

# 帕金森病的危险因素及预防

许二赫 梅珊珊

【关键词】 帕金森病； 危险因素； 保护因素； 疾病修饰； 预防

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.001

**Risk factors and prevention of Parkinson disease** XU Er-he, MEI Shan-shan. Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Parkinson disease; Risk factor; Protective factor; Disease modifying; Prevention

自 1817 年 Parkinson 医生正式报道帕金森病至今已有 200 年之久,但是帕金森病的发病原因仍未有定论,老化、基因和环境等因素都参与其中。然而,随着世界老龄化的日益加剧,作为仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病,帕金森病也越来越受到研究者的关注,尤其是病因、发病机制、高危因素和预防措施等都是目前研究的热点,早发现、早预防、早治疗是众研究之所向。

目前认为当黑质多巴胺能神经元缓慢丢失到超过 50%,才会导致多巴胺/乙酰胆碱动态平衡失调,出现临床症状。在帕金森病大鼠模型中也观察到黑质纹状体多巴胺含量减少超过 60%,才出现运动行为的改变。因此,从运动症状出现之时开始的治疗就显得为时晚矣。帕金森病病理的研究发现, $\alpha$ -突触核蛋白的聚集可从外周肠道起始,逐渐向中枢脑干及皮层发展,因此便秘、睡眠障碍等非运动症状往往会出现在运动症状前<sup>[1]</sup>,例如快动眼睡眠期行为障碍会出现在运动症状前的 12~14 年<sup>[2]</sup>,一般称这段时间为运动前期或前驱期。这个时期的存在为我们提供了一个潜在的诊断和治疗窗,让疾病修饰治疗成为可能<sup>[3]</sup>。面对病因的不确定性,更多的研究开始聚焦于高风险因素和保护性因素的探索,期待从中找到预防和疾病修饰治疗的突破口。

帕金森病前驱期诊断标准的推出正是顺应了这样的趋势,通过计算患者的似然比,来判断发病风险<sup>[4]</sup>。在前驱期的诊断中考量了不同年龄的发病率、危险标记物和前驱期标记物,其中包括了基本人口学特

点、生活习惯和非运动症状等。对于人口学信息的研究可发现,年龄和性别仍然是相对比较公认的影响因素。在高收入国家年发病率是 14/10 万,65 岁以上人群的年发病率是 160/10 万,大多数研究显示 80 岁是发病高峰年龄。男女比例大约是 1.3: 2.0,在亚洲人群中这个比例大约是 0.95<sup>[5]</sup>,女性较高的发病率可能与吸烟和绝经后的激素使用等生活方式相关<sup>[6]</sup>。作为生物的固有属性,人口学特点我们是无从改变的,但是日常的生活工作习惯却是我们可以进行早期干预的。

## 1 疾病高危因素

与发病风险的增高相关度较高的因素包括了暴露于杀虫剂或除草剂、高奶制品摄入、黑色素瘤病史和脑外伤等。威廉·兰斯顿教授 1984 年发现了松鼠猴注射 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 可以导致帕金森样症状,其表现和大脑结构改变均与帕金森病十分类似。MPTP 进入大脑后,会被单胺氧化酶 B 代谢成有毒的阳离子 MPP<sup>+</sup>,后者可杀死大脑致密部的多巴胺能神经元,还能干扰线粒体代谢呼吸链的 NADH 脱氢酶,从而导致细胞死亡和能够进一步破坏细胞的自由基的蓄积。由于 MPTP 可导致帕金森样症状发生,常用于制备帕金森动物模型。有研究认为帕金森病可能来源于极微量的类 MPP<sup>+</sup> 物质的反复摄入或接触<sup>[7]</sup>,而除草剂百草枯与 MPP<sup>+</sup> 有类似的结构,鱼藤酮也可通过干扰 NADH 脱氢酶产生类似的作用,因此杀虫剂/除草剂的接触史与帕金森的发病密切相关,且发病风险与暴露时间和剂量有一定的相关性,暴露的时间越长,风险越高。甚至有研究发现,高奶制品的摄入与发病风险的相关性其实也与毒物沉积相关,非吸烟人群脑内黑质的神经元密度与其牛奶的摄入量呈负相关,牛奶摄入量更多的人脑内环氧七氯的沉积量更

基金项目: 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310202); 北京市医院管理局“使命”计划专项经费资助项目(SML20150803); 北京市科学技术委员会资助项目(Z16110000216140, Z171100000117013)

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者: 许二赫 Email: xuerhe@163.com

多<sup>[8]</sup>, 摄入奶制品种类较多的, 发病风险更高。因此在临床的风险筛查时, 毒物包括除草剂、杀虫剂、重金属、化合物等的长期接触和使用都是需要重点询问的, 在对于患者或高危人群的日常生活提示中, 也应要求减少此类毒物的接触和使用。

既往认为脑外伤可能导致了血脑屏障的破坏, 产生长期的脑内免疫反应, 扰乱了线粒体功能, 增加了谷氨酸的释放, 导致 $\alpha$ -突触核蛋白的聚集, 从而增加了帕金森病的发病风险<sup>[9]</sup>。但是近期的研究却发现在外伤后早期帕金森病的发病率是增加的, 但随着时间延长发病率反而有所下降。在丹麦一项超过13 000例帕金森患者的研究中可以看到, 发病风险比在外伤后3个月是6.6, 4~12个月是1.9, 1~4年是1.8, 5~9年是1.4, 而外伤后10年则不再有显著差异<sup>[10]</sup>。究其原因, 可能是因为很多患者在出现帕金森症状后才就诊, 而运动迟缓或者步态障碍等症状的出现可能增加了跌倒导致脑外伤的风险, 有些患者可能直到出现了跌倒或者才就诊, 所以早期脑外伤和发病率增高才存在相关性, 而经过长期观察两者之间的因果关系却不甚显著。当然另外一些危险因素, 如BMI增高、罹患糖尿病、血脂异常、高血压、嗜酒、绝经后的激素使用、各种生育因素、维生素和微量元素的摄入等也多有报道, 但各大研究中结果不一, 仍存在争议<sup>[10]</sup>。因此在未来的临床和研究工作中, 针对具有争议的危险因素, 我们需要进一步扩大研究样本量, 在不同的人群中进行验证, 从而为前驱期的诊断提供更多依据。而针对具有高危因素的人群, 则可通过控制可干预因素, 及早进行预防, 规避风险, 以期降低发病率。

## 2 疾病保护因素

除了对高风险因素的关注, 保护性因素则更是大家研究的关键, 后者为早期干预、延缓疾病进展提供了依据。既往研究显示, 发病风险的降低与吸烟、咖啡因摄入、更高的血尿酸、运动、布洛芬等药物的使用有关。吸烟, 包括咀嚼烟草或者使用尼古丁贴片等行为均可减低帕金森病的发病风险。随着烟草使用时间的增加, 发病率可减少70%, 戒烟后, 发病率又会随之增加。也有反驳意见认为, 可能帕金森病的前驱期患者对尼古丁的奖赏效应下降, 所以才导致帕金森病临床前期的患者不再吸烟, 从而导致吸烟和发病率的负相关现象。但是这一理论并不能解释曾经吸烟者较从未吸烟者发病率低的现象<sup>[11]</sup>。在对吸烟者后代的研究中能看到, 父母吸烟能导致后代帕金森病的发病率降低<sup>[12]</sup>。基于以上研究, 已经有动物实验开始研究烟草中的尼古丁成分对于帕金森病潜在的治疗作用。当然烟草成分相对复杂, 其他成分是否也对帕金森病发生有所影响, 还需要

进一步的研究。

另外咖啡因、绿茶中的表儿茶素和表焙儿茶素、尿酸都可能具有神经保护作用。咖啡和咖啡因的摄入与发病风险降低是相关的, 尤其在男性更为显著<sup>[13]</sup>。由于绝经后激素的使用可能增加帕金森病的风险, 因此在对咖啡因的研究中发现, 仅在未使用激素的女性, 咖啡因显示出了保护作用。在对动物模型进行研究时发现, 咖啡因的保护作用在雄性小鼠中更为显著, 验证了咖啡因和雌激素的相互作用。除了神经保护作用外, 低剂量的咖啡因还能够改善部分运动症状, 如冻结步态、僵直或运动迟缓, 还可能防止帕金森病患者抑郁症状的发生<sup>[14]</sup>。临床研究发现选择性腺苷A<sub>2A</sub>受体拮抗剂可以改善使用左旋多巴治疗的帕金森病患者的部分症状, 咖啡因作为一种非选择性腺苷A<sub>2A</sub>受体抑制剂<sup>[15-16]</sup>, 还需要更多的研究来进一步证实其潜在的神经保护作用。饮用绿茶罹患帕金森的风险也显著降低, 风险比为0.4, 其中主要的有效成分可能为表儿茶素和表焙儿茶素, 还需要进一步证实。尿酸是嘌呤的代谢产物, 是一种潜在的抗氧化成分, 动物研究显示它能保护多巴胺能神经细胞, 防止退化<sup>[17]</sup>。由于氧化应激被认为是帕金森病发病过程中重要的环节之一, 因此高尿酸可能与低发病率有关。在HAAS研究中可看到尿酸水平和发病率两者之间存在负相关。而且观察到年龄、BMI、吸烟、咖啡因摄入、饮酒和运动等与帕金森病相关的一些因素与高尿酸血症也存在独立的相关性。

从以上这些研究可以看到, 日常的生活习惯和环境确实可以影响到帕金森病的发生和发展。在诊疗过程中, 相关信息的询问不容忽视, 结合快动眼睡眠期的行为障碍, 白日嗜睡、体位性低血压、抑郁、便秘、嗅觉减退、排尿障碍等非运动症状的出现, 能为帕金森病的早期诊断提供依据。

## 3 神经保护治疗

及早地诊断是为了尽早地治疗服务, 在疾病的前驱期就进行有效干预, 能更好地延长患者的生命周期。目前, 对神经保护性药物的探索仍在继续, 已有多项临床药物试验陆续开展。已有2期临床试验使用肌昔升高早期帕金森病患者血清和脑脊液中的尿酸浓度<sup>[18]</sup>。一项针对早期帕金森病的3期临床(NCT02642393)研究正在评价是否可通过肌昔来提高尿酸水平用于疾病修饰治疗。虽然研究中没有显示高血压和帕金森患病风险的相关性, 但是部分研究显示钙通道拮抗剂的使用降低了发病风险, 风险比0.64~0.77<sup>[19]</sup>, 在动物模型中发现它的保护作用可能来自钙通道阻断后诱导了帕金森病中发生退行性改变的多巴胺能神经元的代谢应激。基于这些研究, 一种钙离子拮抗剂依拉地平已经进入了3期临床药

物试验(NCT02168842),用于早期帕金森病的治疗。虽然辛伐他汀已进入了2期临床药物试验,研究其对于帕金森病治疗的潜在作用,但是他汀类药物、黄酮类药物或者是饮食的调整等因素是否具有保护性作用,还存在争议。当西药的单靶点治疗对于慢性复杂多因素疾病捉襟见肘时,中药复方制剂多成分、多环节、多靶点的整合调节作用展现了其优势,在既往对于灵芝的研究中发现,它能有效改善微环境,提高细胞功能,平衡机体免疫,抑制神经免疫炎症的发生发展,从而减少线粒体损伤、减少蛋白异常聚集。灵芝提取物可通过抑制小胶质细胞的激活,减少其神经毒性因子的释放来保护多巴胺能神经元。目前已有相关制剂进入3期临床研究中。

纵观前人的研究,无论是高危因素的规避,还是保护因素的应用,都存在着严峻的挑战。众多的慢性疾病都会伴随衰老逐渐出现,任何干预手段都需要权衡是否会对心血管疾病、癌症或者阿尔茨海默病等慢性疾病产生影响。其中运动康复是较为公认的治疗,对于帕金森病或者其他慢性疾病都有保护作用的因素,因此帕金森病的运动康复和认知康复的将引发新一轮的研究热潮。对于疾病修饰治疗方面,尚无表现较好的药物出现,尼古丁贴片、肌昔、灵芝孢子提取物、他汀类药物、依拉地平等的治疗性研究已经进入了临床试验阶段。 $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集是帕金森病的核心病理改变,调节分子伴侣的活性能够提高蛋白的稳定性,从而有利于减少 $\alpha$ -突触核蛋白的异常聚集<sup>[20]</sup>,目前分子水平治疗研究已初见成效,已有针对 $\alpha$ -突触核蛋白的疫苗进入2期临床试验,在转基因小鼠中已证实了治疗的有效性,减少了病理性 $\alpha$ -突触核蛋白的产生,预防认知及运动障碍恶化,并阻止了神经元变性的进展<sup>[21]</sup>。而其他一些更特异的干预手段,例如针对某些具有不常见的高危因素的患者(例如LRRK2基因突变)或者通过非运动症状(例如便秘、快动眼睡眠期行为障碍、嗅觉减退等)发现的前驱期患者,也需要更进一步的开展。及早发现患者、及早预测疾病、及早预防治疗,能为帕金森病患者带来更大的福音和生活的希望。

#### 参 考 文 献

[1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.

[2] Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: Pre-Motor disorders in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(5): 617-626.

[3] Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions[J]. Mov Disord, 2012, 27(5): 608-616.

[4] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1600-1611.

[5] Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Counsell, Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease[J]. J Neurol

Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(8): 905-906.

[6] Kyrozi A, Ghika A, Stathopoulos P, et al. Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson's disease in Greece[J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(1): 67-77.

[7] Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al. Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease[J]. Environ Health Perspect, 2011, 119(6): 866-872.

[8] Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife milk consumption and substantia nigra neuron density at death[J]. Neurology, 2016, 86(6): 512-519.

[9] Marras C, Hincapié CA, Kristman VL, et al. Systematic review of the risk of parkinson's disease after mild traumatic brain injury: Results of the international collaboration on mild traumatic brain injury prognosis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(3 Suppl): S238-S244.

[10] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(12): 1257-1272.

[11] Ritz B, Lee PC, Lassen CF, et al. Parkinson disease and smoking revisited: Ease of quitting is an early sign of the disease[J]. Neurology, 2014, 83(16): 1396-1402.

[12] O'Reilly EJ, Chen H, Gardener H, et al. Smoking and Parkinson's disease: Using parental smoking as a proxy to explore causality[J]. Am J Epidemiol, 2009, 169(6): 678-682.

[13] Liu R, Guo X, Park Y, et al. Caffeine intake, smoking, and risk of parkinson disease in men and women[J]. Am J Epidemiol, 2012, 175(11): 1200-1207.

[14] Schwarzschild MA. Caffeine in Parkinson disease: Better for cruise control than snooze patrol?[J]. Neurology, 2012, 79(7): 616-618.

[15] Kondo T, Mizuno Y, Japanese Istradefylline Study Group. A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with parkinson disease[J]. Clin Neuropharmacol, 2015, 38(2): 41-46.

[16] Hauser RA, Olanow CW, Kieburtz KD, et al. Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: A phase 2b, double-blind, randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(8): 767-776.

[17] Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, et al. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2002, 80(1): 101-110.

[18] Parkinson Study Group SURE-PD Investigators, Schwarzschild MA, Ascherio A, et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(2): 141-150.

[19] Becker C, Jick SS, Meier CR. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2008, 70(16 Pt 2): 1438-1444.

[20] Friesen EL, De Snoo ML, Rajendran L, et al. Chaperone-Based Therapies for Disease Modification in Parkinson's Disease[J]. Parkinsons Dis, 2017, 2017: 5015307.

[21] Schenk DB, Koller M, Ness DK, et al. First-in-Human Assessment of PRX002, an Anti- $\alpha$ -Synuclein Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers[J]. Mov Disord, 2017, 32(2): 211-218.

(收稿日期: 2017-08-26)