

西安地区 92 例帕金森病患者 药物治疗情况调查

折潇 屈秋民 王锐利 曹红梅 乔晋 郭峰

【摘要】 目的 了解西安地区帕金森病(PD)患者药物治疗情况。方法 随机抽取西安地区 6 家综合医院,采用竞争入组法收集研究期间各医院门诊就诊的 PD 患者,进行面对面问卷调查。结果 共入组 PD 患者 92 例,其中男 48 例,女 44 例;年龄 43 ~ 86 岁(65.6 岁 ± 17.1 岁),病程 0.2 ~ 27.8 年(4.4 年 ± 9.4 年)。不同首发症状患者间首选药物的差异无统计学意义($P > 0.05$)。发病年龄 < 65 岁且认知功能正常者 45 例;发病年龄 ≥ 65 岁且伴或不伴有痴呆者 47 例,两组首选药物的差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同严重程度 PD 患者调查时用药方案的差异无统计学意义($P > 0.05$)。55.3% 的患者治疗中随意调整 PD 治疗药物,调整用药与患者性别、年龄、受教育水平、痴呆、家庭人口数、病程、Hoehn & Yahr 分级、每日服药次数、服药种类等无明显关系。结论 西安地区 PD 治疗不规范,且很少使用多巴胺受体激动剂,半数以上患者随意调整治疗药物。

【关键词】 帕金森病; 药物治疗; 流行病学

The use of antiparkinsonism drugs in 92 cases in Xi'an city ZHE Xiao, QU Qiu-min, WANG Rui-li, CAO Hong-mei, QIAO Jin, GUO Feng. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: QU Qiu-min, Email: quqiumin@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the treatment status of antiparkinsonism in Xi'an. **Methods** Six general hospitals were randomly chosen in Xi'an and all Parkinson's disease (PD) patients were interviewed by questionnaire from Jan. 2007 to Apr. 2007. **Results** 92 PD outpatients were enrolled in, including 48 males and 44 females, from 43 to 86 years old (mean 65.6 ± 17.1) with duration of the disease from 0.2 to 27.8 years (mean 4.4 ± 9.4). The preference of the drug use from the patients were: 40 (43.5%) preferred taking levodopa, 25 (27.2%) with amantadine and/or trihexyphenidyl, 14 (15.2%) with levodopa and others, 4 (4.4%) with dopamine agonist and others, 2 (2.2%) with other drugs, 7 (7.6%) with no treatment. There were 69 (75.0%) patients onset with resting tremor, 15 (16.3%) with bradykinesia, 6 (6.5%) with rigidity, and 2 (2.2%) with unknown symptoms. There was no statistically significant difference in anti-PD drugs among the patients onset with different symptoms ($P > 0.05$). 45 patients appeared the onset of disease before 65 years old and with no dementia, 47 onset after 65 with or without dementia. There was no significant difference of anti-PD drugs between the two groups ($P > 0.05$). Most patients initiated anti-PD treatment with levodopa but few of them chose dopamine agonist. According to the classification of Hoehn & Yahr, 25 (27.2%) belonged to Grade I, 53 (57.6%) to Grade II, 8 (8.7%) to Grade III, 3 (3.3%) to Grade IV and 3 (3.3%) to Grade V. There was no significant differences of anti-PD drugs between different grades of the disease ($P > 0.05$). 55.3% of the patients changed their anti-PD drugs randomly during the therapy, but with no relation to their gender, age, educational level, dementia, the number of family members, course of diseases, or the degree of Hoehn & Yahr, frequency and categories of medicine. **Conclusion** Anti-PD treatment in Xi'an did not strictly follow the standardized protocol, with few patients using dopamine agonist and over 50% of the patients changed their drugs randomly.

【Key words】 Parkinson's disease; Drug treatment; Epidemiology

帕金森病(PD)是中老年人常见的神经系统变

性疾病。2005 年流行病学资料显示^[1],我国 65 岁以上人群 PD 患病率男性为 1.7%、女性为 1.6%,55 岁及以上人群中大约有 PD 患者 172 万。目前 PD 发病机制尚不清楚,还缺乏根本上阻止病情发展的手段。目前 PD 药物治疗主要是提高多巴胺水平和/或抑制乙酰胆碱活动,通过重建纹状体递质平衡而达到对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.010.021

基金项目:西安市科学技术计划[SF08011(6)]

作者单位:710061 西安交通大学医学院第一附属医院神经内科

第一作者现工作单位:710061 西安医学院附属医院神经内科

通信作者:屈秋民, Email: quqiumin@medmail.com.cn

症治疗的目的^[2]。通过多年临床实践,国内外学者对PD运动症状的治疗取得许多共识,并出版了多个PD治疗指南。但在临床实际PD治疗中是否遵循这些指南? PD患者是否得到正规治疗? 尚不清楚。为了解西安地区PD治疗现状,本研究对该地区6家医院就诊的PD患者的药物治疗情况进行调查,结果报告如下。

对象与方法

1. 研究对象:按照随机化的原则,并兼顾医院等级和地域分布,抽取西安地区6家综合医院(西安交通大学医学院第一附属医院、第四军医大学西京医院、西安市中心医院、西安市中医医院、西电集团职工医院和西安市电力职工医院)。研究开始后采用竞争入组法,对各医院神经内科门诊就诊的PD患者全部进行登记,直至达到预计病例数90例。PD诊断参照“英国脑库临床确诊PD的诊断标准”。PD严重程度应用Hoehn & Yahr分级。

2. 调查方法:患者入组后,由经过统一培训的神经内科医师严格按照调查表进行面对面问卷调查。调查内容包括三部分:第一部分为PD患者一般情况,包括性别、年龄、文化程度、经济状况、家庭人口数;第二部分为PD患病情况,包括首发症状、进展顺序、病程、首次确诊时间、病情严重程度等;第三部分为PD治疗情况,主要依据病历记载和家属回忆,记录患者开始用药时间、药物名称、剂量、持续时间,以及调查时应用的药物名称、每日服药次数、每日剂量,是否随意改变用药方案等。

3. 统计学分析:调查完毕后由1名神经内科教授复查填表情况,所有数据经1人初录,2人复查。采用SPSS 13.0统计软件进行相关分析。

结 果

1. 一般情况:研究时间为2007年1月1日至4月28日,共入组PD患者92例,其中男48例,女44例,男女比例为1.1:1;年龄43~86岁,平均65.6岁±17.1岁;独居者4例(4.4%),与他人居住者88例(95.7%);患者文化程度分布:文盲5例(5.4%),小学19例(20.7%),初中17例(18.5%),高中、中专26例(28.3%),大专或大学25例(27.2%)。

2. PD临床特征:首发症状为静止性震颤69例(75.0%),运动迟缓15例(16.3%),肌张力增高者6例(6.5%),首发症状不详2例(2.2%)。病程0.2~27.8年,平均4.4年±9.4年。调查时Hoehn & Yahr

分级:I级25例(27.2%)、II级53例(57.6%)、III级8例(8.7%)、IV级3例(3.3%)、V级3例(3.3%)。伴有痴呆者14例(15.2%),不伴有痴呆者78例(84.8%)。

3. PD患者首选治疗方案:根据“帕金森病治疗指南”^[3],将PD治疗方案分为六类:A类,多巴胺受体激动剂;B类,金刚烷胺和(或)抗胆碱能药;C类,复方左旋多巴+其他药物;D类,单用复方左旋多巴;E类,其他方案;F类,未用药(本研究中所有用药方案均按此分类)。结果92例PD患者中,首选A类治疗方案4例(4.4%),首选B类治疗方案25例(27.2%),首选C类治疗方案13例(14.1%),首选D类治疗方案40例(43.5%),首选E类治疗方案3例(3.3%),首选F类治疗方案7例(7.6%)。

4. 不同发病年龄患者首次用药方案:根据发病年龄和是否伴有痴呆将PD患者分为两组:第一组45例为发病年龄<65岁,不伴痴呆;第二组47例为发病年龄≥65岁,伴/或不伴有痴呆。两组患者首选治疗方案进行比较,结果不同发病年龄患者首选药物的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 92例PD患者按不同发病年龄分组在六类(A~F)治疗方案中首选方案比较

分组	例数	首选治疗方案					
		A	B	C	D	E	F
一	45	2	13	9	16	2	3
二	47	2	12	4	24	1	4

注:相关因素分析, $r=0.085, P=0.375$

5. 不同类型PD患者首选用药方案:为了解不同临床特征患者选择药物治疗方案有无差异,除2例首发症状不详者外,对90例首发症状明确的PD患者的首选治疗方案进行比较,结果不同首发症状患者首选用药方案的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 90例不同首发症状PD患者首选治疗方案比较

首发症状	例数	首选治疗方案					
		A	B	C	D	E	F
静止性震颤	69	2	20	9	29	2	7
运动迟缓	15	2	3	1	8	1	0
肌张力增高	6	0	2	3	1	0	0

注:相关因素分析, $r=0.065, P=0.488$

6. 临床不同程度PD患者用药方案:为了解不同程度PD患者调查时治疗方案有无差异,以Hoehn & Yahr分级作为判断PD病情程度的标准,比较不同Hoehn & Yahr分级患者调查时的用药方案,结果不同程度患者目前用药方案的差异无统计

学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 92 例不同程度 PD 患者首选治疗方案比较

Hoehn & Yahr 分级	例数	调查时治疗方案					
		A	B	C	D	E	F
1	25	3	2	6	5	5	4
2	53	6	7	10	27	0	3
3	8	0	0	3	5	0	0
4~5	6	2	0	1	3	0	0

注:相关因素分析, $r=0.109$, $P=0.228$

7. 影响随意调整用药方案的相关因素: 本研究中有 7 例未用药, 药物治疗患者 85 例, 其中随意调整用药患者 47 例, 占所有用药患者 55.3%。随意调整用药包括随意增减药物种类 14 例 (16.5%), 随意增减药物剂量 57 例 (67.1%), 每天不定时服药 17 例 (20.0%), 间断服药 4 例 (4.7%), 服用中药或广告宣传品 8 例 (9.4%)。

为探索影响 PD 患者随意调整用药方案的相关因素, 进行了区别分析, 结果发现性别、年龄、受教育水平、痴呆、家庭人口数、病程、Hoehn & Yahr 分级、每日服药次数等对 PD 患者是否随意调整用药方案均无显著的区别作用($P>0.05$)。见表 4。

表 4 影响 PD 患者随意调整用药方案的因素

因素	标准化典型区别系数	合并组内相关矩阵
性别	0.575	0.557
年龄	0.570	0.455
教育水平	0.379	0.416
生活方式	0.255	0.330
痴呆	0.318	0.229
程度	0.076	-0.205
病程	-0.421	0.180
服药次数	0.324	0.084

注:区别函数, $\lambda=0.06$, Wilks' $\Lambda=0.944$, $\chi^2=4.458$, $P=0.814$

讨 论

目前治疗 PD 运动症状的药物主要有六大类^[4], 包括复方左旋多巴、多巴胺受体激动剂、金刚烷胺、抗胆碱能药物、儿茶酚胺-O-甲基转移酶 (COMT) 抑制剂、单胺氧化酶-B (MAO-B) 抑制剂, 其中复方左旋多巴和多巴胺受体激动剂是最重要的治疗药物。循证医学研究显示^[5], 多巴胺受体激动剂能有效控制早期 PD 患者的运动症状, 推迟和减少左旋多巴的使用, 降低运动并发症的发生率, 甚至可能延缓多巴胺能神经元的退变速率, 具有神经保护作用。因此, 国内外 PD 治疗指南, 大多推荐发病年龄较轻, 且认知功能正常患者, 首选非麦角类多巴胺受体激动剂作为起始治疗^[4-6]。复方左旋多巴改善 PD 运动

症状效果最佳, 几乎所有 PD 患者最终都需要使用左旋多巴。但是左旋多巴治疗 3~5 年后, 30%~50% 的患者可能发生运动并发症, 严重影响患者的生活质量^[7], 而且 PD 发病年龄越轻, 左旋多巴用量越大, 用药时间越长, 运动并发症的发生率越高^[8]。因此, 许多学者认为, 在 PD 治疗过程中, 应尽可能延迟左旋多巴的使用, 减少左旋多巴用量^[9]。本研究发现西安地区 PD 患者大多数以复方左旋多巴作为首选药物, 其次为金刚烷胺和抗胆碱能药, 而首选多巴胺受体激动剂治疗者较少 (4.4%), 即使发病年龄较轻的患者, 大多数仍以复发左旋多巴作为首选治疗, 而很少选用多巴胺受体激动剂, 与国内外 PD 治疗指南存在较大差异, 与上海地区 PD 治疗现状也明显不同^[10]。

尽管本研究根据病历资料和照料者回忆, 回顾性调查了 PD 治疗状况, 而没有针对临床医生调查选择 PD 治疗方案的依据, 但是结合西安地区医疗状况, 我们分析西安地区 PD 治疗不够规范的原因可能有以下几个方面: ①复发左旋多巴价格低廉, 容易购买, 且用药后症状改善明显, 易于被患者和医生接受; ②多巴胺受体激动剂、COMT 抑制剂、MAO-B 抑制剂等价格相对较高, 药品来源少, 不易购得, 且其改善运动症状起效较慢, 疗效不如左旋多巴显著; ③部分医生对左旋多巴长期治疗的并发症认识不足; ④PD 治疗指南没有被临床医生广泛接受, 部分医生仍受传统观念影响, 认为多巴胺受体激动剂主要用于左旋多巴疗效减退或副作用严重患者。因此, 在药物选择上, 大多数医生首选左旋多巴, 而很少选择多巴胺受体激动剂。

除了首选药物不够规范之外, 西安地区 PD 治疗存在的另一问题是半数以上患者 (55.3%) 治疗过程中随意调整治疗药物。PD 是一种慢性进展性疾病, 目前尚不能治愈, 需要长期药物治疗。尽管许多学者强调个体化治疗原则, 但是长期、正规药物治疗的益处已经被广泛证明。因此, 治疗指南均建议患者严格遵照治疗方案, 由专科医生根据病情需要调整治疗方案, 而不要自行调整治疗药物。本研究中患者随意调整用药的原因较多, 区别分析未发现随意调整用药方案与患者性别、年龄、受教育水平、痴呆、家庭人口数、病程、Hoehn & Yahr 分级、每日服药次数、服药种类等之间的关系。有报道认为^[11], 由于缺少必要的 PD 教育, 很多患者对规范服药没有足够认识, 大多数人因为疏忽或其他原因改变用药方案。特别是每日服药次数超过一次的患者, 更容易出现

随意调整用药现象。由于患者随意调整用药给PD治疗带来很多不利影响,甚至超过了不恰当的药物选择所造成的危害^[12],因此,临床医生应该反复向患者强调遵照医嘱治疗的重要性。

通过本次调查,对目前西安地区PD患者药物治疗情况有了一定了解,发现西安地区PD治疗很不规范,大多数PD患者没有按照国内外PD治疗指南选择合适药物,尤其多巴胺受体激动剂使用率很低。因此,有必要对神经内科医生加强PD继续教育,进一步推广PD治疗指南,提高广大医生PD治疗水平。同时积极开展PD患者健康教育,使患者了解药物治疗的必要性和注意事项,严格遵照医嘱规范用药,以提高患者的生活质量,延缓病情进展。

(感谢第四军医大学西京医院神经内科赵钢,西安市中医医院神经内科林海,中国西电集团医院何剑波,西安市电力中心医院神经内科王杰,西安市中心医院神经内科王新来等医生在病例入组方面给予的帮助;感谢北京协和医院神经科张振馨教授在调查设计中给予的指导与协助)

参 考 文 献

[1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*, 2005, 365(9459):595-597.

[2] 周海燕,陈生弟. 帕金森病的药物治疗进展. *世界临床药物*, 2004, 25:518.

[3] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病治疗指南. *中华神经科杂志*, 2006, 39(6):409-412.

[4] Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review) -Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66(7):983-995.

[5] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*, 2005, 20(5):523-539.

[6] Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. *Neurology*, 2002, 58(1):11-17.

[7] Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord*, 2005, 20(2):224-230.

[8] Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A Community-based Study. *Brain*, 2000, 123(11):2297-2305.

[9] Hauser RA, Zesiewicz TA. Advances in the pharmacologic management of early Parkinson disease. *Neurologist*, 2007, 13(3):126-132.

[10] 王刚,周海燕,郑沛,等. 帕金森病患者抗帕金森病药物应用情况的调查研究. *临床神经病学杂志*, 2006, 19(5):336-338.

[11] Grosset KA, Grosset DG. Effect of educational intervention on medication timing in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 2007, 7:20.

[12] Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2004, 19(5):513-517.

(收稿日期:2009-04-24)
(本文编辑:张林东)

·读者·作者·编者·

本刊对统计学方法的要求

统计学符号按GB 3358-1982《统计学名词及符号》的有关规定一律采用斜体排印,常用:①样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用 M);②标准差用英文小写 s ;③标准误用英文小写 s_x ;④ t 检验用英文小写 t ;⑤ F 检验用英文大写 F ;⑥卡方检验用希文小写 χ^2 ;⑦相关系数用英文小写 r ;⑧自由度用希文小写 v ;⑨概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值,如 t 值、 χ^2 值、 q 值等), P 值应给出实际数值,不宜用大于或小于表示,而用等号表示,小数点后保留3位数。

研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料,用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应对对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t = 3.45, \chi^2 = 4.68, F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05, P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式即可满足需要,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。