

左旋多巴治疗帕金森病发生剂末现象的相关因素

田径¹, 罗晓光²

1. 朝阳市中心医院, 辽宁省朝阳市 122000

2. 暨南大学附属第二医院/深圳市人民医院, 广东省深圳市 518020

摘要:目的 探讨左旋多巴治疗帕金森病发生剂末现象的相关因素。方法 收集帕金森病患者临床资料, 通过统计学分析对比分析剂末现象发生的相关因素。结果 剂末现象的发生与性别、年龄、教育年限、体重、毒药物接触史、吸烟史、饮酒史、高蛋白饮食、脑血管病史无关($P > 0.05$)。发生剂末现象的患者发病年龄早, 病程长, 左旋多巴起始、终点剂量高, 左旋多巴用药时间长, 疾病进展阶段(H&Y分期)高, 统一帕金森病评分量表第三部分(UPDRSIII)评分高, 汉密尔顿焦虑评分(HAMA)评分高($P < 0.05$)。其中发病年龄、左旋多巴起始剂量、H&Y分期、焦虑是发生剂末现象的独立影响因素($P < 0.05$); 独立预测因素分别为 H&Y分期、HAMA评分、发病年龄、左旋多巴起始剂量($P < 0.05$)。H&Y分期具有较好的敏感度和特异度(80.9%)。随治疗时间的增长, 中晚期患者剂末现象发生风险高($P < 0.05$)。结论 多种因素影响左旋多巴临床治疗中发生剂末现象。

关键词: 帕金森病; 左旋多巴; 剂末现象; 汉密尔顿焦虑评分; 统一帕金森病评分量表第三部分

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.008

Related factors for levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease

TIAN Jing, LUO Xiao-Guang. Department of Parkinson's disease, Central Hospital of Chaoyang, Chaoyang, Liaoning 122000, China; Department of Parkinson's disease and Dyskinesia disease, People's Hospital of Shenzhen Affiliated to Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China

Corresponding author: LUO Xiao-Guang, E-mail: grace_shenyang@163.com

Abstract: **Objective** To investigate related factors for levodopa-related wearing-off in Parkinson's disease (PD). **Methods** The clinical data of PD patients were collected, and a statistical analysis was performed to investigate the factors for wearing-off. **Results** The occurrence of wearing-off was not associated with sex, age, years of education, body weight, a contact history of poisons and drugs, smoking history, drinking history, high-protein diet, and a history of cerebrovascular diseases (all $P > 0.05$). The patients who experienced wearing-off tended to have an earlier age of onset, a longer course of disease, higher initial and terminal doses of levodopa, a longer duration of levodopa medication, a higher H&Y stage, and higher scores of Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) ($P < 0.05$). Age of onset, initial dose of levodopa, H&Y stage, and anxiety were independent influencing factors for wearing-off ($P < 0.05$), and H&Y stage, HAMA score, age of onset, and initial dose of levodopa were independent predictive factors ($P < 0.05$). H&Y stage had good sensitivity and specificity (80.9%). The risk of wearing-off in advanced patients increased over the time of treatment. **Conclusions** Many factors may influence the development of wearing-off during levodopa treatment.

Key words: Parkinson's disease; levodopa; wearing-off; Hamilton Anxiety Scale; Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III

左旋多巴(levodopa, LD)是目前治疗帕金森病(Parkinson disease, PD)最有效的药物。然而长期应用LD治疗会出现运动并发症, 剂末现象(wearing-off, WO)可能是运动并发症发生的标志^[1], 它的定

义是一种通常可以预见的运动并发症的再发, 通常出现于下次预定给药之前, 而且给予抗帕金森药物通常可以改善^[2,3]。剂末现象的病理生理学机制是多因素的, 通常归因于黑质多巴胺能神经元变性丢

收稿日期: 2019-03-18; 修回日期: 2019-07-22

作者简介: 田径(1988-), 女, 主治医师, 神经内科硕士研究生, 主要从事帕金森病的基础与临床研究。E-mail: 499590587@qq.com。

通信作者: 罗晓光(1972-), 女, 主任医师, 博士生导师, 主要从事帕金森病的基础与临床研究。E-mail: grace_shenyang@163.com。

失,导致多巴胺的储存能力丧失^[12]。本研究收集使用 LD 的 PD 患者,随访终点对每例患者疾病情况评估,筛选出剂末现象发生的危险因素,为临床预防发生剂末现象和治疗方案调整提供更好的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象纳入标准及排除标准

收集来自中国医科大学附属第一医院门诊及病房诊断为原发性 PD,且使用 LD 患者 63 例。入组标准:符合英国脑库 PD 诊断标准,且服用 LD ≥ 6 个月。排除标准:帕金森症(如多系统萎缩、进行性核上性麻痹、路易体痴呆、皮质基底神经节变性等)。

1.2 剂末现象的评定

对入组患者以 WOQ-9 项问卷进行 WO 的评定,即运动症状 ≥ 1 项在服用抗帕金森药物后可得到改善,评定结果筛选出临床定义的 WO 阳性(+)32 例,WO 阴性(-)31 例。

1.3 汉密尔顿焦虑评分、Hoehn-Yahr 分期、统一帕金森病评分量表第三部分评分

汉密尔顿焦虑评分(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)能较好的反映焦虑症状的严重程度,按照我国量表协作组提供的资料:以 ≥ 14 分为界,分为有焦虑和无焦虑。以 Hoehn-Yahr 分期(H&Y 分期)对 PD 患者病情进展阶段分级,早期为 I、II 期,中晚期为 III-V 期。以统一帕金森病评分量表第三部分(Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, UPDRSIII)评分评定患者运动部分严重程度。

1.4 研究方法

记录患者的基本临床资料(姓名、年龄、体重、毒药物接触史、教育年限、是否高蛋白饮食、吸烟饮酒史、脑血管病史),疾病情况(起病年龄、病程、随访终点 H&Y 分期、UPDRSIII 评分、HAMA 评分),用药情况(LD 起始剂量、服药时间、是否存在 WO),开始口服 LD 至出现 WO 的间隔时间,随访终点为发生 WO,未发生 WO 的患者随访终点截止至 2016 年 1 月。

1.5 统计学分析方法

本研究采用 IBM SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分比(%)表示。WO(+)和 WO(-)两组临床资料的比较应用 Mann-Whitney U 检验,WO(+)组和 WO(-)组组间有差异的变量以多因素 logistic 回归分析,是否出现 WO 作为因变量 Y,两组间有差异的因素定义为自变量 X,筛选出 WO 发生的独立影响因素。以受试者工作特征曲线(ROC 曲

线)评估每个自变量预测的敏感度和特异性。以开始口服 LD 至出现 WO 间隔时间作为生存时间,通过生存分析比较不同因素发生 WO 的风险。63 例患者中应用左旋多巴制剂基本为美多巴或息宁,左旋多巴换算如下:美多巴 = 200 mg,息宁 = 150 mg。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料分析

本研究收集的 63 例患者中,女性 32 例,男性 31 例,平均发病年龄 60.2 岁,平均病程 7.2 年。如表 1 所示,通过对比 WO(+)组和 WO(-)组基本临床资料,提示性别、年龄、教育年限、体重、毒药物接触史、吸烟史、饮酒史、高蛋白饮食、脑血管病史组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。WO(+)组较 WO(-)组发病年龄早、病程长、LD 起始剂量高、LD 终点剂量高、口服 LD 时间长 H&Y 分期较高、UPDRS 第 III 部分评分高、HAMA 评分高组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 基本资料分析 [$n(\%)$; $\bar{x} \pm s$]

因变量	WO(+)组	WO(-)组	检验方法	P
年龄(岁)	66.2 \pm 1.5	68.8 \pm 1.0	1	0.205
性别(女)	17(53.1)	15(46.9)	2	0.707
教育年限(年)	9.2 \pm 0.7	11.2 \pm 0.6	1	0.105
体重(kg)	62.4 \pm 2.0	59.4 \pm 1.3	1	0.333
发病年龄(岁)	57.0 \pm 1.7	63.7 \pm 1.2	1	0.001
病程(年)	9.2 \pm 0.7	5.2 \pm 0.6	1	0.000
LD 起始剂量(mg)	289.0 \pm 25.6	217.7 \pm 16.8	1	0.038
LD 终点剂量(mg)	553.1 \pm 38.0	342.7 \pm 24.8	1	0.000
口服 LD 时间(年)	7.0 \pm 0.6	3.2 \pm 0.5	1	0.000
H&Y 分期	2.9 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1	1	0.000
UPDRSIII(分)	49.1 \pm 4.0	23.2 \pm 2.7	1	0.000
HAMA 评分(分)	18.2 \pm 1.7	9.5 \pm 1.2	1	0.000
毒药物接触史	7(50)	7(50)	2	0.946
吸烟史	5(50)	5(50)	2	0.613
饮酒史	4(50)	4(50)	2	0.628
脑血管病史	3(33.3)	6(76.7)	2	0.258
高蛋白饮食	7(77.8)	2(22.2)	2	0.080

注:1:Mann-Whitney U 检验;2:确切概率法 Fisher 检验

2.2 多因素 logistic 回归分析

将发病年龄、病程、LD 起始剂量、LD 终点剂量、口服 LD 时间、H&Y 分期、UPDRSIII 评分、HAMA 评分 8 个因素在 WO(+)组和 WO(-)组组间有差异的 U 检验后具有统计学意义的变量带入多因素 logistic 回归分析,结果如表 2,提示发病年龄、LD 起始剂量、H&Y 分期、HAMA 评分是发生 WO 的独立影响因素。

表 2 多因素 logistic 回归分析结果

变量	回归系数	P	OR	95% CI
发病年龄	-2.085	0.026	0.124	0.020 ~ 0.775
LD 起始剂量	3.762	0.012	43.043	2.276 ~ 813.969
H&Y 分期	2.018	0.047	7.521	1.026 ~ 55.144
HAMA 评分	2.146	0.024	8.548	1.324 ~ 55.188

2.3 ROC 曲线

发生 WO 的独立影响因素的 ROC 曲线分析结果: 曲线下面积由大到小分别为 H&Y 分期 (80.9%)、焦虑 (76.7%)、发病年龄 (73.9%)、其中 H&Y 分期, 即疾病的进展阶段, 其诊断效能较其他因素高, 敏感度为 68.8%、特异度为 80.9%。见图 1、图 2 及表 3。

表 3 各独立影响因素 ROC 曲线分析

因素	曲线下面积	P	敏感度	特异度	尤登指数
H&Y 分期	80.9%	0.000	68.8%	80.6%	49.4%
焦虑评分	76.7%	0.000	81.3%	64.5%	45.8%
发病年龄	73.9%	0.001	83.9%	63.5%	47.4%
LD 起始剂量	64.7%	0.045	59.4%	64.5%	23.9%

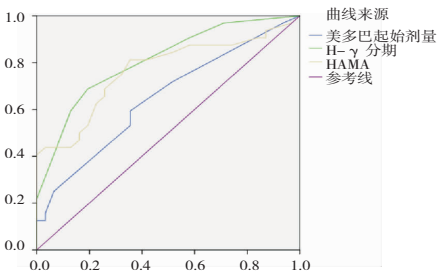


图 1 LD 起始剂量、H&Y 分期、HAMA 评分的 ROC 曲线图

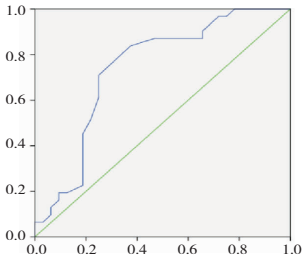


图 2 发病年龄与剂末现象的 ROC 曲线图

2.4 生存分析

以单因素生存分析得出, 随着口服 LD 时间增长, 发生 WO 的风险增高 (图 3)。疾病中晚期 PD 患者发生 WO 的风险明显高于早期患者 (表 4 及图 5)。图 4 及表 5 表明焦虑组发生 WO 风险高, 但焦虑与 WO 的因果关系尚不明确, 可能是前者影响后者的风险大, 也可能是后者影响前者风险大。

3 讨论

左旋多巴作为目前临床治疗帕金森病最有效

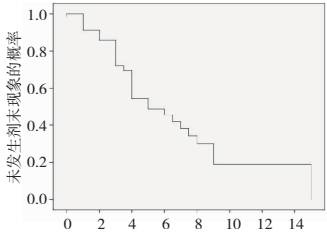


图 3 随口服 LD 时间增长, 发生 WO 风险增加

表 4 单因素 Kaplan-Meier 生存分析

时间	状态	WO 的发生率(%)	P(Log Rank)
H&Y 分期			
早期	是	28.6	0.039
中晚期	是	78.6	
HAMA			
< 14	是	30.3	0.007
≥14	是	73.3	
口服 LD 时间			
1	是	9.9	
5	是	54	
9	是	84.3	
15	是	100	

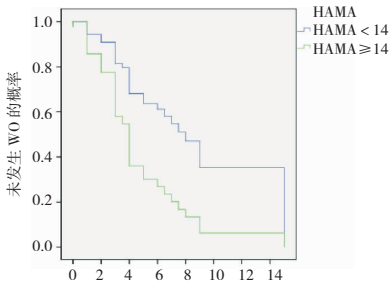


图 4 口服 LD 时间

表 5 COX 回归结果

	B	P	HR(95.0% CI)
焦虑	0.977	0.014	2.657(1.220 ~ 5.787)

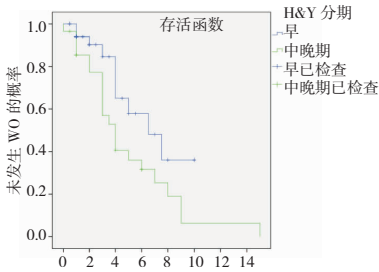


图 5 口服 LD 时间

的药物, 其最常见的运动并发症是剂末现象, 降低了患者的生活质量, 也增加了治疗帕金森病的难度。Benbir 等^[13] 研究结果显示, 性别与 WO 发生无关。本研究结果显示, 性别与 WO 发生无关。然

而,Sato 等^[4] 研究结果提示,女性患者的病情进展较男性更快。所以,性别作为 WO 发生的预测因素结论并不一致。Barichella 等^[11] 和韩明等^[14] 研究结果显示,PD 患者早午餐摄入低蛋白产物(<10 g 蛋白)有助于改善运动并发症。我们的研究结果与上述文献并不一致,由于本研究样本量较小,无法测量患者每日摄入蛋白量,故需要更大规模的多中心的临床试验。Schrage 等^[5] 研究指出,病程是 WO 发生的预测因素,本研究 WO(+) 组病程长,但不是 WO 发生的独立影响及预测因素。Golbe^[6] 的报告提出发病年龄与 WO 的发生有关,青年 PD 患者几乎 100% 出现。本研究中结果提示 WO(+) 组发病年龄早,且发病年龄是 WO 的独立影响因素,其中发病年龄小于 50 岁的患者 WO 的发生率为 100%,与相关文献报道相似,这提醒我们对于发病年龄较早的 PD 患者,选择 LD 治疗时一定要谨慎。Benbir 等^[13] 的研究指出,应用 LD 治疗 5 年以内的 PD 患者 WO 发生率约 26.6%,10 年以上约 96.8%。Ahlskog 和 Muentner^[15] 的研究指出,大约 40% 使用 LD 治疗的 PD 患者在治疗第 5 年会出现 WO。与这些国外的研究报告相似,本研究 WO(+) 组口服 LD 的时间长,LD 治疗 5 年 WO 发生率为 54%,9 年可达 84.3%。许多国外研究^[7,8] 同样显示疾病的严重程度与 WO 的发生密切相关。Sato 等^[4] 研究结果示 H&Y 分期 3 期的患者比 H-Y 分期 1~2 期组更早出现运动并发症,强调了疾病严重程度是发生 WO 的危险因素。与相关的报道相似,本研究得出 WO(+) 组 H&Y 分期较高,且 H&Y 分期是发生 WO 的独立影响因素,早期 PD 患者发生 WO 的百分比仅 28.6%,中晚期达 78.6%,表明随疾病进展,WO 发生风险增高。ELLDOPA 的^[9,10] 一项随机、双盲及安慰剂对照研究结果显示,LD 日剂量最高组(600 mg/d)的 WO 发生率最高,我们的研究得出,WO(+) 组 LD 起始剂量、终点剂量高,较高 LD 起始剂量是发生 WO 的独立危险因素,与上述报道相似。本研究以 HAMA 评分评估焦虑是否为发生 WO 的独立影响因素,研究结果显示,WO(+) 组焦虑 HAMA 评分较高,且焦虑是 WO 发生独立影响因素,焦虑组患者发生 WO 风险高。但焦虑与 WO 的因果关系尚不明确,可能是前者影响后者的风险大,也可能是后者影响前者的风险大。综上所述,多种因素可影响左旋多巴临床治疗中发生剂末现象。但本研究有些因素的结果与其他研究的结果不一致,可能与本研究样本量小相

关,需进一步扩大样本量的研究

参 考 文 献

- [1] Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease [J]. Arch Neurol, 2006, 63(12): 1756-1760.
- [2] Stacy M, Hauser R, Oertel W, et al. End of dose wearing-off in Parkinson's disease: a 9-question survey assessment [J]. Clin Neuropharmacol, 2006, 29(6): 312-321.
- [3] 龙武,杨期明,蒋柏菊,等. 普拉克索治疗帕金森病运动并发症的临床疗效观察[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013, 40(2): 121-122.
- [4] Sato K, Hatano T, Yamashiro K, et al. Prognosis of Parkinson's disease: time to stage III, IV, V, and to motor fluctuations [J]. Mov Disord, 2006, 21(9): 1384-1395.
- [5] Schrage A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study [J]. Brain, 2000, 123(11): 2297-2305.
- [6] Golbe LI. Young-onset Parkinson's disease: a clinical review [J]. Neurology, 1991, 41(2, Pt 1): 168-173.
- [7] 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.
- [8] Kum WF, Gao J, Durairajan SS, et al. Risk factors in development of motor complications in Chinese patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(8): 1034-1037.
- [9] Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study [J]. J Neural Transm, 2006, suppl(70): 419-426.
- [10] Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA (see comments) [J]. Arch Neurol, 1999, 56(5): 529-535.
- [11] Barichella M, Marczevska A, De Notaris R, et al. Special Low-Protein Foods Ameliorate Postprandial off in Patients with Advanced Parkinson's Disease [J]. Mov Disord, 2006, 21(10): 1682-1687.
- [12] Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations [J]. Exp Opin Pharmacother, 2006, 7(10): 1399-1407.
- [13] Benbir G, özekmekçi S, Apaydin H, et al. A hospital-based study: risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on levodopa therapy [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2006, 108(8): 726-732.
- [14] 韩明,刘保群. 低蛋白饮食对帕金森病患者多巴制剂治疗的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2010, 25(5): 383.
- [15] Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature [J]. Mov Disord, 2001, 16(3): 448-458.