

## · 论 著 ·

## 帕金森病患者便秘发生情况的临床观察

胡 晓<sup>1</sup>, 王 省<sup>2</sup>, 闫福岭<sup>1</sup>, 刘卫国<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的 观察帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者便秘的发生率,探讨便秘发生的相关因素。方法 观察 219 例 PD 患者便秘的发生率;所有患者均完成了简易智能精神状态检查量表(MMSE)、Hoehn-Yahr 分期和统一帕金森病评分量表第三部分(UPDRS Ⅲ)、罗马Ⅲ标准的评估及抗帕金森病药物左旋多巴等效剂量(LED)的换算。分析 PD 患者便秘发生的相关因素。结果 219 例 PD 患者中,便秘发生率为 69.41% (152/219),PD 患者服用抗帕金森病药物 LED 和 UPDRS Ⅲ评分与便秘发生显著相关,相关系数( $r$ )分别为 0.186、0.195 ( $P < 0.01$ )。结论 便秘是 PD 患者的常见症状,PD 患者运动障碍症状重、服用抗 PD 药物剂量大是其危险因素。

**[关键词]** 帕金森病;便秘;相关因素

**[中图分类号]** R742.5;R256.35 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2013.04.004

## Clinic investigation of constipation in Parkinson's disease

HU Xiao<sup>1</sup>, WANG Xing<sup>2</sup>, YAN Fu-ling<sup>1</sup>, LIU Wei-guo<sup>3</sup>. 1. Department of Neurology, Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China; 2. Department of Neurology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China; 3. Department of Neurology, Affiliated Nanjing Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the prevalence and correlation factors of constipation in Parkinson's disease. **Methods** We used mini-mental state examination (MMSE), Hoehn-Yahr staging, Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) part III, Rome III standard assess 219 PD patients. The Levodopa equivalent doses (LED) of PD patients were calculated. **Results** 152 PD patients exist constipation, the prevalence of constipation in Parkinson's disease was 69.41% (152/219), and correlation factors of LED and UPDRS Ⅲ scores were 0.186 and 0.195 respectively ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Constipation is a common symptom in PD patients. The more severe motor symptom and higher LED is the risk factors in prevalence of constipation in Parkinson's disease.

**[Key words]** Parkinson's disease; constipation; correlation factors

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见于老年人的慢性进行性运动障碍性疾病<sup>[1]</sup>,在疾病早期,便秘是 PD 患者较为常见的非运动症状,其发生率从 60% 至 80% 不等<sup>[2,3]</sup>。研究发现,便秘不仅影响了 PD 患者的生活质量<sup>[4]</sup>,而且还增加了患者的医疗负担<sup>[5]</sup>。本研究观察 PD 患者便秘发生的相关危险因素,探讨 PD 患者便秘发生的机制,为 PD 患者便秘的防治提供参考。

## 1 对象与方法

## 1.1 对象 本研究入组的原发性 PD 患者,全部来

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81170309);江苏省中医药管理局资助项目(LB09088);南京市科技局资助项目(200905016)

**作者单位:** 1. 210009 江苏南京,东南大学附属中大医院神经内科(胡晓现在南京安宁医院);2. 210028 江苏南京,江苏省中西医结合医院神经内科;3. 210029 江苏南京,南京医科大学附属脑科医院神经内科

**通讯作者:** 刘卫国, E-mail: liuweiguol111@sina.com

自南京脑科医院帕金森病及其他运动障碍病诊疗中心的 PD 数据库,诊断均符合 UK 脑库的 PD 诊断标准<sup>[6]</sup>。所有 PD 患者入组标准为:视力和听力正常,能够配合完成各项量表的评估;PD 患者的药物治疗使用左旋多巴或多巴胺受体激动剂。所有 PD 患者排除标准:脑卒中、帕金森综合征、精神疾病等严重躯体疾病者;PD 患者近 3 个月服用影响胃肠功能药物的患者也予排除。神经科专业医师对所有受试对象进行简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)的评估,选取 MMSE 评分 > 24 分者。所有受试对象均签署知情同意书,临床研究经过南京脑科医院伦理委员会的批准。

**1.2 方法** 由神经科专业医师对所有 PD 患者的一般情况进行记录,包括年龄、性别、受教育年限、起病年龄、病程。所有 PD 患者均完成了 MMSE、Hoehn-Yahr 分期(H-Y 分期)和统一帕金森病评分量表第三部分(Unified Parkinson Disease Rating Scale part III, UPDRS Ⅲ)的评估及左旋多巴等效剂量(Levo-

dopa equivalent doses, LED) 的换算(剂量换算<sup>[7]</sup>: 100 mg 左旋多巴 = 1 mg 培高利特 = 10 mg 溴隐亭 = 50 mg 吡贝地尔 = 1 mg 普拉克索 = 10 mg 司来吉兰)。以罗马 III 标准<sup>[8]</sup>诊断 PD 患者是否存在便秘。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行统计处理,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行独立样本  $t$  检验。PD 患者便秘发生与年龄、性别、起病年龄、病程、H-Y 分期、UPDRS III 及 LED 行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 PD 患者临床资料的比较** 根据入组标准和排除标准,入选 PD 患者 219 例,152 例存在便秘,发生率为 69.41%。根据 PD 患者便秘的有无分为两组:便秘组和无便秘组。便秘组 PD 患者 Hoehn-Yahr 分期: I 期 26 例, II 期 75 例, III 期 41 例, IV 期 10 例;无便秘组 PD 患者 Hoehn-Yahr 分期: I 期 23 例, II 期 29 例, III 期 15 例。两组间年龄、性别、起病年龄无统计学差异,PD 患者便秘组相比于无便秘组,其病程长、病情和运动症状重、服药剂量大,见表 1。

**2.2 PD 患者便秘发生的相关因素** PD 患者便秘发生与服用抗帕金森病药物 LED 和 UPDRS III 评分显著相关,相关系数( $r$ )分别为 0.186、0.195 ( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

便秘是 PD 患者下消化道功能障碍的一个突出表现。文献报道<sup>[9-10]</sup>,正常老人便秘发生率约 21%,而年龄匹配的 PD 患者便秘发生率可达 59%。本研究 PD 患者便秘发生率 69.41%,高于这一数值。PD 患者便秘的发生不仅是 PD 患者中枢神经系统神经变性的表现<sup>[11]</sup>,也是胃肠神经丛和迷走神经背侧运动核的损害所致<sup>[12-13]</sup>。文献报道<sup>[3,14]</sup>胃肠神经丛的这些病理变化先于黑质的病变。人体肠神经系

统控制胃肠道的运动和分泌,是独立于中枢神经系统的。肠神经系统能够表达血管活性肠肽和一氧化碳合酶,导致肠道平滑肌的松弛和血管的扩张,对调节胃肠道的运动、伸缩和排空起着重要作用。PD 患者肠神经系统的病变影响了胃肠道的运动和分泌功能,使胃肠运动减弱,导致了结肠运输延迟,便秘发生。此外,PD 患者出口梗阻所致便秘也较常见。目前认为 PD 患者的出口梗阻是局部肌张力障碍的表现,可能与直肠、肛门的肌紧张异常反应和收缩,以及盆腔平滑肌、耻骨直肠肌功能不良有关,存在“骨盆底协调运动障碍”。

本研究发现,PD 患者便秘的发生和 PD 患者运动障碍症状的程度呈正相关。可能病情较重的 PD 患者,其副交感神经和肠道多巴胺神经元受累更加严重和广泛,故而便秘发生也就更多。Lebouvier 等<sup>[13]</sup>发现 PD 患者肠道内黏膜下神经丛路易小体聚积的量和 PD 患者 UPDRS 的得分及便秘程度正相关。此外,出口梗阻型的 PD 患者其便秘常会在 PD 患者的“关”期加重,“开”期减轻,也说明 PD 患者病情严重程度和便秘相关。PD 患者便秘的发生是结肠运输延迟和出口梗阻所致,还和抗帕金森病用药的剂量相关。本研究入选 PD 患者行 Pearson 相关分析后发现 PD 患者抗帕金森病药物 LED 是便秘发生的危险因素。多巴胺是肠道神经递质的一种,能够调节胃肠道的运动。Tateno 等<sup>[15]</sup>在对 19 例 PD 患者研究发现,小剂量(200 mg/d)左旋多巴治疗可减轻直肠括约肌在排便后反常收缩的波幅,改善 PD 患者肛门直肠便秘的发生。而 Muller 等<sup>[16]</sup>报道 PD 患者在使用了多巴胺能药物后便秘发生率增加,动物实验<sup>[17]</sup>证实了肠道多巴胺 D2 受体对肠道运动的抑制作用。目前多中心、大样本的 PD 患者便秘与左旋多巴治疗间关系研究较少,可能是随着左旋多巴药量的增大和用药时间的增长,药物不良反应出现以及 PD 患者病情的加重,其“开关”现象明显,和排便相关的神经功能障碍明显,增加了

表 1 两组 PD 患者临床资料的比较

临床资料	便秘组 ( $n=152$ )	无便秘组 ( $n=67$ )	$P$ 值
年龄(岁)	32 ~ 85(67.19 $\pm$ 9.94)	33 ~ 84(64.37 $\pm$ 10.62)	0.100
性别(男/女,例)	110/42	40/27	0.063
病程(年)	1 ~ 20(6.36 $\pm$ 3.61)	1 ~ 25(5.12 $\pm$ 3.95)	0.024
起病年龄(岁)	30 ~ 81(60.84 $\pm$ 9.84)	27 ~ 75(59.61 $\pm$ 10.20)	0.403
H-Y 分期(期)	1 ~ 4(2.1)	1 ~ 3(1.8)	0.008
UPDRS III	3 ~ 71(25.90 $\pm$ 13.18)	4 ~ 54.5(19.70 $\pm$ 12.93)	0.001
LED(mg/d)	25 ~ 1500(522.76 $\pm$ 294.54)	50 ~ 1100(392.84 $\pm$ 247.98)	0.002

PD 患者便秘的概率。

便秘是 PD 患者的常见症状,PD 患者运动障碍症状重、服用抗 PD 药物剂量大可能是其危险因素。临床医师应该积极关注预防及延缓 PD 患者症状波动的进展,确立合理个体化的左旋多巴治疗方案,以降低 PD 患者便秘的发生。

#### 【参考文献】

- [1] Mandel JS, Adami HO, Cole P. Paraquat and Parkinson's disease: an overview of the epidemiology and a review of two recent studies [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2012, 62(2): 385-392.
- [2] Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(3): 235-245.
- [3] Jost WH. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease [J]. J Neurol Sci, 2010, 289(1-2): 69-73.
- [4] Salawu FK, Danburam A, Olokoba AB. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management [J]. Niger J Med, 2010, 19(2): 126-131.
- [5] Gage H, Kaye J, Kimber A, et al. Correlates of constipation in people with Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(2): 106-111.
- [6] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(6): 745-752.
- [7] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2010, 25(15): 2649-2653.
- [8] Bharucha AE, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders [J]. Gastroenterology, 2006, 130(5): 1510-1518.
- [9] Kaye J, Gage H, Kimber A, et al. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study [J]. Mov Disord, 2006, 21(8): 1270-1273.
- [10] 吴志彬, 李秀增, 余涛, 等. 7341 名疗养员新发生疾病的分析 [J]. 东南国防医药, 2011, 13(2): 155-156.
- [11] Blandini F, Balestra B, Levandis G, et al. Functional and neurochemical changes of the gastrointestinal tract in a rodent model of Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2009, 467(3): 203-207.
- [12] Kuo YM, Li Z, Jiao Y, et al. Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated alpha-synuclein gene mutations precede central nervous system changes [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(9): 1633-1650.
- [13] Lehouvier T, Neunlist M, Bruley des Varannes S, et al. Colonic biopsies to assess the neuropathology of Parkinson's disease and its relationship with symptoms [J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12728.
- [14] Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2010, 16(2): 79-84.
- [15] Tateno F, Sakakihara R, Yokoi Y, et al. Levodopa ameliorated anorectal constipation in de novo Parkinson's disease: the QL-GAT study [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(9): 662-666.
- [16] Muller B, Assmus J, Larsen JP, et al. Autonomic symptoms and dopaminergic treatment in de novo Parkinson's disease [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 127(4): 290-294.
- [17] Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, et al. Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice [J]. J Neurosci, 2006, 26(10): 2798-2807.

(收稿日期: 2013-04-15; 修回日期: 2013-05-28)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

## 声 明

本刊入编中国知网及其系列数据库、万方数据-数字化期刊群和中文科技期刊数据库(维普网), 作者著作权使用费与本刊稿酬一次性付给, 不再另行发放。作者如不同意将文章入编, 投稿时敬请说明。