

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.015

老年帕金森患者肺功能变化及其与炎症因子的相关性

沈 珺 黄菲菲[△] 何海燕 陈金梅 张 杰

(上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科 上海 201999)

摘要 目的:检测老年帕金森(PD)患者肺功能的变化及血清炎症因子的表达并分析二者的相关性。**方法:**选择 2015 年 1 月~2017 年 12 月上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科收治的 74 例老年 PD 患者作为 PD 组,并选择相同时期在我院体检中心接受健康体检的正常体检者 50 例作为对照组。检测和比较其肺功能指标如用力肺活量(FVC)、第一秒用力呼气容积(FEV₁)及 FEV₁/FVC 以及血清白介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平的变化。根据 Hoehn-Yahr 分级将患者分为轻中度(1.0~3.0, 45 例)、重度(4.0~5.0, 29 例)。分析和比较各组 PD 患者肺功能与血清炎症因子水平的相关性。**结果:**与对照组比较,轻中度、重度 PD 组 FVC、FEV₁ 水平明显降低,重度 PD 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 明显低于轻中度 PD 组($P<0.05$)。与轻中度组比较,重度组阻塞性、限制性通气功能障碍的发生率明显升高($P<0.05$)。重度 PD 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平显著高于对照组与轻中度 PD 组($P<0.05$)。轻中度组患者 FVC、FEV₁ 与 IL-1 β 、TNF- α 均呈显著负相关($P<0.05$),重度组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 与 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 均呈显著负相关($P<0.05$)。**结论:**老年 PD 患者存在不同程度的肺功能减退,且与 PD 病情及血清炎症因子水平密切相关,改善肺功能及减少炎症因子的表达可能有助于缓解 PD 的病情进展。

关键词:帕金森;老年;肺功能;炎症因子

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)10-1879-04

Correlation of Changes of Lung Function and Inflammatory Cytokines in Elderly Patients with Parkinson's Disease

SHEN Jun, HUANG Fei-fei[△], HE Hai-yan, CHEN Jin-mei, ZHANG Jie

(Department of Neurology, The Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 201999, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of lung function and expression of serum inflammatory cytokines in elderly patients with Parkinson's disease (PD), and explore the correlation between the lung function and inflammatory cytokines. **Methods:** 74 cases of patients with PD who were treated in the department of Neurology, the Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from January 2015 to December 2017 (PD group) and 50 cases of healthy physical examination in the physical examination center of our hospital at the same time (control group) were selected. The PD patients were divided into two groups according to Hoehn-Yahr, including mild and moderate group (1.0~3.0, 45 cases) and severe lung injury group (4.0~5.0, 29 cases). The lung function indicators such as forced lung capacity (FVC), forced expiratory volume (FEV₁) and FEV₁/FVC, as well as serum interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected and compared between two groups. The correlation between lung function and serum inflammatory cytokines was analyzed. **Results:** Compared with the control group, the levels of FVC, FEV₁ in mild and moderate PD group and severe PD group were decreased significantly, the levels of FVC, FEV₁, FEV₁/FVC in severe PD group were also decreased significantly compared with those of the mild and moderate PD group ($P<0.05$). Compared with the mild and moderate PD group, the incidence of obstructive, restrictive ventilatory dysfunction in severe PD group was increased significantly ($P<0.05$). The levels of serum IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α levels in severe PD group were higher significantly than those in the control group and the mild and moderate PD group ($P<0.05$). The FVC, FEV₁ in mild to moderate group were significantly negative correlated with the serum IL-1 β and TNF- α levels ($P<0.05$). There was significant correlation between FVC, FEV₁, FEV₁/FVC in patients with severe group with serum IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α levels ($P<0.05$). **Conclusions:** There were different degrees of lung function impairment in elderly patients with PD, and is correlated with the severity and expression of inflammatory cytokines, they may be involved in the occurrence and development of PD.

Key words: Parkinson's disease; Elderly; Lung function; Inflammatory cytokines

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1879-04

作者简介:沈珺(1980-),女,硕士,主治医师,研究方向:帕金森病,E-mail: shenjun0309@sina.com,电话:021-56691101

[△] 通讯作者:黄菲菲,硕士,主治医师,E-mail: allenphil20@hotmail.com

(收稿日期:2018-10-28 接受日期:2018-11-21)

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见的神经系统退行性疾病,老年人群的患病率约为 1.7%,且呈不断年轻化趋势^[1,2]。PD 以震颤、强直及运动迟缓等运动症状为主要特征。近年来,随着 PD 患者生存期的延长,肌肉强直、长期卧床所致肺部感染等并发症已成为患者死亡的常见原因之一,但并未引起临床足够的重视^[3]。PD 的发病原因尚不十分清楚,但多项研究表明免疫炎症机制参与了 PD 神经变性的发生发展过程,关于其与 PD 患者肺功能变化的关系研究仍鲜有报道^[4-6]。本研究拟通过检测老年 PD 患者肺功能及血清相关炎症因子表达水平的变化,探讨二者的相关性以及在炎症因子在 PD 患者肺功能改变中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 1 月~2017 年 12 月上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科收治的老年 PD 患者 (PD 组),共 74 例。入组标准:(1)符合 2006 年中华医学会神经病学分会运动障碍及 PD 学组发布的 PD 诊断标准^[7],Hoehn-Yahr 分级 0~4 级;(2)年龄 ≥ 65 岁;(3)排除继发性 PD、认知功能障碍、痴呆、精神疾病及合并严重心肝肾功能障碍者。其中,男 39 例,女 35 例;年龄 65~83 岁,平均 (71.2 ± 4.6) 岁;PD 病程 3~17 年,平均 (6.2 ± 1.5) 年。采用 Hoehn-Yahr 分级对 PD 患者病情的严重程度进行分期,轻中度(1.0~3.0,45 例)、重度(4.0~5.0,29 例)。另外,选择相同时期在我院体检中心接受健康体检的正常体检者作为对照组,50 例。其中,男 25 例,女 25 例;年龄 65~80 岁,平均 (70.5 ± 4.4) 岁。两组研究对象的年龄、性别构成比等一般资料

比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者愿意配合,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 肺功能评估 采用意大利 quark ptf4 自动肺功能监测仪,检测所有研究对象的肺功能相关指标,包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1s, FEV₁)及 FEV₁/FVC,上述指标均采用实测值占预测值比例(%),以三次检测的最佳值作为最终统计值。

1.2.2 肺部感染判定标准 参照中华医学会呼吸病学分会制定的肺部感染的诊断标准^[8]。

1.2.3 炎症因子检测 分别抽取 PD 患者、对照组空腹肘静脉血 3 mL,置于含枸橼酸盐的抗凝管中,3000 r/min 离心 10-15 min 后留取上层血清置于 -20℃ 冰箱中备用。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。试剂盒为美国 TPI 公司原装进口。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 18.0 版统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验,采用 Pearson 线性相关进行相关性分析,以 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组和对照组肺功能的比较

各组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,轻中度、重度 PD 组 FVC、FEV₁ 水平明显降低,且重度 PD 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 明显低于轻中度 PD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 PD 组和对照组肺功能的比较($\bar{x} \pm s$, %)

Table 1 Comparison of the pulmonary function between PD group and control group ($\bar{x} \pm s$, %)

Groups	N	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
Control group	50	95.3 $\pm$ 11.5	94.3 $\pm$ 10.3	98.9 $\pm$ 5.5
PD group				
Mild to moderate group	45	90.7 $\pm$ 9.7 [°]	86.6 $\pm$ 10.8 [°]	97.7 $\pm$ 5.9
Severe group	29	84.3 $\pm$ 8.5 ^{° °}	79.3 $\pm$ 8.3 ^{° °}	93.4 $\pm$ 5.3 ^{° °}
F		10.67	21.06	9.14
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,° $P<0.05$;与轻中度组比较,° $P<0.05$ 。

2.2 不同病情程度的 PD 患者肺部并发症的发生情况比较

与轻中度 PD 组比较,重度 PD 组阻塞性、限制性通气功能障碍的发生率明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同病情程度的 PD 患者肺部感染的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 PD 组和对照组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平的比较

各组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。轻中度 PD 组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。重度 PD 组血

清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平显著高于对照组和轻中度 PD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 PD 患者肺功能与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平的相 关性分析

Pearson 相关性分析显示:轻中度组 PD 患者 FVC、FEV₁ 与 IL-1 β 、TNF- α 水平均呈显著负相关,而与血清 IL-6、IL-12 水平无显著相关性 ($P>0.05$)。重度组患者血清 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平均呈显著负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 2 不同病情程度的 PD 患者肺部并发症的发生情况比较($\bar{x} \pm s, \%$)Table 2 Comparison of the incidence of pulmonary complication between different severity of PD patients with($\bar{x} \pm s, \%$)

Groups	N	Obstructive ventilation function disturbance	Restrictive ventilatory functional disturbance	Pulmonary infection
Mild to moderate group	45	4(8.9)	3(6.7)	2(4.1)
Severe group	29	8(27.6)	7(24.1)	4(13.8)
χ^2		4.54	4.61	2.07
P		<0.05	<0.05	>0.05

表 3 PD 组和对照组血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the serum IL-1 β , IL-6, IL-12 and TNF- α between PD group and control group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-12(pg/mL)	TNF- α (ng/mL)
Control group	50	5.5 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 1.8	33.5 $\pm$ 4.3	9.2 $\pm$ 1.5
PD group					
Mild to moderate group	45	6.0 $\pm$ 2.1	7.3 $\pm$ 2.1	37.3 $\pm$ 5.4	10.1 $\pm$ 1.8
Severe group	29	11.6 $\pm$ 2.7 [⊖]	74.6 $\pm$ 24.8 [⊖]	75.6 $\pm$ 28.7 [⊖]	22.8 $\pm$ 5.1 [⊖]
F		80.96	56.00	87.27	238.96
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Note: Compared with control group, [⊖] $P < 0.05$; Compared with mild to moderate group [⊖] $P < 0.05$.

表 4 PD 患者肺功能与血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平的相关性(r)Table 4 Correlation of the lung function with the serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-12 TNF- α of patients with PD(r)

Indexes	Mild to moderate group			Severe group		
	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC
IL-1 β	-0.334*	-0.336*	-0.315	-0.394*	-0.381*	-0.375*
IL-6	-0.272	-0.314	-0.297	-0.387*	-0.407*	-0.391*
IL-12	-0.309	-0.322	-0.314	-0.405*	-0.388*	-0.390*
TNF- α	-0.399*	-0.418*	-0.316	-0.435*	-0.420*	-0.414*

Note: * $P < 0.05$.

3 讨论

老年 PD 患者呼吸功能损害较为常见,但多数未表现出明显的呼吸道症状,加上患者存在运动症状,往往难以有效配合肺功能检查,因而早期呼吸功能损害未能及时发现,直至 PD 晚期才出现呼吸道并发症^[9-11]。研究显示 PD 患者常见的呼吸功能损害主要包括阻塞性通气功能障碍、限制性通气功能障碍以及因咳嗽反射减弱所致气道保护能力减弱,尤其是后期活动功能明显受限。其可能的机制有以下两个方面:(1)黑质纹状体多巴胺能(dopaminergic, DA)功能障碍,进而引起声带肌肉功能障碍,导致双侧声带麻痹、喉痉挛以及上喉肌的肌张力障碍;(2)由于自主神经功能紊乱造成上气道肌张力、运动协调异常、收缩无力等^[12,13]。中医理论认为肺主气司呼吸,宣发肃降,肺功能受损则致气血不畅、筋脉失养,肢体抖动、关节僵硬等症状,形成颤证,即 PD,主张从肺论治^[14]。但目前多数研究集中于动物实验阶段。

本研究结果显示与对照组比较,轻中度、重度 PD 组 FVC、

FEV₁ 水平明显降低,重度 PD 组 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 明显高于对照组和轻中度 PD 组,表明老年 PD 患者的肺功能较正常人群明显减退,随着病情恶化而加重。同时,重度 PD 阻塞性、限制性通气功能障碍的发生率较轻中度 PD 明显升高。因此,笔者建议应对老年 PD 患者进行常规肺功能检查,以便早期发现肺功能异常并及时干预。本研究 PD 患者肺部感染发生率为 8.1%,未发现不同病情严重程度患者之间有明显差异,可能与样本量较少有关。虽然 PD 病情进展缓慢,但晚期 PD 患者因严重的肌强直,全身僵硬终致卧床不动,常会影响吞咽功能,导致误吸,反复发生吸入性肺部感染,一般在病后 10~15 年死于肺部并发症^[15,16]。

PD 患者外周、中枢神经系统均存在免疫异常,小胶质细胞激活所致炎症因子的大量释放与 PD 密切相关,抗炎药可能有助于延缓或阻断 PD 进展^[17]。近年来研究表明,PD 患者中黑质致密部存在小胶质细胞激活,而小胶质细胞属于单核巨噬细胞系统的重要构成,小胶质细胞的激活提示炎症反应参与了 PD 的发生、发展。IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 为促炎细胞因子,可激

活小胶质细胞,从而诱导 DA 神经元细胞损伤;同时,上述炎症因子可与 DA 神经元细胞表面的受体结合,诱导其凋亡,从而加重病情^[18]。本研究中,轻中度 PD 患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平未见显著升高,但重度 PD 患者 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平较对照组与轻中度 PD 患者明显升高,提示炎症因子的高表达参与 PD 的发生、发展过程。Andrzejewski 等^[19]研究认为持续高水平的 TNF- α 可诱导 DA 神经元明显减少,同时合并单核细胞、巨噬细胞及神经胶质细胞增生。另有研究认为发现 PD 动物模型中 IL-12 的亚基之一 P40 阳性细胞增多,IL-12 P40 mRNA 表达亦显著增多,从而诱发 DA 神经元损伤^[20]。相关性分析显示老年 PD 患者肺功能指标与血清炎症因子水平呈显著负相关,对于重度 PD 患者而言,二者的相关性更为凸显,提示肺功能损伤在 PD 的发生及病情进展中发挥着重要作用。有观点认为炎症反应促发了肺部炎症及功能减退,Litteljohn 等^[21]研究指出 TNF- α 等细胞因子通过激活 NF- κ B 途径引起炎症反应,IL-1 β 和 TNF- α 可引起 I κ B 的特定亚基 I κ B 激酶 β 的磷酸化与降解,导致 NF- κ B 向核内易位从而介导了肺部炎症反应。但也有学者认为,肺功能减退是因 PD 患者自主神经功能紊乱导致呼吸肌功能障碍、病变累及蓝斑、中缝核、迷走神经背核等,造成呼吸道张力调节减退有关,DA 治疗也会因椎体外系症状导致肺通气失调引起呼吸障碍^[22]。

综上所述,老年 PD 患者存在不同程度的肺功能减退,且与 PD 病情及血清炎症因子水平密切相关,改善肺功能及减少炎症因子的表达可能有助于缓解 PD 的病情进展。

参考文献(References)

- [1] Aldakheel A, Kalia LV, Lang AE, et al. Pathogenesis-Targeted, Disease-Modifying Therapies in Parkinson Disease [J]. Neurotherapeutics, 2014, 11(1): 6-23
- [2] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Mov Disord, 2014, 29(13): 1583-1590
- [3] Lang AE, Espay AJ. Disease Modification in Parkinson's Disease: Current Approaches, Challenges, and Future Considerations [J]. Mov Disord, 2018, 33(5): 660-677
- [4] Marinelli P, Colosimo C, Ferrazza AM, et al. Effect of camptocormia on lung volumes in Parkinson's disease [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 187(2): 164-166
- [5] 薛宏艺.帕金森病合并肺部感染分析[J].中国实用医药, 2013, 8(6): 55-56
- [6] Wang M, Saasouh W, Botsford T, et al. Postoperative Stridor and Acute Respiratory Failure After Parkinson Disease Deep Brain Stimulator Placement: Case Report and Review of Literature [J]. World Neurosurg, 2018, 111(15): 22-25
- [7] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断[J].中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409
- [8] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279
- [9] Tuppy M, Barna B, Alves-Dos-Santos L, Britto L, et al. Respiratory deficits in a rat model of Parkinson's disease [J]. Neuroscience, 2015, 297(23): 194-204
- [10] Kaminska M, Mery VP, Lafontaine AL, et al. Change in cognition and other non-motor symptoms with obstructive sleep apnea treatment in Parkinson disease [J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(5): 819-828
- [11] Wang M, Saasouh W, Botsford T, et al. Postoperative Stridor and Acute Respiratory Failure After Parkinson Disease Deep Brain Stimulator Placement: Case Report and Review of Literature [J]. World Neurosurg, 2018, 111(18): 22-25
- [12] Tsai CC, Wu MN, Liou LM, et al. Levodopa reverse stridor and prevent subsequent endotracheal intubation in Parkinson disease patients with bilateral vocal cord palsy: a case report [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(50): 55-59
- [13] Torsney KM, Forsyth D. Respiratory dysfunction in Parkinson's disease[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2017, 47(1): 35-39
- [14] 蔡鑫昆,吴林,毕信亚,等.从肺探讨帕金森病病因病机[J].辽宁中医杂志, 2014, 41(7): 1387-1388
- [15] Monteiro L, Souza-Machado A, Pinho P. Swallowing impairment and pulmonary dysfunction in Parkinson's disease: the silent threats [J]. J Neurol Sci, 2014, 339(1-2): 149-152
- [16] Luinstra M, Rutgers AW, Dijkstra H. Can patients with Parkinson's disease use dry powder inhalers during off periods[J]. PkS One, 2015, 10(7): e0132714
- [17] Reinoso G, Allen JC, Au W-L, et al. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(3): 457-463
- [18] 颜江.补肾活血通络方剂对老年帕金森病痴呆患者认知功能、生活质量及脑脊液 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 水平的影响[J].现代中西医结合杂志, 2017, 11(27): 2983-2985, 3066
- [19] Andrzejewski K, Budzińska K, Kaczyńska K. Phrenic and hypoglossal nerve activity during respiratory response to hypoxia in 6-OHDA unilateral model of Parkinson's disease [J]. Life Sci, 2017, 180(12): 143-150
- [20] 张永军, 谢安木. 纳洛酮对帕金森病 IL-12 P40 表达影响的实验研究[J].右江民族医学院学报, 2009, 31(4): 578-579
- [21] Litteljohn D, Mangano E, Clarke M, et al. Inflammatory mechanisms of neurodegeneration in toxin-based models of Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2010, 2011(70): 713517
- [22] 陈浩,厉坤鹏,张梓楠.呼吸训练联合常规康复治疗对帕金森病患者平衡功能及运动功能的影响[J].按摩与康复医学, 2017, (11): 16-18