

锥体外系疾病自主神经功能障碍的治疗研究进展

王艳, 齐馨馨 综述 文薇, 艾青龙 审校

昆明医科大学第一附属医院神经内科, 云南省昆明市 650032

摘要: 锥体外系疾病通常被视为运动障碍性疾病, 但患者的行为异常、自主神经功能障碍、睡眠障碍及感觉异常等非运动症状也经常出现。其中, 自主神经功能障碍涉及心血管、消化、泌尿生殖及排汗等系统, 与运动症状相比, 自主神经功能障碍对患者生活质量的影响可能更大, 越来越受到人们的关注。因此, 准确识别并及早干预能使患者明显受益。

关键词: 锥体外系疾病; 帕金森病; 多系统萎缩; 自主神经功能障碍

锥体外系疾病又称“运动障碍疾病 (movement disorders)”, 是一组常见的神经系统疾病, 主要是因基底节病变或功能异常所引起。锥体外系疾病被分为肌张力增高 - 运动减少和肌张力减低 - 运动增多两大症候群, 帕金森病 (parkinson's disease, PD) 和亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 分别是它们的典型代表, 其中 PD 是锥体外系疾病中最受关注的疾病。非典型性帕金森综合征最常见的类型包括多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 和路易体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB)。

通常认为, 锥体外系疾病是以运动异常为特征的一组疾病, 但其非运动症状也相当常见, 这些症状包括精神行为异常、自主神经功能障碍、睡眠障碍、认知功能障碍、感觉异常等^[1,4]。非运动症状常常未受到临床医生的充分认识、正规评估及早期处理, 甚至被误诊, 因此, 识别和处理非运动症状也是治疗锥体外系疾病的一个重要组成部分。近年来对锥体外系疾病的非运动症状的研究越来越重视, 其中一个主要内容就是对锥体外系疾病患者伴发的自主神经功能障碍的研究, 本文对此作一综述, 以提高临床上对其的重视, 利于早期干预。

1 自主神经功能障碍的发生率

由于研究的群体及方法学不同, 锥体外系疾病自主神经功能障碍的发生率差异较大, 如 PD 患者自主神经功能障碍发生率的范围在 14% ~ 80% 之间^[5]。约 74% 的多系统萎缩患者有不同程度的自

主神经功能障碍, 有时甚至是 MSA 的唯一表现^[4,6]。自主神经功能障碍出现的几率随着疾病的进展而增加, 并使患者的生活质量、对症状的主观感受及对疾病的治疗受到影响^[5]。

2 病理生理机制

目前认为, 自主神经功能障碍的主要原因为神经系统内不同部位的神经元大量丢失及 Lewy 体形成。Braak 等^[7]发现, PD 患者在出现运动症状及黑质的特征性组织病理学改变之前, 迷走神经背核及脑干内其他自主神经中枢已经受损。有的学者将 PD 归于神经变性疾病的范畴, 因而将自主神经功能障碍视为神经变性过程累及自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 所致, 同时, 神经变性也可首先发生于 ANS。

自主神经功能障碍除了作为 PD 症状的组成部分之外, 它也可能是治疗 PD 的药物所产生的不良反应; 或可能是另一种疾病 (如 MSA) 的一种指征 (如果较运动障碍出现早且症状明显); 还可能是其他潜在的系统性疾病 (如糖尿病) 引起的 ANS 功能异常^[3]。

MSA 是一组累及锥体外系、锥体系、小脑和自主神经系统等多部位的神经变性疾病, 以神经元缺失、星形胶质细胞增生和少突胶质细胞包涵体 (主要成分为 α -突触核蛋白) 为病理学特征。自主神经功能障碍在 MSA 的临床表现中占重要地位。一般来说, MSA 的自主神经功能障碍所涉及的自主神经领域较 PD 多, 在程度上也比 PD 明显, 尤其是吸气性喘鸣^[8]。

目前, 自主神经功能障碍在进行性核上性麻痹

收稿日期: 2011-10-31; 修回日期: 2012-03-29

作者简介: 王艳 (1986-), 女, 硕士研究生, 研究方向为神经病学。

通讯作者: 文薇 (1964-), 女, 副教授, 副主任医师, 主要从事脑血管病和锥体外系疾病的研究。E-mail: wmywy@126.com。

(progressive supranuclear palsy, PSP) 患者中所起的作用尚不明确^[9]。

肌张力障碍的患者可以出现自主神经功能障碍的症状,如口干、视力模糊、出汗减少、便秘和尿潴留,由于未使用肉毒毒素治疗的患者很少出现上述症状,故认为肌张力障碍患者的自主神经功能障碍可能是肉毒毒素治疗的一种不良反应^[10]。

3 心血管系统方面的症状

3.1 直立性低血压

直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)是心血管系统自主神经功能障碍最常见的症状。约50%的晚期PD患者和大多数MSA患者都诉有OH,通常表现为站立时头昏、头晕、恶心或疼痛^[5,11]。OH是由支配心血管系统靶器官的交感去甲肾上腺素能神经的功能障碍引起。PD患者常在餐后30~50 min发生餐后低血压,而应激诱发的低血压常在体育锻炼后出现。

主动或被动(60°倾斜台)直立位诱发试验时进行心血管描记记录可以做出OH的诊断。OH的定义为由卧位变为立位后3 min内收缩压下降 ≥ 20 mmHg和舒张压下降 ≥ 10 mmHg,但从临床的实际角度看,无症状性OH(体位改变时患者未出现任何症状)和症状性OH(体位改变时患者出现头昏、无力、恶心、疼痛或视觉障碍)之间的鉴别似乎更实用。Robertson建议将“站立时间(standing time)”作为一个实用的临床诊断参数^[12],“站立时间”即从站起到OH症状出现的时间。根据Robertson的建议,站立时间 < 30 s出现症状表明存在严重的自主神经功能障碍,而站立时间 > 1 min出现症状通常不会影响正常的生活。诸多因素如高温、进食、饮酒、运动、某些药物(如血管扩张剂)以及引起胸腔内压升高的动作(如排便、咳嗽)均可使无症状性OH加重^[5]。

OH是一种的慢性衰竭性疾病,治疗困难,故以改善体位性症状、延长“站立时间”为治疗目标,而非达到站立时血压正常,因为这会引起卧位高血压。治疗的主要措施为增加血容量,减少静脉淤滞,增强血管收缩,同时最大程度地降低卧位高血压的风险^[13]。

药物和非药物治疗的联合应用被证明有效。对症状较轻的患者,非药物治疗效果显著且易于操作。若患者主要表现为餐后低血压,可通过少量多次进食低碳水化合物饮食(可减少餐后内脏血液分流)来减轻餐后低血压;若OH为药物(如心血管

药物、精神药物、司来吉兰等)引起的低血容量所致,可以通过调整药物剂量或停药来纠正;若OH由卧床时间过长引起,可通过增加每日站立次数或抬高床头10~20°或10 cm来改善,床头抬高可减轻夜间高血压及减少夜尿。对于易感人群,应避免快速的坐下或站起以及长时间的站立。使用腹带和穿齐腰的合体弹力袜可减轻远端肢体的静脉淤血。此外,维持足够的血容量很重要,患者每日应至少饮水1.25~2.5 L(年龄大者可减量),摄入食盐10~20 g^[13]。

症状较重或上述措施效果不佳的患者,则需要药物治疗^[13]。盐酸米多君(midodrine)被认为是治疗OH的一线药物,它选择性兴奋外周 $\alpha 1$ 受体,增加周围血管阻力,促进肢体血液回流,提高直立位时血压。与氟氢化可的松(fludrocortisone)联用可防止血压骤降。氟氢化可的松可减轻OH,但会加重卧位高血压,还可能增加心力衰竭的风险(尤其是有明确心脏病史者)。长期使用可以引起低钾血症,因此需要补钾。溴吡斯的明通过增加交感神经节的递质水平,可以改善OH而不加重卧位高血压。因其升压效果有限,故适用于轻-中度OH患者。此外,尚可使用多巴胺激动剂缓释片,如罗匹尼罗(ropinirole)缓释片。

3.2 卧位高血压

卧位高血压(supine hypertension)是慢性自主神经功能衰竭的一种常见表现。卧位高血压可与OH并在。有作者发现,与无OH的PD及MSA患者相比,有OH的患者在卧位休息时平均动脉压更高^[5]。卧位高血压与心脏迷走神经压力反射效应的减弱有关,心脏迷走神经压力反射效应减弱在锥体外系疾病的患者很常见^[14]。患者血浆中的去甲肾上腺素水平也较低,提示压力机制受到损害,而与交感神经系统无关。Schmidt等^[15]发现,PD及MSA患者24 h血压改变(包括夜间“杓形”血压的消失)的发生率较高,表明OH、卧位高血压及24 h血压变化的情况之间有正相关性。

治疗OH时,必须考虑到卧位高血压^[16]。降压药物宜在下午5时后服用。另外,患者夜间采取一些简单措施可能有效,如将床头抬高6~9 in,但大多数患者需药物治疗。硝酸甘油贴膜(0.1~0.2 mg/h)或口服硝苯地平(30 mg)证明有效。胍屈嗪(hydralazine)及米诺地尔(minoxidil)疗效较差,但也可用于某些特定的患者。一个关键的治疗

概念是,这类患者对降压药物的敏感性增高,故需要按照个体化原则对药物剂量进行仔细的调整。对于尚有残余交感神经张力的患者(如MSA患者),中枢性交感神经阻滞剂(如可乐定)可作为一种备选药物。重复监测24小时动态血压对评估治疗效果的意义重大,因此推荐常规进行。

4 消化系统方面的症状

4.1 吞咽困难

大部分锥体外系疾病患者可出现吞咽困难,但常常未被认识到,尤其是存在影像学异常时^[5]。吞咽困难的影响是心理性的(焦虑、食物选择的减少和社会隔绝),又是生理性的(误吸危险、前屈姿势,肺炎致死的危险)。

吞咽困难没有满意的治疗,多巴胺激动剂和左旋多巴可以缓解部分症状及放射学证实的吞咽异常。抗胆碱药物可用来减少吞咽困难患者的唾液分泌,但可能引起一些潜在的不良反应,如便秘、尿潴留、记忆障碍甚至出现幻觉。对部分患者,舌下含服阿托品是一种简单而廉价的治疗。哌仑西平(gastrozepin)也可用来治疗流涎,推荐剂量为50 mg,每天两次。唾液腺内注射肉毒毒素尽管有良好的疗效,但因其存在口干、注射失误、肌无力等可能的并发症而未被应用于临床。从经验来看,言语治疗、物理锻炼(嚼口香糖来增加吞咽的次数)和最大程度改善运动功能的药物治疗也可能起着重要的治疗作用^[17]。有关吞咽困难的其他非药物干预如膳食替代、改善食物粘稠度等的研究很少^[18]。

4.2 胃动力障碍

胃动力障碍(胃排空延迟)可以引起饱食感、厌食、腹胀以及恶心呕吐。据文献报道,70%的PD患者存在胃动力障碍^[5]。越来越多的证据表明,胃肠道症状主要反映在神经变性过程中支配消化道的神经传导束的直接受累(自主神经丛内的Lewy体形成、自主神经元的丢失)。胃动力障碍的治疗很重要,这不仅因为该症状本身需要治疗,而且还因为它可能影响药物的吸收而使运动症状更加突出,在一定程度上诱发PD的开关现象。拟多巴胺能药物(dopamine-mimetic agents)可以抑制胃的排空,从而加剧胃动力障碍。

非药物治疗包括少量多次进食低脂肪饮食^[19]。胃轻瘫(gastroparesis)患者,停用抗胆碱能药物可能获益。红霉素(静脉使用)是最强效的胃动力药,

因此,可作为严重胃轻瘫住院患者的初始治疗^[5]。但由于其可能会引起腹部的痛性痉挛、恶心、延缓小肠的传送以及它的抗菌作用,故应用受到一定的限制。多潘立酮(domperidone)有止吐及促进胃肠动力的作用,且由于不能透过血脑屏障,中枢神经系统的反应并不常见。多潘立酮的促胃肠动力效应与甲氧氯普胺(metoclopramide)几乎相等。多潘立酮可加速胃的排空,促进左旋多巴在小肠的重吸收,从而升高左旋多巴的血药浓度,可作为左旋多巴治疗的辅助用药来减轻恶心呕吐等副作用^[20]。对于小部分患者,胃造瘘术或空肠造瘘术后饲管的植入可能是必须的,这有助于多巴胺类药物的使用及摄取足够的营养。

4.3 肠道功能障碍/便秘

结肠动力障碍(colonic dysmotility)引起的便秘或肠蠕动频率的减少是PD患者最常见的问题之一,甚至在诊断之前就会出现^[21]。便秘与结肠传送时间的延长密切相关。便秘可引起巨结肠、假性梗阻、肠扭转、肠梗阻及穿孔。结肠传送时间延长的病理生理学可能包括中枢性自主神经中枢(如Barrington核)的功能障碍以及肠肌层和粘膜下的周围性自主神经丛的改变^[5]。

慢传送型便秘的治疗相当困难。首先,推荐增加膳食纤维及水分的摄取。如果饮食治疗不能有效缓解症状,可使用乳果糖或山梨醇等渗透性泻药。对于PD患者的便秘,定时小剂量使用聚乙二醇(polyethylene glycol)电解质平衡液被认为是安全有效的^[22]。患者会经常自行使用有效但具有刺激性的泻药,如含番泻叶的化合物,但此类药物可能损伤肠肌层中的神经丛,不推荐每日服用。促胃肠动力药在便秘治疗中的价值尚不明确^[22]。停用抗胆碱药物可以增加肠道活动。加强体育锻炼对便秘也有帮助。

4.4 肛门直肠功能障碍

肛门直肠功能障碍是锥体外系疾病患者肠道功能障碍最普遍的症状,以排便时过度用力伴不完全排空感和疼痛为特点^[23]。正常情况下,直肠压力增加,肛门压力降低,从而产生排便。65%的PD患者存在直肠压力和肛门压力均增加的情况。由于常用的泻药不能改善肛门直肠肌肉的协调性,且常会使症状加重,这使得排便障碍的治疗变得复杂。泻药可使粪便提早到达直肠,增加了在直肠的潴留时间,使水分被重吸收,便秘加重。多巴胺能

药物及阿扑吗啡注射剂可以改善肛肠的功能,但疗效因人而异。耻骨直肠肌内注射肉毒毒素对治疗出口梗阻型直肠功能障碍有效。行为治疗方法,如排便训练、生物反馈技术可有效治疗出口梗阻型便秘。

5 泌尿系统方面的症状

高达93%的PD患者存在泌尿生殖系统的功能障碍,以尿频、尿急、急迫性尿失禁为主要症状^[24]。尿频会严重地影响夜间睡眠及生活质量。泌尿生殖系统功能障碍可以是药物的一种反应,也可以是独立于锥体外系疾病的原发性神经变性疾病的一种表现。与PD患者一样,MSA患者早期就可能出现泌尿症状及勃起功能障碍。下尿路感染是MSA患者发病和死亡的主要原因。50%以上的患者经历过复发感染,有相当一部分患者(约25%)死于随之而来的并发症^[5]。

泌尿生殖系统的症状通常是在中枢性和周围性神经异常的基础上出现,而这些异常又与先前的局部病理改变(如良性前列腺增生、会阴部松弛)重叠在一起。故将泌尿生殖系统的自主神经功能障碍误诊为良性前列腺增生的情况并不少见,这增加了不必要手术的风险^[5]。神经科医生应与泌尿科医生联合进行治疗,主要目标是控制排尿和避免尿失禁。存在泌尿生殖系统症状的帕金森综合征患者应行药物治疗,而非手术治疗。

6 排汗系统

排汗由下丘脑视交叉前的排汗中枢发出的交感神经束来控制,通过体表调节体温的汗腺来实现。长期以来,一直有锥体外系疾病患者排汗异常的报道,包括少汗、多汗以及无汗症。与PD患者相比,无汗症在MSA患者中更为常见。排汗异常随着运动功能的衰退而逐渐加重。少汗在下肢最常见,而上部躯体、颈部及面部则常见多汗^[25]。头颈部的多汗可能是身体其他部位排汗功能受损的一种代偿性反应,不需特殊治疗。PD多汗的发生可能呈阵发性,可以通过优化多巴胺能治疗而得到改善^[26]。优化多巴胺能治疗是在原治疗的基础上添加辅助药物来获得,添加药物可以是第二种多巴胺激动剂,COMT抑制剂或 β 受体阻滞剂(普萘洛尔),或者通过缩短左旋多巴剂量的间距来实现。应用抗胆碱药物如哌仑西平(50 mg,每天两次)或鼠尾草萃液(每天3~4次)可有效地治疗多汗。对极少数局部多汗的患者,可以在局部使用外用铝

剂或肉毒毒素注射。

7 结语

综上所述,锥体外系疾病常常累及自主神经系统,且临床表现各异,病理机制复杂。早在1913年,Lewy就做出了这样的描述:“锥体外系疾病临床表现的内在主要特征肯定是由我们所不了解的其他非运动系统所产生的”。自主神经功能障碍对运动症状以及患者的生活质量有重大影响,因此,对于那些经常被忽视的自主神经症状,临床上应给予常规的以及规范的诊断及治疗^[5]。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary Parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol*,2010,257(1):5-14.
- [3] Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*,2007,13(6):323-332.
- [4] Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol*,2011,7(5):295-298.
- [5] Ziemssen T, Fuchs G, Greulich W, et al. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *J Neurol*,2011,258(Suppl 2):S339-S345.
- [6] Schmidt C, Herting B, Prieur S, et al. Autonomic dysfunction in different subtypes of multiple systems atrophy. *Mov Disord*,2008,23(12):1766-1772.
- [7] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*,2004,318(1):121-134.
- [8] Reimann M, Schmidt C, Herting B, et al. Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm*,2010,117(1):69-76.
- [9] Schmidt C, Herting B, Prieur S, et al. Autonomic dysfunction in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*,2008,23(14):2083-2089.
- [10] Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, et al. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Movement Disorders*,2011,26(7):1206-1217.
- [11] Traon APL, Amarengo G, Duerr S, et al. The movement disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord*,2011,26(11):1985-1992.
- [12] Robertson D. The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension. *Clin Auton Res*,18(Suppl1):S2-S7.

- [13] Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleveland Clin J Med*, 2010, 77(5): 298-306.
- [14] Friedrich C, Rudiger H, Schmidt C, et al. Baroreflex sensitivity and power spectral analysis during autonomic testing in different extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*, 2010, 25(3): 315-324.
- [15] Schmidt C, Herting B, Prieur S, et al. Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes. *Mov Disord*, 2009, 24(14): 2136-2142.
- [16] Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2006, 8(2): 105-109.
- [17] Logemann JA, Gensler G, Robbins J, et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease. *J Speech Lang Hear Res*, 2008, 51(1): 173-183.
- [18] Baijens LW, Speyer R. Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review. *Dysphagia*, 2009, 24(1): 91-102.
- [19] FriedenberG FK, Parkman HP. Advances in the management of gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2007, 10(4): 283-293.
- [20] Lertxundi U, Peral J, Mora O, et al. Antidopaminergic therapy for managing comorbidities in patients with Parkinson's disease. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, 65(5): 414-419.
- [21] Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2008, 115(3): 443-460.
- [22] Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, et al. Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord*, 2007, 22(9): 1239-1244.
- [23] Stocchi F, Badiali D, Vaccal L, et al. Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000, 15(1): 71-76.
- [24] Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2003, 24(Suppl1): S32-S34.
- [25] Jain S. Multi-organ autonomic dysfunction in Parkinson disease. *Parkinsonism Related Disord*, 2011, 17(2): 77-83.
- [26] Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18(12): 1459-1463.

多发性硬化诊断标准现状与进展

朱银伟 综述 徐俊 审校

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029

摘要: 2010年爱尔兰都柏林国际多发性硬化(MS)诊断会议推出最新MS诊断标准, 主要修订为: 规定在2~4个MS相关特征性部位(靠近皮质部位、脑室周围、幕下和脊髓)中每个至少存在1个T₂相病灶可以提示病变存在空间多发性, 与首次发病期MRI比较出现新的T₂相病灶可以提示病变存在时间多发性; 进一步探讨脑脊液检查的诊断价值, 并将新研究结果整合进去; 进一步简化原发性进行性MS(PPMS)的诊断流程; 对该标准在不同人群中的应用进行详细说明。

关键词: 多发性硬化; 诊断标准; 进展

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是目前最常见导致青年残疾的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。半个世纪来, 随着MRI扫描与分析技术、生物标志物检查方法的进步, MS的诊断标准在不断更

新和完善。2010年爱尔兰都柏林国际MS诊断会议对现行McDonald标准进行了修订, 推出了最新MS诊断标准, 力图解决原标准操作复杂、难以推广的不足^[1,2]。本文将对MS诊断标准的进展与最新

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK2009049)

收稿日期: 2011-09-15; 修回日期: 2012-01-11

作者简介: 朱银伟(1986-), 男, 在读硕士, 主要从事神经变性疾病的研究。

通讯作者: 徐俊(1973-), 男, 博士, 副教授, 主要从事老年痴呆及记忆障碍相关疾病的研究。Email: neurojun@126.com。