·临床研究·

帕金森病患者并发异动症的列线图预测模型构建

徐雯 冯耀耀 张长国

[摘要] **目的** 分析帕金森病(PD)患者并发异动症的危险因素,并构建列线图预测模型。**方法** 收集114例PD患者的临床资料,根据是否并发异动症分为异动症组(n=18)和非异动症组(n=96)。采用*logistic*回归模型分析PD患者并发异动症的独立危险因素并构建列线图预测模型,列线图模型的内部验证及预测效能分别用校正曲线、决策曲线评估。**结果** 异动症组发病年龄、维生素B_{12}水平均低于非异动症组(t分别=-3.55、-2.57,P均<0.05),女性比例、病程、左旋多巴等效剂量(LEDD)、H-Y分级、帕金森病统一评分量表(UPDRS)评分、Beck抑郁量表(BDI)评分、Back焦虑量表(BAI)评分均高于非异动症组,差异均有统计学意义(χ^2=6.15,t分别=3.80、2.44、4.74、2.41、3.91、2.72,P均<0.05)。ROC结果显示:发病年龄、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分、BDI评分、BAI评分、维生素B_{12}的最佳截断值分别为65岁、8年、449 mg/d、3级、22分、17分、20分、323.48 pmol/L。多元*logistic*回归模型结果显示:发病年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分是PD患者并发异动症的独立危险因素(OR分别=1.57、1.36、1.73、1.88、1.70、1.76,P均<0.05)。内部验证结果显示,列线图模型对PD患者并发异动症预测的C-index为0.90。列线图模型的阈值>0.19,列线图模型提供的临床净收益均高于发病年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分。**结论** 本次研究基于发病年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分所构建的列线图模型,对PD患者并发异动症的预测价值较好,可为临床预防PD患者并发异动症提供依据。

[关键词] 帕金森病; 异动症; 列线图预测模型

Construction of a nomogram predictive model for dyskinesia in patients with Parkinson´s disease XU Wen, FENG Yaoyao, ZHANG Changguo. Department of Neurology, Huzhou Third People´s Hospital, Huzhou 313000, China.

[Abstract] Objective To analyze the risk factors for dyskinesia in patients with Parkinson´s disease and construct a predictive model with the nomogram. **Methods** Clinical data of 114 patients with Parkinson´s disease (PD) were collected. They were divided into LID group (n=18) and non-LID group (n=96) according to whether they had dyskinesia or not. Logistic regression was used to analyze the independent risk factors of Parkinson´s disease patients with dyskinesia and to construct the predictive model of the nomogram. The internal validation of the nomogram and the predictive efficacy were assessed by the calibration curve and the nomogram decision curve, respectively. **Results** The age of onset and VitB_{12} level of the LID group were lower than those of the non-LID group (t=-3.55, -2.57, P<0.05). The proportion of females, duration of disease, LEDD, H-Y grading, UPDRS score, BDI score, and BAI score of the LID group were higher than those of the non-LID group, and the difference was significant (χ^2=6.15, t=3.80, 2.44, 4.74, 2.41, 3.91, 2.72, P<0.05). The ROC results showed that the optimal cut-off values for age of onset, disease duration, LEDD, H-Y classification, UPDRS score, BDI score, BAI score, and VitB_{12} were 65 years, 8 years, 449 mg/d, grade 3, 22 points, 17 points, 20 points, and 323.48 pmol/L, respectively. The results of logistic multiple regression model showed that age at onset, gender, duration of disease, LEDD, H-Y classification, and UPDRS score were independent risk factors for dyskinesia in patients with Parkinson´s disease (OR=1.57, 1.36, 1.73, 1.88, 1.70, 1.76, P<0.05). Internal validation showed that the C-index of the nomogram for the prediction of dyskinesia was 0.90. The threshold for the nomogram model was >0.19, and the column-line diagram model provided a net clinical benefit over age at onset, gender, disease duration, LEDD, H-Y classification, and UPDRS score. **Conclusion** In this study, the nomogram model constructed on the basis of age at onset, gender, disease duration,

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.003.008

基金项目:湖州市科学技术局项目(2022GYB52)

作者单位:313000 浙江湖州,湖州市第三人民医院神经内科

LEDD, H-Y grading, and UPDRS scores has a good predictive value of dyskinesia in patients with Parkinson´s disease, which can provide a referrence for clinical prevention of dyskinesia in patients with Parkinson´s disease.

[Key words] Parkinson´s disease; dyskinesia; nomogram predictive model

帕金森病(Parkinson´s disease,PD)是一种神经系统退行性疾病,常见于中老年人群,以运动迟缓、静止性震颤、肌强直等运动障碍为主要表现,其病因尚未完全明确[1]。随着人口老龄化日益加重,PD的发生率呈逐年上升趋势[2,3]。目前对于PD临床尚无根治方法,多采用多巴胺替代治疗、促多巴胺释放剂以及多巴胺受体激动剂等药物进行对症治疗[4,5]。然而,随PD病情的发展、病程的延长,患者易并发异动症。有研究报道发现,采用左旋多巴治疗的PD患者中,疗程5年以上者约有1/2出现异动症;疗程5~10年者约有1/2~9/10出现异动症;疗程超过15年以上者出现异动症已高达7/10[6]。异动症的发生严重制约了PD患者的药物治疗效果。本次研究通过分析PD患者并发异动症的危险因素,旨在开发一个可以准确预测PD患者并发异动症的列线图预测模型,预防异动症的发生,进而改善PD患者的药物治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年8月至2023年7月就诊于湖州市第三人民医院的114例PD患者的临床资料。纳入标准为:①符合PD诊断标准;②交流沟通无障碍;③临床资料完整;④患者及家属知情同意本研究,并签署知情同意书。排除标准为:①合并精神疾病;②合并颅脑器质性病变;③合并恶性疾病;④认知情况无法配合本研究。本次研究经本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法 收集所有纳入患者的性别、病程、吸烟、饮酒、发病年龄、体重等一般资料及入院时的首发症状类型、Hoehn-Yahr分级(H-Y分级)、帕金森病统一评分量表(unified Parkinson´s disease rating scale,UPDRS)评分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,MoCA)评分、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)评分、Beck焦虑问卷(Beck anxiety inventory,BAI)评分、Beck抑郁量表(Beck depression inventory,BDI)评分、维生素B_{12}、叶酸(folicacid,FA)、同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平以及抗PD药物的治疗情况,包括药物名称和剂量,并计算左旋多巴等效日剂量(levodopa equivalent dose daily,LEDD)[7]。

1.3 异动症判定标准[8] 随访2个月,若患者面部肌肉,部分肩颈、背和肢体等出现舞蹈样、手足徐动样或简单重复的不自主动作,判定为异动症。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量变量采用均数和标准差($\bar{x}\pm s$)描述,分类或等级资料采用构成比%描述。对于正态分布的计量数据比较采用t检验;分类或等级资料采用χ^2检验或非参数检验。采用ROC曲线分析各因素的最佳截断值;采用多因素*logistic*回归模型分析PD患者并发异动症的独立危险因素。设$P<0.05$为差异有统计意义。

2 结果

2.1 根据是否并发异动症分为异动症组(n=18)和非异动症组(n=96)。两组患者的临床资料比较见表1。

表1 两组患者的临床资料比较

指标	异动症组(n=18)	非异动症组(n=96)
发病年龄/岁	60.33± 7.82	67.16± 7.43
性别/例(%)		
男	6(33.33)	62(64.58)
女	12(66.67)	34(35.42)
体重/kg	58.62± 10.61	62.72± 9.45
吸烟史/例(%)		
有	2(11.11)	6(6.25)
无	16(88.89)	90(93.75)
饮酒史/例(%)		
有	1(5.56)	7(7.29)
无	17(94.44)	89(92.71)
首发症状/例(%)		
静止性震颤	2(11.11)	9(9.37)
动作迟缓	3(16.67)	12(12.50)
动作迟缓+静止性震颤	13(72.22)	75(78.13)
病程/年	10.56± 5.71	5.36± 2.31
LEDD/mg/d	573.00±154.14	466.71±172.64
H-Y分级/级	3.78± 0.65	3.08± 0.56
UPDRS评分/分	28.17± 6.82	23.13± 8.36

续表 表1 两组患者的临床资料比较

指标	异动症组（n=18）	非异动症组（n=96）
MoCA评分/分	20.83± 4.09	20.53± 4.64
PSQI评分/分	10.78± 3.78	8.49± 4.69
BDI评分/分	17.94± 10.17	8.41± 4.56
BAI评分/分	20.17± 9.84	13.61± 6.22
维生素B_{12}/pmol/L	307.24±142.13	416.02±168.63
FA/nmol/L	9.16± 4.02	8.82± 3.56
Hcy/μmol/L	19.54± 9.17	18.37± 9.19

由表1可见，两组患者的体重、MoCA评分、PSQI评分、FA、Hcy水平以及首发症状比较，差异无统计学意义（t分别=−1.65、0.26、1.95、0.37、0.50，χ^2=0.32，P均＞0.05）；异动症组发病年龄、维生素B_{12}水平均低于非异动症组，差异均有统计学意义（t分别=−3.55、−2.57，P均＜0.05）；异动症组女性比例、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分、BDI评分、BAI评分均高于非异动症组，差异均有统计学意义（χ^2=6.15，t分别=3.80、2.44、4.74、2.41、3.91、2.72，P均＜0.05）。

2.2 相关变量预测PD患者并发异动症的ROC曲线分析见表2

表2 相关变量预测PD患者并发异动症的ROC曲线分析

变量	AUC	最佳截断值	Youden指数	95%CI	灵敏度/%	特异度/%
发病年龄	0.75	≤65岁	0.47	0.66～0.82	83.33	63.54
病程	0.79	＞8年	0.62	0.70～0.86	72.22	89.58
LEDD	0.70	＞449 mg/d	0.38	0.60～0.78	88.89	48.96
H-Y分级	0.76	＞3级	0.47	0.67～0.84	66.67	80.21
UPDRS评分	0.71	＞22分	0.45	0.61～0.79	88.89	56.25
BDI评分	0.78	＞17分	0.58	0.69～0.85	61.11	96.87
BAI评分	0.71	＞20分	0.41	0.61～0.79	55.56	85.42
维生素B_{12}	0.69	≤323.48 pmol/L	0.41	0.60～0.78	66.67	73.96

由表2可见，发病年龄、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分、BDI评分、BAI评分、维生素B_{12}的最佳截断值分别为65岁、8年、449 mg/d、3级、22分、17分、20分、323.48 pmol/L。

2.3 PD患者并发异动症的多因素*logistic*回归分析见表3

表3 PD患者并发异动症的多因素*logistic*回归分析

变量	β	SE	$Wald$	OR	95%CI	P
发病年龄（≤65岁 vs.＞65岁）	0.45	0.16	7.78	1.57	1.09～2.16	＜0.05
性别（女 vs.男）	0.31	0.10	8.94	1.36	1.23～1.51	＜0.05
病程（＞8年 vs.≤8年）	0.55	0.20	7.68	1.73	1.55～1.97	＜0.05
LEDD（＞449 mg/d vs.≤449 mg/d）	0.63	0.19	11.18	1.88	1.79～1.99	＜0.05
H-Y分级（＞3级 vs.≤3级）	0.53	0.20	6.72	1.70	1.59～1.90	＜0.05
UPDRS评分（＞22分 vs.≤22分）	0.56	0.19	9.29	1.76	1.62～1.92	＜0.05

由表3可见，发病年龄、H-Y分级、性别、UPDRS评分、病程、LEDD是PD患者并发异动症的独立危险因素（P＜0.05）。

2.4 构建PD患者并发异动症的列线图预测模型 将发病年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分作为构建列线图预测模型的预测因子，见图1。

2.5 列线图模型校正曲线及临床净收益分析

2.5.1 列线图模型校正曲线封二见图2

由封二图2可见，列线图模型对PD患者并发异动症预测的C-index为0.90。观测值与预测值较统一。

2.5.2 列线图模型决策曲线见封二图3

由封二图3可见，列线图模型的阈值＞0.19，列线图模型提供的临床净收益均高于发病年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分。

3 讨论

PD的多种并发症中，异动症相对研究较多，但其疗效却不理想。异动症有着复杂的病理生理机制，其临床症状也相对复杂，导致临床诊疗难度增

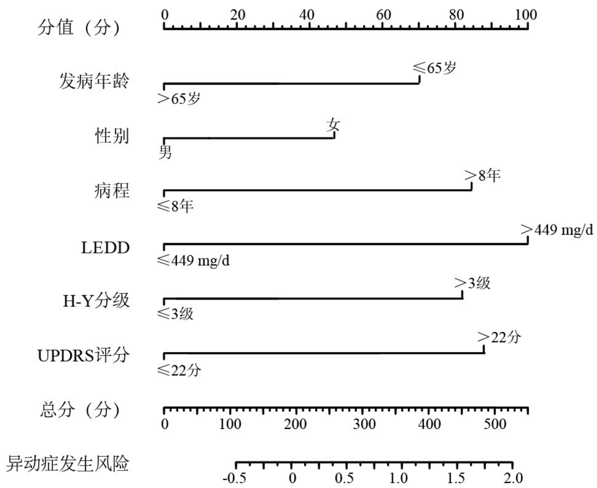

图1 预测PD患者并发异动症的列线图模型

加。异动症的发病机制尚未完全明确，目前认为是多巴胺受体受多种因素的刺激，进而引发突触间信号通路和纹状体可塑性的改变，导致基底节至皮层之间输出通路的异常，诱发异动症的发生[9]。本次研究旨在分析PD患者并发异动症的危险因素，通过整合相关危险因素，构建一个列线图模型用于预测PD患者并发异动症的风险。依据列线图模型预测风险值，对相关因素进行针对性干预，以期减少异动症的发生。

本次研究结果显示：发病年龄、H-Y分级、性别、UPDRS评分、病程、LEDD是PD患者并发异动症的独立危险因素。异动症组发病年龄明显低于非异动症组，表明异动症更易发生于起病年龄较轻的患者。国外研究报道，相较于发病年龄较大的PD患者，发病年龄较小的PD患者出现异动症更早、更频繁[10]。分析其原因可能为发病年龄较小的PD患者，其对左旋多巴的需求更大，因而更易诱发异动症。另有研究表明，发病年龄较小的PD患者多巴胺的转换率相对较高，致使多巴胺合成、储存及释放间的平衡被破坏，从而导致突触间隙多巴胺水平的不稳定，诱发异动症[11]。有研究表明，女性多巴胺D2受体遗传多态性表达明显低于男性[12]，左旋多巴对女性运动功能的改善明显优于男性，且女性的左旋多巴生物利用度较高，且对多巴胺能药物的清除也不同[13,14]，这可能是女性PD患者更易出现异动症的原因。加之女性患者相对于男性体重较低，当摄入药物为同等剂量时，体重相对较低的女性患者血药浓度较高，药物的生物利用度较高[15]。有研究指出，LEDD是PD患者发生异动症的独立危险因素[16]，与本次研究具有一致性。提示左旋多巴用药时需以最小剂量为主，同时酌情添加多巴胺受体激动剂，以达到最佳治疗效果，遵循一般治疗原则时，更强调个体化治疗，尽量控制症状，并减少药物的不良反应，缓慢加量、平稳减量，从而控制疾病发展并减少并发症的发生[17]。H-Y分级和UPDRS评分常用于评估PD病情进展情况及运动功能损伤程度，本次研究中H-Y分级和UPDRS评分均为PD患者并发异动症的独立危险因素，提示异动症的发生可能与PD的进展有关，故临床对于PD患者需及早进行治疗，尽可能延缓病情发展。本次研究将筛选出的PD患者并发异动症的危险因素作为预测因子构建列线图模型。列线图模型对PD患者并发异动症预测的C-index为0.90。观测值与预测值较统一。列线图模型的阈值＞0.19，列线图模型提供的临床净收益均高于单一预测因子。结果表明此列线图模型可识别并发异动症的高危PD患者，为临床诊疗及改善患者预后的提供依据。但本次研究纳入的样本未进行外部数据集验证，且影响PD患者并发异动症的相关因素较多，本次研究纳入的相关变量可能不够全面，可能存在一定地域局限性，因而该列线图模型推广可能还需要进一步验证。

综上所述，本次研究基于年龄、性别、病程、LEDD、H-Y分级、UPDRS评分构建的预测PD患者并发异动症的列线图模型对PD患者并发异动症的预测价值较好，可为临床预防PD患者并发异动症提供依据。

参考文献

1 许莹，王丹.Duopa治疗帕金森病晚期患者的运动障碍及异动症的效果观察[J].中国临床研究，2017，30(3)：333-336.

2 朱鸣峰.脑电图技术应用于帕金森病中的进展[J].中国医疗器械信息，2019，25(21)：43，178.

3 张靖，吴小云，王俊男，等.经颅直流电刺激对帕金森病伴快速眼动相睡眠行为障碍患者认知功能及神经功能的影响[J].现代生物医学进展，2020，20(21)：4182-4185，4195.

4 徐海峰.帕金森病患者行盐酸苯海索联合吡贝地尔治疗的有效性和安全性分析[J].临床研究，2022，30(12)：27-30.

5 谢欣，罗晓光，陈荣杰.帕金森病冲动控制障碍发生率及相关影响因素分析[J].中国现代神经疾病杂志，2021，21(11)：982-987.

6 Kwan C，Frouni I，Bédard D，et al.5-HT2A blockade for dyskinesia and psychosis in Parkinson's disease：Is there a limit to the efficacy of this approach? A study in the

MPTP-lesioned marmoset and a literature mini-review[J]. Exp Brain Res, 2019, 237(2): 435-442.
7 Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25: 2649-2653.
8 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第三版)[S].药学与临床研究, 2014, 21(4): 290.
9 仲喆,徐敏,陈韦洁,等.帕金森病异动症治疗进展[J].中国医药导报, 2021, 18(14): 39-42.
10 Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 65: 39-48.
11 Picconi B, Hernández LF, Obeso JA, et al. Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias[J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 867-876.
12 Vaidya B, Dhamija K, Guru P, et al. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 895: 173862.
13 Williams OOF, Coppolino M, George SR, et al. Sex differences in dopamine receptors and relevance to neuropsychiatric disorders[J]. Brain Sci, 2021, 11(9): 1199.
14 Eugene AR, Masiak J. A pharmacodynamic modelling and simulation study identifying gender differences of daily olanzapine dose and dopamine D2-receptor occupancy[J]. Nord J Psychiatry, 2017, 71(6): 417-424.
15 Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(8): 1064-1071.
16 Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease[J]. Prog Neurobiol, 2015, 132: 96-168.
17 朱红灿,张新凯,李莉.左旋多巴诱导的异动症临床特点与药物治疗的反思和展望[J].内科理论与实践, 2019, 14(5): 276-281.

(收稿日期 2023-10-16)
(本文编辑 葛芳君)

(上接第203页)

8 Perkins GD, Chen J, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest[J]. N Engl J Med, 2018, 379(8): 711-721.
9 Fukuda T, Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, et al. Timing of intravenous epinephrine administration during out-of-hospital cardiac arrest[J]. Shock, 56(5): 709-717.
10 Perkins GD, Kenna C, Ji C, et al. The influence of time to adrenaline administration in the paramedic 2 randomised controlled trial[J]. Int Care Med, 2020, 46(3): 426-436.
11 中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会,中国研究型医院学会心肺复苏学专业委员会,河南省医院协会心肺复苏专业分会.创伤性休克与心搏骤停急救复苏创新技术临床应用专家共识(2020版)[J].河南外科学杂志, 2020, 26(6): 5-15.
12 Takeda RA, Widmer JA, Morabito R. Analysis of ambulance decentralization in an urban emergency medical service using the hypercube queueing model[J]. Comput Oper Res, 2007, 34(3): 727-741.
13 Lockey D, Crewdson K, Davies G. Traumatic cardiac arrest: Who are the survivors?[J]. Ann Emerg Med, 2006, 48(3): 240-244.

(收稿日期 2023-09-27)
(本文编辑 高金莲)