974	<0.001
t值	1.568	4.037		
P值	0.120	<0.001		

2.3 观察组及治疗组在治疗前后汉密尔顿焦虑量表评分比较 两组组间比较:观察组及治疗组在治疗前差异认为无统计学意义( $P>0.05$ ),在给予6月对症治疗两组差异,有统计学意义( $P<0.05$ ),且观察组评分低于对照组。观察组及治疗组的组内治疗前后评分比较:两组治疗前后的差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且两组评分均下降(见表3)。

表3 观察组与对照组临床治疗前后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分比较

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	34.000±9.110	24.636±7.366	3.628	0.005
观察组	30.000±10.132	17.308±9.013	3.681	0.003
t值	1.009	2.154		
P值	0.324	0.042		

2.4 观察组及治疗组在治疗前后便秘患者生活质量量表(PAC-QOL)评分比较 两组组间数据比较:观察组及治疗组在治疗前后数据差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗后两组评分的差异有统计学的意义( $P<0.05$ ),观察而且观察组评分低于对照组评分。两组组内治疗前后评分比较:治疗组与观察组评分差异认为有统计学中意义( $P<0.05$ ),结果显示两组评分均下降(见表4)。

表4 观察组与对照组治疗前后PAC-QOL评分比较

组别	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	31.667±8.784	39.667±7.291	-2.853	0.016
观察组	36.133±9.687	46.467±8.374	-2.902	0.012
t值	-1.240	-2.218		
P值	0.226	0.036		

### 3 讨论

3.1 焦虑 PD患者焦虑的患病率为25%~40%,在焦虑和非焦虑PD患者之间的比较表明,PD病本身并不能驱动焦虑的发生。因此,引起焦虑的主要因素可能是5-HT、肾上腺素能、多巴胺能系统的缺陷<sup>[12]</sup>。此外Balestrino等<sup>[13]</sup>的研究还显示焦虑症可能由心理疾病引起的。研究表明,普拉克索对多巴胺D2、D3受体特异性均较高,具有保护多巴胺细胞的作用<sup>[10,14,15]</sup>。本次研究发现,两组患者治疗6个月后,两组HAMD及NMSE评分均下降,美多芭联合普拉克索改善焦虑效果更佳,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究结果与李青等<sup>[16]</sup>采用美多联合盐酸普拉克索治疗帕金森NMS焦虑症状效果好且安全的研究结论一致。

3.2 便秘 便秘是PD患者NMS中最常见的自主神经功能障碍之一,Witjas等<sup>[17]</sup>研究发现可能是支配胃肠道平滑肌的迷走神经的受累、结肠肌间神经丛的变性,以及患者平素活动减少等,导致患者便秘。Mele等<sup>[18]</sup>报告黑质纹状体多巴胺能去神经支配可能在早期便秘的发生中起作用。本研究中两组27例便秘患者在给予相应治疗6个月后,患者PAC-QOL及NMSE评分均降低,且观察组评分降低更明

显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。美多巴联合普拉克索可明显改善PD合并便秘症状。

本次研究随访时间短,入组人数较少,问卷存在一定主观性,所以部分数据可能存在误差。在客观条件下,这是一项病例对照性研究,本文分析了一小部分患者的临床治疗数据,但并不能完全除外个体对于药物敏感性、个体病程及严重程度等差异造成的影响。上述研究需要在继续的随访和更大的患者队列中得到证实。但通过以上研究方案可以在临床中为广大帕金森病患者提供更多治疗选择。

**伦理学声明:**本研究方案经由北华大学附属医院伦理委员会审批(批号:20245),吉林医药学院附属医院伦理委员会审批(批号:2023120519),患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明:**张贺负责病例统计、数据收集、统计学分析、绘制图表、撰写论文;张硕负责文献收集、数据收集、论文修改;姜立刚负责课题设计、拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Cheon SM, Park MJ, Kim WJ, et al. Non-motor off symptoms in Parkinson's disease[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(2): 311.
- [2] 姜立刚,李海平,李威.美多巴单用及联合普拉克索治疗帕金森病的疗效和安全性比较[J].中国老年学杂志,2016,36(2):424-425.
- [3] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [4] 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.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.
- [5] 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学组.中国帕金森病治疗指南(第四版)[J].中华神经科杂志,2020,53(12):973-986.
- [6] Skorvanek M, Rosenberger J, Minar M, et al. Relationship between the non-motor items of the MDS-UPDRS and Quality of Life in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2015, 353(1-2): 87-91.
- [7] Storch A, Schneider CB, Klingelhöfer L, et al. Quantitative assessment of non-motor fluctuations in Parkinson's disease using the Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)[J]. J Neural Transm, 2015, 122(12): 1673-1684.
- [8] 韩栋,吴宇飞.普拉克索联合左旋多巴对晚期帕金森患者临床症状及负性情绪的影响[J].现代实用医学,2015,27(8):1009-1011.
- [9] 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): 123-134.
- [10] Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies[J]. Mov Disord, 2018, 33(3): 372-390.
- [11] Perrotta A, Sandrini G, Serrao M, et al. Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2011, 26(3): 442-448.
- [12] 刘志强,朴钟源,刘永丹,等.美多巴联合盐酸普拉克索治疗帕金森病对运动功能的作用[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(15):94-95.
- [13] Balestrino R, Martinez-Martin P. Neuropsychiatric symptoms, behavioural disorders, and quality of life in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2017, 373: 173-178.
- [14] 晏廷念.普拉克索联合左旋多巴治疗帕金森病临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(9):37-39.
- [15] 赵杰.分析研究左旋多巴联合普拉克索治疗帕金森病的有效性及安全性[J].中国实用医药,2014,9(22):136-137.
- [16] 李青,夏明万,姚小喜,等.美多巴与普拉克索配合应用于帕金森患者治疗的效果体会[J].当代医学,2017,23(10):106-108.
- [17] Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling[J]. Neurology, 2002, 59(3): 408-413.
- [18] Mele B, Merrikh D, Ismail Z, et al. Detecting apathy in individuals with Parkinson's disease: a systematic review[J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(4): 653-664.

引证本文:张贺,张硕,姜立刚.吉林市区帕金森病非运动症状的临床对照研究[J].中风与神经疾病杂志,2024,41(2):152-155.