

帕金森氏病病因危险因素病例对照研究

杨金升 吴志英 罗晓红

摘要 对90例帕金森氏病(PD)病人进行了1:1的病例对照研究,结果表明PD病人有较高的家族史暴露率,提示该病有“遗传易感性”存在。环境危险因素有头部外伤、风湿热病史、抽搐、抗精神药物服用史及毒物接触史,但每一因素均不能解释所有病例。作者认为遗传缺陷时表现的“易感性”与“环境理论”中的多种外源性致病因子的联合作用可以很好的解释PD的发病过程,今后在PD遗传基因定位方面与环境因子的联合研究对揭示PD病因有重要价值。

关键词 帕金森氏病 病例对照 危险因素

帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)是一种发生在中老年期的神经系统退行性疾病,本研究采用1:1病例对照方法对90例患者的病因学危险因素进行了分析,以期从遗传及环境学方面对其发病因素进行一些探讨,现将结果报告如下。

材料与方法

一、病例组及对照组:病例组及对照组的年龄分别为 65.8 ± 8.8 及 65.3 ± 13.8 岁($t = 0.18, P > 0.01$),其中男71例,女19例,按常规诊断标准完成诊断后,用统一表格进行危险因素登记。临床检查及登记均由神经内科专门医师完成,并由副主任医师(或副教授)以上专科医师复核诊断及登记内容。病例分别来自西北各省区。对照组与指示病例在民族、性别、职业方面相同,无锥体外系疾病史,年龄相差五岁以内(同一年龄分组内),与病例无直接血缘关系,居住地城市限于同一街区,乡村限于同一村庄。病例登记及统计完成时间为1986年4月~1992年4月。

二、调查及统计内容:参照既往文献内容,从家族遗传史、既往史、饮食及生活习惯方面考虑,列出12个危险因素进行了登记(表1)

三、分析方法:参照文献中的病例登记方

表1 危险因素登记内容

编号	危险因素	编号	危险因素
1	近亲结婚	7	头部外伤史
2	家族中有类似的病例	8	全身疾病史
3	家族中有其它遗传病史	9	脑血管病史
4	毒物接触史	10	吸烟
5	中枢神经系统感染史	11	饮酒
6	疫苗接种史	12	饮茶

法,阳性暴露者判别为(1),阴性者判别为(0),然后将表格转换为dBase-III数据库,经IBM-PC微机自编程序进行了检索。对各因素分别计算了比值比(OR)及其95%可信区间(Confidence Interval, CI),经 χ^2 运算进行了显著性检验。按病例对照顺序分别定义A=++, B=+-, C=-+, D=-。其计算公式如下:

$$OR = B/C \quad \chi^2 = \frac{(|B-C|-1)}{B+C}$$

$$95\% CI = OR^{1 \pm 1.96/\sqrt{\chi^2}}$$

结果

配对病例对照共90组,其中男性组71例,女性组19例。病例组与对照组在居住地分布、性

本文作者单位:兰州军区总医院神经内科 730050 甘肃省兰州市

别、年龄、职业方面无显著差别。

一、家族遗传学危险因素的分析：选取了近亲结婚，家族中有帕金森氏病史及家族中其它遗传病史阳性三因素进行登记，判别以被调查者（先证者）三级亲属内病史阳性者为准。结果可见病例组的三因素暴露率为31/90（34.4%），而对照组则为12/90（13.3%），两组间比较有显著差异（ $u=3.32; P<0.01$ ），家族阳性PD病史者的OR值为5.0，家族中其它遗传病史阳性时的OR为6.1（ $P<0.01$ ），

两因素检验均有显著差异，表明该两因素在PD病因中是有价值的（表2）。

二、既往病史中危险因素的分析：选取了学龄前抽搐、疫苗接种、头部外伤、风湿热病史及使用抗精神药物等5个因素进行了分析。结果有统计学意义的因素有4个，依其OR值大小顺序的排列依次为风湿热史（12.0）、学龄前抽搐（9.0）、头部外伤（5.0）及抗精神药物应用史（3.4）。结果见表3。

三、环境危险因素的分析：由于登记的病

表2 家族遗传危险因素的分析

危险因素	暴露情况				OR	χ^2	P	95% CI
	A	B	C	D				
近亲结婚	1	1	1	87	1.0	0.5	>0.05	
家族PD病史阳性	0	10	2	78	5.0	4.1	<0.05	1.05~23.7
家族遗传病史阳性	3	16	4	67	4.0	6.1	<0.05	1.3~11.6

表3 既往病史中危险因素的分析

危险因素	暴露情况				OR	χ^2	P	95% CI
	A	B	C	D				
学龄前抽搐史	2	9	1	78	9.0	4.9	<0.05	1.3~62.9
疫苗接种史	17	9	9	55	1.0	0.1	>0.05	
头部外伤史	5	10	2	73	5.0	4.1	<0.05	1.1~23.7
风湿热病史	3	12	1	74	12.0	7.7	<0.01	2.0~69.4
使用抗精神药物史	5	27	8	50	3.4	9.3	<0.01	1.5~7.5

例居住地较为分散，且地理环境差异较为悬殊，所以参照文献仅对毒物接触史、吸烟、饮酒及饮茶因素进行了统计分析。结果毒物接触因素的OR值达4.5（ $P<0.01$ ），表明该因素在PD病因中的作用是肯定的。与既往文献中不一致的是吸烟因素的OR值仅为0.7（ $P>0.05$ ），说明其作为一个独立危险因素是不成立的；饮酒及饮茶两因素也出现了与吸烟相近似的结果（表4）。

讨 论

虽然有关PD发病机理的研究在近几年来

有了较大的进展，但在病因学研究方面，究竟什么是该病发病的直接原因，仍然是不清楚的。笔者采用1:1病例对照方法，试图对其发病危险因素进行一些探讨[1~3]。

关于遗传因素，有关遗传方面的工作在本世纪初就已经受到了重视，曾报告有家族遗传史者高达15%。本组病例的观察中也发现了这种情况；病例组阳性家族史者为11.1%（10/90），而对照组则为2.2%（2/90），可见两组间差别是显著的，配对比较其OR值可达5.0，标志阳性家族史者人群的易患性显著高于非暴露人群。在对其它家族遗传性疾病

表4 环境危险因素的分析

危险因素	暴露情况				OR	χ^2	P	95%CI
	A	B	C	D				
毒物接触史	3	18	4	75	4.5	7.7	<0.01	1.6~13.0
吸 烟	21	7	10	52	0.7	0.2	>0.05	
饮 酒	13	15	12	50	1.3	0.1	>0.05	
饮 茶	19	12	14	34	0.9	0.06	>0.05	

史的配对对照中也发现了类似的情况。该两因素暴露的共同危险性，表明其遗传生物学位点可能有一定的一致性存在，即在不同家族遗传性疾病史时，对PD均有易感性趋势。这种状况不仅在孪生配对的对照中得到了证实，而且在分子生物学的研究中也提出了一些有价值的论点。有人曾证实，PD病人线粒体酶系统中复合体I是有缺陷的，且这种改变尤其以黑质神经元和血小板中为突出。此外尚报告有肝细胞P₄₅₀代谢缺陷者，这些改变都表明PD病人的“遗传缺陷”是存在的。但其遗传形式是非孟德尔多基因性的，即具有“遗传的易感性”，但其表达有赖于第二位因素或多因素的存在才能完成。本研究也提示遗传因素的暴露仅标志了该人群的易感背景，但其发病与否则有赖于“外源性因素”的存在[3, 4, 6]。

80年代“环境理论学说”被提出后，有关外源性病因的研究有了很大的发展，提出了许许多多的致病性外源因子。本研究也表明，外源性因子在PD发病中是具有作用的；学龄前抽搐史、风湿热史、头部外伤史及抗精神药物应用史均表现出了较高的危险性，其中尤其以风湿热病史者为著。分析这种情况与风湿热引起的直接黑质-纹状体病损有关。这种情况提示除颅内直接感染外，全身感染也可以是病因之一，但不是主要病因。头部外伤及幼年时抽搐史所反映的危险性可能与这些因素所致的神经组织特定部位受损有关，而抗精神药物诱发的PD则可能与神经递质的生产及传递障碍有关。本文所提示的4个环境危险因素均可作为独立的外源性因素存在，但用其解释所有PD

患者的病因仍然是不全面的[2, 3, 5]。

有文献指出，工业化生产中产生的MPTP类物质是PD发生的直接原因，但PD发病的年龄特殊性及其无MPTP接触史两点则对MPTP的致病作用提出了疑问。本文可见多种毒物接触史亦有较高的危险性，表明毒性化学物质在病因中的地位是肯定的，考虑其原因是否与自然界中存在诸多结构与MPTP相近的化学物质有关，因为有文献曾提出杀草快等农药的结构与MPTP极其相近。在本组病例中有特殊性的是，吸烟与饮酒两因素在病因危险性分析中均未显示阳性结果，此点与国外一些研究的结果是不一致的，其原因究竟是与吸烟剂量及年限有关，还是与不同国家烟草结构的差别有关，还有待今后进一步的研究[1, 3, 5, 6]。

A Case-Control Study on Risk Factors in Etiology of Parkinson's Disease Yang Jinsheng, Wu Zhiying, Lou Xiaohong. Lanzhou General Hospital, PLA, Lanzhou 730050

Risk factors of Parkinson's disease (PD) were studied by the case-control method (1:1) in 90 cases. It was suggested that the high positive rate (34.4%) in PD family history was related to "genetic susceptibility". There was history of head injury, rheumatic fever, seizure, taking anti-psychosis drug or contact with toxins, but any one factor could not completely explain the etiology of PD. We believe that coordinating effects of both susceptibility in genetics and environmental toxins may explain the mechanism of PD.

Key words Parkinson's disease
Case-control study Risk factor

参 考 文 献

1 Johnson WB, Lustenberg AA & Pavidson MM, et al. Locating susceptibility gene for Parkinson's disease. *Neurol*, 1990, 40 (Suppl 1) : 170.

2 Langston JW. Current theories on the cause of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, (Special Suppl) : 13.

3 杨金升, 金则斗. 帕金森氏病病因研究的某些进展. 国外医

学老年病学分册, 1992, 13 : 199.

4 Rajput AH, Offord KP & Beard CM, et al. A case-control study of smoking habit, dementia and other illness in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol*, 1987, 37 : 226.

5 Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurol*, 1990, 40 (Suppl 3) : 17.

6 George FW, Gray CS & Hassannein RS, et al. Environmental risk factors in siblings with Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1991, 48 : 287.

(收稿: 1993-07-21 修回: 1993-09-20)

男女性急性心肌梗塞发病时间节律的差异

张振岭¹ 戈继业² 陈长清¹ 李爱华¹

国内外研究证实, 急性心肌梗塞 (AMI) 的发病具有季节与昼夜节律性, 但各地报告结果不一致。我们对473例AMI患者按性别统计分析, 以探索本地区AMI发病的生物节律及男女之间差异。

一、材料与方法: 病例来源于沧州市两家医院1985~1992年住院病人, 选择发病时间明确者, 诊断标准符合1979年WHO标准。共入选473例, 男性297例, 女性176例。按不同性别分别统计。

二、结果:

1. 季节分布: 男性发病高峰是3、4、10、12月, 低谷是1、2、6、7月。10月发病最多36例, 6月最少13例。女性发病高峰是1、2、11、12月, 低谷是3、4、7、9月, 12月最多34例, 7月最少4例。春、夏、秋、冬四季发病例数, 男性分别为91 (30.63%)、55 (18.52%)、86 (28.96%)、65 (21.89%); 女性分别为32 (18.18%)、22 (12.50%)、46 (26.14%)、76 (43.18%)。男性春秋发病最多, 女性冬季最多, 夏季男女发病均少。男性高峰月是低谷月的2.77倍 ($P < 0.05$), 女性高峰月是低谷月的8.5倍 ($P < 0.01$)。男性高发季度是低发季的1.65倍 ($P < 0.05$), 女性是3.45倍 ($P < 0.01$), 季节波动性女 > 男。

2. 昼夜分布: 男性发病高峰是12、13、16、22时, 低谷是0、3~5、11时; 16时发病最多, 28例, 0时最少3例; 女性发病高峰是2、19~23时, 低谷是3~6、8~11、13~18时, 20时最多14例, 3和4时最少各1例。按6~12、12~18、18~24、0~6时分为上、下午和

前、后半夜4个等距时段, 男性发病例数分别为87 (29.29%)、91 (30.64%)、67 (22.56%)、52 (17.51%)。女性为40 (22.73%)、46 (26.13%)、62 (35.23%)、28 (15.91%)。男性下午发病最多, 女性前半夜最多。男性高发小时是低发小时的9.33倍, 女性是14倍 (P 均 < 0.01); 男性高发时段是低发时段的1.75倍, 女性是2.21倍 (P 均 < 0.05), 昼夜发病的波动性仍女 > 男。

三、讨论: 文献报道生物节律受自然、物理、社会因素等影响而致机体神经、内分泌系统呈周期性变化, 机体对致病因子的反应性也具有节律性改变, 短期内气温骤变, 特别是骤降更易诱发AMI。本组男性春秋发病较多, 可能因即时气温波动大, 常有寒潮侵袭的缘故。女性冬季多发, 则因其室外活动相对少, 受即时气温波动影响小, 主要受平均气温降低影响的结果。发病昼夜节律的变化, 男性高峰在下午, 女性在前半夜, 可能因男性白天劳动强度大, 下午更疲劳, 血压升高, 血管壁承受张力过大, 使动脉粥样斑块破裂、出血, 激活凝血系统而发病。女性多于晚间仍忙家务, 以致神经体液对凝血机制、血管舒缩调节障碍而发病。至于为何男女发病节律存在差异, 女性的生物节律性更明显, 可能系不同性别体内激素、血管壁结构存在差异, 对致病因子的反应性也不同。确切机理尚待进一步探讨。

(收稿: 1993-09-11 修回: 1993-10-17)

1 河北省沧州地区医院 061001
2 沧州卫生学校医院