

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.18.011

中国人群帕金森病发病相关因素 Meta 分析*

任思思

重庆市第九人民医院医院感染管理科,重庆 400700

摘要:目的 探讨中国人群帕金森病发病的相关因素。方法 通过中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库、中国知网、PubMed 等收集 1993—2019 年发表的关于帕金森病发病危险因素的相关文献,运用 STATA11.0 中 Meta-analysis 模块对文献进行统计分析。结果 共纳入 15 篇文献。吸烟($OR=0.58, 95\%CI:0.53\sim0.62$)、喝茶($OR=0.12, 95\%CI:0.07\sim0.16$)、饮酒($OR=0.70, 95\%CI:0.46\sim0.93$)、饮用井水($OR=0.33, 95\%CI:0.17\sim0.49$)为帕金森病的保护因素,家族史($OR=5.13, 95\%CI:1.73\sim8.52$)、接触杀虫剂($OR=2.89, 95\%CI:1.66\sim4.12$)、重大精神创伤($OR=3.28, 95\%CI:1.69\sim4.86$)是帕金森病的危险因素,而抑郁($OR=3.38, 95\%CI:0.50\sim6.26$)与帕金森病无明显相关性。结论 吸烟、喝茶、饮酒、饮用井水为帕金森病的保护因素,家族史、接触杀虫剂、重大精神创伤是帕金森病发病的危险因素,而抑郁尚不能视为帕金森病发病的相关因素。

关键词:帕金森病; 危险因素; 相关因素; Meta 分析

中图分类号:R742.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)18-2630-04

Related factors for Parkinson's disease in Chinese population: a Meta analysis*

REN Sisi

Department of Hospital Infection Management, Chongqing Municipal Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China

Abstract: Objective To study the related factors for Parkinson's disease (PD) in Chinese population. **Methods** The related literature on PD published during 1993—2019 were retrieved from China Biomedical Document Database (CBM), Wangfang Data, VIP Database for Chinese Technical Periodicals (VIP), China Knowledge Resource Integrated Database (CNKI) and PubMed. The included literatures were statistically analyzed by using the Meta analysis module in the STATA11.0. **Results** Fifteen articles were included. Smoking($OR=0.58, 95\%CI:0.53-0.62$), drinking tea($OR=0.12, 95\%CI:0.07-0.16$), alcohol drinking($OR=0.70, 95\%CI:0.46-0.93$), and drinking well water($OR=0.33, 95\%CI:0.17-0.49$) were the protective factors of PD. The family history($OR=5.13, 95\%CI:1.73-8.52$), contacting insecticide ($OR=2.89, 95\%CI:1.66-4.12$), major psychological trauma($OR=3.28, 95\%CI:1.69-4.86$) were the risk factors of PD, while the depression($OR=3.38, 95\%CI:0.50-6.26$) had no obvious correlation with PD. **Conclusion** Smoking, drinking tea, alcohol drinking and drinking well water are the protective factors of PD. The family history, contacting insecticide, major psychological trauma are the risk factors of PD, but the depression has not been considered as a related factor for PD.

Key words: Parkinson's disease; risk factors; related factors; Meta analysis

帕金森病(PD)是一种常见的中枢神经系统性疾病。国内的流行病学资料显示 65 岁以上老年人中 PD 的患病率达 1.7%^[1-2]。近年来,随着中国老龄层的人数迅速增加,PD 已成为损害中老年人身体健康的主要问题之一^[3-4]。并且随着 PD 病情不断进展,PD 痴呆的发生率在国外报道中高达 80%^[5]。多年以来人们在家族遗传、生活习性和环境因素等方面对 PD 进行研究,但 PD 的发病机制仍然存在较大争议,

病因尚不明确。因此探讨 PD 发病的相关因素,将为预防和治疗 PD 提供一定的依据。为此,本研究对探讨中国地区 PD 发病相关因素的文献进行系统评价,运用循证医学的方法评价这些因素的价值,并为 PD 的科学预防和病因学研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 检索策略 检索数据库:计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库

* 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划(cstc2015jcyjA10011)。

作者简介:任思思,女,公卫医师,主要从事医院感染管理研究工作。

(VIP)、中国知网(CNKI)、PubMed,并结合文献追溯的方法,收集 1993—2019 年在国内外发表的关于 PD 发病相关因素的病例对照试验文献。英文检索词: Parkinson's disease; related factors; risk factor; China。中文检索词:帕金森病;危险因素。

1.2 文献纳入与排除标准 纳入标准:(1)研究对象为中国人; (2)研究设计为病例对照; (3)研究病例为确诊的 PD 发病患者; (4)研究目的为探讨中国人 PD 的相关因素,暴露定义基本相似; (5)纳入文献统计学方法是 Logistic 回归模型并且提供比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI),以及能够转化 Logistic 回归系数的估计值和标准误的文献。排除标准:(1)参考 Lichtenstein 的标准对文献进行质量评估,对质量不良、报告重叠、数据缺失及计算存在误差的文献进行删除; (2)研究病例不能确诊为 PD 患者; (3)原始数据未提供 OR 和 95%CI; (4)不能转化 Logistic 回归系数的估计值和标准误的文献,以及数据完整度不足的文献; (5)重复发表的文献。

1.3 数据收集与分析 采用事先统一制订的数据提取表提取数据。由两名研究者独立进行提取。主要对作者、发表年份、PD 组和对照组的病例数、相关因素的类型、统计学方法等进行采集。

1.4 文献质量评价 由两名研究者独立进行评估。采用 CASP 对纳入的病例对照研究进行质量评价,其包括 11 个评分项目(如是否使用恰当的研究方法、病例组和对照组纳入方法是否合适、是否考虑混杂因素等),总分是 0~22 分。每一个评分项目中,有 3 种程度:“是”(2 分)、“没有说明”(1 分)、“否”(0 分)。文献质量被分为 3 个等级:A(15~22 分,高质量)、B(8~14 分,中等质量)、C(0~7 分,低质量)。本研究只纳入 A 等级和 B 等级的文献。

1.5 统计学处理 用 STATA11.0 软件包中的 Meta 分析模板对纳入文献进行 Meta 分析,分别采用 Q 值检验和 I^2 统计量进行异质性检验。当检验结果无异质性时($I^2 \leq 50\%$),选择固定效应模型进行分析,当检验结果存在异质性时($I^2 > 50\%$),选择随机效应

模型进行分析。提取纳入文献数据,对 OR 和 95%CI 进行合并,并用森林图表示合并效果。最后,分别使用 Begg's 检验、Egger's 检验以及漏斗图来定量和定性评估文献的发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 初步检索到 607 篇相关文献,其中 590 篇因不符合纳入标准而排除。复筛时,有 2 篇关于 PD 危险因素的综述被排除。最终有 15 篇文献纳入 Meta 分析,均为中文文献。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价 纳入的 15 篇文献患者总数 3 285 例(病例:对照=1 373:1 912)^[4-18]。有 2 篇文献质量评价为 A^[6,11],这 2 篇分别在提出清晰具体的问题、恰当的研究方法、病例、对照组纳入标准合理、研究统计方法合理包括基线调查和 OR 值、研究结果适用于当地、对混杂因素采取控制措施、合理控制偏倚、研究设计无重大缺陷 9 个评分项上描述了具体方法。其他文献质量均评价为 B。

2.3 统计分析结果

2.3.1 各纳入研究的异质性分析 根据纳入文献的研究内容,本文共罗列 8 个 PD 发病的相关因素,对各个 PD 发病的相关因素进行异质性检验发现只有饮用井水($I^2 = 55.0\%$, $P = 0.083$)存在异质性,故选用随机效应模型,而吸烟($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.588$)、喝茶($I^2 = 37.5\%$, $P = 0.130$)、饮酒($I^2 = 31.4\%$, $P = 0.200$)、接触杀虫剂($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.883$)、家族史($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.943$)、重大精神创伤($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.912$)、抑郁($I^2 = 44.7\%$, $P = 0.164$)没有异质性,选用固定效应模型。

2.3.2 Meta 分析结果 吸烟、喝茶、饮酒、饮用井水合并 OR 值都小于 1,并且 95%CI 不包含 1,通过 Z 检验均有统计学意义,是 PD 的保护因素。而接触杀虫剂、家族史、重大精神创伤 OR 值都是大于 1 和 95%CI 大于 1,是 PD 的危险因素。抑郁 OR 值虽然大于 1,但是 95%CI 包含 1,故根据本研究结果不能认为抑郁是 PD 发病的相关因素,见表 1。

表 1 中国人群 PD 发病的相关因素 Meta 分析结果

相关因素	研究人数		Meta 分析模型	合并 OR 值	95%CI	发表偏倚	
	病例数	对照数				Begg's(P)	Egger's(P)
吸烟	907	1 190	固定效应模型	0.58	0.53~0.62	0.348	0.430
喝茶	786	941	固定效应模型	0.12	0.07~0.16	0.711	0.536
饮酒	508	818	固定效应模型	0.70	0.46~0.93	0.452	0.204
接触杀虫剂	438	507	固定效应模型	2.89	1.66~4.12	0.806	0.242
家族史	396	467	固定效应模型	5.13	1.73~8.52	0.308	0.541
饮用井水	365	549	随机效应模型	0.33	0.17~0.49	0.734	0.976
重大精神创伤	339	416	固定效应模型	3.28	1.69~4.86	1.000	0.723
抑郁	303	419	固定效应模型	3.38	0.50~6.26	1.000	0.592

2.3.3 发表偏倚和敏感性分析 以纳入的各参考文献的 OR 值为横坐标,以 OR 值对数的标准误为纵坐标分别绘制各个相关因素与中国 PD 相关性的漏斗图,并对发表偏倚进行 Begg's 检验、Egger's 检验。结果显示吸烟、喝茶、饮酒、接触杀虫剂、家族史、重大精神创伤、抑郁、饮用井水的漏斗图对称性良好,并且 Begg's 检验和 Egger's 检验均显示不存在明显的发表偏倚(表 1)。对纳入研究分别采用两种效应模型(固定和随机)进行分析,可反映合并结果的稳定性和可靠性。结果显示,吸烟、喝茶、饮酒、接触杀虫剂、家族史、重大精神创伤、抑郁、饮用井水与中国 PD 发病的相关性采用两种效应模型所得结果一致性较高,并且两种结果效应强度相差较小,提示该结果稳定性和可靠性较好,见表 2。另外,为了研究是否存在个别研究对合并结果产生影响,本研究将各个相关因素漏斗图中偏离 95%CI 的点删除后重新进行 Meta 分析。结果表明,剔除偏离 95%CI 的研究后,漏斗图对称性

有所改善,饮用井水的异质性消失;将各个因素的 OR 值与未剔除时进行对比,除饮酒、抑郁和喝茶的合并 OR 值变化较大外,其他各个相关因素均变化较小,见表 3。

表 2 比较固定效应模型和随机效应模型结果

相关因素	固定效应模型			随机效应模型		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
吸烟	0.58	0.53~0.62	0.588	0.58	0.53~0.62	0.576
喝茶	0.12	0.07~0.16	0.130	0.12	0.07~0.16	0.164
饮酒	0.70	0.46~0.93	0.200	0.70	0.46~0.93	0.219
接触杀虫剂	2.89	1.66~4.12	0.883	2.89	1.66~4.12	0.901
家族史	5.13	1.73~8.52	0.943	5.13	1.73~8.52	0.872
饮用井水	0.33	0.17~0.49	0.096	0.33	0.17~0.49	0.083
重大精神创伤	3.28	1.69~4.86	0.912	3.28	1.69~4.86	0.901
抑郁	3.38	0.50~6.26	0.164	3.38	0.50~6.26	0.178

表 3 剔除部分文献后的 Meta 分析结果

相关因素	删除文献的序号	模型选择 P 值	Meta 分析模型	合并 OR	95%CI	与未删除文献时 OR 值差值的绝对值
吸烟	17	0.64	固定效应模型	0.52	0.41~0.63	0.06
喝茶	10	0.17	固定效应模型	0.79	0.48~1.10	0.67
饮酒	6	0.31	固定效应模型	1.26	1.02~1.50	0.56
接触杀虫剂	18	0.88	固定效应模型	3.03	1.74~4.32	0.14
家族史	17	0.85	固定效应模型	5.10	1.69~8.50	0.03
饮用井水	13	0.35	固定效应模型	0.27	0.10~0.44	0.06
重大精神创伤	9	0.37	固定效应模型	3.53	1.29~5.77	0.15
抑郁	16	0.11	固定效应模型	5.79	0.37~11.22	2.41

3 讨 论

3.1 行为生活方式与 PD 本系统评价结果显示吸烟、饮酒、喝茶是 PD 的保护因素。(1)吸烟:美国研究者 JOST 等^[19]进行了吸烟与 PD 患者的时域相关性研究,表明烟龄较长的研究对象患 PD 的风险较低。同时,王洵^[10]在新疆地区的研究也表明吸烟可能是 PD 的保护因素之一。有研究认为香烟中的尼古丁可以通过降低大脑中的单胺氧化酶 B(MAO-B)的活性,从而起到对多巴胺神经元的保护作用。(2)饮酒:TSUKAMOTO^[20]研究发现每天每次饮酒量少于 100 mL 可降低患 PD 风险。含酒精饮料中烟酸是合成谷胱甘肽还原酶过程中的必需物质。谷胱甘肽的重要作用能够清除大脑黑质纹状体和其他部位中的自由基。因此,谷胱甘肽水平的升高会提供人体抵抗自由基诱导的氧化应激作用,起到对 PD 的保护作用。(3)喝茶:本研究发现喝茶史与 PD 呈负关联。KAN-DINOV 等^[21]研究发现 PD 与喝茶呈显著性负相关,可以推迟 PD 的发生。茶叶中的茶多酚具有抗氧化应激反应和减少自由基生成。

3.2 遗传因素与 PD 本文中 Meta 分析结果显示家族史是 PD 发病的第一危险因素,与现在大多数研究结果一致。PD 发病在目前的研究中证实与遗传因素有关,其中家族性 PD 是因遗传基因的缺陷所致。人们利用分子遗传学技术发现 5 个常染色体遗传显性 PD 致病基因(α -synuclein 基因、UCH-L1 基因、LRRK2 基因、GIGYF2 基因、Htra2/Omi 基因)和 4 个常染色体遗传隐性 PD 致病基因(Parkin 基因、ATP13A2 基因、PINK1 基因、DJ-1 基因)^[22]。在生物遗传学的研究发现基因变异和酶的多态性与 PD 的发病有关。现在的观点普遍认为,PD 的发病受到环境因素与遗传基因的共同影响。

3.3 环境因素与 PD (1)杀虫剂:在本文中接触杀虫剂也是 PD 发病的危险因素之一。国内牛小莉等^[23]研究表明农村使用杀虫剂、有机磷农药等会导致 PD 发病或引起 PD 样症状。存在于环境中的物质包括杀虫剂、除草剂、有机磷农药等能够选择性损害中脑皮质通路中的多巴胺受体,破坏腺苷三磷酸(ATP)生成,增加自由基的生成。(2)饮用井水:本研究发现

饮用井水为 PD 的保护性因素。国内马莉等^[7]研究发现饮用井水可降低 PD 发生的风险。国外 AKKURT 等^[24]研究发现饮用井水是 PD 发病的危险因素,并且饮用被农药污染的井水使 PD 发病的风险更高。两者的关系仍需大量研究探讨。

3.4 情感因素与 PD (1)重大精神创伤:本研究发现重大精神创伤与 PD 发病是正相关,是继家族史后引起 PD 发病的第二危险因素。重大的精神创伤可以在一定程度上导致机体产生应激反应,导致人体的生理代谢紊乱,进而可能导致 PD 发生。但是精神创伤可以通过家人或朋友的安慰得到缓解,发现精神创伤与 PD 发病的关联对其预防有重要的意义。(2)抑郁:本研究结果显示抑郁与 PD 发病无明显相关性。国内关于抑郁史与 PD 的关系报道较少。国外 BEHARI 等^[25]报道 10 年以上的抑郁史与 PD 发病有显著性关联。本文呈现的结果可能与纳入的样本量不大有一定的关系。

3.5 本研究的局限性 (1)本文只对生活习惯、遗传因素、环境因素和情感因素方面与 PD 发病的相关性进行了探讨。而其他因素因纳入文献的局限性放弃了进行 Meta 分析,在一定程度上影响了分析结果相关因素的范围。(2)PD 患者的年龄不尽相同,但是纳入的大部分文献中并没有对不同年龄层的相关因素进行细分,所以本研究放弃了对不同年龄层 PD 发病相关因素的分层分析,在一定程度上影响了分析结果的准确性。(3)将不同生活习惯人群合并分析(城市 vs. 农村),可能存在较大的内部差异,对研究结果产生一定影响。(4)Meta 分析是采用纳入原始文献的二次分析,存在发表偏倚等问题。(5)本文通过收集相关文献进行 Meta 分析,初步提示 PD 发病与相关因素之间的关系。但是目前现有的研究多为病例-对照研究,缺少前瞻性研究或随机对照试验,因此进一步研究仍需要大样本、更高质量的文献。

参考文献

[1] 刘燕,张晓莺,何瑛,等. 2008—2009 年新疆喀什地区 55 岁及以上人群帕金森患病率调查[J]. 中华神经科杂志, 2010,43(12):863-865.

[2] DE LAU L M, BRETHER M M. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2006,5(6):525-535.

[3] ASRSLAND D, ZACCAI J, BRAYNE C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2005,20(10):1255-1263.

[4] 马莉,高晓虹,宋桂荣,等. 生活方式与帕金森病关系的病例对照研究[J]. 中国卫生统计, 2005,22(2):87-89.

[5] 董建群,张清华,蒋知新,等. 吸烟与帕金森病关系的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003,24(7):604-606.

[6] 郭素良. 帕金森病危险因素及患者生活质量影响因素研究[D]. 北京:中国协和医科大学, 2008:3-54.

[7] 马莉,陈汉国,高晓虹,等. 农业环境因素与帕金森病关系的病例对照研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005,31(1):11-13.

[8] 潘敬菊,谭晓东,罗韵文,等. 帕金森病的营养和环境危险因素调查[J]. 环境与职业医学, 2008,25(6):553-556.

[9] 马莉,高晓虹,陈汉国,等. 77 例农村帕金森病患者的家族史及其他影响因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2005,19(2):71-72.

[10] 王洵. 新疆汉族帕金森病危险因素研究[D]. 石河子:石河子大学, 2011:1-37.

[11] 董建群,张孔来,张振馨. 原发性帕金森病的危险因素研究[D]. 北京:中国协和医科大学, 2003:1-121.

[12] 谭现花. 帕金森病影响因素的病例对照研究[D]. 济南:山东大学, 2003:1-38.

[13] 范丽. 帕金森病的相关发病因素研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2008:1-25.

[14] 杨金升,吴志英,罗晓红. 帕金森氏病病因危险因素的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 1994,15(1):6-9.

[15] 张俊徽,潘勇辉,黎锦如,等. 帕金森病发病危险因素的研究[J]. 临床神经病学杂志, 1999,12(3):155-157.

[16] 戴有功,徐芸,王德启. 非痴呆帕金森病患者轻度认知障碍相关因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2012,41(11):1525-1526.

[17] 顾朱勤,陈彪. 吸烟与帕金森病关系的研究进展[J]. 脑与神经疾病志, 2006,4(1):78-79.

[18] 周盼,洪震,黄茂盛. 居住环境和工作环境因素对帕金森病的作用[J]. 神经疾病与精神卫生, 2002,2(2):70-75.

[19] JOST W H, AUGUSTIS S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease; no correlation with the duration of the disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015,21(3):314-316.

[20] TSUKAMOTO T. Loss of autonomic nervous system control of blood pressure in patients with parkinson's disease[J]. Br J Med Med Res, 2016,16(9):1-11.

[21] KANDINOV B, GILADI N, KORCZYN A D. Smoking and tea consumption delay onset of Parkinson's disease [J]. Parkinson Relat Disord, 2009,15(1):41-46.

[22] YASUDA T, MOCHIZUKI H. The regulatory role of α -synuclein and parkin in neuronal cell apoptosis; possible implications for the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Apoptosis, 2010,15(11):1312-1321.

[23] 牛小莉,孙万彬,李双成. 发病因素的初步探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2009,18(3):342-343.

[24] AKKURT A, SAHIN H A, AKPINAR C K, et al. The effect of nocturnal blood pressure changes on the cognitive state of patients with parkinson's disease[J]. J Neurol Res, 2015,5(3):207-212.

[25] BEHARI M, SRIVASTAVA A K, DAS R R, et al. Risk factors of Parkinson's disease in Indian patients [J]. J Neurol Sci, 2001,190(2):49-55.