

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.013>

帕金森病疲劳的影响因素及补充维生素 D 的意义

王秀秀¹, 田玉玲², 王芳¹

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院神经内科, 太原 030001)

[摘要] 目的: 研究血清维生素D水平与帕金森病(Parkinson disease, PD)疲劳的关系, 以及补充维生素D后疲劳的改善情况。方法: 收集2018年11月至2019年8月在山西医科大学第一医院住院部及门诊就诊的39例PD伴疲劳患者, 31例PD非疲劳患者, 同时收集39例经相关检查无器质性病变的头晕患者作为对照组。收集3组的年龄、性别、血清25(OH)D水平、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平、钙离子(calcium ion, Ca²⁺)水平, 以及PD疲劳组和PD非疲劳组的病程、简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分、日常生活能力评定量表(Activities of Daily Living, ADL)评分、汉密尔顿焦虑(Hamilton Anxiety, HAMA)评分、汉密尔顿抑郁(Hamilton Depression, HAMD)评分、情感淡漠评定量表(Modified Apathy Evaluation Scale, MAES)评分、疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)评分、统一PD评定量表第3部分(Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3, UPDRS-III)评分、Hoehn-Yahr分级(Hoehn-Yahr, H-Y)、等效左旋多巴剂量(Levodopa Equivalent Doses, LED)等资料, 分析PD疲劳的影响因素, 给疲劳组维生素D低的患者补充12周1 200 U/d的维生素D滴剂, 观察PD疲劳组的疲劳改善情况。结果: PD疲劳组、PD非疲劳组、对照组的维生素D水平差异有统计学意义, 遂进行两两组间比较, 发现PD疲劳组维生素D水平显著低于对照组[维生素D水平分别为(25.39±16.93) nmol/L, (47.14±22.34) nmol/L, $U=-4.342$, $P<0.001$], PD非疲劳组维生素D水平显著低于对照组[维生素D水平分别为(35.20±17.86) nmol/L, (47.14±22.34) nmol/L, $U=-2.276$, $P=0.023$], PD疲劳组维生素D水平低于PD非疲劳组[(25.39±16.93) nmol/L, (35.20±17.86) nmol/L, $U=-2.855$, $P=0.004$]。PD疲劳组的UPDRS-III(32.08±9.44, 26.42±8.54, $t=-2.598$, $P=0.011$)、H-Y分级[2(2, 3), 2(1.5, 2), $U=-2.831$, $P=0.005$]、汉密尔顿焦虑评分(12.18±3.84, 9.29±4.76, $t=-2.814$, $P=0.006$)、汉密尔顿抑郁评分(11.03±4.09, 8.61±5.21, $t=-2.171$, $P=0.033$)、情感淡漠评定量表评分(14.62±9.20, 10.26±6.58, $t=-2.222$, $P=0.030$)均高于PD非疲劳组。根据影响PD疲劳的相关因素分析, 结果显示PD疲劳与维生素D水平($r=-0.239$, $P=0.046$)、病程($r=0.386$, $P=0.001$)、UPDRS-III评分($r=0.260$, $P=0.030$)、H-Y分级($r=0.297$, $P=0.013$)、HAMA($r=0.275$, $P=0.021$)、HAMD($r=0.303$, $P=0.011$)相关。Logistic回归分析显示UPDRS-III评分为PD疲劳患者的独立危险因素($OR=1.103$, $P=0.003$), 维生素D水平是PD疲劳的独立保护因素($OR=0.961$, $P=0.015$)。补充维生素D前后疲劳分数的比较发现差异无统计学意义($t=1.880$, $P=0.069$)。结论: 维生素D水平虽然是PD疲劳的独立保护因素, 但短期补充维生素D不能改善疲劳症状。

[关键词] 帕金森病; 疲劳; 维生素D

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-17

通信作者 (Corresponding author): 田玉玲, Email: ty12019wxx@163.com

Influential factors for fatigue of Parkinson's disease and the significance of vitamin D supplementation

WANG Xiuxiu¹, TIAN Yuling², WANG Fang¹

(1. Department of First Clinical School, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Neurology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract

Objective: To study the correlation between serum vitamin D levels and fatigue in Parkinson disease (PD), and the improvement of fatigue after vitamin D supplementation. **Methods:** Admitted to the First Hospital of Shanxi Medical University from November 2018 to August 2019, 39 patients with PD-related fatigue and 31 patients without PD-related fatigue were enrolled in this study. Thirty-nine patients with dizziness but no organic diseases after examinations served as the control group. We collected patient data in terms of age, gender, serum 25(OH) D level, parathyroid hormone (PTH) level, calcium ion (Ca^{2+}) level in all groups. In both PD groups, duration of patient suffering with PD, Mini-Mental State Examination (MMSE) Scale score, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale score, Activities of Daily Living (ADL) Scale score, Hamilton Anxiety (HAMA) Scale, Hamilton Depression (HAMD) Scale, Modified Apathy Evaluation Scale (MAES) score, Fatigue Severity Scale (FSS) score, Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3 (UPDRS-III) score, Hoehn-Yahr rating (H-Y) and Levodopa Equivalent Doses (LED) were also collected as to analyze factors influencing PD-related fatigue. PD-related fatigue group was supplemented with vitamin D drops of 1 200 U/d for 12 weeks, and the fatigue improvement was observed. **Results:** Vitamin D levels among three groups were statistically significant. A comparison between each two groups revealed that vitamin D levels in PD-related fatigue group were significantly lower than those in the control group [vitamin D levels were (25.39±16.93) nmol/L, (47.14±22.34) nmol/L, $U=-4.342$, $P<0.001$]; vitamin D levels in the PD non-fatigue group were lower than those in the control group [vitamin D levels were (35.20±17.86) nmol/L, (47.14±22.34) nmol/L, $U=-2.276$, $P=0.023$]; the vitamin D level in the PD-related fatigue group was lower than that in the PD non-fatigue group [(25.39±16.93) nmol/L, (35.20±17.86) nmol/L, $U=-2.855$, $P=0.004$]. In PD-related fatigue group, UPDRS-III (32.08±9.44, 26.42±8.54, $t=-2.598$, $P=0.011$), H-Y stage [2 (2, 3), 2 (1.5, 2), $U=-2.831$, $P=0.005$], HAMA score (12.18±3.84, 9.29±4.76, $t=-2.814$, $P=0.006$), HAMD score (11.03±4.09, 8.61±5.21, $t=-2.171$, $P=0.033$) and MAES score (14.62±9.20, 10.26±6.58, $t=-2.222$, $P=0.030$) were higher than those in the PD non-fatigue group. Analysis showed that PD-related fatigue was related to vitamin D level ($r=-0.239$, $P=0.046$), duration of patient suffering with PD ($r=0.386$, $P=0.001$), UPDRS-III score ($r=0.260$, $P=0.030$), H-Y stage ($r=0.297$, $P=0.013$), HAMA ($r=0.275$, $P=0.021$) and HAMD ($r=0.303$, $P=0.011$). Logistic regression analysis showed that UPDRS-III score was an independent risk factor for patients with PD-related fatigue (OR=1.103, $P=0.003$), and vitamin D level was an independent protective factor for PD-related fatigue (OR=0.961, $P=0.015$). Comparison of fatigue scores before and after vitamin D supplementation found no significant difference ($t=1.880$, $P=0.069$). **Conclusion:** Although vitamin D level is an independent protective factor for PD-related fatigue, short-term vitamin D supplementation does not improve fatigue symptoms.

Keywords

Parkinson's disease; fatigue; vitamin D

疲劳是帕金森病(Parkinson disease, PD)最常见的非运动症状之一。一项荟萃分析^[1]显示PD患者的疲劳患病率为50%。研究^[2-7]表明PD疲劳与病程和临床分型、自主神经功能障碍、焦虑、淡漠、嗜睡、抑郁、统一PD评定量表第3部分(Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3, UPDRS-III)评分、Hoehn-Yahr分级(Hoehn-Yahr, H-Y)、等效左旋多巴剂量(Levodopa Equivalent Doses, LED)相关。但是PD疲劳的机制尚不清楚,可能与脑内神经递质的改变以及基底节区结构改变、基因、炎症等多种因素有关^[8-11]。维生素D具有神经保护、稳定线粒体、抗氧化、调节免疫等功能。有不少研究^[12-14]在探讨维生素D与疲劳的关系以及补充维生素D对疲劳的改善情况,但是结果不一致。在PD患者中疲劳和维生素D水平低是很常见的,但是鲜见他们之间关系的报道,因此本研究旨在探讨二者关系及补充维生素D后改善疲劳情况。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2018年11月到2019年8月就诊于山西医科大学第一医院住院部及门诊的39例原发性PD伴疲劳患者,31例PD伴非疲劳患者,另选择39例经相关检查无器质性病变的头晕患者作为对照组。PD入组标准:1)符合国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)2015年PD临床诊断标准^[15];2)接受稳定剂量的抗PD药物治疗最少4周;3)无脑深部电刺激手术病史。PD排除标准:1)骨折、骨肿瘤以及严重影响骨质代谢的重大疾病;2)继发性维生素D水平异常;3)心肺、肝肾功能严重受损者;4)继发性PD以及帕金森叠加综合征;5)重度痴呆不能配合完成相关量表检查的患者;6)使用雷沙吉兰的患者(因雷沙吉兰可改善PD患者的疲劳症状^[16])。本研究获得山西医科大学第一医院伦理委员会批准通过,所有研究对象及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

记录PD疲劳组、PD非疲劳组、对照组研究对象的年龄、性别一般资料。收集所有PD患者的病程,运用UPDRS-III和H-Y分级评估PD患者的运动障碍程度;使用简易精神状态检查(Mini-mental State Examination, MMSE)量表、蒙特利尔认知评

估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表、汉密尔顿焦虑(Hamilton Anxiety, HAMA)量表、汉密尔顿抑郁(Hamilton Depression, HAMD)量表、情感淡漠评定(Modified Apathy Evaluation Scale, MAES)量表评估患者的认知和情感等非运动症状,用日常生活能力评定(Activities of Daily Living, ADL)量表评估患者的日常生活能力,一一记录患者抗PD药物治疗情况,并计算LDE(mg/d)。

1.2.2 疲劳症状评估

使用疲劳严重度量表(Fatigue Severity Scale, FSS)评估PD患者的疲劳程度。该量表由9个项目组成,每一项的最低分是1,最高分是7,最后得分为9项分数总和除以9, $FSS > 4$ 分为疲劳组, $FSS \leq 4$ 分为非疲劳组^[17]。

1.2.3 维生素D水平、甲状旁腺激素、钙离子的测定

25-羟基维生素D[25(OH)D]是维生素D在体内的主要的储存形式及循环形式,其半衰期较长,血中浓度较稳定,是人体维生素D含量最常用的监测指标^[18]。所有PD患者和对照组研究对象,于空腹抽取静脉血,使用电化学发光免疫分析仪采用电化学发光法测定血清维生素D水平、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平和钙离子(calcium ion, Ca^{2+})水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行统计分析,符合正态分布计量资料以均数±标准差表示,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距形式表示,计数资料以例数(%)表示,对于正态分布且方差齐的多组数据间的比较采用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)。对于非正态分布或方差不齐的多组数据间的比较采用Kruskal-Wallis H 检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验;正态分布的两独立样本均数比较采用 t 检验,非正态分布的两组数据比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson相关分析或Spearman秩相关分析。治疗前后数据的比较使用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床资料的比较

PD疲劳组患者39例、PD非疲劳组患者31例、对照组患者39例,3组年龄、性别构成、PTH、 Ca^{2+} 比较均无统计学意义(均 $P > 0.05$),3组维生素D水平比较差异有统计学意义($P < 0.001$),两两比较

发现PD疲劳组维生素D水平低于非疲劳组、对照组($U_1=-2.855$, $P=0.004$; $U_2=-4.342$, $P<0.001$), PD非疲劳组维生素D水平低于对照组($U=-2.276$, $P=0.023$)。PD疲劳组和PD非疲劳的MMSE评分、MoCA评分、ADL评分、LED比较差异均无统计

学意义(均 $P>0.05$), PD疲劳组和PD非疲劳组的UPDRS-III, H-Y分级、病程、HAMA、HAMD、MEAS比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$), PD疲劳组患者的运动症状更重, 病程更长, 焦虑抑郁、情感淡漠症状更重(表1)。

表1 三组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data in three groups

项目	疲劳组(n=39)	非疲劳组(n=31)	对照组(n=39)	检验值	P
年龄/岁	65.26 ± 9.65	60.13 ± 9.51	62.23 ± 10.69	2.343 ^a	0.101
女性/[例(%)]	19(48.7)	16(51.6)	18(46.2)	0.206 ^b	0.902
维生素D水平/(nmol·L ⁻¹)	25.39 ± 16.93	35.20 ± 17.86	47.14 ± 22.34	21.893 ^c	<0.001
甲状腺激素/(pg·mL ⁻¹)	43.15 ± 14.79	40.52 ± 9.69	42.36 ± 12.14	0.388 ^a	0.680
血清钙离子/(mmol·L ⁻¹)	2.16 ± 0.14	2.26 ± 0.11	2.28 ± 0.11	0.654 ^a	0.522
UPDRS-III评分	33.10 ± 9.26	26.42 ± 8.54		-3.104 ^d	0.003
H-Y分级	2(2, 3) ^f	2(1.5, 2) ^f		-2.831 ^e	0.005
病程/年	3(2, 5) ^f	2(2, 3) ^f		-3.033 ^e	0.002
MMSE/分	23.82 ± 4.20	24.84 ± 4.23		1.005 ^d	0.319
MoCA/分	17.00 ± 5.31	18.68 ± 5.95		1.244 ^d	0.218
ADL/分	22(21, 31) ^f	21(20, 24) ^f		-1.961 ^e	0.050
HAMA/分	12.18 ± 3.84	9.29 ± 4.76		-2.814 ^d	0.006
HAMD/分	11.03 ± 4.09	8.61 ± 5.21		-2.171 ^d	0.033
MEAS/分	14.62 ± 9.20	10.26 ± 6.58		-2.222 ^d	0.030
LED/(mg·d ⁻¹)	373.08 ± 159.19	369.35 ± 167.54		-0.095 ^d	0.925

^a数据表示单因素方差分析的F值; ^b数据表示 χ^2 检验的 χ^2 值; ^c数据表示非参数检验Kruskal-Wallis检验的H值; ^d数据表示两独立样本t检验的t值; ^e数据表示Mann-Whitney U检验的U值; ^f数据表示为中位数(第一四分位数, 第三四分位数)。UPDRS-III评分: 统一PD评定量表第3部分; H-Y分级: Hoehn-Yahr分级; MMSE: 简易精神状态检查量表; MoCA: 蒙特利尔认知评估量表; ADL: 日常生活能力评定量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; MAES: 情感淡漠评定量表; LED: 等效左旋多巴剂量。

^aData represent F value of one-way ANOVA; ^bdata represents χ^2 value of Chi-square test; ^cdata represent H value of non-parametric test Kruskal-Wallis test; ^ddata represent t value of two independent samples t-test; ^edata represent U value of Mann-Whitney U test; ^fdata represents median (first quartile, third quartile). UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3; H-Y: Hoehn-Yahr; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; ADL: Activities of Daily Living; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; MAES: Modified Apathy Evaluation Scale; LED: levodopa equivalent doses.

2.2 影响PD疲劳的相关因素分析

PD疲劳分数与维生素D水平、UPDRS-III、H-Y分级、病程、焦虑、抑郁相关($P<0.05$), 而与情感淡漠无关($P>0.05$, 表2)。将PD是否伴有疲劳作为因变量, 将相关性分析有统计学意义的指标维生素D水平、UPDRS-III、H-Y分级、病程、焦虑、抑郁连续性变量作为自变量, 纳入Logistic回归分析模型, 结果显示维生素D水平和UPDRS-III

与PD疲劳关系密切, 且维生素D是PD疲劳的保护因素, UPDRS-III评分即运动症状严重程度是PD疲劳的危险因素(表3)。

2.3 PD疲劳组补充维生素D前后维生素D水平和疲劳分数的比较

补充3个月维生素D后观察患者维生素D水平变化和疲劳分数的改变, PD疲劳组共39例患者,

其中1例患者因年龄大、病程长、明显的开关现象未能准时随访而导致脱落。3例PD患者因维生素D水平正常而被排除,最后对35例PD伴疲劳的患者补充维生素D前后的维生素D水平和疲劳分数进行配对样本t检验,结果显示补充维生素D前维生素D水平为(21.21±8.66) nmol/L,补充维生素D后维生

素D水平为(46.31±12.73) nmol/L,维生素D水平前后比较差异有统计学意义($P<0.001$);补充维生素D前疲劳分数为5.58±1.04,补充维生素D后疲劳分数为5.35±0.72,疲劳分数在补充维生素D前后差异无统计学意义($P=0.069$),但是补充维生素D后疲劳分数较前有所下降(表4)。

表2 影响PD疲劳的相关因素分析

Table 2 Analysis of related factors affecting PD-related fatigue

变量	疲劳分数	
	<i>r</i>	<i>P</i>
维生素D水平	-0.239 ^a	0.046
病程	0.386 ^b	0.001
UPDRS-III评分	0.260 ^a	0.030
H-Y分级	0.297 ^b	0.013
HAMA	0.275 ^a	0.021
HAMD	0.303 ^a	0.011
MAES	0.219 ^a	0.069

^a数据代表Pearson相关分析; ^b数据代表Spearman相关分析。UPDRS-III评分: 统一PD评定量表第3部分; H-Y分级: Hoehn-Yahr分级; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; MAES: 情感淡漠评定量表。

^aData represent Pearson correlation analysis; ^bdata represent Spearman correlation analysis. UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3; H-Y: Hoehn-Yahr; HAMA: Hamilton Anxiety Scale; HAMD: Hamilton Depression Scale; MAES: Modified Apathy Evaluation Scale.

表3 二元Logistic回归分析PD疲劳的影响因素

Table 3 Factors influencing PD-related fatigue by binary logistic regression analysis

变量	B	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	<i>P</i>
维生素D水平	-0.040	0.017	5.906	0.961	0.930~0.992	0.015
UPDRS-III评分	0.098	0.034	8.538	1.103	1.033~1.179	0.003

UPDRS-III评分: 统一PD评定量表第3部分。

UPDRS-III: Unified Parkinson Disease Rating Scale Part 3.

表4 补充维生素D前后疲劳分数、维生素D水平的比较

Table 4 Comparison of fatigue scores and vitamin D levels before and after vitamin D supplementation

项目	均值	标准差	均值的标准误	95% CI	<i>t</i>	<i>P</i>
FSS1~FSS2	-0.23429	0.73722	0.12461	-0.01896~0.48753	1.880	0.069
T1~T2	-25.10114	12.62769	2.13447	-29.43891~-20.76338	-11.760	<0.001

FSS1: 补充维生素D之前的疲劳分数; FSS2: 补充维生素D之后的疲劳分数; T1: 补充维生素D之前的维生素D水平; T2: 补充维生素D之后的维生素D水平。

FSS1: fatigue score before vitamin D supplement; FSS2: fatigue score after vitamin D supplement; T1: vitamin D level before vitamin D supplement; T2: vitamin D level after vitamin D supplement.

3 讨论

PD是一种神经退行性疾病,除了表现为运动迟缓、肌强直、静止性震颤、姿势步态异常等运动症状外,还表现为疲劳、淡漠、疼痛、认知障碍、便秘、小便障碍等非运动症状,其中疲劳是较常见的非运动症状之一。一项荟萃分析^[1]结果显示PD的患病率为50%,但是作者认为评估疲劳的量表不同以及评判疲劳的界值不同,可能低估了PD患者疲劳的患病率。Paul等^[2]使用FSS量表研究表明疲劳的发生率可达65.3%;本研究采用FSS量表研究的结果显示疲劳的发生率为55.71%,与上述研究结果相近。

疲劳与UPDRS-III、H-Y分级、病程、焦虑、抑郁有关。Siciliano等^[1]进行了系统的回顾和荟萃分析,从2 459篇文章中选择44篇相关研究发现,PD伴疲劳患者的UPDRS-III、H-Y分级、病程持续时间均高于PD非疲劳组,合并抑郁的风险也高,同时发现疲劳与焦虑、淡漠呈中度相关。Paul等^[2]发现疲劳与UPDRS-III、H-Y分级无关,但与病程有关,且发现H-Y分级大于3的患者的疲劳发生率为73.5%,H-Y分级小于3的患者疲劳发生率为56.8%。Hagell等^[19]发现疲劳与H-Y分级的增加有关,H-Y分级III级以上疲劳症状更严重,同时发现疲劳与焦虑、抑郁有关。许友清等^[6]对91例PD患者进行分析发现疲劳组患者的病程、UPDRS-III、H-Y分级、焦虑、抑郁评分均高于非疲劳组。本研究发现疲劳组患者病程长、运动症状重、焦虑抑郁障碍严重,与上述研究一致。

有关与维生素D与疲劳的研究不少,但结果尚不一致。Askmark等^[20]发现重症肌无力患者的25(OH)D水平较健康对照组显著降低,且给未使用维生素D治疗的患者补充维生素D2.5~10个月后,其维生素D水平升高了22%,疲劳分数改善了38%,结果显示给重症肌无力的患者补充维生素D可以改善其疲劳症状。Roy等^[13]给基层医疗机构就诊并患有疲劳和病情稳定的慢性病174名成年患者评估疲劳程度,给维生素D水平低的患者补充麦角钙化醇治疗5周,比较治疗前后疲劳分数,结果显示表现疲劳的患者低维生素D的患病率为77.2%,维生素D正常化后,疲劳症状评分均得到显著改善。但是Witham等^[21]进行一项随机、双盲、安慰剂对照试验研究发现给慢性疲劳综合征患者大剂量补充维生素D不能改善疲劳症状。本研究发现PD患者的疲劳与低的维生素D水平有关,但是补充维生素D后并不能改善PD患者疲劳症状,有趣

的是虽然补充维生素D前后疲劳分数比较差异无统计学意义,但是补充维生素D后疲劳分数是有所减低的。本研究患者经补充维生素D后的维生素D水平是明显升高的,但并未达到正常化,也许延长维生素D补充时间或增加补充维生素D的剂量待维生素D水平正常化后PD患者的疲劳会得到明显改善。

激活的免疫细胞产生的细胞因子会改变大脑的功能,导致一系列行为改变,统称为“疾病行为”,疾病行为包括适应性行为的改变如减少社交、动机重整、休息、睡觉,使身体能够将精力用于与感染做斗争和体力恢复中^[22],所以神经炎症在PD疲劳中发挥着重要作用。Lasselien等^[23]发现白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)浓度高时,疲劳症状明显增加,表明疲劳受外周细胞因子的强烈影响。Jonsson等^[24]发现高水平的 β -神经生长因子(β -nerve growth factor, β -NGF)与慢性疲劳综合征的运动后疲劳有显著相关性。Herlofson等^[25]对47例新诊断未经治疗的PD患者进行了一项关于外周炎症标志物与疲劳关系的研究,结果表明较高的血清炎症因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和血管细胞黏附因子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)与较高的疲劳水平相关。以上研究均证明炎症可导致疲劳。维生素D可以通过增加人类抗菌肽的产生来影响我们的免疫系统,并通过细胞因子反应和T辅助细胞平衡来调节适应性免疫系统^[26]。Sharifi等^[27]进行了一项随机安慰剂对照试验研究单剂量注射维生素D对溃疡性结肠炎患者免疫细胞因子的影响,90名患者接受7.5 mg维生素D注射或1 mL生理盐水注射,3个月后测定血清IL-4, IL-10, IL-12p70, INF- γ , TNF- α 水平,与安慰剂相比,注射维生素D组的血清TNF- α , INF- γ , IL-12p70水平下降,说明维生素D对Th1免疫反应有抑制作用。Meghil等^[28]将23例中、重度牙周炎患者分为两组,分别予以维生素D 4 000 U/d和安慰剂16周,结果补充维生素D可使血清25(OH)D水平增加约为基线水平的1倍,并能使补充维生素D组外周血CD3和CD3⁺CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞计数减少,减少全身炎症反应。所以通过补充维生素D可减轻炎症反应从而达到缓解疲劳的效果。

2018年MDS在预防/延缓PD疾病进展的治疗方面新增了维生素D的治疗推荐,本研究也发现维生素D是PD疲劳的独立保护因素,虽然补充维生素

D前后疲劳分数比较差异无统计学意义, 但是补充维生素D后疲劳分数有所减低, 所以仍建议PD伴疲劳患者补充维生素D。同时在以后研究中应增加安慰剂对照组并扩大样本量进一步研究补充维生素D对PD疲劳改善情况的意义。

参考文献

1. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(11): 1712-1723.
2. Paul BS, Singh A, Jain D, et al. Assessment of fatigue in Parkinson's disease: Indian perspective[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2016, 19(4): 451-455.
3. Chou KL, Gilman S, Bohnen NI. Association between autonomic dysfunction and fatigue in Parkinson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 377: 190-192.
4. Siciliano M, Trojano L, De Micco R, et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 45: 63-68.
5. Kluger BM, Pedersen KF, Tysnes OB, et al. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease?[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 37: 87-91.
6. 许友清, 任粹萍, 李娟, 等. 帕金森病患者疲劳症状的临床特点及相关因素分析[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(10): 1589-1593. XU Youqing, RENG Cuiping, LI Juan, et al. Clinical characteristics and related factors of fatigue symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *Journal of Anhui Medical University*, 2018, 53(10): 1589-1593.
7. 何闰成, 孙启英, 郭纪锋, 等. 帕金森病患者疲劳症状及其相关因素的研究[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(1): 24-27. HE Runcheng, SUN Qiyang, GUO Jifeng, et al. Study on fatigue symptoms and related factors in Parkinson's disease patients[J]. *Chinese Journal of Physicians*, 2018, 20(1): 24-27.
8. Lou JS. Fatigue in Parkinson's disease and potential interventions[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 37(1): 25-34.
9. Kluger BM, Zhao Q, Tanner JJ, et al. Structural brain correlates of fatigue in older adults with and without Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101730.
10. Fu R, Cui SS, Du JJ, et al. Fatigue correlates with LRRK2 G2385R variant in Chinese Parkinson's disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44: 101-105.
11. Pereira JR, Santos LVD, Santos RMS, et al. IL-6 serum levels are elevated in Parkinson's disease patients with fatigue compared to patients without fatigue[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 370: 153-156.
12. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6): 920-923.
13. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, et al. Correction of low vitamin D improves fatigue: effect of correction of low vitamin D in fatigue study (EViDiF Study)[J]. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(8): 396-402.
14. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(52): e5353.
15. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
16. Lim TT, Kluger BM, Rodriguez RL, et al. Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(13): 1825-1830.
17. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus[J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(10): 1121-1123.
18. 刘晶, 周旭平, 罗蔚锋, 等. 血清维生素D与帕金森病关系的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2015, 14(2): 211-214. LIU Jing, ZHOU Xuping, LUO Weifeng, et al. Recent advance relation between in vitamin D and Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2015, 14(2): 211-214.
19. Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5): 489-492.
20. Askmark H, Haggård L, Nygren I, et al. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(12): 1554-1560.
21. Witham MD, Adams F, McSwiggan S, et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(3): 287-294.
22. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?[J]. *Brain Behav Immun*, 2001, 15(1): 7-24.
23. Lasselin J, Karshikoff B, Axelsson J, et al. Fatigue and sleepiness responses to experimental inflammation and exploratory analysis of the effect of baseline inflammation in healthy humans[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83: 309-314.
24. Jonsjö MA, Olsson GL, Wicksell RK, et al. The role of low-grade inflammation in ME/CFS (Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome)-associations with symptoms[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 113: 104578.
25. Herlofson K, Heijnen CJ, Lange J, et al. Inflammation and fatigue in early, untreated Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(5): 394-399.
26. Mansbach JM, Camargo CA. Acute respiratory infections. In:

- Litonjua AA. editor. Vitamin D and lung: mechanisms and disease associations[M]. New York: Humana Press, 2012: 181-200.
27. Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, et al. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial[J]. APMIS, 2019, 127(10): 681-687.
28. Meghil MM, Hutchens L, Raed A, et al. The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: a pilot study[J]. Oral Dis, 2019, 25(5): 1403-1413.

本文引用: 王秀秀, 田玉玲, 王芳. 帕金森病疲劳的影响因素及补充维生素D的意义[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(1): 89-96. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.013

Cite this article as: Wang Xiuxiu, Tian Yuling, Wang Fang. Influential factors for fatigue of Parkinson's disease and the significance of vitamin D supplementation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(1): 89-96. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.01.013