

帕金森病患者非运动症状的研究进展

王新,于谭方 综述 王平 审校

青岛市市立医院东院区神经内一科,山东省青岛市 266071

摘要:帕金森病是以运动异常为特征的疾病,但其非运动症状却非常常见,这些症状包括精神行为异常、睡眠障碍、认知功能障碍、感觉异常、自主神经功能障碍等。它们发病率高,临床表现多样,病理机制复杂,诊断和临床评估困难,治疗难度大,严重影响帕金森病患者的生活质量,对照料者也有着极大的影响。但是帕金森病的非运动症状并没有被临床医生充分认识,临床上应该加强对其的认识和重视,使其评估常规化,争取早期诊断,早期干预,从而提高病人的生活质量。

关键词:帕金森病;非运动症状;抑郁;焦虑;睡眠障碍;认知功能障碍

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,它是一种以运动异常为特征的疾病,但是它的非运动症状却有着极高的发病率,甚至早于运动症状数年出现,严重影响患者的生活质量^[1]。这些症状包括精神行为异常、睡眠障碍、认知功能障碍、感觉异常、自主神经功能障碍等。本文就帕金森病非运动症状的最新研究进展做一综述,以提高临床上对其的重视,利于早期诊断和早期干预。

1 精神行为异常

1.1 帕金森病抑郁(depression in PD, dPD)

1.1.1 发病率和临床表现 大约30%~40%的PD病人有抑郁症状,其核心临床特征是情绪低落和快感缺失,其他的躯体症状包括食欲减退、失眠、体重下降、性欲减退、精神运动迟滞、记忆减退等与PD症状相重叠,增加了诊断的难度^[2,3]。

1.1.2 发病机制 帕金森病抑郁的病理生理机制非常复杂,可能包括多巴胺能、5-羟色胺能、去甲肾上腺素能等多种机制^[1,4]。此外,免疫介导和遗传学因素也可能参与其中^[5]。

1.1.3 诊断和评估 帕金森病抑郁的临床诊断率很低,最常用的诊断标准是第四版的精神性疾病诊断和统计手册(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV),但是会漏掉很多患者,因此美国国立神经病及中风研究所/国立精神卫生研究所(NINDS/NIMH)工作组在此基础上提出了下列的建议:①帕金森病抑郁的诊断应该在DSM的基础上;②亚临床的抑郁应该符合研究的

诊断标准;③应该指定评估的时间(“开期”或“关期”);④如果患者有认知功能的下降,应该由其他人提供信息;⑤快感缺乏是指愉快感的缺失,而不是兴趣的缺乏,以免与“淡漠”症状相混淆^[1]。此外,其他常用的量表还包括Hamilton抑郁量表(The Hamilton Depression Rating Scale)、Beck抑郁调查表(the Beck Depression Inventory)、以及Montgomery-Asberg抑郁评分表(the Montgomery-Asberg Depression Scale)、老年抑郁评分简表(The Geriatric Depression Scale-Short Form)等。

1.1.4 治疗 很多符合抑郁标准的病人并未得到治疗,或治疗不规范。首先,应该确定抑郁症状是否在“关期”单独发生,如果是,那么调整抗帕金森药物往往非常有效,否则,就应该评估症状的严重性,确定是否需要用抗抑郁药物进行治疗。有证据表明,阿米替林、去甲阿米替林、去甲丙咪嗪和西酞普兰在服药30 d后均能改善抑郁症状^[6,7]。此外,多巴胺受体激动剂普拉克索除了可以改善PD的运动症状外,还显示出抗抑郁的效果,被有些专家推荐为帕金森病抑郁的一线药物^[8]。

1.2 焦虑

1.2.1 发病率和临床表现 PD合并焦虑的发病率超过40%,最常见症状是惊恐发作,此外,还有广泛性焦虑、单纯恐怖和社交恐怖^[9]。焦虑与抑郁相比,承担了更多的生理和心理的压力,对患者的影响更大。

1.2.2 病因和发病机制 PD合并焦虑的发病机制不详,调查发现左侧运动症状的患者更易发生焦

收稿日期:2010-12-09;修回日期:2011-03-10

作者简介:王新(1974-),女,副主任医师,博士研究生,主要从事脑血管病和帕金森病的研究。

虑,提示可能与神经生物学物质有关。

1.2.3 诊断和评估 Beck 自评焦虑量表 (self-administered Beck Anxiety Inventory, BAI) 可用来区分焦虑与抑郁, Spielberger 焦虑调查表 (The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory) 也可以有效的鉴别焦虑,但更复杂一些。

1.2.4 治疗 行为调整治疗对一些病人是有效的,然而往往还需加用药物。选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SS-RI) 是目前最常用的 PD 抗焦虑药物,但其疗效并未得到证实。苯二氮草类药物要慎用,可考虑用于较严重的患者,但要注意其副作用,如镇静、认知功能下降、平衡障碍、跌倒等。丁螺环酮对焦虑有轻到中度的疗效,而且可以改善运动障碍,但是有可能加重帕金森症状,并没有常规应用于临床。另外,也有研究证实帕罗西汀、依他普仑和文拉法辛对 PD 合并焦虑有一定疗效^[10]。

1.3 精神症状

1.3.1 发病率和临床表现 根据标准的不同,精神症状在 PD 患者中的发病率也各异,社区中的发病率约为 15% ~ 20%^[11],主要表现为思维紊乱(妄想)、感觉错乱(幻觉)和生动的梦境,其中幻觉最常见^[12],包括人物(认识或不认识)、动物或物体。

1.3.2 病因和发病机制 PD 的精神症状是由内因和外因共同作用的一个复杂的结果,多巴胺药物和多巴受体激动剂可以引起幻觉,而其他的因素可能起着更重要的作用,如痴呆、视空间障碍、高龄、疾病严重程度等。影像学发现胆碱能缺失和颞叶的 Lewy 小体与 PD 的精神症状有关,由物理或化学因素导致的视觉通路的异常兴奋也与之有关^[13]。

1.3.3 诊断和评估 帕金森病统一量表的第 1 部分可以用来评估 PD 的精神症状,但较笼统,其他的特异性量表包括帕金森精神病等级量表 (Parkinson Psychosis Rating Scale) 等。

1.3.4 治疗 ①非药物治疗:心理教育(如告知和指导真相)、认知训练(如分散注意力或重新指导注意力)、环境干预(如提高灯光的亮度,视觉帮助)是有效的。另外,积极寻找其他病因也很重要,如疼痛、感染、脱水、代谢紊乱、感觉缺失、调整药物等。②药物治疗:药物治疗主要是平衡多巴胺能药物(会加重精神症状)和抗精神病药物(会加重帕金森症状)的应用。减少抗帕金森病药物的

剂量或种类往往能够减轻精神症状,根据专家建议,首先应该撤掉抗胆碱能药物,其次是司来吉兰、金刚烷胺、多巴受体激动剂、儿茶酚邻位甲基转移酶 (COMT) 抑制剂,最后是控释左旋多巴和短效左旋多巴。如果撤药或减药加重了运动症状,或者精神症状持续出现,就应该考虑加用抗精神病药物。推荐的药物包括喹硫平和氯氮平。氯氮平可以改善幻觉,而不会加重运动症状,但可引起粒细胞减少症,需要监测血液;喹硫平轻度加重运动症状,但因比较安全,被有些专家推荐为首选药物。其他的抗精神病药物如利培酮和奥氮平很少应用,因为疗效较差,且副作用明显^[14]。

1.4 强迫性障碍

强迫性障碍 (obsessive compulsive disorder, OCD) 是一种反复的、刻板的、没有目的的动作,目前 PD 和 OCD 的关系尚存在争议,PD 合并 OCD 者大约占 1.4%,而在应用大剂量多巴胺药物的患者中可达 14%,其中多巴胺激动剂与之关系更明显。其他的有关因素包括起病年龄轻、冲动性格、生活质量差等。发病机制考虑与多巴胺失调综合征 (dopamine dysregulation syndrome, DDS) 及皮质的冲动控制障碍有关。大多数 PD 合并 OCD 的患者临床症状并不重,不需要药物干预;如果与治疗药物有关,那么应该减量或撤除。

1.5 淡漠和疲乏

淡漠在 PD 中的发生率为 16% ~ 42%^[15],疲乏为 42% 左右^[16]。淡漠与抑郁和白天过度睡眠很难区分。它们的病理生理机制并不完全清楚,可能与基底节的病理改变和额叶-皮质下连接的障碍有关^[17]。另外,线粒体功能障碍,或由于肌强直和神经炎性机制导致的代谢率的升高可能也是疲乏的原因^[18]。有报道哌甲酯对二者治疗有效^[19],但还需更多的研究。

2 睡眠障碍

2.1 发病率和临床表现

约 80% ~ 90% 的 PD 患者有某种程度的睡眠障碍,而且往往早于运动症状出现。除片段睡眠、生动的梦境、梦魇、夜惊和白天睡眠增多等非特异性的症状外,也有 PD 特异性的睡眠障碍如不宁腿综合征 (restless leg syndrome, RLS)、周期性肢体活动、夜间动作减少、不完全的肌阵挛和阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)。

2.2 病因和发病机制

睡眠障碍由多种原因引起,包括脑干睡眠调节中枢的退行性变、丘脑-皮质通路的退行性变、药物的原因、PD 症状如运动异常、抑郁、焦虑、尿失禁等均可影响睡眠。

2.3 评估和诊断

评估工具包括 Epworth 睡眠量表 (the Epworth Sleepiness Scale, ESS)、SCOPA 睡眠量表 (Scales for Outcomes in Parkinson's disease-Sleep, SCOPA-SLEEP)、帕金森病睡眠量表 (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS) 和多导睡眠图检查 (polysomnography, PSG), 其中最客观的评价方法是 PSG。

2.4 治疗

睡眠保健是最基本的措施,药物治疗方面,氯硝西泮可以帮助病人睡眠,持续正压通气 (continuous positive airway pressure) 对于 OSA 患者而言有效,抗抑郁药物具有镇静作用,最好用于合并抑郁或焦虑的病人,对于夜尿增多的病人可应用小剂量的阿米替林。另外,下丘脑核的深部脑刺激 (deep brain stimulation of the subthalamic nucleus, DBS-STN) 可以减轻运动症状,从而改善睡眠质量^[20]。

3 认知功能障碍和痴呆

3.1 发病率和临床表现

PD 合并痴呆 (Parkinson's disease dementia, PDD) 的发病率约为 28% ~ 44%^[21],危险因素包括高龄、起病晚、病程长、变异型 PD、严重的运动症状、抑郁、精神症状和非典型的神经系统体征^[22]。早期的 PD 病人就发现存在不同领域的认知功能障碍 (执行功能、处理速度、注意力、记忆力、视空间功能等),其中执行功能异常是最常见的认知障碍。另外,记忆困难也很常见,与 Alzheimer 病 (Alzheimer's disease, AD) 相比,自由回忆比记忆储存更易受影响^[23]。

3.2 病因和发病机制

尸检发现除了经典的黑质致密部和蓝斑出现 Lewy 小体的聚集外,其他部位,包括皮质、迷走神经背核、网状结构的核团和脊核、前脑基底部、丘脑的一些核团以及杏仁核等也存在不同程度的退行性病变。痴呆可能和皮质的改变有关。

3.3 诊断和评估

2007 年,运动障碍性协会 (the Movement Disorders Society) 制订了 PDD 的诊断标准,共有两个版本,一个是适合临床应用的简易版,另一个是适合

临床研究的更详细的版本^[24]。MoCA 量表 (the Montreal Cognitive Assessment) 可用来检测早期的轻度痴呆,此外,推荐的量表还有 Hopkins 语言学习试验 (修订版) (The Hopkins Verbal Learning Test-Revised)、画钟试验 (The Clock Drawing Test, CDT) 等。

3.4 治疗

2006 年发表了一些有关 PDD 的治疗指南和建议^[14],总的治疗原则,一是建议间断应用影响认知功能的药物,如抗胆碱能药和金刚烷胺,二是加用胆碱酯酶抑制剂,如利凡斯的明 (A 级推荐) 和多奈哌齐 (C 级推荐)。

4 感觉症状

4.1 疼痛

是一种弥漫性疼痛感,经常被描述为“麻木性”、“刺痛”等,常见的症状包括肢体感觉异常、躯干疼痛、三叉神经样痛、阴道或会阴疼痛等。一般无需特殊处理。

4.2 嗅觉

嗅觉减弱因早于运动症状出现,现已作为运动症状的一个预测因素^[25],并成为 PD 早期诊断的指标之一,一般也无需特殊治疗。

5 自主神经功能障碍

5.1 体位性低血压

大约一半的患者有体位性低血压,这与疾病本身和药物的副作用均有关。如果患者有明显的体位性低血压,多巴胺激动剂和金刚烷胺就要慎用。治疗包括增加液体入量、高盐饮食、弹力袜、氟氢可的松、吡啶斯的明以及 α -1 受体激动剂米多君。

5.2 胃肠道症状和泌尿系症状

吞咽困难、流涎、恶心和便秘是较常见的胃肠道症状,便秘甚至可达到 50%。吞咽困难者可加强吞咽功能训练,流涎者可考虑肉毒毒素注射治疗,便秘者注意调整液体和饮食结构,加强运动,服用缓泻药等。泌尿系症状包括夜尿增多、尿频、尿急,临床上以行为治疗为主,也可应用抗膀胱痉挛剂。

综上所述,PD 的非运动症状非常常见,但是并没有被临床医生充分认识。因为它们对运动症状和病人的生活质量及照料者都有着极大的影响,所以临床上应该常规评价这些症状,并且给予规范治疗。今后的研究应该集中在阐明其病理生理机制和探索治疗策略上。

参 考 文 献

- [1] Kummer A, Teixeira AL. Neuropsychiatry of Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2009, 67(3-B): 930-939.
- [2] Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(10): 1088-1092.
- [3] Reijnders JS, Ehlert U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 183-189.
- [4] Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2720-2728.
- [5] Arabia G, Grossardt BR, Geda YE, et al. Increased risk of depressive and anxiety disorders in relative of patients with Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(12): 1385-1392.
- [6] Menza M, Defronzo Dobkin R, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*, 2009, 72(10): 886-892.
- [7] Devos D, Dujardin K, Poirot I, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 850-857.
- [8] Kano O, Ikeda K, Kiyozuka T, et al. Beneficial effect of pramipexole for motor function and depression in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(4): 707-710.
- [9] Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Frequency of psychiatric disorders in young-onset Parkinson's disease does not differ from typical-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(2): 153-155.
- [10] 杨军, 艾清龙. 帕金森病非运动症状的特点与处理. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(1): 66-70.
- [11] Soulas T, Gurruchaga JM, Palfi S, et al. Attempted and completed suicides after subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(8): 952-954.
- [12] Kiziltan G, Ozekmekci S, Ertan S, et al. Relationship between age and subtypes of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2007, 254(4): 448-452.
- [13] Onofrij M, Thomas A, Bonanni L. New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease: phenomenology and possible origins. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7(12): 1731-1750.
- [14] Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2006, 66(7): 996-1002.
- [15] Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, et al. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(4): 259-299.
- [16] Friedman JH, Brown RG, Comella C, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*, 2007, 22(3): 297-308.
- [17] Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22(6): 778-784.
- [18] Hagell P, Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(5): 489-492.
- [19] Mendonca DA, Menezes K, Jog MS. Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Mov Disord*, 2007, 22(14): 2070-2076.
- [20] 胡喜庆, 张本恕. 帕金森病患者睡眠障碍的临床分析. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(3): 201-205.
- [21] Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurol*, 2008, 70(13): 1017-1022.
- [22] Kummer A, Harsányi E, Dias FMV, et al. Depression impairs executive functioning in Parkinson's disease patients with low educational level. *Cogn Behav Neurol*, 2009, 22(3): 167-172.
- [23] Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*, 2007, 22(16): 2314-2324.
- [24] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1689-1707.
- [25] Haehner A, Hummel T, Hummel C, et al. Olfactory loss may be the first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22(6): 839-842.