

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170052

可穿戴设备数字化评估多巴丝肼对不同站姿条件下帕金森病患者平衡稳定性的影响

李常青¹, 吴 曦^{2*}, 沈林勇¹, 胡小吾², 钱晋武^{1*}

1. 上海大学智能机械与系统研究室, 上海 200072

2. 海军军医大学附属长海医院神经外科, 上海 200433

[摘要] **目的:** 采用可穿戴设备评估多巴丝肼对帕金森病(PD)患者服药前后平衡稳定性的影响。**方法:** 选取 Hoehn & Yahr(H&Y)3 级 PD 患者及年龄匹配的健康受试者。通过可穿戴式传感器采集药物开期状态及药物关期状态下 PD 患者和健康受试者睁眼自然站立、睁眼并脚站立、闭眼自然站立时的平衡能力。比较两组受试者在不同姿态下的前后/左右摆动位移(重心摆动参数)。**结果:** 12 例 H&Y 3 级 PD 患者及 12 例健康受试者入组, 两组年龄、性别、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分差异无统计学意义。健康对照组闭眼自然站立时摇摆位移较睁眼自然站立时减小($P < 0.05$)。PD 患者药物开期和药物关期的摇摆位移差异无统计学意义。睁眼自然站立状态下, PD 组患者药物关期前后摇摆位移小于健康对照组($P < 0.05$); 闭眼自然站立状态下, PD 组患者药物开期左右摇摆位移大于健康对照组($P < 0.05$)。**结论:** 数字化可穿戴设备可有效评估 PD 患者与健康人的平衡能力; 多巴丝肼未能显著改善患者的平衡调节能力; PD 患者可能存在视觉与体感平衡感觉整合异常。

[关键词] 帕金森病; 姿势平衡障碍; 可穿戴设备; 多巴丝肼**[中图分类号]** R 742.5**[文献标志码]** A

Effect of levodopa and benserazide hydrochloride on static balance stability of patients with Parkinson disease under different standing positions: digital evaluation methods with wearable device

LI Chang-qing¹, WU Xi^{2*}, SHEN Lin-yong¹, HU Xiao-wu², QIAN Jin-wu^{1*}

1. Laboratory of Intelligent Machinery and Systems, Shanghai University, Shanghai 200072, China

2. Department of Neurosurgery, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the effect of levodopa and benserazide hydrochloride on static balance stability of patients with Parkinson disease (PD) by using wearable device. **Methods:** PD patients with Hoehn & Yahr stage of grade 3 were enrolled and age-matched healthy subjects were selected as control group. The balance stability data under different positions, including natural standing with open eyes, standing on the feet with open eyes and natural standing with close eyes, were recorded by wearable sensor in ON and OFF state of drug. The swing displacements of antero-posterior/medio-lateral (the center of gravity swing parameters) under different standing positions were compared between two groups. **Results:** Totally 12 PD patients with Hoehn & Yahr stage of grade 3 and 12 healthy subjects were selected. The age, gender, and score of Montreal cognitive assessment (MoCA) were not significantly different between two groups. In control group, the swing displacement under position of natural standing with open eyes was significantly less than that under position of natural standing with close eyes ($P < 0.05$). In PD group, the swing displacement was not significantly changed in ON and OFF stage of drug. However, under position of natural standing with open eyes, the displacement of antero-posterior swing in PD group was significantly less than that in control group in OFF state of the drug ($P < 0.05$); under naturally standing state with close eyes, the displacement of medio-lateral swing in PD group was significantly greater than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Digital wearable devices can effectively assess the balance stability of PD patients and healthy people; levodopa and benserazide hydrochloride do not improve the balance capacity of PD patients significantly; PD patients may have abnormal integration of visual and somatosensory.

[Key Words] Parkinson disease; static posture balance; wearable device; levodopa and benserazide hydrochloride**[收稿日期]** 2017-01-19**[接受日期]** 2017-09-14**[基金项目]** 国家自然科学基金(51275282), 教育部博士点基金(20123108110009). Supported by National Natural Science Foundation of China (51275282) and Doctoral Program of the Ministry of Education of China (20123108110009).**[作者简介]** 李常青, 硕士, 工程师. E-mail: lichangqing2611@163.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-31161789, E-mail: wuxi_smmu@sina.com; Tel: 021-56331783, E-mail: jwqian@shu.edu.cn

帕金森病(Parkinson disease, PD)是常见的神经系统退行性疾病,临床主要表现为静止性震颤、肌强直、动作迟缓及姿势平衡障碍等。姿势稳定性是在静态和动态情况下保持平衡的能力,如静态站立^[1-2]、对抗姿势的扰动^[3]或运动之前的姿势准备^[4]。

量化姿势稳定性的方法是测量稳定性极限^[3]。稳定性极限定义为在未摔倒和迈步的情况下,身体对抗外界干扰时重心的最大偏移量。目前临床上常由医师通过量表评估平衡稳定性,有个体差异性和主观性,而尚缺乏客观性、标准化、高精度的测量方法。重心平衡检测仪、动态姿态平衡检测仪等量化性仪器为医师评估姿势稳定性提供了便利。为了提高临床测试的应变性,增加操作的灵活性,可穿戴式传感器逐渐应用于临床^[5]。

左旋多巴制剂虽然是临床治疗 PD 的一线用药,但其对患者平衡能力的改善效果仍有争议,其他多巴胺能药物对于平衡能力的改善效果同样不佳^[6]。本研究通过可穿戴式传感器提取相关的运动学参数,对比分析 PD 患者服药前后的静态姿态平衡稳定性差异,以期量化评估左旋多巴制剂对患者平衡能力的影响。

1 资料与方法

1.1 受试者选择与临床评估 PD 患者由海军军医大学附属长海医院神经外科招募。本研究经过长海医院伦理委员会批准,受试者签署知情同意后自愿参加。由获得统一 PD 评分量表(the unified Parkinson disease rating scale, UPDRS)评估证书的评分者对所有患者进行 H&Y(The Hoehn and Yahr Scale)分级量表评分和 UPDRS 评分。入组标准:诊断符合英国脑库临床标准的原发性 PD^[7]; H&Y 分级 3 级。排除标准:不是由 PD 引起的姿态平衡障碍的疾病,如精神障碍性疾病、感染、中毒等引起的继发性帕金森综合征;存在其他原因引起的平衡和步态障碍,如骨折、足部肌张力障碍引起的疼痛等;磁共振成像排除脑积水、颅内肿瘤、多发脑梗死等影响患者平衡感知与平衡调节能力的因素。

同时选取年龄相匹配的健康受试者作为对照组。对照组均无任何身体平衡性和步态障碍、神经系统疾病。PD 患者和健康受试者均接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment,

MoCA)评估,排除认知异常引起的试验偏倚。

1.2 运动参数提取方法与评估 试验当天测量得到受试者的基本数据:姓名、性别、年龄、身高、小腿长(踝关节到膝关节的距离)、大腿长(膝关节到髋关节的距离)。人体运动参数采用 Noraxon 三维关节角度采集系统(Noraxon U. S. A. Inc, USA)采集获得,采样率 100 Hz,以无线形式传输保存在电脑端,每个传感器通过弹性绑带固定在 5 个身体部位^[8]:正后背腰部(COM,大概位置在从地面向上的 55%身高处)、两大腿(中间外侧)、两小腿(中间外侧)。传感器采集的数据包括每个身体部位的俯仰角、翻滚角、航偏角及其基于传感器位置的三维加速度信号。对站立时人体下肢进行简化,并建立刚体模型(图 1),由 COM 处传感器所产生的前后摇摆角(pitch, ω)和左右摇摆角(roll, θ)可以推算出 COM 处的前后摇摆距离(D_x)和左右摇摆距离(D_y): $D_x = H_{COM} \cdot \sin(\omega)$ 、 $D_y = H_{COM} \cdot \sin(\theta)$ ^[9]。 H_{COM} 是 COM 处传感器到地面的实际高度。但是,人体站立时,是通过踝关节和膝关节的不断调整来保持身体的平衡。因此, H_{COM} 是一个不断调整的过程,需要通过小腿长 L_{shank} 和小腿角度 θ_{shank} 、大腿长 L_{thigh} 和大腿角度 θ_{thigh} 对 H_{COM} 的值进行补偿(图 2,公式 1)。

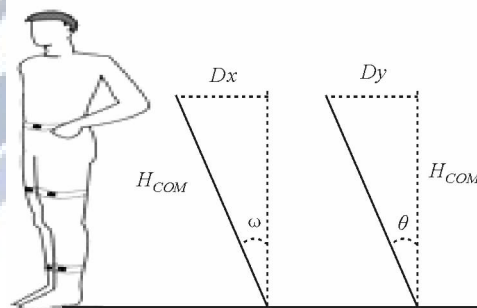


图 1 简化人体下肢刚体模型

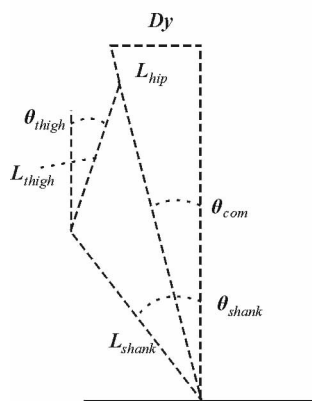


图 2 补偿式人体下肢刚体模型

公式 1: $L'_{shank}=L_{shank}\cdot\cos(\theta_{shank});L'_{thigh}$
 $=L_{thigh}\cdot\cos(\theta_{thigh})$
 $H_{COM}=H_{COM}^{measured}-(L_{shank}-L'_{shank})-(L_{thigh}$
 $-L'_{thigh})$

$H_{COM}^{measured}$ 为 COM 处传感器到地面的测量高度,即腰高。

1.3 测试条件 受试者需要完成 3 种不同的站立姿势。(1)自然站立:目视正前方,双脚分开与肩平齐站立 30 s;(2)并脚站立:目视正前方,双脚并拢站立 30 s;(3)闭眼站立:闭眼,双脚分开与肩平齐站立 30 s。3 种站立姿势期间患者不说话、不左右环视、不移动四肢等,双手要求自然下垂放在身体两侧,腿、躯干和头尽量保持竖直。在 3 个站立试验中,通过 Noraxon 角度采集系统采集患者的身体运动数据。当指导医师发出相关指令后,患者执行相关动作,在此期间如有不符合要求的动作,需要重新开始指定动作。

1.4 分组 将受试者分为 3 组:健康对照组、药物开期状态 PD 患者组(药物开期 PD 组)、药物关期状态 PD 患者组(药物关期 PD 组)。药物用量和周期与平时医嘱相同。药物关期为停药 12 h 后,无药物作用时期;药物开期为服药后 0.5~2 h 患者状态达最佳的时期。

1.5 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 22.0 进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间比较采用配对样本 t 检验和独立样本 t 检验;多种因素的混杂因素计算采用析因分析。所有中间过程采用 Matlab R2014a 进行计算。检验水准(α ,双侧)为 0.05。

2 结果

2.1 PD 患者组与健康对照组基本数据分析 共 12 例 PD 患者与 12 例健康受试者入组。两组患者男女比例、年龄、身高、腰高及 MoCA 评分差异无统计学意义(表 1)。

2.2 PD 患者药物开关期运动功能比较 PD 患者服药后 UPDRS-Ⅲ总评分、下肢评分(左右腿灵活性、起立、姿势、步态、姿势稳定性、身体运动迟缓和减少)、项 30 评分(姿势稳定性)均较服药前减小($P<0.01$),说明多巴丝肼对 PD 患者的运动功能改善明显(表 2)。

表 1 PD 组与健康对照组基本数据

			<i>n</i> =12
项 目	健康对照组	PD 患者组	<i>P</i> 值
男/女	6/6	6/6	1
年龄/岁	63.50±0.58	63.83±2.23	0.823
身高 <i>l</i> /cm	171.50±6.56	165.83±7.81	0.197
腰高 <i>l</i> /cm	101.50±1.29	95.67±7.82	0.104
病龄 <i>t</i> /年	—	8.50±1.76	—
MoCA 评分/分	26.25±0.96	25.67±2.07	0.44

表 2 PD 患者药物开关期 UPDRS-Ⅲ评分

			<i>n</i> =12
UPDRS-Ⅲ	药物关期	药物开期	<i>P</i> 值
总评分	51.33±11.08	24.33±8.04	<0.001
下肢评分	15.17±2.64	8.50±1.87	<0.001
项 30 评分	2.50±0.55	1.33±0.52	<0.001

采用 1998 年版 UPDRS 评分。下肢评分:第 16~31 项总分,包括左右腿灵活性、起立、姿势、步态、姿势的稳定性、身体运动迟缓和减少;项 30 评分:第 30 项评分,即姿势平衡评分

2.3 药物开关期 PD 患者组与健康对照组平衡性参数分析 药物关期 PD 组睁眼自然站立状态下前后摇摆位移较健康对照组减小,药物开期 PD 组闭眼状态下左右摇摆位移较健康对照组减小,差异均有统计学意义($P<0.05$,表 3)。睁眼并脚站立状态下,摇摆位移组内及与其他组差异无统计学意义。

表 3 PD 组与健康对照组不同状态下的摇摆数据

			<i>n</i> =12, <i>l</i> /cm
状 态	前后摇摆位移	左右摇摆位移	
睁眼	健康对照组	1.18±0.45	0.35±0.22
	药物关期 PD 组	0.55±0.17 [△]	0.24±0.13
	药物开期 PD 组	1.15±1.20	0.44±0.39
闭眼	健康对照组	0.46±0.16 [*]	0.12±0.05 [*]
	药物关期 PD 组	0.61±0.12	0.17±0.09
	药物开期 PD 组	0.92±0.73	0.33±0.20 [△]

^{*} $P<0.05$ 与同组睁眼状态时相比;[△] $P<0.05$ 与同状态健康对照组相比

3 讨论

本研究建立的评估方法针对静态平衡稳定性,采用人体下肢刚体模型,并通过膝关节与踝关节数据对人体摇摆重心进行补偿,提高测量精度。而以往大部分实验中,研究者认为膝关节与踝关节角度变化较小,对这部分数据进行了简化,只采用简化人体下肢刚体模型对受试者进行实验。重心平衡检测仪、动态姿态平衡检测仪则通过人体晃动导致

脚底压力的变化,从而计算出人体重心的变化,而可穿戴式传感器直接测量人体重心晃动程度。因此,本研究数据的精度相对较高。既往研究^[10]认为,人体摇摆的位移可以反映人体的平衡能力。但本研究发现,健康人在睁眼和闭眼这两个状态下, D_x 和 D_y 均值都明显减小($P<0.05$),说明本研究的测量精度高。这种方法测量的摇摆位移混杂了人体平衡感知能力与平衡调节能力。平衡感知能力包含本体感觉能力和视觉平衡感知能力,而视觉平衡感知有助于个体实时动态调节自身平衡(图 3)。而本研究忽略了人体平衡感知能力对平衡调节能力的影响。因此使用这种方法评估人体平衡能力的时候,要保证测量环境和条件相同。

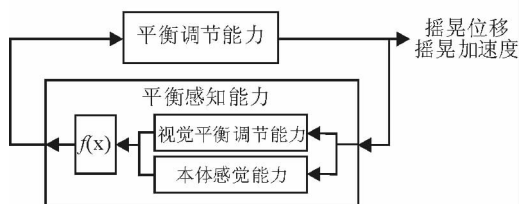


图 3 平衡调节能力、平衡感知能力与站立时身体摇摆的关系

多巴丝肼的主要成分是左旋多巴,而该药物能否改善 PD 患者的平衡能力目前尚未达成共识。Mancini 等^[11-12]通过足底压力中心的摇摆图发现,左旋多巴药物可改善 PD 患者的平衡能力;通过 APDM 公司的 OPAL 设备进一步分析发现,左旋多巴药物对部分 PD 患者的姿态平衡和步态有改善作用,也有部分患者反而恶化。因此,该课题组认为左旋多巴对 PD 患者的平衡和步态是把双刃剑^[13]。该课题组进一步阐述了步态和平衡由不同的神经通路控制,左旋多巴对这些神经通路的作用不同^[14]。而另一个研究团队采用可穿戴惯性测量单元测量原发性 PD 患者的平衡能力,发现服药前正常站立的患者若平均摇摆位移较大,服药后仍有更大的前后摇摆范围,表明左旋多巴对患者的平衡能力并没有显著效果^[15]。

本研究发现,睁眼状态下 PD 患者服用多巴丝肼前的 D_x 明显小于健康对照组($P<0.05$);但是,在睁眼或闭眼状态下,PD 患者服药前后的 D_x 和 D_y 差异无统计学意义,未能说明多巴丝肼改善患者的平衡调节能力。而 UPDRS-III 评分中的第 30 项“后拉试验”显示,患者的平衡调节能力显著提高($P<0.001$)。我们认为,多巴丝肼对于平衡调节能力和平衡感知能力可能有不同的作用,而后拉试验

中人体对抗的横向外力较大,加之评分具有主观性,因此容易产生统计学差异。今后应在保证受试者安全的基础上,增加水平方向上的外力,以更好地区分平衡调节能力的细微差别。

本研究中,闭眼状态下的 PD 患者无论在药物开期还是药物关期, D_x 和 D_y 均未较睁眼状态下减小;而在闭眼状态下,药物开期状态时的 D_y 明显小于健康对照组($P<0.05$),说明 PD 患者的平衡感知能力与健康人不同。既往有研究^[17]运用系统辨识技术,检测 PD 患者平衡控制中的对称性关系,结果表明 PD 患者在没有意识到自身不对称性情况下,在承重方面表现出明显的不对称,说明患者的本体感觉已经出现了问题。我们推测,健康人在睁眼时通过视觉协助平衡,本体感觉平衡被抑制,而闭眼时本体感觉平衡能力恢复正常,因此摇摆幅度减小。本研究中,药物关期,PD 组闭眼状态下摇摆位移与健康对照组差异无统计学意义,说明 PD 患者的本体感觉能力未受损,而睁眼状态下前后摇摆位移明显减小,说明 PD 患者的视觉平衡感知能力减弱;药物开期,PD 组闭眼状态下左右摇摆位移增加,说明药物增强了 PD 患者的本体感觉能力,而在睁眼时位移与对照组差异无统计学意义,说明患者视觉平衡感知能力恢复。结论尚需要剔除平衡调节能力因素后验证。

综上所述,虽然 UPDRS-III 评分显示,多巴丝肼可以改善 PD 患者的平衡调节能力,但是平衡能力测试未能证实这一结果。H&Y 3 级 PD 患者可能存在视觉与体感平衡感觉信号整合异常。

参考文献

- [1] VAN WEGEN E E, VAN EMMERIK R E, RICCIO G E. Postural orientation: age-related changes in variability and time-to-boundary[J]. Hum Mov Sci, 2002, 21 (1): 61-84.
- [2] CORRIVEAU H, HÉBERT R, RAÏCHE M, et al. Postural stability in the elderly: empirical confirmation of a theoretical model[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2004, 39 (2): 163-177.
- [3] HORAK F B, DIMITROVA D, NUTT J G. Direction-specific postural instability in subjects with Parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 2005, 193 (2): 504-521.
- [4] HASS C J, WADDELL D E, FLEMING R P, et al. Gait initiation and dynamic balance control in Parkinson's disease[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86 (11): 2172-2176.
- [5] MAETZLER W, KLUCKEN J, HORNE M. A clinical view on the development of technology-based tools in managing Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016 31(9):1263-1271.
- [6] DI GIULIO I, ST GEORGE R J, KALLIOLIA E, et al.

- Maintaining balance against force perturbations: impaired mechanisms unresponsive to levodopa in Parkinson's disease [J]. *J Neurophysiol*, 2016,116(2):493-502.
- [7] Hughes A J, Daniel S E, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992,55(3):181-184.
- [8] WATANABE T, SAITO H, KOIKE E, et al. A preliminary test of measurement of joint angles and stride length with wireless inertial sensors for wearable gait evaluation system [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 2011: 975193.
- [9] GAGO M F, FERNANDES V, FERREIRA J, et al. Postural stability analysis with inertial measurement units in Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2014, 4 (1): 22-30.
- [10] MANCINI M, CARLSON-KUHTA P, ZAMPIERI C, et al. Postural sway as a marker of progression in Parkinson's disease: a pilot longitudinal study [J]. *Gait Posture*, 2012, 36 (3): 471-476.
- [11] MANCINI M, ROCCHI L, CHIARI L, et al. Effect of levodopa on limits of stability in Parkinson's disease [J]. *Gait Posture*, 2006,24(Suppl 1):S10-S11.
- [12] MANCINI M, ROCCHI L, HORAK F B, et al. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability [J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2008, 23(4): 450-458.
- [13] CURTZE C, NUTT J G, CARLSON-KUHTA P, et al. Levodopa is a double-edged sword for balance and gait in people with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015 ,30 (10):1361-1370.
- [14] HORAK F B, MANCINI M, CARLSON-KUHTA P, et al. Balance and gait represent independent domains of mobility in parkinson disease [J]. *Phys Ther*, 2016 ,96(9):1364-1371.
- [15] GAGO M F, FERNANDES V, FERREIRA J, et al. The effect of levodopa on postural stability evaluated by wearable inertial measurement units for idiopathic and vascular Parkinson's disease [J]. *Gait posture*, 2015, 41 (2): 459-464.
- [16] VAN DER KOOIJ H, VAN ASSELDONK E H, GEELEN J, et al. Detecting asymmetries in balance control with system identification: first experimental results from Parkinson patients [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2007, 114 (10): 1333-1337.

[本文编辑] 姬静芳

