

早期久坐帕金森病患者骨密度和维生素 D 状态的病例对照研究

潘丽雅,翁保慧,邓 珊

(广西医科大学第四附属医院神经内科,广西柳州 545005)

[摘要] **目的** 评价帕金森病(PD)早期久坐人群骨密度和维生素 D 状况及相关的临床变量。**方法** 对 133 例 PD 患者(Hoehn-Yahr 1-2.5 级,平均年龄 63.7 岁,其中男性占 63%)使用双能 X 线吸收法进行骨密度测量,计算 T 值和 Z 值。使用单因素线性回归分析探讨影响骨密度的变量,使用线性回归探讨 25-OH-维生素 D 状态与 PD 患者临床特征的相关性。**结果** PD 患者中骨质疏松症(10.53%)和骨丢失(42.10%)较为常见。髌骨的平均 Z 值为 0.23,腰椎的平均 Z 值为 0.72。女性、低体质量、低 25-OH-维生素 D 与髌骨和腰椎的骨密度显著相关。PD 患者较之对照组合有较低 25-OH-维生素 D 血清水平。**结论** 早期久坐 PD 患者容易出现骨密度异常,且普遍出现维生素 D 缺乏;有必要对其进行骨密度和维生素 D 相关筛查。

[关键词] 帕金森病;骨密度;骨质疏松症;维生素 D 缺乏

[中图分类号] R742.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)05-0642-03

Bone density and vitamin D status in early stage sedentary patients with Parkinson's disease: a case-control study

Pan Liya, Weng Baohui, Deng Shan

(Department of Neurology, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, Guangxi 545005, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the bone mineral density(BMD), vitamin D status and related clinical variables in the patients with Parkinson's disease(PD) among early sedentary populations. **Methods** 133 PD patients (Hoehn and Yahr stage 1-2.5, mean age 63.7 years old, males accounting for 63%) were determined BMD by using dual energy X-ray absorptiometry(DEXA). T and Z values were calculated. The univariate linear regression analysis was performed to investigate the variables affecting BMD. The correlation between the 25-OH-vitamin D status with the clinical characteristics of PD patients was investigated by using the linear regression analysis. **Results** Osteoporosis (10.53%) and osteopenia (42.10%) were common in PD patients. Mean Z value for the hip was 0.23, and which for the lumbar spine was 0.72. Female, low body weight and low 25-OH-vitamin D were significantly correlated with BMD of the hip and lumbar spine, PD patients had lower 25(OH)D serum levels than the control group. **Conclusion** The early stage secondary patients with PD are easy to appear an abnormal BMD. Furthermore, generally appear vitamin D deficiency. It is necessary to conduct the BMD and vitamin D related screening.

[Key words] Parkinson's disease; bone mineral density; osteoporosis; vitamin D deficiency

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的与年龄相关的慢性进展性功能性疾病。随着人口老龄化,该病发病率有逐年增高的趋势。高龄慢性病患者由于身体尤其是心肺机能下降,行动迟缓、动作减少,大多数人习惯性久坐,这部分人群往往易合并各类全身疾病。近年研究显示 PD 患者往往常伴随骨密度降低和骨质疏松,加之 PD 患者由于步态及平衡失调,其发生骨折的风险较高^[1]。骨质疏松症还是引起脆性骨折的重要风险因素,往往造成老年人较高的致残率和病死率。

现有的有关骨密度和维生素 D 研究是集中于 PD 晚期的患者(Hoehn-Yahr 评分 3 级以上),且样本量往往较小,报道的危险因素亦不完全一致^[2-3]。国内仍较缺乏有关 PD 相关的骨密度和维生素 D 状况调查。本研究试图评价 PD 早期久坐人群骨密度和维生素 D 状况的同时,进一步分析与此相关的临床变量,筛选适合早期干预的病例。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2009 年 8 月至 2013 年 10 月的 PD 患者 133 例,其中男 84 例,女 49 例;年龄 45~77 岁,平均 63.70 岁。纳入标准如下:(1)采用国际上统一的英国 PD 诊断标准确诊为原发 PD 的患者^[4];(2)年龄 40~70 岁;(3)病程小于 5 年;(4)久坐的生活方式。定义为:每周高强度的身体活动小于 3 次,每次少于 60 min;或每周中等强度的身体活动小于 3 次,每次少于 150 min;(5)Hoehn-Yahr 评分小于或等于 2.5

级。排除标准:(1)未明确诊断(对补充多巴胺治疗疗效不佳);(2)简易精神状态检查分值小于 24 分;(3)不能完成问卷调查;(4)患有严重的并发症而影响日常活动。选择同期健康体检者 218 名为对照组,其中男 109 名,女 109 名;年龄 43~80 岁,平均 62.20 岁。研究过程中涉及的伦理问题经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 双能 X 线吸收计量法 使用 MEDIX90 通过双能 X 线吸收计量法进行骨密度测量。一名技师对双能 X 线吸收计量法进行质量保证及校准。测量近端股骨(包括股骨颈、大转子、粗隆区),第 1~4 腰椎的骨密度。患者骨密度和参考人群的骨密度均值之间差异以标准差表示。计算 T 值和 Z 值,T 值是患者骨密度与年轻健康人群的平均骨密度的标准差,Z 值是患者骨密度和相似性别、年龄、体质量和身高相匹配的人群的骨密度均值的标准差。使用世界卫生组织分类范围将被试者分为正常($T > -1$),骨质减少($-2.5 < T \leq -1$)或骨质疏松($T \leq -2.5$)。同时进行脊椎和胸椎的 X 射线照片,以对椎体压缩性骨折进行评估。

1.2.2 体力活动 基于国际通用的体力活动调查问卷-LASA 身体活动调查问卷(LA-PAQ)评估,体力活动水平每 7 天自行回顾评估 1 次^[5]。要求列出每日的活动量(频率和持续时间),从而计算体力活动的总时长(h/周)。

1.2.3 等距握力 使用一个可调节的手控式测力计测量非惯用手的等距握力。被试者以坐位,内收肩膀并在中间转动。测力计无支撑,被自由控握。肘部弯曲 90°,但不能触碰身体。小臂位于中间位置,手腕背屈 0~30°,手骨偏斜 0~15°。被试者被告知使用最大力量来握测力计。两次测试中的较大值被记录,以 kg 为单位。

1.2.4 检测受试者 25-OH-维生素 D 水平及体质量指数 (BMI) 采用罗氏 E170 电化学发光自动免疫分析仪化学发光法测定,并与对照组进行比较。维生素 D 缺乏定义为 25-OH-维生素 D < 50 nmol/L。

1.2.5 其他变量 疾病严重程度 (Hoehn and Yahr 分级量表)^[6],统一 PD 评分量表 (UPDRS 评定量表) 的肌肉运动部分^[7],病程 (诊断日期),计时起立-行走试验 (TUG) 和步伐速度 (计算受试者正常行走速度走 4 m 的时间)^[6]。记录正在服用的药物和既往服用过的药物、抽烟和饮酒习惯。要求患者完成关于饮食和日晒的问卷。计算每例患者的每周膳食钙和维生素 D 的摄取平均值。此外,还需测量钙和维生素 D 的血清样本。由于低水平的睾丸激素显示对男性骨密度有不利影响,进一步分析睾丸激素水平与骨密度的关系。所有的患者研究过程都服用左旋多巴。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行统计分析,分类变量采用 χ^2 检验,持续变量采用 *t* 检验。组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,非正态分布、方差不齐的计量资料数据用中位数 (四分位间距) 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用率/百分比/构成比表示,组间采用 χ^2 检验分析。单因素线性回归分析,研究上述几项因素和骨密度之间的关联。潜在的危险因素包括年龄、性别、身高和体质量。在控制校正年龄、性别、体质量、身高、吸烟和饮酒量后,使用线性回归分析调查 25-OH-维生素 D 与患者和对照组的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组对象临床特征比较 两组对象的年龄、性别、体质量、身高比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组 PD 患者 57.14% 的维生素 D 缺乏 [平均维生素 D 为 (47.30 ± 20.20 nmol/L)], 而对照组中维生素 D 缺乏比例为 44.04% [平均维生素 D 为 (55.70 ± 22.80 nmol/L)]。观察组 PD 患者的 25-OH-维生素 D 血清水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 两组对象临床特征比较

变量	观察组 (n=133)	对照组 (n=218)
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.70 ± 7.50	62.2 ± 8.40
男性 [n(%)]	84(63.16)	109(50.00)
体质量 ($\bar{x} \pm s$, kg)	76.00 ± 12.50	73.00 ± 13.10
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	171.80 ± 8.60	169.90 ± 9.70
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	27.20 ± 4.00	26.20 ± 3.90
病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	4.50 ± 3.80	—
UPDRSIII ($\bar{x} \pm s$, 分)	30.00 ± 8.50	—
Hoehn-Yahr 1 级 [n(%)]	21(15.79)	—
Hoehn-Yahr 1.5 级 [n(%)]	25(18.80)	—
Hoehn-Yahr 2 级 [n(%)]	74(55.64)	—
Hoehn-Yahr 2.5 级 [n(%)]	13(9.77)	—
身体活动水平 (h/周)	12.20	—
日晒时长 (>3 次/周外出) [n(%)]	124(93.23)	—
25-OH-维生素 D ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	47.30 ± 20.20	55.70 ± 22.80
25-OH-维生素 D% 缺乏 [n(%)]	76(57.14)	96(44.04)

—: 此项无数据。

2.2 PD 患者骨密度 PD 患者中骨质疏松和骨丢失的患病率总计为 52.63% (70/133), 其中骨丢失 42.10% (56/133), 骨质疏松 10.53% (14/133)。髌骨的平均 Z 值为 0.23, 其中右侧髌关节 Z-评分为 0.24, 左侧髌关节 Z-评分为 0.21; 腰椎的平均 Z 值为 0.73。

2.3 骨密度的影响因素 单因素回归分析表明女性、低体质量和低 25-OH-维生素 D 与髌骨和腰椎的骨密度显著相关, 身体活动和等距握力也与髌骨的骨密度相关, 其他因素与骨密度之间无明显相关。多元回归分析显示髌骨和腰椎的骨密度受女性、低体质量和低 25-OH-维生素 D 影响, 见表 2。

表 2 PD 患者骨密度相关变量多因素回归分析

变量	腰椎骨密度		髌关节骨密度	
	B(SE)	P	B(SE)	P
性别	-0.090(0.030)	0.001*	-0.100(0.020)	0.000*
身高	0.010(0.000)	0.000#	0.000(0.000)	0.000#
25-OH-维生素 D	0.002(0.001)	0.001△	0.001(0.000)	0.020△
体力活动	—	—	-0.021(0.011)	0.063#
等距握力	—	—	0.000(0.001)	0.604#

*: 年龄校正; #: 年龄和性别校正; △: 年龄、性别、身高、体质量校正; —: 此项无数据。

2.4 睾丸激素水平 回归分析显示睾丸激素水平与髌骨和腰椎的骨密度无明显相关 (髌骨: $B=0.000, P=0.820$; 腰椎: $B=0.001, P=0.781$)。

3 讨 论

本研究显示, 观察组早期久坐 PD 患者中有 52.63% 骨密度异常, 其中 42.10% 患者出现骨丢失, 10.53% 患者出现骨质疏松, 且普遍出现维生素 D 缺乏。男性、低体质量、低维生素 D 密度与这部分人群骨密度降低有关。本研究在设计时参照国际较通用的检测指标和工具, 具有良好的可比性及一定的新颖性。本研究提示, 即使在 PD 病程早期, 尤其是久坐的患者, 也有必要进行骨质疏松和维生素 D 缺乏筛查。

老龄久坐的慢性病人群合并的骨质疏松近年开始受到关注, 成为研究热点。此前开展的初步研究在设计上往往存在一定局限性。国外 Lorefalt 等^[8] 纳入了 26 例 PD 的初步研究显示, PD 患者中髌骨及股骨颈骨密度检测较正常对照组显著降低, 但该研究受限于样本较小。随后 Fink 等^[9] 的研究亦证明了相似的结论, 但亦存在纳入样本较少 (19 例 PD) 的同样问题, 且缺乏女性病例资料。本研究结果与国外的一些研究结果一致^[2,9], 但本研究观察到的骨质疏松发病率相比这些研究较低, 可能与纳入人群的 Hoehn-Yahr 级别较低有关。与本研究的早期 PD 相比, 国外 PD 中晚期患者的骨密度降低更明显。PD 中晚期患者骨质疏松的发病率更高, 可能与行动不便加重, 日常活动进一步减少, 进而伴随日晒以及体质量持续下降有关, 这些都可能引起维生素 D 水平进一步下降。

维生素 D 在骨代谢中至关重要, PD 患者出现维生素 D 下降可能受膳食补充减少、活动和日照减少影响。Evatt 等^[10] 将 PD 与正常人对照组和阿尔茨海默病人群进行对比发现, PD 组的维生素 D 呈显著下降, 说明维生素 D 缺乏与 PD 的潜在相关性。Knekt 等^[11] 在芬兰对 3 173 例健康人群随访 29 年的队列研究显示, 50 例发展为 PD 的患者在未发病前, 即表现出较对照组维生素 D 更明显下降。以上均支持维生素 D 缺乏可能涉及 PD 的某些发病环节, 例如, 维生素 D 可能参与了多巴胺等神经递质生成的基因表达过程。最容易遭受帕金森氏病

影响的大脑部位黑质拥有高水平维生素 D 受体,而活化的维生素 D 缺乏,则会增加多巴胺诱导维生素 D 受体信号表达^[12]。

此前有关 PD 骨质疏松的危险因素探讨结论不一,可能的影响因素包括:不合理的膳食摄入、久坐增多、较低的体质指数、肌力减退、维生素 D 缺乏及药物作用。但多数还处于初步研究,存在一定的局限性。如 Fink 等^[9]的研究显示活动减少与骨质疏松无明显相关,仅进行了单因素分析。因而本文对危险因素进行了多元回归分析,进一步校正了可能的影响因素。本研究发现女性、体质量减轻和低 25-OH-维生素 D 水平为骨密度低的危险因素,与国外研究一致^[2,3,10]。值得注意的是,高同型半胱氨酸通常认为可刺激破骨细胞的扩散和成骨细胞的凋亡,从而导致骨密度降低。长期左旋多巴治疗可引起同型半胱氨酸升高。但本研究高同型半胱氨酸升高未显示与 PD 的骨密度降低相关。

综上所述,推测骨密度在 PD 早期时可能就常受影响。本研究提倡在 PD 病程早期,即应考虑对患者的维生素 D 水平进行常规筛查。年纪较大的 PD 患者应注意评估其患骨质疏松的风险。如合并骨质疏松,可以考虑进行二膦酸盐治疗,并补充钙和维生素 D,并增加体力活动。此外,防止体质量减轻并恢复适当的体质量。步态平衡训练(以特别的治疗方式减轻步态的僵硬)可有助于减少摔倒和髌骨骨折的风险。临床医生亦应对骨密度降低高危人群提高警惕,做好防治宣教。

本研究尚存在一定局限,鉴于单中心调查的限制,仍需更多的研究进行检验。其次,缺乏对照组的骨密度资料。然而,实际上平均 Z 值为 0 即可作为一个同年龄人群的 Z 值作为对比,一定程度上弥补了这部分资料缺乏的影响。最后,本研究探讨的是病程早期久坐的 PD 患者,本研究结果不能适用到所有的 PD 患者中。

参考文献

- [1] Wood B, Walker R. Osteoporosis in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(12): 1636-1640.
- [2] Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease [J]. *Age Ageing*, 2009, 38(6): 675-680.
- [3] Song IU, Kim JS, Lee SB, et al. The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Ko-

rean population [J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(6): 807-809.

- [4] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(1): 33-39.
- [5] Stel VS, Smit JH, Pluijm SM, et al. Comparison of the LASA Physical Activity Questionnaire with a 7-day diary and pedometer [J]. *J Clin Epidemiol*, 2004, 57(3): 252-258.
- [6] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale; status and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9): 1020-1028.
- [7] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170.
- [8] Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(4): 248-254.
- [9] Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, et al. Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study [J]. *Osteoporos Int*, 2008, 19(9): 1277-1282.
- [10] Evatt ML, Delong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1348-1352.
- [11] Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(7): 808-811.
- [12] Matkovits T, Christakos S. Ligand occupancy is not required for vitamin D receptor and retinoid receptor-mediated transcriptional activation [J]. *Mol Endocrinol*, 1995, 9(2): 232-242.

(收稿日期: 2015-06-17 修回日期: 2015-10-09)

(上接第 641 页)

- [9] 杜小红, 曹俊杰, 裴仁治, 等. 小剂量利妥昔单抗联合 IL-11 治疗难治性免疫性血小板减少性紫癜的疗效观察 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(3): 212-213.
- [10] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 [M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [11] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(修订版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(4): 214-216.
- [12] Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity [J]. *Hematology*, 2007, 12(3): 257-261.

[13] 李燕, 王晓敏, 毛敏, 等. 小剂量利妥昔单抗治疗复发难治性原发免疫性血小板减少症的临床观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3): 204-206.

[14] Sutter JA, Kwan Morley J, Dunham J, et al. A longitudinal analysis of SLE patients treated with rituximab (anti CD20): factors associated with B lymphocyte recovery [J]. *Clin Immunol*, 2008, 126(2): 282-290.

[15] Jt M, Jp B, Ra F, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER) [J]. *Lupus*, 2011, 20(7): 709-716.

(收稿日期: 2015-06-18 修回日期: 2015-10-12)