

帕金森病的危险因素及其交互作用研究

谭现花 王束玫 薛南青 滕文涛 冯月秋

【摘要】 目的 探讨帕金森病(PD)的危险因素、PD 家族史与其他危险因素间的交互作用以及遗传因素对 PD 易患性的相对作用。方法 选取齐鲁医院就诊的 157 例 PD 患者及 157 例对照作 1:1 配对病例对照研究。结果 条件 logistic 回归分析结果显示 PD 家族史、脑力劳动、杀虫剂、饮酒、抑郁史与 PD 有正关联,吸烟与 PD 有负关联。分析 PD 家族史与杀虫剂、饮酒、抑郁史之间的交互作用,其归因交互效应百分比 $AP(AB)$ 依次为 55.2%、34.0% 和 41.4% ,超相对危险比 $RERI$ 依次为 8.96、3.31 和 7.85。PD 患者一级亲属的遗传度为 $36.86\% \pm 5.76\%$,二级亲属的遗传度为 $20.66\% \pm 6.81\%$ 。结论 家族史与其他危险因素共存时对 PD 表现为正相加模型交互作用。遗传因素在 PD 发病中所起作用小于环境因素。

【关键词】 帕金森病;病例对照研究;危险因素;交互作用;遗传度

Study on the risk factors and its interaction on Parkinson disease TAN Xian-hua^{*}, WANG Shu-mei, XUE Nan-qing, TENG Wen-tao, FENG Yue-qiu. ^{*}Shandong Sport Research Center, Jinan 250002, China

【Abstract】 Objective To explore the risk factors of Parkinson disease (PD), interaction between family history of PD and other risk factors, as well as the relative strength of genetic factors over the vulnerability of PD. **Methods** One 1:1 matched case-control study including 157 pairs of cases and controls was conducted in Qilu Hospital of Shandong University. **Results** Conditional logistic regression analysis showed that family history of PD, mental labor, insecticide, alcohol drinking and history of depression all had positive relationship, while smoking had a negative relationship with PD. The $AP(AB)$ s of family history of PD and insecticide, alcohol drinking, history of depression were 55.2%, 34.0%, 41.4% and the $RERIs$ were 8.96, 3.31, 7.85 respectively. The heritability of PD patients' first degree relatives was $36.86\% \pm 5.76\%$ and second degree relatives was $20.66\% \pm 6.81\%$. **Conclusion** Family history of PD had an additive model synergism on PD, coexisting with other risk factors. Genetic factors had a smaller action on PD than environmental factors.

【Key words】 Parkinson disease; Case-control study; Risk factor; Interaction; Heritability

帕金森病(PD)是一种常见的中老年人神经系统变性疾病,40 岁以前发病者甚少,而 60 岁以上人口的患病率达 1%。目前此病只能依靠药物控制,尚无根治方法。此病严重降低了患者的生活质量,其慢性病程每年给家庭和社会带来巨大的经济负担。但是目前 PD 的病因仍不清楚,因此解决此病的病因和预防问题已经迫在眉睫。本研究利用流行病学病例对照研究,采用多种统计分析方法,探讨 PD 的危险因素、在多因素分析的基础上探讨 PD 家族史与其他危险因素间的交互作用、计算 PD 的遗传度,以便为探明 PD 的病因及制订预防策略提

供科学依据。

对象与方法

1. 调查对象:病例为 2001 年 11 月至 2002 年 10 月在山东大学齐鲁医院神经内科就诊的 PD 患者,由神经内科教授对患者进行全面询问、体格检查及神经系统检查,最后确定诊断。所选取的病例年龄均在 40 岁以上,可认为是晚发 PD 患者。PD 诊断参照 1984 年全国锥体外系疾病研讨会确定的诊断标准:病因不明逐渐进行的静止性震颤、齿轮样强直、运动迟缓、姿势反射障碍 4 项主征中 2 项以上阳性及多巴胺治疗有效。由中风、CO 中毒、脑炎、药物等其他因素引起的帕金森综合征均予以排除。对照来自同期同科室就诊的其他患者。配对条件:①性别相同;②民族相同;③年龄相差 ≤ 3 岁;④对照

作者单位:250002 济南 山东体育科学研究中心(谭现花);山东大学流行病与卫生统计研究所(王束玫、冯月秋);山东大学研究生院(薛南青);山东正大福瑞达制药有限公司(滕文涛)

无 PD 及其他锥体外系疾病。

2. 调查内容 :包括一般情况、社会行为因素、环境因素、遗传因素、生活事件、既往病史 ,主要变量及其赋值方法见表 1。

表1 研究变量及其赋值方法

变 量	赋 值
文化程度	0 :初中及初中以下 ;1 :高中及高中以上
家族史	0 :无 ;1 :有
脑力劳动	0 :否 ;1 :是
杀虫剂接触	0 :无 ;1 :有
学龄前居住地	0 :农村 ;1 :城市
吸烟指数	0 0 ;1 ≤350 2 :≤700 3 :>700
饮酒指数	0 0 ;1 ≤350 2 :>350
饮茶指数	0 0 ;1 ≤50 2 :>50
头外伤史	0 :无 ;1 :有
心血管病史	0 :无 ;1 :有
糖尿病病史	0 :无 ;1 :有
抑郁史	0 :无 ;1 :有

3. 有关定义 :① 家族史 :被调查者两系三代中有 PD 患者为家族史阳性 ,否则为家族史阴性 ;② 脑力劳动包括从事管理、科技、教师等方面的劳动 ;③ 吸烟指数 = 平均每天吸烟支数 × 年数 ;④ 饮酒指数 = 平均每周饮白酒两数(一两约计为 50 g) × 年数 ,酒精含量按啤酒 6% ,果酒(含糖酒)12% ,白酒(含蒸馏酒)40% ,啤酒、果酒均折合成白酒计算 ;⑤ 头外伤史 :县级及以上医院门诊或住院治疗的头部外伤 ;⑥ 心血管病史 :县级及以上医院确诊曾患过高血压、冠心病、肺心病、风湿性心脏病等定为心血管病史阳性 ;⑦ 抑郁史 :重大精神刺激包括丧偶、子女死亡、离婚、政治冲击等引起明显的抑郁症状或县级及以上医院确诊曾患有抑郁症 ;⑧ 杀虫剂接触 :职业或生活接触杀虫剂每年 1 个月及以上 ,连续接触 5 年及以上者定为杀虫剂接触。

4. 调查方法 :以统一调查表、统一标准、统一方法收集病例组与对照组的资料。为减少偏倚 ,调查中注意 :① 向被调查者解释此次调查的目的 ,以争取其最大程度的信任和合作 ;② 对于年龄较大、思维混乱、回忆困难的患者由陪同的一级亲属代答 ;③ 调查病例与对照应同时穿插进行 ,以减少某些未知的以及时间与因素的可能混杂作用。

5. 统计学分析 :所有资料录入 FoxBASE 数据库。单因素分析用 Epi Info 软件进行。多因素条件 logistic 回归分析采用最大似然法逐步筛选变量 ,应用 SAS 6. 12 软件完成 ,引入和剔除变量的显著性水平分别为 0. 10 和 0. 05。交互作用分析是利用

logistic 回归模型计算出暴露因素各种不同暴露组合下的相对效应 ,即 OR 值。 $OR = \exp(\beta_i)$, β_i 为标准偏回归系数。

用归因交互效应百分比 $AP(AB)$ 和超相对危险比 $RERI$ 来进行交互作用的定量测量。① $AP(AB)$ 指在 A、B 两暴露因素联合效应中 ,归因交互效应所占的比重 :

$$AP(AB) = \frac{RR(AB) - RR(\bar{A}B) - RR(A\bar{B}) + 1}{RR(AB)} \times 100\%$$

② $RERI$:该指标评价暴露因素 A、B 的联合作用与两因素单独作用之和的差别。

$$RERI = RR(AB) - RR(\bar{A}B) - RR(A\bar{B}) + 1$$

按 Falconer 法^[1]计算 PD 遗传度 (h^2)。

结 果

1. 一般情况 :共调查病例与对照 157 对 ,其中男性 93 对 ,占 59% ;女性 64 对 ,占 41%。病例组年龄 40~85 岁 ,平均年龄为 64. 61 岁 ± 9. 75 岁 ,病程平均为 3. 14 年 ± 2. 41 年 ;对照组年龄 42~81 岁 ,平均年龄为 64. 55 岁 ± 9. 59 岁。病例组和对照组的年龄分布相同 , < 60 岁的共 42 对 ,占 27% , 60~70 岁年龄组共 68 对占 43% , > 70 岁的共 47 对占 30%。157 对病例和对照中 ,155 对是汉族 ,占 98. 7% ,其他民族 2 对 ,占 1. 3%。

2. 单因素、多因素分析 :在 $\alpha = 0. 10$ 水平上进行单因素分析 ,从 12 个变量中筛选出 8 个有意义的变量。将此 8 个变量放入条件 logistic 回归模型 ,在 $\alpha = 0. 05$ 水平上有 6 个变量最终保留在模型中。其中 5 个变量与 PD 有正关联 ,而吸烟指数与 PD 有负关联(表 2)。

表2 PD 危险因素的单因素、多因素分析结果 (配对 χ^2 检验)

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR 值	P 值	OR 值	P 值
文化程度	1. 632	0. 0595	-	-
家族史	4. 333	0. 0003	6. 754	0. 0021
脑力劳动	2. 750	0. 0002	2. 365	0. 0122
杀虫剂	2. 333	0. 0083	2. 423	0. 0327
头外伤史	3. 000	0. 0113	-	-
抑郁史	5. 429	0. 0002	5. 204	0. 0004
吸烟指数	0. 763	0. 0140	0. 489	0. 0006
饮酒指数	1. 405	0. 0350	2. 029	0. 0105

3. 交互作用分析 :

(1) 家族史与杀虫剂间的交互作用 :调整性别、年龄、居住地级别、脑力劳动、吸烟指数、抑郁史后 ,

家族史与杀虫剂对 PD 具有正相加模型交互作用。两者之间交互作用引起的 PD 患病危险性为 8.96; 在两者同时存在对 PD 的患病危险中, 55.2% 是由于其交互作用引起(表 3)。

表3 家族史与杀虫剂暴露对 PD 的交互作用

家族史	杀虫剂	病例数	对照人数	OR 值	RERI	AP(AB)
-	-	101	132	1.00	-	-
+	-	22	6	5.97	-	-
-	+	29	18	2.30	-	-
+	+	5	1	16.23	8.96	55.2%

(2) 家族史与饮酒间的交互作用: 调整性别、年龄、居住地级别、脑力劳动、吸烟指数后, 饮酒和家族史对 PD 具有正相加模型交互作用。两者之间交互作用引起 PD 患病危险性为 3.31; 两者同时存在引起 PD 的患病危险中, 34.0% 是由于其交互作用所致(表 4)。

表4 家族史与饮酒暴露对 PD 的交互作用

家族史	饮酒	病例数	对照人数	OR 值	RERI	AP(AB)
-	-	87	114	1.00	-	-
+	-	14	4	5.41	-	-
-	+	43	36	2.02	-	-
+	+	13	3	9.74	3.31	34.0%

(3) 家族史与抑郁史间的交互作用: 调整性别、年龄、杀虫剂后, 家族史与抑郁史对 PD 有正相加模型交互作用。两者之间交互作用引起的 PD 患病危险性为 7.85; 两者同时存在引起 PD 的患病危险中, 41.4% 是由于其交互作用所致(表 5)。

表5 家族史与抑郁史对 PD 的交互作用

家族史	抑郁史	病例数	对照人数	OR 值	RERI	AP(AB)
-	-	95	135	1.00	-	-
+	-	16	7	6.18	-	-
-	+	35	15	5.93	-	-
+	+	11	-	18.96	7.85	41.4%

3. 遗传度计算结果: PD 组一级亲属中 PD 例数为 20/1349, 二级亲属中为 12/1607; 对照组一级亲属中 PD 例数为 4/1306, 二级亲属中为 5/1646。计算得出 PD 患者一级亲属的遗传度为 $36.86\% \pm 5.76\%$, 二级亲属的遗传度为 $20.66\% \pm 6.81\%$ 。

讨 论

1. PD 的危险因素: PD 家族史与 PD 有强关联 ($OR = 6.70, P < 0.001$)。Semchuk 等^[2]采用 1:2 社区对照的研究发现 PD 家族史是 PD 最重要的危险因素 ($OR = 5.76, P < 0.001$)。本研究通过计算遗

传度认为遗传因素在 PD 发病中所起作用小于环境因素。

国内外有关脑力劳动与 PD 间关系的研究甚少。本研究显示脑力劳动与 PD 有较强的关联 ($OR = 2.537, P < 0.01$)。1986 年 29 个省市 PD 调查显示脑力劳动者与体力劳动者间患病率差异无显著性^[3]。两者间的确切关系有待于学者们进一步研究探讨。

本研究显示杀虫剂与 PD 有显著正关联 ($OR = 2.423, P < 0.05$) 这与其他研究结果相符^[4]。彭湘闽等^[5]指出 PC12 细胞株的主要特性为产生多巴胺 (DA) 并具有 DA 摄取系统, 酪氨酸羟化酶 (TH) 是 DA 生物合成的第一限速酶, 在 DA 合成中起重要作用, 有机氯杀虫剂可通过抑制 PC12 细胞的增殖, 降低 TH mRNA 的表达而使 DA 产生减少。

吸烟与 PD 间的关系一直是近几年研究的热点。1958 年 Dorn 等在关于吸烟与健康的前瞻性研究中意外地发现吸烟人群 PD 患病率低于非吸烟人群^[6]。实验证实烟碱可减少由老化、损伤、MPTP 诱导的多巴胺能神经元的损害, 保护多巴胺能神经元^[7]。本研究发现, 等级化的吸烟指数 ($OR = 0.489, P < 0.01$) 与 PD 有负关联, 表明吸烟指数每降低一个等级 (350), 患 PD 的危险性就增加 1/0.489 倍。董宁等^[8]及 Gorell 等^[9]也发现了这种剂量反应关系。但 Nishimura 等^[10]研究发现 PD 患者吸烟后出现短暂的 PD 症状加重。由于吸烟可引发癌症、心脑血管病, 因此吸烟作为 PD 保护因素的意义有限, 但通过研究其作用机理可为探明 PD 的发病机制、制订预防策略和治疗措施提供帮助。

饮酒与 PD 的关系目前尚无定论。多数研究认为^[11, 12], 饮酒与 PD 间无显著性关联。王文志, 方向华^[13]在门诊患者病例对照研究中发现, 常喝白酒 (每次饮酒量 < 50 g) 可减少 PD 的发病危险。本研究显示, 等级化的饮酒指数变量进入了 logistic 回归模型, $OR = 2.209, P < 0.05$ 。目前尚无饮酒可引起 PD 的生物学证据。

抑郁史与 PD 的关系国内鲜有报道。Hubble 等^[14]把因抑郁而就医的定为抑郁史阳性, 其研究显示抑郁史是 PD 的危险因素。本研究发现抑郁史与 PD 有强关联 ($OR = 5.204, P < 0.001$)。

2. PD 家族史与其他危险因素间的交互作用: 众多学者倾向于 PD 是遗传易感性与环境因素相互作用的结果^[15], 但是国内未见家族史与环境危险因

素之间交互作用的研究报道。

本研究进行的交互作用分析发现,家族史和杀虫剂、家族史和饮酒、家族史和抑郁史共存时,对 PD 有正相加模型交互作用,表明家族史与某些外界因素同时存在时对 PD 的效应大于因素单独存在时所导致效应之和。因此有 PD 家族史的人群应作为高危人群进行重点干预,通过减少其接触环境危险因素的机会,来降低患 PD 的危险性。

参 考 文 献

- 1 刘祖训,李璞. 阈值性状的遗传率. 国外医学遗传分册,1984,7:57.
- 2 Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiology hypothesis. Neurology, 1993, 43:1173.
- 3 中国人民解放军神经病流行病学调查组. 中国震颤麻痹患病及发病调查. 中华流行病学杂志, 1991, 12:363-365.
- 4 Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, et al. Possible environmental, occupational and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. Neurology, 1996, 46:1275-1284.
- 5 彭湘闽,任惠民,蒋雨平. Dieltrin 对 PC12 细胞的增殖及酪氨酸羟化酶 mRNA 表达的影响. 中国临床神经科学, 2001, 9:9-12.
- 6 Morens DM, Grandinetti A, Reed D, et al. Cigarette smoking and

- protection from Parkinson's disease: false association or etiology clue? Neurology, 1995, 45:1041.
- 7 陈生弟. 老年帕金森病的病因及发病机制. 实用老年医学, 2001, 15:284-287.
- 8 董宁,孙圣刚,王涛,等. 国人吸烟与帕金森病关系的病例对照研究. 中华流行病学杂志, 2001, 22:235.
- 9 Gorell JM, Rybicki BA, Johnson CC, et al. Smoking and Parkinson's disease: a dose-response relationship. Neurology, 1999, 5:115-119.
- 10 Nishimura H, Tachibana H, Okuda B, et al. Transient worsening of Parkinson's disease after cigarette smoking. Intern Med, 1997, 36:651-653.
- 11 Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. Neurology, 1997, 47:1583-1588.
- 12 Behari M, Srivastava AK, Das RR, et al. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients. J Neurol Sci, 2001, 190:49-55.
- 13 王文志,方向华. 帕金森病病因学研究. 中华神经精神科杂志, 1993, 26:331-334.
- 14 Hubble JP, Cao T, Hawwanein RES, et al. Risk factors for Parkinson's disease. Neurology, 1993, 43:1693-1697.
- 15 Vieregge P. Genetic factors in the etiology of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Transm, 1994, 8:1.

(收稿日期:2003-07-10)

(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

浙江省常山县一起水型甲型副伤寒爆发的调查

易槐明 韩成星 徐青华 张进 段庆安 戴建尔

2003 年 4 月 8 日至 7 月 14 日,浙江省常山县第四中学发生一起水型甲型副伤寒局部爆发,现将调查结果报告如下。

1. 材料与方法 按照 GB16001-1995 伤寒、副伤寒诊断标准及处理原则,使用国家救灾防病与突发公共卫生事件报告管理信息系统统一规定的流行病学个案调查表对病例进行调查,资料输入微机,运用 EXCEL、SPSS 统计软件进行数据分析。

2. 结果与分析 :常山县第四中学位于白石镇,共有教职员工 56 名,学生 695 名。师生均饮用学校自备自来水,自备水井处于校外水田中央,水井与旁边水田接壤处有渗水裂缝,水井未经消毒便供给使用,学校环境卫生差,学生宿舍厕所的排污口堵塞,粪便溢出地面渗入水井上游水田中。至 7 月 14 日疫情结案之日止,该校共确诊甲型副伤寒病例 167 例,其中学生 165 例、教师 2 例,罹患率为 22.3%(167/751),学生罹患率为 23.7%(165/695),老师罹患率为 3.6%(2/56)。临床症状、体征不太典型,病例以发热(100%)、头痛(78.4%)为主要症状,体温一般在 38℃ 以上,部分伴有腹痛、腹泻等症状,以水样便居多,WBC 计数多在 $4 \times 10^9/L \sim 8 \times 10^9/L$ 范围,占

60.5%(101/167)。患者以 13~16 岁的初中部学生为主,患病年级差异有显著性($\chi^2 = 12.43, P < 0.001$)。125 例病前有饮生水史,罹患率 40.7%,42 例无饮生水史,罹患率 9.5%,患病饮生水习惯差异有显著性($OR = 6.57, \chi^2 = 100.54, P < 0.001$)。首例发病在 4 月 9 日,末例发病在 6 月 29 日,历时 70 天,病例集中在 5 月 12~24 日,期间发病 133 例占 79.6%,发病呈单峰态势。调查初期共检测学校水源水及外环境水样 7 份作致病菌检测,结果表明微生物严重超标,4 处水井周围水样有 3 处沙门菌阳性,采集患者入院时粪便标本 101 份,于 37℃ 恒温增菌培养后分离出甲型副伤寒杆菌 1 株,检出率低与多数患者采样前已服药有关。采集患者发病早期血清 167 份,采用 LPS-PHA 进行快速诊断,结果阳性 152 份,阳性率 98.0%;采集血样 109 份,于 37℃ 恒温增菌培养,81 份患者血样培养分离出甲型副伤寒杆菌株,阳性率 74.3%。调查结果表明,自备井水受到严重污染,导致爆发疫情。通过血清学调查,结合临床表现可以确定为一起水型甲型副伤寒的爆发。经采取有效的防治措施后,疫情得到控制。