

·临床研究·

清除幽门螺杆菌对帕金森病运动功能影响

张长国 冯耀耀 李兰兰

[摘要] 目的 研究清除幽门螺杆菌(Hp)对帕金森病患者运动功能的影响。方法 选择50例帕金森病患者进行运动症状评估并行Hp检测,依据检测结果将患者分为Hp阳性组和Hp阴性组,Hp阳性组接受2周的四联药物Hp清除治疗。于基线、3周后分别记录两组患者统一帕金森病评定量表运动检查部分(UPDRSⅢ)评分、药物起效时间、药效维持时间、每日开期时间。结果 46.00%的帕金森病患者Hp检测阳性,Hp阳性组在病程、左旋多巴等效剂量均高于Hp阴性组(t 分别=3.76、4.82, P 均 <0.05),在基线时,Hp阳性组在服药后状态UPDRSⅢ评分、药物起效时间、药物维持时间、每日开期时间均差于Hp阴性组(Z 分别=-3.47、-5.87、3.97、6.49, P 均 <0.05)。3周后随访中,Hp阳性组与基线时比较,在UPDRSⅢ评分、药物起效时间、药效维持时间、每日开期时间均有改善(Z 分别=-4.23、-3.27、3.26、4.64, P 均 <0.05)。3周后Hp阳性组与Hp阴性组各项指标无差异(Z 分别=1.15、1.27、-1.58、1.94、-1.34, P 均 >0.05)。结论 46.00%的帕金森病患者合并有Hp感染,感染导致了患者药物剂量的增加和左旋多巴应答不佳,清除Hp可以提高患者运动功能。

[关键词] 帕金森病; Hp感染; 清除治疗; 运动功能

Effect of helicobacter pylori eradication on the motor function of Parkinson's disease patients ZHANG Changguo, FENG Yaoyao, LI Lanlan. Department of Neurology, Huzhou Third Municipal Hospital, Huzhou 313000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of helicobacter pylori (Hp) eradication on the motor function of Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** Fifty PD patients were underwent a detailed neurological evaluation and examination for Hp infection. The patients who were Hp positive received Hp eradication therapy for 2 weeks. The UPDRSⅢ score, onset time, maintain time of the drug, mean daily on time were measured at baseline and after 3-week follow-up. **Results** Totally 46.00% PD patients found Hp positivity. The mean duration of disease and mean levodopa equivalent daily dose of Hp positive patients were significantly higher than those of Hp negative patients ($t=3.76, 4.82, P<0.05$). At baseline, the UPDRSⅢ score, onset time, maintain time of the drug, mean daily on time of Hp positive patients were significantly worse than those of Hp negative patients ($Z=-3.47, -5.87, 3.97, 6.49, P<0.05$). At the 3-week follow-up, the mean UPDRSⅢ score, onset time, duration time, and daily on time of Hp positive patients were significantly improved ($Z=-4.23, -3.27, 3.26, 4.64, P<0.05$), but there was no significant difference in these parameters between Hp positive and negative patients after 3 weeks ($Z=1.15, 1.27, -1.58, 1.94, -1.34, P>0.05$). **Conclusion** 46.00% of PD patients occurred Hp infection. Hp infection was associated with a poor response to levodopa and increased medication usage, while eradication therapy was associated with better patient outcomes.

[Key words] Parkinson's disease; helicobacter pylori; eradication therapy; motor function

帕金森病是一种常见的神经变性疾病,其病理基础为黑质-多巴胺能神经退行性变,临床表现为运

动症状及非运动症状^[1]。目前帕金森病病因未明,可能与环境、遗传、炎症等机制有关。近年来研究发现帕金森病患者合并幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染往往伴随着更为严重的运动障碍症状、药物起效时间长、疗效欠佳等^[2]。本次研究旨在探讨清除Hp感染对帕金森病患者的运动功能影响。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.008.009

基金项目:湖州市科技局公益性应用研究项目(2016GYB22)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第三人民医院神经内科

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年1月至2019年4月在湖州市第三人民医院神经内科就诊的帕金森病患者50例,其中男性27例、女性23例;年龄61~78岁,平均年龄(65.43±6.27)岁,病程2~12年,平均病程(6.93±5.22)年,H-Y分级(3.61±2.27)级。所有患者符合中国帕金森病的诊断标准^[3],病程≥3年,H-Y分级2~4级,均长期接受左旋多巴治疗。排除有帕金森综合征或帕金森叠加综合征患者;有明确胃溃疡病史者;1个月内使用过抗生素、质子泵抑制剂、铋剂等对幽门螺杆菌有影响的药物者。根据¹⁴C呼气试验检测结果,将研究对象分为Hp阳性组和Hp阴性组。本次研究经医院医学伦理委员会审批同意,患者或其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 ¹⁴C呼气试验及治疗 所有患者检测前禁食4~6 h,受试前漱口。用120 ml的温饮用水送服尿素[¹⁴C]胶囊1粒并静坐10~20 min。在专职医生的指导下向CO₂吸收剂中吹气,直到CO₂吸收饱和,由专职医生对CO₂吸收剂进行检测。¹⁴C测定结果≥100 dpm/mmol CO₂,判定为Hp阳性;¹⁴C测定结果<100 dpm/mmol CO₂,判定为Hp阴性。

1.2.2 运动功能评估 用改良的H-Y评分评估帕金森病严重程度,使用统一帕金森病评定量表第

三部分(unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS III)评定患者运动功能,患者检查前1天晚八点后停药,于第2天门诊评估UPDRS III评分,记为未服药状态;其后服药1.5倍平时左旋多巴剂量1 h后再次评估UPDRS III评分,记为服药后状态,并评估药物起效时间、药物维持时间,其后保持治疗药物不变,由患者记录每日开期时间,计算平均每日开期时间^[4]。

1.2.3 Hp清除治疗及患者随访 患者保持原帕金森病治疗药物不变,Hp阳性组加用四联抗Hp药物治疗两周或根除药物包括质子泵抑制剂+铋剂+两种抗生素,抗生素的选择结合患者是否有青霉素过敏等,在第3周时再次评估其运动症状功能,包括UPDRS III评分、药物起效时间、药效维持时间、每日开期时间。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布计量资料用中位数(四分位数)表示,采用秩和检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据¹⁴C呼气试验结果,共有23例患者Hp检测阳性,即46.00%的帕金森病患者合并有Hp感染,Hp阳性组与Hp阴性组一般资料比较见表1。

表1 Hp阳性组与Hp阴性组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁	病程/年	H-Y分级/级	左旋多巴等效剂量/mg
Hp阳性组	23	65.12 ± 6.58	7.48 ± 4.37*	3.45 ± 1.21	723.84 ± 347.42*
Hp阴性组	27	66.43 ± 7.34	5.51 ± 2.61	3.21 ± 1.76	608.71 ± 230.51

注:*,与Hp阴性组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,Hp阳性组与Hp阴性组在病程、左旋多巴等效剂量比较,差异均有统计学意义(t 分别=3.76、4.82, P 均<0.05),而两组在年龄、H-Y分级比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.48、0.24, P 均>0.05)。

2.2 两组在基线时、3周后运动症状功能比较见表2

由表2可见,在基线时,Hp阳性组在服药后状态UPDRS III评分、药物起效时间、药物维持时间、每日开期时间均差于Hp阴性组(Z 分别=-3.47、-5.87、3.97、6.49, P 均<0.05),在服药后状态,Hp阳性组和阴性组UPDRS III评分都较基线未服药状态时下降(Z 分别=-5.97、-6.72, P 均<0.05),3周后随访,与基线时比较,Hp阳性组在服药后状态UPDRS III评分、

药物起效时间、药效维持时间、每日开期时间均有改善(Z 分别=-4.23、-3.27、3.26、4.64, P 均<0.05),Hp阳性组与Hp阴性组各项指标无明显差异(Z 分别=1.15、1.27、-1.58、1.94、-1.34, P 均>0.05)。

3 讨论

帕金森病不仅表现为运动症状,其非运动症状如睡眠障碍、焦虑抑郁、胃肠道症状同样影响着患者的生活质量。近年来的流行病学的调查显示,近40%~60%的帕金森病患者有Hp感染,帕金森病中Hp感染率是正常人的2倍,Hp感染可能通过释放炎症因子进而破坏血脑屏障,参与并加速帕金森病患者神经元细胞的退变过程^[5]。本次研究显示,46.00%患者合并有Hp感染,与国内外研究相仿,提

表2 Hp阳性与Hp阴性组基线时、3周后运动症状功能比较

组别	未服药状态 UPDRSⅢ/分	服药后状态 UPDRSⅢ/分	药物起效时间 /min	药效维持时间 /min	平均每日开期 时间/min
Hp阳性组	基线时 47.00(32.00,56.00)	3周后 31.00(17.00,36.00)* [△]	57.00(33.00,77.00)*	110.00(73.00,142.00)*	394.00(314.00,472.00)*
Hp阴性组	基线时 44.00(28.00,60.00)	3周后 18.00(10.00,29.00) [△]	38.00(32.00,51.00)	133.00(112.00,173.00)	492.00(366.00,585.00)
	3周后 45.00(27.00,58.00)	16.00(11.00,31.00)* [#]	41.00(28.00,56.00)* [#]	128.00(109.00,163.00)* [#]	525.00(421.00,622.00)* [#]
Hp阳性组	基线时 44.00(28.00,60.00)	3周后 18.00(10.00,29.00) [△]	38.00(32.00,51.00)	133.00(112.00,173.00)	492.00(366.00,585.00)
Hp阴性组	3周后 42.00(25.00,54.00)	16.00(9.00,27.00)	42.00(35.00,62.00)	129.00(108.00,165.00)	502.00(411.00,579.00)

注: * : 与Hp阴性组比较, $P < 0.05$; # : 与同组基线时比较, $P < 0.05$; Δ : 与基线未服药状态比较, $P < 0.05$ 。

示清除Hp可以延缓帕金森病的发展速度。

随着吞咽功能下降、胃肠动力减弱、运动功能恶化、药物剂量的增大,病程长的帕金森病患者Hp易感性增加^[6];另一方面Hp感染导致帕金森病患者的运动功能下降,两者相互影响。本次研究显示,Hp阳性组病程明显长于Hp阴性组。

运动症状是帕金森病患者最主要的临床症状,本次研究显示,在未服药状态,Hp阳性组与Hp阴性组UPDRSⅢ评分并未有差异($P > 0.05$),说明Hp感染虽参与了帕金森病的病理生理过程,但并未直接影响患者运动功能。然而,Hp阳性组药物起效时间、药效维持时间、平均每日开期时间方面则明显差于Hp阴性组(P 均 < 0.05)。说明Hp感染虽然并不直接影响患者运动功能,却可能干扰了左旋多巴的吸收。Hp感染通过释放前炎症因子白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等改变了胃液pH值^[7],进而影响了胃肠的电生理活动从而延缓了胃肠排空,结果导致左旋多巴吸收率的下降。另外,左旋多巴为媒介情况下,Hp生长比普通胃肠环境更为迅速。因此,Hp的清除可能会增加左旋多巴的吸收,并减少症状结果的波动。

本次研究进一步发现,Hp阳性组接受了标准化的抗Hp治疗后,运动症状较基线时明显减轻,对左旋多巴的应答良好。Weller等^[8]也发现Hp清除可以提高晚期帕金森病患者的运动波动及改善恶病质,而本次研究在3周后的随访中发现,Hp阳性组与Hp阴性组的运动功能及药物应答已无差异(P 均 > 0.05),说明帕金森病患者运动功能的改善可能源于左旋多巴的吸收率提高,表明Hp的清除可以提高左旋多巴吸收率。

综上所述,Hp的感染可能参与了Hp的病理生理过程,通过改变胃肠内环境、影响胃肠动力等干扰了左旋多巴的吸收,导致了运动功能的加重及药物应答的下降。但本次研存在样本量偏少、观察时

间较短等不足,尚需扩大样本量、延长观察时间等进一步证实。

参考文献

- 李迎,刘婷婷,胡盼盼,等.多巴胺能药物对早期帕金森病患者决策认知功能的影响[J].临床神经病学杂志,2019,32(3):206-209.
- Nisha KJ, Nandakumar K, Shenoy KT, et al. Periodontal disease and helicobacter pylori infection: a community-based study using serology and rapid urease test[J]. J Investig Clin Dent, 2016, 7(1):37-45.
- 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[S].中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.
- Papapetropoulos S. Patient diaries as a clinical endpoint in parkinson disease clinical trials[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(5):380-387.
- Dobbs SM, Dobbs RJ, Weller C, et al. Differential effect of helicobacter pylori eradication on time-trends in brady/hypokinesia and rigidity in idiopathic parkinsonism: report on completion of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study[J]. Helicobacter, 2010, 15(4):279-294.
- Schulz JD, Hawkes EL, Shaw CA. Cycad toxins, Helicobacter pylori and parkinsonism: Cholesterol glucosides as the common denominator[J]. Med Hypotheses, 2006, 66(6):1222-1226.
- Freestone PPE, Lyte M. Chapter 2 microbial endocrinology: Experimental design issues in the study of interkingdom signalling in infectious disease[J]. Adv Appl Microbiol, 2008, 64(1):75-105.
- Weller C, Oxlade N, Dobbs SM, et al. Role of inflammation in gastrointestinal tract in aetiology and pathogenesis of idiopathic Parkinsonism[J]. FEMS Microbiol Rev, 2005, 44(2):129-135.

(收稿日期 2020-03-10)

(本文编辑 蔡华波)